

Эффективность бевацизумаба в лечении радионекроза головного мозга

О. В. Абсаямова, к.м.н., зав. дневным стационаром, с.н.с.¹

Г. Л. Кобяков, д.м.н., в.н.с., врач 7-го нейрохирургического отделения (глиальные опухоли)¹

С. Л. Гуторов, д.м.н., в.н.с. отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей²

Е. Р. Ветлова, к.м.н., с.н.с., врач отделения радиотерапии и радиохирургии¹

С. В. Золотова, к.м.н., с.н.с., врач отделения радиотерапии и радиохирургии¹

Н. В. Арутюнов, к.м.н., врач-рентгенолог⁴

М. В. Иноземцева, врач дневного стационара¹

Н. Г. Кобяков, студент IV курса, факультет фундаментальной медицины³

¹ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н. Н. Бурденко» Минздрава России, г. Москва

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва

³ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова», г. Москва

⁴ООО «Рэмси Диагностика Рус», г. Санкт-Петербург

Bevacizumab efficacy in treatment of brain radiation necrosis

O. V. Absalyamova, G. L. Kobiakov, S. L. Gutorov, E. R. Vetlova, S. V. Zolotova, N. V. Arutyunov, M. V. Inozemtseva, N. G. Kobiakov

National Medical Research Centre for Neurosurgery n.a. N. N. Burdenko, Moscow; National Medical Research Centre of Oncology n.a. N. N. Blokhin, Moscow; Moscow State University n.a. M. V. Lomonosov, Moscow; Ramsay Diagnostics Rus, St. Petersburg; Russia

Резюме

Лучевая терапия (ЛТ) играет важную роль в лечении первичных и вторичных опухолевых поражений ЦНС, а также некоторых неопухолевых заболеваний (артериовенозные мальформации, невралгия тройничного нерва). Лучевой некроз (ЛН) является частым осложнением ЛТ. До недавнего времени основным методом лечения ЛН являлась терапия кортикостероидными препаратами. Механизм формирования ЛН четко не определен, однако достоверно показано, что сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) имеет существенное значение в его развитии. Ряд исследований показали эффективность бевацизумаба как анти-VEGF-агента в лечении ЛН. В обзоре рассматриваются вопросы патогенеза, диагностики и терапии ЛН.

Ключевые слова: метастатические и первичные опухоли головного мозга, лучевая терапия, бевацизумаб.

Summary

Radiation therapy (RT) plays an important role in treatment of primary and metastatic CNS tumors and some non-neoplastic conditions (arteriovenous malformations, trigeminal neuralgia). Radiation necrosis (RN) is a common adverse effect of RT. Until recently steroid therapy was used as a main treatment regimen for RN. Mechanisms of RN development are not clear; however, it was shown that vascular endothelial growth factor (VEGF) plays a critical role in its formation. A number of surveys showed efficacy of bevacizumab as an anti-VEGF agent in treatment of RN. Radiation necrosis pathogenesis, diagnostics and treatment are summarized in this review.

Key words: metastatic and primary brain tumors, radiation therapy, bevacizumab.

Введение

Успехи современной комплексной терапии первичных и метастатических опухолей центральной нервной системы значительно увеличили выживаемость больных, что в свою очередь привело к возрастанию частоты выявления осложнений проведенного лечения. Стереотаксическая лучевая терапия является одним из основных методов лечебного воздействия при опухолевом поражении головного мозга, а также ряда неопухолевых заболеваний ЦНС (например, артериовенозные мальформации, невралгия тройничного нерва). Известные риски повреждения ткани головного моз-

га, как следствия лучевой терапии, и увеличение продолжительности жизни больных в целом актуализируют проблему диагностики, лечения и в идеале предотвращения отсроченных осложнений облучения.

Современные методики лучевой терапии (ЛТ) позволяют подводить большие дозы ионизирующей радиации на область опухоли, достигая хорошего уровня контроля ее роста. Однако применение высоких доз облучения в ряде случаев осложняется развитием лучевого некроза (ЛН) в зоне воздействия. ЛН наблюдается как при лучевой терапии первичных или метастатических опухолей мозга,

так и при облучении внемозговых опухолей (придаточных пазух, глазницы, основания черепа).

В данном обзоре рассматриваются вопросы патогенеза, диагностики и лечения ЛН.

Что такое лучевой некроз?

В зависимости от сроков возникновения различают острые, ранние отсроченные и поздние реакции мозга на облучение [7]. Острые и отсроченные обычно имеют транзиторный характер и чаще всего разрешаются спонтанно или на фоне терапии кортикостероидными препаратами. При МРТ они проявляются в виде

гиперинтенсивного сигнала на T2ВИ, согласующегося с вазогенным отеком и демиелинизацией.

Позднее лучевое повреждение, наиболее частой формой которого является ЛН, развивается спустя несколько месяцев и даже лет после ЛТ и может иметь прогрессирующее течение и необратимый характер.

Судя по представленным в научной литературе данным, ЛН развивается в сроки от 3 месяцев до 19 лет после облучения, но наиболее часто реализуется в период от 6 месяцев до 2 лет после ЛТ [7] и зависит от дозовых режимов ЛТ. Средние сроки возникновения ЛН после стереотаксической радиохирургии значительно меньше, чем после стандартной ЛТ (они составляют 5 и 15 месяцев, по данным МРТ, 6 и 23 месяца соответственно, по клинической манифестации) [28].

Данные о частоте развития ЛН у больных, получавших лучевую терапию по поводу опухолей мозга, разноречивы из-за разнообразия сроков проведения лучевой терапии, разовых и суммарных доз, объемов облучения, ее сочетания с другими методами лечения. Наименьшая встречаемость (3–24% случаев) отмечена при стандартной фракционированной терапии (60 Гр), а наибольшая — при применении стереотаксической радиохирургии [1, 28].

По данным Loganadane с соавт., клинические проявления ЛН выявляются примерно у 10% больных немелкоклеточным раком легкого, подвергнутых различным методам ЛТ [29]. В свою очередь, частота бессимптомного, но радиологически подтвержденного ЛН выше, составляя 25–30%, по данным отдельных авторов [30, 31]. При этом частота выявления ЛН в популяции длительно живущих больных (с метастазами в ГМ различных солидных опухолей) с течением времени после стереотаксической радиохирургии увеличивается, в частности 5,2% в первые 6 месяцев, 17,2% — 12 месяцев, 34,0% — 24 месяца [31].

Основными факторами развития ЛН являются суммарная доза облучения, его объем и режим фракционирования.

Применение одновременно с ЛТ химиотерапии увеличивает частоту развития ЛН. Риски развития РН возрастают при использовании повторных курсов ЛТ, когда в тканях уже имеются изменения после предшествующего облучения.

Патогенез ЛН головного мозга

Механизмы развития ЛН до сих пор четко не определены. Существует теория, что свободные радикалы, высвобождающиеся под воздействием ионизирующего облучения, активируют большое число клеточных каскадов и транскрипционных факторов (ТФ). В экспериментальных работах было показано, что активация ТФ является ключевым фактором инициации нейровоспаления и во многом определяет радиочувствительность клетки. Помимо этого, активированные ТФ транслицируются в ядро, взаимодействуют с промоторными регионами ДНК, усиливая экспрессию генов-регуляторов клеточного цикла (циклин D1), ангиогенеза (в т. ч. VEGF), фактора роста фибробластов, тромбоцитарного фактора роста, перестройки внеклеточного матрикса и инвазии (MMPs), а также разнообразные регуляторы нейровоспалительного ответа (TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, COX2, CXCR4 и др.) [6].

Одним из наиболее изученных механизмов формирования ЛН является гиперпродукция фактора роста эндотелия сосудов (VEGF). Он играет важную роль в ангиогенезе и регуляции проницаемости сосудистой стенки. Повышение уровня VEGF ведет к образованию незрелых извитых сосудов с неполноценной стенкой, что обуславливает повышенную их проницаемость, в том числе и для макромолекул, то есть происходит нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера. Впоследствии на фоне этих изменений происходят гиалинизация сосудистой стенки, формирование телеангиоэктазий и, как следствие, образование тромбов, приводящих к микроинфарктам, ишемии и последующему некрозу тканей.

Помимо дисфункции эндотелия, в развитии ЛН играет роль повреждение нейроглии и белого вещества.

Наиболее чувствительными к воздействию ионизирующей радиации являются олигодендроциты и их клетки-предшественники. Апоптоз зрелых олигодендроцитов, в норме вырабатывающих миелин, влечет за собой диффузную демиелинизацию.

Sawaya и соавт. [27], исследуя препараты некротизированной мозговой ткани при ЛН, обнаружили отсутствие тканевого активатора плазминогена и избыток урокиназы. Оба этих фермента входят в состав фибринолитической системы и оказывают воздействие на кровеносные сосуды и ткань мозга. Изменение их соотношения может способствовать развитию цитотоксического отека и некроза клеток.

Существует теория, согласно которой в ответ на массивное повреждение и разрушение клеток под воздействием радиации запускаются аутоиммунные реакции [16].

Применение цитостатиков, в частности алкилирующих агентов, усиливает радиочувствительность клетки за счет синергичного повреждающего воздействия на молекулу ДНК. Обметилгуанин-ДНК-метилтрансфераза (МГМТ) является ферментом, ответственным за репарацию ДНК. В случаях, когда ген МГМТ метилирован и в клетке наблюдается недостаток этого фермента, эффективность лучевой и химиотерапии возрастает, одновременно возрастает и вероятность ЛН [32, 33].

Вопросы диагностики ЛН

Диагностика ЛН сложна в связи с необходимостью дифференцировки с продолженным ростом новообразований (НР), поскольку их клинические и рентгенологические проявления сходны.

Клинические проявления ЛН выражаются в появлении или нарастании как очаговой, так и общемозговой неврологической симптоматики.

Рутинная магнитно-резонансная томография (МРТ) позволяет лишь заподозрить ЛН. Для дифференциальной диагностики ЛН применяют различные методики: ДВИ, МР-спектроскопию, МР-перфузию, позитронно-эмиссионную томографию

(ПЭТ). Помимо этого, в ряде клиник применяют стереотаксическую биопсию.

Диффузионно-взвешенное изображение (ДВИ). Диффузия — это непрерывное хаотичное движение молекул в жидкой среде. Измеряемый коэффициент диффузии (ИКД) описывает диффузию молекул воды в присутствии факторов, которые ее ограничивают. В теории более высокой плотности клеток опухоли, наблюдаемой при ПР, должны соответствовать более низкие величины ИКД по сравнению с ЛН, что и было подтверждено несколькими исследованиями [19, 20, 21, 22, 23].

Перфузионные методы исследования. Перфузия рассматривает и количественно оценивает движение крови, питающей каждый элемент объема ткани, и используется для получения информации о церебральной гемодинамике и локальной сосудистой физиологии. Измерение перфузии возможно как при КТ, так и МРТ. Для дифференциального диагноза ЛН, характеризующегося (согласно его патогенетическим механизмам) снижением кровотока и продолженного роста опухоли (где характерен повышенный ангиогенез с развитием плотной сосудистой сети), измеряют региональный объем кровенаполнения (cerebral blood volume, rCBV). Последний определяется как общий объем крови, проходящий через данный регион мозга. Sugahara и соавт. на основании проспективного наблюдения 20 больных после ЛТ [24] пришли к выводу, что нормализованное на контралатеральный участок мозга значение rCBV больше 2,6 и меньше 0,6 всегда указывает на наличие ПР или ЛН соответственно. При сопоставлении результатов МР-перфузии с гистологическими данными в исследовании Ну и соавт. [25] пороговая величина нормализованного rCBV, равная 0,71, дискриминировала ПР и ЛН с чувствительностью 91,7% и специфичностью 100%.

МР-спектроскопия (МРС). Протонная МРС позволяет неинвазивно получить информацию о химическом составе ткани и дает дополнительные характеристики очага поражения на основе анализа кон-

центрации клеточных метаболитов. В МР-спектре определяют пики следующих основных метаболитов (макромолекул): N-ацетиласпартата (NAA); холина (Cho) и креатина (Cr). Характерными для ЛН являются патологические пики молочной кислоты (Lac) и липидного комплекса (Li). Как правило, для количественной оценки используются соотношения основных метаболитов: Cho/NAA, NAA/Cr, Cho/Cr, Lac/Cho. Rock и соавт. [26] сравнили результаты протонной МРС с патогистологическими находками. Пороговое отношение Cho/Cr было меньше 1,79 во всех гистологически подтвержденных участках ЛН.

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ). Метод основан на различиях в скорости метаболических процессов в опухолевой ткани (где они повышены) и в зоне лучевого поражения мозга, где уровень метаболизма снижен. Наиболее оптимальным радиофармпрепаратом (РФП) для применения в нейроонкологии является [¹¹C] метионин. Для оценки характера поражения рассчитывается индекс накопления (ИН), представляющий собой соотношение уровня захвата РФП в зоне интереса и в неизмененных участках мозга. По данным Ж. И. Савинцевой и соавт. [7], ИН, равный 1,45, обеспечил наилучшие диагностические показатели метода для разграничения продолженного роста опухоли и лучевого поражения. Достоверные различия в интенсивности фиксации [¹¹C] метионина между ПР и ЛН отмечены для больных как с метастатическим поражением, так и с глиальными опухолями. Помимо ¹¹C метионина, может быть использован 3'-дезоксигуанидин-3-[[¹⁸F]] фтортимидин, O-(2' [[¹⁸F]] фторэтил)-L-тирозин и 6-[[¹⁸F]] фтор-L-ДОФА.

Лечение ЛН

Лечение ЛН обычно симптоматическое и включает в себя кортикостероидные перпараты для уменьшения степени выраженности отека и воспалительных изменений [10]. При этом стероиды не контролируют развитие РН, могущего послужить причиной смерти [34]. Терапия

антикоагулянтами [9], высокими дозами витамина Е и гипербарическая оксигенотерапия [11] с целью восстановления микроциркуляторного русла снижают выраженность симптомов, но их эффективность считается неустановленной. Ряд авторов сообщают о хорошем эффекте хирургического лечения, уточняя, однако, что оно возможно лишь у ограниченного числа больных в связи с высоким риском повреждения функционально значимых зон головного мозга.

Перспективным представляется блокирование на ранних этапах фактора роста сосудистого эндотелия (мишень анти-VEGF-агентов), потенциально снижающих выраженность, и, возможно, вероятность развития радионекроза за счет изменения архитектоники сосудов.

Роли VEGF в развитии и блокаде VEGF в лечении ЛН посвящен ряд исследований *in vitro*. Установлено, что наибольший уровень экспрессии VEGF определяется в зонах гипоксии и некроза [35, 36].

В 2014 году Jiang и соавт. [3] была разработана модель лучевого повреждения мозга, воспроизводящая морфологические особенности у больных ЛН. Мыши были облучены в объеме одного полушария мозга в разовой дозе 50 и 60 Гр. Были выявлены классические признаки ЛН: нейрональный некроз, интерстициальный отек, кровоизлияние, сосудистые телеангиоэктазии, лейкоцитарная инфильтрация и фибриноидный некроз. В период от 4 до 13 недель после облучения в экспериментальной группе вводили бевацизумаб (БЕВ). Рентгенологическое и морфологическое исследования в группе получавших БЕВ продемонстрировали статистически значимое уменьшение проявления ЛН в сравнении с контролем. Преимуществами данной модели авторы считают ее независимость от изменений, связанных с рецидивом опухоли.

В продолжение этой работы Carlos J. Perez-Torres и соавт. (2015) изучили динамику экспрессии VEGF на 1-й, 2-й, 4-й, 8-й и 13-й неделях после облучения мышей по аналогичной методике. Повышенная продук-

ция VEGF была обнаружена уже через 4 недели после облучения, и уровни VEGF увеличивались со временем. Авторы показали, что его повышение и изменение проницаемости сосудов, определяемое по МРТ как нарастание отека, развиваются одновременно (ранее предполагалось, что что активация VEGF значительно предшествует изменениям на МРТ). В этой связи профилактическое применение анти-VEGF-терапии авторы считают нецелесообразным [13].

Предполагается, что VEGF является секретируемым фактором, а связывание антителом должно блокировать его действие, но без прямого влияния на его продукцию или секрецию. В цитируемой работе [13] было продемонстрировано сохранение экспрессии VEGF после анти-VEGF-терапии. Исходя из этого, риски возобновления проявлений ЛН после завершения терапии анти-VEGF сохраняются. Действительно, у ряда больных в исследовании Levin с соавт. [5] было отмечено возобновление проявлений ЛН после прекращения терапии БЕВ. При этом, что важно для клинической практики, повторное применение БЕВ было эффективно.

Редукция активности HIF-1 α , непосредственного активатора экспрессии VEGF, является возможным подходом к снижению его экспрессии. С другой стороны, VEGF представляет собой гомодимерный гликопротеин, который действует через специфические для эндотелия рецепторные тирозинкиназы (например, VEGFR2). Таким образом, блокирование этих рецепторов также потенциально способствует снижению частоты рецидивов ЛН, несмотря на продолжающуюся активацию экспрессии VEGF.

По данным лучевой и морфологической диагностики Duan C. с соавт. (2017) [12] в эксперименте на мышах описали динамику развития ЛН, начиная от момента облучения (гамма-нож) и заканчивая состоянием после его лечения БЕВ. К коре левого полушария 24 мышам была подведена однократная доза 50 Гр (изодоза 50%). На 8-й неделе после облучения мышей случайным образом разделили

на две группы: 1) анти-VEGF-группу, получавшую В 20–4.1.1 (мышинное антитело, которое распознает VEGF); 2) группу контроля изотипа, получавшую GP120: 9239 (антитело того же изотипа, которое нацелено на кислый белок ВИЧ).

Объем поражения, определяемый на постконтрастных T1-взвешенных изображениях, уменьшился после лечения антиVEGF с $51,3 \pm 19,0$ до $24,6 \pm 14,8$ мм³ ($p < 0,001$), в то время как объем поражения в контрольной группе, увеличился с $55,4 \pm 27,0$ до $101,9 \pm 42,9$ мм³ ($p < 0,001$). Аналогичным образом объемы повреждения, определяемые на T2, снизились после лечения анти-VEGF с $45,9 \pm 15,5$ до $21,7 \pm 13,5$ мм³ ($p < 0,001$), а в контрольной группе увеличились с $40,5 \pm 15,8$ до $84,9 \pm 28,4$ мм³ ($p < 0,001$). Диффузионно-взвешенные МР-изображения были получены на 8-й и 12-й неделях от облучения. По сравнению с контралатеральной, на стороне лучевого поражения был аномально высокий коэффициент диффузии. В группе получавших анти-VEGF средние значения ADC по всему очагу поражения снизились с $0,95 \pm 0,07$ до $0,73 \pm 0,04$ мкм²/мс ($p < 0,001$), тогда как средние значения ADC для контрольной группы остались неизменными.

При гистологическом исследовании изменения, характерные для ЛН (телеангиэктазии, гиалинизация, фибриноидный некроз сосудов, кровоизлияния), были не только в контроле, но и в существенно меньшем объеме в группе получавших антиVEGF. В более чем половине образцов после антиVEGF также были выявлены очаги кальцификации.

Уровни VEGF и HIF-1 α были закономерно повышены в контрольной группе. В свою очередь, в группе получивших антиVEGF, несмотря на меньшее количество ЛН-ассоциированных морфологических изменений, уровни как VEGF, так и HIF-1 α также были повышены.

Таким образом, на мышинной модели ЛН было установлено, что анти-VEGF-антитело уменьшает объем поражения РН на постконтрастных T1W и T2W. Результаты МР-диффузии показали, что аномально высокие значе-

ния коэффициента диффузии, характерные для ЛН, в процессе лечения антиVEGF снижаются до типичных для нормальной ткани мозга значений. Однако ЛН не был полностью разрешен, судя по наличию кальцификации и активации VEGF и HIF-1 α . Более эффективной, возможно, будет блокада вышележащих (например, HIF-1 α), или нижележащих (например, VEGFR2) сигнальных путей [12].

Следует отметить, что описанные модели ЛН хоть и имеют его патогномоничные рентгенологические и морфологические признаки, но, по сути, отличаются от такового в клинике. У больных ЛН индуцируется меньшими дозами радиации и формируется месяцами и даже годами, а не неделями. В работе Jiang [3] лечение антиVEGF было начато при первоначальном рентгенологическом проявлении ЛН на 4-й неделе после облучения. В эти сроки животные экспериментальной группы (антиVEGF) практически не имели видимых повреждений ткани при гистологическом исследовании.

На наш взгляд, исследование Duan [12], где лечение антиVEGF назначалось при реализации зоны выраженного ЛН, в большей степени приближено к клинической практике. Показано, что в случае начала лечения после формирования выраженного ЛН типичные гистологические признаки и большие области очаговых минеральных отложений выявлялись и после (относительно успешного) лечения антиVEGF [12]. Эти результаты диктуют необходимость изучения возможностей профилактики развития ЛН.

Разрешенный к клинической практике (но не для лечения радионекроза) бевацизумаб (БЕВ), гуманизированное моноклональное антитело к VEGF, регулирует проницаемость микрососудов, тем самым снижая отек и выраженность очаговой и общемозговой симптоматики. Опыт его применения при ЛН невелик, относительно крупные клинические исследования отсутствуют.

Было хорошо продемонстрировано значимое влияние на регрессию неврологических симптомов и позитивную динамику проявлений ЛН

по данным визуализации. В частности, снижение выраженности нейрокогнитивных расстройств, клинико-рентгенологических признаков отека мозга и, как следствие, снижение дозы стероидов [2, 8, 37, 38, 39].

Интересные результаты получены Levin и соавт. (2011) [5] в двойном слепом рандомизированном исследовании эффективности БЕВ у 14 больных с гистологически подтвержденным ЛН. Пациенты получали два введения БЕВ 7,5 мг/кг либо плацебо каждые 3 недели, после чего выполнялся МРТ-контроль. Ответившим на лечение, выполнялись еще две инфузии с последующим наблюдением не менее 24 недель. При нарастании неврологической симптоматики выполнялась внеплановая МРТ, раскрывался код рандомизации, и назначался БЕВ. У 5 из 7 пациентов, рандомизированных в группу плацебо, отмечались ухудшение неврологической симптоматики и увеличение изменений на T1 и Flair +17 и +14% соответственно. В свою очередь, все 7 больных группы БЕВ отмечали улучшение неврологической симптоматики, уменьшение изменений на T1 и Flair –63 и –59% соответственно. Из 12 больных, получивших БЕВ изначально и при его более позднем назначении в группе плацебо, трое имели возобновление проявлений ЛН. Медиана времени до его повторного развития составила 10 месяцев. После возобновления введений БЕВ (1, 2 и 4 введения соответственно) у всех, по клинико-рентгенологическим данным, эффект был достигнут повторно. Результаты этого небольшого исследования, на наш взгляд, убедительно свидетельствуют о лечебной эффективности БЕВ при РН.

В 2017 году был представлен мета-анализ эффективности БЕВ при лечении РН у 125 больных как с первичными, так и метастатическими (61,5%) опухолями ГМ [1]. Клиническое улучшение в виде снижения выраженности симптомов было у 91,2% больных; у 3,2% эффект отсутствовал. По данным лучевой диагностики, у 97,6% больных было улучшение и только у 2,4% — прогрессирование. Серьезные осложне-

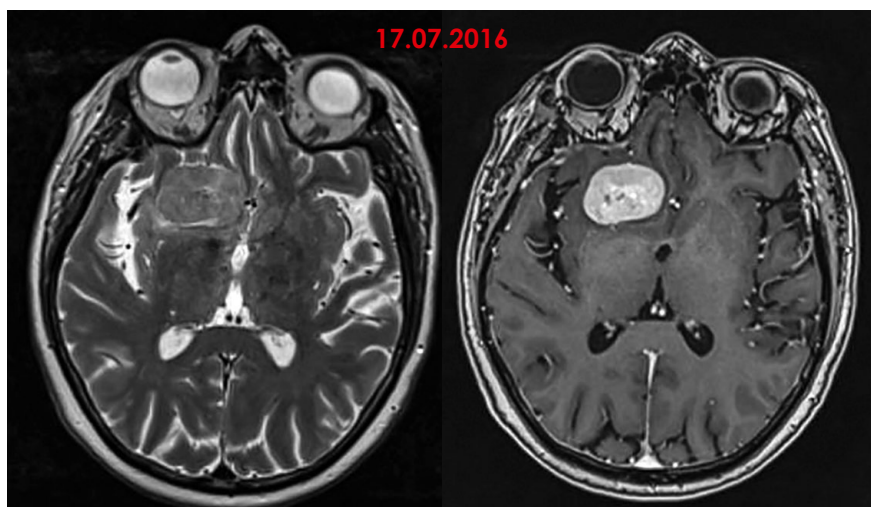


Рисунок 1 а.

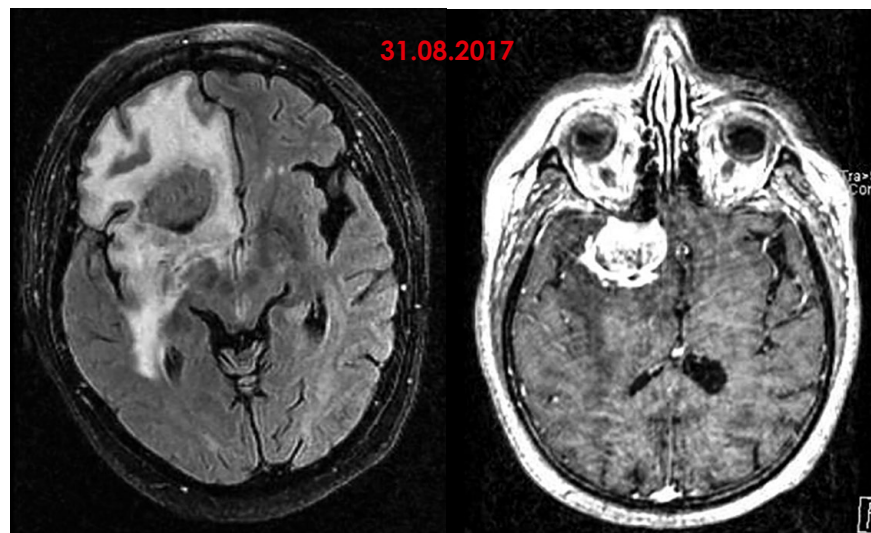


Рисунок 1 б.

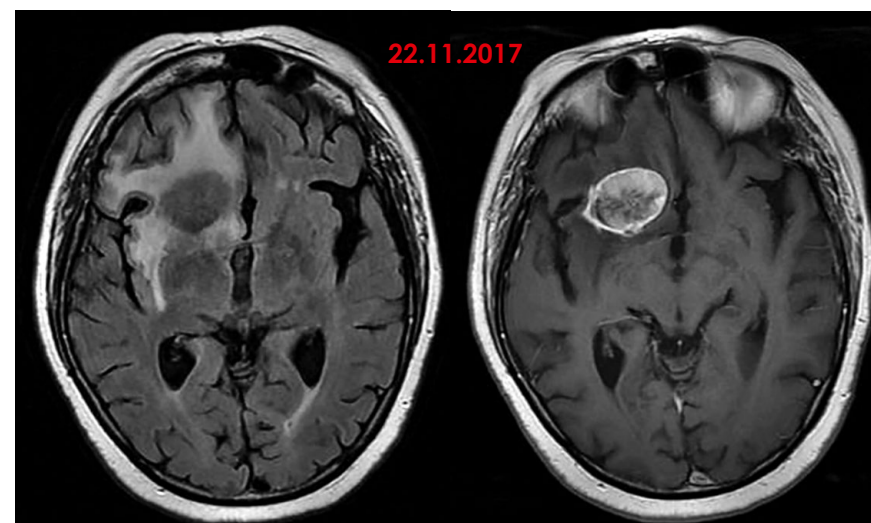


Рисунок 1 в.

Рисунок. 1 а. Пациентка К., МРТ головного мозга перед проведением стереотаксической лучевой терапии; 1б — МРТ головного мозга через 13 месяцев после стереотаксической лучевой терапии: выраженный перифокальный отек, размеры опухоли без динамики; 1 в-регрессия проявлений ЛН после четырех введений препарата Авегера.

ния (III ст.) были у 2,4% больных. Авторы считают, что низкие (5 мг/кг) дозы БЕВ, с учетом эффективности, имеют преимущество над более высокими за счет снижения частоты осложнений.

Определенную ясность должны внести ожидаемые результаты текущего рандомизированного исследования II фазы (BeSt Trial; Alliance A221208; NCT02490878) о влиянии на симптомы РН включения БЕВ на фоне терапии кортикостероидами.

Таким образом, с учетом отсутствия альтернатив применение БЕВ является эффективным методом лечения ЛН. Оптимальный режим введений БЕВ не разработан, что определяет актуальность его исследования. С учетом известных механизмов развития ЛН представляет интерес клиническая эффективность альтернативных ангиогенных агентов, в частности афлиберцепта.

В доступной литературе отсутствуют данные о эффективности биоаналогов БЕВ, в частности Авегра™, в лечении проявлений РН, хотя случаи его применения на территории РФ имеются. С учетом существенного снижения затрат на лечение представляется перспективным его клиническое изучение.

Для восполнения пробела приводим собственное наблюдение. Больная К., 66 лет. В 2013 году болезнь манифестировала головной болью, головокружением, шумом в ушах, тошнотой, рвотой и шаткостью при ходьбе. По данным МРТ с контрастированием в области правого клиновидного отростка выявлена опухоль (менингиома) округлой формы с четкими контурами размером 28 × 28 мм, компремирующая медиабазальные отделы правой лобной доли, без перифокального отека (рис. 1 а). В июле 2016 в проведено стереотаксическое облучение опухоли, СОД 18 Гр за три фракции. С октября 2016 года выросли тошнота, рвота, головная боль. При МРТ были выявлены признаки лучевого повреждения (ЛН): выраженный перифокальный отек, сохраняющийся при нескольких последовательных МРТ-контролях по август 2017 года,

размеры опухоли оставались без динамики (рис. 1 б). Назначена терапия дексаметазоном, который больная получала в течении года в дозе от 12 до 2 мг в сутки; при снижении дозы симптоматика возобновлялась. В связи с его недостаточной эффективностью в октябре 2017 года было принято решение о лечении бевацизумабом.

С октября 2017-го по ноябрь 2017 года проведены четыре введения биоаналога бевацизумаба — препарата Авегра в дозе 5 мг/кг каждые две недели. С середины октября 2017 года, уже после первого введения, было отмечено постепенное снижение выраженности тошноты и головной боли. После четвертого введения Авегры, в ноябре 2017, симптомы полностью регрессировали, что позволило отменить дексаметазон. По данным МРТ, в ноябре 2017 года (рис. 1 в) в сравнении с августом 2017-го (до начала введений Авегры, рис. 1 б) отмечено существенное уменьшение зоны перифокального отека при сохранении размеров ранее облученной опухоли. На наш взгляд, представленное наблюдение демонстрирует высокую эффективность биоаналога бевацизумаба при исходно выраженных клинико-рентгенологических признаках ЛН.

Список литературы

1. Delishaja D, Ursino S, Pasqualetta F, Cristauda A, Cosottini V, Grazia Fabrinia M, Paiara F. Bevacizumab for the Treatment of Radiation-Induced Cerebral Necrosis: A Systematic Review of the Literature, *J Clin Med Res*. 2017; 9 (4): 273–280.
2. Gonzalez J, Kumar AJ, Conrad CA, Levin VA. Effect of bevacizumab on radiation necrosis of the brain. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007; 67 (2): 323–326.
3. Jiang X, Engelbach J, Yuan L, Cates J, Gao F, Drzymala R, Hallahan D, Rich K, Schmidt R, Ackerman J, Garbow J. Anti-VEGF antibodies mitigate the development of radiation necrosis in mouse brain. *Clin Cancer Res*. 2014 May 15; 20 (10): 2695–2702. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-1941.
4. Корниенко В.Н. Диагностическая нейрорадиология: В 3 т. — 2е изд. / В.Н. Корниенко, И.Н. Пронин. — М., 2008. — Т. 3. — 454 с.
5. Levin V, Bidaut L, Hou P, Kumar A, Wefel J, Nebiyu Bekele B, Prabhu S, Loghin M, Gilbert M, Jackson E. Randomized double-blind placebo-controlled trial of bevacizumab therapy for radiation necrosis of the CNS. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 April 1; 79 (5): 1487–1495. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.12.061.
6. Пискунов А., Никитин К., Потапов А. Кле-

точно-молекулярные механизмы развития лучевого повреждения мозга: могут ли быть обнаружены периферические биомаркеры? *Вопросы нейрохирургии*, 1, 2015, doi: 10.17116/neiro201579190–96.

7. Савинцева Ж., Скворцова Т., Бродская З. Современные методы нейровизуализации в дифференциальной диагностике лучевых поражений головного мозга у больных с церебральными опухолями. *Лучевая диагностика и терапия* № 1 (3) 2012; 15–23.
8. Torcuator R, Zuniga R, Mohan YS, Rock J, Doyle T, Anderson J, Gutierrez J, et al. Initial experience with bevacizumab treatment for biopsy confirmed cerebral radiation necrosis. *J Neurooncol*. 2009; 94 (1): 63–68.
9. Glantz MJ, Burger PC, Friedman AH, et al. Treatment of radiation-induced nervous system injury with heparin and warfarin. *Neurology*. 1994; 44: 2020–2020.
10. Shaw PJ, Bates D. Conservative treatment of delayed cerebral radiation necrosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1984; 47: 1338–1341.
11. Bui Q-C, Lieber M, Withers HR, et al. The efficacy of hyperbaric oxygen therapy in the treatment of radiation-induced late side effects. *Int J Radiat Oncol*. 2004; 60: 871–878. doi: 10.1016/j.ijrobp.2004.04.019.
12. Duan C, Perez-Torres C, Yuan L, Engelbach J, Scott C, Beeman S, Tsien C, Rich K, Schmidt R, Ackerman J, Garbow J. Can anti-Vascular Endothelial Growth Factor Antibody Reverse Radiation Necrosis? A Preclinical Investigation. *J Neurooncol*. 2017 May; 133 (1): 9–16.
13. Perez-Torres C, Yuan L, Schmidt R, Rich K, Drzymala R, Hallahan D, Ackerman J, and Garbow J. Specificity of Vascular Endothelial Growth Factor Treatment for Radiation Necrosis. *Radiation Oncol*. 2015 Nov; 117 (2): 382–385.
14. Wang Y, Pan L, Sheng X, Mao Y, Yao Y, Wang E, Zhang N, et al. Reversal of cerebral radiation necrosis with bevacizumab treatment in 17 Chinese patients. *Eur J Med Res*. 2012; 17: 25.
15. Sadraei NH, Dahiya S, Chao ST, Murphy ES, Ossei-Boateng K, Xie H, Suh JH, et al. Treatment of cerebral radiation necrosis with bevacizumab: the Cleveland clinic experience. *Am J Clin Oncol*. 2015; 38 (3): 304–310.
16. Castel J. C. Imaging of irradiated brain tumors: value of magnetic resonance imaging / J. C. Castel, J. M. Caille // *J. Neuroradiol.* — 1989. — Vol. 16. — P. 81–132.
17. Yoshii Y. Pathological review of late cerebral radiation necrosis. *Brain Tumor Pathol*. 2008. V. 25. No. 2. P. 51–58. doi: 10.1007/s10014-008-0233-9.
18. Mayhan W.G. Cellular mechanisms by which tumor necrosis factor- α produces disruption of the blood-brain barrier. *Brain Res*. 2002. V. 927. No. 2. P. 144–152.
19. Asao C. Diffusion weighted imaging of radiation induced brain injury for differentiation from tumor recurrence / C. Asao, Y. Korigi, M. Kitajima et al. // *Am. J. Neuroradiol.* — 2005. — Vol. 26. — P. 1455–1460.
20. Heir P. A. Diffusionweighted imaging in the follow up of treated high grade gliomas: tumor recurrence versus radiating injury / P. A. Heir, C. J. Eskay, J. F. Dunn, E. B. Hug // *Am. J. Neuroradiol.* — 2004. — Vol. 25. — P. 201–209.
21. Bioussé V. Diffusion weighted imaging in radiation necrosis / V. Bioussé, N. Newman, S. B. Hunter, P. A. Hudgins // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. — 2003. — Vol. 74. — P. 382–384. doi: 10.1136/jnnp.74.3.382.
22. Sundgren P. C. Differentiation of recurrent brain tumor versus radiation injury using diffusion tensor imaging in patients with new

- contrast enhancing lesions / P.C. Sundgren, X. Fan, P. Weybright et al. // *Magn. Reson. Imaging*.—2006.—Vol. 24 (9).—P. 1131–1142.
23. Xintao Hu M.S. Support Vector Machine Multiparametric MRI Identification of Pseudoprogression From Tumor Recurrence in Patients with Resected Glioblastoma / M.S. Hu Xintao, K. Kelvin Wong, Geoffrey S. Young et al. // *J. of magnetic resonance imaging*.—2011.—Vol. 33.—P. 296–305.
 24. Sugahara T. Posttherapeutic intraaxial brain tumor: the value of perfusion-sensitive contrast-enhanced MR imaging for differentiating tumor recurrence from nonneoplastic contrast enhancing / T. Sugahara, Y. Korogi, S. Tomiguchi et al. // *Am. J. Neuroradiol.*—2002.—Vol. 21.—P. 901–909.
 25. Hu L.S. Relative cerebral blood volume to differentiate high grade glioma recurrence from post treatment radiation effects: direct correlation between image guided tissue histopathology and localized dynamic susceptibility weighted contrast enhanced perfusion MR imaging measurements / L.S. Hu, L.C. Baxter, K.A. Smith et al. // *Am J. Neuroradiology*.—2009.—Vol. 30, N3.—P. 552–558.
 26. Rock J.P. Associations among magnetic resonance spectroscopy, apparent diffusion coefficients, and image guided histopathology with special attention to radiation necrosis / J.P. Rock, L. Scarpace, D. Hearshen et al. // *Neurosurgery*.—2004.—Vol. 54.—P. 1111–1119.
 27. Sawaya R. The fibrinolytic enzymes in the biology of brain tumors / R. Sawaya // Sawaya M.D., ed. *Fibrinolysis and the central nerv system*.—Philadelphia, Pa: Harnley and Belfus, 1990.—P. 106–126.
 28. Никитин К.В. Локальные лучевые повреждения головного мозга после лучевой терапии и радиохирургии интракраниальных объемных образований. Дисс. канд. мед. наук. Москва, 2010.
 29. Loganadane G, Dhermain F, Louvel G, Kaur P, Deutsch E, Le Pécoux C and Levy A Brain Radiation Necrosis: Current Management With a Focus on Non-small Cell Lung Cancer Patients. *Front. Oncol.* 8: 336. (2018) doi: 10.3389/fonc.2018.00336.
 30. Minniti G, Clarke E, Lanzetta G, Osti MF, Trisimeni G, Bozzao A, et al. Stereotactic radiosurgery for brain metastases: analysis of outcome and risk of brain radionecrosis. *Radiat Oncol.* (2011) 6: 48. doi: 10.1186/1748-717X-6-48.
 31. Kohutek ZA, Yamada Y, Chan TA, Brennan CW, Tabar V, Gutin PH, et al. Long-term risk of radionecrosis and imaging changes after stereotactic radiosurgery for brain metastases. *J Neurooncol.* (2015) 125: 149–156. doi: 10.1007/s11060-015-1881-3.
 32. Brandes A.A., Franceschi E., Tosoni A., et al. MGMT promoter methylation status can predict the incidence and outcome of pseudo-progression after concomitant radiochemotherapy in newly diagnosed glioblastoma patients. *J Clin Oncol.* 2008. V. 26. No. 13. P. 2192–2197. doi: 10.1200/JCO.2007.14.8163.
 33. Kim J.M., Miller J.A., Kotecha R., et al. The risk of radiation necrosis following stereotactic radiosurgery with concurrent systemic therapies. *J Neurooncol.* 2017. V. 133. No. 2. P. 357–368. doi: 10.1007/s11060-017-2442-8.
 34. Cheung MC, Chan AS, Law SC, et al. Impact of radionecrosis on cognitive dysfunction in patients after radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 2003; 97: 2019–26.
 35. Nonoguchi N, Miyatake S-I, Fukumoto M, Furuse M, Hiramatsu R, Kawabata S, et al. The distribution of vascular endothelial growth factor-producing cells in clinical radiation necrosis of the brain: pathological consideration of their potential roles. *J Neurooncol.* 2011; 105: 423–31.
 36. Kim JH, Chung YG, Kim CY, Kim HK, Lee HK. Upregulation of VEGF and FGF2 in normal rat brain after experimental intraoperative radiation therapy. *J Korean Med Sci.* 2004; 19 (6): 879–886.
 37. Boothe D, Young R, Yamada Y, Prager A, Chan T, Beal K. Bevacizumab as a treatment for radiation necrosis of brain metastases post stereotactic radiosurgery. *Neuro Oncol.* (2013) 15: 1257–63. doi: 10.1093/neuonc/not085.
 38. Remon J, Le Pécoux C, Caramella C, Dhermain F, Louvel G, Soria JC, et al. Brain radionecrosis treated with bevacizumab in a patient with resected squamous cell carcinoma of the lung. *J Thorac Oncol.* (2017) 12: e1–e3. doi: 10.1016/j.jtho.2016.08.124.
 39. Tye K, Engelhard HH, Slavin KV, Nicholas MK, Chmura SJ, Kwok Y, et al. An analysis of radiation necrosis of the central nervous system treated with bevacizumab. *J Neurooncol.* (2014) 117: 321–7. doi: 10.1007/s11060-014-1391-8.

Для цитирования. Абсаямова О.В., Кобяков Г.А., Гуторов С.А., Ветлова Е.Р., Золотова С.В., Арутюнов Н.В., Иноземцева М.В., Кобяков Н.Г. Эффективность бевацизумаба в лечении радионекроза головного мозга // *Медицинский алфавит. Серия «Диагностика и онкотерапия»*.—2019.—Т. 1.—№ 10 (385).—С. 15–21.



Компании AbbVie и TeneoBio объявили о стратегической сделке для разработки нового препарата для лечения множественной миеломы

Глобальная научно-исследовательская биофармацевтическая компания AbbVie и компания TeneoBio со своей дочерней фирмой TeneoOne объявили в конце марта о заключении глобальной стратегической сделки с целью разработки иммунотерапевтического препарата TNB-383B, мишенью действия которого является белок BCMA для лечения множественной миеломы.

В-клеточный антиген созревания (B-cell maturation antigen, BCMA) является привлекательной мишенью в разработке препаратов для лечения множественной миеломы. TNB-383B представляет собой биспецифичное антитело, которое одновременно нацелено на BCMA и CD3 с использованием уникальной анти-CD3 платформы компании TeneoBio. Полагают, что воздействие на обе мишени позволит

TNB-383B привлечь собственные клетки иммунной системы организма к распознаванию и уничтожению опухолевых клеток, экспрессирующих BCMA. Компания TeneoBio планирует начать программу клинических исследований препарата TNB-383B в первой половине 2019 года.

Роланд Бьюлоу (Roland Buelow), генеральный директор компаний TeneoBio и TeneoOne, отметил: «Мы очень рады партнерству с компанией AbbVie в разработке нашего первого препарата для клинических исследований TNB-383B, который, связываясь с BCMA с использованием уникальной платформы, приводит к переориентированию Т-лимфоцитов. С помощью AbbVie, фокусом которой являются развитие науки и появление новых противоопухолевых препаратов, мы смо-

жем ускорить разработку препарата TNB-383B, в котором нуждаются пациенты».

«Разработка новых препаратов для таргетной терапии злокачественных опухолей по-прежнему является нашей приоритетной задачей, — сказал Мохит Трикха (Mohit Trikha), PhD, вице-президент и руководитель отдела первоначальной разработки противоопухолевых препаратов компании AbbVie. — Множественная миелома представляет собой один из наиболее распространенных видов гемобластозов, и существует серьезная потребность в новых методах терапии этого заболевания. Разработанный компанией TeneoBio подход к активации Т-лимфоцитов под действием TNB-383B потенциально может стать вариантом лечения множественной миеломы, благодаря которому у пациентов появится новая надежда».

