

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ БЕВАЦИЗУМАБА В ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ

Л.Ю.Владиминова, А.Э.Сторожакова, Е.А.Калабанова*, Е.В.Вереникина, С.Н.Кабанов,
Я.В.Светицкая, Н.Ю.Саманева, Н.М.Тихановская, К.А.Новоселова, О.Г.Селезнева, А.В.Тишина

ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России,
344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул.14 линия, д. 63

РЕЗЮМЕ

Одно из наиболее распространенных онкологических заболеваний среди женского населения — рак яичников. Рост и распространение опухоли связано с активным неоангиогенезом, который регулируется фактором роста эндотелия сосудов (VEGF). Бевацизумаб снижает активность VEGF, что подавляет рост опухоли.

Цель исследования. Оценка результатов применения бевацизумаба в поддерживающей терапии рака яичников.

Материалы и методы. В период с 2014 по 2019 годы 26-ти пациенткам с раком яичников проводилась поддерживающая терапия бевацизумабом 15 мг/кг внутривенно капельно 1 раз в 21 день после завершения курсов химиотерапии по поводу рецидивов заболевания.

Результаты. У 76,9% больных проведение поддерживающей терапии бевацизумабом позволило сохранить частичный ответ опухоли на лечение или стабилизацию. Возникшие нежелательные явления были в основном 1–2 степени (в 88,5% случаев от всех возникших нежелательных явлений) и контролировались назначением соответствующей медикаментозной коррекции. У одной больной возникшие геморрагические осложнения послужили причиной отмены бевацизумаба.

Заключение. Введение бевацизумаба в поддерживающем режиме после завершения химиотерапии рецидивов рака яичников (как платиночувствительных, так и платинорезистентных) позволяет значительно улучшить результаты лечения. Профиль токсичности применения бевацизумаба в поддерживающем режиме приемлем.

Ключевые слова:

рак яичников, рецидив, бевацизумаб, поддерживающая терапия, выживаемость без прогрессирования, нежелательные явления

Для корреспонденции:

Калабанова Елена Александровна – к.м.н., старший научный сотрудник отдела лекарственного лечения опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация.

Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул.14 линия, д. 63

E-mail: alenakalabanova@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0158-3757>

SPIN: 9090-3007, AuthorID: 734992

ResearcherID: V-2943-2019

Scopus Author ID: 57046062200

Информация о финансировании: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:

Владиминова Л.Ю., Сторожакова А.Э., Калабанова Е.А., Вереникина Е.В., Кабанов С.Н., Светицкая Я.В., Саманева Н.Ю., Тихановская Н.М., Новоселова К.А., Селезнева О.Г., Тишина А.В. Опыт применения бевацизумаба в поддерживающей терапии у больных раком яичников. Южно-российский онкологический журнал. 2020; 1(3): 67-74. <https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-3-7>

Получено 01.06.2020, Рецензия (1) 02.07.2020, Рецензия (2) 06.07.2020, Принята к печати 01.09.2020

BEVACIZUMAB IN MAINTENANCE THERAPY FOR OVARIAN CANCER PATIENTS

L.Yu.Vladimirova, A.E.Storozhakova, E.A.Kalabanova*, E.V.Verenikina, S.N.Kabanov, Ya.V.Svetitskaya, N.Yu.Samaneva, N.M.Tikhanovskaya, K.A.Novoselova, O.G.Selezneva, A.V.Tishina

National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia,
63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

ABSTRACT

Ovarian cancer is one of the most common cancers in women. Growth and extension of the tumor are associated with active neoangiogenesis regulated by vascular endothelial growth factor (VEGF). Bevacizumab decreases VEGF activity and inhibits the tumor growth.

Purpose of the study. The aim of the study was to evaluate results of bevacizumab in maintenance therapy for ovarian cancer.

Materials and methods. 26 patients with ovarian cancer received maintenance therapy with drop infusions of bevacizumab 15 mg/kg once a day for 21 days in 2014–2019 after completing chemotherapy for relapses.

Results. Bevacizumab maintained partial response or stabilization in 76.9% of patients. The adverse events were mainly of grades 1–2 (in 88.5% of all adverse events) and could be managed by an appropriate medical correction. Hemorrhagic complications caused the cancellation of bevacizumab in one patient.

Conclusions. Bevacizumab in maintenance therapy after completing chemotherapy for ovarian cancer relapses (both platinum-sensitive and platinum-resistant) significantly improves the treatment results. The toxicity profile of bevacizumab in maintenance treatment is acceptable.

Keywords:

ovarian cancer, relapse, bevacizumab, maintenance therapy, progression-free survival, adverse event

For correspondence:

Elena A. Kalabanova – Cand. Sci. (Med.), senior researcher of tumor drug therapy department, National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation.

Address: 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

E-mail: alenakalabanova@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0158-3757>

SPIN: 9090-3007, AuthorID: 734992

ResearcherID: V-2943-2019

Scopus Author ID: 57046062200

Information about funding: no funding of this work has been held.

Conflict of interest: authors report no conflict of interest.

For citation:

Vladimirova L.Yu., Storozhakova A.E., Kalabanova E.A., Verenikina E.V., Kabanov S.N., Svetitskaya Ya.V., Samaneva N.Yu., Tikhanovskaya N.M., Novoselova K.A., Selezneva O.G., Tishina A.V. Bevacizumab in maintenance therapy for ovarian cancer patients. South Russian Journal of Cancer. 2020; 1(3): 67-74. <https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-3-7>

Received 01.06.2020, Review (1) 02.07.2020, Review (2) 06.07.2020, Accepted 01.09.2020

Рак яичников является одним из наиболее распространенных онкологических заболеваний у женщин. В России отмечается рост заболеваемости раком яичников. В 2008 году распространенность данного заболевания на 100 000 населения составляла 59,1 чел., а в 2018 году — 76,2. В 2018 году удельный вес больных с I–II стадиями рака яичников составил 40,3% от числа больных с диагнозом, установленным впервые в жизни, а у остальных пациентов первоначально выявлена III и IV стадии. Летальность больных раком яичников в течение года с момента установления диагноза составила в 2018 году 21,3% [1]. Частота рецидивов после проведенного первичного комплексного лечения у больных с III и IV стадиями рака яичников достигает 80% [2]. При ранних стадиях заболевания и наличии неблагоприятных факторов прогноза частота возникновения рецидивов также высока [3, 4]. Возникновение рецидива рака яичников зависит не только от стадии процесса, но и от адекватности проведенного первичного лечения. Назначение эффективных схем противоопухолевой лекарственной терапии при раке яичников является важнейшим фактором улучшения прогноза течения данного заболевания.

Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) является важным регулятором физиологического и патологического ангиогенеза. Известно, что в опухоли яичника экспрессия VEGF выше, чем в нормальной ткани, так как в связи с быстрым ростом опухоли и возрастающей потребностью клеток в кислороде и питательных веществах необходим быстрый неопластический ангиогенез. В ткани эпителиальных опухолей яичника выявлено резкое возрастание не только абсолютного уровня VEGF-A, но и соотношения его с рецептором-1, которое показывает содержание свободного эндотелиального фактора и характеризует ангиогенную активность в ткани [5]. Бевацизумаб представляет собой рекомбинантное гипериммерное моноклональное IgG1 антитело, которое селективно связывается и ингибирует биологическую активность фактора роста эндотелия сосудов *in vitro* и *in vivo*. Снижение экспрессии VEGF приводит к угнетению роста сосудов, что подавляет рост опухоли, тем самым влияя на отдаленные результаты [6]. Крупные международные исследования OCEANS (Ovarian Cancer Study Comparing Efficacy and Safety of Chemotherapy and Anti-Angiogenic Therapy in Platinum-Sensitive Recurrent Disease) и AURELIA (Avastin Use in Platinum-Resistant Epithelial Ovarian

Cancer) показали эффективность антиангиогенной терапии (бевацизумаб) совместно с платиновыми и неплатиновыми комбинациями при платиночувствительных и платинорезистентных рецидивах рака яичников [7, 8]. В рандомизированном исследовании III фазы OCEANS сравнивали эффективность лечения больных платиночувствительным рецидивом рака яичников, первичным раком брюшины или фаллопиевых труб с использованием режимов гемцитабин + карбопалтин + бевацизумаб (основная группа) и гемцитабин + карбоплатин + плацебо (контрольная группа). Среднее количество циклов химиотерапии в обеих группах — 6 (минимум 1 курс, максимум 10 курсов). Бевацизумаб или плацебо вводили в/в в первый день каждого цикла химиотерапии и после завершения циклов химиотерапии продолжали применение бевацизумаба или плацебо до прогрессирования заболевания или появления непереносимой токсичности. Среднее количество циклов бевацизумаба составило 12 (от 1 до 43), плацебо — 10 (от 1 до 36). При анализе результатов данного исследования (медиана наблюдения составила 24 месяца) выявлено снижение риска прогрессирования болезни в 2 раза и статистически значимое повышение периода без прогрессирования заболевания в группе больных, получавших бевацизумаб. Так медиана периода без прогрессирования заболевания в основной группе составила 12,4 месяцев, а в контрольной — 8,4 месяцев (ОР 0,484; 95% ДИ 0,388–0,605; log-rank $p < 0,0001$). Частичный ответ на лечение наблюдался у 61,2% больных основной группы (в контрольной — 48,3%). Длительность ответа в основной группе составила 10,4 месяцев, в контрольной — 7,4 месяцев (ОР 0,534; 95% ДИ 0,408–0,698). В рандомизированном исследовании III фазы AURELIA оценивалась эффективность применения бевацизумаба и химиотерапии у больных с платинорезистентным рецидивирующим раком яичников. Первичной конечной точкой была выбрана выживаемость без прогрессирования. В этом исследовании пациентки рандомизированы в две группы, одна из которых получала монокимиотерапию (пегилированный липосомальный доксорубицин, паклитаксел или топотекан), вторая — монокимиотерапию в сочетании с бевацизумабом. В группе пациенток, получавших монокимиотерапию в сочетании с бевацизумабом медиана выживаемости без прогрессирования составила 6,7 мес. (95% ДИ 5,7–7,9), в то время как в группе с только монокимиотерапией — 3,4 мес. (95% ДИ 2,2–3,7) [9].

Согласно практическим рекомендациям Минздрава России и Российского общества клинической онкологии, больным с рецидивами рака яичников рекомендуется добавление к схеме химиотерапии бевацизумаба (7,5 или 15 мг/кг в/в 1 раз в 3 недели). После окончания химиотерапии введение бевацизумаба рекомендовано продолжить до прогрессирования или неприемлемой токсичности [10]. Целью поддерживающей терапии является поддержание клинического статуса пациентки, достигнутого предшествующим лечением [11]. Таким образом, продление времени до последующего прогрессирования заболевания считается приоритетной задачей при назначении поддерживающей терапии. Поддерживающая терапия продолжается в течение длительного времени, которое ограничено установлением прогрессирования заболевания или появлением недопустимых побочных эффектов. Первым лекарственным препаратом, показанным для применения в поддерживающем режиме при раке яичников был бевацизумаб.

Цель исследования: обобщение опыта применения бевацизумаба в поддерживающем режиме при раке яичников.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С 2014 по 2019 год в ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России 26-ти пациенткам с раком яичников проводилась поддерживающая терапия бевацизумабом после завершения курсов химиотерапии по поводу рецидивов заболевания. На момент начала первичного лечения рака яичников пациентки были в возрасте от 45 до 70 лет, средний возраст 51 ± 10 лет. Распределение больных по стадиям заболевания представлено в таблице 1.

Серозно-папиллярная карцинома определена при морфологическом исследовании у 12 больных (46,2%), серозная карцинома — у 5 (19,2%), муцинозная карцинома — у 3 больных (11,5%), эндо-

метриоидная карцинома — у 2 больных (7,7%), серозно-муцинозная карцинома — у 2 больных (7,7%), недифференцированная карцинома выявлена — у 2 больных (7,7%). У 16 больных (61,5%) выявлена низкая степень дифференцировки опухоли (G3), у 2 больных (7,7%) — высокая степень дифференцировки опухоли (G1), у остальных пациенток — степень дифференцировки не определена. В большинстве случаев (18 человек (69,2%)) первичное лечение рака яичников заключалось в выполнении хирургического этапа и далее проведении 6 курсов полихимиотерапии. У 8 больных (30,8%) первым этапом проведено 3 курса неoadъювантной полихимиотерапии, далее выполнен хирургический этап лечения и продолжена полихимиотерапия.

У большинства больных (22 человека, 84,6%) рецидив заболевания выявлен в сроки более 6 месяцев от завершения лечения первичной опухоли (платиночувствительный рецидив), у 4 больных (15,4%) наблюдался платинорефрактерный рецидив рака яичников. Чаше прогрессирование заболевания проявлялось рецидивом в малом тазу (53,8%), метастазами по брюшине (46,1%) и метастазами в отдаленных лимфатических узлах (38,5%). В большинстве случаев, у 16 больных (61,5%), наблюдались не одиночные метастазы, а сочетанное поражение двух и более органов (табл. 2).

У 10 больных (38,5%) бевацизумаб был добавлен к схеме противоопухолевой лекарственной терапии при лечении первого рецидива рака яичников. Четыре пациентки из данной подгруппы получали бевацизумаб 15 мг/кг внутривенно капельно 1 раз в 3 недели совместно с доксорубицином 50 мг/м² внутривенно капельно в 1-й день 21-дневного курса; четыре пациентки — в комбинации с паклитаксолом 175 мг/м² внутривенно капельно в 1-й день 21-дневного курса и карбоплатином AUC 5 внутривенно капельно в 1-й день 21-дневного курса; две больные — с пегилированным липосомальным доксорубицином 40 мг/м² внутривенно капельно в 1-й

Таблица 1. Распределение больных по стадиям заболевания (FIGO)

Стадия рака яичников по FIGO	Абсолютное число больных	Процент (n=26)
I	2	7,7%
II	2	7,7%
III	16	61,5%
IV	6	23,1%

день 28-дневного курса. У 10 больных (38,5%) при лечении второго рецидива в схемы лечения был включен бевацизумаб, который пациентки продолжали получать и после завершения химиотерапии. Из этой подгруппы больных у двух бевацизумаб 15 мг/кг внутривенно капельно 1 раз в 3 недели вводился в комбинации с липосомальным пегилированным доксорубицином 40 мг/м² внутривенно капельно в 1-й день 28-дневного курса; у двух — с паклитакселом 175 мг/м² внутривенно капельно в 1-й день 21-дневного курса и карбоплатином АUC 5 внутривенно капельно в 1-й день 21-дневного курса; у двух больных — с доксорубицином 50 мг/м² внутривенно капельно в 1-й день 21-дневного курса; у двух — с гемцитабином 1000 мг/м² внутривенно капельно в 1-й, 8-й дни 21-дневного курса в комбинации с карбоплатином АUC 4 внутривенно капельно в 1-й день 21-дневного курса; у двух — с этопозидом 100 мг внутрь в 1–5-й дни 21-дневного курса и карбоплатином АUC 5 внутривенно капельно в 1-й день 21-дневного курса. При возникновении третьего рецидива бевацизумаб в дозе 15 мг/кг внутривенно капельно 1 раз в 3 недели в комбинации с химиотерапией использовали у 6 больных (23%). Из данной подгруппы больных двум пациенткам вводили доксорубицин 50 мг/м² внутривенно капельно в 1-й день 21-дневного курса, двум — пегилированный липосомальный доксорубицин 40 мг/м² внутривенно капельно в 1-й день 28-дневного курса, а еще двум — доксорубицин 50 мг/м² внутривенно капельно в 1-й день 21-дневного курса и карбоплатин АUC 5 внутривенно капельно в 1-й день 21-днев-

ного курса. После завершения курсов химиотерапии пациентки продолжили терапию бевацизумабом в поддерживающем режиме. В нашей группе больным проводилась поддерживающая терапия бевацизумабом 15 мг/кг внутривенно капельно 1 раз в 3 недели в сроки от 3 до 29 месяцев, в среднем 10,4 ± 5,4 месяцев. Выживаемость без прогрессирования рассчитывали по методу Каплана-Мейера, оценка объективного эффекта противоопухолевой лекарственной терапии проводилась согласно критериям RECIST 1.1, статистическая обработка данных проведена в программе «Statistica 7.0».

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Частичный ответ на поддерживающую терапию бевацизумабом был зафиксирован у 12 больных (46,2%), стабилизация процесса — у 8 больных (30,7%), прогрессирование выявлено у 6 пациенток (23,1%). Годичная беспрогрессивная выживаемость 77%, медиана не достигнута.

Нами не было найдено данных об информации по ответу на лечение при введении бевацизумаба в поддерживающем режиме без дополнительного введения химиопрепаратов. Поэтому мы сравнили наши данные с данными исследования III фазы OCEANS, в котором использовалась для лечения больных с платиночувствительными рецидивами рака яичников схема лечения карбоплатин + гемцитабин + бевацизумаб (и после завершения циклов химиотерапии продолжали введение бевацизумаба). При сравнении полученных нами данных по от-

Таблица 2. Локализация опухолевого процесса при прогрессировании рака яичников

Локализация опухолевого процесса	Абсолютное число больных	Процент (n=26)
Рецидив в малом тазу	14	53,8%
Метастатическое поражение брюшины	12	46,1%
Метастазы в лимфоузлах	10	38,5%
Метастазы в печени	6	23,1%
Метастатическое поражение брыжейки кишки	4	15,4%
Метастатическое поражение плевры	1	3,8%
Метастазы в легких	1	3,8%
Метастазы в кости	1	3,8%
Метастатическое поражение большого сальника	1	3,8%

вету на поддерживающую терапию бевацизумабом с данными исследования III фазы OCEANS выявлены схожие показатели частичного ответа — в нашей группе он составил 46,2%, в исследовании — 61,2%.

Полученные нами данные по выживаемости без прогрессирования не противоречат результатам исследования OCEANS, где интервал времени без прогрессирования заболевания у пациенток получавших бевацизумаб в комбинации с химиотерапией составил 12,4 месяцев.

Среди нежелательных явлений чаще всего встречалась артериальная гипертензия 1–2 степени у 20 больных (76,9%), 3 степени — у двух (7,7%) больных. Протеинурия 2 степени на фоне терапии бевацизумабом отмечена у 1 больной (3,8%). Гемморрагические осложнения наблюдались у 3 больных (11,5%), у одной больной (3,8%) возникшие гемморрагические осложнения послужили причиной отмены бевацизумаба. Согласно результатам исследования OCEANS при добавлении бевацизумаба в схему лечения отмечалась гипертензия более 3 степени у 17% больных, протеинурия более 3 степени — у 9%. По нашим данным, вышеуказанные нежелательные явления встречались реже, чем в исследовании III фазы, что, возможно, связано с тем, что у больных описываемой группы бевацизумаб применялся в монорежиме, тогда как в исследовании — в сочетании с гемцитабином и карбоплатином.

Клинический случай

Пациентке Е., 1953 г.р., после планового посещения гинеколога, 10.06.2016 года было выполнено ультразвуковое исследование органов малого таза, на котором выявлено кзади от матки и справа солидно-кистозное образование 86 x 83 x 69 мм. Определен уровень онкомаркеров крови: Ca-125 составил 1840 ед/мл., He-4 89,34 пмоль/л.. По данным компьютерной томографии отдаленные метастазы не выявлены. Была выполнена пункционная биопсия опухоли яичника, получен цитологический анализ: «карцинома». 15.07.2016 года выполнена пангистерэктомия, экстирпация большого сальника. При морфологическом исследовании получен гистологический анализ: «низкодифференцированная серозно-папиллярная карцинома с наличием петрификатов, солидных структур, инфильтративным ростом, в жировой клетчатке сальника — очаговые мелкие лимфоцитарные инфильтраты, эктазия и полнокровие сосудов, в стенке маточной трубы — атрофия слизистой, склероз подслизистого

слоя, в стенке шейки матки — незначительная дисплазия покровного эпителия, лейомиома с очагами гиалиноза, гипопластичный эндометрий». Был установлен клинический диагноз: рак яичников St III (pT3cN0M0), состояние после хирургического лечения, клиническая группа 2. Пациентке было проведено 3 курса полихимиотерапии по схеме карбоплатин AUC 5 в/в капельно в 1 день + доцетаксел 75 мг/м² в/в капельно в 1 день, каждые 3 недели. При ультразвуковом исследовании органов малого таза после проведения 3 курсов полихимиотерапии выявлен продолженный рост опухоли (в малом тазу справа и ближе к подвздошной области справа гипоехогенный рецидивный субстрат до 28 мм, по заднему своду гипоехогенный рецидивный инфильтрат до 45 мм с нечеткими контурами). В связи с чем выполнена смена линии химиотерапии и проведено 6 курсов химиотерапии гемцитабином 1000 мг/м² в/в капельно в 1, 8, 15-е дни (28 дневного курса). При очередном контрольном ультразвуковом исследовании органов брюшной полости и малого таза получены следующие данные: «в полости малого таза находится изоехогенный узел 13 x 20 мм, узловое образование по задней поверхности головки поджелудочной железы (36 x 42 мм)». По данным спиральной рентгеновской компьютерной томографии органов брюшной полости картина объемного патологического образования головки поджелудочной железы (39 x 52 x 30 мм). По данным магнитно-резонансной томографии брюшной полости картина характерна для кистозно-солидной опухоли, расположенной в области головки поджелудочной железы с экстраорганным ростом в область двенадцатиперстной кишки, прилежит к правой почечной ножке (58 x 44 x 49 мм). Пациентка была проконсультирована абдоминальным онкологом, данная ситуация расценена как прогрессирование рака яичников. В связи с прогрессированием выполнена смена линии химиотерапии, с 17.05.2017 года проведено 9 курсов химиотерапии пегилированным липосомальным доксорубицином 40 мг/м² в/в капельно в 1 день, 28-дневного курса и бевацизумабом 15 мг/кг в/в капельно 1 раз в 3 недели. Далее была выполнена спиральная рентгеновская компьютерная томография органов грудной клетки, брюшной полости и области малого таза и ультразвуковое исследование органов брюшной полости и области малого таза (январь 2018 года), подтвердившие стабилизацию заболевания (в эпигастрии и мезогастрии центрально и больше справа

вплотную к головке поджелудочной железы прилежит гипоехогенный метастатический инфильтрат сливного характера общими размерами 74 x 28 мм с единичным анэхогенным включением в центре, при цветовом доплеровском картировании (ЦДК) слабый, смешанный кровоток, рецидива в малом тазу не выявлено). Уровень опухолевых маркеров снизился до нормальных значений — Ca-125 9 ед/мл, He-4 99,3 пмоль/л. В связи со стабилизацией заболевания с января 2018 года продолжено введение бевацизумаба 15 мг/кг в/в капельно 1 раз в 3 недели в поддерживающем режиме. Каждые 3 месяца выполняется спиральная рентгеновская компьютерная томография органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза и ультразвуковое исследование органов брюшной полости и малого таза, а также определяются уровни опухолевых маркеров (Ca-125 и He-4), подтверждающие стабилизацию заболевания. К моменту подачи статьи в журнал пациентка получает бевацизумаб в течение 36 месяцев, из них в поддерживающем режиме — 29 месяцев. Соматический статус по шкале ECOG 0, пациентка принимает активное участие в социальной жизни, продолжает работать по специальности. Из нежелательных явлений на фоне проведения

терапии бевацизумабом выявлена протеинурия 1–2 степени (впервые появилась через 9 месяцев после начала терапии бевацизумабом) и гипертоническая болезнь 2 стадии 1 степени (артериальное давление контролируется приемом антагониста рецепторов ангиотензина II типа 1, петлевого диуретика и кардиоселективного бета1-адреноблокатора).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Введение бевацизумаба в поддерживающем режиме после завершения химиотерапии рецидивов рака яичников (как платиночувствительных, так и платинорезистентных) позволяет значительно улучшить результаты лечения. У 76,9% больных нашей группы проведение поддерживающей терапии бевацизумабом позволило сохранить частичный ответ опухоли на лечение или стабилизацию. Профиль токсичности применения бевацизумаба в поддерживающем режиме приемлем. Возникшие нежелательные явления были в основном 1–2 степени (в 88,5% случаев от всех возникших нежелательных явлений) и контролировались назначением соответствующей медикаментозной коррекции.

Участие авторов:

Владимирова Л.Ю. – концепция и дизайн исследования, научное редактирование, сбор, анализ и интерпретация данных, подготовка статьи.
Сторожакова А.Э. – концепция и дизайн исследования, техническое редактирование, сбор, анализ и интерпретация данных, подготовка статьи.
Калабанова Е.А. – сбор, анализ и интерпретация данных, написание текста, обработка материала, оформление библиографии, подготовка статьи.
Вереникина Е.В. – сбор, анализ и интерпретация данных.
Кабанов С.Н. – сбор, анализ и интерпретация данных.
Светицкая Я.В. – сбор, анализ и интерпретация данных.
Саманева Н.Ю. – сбор, анализ и интерпретация данных.
Тихановская Н.М. – сбор, анализ и интерпретация данных.
Новоселова К.А. – анализ и интерпретация данных, техническое редактирование.
Селезнева О.Г. – сбор, анализ и интерпретация данных.
Тишина А.В. – техническое редактирование, оформление библиографии.

Список литературы

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. М., 2019, 236 с.
2. Новикова Е.Г., Московская Е.Ю. Причины, диагностика и лечение рецидивов рака яичников. Обзор литературы и анализ собственных данных. Онкология. Журнал им. П. А. Герцена. 2015;4(3):59–67.
<https://doi.org/10.17116/onkolog20154359-67>
3. Ledermann JA, Kristeleit RS. Optimal treatment for relapsing ovarian cancer. Ann Oncol. 2010 Oct;21 Suppl 7: vii218-vii222.
<https://doi.org/10.1093/annonc/mdq377>
4. Thigpen T, Stuart G, du Bois A, Friedlander M, Fujiwara K, Guastalla JP, et al. Clinical trials in ovarian carcinoma: requirements for standard approaches and regimens. Ann Oncol. 2005;16 Suppl 8: viii13-viii19.
<https://doi.org/10.1093/annonc/mdi962>
5. Кит О.И., Франциянц Е.М., Моисеенко Т.И., Вереникина Е.В., Черярина Н.Д., Козлова Л.С. и др. Факторы роста

в ткани различных стадий рака яичников. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2017;12(1):48–52.

<https://doi.org/10.14300/mnnc.2017.12013>

6. Huang S, Robinson JB, Deguzman A, Bucana CD, Fidler IJ. Blockade of nuclear factor-kappa B signaling inhibits angiogenesis and tumorigenicity of human ovarian cancer cells by suppressing expression of vascular endothelial growth factor and interleukin 8. *Cancer Res.* 2000 Oct 1;60(19):5334–5339.

7. 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.

<https://doi.org/10.1200/JCO.2012.42.0505>

8. 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. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1103799>

9. 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 1;32(13):1302–1308.

<https://doi.org/10.1200/JCO.2013.51.4489>

10. Тюляндин С.А., Коломиец Л.А., Морхов К.Ю., Нечушкина В.М., Покатаев И.А., Румянцев А.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака яичников, первичного рака брюшины и рака маточных труб. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. 2019;9(3s2):164–176.

<https://doi.org/10.18027/2224-5057-2019-9-3s2-164-176>

11. Markman M. The Evolving Arena of Ovarian Cancer Maintenance Therapy. *Oncology.* 2019;97(4):202–205.

<https://doi.org/10.1159/000501618>

Информация об авторах:

Владимирова Любовь Юрьевна – д.м.н., профессор, руководитель отдела лекарственного лечения опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4236-6476>, SPIN: 4857-6202, AuthorID: 289090, ResearcherID: U-8132-2019, Scopus Author ID: 7004401163

Сторожакова Анна Эдуардовна – к.м.н., заведующая отделением противоопухолевой лекарственной терапии №2 ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0965-0264>, SPIN: 2804-7474, AuthorID: 734057, ResearcherID: U-6202-2019, Scopus Author ID: 57045921800

Калабанова Елена Александровна* – к.м.н., старший научный сотрудник отдела лекарственного лечения опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0158-3757>, SPIN: 9090-3007, AuthorID: 734992, ResearcherID: V-2943-2019, Scopus Author ID: 57046062200

Вереникина Екатерина Владимировна – к.м.н., заведующая отделением онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1084-5176>, SPIN: 6610-7824, AuthorID: 734269, Scopus Author ID: 57194271506

Кабанов Сергей Николаевич – к.м.н., научный сотрудник отдела лекарственного лечения опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8628-4240>, SPIN: 6369-0824, AuthorID: 794858, ResearcherID: V-3023-2019, Scopus Author ID: 57045732600

Светицкая Яна Владимировна – к.м.н., научный сотрудник отдела лекарственного лечения опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5371-0709>, SPIN: 6821-0327, AuthorID: 571593, ResearcherID: AAN-7906-2019

Саманева Наталья Юрьевна – врач отделения противоопухолевой лекарственной терапии №2, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0843-6012>, SPIN: 1181-0659, AuthorID: 734488, ResearcherID: AAN-7905-2019, Scopus Author ID: 57192874030

Тихановская Наталья Михайловна – к.м.н., врач отделения противоопухолевой лекарственной терапии №1, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. SPIN: 9000-4877, AuthorID: 734051

Новоселова Кристина Александровна – к.м.н., врач отделения противоопухолевой лекарственной терапии №1, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. SPIN: 3492-1620, AuthorID: 734634

Селезнева Ольга Григорьевна – к.м.н., врач отделения онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6196-0257>, SPIN: 3855-8046, AuthorID: 432125

Тишина Анна Викторовна – врач отделения противоопухолевой лекарственной терапии №2, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7990-8710>, SPIN: 7686-3707, AuthorID: 965165, ResearcherID: H-2460-2018