

# СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ АНТИАНГИОГЕННОЙ ТЕРАПИИ

## ПРИ РАКЕ ЯИЧНИКОВ

Процессы неоангиогенеза критически важны для роста и распространения злокачественных опухолей. Антиангиогенная терапия прочно вошла в стандарты лечения диссеминированного рака яичников (РЯ). Результаты многочисленных исследований продемонстрировали ее эффективность на различных этапах терапии этого заболевания, наиболее изученным при РЯ антиангиогенным препаратом является бевацизумаб. В этой статье представлены обзор и анализ наиболее значимых исследований эффективности антиангиогенной терапии при РЯ, описаны различные аспекты ее применения при этом заболевании.

**Ключевые слова:** рак яичников, антиангиогенная терапия, бевацизумаб.

A.A. RUMYANTSEV, I.A. POKATAEV, S.A. TYULYANDIN

Blokhin National Medical Research Cancer Centre, Federal State Budgetary Institution of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

### MODERN ASPECTS OF ANTIANGIOGENIC THERAPY IN OVARIAN CANCER

The process of angiogenesis is essential for the growth and spread of malignant tumours. Antiangiogenic therapy is deeply embedded in the standard treatment of disseminated ovarian cancer (OC). The numerous studies have demonstrated its efficacy in various stages of the therapy of this disease; bevacizumab is the best-investigated anti-angiogenic drug for OC. This article presents a review and analysis of the most significant studies of the efficacy of anti-angiogenic therapy in ovarian cancer, and describes various aspects of its use in this disease.

**Keywords:** ovarian cancer, antiangiogenic therapy, bevacizumab.

## ВВЕДЕНИЕ

На долю рака яичников (РЯ) приходится около 4% в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями в России, однако эта патология уверенно занимает первое место среди причин смертности от онкогинекологических заболеваний [1]. В значительной степени высокая смертность от РЯ объясняется поздней диагностикой – в 70% случаев заболевание выявляется на поздних стадиях [2], а также хроническим рецидивирующим течением. Несмотря на высокую чувствительность к химиотерапии, у большинства пациенток отмечаются рецидивы заболевания, которые требуют повторно проведения химиотерапии.

В течение многих лет основой лечения РЯ являются хирургическое лечение и цитотоксическая химиотерапия. При этом в настоящее время в клиническую практику активно внедряются современные таргетные препараты. Их механизм действия реализуется за счет избирательного воздействия на определенные мишени в опухолевых клетках, что и дало название данному виду лечения. Антиангиогенная терапия является одной из наиболее изученных разновидностей таргетной терапии при РЯ, которая прочно вошла в стандарты лечения этого заболевания [3].

Образование новых кровеносных сосудов является обязательным условием для опухолевого роста и метастазирования, при этом процессы неоангиогенеза начинаются на самых ранних этапах опухолевой прогрессии. Опухоль может достигнуть размеров не более 1–2 мм<sup>3</sup>

до того момента, как возрастающая потребность в кислороде и питательных веществах начнет препятствовать ее дальнейшему росту. Для увеличения размеров опухоли ее клетки вынуждены активно вырабатывать различные проангиогенные вещества, которые запускают процессы неоангиогенеза и способствуют васкуляризации опухоли [4].

Важную роль в этих процессах играет фактор роста эндотелия сосудов (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF), взаимодействие VEGF и его рецепторов (VEGFR) вызывает активацию клеток эндотелия, их пролиферацию и миграцию. Именно сигнальный путь VEGF/VEGFR наиболее изучен при РЯ, хотя известна роль и других проангиогенных факторов [4, 5]. Данная статья посвящена обзору современных аспектов применения антиангиогенных препаратов при диссеминированном РЯ.

## ПЕРВАЯ ЛИНИЯ ТЕРАПИИ РАКА ЯИЧНИКОВ

Общепринятый стандарт первой линии терапии РЯ – применение паклитаксела и платиновых агентов, цисплатина или карбоплатина [6, 7]. РЯ высокочувствителен к первоначальному лечению, но у большинства пациенток отмечаются рецидивы заболевания. С учетом того, что добавление к стандартной терапии дополнительных цитотоксических препаратов не позволяет улучшить результаты лечения пациенток [8], антиангиогенные препараты активно изучались в первой линии терапии РЯ с целью снижения риска рецидива заболевания и смертности пациенток.

Наиболее изученным антиангиогенным препаратом, применяемым при РЯ, является бевацизумаб – моноклональное антитело к фактору роста эндотелия (VEGF-A). Действие бевацизумаба реализуется за счет блокирования активации сигнального пути VEGF его лигандом, что нарушает процессы васкуляризации опухоли. Эффективность бевацизумаба в первой линии терапии РЯ была продемонстрирована в нескольких клинических исследованиях.

В двойном слепом исследовании III фазы GOG-218 ( $n = 1873$ ) была показана эффективность добавления бевацизумаба в дозе 15 мг/кг к стандартной химиотерапии паклитакселом и карбоплатином [9]. Включались пациентки с III стадией РЯ с наличием макроскопической остаточной опухоли или с IV стадией заболевания. Рандомизация пациенток осуществлялась в три группы:

- 1) химиотерапия + плацебо в период лечения и в качестве поддерживающей терапии;
- 2) химиотерапия + бевацизумаб 15 мг/кг в период лечения + плацебо в качестве поддерживающей терапии;
- 3) химиотерапия + бевацизумаб 15 мг/кг в период лечения + бевацизумаб в качестве поддерживающей терапии.

Бевацизумаб/плацебо применялись в течение 15 мес. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) среди пациенток, получавших бевацизумаб в периоды лечения и поддерживающей терапии, составила 14,1 мес. по сравнению с 10,3 мес. в группе плацебо (отношение рисков (ОР) 0,71;  $p < 0,001$ ). Добавление бевацизумаба только в период проведения химиотерапии не оказывало значимого влияния на результаты лечения (ОР 0,908;  $p = 0,16$ ). При этом ни в одной из групп исследования не было выявлено положительного влияния на общую выживаемость (ОВ) пациенток [9].

В рандомизированное исследование ICON7 ( $n = 1528$ ) включались пациентки с IIB–IV стадиями РЯ или, в случае неблагоприятных гистологических признаков опухоли (высокая степень злокачественности или светлоклеточный морфологический подтип), – с I и IIA стадиями заболевания. Всем пациенткам проводилась стандартная химиотерапия паклитакселом 175 мг/м<sup>2</sup> в сочетании с карбоплатином AUC5-6. Рандомизация осуществлялась в соотношении 1:1 в группу химиотерапии в сочетании с бевацизумабом 7,5 мг/кг или в группу только химиотерапии [10, 11]. Проводилось 6 курсов химиотерапии, терапия бевацизумабом продолжалась до завершения 18 курсов лечения.

Различий в результатах лечения пациенток между группами выявлено не было. Медиана ВБП составила 17,5 мес. в группе плацебо по сравнению с 19,9 мес. в группе бевацизумаба (ОР 0,93;  $p = 0,25$ ), медиана ОВ – 58,6 мес. и 58 мес. соответственно (ОР 0,99;  $p = 0,85$ ) [11]. Тем не менее среди пациенток с высоким риском прогрессирования заболевания (неоптимальная циторедукция или IV стадия РЯ) было отмечено выраженное улучшение результатов лечения. В данной подгруппе медиана продолжительности жизни составила 39,7 мес. в группе бевацизумаба по сравнению с 30,2 мес. в контрольной группе (ОР 0,78;  $p = 0,03$ ), медиана ВБП – 16 и 10,5 мес. соответственно (ОР 0,73;  $p = 0,01$ ) [10]. Результаты исследований

ICON7 и GOG-218 свидетельствуют об эффективности бевацизумаба в первой линии терапии РЯ, в первую очередь – в наиболее многочисленной подгруппе неоптимально прооперированных пациенток.

Тирозинкиназные ингибиторы, блокирующие VEGFR и другие рецепторы, участвующие в запуске процессов неоангиогенеза, не доказали своей эффективности в первой линии терапии РЯ. В качестве примера рассмотрим результаты плацебо-контролируемого рандомизированного исследования III фазы, в котором изучалась эффективность поддерживающей терапии пазопанибом после первой линии терапии диссеминированного РЯ. Медиана ВБП составила 17,9 мес. в группе пазопаниба по сравнению с 12,3 мес. в группе плацебо (ОР 0,77;  $p = 0,0021$ ), однако какого-либо улучшения ОВ пациенток выявлено не было (ОР 1,08;  $p = 0,49$ ) [12]. Примечательно, что среди пациенток неазиатского происхождения было отмечено достоверное снижение риска прогрессирования заболевания (ОР 0,69; 95% ДИ 0,57–0,84), в то время как в азиатской популяции был выявлен обратный эффект (ОР 1,16; 95% ДИ 0,78–1,73). Аналогичные различия были выявлены и в отношении ОВ пациенток (в азиатской популяции ОР 1,71;  $p = 0,0465$ ) [13]. С учетом отсутствия доказанного улучшения ОВ больных роль поддерживающей терапии пазопанибом остается неизвестной. Другие тирозинкиназные ингибиторы – нинтеданиб и сорафениб продемонстрировали негативные результаты в поддерживающей терапии РЯ в крупных исследованиях III фазы [14, 15].

Таким образом, бевацизумаб остается единственным антиангиогенным препаратом, продемонстрировавшим увеличение ВБП и ОВ (неоптимальная циторедукция или IV стадия РЯ) при использовании в первой линии терапии РЯ, хотя необходимо проведение исследований, направленных на более точное выявление пациенток, нуждающихся в применении этого препарата. Результаты некоторых работ свидетельствуют, что эффективность бевацизумаба, как, возможно, и других антиангиогенных препаратов, может зависеть от молекулярно-генетических особенностей опухоли. Kommos et al. провели дополнительный анализ результатов исследования ICON7 и выделили несколько молекулярных подтипов РЯ: иммунореактивный (34% пациентов), пролиферативный (27%), дифференцированный (20%) и мезенхимальный (19%). У пациенток с пролиферативным подтипом опухоли были выявлены значимое увеличение ВБП (ОР 0,46;  $p = 0,0015$ ), а также стойкая тенденция к увеличению ОВ пациенток (ОР 0,50;  $p = 0,06$ ), в то время как в остальных подгруппах пациенток достоверных различий выявлено не было [16]. Проведение дополнительных исследований, направленных на выявление предиктивных факторов эффективности антиангиогенной терапии, будет способствовать ее наиболее рациональному применению.

## ЛЕЧЕНИЕ РЕЦИДИВОВ РАКА ЯИЧНИКОВ

Возможности антиангиогенной терапии при рецидивах РЯ изучались во множестве клинических исследований. В настоящее время наиболее широкое распростра-

нение получило применение бевацизумаба. Его эффективность была доказана как при платиночувствительных, так и при платинорезистентных рецидивах РЯ [17–19].

Рандомизированное плацебо-контролируемое исследование III фазы OCEANS (n = 484) было посвящено изучению эффективности добавления бевацизумаба к химиотерапии гемцитабином/карбоплатином при платиночувствительных рецидивах РЯ (интервал после последнего введения платинового агента  $\geq 6$  мес.) во второй линии терапии заболевания. Пациентки рандомизировались в соотношении 1:1 в группу химиотерапии гемцитабином 1000 мг/м<sup>2</sup> день 1,8 + карбоплатин AUC4 день 1 (курсы каждые 3 нед.) в сочетании с бевацизумабом 15 мг/кг или в группу только химиотерапии по указанной схеме [18].

Медиана ВБП составила 12,4 мес. в группе бевацизумаба по сравнению с 8,4 мес. в группе химиотерапии (ОР 0,48; p < 0,0001). При этом не было выявлено достоверных различий в ОВ пациенток, медиана продолжительности жизни составила 33,3 мес. и 35,2 мес. соответственно (ОР 1,02), различия не были статистически значимыми [19]. Последнее, вероятно, объясняется тем фактом, что 31% пациенток из группы плацебо в дальнейшем получили терапию бевацизумабом. Отметим, что добавление бевацизумаба позволяло значительно увеличить частоту достижения объективного ответа (ЧОО) – с 57% в группе плацебо до 79% в группе бевацизумаба (p < 0,0001) [18].

Рандомизированное исследование III фазы GOG-213 было посвящено изучению эффективности добавления бевацизумаба к стандартной химиотерапии паклитакселом 175 мг/м<sup>2</sup> в сочетании с карбоплатином AUC5, а также эффективности вторичной циторедукции при платиночувствительных рецидивах РЯ. Бевацизумаб назначался в дозе 15 мг/кг каждые 3 нед. Пациентки рандомизировались в равном соотношении в группу химиотерапии или химиотерапии в сочетании с бевацизумабом. По результатам исследования медиана продолжительности жизни составила 42,2 мес. в группе бевацизумаба по сравнению с 37,3 мес. в контрольной группе (ОР 0,82; p = 0,056), медиана ВБП – 13,8 мес. и 10,4 мес. соответственно (ОР 0,62; p < 0,0001). Показатель ЧОО составил 78% и 59% соответственно (p < 0,0001) [20].

В рандомизированное исследование III фазы AURELLIA включались пациентки с платинорезистентными рецидивами РЯ (прогрессирование в течение <6 мес. с момента завершения платиносодержащей химиотерапии) [17]. Рандомизация осуществлялась в соотношении 1:1 в группу химиотерапии по выбору лечащего врача (пегилированный липосомальный доксорубицин, паклитаксел или топотекан) в сочетании с бевацизумабом в дозе 10 мг/кг каждые 2 нед. или 15 мг/кг каждые 3 нед., или в группу только химиотерапии одним из указанных препаратов. Терапия проводилась до прогрессирования заболевания или возникновения неприемлемой токсичности. После прогрессирования на фоне химиотерапии допускался переход пациенток в группу терапии бевацизумабом. Всего в исследование была включена 361 пациентка. Медиана ВБП составила 6,7 мес. в группе бевацизумаба по сравнению с 3,4 мес. в группе только химиотерапии

(ОР 0,48; p < 0,001), медиана продолжительности жизни – 16,6 мес. и 13,3 мес. соответственно (ОР 0,85; p = 0,17).

Как показали результаты последующего анализа, 40% пациенток из группы химиотерапии в исследовании AURELLIA в последующем получили терапию бевацизумабом, 60% пациенток никогда не получали данный препарат. Среди больных, получивших терапию данным препаратом в любой момент времени, было отмечено значительное улучшение продолжительности жизни как в сочетании с химиотерапией (ОР 0,68; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,52–0,90), так и после ее проведения (ОР 0,60; 95% ДИ 0,43–0,86), по сравнению с пациентками, никогда не получавшими терапию бевацизумабом [21].

В *таблице 1* суммированы результаты обсужденных выше исследований. Оценивая их результаты, можно сделать вывод, что терапия бевацизумабом позволяет улучшить результаты лечения пациенток при применении препарата как в первой, так и в последующих линиях терапии заболевания.

Повторное назначение бевацизумаба при рецидивах может быть эффективной стратегией даже при лечении пациенток, получавших препарат в первой линии терапии. Это было продемонстрировано в исследовании III фазы MITO16B (n = 405), в которое включались пациентки с первыми платиночувствительными рецидивами РЯ, получавшие бевацизумаб в составе первой линии терапии [23]. Рандомизация осуществлялась в соотношении 1:1 в группу бевацизумаба (15 мг/кг каждые 3 нед. или 10 мг/кг каждые 2 нед.) в сочетании с карбоплатин-содержащей химиотерапией или в группу только химиотерапии. На усмотрение лечащего врача допускалось применение карбоплатина с паклитакселом, гемцитабином или пегилированным липосомальным доксорубицином. Медиана ВБП составила 11,8 мес. в группе повторного назначения бевацизумаба по сравнению с 8,8 мес. в контрольной группе (ОР 0,51; p < 0,001), хотя значимых различий в ОВ отмечено не было (ОР 0,97).

Различные тирозинкиназные ингибиторы также активно исследовались в лечении рецидивов РЯ (*табл. 2*). Среди них наилучшие результаты были отмечены в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании II фазы TRIAS (n = 172) [24], посвященном изучению

**Таблица 1. Сопоставление результатов исследований эффективности бевацизумаба в различных линиях терапии рака яичников**

	N	ВБП	ОВ
GOG-218 [9]	623	ОР 0,71; p < 0,001	ОР 0,91; p = 0,45
ICON7 [22]*	764	ОР 0,73; p = 0,01	ОР 0,78; p = 0,03
OCEANS [18, 19]	282	ОР 0,48; p < 0,0001	ОР 1,02
GOG-213 [20]	330	ОР 0,62; p < 0,0001	ОР 0,82; p = 0,056
AURELLIA [17]	179	ОР 0,48; p < 0,001	ОР 0,85; p < 0,17

ОР – hazard ratio; ПЖ – продолжительность жизни, ВБП – выживаемость без прогрессирования; \* подгруппа высокого риска.

эффективности добавления сорафениба к стандартной терапии топотеканом у пациенток с платинорезистентными рецидивами РЯ. Топотекан назначался в дозе 1,25 мг/м<sup>2</sup> в 1–5-й дни курса терапии; сорафениб (или плацебо) – в дозе 400 мг 2 р/сут в 6–15-й дни каждого курса терапии. Курсы терапии проводились каждые 21 день. После завершения 6 курсов терапии поддерживающая терапия сорафенибом/плацебо проводилась в ежедневном режиме дозирования в течение 12 мес. или до прогрессирования заболевания. Медиана ВБП в группе сорафениба и плацебо составила 6,7 мес. и 4,4 мес. соответственно (ОР 0,60;  $p = 0,018$ ), медиана продолжительности жизни – 17,1 мес. и 10,1 мес. соответственно (ОР 0,65;  $p = 0,017$ ).

В исследовании MITO-11 ( $n = 74$ ) было показано достоверное увеличение ВБП с 3,5 мес. до 6,4 мес. на фоне добавления пазопаниба к терапии паклитакселом при платинорезистентных рецидивах РЯ ( $p = 0,002$ ), также была отмечена тенденция к увеличению ОВ (с 13,7 мес. до 19,1 мес.;  $p = 0,056$ ) [25]. Тем не менее в плацебо-контролируемом исследовании с аналогичным дизайном преимущества добавления пазопаниба к монотерапии паклитакселом не были подтверждены [26].

Таким образом, антиангиогенные препараты могут быть эффективным дополнением к цитотоксической химиотерапии при рецидивах РЯ. Применение бевацизумаба позволяет увеличить ВБП и ОВ пациенток, а также повысить вероятность достижения объективного ответа на проводимую терапию, что может быть особенно важно при лечении больных с массивным распространением опухолевого процесса.

## ОСНОВНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ БЕВАЦИЗУМАБА: КОМУ, КОГДА, КАК ДОЛГО?

Исходя из данных вышеприведенных клинических исследований, можно привести краткие рекомендации по применению бевацизумаба:

- Назначение препарата возможно как в первой линии, так и в составе последующих линий химиотерапии при платиночувствительных и платинорезистентных рецидивах РЯ.

- При назначении бевацизумаба в первой линии терапии и отсутствии непереносимой токсичности длительность применения препарата должна составлять не менее 18 курсов (приблизительно соответствует 1 году лечения). Максимальная возможная длительность терапии препаратом неизвестна.

- При назначении бевацизумаба пациенткам с рецидивами РЯ лечение препаратом следует продолжать до прогрессирования заболевания или возникновения неприемлемой токсичности терапии.

- Применение препарата только в период химиотерапии не улучшает результаты лечения пациентов.

- На сегодняшний день возможно назначение препарата в дозе 7,5 мг/кг или 15 мг/кг 1 раз в 21 день. Данные, показывающие преимущества одного режима дозирования перед другим с точки зрения безопасности или эффективности, отсутствуют. При рецидивах РЯ препарат из-

**Таблица 2. Эффективность различных тирозинкиназных ингибиторов при рецидивах РЯ**

Исследование	N	Группы	Медиана ВБП
TRIAS [24]*	172	Топотекан ± сорафениб	6,7 vs 4,4 мес. ( $p = 0,018$ )
Richardson et al. 2017 [26]*	106	Паклитаксел ± пазопаниб	7,5 vs 6,2 мес. ( $p = 0,20$ )
MITO-11 [25]	74	Паклитаксел ± пазопаниб	6,4 vs 3,5 мес. ( $p = 0,002$ )
AEROC [27]	35	Этопозид + апатиниб	8,1 мес.

\*рандомизированные плацебо-контролируемые исследования

учался только в режиме дозирования 15 мг/кг 1 раз в 21 день или 10 мг/кг 1 раз в 14 дней.

- Пациентки, ранее получавшие бевацизумаб, могут получить преимущество от повторного применения данного агента.

## БЕВАЦИЗУМАБ В РОССИЙСКОЙ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Как было отмечено выше, применение бевацизумаба входит в современные стандарты лечения диссеминированного РЯ. Несмотря на его высокую эффективность при данном заболевании, по причине высокой стоимости бевацизумаб в течение длительного времени оставался малодоступным для российских пациентов. Стоимость 400 мг оригинального препарата (Авастин, Roche/Genentech) в 2012 г. составляла 61 500 руб. (≈2000 долл. на момент регистрации цены) [28]. Ситуация в корне изменилась с момента выхода препарата из-под патентной защиты и появления биоаналогов препарата – в ноябре 2015 г. был зарегистрирован первый российский биоаналог бевацизумаба Авегра® БИОКАД. Вследствие выхода биоаналога цена снизилась на терапию в 4 раза.

Авегра® БИОКАД – рекомбинантное гуманизованное моноклональное антитело, которое селективно связывается с биологически активным фактором роста эндотелия сосудов (VEGF) и нейтрализует его. Как и оригинальный препарат, Авегра® БИОКАД ингибирует связывание фактора роста эндотелия сосудов с его рецепторами на поверхности эндотелиальных клеток, что приводит к снижению васкуляризации и угнетению роста опухоли.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современные антиангиогенные препараты позволяют значительно расширить возможности лечения диссеминированного РЯ на различных этапах терапии данного заболевания. Появление доступного биоаналога бевацизумаба будет способствовать расширению его применения и улучшению отдаленных результатов лечения пациенток. 

*Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (Заболеваемость и смертность). Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. 250 с./ Malignant neoplasms in Russia, 2017 (morbidity and mortality). Under the editorship of Kaprina AD, Starinsky VV, Petrova GV. M.: Hertsen Moscow Oncology Research Center - branch of FSBI NMRRC of the Ministry of Health of Russia, 2018. 250 p.
2. Noone AM, Howlander N, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2015, National Cancer Institute. Bethesda, MD, [https://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2015/](https://seer.cancer.gov/csr/1975_2015/), based on November 2017 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2018.
3. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *The New England Journal of Medicine*, 1971 Nov 18, 285(21): 1182-1186.
4. Carmeliet P, Jain RK. Angiogenesis in cancer and other diseases. *Nature*, 2000 Sept, 407(6801): 249-257.
5. Avril S, Dincer Y, Malinowsky K, Wolff C, Gündisch S, Hapfelmeier A et al. Increased PDGFR-beta and VEGFR-2 protein levels are associated with resistance to platinum-based chemotherapy and adverse outcome of ovarian cancer patients. *Oncotarget*, 2017 Jun 8, 8(58): 97851-97861.
6. NCCN Clinical Practice Guidelines. Ovarian cancer. Version 1, 2018.
7. Тюляндин С.А., Коломиец Л.А., Морхов К.Ю., Нечушкина В.М., Покатаев И.А., Тюляндина А.С. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака яичников, первичного рака брюшины и рака маточных труб. *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2*, 2017, 7: 135-145. /Tyulyandin SA, Kolomiets LA, Morkhov KYu, Nechushkina VM, Pokatayev IA, Tyulyandina AS, et al. Practical guidelines for the drug treatment of ovarian cancer, primary peritoneal cancer and tubal cancer. *Zlokachestvennyye Opukholy: Prakticheskie Rekomendacii RUSSCO # 3s2*, 2017, 7: 135-145.
8. Bookman MA, Brady MF, McGuire WP, Harper PG, Alberts DS, Friedlander M et al. Evaluation of New Platinum-Based Treatment Regimens in Advanced-Stage Ovarian Cancer: A Phase III Trial of the Gynecologic Cancer InterGroup. *J Clin Oncol*, March 20, 2009, 27(9): 1419-1425.
9. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, Fleming GF, Monk BJ, Huang H et al. Incorporation of Bevacizumab in the Primary Treatment of Ovarian Cancer. *N Engl J Med*, 2011 Dec 29, 365(26): 2473-2483.
10. Oza AM, Selle F, Davidenko I, Korach J, Mendiola C, Pautier P et al. Efficacy and Safety of Bevacizumab-Containing Therapy in Newly Diagnosed Ovarian Cancer: ROSIA Single-Arm Phase 3B Study. *Int J Gynecol Cancer*, 2017 Jan, 27(1): 50-58.
11. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, Kristensen G et al. A Phase 3 Trial of Bevacizumab in Ovarian Cancer. *N Engl J Med*, 2011 Dec 29, 365(26): 2484-2496.
12. Du Bois A, Floquet A, Kim J-W, Rau J, del Campo JM, Friedlander M et al. Incorporation of Pazopanib in Maintenance Therapy of Ovarian Cancer. *J Clin Oncol*, 2014 Oct 20, 32(30): 3374-3382.
13. Kim J-W, Mahner S, Wu L-Y, Shoji T, Kim B-G, Zhu J-Q et al. Pazopanib Maintenance Therapy in East Asian Women With Advanced Epithelial Ovarian Cancer: Results From AGO-OVAR16 and an East Asian Study. *Int J Gynecol Cancer*, 2018 Jan, 28(1): 2-10.
14. Hainsworth JD, Thompson DS, Bismayer JA, Gian VG, Merritt WM, Whorf RC et al. Paclitaxel/ carboplatin with or without sorafenib in the first-line treatment of patients with stage III/IV epithelial ovarian cancer: a randomized phase II study of the Sarah Cannon Research Institute. *Cancer Med*, 2015 May, 4(5): 673-681.
15. Du Bois A, Kristensen G, Ray-Coquard I, Reuss A, Pignata S, Colombo N et al. Standard first-line chemotherapy with or without nintedanib for advanced ovarian cancer (AGO-OVAR 12): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2016 Jan, 17(1): 78-89.
16. Kommos S, Winterhoff B, Oberge AL, Konecny GE, Wang C, Riska SM et al. Bevacizumab May Differentially Improve Ovarian Cancer Outcome in Patients with Proliferative and Mesenchymal Molecular Subtypes. *Clin Cancer Res*, 2017 Jul 15, 23(14): 3794-3801.
17. Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, Reuss A, Poveda A, Kristensen G et al. Bevacizumab Combined With Chemotherapy for Platinum-Resistant Recurrent Ovarian Cancer: The AURELIA Open-Label Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol*, 2014 May, 32(13): 1302-1308.
18. Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, Judson PL, Teneriello MG, Husain A et al. OCEANS: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Trial of Chemotherapy With or Without Bevacizumab in Patients With Platinum-Sensitive Recurrent Epithelial Ovarian, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Cancer. *J Clin Oncol*, 2012 Jun 10, 30(17): 2039-2045.
19. Aghajanian C, Goff B, Nycum LR, Wang YV, Husain A, Blank SV. Final overall survival and safety analysis of OCEANS, a phase 3 trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol*, 2015 Oct, 139(1): 10-16.
20. Coleman RL, Brady MF, Herzog TJ, Sabbatini P, Armstrong DK, Walker JL et al. Bevacizumab and paclitaxel-carboplatin chemotherapy and secondary cytoreduction in recurrent, platinum-sensitive ovarian cancer (NRG Oncology/ Gynecologic Oncology Group study GOG-0213): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2017 Jun, 18(6): 779-791.
21. Bamias A, Gibbs E, Khoon Lee C, Davies L, Dimopoulos M, Zagouri F et al. Bevacizumab with or after chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: exploratory analyses of the AURELIA trial. *Ann Oncol*, 2017 Aug 1, 28(8): 1842-1848.
22. Oza AM, Cook AD, Pfisterer J, Embleton A, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E et al. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol*, 2015 Aug, 16(8): 928-936.
23. Pignata S, Lorusso D, Gallo C. Chemotherapy plus or minus bevacizumab for platinum-sensitive ovarian cancer patients recurring after a bevacizumab containing first line treatment: The randomized phase 3 trial MITO16B-MaNGO OV2B-ENGOT OV17. *J Clin Oncol*, 2018, 36(suppl; abstr 5506).
24. Chekerov R, Hilpert F, Mahner S, El-Balat A, Harter P, De Gregorio N et al. Sorafenib plus topotecan versus placebo plus topotecan for platinum-resistant ovarian cancer (TRIAS): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2018 Sep, 19(9): 1247-1258.
25. Pignata S, Lorusso D, Scambia G, Sambataro D, Tambari S, Cinieri S et al. Pazopanib plus weekly paclitaxel versus weekly paclitaxel alone for platinum-resistant or platinum-refractory advanced ovarian cancer (MITO 11): a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2015 May, 16(5): 561-568.
26. Richardson DL, Sill MW, Coleman RL, Sood AK, Pearl ML, Kehoe SM et al. Paclitaxel With and Without Pazopanib for Persistent or Recurrent Ovarian Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*, 2018 Feb 1, 4(2): 196.
27. Lan C-Y, Wang Y, Xiong Y, Li J-D, Shen J-X, Li Y-F et al. Apatinib combined with oral etoposide in patients with platinum-resistant or platinum-refractory ovarian cancer (AEROC): a phase 2, single-arm, prospective study. *Lancet Oncol*, 2018 Sep, 19(9): 1239-1246.
28. Государственный реестр лекарственных средств. Государственный реестр предельных отпускных цен. Бевацизумаб (09.11.2012 (274/20-12). Последний доступ: 13.10.2018. / State register of medicinal products. State register of maximum selling prices. Bevacizumab (09/11/2012 (274 / 20-12). Last Access: 10/13/2018.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Румянцев Алексей Александрович** – сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

**Покатаев Илья Анатольевич** – к.м.н., старший научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

**Тюляндин Сергей Алексеевич** – д.м.н., профессор, заведующий отделением клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия