

*Российский онкологический
научный центр
им. Н.Н. Блохина
Минздрава РФ
(Москва, Россия)*

КРИТИЧЕСКИЙ ВЗГЛЯД НА РАЗВИТИЕ ОНКОЛОГИИ В ПОСЛЕДНИЕ 20 ЛЕТ (НАДЕЖДЫ И РАЗОЧАРОВАНИЯ) – АНТИАНГИОГЕННАЯ ТЕРАПИЯ

М.Ю. Федянин, А.А. Трякин, И.А. Покатаев

CRITICAL VIEW OF EFFICACY ANTIANGIOGENIC THERAPY IN ONCOLOGY

М.Ю. Федянин¹

*Доктор медицинских наук,
старший научный сотрудник,
отделение клинической фармакологии и химиотерапии,
НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России,
115478, Россия, Москва, Каширское шоссе д.24.
Тел.: 8 (499) 344-19-00,
E-mail: fedianinmu@mail.ru.
SPIN-код: 4381-5628.*

А.А. Трякин¹

*Доктор медицинских наук,
главный научный сотрудник,
отделение клинической фармакологии и химиотерапии.
Тел.: 8 (499) 324-92-59,
E-mail: atryakin@mail.ru.
SPIN-код: 7708-5775.*

И.А. Покатаев¹

*Кандидат медицинских наук,
старший научный сотрудник,
отделение клинической фармакологии и химиотерапии.
E-mail: pokia@mail.ru.*

М. Yu. Fedyanin¹

*Doctor of Medicine, Medical oncologist,
Senior Researcher,
Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy,
N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center,
115478, Russia, Moscow, Kashirskoye sbosse 24.
Phone: 8 (499) 344-19-00,
E-mail: fedianinmu@mail.ru.
SPIN-code: 4381-5628.*

A.A. Tryakin¹

*Doctor of Medicine, Medical oncologist,
Senior Researcher,
Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy.
Phone: 8 (499) 324-92-59,
E-mail: atryakin@mail.ru.
SPIN-code: 7708-5775.*

I.A. Pokataev¹

*Candidate of Medicine, Medical oncologist,
Senior Researcher,
Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy.
E-mail: pokia@mail.ru.*

В 2004 г. был одобрен к применению при метастатическом раке толстой кишки первый антиангиогенный таргетный препарат – бевацизумаб. За последующие 14 лет антиангиогенная терапия вошла в рутинную практику химиотерапевта при множестве нозологий. Однако за это же время кардинально поменялась концепция противоопухолевого действия препаратов данного класса, накопились результаты большого количества исследований с негативными результатами как при метастатической болезни, так и в адьювантном применении. Появились работы по путям преодоления резистентности к антиангиогенной терапии. Все это требует детального критического изучения с определением истинных возможностей и перспектив к применению антиангиогенных препаратов.

Ключевые слова: антиангиогенная терапия, бевацизумаб, механизмы резистентности, биомаркеры.

Bevacizumab was the first antiangiogenic targeted drug, which was approved in 2004 in metastatic colorectal cancer patients. During the next 14 years antiangiogenic therapy became the integral part of the routine clinical practice for the treatment of several cancers. However, for these years the conception of the anticancer activity of antiangiogenic drugs was changed, a lot of study with negative result was published as for metastatic cancer and adjuvant settings. Several mechanisms of resistance for antiangiogenic therapy were discovered. All these data demand of detailed critical investigation for determination of genuine opportunities and perspectives of antiangiogenic therapy in oncology.

Keywords: antiangiogenic therapy, bevacizumab, resistance, biomarkers.

Введение

Открытие ангиогенеза и, в частности, ангиогенеза в опухоли явилось значимым событием в онкологии. Было разработано несколько препаратов антиангиогенной направленности, поменявших концепции лечения ряда опухолей. Однако, за прошедшие годы, мы по-прежнему далеки от понимания механизмов антиангиогенного воздействия данных препаратов при опухолях. Так, если первоначально считали, что антиангиогенные препараты приводят к нарушению кровоснабжения опухоли за счет уменьшения сосудистой плотности, то в дальнейшем было показано, что данный класс препаратов нормализует сосудистую сеть в новообразовании, что, по-видимому, приводит к улучшению проникновения химиопрепаратов в ткань опухоли. Кроме этого, первоначальная идея, что подавление ангиогенеза является моделью противоопухолевой терапии без развития резистентности, в клинических исследованиях показала свою несостоятельность – выявлена не только приобретенная, но и первичная резистентность. Это определило и невпечатляющую эффективность при ряде опухолей. Кроме этого исследователей удивило и отсутствие улучшения выживаемости при применении данного класса препаратов в адьювантной терапии после радикального лечения. Тем важнее критически рассмотреть достижения и перспективы антиангиогенной терапии в лечении онкологических заболеваний.

Ангиогенез

Ангиогенез является одним из основных условий опухолевого роста и метастазирования. Процесс ангиогенеза в основном реализуется за счет взаимодействия сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF) с соответствующим рецептором. К семейству VEGF у человека относится 5 молекул: VEGFA, VEGFB, VEGFC, VEGFD и плацентарный фак-

тор роста (PlGF). Данные лиганды связываются с рецепторами VEGFR1, VEGFR2 и VEGFR3 [1]. Именно при взаимодействии лигандов с VEGFR2 и происходит активация эндотелиальных клеток. Усиливается их пролиферация, миграция, способность к выживанию, происходит формирование сосудов, то есть запускается процесс ангиогенеза. PlGF, VEGFB и VEGFA могут активировать и VEGFR1. Последний важен для поддержания хемотаксиса моноцитов, гемопоэтических стволовых клеток и ингибирования созревания дендритных клеток [2]. Эффект активации VEGFR1 на процессы ангиогенеза по-прежнему остается до конца не изученным. Лиганды VEGFC и VEGFD могут активировать VEGFR3, которому обычно приписываются свойства участия в процессах лимфоангиогенеза [1]. Но следует отметить, что наряду с классической системой VEGF-VEGFR пути имеются большое количество про- и антиангиогенных факторов, баланс между которыми и определяет функционирование процессов ангиогенеза. Среди проангиогенных факторов выделяют ангиопоэтины, эпидермальный фактор роста, фактор роста фибробластов, гепатоцеллюлярный фактор роста, тромбоцитарный фактор роста, интерлейкин-8 и плацентарный фактор роста и др. [3].

Морфологически более всего изучен процесс ответвления сосудов (sprouting), который наиболее часто представлен в опухолях и регулируется активностью системы VEGF/R. Однако различают и другие модели ангиогенеза: сосудистая мимикрия (опухолевые клетки берут на себя функцию эндотелиоцитов) и осудистая кооптация (рост опухоли вокруг уже существующих сосудов), инвагинация сосудов и васкулогенез (рост сосудов из клеток прогениторов костного мозга) [3].

Препараты и механизм действия

В мире в лечении солидных опухолей зарегистрировано несколько препаратов антиангиогенной

направленности с различными точками приложения на систему VEGF-VEGFR:

1. моноклональное антитело к VEGF-A – бевацизумаб;

2. рекомбинантный гибридный белок, состоящий из связывающихся с VEGF (эндотелиальными факторами роста сосудов) частей внеклеточных доменов рецептора VEGF1 и рецептора VEGF2, соединенных между собой доменом Fc (фрагмента способного к кристаллизации) иммуноглобулина G1 (IgG1) человека – афлиберцепт;

3. моноклональное антитело к внеклеточному домену VEGFR2 – рамуцирумаб;

4. ингибиторы тирозинкиназ рецепторов к VEGF – сорафениб, сунитиниб, акситиниб, пазопаниб, ленвантиниб, вандетаниб, кабозантиниб, апатиниб, регорафениб (сравнительные биологические характеристики таргетных препаратов с антиангиогенным действием представлены в таблице 1).

И хотя идентифицировано более 40 молекул, участвующих в формировании сосудов, основное терапевтическое направление касается воздействия на путь VEGF и его рецепторов [4]. Тем не менее, исследовались и продолжают находиться на различных этапах предклинических и клинических испытаний молекулы ингибирующие ангиопоэтины и их рецептор (Tie2), интегрины, и препараты, ненапрямую воздействующие на ангиогенез посредством ингибирования таких сигнальных путей, как PI3K/ AKT/ mTOR, MAPK путь или гормональных рецепторов [4].

Более того, выявляются новые антиангиогенные механизмы у уже зарегистрированных препаратов. К примеру, для сунитиниба доказана возможность оказывать антиангиогенное действие не только через ингибирование тирозинкиназы VEGFR, но и через снижение секреции VEGF клетками нейробластомы. Это коррелировало со снижением активности PI3K/

AKT пути вследствие действия сунитиниба и повышения деградации белка MYC [5]. На моделях рака легкого отмечено снижение секреции опухолевыми клетками VEGF при действии иматиниба путем, как считается, снижения экспрессии p53 [6]. В клетках хронического миелолейкоза иматиниб также приводит к ингибированию транскрипционной активности промотера гена VEGF [7]. Даже для ряда классических цитостатиков описан антиангиогенный эффект – например, при назначении метростата, доцетаксела способны оказывать прямое цитотоксическое действие на эндотелиоциты и приводить к подавлению образования эндотелиальных клеток-прогениторов в костном мозге [8].

Теории противоопухолевого действия антиангиогенных препаратов

Первоначальная гипотеза противоопухолевого влияния антиангиогенного воздействия включала предположение, что, блокируя формирование сосудов или уменьшая сосудистую плотность в опухоли, происходит ограничение поступления питательных компонентов и кислорода, а это, в итоге, приводит к голоданию и гибели опухолевых клеток или, по крайней мере, переходу их в «спящее» состояние. Это подтверждалось результатами исследования, опубликованного еще в 1993 г., которое показало значимое снижение сосудистой плотности в опухолях (глиобластоме, лейомиосаркоме, рабдомиосаркоме) и замедление их роста [9]. Однако применение антиангиогенных препаратов в монорежиме в клинике показало отсутствие значимого эффекта в отношении выживаемости пациентов [10]. Только при ряде опухолей (рак почки, гепатоцеллюлярный рак, рак яичников) монотерапия приводила к значимому

Таблица 1.

Сравнительные биологические характеристики таргетных препаратов с антиангиогенным действием

Свойства	Бевацизумаб	Афлиберцепт	Рамуцирумаб	Регорафениб
Тип молекулы	Анти-VEGFA гуманизованное моноклональное IgG1 антитело.	Гибридный белок второго Ig домена VEGFR1 и третьего Ig домена VEGFR2, совмещенного с Fc фрагментом человеческого Ig к VEGFA, VEGFB и PlGF.	Анти-VEGFR2 полностью человеческое моноклональное IgG1 антитело.	Малая молекула, ингибирующая киназу.
Механизм действия	Блокирует VEGFA.	Блокирует VEGFA, VEGFB и PlGF.	Блокирует связывание VEGFA с VEGFR2.	Ингибирует VEGFR2, VEGFR1, TIE2, PDGFR, RET, c-kit и другие киназы.
Аффинность к мишени	58 pM для VEGFA165.	0,490 pM для VEGFA165, 38,9 pM для PlGF-2.	Не сообщается.	50 pM для VEGFR2.

увеличению выживаемости, а в большинстве работ препараты были эффективны только в комбинации с химиотерапией. Предклинические же данные все чаще показывали парадоксальный эффект – чем больше исследователи ограничивали кровоснабжение опухоли, тем более опухоль становилась агрессивнее за счет активации факторов, индуцируемых гипоксией, и последующих эффектов ускользания от иммунной системы [11]. Клинические исследования у пациентов с глиобластомой показали, что, если в опухоли улучшается кровоснабжение и оксигенация после антиангиогенного воздействия, такие пациенты жили на 6–9 месяцев дольше, в сравнении с больными, у которых опухолевая перфузия не изменялась или снижалась [12]. То есть антиангиогенные препараты парадоксально уменьшают гипоксию в опухоли?

Такие находки определили изменение гипотезы противоопухолевого действия антиангиогенных препаратов. И с 2001 г. исследователи начали говорить о том, что воздействие на ангиогенез приводит к нормализации сосудистого русла [13]. Блокируя действие VEGF, достигается селективное ограничение роста и формирования незрелых сосудов, но остаются интактными зрелые и функционирующие сосуды. То есть, нормализуя сосудистую сеть, улучшаются контакты эндотелиальных клеток друг с другом и перицитами, снижается проницаемость сосудистой стенки, нормализуется ток крови, что приводит к снижению внутриопухолевого интерстициального давления, как следствие, улучшается перфузионная функция сосудистой сети и химиопрепараты лучше проникают к опухолевым клеткам [14]. Эта гипотеза в дальнейшем подтвердилась и в предклинических моделях не только для моноклональных антител [15], но и для тирозинкиназных ингибиторов [16].

Результаты клинических исследований

Перечисленные выше антиангиогенные препараты зарегистрированы при различных опухолевых заболеваниях. Мы рассмотрим лишь ряд наиболее показательных нозологий в отношении эффективности данного класса препаратов.

Рак молочной железы

В исследованиях при раке молочной железы результаты применения бевацизумаба были противоречивыми. Первым было опубликовано исследование III фазы по применению бевацизумаба (в дозе 15 мг/кг) с капецитабином против монотерапии капецитабином во второй линии терапии метастатического рака молочной железы после прогрессирования на химиотерапии с включением антрациклинов и таксанов – исследование AVF2119g. Авторам работы не удалось улучшить ни медиану выживаемости без прогрессирования (ВБП) (4,86 против 4,17 месяцев, $p=0,857$), ни общей выживаемости (ОВ) (15,1 против 14,5 месяцев, $p=0,63$). Однако частота достижения объективного эффекта была выше в группе беваци-

зумаба (19,8% против 9,1%, $p=0,001$) [17]. В последующих 3 исследованиях бевацизумаб уже изучался в комбинации с таксанами в первой линии лечения. Так, в исследовании ECOG2100 722 женщины были рандомизированы на монотерапию паклитакселом в дозе 90 мг/м² 1, 8, 15 дни 1 раз в 4 недели или на комбинацию паклитаксела и бевацизумаба (в дозе 10 мг/кг 1 раз в 2 недели). Добавление бевацизумаба улучшило медиану ВБП (11,4 против 5,9 месяцев, ОР 0,6, $p<0,001$) и частоту объективных эффектов (36,9% против 21,2%, $p<0,001$). Однако значимого улучшения ОВ не было отмечено (26,7 против 25,2 месяца, ОР 0,88, $p=0,16$). Авторы работы указали, что бевацизумаб увеличил частоту возникновения ряда токсических реакций, свойственных таксанам: 3–4 степень нейтропатии (23,5% против 17,7%, $p=0,05$), инфекций (9,3% против 2,9%, $p<0,001$), астении (9,1% против 4,9%, $p=0,04$). Эффект бевацизумаба реализовывался независимо от наличия адьювантной терапии таксанами и антрациклинами в анамнезе [17]. Следует подчеркнуть, что в контрольной группе исследования ECOG2100 показатели выживаемости были на удивление низкими. Для сравнения, в работе CIRG/TORI010 в аналогичной популяции больных при аналогичных режимах химиотерапии в контрольной группе, медиана ВБП составила 9 месяцев [18], а не 5,9 месяцев, как в исследовании ECOG2100. Несмотря на это, FDA и EMA зарегистрировало комбинацию бевацизумаба и паклитаксела в первой линии терапии больных метастатическим раком молочной железы. Однако в последующих исследованиях AVADO и RIBBON-1 не удалось подтвердить улучшение показателей ОВ, хотя улучшение ВБП также наблюдалось.

В исследовании AVADO изучалась эффективность режима доцетаксела с бевацизумабом и комбинации доцетаксела с плацебо в первой линии терапии Her-2- негативного рака молочной железы. Также изучались две различные дозировки бевацизумаба (7,5 мг/кг и 15 мг/кг). Большинству (75%) женщин проводилась предшествующая адьювантная химиотерапия с включением антрациклинов и таксанов. Допускалось продолжение монотерапии бевацизумабом после прекращения терапии доцетакселом, а также и во второй линии терапии. Отмечено улучшение как ВБП при применении бевацизумаба как в дозе 7,5 мг/кг (9 против 8,1 месяцев, стратифицированное ОР 0,8, $p=0,045$), так и 15 мг/кг (10 против 8,1 месяцев, стратифицированное ОР 0,67, $p=0,0002$), а также и частоты объективных эффектов: 55,2% (доза бевацизумаба 7,5 мг/кг) против 46,4% в группе химиотерапии ($p=0,0739$) и 64,1% (в дозе 15 мг/кг) против 46,4% ($p=0,0003$). Однако, независимо от дозы бевацизумаба, не выявлено улучшения ОВ: при дозе бевацизумаба 7,5 мг/кг медиана ОВ составила 30,8 месяцев против 31,9 месяцев в группе химиотерапии (ОР 1,05, $p=0,72$) и при дозе бевацизумаба 15 мг/кг – 30,2 месяца против 31,9 месяцев (ОР 1,03, $p=0,85$).

Данную коллизию авторы объясняли возможностью получения бевацизумаба в контрольной группе после прогрессирования [19].

В отличие от работы AVADO в исследовании RIBBON-1 бевацизумаб назначался с химиотерапией по выбору исследователя в дозе 15 мг/кг 1 раз в 3 недели. Отмечено значимое улучшение медианы ВВП в подгруппе пациенток, которым проводилась терапия комбинацией бевацизумаба и таксанов (9,2 против 8 месяцев, $p < 0,0001$) или бевацизумаба с капецитабином (8,6 против 5,7 месяцев, $p < 0,0002$). Ни в одной из подгрупп не отмечено значимого улучшения медианы ОВ [20].

Дизайн исследования RIBBON-2 был аналогичен исследованию RIBBON-1, только терапия назначалась во 2-й линии лечения. У пациенток, которым проводилась терапия бевацизумабом, медиана ВВП была выше (7,2 против 5,1 месяцев, $p < 0,072$), независимо от химиотерапевтического режима, выбранного исследователями, за исключением группы с винорельбином. Однако, как и в предыдущем исследовании, улучшения ОВ не отмечено [21].

Montero с соавторами критически рассмотрели все исследования с бевацизумабом при раке молочной железы, что позволило авторам сделать ряд выводов. Во всех работах происходит увеличение медианы ВВП всего на 1–3 месяца при добавлении бевацизумаба к химиотерапии. Улучшение ОВ только в одном исследовании (ECOG 2100) связано, по-видимому, с нетипично низкой продолжительностью жизни в контрольной группе, а не с эффективностью бевацизумаба. Снижение дозы бевацизумаба до 7,5 мг/кг, по-видимому, не снижает эффективность терапии. Частота достижения объективных эффектов была выше в группах с бевацизумабом, что приводило к незначимому увеличению ОВ [22]. Метаанализ 3 перечисленных выше исследований (ECOG 2100, AVADO, RIBBON-1) подтвердил и значимое увеличение ВВП (ОР 0,7, 95% ДИ: 0,6–0,82, $p < 0,82$) независимо от уровня рецепторов эстрогенов или прогестеронов, предшествующей адъювантной химиотерапией, нориск смерти значимо не менялся (ОР 0,9, 95% ДИ: 0,8–1,03, $p = 0,119$) [23]. И уже в 2010 г. FDA проголосовало 12 голосами против одного за отзыв регистрации применения бевацизумаба при раке молочной железы, мотивировав свое решение отсутствием улучшения ОВ и риском для больных, который по мнению комиссии, был выше того улучшения ВВП, который был достигнут в исследованиях. Однако в ЕМА бевацизумаб по-прежнему рекомендуется к назначению в первой линии в комбинации с паклитакселом. Более того, дополнительно было внесено показание – комбинация бевацизумаба с капецитабином в первой линии терапии у пациенток, которым нельзя назначить таксаны и антрациклины.

В чем же причина отсутствия влияния бевацизумаба на ОВ? Сторонники применения бевацизумаба при

раке молочной железы в первой линии объясняют отсутствие влияния бевацизумаба на ОВ недостаточной мощностью исследований для подтверждения влияния бевацизумаба на ОВ, а также длительностью жизни пациенток с данной патологией, что определяет трудности достижения улучшения ОВ, даже при улучшении ВВП. Последнее утверждение пришло из статьи Broglio и Berry по симуляционному моделированию. В данной работе авторы показали, что в случае длительной выживаемости после прогрессирования (более 12 месяцев) отсутствие статистически значимого увеличения ОВ не всегда означает отсутствие улучшения ОВ [24]. Другим объяснением можно считать возможность получения пациентками бевацизумаба после прогрессирования в контрольных группах на последующих линиях. В качестве примера рассматриваются результаты относительно старого исследования по сравнению тамоксифена и летрозолола в первой линии гормоно-позитивного рака молочной железы. В данной работе авторы показали улучшение ВВП и увеличение частоты объективных эффектов при отсутствии влияния на ОВ. Цензурировав пациенток, которые получали исследуемые препараты в последующих линиях терапии на дату прогрессирования в первой линии лечения, то есть, указав, что они не погибли, исследователи получили и значимый выигрыш и в ОВ [25]. Данный статистический подход также подвергался критике, так как проводится селекция больных. Еще одним объяснением может служить гипотеза, что бевацизумаб помогает небольшой части женщин, и на общей группе больных этот эффект размывается, как это наблюдалось при изучении трастузумаба на всей популяции больных, а не на больных Her-2 позитивным раком молочной железы. Однако до настоящего времени не представлено валидированных предикторов эффективности бевацизумаба не только для рака молочной железы, но и для других опухолей.

Онкогинекология

В 2014 г. бевацизумаб был одобрен для терапии больных с платинорезистентным рецидивом рака яичников, фаллопиевых труб и первичного рака брюшины в комбинации с паклитакселом или липосомальным доксорубицином или топотеканом (исследование AURELIA). В случае прогрессирования допускалось назначение бевацизумаба в группе плацебо. Тем не менее, следует отметить, что улучшение достигнуто только в отношении ВВП (медиана в группе бевацизумаба составила 6,7 месяцев, в группе химиотерапии 3,4 месяца, ОР 0,48, $p < 0,001$), но не ОВ (медиана в группе бевацизумаба – 16,6 месяцев против 13,3 месяцев в группе химиотерапии, ОР 0,85, $p = 0,174$). Только среди пациенток, которым проводилась терапия комбинацией бевацизумаба и паклитаксела отмечена тенденция к улучшению ОВ: 22,4 против 13,2 месяцев (ОР 0,65, 95%, ДИ: 0,42–1,02) [26].

В дальнейшем были опубликованы результаты исследований по комбинации паклитаксела с химиотерапией у больных с платиночувствительными рецидивами (OCEAN и GOG-0213). Как и в предыдущей работе отмечено значимое улучшение ВВП (ОР 0,48, $p < 0,0001$ – OCEAN; ОР 0,62, $p < 0,0001$ – GOG-0213), но не ОВ (ОР 0,95, $p = 0,64$ – OCEAN; ОР 0,82, $p = 0,056$ – GOG-0213) при добавлении бевацизумаба [27, 28].

Введение бевацизумаба в первую линию терапии больных раком яичников произошло после получения результатов исследований GOG-0218 [29] и ICON7 [30]. В исследовании ICON7 комбинация бевацизумаба в дозе 7,5 мг/кг с карбоплатином и паклитакселом с последующим назначением монотерапии бевацизумаба на протяжении 12 курсов не приводила к значимому улучшению ни ВВП (ОР 0,93, $p = 0,25$), ни ОВ (ОР 0,99, $p = 0,85$). При этом только в группе высокого риска прогрессирования (III стадия с остаточной опухолью > 1 см или без циторедуктивной операции или IV стадия вне зависимости от результатов циторедуктивной хирургии) отмечалось улучшение и ВВП (ОР 0,73, $p = 0,001$) и ОВ (ОР 0,78, $p = 0,03$). При этом у пациентов с оптимальной первичной циторедукцией выявлена тенденция к ухудшению результатов терапии при добавлении бевацизумаба (ОР 1,23).

В исследовании GOG-0218 также применялся режим химиотерапии – паклитаксел и карбоплатин, однако доза бевацизумаба составляла 15 мг/кг, и в одной из групп бевацизумаб назначался только совместно с химиотерапией – в течение 6 курсов, а в другой группе после окончания 6 курсов химиотерапии, бевацизумаб продолжали вводить еще на протяжении 15 месяцев. Это также не привело к улучшению ОВ (ОР 0,915, $p = 0,45$). При этом медиана ВВП в группе бевацизумаба (с этапом поддерживающей терапии) была выше и составила 14,1 месяца против 10,3 месяцев в группе только химиотерапии (ОР 0,71, $p < 0,001$) [29]. В качестве факторов, ассоциированных с улучшением ОВ при добавлении бевацизумаба выделены: наличие асцита и высокий уровень микрососудистой плотности в опухоли, определяемой по высокому уровню CD31+ в опухоли. В 2018 г. было опубликовано рандомизированное исследование II фазы TRIAS, которое показало, что комбинация топотекана с софранибом у женщин с платинорефрактерным раком яичников было значимо эффективнее комбинации топотекана и плацебо как в отношении ВВП (ОР 0,6, 95%, ДИ: 0,43–0,83, $p = 0,0018$), так и ОВ (ОР 0,65, 95%, ДИ: 0,44–0,93, $p = 0,017$) [31].

В 2014 г. были опубликованы результаты исследования GOG240, в котором больным с рецидивом или метастатическим раком шейки матки проводилась терапия по схеме цисплатин + паклитаксел или топотекан + паклитаксел с или без бевацизумаба. Добавление бевацизумаба к любому из перечисленных химиотерапевтических режимов значимо улучшало и ВВП (ОР 0,67; 95%, ДИ: 0,54–0,82) и ОВ (ОР 0,71;

98%, ДИ: 0,54–0,95). Также на 12% увеличилась и частота достижения объективных ответов (с 36% до 48%, $p = 0,008$) [32]. При этом рак шейки матки – одна из немногих опухолей, при которой монотерапия бевацизумабом эффективна. Это было показано по результатам исследования Monk с соавторами, в котором удалось достигнуть 11% объективных эффектов и 25% показателей 6-месячной ВВП у пациенток после 1–2-х линий терапии [33].

Таким образом, в отношении применения бевацизумаба при раке яичников можем сделать вывод об успехах применения данного моноклонального антитела как в первой, так и во второй линиях терапии. При этом не обязательно назначать высокие дозы бевацизумаба (15 мг/кг), меньшая доза показывает аналогичные результаты выживаемости. Интересным выводом из исследования GOG-0218 является необходимость продолжения бевацизумаба после завершения 6 курсов химиотерапии в монотерапии в рамках поддерживающего лечения. Группа больных, кому бевацизумаб был отменен после 6 курсов химиотерапии без поддерживающего этапа, имели отдаленные результаты лечения, аналогичные группе больных, получавших плацебо. Исследование II фазы, в котором изучалась комбинация метрономного циклофосфана с бевацизумабом показало обнадеживающие результаты. Исследование II фазы при раке шейки матки (GOG227C), где бевацизумаб использовался в монотерапии, продемонстрировало, что это самый эффективный препарат препаратов, имеющих прогрессирование после платиносодержащей химиотерапии. Эти факты подтверждают, что бевацизумаб при отдельных опухолях эффективен в монорежиме без цитостатиков. Существует дополнительный механизм противоопухолевого действия бевацизумаба, кроме средства, обеспечивающего более эффективную доставку цитостатиков к опухолевым клеткам

Рак желудка

В исследовании III фазы (AVAGAST) добавление бевацизумаба к химиотерапии в первой линии, как и при большинстве других нозологий, увеличило ВВП, но не ОВ [34]. При поданализе зависимости эффективности от места проведения исследования, наибольший выигрыш от добавления бевацизумаба к химиотерапии отмечен у пациентов Американского региона, меньший – в Европе. В то же время у пациентов азиатского региона не было выявлено увеличения общей выживаемости. Возможно, это связано с более частым назначением второй и третьей линии терапии в азиатской популяции, составившей 63%, по сравнению с американской (20%) и европейской (26%). Другим объяснением могут быть и различия в биологических подтипах опухолей. В проверочном исследовании III фазы AVATAR, проведенном в Китае, также не было показано улучшения результатов от добавления бевацизумаба к цисплатину и капецита-

бину в первой линии у пациентов с метастатическим раком желудка [35]. Анализ молекулярных факторов в исследовании AVAGAST в качестве предикторов эффективности бевацизумаба, выделил высокий уровень VEGF-A в плазме и низкий уровень нейропилина-1 в опухоли [34].

Комбинация другого антиангиогенного препарата афлиберцепта с FOLFOX оказалась нелучше режима FOLFOX в первой линии терапии, причем, не только при раке пищеводно-желудочного перехода [36], но и при раке толстой кишки [37]. Это объяснимо результатами предклинических экспериментов, в которых синергизм действия отмечен при сочетании афлиберцепта с иринотеканом, но не с оксалиплатином.

Аналогично афлиберцепту, добавление рамуцирумаба к схеме FOLFOX у больных метастатическим раком желудка и пищеводно-желудочного перехода в первой линии терапии не улучшило показателей выживаемости [38]. Комбинация рамуцирумаба с цисплатином и капецитабином в первой линии терапии метастатического рака желудка по результатам исследования III фазы (RAINFALL) привела к увеличению ВВП (0,75 (0,61, 0,94)), но не ОВ (0,96 (0,80, 1,16)) [39].

Удача рамуцирумабу улыбнулась во второй линии терапии рака желудка. В рандомизированном исследовании III фазы REGARD в группе монотерапии рамуцирумабом по сравнению с плацебо было показано статистически значимое улучшение показателей медианы ОВ (3,8 против 5,2 месяцев, ОР 0,78) и медианы ВВП (1,3 против 2,1 месяцев, ОР 0,48) [40]. В другом исследовании RAINBOW 665 пациентов с прогрессированием после химиотерапии на основе платины и фторпиримидинов, рандомизировались в группу паклитаксела (80 мг/м² 1, 8, 15 дни) с добавлением плацебо или рамуцирумаба 8 мг/кг в/в 1,15 дни. Добавление рамуцирумаба привело к достоверному увеличению медианы ОВ (7,4 против 9,6 месяцев, ОР 0,64), медианы ВВП (2,9 против 4,4 месяцев, ОР 0,64) и частоты достижения объективного эффекта (16% против 28%) [41].

История изучения антиангиогенной терапии при раке желудка не ограничивается моноклональными антителами. В 2014 г. были доложены результаты рандомизированного исследования III фазы, проведенного в Китае, в котором в качестве III линии терапии пациенты получали апатиниб – низкомолекулярный ингибитор тирозинкиназы VEGFR2. По сравнению с плацебо препарат достоверно улучшил медиану ОВ с 140 до 195 дней (ОР 0,71) при удовлетворительной переносимости [42]. В 2015 г. были представлены предварительные результаты рандомизированного исследования II фазы по применению другого мультитирозинкиназного ингибитора, регорафениба при химиорефрактерном метастатическом раке желудка (исследование INTEGRATE). В сравнении с плацебо терапия регорафенибом привела к статистически значимому увеличению медианы ВВП с 0,9

месяцев до 2,6 месяцев (ОР 0,4, $p < 0,001$), медиана ОВ составила 5,8 в группе регорафениба и 4,5 месяца в группе плацебо (ОР 0,74, $p = 0,147$). Однако необходимо критически подходить к результатам данной работы, так как группы сравнения в исследовании были не сбалансированы по частоте назначения последующих линий терапии после прогрессирования (66,7% против 35,5%) в пользу группы с регорафенибом. Также численно было больше больных с поражением метастазами двух и более органов, с поражением печени и брюшины в группе плацебо, что при небольшом объеме выборки может влиять на результаты исследования [43]. Добавление к химиотерапии другого антиангиогенного препарата, ингибирующего тирозинкиназу VEGFR2 – сунитиниба, не увенчалось успехом [44].

Таким образом, антиангиогенная терапия оказалась эффективной при резистентном к химиотерапии раке желудка, хотя и абсолютный выигрыш остается крайне скромным.

Рак толстой кишки

Именно при данной нозологии бевацизумаб первым из антиангиогенных препаратов вошел в клиническую практику. По результатам рандомизированного исследования III фазы (AVF2107), добавление данного моноклонального антитела к режиму IFL (иринотекан, лейковорин, фторурацил) значимо улучшало ВВП и ОВ больных метастатическим раком толстой кишки в первой линии терапии. Медиана ВВП составила 10,6 против 6,2 месяцев в группе IFL, ОВ – 23 и 15,3 месяцев, соответственно. При этом частота объективных эффектов значимо между группами не различалась: 44,8% и 34,8% [45]. Следующим этапом было проведено исследование E3200, в котором бевацизумаб применялся в комбинации с режимом FOLFOX во второй линии терапии после прогрессирования на иринотекан-содержащих схемах. В данной работе подтверждено улучшение медианы ВВП (7,2 против 4,8 месяцев), ОВ (12,9 против 10,8 месяцев) и частоты достижения объективных ответов (21,8% против 9,2%) при добавлении бевацизумаба. В тоже время в исследовании E3200 показано отсутствие эффекта от монотерапии бевацизумабом в монорежиме – частота объективных ответов – 3%, медиана ВВП 2,7 месяцев [46].

Применение бевацизумаба с режимами FOLFOX и XELOX в первой линии терапии при метастатическом раке толстой кишки не привело к значимому улучшению ОВ (19,9 в группе плацебо против 23,3 месяцев в группе с бевацизумабом) по результатам исследования NO16966. Подгрупповой анализ показал, что достоверный выигрыш наблюдался только от добавления бевацизумаба к режиму XELOX, тогда как у пациентов, получавших FOLFOX, различия в ВВП не достигли статистической значимости. В данном исследовании отмечено, что у половины больных приходилось завершать терапию по причинам, не

связанным с прогрессированием болезни. В группе больных, которым удалось провести лечение до прогрессирования, добавление бевацизумаба привело к увеличению медианы ВВП, независимо от режима терапии [47]. Вопросу с чем лучше комбинировать бевацизумаб в первой линии терапии с комбинацией CAPOX или CAPIRI было посвящено рандомизированное исследование AIO0604. Исследователи выявили отсутствие различий в эффективности режимов лечения и в частоте объективных эффектов, и в показателях выживаемости [48].

При отсутствии прогрессирования после 16–24 недель первой линии терапии, пациентов переводят на поддерживающую терапию комбинацией фторпиримидинов и бевацизумаба, если бевацизумаб назначался и на индукционном этапе. Все рандомизированные исследования, посвященные данной клинической ситуации, содержали один большой недостаток – отсутствие контрольной группы пациентов, которым проводилась терапия фторпиримидинами в монорежиме. Кроме этого, в исследовании PRODIGE9 было доказано отсутствие улучшения как медианы ВВП, так и ОВ при поддерживающей монотерапии бевацизумабом в сравнении с наблюдением: 9,2 месяца против 8,9 месяцев и 21,7 месяцев против 22 месяцев, соответственно [49].

На модели рака толстой кишки также доказана концепция об эффективности продолжения антиангиогенной терапии, несмотря на прогрессирование на комбинации бевацизумаба с химиотерапией. Так, в исследовании ML18147 820 больных метастатическим раком толстой кишки, с прогрессированием болезни после как минимум трех месяцев химиотерапии с бевацизумабом были рандомизированы на две группы: продолжение бевацизумаба со сменой химиотерапевтического режима, или отмена бевацизумаба и назначение альтернативной химиотерапевтической комбинации. Медиана ОВ в группе больных, получавших бевацизумаб и во второй линии, составила 11,2 месяцев по сравнению с контрольной группой – 9,8 месяцев ($p=0,0062$). Медиана ВВП – 5,7 и 4,1 месяца соответственно ($p<0,001$) [50]. В 2011 г. были представлены результаты рандомизированного исследования III фазы эффективности афлиберцепта во второй линии терапии больных метастатическим раком толстой кишки в комбинации с FOLFIRI, которым в первой линии проводилась терапия оксалиплатином и фторпиримидинами (30,4% пациентов получали в первой линии бевацизумаб). Было показано, что добавление антиангиогенного препарата улучшает показатели ОВ (ОР=0,817, $p=0,0032$), ВВП (ОР=0,758, $p=0,00007$) и частоту объективного эффекта (19,8% против 11,1%, $p=0,0001$) [51]. И уже в январе 2015 г. были опубликованы результаты проспективного рандомизированного исследования III фазы – RIASE, по сравнению рамуцирумаба и плацебо в комбинации с FOLFIRI во второй линии терапии больных метастатическим раком тол-

стой кишки после прогрессирования на режимах с оксалиплатином, фторпиримидинами и бевацизумабом. В группе с исследуемым препаратом показатели ВВП и ОВ были статистически значимо лучше в сравнении с плацебо: медианы выживаемости без прогрессирования составили 5,7 против 4,5 месяцев (ОР 0,79, 95%, ДИ: 0,70–0,90, $p=0,0005$); медианы продолжительности жизни – 13,3 и 11,7 месяцев (ОР 0,84, 95%, ДИ: 0,73–0,98, $p=0,0219$). Однако частота достижения объективного ответа была одинаковой между группами сравнения: 13,4% против 12,5% [52]. По результатам исследования CORRECT проведение терапии регорафенибом при прогрессировании на химиотерапии с включением фторпиримидинов, оксалиплатина, иринотекана, антиангиогенных препаратов, и при отсутствии мутации в гене KRAS – анти-EGFR моноклональных антител статистически значимо улучшило показатели ВВП и ОВ в сравнении с плацебо: медиана ВВП составила 1,9 против 1,7 месяцев (ОР 0,49, 95%, ДИ: 0,42–0,58, $p<0,0001$), медиана ОВ – 6,4 против 5 месяцев (ОР 0,77, 95%, ДИ: 0,64–0,94, $p=0,0052$). Объективный эффект составил 1,6% и 0,4% соответственно. Контроль болезни достигался в 44% случаях приема регорафениба и 15% плацебо ($p<0,000001$) [53].

Также по результатам проведенных исследований в первой линии терапии авторы пришли к постулату, что применение бевацизумаба эффективно вне зависимости от мутационного статуса гена KRAS. Но если это уже доказано для первой линии химиотерапии, то уже на этапе поддерживающей терапии получены противоречивые данные. Так, при поданализе исследования CAIRO3 в случае наличия мутации в гене KRAS, поддерживающая терапия с включением бевацизумаба не улучшала показатели общей выживаемости. При метаанализе исследований по применению антиангиогенной терапии (бевацизумаб, рамуцирумаб, афлиберцепт) во второй линии лечения больных раком толстой кишки при прогрессировании на первой линии терапии, тоже включавшей бевацизумаб, в группе дикого типа гена KRAS отмечено значимое улучшение выживаемости без прогрессирования (ОР 0,71, 95%, ДИ: 0,62–0,8, $p<0,0001$) и общей выживаемости (ОР 0,76, 95%, ДИ: 0,66–0,88, $p=0,0001$). Тогда как в группе пациентов с мутацией в гене KRAS также наблюдается значимое улучшение выживаемости без прогрессирования (ОР 0,78, 95%, ДИ: 0,68–0,89, $p=0,0002$), но не общей выживаемости (ОР 0,9, 95%, ДИ: 0,79–1,03, $p=0,11$) [54].

Таким образом, применение антиангиогенных препаратов при раке толстой кишки вошло в рутинную практику, однако необходима оптимизация их применения, учитывая экономическую нагрузку на бюджет клиник.

Механизмы резистентности

В опухолевых клетках зачастую выявляется генетическая нестабильность, накапливается большое

количество мутации, развивается внутриопухолевая гетерогенность, что обуславливает относительно быстрое развитие химиорезистентности. Эндотелиальные клетки генетически стабильны, поэтому считалось, что развития резистентности к антиангиогенным препаратом не наступает. Однако, как в дальнейшем выяснилось, резистентность к антиангиогенным препаратам развивается также быстро, как и к химиопрепаратам. При этом выделяют два основных варианта: внутренняя резистентность и адаптивный механизм резистентности. Или другими словами – опухоли отмечают первичную резистентность к антиангиогенной терапии либо приобретают ее в процессе лечения.

Адаптивный механизм включает в себе адаптацию опухолевых клеток к новым условиям существования путем переключения ангиогенеза на альтернативные проангиогенные пути. Основными механизмами приобретенной резистентности могут являться: активация альтернативных сигнальных путей, привлечение клеток костного мозга, изменение работы стромальных клеток микроокружения опухоли, сосудистая мимикрия и сосудистая кооптация [3].

Протеомный анализ опухолей молочных желез ксенорафтных моделей, которым проводилась терапия бевацизумабом, показал, что развитие резистентности к антиангиогенному воздействию ассоциировалось с активацией в опухолевых клетках сигнального пути Pi3K-Akt-mTOR [55]. Возможно, что для преодоления резистентности необходимо комбинировать антиангиогенный препарат с ингибиторами Pi3K или mTOR . Однако в клинических экспериментах добавление к бевацизумабу mTOR ингибитора эверолимуса при раке толстой кишки и нейроэндокринном раке не значимо влияло на выживаемость при увеличении токсичности [56]. Некоторый выигрыш отмечен в нерандомизированном исследовании при метастатическом раке почки с преобладанием рака папиллярного строения [57]. Комбинация же бевацизумаба с ингибиторами тирозинкиназ EGFR показывает иногда положительные результаты. Так, в рандомизированном исследовании J025567 комбинация эрлотиниба и бевацизумаба при немелкоклеточном раке легкого с мутацией в гене EGFR приводила к улучшению медианы ВВП: 16 против 9,7 месяцев в группе монотерапии эрлотинибом [58]. Однако в исследовании BELIEF на всей группе пациентов с мутацией в гене EGFR улучшения ВВП не получено. Только в подгруппе больным с мутацией T790M медиана ВВП была выше при применении комбинации бевацизумаба и эрлотиниба (16 против 12 месяцев), а в группе с T790M (-) она даже несколько ухудшалась: 10,5 против 12 месяцев [59]. Заманчивым также казалась возможность сочетанного блокирования сигнальных путей с VEGFR и эпидермального фактора роста и при метастатическом раке толстой кишки. Однако комбинация бевацизумаба с моноклональными антителами

к EGFR (цетуксимабом или панитумумабом) в первой линии у больных с метастатическим раком толстой кишки не только не улучшило, но и привело к ухудшению результатов лечения. В связи с чем, уже в исследованиях по поддерживающей терапии изучалась комбинация бевацизумаба (7,5 мг/кг 1 раз в 3 недели) и тирозинкиназного ингибитора EGFR – эрлотиниба (150 мг ежедневно). В исследовании DREAM было рандомизировано 472 пациента с метастатическим раком толстой кишки со стабилизацией или объективным ответом после окончания химиотерапии первой линии комбинацией бевацизумаба с режимом FOLFOX, XELOX или FOLFIRI. Одна группа пациентов получала в качестве поддерживающей терапии бевацизумаб в монорежиме, вторая – комбинацию бевацизумаба и эрлотиниба. И хотя ВВП была значимо выше в группе комбинированной поддерживающей терапии, на ОВ добавление эрлотиниба к бевацизумабу не повлияло. При этом статус гена KRAS не влиял на эффективность добавления эрлотиниба [60]. В группе комбинированной поддерживающей терапии у 31% больных отмечалась токсичность 3–4 степени. Отсутствие различий в продолжительности жизни между группами сравнения авторы объясняют возможным назначением больным на последующих линиях химиотерапии моноклональных антител к EGFR. Однако незначительное увеличение только ВВП, отсутствие эффекта от данного подхода в проверочном исследовании АСТП, привело к невозможности внедрения в клиническую практику данного варианта поддерживающего лечения.

В качестве примера резистентности к антиангиогенной терапии в виде привлечения клеток костного мозга в опухоль (васкулогенез) можно привести результаты исследования Finke с соавторами. В данной работе авторы показали, что резистентность к сунитинибу коррелировала с инфильтрацией опухоли миелоидными клетками с фенотипом CD11b+Gr1+ [61]. Применение комбинации антитела к CD11b+Gr1+ клетками анти-VEGF антитела приводило к отсрочке в наступлении резистентности к терапии [62].

Фибробласты, ассоциированные с опухолью, или перициты способны продуцировать тромбоцитарный фактор роста (PDGF) и SDF-1, экспрессия которых также коррелирует с резистентностью к антиангиогенной терапии. Ингибирование PDGF-C и назначение бевацизумаба показывают аддитивный эффект в предклинических экспериментах [63]. С другой стороны, PDGF-B, секретлируемый перицитами, способствует стабилизации сосудистой сети и созреванию сосудов. Да и при действии ингибиторов ангиогенеза увеличивается покрытие перицитами сосудов в опухоли. То есть, перициты, ингибируя пролиферацию эндотелиоцитов, защищают последние от воздействия антиангиогенных препаратов. В то же время, при увеличении площади покрытия сосудистой

стенки перicyтами уменьшается проницаемость сосудов, снижается интерстициальное давление и химиопрепараты теоретически должны лучше проникать в опухоль. Таким образом, роль перicyтов в развитии резистентности к антиангиогенному воздействию неоднозначна.

Первичная резистентность может быть обусловлена существованием нескольких путей ангиогенеза (формирование сосудов из предсуществующих, кооптация, инвагинация, васкулогенез, сосудистая мимикрия, дифференцировка опухолевых клеток в эндотелиоциты). Поэтому неудивительно, что воздействие только на VEGF/R путь является недостаточным для полного блокирования ангиогенеза, так как действует только на наиболее частый механизм ангиогенеза – ответвление сосудов. Однако в ряде опухолей может преобладать другой механизм ангиогенеза – кооптация (рост опухоли вдоль предсуществующих сосудов) – в метастазах в печени, легких, лимфоузлах, при глиобластоме или немелкоклеточном раке легкого. Отмечено, что при действии анти-VEGF/R препаратов происходит быстрое переключение механизмов ангиогенеза с ответвления на инвагинацию, что ассоциируется с нормализацией кровеносного русла в опухоли. Однако уже через 4 недели ангиогенез возвращается к механизму ответвления, что может являться, по мнению ряда исследователей, маркером резистентности к анти-VEGF/R терапии [64].

Некоторые варианты ангиогенеза могут поддерживаться не VEGF, а другими молекулами проангиогенной активности (например, HGF, SDF1a, Ang2). Опухолевые клетки могут экспрессировать молекулы с анти-VEGF активностью (sVEGFR1, NRP1, тромбоспондин), привлекать в микроокружение субпопуляции иммунных клеток (Gr-1+ миелоидные клетки T17 хелперы) и фибробласты, обуславливая тем самым резистентность к антиангиогенным препаратам [64, 65]. Последняя, по мнению исследователей, может быть связана и с высокими уровнями растворимого рецептора VEGFR1 (sVEGFR1) перед началом терапии. Данный тип рецепторов работает в качестве ловушки для VEGF, это и определяет не эффективность анти-VEGF антител. Пациенты с высоким уровнем sVEGFR1 в плазме крови в исследованиях при раке толстой кишки, гепатоцеллюлярном раке не выигрывали от добавления бевацизумаба к химиотерапии [66].

Данные предклинических и клинических исследований показывают неоднозначные результаты в отношении быстрой ревазуляризации опухоли после отмены антиангиогенного препарата, что стимулирует их рост. Однако большинство работ приходят к выводу о существовании данного феномена. Это может говорить о временной нормализации сосудистого русла в опухоли под действием антиангиогенного воздействия и может являться предпосылкой к гипотезе постоянного антиангиогенного воздействия, что подтверждается при некоторых опухолях [67].

В ряде исследований показано, что изменения сосудов в опухоли начинают возникать через 24–72 часа после введения антиангиогенного препарата, и могут длиться от нескольких дней до пары недель или несколько дольше [68]. Именно в это терапевтическое окно и необходимо теоретически вводить другие препараты комбинации. В Италии сравнили стандартное введение бевацизумаба в день химиотерапии (режим FOLFOX или XELOX) и за 4 дня до введения химиопрепаратов в первой линии терапии метастатического рака толстой кишки. В этом исследовании III фазы авторы доказали, что разделение бевацизумаба и химиотерапии во времени не влияет на достижение объективного эффекта (59% в каждой группе, $p=0,89$) и ВВП (медианы: 10,5 против 11 месяцев, ОР 0,8, $p=0,12$), но улучшает ОВ (23,8 против 29,1 месяца, ОР 0,7, $p=0,03$) [113]. Аналогично, при глиобластоме введение бевацизумаба за 1–3 дня до введения топотекана и этопозида усиливало нормализацию сосудов (снижалась сосудистая плотность и увеличивалась перфузия крови в опухоли) и увеличивалась перфузия опухоли топотеканом или этопозидом. С другой стороны, одновременное введение препаратов или их раздельное введение с интервалом более 7 дней не улучшалось проникновения химиопрепаратов в опухоль [69]. Vander Veldt с соавторами показал снижение проникновения меченного радиоизотопом доцетаксела в опухоль у больных немелкоклеточным раком легкого, если его вводить в течение нескольких часов после введения бевацизумаба после воздействия анти-VEGF препаратов. Такое снижение перфузии препаратом сохранялось на протяжении 4 дней [70]. Те же самые результаты были получены и в экспериментах на гепатоцеллюлярной карциноме и введения бевацизумаба и доксорубина [71]. Похожие данные были получены и в отношении бевацизумаба и лучевой терапии. Это несколько противоречит данным, которые были получены на животных моделях [72], но по совокупности данных в клинике получается, что необходимо некоторое ожидание, чтобы нормализовалась сосудистая сеть в опухоли перед тем, как вводить химиопрепараты или проводить лучевую терапию. Такое терапевтическое окно после применения антиангиогенной терапии можно определять и индивидуально с помощью оценки сосудистого русла в опухолевых очагах с помощью 3D доплеровской ультрасонографии, компьютерной томографии, радиоизотопного сканирования с ^{99m}Tc -tricarbonylHis-annexinA5, ПЭТ с фтормизонидазолом, меченным изотопом фтора [73].

Открытым остается вопрос и о дозе бевацизумаба в комбинированной терапии. Как изначально предполагалось, степень нормализации сосудистой сети в первичной опухоли и метастазах, вероятно, зависит от дозы антиангиогенного препарата относительно уровня VEGF в опухолевом очаге. Очень высокие дозы могли бы вызвать быструю редукцию перфузии

крови в опухоли, приводя к резкому уменьшению сосудистой плотности и, соответственно, могут ограничить эффект от действия химиопрепаратов. То есть высокие дозы могут потенциально усилить явления гипоксии в опухоли и усилить агрессивное поведение заболеваний. Тогда как небольшие дозы могут, наоборот, приводить к нормализации перфузии крови в опухоли и улучшать эффект химиопрепаратов. Так, в предклинических экспериментах на моделях рака молочной железы низкие дозы анти-VEGFR антитела (10 или 20 мг/кг) увеличивали перфузию в опухоли выраженнее, чем высокая доза (40 мг/кг) или при применении иммуноглобулина G в качестве контроля [74, 75]. Применение бевацизумаба в дозе 15 мг/кг при раке легкого также снижало перфузию крови и доцетаксела в опухоли [70]. В различных исследованиях можно встретить разброс дозы от 5 до 15 мг/кг. Однако не обнаружено корреляции уровней VEGF и концентрацией бевацизумаба в плазме крови [76]. В ряде клинических исследований III фазы также не получено различий в показателях выживаемости между различными дозами бевацизумаба. Например, как в сравнении доз 5 мг/кг и 10 мг/кг совместно с режимом FOLFIRI во второй линии терапии больных метастатическим раком толстой кишки в Японском исследовании EAGLE [77]. При немелкоклеточном раке легкого также не получено статистически значимых различий в ВВП и ОВ при сравнении доз бевацизумаба 15 мг/кг и 7,5 мг/кг в комбинации с химиотерапией [78]. И хотя ни в одном из исследований не было показано, что снижение дозы бевацизумаба улучшает выживаемость, тем не менее, однозначно можем сказать, что снижение дозы бевацизумаба не ухудшает результаты лечения. Следует также помнить, что период полувыведения препарата составляет 20 дней. После 2 таких периодов концентрация бевацизумаба в кровотоке составляет эквивалент 1,25 мг/кг введенной внутривенно дозы, которой достаточно для подавления всего свободного VEGF в кровотоке. Так что даже доза 7,5 мг/кг 1 раз в 3 недели теоретически выглядит избыточной, если конечно сделать допущение, что механизм действия бевацизумаба определяется ингибированием VEGF.

Интересно отметить, что анти-VEGF препараты могут ограничивать эффективность других таргетных препаратов с относительно большим размером молекул. Возможно, это происходит вследствие уменьшения диаметра пор в сосудистой стенке в опухоли при действии, например бевацизумаба [78]. Так, в ряде предклинических экспериментов бевацизумаб ограничивал перфузию трастузумаба и цетуксимаба [79]. В частности, на ксенографтных мышинных моделях рака молочной железы низкие дозы анти-VEGFR2 антитела (5 или 10 мг/кг против 40 мг/кг) улучшали проникновение в опухоль молекул размерами ~12 нм. Молекулы больших размеров (60–120 нм) после воздействия антиангиогенного препарата в опухоль

не проникали. Более того, комбинация анти-VEGFR2 антитела в минимальной дозе (5 мг/кг) повышало эффективность наб-паклитаксела (размер молекулы 10 нм), но не липосомального доксорубина (100 нм) [80]. Этим можно объяснить негативные результаты комбинированного назначения бевацизумаба и анти-EGFR антител в клинических исследованиях при раке толстой кишки. Но не объясняет положительные результаты подгруппового анализа исследования AURELIA при раке яичников, о котором говорилось выше, показавший преимущество комбинации липосомального доксорубина с бевацизумабом над монотерапией химиопрепаратом [26].

Следует отметить, что если комбинации химиопрепаратов с моноклональными антителами к VEGF/R вошли в рутинную практику, то комбинации тирозинкиназных ингибиторов, блокирующих VEGFR2 не применяются, по причине высокой токсичности [81]. Одним из обоснований данного феномена является внеангиогенная активность тирозинкиназных ингибиторов. В первую очередь, за счет воздействия на рецептор c-kit, который играет важную роль в мобилизации клеток-прогениторов костного мозга, что может усугублять миелосупрессию, вызванную химиопрепаратами [82]. Но полного понимания механизмов непереносимости совместного применения тирозинкиназных анти-VEGFR ингибиторов и химиотерапии нет. Да и перечисленных находок достаточно, чтобы максимально усложнить понимание истинных механизмов антиангиогенного воздействия и клинического применения препаратов данного класса в онкологии.

Почему не работают антиангиогенные препараты в адьювантной терапии?

Первоначальная концепция Folkman о том, что опухоль без сосудов не имеет возможности к своему росту и развитию, определила необходимость тестирования антиангиогенных препаратов в условиях адьювантной (профилактической терапии), когда опухоль, если и представлена, то в виде микрометастазов. Значение бевацизумаба в первой линии химиотерапии метастатического колоректального рака было показано в четырех рандомизированных исследованиях. Естественно, что следующим этапом были инициированы исследования по изучению эффективности бевацизумаба в адьювантной терапии рака толстой кишки. В исследовании NSABP C-08 было включено более 2600 больных раком толстой кишки II–III стадии. Сравнили режимы FOLFOX ± бевацизумаб. При медиане наблюдения 36 месяцев не получено достоверного улучшения выживаемости без признаков болезни (75,5% в группе без бевацизумаба против 77,4% в группе с бевацизумабом, $p=0,15$, OR 0,85) [83]. В другом исследовании со схожим дизайном (AVANT) – получены аналогичные результаты [84]. В 2016 г. были опубликованы результаты исследования

QUASAR-2 – изучение добавления бевацизумаба к капецитабину в адьювантном режиме. Как и в предыдущих работах, улучшения выживаемости пациентов от добавления бевацизумаба получено не было [85]. Таким образом, включение бевацизумаба в адьювантную терапию больных раком толстой кишки оказалось не эффективным. Результаты исследований с другими антиангиогенными препаратами, зарегистрированными в лечении больных метастатическим раком толстой кишки (афлиберцепт, рамуцирумаб, регорафениб) еще не представлены [86].

При резектабельном немелкоклеточном раке лёгкого IV–III стадии проведено одно крупное рандомизированное исследование III фазы, посвященное изучению роли бевацизумаба в комбинации с химиотерапией в адьювантном режиме. Проводилась терапия бевацизумабом в дозе 15 мг/кг, как в процессе 4 курсов химиотерапии, так еще и до года в виде монотерапии после окончания химиотерапии. В работе отмечено отсутствие улучшения как выживаемости без признаков болезни (ОР=0,99, 95%, ДИ: 0,86–1,15; $p=0,95$), так и ОВ при добавлении анти-VEGF антитела (ОР=0,99; 95%, ДИ: 0,82–1,19; $p=0,9$) [87].

В 2018 г. опубликованы данные об отсутствии эффективности добавления бевацизумаба к антрациклин- и таксан-содержащей адьювантной химиотерапии у больных с Her-2/neu отрицательным раком молочной железы с метастазами в регионарные лимфоузлы или отсутствием метастазов в лимфоузлах, но имеющих высокий риск прогрессирования. В данное рандомизированное исследование (1:2:2) было включено 4 994 пациентки. В 1 группу проводилась терапия по схеме AC + плацебо с последующими еженедельными введениями паклитаксела; во 2 группе – вместо плацебо назначался бевацизумаб; в 3 группе – режим как во 2 группе, только после завершения химиотерапевтического этапа проводилось еще 10 курсов монотерапии бевацизумабом. Следует отметить, что частота прекращения терапии бевацизумабом была высока и составила 24% в группе 2 и 55% в группе 3. Показатели 5-летней выживаемости без признаков инвазивной болезни составила 77% в группе 1, 76% – в группе 2, и 80% – в группе 3. Показатели 5-летней общей выживаемости в группе химиотерапии с плацебо составили 90%, во 2 группе – 86%, в 3 группе – 90% – различия статистически не значимы. Исследователи пришли к выводу, что добавление бевацизумаба к адьювантной химиотерапии с включением антрациклинов и таксанов не улучшает общую выживаемость в данной популяции больных, а пролонгация терапии бевацизумабом вероятно будет также неэффективной в связи с высокой частотой прекращения терапии в группе 3 [88].

Также не удалось улучшить и ОВ при адьювантном назначении бевацизумаба в дозе 7,5 мг/кг 1 раз в 3 недели в течение 12 месяцев при меланоме IV–III стадии (ОР=0,91 95%, ДИ: 0,78–1,07, $p=0,25$). Хотя

выживаемость без признаков болезни значимо была выше в группе анти-VEGF антитела (ОР=0,85; 95%, CI: 0,74–0,99, $p=0,03$) [89], что соотносится с результатами метаанализа исследований, посвященных адьювантной терапии интерфероном. Однако применение интерферона было ассоциировано и с некоторым улучшением ОВ у пациентов с изъязвленным вариантом опухоли [90].

Основным, по мнению большинства исследователей, объяснением отсутствия эффективности бевацизумаба в адьювантном назначении, является необходимость отмены препарата после 1–2 лет лечения. Авторы некоторых работ видят улучшение в процессе терапии, но этот эффект быстро терялся после отмены препарата. Исследователи приходят к выводу о необходимости постоянного лечения бевацизумабом. Однако цель адьювантной терапии не отсрочка прогрессирования заболевания, а увеличение общей выживаемости за счет увеличения числа излечившихся пациентов. Кроме этого, если теоретически продолжать бевацизумаб более длительный срок (в течение 3–5 лет или до прогрессирования), только 5% больных выиграют от назначения бевацизумаба. Такие цифры делают актуальным вопрос о цене и токсичности проводимого лечения, которое будет неэффективным потенциально у 95% пациентов.

Также в ряде исследований отмечена тенденция к тому, что адьювантно назначаемая антиангиогенная терапия в полных дозах уменьшает риск прогрессирования пока она действует, а при ее отмене или снижении дозы ее эффект теряется. Особенно это показательно для рака почки, где в 2017 г. FDA зарегистрировало возможность назначения сунитиниба в полной дозе при высоком риске прогрессирования (\geq III стадии и/или поражение регионарных лимфоузлов или V группа по mUISS). В исследовании S-TRAC пациенты после нефрэктомии рандомизировались в группу сунитиниба или плацебо. Медиана выживаемости без признаков болезни по оценке независимым рентгенологом составила 6,8 лет в группе сунитиниба и 5,6 лет в группе плацебо (ОР 0,76, 96%, ДИ: 0,59–0,98, $p=0,03$). Статистически значимых различий не было получено при оценке прогрессирования самими исследователями. Данные по ОВ еще недостаточно прослежены. Тем не менее, по предварительным данным улучшения ОВ не отмечается (ОР 1,01, 95%, ДИ: 0,72–1,44, $p=0,94$) [91]. Следует отметить, что в двух других работах адьювантная терапия с помощью тирозинкиназных ингибиторов (сорафениба, сунитиниба, пазопаниба), так же как и по результатам метаанализа всех исследований, была не эффективной в отношении выживаемости без признаков болезни и общей выживаемости [92]. Поэтому, несмотря на зарегистрированное показание в США, большинство онкологов в мире не торопятся назначать больным с III стадией светлоклеточного рака почки адьювантную терапию сунитинибом.

Еще одна из гипотез, объясняющих отсутствие эффекта от адьювантной терапии, является утверждение, что антиангиогенная терапия не приводит к развитию гипоксии и ацидоза в микрометастазах, так как для них и не требуются отдельные сосуды. Возможно, также отсутствие эффективности антиангиогенного воздействия на микрометастазы объясняется наличием лимфогенного метастазирования, в качестве основного варианта прогрессирования при ранних стадиях заболевания. Однако работ, посвященных изучению роли ангиогенеза в метастатически измененных лимфоузлах крайне мало. Более того, эксперименты показывают различия между первичными опухолями и метастазами в лимфатические узлы не только в отношении молекулярно-генетических аспектах [93], но и в плане ответа на терапию [94]. Но для разработки новых вариантов адьювантной терапии необходимо понимать биологические принципы роста метастазов в лимфоузлах. Ранее в предклинических экспериментах показана неэффективность антиангиогенной терапии на появление и рост метастазов в лимфоузлах. Использование мультифотонной микроскопии процессов метастазирования в лимфоузлах в живых моделях рака молочной железы показало, что первоначально опухолевые клетки располагаются в синусе лимфатического узла в стороне от кровеносных сосудов, в дальнейшем клетки распространяются до коркового слоя лимфоузла вблизи от предсуществующих кровеносных сосудов, что не требует образования новых. Только проникнув в корковый слой на глубину не менее 50–100 мкм, опухолевые клетки получают прямой доступ к кровеносному сосуду лимфоузла. Дальнейший рост метастаза уже за пределы лимфоузла также не показал наличия новообразованных сосудов, что исключает ангиогенез в данной модели метастаза путем ответвления сосудов. Также оказалось, что и экспрессия CD31 (маркера ангиогенеза) и Ki67 (как индикатора пролиферации эндотелиоцитов) не различались между микро- и макрометастазами злокачественной опухоли в лимфоузле. Даже отмечена тенденция к уменьшению пролиферации эндотелиоцитов в макрометастазах. Несмотря на то, что в пораженных метастазами лимфоузлах появлялись очаги гипоксии, экспрессия VEGF не различалась между микро- и макрометастазами. Однако при увеличении размеров метастаза отмечено усиление экспрессии LYVE-1 в неизмененных лимфатических узлах – маркера лимфатических сосудов; также нарастала в них и пролиферация эндотелиоцитов лимфатических сосудов. То есть опухолевые клетки относительно подавляли в пораженном лимфоузле рост лимфатических сосудов. Более того, снижись уровни VEGF-C и VEGF-D, как в метастазах, так и дренирующих опухоль неизмененных лимфоузлах [95]. Таким образом, можно предположить, что в метастазах в лимфатических узлах, ангиогенез представлен не ответвлением сосудов (sprouting), а другим, VEGF/R-независимым механизмом.

Тем не менее, результаты адьювантных исследований не закрывают дверь антиангиогенным препаратам в резектабельные стадии болезни, а подчеркивают необходимость создания новых препаратов с такими характеристиками, как длительный период полу-жизни, удобное для пациента и врача введение, безопасность и переносимость длительной терапии, и воздействие на все возможные пути инициации ангиогенеза в опухоли.

Биомаркеры эффективности антиангиогенной терапии

Понимание, что антиангиогенные препараты работают не у всех больных, дало толчок к инициации большого числа исследований, посвященных поиску предикторных биомаркеров. В качестве примера, приведем результаты лишь нескольких из них.

В исследовании AVANT, в котором добавление бевацизумаба к режиму FOLFOX/ XELOX в адьювантной терапии рака толстой кишки III или II стадии с факторами риска не улучшило результаты лечения, исследователи оценили влияние выраженности стромы в опухоли на эффективность бевацизумаба. Авторы отметили, что при низкой выраженности стромы в опухоли добавление бевацизумаба к режиму FOLFOX значительно ухудшало выживаемость без признаков болезни (ОР 1,94, 95%, ДИ: 1,24–3,04, $p=0,004$). При высоком уровне содержания в опухоли стромы наблюдалась обратная тенденция (ОР 0,61, 95%, ДИ: 0,35–1,07, $p=0,08$). Аналогичные данные были получены и в отношении ОВ. Для режима XELOX+ бевацизумаб таких закономерностей не было выявлено [96]. Так как степень выраженности стромального компонента в опухоли напрямую коррелирует со степенью агрессивности опухолевого роста, возможно, данный признак является отражением скрытой диссеминации опухолевого процесса, при которой добавление бевацизумаба эффективно. С другой стороны, в исследовании при метастатическом раке толстой кишки показано, что бевацизумаб более эффективен, если строма опухоли экспрессирует маркер CD31, то есть содержит большое количество сосудов. При строме с высоким содержанием гладкомышечного альфа актина бевацизумаб не эффективен [97]. Однако не понятна взаимосвязь данного эффекта с режимом применения фторпиримидинов и, полученные находки требуют дальнейшей валидации.

В качестве другого биомаркера эффективности антиангиогенной терапии исследовался растворимый рецептор VEGFR 1 типа. Высокие уровни данного маркера были ассоциированы не только с низкой эффективностью бевацизумаба, но и меньшей токсичностью при раке толстой кишки, гепатоцеллюлярном раке. В ретроспективной работе отмечена корреляция между полиморфизмами гена VEGFR1, высокой экспрессией VEGFR1, высоким уровнем NRP1 и низкой эффективностью бевацизумаба [98]. То есть VEGFR1

и NRP1 функционируют как ловушки для VEGF. Это и объясняет полученные находки.

В ряде исследований в качестве предиктора эффективности бевацизумаба выступали короткие формы VEGF (VEGF-A121), высокий уровень SDH1 – лиганд рецептора CXCR1, участвующий в таком механизме ангиогенеза, как кооптация сосудов [99]. Изучались полиморфизмы генов, экспрессия различных компонентов VEGF ангиогенного пути как в крови, так и в опухоли. В поданализах отмечалась корреляция эффективности антиангиогенной терапии и развитием такого специфического осложнения лечения, как артериальной гипертензии, снижения плотности сосудистого русла в опухоли [100].

Однако до настоящего времени ни один биомаркер эффективности антиангиогенных препаратов так и не вошел ни в одни клинические рекомендации. Это связано, как с тем, что в большинстве работах изучался опухолевый материал или плазма крови, полученные еще до начала, а не в процессе терапии антиангиогенными препаратами. Во-вторых, не учитывались молекулярно-генетические подтипы опухолей, по-разному реагирующие на антиангиогенную терапию, и не учитывался возможный временной фактор лечения, так как опухолевые клетки и различные отделы одного опухолевого очага могут нуждаться в оксигенации и питательных веществах в различное время по-разному. Кроме этого, не учитывался и механизм действия препаратов: на ранних этапах антиангиогенной терапии происходит быстрое сокращение сосудистого русла в опухоли, а в дальнейшем уже реализуется антагонистическое воздействие препаратов на ангиогенез – то есть, на формирование новых сосудов. Неодинаковая эффективность различных антиангиогенных препаратов также приводят к мысли о различии превалирующих механизмов ангиогенеза в той или иной опухоли. Так, к примеру, бевацизумаб не работает при раке желудка, тогда как рамуцирумаб эффективен во второй линии. Хотя оба активны при раке толстой кишки и немелкоклеточном раке легкого, правда, с различной эффективностью.

Перспективы антиангиогенной терапии

Одна из наиболее распространенных стратегий максимизации антиангиогенного эффекта, это комбинаторное воздействие на несколько ангиогенных составляющих. К примеру, активация Dll4/Notch приводит к пролиферации нефункциональных сосудов и ограничивает сосудистую перфузию в опухоли. ANGPT-тирозинкиназа с Tie-2 также играют ключевую роль в переключении различных проангиогенных путей. В настоящее время исследуется несколько ингибиторов, действующих одновременно и на VEGF путь и на ANGPT-Tie2 и/или Notch-Dll4 пути [101, 102]. Однако применение подхода по блокирова-

нию нескольких ангиогенных путей одновременно ограничивается увеличением токсичности, также как трудно предсказать и эффект терапии. Так как последний может быть дозозависимым и определяться даже размером опухоли. К примеру, низкие дозы ингибитора Dll4 могут стимулировать ангиогенез и рост опухоли.

Другой стратегией развития антиангиогенной терапии является изучение взаимодействия данного класса препаратов с различными компонентами иммунной системы. Так, гипоксия, которая возникает в опухоли при измененном сосудистом русле, приводит к подавлению пролиферации Т-лимфоцитов и накоплению иммунных клеток супрессивного фенотипа. Кроме этого, гипоксия может через активацию HIF1 α повышать экспрессию иммунных контрольных точек – чекпойнтов (PD-L1) – на миелоидных клетках супрессорах, дендритных клетках, опухолевых клетках, также способствуя ускользанию последних от иммунной системы. Соответственно и нормализация сосудистого русла должна потенциально и активировать и иммунный ответ организма на опухолевые клетки и увеличивать активность иммунотерапии [103]. Таким образом, сформировался основной тренд в клинических исследованиях в настоящее время – изучение комбинации антиангиогенных препаратов в ингибиторами иммунных контрольных точек (анти-PD/ L-1 антител). Примером могут служить результаты исследования комбинации атезолизумаба с бевацизумабом и карбоплатином и паклитакселом в первой линии терапии больных немелкоклеточным неплоскоклеточным раком легкого. Такой подход значительно улучшает ОВ в сравнении с классической терапией (бевацизумаб, паклитаксел, карбоплатин) (ОР 0,78, $p=0,0164$), но только в группе пациентов без мутаций EGFR и ALK. Во всей популяции пациентов – различий между исследовательским режимом и стандартной терапией не отмечено (ОР 0,96, $p=0,69$) [104]. Интересно дождаться сравнения группы атезолизумаб + химиотерапия и атезолизумаб + бевацизумаб + химиотерапия, чтобы оценить эффект именно комбинации антиангиогенного препарата и ингибитора PD-L1.

В исследовании IMmotion150 комбинация бевацизумаба с атезолизумабом у больных с метастатическим раком почки в группе PD-L + $\geq 1\%$ значительно увеличивала и ВБП (ОР 0,74, 95%, ДИ: 0,57–0,96) и ОВ (ОР 0,68, 95%, ДИ: 0,46–1,0) в сравнении с сунитинибом. Во всей популяции больных в исследовании отмечено значимое улучшение ВБП (ОР 0,83, 95%, ДИ: 0,7–0,97), но не ОВ (ОР 0,81, 95%, ДИ: 0,63–1,03). При этом качество жизни было выше в группе комбинации [105]. Следует подчеркнуть, что комбинация тирозинкиназных ингибиторов антиангиогенной направленности с анти-PD/ L-1 антител по результатам I фаз исследований оказалась непереносимой, в первую очередь в связи с гепатотоксичностью [106].

Заключение

Несмотря на уменьшение числа работ, посвященных противоопухолевой роли антиангиогенной терапии, механизмам действия данного класса препаратов, поиску релевантных предикторных биомаркеров, развитие данного направления в фармацевтике не остановилось, просто замедлилось. Замедлилось по причине большого количества

отрицательных результатов клинических исследований, вероятно, по причине плохой релевантности предклинических моделей онкологическому пациенту, недостаточному пониманию механизмов противоопухолевого эффекта и механизмов резистентности. Однако это не мешает активно и с эффектом в некоторых ситуациях назначать антиангиогенные препараты в нашей клинической практике.

Список литературы

1. Olsson, A.K., Dimberg A., Kreuger J., Claesson-Welsh L. VEGF receptor signalling – in control of vascular function. // *Nat Rev Mol Cell Biol.* – 2006. – 7. – P. 359–71.
2. Dikov M.M., Ohm J.E., Ray N., Tchekneva E.E., Burlison J., Moghanaki D., Nadaf S., Carbone D.P. Differential roles of vascular endothelial growth factor receptors 1 and 2 in dendritic cell differentiation. // *J Immunol.* – 2005. – 174. – P. 215–22.
3. Van Beijnum J.R., Nowak-Sliwinska P., Huijbers E.J.M., Thijssen V.L., Griffioen A.W. The great escape; the hallmarks of resistance to antiangiogenic therapy. // *Pharmacol Rev.* – 2015. – 67. – P. 441–461.
4. Goel S., Duda D.G., Xu L., Munn L.L., Boucher Y., Fukumura D., Jain R.K. Normalization of the vasculature for treatment of cancer and other diseases. // *Physiol Rev.* – 2011. – 91. – P. 1071–1121.
5. Calero R., Morchon E., Johnsen J.I., Serrano R. Sunitinib suppress neuroblastoma growth through degradation of MYCN and inhibition of angiogenesis. // *PLoS One.* – 2014. – 9. – e95628.
6. Maj E., Filip-Psurska B., Świtalska M., Kutner A., Wietrzyk J. Vitamin D analogs potentiate the antitumor effect of imatinib mesylate in a human A549 lung tumor model. // *Int J Mol Sci.* – 2015. – 16. – P. 27191–27207.
7. Auberger P., Pagès G. Imatinib mesylate (STI571) decreases the vascular endothelial growth factor plasma concentration in patients with chronic myeloid leukemia. // *Blood.* – 2004. – 104. – P. 495–501.
8. Федянин М.Ю., Покатаев И.А., Тюляндин С.А. Метрономные режимы химиотерапии в онкологии. // *Онкологическая колопроктология.* – 2016. – 6(1). – P. 27–35.
9. Kim K.J., Li B., Winer J., Armanini M., Gillett N., Phillips H.S., Ferrara N. Inhibition of vascular endothelial growth factor induced angiogenesis suppresses tumour growth in vivo. // *Nature.* – 1993. – 362. – P. 841–844.
10. Jain R.K., Duda D.G., Clark J.W., Loeffler J.S. Lessons from phase III clinical trials on anti-VEGF therapy for cancer. // *Nat Clin Pract Oncol.* – 2006. – 3. – P. 24–40.
11. Colegio O.R., Chu N.Q., Szabo A.L., Chu T., Rbebergen A.M., Jairam V., Cyrus N., Brokowski C.E., Eisenbarth S.C., Phillips G.M., Cline G.W., Phillips A.J., Medzhitov R. Functional polarization of tumour-associated macrophages by tumour-derived lactic acid. // *Nature.* – 2014. – 513. – 559e563.
12. Sorensen A.G., Emblem K.E., Polaskova P., Jennings D., Kim H., Ancukiewicz M., Wang M., Wen P.Y., Ivy P., Batchelor T.T., Jain R.K. Increased survival of glioblastoma patients who respond to antiangiogenic therapy with elevated blood perfusion. // *Cancer Res.* – 2012. – 72. – P. 402–407.
13. Carmeliet P., Jain R.K. Principles and mechanisms of vessel normalization for cancer and other angiogenic diseases. // *Nat Rev Drug Discov.* – 2011. – 10. – P. 417–427.
14. Jain R.K. Normalization of tumor vasculature: An emerging concept in antiangiogenic therapy. // *Science.* – 2005. – 307. – P. 58–62.
15. Willett C.G., Boucher Y., di Tomaso E., Duda D.G., Munn L.L., Tong R.T., Chung D.C., Sabani D.V., Kalva S.P., Kozin S.V., Mino M., Cohen K.S., Scadden D.T., Hartford A.C., Fischman A.J., Clark J.W., Ryan D.P., Zhu A.X., Blaszkowsky L.S., Chen H.X., Shellito P.C., Lauwers G.Y., Jain R.K. Direct evidence that the VEGF-specific antibody bevacizumab has antivascular effects in human rectal cancer. // *Nat Med.* – 2004. – 10. – P. 145–147.
16. Zhou Q., Guo P., Gallo J.M. Impact of angiogenesis inhibition by sunitinib on tumor distribution of temozolomide. // *Clin Cancer Res.* – 2008. – 14. – P. 1540–1549.
17. Gray R., Bhattacharya S., Bowden C., Miller K., Comis R.L. Independent review of E2100: A phase III trial of bevacizumab plus paclitaxel versus paclitaxel in women with metastatic breast cancer. // *J Clin Oncol.* – 2009 Oct 20. – 27(30). – P. 4966–72.
18. Martin M., Roche H., Pinter T., Crown J., Kennedy M.J., Provencher L., Priou F., Eiermann W., Adrover E., Lang I., Ramos M., Latreille J., Jagiello-Gruszfeld A., Pienkowski T., Alba E., Snyder R., Almel S., Rolski J., Munoz M., Moroese R., Hurvitz S., Baños A., Adewoye H., Hei Y.J., Lindsay M.A., Rupin M., Cabaribere D., Lemmerick Y., Mackey J.R., TRIO 010 investigators. Motesanib, or open-label bevacizumab, in combination with paclitaxel, as first-line treatment for HER2-negative locally recurrent or metastatic breast cancer: A phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study. // *Lancet Oncol.* – 2011 Apr 12. – 4. – P. 369–76.
19. Miles D.W., Chan A., Dirix L.Y., Cortés J., Pivot X., Tomczak P., Delozier T., Sobn J.H., Provencher L., Puglisi F., Harbeck N., Steger G.G., Schneeweiss A., Wardley A.M., Cblistalla A., Romieu G. Phase III study of bevacizumab plus

docetaxel compared with placebo plus docetaxel for the first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer. // *J Clin Oncol.* – 2010 Jul 10. – 28(20). – P. 3239–47.

20. Robert N.J., Dieras V., Glaspy J., Brufsky A.M., Bondarenko I., Lipatov O.N., Perez E.A., Yardley D.A., Chan S.Y., Zhou X., Phan S.C., O'Shaughnessy J. RIBBON-1: Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab for first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative, locally recurrent or metastatic breast cancer. // *J Clin Oncol.* – 2011 Apr 1. – 29(10). – P. 1252–60.

21. Brufsky A., Bondarenko I., Smirnov V., Hurvitz S., Perez E., Ponomarova O., Vynnychenko I., Swamy R., Mu H., Rivera R. RIBBON-2: A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating the efficacy and safety of bevacizumab in combination with chemotherapy for second-line treatment of HER2-negative metastatic breast cancer. // *Cancer Res.* – 2009. – 69 (24 Suppl). – Abstract nr. 42.

22. Montero A.J., Escobar M., Lopes G., Glück S., Vogel C. Bevacizumab in the treatment of metastatic breast cancer: friend or foe? // *Curr Oncol Rep.* – 2012 Feb. – 14(1). – P. 1–11.

23. Valachis A., Polyzos N.P., Patsopoulos N.A., Georgoulas V., Mavroudis D., Mauri D. Bevacizumab in metastatic breast cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. // *Breast Cancer Res Treat.* – 2010 Jul. – 122(1). – P. 1–7.

24. Broglio K.R., Berry D.A. Detecting an overall survival benefit that is derived from progression-free survival. // *J Natl Cancer Inst.* – 2009. – 101. – P. 1642–9.

25. Di Leo A., Bleiberg H., Buysse M. Overall survival is not a realistic end point for clinical trials of new drugs in advanced solid tumors: a critical assessment based on recently reported phase III trials in colorectal and breast cancer. // *J Clin Oncol.* – 2003 May 15. – 21(10). – P. 2045–7.

26. Poveda A.M., Selle F., Hilpert F., Reuss A., Savarese A., Vergote I., Witteveen P., Bamias A., Scotto N., Mitchell L., Pujade-Lauraine E. Bevacizumab combined with weekly paclitaxel, pegylated liposomal doxorubicin, or topotecan in platinum-resistant recurrent ovarian cancer: Analysis by chemotherapy cohort of the randomized phase III AURELIA trial. // *J Clin Oncol.* – 2015. – 33. – P. 3836–3838.

27. Aghajanian C., Blank S.V., Goff B.A., Judson P.L., Teneriello M.G., Husain A., Sovak M.A., Yi J., Nycum L.R. 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). – P. 2039–45.

28. Aghajanian C., Goff B., Nycum L.R., Wang Y.V., Husain A., Blank S.V. 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). – P. 10–6.

29. Coleman R.L., Brady M.F., Herzog T.J., Sabbatini P., Armstrong D.K., Walker J.L., Kim B.G., Fujiwara K., Tewari K.S., O'Malley D.M., Davidson S.A., Rubin S.C., DiSilvestro P., Basen-Engquist K., Huang H., Chan J.K., Spirtos N.M., Ashfaq R., Mannel R.S. 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). – P. 779–791.

30. Oza A.M., Cook A.D., Pfisterer J., Embleton A., Ledermann J.A., Pujade-Lauraine E., Kristensen G., Carey M.S., Beale P., Cervantes A., Park-Simon T.W., Rustin G., Joly F., Mirza M.R., Plante M., Quinn M., Poveda A., Jayson G.C., Stark D., Swart A.M., Farrelly L., Kaplan R., Parmar M.K., Perren T.J.; ICON7 trial investigators. 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). – P. 928–36.

31. Chekkerov R., Hilpert F., Mabner S., El-Balat A., Harter P., De Gregorio N., Fridrich C., Markmann S., Potenberg J., Lorenz R., Oskay-Oezcelik G., Schmidt M., Krabisch P., Lueck H.J., Richter R., Braicu E.I., du Bois A., Seboul J.; NOGGO; AGO TRIAS Investigators. 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 Aug 9. [Epub ahead of print].

32. Tewari K.S., Sill M.W., Long H.J. 3rd, Penson R.T., Huang H., Ramondetta L.M., Landrum L.M., Oaknin A., Reid T.J., Leitao M.M., Michael H.E., Monk B.J. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. // *N Engl J Med.* – 2014 Feb 20. – 370(8). – P. 734–43.

33. Monk B.J., Sill M.W., Burger R.A., Gray H.J., Buekers T.E., Roman L.D. Phase II trial of bevacizumab in the treatment of persistent or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study. // *J Clin Oncol.* – 2009. – 27(7). – P. 1069–1074.

34. Van Cutsem E., de Haas S., Kang Y.K., Ohtsu A., Tebbutt N.C., Ming Xu J., Peng Yong W., Langer B., Delmar P., Scherer S.J., Shab M.A. Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a biomarker evaluation from the AVAGAST randomized phase III trial // *J Clin Oncol.* – 2012. – 30(17). – P. 2119–2127.

35. Shen L., Li J., Xu J., Pan H., Dai G., Qin S., Wang L., Wang J., Yang Z., Shu Y., Xu R., Chen L., Liu Y., Yu S., Bu L., Piao Y. Bevacizumab plus capecitabine and cisplatin in Chinese patients with inoperable locally advanced or metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer: randomized, double-blind, phase III study (AVATAR study). // *Gastric Cancer.* – 2015. – 18(1). – P. 168–176.

36. Enzinger P.C., McCleary N.J., Zheng H., Enzinger P.C., McCleary N.J., Zheng H., Abrams T.A., Yurgelun M.B., Azzoli C.G., Cleary J.M., Rubinson D.A., Brooks G., Chan J.A., Goyal L., Meyerhardt J.A., Ng K., Schrag D., Savarese D.M.F., Graham C., Carey M.M., Fuchs C.S. Multicenter double-blind randomized phase II: FOLFOX + ziv-aflibercept/placebo for patients (pts) with chemo-naive metastatic esophagogastric adenocarcinoma (MEGA). // *J Clin Oncol.* – 2016. – 34 (suppl 4S). – abstr. 4.

37. Folprecht G., Pericay C., Saunders M.P., Thomas A., Lopez Lopez R., Rob J.K., Chistyakov V., Höbler T., Kim J.S., Hofbeinz R.D., Ackland S.P., Swinson D., Kopp M., Udovitsa D., Hall M., Iveson T., Vogel A., Zalberg J.R. Oxaliplatin and 5-FU/ folinic acid (modified FOLFOX6) with or without aflibercept in first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: the AFFIRM study. // *Ann Oncol.* – 2016 Jul. – 27(7). – P. 1273–9.
38. Yoon H.H., Bendell J.C., Braiteh F.S., Firdaus I., Philip P.A., Cohn A.L., Lewis N., Anderson D.M., Arrowsmith E., Schwartz J.D., Xu Y., Kosbiji M., Alberts S.R., Wainberg Z.A. Ramucirumab combined with FOLFOX as front-line therapy for advanced esophageal, gastroesophageal junction, or gastric adenocarcinoma: a randomized, double-blind, multicenter Phase II trial. *Ann Oncol.* – 2016 Dec. – 27(12). – P. 2196–2203.
39. Fuchs C.S., Shitara K., Bartolomeo M.D., Lonardi S., Al-Batran S.-E., Van Cutsem E., Ilson D.H., Tabernero J., Chau I., Ducreux M., Mendez G.A., Alvarez A.M., Takahari D., Mansoor W., Lacy J., Gorbunova V., Ferry D., Das M., Shab M.A. RAINFALL: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study of cisplatin (Cis) plus capecitabine (Cape) or 5FU with or without ramucirumab (RAM) as first-line therapy in patients with metastatic gastric or gastroesophageal junction (G-GEJ) adenocarcinoma. // *Journal of Clinical Oncology.* – 2018. – 36(4), suppl. – P. 5.
40. Fuchs C.S., Tomasek J., Yong C.J., Dumitru F., Passalacqua R., Goswami C., Safran H., Dos Santos L.V., Aprile G., Ferry D.R., Melichar B., Tehfe M., Topuzov E., Zalberg J.R., Chau I., Campbell W., Sivanandan C., Pikiel J., Kosbiji M., Hsu Y., Liepa A.M., Gao L., Schwartz J.D., Tabernero J.; REGARD Trial Investigators. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. // *Lancet.* – 2014. – 383(9911). – P. 31–39.
41. Wilke H., Muro K., van Cutsem E., Oh S.C., Bodoky G., Shimada Y., Hironaka S., Sugimoto N., Lipatov O., Kim T.Y., Cunningham D., Rougier P., Komatsu Y., Ajani J., Emig M., Carlesi R., Ferry D., Chandrawansa K., Schwartz J.D., Ohtsu A.; RAINBOW Study Group. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. // *Lancet Oncol.* – 2014. – 15 (11). – P. 1224–1235.
42. Qin S. Phase III study of apatinib in advanced gastric cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. // *J Clin Oncol.* – 2014. – 32(5s). – Abstr. 4003.
43. Pavlakis N., Sjoquist K.M., Martin A.J., Tsobanis E., Yip S., Kang Y.K., Bang Y.J., Alcindor T., O'Callaghan C.J., Burnell M.J., Tebbutt N.C., Rha S.Y., Lee J., Cho J.Y., Lipton L.R., Wong M., Strickland A., Kim J.W., Zalberg J.R., Simes J., Goldstein D. Regorafenib for the Treatment of Advanced Gastric Cancer (INTEGRATE): A Multinational Placebo-Controlled Phase II Trial. // *J Clin Oncol.* – 2016. – 34. – P. 2728–35.
44. Moehler M., Gepfner-Tuma I., Maderer A., Thuss-Patience P.C., Ruessel J., Hegewisch-Becker S., Wilke H., Al-Batran S.E., Rafiyan M.R., Weißinger F., Schmoll H.J., Kullmann F., von Weikersthal L.F., Siveke J.T., Weusmann J., Kanzler S., Schimanski C.C., Otte M., Schollenberger L., Koenig J., Galle P.R. Sunitinib added to FOLFIRI versus FOLFIRI in patients with chemorefractory advanced adenocarcinoma of the stomach or lower esophagus: a randomized, placebo-controlled phase II AIO trial with serum biomarker program. // *BMC Cancer.* – 2016. – 16. – P. 699.
45. Hurwitz H., Febrenbacher L., Novotny W., Cartwright T., Hainsworth J., Heim W., Berlin J., Baron A., Griffing S., Holmgren E., Ferrara N., Fyfe G., Rogers B., Ross R., Kabbinavar F. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. // *N Engl J Med.* – 2004. – 350. – P. 2335–2342.
46. Giantonio B.J., Catalano P.J., Meropol N.J., O'Dwyer P.J., Mitchell E.P., Alberts S.R., Schwartz M.A., Benson A.B. 3rd; Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. // *J Clin Oncol.* – 2007. – Apr. – 20. – 25(12). – P. 1539–44.
47. Saltz L.B., Clarke E.S., Diaz-Rubio W., Scheithauer A., Figer R., Wong S., Koski M., Lichinitser T., Yang J.C. Bevacizumab (Bev) in combination with XELOX or FOLFOX4: Efficacy results from XELOX-1/ NO16966, a randomized phase III trial in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer (MCRC). // *ASCO 2007 Gastrointestinal Cancers Symposium.* – 2007. – Abstr. 238.
48. Reinacher-Schick A.C., Arnold D., Dietrich G., Geissler M., Hegewisch-Becker S., Graeven U., Schmoll H., Schmiegel W. Activity of the combination of bevacizumab (Bev) with capecitabine/irinotecan (CapIri/Bev) or capecitabine/ oxaliplatin (CapOx/Bev) in advanced colorectal cancer (ACRC): A randomized phase II study of the AIO Colorectal Study Group (AIO trial 0604). // *J Clin Oncol.* – 2008. – 26. – A4030.
49. Aparicio T., Ghiringhelli F., Boige V., Le Malicot K., Taieb J., Bouché O., Phelip J.M., François E., Borel C., Faroux R., Daban L., Jacquot S., Genet D., Khemissa F., Suc E., Desseigne F., Texereau P., Lepage C., Bennouna J.; PRODIGE 9 Investigators. Bevacizumab Maintenance Versus No Maintenance During Chemotherapy-Free Intervals in Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Phase III Trial (PRODIGE 9). // *J Clin Oncol.* – 2018 Mar 1. – 36(7). – P. 674–681.
50. Bennouna J., Sastre J., Arnold D., Österlund P., Greil R., Van Cutsem E., von Moos R., Viéitez J.M., Bouché O., Borg C., Steffens C.C., Alonso-Orduña V., Schlichting C., Reyes-Rivera I., Bendabmane B., André T., Kubicka S.; ML18147 Study Investigators. ML18147 Study Investigators. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. // *Lancet Oncol.* – 2013 Jan. – 14(1). – P. 29–37.
51. Van Cutsem E., Tabernero J., Lakomy R., Prenen H., Prausová J., Macarulla T., Ruff P., van Hazel G.A., Moiseyenko V., Ferry D., McKendrick J., Polikoff J., Tellier A., Castan R., Allegra C. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. // *J Clin Oncol.* – 2012. – 30. – P. 3499–3506.

52. *Tabernero J.T., Yoshino T., Cohn A.L., Obermannova R., Bodoky G., Garcia-Carbonero R., Ciuleanu T.E., Portnoy D.C., Van Cutsem E., Grothey A., Prausová J., Garcia-Alfonso P., Yamazaki K., Clingan P.R., Lonardi S., Kim T.W., Simms L., Chang S.C., Nasroulabb F.; RAISE Study Investigators.* Ramucirumab versus placebo in combination with second line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study. // *Lancet Oncol.* – 2015. – 16(5). – P. 499–508.

53. *Grothey A., Van Cutsem E., Sobrero A., Siena S., Falcone A., Ychou M., Humblet Y., Bouché O., Mineur L., Barone C., Adenis A., Tabernero J., Yoshino T., Lenz H.J., Goldberg R.M., Sargent D.J., Cibon F., Cupit L., Wagner A., Laurent D.; CORRECT Study Group.* Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (correct): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. // *Lancet.* – 2013. – 381. – P. 303–312.

54. *Федянин М.Ю., Трякин А.А., Тюляндин С.А.* Метаанализ исследований по оценке эффективности продолжения применения антиангиогенных препаратов во 2-й линии терапии больных метастатическим раком толстой кишки в зависимости от мутационного статуса гена KRAS. // *Онкологическая колопроктология.* – 2018. – 8(2). – P. 38–45.

55. *Lindholm E.M., Krohn M., Iadevaia S., Kristian A., Mills G.B., Mælandsmo G.M., Engebraaten O.* Proteomic characterization of breast cancer xenografts identifies early and late bevacizumab-induced responses and predicts effective drug combinations. // *Clin Cancer Res.* – 2014. – 20. – P. 404–412.

56. *Kulke M., Niedzwiecki D., Foster N., Fruth B., Kunz P., Kennecke H., Wolin E.M., Venook A.P.* Randomized phase II study of everolimus (E) versus everolimus plus bevacizumab (E + B) in patients (Pts) with locally advanced or metastatic pancreatic neuroendocrine tumors (pNET), CALGB 80701 (Alliance). // *J Clin Oncol.* – 2015. – 33(suppl.). – abstract 4005.

57. *Voss M.H., Molina A.M., Chen Y.B., Woo K.M., Chaim J.L., Coskey D.T., Redzematovic A., Wang P., Lee W., Selcuklu S.D., Lee C.H., Berger M.F., Tickoo S.K., Reuter V.E., Patil S., Hsieh J.J., Motzer R.J., Feldman D.R.* Phase II trial and correlative genomic analysis of everolimus plus bevacizumab in advanced non-clear cell renal cell carcinoma. // *J Clin Oncol.* – 2016 Nov 10. – 34(32). – P. 3846–3853.

58. *Seto T., Kato T., Nishio M., Goto K., Atagi S., Hosomi Y., Yamamoto N., Hida T., Maemondo M., Nakagawa K., Nagase S., Okamoto I., Yamanaka T., Tajima K., Harada R., Fukuoka M., Yamamoto N.* Erlotinib alone or with bevacizumab as first-line therapy in patients with advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (JO25567): an open-label, randomised, multicentre, phase 2 study. // *Lancet Oncol.* – 2014. – 15. – P. 1236–1244.

59. *Rosell R., Dafni U., Felip E., Curioni-Fontecedro A., Gautschi O., Peters S., Massuti B., Palmero R., Aix S.P., Carcereny E., Früb M., Pless M., Popat S., Kotsakis A., Cuffe S., Bidoli P., Favaretto A., Froesch P., Reguart N., Puente J., Coate L., Barlesi F., Rauch D., Thomas M., Camps C., Gómez-Codina J., Majem M., Porta R., Shab R., Hanrahan E., Kammeler R., Ruepp B., Rabaglio M., Kassapian M., Karachaliou N., Tam R., Shames D.S., Molina-Vila M.A., Stabel R.A.; BELIEF collaborative group.* Erlotinib and bevacizumab in patients with advanced non-small-cell lung cancer and activating EGFR mutations (BELIEF): an international, multicentre, single-arm, phase 2 trial. // *Lancet Respir Med.* – 2017 May. – 5(5). – P. 435–444.

60. *Tournigand C., Chibaudel B., Samson B., Scheithauer W., Vernerey D., Mésange P., Lledo G., Viret F., Ramée J.F., Tubiana-Mathieu N., Dauba J., Dupuis O., Rinaldi Y., Mabro M., Aucoin N., Latreille J., Bonnetain F., Louvet C., Larsen A.K., André T., de Gramont A.* Bevacizumab with or without erlotinib as maintenance therapy in patients with metastatic colorectal cancer (GERCOR DREAM; OPTIMO3): a randomised, open-label, phase 3 trial. // *Lancet Oncol.* – 2015 Nov. – 16(15). – P. 1493–1505.

61. *Finke J., Ko J., Rini B., Rayman P., Ireland J., Cohen P.* MDSC as a mechanism of tumor escape from sunitinib mediated antiangiogenic therapy. // *Int Immunopharmacol.* – 2011. – 11. – P. 856–861.

62. *Sbojajei F., Wu X., Malik A.K., Zhong C., Baldwin M.E., Schanz S., Fuh G., Gerber H.P., Ferrara N.* Tumor refractoriness to anti-VEGF treatment is mediated by CD11b+Gr1+ myeloid cells. // *Nat Biotechnol.* – 2007. – 25. – P. 911–920.

63. *Crawford Y., Kasman I., Yu L., Zhong C., Wu X., Modrusan Z., Kaminker J., Ferrara N.* PDGF-C mediates the angiogenic and tumorigenic properties of fibroblasts associated with tumors refractory to anti-VEGF treatment. // *Cancer Cell.* – 2009. – 15. – P. 21–34.

64. *Hlushchuk R., Makanya A.N., Djonov V.* Escape mechanisms after antiangiogenic treatment, or why are the tumors growing again? // *Int J Dev Biol.* – 2011. – 55(4–5). – P. 563–7.

65. *Sitoby B., Nagy J.A., Dvorak H.F.* Anti-VEGF/ VEGFR therapy for cancer: reassessing the target. // *Cancer Res.* – 2012. – 72. – P. 1909–1914.

66. *Jain R.K.* Normalizing tumor microenvironment to treat cancer: Bench to bedside to biomarkers. // *J Clin Oncol.* – 2013. – 31. – P. 2205–2218.

67. *Bagri A., Berry L., Gunter B., Singh M., Kasman I., Damico L.A., Xiang H., Schmidt M., Fuh G., Hollister B., Rosen O., Plowman G.D.* Effects of anti-VEGF treatment duration on tumor growth, tumor regrowth, and treatment efficacy. // *Clin. Cancer Res.* – 2010. – 16(15). – P. 3887–3900.

68. *Zhang L., Takara K., Yamakawa D., Kidoya H., Takakura N.* Apelin as a marker for monitoring the tumor vessel normalization window during antiangiogenic therapy. // *Cancer Sci.* – 2016. – 107. – P. 36–44.

69. *Avallone A., Nasti G., Rosati G., Carlomagno C., Silvestro L., Cassata A., Romano C., Granata V., De Stefano A., Tafuto S., Bianco F., Vicario V., Bilancia D., Lastoria S., Petrillo A., Izzo F., Gallo C., Delrio P., Budillon A., Piccirillo M.C.* Update survival analysis from a multicenter, randomized phase 3 study on the optimization of the combination

of bevacizumab with FOLFOX/ OXXEL in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC). // J Clin Oncol. – 2018. – 36(suppl). – abstr. 3562.

70. Van der Veldt A.A., Lubberink M., Babce I., Walraven M., de Boer M.P., Greuter H.N., Hendrikse N.H., Eriksson J., Windborst A.D., Postmus P.E., Verbeul H.M., Serné E.H., Lammertsma A.A., Smit E.F. Rapid decrease in delivery of chemotherapy to tumors after anti-VEGF therapy: implications for scheduling of anti-angiogenic drugs. // Cancer Cell. – 2012. – 21. – 82–91.

71. Zhou F., Hu J., Shao J.-H., Zou S.-B., Shen S.-L., Luo Z.-Q. Metronomic chemotherapy in combination with antiangiogenic treatment induces mosaic vascular reduction and tumor growth inhibition in hepatocellular carcinoma xenografts. // J Cancer Res Clin Oncol. – 2012. – 138(11). – P. 1879–90.

72. Willett C.G., Boucher Y., di Tomaso E., Duda D.G., Munn L.L., Tong R.T., Chung D.C., Sabani D.V., Kalva S.P., Kozin S.V., Mino M., Cohen K.S., Scadden D.T., Hartford A.C., Fischman A.J., Clark J.W., Ryan D.P., Zhu A.X., Blaszkowsky L.S., Chen H.X., Shellito P.C., Lauwers G.Y., Jain R.K. Direct evidence that the VEGF-specific antibody bevacizumab has antivasculature effects in human rectal cancer. // Nat Med. – 2004. – 10. – P. 145–147.

73. Hernandez-Agudo E., Mondejar T., Soto-Montenegro M.L., Megias D., Mouron S., Sanchez J., Hidalgo M., Lopez-Casas P.P., Mulero F., Desco M. Monitoring vascular normalization induced by antiangiogenic treatment with F-fluoromisonidazole-PET. // Mol Oncol. – 2015. – 10. – P. 704–718.

74. Chung A.S., Kowanzet M., Wu X., Zhuang G., Ngu H., Finkle D., Komuves L., Peale F., Ferrara N. Differential drug class-specific metastatic effects following treatment with a panel of angiogenesis inhibitors. // J Pathol. – 2012. – 227. – P. 404–416.

75. Huang Y., Yuan J., Rigbi E., Kamoun W.S., Ancukiewicz M., Neziyar J., Santosuosso M., Martin J.D., Martin M.R., Vianello F., Leblanc P., Munn L.L., Huang P., Duda D.G., Fukumura D., Jain R.K., Poznansky M.C. Vascular normalizing doses of antiangiogenic treatment reprogram the immunosuppressive tumor microenvironment and enhance immunotherapy. // Proc Natl Acad Sci USA. – 2012. – 109. – P. 17561–17566.

76. Akbulut H., Ocal M., Sonugur F.G., Abgarmis.A., BabahanCansu, AkayB. The trough levels of bevacizumab significantly affect the outcome of the treatment in patients with metastatic colorectal cancer: A Turkish Oncology Group study // J Clin Oncol. – 2018. – 36(suppl). – abstr. e15553.

77. Iwamoto S., Takahashi T., Tamagawa H., Nakamura M., Munemoto Y., Kato T., Hata T., Denda T., Morita Y., Inukai M., Kunieda K., Nagata N., Kurachi K., Ina K., Ooshiro M., Shimoyama T., Baba H., Oba K., Sakamoto J., Mishima H. FOLFIRI plus bevacizumab as second-line therapy in patients with metastatic colorectal cancer after first-line bevacizumab plus oxaliplatin-based therapy: the randomized phase III EAGLE study. // Ann Oncol. – 2015 Jul. – 26(7). – P. 1427–33.

78. Hobbs S.K., Monsky W.L., Yuan F., Roberts W.G., Griffith L., Torchilin V.P., Jain R.K. Regulation of transport pathways in tumor vessels: role of tumor type and microenvironment. // Proc Natl Acad Sci USA. – 1998. – 95. – P. 4607–4612.

79. Heskamp S., Boerman O.C., Molkenboer-Kuenen J.D.M., Oyen W.J.G., van der Graaf W.T.A., van Laarhoven H.W.M. Bevacizumab reduces tumor targeting of antiendotelial growth factor and anti-insulin-like growth factor 1 receptor antibodies. // Int J Cancer. – 2013. – 133. – P. 307–314.

80. Pastuskovas C.V., Mundo E.E., Williams S.P., Nayak T.K., Ho J., Ulfatu S., Clark S., Ross S., Cheng E., Parsons-Reponte K., Cain G., Van Hoy M., Majidy N., Bbeddab S., dela Cruz Chub J., Kozak K.R., Lewin-Kob N., Nauka P., Bumbaca D., Sliwowski M., Tibbitts J., Theil F.P., Fielder P.J., Khawli L.A., Boswell C.A. Effects of anti-VEGF on pharmacokinetics, biodistribution, and tumor penetration of trastuzumab in a preclinical breast cancer model. // Mol Cancer Ther. – 2011. – 11. – P. 752–762.

81. Liebler D.C., Guengerich F.P. Elucidating mechanisms of drug-induced toxicity. // Nat Rev Drug Discov. – 2005. – 4. – P. 410–20.

82. Motzer R.J., Michaelson M.D., Redman B.G., Hudes G.R., Wilding G., Figlin R.A., Ginsberg M.S., Kim S.T., Baum C.M., DePrimo S.E., Li J.Z., Bello C.L., Theuer C.P., George D.J., Rini B.I. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. // J Clin Oncol. – 2006. – 24. – P. 16–24.

83. Allegra C.J., Yothers G., O'Connell M.J., Sharif S., Petrelli N.J., Colangelo L.H., Atkins J.N., Seay T.E., Febrenbacher L., Goldberg R.M., O'Reilly S., Chu L., Azar C.A., Lopa S., Wolmark N. Phase III trial assessing bevacizumab in stages II and III carcinoma of the colon: results of NSABP protocol C-08. // J Clin Oncol. – 2011 Jan 1. – 29(1). – P. 11–6.

84. De Gramont A., Van Cutsem E., Tabernero J., Moore M.J., Cunningham D., Rivera F., Im S., Makrutzki M., Sharg A., Hoff P.M. AVANT: Results from a randomized three-arm multinational phase III study to investigate bevacizumab with either XELOX or FOLFOX4 versus FOLFOX4 alone as adjuvant treatment for colon cancer. // J Clin Oncol. – 2011. – 29(suppl 4). – abstr. 358.

85. Kerr R.S., Love S., Segelov E., Johnstone E., Falcon B., Hewett P., Weaver A., Church D., Scudder C., Pearson S., Julier P., Pezzella F., Tomlinson I., Domingo E., Kerr D.J. Adjuvant capecitabine plus bevacizumab versus capecitabine alone in patients with colorectal cancer (QUASAR 2): an open-label, randomised phase 3 trial. // Lancet Oncol. – 2016 Nov. – 17(11). – P. 1543–1557.

86. Ursem C., Van Loon K., Venook A. Adjuvant Therapy Trials. // Cancer J. – 2016 May-Jun. – 22(3). – P. 196–8.

87. Wakelee H.A., Dahlberg S.E., Keller S.M., Tester W.J., Gandara D.R., Graziano S.L., Adjei A.A., Leigh N.B., Aisner S.C., Rothman J.M., Patel J.D., Sborov M.D., McDermott S.R., Perez-Soler R., Traynor A.M., Butts C., Evans T., Shafiqat A., Chapman A.E., Kasbari S.S., Horn L., Ramalingam S.S., Schiller J.H.; ECOG-ACRIN. Adjuvant chemotherapy with or without bevacizumab in patients with resected non-small-cell lung cancer (E1505): an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. // Lancet Oncol. – 2017. – 18. – P. 1610–23.

88. Miller K.D., O'Neill A., Gradishar W., Hobday T.J., Goldstein L.J., Mayer I.A., Bloom S., Brufsky A.M., Tevaarwerk A.J., Sparano J.A., Le-Lindquist N.A., Hendricks C.B., Northfelt D.W., Dang C.T., Sledge G.W. Jr. Double-blind phase III trial

of adjuvant chemotherapy with and without bevacizumab in patients with lymph node-positive and high-risk lymph node-negative breast cancer (E5103). *J Clin Oncol.* – 2018 Jul 24. – JCO2018792028. [Epub ahead of print].

89. Corrie P.G., Marshall A., Nathn P.D., Lorigan P., Gore M., Tabir S., Faust G., Kelly C.G., Marples M., Danson S.J., Marshall E., Houston S.J., Board R.E., Waterston A.M., Nobes J.P., Harries M., Kumar S., Goodman A., Dalgleish A., Martin-Clavijo A., Westwell S., Casasola R., Chao D., Maraveyas A., Patel P.M., Ottensmeier C.H., Farrugia D., Humpbreds A., Eccles B., Young G., Barker E.O., Harman C., Weiss M., Myers K.A., Chhabra A., Rodwell S.H., Dunn J.A., Middleton M.R.; AVAST-M Investigators. Adjuvant bevacizumab for melanoma patients at high risk of recurrence: survival analysis of the AVAST-M trial. // *Ann Oncol.* – 2018 Aug 1. – 29(8). – P. 1843–1852.

90. Ives N.J., Suciu S., Eggermont A.M.M., Kirkwood J., Lorigan P., Markovic S.N., Garbe C., Wheatley K.; International Melanoma Meta-Analysis Collaborative Group (IMMCG). Adjuvant interferon- α for the treatment of high-risk melanoma: an individual patient data meta-analysis. // *Eur J Cancer.* – 2017. – 82. – P. 171–183.

91. Motzer R.J., Ravaud A., Patard J.J., Pandha H.S., George D.J., Patel A., Chang Y.H., Escudier B., Donskov F., Magbali A., Carteni G., Laquerre B., Tomczak P., Breza J., Gerletti P., Lechuga M., Lin X., Casey M., Serfass L., Pantuck A.J., Staehler M. Adjuvant sunitinib for high-risk renal cell carcinoma after Nephrectomy: subgroup analyses and updated overall survival result. // *Eur Urol.* – 2018 Jan. – 73(1). – P. 62–68.

92. Karakiewicz P.I., Zaffuto E., Kapoor A., Basappa N.S., Bjarnason G.A., Blais N., Breau R.H., Canil C., Drachenberg D., Hotte S.J., Jeldres C., Jewett M.A.S., Kassouf W., Kollmannsberger C., Lavallée L.T., Maloni R., Patenaude F., Pouliot F., Reaume M.N., Sabbagh R., Shayegan B., So A., Soulières D., Tanguay S., Wood L., Bandini M. Kidney Cancer Research Network of Canada consensus statement on the role of adjuvant therapy after nephrectomy for high-risk, non-metastatic renal cell carcinoma: A comprehensive analysis of the literature and meta-analysis of randomized controlled trials. // *Can Urol Assoc J.* – 2018 Jun. – 12(6). – P. 173–180.

93. Федянин М.Ю., Трякин А.А., Покатаев И.А., Тюляндин С.А. Метаанализ исследований, посвященных изучению конкордантности мутационного статуса генов между первичной опухолью и метастазами рака толстой кишки. // *Онкологическая колопроктология.* – 2017. – 7(1). – С. 27–41.

94. Padera T.P., Kuo A.H., Hoshida T., Liao S., Lobo J., Kozak K.R., Fukumura D., Jain R.K. Differential response of primary tumor versus lymphatic metastasis to VEGFR-2 and VEGFR-3 kinase inhibitors cediranib and vandetanib. // *Mol Cancer Ther.* – 2008. – 7(8). – P. 2272–2279.

95. Jeong H.S., Jones D., Liao S., Watson D.A., Cui C.H., Duda D.G., Willett C.G., Jain R.K., Padera T.P. Investigation of the lack of angiogenesis in the formation of lymph node metastases. // *J Natl Cancer Inst.* – 2015 Jun 10. – 107(9).

96. Zunder S.M., van Pelt G.W., Gelderblom H.J., Mancao C., Putter H., Tollenaar R.A., Mesker W.E. Predictive potential of tumour-stromaratio on benefit from adjuvant bevacizumab in high-risk stage II and stage III colon cancer. // *Br J Cancer.* – 2018 May 14. [Epub ahead of print].

97. Smith N.R., Baker D., Farren M., Pommier A., Swann R., Wang X., Mistry S., McDaid K., Kendrew J., Womack C., Wedge S.R., Barry S.T. Tumour stromal architecture can define the intrinsic tumour response to VEGF-targeted therapy. // *Clin. Cancer Res.* – 2013. – 19. – P. 6943–6956.

98. Lambrechts D., Lenz H.J., de Haas S., Carmeliet P., Scherer S.J. Markers of response for the antiangiogenic agent bevacizumab. // *J Clin Oncol.* – 2013. – 31. – P. 1219–1230.

99. Chen Y., Huang Y., Reiberger T., Duyverman A.M., Huang P., Samuel R., Hiddingh L., Roberge S., Koppel C., Lauwers G.Y., Zhu A.X., Jain R.K., Duda D.G. Differential effects of sorafenib on liver versus tumor fibrosis mediated by SDF1 α /CXCR4 axis and Gr-1 $^{+}$ myeloid cell infiltration in mice. // *Hepatology.* – 2014. – 59. – P. 1435–1447.

100. Webland M., Bauer J., Magnusson N.E., Infanger M., Grimm D. Biomarkers for anti-angiogenic therapy in cancer. // *Int J Mol Sci.* – 2013. – 14. – P. 9338–9364.

101. Djokovic D., Trindade A., Gigante J., Pinbo M., Harris A.L., Duarte A. Incomplete Dll4/Notch signaling inhibition promotes functional angiogenesis supporting the growth of skin papillomas. // *BMC Cancer.* – 2015. – 15. – 608.

102. Gerald D., Chintharlapalli S., Augustin H.G., Benjamin L.E. Angiopoietin-2: an attractive target for improved antiangiogenic tumor therapy. // *Cancer Res.* – 2013. – 73. – P.1649–1657.

103. Shi S., Chen L., Huang G. Antiangiogenic therapy improves the antitumor effect of adoptive cell immunotherapy by normalizing tumor vasculature. // *Med Oncol.* – 2013. – 30. – P. 698.

104. Socinski M.A., Jotte R.M., Cappuzzo F., Orlandi F.J., Stroyakovskiy D., Nogami N., Rodriguez-Abreu D., Moro-Sibilot D., Thomas C.A., Barlesi F., Finley G.G., Kelsch C., Lee A., Coleman S., Shen Y., Kowanetz M., Lopez-Chavez A., Sandler A., Reck M. Overall survival (OS) analysis of IMpower150, a randomized Ph 3 study of atezolizumab (atezo) + chemotherapy (chemo) \pm bevacizumab (bev) vs chemo + bev in 1L nonsquamous (NSQ) NSCLC. // *J Clin Oncol.* – 2018. – 36(suppl). – abstr. 9002.

105. Motzer R.J., Powles T., Atkins M.B., Escudier B., McDermott D.F., Suarez C., Bracarda S., Stadler W.M., Donskov F., Lee J.-L., Hawkins R.E., Ravaud A., Alekseev B.Y., Staehler M.D., Uemura M., Donaldson F., Li S., Huseni M.A., Schiff C., Rini B.I. IM motion151: a randomized phase III study of atezolizumab plus bevacizumab vs sunitinib in untreated metastatic renal cell carcinoma (mRCC). // *J Clin Oncol.* – 2018. – 36(suppl). – abstr. 578.

106. Chowdhury S., McDermott D.F., Voss M.H., Hawkins R.E., Aimone P., Voi M., Isabelle N., Wu Y., Infante J.R. A phase I/II study to assess the safety and efficacy of pazopanib (PAZ) and pembrolizumab (PEM) in patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (aRCC). // *J of Clin Oncol.* – 2017. – 35(15 suppl). – P. 4506–4506.

References

1. Olsson A.K., Dimberg A., Kreuger J., Claesson-Welsh L. VEGF receptor signalling – in control of vascular function. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2006; 7: 359–71.

2. Dikov M.M., Ohm J.E., Ray N., Tchekneva E.E., Burlison J., Mogbanaki D., Nadaf S., Carbone D.P. Differential roles of vascular endothelial growth factor receptors 1 and 2 in dendritic cell differentiation. *J Immunol.* 2005; 174: 215-22.
3. Van Beijnum J.R., Nowak-Sliwinska P., Huijbers E.J.M., Thijssen V.L., Griffioen A.W. The great escape; the hallmarks of resistance to antiangiogenic therapy. *Pharmacol Rev.* 2015; 67: 441-461. doi: 10.1124/pr.114.010215.
4. Goel S., Duda D.G., Xu L., Munn L.L., Boucher Y., Fukumura D., Jain R.K. Normalization of the vasculature for treatment of cancer and other diseases. *Physiol Rev.* 2011 Jul; 91(3): 1071-121. doi: 10.1152/physrev.00038.2010.
5. Calero R., Morchon E., Jobnsen J.I., Serrano R. Sunitinib suppress neuroblastoma growth through degradation of MYCN and inhibition of angiogenesis. *PLoS One.* 2014 Apr 23; 9(4): e95628. doi: 10.1371/journal.pone.0095628. eCollection 2014.
6. Maj E., Filip-Psurska B., Świtalska M., Kutner A., Wietrzyk J. Vitamin D analogs potentiate the antitumor effect of imatinib mesylate in a human A549 lung tumor model. *Int J Mol Sci.* 2015 Nov 13; 16(11): 27191-207. doi: 10.3390/ijms161126016.
7. Auberger P., Pagès G. Imatinib mesylate (STI571) decreases the vascular endothelial growth factor plasma concentration in patients with chronic myeloid leukemia. *Blood.* 2004 Jul 15; 104(2): 495-501.
8. Fedyanin M.Y., Pokataev I.A., Tyulyandin S.A. Metronomic chemotherapy regimens in oncology. *Colorectal Oncology.* 2016; 6(1): 27-35. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/2220-3478-2016-6-1-27-35>.
9. Kim K.J., Li B., Winer J., Armanini M., Gillett N., Phillips H.S., Ferrara N. Inhibition of vascular endothelial growth factor induced angiogenesis suppresses tumour growth in vivo. *Nature.* 1993 Apr 29; 362(6423): 841-4.
10. Jain R.K., Duda D.G., Clark J.W., Loeffler J.S. Lessons from phase III clinical trials on anti-VEGF therapy for cancer. *Nat Clin Pract Oncol.* 2006 Jan; 3(1): 24-40.
11. Colegio O.R., Chu N.Q., Szabo A.L., Chu T., Rbebergen A.M., Jairam V., Cyrus N., Brokowski C.E., Eisenbarth S.C., Phillips G.M., Cline G.W., Phillips A.J., Medzhitov R. Functional polarization of tumour-associated macrophages by tumour-derived lactic acid. *Nature.* 2014 Sep 25; 513(7519): 559-63. doi: 10.1038/nature13490.
12. Sorensen A.G., Emblem K.E., Polaskova P., Jennings D., Kim H., Ancukiewicz M., Wang M., Wen P.Y., Ivy P., Batchelor T.T., Jain R.K. Increased survival of glioblastoma patients who respond to antiangiogenic therapy with elevated blood perfusion. *Cancer Res.* 2012 Jan 15; 72(2): 402-7. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-11-2464.
13. Carmeliet P., Jain R.K. Principles and mechanisms of vessel normalization for cancer and other angiogenic diseases. *Nat Rev Drug Discov.* 2011 Jun; 10(6): 417-27. doi: 10.1038/nrd3455.
14. Jain R.K. Normalization of tumor vasculature: An emerging concept in antiangiogenic therapy. *Science.* 2005 Jan 7; 307(5706): 58-62.
15. Willett C.G., Boucher Y., di Tomaso E., Duda D.G., Munn L.L., Tong R.T., Chung D.C., Sabani D.V., Kalva S.P., Kozin S.V., Mino M., Cohen K.S., Scadden D.T., Hartford A.C., Fischman A.J., Clark J.W., Ryan D.P., Zhu A.X., Blaszkowsky L.S., Chen H.X., Shellito P.C., Lauwers G.Y., Jain R.K. Direct evidence that the VEGF-specific antibody bevacizumab has antivascular effects in human rectal cancer. *Nat Med.* 2004 Feb; 10(2): 145-7.
16. Zhou Q., Guo P., Gallo J.M. Impact of angiogenesis inhibition by sunitinib on tumor distribution of temozolomide. *Clin Cancer Res.* 2008 Mar 1; 14(5): 1540-9. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-07-4544.
17. Gray R., Bhattacharya S., Bowden C., Miller K., Comis R.L. Independent review of E2100: A phase III trial of bevacizumab plus paclitaxel versus paclitaxel in women with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2009 Oct 20; 27(30): 4966-72. doi: 10.1200/JCO.2008.21.6630.
18. Martin M., Roche H., Pinter T., Crown J., Kennedy M.J., Provencher L., Priou F., Eiermann W., Adrover E., Lang I., Ramos M., Latreille J., Jagiello-Gruszfeld A., Pienkowski T., Alba E., Snyder R., Almel S., Rolski J., Munoz M., Moroosse R., Hurvitz S., Baños A., Adewoye H., Hei Y.J., Lindsay M.A., Rupin M., Cabaribere D., Lemmerick Y., Mackey J.R.; TRIO 010 investigators. Motesanib, or open-label bevacizumab, in combination with paclitaxel, as first-line treatment for HER2-negative locally recurrent or metastatic breast cancer: A phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Oncol.* 2011 Apr; 12(4): 369-76. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70037-7.
19. Miles D.W., Chan A., Dirix L.Y., Cortés J., Pivot X., Tomczak P., Delozier T., Sobn J.H., Provencher L., Puglisi F., Harbeck N., Steger G.G., Schneeweiss A., Wardley A.M., Cblistalla A., Romieu G. Phase III study of bevacizumab plus docetaxel compared with placebo plus docetaxel for the first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2010 Jul 10; 28(20): 3239-47. doi: 10.1200/JCO.2008.21.6457.
20. Robert N.J., Dieras V., Glaspy J., Brufsky A.M., Bondarenko I., Lipatov O.N., Perez E.A., Yardley D.A., Chan S.Y., Zhou X., Phan S.C., O'Shaughnessy J. RIBBON-1: Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab for first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative, locally recurrent or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2011 Apr 1; 29(10): 1252-60. doi: 10.1200/JCO.2010.28.0982.
21. Brufsky A., Bondarenko I., Smirnov V., Hurvitz S., Perez E., Ponomarova O., Vynnychenko I., Swamy R., Mu H., Rivera R. RIBBON-2: A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating the efficacy and safety of bevacizumab in combination with chemotherapy for second-line treatment of HER2-negative metastatic breast cancer. *Cancer Res.* 2009; 69(24 Suppl): abstr. 42.
22. Montero A.J., Escobar M., Lopes G., Glück S., Vogel C. Bevacizumab in the treatment of metastatic breast cancer: friend or foe? *Curr Oncol Rep.* 2012 Feb; 14(1): 1-11. doi: 10.1007/s11912-011-0202-z.
23. Valachis A., Polyzos N.P., Patsopoulos N.A., Georgoulis V., Mavroudis D., Mauri D. Bevacizumab in metastatic breast cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Breast Cancer Res Treat.* 2010 Jul; 122(1): 1-7. doi: 10.1007/s10549-009-0727-0.

24. Broglio K.R., Berry D.A. Detecting an overall survival benefit that is derived from progression-free survival. *J Natl Cancer Inst.* 2009 Dec 2; 101(23): 1642-9. doi: 10.1093/jnci/djp369.
25. Di Leo A., Bleiberg H., Buyse M. Overall survival is not a realistic end point for clinical trials of new drugs in advanced solid tumors: a critical assessment based on recently reported phase III trials in colorectal and breast cancer. *J Clin Oncol.* 2003 May 15; 21(10): 2045-7. doi:10.1200/JCO.2003.99.089.
26. Poveda A.M., Selle F., Hilpert F., Reuss A., Savarese A., Vergote I., Witteveen P., Bamias A., Scotto N., Mitchell L., Pujade-Lauraine E. Bevacizumab combined with weekly paclitaxel, pegylated liposomal doxorubicin, or topotecan in platinum-resistant recurrent ovarian cancer: Analysis by chemotherapy cohort of the randomized phase III AURELIA trial. *J Clin Oncol.* 2015 Nov 10; 33(32): 3836-8. doi: 10.1200/JCO.2015.63.1408.
27. Aghajanian C., Blank S.V., Goff B.A., Judson P.L., Teneriello M.G., Husain A., Sovak M.A., Yi J., Nycum L.R. 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): 2039-45. doi: 10.1200/JCO.2012.42.0505.
28. Aghajanian C., Goff B., Nycum L.R., Wang Y.V., Husain A., Blank S.V. 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): 10-6. doi: 10.1016/j.ygyno.2015.08.004.
29. Coleman R.L., Brady M.F., Herzog T.J., Sabbatini P., Armstrong D.K., Walker J.L., Kim B.G., Fujiwara K., Tewari K.S., O'Malley D.M., Davidson S.A., Rubin S.C., DiSilvestro P., Basen-Engquist K., Huang H., Chan J.K., Spirtos N.M., Ashfaq R., Mannel R.S. 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. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30279-6.
30. Oza A.M., Cook A.D., Pfisterer J., Embleton A., Ledermann J.A., Pujade-Lauraine E., Kristensen G., Carey M.S., Beale P., Cervantes A., Park-Simon T.W., Rustin G., Joly F., Mirza M.R., Plante M., Quinn M., Poveda A., Jayson G.C., Stark D., Swart A.M., Farrelly L., Kaplan R., Parmar M.K., Perren T.J.; ICON7 trial investigators. 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): 928-36. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00086-8.
31. Chekkerov R., Hilpert F., Mabner S., El-Balat A., Harter P., De Gregorio N., Fridrich C., Markmann S., Potenberg J., Lorenz R., Oskay-Oezcelik G., Schmidt M., Krabisch P., Lueck H.J., Richter R., Braicu E.I., du Bois A., Sebouli J.; NOGGO; AGO TRIAS Investigators. 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 Aug 9. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30372-3. [Epub ahead of print].
32. Tewari K.S., Sill M.W., Long H.J. 3rd, Penson R.T., Huang H., Ramondetta L.M., Landrum L.M., Oaknin A., Reid T.J., Leitao M.M., Michael H.E., Monk B.J. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. *N Engl J Med.* 2014 Feb 20; 370(8): 734-43. doi: 10.1056/NEJMoa1309748.
33. Monk B.J., Sill M.W., Burger R.A., Gray H.J., Buekers T.E., Roman L.D. Phase II trial of bevacizumab in the treatment of persistent or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol.* 2009 Mar 1; 27(7): 1069-74. doi: 10.1200/JCO.2008.18.9043.
34. Van Cutsem E., de Haas S., Kang Y.K., Ohtsu A., Tebbutt N.C., Ming Xu J., Peng Yong W., Langer B., Delmar P., Scherer S.J., Shab M.A. Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a biomarker evaluation from the AVAGAST randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2012 Jun 10; 30(17): 2119-27. doi: 10.1200/JCO.2011.39.9824.
35. Shen L., Li J., Xu J., Pan H., Dai G., Qin S., Wang L., Wang J., Yang Z., Shu Y., Xu R., Chen L., Liu Y., Yu S., Bu L., Piao Y. Bevacizumab plus capecitabine and cisplatin in Chinese patients with inoperable locally advanced or metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer: randomized, double-blind, phase III study (AVATAR study). *Gastric Cancer.* 2015 Jan; 18(1): 168-76. doi: 10.1007/s10120-014-0351-5.
36. Enzinger P.C., McCleary N.J., Zheng H., Enzinger P.C., McCleary N.J., Zheng H., Abrams T.A., Yurgelun M.B., Azzoli C.G., Cleary J.M., Rubinson D.A., Brooks G., Chan J.A., Goyal L., Meyerhardt J.A., Ng K., Schrag D., Savarese D.M.F., Grabam C., Carey M.M., Fuchs C.S. Multicenter double-blind randomized phase II: FOLFOX + ziv-aflibercept/ placebo for patients (pts) with chemo-naive metastatic esophagogastric adenocarcinoma (MEGA). *J Clin Oncol.* 2012 Jun 10; 30(17): 2119-27. doi: 10.1200/JCO.2011.39.9824.
37. Folprecht G., Pericay C., Saunders M.P., Thomas A., Lopez Lopez R., Rob J.K., Chistyakov V., Höbler T., Kim J.S., Hofheinz R.D., Ackland S.P., Swinson D., Kopp M., Udovitsa D., Hall M., Iveson T., Vogel A., Zalberg J.R. Oxaliplatin and 5-FU/ folinic acid (modified FOLFOX6) with or without aflibercept in first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: the AFFIRM study. *Ann Oncol.* 2016 Jul; 27(7): 1273-9. doi: 10.1093/annonc/mdw176.
38. Yoon H.H., Bendell J.C., Braiteh F.S., Firdaus I., Philip P.A., Cobn A.L., Lewis N., Anderson D.M., Arrowsmith E., Schwartz J.D., Xu Y., Koshiji M., Alberts S.R., Wainberg Z.A. Ramucirumab combined with FOLFOX as front-line therapy for advanced esophageal, gastroesophageal junction, or gastric adenocarcinoma: a randomized, double-blind, multicenter Phase II trial. *Ann Oncol.* 2016 Dec; 27(12): 2196-2203. doi: 10.1093/annonc/mdw423.
39. Fuchs C.S., Shitara K., Bartolomeo M.D., Lonardi S., Al-Batran S.-E., Van Cutsem E., Ison D.H., Tabernero J., Chau I., Ducreux M., Mendez G.A., Alavez A.M., Takabari D., Mansoor W., Lacy J., Gorbunova V., Ferry D., Das M., Shab M.A. RAINFALL: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study of cisplatin (Cis) plus capecitabine (Cape) or 5FU with or without ramucirumab (RAM) as first-line therapy in patients with metastatic

gastric or gastroesophageal junction (G-GEJ) adenocarcinoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2018; 36(4), suppl: 5-5. doi: 10.1200/JCO.2018.36.4_suppl.5.

40. Fuchs C.S., Tomasek J., Yong C.J., Dumitru F., Passalacqua R., Goswami C., Safran H., Dos Santos L.V., Aprile G., Ferry D.R., Melichar B., Tehfe M., Topuzov E., Zalberg J.R., Chau I., Campbell W., Sivanandan C., Pikiel J., Kosbiji M., Hsu Y., Liepa A.M., Gao L., Schwartz J.D., Tabernero J.; REGARD Trial Investigators. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2014 Jan 4; 383(9911): 31-39. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61719-5.

41. Wilke H., Muro K., van Cutsem E., Oh S.C., Bodoky G., Shimada Y., Hironaka S., Sugimoto N., Lipatov O., Kim T.Y., Cunningham D., Rougier P., Komatsu Y., Ajani J., Emig M., Carlesi R., Ferry D., Chandrawansa K., Schwartz J.D., Ohtsu A.; RAINBOW Study Group. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014 Oct; 15(11): 1224-35. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70420-6.

42. Qin S. Phase III study of apatinib in advanced gastric cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol*. 2014; 32(5s): abstr. 4003. doi: 10.1200/jco.2014.32.15_suppl.4003.

43. Pavlakis N., Sjoquist K.M., Martin A.J., Tsobanis E., Yip S., Kang Y.K., Bang Y.J., Alcindor T., O'Callaghan C.J., Burnell M.J., Tebbutt N.C., Rba S.Y., Lee J., Cho J.Y., Lipton L.R., Wong M., Strickland A., Kim J.W., Zalberg J.R., Simes J., Goldstein D. Regorafenib for the Treatment of Advanced Gastric Cancer (INTEGRATE): A Multinational Placebo-Controlled Phase II Trial. *J Clin Oncol*. 2016 Aug 10; 34(23): 2728-35. doi: 10.1200/JCO.2015.65.1901.

44. Moehler M., Gepfner-Tuma I., Maderer A., Thuss-Patience P.C., Ruessel J., Hegewisch-Becker S., Wilke H., Al-Batran S.E., Rafiyan M.R., Weislinger F., Schmoll H.J., Kullmann F., von Weikersthal L.F., Siveke J.T., Weusmann J., Kanzler S., Schimanski C.C., Otte M., Schollenberger L., Koenig J., Galle P.R. Sunitinib added to FOLFIRI versus FOLFIRI in patients with chemorefractory advanced adenocarcinoma of the stomach or lower esophagus: a randomized, placebo-controlled phase II AIO trial with serum biomarker program. *BMC Cancer*. 2016 Aug 31; 16: 699. doi: 10.1186/s12885-016-2736-9.

45. Hurwitz H., Febrenbacher L., Novotny W., Cartwright T., Hainsworth J., Heim W., Berlin J., Baron A., Griffing S., Holmgren E., Ferrara N., Fyfe G., Rogers B., Ross R., Kabbinavar F. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2004 Jun 3; 350(23): 2335-42.

46. Giantonio B.J., Catalano P.J., Meropol N.J., O'Dwyer P.J., Mitchell E.P., Alberts S.R., Schwartz M.A., Benson A.B. 3rd; Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol*. 2007 Apr 20; 25(12): 1539-44. doi: 10.1200/JCO.2006.09.6305.

47. Saltz L.B., Clarke E.S., Diaz-Rubio W., Scheithauer A., Figer R., Wong S., Koski M., Lichinitser T., Yang J.C. Bevacizumab (Bev) in combination with XELOX or FOLFOX4: Efficacy results from XELOX-1/NO16966, a randomized phase III trial in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer (MCRC). ASCO 2007 Gastrointestinal Cancers Symposium. 2007; abstr. 238.

48. Reinacher-Schick A.C., Arnold D., Dietrich G., Geissler M., Hegewisch-Becker S., Graeven U., Schmoll H., Schmiegel W. Activity of the combination of bevacizumab (Bev) with capecitabine/irinotecan (CapIri/Bev) or capecitabine/oxaliplatin (CapOx/Bev) in advanced colorectal cancer (ACRC): A randomized phase II study of the AIO Colorectal Study Group (AIO trial 0604). *J Clin Oncol*. 2008; 26: A4030.

49. Aparicio T., Ghiringhelli F., Boige V., Le Malicot K., Taieb J., Bouché O., Phelip J.M., François E., Borel C., Faroux R., Daban L., Jacquot S., Genet D., Kbemissa F., Suc E., Desseigne F., Texereau P., Lepage C., Bennouna J.; PRODIGE 9 Investigators. Bevacizumab Maintenance Versus No Maintenance During Chemotherapy-Free Intervals in Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Phase III Trial (PRODIGE 9). *J Clin Oncol*. 2018 Mar 1; 36(7): 674-681. doi: 10.1200/JCO.2017.75.2931.

50. Bennouna J., Sastre J., Arnold D., Österlund P., Greil R., Van Cutsem E., von Moos R., Vièitez J.M., Bouché O., Borg C., Steffens C.C., Alonso-Orduña V., Schlichting C., Reyes-Rivera I., Bendabmane B., André T., Kubicka S.; ML18147 Study Investigators. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013 Jan; 14(1): 29-37. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70477-1.

51. Van Cutsem E., Tabernero J., Lakomy R., Prenen H., Prausová J., Macarulla T., Ruff P., van Hazel G.A., Moiseyenko V., Ferry D., McKendrick J., Polikoff J., Tellier A., Castan R., Allegra C. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol*. 2012 Oct 1; 30(28): 3499-506. doi: 10.1200/JCO.2012.42.8201.

52. Tabernero J.T., Yoshino T., Cohn A.L., Obermannova R., Bodoky G., Garcia-Carbonero R., Ciuleanu T.E., Portnoy D.C., Van Cutsem E., Grothey A., Prausová J., Garcia-Alfonso P., Yamazaki K., Clingan P.R., Lonardi S., Kim T.W., Simms L., Chang S.C., Nasroulabb F.; RAISE Study Investigators. Ramucirumab versus placebo in combination with second line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2015 May; 16(5): 499-508. doi: 10.1016/S1470-2045(15)70127-0.

53. Grothey A., Van Cutsem E., Sobrero A., Siena S., Falcone A., Ychou M., Humblet Y., Bouché O., Mineur L., Barone C., Adenis A., Tabernero J., Yoshino T., Lenz H.J., Goldberg R.M., Sargent D.J., Cibon F., Cupit L., Wagner A., Laurent D.; CORRECT Study Group. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer

(correct): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2013 Jan 26; 381(9863): 303-12. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61900-X.

54. Fedyanin M.Y., Tryakin A.A., Tjulandin S.A. Efficacy of continuing anti-angiogenic agents in the second-line treatment for metastatic colon cancer depending on the KRAS mutation status: a meta-analysis. *Colorectal Oncology*. 2018; 8(2): 38-45. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/2220-3478-2018-8-2-38-45>.

55. Lindholm E.M., Krohn M., Iadevaia S., Kristian A., Mills G.B., Mælandsmo G.M., Engebraaten O. Proteomic characterization of breast cancer xenografts identifies early and late bevacizumab-induced responses and predicts effective drug combinations. *Clin Cancer Res*. 2014 Jan 15; 20(2): 404-12. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-1865.

56. Kulke M., Niedzwiecki D., Foster N., Fruth B., Kunz P., Kennecke H., Wolin E.M., Venook A.P. Randomized phase II study of everolimus (E) versus everolimus plus bevacizumab (E + B) in patients (Pts) with locally advanced or metastatic pancreatic neuroendocrine tumors (pNET), CALGB 80701 (Alliance). *J Clin Oncol*. 2015; 33(suppl.): abstr. 4005. doi: 10.1200/jco.2015.33.15_suppl.4005.

57. Voss M.H., Molina A.M., Chen Y.B., Woo K.M., Chaim J.L., Coskey D.T., Redzematovic A., Wang P., Lee W., Selcuklu S.D., Lee C.H., Berger M.F., Tickoo S.K., Reuter V.E., Patil S., Hsieh J.J., Motzer R.J., Feldman D.R. Phase II trial and correlative genomic analysis of everolimus plus bevacizumab in advanced non-clear cell renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2016 Nov 10; 34(32): 3846-3853. doi: 10.1200/JCO.2016.67.9084.

58. Seto T., Kato T., Nishio M., Goto K., Atagi S., Hosomi Y., Yamamoto N., Hida T., Maemondo M., Nakagawa K., Nagase S., Okamoto I., Yamanaka T., Tajima K., Harada R., Fukuoka M., Yamamoto N. Erlotinib alone or with bevacizumab as first-line therapy in patients with advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (JO25567): an open-label, randomised, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2014 Oct; 15(11): 1236-44. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70381-X.

59. Rosell R., Dafni U., Felip E., Curioni-Fontecedro A., Gautschi O., Peters S., Massuti B., Palmero R., Aix S.P., Carcereny E., Früh M., Pless M., Popat S., Kotsakis A., Cuffe S., Bidoli P., Favaretto A., Froesch P., Reguart N., Puente J., Coate L., Barlesi F., Rauch D., Thomas M., Camps C., Gómez-Codina J., Majem M., Porta R., Shab R., Hanrahan E., Kammler R., Ruepp B., Rabaglio M., Kassapian M., Karachaliou N., Tam R., Shames D.S., Molina-Vila M.A., Stabel R.A.; BELIEF collaborative group. Erlotinib and bevacizumab in patients with advanced non-small-cell lung cancer and activating EGFR mutations (BELIEF): an international, multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Respir Med*. 2014 Oct; 15(11): 1236-44. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70381-X.

60. Tournigand C., Chibaudel B., Samson B., Scheithauer W., Vernerey D., Mésange P., Lledo G., Viret F., Ramée J.F., Tubiana-Mathieu N., Dauba J., Dupuis O., Rinaldi Y., Mabro M., Aucoin N., Latreille J., Bonnetain F., Louvet C., Larsen A.K., André T., de Gramont A. Bevacizumab with or without erlotinib as maintenance therapy in patients with metastatic colorectal cancer (GERCOR DREAM; OPTIMOX3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015 Nov; 16(15): 1493-1505. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00216-8.

61. Finke J., Ko J., Rini B., Rayman P., Ireland J., Cohen P. MDSC as a mechanism of tumor escape from sunitinib mediated antiangiogenic therapy. *Int Immunopharmacol*. 2011 Jul; 11(7): 856-61. doi: 10.1016/j.intimp.2011.01.030.

62. Shojaei F., Wu X., Malik A.K., Zhong C., Baldwin M.E., Schanz S., Fub G., Gerber H.P., Ferrara N. Tumor refractoriness to anti-VEGF treatment is mediated by CD11b+Gr1+ myeloid cells. *Nat Biotechnol*. 2007 Aug; 25(8): 911-20. doi: 10.1038/nbt1323.

63. Crawford Y., Kasman I., Yu L., Zhong C., Wu X., Modrusan Z., Kaminker J., Ferrara N. PDGF-C mediates the angiogenic and tumorigenic properties of fibroblasts associated with tumors refractory to anti-VEGF treatment. *Cancer Cell*. 2009 Jan 6; 15(1): 21-34. doi: 10.1016/j.ccr.2008.12.004.

64. Hlushcbuk R., Makanya A.N., Djonov V. Escape mechanisms after antiangiogenic treatment, or why are the tumors growing again? *Int J Dev Biol*. 2011; 55(4-5): 563-7. doi: 10.1387/ijdb.103231rh.

65. Sitohy B., Nagy J.A., Dvorak H.F. Anti-VEGF/VEGFR therapy for cancer: reassessing the target. *Cancer Res*. 2012 Apr 15; 72(8): 1909-14. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-11-3406.

66. Jain R.K. Normalizing tumor microenvironment to treat cancer: Bench to bedside to biomarkers. *J Clin Oncol*. 2013 Jun 10; 31(17): 2205-18. doi: 10.1200/JCO.2012.46.3653.

67. Bagri A., Berry L., Gunter B., Singh M., Kasman I., Damico L.A., Xiang H., Schmidt M., Fub G., Hollister B., Rosen O., Plowman G.D. Effects of anti-VEGF treatment duration on tumor growth, tumor regrowth, and treatment efficacy. *Clin. Cancer Res*. 2010 Aug 1; 16(15): 3887-900. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-3100.

68. Zhang L., Takara K., Yamakawa D., Kidoya H., Takakura N. Apelin as a marker for monitoring the tumor vessel normalization window during antiangiogenic therapy. *Cancer Sci*. 2016 Jan; 107(1): 36-44. doi: 10.1111/cas.12836.

69. Avallone A., Nasti G., Rosati G., Carlomagno C., Silvestro L., Cassata A., Romano C., Granata V., De Stefano A., Tafuto S., Bianco F., Vicario V., Bilancia D., Lastoria S., Petrillo A., Izzo F., Gallo C., Delrio P., Budillon A., Piccirillo M.C. Update survival analysis from a multicenter, randomized phase 3 study on the optimization of the combination of bevacizumab with FOLFOX/ OXXEL in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol*. 2018; 36(suppl): abstr. 3562. doi: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.3562.

70. Van der Veldt A.A., Lubberink M., Babce I., Walraven M., de Boer M.P., Greuter H.N., Hendrikse N.H., Eriksson J., Windborst A.D., Postmus P.E., Verbeul H.M., Serné E.H., Lammertsma A.A., Smit E.F. Rapid decrease in delivery of chemotherapy to tumors after anti-VEGF therapy: implications for scheduling of anti-angiogenic drugs. *Cancer Cell*. 2012 Jan 17; 21(1): 82-91. doi: 10.1016/j.ccr.2011.11.023.

71. Zhou F., Hu J., Shao J.-H., Zou S.-B., Shen S.-L., Luo Z.-Q. Metronomic chemotherapy in combination with antiangiogenic treatment induces mosaic vascular reduction and tumor growth inhibition in hepatocellular carcinoma xenografts. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2012 Nov; 138(11): 1879-90. doi: 10.1007/s00432-012-1270-7.
72. Willett C.G., Boucher Y., di Tomaso E., Duda D.G., Munn L.L., Tong R.T., Chung D.C., Sabani D.V., Kalva S.P., Kozin S.V., Mino M., Coben K.S., Scadden D.T., Hartford A.C., Fischman A.J., Clark J.W., Ryan D.P., Zhu A.X., Blaszkowsky L.S., Chen H.X., Shellito P.C., Lauwers G.Y., Jain R.K. Direct evidence that the VEGF-specific antibody bevacizumab has antivasculature effects in human rectal cancer. *Nat Med.* 2004 Feb; 10(2): 145-7. doi: 10.1038/nm988.
73. Hernandez-Agudo E., Mondejar T., Soto-Montenegro M.L., Megias D., Mouron S., Sanchez J., Hidalgo M., Lopez-Casas P.P., Mulero F., Desco M. Monitoring vascular normalization induced by antiangiogenic treatment with F-fluoromisonidazole-PET. *Mol Oncol.* 2016 May; 10(5): 704-18. doi: 10.1016/j.molonc.2015.12.011.
74. Chung A.S., Kowanetz M., Wu X., Zhuang G., Ngu H., Finkle D., Komuves L., Peale F., Ferrara N. Differential drug class-specific metastatic effects following treatment with a panel of angiogenesis inhibitors. *J Pathol.* 2012 Aug; 227(4): 404-16. doi: 10.1002/path.4052.
75. Huang Y., Yuan J., Rigbi E., Kamoun W.S., Ancukiewicz M., Nezivar J., Santosuosso M., Martin J.D., Martin M.R., Vianello F., Leblanc P., Munn L.L., Huang P., Duda D.G., Fukumura D., Jain R.K., Poznansky M.C. Vascular normalizing doses of antiangiogenic treatment reprogram the immunosuppressive tumor microenvironment and enhance immunotherapy. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2012 Oct 23; 109(43): 17561-6. doi: 10.1073/pnas.1215397109.
76. Akbulut H., Ocal M., Sonugur F.G., Abgarmis A., Bababan Cansu, Akay B. The trough levels of bevacizumab significantly affect the outcome of the treatment in patients with metastatic colorectal cancer: A Turkish Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 2018; 36(suppl): abstr. e15553. doi: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.e15553.
77. Iwamoto S., Takahashi T., Tamagawa H., Nakamura M., Munemoto Y., Kato T., Hata T., Denda T., Morita Y., Inukai M., Kunieda K., Nagata N., Kurachi K., Ina K., Ooshiro M., Shimoyama T., Baba H., Oba K., Sakamoto J., Mishima H. FOLFIRI plus bevacizumab as second-line therapy in patients with metastatic colorectal cancer after first-line bevacizumab plus oxaliplatin-based therapy: the randomized phase III EAGLE study. 2015 Jul; 26(7): 1427-33. doi: 10.1093/annonc/mdv197.
78. Hobbs S.K., Monsky W.L., Yuan F., Roberts W.G., Griffith L., Torchilin V.P., Jain R.K. Regulation of transport pathways in tumor vessels: role of tumor type and microenvironment. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1998 Apr 14; 95(8): 4607-12.
79. Heskamp S., Boerman O.C., Molkenboer-Kuenen J.D.M., Oyen W.J.G., van der Graaf W.T.A., van Laarhoven H.W.M. Bevacizumab reduces tumor targeting of anti-epidermal growth factor and anti-insulin-like growth factor 1 receptor antibodies. *Int J Cancer.* 2013 Jul 15; 133(2): 307-14. doi: 10.1002/ijc.28046.
80. Pastuskovas C.V., Mundo E.E., Williams S.P., Nayak T.K., Ho J., Ulufatu S., Clark S., Ross S., Cheng E., Parsons-Repton K., Cain G., Van Hoy M., Majidy N., Bbeddab S., dela Cruz Chub J., Kozak K.R., Lewin-Kob N., Nauka P., Bumbaca D., Sliwowski M., Tibbitts J., Theil F.P., Fielder P.J., Khawli L.A., Boswell C.A. Effects of anti-VEGF on pharmacokinetics, biodistribution, and tumor penetration of trastuzumab in a preclinical breast cancer model. *Mol Cancer Ther.* 2012 Mar; 11(3): 752-62. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-11-0742-T.
81. Liebler D.C., Guengerich F.P. Elucidating mechanisms of drug induced toxicity. *Nat Rev Drug Discov.* 2005 May; 4(5): 410-20. doi: 10.1038/nrd1720.
82. Motzer R.J., Michaelson M.D., Redman B.G., Hudes G.R., Wilding G., Figlin R.A., Ginsberg M.S., Kim S.T., Baum C.M., DePrimo S.E., Li J.Z., Bello C.L., Theuer C.P., George D.J., Rini B.I. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2006 Jan 1; 24(1): 16-2. doi: 10.1200/JCO.2005.02.2574.
83. Allegra C.J., Yothers G., O'Connell M.J., Sharif S., Petrelli N.J., Colangelo L.H., Atkins J.N., Seay T.E., Febrenbacher L., Goldberg R.M., O'Reilly S., Chu L., Azar C.A., Lopa S., Wolmark N. Phase III trial assessing bevacizumab in stages II and III carcinoma of the colon: results of NSABP protocol C-08. *J Clin Oncol.* 2011 Jan 1; 29(1): 11-6. doi: 10.1200/JCO.2010.30.0855.
84. De Gramont A., Van Cutsem E., Tabernero J., Moore M.J., Cunningham D., Rivera F., Im S., Makrutzki M., Shang A., Hoff P.M. AVANT: Results from a randomized three-arm multinational phase III study to investigate bevacizumab with either XELOX or FOLFOX4 versus FOLFOX4 alone as adjuvant treatment for colon cancer. *J Clin Oncol.* 2011; 29(suppl 4): abstr. 358. doi: 10.1200/jco.2011.29.4_suppl.362.
85. Kerr R.S., Love S., Segelov E., Johnstone E., Falcon B., Hewett P., Weaver A., Church D., Scudder C., Pearson S., Julier P., Pezzella F., Tomlinson I., Domingo E., Kerr D.J. Adjuvant capecitabine plus bevacizumab versus capecitabine alone in patients with colorectal cancer (QUASAR 2): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016 Nov; 17(11): 1543-1557. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30172-3.
86. Ursem C., Van Loon K., Venook A. Adjuvant Therapy Trials. *Cancer J.* 2016 May-Jun; 22(3): 196-198. doi: 10.1097/PPO.0000000000000188.
87. Wakelee H.A., Dahlberg S.E., Keller S.M., Tester W.J., Gandara D.R., Graziano S.L., Adjei A.A., Leigh N.B., Aisner S.C., Rothman J.M., Patel J.D., Sborov M.D., McDermott S.R., Perez-Soler R., Traynor A.M., Butts C., Evans T., Shafiqat A., Chapman A.E., Kasbari S.S., Horn L., Ramalingam S.S., Schiller J.H.; ECOG-ACRIN. Adjuvant chemotherapy with or without bevacizumab in patients with resected non-small-cell lung cancer (E1505): an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017 Dec; 18(12): 1610-1623. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30691-5.
88. Miller K.D., O'Neill A., Gradisar W., Hobday T.J., Goldstein L.J., Mayer I.A., Bloom S., Brufsky A.M., Tevaarwerk A.J., Sparano J.A., Le-Lindquist N.A., Hendricks C.B., Northfelt D.W., Dang C.T., Sledge G.W. Jr. Double-blind phase III trial of adjuvant chemotherapy with and without bevacizumab in patients with lymph node-positive and high-risk lymph

node-negative breast cancer (E5103). *J Clin Oncol.* 2018 Jul 24; JCO2018792028. doi: 10.1200/JCO.2018.79.2028. [Epub ahead of print].

89. Corrie P.G., Marshall A., Nathan P.D., Lorigan P., Gore M., Tabir S., Faust G., Kelly C.G., Marples M., Danson S.J., Marshall E., Houston S.J., Board R.E., Waterston A.M., Nobes J.P., Harries M., Kumar S., Goodman A., Dalgleish A., Martin-Clavijo A., Westwell S., Casasola R., Chao D., Maraveyas A., Patel P.M., Ottensmeier C.H., Farrugia D., Humphreys A., Eccles B., Young G., Barker E.O., Harman C., Weiss M., Myers K.A., Chhabra A., Rodwell S.H., Dunn J.A., Middleton M.R.; AVAST-M Investigators. Adjuvant bevacizumab for melanoma patients at high risk of recurrence: survival analysis of the AVAST-M trial. *Ann Oncol.* 2018 Aug 1; 29(8): 1843-1852. doi: 10.1093/annonc/mdy229.

90. Ives N.J., Suci S., Eggermont A.M.M., Kirkwood J., Lorigan P., Markovic S.N., Garbe C., Wheatley K.; International Melanoma Meta-Analysis Collaborative Group (IMMCG). Adjuvant interferon- α for the treatment of high-risk melanoma: an individual patient data meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2017 Sep; 82: 171-183. doi: 10.1016/j.ejca.2017.06.006.

91. Motzer R.J., Ravaud A., Patard J.J., Pandha H.S., George D.J., Patel A., Chang Y.H., Escudier B., Donskov F., Magheli A., Carteni G., Laguerre B., Tomczak P., Breza J., Gerletti P., Lechuga M., Lin X., Casey M., Serfass L., Pantuck A.J., Staehler M. Adjuvant sunitinib for high-risk renal cell carcinoma after Nephrectomy: subgroup analyses and updated overall survival result. *Eur Urol.* 2018 Jan; 73(1): 62-68. doi: 10.1016/j.eururo.2017.09.008.

92. Karakiewicz P.I., Zaffuto E., Kapoor A., Basappa N.S., Bjarnason G.A., Blais N., Breau R.H., Canil C., Drachenberg D., Hotte S.J., Jeldres C., Jewett M.A.S., Kassouf W., Kollmannsberger C., Lavallée L.T., Maloni R., Patenaude F., Pouliot F., Reaume M.N., Sabbagh R., Shayegan B., So A., Soulières D., Tanguay S., Wood L., Bandini M. Kidney Cancer Research Network of Canada consensus statement on the role of adjuvant therapy after nephrectomy for high-risk, non-metastatic renal cell carcinoma: A comprehensive analysis of the literature and meta-analysis of randomized controlled trials. *Can Urol Assoc J.* 2018 Jun; 12(6): 173-180. doi: 10.5489/cuaj.5187.

93. Fedyanin M.Y., Tryakin A.A., Pokataev I.A., Tyulyandin S.A. Meta-analysis of clinical trials on concordance of mutational status of primary tumour and distant metastases of colorectal cancer. *Colorectal Oncology.* 2017; 7(1): 27-41. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/2220-3478-2017-7-1-27-41>.

94. Padera T.P., Kuo A.H., Hoshida T., Liao S., Lobo J., Kozak K.R., Fukumura D., Jain R.K. Differential response of primary tumor versus lymphatic metastasis to VEGFR-2 and VEGFR-3 kinase inhibitors cediranib and vandetanib. *Mol Cancer Ther.* 2008 Aug; 7(8): 2272-9. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-08-0182.

95. Jeong H.S., Jones D., Liao S., Wattson D.A., Cui C.H., Duda D.G., Willett C.G., Jain R.K., Padera T.P. Investigation of the lack of angiogenesis in the formation of lymph node metastases. *J Natl Cancer Inst.* 2015 Jun 10; 107(9): pii: djv155. doi: 10.1093/jnci/djv155.

96. Zunder S.M., van Pelt G.W., Gelderblom H.J., Mancao C., Putter H., Tollenaar R.A., Mesker W.E. Predictive potential of tumour-stromal ratio on benefit from adjuvant bevacizumab in high-risk stage II and stage III colon cancer. *Br J Cancer.* 2018 May 14. doi: 10.1038/s41416-018-0083-0. [Epub ahead of print].

97. Smith N.R., Baker D., Farren M., Pommier A., Swann R., Wang X., Mistry S., McDaid K., Kendrew J., Womack C., Wedge S.R., Barry S.T. Tumour stromal architecture can define the intrinsic tumour response to VEGF-targeted therapy. *Clin. Cancer Res.* 2013 Dec 15; 19(24): 6943-56. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-1637.

98. Lambrechts D., Lenz H.J., de Haas S., Carmeliet P., Scherer S.J. Markers of response for the antiangiogenic agent bevacizumab. *J Clin Oncol.* 2013 Mar 20; 31(9): 1219-30. doi: 10.1200/JCO.2012.46.2762.

99. Chen Y., Huang Y., Reiberger T., Duyverman A.M., Huang P., Samuel R., Hiddingh L., Roberge S., Koppel C., Lauwers G.Y., Zhu A.X., Jain R.K., Duda D.G. Differential effects of sorafenib on liver versus tumor fibrosis mediated by SDF1 α /CXCR4 axis and Gr-1 $^{+}$ myeloid cell infiltration in mice. *Hepatology.* 2014 Apr; 59(4): 1435-47. doi: 10.1002/hep.26790.

100. Webland M., Bauer J., Magnusson N.E., Infanger M., Grimm D. Biomarkers for anti-angiogenic therapy in cancer. *Int J Mol Sci.* 2013 May; 14(5): 9338-9364. doi:10.3390/ijms14059338.

101. Djokovic D., Trindade A., Gigante J., Pinho M., Harris A.L., Duarte A. Incomplete Dll4/Notch signaling inhibition promotes functional angiogenesis supporting the growth of skin papillomas. *BMC Cancer.* 2015 Aug 28; 15: 608. doi: 10.1186/s12885-015-1605-2.

102. Gerald D., Chintharlapalli S., Augustin H.G., Benjamin L.E. Angiopoietin-2: an attractive target for improved antiangiogenic tumor therapy. *Cancer Res.* 2013 Mar 15; 73(6): 1649-57. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-12-4697.

103. Shi S., Chen L., Huang G. Antiangiogenic therapy improves the antitumor effect of adoptive cell immunotherapy by normalizing tumor vasculature. *Med Oncol.* 2013 Dec; 30(4): 698. doi: 10.1007/s12032-013-0698-1.

104. Socinski M.A., Jotte R.M., Cappuzzo F., Orlandi F.J., Stroyakovskiy D., Nogami N., Rodriguez-Abreu D., Moro-Sibilot D., Thomas C.A., Barlesi F., Finley G.G., Kelsch C., Lee A., Coleman S., Shen Y., Kowanetz M., Lopez-Chavez A., Sandler A., Reck M. Overall survival (OS) analysis of IMpower150, a randomized Ph 3 study of atezolizumab (atezo) + chemotherapy (chemo) \pm bevacizumab (bev) vs chemo + bev in 1L nonsquamous (NSQ) NSCLC. *J Clin Oncol.* 2018; 36(suppl): abstr. 9002.

105. Motzer R.J., Powles T., Atkins M.B., Escudier B., McDermott D.F., Suarez C., Bracarda S., Stadler W.M., Donskov F., Lee J.-L., Hawkins R.E., Ravaud A., Alekseev B.Y., Staehler M.D., Uemura M., Donaldson F., Li S., Huseni M.A., Schiff C., Rini B.I. IM motion151: a randomized phase III study of atezolizumab plus bevacizumab vs sunitinib in untreated metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *J Clin Oncol.* 2018; 36(suppl): abstr. 578.

106. Chowdhury S., McDermott D.F., Voss M.H., Hawkins R.E., Aimone P., Voi M., Isabelle N., Wu Y., Infante J.R. A phase I/II study to assess the safety and efficacy of pazopanib (PAZ) and pembrolizumab (PEM) in patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (aRCC). *J Clin Oncol.* 2017; 35(15 suppl): 4506.