

В.А. Бывальцев^{1,2,3,4}, И.А. Степанов¹, М.А. Шамеева¹, Н.А. Тетюшкин¹

Эффективность применения ингибиторов фактора роста эндотелия сосудов в лечении глиобластомы: систематический обзор и метаанализ

¹ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет»,

²НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Иркутск-Пассажирский»,

³ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»,

⁴ФГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования», Иркутск

Цель исследования – выполнить метаанализ, основанный на результатах рандомизированных контролируемых исследований, которые изучают эффективность и безопасность применения анти-VEGF (фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF)) лекарственных средств в качестве вспомогательного способа лечения пациентов с глиобластомой (ГБМ). Материал и методы. Выполнен поиск рандомизированных контролируемых исследований в базах данных Pubmed, EMBASE, eLibrary и Cochrane Library, опубликованных в период с января 2008 г. по март 2019 г., которые изучали эффективность и безопасность применения анти-VEGF агентов в качестве вспомогательного способа лечения пациентов с ГБМ. Для расчета значений общей выживаемости пациентов и выживаемости без прогрессирования использованы отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ). Результаты. Согласно критериям соответствия, в настоящий метаанализ включены 9 рандомизированных контролируемых исследований, изучающих результаты применения анти-VEGF лекарственных средств у 3189 пациентов с ГБМ. Значения общей выживаемости пациентов с ГБМ при использовании анти-VEGF терапии превышают таковые в группе пациентов со стандартной терапией без статистически значимых различий (ОШ=0,89, 95% ДИ: 0,76, 1,04, $p=0,13$). Отмечены достоверные различия в значениях выживаемости без прогрессирования в пользу анти-VEGF агентов (ОШ=0,70, 95% ДИ: 0,60, 0,82, $p<0,00001$). Выполненный подгрупповой анализ показал отсутствие статистически значимого влияния бевацизумаба на значения общей выживаемости пациентов с ГБМ (ОШ=0,89, 95% ДИ: 0,75, 1,06, $p=0,20$). Использование комбинации бевацизумаба и стандартной терапии позволяет достоверно улучшить показатели выживаемости без прогрессирования у пациентов с ГБМ (ОШ=0,63, 95% ДИ: 0,51, 0,78, $p<0,0001$).

Заключение. Выполненный метаанализ наглядно продемонстрировал, что комбинация анти-VEGF агентов и стандартной терапии не позволяет достоверно увеличить показатель общей выживаемости пациентов с ГБМ. Тем не менее, использование анти-VEGF лекарственных средств статистически значимо улучшает значения выживаемости без прогрессирования у пациентов с ГБМ.

Ключевые слова: глиобластома, анти-VEGF агенты, бевацизумаб, общая выживаемость, выживаемость без прогрессирования, систематический обзор, метаанализ

Введение

Глиомы являются наиболее распространенной группой первичных опухолей головного мозга у взрослых. Частота встречаемости глиом составляет 15% от всех первичных опухолей головного мозга [1]. Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) глиомы включают в себя четыре степени злокачественности: I и II степени – глиомы низкой степени злокачественности, III и IV степени – глиомы высокой степени злокачественности. Глиобластома (ГБМ) является глиомой IV степени злокачественности и, как правило, имеет неблагоприятный прогноз для выживаемости пациентов [2]. Стандартный протокол лечения пациентов с ГБМ основан на использовании хирургического лечения с достижением максимальной степени резекции опухолевой ткани, лучевой терапии и химиотерапии [3]. Необходимо отметить, что прогноз для выживаемости пациентов с ГБМ определяется рядом клинических и молекулярных факторов [4, 5]. Лишь 5% пациентов с ГБМ достигают порога 5-летней выживаемости [6]. Неудовлетворительные результаты лечения указанной группы пациентов явились причиной разработки и внедрения в широкую клиническую практику нейроонкологов новых лекарственных средств, направленных на молекулярные механизмы роста и развития ГБМ.

Многочисленными исследованиями доказано, что ГБМ представляет собой опухолевую ткань с развитой микрососудистой сетью, участвующей в росте и прогрессировании последней [7, 8]. Ускоренное развитие микрососудистой сети в ГБМ происходит благодаря синтезу опухолевыми клетками большого количества фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF) [9]. По этой причине, разработка и использование анти-VEGF лекарственных средств представляется перспективным способом лечения пациентов с ГБМ, за счет ингибирования процесса неоангиогенеза и опосредованного снижения поступления питательных веществ в опухолевые клетки.

Эффективность применения анти-VEGF лекарственных средств продемонстрирована многими исследованиями. Так, в работах L. Ellis et al. [10] и R. Jain et al. [11] показано, что применение анти-VEGF препаратов повышает эффективность проводимой радио- и химиотерапии. С. Balana и соавт. [12] и T. Batchelor et al. [13] в своих рандомизированных контролируемых

исследованиях наглядно продемонстрировали, что анти-VEGF лекарственные средства позволяют улучшить клинические, нейровизуализационные и молекулярные результаты лечения пациентов с ГБМ. Однако ряд авторов считает, что использование анти-VEGF агентов не позволяет достигнуть достоверного увеличения продолжительности жизни пациентов с ГБМ и снижает их качество жизни за счет широкого спектра нежелательных лекарственных реакций [14, 15]. Именно по этой причине, бевацизумаб применяется в клинической практике нейроонкологов лишь некоторых стран мира, что обуславливает неоднозначность и противоречивость эффективности данной группы лекарственных средств.

Цель исследования — выполнить метаанализ, основанный на результатах рандомизированных контролируемых исследований, которые изучают эффективность и безопасность применения анти-VEGF лекарственных средств в качестве вспомогательного способа лечения пациентов с ГБМ.

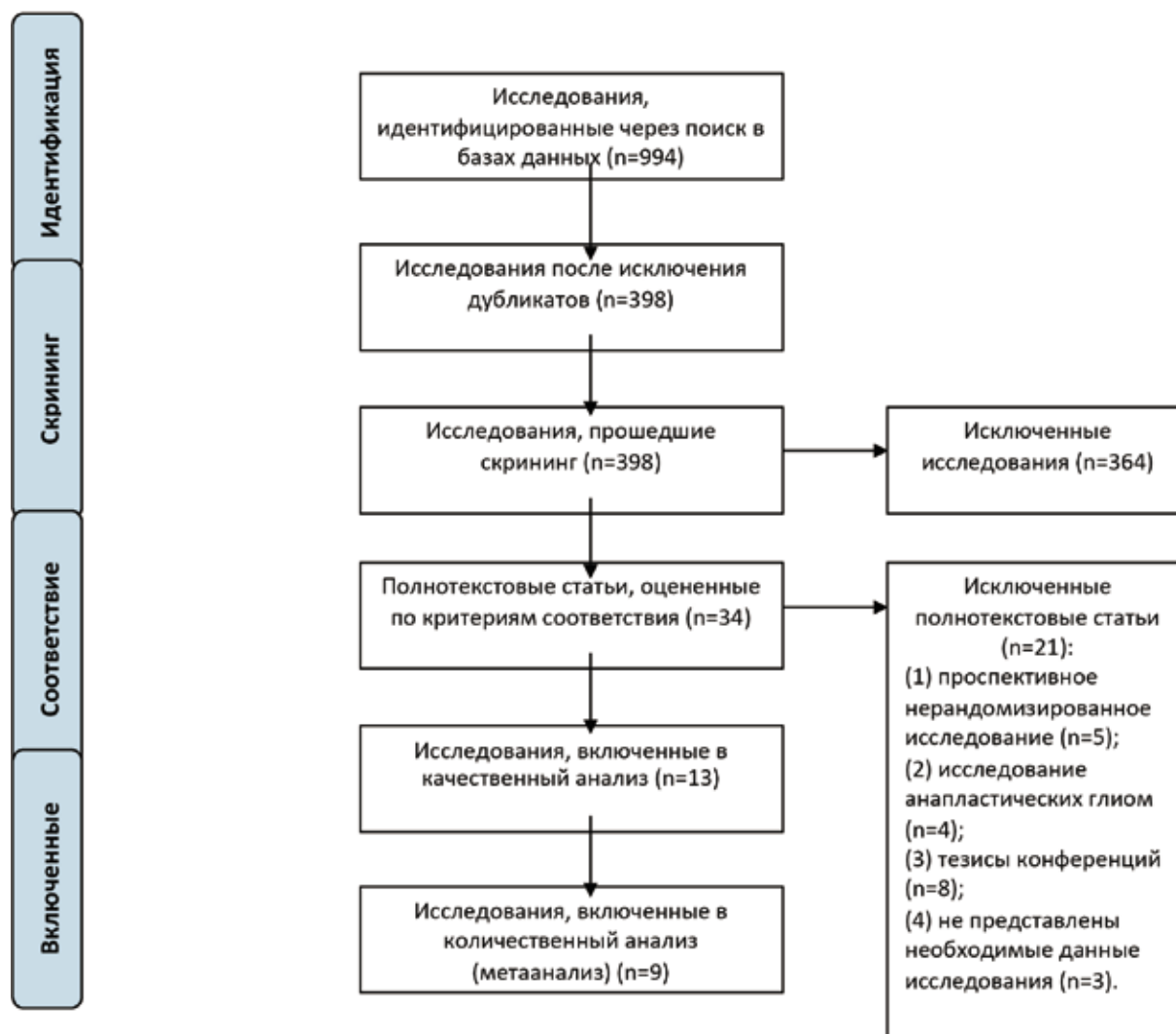


Рис. 1. Стратегия поиска и отбора литературных данных для включения в метаанализ

Исследования	Параметры предвзятости					
	Генерация последовательности данных	Соккрытие данных исследования	Использование процедуры ослепления	Неполный перечень полученных данных исследования	Выборочное представление результатов исследования	Иные параметры
Balana 2016	+	+	?	-	+	?
Batchelor 2013	+	+	?	+	+	+
Chinot 2014	+	?	+	+	+	+
Cloughesy 2017	+	+	?	+	+	+
Duerinck 2016	+	?	?	?	?	?
Field 2015	?	-	+	+	+	+
Friedman 2009	?	-	+	+	?	?
Gilbert 2014	+	+	+	+	+	+
Herrlinger 2016	+	+	+	+	?	+
Laack 2015	+	?	+	+	?	+
Nabors 2015	+	+	-	+	?	?
Taal 2014	+	+	-	-	?	?
Wick 2017	+	+	+	+	+	+

Примечание:

– низкий риск,
 – неопределенный риск,
 – высокий риск

Рис. 2. Оценка риска предвзятости для каждого исследования, включенного в метаанализ

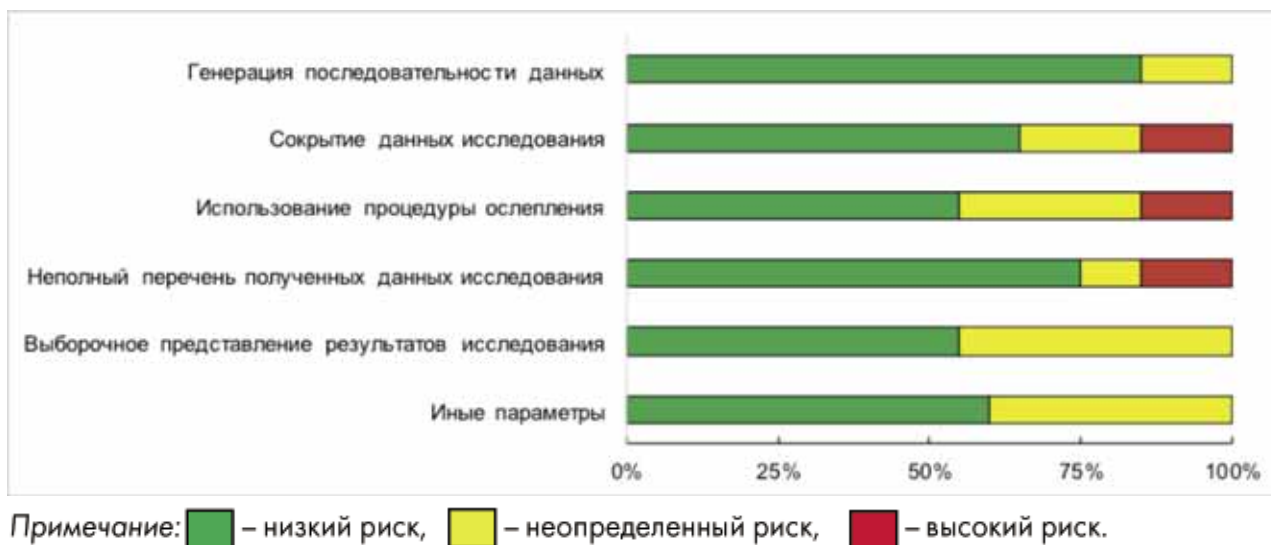


Рис. 3. Суммарные риски предвзятости для всех исследований, включенных в метаанализ

Материал и методы

Стратегия поиска и отбора литературных данных

Выполнен поиск рандомизированных контролируемых исследований в базах данных Pubmed, EMBASE, eLibrary и Cochrane Library, опубликованных в период с января 2008 г. по март 2019 г., которые изучали эффективность и безопасность применения анти-VEGF лекарственных средств в качестве вспомогательного способа лечения пациентов с ГБМ. Поиск литературных данных осуществлен тремя исследователями. При возникновении разногласий относительно включения исследований в метаанализ, решение принималось коллегиально при участии всего авторского коллектива. Исследование выполнено в соответствии с международными рекомендациями по написанию систематических обзоров и метаанализов PRISMA [16].

На первом этапе проводился поиск литературных источников с использованием ключевых слов «randomized controlled trial», «controlled clinical trial», «glioblastoma», «glioma», «anti-vascular endothelial growth factor», «anti-VEGF», «bevacizumab», «ranibizumab», «onartuzumab», «dazatinib», «afibercept» и «cediranib» для англоязычных систем, «рандомизированное контролируемое исследование», «глиобластома», «глиома», «анти-фактор роста эндотелия сосудов», «анти-VEGF», «бевацизумаб», «ранибизумаб», «онартузумаб», «дазатиниб», «афлиберцепт» и «цедираниб» – для системы eLibrary и ручной отбор статей по названиям на соответствие критериям исследования. На втором этапе просматривали абстракты статей и исключали публикации, не соответствующие критериям исследования. На третьем этапе просматривали полный текст отобранных статей на соответствие критериям включения и список литературы на наличие релевантных исследований (рис. 1).

Критерии соответствия

С целью изучения эффективности и безопасности применения анти-VEGF лекарственных средств в качестве вспомогательного способа лечения пациентов с ГБМ, определены следующие критерии соответствия литературных источников:

(1) включенные исследования: исследования, изучающие эффективность и безопасность применения анти-

VEGF лекарственных средств в качестве вспомогательного способа лечения пациентов с ГБМ;

(2) участники исследования: пациенты с впервые выявленной и рецидивом ГБМ;

(3) применяемые анти-VEGF лекарственные средства: прямые анти-VEGF агенты (бевацизумаб, ранибизумаб, афлиберцепт, онартузумаб) и непрямые анти-VEGF агенты (цедираниб, дазатиниб);

(4) изучаемые клинические исходы у пациентов: общая выживаемость, выживаемость без прогрессирования, нежелательные лекарственные реакции и уровень качества жизни пациентов;

(5) дизайн исследований: рандомизированные контролируемые клинические исследования II-III фазы.

Оценка риска предвзятости исследований

Каждое исследование, включенное в данный метаанализ, оценено с помощью опции «Оценка риска предвзятости исследования» программного обеспечения Review Manager 5.3 (The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014, Копенгаген, Дания) по следующим параметрам: (1) генерация последовательности данных, (2) сокрытие данных исследования, (3) использование процедуры ослепления, (4) неполный перечень полученных данных исследования, (5) выборочное представление результатов исследования и (6) иные параметры предвзятости (рис. 2). Суммарные оцененные риски предвзятости для всех исследований разделены на «низкие», «неопределенные» и «высокие» (рис. 3).

Статистический анализ данных

Для расчета значений общей выживаемости пациентов и выживаемости без прогрессирования использованы отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ). Оценка степени гетерогенности выполнена с помощью тестов χ^2 и I^2 . При значении $p_{\chi^2} < 0,1$ использована модель случайных эффектов. В противном случае использовалась модель с фиксированными эффектами. Построение древовидных диаграмм выполнено с помощью программного обеспечения Review Manager 5.3 (The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014, Копенгаген, Дания).

Результаты

Поиск литературных данных

Согласно критериям соответствия, в настоящий метаанализ включены 9 рандомизированных контролируемых исследований, изучающих результаты применения анти-VEGF лекарственных средств у 3189 пациентов с ГБМ [12–15, 17–21]. Общая характеристика исследований, включенных в настоящий метаанализ представлена в табл. 1. Во всех исследованиях, соответствующих критериям включения в данный метаанализ, отражены основные исследуемые клинические данные.

Общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования

Объединенный анализ данных применения анти-VEGF лекарственных средств у 1615 пациентов с ГБМ и стандартной терапии у 1212 пациентов продемонстрировал следующие результаты. Значения общей выживаемости пациентов с ГБМ при использовании анти-VEGF терапии превышают таковые в группе пациентов со стандартной терапией без статистически значимых различий (ОШ=0,89, 95 % ДИ: 0,76, 1,04, $p=0,13$; $I^2=62\%$; рис. 4).

Выполненный метаанализ данных результатов применения анти-VEGF терапии и стан-

Таблица 1. Общая характеристика исследований, включенных в метаанализ

Исследование	Год	Дизайн исследования	Количество пациентов, n	Исследуемая когорта пациентов	Схема терапии пациентов
H. Friedman et al. [27]	2009	РКИ, II фаза	167	Пациенты с рецидивом ГБМ	Экспериментальная группа (n=82): бевацизумаб (10 мг/кг)+ириротекан (125 мг/м ² или 340 мг/м ²) Контрольная группа (n=85): бевацизумаб (10 мг/кг)
T. Batchelor et al. [13]	2013	РКИ, III фаза	325	Пациенты с рецидивом ГБМ	Экспериментальная группа (n=241): (1) ежедневный пероральный прием цедираниба (30 мг) (n=131); (2) ежедневный пероральный прием цедираниба (30 мг)+ломустин (110 мг/м ²) (n=129) Контрольная группа (n=84): изолированный прием ломустина (110 мг/м ²) (n=84)
O. Chinot et al. [17]	2014	РКИ, III фаза	921	Пациенты с супратенториальной локализацией ГБМ	Экспериментальная группа (n=458): пероральный прием темозоломида+радиотерапия+бевацизумаб Контрольная группа (n=463): пероральный прием темозоломида+радиотерапия+плацебо
M. Gilbert et al. [15]	2014	РКИ, III фаза	629	Пациенты с впервые диагностированной ГБМ	Экспериментальная группа (n=312): химиолучевая терапия+бевацизумаб (10 мг/кг) каждые 2 недели Контрольная группа (n=317): химиолучевая терапия
W. Taal et al. [18]	2014	РКИ, II фаза	153	Пациенты с рецидивом ГБМ	Экспериментальная группа (n=106): (1) бевацизумаб (n=51); (2) бевацизумаб+ломустин (n=55) Контрольная группа (n=47): ломустин
L. Nabors et al. [14]	2015	РКИ, II фаза	265	Пациенты с супратенториальной локализацией ГБМ	Экспериментальная группа (n=176): (1) стандартная терапия цилегитидом (n=88); (2) интенсивная терапия цилегитидом (n=88) Контрольная группа (n=89): изолированная химиолучевая терапия
N. Laack et al. [20]	2015	РКИ, II фаза	196	Пациенты с впервые диагностированной ГБМ	Экспериментальная группа (n=133): дзатиниб+темозоломид+радиотерапия Контрольная группа (n=63): пероральный прием темозоломида+радиотерапия
K. Field et al. [28]	2015	РКИ, II фаза	122	Пациенты с впервые диагностированной ГБМ	Экспериментальная группа (n=60): бевацизумаб (10 мг/кг)+карбоплатин каждые 4 недели Контрольная группа (n=62): бевацизумаб (10 мг/кг) каждые 2 недели
J. Duerinck et al. [26]	2016	РКИ, II фаза	44	Пациенты с впервые диагностированной ГБМ	Экспериментальная группа (n=22): ежедневный прием акситиниба (10 мг) Контрольная группа (n=22): (1) 20 из 22 пациентов каждые две недели принимали бевацизумаб (10 мг/кг); (2) 2 из 22 пациентов принимали каждые 6 недель ломустин (110 мг/м ²)
C. Balana et al. [12]	2016	РКИ, II фаза	93	Пациенты с нерезецированной ГБМ	Экспериментальная группа (n=48): темозоломид+бевацизумаб (10 мг/кг), добавленные на 1-е и 15-е сутки каждого цикла неoadьювантной терапии и на 1-е, 15-е и 30-е сутки проводимой сопутствующей терапии Контрольная группа (n=45): неoadьювантная терапия темозоломидом (85 мг/м ²)
U. Herrlinger et al. [19]	2016	РКИ, II фаза	170	Пациенты с впервые диагностированной ГБМ	Экспериментальная группа (n=116): бевацизумаб+ириротекан+радиотерапия Контрольная группа (n=54): пероральный прием темозоломида+радиотерапия
T. Cloughesy et al. [29]	2017	РКИ, II фаза	129	Пациенты с рецидивом ГБМ	Экспериментальная группа (n=64): внутривенное применение онартузумаба (15 мг/кг)+бевацизумаб (15 мг/кг) Контрольная группа (n=65): плацебо+бевацизумаб в течение 3-х недельного цикла (на каждые 1-е сутки цикла)
W. Wick et al. [21]	2017	РКИ, III фаза	437	Пациенты с рецидивом ГБМ	Экспериментальная группа (n=288): бевацизумаб (10 мг/кг)+ломустин (90 мг/м ²) Контрольная группа (n=149): ломустин (110 мг/м ²)

Примечание. ГБМ – глиобластома, РКИ – рандомизированное контролируемое исследование

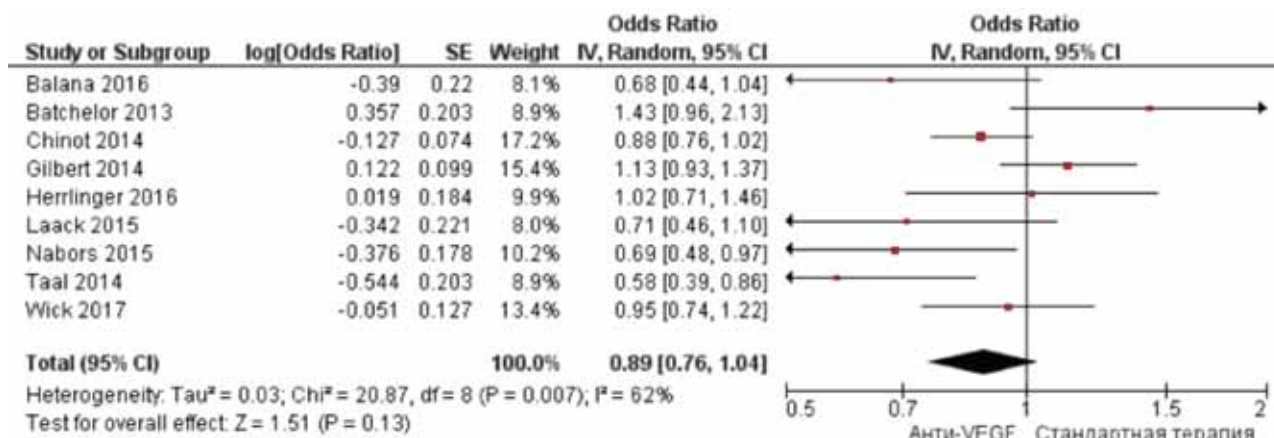


Рис. 4. Древоидная диаграмма общей выживаемости (комбинация анти-VEGF терапии и стандартной терапии в сравнении со стандартной терапией)

Примечание. Odds Ratio – отношение шансов; SE – стандартная ошибка; Weight – взвешенный размер эффекта; Total – общее количество; Random – модель случайных эффектов; 95 % CI – 95% доверительный интервал

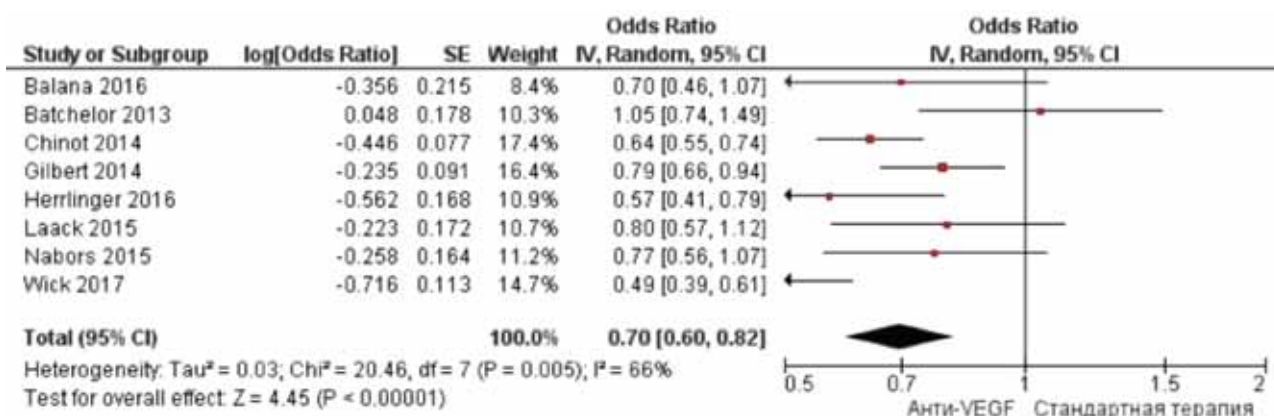


Рис. 5. Древоидная диаграмма выживаемости без прогрессирования (комбинация анти-VEGF терапии и стандартной терапии в сравнении со стандартной терапией).

Примечание. Odds Ratio – отношение шансов; SE – стандартная ошибка; Weight – взвешенный размер эффекта; Total – общее количество; Random – модель случайных эффектов; 95 % CI – 95% доверительный интервал

дартной терапии у респондентов с ГБМ показал наличие достоверных различий в значениях выживаемости без прогрессирования в пользу анти-VEGF агентов (ОШ=0,70, 95 % ДИ: 0,60, 0,82, p<0,00001; I²=66 %; рис. 5).

С целью сравнения эффективности применения только стандартной терапии и анти-VEGF лекарственных средств в комбинации со стандартной терапией выполнен подгрупповой анализ. Выполненный анализ показал отсутствие статистически значимого влияния бевацизумаба на значения общей выживаемости пациентов с ГБМ (ОШ=0,89, 95 % ДИ: 0,75, 1,06, p=0,20; I²=62 %; рис. 6). С другой стороны, использование комбинации бевацизумаба и стандартной терапии позволяет достоверно улучшить показатели выживаемости без прогрессирования у пациентов с ГБМ (ОШ=0,63, 95 % ДИ: 0,51, 0,78, p<0,0001; I²=66 %; рис. 7).

Уровень качества жизни

В настоящий метаанализ включены четыре исследования, изучающие изменения уровня

качества жизни пациентов при использовании анти-VEGF лекарственных средств [15, 17, 19, 21]. При этом, лишь в двух работах выполнен анализ изменения уровня качества жизни пациентов с применением валидизированных методов оценки параметров, что не позволяет выполнить объединенный анализ данных [19, 21]. Так, в рандомизированном контролируемом исследовании O. Chinot et al. [17] наглядно доказано, что использование анти-VEGF терапии у пациентов с ГБМ позволяет достоверно улучшить их уровень качества жизни. В исследовании W. Wick и соавт. [21] отмечено, что применение бевацизумаба в комбинации с ломустинном не влияет на уровень качества жизни пациентов с рецидивом ГБМ. Аналогичные результаты получены в работе U. Herrlinger et al. [19] при изучении клинической эффективности и безопасности анти-VEGF терапии впервые выявленной ГБМ. Однако в работе M. Gilbert et al. [15] показано, что использование анти-VEGF лекарственных средств у пациентов с впервые выявленной ГБМ ассоциировано со

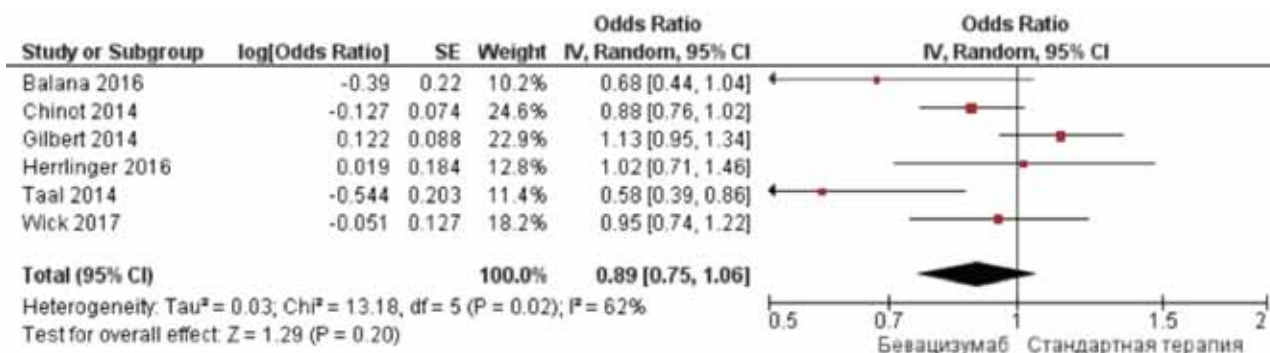


Рис. 6. Древоидная диаграмма общей выживаемости (комбинация бевацизумаба и стандартной терапии в сравнении со стандартной терапией).

Примечание. Odds Ratio – отношение шансов; SE – стандартная ошибка; Weight – взвешенный размер эффекта; Total – общее количество; Random – модель случайных эффектов; 95 % CI – 95% доверительный интервал

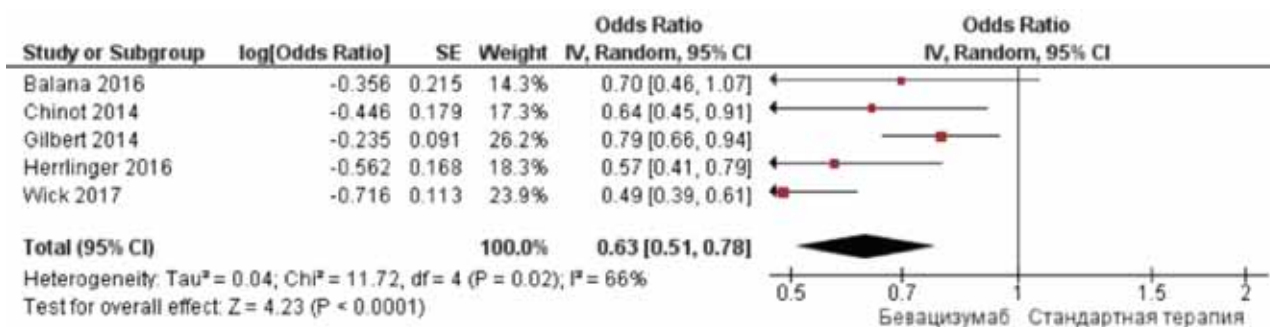


Рис. 7. Древоидная диаграмма выживаемости без прогрессирования (комбинация бевацизумаба и стандартной терапии в сравнении со стандартной терапией).

Примечание. Odds Ratio – отношение шансов; SE – стандартная ошибка; Weight – взвешенный размер эффекта; Total – общее количество; Random – модель случайных эффектов; 95 % CI – 95% доверительный интервал

значительным снижением уровня качества жизни последних и выраженными когнитивными расстройствами.

Нежелательные явления

Данные о видах и частоте встречаемости нежелательных явлений при использовании анти-VEGF лекарственных средств представлены практически во всех исследованиях, включенных в настоящий метаанализ. Однако различные способы представления полученных результатов авторами указанных исследований не позволяет выполнить объединенный анализ данных. Необходимо отметить, что основными нежелательными явлениями у пациентов с ГБМ при использовании анти-VEGF терапии являлись: инфекции области хирургического вмешательства, венозные тромбоэмболии, кровотечения, гематотоксические проявления и артериальная гипертензия.

Обсуждение

Глиомы головного мозга по-прежнему остаются актуальной проблемой современной нейроонкологии, что обусловлено несколько причинами. Во-первых, глиомы представляют собой

наиболее распространенную группу первичных опухолей головного мозга с частотой встречаемости не менее 15% [1]. Во-вторых, глиальные опухоли имеют широкий спектр клинико-неврологических проявлений, что не позволяет диагностировать их на ранних стадиях развития. И в-третьих, несмотря на активное развитие имеющихся способов лечения (хирургическое, химиотерапевтическое и лучевое), лишь 5% пациентов с глиомами IV степени злокачественности по классификации ВОЗ достигают порога 5-летней выживаемости [1, 2, 21]. По этой причине, разработка и внедрение новых методов терапевтического воздействия на глиомы головного мозга и ГБМ в частности, представляется особенно перспективным направлением современной фундаментальной онкологии.

На сегодняшний день разработаны и изучены различные способы терапевтического воздействия на ГБМ. Учитывая тот факт, что ГБМ является высокоvascularизированной опухолевой тканью, применение антиангиогенных лекарственных средств является новым направлением молекулярной таргетной терапии данного вида опухоли. Действие антиангиогенных лекарственных средств направлено на различные механизмы образования сосудистой сети, что взято за

основу их классификации на прямые, не прямые и смешанные ингибиторы неоангиогенеза [23, 24]. Так, широкое применение в терапии ГБМ получили бевацизумаб (химерное человеческое рекомбинантное антитело к рецепторам VEGF), ранибизумаб (моноклональное гуманизованное антитело к рецептору VEGF-A), афлиберцепт (рекомбинантное антитело к рецепторам VEGF-A, VEGF-B и плацентарному фактору роста (PLGF)), цедираниб (ингибитор тирозинкиназ рецептора VEGF2, рецепторов α и β тромбоцитарного фактора роста (PDGF), рецепторов фактора роста стволовых клеток (SCF)) и циленгитид (высокоселективный ингибитор интегрин) [25].

Эффективность и безопасность применения анти-VEGF агентов у пациентов с ГБМ изучена во многих рандомизированных контролируемых исследованиях. Ряд исследований подтверждает высокую клиническую эффективность анти-VEGF лекарственных средств у пациентов с ГБМ в виде увеличения значений общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования [26–29]. С другой стороны, некоторые авторы отмечают наличие большого количества нежелательных лекарственных реакций у анти-VEGF агентов и отсутствие достоверного влияния на показатели выживаемости пациентов с ГБМ [14, 15, 17].

Настоящий метаанализ включил в себя результаты девяти рандомизированных контролируемых исследований, соответствующих высокому уровню методологического качества, которые посвящены изучению эффективности и безопасности применения анти-VEGF лекарственных средств в лечении ГБМ. Согласно полученным нами данным, комбинация анти-VEGF агентов и стандартной терапии достоверно не увеличивает показатель общей выживаемости пациентов с ГБМ. Однако использование анти-VEGF агентов позволяет статистически значимо улучшить значения выживаемости без прогрессирования у пациентов с ГБМ.

Указанные результаты согласуются с данными предыдущих метаанализов Q. Xiao et al. [30] и G. Lombardi et al. [31], которые имеют во многом схожие с настоящим метаанализом дизайн и изучаемые клинические параметры. Так, в метаанализе Q. Xiao et al. [30] изучены показатели общей выживаемости, выживаемости без прогрессирования, вид и частота встречаемости нежелательных лекарственных реакций на фоне приема анти-VEGF агентов, а также уровень качества жизни пациентов. При этом авторами метаанализа включено лишь 6 рандомизированных контролируемых исследований с высоким значением методологического качества. С другой стороны, G. Lombardi et al. [31] включили

в метаанализ 14 рандомизированных контролируемых исследований различного уровня методологического качества и исследовались только показатели общей выживаемости, выживаемости без прогрессирования, а также вид и частота встречаемости нежелательных лекарственных реакций на фоне приема анти-VEGF препаратов.

Ограничения исследования

Настоящий метаанализ имеет ряд недостатков, которые необходимо обозначить. Во-первых, в метаанализ включено девять проспективных рандомизированных клинических исследований с незначительным количеством респондентов, что не могло не отразиться на результатах статистической обработки данных. Во-вторых, большая часть включенных в метаанализ исследований не имела данных об уровне качества жизни пациентов, а также видах и распространенности нежелательных лекарственных реакций при использовании анти-VEGF агентов. И в-третьих, лишь два рандомизированных исследования имели низкий риск предвзятости по всем параметрам, что также могло повлиять на результаты метаанализа.

Заключение

Выполненный метаанализ наглядно продемонстрировал, что комбинация анти-VEGF агентов и стандартной терапии не позволяет достоверно увеличить показатель общей выживаемости пациентов с ГБМ. Тем не менее, использование анти-VEGF лекарственных средств статистически значимо улучшает значения выживаемости без прогрессирования у пациентов с ГБМ. Безусловно, необходимо дальнейшее выполнение метаанализов, включающих методологически качественные рандомизированные контролируемые исследования с указанием данных об уровне качества жизни пациентов, а также видах и распространенности нежелательных лекарственных явлений при использовании анти-VEGF агентов.

Источник финансирования

Исследование не имело финансовой поддержки.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ostrom QT, Gittleman H, Fulop J, Liu M, Blanda R, Kromer C et al (2015) CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the

- United States in 2008–2012. *Neuro-Oncology* 17 Suppl 4:iv1–iv62.
2. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, Ohgaki H, Wiestler OD, Kleihues P, Ellison DW (2016) The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol* 131:803–820.
 3. Batash R, Asna N, Schaffer P, Francis N, Schaffer M (2017) Glioblastoma Multiforme, Diagnosis and Treatment; Recent Literature Review. *Curr Med Chem* 24(27):3002–3009.
 4. Tosoni A, Franceschi E, Poggi R, Brandes AA (2016) Relapsed Glioblastoma: Treatment Strategies for Initial and Subsequent Recurrences. *Curr Treat Options Oncol* 17(9):49.
 5. Olar A, Aldape KD (2014) Using the molecular classification of glioblastoma to inform personalized treatment. *J Pathol* 232(2):165–177.
 6. Omuro A, DeAngelis LM (2013) Glioblastoma and other malignant gliomas: a clinical review. *JAMA* 310(17):1842–1850.
 7. Бывальцев ВА, Степанов ИА, Белых ЕГ, Яруллина АИ (2017) Молекулярные аспекты ангиогенеза в глиобластомах головного мозга. *Вопр онкол* 1:19–27.
 8. Lin M, Zhang X, Jia B, Guan S (2018) Suppression of glioblastoma growth and angiogenesis through molecular targeting of methionine aminopeptidase-2. *J Neurooncol* 136(2):243–254.
 9. Zhao H, Hou C, Hou A, Zhu D (2016) Concurrent Expression of VEGF-C and Neuropilin-2 Is Correlated with Poor Prognosis in Glioblastoma. *Tohoku J Exp Med* 238(2):85–91.
 10. Ellis LM, Hicklin DJ (2008) VEGF-targeted therapy: mechanisms of anti-tumour activity. *Nat Rev Cancer* 8:579–591.
 11. Jain RK, Duda DG, Clark JW, Loeffler JS (2006) Lessons from phase III clinical trials on anti-VEGF therapy for cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 6:24–40.
 12. Balana C, De Las Penas R, Sep lveda JM, Gil-Gil MJ, Luque R, Gallego O et al (2016) Bevacizumab and temozolomide versus temozolomide alone as neoadjuvant treatment in unresected glioblastoma: the GENOM 009 randomized phase II trial. *J Neuro-Oncol* 127:569–579.
 13. Batchelor TT, Mulholland P, Neyns B, Nabors LB, Campone M, Wick A, et al (2013) Phase III randomized trial comparing the efficacy of cediranib as monotherapy, and in combination with lomustine, versus lomustine alone in patients with recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 31:3212–3218.
 14. Nabors LB, Fink KL, Mikkelsen T, Grujicic D, Tarnawski R, Nam DH, et al (2015) Two cilengitide regimens in combination with standard treatment for patients with newly diagnosed glioblastoma and unmethylated MGMT gene promoter: results of the open-label, controlled, randomized phase II CORE study. *Neuro-Oncology* 17:708–717.
 15. Gilbert MR, Dignam JJ, Armstrong TS, Wefel JS, Blumenthal DT, Vogelbaum MA, et al (2014) A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med* 370:699–708.
 16. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, et al (2009) The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *J Clin Epidemiol* 62(10):e1–34.
 17. Chinot OL, Wick W, Mason W, Henriksson R, Saran F, Nishikawa R, et al (2014) Bevacizumab plus radiotherapy–temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med* 370:709–722.
 18. Taal W, Oosterkamp HM, Walenkamp AME, Dubbink HJ, Beerepoot LV, Hanse MCJ, et al (2014) 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.
 19. Herrlinger U, Schäfer N, Steinbach JP, Weyerbrock A, Hau P, Goldbrunner R, et al (2016) Bevacizumab Plus Irinotecan Versus Temozolomide in Newly Diagnosed O6-Methylguanine-DNA Methyltransferase Nonmethylated Glioblastoma: The Randomized GLARIUS Trial. *J Clin Oncol* 34(14):1611–1619.
 20. Laack NN, Galanis E, Anderson SK, Leinweber C, Buckner JC, Giannini C, et al (2015) Randomized, placebo-controlled, phase II study of dasatinib with standard chemo-radiotherapy for newly diagnosed glioblastoma (GBM), NCCTG N0877 (Alliance). *Journal of Clinical Oncology* 20;33(15):2013–2013.
 21. Wick W, Gorlia T, Bendszus M, Taphoorn M, Sahm F, Harting I, et al (2017). Lomustine and Bevacizumab in Progressive Glioblastoma. *N Engl J Med* 377(20):1954–1963.
 22. Braun K, Ahluwalia MS (2017) Treatment of Glioblastoma in Older Adults. *Curr Oncol Rep* 19(12):81.
 23. Hundsberger T, Reardon DA, Wen PY (2017) Angiogenesis inhibitors in tackling recurrent glioblastoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 17(6):507–515.
 24. Gilbert MR (2016) Antiangiogenic Therapy for Glioblastoma: Complex Biology and Complicated Results. *J Clin Oncol* 34(14):1567–1569.
 25. Gerstner ER, Duda DG, di Tomaso E, Sorensen G, Jain RK, Batchelor TT. Antiangiogenic agents for the treatment of glioblastoma. *Expert Opin Investig Drugs*. 2007 Dec;16(12):1895–1908.
 26. Duerinck J, Du Four S, Vandervorst F, D’Haene N, Le Mercier M, Michotte A et al (2016) Randomized phase II study of axitinib versus physicians best alternative choice of therapy in patients with recurrent glioblastoma. *J Neuro-Oncol* 128:147–155.
 27. Friedman HS, Prados MD, Wen PY, Mikkelsen T, Schiff D, Abrey LE, et al (2009) Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 27:4733–4740.
 28. Field KM, Simes J, Nowak AK, Cher L, Wheeler H, Hovey EJ, et al (2015) Randomized phase 2 study of carboplatin and bevacizumab in recurrent glioblastoma. *Neuro-Oncology* 17:1504–1513.
 29. Cloughesy T, Finocchiaro G, Belda-Iniesta C, Recht L, Brandes AA, Pineda E, et al (2017) Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase II study of onartuzumab plus bevacizumab versus placebo plus bevacizumab in patients with recurrent glioblastoma: efficacy, safety, and hepatocyte growth factor and O 6-methylguanine–DNA met. *J Clin Oncol* 35:343–351.
 30. Xiao Q, Yang S, Ding G, Luo M (2018) Anti-vascular endothelial growth factor in glioblastoma: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci* 39(12):2021–2031.

31. Lombardi G, Pambuku A, Bellu L, Farina M, Della Puppa A, Denaro L, et al (2017) Effectiveness of antiangiogenic drugs in glioblastoma patients: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Crit Rev Oncol Hematol* 111:94–102.

Поступила в редакцию 13.04.2019 г.

*V.A. Byvaltsev^{1,2,3,4}, I.A. Stepanov¹, M.A. Shameeva¹,
N.A. Tetyushkin¹*

Effectiveness of vascular endothelial growth factor inhibitors in the treatment of glioblastoma: a systematic review and meta-analysis

¹Irkutsk State Medical University,

²Railway Clinical Hospital on the station Irkutsk-Passazhirskiy of Russian Railways Ltd.,

³Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology,

⁴Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, Irkutsk

The purpose – was to perform a meta-analysis based on the results of randomized controlled trials that examined the efficacy and safety of using anti-VEGF (vascular endothelial growth factor (vascular endothelial growth factor, VEGF)) drugs as an auxiliary treatment for patients with glioblastoma (GBM). Material and methods. A search for randomized controlled trials was conducted in the Pubmed, EMBASE, eLibrary and Cochrane Library databases published from January 2008 to March 2019, which examined the efficacy and safety of using anti-VEGF agents as an auxiliary method of treating GBM patients. The odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI) were used to calculate the overall survival and progression-free survival values. Results. According to the eligibility criteria, 9 randomized controlled trials included in this meta-analysis that examine the results of using anti-VEGF drugs in 3189 patients with GBM. The overall survival rates of patients with GBM using anti-VEGF therapy exceed those in the group of patients with standard therapy without statistically significant differences (OR=0.89, 95% CI: 0.76, 1.04, p=0.13). Significant differences in progression-free survival were noted in favor of anti-VEGF agents (OR=0.70, 95% CI: 0.60, 0.82, p<0.00001). The performed subgroup analysis showed the absence of a statistically significant effect of bevacizumab on the overall survival rates of patients with GBM (OR=0.89, 95% CI: 0.75, 1.06, p=0.20). Using a combination of bevacizumab and standard therapy can significantly improve the progression-free survival rates in patients with GBM (OR=0.63, 95% CI: 0.51, 0.78, p<0.0001). Conclusion. The performed meta-analysis clearly demonstrated that the combination of anti-VEGF agents and standard therapy does not significantly increase the overall survival rate of patients with GBM. However, the use of anti-VEGF drugs statistically significantly improves the values of progression-free survival in patients with GBM.

Keywords: glioblastoma, anti-VEGF agents, bevacizumab, overall survival, progression-free survival, systematic review, meta-analysis