

Для цитирования: Кит О.И., Геворкян Э.Ю., Сидоренко Ю.С., Вошедский В.И., Дженкова Е.А., Шапошников А.В., Сакун П.Г. Современные представления о комбинации лучевой терапии с антиангиогенными препаратами в лечении больных с метастатическим поражением головного мозга. Сибирский онкологический журнал. 2020; 19(1): 119–125. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-1-119-125.

For citation: Kit O.I., Gevorkian E.Yu., Sidorenko Yu.S., Voshedskiy V.I., Dzhenkova E.A., Shaposhnikov A.V., Sakun P.G. Modern ideas about the combination of radiation therapy with antiangiogenic drugs in the treatment of patients with brain metastases. Siberian Journal of Oncology. 2020; 19(1): 119–125. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-1-119-125.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О КОМБИНАЦИИ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ С АНТИАНГИОГЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ГОЛОВНОГО МОЗГА

О.И. Кит¹, Э.Ю. Геворкян², Ю.С. Сидоренко¹, В.И. Вошедский¹,
Е.А. Дженкова¹, А.В. Шапошников¹, П.Г. Сакун¹

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Россия¹
Россия, г. Ростов-на-Дону, 344037, ул. 14-я линия, 63. E-mail: vvoshed@mail.ru¹
ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет)», г. Москва, Россия²
Россия, г. Москва, 119146, ул. Большая Пироговская ул., 19²

Аннотация

Цель исследования – обобщение имеющихся данных о комбинации лучевой терапии с антиангиогенными препаратами в лечении больных с метастатическим поражением головного мозга. **Материал и методы.** Поиск литературы производился в системах Medline, Cochrane Library, Elibrary, PubMed, включались публикации, характеризующие современные возможности лучевой терапии и результаты ее применения для лечения больных с метастатическим поражением головного мозга как в самостоятельном варианте, так и в комбинации с антиангиогенными препаратами. **Результаты.** В настоящее время существуют различные варианты комбинации лучевой терапии с антиангиогенными препаратами. Полученные результаты свидетельствуют о более высокой эффективности комбинированного применения радиотерапии и антиангиогенных препаратов для лечения больных с метастатическим поражением головного мозга по сравнению с лучевой терапией в самостоятельном варианте. **Заключение.** Лечение больных с метастатическим поражением головного мозга является чрезвычайно сложной задачей в современной клинической практике. Разнообразие возможных терапевтических подходов требует мультидисциплинарного подхода к данной проблеме.

Ключевые слова: метастатическое поражение головного мозга, лучевая терапия, радиохirurgия, бевацизумаб, комплексная терапия, антиангиогенные препараты.

MODERN IDEAS ABOUT THE COMBINATION OF RADIATION THERAPY WITH ANTIANGIOGENIC DRUGS IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH BRAIN METASTASES

O.I. Kit¹, E.Yu. Gevorkian², Yu.S. Sidorenko¹, V.I. Voshedskiy¹,
E.A. Dzhenkova¹, A.V. Shaposhnikov¹, P.G. Sakun¹

Rostov Research Oncology Institute, Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russia¹
63, 14 Line Street, 344037, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: vvoshed@mail.ru¹
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of the
Russian Federation, Moscow, Russia²
19, Bolshaya Pirogovskaya street, 119146, Moscow, Russia²

Abstract

Purpose of the study: to analyze available data on the combination of radiation therapy with antiangiogenic drugs in the treatment of patients with brain metastases. **Material and Methods.** The search for relevant sources was carried out using Medline, Cochrane Library, Elibrary, PubMed databases concerning publications describing the role of radiation therapy in the treatment of patients with brain metastases. **Results.** To date, there are various options for the combination of radiation therapy with antiangiogenic drugs. The results obtained indicate that radiotherapy combined with antiangiogenic drugs is more efficient in the treatment of patients with brain metastases than radiotherapy used alone. **Conclusion.** Treatment of patients with brain metastases remains extremely challenging and requires a multidisciplinary team approach.

Key words: brain metastases, radiation therapy, radiosurgery, antiangiogenic drugs.

Введение

Метастатическое поражение головного мозга (МГМ) злокачественными опухолями – наиболее часто встречающиеся интракраниальные новообразования. В связи с развитием диагностических возможностей и разработкой новых терапевтических подходов увеличивается продолжительность жизни пациентов и, как следствие, растет частота регистрации случаев метастатического поражения головного мозга. Развитие МГМ является фактором неблагоприятного прогноза: медиана выживаемости у больных с неоперабельными МГМ составляет только 51 день [1]. Поэтому эффективная терапия и локальный контроль имеют первостепенное значение для увеличения продолжительности жизни таких пациентов.

Радиотерапия у пациентов с метастазами в головной мозг

Радиотерапия наряду с хирургическим лечением является основным методом лечения пациентов с метастазами в головной мозг. Развитие радиотерапии начинается с работ J. Chao, который в 1954 г. опубликовал первые результаты облучения всего головного мозга у 38 пациентов с интракраниальными опухолями, и L. Leksell, опубликовавшего в 1951 г. в журнале «Acta chirurgica scandinavica» методику «стереотаксической радиохирургии в мозге». В настоящее время радиотерапия пациентов с МГМ существенно эволюционировала от методики облучения всего головного мозга до стереотаксической радиотерапии (в режиме радиохирургии или гипофракционирования) и её комбинации с другими лечебными опциями.

Облучение всего головного мозга

Длительное время облучение всего головного мозга было основным методом лечения пациентов с метастатическим поражением головного мозга. Данный метод по-прежнему применяется в определенных клинических ситуациях, когда проведение хирургической резекции или стереотаксической радиотерапии не представляется возможным или целесообразным.

Некоторые исследования показали положительный эффект от облучения всего головного мозга в виде снижения риска интракраниальной про-

грессии, однако это не привело к статистически значимому улучшению выживаемости и не дало преимуществ с точки зрения качества жизни [2]. Негативным фактором при выборе данной опции у пациентов с хорошим прогнозом общей выживаемости является недостаточный интракраниальный контроль метастатических очагов. Кроме того, сомнительно ее применение при радиорезистентных метастазах, а 12-месячный локальный контроль не превышает 15 % [3]. Облучение всего головного мозга ухудшает качество жизни, увеличивает риск нейрокогнитивных расстройств, а также может быть причиной развития лейкоэнцефалопатии и социальной дезадаптации пациента. Риск лейкоэнцефалопатии возрастает с увеличением разовой дозы радиации и возрастом пациента [4].

Стереотаксическая радиотерапия пациентов с метастатическим поражением головного мозга

Стереотаксическая радиотерапия – вариант дистанционной лучевой терапии с использованием методов стереотаксической навигации и соответствующего технического оборудования, обеспечивающего прецизионное подведение высокой дозы ионизирующего излучения к четко отграниченной мишени за минимально возможное число фракций. Величина дозы ионизирующего излучения ограничивается риском развития постлучевых осложнений. Стереотаксическая радиотерапия может быть реализована в режиме радиохирургии, когда доза ионизирующего излучения подводится за одну фракцию, и в режиме гипофракционирования, когда доза ионизирующего излучения подводится за несколько (от 2 до 7) фракций.

Радиохирургия

В последние десятилетия стереотаксическая радиохирургия стала рассматриваться в качестве первой линии терапии пациентов с метастатическим поражением головного мозга. Имеющиеся клинические данные подтверждают важную роль стереотаксической радиохирургии в достижении высокого локального контроля МГМ [5–7].

Становится более определенной роль радиохирургии в лечении пациентов с множественными (5 и более очагов) метастазами в головном мозге.

В проспективном многоцентровом когортном исследовании JLGK0901 выявлено, что применение радиохирургии в группах пациентов с 2–4 и 5–10 МГМ обеспечивает эквивалентные показатели общей выживаемости. Тем не менее у пациентов с 5–10 МГМ было отмечено увеличение числа случаев развития новых (дистантных) метастазов, что определяет необходимость проведения повторного локального лечения [8].

Роль радиохирургии для лечения пациентов с МГМ до 2,5 см в диаметре значительно расширилась в последнее десятилетие. Радиохирургия может использоваться в самостоятельном варианте лечения, в комбинации с облучением всего головного мозга, до или после его проведения. Радиохирургия дает высокие показатели локального контроля МГМ, особенно в случае радиорезистентных опухолей. Несмотря на то, что радиохирургия позволяет избежать ухудшения нейрокогнитивных функций, она не влияет на риск развития новых (дистантных) МГМ, что может потребовать проведения повторного локального лечения (хирургического, радиохирургия, облучение всего головного мозга).

В ретроспективном исследовании А.В. Голанова и др. [9] представлены результаты радиохирургического лечения 572 пациентов с первично выявленными МГМ. Медиана общей выживаемости пациентов в исследовании составила 10,5 мес, а общая выживаемости на сроке 12 и 24 мес – 46,1 и 27,9 % соответственно. Медиана развития дистантных метастазов составила 8,8 мес с выживаемостью без развития дистантных метастазов на сроке 12 и 24 мес – 37,8 и 24,1 %. С учетом высокого риска развития дистантных метастазов проведение МРТ мониторинга головного мозга и повторного локального лечения (радиохирургия, операция, ОБГМ) приводит к увеличению общей выживаемости – 74,1 и 44,0 % на сроке 12 и 24 мес соответственно. Исходя из полученных данных, наиболее оптимальной опцией для пациентов с МГМ является радиохирургическое лечение с последующим проведением локального лечения в случае развития интракраниальных рецидивов.

Антиангиогенная терапия

Доклинические данные модели метастазов головного мозга мыши *in vivo* показали, что неоангиогенез является специфическим признаком немелкоклеточных метастазов рака легкого в головной мозг и ключевым для роста макрометастазов [10]. В частности, индукция неоангиогенеза была необходима на этапе от единичной периваскулярной клетки к микро- и макрометастазу, так как антиангиогенное лечение ингибитором VEGF бевацизумабом эффективно ингибировало этот процесс (по сравнению с плацебо) и приводило к снижению частоты развития макрометастазов в головном мозге. В отличие от этого метастазы меланомы в

головном мозге представлены меньшим уровнем неоангиогенеза [10]. В соответствии с этим на развитие метастатического поражения не повлияло антиангиогенное лечение ингибитором VEGF бевацизумабом, что свидетельствует о различиях в структуре роста метастазов в головном мозге в зависимости от их гистологии. Различные варианты роста метастатической опухоли и различия в ангиогенезе в зависимости от гистологического строения наблюдались при обработке послеоперационного материала, подтвердили предположение, что активный неоангиогенез является определенной визитной карточкой поражения головного мозга немелкоклеточными метастазами рака легкого, в то время как метастазы меланомы характеризуются менее активным неоангиогенезом [11, 12].

Важность неоангиогенеза в развитии метастазов в головном мозге дополнительно подкрепляется профилактическим потенциалом антиангиогенной терапии у пациентов с высоким риском развития метастазов в головном мозге. Ретроспективный анализ данных применения платиносодержащей химиотерапии самостоятельно и в комбинации с бевацизумабом в качестве первой линии терапии при впервые выявленном метастатическом немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ) показал, что у пациентов, получавших бевацизумаб, был значимо меньший риск метастатического поражения головного мозга в качестве первого варианта прогрессирования заболевания [13]. Применение комбинации платиносодержащей химиотерапии с бевацизумабом у пациентов с метастатическим поражением головного мозга немелкоклеточным раком легкого приводило к увеличению общей выживаемости по сравнению с химиотерапией в самостоятельном варианте [13].

Клинические данные о профилактическом потенциале антиангиогенной терапии при других гистологических вариантах метастатического опухолевого поражения, таких как рак молочной железы или рак почки, противоречивы и потенциально могут быть объяснены более высокой вариабельностью неоангиогенеза, наблюдаемой при метастазах в мозг этих опухолей [12]. Постспециализированный анализ AVADO и AVEREL (химиотерапия плюс/минус терапия бевацизумабом в качестве терапии первой линии при недавно диагностированном метастатическом/распространенном раке молочной железы) не выявил статистически значимого снижения возникновения метастазов в головном мозге в качестве первого рецидива [13]. Доклинические данные свидетельствуют о том, что только комбинированное ингибирование VEGF и ангиопоэтина-2 может привести к уменьшению метастазирования в мозг при раке молочной железы и, следовательно, может быть интересно для дальнейшего клинического исследования [14]. В одноцентровом ретроспективном исследовании проанализирован профилактический потенциал

антиангиогенной терапии (сорафениб, сунитиниб, бевацизумаб) у пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком [15]. Профилактический потенциал антиангиогенной терапии не выявлен, что еще больше подтверждает представление о том, что экстенсивный неоангиогенез является специфическим признаком метастазов НМРЛ в головной мозг.

Эффективность антиангиогенной терапии при установленных бессимптомных метастазах в головной мозг

Риск кровотечения из ЦНС был основной проблемой при введении антиангиогенной терапии в практику и приводил к частому исключению пациентов с метастазами головного мозга из клинических исследований [16]. Однако в ряде последующих исследований было доказано, что проблема повышенной опасности отсутствует, так как частота кровотечений, а также других побочных эффектов у пациентов с метастазами в головном мозге не увеличивалась [16–28]. В соответствии с этим частота побочных явлений, связанных с бевацизумабом, была одинаковой у пациентов с (21 %) и без (20 %) метастазов в головной мозг [17].

В некоторых исследованиях II фазы, а также в ретроспективном анализе изучалась эффективность лечения бевацизумабом у пациентов с бессимптомными метастазами НМРЛ в мозг [19, 20]. При этом наблюдались показатели внутричерепного ответа применения бевацизумаба в комбинации с карбоплатином и паклитакселом (61,2 %) или в комбинации с эрлотинибом (12,5 %), сходные с ожидаемым уровнем экстракраниального ответа [20]. Медиана выживаемости без прогрессирования составляет от 6,3 до 6,7 мес и общая выживаемость – от 12 мес (комбинация с эрлотинибом) до 16 мес (комбинация с карбоплатином и паклитакселом), и поэтому было показано сходство между больными без метастазов в головной мозг и пациентами с бессимптомными МГМ [19–21]. Выживаемость без прогрессирования после лечения паклитакселом и бевацизумабом варьировала от 6 до 11 мес у 5 больных раком молочной железы с метастазами в мозг [22].

Антиангиогенная терапия пациентов с симптоматическими метастазами в головной мозг

Местные методы лечения, включая стереотаксическую радиохимию, облучение всего головного мозга и нейрохирургическую резекцию, являются важными элементами лечения у пациентов с симптоматическими метастазами в мозг. Метод локальной терапии выбирается в зависимости от количества и размеров МГМ, состояния работоспособности пациента и степени развития экстракраниального заболевания [23].

Внутричерепное рецидивирование, как локальное, так и отдаленное, после первой линии локальной терапии наблюдается часто и сокращает общую продолжительность жизни у большинства больных [24]. При рецидиве метастатического поражения головного мозга возможно нейрохирургическое вмешательство для облегчения симптомов, вызванных масс-эффектом опухоли и перитуморальным отеком. Кроме того, повторное облучение также может быть тщательно рассмотрено как вариант повторной терапии при ранее облученных поражениях [25]. Однако лучевой некроз является потенциальным осложнением и связан со значительной неврологической симптоматикой вследствие масс-эффекта большого перитуморального отека. Для достижения контроля над симптомами, вызванными отеком, часто необходимы высокие дозы кортикостероидов, применение которых, в свою очередь, сопровождается большим количеством побочных эффектов. Несколько исследований показали, что применение бевацизумаба безопасно у пациентов с возникшим радионекрозом и уменьшает выраженность симптоматики, тем самым улучшая качество жизни [26, 27]. Необходимы рандомизированные проспективные исследования для определения оптимального графика, дозировки и продолжительности терапии.

У отдельных пациентов, страдающих рецидивирующим метастатическим поражением головного мозга, сопровождающимся выраженным перитуморальным отеком с масс-эффектом, что не позволяет провести нейрохирургическое вмешательство, стереотаксическую лучевую терапию или облучение всего головного мозга, можно рассматривать применение бевацизумаба, который позволяет добиться контроля над симптомами метастатического поражения и снижения уровня кортикостероидной терапии [28–30].

Бевацизумаб, является перспективным средством для лечения радионекрозов после стереотаксической радиотерапии. Опубликованные данные свидетельствовали о впечатляюще высокой частоте рентгенографической (97 %) и клинической (79 %) регрессии проявлений радионекроза [31].

Известно, что комбинация радиохимию и бевацизумабом демонстрирует высокую эффективность у больных рецидивом глиальных опухолей головного мозга [31]. Препарат также показал свою эффективность в лечении некоторых опухолей оболочек головного мозга [32]. Также в терапии опухолей головного мозга очень важно противоточное действие бевацизумаба, которое развивается за счет снижения проницаемости сосудистой стенки, что, в свою очередь, позволяет уменьшить объем терапии глюкокортикоидами и тем самым улучшить качество жизни пациента [33]. Эффективность применения его у больных с метастатическим поражением головного мозга достоверно не подтверждена. В исследовании REBECA [34] по

оценке эффективности бевацизумаба в сочетании с облучением всего головного мозга у пациентов с метастатическим поражением головного мозга приводятся некоторые обнадеживающие данные, свидетельствующие о возможном синергетическом эффекте между бевацизумабом и лучевой терапией внутримозговых метастазов. Биологическое обоснование этого синергетического эффекта может основываться на антиангиогенных свойствах бевацизумаба, поскольку подавление неоангиогенеза усиливает внутриопухолевую гипоксию (путем уменьшения диффузии кислорода) и одновременно стимулируется гипоксическими состояниями и внешним напряжением, таким как ионизирующее излучение.

Учитывая ключевую роль гипоксии в радиостойчивости, ингибиторы ангиогенеза, такие как ингибиторы VEGF, могут представлять интерес для разрушения этого порочного круга между ангиогенезом и радиорезистентностью путем нормализации сосудистой сети опухоли. Эта нормализация снижает гипоксию и улучшает радиочувствительность раковых клеток и эндотелиальных клеток

[35–37]. Также не отмечено увеличения токсичности или кровоизлияния в мозг при совместном применении бевацизумаба с облучением всего головного мозга с использованием стандартного фракционирования лучевой терапии. Эти данные согласуются с исследованиями, отрицающими значительное увеличение риска внутричерепного кровоизлияния у пациентов с внутримозговыми метастазами, получавших бевацизумаб для экстракраниального заболевания [38].

Заключение

Лечение больных с метастатическим поражением головного мозга является чрезвычайно сложной задачей в современной клинической практике. Разнообразие возможных терапевтических подходов требует мультидисциплинарного подхода к данной проблеме. Изменение парадигм лучевой терапии и выход на первый план локального облучения внутримозговых метастазов требуют поиска новых способов повышения эффективности лечения для улучшения качества и увеличения продолжительности жизни данной категории больных.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Голанов А.В., Банов С.М., Ветлова Е.Р. Метастатическое поражение головного мозга: изменение парадигмы лучевого лечения. Вопросы онкологии. 2015; 61(4): 530–545. [Golanov A.V., Banov S.M., Vetlova E.R. Metastatic brain lesion paradigm shift in radiation therapy. Problems of Oncology. 2015; 61(4): 530–545. (in Russian)].
2. Kocher M., Wittig A., Piroth M.D., Treuer H., Seegenschmiedt H., Ruge M., Grosu A.L., Guckenberger M. Stereotactic radiosurgery for treatment of brain metastases. Strahlenther Onkol. 2014 Jun; 190(6): 521–32. doi: 10.1007/s00066-014-0648-7.
3. Sahgal A., Soliman H., Larson D.A. Whole-brain radiation therapy of brain metastasis. Prog Neurol Surg. 2012; 25: 82–95. doi: 10.1159/000331179.
4. Ebi J., Sato H., Nakajima M., Shishido F. Incidence of leukoencephalopathy after whole-brain radiation therapy for brain metastases. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2013 Apr 1; 85(5): 1212–7. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.09.025.
5. Lippitz B., Lindquist C., Paddick I., Peterson D., O'Neill K., Beaneey R. Stereotactic radiosurgery in the treatment of brain metastases. Cancer Treat Rev. 2014 Feb; 40(1): 48–59. doi: 10.1016/j.ctrv.2013.05.002.
6. Голанов А.В., Банов С.М., Ильялов С.Р., Ветлова Е.Р., Костюченко В.В. Современные подходы к лучевому лечению метастатического поражения головного мозга. Злокачественные опухоли. 2014; 3(10): 137–140. [Golanov A.V., Banov S.M., Ilyalov S.R., Vetlova E.R., Kostyuchenko V.V. Modern approaches to radiation treatment of metastatic brain damage. Malignant tumors. 2014; 3(10): 137–140. (in Russian)].
7. Канаев С.В., Гиришвич М.М., Мельник Ю.С. Клинический опыт радиохирургического лечения метастатического поражения головного мозга при злокачественных новообразованиях. Вопросы онкологии. 2016; 62(2): 258–264. [Kanaev S.V., Girshovich M.M., Melnik Yu.S. Clinical experience of radiosurgical treatment for metastatic brain lesion in malignant tumors. Problems of Oncology. 2016; 62(2): 258–264. (in Russian)].
8. Yamamoto M., Kawabe T., Sato Y., Higuchi Y., Nariai T., Watanabe S., Kasuya H. Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases: a case-matched study comparing treatment results for patients with 29 versus 10 or more tumors. J Neurosurg. 2014 Dec; 121 Suppl: 16–25. doi: 10.3171/2014.8.GKS141421.
9. Голанов А.В., Банов С.М., Ильялов С.Р., Трунин Ю.Ю., Маряшев С.А., Ветлова Е.Р., Осинев И.К., Костюченко В.В., Далечина А.В., Дургарян А.А. Радиохирургическое лечение метастазов в головной мозг. Факторы прогноза общей выживаемости и интракраниальных рецидивов. Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. 2016; 80(2): 35–46. [Golanov A.V., Banov S.M., Ilyalov S.R., Trunin Yu.Yu., Maryashov S.A., Vetlova E.R., Osinov I.K., Kostyuchenko V.V., Dalechina A.V., Durgaryan A.A. Overall survival and intracranial relapse in patients with brain metastases after gamma knife radiosurgery alone. Problems of neurosurgery named after N.N. Burdenko. 2016; 80(2): 35–46. (in Russian)].
10. Preusser M., Winkler F., Collette L., Haller S., Marreaud S., Soffetti R., Klein M., Reijneveld J.C., Tonn J.C., Baumert B.G., Mulvenna P., Schadendorf D., Duchnowska R., Berghoff A.S., Lin N., Cameron D.A., Belkacemi Y., Jassem J., Weber D.C. Trial design on prophylaxis and treatment of brain metastases: lessons learned from the EORTC Brain Metastases Strategic Meeting 2012. Eur J Cancer. 2012 Dec; 48(18): 3439–47. doi: 10.1016/j.ejca.2012.07.002.
11. Berghoff A.S., Rajky O., Winkler F., Bartsch R., Furtner J., Hainfellner J.A., Goodman S.L., Weller M., Schittenhelm J., Preusser M. Invasion patterns in brain metastases of solid cancers. Neuro Oncol. 2013 Dec; 15(12): 1664–72. doi: 10.1093/neuonc/not112.
12. Berghoff A.S., Ilhan-Mutlu A., Dinhof C., Magerle M., Hackl M., Widhalm G., Hainfellner J.A., Dieckmann K., Pichler J., Hutterer M., Melchardt T., Bartsch R., Zielinski C.C., Birner P., Preusser M. Differential role of angiogenesis and tumour cell proliferation in brain metastases according to primary tumour type: analysis of 639 cases. Neurobiol Appl Neurobiol. 2015 Feb; 41(2): e41–55. doi: 10.1111/nan.12185.
13. Ilhan-Mutlu A., Osswald M., Liao Y., Gömmel M., Reck M., Miles D., Mariani P., Gianni L., Lutiger B., Nendel V., Srock S., Perez-Moreno P., Thorsen F., von Baumgarten L., Preusser M., Wick W., Winkler F. Bevacizumab prevents brain metastases formation in lung adenocarcinoma. Mol Cancer Ther. 2016; 15(4): 702–10. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-15-0582.
14. Bohn K.A., Adkins C.E., Nounou M.I., Lockman P.R. Inhibition of VEGF and angiopoietin-2 to reduce brain metastases of breast cancer burden. Front Pharmacol. 2017; 8: 193. doi: 10.3389/fphar.2017.00193.
15. Vanhuysse M., Penel N., Caty A., Fumagalli I., Alt M., Zini L., Adenis A. Do anti-angiogenic therapies prevent brain metastases in advanced renal cell carcinoma? Bull Cancer. 2012; 99(12): 100–6. doi: 10.1684/bdc.2012.1672.
16. Letarte N., Bressler L.R., Villano J.L. Bevacizumab and central nervous system (CNS) hemorrhage. Cancer Chemother Pharmacol. 2013 Jun; 71(6): 1561–5. doi: 10.1007/s00280-013-2155-4.
17. Besse B., Lasserre S.F., Compton P., Huang J., Augustus S., Rohr U.P. Bevacizumab safety in patients with central nervous system metastases. Clin Cancer Res. 2010; 16(1): 269–78. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-2439.
18. Socinski M.A., Langer C.J., Huang J.E., Kolb M.M., Compton P., Wang L., Akerley W. Safety of bevacizumab in patients with non-small-cell lung cancer and brain metastases. J Clin Oncol. 2009 Nov 1; 27(31): 5255–61. doi: 10.1200/JCO.2009.22.0616.
19. Bennouna J., Falchero L., Schott R., Bonnetain F., Coudert M., Ben Hadj Yahia B., Chouaid C. Bevacizumab in combination with platinum-based chemotherapy in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer with or without brain metastases: a French cohort study (EOLE). Oncology. 2018; 94(1): 55–64. doi: 10.1159/000480702.
20. Besse B., Le Moulec S., Mazières J., Genellart H., Barlesi F., Chouaid C., Dansin E., Bérard H., Falchero L., Servais R., Robinet G.,

Ruppert A.M., Schott R., Léna H., Clément-Duchêne C., Quantin X., Souquet P.J., Trédaniel J., Moro-Sibilot D., Pérol M., Madroszyk A.C., Soria J.C. Bevacizumab in patients with nonsquamous non-small cell lung cancer and asymptomatic, untreated brain metastases (BRAIN): a nonrandomized, phase II study. *Clin Cancer Res.* 2015; 21(8): 1896–903. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2082.

21. Stefanou D., Stamatopoulou S., Sakellaropoulou A., Akakios G., Gkiaouraki M., Gkeka D., Prevezanou M., Ardavanis A. Bevacizumab, pemetrexed and carboplatin in first-line treatment of non-small cell lung cancer patients: focus on patients with brain metastases. *Oncol Lett.* 2016 Dec; 12(6): 4635–4642. doi: 10.3892/ol.2016.5268.

22. Labidi S.I., Bachelot T., Ray-Coquard I., Mosbah K., Treilleux I., Fayette J., Favier B., Galy G., Blay J.Y., Guastalla J.P. Bevacizumab and paclitaxel for breast cancer patients with central nervous system metastases: a case series. *Clin Breast Cancer.* 2009 May; 9(2): 118–21. doi: 10.3816/CBC.2009.n.021.

23. Soffietti R., Abacioglu U., Baumert B., Combs S.E., Kinshult S., Kros J.M., Marosi C., Metellus P., Radbruch A., Villa Freixa S.S., Brada M., Carapella C.M., Preusser M., Le Rhun E., Rudà R., Tonn J.C., Weber D.C., Weller M. Diagnosis and treatment of brain metastases from solid tumors: guidelines from the European Association of Neuro-Oncology (EANO). *Neuro Oncol.* 2017 Feb 1; 19(2): 162–174. doi: 10.1093/neuonc/now241.

24. Berghoff A.S., Schur S., Füreder L.M., Gatterbauer B., Dieckmann K., Widhalm G., Hainfellner J., Zielinski C.C., Birner P., Bartsch R., Preusser M. Descriptive statistical analysis of a real life cohort of 2419 patients with brain metastases of solid cancers. *ESMO Open.* 2016 Mar 16; 1(2): e000024. doi: 10.1136/esmoopen-2015-000024.

25. Jeon Y.S., Koh Y.C., Song S.W., Cho J., Lim S.D. Palliative resection of metastatic brain tumors previously treated by stereotactic radiosurgery. *Brain Tumor Res Treat.* 2016 Oct; 4(2): 116–123.

26. Glitza I.C., Guha-Thakurta N., D'Souza N.M., Amaria R.N., McGovern S.L., Rao G., Li J. Bevacizumab as an effective treatment for radiation necrosis after radiotherapy for melanoma brain metastases. *Melanoma Res.* 2017 Dec; 27(6): 580–584. doi: 10.1097/CMR.0000000000000389.

27. Delishaj D., Ursino S., Pasqualetti F., Cristaudo A., Cosottini M., Fabiani M.G., Paiar F. Bevacizumab for the treatment of radiation-induced cerebral necrosis: a systematic review of the literature. *J Clin Med Res.* 2017 Apr; 9(4): 273–280. doi: 10.14740/jocmr2936e.

28. Berghoff A.S., Preusser M. Anti-angiogenic therapies in brain metastases. *Memo.* 2018; 11(1): 14–17. doi: 10.1007/s12254-018-0384-2.

29. Berghoff A.S., Sax C., Klein M., Furtner J., Dieckmann K., Gatterbauer B., Widhalm G., Rudas M., Zielinski C.C., Bartsch R., Preusser M.

Alleviation of brain edema and restoration of functional independence by bevacizumab in brain- metastatic breast cancer: a case report. *Breast Care (Basel).* 2014 May; 9(2): 134–6. doi: 10.1159/000360930.

30. Slotman B.J., Mauer M.E., Bottomley A., Faivre-Finn C., Kramer G.W., Rankin E.M., Snee M., Hatton M., Postmus P.E., Collette L., Senan S. Prophylactic Cranial Irradiation in Extensive Disease Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2009 Jan 1; 27(1): 78–84. doi: 10.1200/JCO.2008.17.0746.

31. Cabrera A.R., Cuneo K.C., Desjardins A., Sampson J.H., McSherry F., Herndon J.E. 2nd, Peters K.B., Allen K., Hoang J.K., Chang Z., Craciunescu O., Vredenburg J.J., Friedman H.S., Kirkpatrick J.P. Concurrent stereotactic radiosurgery and bevacizumab in recurrent malignant gliomas: A prospective trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013 Aug 1; 86(5): 873–9. doi: 10.1016/j.ijrobp.2013.04.029.

32. Lou E., Sumrall A.L., Turner S., Peters K.B., Desjardins A., Vredenburg J.J., McLendon R.E., Herndon J.E. 2nd, McSherry F., Norfleet J., Friedman H.S., Reardon D.A. Bevacizumab therapy for adults with recurrent/progressive meningioma: a retrospective series. *J Neurooncol.* 2012 Aug; 109(1): 63–70. doi: 10.1007/s11060-012-0861-0.

33. Peak S.J., Levin V.A. Role of bevacizumab therapy in the management of glioblastoma. *Cancer Manag Res.* 2010 Apr 22; 2: 97–104.

34. Lévy C., Allouache D., Lacroix J., Dugué A.E., Supiot S., Campone M., Mahe M., Kichou S., Leheurteur M., Hanzen C., Dieras V., Kirova Y., Campana F., Le Rhun E., Gras L., Bachelot T., Sunyach M.P., Hrabl I., Geffroy J., Gunzer K., Constans J.M., Grellard J.M., Clarisse B., Paoletti X. REBECA: a phase I study of bevacizumab and whole-brain radiation therapy for the treatment of brain metastasis from solid tumours. *Ann Oncol.* 2014 Dec; 25(12): 2351–6. doi: 10.1093/annonc/mdl465.

35. Ciric E., Sersa G. Radiotherapy in combination with vascular-targeted therapies. *Radiol Oncol.* 2010; 44(2): 67–78. doi: 10.2478/v10019-010-0025-9.

36. Grabham P., Sharma S. The effects of radiation on angiogenesis. *Vasc Cell.* 2013 Oct 26; 5(1): 19. doi: 10.1186/2045-824X-5-19.

37. Mazon R., Anderson B., Supiot S., Paris F., Deutsch E. Current state of knowledge regarding the use of antiangiogenic agents with radiation therapy. *Vasc Cell.* 2013 Oct 26; 5(1): 19. doi: 10.1186/2045-824X-5-19.

38. Besse B., Lasserre S.F., Compton P., Huang J., Augustus S., Rohr U.P. Bevacizumab safety in patients with central nervous system metastasis. *Clin Cancer Res.* 2010 Jan 1; 16(1): 26978. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-2439.

Поступила/Received 29.05.2019
Принята в печать/Accepted 13.06.2019

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кит Олег Иванович, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, генеральный директор ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 1728-0329. Researcher ID (WOS): U-2241-2017. Author ID (Scopus): 55994103100. ORCID: 0000-0003-3061-6108.

Геворкян Эльвина Юрьевна, студентка 6-го курса, Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)» (г. Москва).

Сидоренко Юрий Сергеевич, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий отделом опухолей репродуктивной системы, ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский институт» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 8341-5407. Author ID (Scopus): 6603967956. ORCID: 0000-0001-8511-7280.

Вошедский Виталий Игоревич, врач-радиотерапевт, ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). E-mail: vvoshed@mail.ru. ORCID: 0000-0003-1405-8329. Researcher ID (WOS): Q-6122-2019.

Дженкова Елена Алексеевна, доктор биологических наук, доцент, учёный секретарь ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 6206-6222. Author ID (Scopus): 6507889745. Researcher ID (WOS): K-9622-2014.

Шапошников Александр Васильевич, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник торако-абдоминального отдела, ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 8756-9438. Author ID (Scopus): 7005752070.

Сакун Павел Георгиевич, кандидат медицинских наук, врач-радиотерапевт, ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 3790-9852. AuthorID (РИНЦ): 734600. Author ID (Scopus): 56531945400.

ВКЛАД АВТОРОВ

Кит Олег Иванович: разработка концепции научной работы, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Геворкян Эльвина Юрьевна: поиск и обработка литературных данных, составление черновика рукописи.

Сидоренко Юрий Сергеевич: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Вошедский Виталий Игоревич: разработка концепции научной работы, поиск и обработка литературных данных, составление черновика рукописи.

Дженкова Елена Алексеевна: разработка концепции научной работы, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Шапошников Александр Васильевич: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Сакун Павел Георгиевич: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Oleg I. Kit, MD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, General Director of Rostov Research Institute of Oncology, Ministry of Health of Russia (Rostov-on-Don, Russia). Researcher ID (WOS): U-2241-2017. Author ID (Scopus): 55994103100. ORCID: 0000-0003-3061-6108.

Elvina Yu. Gevorkian, 6th year student, Faculty of Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia)

Yuri S. Sidorenko, MD, Professor, Full Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Tumors of the Reproductive System, Rostov Research Institute of Oncology (RRIO) of the Ministry of Health of Russia (Rostov-on-Don, Russia). Author ID (Scopus): 6603967956. ORCID: 0000-0001-8511-7280.

Vitaly I. Voshedskiy, MD, Radiologist, Rostov Research Institute of Oncology (RRIO) of the Ministry of Health of Russia (Rostov-on-Don, Russia). E-mail: vvoshed@mail.ru. ORCID: 0000-0003-1405-8329. Researcher ID (WOS): Q-6122-2019.

Elena A. Genkova, DSc, Associate Professor, Rostov Research Institute of Oncology (RRIO) of the Ministry of Health of Russia (Rostov-on-Don, Russia). Author ID (Scopus): 6507889745. Researcher ID (WOS): K-9622-2014.

Alexander V. Shaposhnikov, MD, Professor, Leading Researcher, Thoracoabdominal Department, Rostov Research Institute of Oncology (RRIO) of the Ministry of Health of Russia (Rostov-on-Don, Russia). Author ID (Scopus): 7005752070.

Pavel G. Sakun, MD, PhD, Radiologist, Rostov Research Institute of Oncology (RRIO) of the Ministry of Health of Russia (Rostov-on-Don, Russia). Author ID (Scopus): 56531945400.

AUTHOR CONTRIBUTION

Oleg I. Kit: study design, data analysis, critical review with valuable intellectual content.

Elvina Yu. Gevorkian: concept design, data analysis, critical review with valuable intellectual content.

Yuri S. Sidorenko: data analysis, critical review with valuable intellectual content

Vitaly I. Voshedskiy: concept design, data collection and processing, drafting of the manuscript.

Elena A. Dzhenkova: concept design, data analysis, critical review with valuable intellectual content.

Alexander V. Shaposhnikov: data analysis, critical review with valuable intellectual content.

Pavel G. Sakun: data analysis, critical review with valuable intellectual content.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.