

Эффективность бевацизумаба при прогрессирующей глиобластоме. Собственные данные

О. В. Абсалямова, к.м.н., с.н.с., зав. дневным стационаром¹
Г. Л. Кобяков, д.м.н., в.н.с., врач 7-го нейрохирургического отделения (глиальные опухоли)¹
Г. О. Агабекян, к.м.н., врач дневного стационара¹
А. С. Беляшова, аспирант отделения радиотерапии и радиохирургии¹
А. А. Поддубский, врач 7-го нейрохирургического отделения (глиальные опухоли)¹
К. С. Лодыгина, врач дневного стационара¹
Ю. Струнина, сотрудник отдела информационных технологий¹
С. Л. Гуторов, д.м.н., в.н.с. отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей²
А. В. Абсалямов, студент механико-математического факультета³

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

Bevacizumab efficacy in progressive glioblastoma. Own data

O. V. Absalyamova, G. L. Kobayakov, G. O. Agabekyan, A. S. Belyashova, A. A. Poddubsky, K. S. Lodygina, Yu. Strunina, S. L. Gutorov, A. V. Absalyamov

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

Резюме

Стандарты лечения рецидива глиобластомы (ГБ) не установлены. Проведенные исследования показали, что применение бевацизумаба (БЕВ) при ГБ увеличивает время до прогрессирования (ВДП) и снижает потребление кортикостероидов. Влияние БЕВ на общую выживаемость (ОВ) остается неустановленным. Отсутствие значимой разницы в ОВ скорее объясняется эффективностью БЕВ в последующих линиях у ранее его не получавших больных при прогрессировании болезни, что, возможно, и нивелировало ожидаемую разницу в ОВ. В статье представлены обзор литературы и собственные ретроспективные данные об эффективности применения БЕВ при рГБ. Особое внимание было обращено на анализ последствий прекращения применения БЕВ при отсутствии прогрессии опухоли и целесообразность продолжения либо возобновления БЕВ при развитии рецидива болезни.

Ключевые слова: бевацизумаб, рецидив глиобластомы, химиотерапия, таргетная терапия.

Summary

No standard of care has been established for patients with progressive glioblastoma (rGB). Previous studies suggested that bevacizumab (BEV) is safe and produces responses that result in a decreased use of glucocorticoids and increased progression-free survival (PFS) with an unclear effect on overall survival (OS). Crossover to BEV in the control arm is the possible reason why the advantage of BEV has not been proven in Phase III trials. We present our own retrospective data on the effectiveness of the use of BEV in the rGB. Special attention was paid to the analysis of the consequences of BEV discontinuation in the absence of tumor progression and the benefit of continuing or resuming BEV at relapse.

Key words: bevacizumab, glioblastoma recurrence, chemotherapy, target therapy.

Введение

Прогноз пациентов с глиобластомой (ГБ) неблагоприятен. Тотальная резекция опухоли, лучевая терапия (ЛТ) с одновременным и последующим применением темозоломида (ТМЗ) улучшают выживаемость больных [1, 2], но последующее прогрессирование опухоли неизбежно. После первого рецидива болезни медиана времени до повторного прогрессирования (ВДП) и общая выживаемость (ОВ) обычно достигают 2–3 и 8–9 месяцев соответственно [3]. В отдельных случаях может быть выполнена повторная резекция опухоли [4]. В свою очередь, повторное облучение применяется, когда это технически возможно [5].

Ломустин (CCNU) и повторное применение ТМЗ часто используются для лечения рецидива ГБ. При этом

их эффективность при рецидиве ГБ (рГБ) ограничена. Бевацизумаб (БЕВ), являющийся антителом к VEGF — сосудистому эндотелиальному фактору роста, был одобрен в 2014 году для лечения рГБ в ряде стран, включая США [6]. В странах Евросоюза БЕВ не был утвержден для лечения рГБ на основании отсутствия достаточных доказательств улучшения ОВ [7].

В 2014 году были опубликованы результаты двух рандомизированных исследований III фазы применения БЕВ в сочетании со стандартной лекарственной терапией первой линии ГБ. Включение в режим БЕВ не привело к значимому увеличению ОВ [9, 10]. В последующем исследовании фазы II BELOB показало, что БЕВ в сочетании с CCNU повышает выживаемость по сравнению с самостоятель-

ным применением CCNU [11]. В свою очередь, при первом рецидиве ГБ в исследовании III фазы (BELOREC) [12] при сравнении эффективности монотерапии CCNU с комбинацией CCNU + БЕВ было продемонстрировано только достоверное увеличение ВДП (4,2 против 1,5 месяца) у получавших БЕВ, без значимого влияния на ОВ. Отсутствие значимой разницы в ОВ, скорее, объясняется эффективностью БЕВ в последующих линиях у ранее его не получавших больных при прогрессировании болезни, что, возможно, и нивелировало ожидаемую разницу в ОВ.

Учитывая имеющиеся противоречия в оценке целесообразности применения БЕВ в лечении рГБ, нами проведен ретроспективный анализ собственных данных. Ниже представлены результаты применения БЕВ при рГБ. Особое внимание было обращено на ряд важных для клинической практики аспектов. К ним мы отнесли продолжительность лечения БЕВ, анализ последствий прекращения применения БЕВ при отсутствии прогрессии опухоли и целесообразность продолжения либо возобновления БЕВ при развитии рецидива болезни.

Материалы и методы

Критериями включения в анализ являлись: 1) гистологически верифицированная ГБ; 2) проведение лучевой терапии с одновременным и последующим применением ТМЗ в качестве терапии первой линии; 3) выявленный продолженный рост опухоли после завершения или на фоне терапии первой линии; 4) применение БЕВ в монотерапии или в комбинации после прогрессирования.

В 2010–2011 годах в НИИ нейрохирургии имени Н. Н. Бурденко были прооперированы и гистологически верифицированы как ГБ 343 больных. Критериям включения в анализ отвечали 81 из них. Медиана возраста составила 54 года. Самостоятельные введения БЕВ были проведены 11 больным, БЕВ в комбинации с иринотеканом (БЕВИ) получили 53 больных, БЕВ + CCNU (БЕВЛ) — 11 и БЕВ + ТМЗ — 6 больных. БЕВ вводили в дозе 5–8 мг/кг внутривенно капельно каждые две недели.

Повторное лучевое лечение проведено у 33 больных: у 1 — радиохirurgия (РХ), у 20 — повторная фракционированная лучевая терапия (ФО), у 2 — оба метода. У 33 больных был сохранен БЕВ после прогрессирования с изменением варианта химиотерапии или включением в режим цитостатика.

Оценка динамики опухоли проводилась по результатам магнитно-резонансной томографии в T1-взвешенном режиме с контрастным усилением и в режиме Fluid Attenuation Inversion Recovery (FLAIR) соответствии с критериями RANO.

К моменту анализа 49 пациентов умерли, 32 живы или не были доступны для контакта от момента второй прогрессии. Выживаемость (медианы ВДП и ОВ) оценивали по длительности периода от установления диагноза до прогрессирования болезни или смерти. В свою очередь, медианы ВДП1 и ОВ1 — от даты первого прогрессирования до наступления следующей прогрессии или смерти на фоне лечения; медианы ВДП2 и ОВ2 — от даты второй прогрессии до наступления последующей прогрессии или смерти соответственно. Статистический анализ вы-

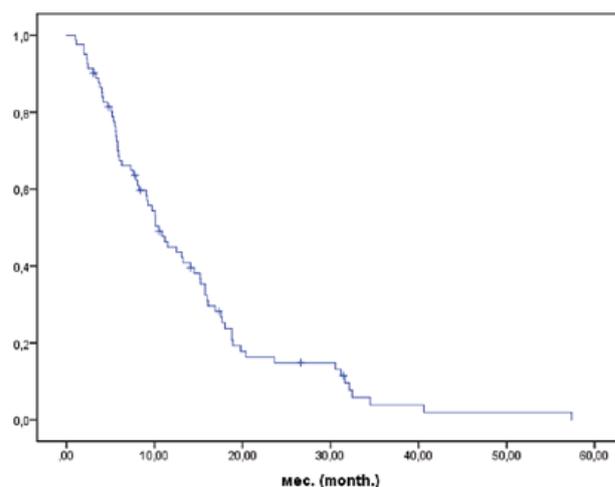


Рисунок 1. Время до прогрессирования (ВДП1) при первом рецидиве глиобластомы.

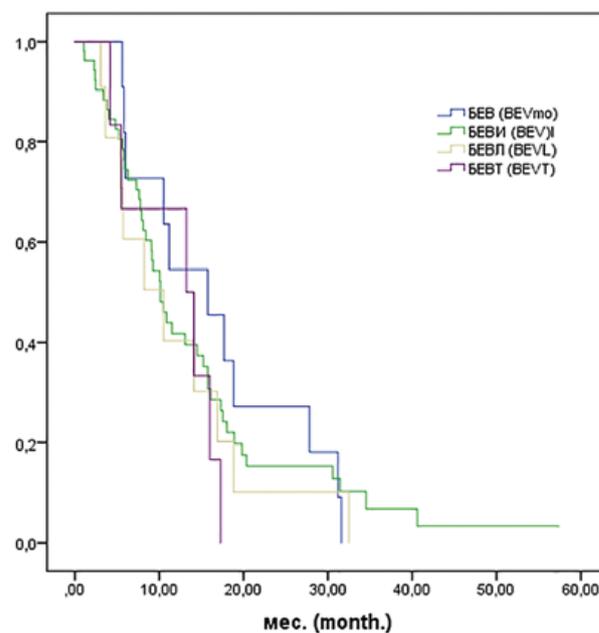


Рисунок 2. Бевацизумаб в монотерапии и комбинации с цитостатиками у пациентов с первым рецидивом глиобластомы.

живаемости проведен с использованием пакета программ SPSS Statistics 23 методом Каплан-Майера, для оценки достоверности различий применен тест log-rank.

Результаты исследования

На фоне терапии первой линии медиана ВДП составила 9,0 месяца ([CI] 7,0–10,9). Медиана ВДП1 при применении БЕВ (самостоятельно и в комбинации с цитостатиками) составила 10,5 месяца ([CI] 8,1–12,9) (рис. 1). В группах монотерапии БЕВ, БЕВИ, БЕВЛ, БЕВТ значения ВДП1 составили 15,7; 10,1; 10,5; 13,2 месяца соответственно, разница была статистически недостоверна ($p = 0,7$; рис. 2).

Объективный ответ (ОО) был достигнут у 34% больных, стабилизация заболевания (СТ) — у 28%, прогрессирование (ПЗ) зарегистрировано у 37% пациентов.

После очередного прогрессирования 33 больных продолжали (а прекратившие возобновляли) введение БЕВ. Соответственно ВДП2 составила 8,0 месяца ([CI] 4,9–11,1).

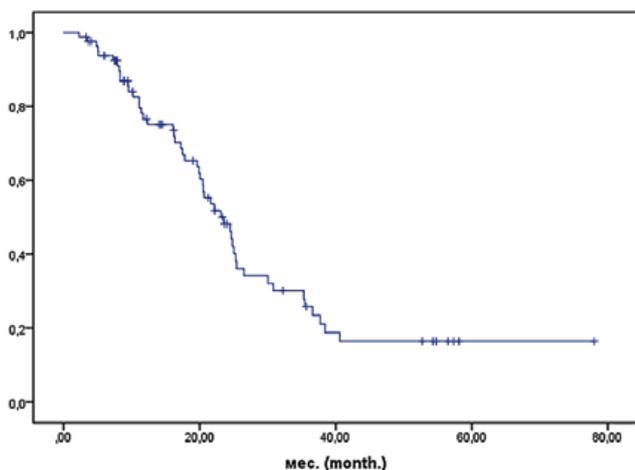


Рисунок 3. Общая выживаемость пациентов, получавших бевацизумаб при рецидиве глиобластомы.

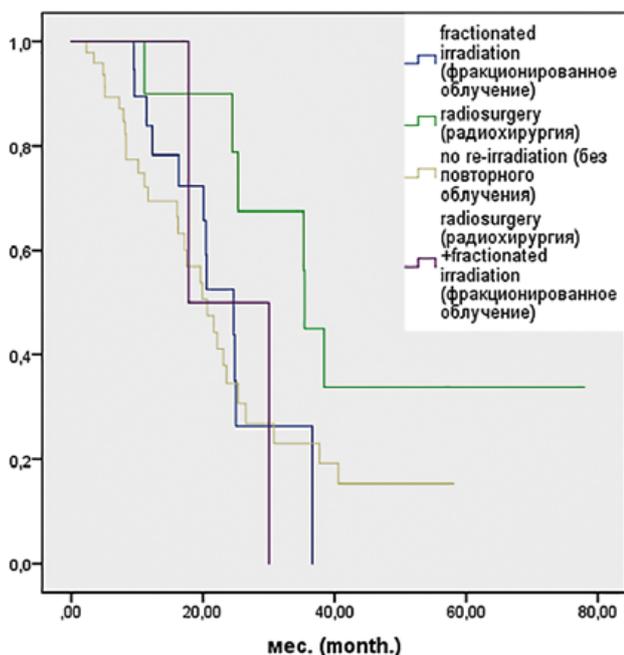


Рисунок 4. Общая выживаемость от даты первого рецидива в зависимости от повторного лучевого лечения.

Прекратили применение БЕВ при отсутствии признаков прогрессирования 16 больных. Причиной завершения терапии БЕВ явились: отказ от лечения 4 больных, у 7 — согласно решению лечащего врача, у 2 в связи с развитием осложнений лечения, у 3 в связи с обострением сопутствующих заболеваний.

У этих 16 пациентов медиана длительности применения БЕВ составила 11,6 месяца. Интервал без БЕВ до очередного прогрессирования составил в среднем 3,7 месяца. Одна пациентка жива без повторного рецидива с ОБ1, равному 44 месяца. Из 15 пациентов, имевших прогрессирование после прекращения БЕВ, возобновили лечение БЕВ (\pm цитостатик) 7 больных. Медиана времени до следующего рецидива составила 12,31 месяца ([CI] 2,8–30,7).

Медиана ОБ во всей группе составила 37,9 месяца. В свою очередь, медиана ОБ1—23,5 месяца ([CI] 18,7–27,4) (рис. 3). В группах с ФО, РХ, ФО + РХ и без повторного

облучения ОБ1 была 24,6 ([CI] 17,6–31,5); 35,4 ([CI] 35,0–35,8); 17,8; 20,6 месяца ([CI] 15,2–26,0) соответственно, различия недостоверны ($p = 0,2$) (рис. 4).

У 60 больных оценена ОБ2, значения которой составили 14,1 месяца. В случае продолжения применения БЕВ после второй прогрессии (33 больных) ОБ2 достигала 17,1 месяца. Для сравнения — у 24 больных, прекративших введение БЕВ и получавших только симптоматическую терапию, она была достоверно меньше — 6,9 месяца; а у 3 больных, получивших либо ЛТ, либо цитостатики без БЕВ, — 5,0 месяца; $p < 0,0001$ (рис. 5).

Обсуждение результатов

Стандарты лечения пациентов с рГБ до настоящего времени не разработаны. Повторное хирургическое вмешательство следует рассматривать у больных с безрецидивным периодом не менее 6 месяцев и имеющих четко отграниченные поражения, вызывающие неврологическую симптоматику [6]. При этом документированные преимущества повторной операции были получены в основном в ретроспективных исследованиях. Более благоприятный прогноз ожидаем у пациентов 70 лет или моложе, с небольшим (до 50 см³) объемом опухоли и статусом по шкале Карновского более 80%. Повторная операция не показана в случаях, когда поражены критические области мозга [13].

Большинство исследований эффективности повторного облучения являются ретроспективными. Разнообразие режимов дозирования, определения мишени, технических особенностей, а также отсутствие рандомизированных исследований с контрольными группами затрудняют интерпретацию имеющихся результатов.

Для рецидивов, возникших в зоне предшествующего облучения, наиболее часто описано применение стереотаксической РХ или гипофракционированной стереотаксической радиотерапии (ГФСР). Возможность проведения РХ при рецидивах глиом была показана в исследовании RTOG 90–05, где была определена максимальная доза [17]. Другие исследования продемонстрировали, что проведение одномоментной РХ осложнялось большим процентом развития радионекрозов [16]. В сравнении с РХ при ГФСР осложнения были реже. Описана серия из 105 больных рГБ, получивших ГФСР в дозе 35 Гр за 10 фракций [15]. Медиана ОБ от начала лучевой терапии составила 11 месяцев. Клинически значимых острых побочных реакций и поздних осложнений 3 ст. со стороны ЦНС зафиксировано не было.

В случаях, когда новый опухолевый очаг возникает в ранее не облученной зоне мозга, как вариант лечения следует рассматривать стереотаксическую радиохирургию в комбинации с химиотерапией после хирургического удаления опухоли [16].

Фракционированная лучевая терапия, в отличие от РХ и ГФСР, может включать мишени большего объема. Ретроспективно описана серия из 172 больных с рецидивами глиом, из которых ГБ была у 59. Медиана дозы повторного облучения составила 36 Гр (15–62) фракциями по 2 Гр, с краевым захватом 0,5–1,0 см. Медиана ОБ составила 8 месяцев [18].

Необходимо отметить, что все перечисленные исследования проводились без применения современных

режимов химиотерапии. Greenspoon et al. описывают совместное применение ТМЗ и РХ, позволившее достичь 9 месяцев медианы ОВ [20].

С учетом темы нашего исследования интерес представляет достаточно скудный согласно данным доступной литературы опыт применения бевацизумаба. В ряде исследований описано совместное назначение БЕВ и РХ. Например, Park et al. приводят результаты лечения 11 больных с рГБ, получавших РХ с последующими введениями БЕВ (самостоятельно у одного больного, в комбинации с иринотеканом — у 10, с ТМЗ — у 1 пациента). От момента проведения РХ медианы ВДП и ОВ составили 15 и 18 месяцев соответственно. У больных той же клиники, получивших РХ без БЕВ, медианы ВДП и ОВ составили только 7 и 12 месяцев соответственно [19].

В работе Gutin et al. у 20 больных с рГБ (лечение ГФСР 30 Гр (5 фракций) на фоне БЕВ в дозе 10 мг/кг каждые 2 недели) была достигнута медиана ОВ 12,5 месяца [21]. Аналогичные результаты были представлены в исследовании Minniti et al. При рецидиве 54 больным со злокачественными глиомами (42 из них — ГБ) проведена ГФСР в комбинации с БЕВ либо фотемустин. Медиана ОВ составила 11 месяцев в группе БЕВ и 8,3 месяца в группе фотемустина. Медианы ВДП были 6 и 4 месяца соответственно [31].

Интересны данные, представленные Schnell et al., поддерживающие рациональность применения БЕВ. Авторы представили результаты лечения 105 пациентов с рецидивом злокачественных глиом (из них 85 — рГБ). По решению междисциплинарной комиссии на основании ряда факторов (время от предыдущего облучения, объем опухоли, общее состояние) назначались либо БЕВ + иринотекан, либо повторное фракционированное облучение на фоне применения БЕВ только на период лучевой терапии, либо повторное фракционированное облучение с одновременным и последующим введением БЕВ. Пострецидивная выживаемость рассчитывали от первого применения БЕВ, которая составила в группах 6,6; 8,0 и 13,1 месяца соответственно [32].

Основными вариантами лекарственной терапии рГБ длительное время являлись производные нитрозомочевины (CCNU, фотемустин), повторное применение ТМЗ в пролонгированных режимах и режимах эскалации доз, производные платины.

В сравнении с этими режимами БЕВ демонстрирует значительно более высокую частоту достижения объективного эффекта и увеличение времени до повторного прогрессирования. Тем не менее оценка его влияния на ОВ остается неоднозначной. Ранее мы публиковали собственные результаты применения режимов химиотерапии с включением БЕВ для лечения рГБ. В 2009 году нами описаны 34 пациента, 23 из которых получали БЕВИ, 11 — БЕВТ, у которых медианы ОВ от начала БЕВ составили 10,5 и 10,8 месяца соответственно [34]. В 2014 году мы сообщали о результатах лечения в смешанной группе из 94 пациентов с рГБ, которые после рецидива были повторно оперированы, получали повторное радиолечение и различные режимы химиотерапии (в т. ч. БЕВ). У этих больных медиана ОВ составила 22,13, а от установления первого рецидива — 11,37 месяца [33].

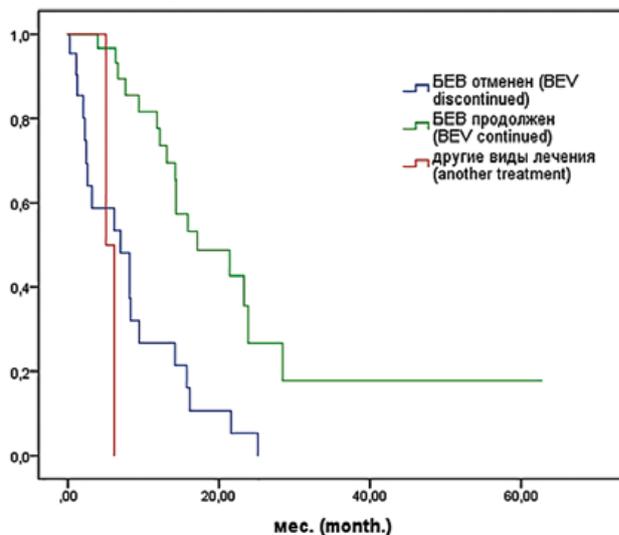


Рисунок 5. Общая выживаемость в зависимости от повторного применения бевацизумаба.

В 2012 году Д. Насхлеташвили с соавт. описали 12 пациентов рГБ, получавших БЕВ + иринотекан. По данным авторов, объективный эффект был достигнут у 41,7% больных, при медиане ОВ 9,0 месяца [35].

Особый интерес представляет исследование А. Смолина и соавт., которые в 2015 году опубликовали результаты сравнительного анализа выживаемости больных, получивших БЕВ во второй или третьей линии терапии ГБ. Группой сравнения послужили больные, получавшие другие варианты лечения [36]. На основании разницы в медианах ОВ было продемонстрировано преимущество у больных, получавших бевацизумаб. Значения ОВ составили 32 и 23 месяца соответственно.

В табл. 1 приведены наиболее крупные проспективные исследования применения различных лекарственных агентов при рГБ.

Эти данные на первый взгляд демонстрируют равную эффективность CCNU и БЕВ в плане влияния на ОВ. Тем не менее цели и дизайн этих исследований не предполагали скрупулезного изучения судьбы пациентов после развития второго рецидива. Максимум, о чем было доложено в рандомизированных исследованиях, это перекрестное применение БЕВ в контрольных группах при развитии второго рецидива у 35,5% пациентов. Также не представлены данные об эффективности повторной лучевой терапии и химиотерапии при прогрессировании после применения БЕВ.

Наряду с этим имеются данные о результатах лечения в поздних линиях. Так, Franceschi et al. описали 168 из 1552 оперированных в этой клинике больных с рГБ, получавших химиотерапию третьей линии в период с 2005 по 2016 год. Сравнивались ВДП и ОВ от момента второго рецидива у 32 больных, получивших БЕВ с 136 больными, получавшими различные режимы химиотерапии без БЕВ: нитрозопроизводные 69 (41,1%), ТМЗ 36 (21,4%) и карбоплатин + вепезид 31 (18,5%). Включение в режим БЕВ ассоциировалось с достоверным увеличением как медиан ВДП, составивших 4,7 и 2,6 месца, так и ОВ — 8,0 и 6,0 месяца соответственно. Медиана ОВ от даты диагноза составила 30,3 месяца [22]. Эти результаты сравнимы с таковыми в нашем исследова-

Таблица 1

Пр проспективные клинические исследования лекарственной терапии глиобластомы второй линии

Автор	Дизайн исследования	Режим лечения	Число пациентов	Ответ на лечение	ВДП, мес.	ОВ, мес.
Friedman	Brain-study, II фаза	БЕВ 10 мг/кг	167	28,2% ПО+ЧО	4,2	9,2
		БЕВ 10 мг/кг + ИРИ 340/125 мг/м ²		37,8% ПО + ЧО	5,6	8,7
Vredenburgh	II фаза	БЕВ + ИРИ	35	57% ПО + ЧО	5,5	9,7
Taal	Belob-study, II фаза	CCNU 110 мг/м ² каждые 6 недель	47	5% ПО + ЧО	1,0	8,0
		БЕВ 10 мг/кг каждые 2 недели	51	38% ПО + ЧО	3,0	8,0
		CCNU 110/90 мг/м ² + БЕВ 10 мг/кг каждые 2 недели	55	63/34% ПО + ЧО	11/4	16/11
Wick	III фаза	CCNU 110 мг/м ² каждые 6 недель	149	13,9% ПО + ЧО	1,5	8,6
		CCNU 90–110 мг/м ² + БЕВ 10 мг/кг каждые 2 недели	288	41,5% ПО + ЧО	4,2	9,1
Perry	RESCUE-STUDY, II фаза	ТМЗ 50 мг/м ² до 1 года или прогрессии	91	NA	NA	9,3
Kong	II фаза	ТМЗ 50 мг/м ² до 1 года или прогрессии	38	ПО = 0 ЧО = 2 СТ = 21	4,0	9,6
Ahluvalia	III фаза	CCNU 110 мг/м ² каждые 6 недель + плацебо	65	ПО = 0 ЧО = 5 СТ = 23 ПЗ = 23	2,7	9,8
		Седираниб 30 мг/сут.	131	ПО = 1 ЧО = 17 СТ = 76 ПЗ = 10	3,1	8,0
		Седираниб 20 мг/сут. + CCNU 110 мг/м ² каждые 6 недель	129	ПО = 2 ЧО = 19 СТ = 67 ПЗ = 19	4,2	9,4
De Groot	II фаза	Афлиберцепт 4 мг/кг каждые 2 недели	42	ПО = 0 ЧО = 7 СТ = NA ПЗ = NA	2,8	9,1

Примечание: ПО — полный ответ; ЧО — частичный ответ; СТ — стабилизация болезни; ПЗ — прогрессирование заболевания.

нии. К сожалению, в данной работе не были представлены данные о вариантах и эффективности повторной радиотерапии и химиотерапии второй линии.

На наш взгляд, эта информация представляется важной. Исходя из результатов рандомизированных исследований, не только применение БЕВ достоверно повышает ВДП, но и повторная радиотерапия также оказывает позитивное влияние на продолжительность жизни. Последовательное применение различных вариантов лечения ГБ (с влиянием каждой на ВДП), возможно, и приводит к увеличению значений ОВ. В работе Wenger et al. 62 больных рГБ (без мутаций IDH) после нескольких линий лечения с обязательным наличием ТМЗ и CCNU получали БЕВ в последней (анализируемой) линии. Число установленных прогрессий болезни варьировало от 2 до 5, медиана — 3. Помимо химиотерапии, 45% больных получили два и более курсов радиотерапии, 40% были оперированы два и более раза. Эффект БЕВ был достигнут в 54,8%, медиана ОВ составила 7,5 месяца, а ВДП — 3,5 месяца [24].

Отсюда вполне резонно предположение, что более ранее назначение БЕВ с учетом его относительно высокой эффективности более рационально.

Показательна работа Bronnimann et al., где были прослежены 25 больных с отменой БЕВ не по причине прогрессирования болезни. Медиана продолжительности лечения БЕВ составила 6 месяцев (от 2 до 58). В этой группе больных медиана времени до повторного рецидива была 8,9 месяца, что косвенно свидетельствовало об относительно длительном сохранении эффекта. Реиндукция БЕВ позволила достичь объективный ответ у 60% больных. Медиана ВПД и ОВ от момента повторного применения БЕВ была также высокой, составив 6,7 и 9,6 месяца соответственно [25]. По нашим данным, длительность сохранения эффекта БЕВ была значительно ниже — 3,7 месяца. По данным Balana et al., 28 больным БЕВ (в первой или второй линии терапии) был отменен не в связи с прогрессированием болезни. При прогрессировании или рецидиве возобновляли введение БЕВ. У больных, получавших БЕВ в первой линии терапии, медиана ОВ составила 26,7 месяца. В небольшой группе получавших БЕВ при каждом последующем эпизоде прогрессирования медиана ОВ составила 52,1 месяца [23].

Заключение

Показатели выживаемости в нашей работе на первый взгляд необычайно высоки. Следует отметить, что проанализированная выборка пациентов не является искусственно подобранной коллекцией долгожителей — в процессе работы изучены истории болезни всех пациентов с ГБ, прооперированных в 2010–2011 годах, в анализ включены все пациенты, соответствующие критериям включения, у которых удалось собрать катамнез.

Безусловно, сам факт анализа выживаемости только тех больных, которые дожили до повторных рецидивов и имели при этом достаточный функциональный статус, чтобы получать лечение второй и третьей линии, ведет к завышению показателей ОВ. Примечательно, что таких пациентов было 81 из прооперированных 343, что составило 23%, то есть каждый пятый больной с впервые выявленной ГБ имеет шанс прожить описанное количество времени. Большинство из них с высокими значениями ОВ получили максимальный набор терапевтических опций, включающий применение БЕВ в монотерапии и комбинации с цитостатиками в качестве второй и третьей линий химиотерапии, повторное лучевое лечение. Именно это и явилось, на наш взгляд, предопределяющим в значительном увеличении ОВ. Последнее поддерживает применение бевацизумаба как эффективной опции на том или ином этапе лечения.

Список литературы

- Kreth FW, Thon N, Simon M, Westphal M, Schackert G, Nikkha G, Hentschel B, Reifenberger G, Pietsch T, Weller M, et al: GrOBs total but not incomplete resection of glioblastoma prolongs survival in the era of radiochemotherapy. *Ann Oncol* 24: 3117–3123, 2013.
- Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, Belanger K, Brandes AA, Maroni C, Bogdahn U, et al: Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 352: 987–996, 2005.
- Seystahl K, Wick W and Weller M: Therapeutic options in recurrent glioblastoma—An update. *Crit Rev Oncol Hematol* 99: 389–408, 2016.
- Montemurro N, Perrini P, Bianco MO and Vannozzi R: Second surgery for recurrent glioblastoma: A concise overview of the current literature. *Clin Neurol Neurosurg* 142: 60–64, 2016.
- Nieder C, Andratschke NH and Gröbner AL: Re-irradiation for recurrent primary brain tumors. *Anticancer Res* 36: 4985–4995, 2016.
- Weller M; van den Bent M; Hopkins K; Tonn J C; Stupp R; Falini A; Cohen-Jonathan-Moyal E; Frappaz D; Henriksson R; Balana C; Chinot O; Ram Z; Reifenberger G; Soffietti R; Wick W (2014). EANO guideline for the diagnosis and treatment of anaplastic gliomas and glioblastoma. *Lancet Oncology*, 15 (9): e395–e403.
- Friedman HS, Prados MD, Wen PY, Mikkelsen T, Schiff D, Abrey LE, Yung WKA, Paleologos N, Nicholas MK, Jensen R, et al: Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 27: 4733–4740, 2009.
- Wick W, Weller M, van den Bent M and Stupp R: Bevacizumab and recurrent malignant gliomas: A European perspective. *J Clin Oncol* 28: e188–e192, 2010.
- Gilbert MR, Dignam JJ, Armstrong TS, Wefel JS, Blumenthal DT, Vogelbaum MA, Colman H, Chakravarti A, Pugh S, Won M, et al: A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med* 370: 699–708, 2014.
- Chinot OL, Wick W, Mason W, Henriksson R, Saran F, Nishikawa R, Carpenter AF, Hoang-Xuan K, Kavan P, Cernea D, et al: Bevacizumab plus radiotherapy-temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med* 370: 709–722, 2014.
- Taal W, Oobterkamp HM, Walenkamp AM, Dubbink HJ, Beerepoot LV, Hanse MC, Buter J, Honkoop AH, Voerman D, de VOFY, et al: Single-agent bevacizumab or lomustine versus a combination of bevacizumab plus lomustine in patients with recurrent glioblastoma (BELOB trial): A randomised controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol* 15: 943–953, 2014.
- Wick W, Brandes A, Gorlia T, Bendszus M, Salm F, Taal W, Taphoorn M, Domont J, Idubai A, Campone M, et al: Lb-05 phase iii trial exploring the combination of bevacizumab and lomustine in patients with first recurrence of a glioblastoma: The EORTC26101 trial. *Neuro Oncol* 17 (Suppl 5): v. 1, 2015.
- Weller M, Cloughesy T, Perry J, Wick W Standards of care for treatment of recurrent glioblastoma — are we there yet? *Neuro-Oncology* 15 (1): 4–27, 2013. doi:10.1093/neuonc/nos273.
- Mayer R, Sminia P. Reirradiation tolerance of the human brain. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008; 70 (5): 1350–60. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.08.015>.
- Fogh SE, Andrews DW, Glass J, Curran W, Glass C, Champ C, et al. Hypofractionated stereotactic radiation therapy: An effective therapy for recurrent high-grade gliomas. *J Clin Oncol.* 2010; 28 (18): 3048–53. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2009.25.6941>.
- Glioblastoma Multiforme, Diagnosis and Treatment; Recent Literature Review Author(s): Batash R, Noam Asna N, Schaffer P, Schaffer M. *Current Medicinal Chemistry Volume 24, Issue 27, 2017, DOI 10.2174/0929867324666170516123206* Shaw E, Scott C, Souhami L, Dinapoli R, Kline R, Loeffler J, et al. Single dose radiosurgical treatment of recurrent previously irradiated primary brain tumors and brain metastases: Final report of RTOG protocol 90–05. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000; 47 (2): 291–8. [http://dx.doi.org/10.1016/S0360-3016\(99\)00507-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0360-3016(99)00507-6).
- Lawrence YR, Li XA, el Naqa I, Hahn CA, Marks LB, Merchant TE, et al. Radiation dose-volume effects in the brain. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010; 76 (3 Suppl): S20–7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.02.091>.
- Park KJ, Kano H, Iyer A, Liu X, Niranjana A, Flickinger JC, et al. Salvage gamma knife stereotactic radiosurgery followed by bevacizumab for recurrent glioblastoma multiforme: A case-control study. *J Neurooncol.* 2012; 107 (2): 323–33. <http://dx.doi.org/10.1007/s11060-011-0744-9>.
- Greenspoon JN, Sharieff W, Hirte H, Overholt A, Devillers R, Gunnarsson T, et al. Fractionated stereotactic radiosurgery with concurrent temozolomide chemotherapy for locally recurrent glioblastoma multiforme: A prospective cohort study. *Oncotargets Ther.* 2014; 7: 485–90. <http://dx.doi.org/10.2147/OTT.560358>.
- Gutin PH, Iwamoto FM, Beal K, Mohile NA, Karimi S, Hou BL, et al. Safety and efficacy of bevacizumab with hypofractionated stereotactic irradiation for recurrent malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009; 75 (1): 156–63. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2008.10.043>.
- Enrico Franceschi1 Giuseppe Lambertini1 Alexandra Paccapelo1 Monica Di Battista1 Giovenzio Genestreti1 Antonella Mura1 Stefania Bartolini1 Raffaele Agati2 Alba A. Brandes Third-line therapy in recurrent glioblastoma: is it another chance for bevacizumab? *Journal of Neuro-Oncology* (2018) 139: 383–388. <https://doi.org/10.1007/s11060-018-2873-x>.
- Carmen Balana Anna Estival Estela Pineda Bevacizumab rechallenge in glioblastoma patients with initial response to bevacizumab who later progress off therapy *Journal of Neuro-Oncology*. <https://doi.org/10.1007/s11060-018-2902-9>.
- Wenger K, Wagner M, You S, Franz K, Harter P, Burger M, Voss M, Ronellenfisch M, Fokas E, Steinbach J, Bähr O Bevacizumab as a last-line treatment for glioblastoma following failure of radiotherapy, temozolomide and lomustine. *Oncology Letters* 14: 1141–1146, 2017 DOI: 10.3892/ol.2017.6251.
- Bronnimann C, Izquierdo C, Cartalat S, Thomas L, Joubert B, Delpech L, Barriault M, Meyronet D, Honnorat J, Ducray F. Rechallenge with bevacizumab in patients with glioblastoma progressing off therapy. *J Neurooncol.* 2018 May; 138 (1): 141–145. doi: 10.1007/s11060-018-2780-1. Epub 2018 Jan 31.
- Perry JR, Belanger K, Mason WP, et al. Phase II trial of continuous dose-intense temozolomide in recurrent malignant glioma: RESCUE study. *J Clin Oncol.* 2010; 28 (12): 2051–2057.
- Kong DS, Lee JI, Kim JH, et al. Phase II trial of low-dose continuous (metronomic) treatment of temozolomide for recurrent glioblastoma. *Neuro Oncol.* 2010; 12 (3): 289–296.
- Ahluwalia MS. 2010 Society for Neuro-Oncology Annual Meeting: areport of selected studies. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2011; 11 (2): 161–163.
- de Groot JF, Lamborn KR, Chang SM, et al. Phase II study of aflibercept in recurrent malignant glioma: A North American Brain Tumor Consortium study. *J Clin Oncol.* 2011; 29 (19): 2689–2695.
- Vredenburgh J, Desjardins A, Herndon JE, 2nd, Dowell JM, Reardon DA, Quinn JA, et al. Phase II trial of bevacizumab and irinotecan in recurrent malignant glioma. *Clin Cancer Res.* 2007; 13 (4): 1253–9. <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-2309>.
- Minniti G, Agolli L, Falco T, Scaringi C, Lanzetta G, Caporello P, Falchetto Osti M, Esposito V, Maurizi Enrici R Hypofractionated stereotactic radiotherapy in combination with bevacizumab or fotemustine for patients with progressive malignant gliomas *J Neurooncol* (2015) 122: 559–566. DOI 10.1007/s11060-015-1745-x.
- Schnell O, Thorsteinsdottir J, Fleischmann D, Lenski M, Abenhardt W, Giese A, Tonn J, Belka C, Kreth F, Niyazi M. Re-irradiation strategies in combination with bevacizumab for recurrent malignant glioma. *J Neurooncol* (2016) 130: 591–599. DOI 10.1007/s11060-016-2267-x.
- Г.А. Кобяков, А.В. Смолин, А.Х. Бекашев, О.В. Абсаямова, Е.А. Кобякова, А.А. Поддубский, М.В. Иноземцева. Лечение рецидива глиобластомы: есть ли успехи? *Опухоли головы и шеи* № 3, 2014.
- Смолин А.В., Кобяков Г.А., Конев А.В. и др. Возможности ангиогенной терапии при рецидивах глиом высокой степени злокачественности. *Фарматека* 2009; 18 с. 12–21.
- Насхлеташвили Д.П., Горбунова В.А., Бычков М.Б., Бекашев А.Х., Караван В.Б., Алешин В.А., Белов Д.М., Москвина Е.А. Бевацизумаб в сочетании с иринотеканом в лечении рецидивов глиобластом. *Опухоли головы и шеи* № 3, 2012 с. 56–59.
- Смолин А.В., Бекашев А.Х., Кобяков Г.А., Конев А.В., Николаева С.Н., Шаманская Ю.Е. Современные возможности лечения рецидивов глиобластом. *Фарматека*, 18–2015, с. 44–51.

