

Для цитирования: Степанов И.А., Шамеева М.А., Кручинин Д.Б., Бывальцев В.А., Шагдуррова И.А. Гематологические нежелательные лекарственные реакции при использовании ингибиторов фактора роста эндотелия сосудов и цитостатических препаратов в лечении глиобластомы: систематический обзор. Сибирский онкологический журнал. 2020; 19(5): 121–130. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-5-121-130.

For citation: Stepanov I.A., Shameeva M.A., Kruchinin D.B., Byvaltsev V.A., Shagdurova I.A. Hematotoxic adverse drug reactions associated with vascular endothelial growth factor inhibitors and cytotoxic drugs in the treatment of glioblastoma: a systematic review. Siberian Journal of Oncology. 2020; 19(5): 121–130. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-5-121-130.

## ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РЕАКЦИИ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ИНГИБИТОРОВ ФАКТОРА РОСТА ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ И ЦИТОСТАТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ В ЛЕЧЕНИИ ГЛИОБЛАСТОМЫ: СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР

И.А. Степанов<sup>1</sup>, М.А. Шамеева<sup>1</sup>, Д.Б. Кручинин<sup>1</sup>,  
В.А. Бывальцев<sup>1,2,3,4</sup>, И.А. Шагдуррова<sup>1</sup>

ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Иркутск, Россия<sup>1</sup>

Россия, г. Иркутск, 664022, ул. 3 июля, 8. E-mail: vadimabyvaltsev@gmail.com<sup>1</sup>

НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Иркутск-Пассажирский» ОАО «РЖД-Медицина», г. Иркутск, Россия<sup>2</sup>

Россия, г. Иркутск, 664005, ул. Боткина, 10<sup>2</sup>

ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», г. Иркутск, Россия<sup>3</sup>

Россия, 664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1<sup>3</sup>

ФГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Министерства здравоохранения РФ, г. Иркутск, Россия<sup>4</sup>

Россия, 664049, г. Иркутск, м/р Юбилейный, 100<sup>4</sup>

### Аннотация

Эффективность использования ингибиторов фактора роста эндотелия сосудов (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF) в терапии глиобластомы за счет достоверного увеличения показателя выживаемости без прогрессирования наглядно продемонстрирована в ряде исследований. Применение анти-VEGF агентов ассоциировано с развитием ряда нежелательных лекарственных реакций (НЛР), среди которых наибольшую распространенность имеют гематологические. Цель исследования – выполнить систематический обзор, основанный на результатах рандомизированных контролируемых клинических исследований, которые изучают виды и частоту встречаемости гематологических НЛР при использовании анти-VEGF и химиотерапевтических агентов в терапии глиобластомы. Материал и методы. Выполнен поиск рандомизированных контролируемых клинических исследований в базах данных Pubmed, EMBASE, Cochrane Library и eLibrary, опубликованных в период с января 2008 г. по август 2019 г., касающихся безопасности применения анти-VEGF лекарственных средств в качестве основного/вспомогательного способа лечения пациентов с глиобластомой. Сформированы основные критерии соответствия включения исследований в настоящий систематический обзор. Результаты. В объединенный анализ данных включены 13 рандомизированных контролируемых клинических исследований. Средняя частота гематологических НЛР при использовании анти-VEGF агентов в качестве монотерапии глиобластомы составила 27,7 %, основными видами НЛР являлись нейтропения и тромбоцитопения. Средняя частота гематологических НЛР при применении цитостатиков равнялась 48,1 %, при этом чаще всего наблюдались лимфопения и тромбоцитопения. Средняя частота гематологических НЛР при комбинированном использовании анти-VEGF и химиотерапевтических препаратов составила 46,2 %, в основном возникали тромбоцитопения, нейтропения и анемия. При сочетанном применении анти-VEGF, химиотерапевтических препаратов и лучевой терапии гематологических НЛР в среднем возникали в 12,3 % случаев, чаще всего наблюдалась тромбоцитопения тяжелой степени. Заключение. Применение анти-VEGF препаратов в виде монотерапии глиобластомы ассоциировано с

меньшей частотой гематологических НЛР. При этом наиболее безопасным анти-VEGF агентом является бевацизумаб. Наибольшая частота гематологических НЛР характерна для комбинации анти-VEGF и цитостатических препаратов, таких как цедираниб с ломустином и бевацизумаб с карбоплатином.

**Ключевые слова:** глиобластома, антиангиогенная терапия, цитостатические препараты, нежелательные лекарственные реакции, гематологическая токсичность.

## HEMATOTOXIC ADVERSE DRUG REACTIONS ASSOCIATED WITH VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR INHIBITORS AND CYTOTOXIC DRUGS IN THE TREATMENT OF GLIOBLASTOMA: A SYSTEMATIC REVIEW

**I.A. Stepanov<sup>1</sup>, M.A. Shameeva<sup>1</sup>, D.B. Kruchinin<sup>1</sup>, V.A. Byvaltsev<sup>1,2,3,4</sup>, I.A. Shagdurova<sup>1</sup>**

Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia<sup>1</sup>

8, July 3 Street, 664022, Irkutsk, Russia. E-mail: vadimabyvaltsev@gmail.com<sup>1</sup>

Road Clinical Hospital at st. Irkutsk-Passenger, Irkutsk, Russia<sup>2</sup>

10, Botkin Street, 664005, Irkutsk, Russia<sup>2</sup>

Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology, Irkutsk, Russia<sup>3</sup>

1, Fighters of the Revolution Street, 664003, Irkutsk, Russia<sup>3</sup>

Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, Irkutsk, Russia<sup>4</sup>

100, Yubileiny district, 664049, Irkutsk, Russia<sup>4</sup>

### Abstract

Several studies have shown that the use of inhibitors of vascular endothelial growth factor (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF) in the treatment of glioblastoma results in a significant increase in the rate of progression-free survival. However, administration of anti-VEGF agents is associated with the development of a wide range of adverse drug reactions (ADR), among which, hematotoxic ADR is the most common. **The purpose of this study** was to conduct a systematic review based on the results of randomized controlled clinical studies on the type and frequency of hematotoxic ADRs associated with anti-VEGF and chemotherapeutic agents in the treatment of glioblastoma. **Material and Methods.** Pubmed, EMBASE, Cochrane Library and eLibrary databases were used to identify reports from randomized controlled clinical studies on the safety of anti-VEGF drugs as the main/auxiliary treatment for patients with glioblastoma, and published from January 2008 to August 2019. The main criteria for inclusion of studies in the systematic review were determined. **Results.** The combined data analysis included 13 randomized controlled clinical trials. The average incidence of hematotoxic ADRs associated with anti-VEGF agents in monotherapy for glioblastoma was 27.7 %. Neutropenia and thrombocytopenia were the most common types of ADR. The average incidence of hematotoxic ADRs associated with cytotoxic drugs in monotherapy for glioblastoma was 48.1 %, and lymphopenia and thrombocytopenia were the main types of hematotoxic ADRs. The average incidence of hematotoxic ADRs associated with the combined use of anti-VEGF and chemotherapeutic drugs was 46.2 %. In this case, the most common ADRs were thrombocytopenia, neutropenia, and anemia. The use of a combination of anti-VEGF, chemotherapeutic drugs and radiation therapy was associated with the development of hematotoxic ADRs with an average incidence of 12.3 %. The most common ADR was severe thrombocytopenia. **Conclusion.** The use of anti-VEGF drugs as monotherapy for glioblastoma was associated with a lower incidence of hematotoxic ADRs. In this case, bevacizumab was the safest anti-VEGF agent in relation to hematotoxicity. The highest incidence of hematotoxic ADRs is observed for a combination of anti-VEGF and cytotoxic drugs, such as cediranib with lomustine and bevacizumab with carboplatin.

**Key words:** glioblastoma, antiangiogenic therapy, cytotoxic drugs, adverse drug reactions, hematotoxicity.

### Введение

Глиобластома является наиболее распространенной первичной злокачественной опухолью головного мозга, имеющей неблагоприятный прогноз [1, 2]. При данной патологии показатели 2-летней выживаемости составляют менее 30 %, 5-летней выживаемости – менее 10 % [3]. Стандартный про-

токол лечения впервые выявленной глиобластомы включает в себя микронейрохирургическую резекцию опухоли с последующим курсом лучевой терапии и химиотерапии темозолидом [4]. Несмотря на совершенствование данных методов лечения, глиобластома неизбежно рецидивирует, а медиана общей выживаемости не превышает 15 мес [5].

Низкая эффективность цитостатических препаратов в лечении глиобластомы привела к разработке и внедрению в клиническую практику новой группы лекарственных средств – антиангиогенных таргетных препаратов [6]. Ряд исследований доказывают, что глиобластома представляет собой опухолевую ткань с развитой микроваскулярной сетью, которая участвует в росте и прогрессировании новообразования [7–9]. Ускоренное развитие микроваскулярной сети в глиобластоме происходит благодаря синтезу опухолевыми клетками большого количества фактора роста эндотелия сосудов (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF) [10]. По этой причине разработка анти-VEGF агентов представляется одним из наиболее перспективных способов таргетного лечения глиобластомы за счет ингибирования процессов неоваскулогенеза и опосредованного снижения поступления питательных веществ в опухолевую ткань [11, 12].

Действие антиангиогенных препаратов направлено на различные механизмы формирования микросудистой сети (рис. 1), что взято за основу их фармакологической классификации на прямые, непрямые и смешанные ингибиторы неоваскулогенеза [11]. Широкое применение в терапии глиобластомы получили следующие анти-VEGF агенты: бевацизумаб (химерное человеческое рекомбинантное антитело к рецепторам VEGF), ранибизумаб (моноклональное гуманизированное антитело к рецептору VEGF-A), афлиберцепт (рекомбинантное антитело к рецепторам VEGF-A, VEGF-B и плацентарному фактору роста (Placental Growth Factor, PLGF)), цедиранаб (ингибитор тирозинкиназ рецептора VEGF2, рецепторов α и β тромбоцитарного фактора роста (Platelet-derived Growth Factor PDGF), рецепторов фактора роста стволовых

клеток (Stem Cell Factor, SCF)) и циленгитид (высокоселективный ингибитор трансмембранных клеточных рецепторов интегрина) [11, 12].

Эффективность использования анти-VEGF препаратов в терапии глиобластомы в виде достоверного увеличения выживаемости без прогрессирования наглядно продемонстрирована в ряде рандомизированных контролируемых клинических исследований, а также подтверждена в некоторых систематических обзорах и метаанализах [13–16]. Необходимо отметить, что применение анти-VEGF агентов ассоциировано с развитием ряда нежелательных лекарственных реакций (НЛР), среди которых наибольшую распространенность имеют гематологические реакции [17]. Поиск литературных источников в отечественных и зарубежных базах данных продемонстрировал отсутствие исследований, посвященных изучению видов и частоты гематологических НЛР при использовании анти-VEGF и цитостатических препаратов в терапии глиобластомы.

**Цель исследования** – выполнить систематический обзор, основанный на результатах рандомизированных контролируемых клинических исследований, которые изучают виды и частоту гематологических НЛР при использовании анти-VEGF и химиотерапевтических агентов в терапии глиобластомы.

## Материал и методы

Выполнен поиск рандомизированных контролируемых клинических исследований в базах данных Pubmed, EMBASE, Cochrane Library и eLibrary, опубликованных в период с января 2008 г. по август 2019 г., касающихся безопасности применения анти-VEGF препаратов при лечении

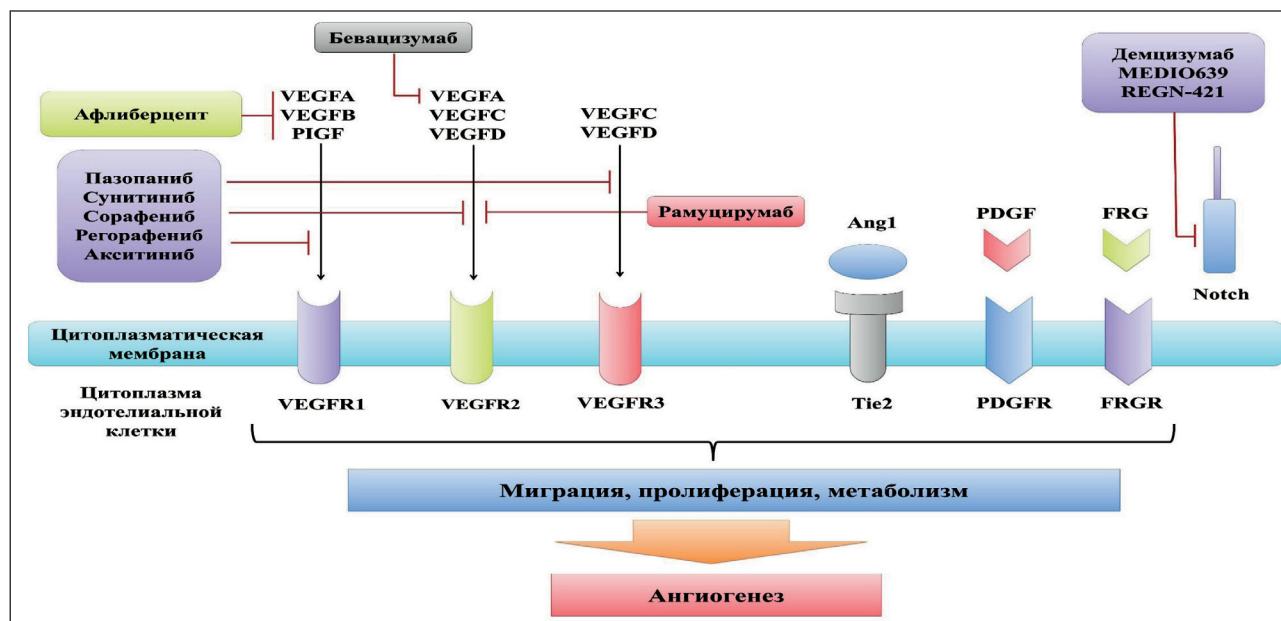


Рис. 1. Фармакодинамические особенности различных анти-VEGF препаратов  
Fig. 1. Pharmacodynamic features of various anti-VEGF drugs

больных глиобластомой. Анализ литературных источников осуществлен 3 исследователями. При возникновении разногласий относительно включения литературного источника в систематический обзор решение принималось коллегиально при участии всего авторского коллектива.

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», «afibbercept», «cilegintide», «cediranib», «adverse drug reactions», «hematotoxicity» для англоязычных систем, «рандомизированное контролируемое исследование», «глиобластома», «glioma», «анти-фактор роста эндотелия сосудов», «анти-VEGF», «бевацизумаб», «ранибизумаб», «онартузумаб», «дазатиниб», «афлиберцепт», «циленгитид» и «цедираниб», «нежелательные лекарственные реакции», «гематотоксичность» – для системы eLibrary и ручной отбор статей по названиям на соответствие критериям исследования. На 2-м этапе просматривали аннотации статей и

исключали публикации, не соответствующие критериям исследования. На 3-м этапе просматривали полный текст отобранных статей на соответствие критериям включения и список литературы на наличие релевантных исследований (рис. 2).

При планировании исследования определены следующие критерии соответствия литературных источников: включенные исследования – изучающие эффективность и безопасность применения анти-VEGF препаратов при лечении пациентов с глиобластомой; участники исследования – пациенты с впервые выявленной и рецидивной глиобластомой; применяемые анти-VEGF препараты – прямые анти-VEGF и непрямые анти-VEGF агенты; изучаемые НЛР – гематологические НЛР различной тяжести; дизайн исследований – рандомизированные контролируемые клинические исследования II–III фазы.

Исследование выполнено в соответствии с международными рекомендациями по написанию систематических обзоров и метаанализов PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) [18]. Исследователями изучены виды и частота встречаемости гематологических

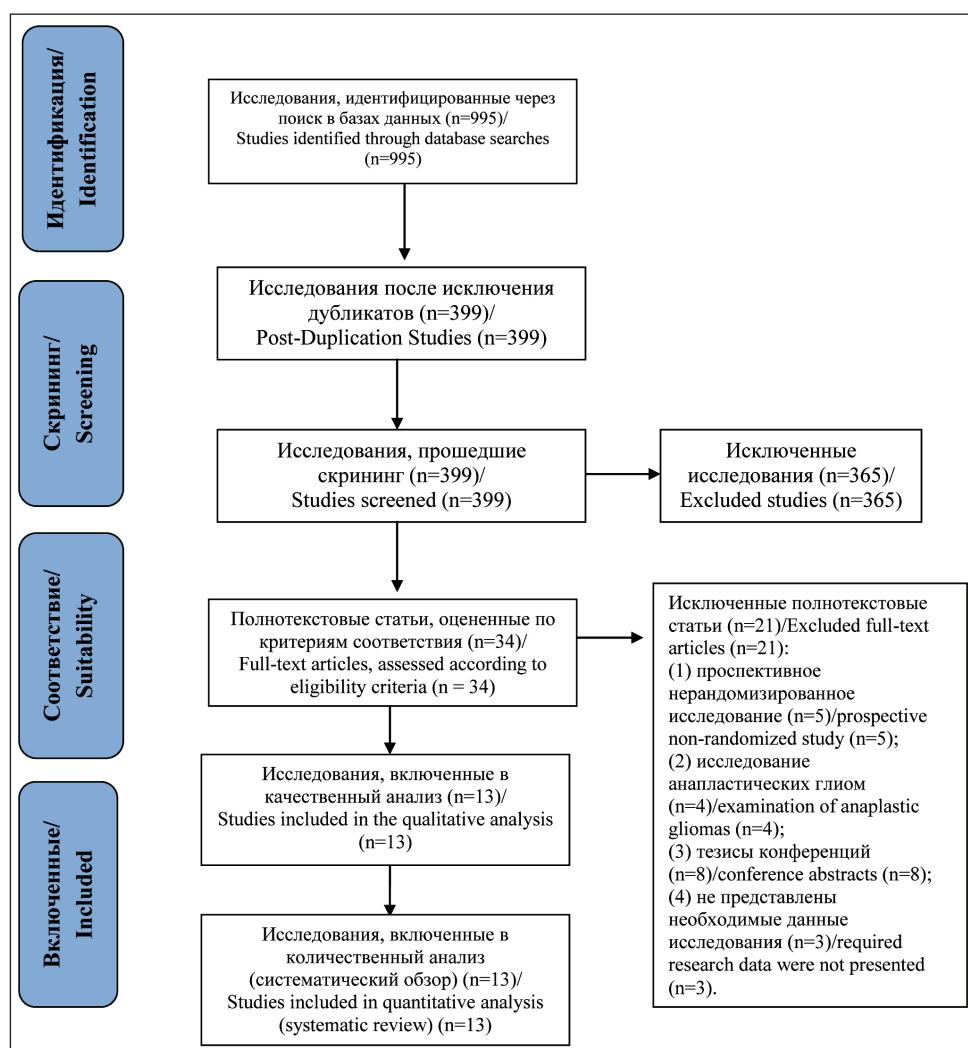


Рис. 2. Стратегия поиска и отбора литературных данных для включения в систематический обзор  
Fig. 2. Strategy for searching and selecting literature data for inclusion in a systematic review

Таблица/Table

**Общая характеристика исследований, включенных в систематический обзор**  
**General characteristics of the studies included in the systematic review**

Авторы/ Authors	Дизайн исследования/ Study design	Лечение/ Treatment	Частота гематологических НЛР/ Frequency of hematotoxic ADR
H. Friedman et al., 2009 [26]	РКИ, II фаза, пациенты с рецидивом ГБМ (n=167)/ RCT, phase II, Patients with recurrent GBM (n=167)	Исследуемая группа (n=82): бевацизумаб (10 мг/кг) + иринотекан (125 мг/м <sup>2</sup> или 340 мг/м <sup>2</sup> ). Контрольная группа (n=85): бевацизумаб (10 мг/кг)/ Study group (n=82): bevacizumab (10 mg/kg) + irinotecan (125 mg/m <sup>2</sup> or 340 mg/m <sup>2</sup> ). Control group (n=85): bevacizumab (10 mg/kg)	Исследуемая группа: 3,57 % (лимфопения, лейкопения, нейтропения). Контрольная группа: 22,7 % (лимфопения, нейтропения)/ Study group: 3.57 % (lymphopenia, leukopenia, neutropenia). Control group: 22.7 % (lymphopenia, neutropenia)
T. Batchelor et al., 2013 [13]	РКИ, III фаза, пациенты с рецидивом ГБМ (n=325)/ RCT, phase III, Patients with recurrent GBM (n=325)	Исследуемая группа (n=241): (1) ежедневный пероральный прием цедирина (30 мг) (n=131); (2) ежедневный пероральный прием цедирина (30 мг) + ломустин (110 мг/м <sup>2</sup> ) (n=129). Контрольная группа (n=84): ломустин (110 мг/м <sup>2</sup> ) (n=84)/ Study group (n=241): (1) daily oral intake of cediranib (30 mg) (n=131); (2) daily oral cediranib (30 mg) + lomustine (110 mg/m <sup>2</sup> ) (n=129). Control group (n=84): lomustine (110 mg/m <sup>2</sup> ) (n=84)	Исследуемая группа: (1) 5,4 % (лимфопения, лейкопения, нейтропения, анемия), (2) 94,3 % (лимфопения, лейкопения, нейтропения, анемия). Контрольная группа: 40,6 % (лимфопения, лейкопения, нейтропения)/ Study group: (1) 5.4% (lymphopenia, leukopenia, neutropenia, anemia), (2) 94.3% (lymphopenia, leukopenia, neutropenia, anemia). Control group: 40.6% (lymphopenia, leukopenia, neutropenia)
O. Chinot et al., 2014 [20]	РКИ, III фаза, пациенты с супратенториальной локализацией ГБМ (n=921)/ RCT, phase III Patients with supratentorial GBM localization (n=921)	Исследуемая группа (n=458): темозоломид + радиотерапия + бевацизумаб. Контрольная группа (n=463): темозоломид + радиотерапия + плацебо/ Study group (n=458): temozolomide + radiotherapy + bevacizumab. Control group (n=463): temozolomide + radiotherapy + placebo	Исследуемая группа: 14,9 % (тромбоцитопения). Контрольная группа: 9,7 % (тромбоцитопения)/ Study group: 14.9% (thrombocytopenia). Control group: 9.7 % (thrombocytopenia)
M. Gilbert et al., 2014 [15]	РКИ, III фаза, пациенты с впервые диагностированной ГБМ (n=629)/ RCT, phase III Patients with recurrent GBM (n=629)	Исследуемая группа (n=312): химиолучевая терапия + бевацизумаб (10 мг/кг) каждые 2 нед. Контрольная группа (n=317): химиолучевая терапия/ Study group (n=312): chemoradiotherapy + bevacizumab (10 mg/kg) every 2 weeks. Control group (n=317): chemoradiotherapy	Исследуемая группа: 33,9 % (лимфопения, нейтропения, тромбоцитопения, анемия). Контрольная группа: 59,6 % (лимфопения, нейтропения, тромбоцитопения, анемия)/ Study group: 33.9 % (lymphopenia, neutropenia, thrombocytopenia, anemia). Control group: 59.6 % (lymphopenia, neutropenia, thrombocytopenia, anemia)
W. Taal et al., 2014 [21]	РКИ, II фаза, пациенты с рецидивом ГБМ (n=153)/ RCT, phase II, Patients with recurrent GBM (n=153)	Исследуемая группа (n=106): (1) бевацизумаб (n=51); (2) бевацизумаб + ломустин (n=55). Контрольная группа (n=47): ломустин/ Study group (n=106): (1) bevacizumab (n=51); (2) bevacizumab + lomustine (n=55). Control group (n=47): lomustine	Исследуемая группа: (1) 100 % (тромбоцитопения, лейкопения), (2) 75 % (тромбоцитопения, лейкопения). Контрольная группа: 100 % (тромбоцитопения, лейкопения)/ Study group: (1) 100 % (thrombocytopenia, leukopenia), (2) 75 % (thrombocytopenia, leukopenia). Control group: 100 % (thrombocytopenia, leukopenia)
L. Nabors et al., 2015 [14]	РКИ, II фаза, пациенты с супратенториальной локализацией ГБМ (n=265)/ RCT, phase II, Patients with supratentorial GBM localization (n=265)	Исследуемая группа (n=176): (1) стандартная терапия циленгитидом (n=88); (2) интенсивная терапия циленгитидом (n=88). Контрольная группа (n=89): химиолучевая терапия/ Study group (n=176): (1) standard therapy with cilengitide (n=88); (2) intensive therapy with cilengitide (n=88). Control group (n=89): chemoradiotherapy	Исследуемая группа: (1) 30,3 % (лимфопения, нейтропения, тромбоцитопения, анемия), (2) 38,2 % (лимфопения, нейтропения, тромбоцитопения, анемия). Контрольная группа: 32,9 % (лимфопения, нейтропения, тромбоцитопения, анемия)/ Study group: (1) 30.3 % (lymphopenia, neutropenia, thrombocytopenia, anemia), (2) 38.2 % (lymphopenia, neutropenia, thrombocytopenia, anemia). Control group: 32.9 % (lymphopenia, neutropenia, thrombocytopenia, anemia)

## Окончание таблицы/End of table

N. Laack et al., 2015 [23]	РКИ, II фаза, пациенты с впервые диагностированной ГБМ (n=196)/ RCT, phase II, Newly diagnosed GBM patients (n=196)	Исследуемая группа (n=133): дасатиниб + темозоломид + радиотерапия. Контрольная группа (n=63): темозоломид + радиотерапия/ Study group (n=133): dasatinib + temozolomide + radiotherapy. Control group (n=63): temozolomide + radiotherapy	Исследуемая группа: 43,6 % (лимфопения, нейтропения, тромбоцитопения). Контрольная группа: 68,2 % (лимфопения, нейтропения, тромбоцитопения, анемия)/ Study group: 43.6 % (lymphopenia, neutropenia, thrombocytopenia). Control group: 68.2 % (lymphopenia, neutropenia, thrombocytopenia, anemia)
K. Field et al., 2015 [27]	РКИ, II фаза, пациенты с впервые диагностированной ГБМ (n=122)/ RCT, phase II, Newly diagnosed GBM patients (n=122)	Исследуемая группа (n=60): бевацизумаб (10 мг/кг) + карбоплатин каждые 4 нед. Контрольная группа (n=62): бевацизумаб (10 мг/кг) каждые 2 нед/ Study group (n=60): bevacizumab (10 mg/kg) + carboplatin every 4 weeks. Control group (n=62): bevacizumab (10 mg / kg) every 2 weeks	Исследуемая группа: 89,6 % (анемия, нейтропения, тромбоцитопения). Контрольная группа: 22,7 % (анемия, нейтропения, тромбоцитопения)/ Study group: 89.6 % (anemia, neutropenia, thrombocytopenia). Control group: 22.7 % (anemia, neutropenia, thrombocytopenia)
J. Duerinck et al., 2016 [25]	РКИ, II фаза, пациенты с впервые диагностированной ГБМ (n=44)/ RCT, phase II, Newly diagnosed GBM patients (n=44)	Исследуемая группа (n=22): ежедневный прием акситиниба (10 мг). Контрольная группа (n=22): (1) 20 пациентов – бевацизумаб (10 мг/кг) каждые 2 нед; (2) 2 пациента – ломустин ( $110 \text{ mg/m}^2$ ) каждые 6 нед / Study group (n=22): daily axitinib (10 mg). Control group (n=22): (1) 20 of 22 patients took bevacizumab (10 mg/kg) every two weeks; (2) 2 of 22 patients took lomustine ( $110 \text{ mg/m}^2$ ) every 6 weeks	Исследуемая группа: 0 %. Контрольная группа: (1) 0 %, (2) 0 %/ Study group: 0 %. Control group: (1) 0 %, (2) 0 %
C. Balana et al., 2016 [19]	РКИ, II фаза, пациенты с нерезектированной ГБМ (n=93)/ RCT, phase II, Patients with unresected GBM (n=93)	Исследуемая группа (n=48): темозоломид + бевацизумаб (10 мг/кг), в 1-е и 15-е сут каждого цикла неoadьювантной терапии и в 1-е, 15-е и 30-е сут консолидирующей терапии. Контрольная группа (n=45): неоадьювантная терапия темозоломидом ( $85 \text{ mg/m}^2$ )/ Study group (n=48): temozolomide + bevacizumab (10 mg/kg) added on the 1st and 15th days of each neoadjuvant therapy cycle and on the 1st, 15th and 30th days of concomitant therapy. Control group (n=45): neoadjuvant therapy with temozolomide ( $85 \text{ mg/m}^2$ )	Исследуемая группа: 14,5 % (лимфопения, нейтропения, тромбоцитопения, анемия). Контрольная группа: 31,1 % (лимфопения, нейтропения, тромбоцитопения, анемия, медуллярная аплазия)/ Study group: 14.5 % (lymphopenia, neutropenia, thrombocytopenia, anemia). Control group: 31.1 % (lymphopenia, neutropenia, thrombocytopenia, anemia, medullary aplasia)
U. Herrlinger et al., 2016 [22]	РКИ, II фаза, пациенты с впервые диагностированной ГБМ (n=170)/ RCT, phase II, Newly diagnosed GBM patients (n=170)	Исследуемая группа (n=116): бевацизумаб + иринотекан + радиотерапия. Контрольная группа (n=54): темозоломид + радиотерапия/ Study group (n=116): bevacizumab + irinotecan + radiotherapy. Control group (n=54): temozolomide + radiotherapy	Исследуемая группа: 12,6 % (данные о видах НЛР не представлены). Контрольная группа: 60 % (данные о видах НЛР не представлены)/ Study group: 12.6 % (data on the types of hematotoxic ADR are not presented). Control group: 60 % (data on the types of hematotoxic ADR not shown)
T. Clougesy et al., 2017 [28]	РКИ, II фаза, пациенты с рецидивом ГБМ (n=129)/ RCT, phase II, Patients with recurrent GBM (n=129)	Исследуемая группа (n=64): онартузумаб (15 мг/кг) + бевацизумаб (15 мг/кг). Контрольная группа (n=65): 3-недельный цикла плацебо + бевацизумаб в 1-е сут/ Study group (n=64): onartuzumab (15 mg/kg) + bevacizumab (15 mg/kg). Control group (n=65): placebo + bevacizumab for a 3-week cycle (for every 1st day of the cycle)	Исследуемая группа: 0 %. Контрольная группа: 0 %/ Study group: 0 %. Control group: 0 %
W. Wick et al., 2017 [24]	РКИ, III фаза, пациенты с рецидивом ГБМ (n=437)/ RCT, phase II, Patients with recurrent GBM (n=437)	Исследуемая группа (n=288): бевацизумаб (10 мг/кг) + ломустин ( $90 \text{ mg/m}^2$ ). Контрольная группа (n=149): ломустин ( $110 \text{ mg/m}^2$ )/ Study group (n=288): bevacizumab (10 mg / kg) + lomustine ( $90 \text{ mg/m}^2$ ). Control group (n=149): lomustine ( $110 \text{ mg/m}^2$ )	Исследуемая группа: 53,7 % (данные о видах НЛР не представлены). Контрольная группа: 49,6 % (данные о видах НЛР не представлены)/ Study group: 53.7 % (data on types of ADR not presented). Control group: 49.6 % (data on the types of ADR not presented)

Примечание: ГБМ – глиобластома, РКИ – рандомизированное контролируемое исследование, НЛР – нежелательные лекарственные реакции.

Note: GBM – glioblastoma multiforme, RCT – randomized controlled trial, ADR – adverse drug reactions.

НЛР при изолированном использовании анти-VEGF и цитостатических агентов при использовании комбинации анти-VEGF и цитостатиков, а также при использовании комбинации анти-VEGF и цитостатических препаратов с лучевой терапией. Необходимо отметить, что в настоящем систематическом обзоре не учитывались степени тяжести гематологических НЛР.

Согласно критериям соответствия в настоящий систематический обзор включены 13 рандомизированных контролируемых клинических исследований (таблица), посвященных гематологическим НЛР при использовании анти-VEGF и цитостатических препаратов у 4253 пациентов с впервые выявленной или рецидивом глиобластомы [13–15, 19–28]. При анализе указанных литературных источников установлено, что средняя частота гематологических НЛР при использовании анти-VEGF агентов в качестве монотерапии глиобластомы составила 27,7 %. Необходимо отметить, что наибольшее количество гематологических НЛР наблюдалось при использовании дазатиниба (43,6 %) и циленгитида (34,2 %), основными видами НЛР были нейтропения и тромбоцитопения. Средняя частота гематологических НЛР при монотерапевтическом применении цитостатических препаратов составила 48,1 %. Наиболее часто указанные НЛР встречались при использовании темозоломида (45,5 %) и ломустина (49,8 %), в основном в виде лимфопении и тромбоцитопении. Средняя частота гематологических НЛР при комбинированном использовании анти-VEGF и химиотерапевтических препаратов равнялась 46,2 %, чаще всего они наблюдались при использовании цедираниба с ломустином (94,6 %) и бевацизумаба с карбоплатином (89,6 %) в виде тромбоцитопении, нейтропении и анемии. Анализ результатов рандомизированных контролируемых клинических исследований показал, что при сочетанном применении анти-VEGF агентов, химиопрепараторов и лучевой терапии частота гематологических НЛР в среднем составляет 12,3 %. Наиболее частой НЛР являлась тромбоцитопения тяжелой степени при использовании комбинации бевацизумаба, темозоломида и лучевой терапии – 14,9 %.

Анти-VEGF препараты, в особенности в сочетании с цитостатиками, прочно вошли в клиническую практику нейроонкологов [29]. Наиболее часто применяемыми анти-VEGF агентами в терапии глиобластомы являются бевацизумаб, дазатиниб, онартузумаб и цедираниб. Среди цитостатических препаратов, используемых в комбинации с анти-VEGF агентами, чаще всего назначаются темозоломид, ломустин, карбоплатин и иринотекан. Несмотря на клиническую эффективность, применение этого метода лечения ассоциировано с возникновением НЛР, из которых наиболее грозными являются гематологические реакции [30].

Гематотоксичность анти-VEGF агентов связана с ингибированием активности тирозинкиназы и торможением активности ряда внутриклеточных сигнальных путей. Анти-VEGF препараты подавляют работу KIT-внутриклеточной сигнальной системы путем ингибирования рецепторов данного сигнального пути на поверхности гемопоэтических клеток-предшественников [17]. Доказано, что анти-VEGF агенты препятствуют фосфорилированию рецепторов KIT-сигнальной системы и тем самым тормозят пролиферацию клеток [31]. Другим механизмом гематотоксичности анти-VEGF агентов является участие VEGF и его рецепторов в процессе гемопоэза. Показано, что рецепторы VEGF (VEGFR1 и VEGFR2) ответственны за пролиферацию стволовых клеток крови [32]. Более того, рецепторы VEGF участвуют в пролиферации клеток-предшественников миелоцито- и лимфоцитопоэза [33]. Ингибирование FLT-3 в стволовых клетках крови и нарушение работы внутриклеточных сигнальных путей, активируемых рецепторами PDGF (PDGFR), выступает одним из основных патофизиологических механизмов миелотоксических НЛР при использовании анти-VEGF препаратов [34]. Возможной причиной тромбоцитопении как НЛР при терапии анти-VEGF препаратами может являться артериальная гипертензия [35], не исключается и аутоиммунный механизм развития лекарственно индуцированной тромбоцитопении [36].

Гематотоксичность цитостатических препаратов связана с их фармакологическими свойствами. Так, темозоломид относится к производным тетразина и обладает алкилирующим действием. В системном кровотоке при референсных значениях pH препарат подвергается химическому превращению в монометилтриазеноимидазолкарбоксамид, действие которого связано с алкилированием гуанина в положении O6 и N7 с последующим запуском механизма аберрантного восстановления метилового остатка. Следствием данного взаимодействия является нарушение структуры и синтеза ДНК, а также торможение клеточного цикла [37]. Схожими фармакологическими свойствами обладают производные платины (карбоплатин, цисплатин) и нитрозомочевины (ломустин) [38, 39]. Механизм действия иринотекана, который относится к группе камптотецинов и участвует в ингибировании фермента топоизомеразы I, отличается от фармакодинамики алкилирующих агентов. Препарат связывается с биохимическим комплексом топоизомеразы I-дезоксирибонуклеиновая кислота, что приводит к нарушению повторного сшивания нитей ДНК [40].

Гематологические НЛР при использовании анти-VEGF агентов в европейской популяции являются редкими осложнениями [41], напротив, в азиатской популяции миелотоксические НЛР тяжелой степени наблюдаются достаточно часто [42]. Гема-

тологические НЛР легкой и средней степени, как правило, не требуют коррекции дозы анти-VEGF препаратов. При тяжелых миелотоксических НЛР необходимо временное прерывание антиангиогенной терапии (ААТ). Так, при использовании сунитиниба коррекция дозы зависит от дня развития гематологических НЛР, при их возникновении на 28-е сут ААТ снижение дозы препарата не является строго обязательным, поскольку развивающиеся нейтропения и тромбоцитопения, как правило, кратковременны и регрессируют в течение 2 нед от момента прекращения антиангиогенной терапии. Начало следующего курса терапии возможно лишь при нормализации показателей периферической крови (ПК). При повторных гематологических НЛР лечение временно прекращается до снижения степени их тяжести. При многократно повторяющихся гематологических НЛР тяжелой степени рекомендуется снижение дозы анти-VEGF агентов до полного восстановления показателей ПК [43].

Настоящее исследование имеет ряд ограничений, которые необходимо обозначить. В настоящем систематическом обзоре не представлены данные

о частоте гематологических НЛР в зависимости от степени тяжести последних при использовании анти-VEGF агентов, цитостатических препаратов и их комбинации. Не изучены виды и частота гематологических НЛР в зависимости от дозы лекарственных препаратов. В объединенный анализ включались исследования, в которых применялась комбинация анти-VEGF агентов, цитостатических препаратов и лучевой терапии, что не могло не повлиять на результаты исследования, полученные авторами.

### Заключение

Применение анти-VEGF препаратов в виде монотерапии глиобластомы ассоциировано с меньшей частотой гематологических НЛР. В этом отношении наиболее безопасным анти-VEGF агентом является бевацизумаб. Наибольшая частота гематологических НЛР характерна для комбинации анти-VEGF и цитостатических препаратов, таких как цедириниб с ломустином и бевацизумаб с карбоплатином.

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Porter K.R., McCarthy B.J., Freels S., Kim Y., Davis F.G. Prevalence estimates for primary brain tumors in the United States by age, gender, behavior, and histology. *Neuro Oncol.* 2010 Jun; 12(6): 520–7. doi: 10.1093/neuonc/nop066.
- Louis D.N., Perry A., Reifenberger G., von Deimling A., Figarella-Branger D., Cavenee W.K., Ohgaki H., Wiestler O.D., Kleihues P., Ellison D.W. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol.* 2016 Jun; 131(6): 803–20. doi: 10.1007/s00401-016-1545-1.
- Touat M., Idbah A., Sanson M., Ligon K.L. Glioblastoma targeted therapy: updated approaches from recent biological insights. *Ann Oncol.* 2017 Jul 1; 28(7): 1457–1472. doi: 10.1093/annonc/mdx106.
- Kast R.E., Boockvar J.A., Brüning A., Cappello F., Chang W.W., Cvek B., Dou Q.P., Duenas-Gonzalez A., Efferth T., Focosi D., Ghaffari S.H., Karpel-Massler G., Ketola K., Khoshnevisan A., Keizman D., Magné N., Marosi C., McDonald K., Muñoz M., Paranjape A., Pourgholami M.H., Sardi I., Sella A., Srivengopal K.S., Tuccori M., Wang W., Wirtz C.R., Halatsch M.E. A conceptually new treatment approach for relapsed glioblastoma: coordinated undermining of survival paths with nine repurposed drugs (CUPSP9) by the International Initiative for Accelerated Improvement of Glioblastoma Care. *Oncotarget.* 2013 Apr; 4(4): 502–30. doi: 10.18632/oncotarget.969.
- Winograd E.K., Ciesielski M.J., Fenstermaker R.A. Novel vaccines for glioblastoma: clinical update and perspective. *Immunotherapy.* 2016 Nov; 8(11): 1293–1308. doi: 10.2217/imt-2016-0059.
- Wang N., Jain R.K., Batchelor T.T. New Directions in Anti-Angiogenic Therapy for Glioblastoma. *Neurotherapeutics.* 2017 Apr; 14(2): 321–332. doi: 10.1007/s13311-016-0510-y.
- Бывальцев В.А., Степанов И.А., Бельых Е.Г., Яруллина А.И. Молекулярные аспекты ангиогенеза в глиобластомах головного мозга. Вопросы онкологии. 2017; 1: 19–27. [Byvaltsev V.A., Stepanov I.A., Belykh E.G., Yarullina A.I. Molecular aspects of angiogenesis in brain glioblastomas. Problems in Oncology. 2017; 1: 19–27. (in Russian)].
- Kim K.J., Li B., Winer J., Armanini M., Gillett N., Phillips H.S., Ferrara N. Inhibition of vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis suppresses tumour growth *in vivo*. *Nature.* 1993 Apr 29; 362(6423): 841–4. doi: 10.1038/362841a0.
- Ricci-Vitiani L., Pallini R., Biffoni M., Todaro M., Invernici G., Cencio T., Maira G., Parati E.A., Stassi G., Larocca L.M., De Maria R. Tumour vascularization via endothelial differentiation of glioblastoma stem-like cells. *Nature.* 2010 Dec 9; 468(7325): 824–8. doi: 10.1038/nature09557.
- Lee C.G., Heijn M., di Tomaso E., Griffon-Etienne G., Ancukiewicz M., Koike C., Park K.R., Ferrara N., Jain R.K., Suit H.D., Boucher Y. Anti-Vascular endothelial growth factor treatment augments tumor radiation response under normoxic or hypoxic conditions. *Cancer Res.* 2000 Oct 1; 60(19): 5565–70.
- Ghiaseddin A., Peters K.B. Use of bevacizumab in recurrent glioblastoma. *CNS Oncol.* 2015; 4(3): 157–69. doi: 10.2217/cns.15.8.
- Niyazi M., Harter P.N., Hattingen E., Rottler M., von Baumgarten L., Proescholdt M., Belka C., Lauber K., Mittelbronn M. Bevacizumab and radiotherapy for the treatment of glioblastoma: brothers in arms or unholly alliance? *Oncotarget.* 2016 Jan; 7(3): 2313–28. doi: 10.18632/oncotarget.6320.
- Batchelor T.T., Mulholland P., Neys B., Nabors L.B., Campone M., Wick A., Mason W., Mikkelsen T., Phuphanich S., Ashby L.S., Degroot J., Gattamaneni R., Cher L., Rosenthal M., Payer F., Jürgensmeier J.M., Jain R.K., Sorensen A.G., Xu J., Liu Q., van den Bent M. 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.* 2013 Sep 10; 31(26): 3212–8. doi: 10.1200/JCO.2012.47.2464.
- Nabors L.B., Fink K.L., Mikkelsen T., Grujicic D., Tarnawski R., Nam D.H., Mazurkiewicz M., Salacz M., Ashby L., Zagorni V., Depenni R., Perry J.R., Hickling C., Picard M., Hegi M.E., Lhermitte B., Reardon D.A. 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 Oncol.* 2015 May; 17(5): 708–17. doi: 10.1093/neuonc/nou356.
- Gilbert M.R., Dignam J.J., Armstrong T.S., Wefel J.S., Blumenthal D.T., Vogelbaum M.A., Colman H., Chakravarti A., Pugh S., Won M., Jeraj R., Brown P.D., Jaeckle K.A., Schiff D., Sieber V.W., Brachman D.G., Werner-Wasik M., Tremont-Lukats I.W., Sulman E.P., Aldape K.D., Curran W.J.Jr., Mehta M.P. A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med.* 2014; 370(8): 699–708. doi: 10.1056/NEJMoa1308573.
- Xiao Q., Yang S., Ding G., Luo M. Anti-vascular endothelial growth factor in glioblastoma: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci.* 2018 Dec; 39(12): 2021–2031. doi: 10.1007/s10072-018-3568-y.
- Schmidinger M. Understanding and managing toxicities of vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibitors. *EJC Suppl.* 2013; 11(2): 172–191. doi: 10.1016/j.ejcsup.2013.07.016.
- Liberati A., Altman D.G., Tetzlaff J., Mulrow C., Götzsche P.C., Ioannidis J.P., Clarke M., Devereaux P.J., Kleijnen J., Moher D. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *J Clin Epidemiol.* 2009 Oct; 62(10): e1–34. doi: 10.1016/j.jclinepi.2009.06.006.
- Balana C., De Las Penas R., Sepúlveda J.M., Gil-Gil M.J., Luque R., Gallego O., Carrato C., Sanz C., Reyes G., Herrero A., Ramírez J.L., Pérez-Segura P., Berrocal A., Vieitez J.M., García A., Vázquez-Estevez S., Peralta S., Fernandez I., Henriquez I., Martínez-García M., De la Cruz J.J., Capellades J., Giner P., Villá S. Bevacizumab and temozolamide in glioblastoma. *Cancer.* 2010 Aug 1; 115(15): 3537–45. doi: 10.1002/cncr.25003.
- Balana C., De Las Penas R., Sepúlveda J.M., Gil-Gil M.J., Luque R., Gallego O., Carrato C., Sanz C., Reyes G., Herrero A., Ramírez J.L., Pérez-Segura P., Berrocal A., Vieitez J.M., García A., Vázquez-Estevez S., Peralta S., Fernandez I., Henriquez I., Martínez-García M., De la Cruz J.J., Capellades J., Giner P., Villá S. Bevacizumab and temozolamide in glioblastoma. *Cancer.* 2010 Aug 1; 115(15): 3537–45. doi: 10.1002/cncr.25003.

- mide versus temozolomide alone as neoadjuvant treatment in unresected glioblastoma: the GENOM 009 randomized phase II trial. *J Neurooncol.* 2016 May; 127(3): 569–79. doi: 10.1007/s11060-016-2065-5.
20. Chinot O.L., Wick W., Mason W., Henriksson R., Saran F., Nishikawa R., Carpentier A.F., Hoang-Xuan K., Kavan P., Cernea D., Brandes A.A., Hilton M., Abrey L., Cloughesy T. Bevacizumab plus radiotherapy-temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med.* 2014 Feb 20; 370(8): 709–22. doi: 10.1056/NEJMoa1308345.
  21. Taal W., Oosterkamp H.M., Walekamp A.M., Dubbink H.J., Beerpoort L.V., Hanse M.C., Buter J., Honkoop A.H., Boerman D., de Vos F.Y., Dinjens W.N., Enting R.H., Taphoorn M.J., van den Berkmoet F.W., Jansen R.L., Brandsma D., Bromberg J.E., van Heuvel I., Vernhout R.M., van der Holt B., van den Bent M.J. 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.* 2014 Aug; 15(9): 943–53. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70314-6.
  22. Herrlinger U., Schäfer N., Steinbach J.P., Weyerbrock A., Hau P., Goldbrunner R., Friedrich F., Rohde V., Ringel F., Schlegel U., Sabel M., Ronellenfitsch M.W., Uhl M., Maciaczyk J., Grau S., Schnell O., Hänel M., Krex D., Vajkoczy P., Gerlach R., Kortmann R.D., Mehdorn M., Trittenberg J., Mayer-Steinacker R., Fietkau R., Brehmer S., Mack F., Stülpich M., Kebir S., Kohnen R., Dunkl E., Leutgeb B., Proescholdt M., Pietsch T., Urbach H., Belka C., Stummer W., Glas M. Bevacizumab Plus Irinotecan Versus Temozolomide in Newly Diagnosed O6-Methylguanine-DNA Methyltransferase Nonmethylated Glioblastoma: The Randomized GLARIUS Trial. *J Clin Oncol.* 2016 May 10; 34(14): 1611–9. doi: 10.1200/JCO.2015.63.4691.
  23. Laack N.N., Galanis E., Anderson S.K., Leinweber C., Buckner J.C., Giannini C., Sarkaria J.N. Randomized, placebo-controlled, phase II study of dasatinib with standard chemo-radiotherapy for newly diagnosed glioblastoma (GBM). *NCCTG N0877 (Alliance).* *J Clin Oncol.* 2015; 33(15): 2013–20. doi: 10.1200/jco.2015.33.15\_suppl.2013.
  24. Wick W., Gorlia T., Bendszus M., Taphoorn M., Sahm F., Harting I., Brandes A.A., Taal W., Domont J., Idibah A., Campone M., Clement P.M., Stupp R., Fabbro M., Le Rhun E., Dubois F., Weller M., von Deimling A., Golfinopoulos V., Bromberg J.C., Platten M., Klein M., van den Bent M.J. Lomustine and Bevacizumab in Progression Glioblastoma. *N Engl J Med.* 2017; 377(20): 1954–63. doi: 10.1056/NEJMoa1707358.
  25. Duerinck J., Du Four S., Vandervorst F., D'Haene N., Le Mercier M., Michotte A., Van Binst A.M., Everaert H., Salmon I., Boultens F., Verschaeve V., Neyns B. Randomized phase II study of axitinib versus physicians best alternative choice of therapy in patients with recurrent glioblastoma. *J Neurooncol.* 2016 May; 128(1): 147–155. doi: 10.1007/s11060-016-2092-2.
  26. Friedman H.S., Prados M.D., Wen P.Y., Mikkelsen T., Schiff D., Abrey L.E., Yung W.K., Paleologos N., Nicholas M.K., Jensen R., Vredenburg J., Huang J., Zheng M., Cloughesy T. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol.* 2009 Oct 1; 27(28): 4733–40. doi: 10.1200/JCO.2008.19.8721.
  27. Field K.M., Simes J., Nowak A.K., Cher L., Wheeler H., Hovey E.J., Brown C.S., Barnes E.H., Sawkins K., Livingstone A., Freilich R., Phal P.M., Fitt G.; CABARET/COGNO investigators, Rosenthal M.A. Randomized phase 2 study of carboplatin and bevacizumab in recurrent glioblastoma. *Neuro Oncol.* 2015 Nov; 17(11): 1504–13. doi: 10.1093/neuonc/nov104.
  28. Cloughesy T., Finocchiaro G., Belda-Iniesta C., Recht L., Brandes A.A., Pineda E., Mikkelsen T., Chinot O.L., Baland C., Macdonald D.R., Westphal M., Hopkins K., Weller M., Bais C., Sandmann T., Bruey J.M., Koeppen H., Liu B., Verret W., Phan S.C., Shames D.S. 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 O6-Methylguanine-DNA Methyltransferase Biomarker Analyses. *J Clin Oncol.* 2017; 35(3): 343–51. doi: 10.1200/JCO.2015.64.7685.
  29. Meadows K.L., Hurwitz H.I. Anti-VEGF therapies in the clinic. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012; 2(10): a006577. doi: 10.1101/cshperspect.a006577.
  30. Houk B.E., Bello C.L., Poland B. Relationship between exposure to sunitinib and efficacy and tolerability endpoints in patients with cancer: results of a pharmacokinetic/pharmacodynamic meta-analysis. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2010; 66: 357–371. doi: 10.1007/s00280-009-1170-y.
  31. Brandt J., Bridgell R.A., Srour E.F., Leemhuis T.B., Hoffman R. Role of c-kit ligand in the expansion of human hematopoietic progenitor cells. *Blood.* 1992; 79: 634–641.
  32. Gerber H.P., Malik A.K., Solar G.P. VEGF regulates hematopoietic stem cell survival by an internal autocrine loop mechanism. *Nature.* 2002; 417: 954–958. doi: 10.1038/nature00821.
  33. Gabrilovich D., Ishida T., Oyama T. Vascular endothelial growth factor inhibits the development of dendritic cells and dramatically affects the differentiation of multiple hematopoietic lineages in vivo. *Blood.* 1998; 92: 4150–4166.
  34. Mendel D.B., Laird A.D., Xin X. In vivo antitumor activity of SU11248, a novel tyrosine kinase inhibitor targeting vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor receptors: determination of a pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship. *Clin Cancer Res.* 2003; 9: 327–337.
  35. Kapiteijn E., Brand A., Kroep J., Gelderblom H. Sunitinib induced hypertension, thrombotic microangiopathy and reversible posterior leukencephalopathy syndrome. *Ann Oncol.* 2007; 18: 1745–1747. doi: 10.1093/annonc/mdm454.
  36. Trinkaus M., Trudeau M., Callum J. Drug-induced immune thrombocytopenic purpura secondary to sunitinib. *Curr Oncol.* 2008; 15(3): 152–154. doi: 10.3747/co.v15i3.233.
  37. Hart M.G., Garside R., Rogers G., Stein K., Grant R. Temozolomide for high grade glioma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 2013(4): CD007415. doi: 10.1002/14651858.CD007415.pub2.
  38. Brandes A.A., Carpentier A.F., Kesari S., Sepulveda-Sanchez J.M., Wheeler H.R., Chinot O., Cher L., Steinbach J.P., Capper D., Specenier P., Rodon J., Cleverly A., Smith C., Gueorguieva I., Miles C., Guba S.C., Desaiyah D., Lahn M.M., Wick W. A Phase II randomized study of galunisertib monotherapy or galunisertib plus lomustine compared with lomustine monotherapy in patients with recurrent glioblastoma. *Neuro Oncol.* 2016; 18(8): 1146–56. doi: 10.1093/neuonc/now009.
  39. de Groot J.F., Gilbert M.R., Aldape K., Hess K.R., Hanna T.A., Itech S., Groves M.D., Conrad C., Colman H., Puduvalli V.K., Levin V., Yung W.K. Phase II study of carboplatin and erlotinib (Tarceva, OSI-774) in patients with recurrent glioblastoma. *J Neurooncol.* 2008; 90(1): 89–97. doi: 10.1007/s11060-008-9637-y.
  40. de Man F.M., Goey A.K.L., van Schaik R.H.N., Mathijssen R.H.J., Bins S. Individualization of Irinotecan Treatment: A Review of Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Pharmacogenetics. *Clin Pharmacokinet.* 2018; 57(10): 1229–54. doi: 10.1007/s40262-018-0644-7.
  41. Yoo C., Kim J.E., Lee J.L. The efficacy and safety of sunitinib in Korean patients with advanced renal cell carcinoma: high incidence of toxicity leads to frequent dose reduction. *Jpn J Clin Oncol.* 2010; 40: 980–5. doi: 10.1093/jco/hqy073.
  42. Schmidinger M., Bellmunt J. Plethora of agents, plethora of targets, plethora of side effects in metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Treat Rev.* 2010; 36: 416–424. doi: 10.1016/j.ctrv.2010.01.003.
  43. Schmidinger M., Arnold D., Szczylk C., Wagstaff J., Ravaud A. Optimizing the use of sunitinib in metastatic renal cell carcinoma: an update from clinical practice. *Cancer Invest.* 2010; 28: 856–864. doi: 10.3109/07357901003631080.

Поступила/Received 24.08.2019  
Принята в печать/Accepted 30.09.2019

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

- Степанов Иван Андреевич**, аспирант кафедры нейрохирургии и инновационной медицины, Иркутский государственный медицинский университет (г. Иркутск, Россия). SPIN-код: 5485-5316. ORCID: 0000-0001-9039-9147.
- Шамеева Мария Анатольевна**, клинический ординатор кафедры нейрохирургии и инновационной медицины, Иркутский государственный медицинский университет (г. Иркутск, Россия). ORCID: 0000-0002-3085-2998.
- Кручинин Денис Борисович**, клинический ординатор кафедры нейрохирургии и инновационной медицины, Иркутский государственный медицинский университет (г. Иркутск, Россия).
- Бывальцев Вадим Анатольевич**, доктор медицинских наук, профессор, главный нейрохирург Дирекции здравоохранения ОАО «РЖД»; руководитель Центра нейрохирургии Дорожной клинической больницы на ст. Иркутск-Пассажирский ОАО «РЖД-Медицина»; заведующий кафедрой нейрохирургии и инновационной медицины, Иркутский государственный медицинский университет; заместитель директора по инновационной и международной деятельности Иркутского научного центра хирургии

и травматологии; профессор кафедры травматологии, ортопедии и нейрохирургии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования (г. Иркутск, Россия). E-mail: vadimabyaltsev@gmail.com,\_SPIN-код: 5996-6477. ORCID: 0000-0003-4349-7101.

**Шагдуроева Инесса Александровна**, клинический ординатор кафедры нейрохирургии и инновационной медицины, Иркутский государственный медицинский университет (г. Иркутск, Россия).

### ВКЛАД АВТОРОВ

**Степанов Иван Андреевич**: разработка концепции научной работы, статистическая обработка, составление черновика рукописи.

**Шамеева Мария Анатольевна**: анализ современных литературных данных.

**Кручинин Денис Борисович**: анализ современных литературных данных.

**Бывальцев Вадим Анатольевич**: разработка концепции научной работы, статистическая обработка.

**Шагдуроева Инесса Александровна**: анализ современных литературных данных, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

### Финансирование

*Исследование выполнено при поддержке Фонда содействия инновациям (проект № 14419ГУ/2019).*

### Конфликт интересов

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

### ABOUT THE AUTHORS

**Ivan A. Stepanov**, MD, Postgraduate, Department of Neurosurgery and Innovative Medicine, Irkutsk State Medical University (Irkutsk, Russia). ORCID: 0000-0001-9039-9147.

**Maria A. Shameeva**, MD, Clinical Resident, Department of Neurosurgery and Innovative Medicine, Irkutsk State Medical University (Irkutsk, Russia). ORCID: 0000-0002-3085-2998.

**Denis B. Kruchinin**, MD, Clinical Resident, Department of Neurosurgery and Innovative Medicine, Irkutsk State Medical University (Irkutsk, Russia).

**Vadim A. Byvaltsev**, MD, PhD, Chief neurosurgeon of the Health Directorate of JSC «Russian Railways»; Head of the Neurosurgery Center at the Road Clinical Hospital at Irkutsk-Passenger JSC «Russian Railways-Medicine»; Head of the Department of Neurosurgery and Innovative Medicine, Irkutsk State Medical University; Deputy Director for Innovation and International Activities of the Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology; Professor, Department of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education (Irkutsk, Russia). E-mail: vadimabyaltsev@gmail.com,\_ORCID: 0000-0003-4349-7101.

**Innessa A. Shagdurova**, MD, Clinical Resident, Department of Neurosurgery and Innovative Medicine, Irkutsk State Medical University (Irkutsk, Russia).

### AUTHOR CONTRIBUTION

**Ivan A. Stepanov**: study conception, statistical analysis, drafting of the manuscript.

**Maria A. Shameeva**: literature review.

**Denis B. Kruchinin**: literature review.

**Vadim A. Byvaltsev**: study conception, statistical analysis.

**Innessa A. Shagdurova**: literature review, critical revision for the important intellectual content.

### Funding

*The study was carried out with the support of the Innovation Promotion Foundation (project No. 14419GU/2019).*

### Conflict of interest

*The authors declare that they have no conflict of interest.*