

МЕСТО АНТИАНГИОГЕННОЙ ТЕРАПИИ И ВОЗМОЖНЫЕ ПРЕДИКТОРЫ ОТВЕТА У ПАЦИЕНТОК С РЕЦИДИВИРУЮЩИМ РАКОМ ЯИЧНИКОВ

**Владими́рова Л. Ю. ORCID ID 0000-0002-4822-5044,
Сагакья́нц А. Б. ORCID ID 0000-0003-0874-5261,
Альки́на А. К. ORCID ID 0000-0002-2724-4000,
Дже́нкова Е. А. ORCID ID 0000-0002-3561-098X,
Тепля́кова М. А. ORCID ID 0000-0002-1957-4931,
Калаба́нова Е. А. ORCID ID 0000-0003-0158-3757,
Удале́нкова И. А. ORCID ID 0000-0003-0075-6935**

*Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Ростов-на-Дону, Российская Федерация, e-mail: alkinann@yandex.ru*

На сегодняшний день наблюдается неуклонный рост заболеваемости раком яичников. Для лечения данной патологии активно применяется хирургическое вмешательство и противоопухолевая лекарственная терапия, однако, несмотря на совершенствование методов лечения, 5-летняя выживаемость составляет 30–40 %. Целью работы стал анализ современных данных для поиска новых предикторов ответа на антиангиогенную терапию при рецидиве рака яичников. Поиск литературы был проведен на базах данных Scopus, The Lancet, eLIBRARY, The Cochrane Database с 2003 по 2025 г. по критериям включения было отобрано 49 публикаций. Женщины с рецидивом рака яичников, безусловно, остаются наиболее уязвимой когортой пациентов, так как даже при применении новых методов лечения данные о выживаемости без прогрессирования остаются неутешительными. Важным аспектом является проблема резистентности таких пациенток к препаратам платины. В связи с чем в первой линии пациенты получают химиотерапию в зависимости от платиночувствительности в комбинации с бевацизумабом. В ходе анализа выявлены некоторые параметры иммунного статуса при применении анти-VEGF препаратов, которые могут служить предикторами ответа на противоопухолевую лекарственную терапию при рецидивирующем раке яичников. Дальнейшие исследования в данной области могут выявить новые маркеры, свидетельствующие об эффективности терапии и выбора персонализированного подхода для каждого пациента.

Ключевые слова: рак яичников, бевацизумаб, ангиогенез, платиночувствительный/платинорезистентный рецидив, микроокружение опухоли, иммунная система.

THE PLACE OF ANTIANGIOGENIC THERAPY AND POSSIBLE PREDICTORS OF RESPONSE IN PATIENTS WITH RECURRENT OVARIAN CANCER

**Vladimirova L. Yu. ORCID ID 0000-0002-4822-5044,
Sagakyants A. B. ORCID ID 0000-0003-0874-5261,
Alkina A. K. ORCID ID 0000-0002-2724-4000,
Dzhenkova E. A. ORCID ID 0000-0002-3561-098X,
Teplyakova M. A. ORCID ID 0000-0002-1957-4931,
Kalabanova E. A. ORCID ID 0000-0003-0158-3757,
Udalenkova I. A. ORCID ID 0000-0003-0075-6935**

Federal State Budgetary Institution “National Research Center of Oncology” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russian Federation, e-mail: alkinann@yandex.ru

Ovarian cancer incidence is steadily increasing. Surgery and antitumor drug therapy are widely used to treat this pathology; however, despite improvements in treatment methods, the 5-year survival rate remains 30–40 %. The aim of this study was to analyze current data to identify new predictors of response to antiangiogenic therapy in recurrent ovarian cancer. A literature search was conducted using Scopus, The Lancet, eLIBRARY, and The Cochrane Database from 2003 to 2025. Forty nine publications were selected based on the inclusion criteria. Recurrent ovarian cancer undoubtedly remains the most vulnerable cohort of patients, as even with the use of new treatments, progression-free survival data remain disappointing. A key aspect is the problem of platinum-resistant tumors in these patients. Therefore, in the first line, patients receive chemotherapy, depending

on platinum sensitivity, in combination with bevacizumab. The analysis identified several immune status parameters associated with the use of anti-VEGF drugs that may serve as predictors of response to antitumor drug therapy in recurrent ovarian cancer. Further research in this area may identify new markers that indicate treatment effectiveness and guide the selection of a personalized approach for each patient.

Keywords: ovarian cancer, bevacizumab, angiogenesis, platinum-sensitive/platinum-resistant recurrence, tumor microenvironment, immune system.

Введение

В настоящее время в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями у женщин в мире рак яичников (РЯ) занимает лидирующую позицию. По данным ВОЗ, в 2022 г. заболеваемость РЯ превысила 324 тыс. пациентов, а смертность – 207 тыс. пациентов [1]. Ряд авторов сообщает, что в России зарегистрирован неуклонный рост заболеваемости РЯ с 70,4 до 84,1 случаев на 100 тыс. чел. (2014–2024 гг.). Злокачественные новообразования данной локализации характеризуются агрессивным течением и низкой 5-летней выживаемостью, ранним появлением рецидива или развитием химиорезистентности, в связи с чем возможности лекарственного лечения весьма ограничены [2, 3].

На сегодняшний день стандартом лечения РЯ является оперативное вмешательство с полной циторедукцией и проведением химиотерапии до или после хирургии [4–6]. Лекарственное лечение играет также важнейшую роль в терапии рецидивирующих форм РЯ. Ранняя диагностика и раннее начало лечения РЯ на I–II стадиях позволяют увеличить продолжительность жизни. Однако в большинстве случаев РЯ диагностируется на III–IV стадиях, и, несмотря на то, что пациентки чаще всего имеют хороший ответ на проведенное лечение в стандартном объеме, частота возникновения рецидива заболевания остается на высоком уровне [7].

Традиционно в зависимости от чувствительности опухолей яичников к препаратам платины выделяют следующие виды рецидивов: платиночувствительный, платинорефрактерный, платинорезистентный [8]. Текущая классификация основывается на продолжительности бесплатинового интервала, если он составляет менее 6 месяцев, то следует остановить выбор на монокимиотерапии без включения препаратов платины. Платинорефрактерный рецидив, как правило, возникает во время 1 линии платиносодержащей терапии или в течение месяца после ее завершения [9]. Резистентность к платине, как правило, демонстрирует худший прогноз и невысокие показатели общей выживаемости, в связи с чем для улучшения терапевтических стратегий необходим поиск новых предикторов эффективности лечения рецидивирующего РЯ. Интересным аспектом лечения рецидива РЯ является возможность повторения режимов ХТ уже проводившихся ранее – такая клиническая ситуация возможна при платиночувствительном рецидиве.

На сегодняшний день возможно применение таргетной терапии бевацизумабом у пациенток с платиночувствительным и платинорезистентным рецидивом РЯ. По данным двух

клинических исследований третьей фазы (OCEANS и AURELIA) была доказана эффективность добавления бевацизумаба к химиотерапии в первой линии лечения у пациенток с рецидивирующим РЯ. Также важную роль как в поддерживающей терапии, так и терапии первой линии BRCA ассоциированного РЯ играют PARP-ингибиторы (олапариб, нирапариб, рукапариб). На основе исследования III фазы SOLO-1 FDA был одобрен первый препарат для BRCA-мутированного прогрессирующего РЯ – олапариб, снизивший прогрессирование заболевания на 70 % [10]. Также исследование III фазы PAOLA-1 показало преимущество комбинации олапариб + бевацизумаб у пациенток с серозным или эндометриоидным подтипом высокой степени злокачественности [11]. Так, PARP-ингибиторы заняли прочное место в лечении наследственного РЯ.

При выборе тактики лечения в первую очередь необходимо учитывать ECOG статус пациента, эффективность предшествующей платиносодержащей ХТ, наличие или отсутствие мутации в генах BRCA1/2. В связи с высокой частотой встречаемости опухолей данной локализации, агрессивным течением, частым рецидивированием необходимо подходить к лечению данной группы больных мультидисциплинарной командой, что позволяет находить оптимальные пути лечения индивидуально для каждой пациентки, с учетом особенностей канцерогенеза, клинического течения РЯ и других факторов. В связи с вышеизложенным необходим поиск новых маркеров ответа на лечение для персонализации терапии и улучшения ее результатов.

Цель исследования – анализ современных данных для поиска новых предикторов ответа на антиангиогенную терапию при рецидиве рака яичников.

Материал и методы исследования

В соответствии с выбранной тематикой в первую очередь был проведен поиск и анализ публикаций базы данных PubMed Database с 2000 по 2025 г. с помощью ключевых слов и логического оператора SQL – ovarian cancer and bevacizumab. Затем был выполнен дополнительный поиск релевантных публикаций на информационных платформах Scopus, The Lancet, eLIBRARY, The Cochrane Database с расширением набора ключевых слов angiogenesis, platinum-resistant recurrence, platinum-sensitive recurrence, tumor microenvironment, VEGF. Для анализа результатов клинических исследований был использован ресурс Clinicaltrials.gov. Всего в обзор включено 49 литературных источников (отечественные и зарубежные систематические обзоры, метаанализы, оригинальные исследования), в которых описаны различные аспекты терапии рецидивирующего РЯ, а также влияние опухолевого микроокружения на процесс канцерогенеза.

Результаты исследования и их обсуждение

Роль VEGF в канцерогенезе опухолей яичников

Для роста и метастазирования опухолей яичников крайне важно формирование новых кровеносных сосудов. Феномен «ангиогенного переключения» характерен для опухолей различной локализации, и его активация стимулирует пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток, тем самым вызывая формирование новых кровеносных сосудов в процессе канцерогенеза [12]. Ангиогенезу способствует постоянное высвобождение проангиогенных факторов опухолевыми и стромальными клетками [13, 14].

В образовании сосудистой сети опухоли важную роль играют различные молекулярные медиаторы, однако фактор роста эндотелия сосудов (VEGF-A, также известный как просто VEGF) на сегодняшний день является наиболее хорошо изученным и используемым в терапии рака [15]. VEGF представляет собой белковую сигнальную молекулу, воздействующую на эндотелиальные клетки, которая тем самым способствует развитию ангиогенеза.

У человека семейство VEGF состоит из нескольких представителей: VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E, VEGF-F, PlGF [16]. Наиболее известным является VEGF-A, он вызывает пролиферацию клеток, ингибирует апоптоз, повышает проницаемость сосудов, способствует вазодилатации [17]. В статье О. И. Кит и соавт. (2017) исследуется динамика факторов роста (VEGF, FGF-21) при раке яичников. Установлено, что концентрация VEGF-A и FGF-21 в сыворотке и асцитической жидкости повышается при прогрессировании заболевания [18].

VEGF экспрессируется в ответ на гипоксию не только эндотелиальными клетками, но и другими, такими как опухолевые клетки, макрофаги, тромбоциты, кератиноциты, мезангиальные клетки почек, активированные Т-клетки, лейкоциты, дендритные клетки, клетки пигментного эпителия сетчатки, клетки Мюллера в сетчатке, астроциты, остеобласты, бронхиальные и альвеолярные эпителиальные клетки, перициты. Совсем недавно было обнаружено, что VEGF экспрессируется в миофибробластах, в связи с чем влияние на ангиогенез в опухолевой ткани через сигнальный путь VEGF является перспективным направлением лекарственного лечения [19–21].

Помимо медиаторов воспаления и иммунного микроокружения опухоли одним из ключевых факторов роста злокачественных новообразований является собственный ангиогенез, в процессе которого VEGF индуцирует миграцию гемангиобластов и их дифференциацию в эндотелиальные клетки [22, 23]. VEGF также способствуют появлению пространства между эндотелиальными клетками капилляров и венул, изменяя конфигурацию белков в межклеточных контактах (окклюдина, VE-кадгерина/ β -катенина), тем самым повышая проницаемость сосудов и способствуя миграции эндотелиальных клеток, сосудистой экстравазации и процессам метастазирования [24]. Формирование новых сосудов, безусловно, сложный процесс, происходящий под влиянием как проангиогенных факторов, так и

ингибиторов ангиогенеза [16, 25, 26], интенсивность его закономерно меняется на различных этапах развития опухоли, отражая изменение биологических свойств раковых клеток. Учитывая особенности ангиогенеза в ходе развития опухоли, логичной была разработка новых терапевтических подходов для ингибирования роста сосудов на ранних этапах формирования РЯ.

Место антиангиогенной терапии

в противоопухолевом лекарственном лечении рака яичников

В 1971 г. впервые Фолкманом была выдвинута теория о том, что создание антиангиогенной терапии может занять важное место в лечении опухолей: она могла бы способствовать разрушению существующих сосудов опухоли, а также замедлить или предотвратить образование новых. Таким образом, влияние на сосудистую сеть снизило бы поступление питательных веществ и кислорода к опухолевым тканям [27, 28]. Спустя десятилетия после заявления Фолкмана, в 2004 г. FDA был одобрен антиангиогенный препарат первого поколения, бевацизумаб, для лечения метастатического колоректального рака, и с этого времени он применяется для лечения онкологической патологии различных локализаций, в том числе и при РЯ [29]. В течение последних 20 лет лекарственная терапия на основе препаратов платины и таксанов была предпочтительным режимом как в неоадьювантной, так и адьювантной химиотерапии [30–32].

Бевацизумаб представляет собой рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело, селективно связывающееся с биологически активным фактором роста эндотелия сосудов (VEGF-A), и нейтрализует его, тем самым предотвращая активацию рецептора VEGF на клетках-мишенях. Антиангиогенная терапия блокирует ангиогенез опухоли и тем самым меняет ее микроокружение, способствуя увеличению количества лимфоцитов, инфильтрирующих опухоль, одновременно повышая их функциональную, противоопухолевую активность [33].

В 2018 г. компания Genentech, Inc. объявила, что FDA одобрен первый препарат из группы анти-VEGF ингибиторов, бевацизумаб, в сочетании с химиотерапией применяющийся в первой линии и поддерживающей терапии для женщин с впервые выявленным РЯ [9, 34]. До одобрения олапариба в 2020 г. бевацизумаб оставался единственным молекулярно-таргетным препаратом для лечения РЯ. Введение бевацизумаба в клиническую практику было основано на протоколе рандомизированного, многоцентрового клинического исследования III фазы GOG 0218, в котором была достигнута основная конечная точка – выживаемость без прогрессирования (ВБП) [35].

В GOG-0218 были включены пациенты с III или IV стадией эпителиального рака яичников после хирургического лечения, рандомизированные на три группы: стандартная

адьювантная химиотерапия, включающая таксаны и препараты платины + плацебо (контрольная группа); + бевацизумаб в 2–6 курсах и поддерживающая терапия плацебо; + бевацизумаб в 2–6 курсах и поддерживающая терапия бевацизумабом [34]. Медиана наблюдения составила 17,4 мес., в сравнении с контрольной группой, у пациентов, получавших бевацизумаб в качестве начальной терапии, наблюдалось статистически незначимое увеличение ВВП на 1 мес. При анализе ВВП с учетом прогрессирования заболевания по данным рентгенологического обследования медиана составила 18,2 мес. по сравнению с 12 мес. для контрольной группы. У пациентов с IV стадией заболевания, получавших поддерживающую терапию бевацизумабом, ОВ составила 42,8 мес. по сравнению с контрольной группой на IV стадии (32,6 мес.), что доказывает эффективность добавления бевацизумаба к стандартной химиотерапии [35].

Безусловно, большой вклад в клиническую практику внесло исследование III фазы – ICON-7, в которое в отличие от GOG-0218 включались пациентки на более ранних стадиях, но находившиеся в группе высокого риска. 1528 женщин были рандомизированы в две группы: 6 курсов стандартной ХТ, а во второй группе со 2-го по 6-й курсы был добавлен бевацизумаб + поддерживающая терапия в объеме 18 введений [36]. При медиане наблюдения в 19,4 месяца ВВП составила на 2 месяца больше в группе бевацизумаба по сравнению с контрольной группой (19,0 против 17,3 мес.). Это можно объяснить тем, что микроскопические опухолевые клетки размерами до 1–2 мм менее активны в процессах ангиогенеза, так как продуцируют меньше VEGF-A.

Показано, что внедрение в клиническую практику анти-VEGF ингибиторов и их применение вместе с химиотерапией при РЯ синергично воздействуют на ангиогенез – паклитаксел ингибирует пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток, а карбоплатин увеличивает экспрессию VEGF в опухолевом микроокружении, тем самым усиливая эффект бевацизумаба [37, 38].

На сегодняшний день бевацизумаб одобрен для лечения платиночувствительного и платинорезистентного рецидива РЯ. По данным двух клинических исследований третьей фазы (OCEANS и AURELIA) была доказана эффективность добавления бевацизумаба к химиотерапии в первой линии лечения у пациенток с рецидивирующим РЯ. OCEANS – рандомизированное исследование III фазы, в котором проводили оценку эффективности режимов противоопухолевого лекарственного лечения при платиночувствительном рецидиве РЯ. В исследовании было доказано снижение риска прогрессирования вдвое в группе с бевацизумабом против плацебо, также были получены статистически значимые показатели ВВП [39].

С точки зрения клинического течения наиболее неблагоприятной формой является платинорезистентный рецидив РЯ. При анализе результатов рандомизированного исследования III фазы AURELIA видно, что в группе пациенток, получающих монокимиотерапию + бевацизумаб, ВВП составила 6,7 мес. (95 % ДИ 5,7–7,9), против монокимиотерапии – 3,4 мес. (95 % ДИ 2,2–3,7) [40].

На сегодняшний день добавление бевацизумаба у пациенток с рецидивом РЯ является «золотым стандартом», входящим как в отечественные клинические рекомендации (АОР, RUSSCO), так и в зарубежные (NCCN, ESMO, ASCO). Однако, несмотря на стандарты, поиск предикторов ответа на антиангиогенную терапию крайне важен для создания портрета пациента и персонализации получаемого лечения.

Влияние антиангиогенной терапии на опухолевое микроокружение

Для понимания процессов развития и прогрессирования РЯ необходимо изучение состава и механизмов функционирования опухолевого микроокружения. Координированная работа гуморального (цитокины, хемокины, белки и медиаторы воспаления) и клеточного иммунитета обеспечивают местную иммуносупрессию, способствуя тем самым процессам роста и метастазирования опухолевых клеток.

Важно отметить, что Т-клетки CD4 и CD8 играют решающую роль в активации противоопухолевого иммунитета. Цитотоксическая активность лимфоцитов CD8 проявляется в устранении опухолевой клетки, в то время как CD4 Т-лимфоциты способствуют активации цитотоксических Т-клеток, высвобождая ряд цитокинов [41]. В некоторых работах рассматривается влияние VEGF на уровень экспрессии PD-1 во внутриопухолевых CD8+ Т-клетках. Таким образом, исследователи предполагают, что использование антиVEGF-А препаратов вместе с антиPD-1 препаратами может усилить противоопухолевый эффект у пациентов с высокой экспрессией VEGF по сравнению с пациентами, проходящими монотерапию [42]. Однако использование данной комбинации при РЯ не изучено, поэтому в связи с появлением новых лекарственных препаратов и различных подходов к лечению остается открытым вопрос выбора наиболее эффективной терапии больных РЯ.

Блокада VEGF антиангиогенными препаратами и применение иммунотерапии, направленной на опухолевые клетки, секретирующие гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF), напрямую связаны с внутриопухолевым уменьшением Tregs и увеличением эффекторных Т-клеток [43].

По данным литературы, при платинорезистентном рецидиве РЯ после трех линий химиотерапии при проведении интраперитонеального введения бевацизумаба доказано снижение концентрации в крови Treg, поддержание концентрации эффекторных Т-клеток в исследуемой группе [44].

По данным литературы, изучено микроокружение опухолевых клеток при РЯ резистентном к анти-VEGF терапии как в экспериментальной модели, так и в образцах опухолевой ткани у пациенток, прошедших оперативное лечение. N. Horikawa и соавт. (2020) в экспериментальной части своего исследования доказали, что резистентность к проведенной антиангиогенной терапии в ткани опухоли связана с развитием гипоксии, повышением уровня GM-CSF, из-за чего увеличиваются MDSC и уменьшаются CD8⁺, таким образом возникает иммуносупрессия. При исследовании клинических образцов авторы также выявили, что бевацизумаб индуцирует выработку GM-CSF и MDSC в ткани опухоли у резистентных пациенток [45]. Однако на системном уровне данные субпопуляции клеток и возможный цитокиновый профиль больных РЯ в условиях лекарственного лечения VEGF-ингибиторами остаются неизученными.

Особое место в возникновении и генерализации опухолевого процесса занимают медиаторы воспаления, хемокины и их рецепторы, продуцируемые опухолевыми клетками. Например, IL-8 играет роль в развитии метастатического поражения брюшной полости при РЯ [46]. Также было доказано, что высокий уровень экспрессии IL-6 достоверно является предиктором снижения выживаемости без прогрессирования при РЯ [47]. Существует предположение, что CCL5 – это протуморогенный хемокин, оказывающий влияние на развитие РЯ, однако его роль в этих процессах остается полностью неизученной [48]. Стоит отметить влияние IL-10 на процессы канцерогенеза у больных РЯ. Такие иммуносупрессивные факторы, как VEGF, IL-6, IL-10, простагландин E2 (PGE2), способствуют прогрессированию опухолевого процесса и ухудшают прогноз [49].

Антиангиогенные препараты заняли прочную позицию в клинических рекомендациях и расширяют свои возможности в новых клинических исследованиях в комбинации с другими лекарственными средствами. Все препараты данной группы являются моноклональными антителами (МКА) и могут вызывать активацию клеток иммунной системы. С. Napolitano и соавт. (2019) в своей работе обращают внимание, что пациенты с ответом на терапию бевацизумабом показали наиболее низкие уровни иммуносупрессивного цитокина IL-10, по сравнению с нереагирующими пациентами, что подтверждает влияние бевацизумаба на формирование противоопухолевого иммунного ответа [45]. А при анализе субпопуляций клеток CD4⁺, CD8⁺ и CD4⁺FOXP3⁺ (Treg) у пациенток, получающих бевацизумаб по поводу РЯ, было показано увеличение популяции CD8⁺ и уменьшение циркулирующих Treg с течением времени. Однако на основании этих предварительных данных невозможно однозначно сказать, как антиангиогенная терапия влияет на иммунную систему.

Заключение

Таким образом, можно подвести итог, что прогнозы рецидивирующего РЯ остаются неутешительными. Существующие опции лечения недостаточны для того, чтобы улучшить общую выживаемость данной когорты больных. На данный момент анти-VEGF терапия является наиболее перспективным направлением, подтвержденным исследованиями III фазы. Однако отдельные показатели иммунного статуса и их влияние на прогноз выживаемости и смертности у пациентов с рецидивом РЯ, получающих антиангиогенную терапию в первой линии лекарственного лечения, остаются полностью не исследованы.

Более того, многие механизмы, регулирующие противоопухолевый ответ иммунной системы пациенток при РЯ, полностью неизвестны. Также необходимо изучить его взаимосвязь с такими этапами канцерогенеза, как ангиогенез, что может дать возможность подбора наиболее эффективных схем терапии и улучшение результатов лечения. Дальнейшие исследования в этом направлении, безусловно, помогут найти новые предикторы ответа на лечение для персонализированного подхода к каждому пациенту.

Список литературы

1. Ferlay J., Ervik M., Lam F., Laversanne M., Colombet M., Mery L., Piñeros M., Znaor A., Soerjomataram I., Bray F. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer // Global Cancer Observatory: Cancer Today. 2024. URL: <https://gco.iarc.who.int/today> (дата обращения 02.03.2026).
2. Каприн А. Д., Старинский В. В., Шахзадова А. О. Состояние онкологической помощи населению России в 2024 году. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2025. ил. 275 с.
3. Torre L. A., Trabert B., DeSantis C. E., Miller K. D., Samimi G., Runowicz C. D., Gaudet M. M., Jemal A., Siegel R. L. Ovarian cancer statistics, 2018 // *CA Cancer J Clin.* 2018. Vol. 68. Is. 4. P. 284–296. DOI: 10.3322/caac.21456.
4. Havrilesky L. J., Yang J. C., Lee P. S., Secord A. A., Ehrisman J. A., Davidson B. et al. Patient preferences for attributes of primary surgical debulking versus neoadjuvant chemotherapy for treatment of newly diagnosed ovarian cancer // *Cancer.* 2019. Vol. 125. P. 4399–406. DOI: 10.1002/cncr.32447.
5. Coleridge S. L., Bryant A., Lyons T. J., Goodall R. J., Kehoe S., Morrison J. Chemotherapy versus surgery for initial treatment in advanced ovarian epithelial cancer // *Cochrane Database Syst Rev.* 2019. Vol. 10. CD005343. DOI: 10.1002/14651858.CD005343.pub4.

6. Wang P. H. Neoadjuvant chemotherapy before definite operative approach for women with advanced-stage epithelial ovarian cancer // *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2018. Vol. 57. P. 623–624. DOI: 10.1016/j.tjog.2018.08.001..
7. Armstrong D. K., Alvarez R. D., Bakkum-Gamez J. N., Barroilhet L., Behbakht K., Berchuck A. et al. Ovarian Cancer, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology // *J Natl Compr Canc Netw*. 2021. Vol. 19. Is. 2. P. 191–226. DOI: 10.6004/jnccn.2021.0007.
8. Armbruster S., Coleman R. L., Rauh-Hain J. A. Management and Treatment of Recurrent Epithelial Ovarian Cancer // *Hematol Oncol Clin North Am*. 2018. Vol. 32. Is. 6. P. 965–982. DOI: 10.1016/j.hoc.2018.07.005.
9. Покатаев И. А., Дудина И. А., Коломиец Л. А., Морхов К. Ю., Нечушкина В. М., Румянцев А. А., Тюляндин С. А., Урманчеева А. Ф., Хохлова С. В. Рак яичников, первичный рак брюшины и рак маточных труб. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1.2 // *Злокачественные опухоли*. 2024. Т. 14 (3s2). С. 82–101. DOI: 10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.2-02.
10. Colombo N., Moore K., Scambia G., Oaknin A., Friedlander M., Lisyanskaya A., Floquet A., Leary A., Sonke G. S., Gourley C., Banerjee S., Oza A., González-Martín A., Aghajanian C., Bradley W. H., Kim J. W., Mathews C., Liu J., Lowe E. S., Bloomfield R., DiSilvestro P. Tolerability of maintenance olaparib in newly diagnosed patients with advanced ovarian cancer and a BRCA mutation in the randomized phase III SOLO1 trial // *Gynecol Oncol*. 2021. Vol. 163. Is. 1. P. 41–49. DOI: 10.1016/j.ygyno.2021.07.016.
11. Moubarak M., Harter P., Ataseven B., Traut A., Welz J., Baert T., Heitz F. Re-treatment with PARPi in patients with recurrent epithelial ovarian cancer: A single institutional experience // *Gynecol Oncol*. 2022 Vol. 40. 100939. DOI: 10.1016/j.gore.2022.100939.
12. Donnem T., Reynolds A. R., Kuczyński E. A., Gatter K., Vermeulen P. B., Kerbel R. S., Harris A. L., Pezzella F. Non-Angiogenic Tumours and Their Influence on Cancer Biology // *Nat. Rev. Cancer*. 2018. Vol. 18. P. 323–336. DOI: 10.1038/nrc.2018.14.
13. Gacche R. N. Compensatory Angiogenesis and Tumor Refractoriness // *Oncogenesis*. 2015. Vol. 4. Is. 6. P. e153. DOI: 10.1038/oncsis.2015.14.
14. Nowak-Sliwinska P., Alitalo K., Allen E., Anisimov A., Aplin A. C., Auerbach R., Augustin H. G., Bates D. O., van Beijnum J. R., Bender R. H. F. et al. Consensus Guidelines for the Use and Interpretation of Angiogenesis Assays // *Angiogenesis*. 2018. Vol. 21. P. 425–532. DOI: 10.1007/s10456-018-9613-x.
15. Jeong M. S., Bae J. S., Jin H. K. Vascular endothelial growth factor improves the therapeutic effects of cyclodextrin in Niemann-Pick type C mice // *Anim Cells Syst (Seoul)*. 2019. Vol. 23. P. 346–354. DOI: 10.1080/19768354.2019.1651768.

16. Yamazaki Y., Morita T. Molecular and functional diversity of vascular endothelial growth factors // *Mol Divers.* 2006. Vol. 10. Is. 4. P. 515–527. DOI: 10.1007/s11030-006-9027-3.
17. Maryam N., Ahmed S. S., Alam R., Hanif M. U., Saleem M., Gul R. Role of serum VEGF-A biomarker for early diagnosis of ovarian cancer instead of CA-125 // *J Pak Med Assoc.* 2021. Vol. 71. Is. 9. P. 2192–2197. DOI: 10.47391/JPMA.05-688.
18. Кит О. И., Франциянц Е. М., Моисеенко Т. И., Вереникина Е. В., Черярина Н. Д., Козлова Л. С., Погорелова Ю. А., Розенко Л. Я. Тканевые факторы роста семейства VEGF в динамике развития рака яичников // *Российский онкологический журнал.* 2017. Т. 22 (3). С. 149–152. DOI: 10.18821/1028-9984-2017-22-3-149-152.
19. Rosen L. S. Clinical experience with angiogenesis signaling inhibitors: focus on vascular endothelial growth factor (VEGF) blockers // *Cancer Control.* 2002. Vol. 9. Is. 2 Suppl. P. 36–44. DOI: 10.1177/107327480200902S05.
20. Chelariu-Raicu A., Coleman R. L., Sood A. K. Anti-Angiogenesis Therapy in Ovarian Cancer: Which Patient is It Most Likely to Benefit? // *Oncology (Williston Park).* 2019. Vol. 33. Is. 7. P. 629378.
21. Takahashi H., Shibuya M. The vascular endothelial growth factor (VEGF)/VEGF receptor system and its role under physiological and pathological conditions // *Clin Sci (Lond).* 2005. Vol. 109. Is. 3. P. 227–241. DOI: 10.1042/CS20040370.
22. Melincovici C. S., Boşca A. B., Şuşman S., Mărginean M., Mişu C., Istrate M., Moldovan I. M., Roman A. L., Mişu C. M. Vascular endothelial growth factor (VEGF) - key factor in normal and pathological angiogenesis // *Rom J. Morphol Embryol.* 2018. Vol. 59. Is. 2. P. 455–467. PMID: 30173249.
23. Brown J. M. Vasculogenesis: A Crucial Player in the Resistance of Solid Tumours to Radiotherapy // *Br. J. Radiol.* 2014. Vol. 87. P. 20130686. DOI: 10.1259/bjr.20130686.
24. Zhang D., Huang J., Sun Y., Guo Q. Long-Term Progression-Free Survival of Apatinib Monotherapy for Relapsed Ovarian Cancer: A Case Report and Literature Review // *Oncol. Targets Ther.* 2019. Vol. 12. P. 3635–3644. DOI: 10.2147/OTT.S198946.
25. Viallard C., Larrivée B. Tumor angiogenesis and vascular normalization: alternative therapeutic targets // *Angiogenesis.* 2017. Vol. 20. P. 409–426. DOI: 10.1007/s10456-017-9562-9.
26. Tjwa M., Luttun A., Autiero M., Carmeliet P. VEGF and PlGF: two pleiotropic growth factors with distinct roles in development and homeostasis // *Cell Tissue Res.* 2003. Vol. 314. Is. 1. P. 5–14. DOI: 10.1007/s00441-003-0776-3.
27. Folkman J. Successful Treatment of an Angiogenic Disease // *N. Engl. J. Med.* 1989. Vol. 320. P. 1211–1212. DOI: 10.1056/NEJM198905043201811.

28. Zetter B. R. The Scientific Contributions of M. Judah Folkman to Cancer Research // *Nat. Rev. Cancer*. 2008. Vol. 8. P. 647–654. DOI: 10.1038/nrc2458.
29. Sasich L. D., Sukkari S. R. The US FDAs withdrawal of the breast cancer indication for Avastin (bevacizumab) // *Saudi Pharm J*. 2012. Vol. 20. Is. 4 P. 381–385. DOI: 10.1016/j.jsps.2011.12.001.
30. Ozols R. F., Bundy B. N., Greer B. E. et al. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study // *J. Clin. Oncol*. 2003. Vol. 21. Is. 17. P. 3194–3200. DOI: 10.1200/JCO.2003.02.153.
31. Fagotti A., Ferrandina G., Vizzielli G., et al. Phase III randomised clinical trial comparing primary surgery versus neoadjuvant chemotherapy in advanced epithelial ovarian cancer with high tumour load (SCORPION trial): final analysis of peri-operative outcome // *Eur J. Cancer*. 2016. Vol. 59. P. 22–33. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.01.017.
32. Kehoe S., Hook J., Nankivell M. et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial // *The Lancet*. 2015. Vol. 386. P. 249–257. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)62223-6.
33. Yu P., Wang Y., Yuan D., Sun Y., Qin S., Li T. Vascular normalization: reshaping the tumor microenvironment and augmenting antitumor immunity for ovarian cancer // *Front Immunol*. 2023 Vol. 14: 1276694. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1276694.
34. Burger R. A., Brady M. F., Bookman M. A. et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer // *N. Engl. J. Med*. 2011. Vol. 365. Is. 26. P. 2473–2483. DOI: 10.1056/NEJMoa1104390.
35. Burger R. A., Brady M. F., Rhee J., Sovak M. A., Kong G., Nguyen H. P., Bookman M. A. Independent radiologic review of the Gynecologic Oncology Group Study 0218, a phase III trial of bevacizumab in the primary treatment of advanced epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer // *Gynecol Oncol*. 2013. Vol. 131. Is. 1. P. 21–26. DOI: 10.1016/j.ygyno.2013.07.100.
36. Zhang M., Zhu J., Bao Y., Ao Q., Mao X., Qiu Z., Zhang Y., Chen Y., Zhu H., Gao J. Bevacizumab in ovarian cancer therapy: current advances, clinical challenges, and emerging strategies // *Front. Bioeng. Biotechnol*. 2025. Vol. 13. P. 1589841. DOI: 10.3389/fbioe.2025.1589841.
37. Wild R., Dings R. P., Subramanian I., Ramakrishnan S. Carboplatin selectively induces the VEGF stress response in endothelial cells: potentiation of antitumor activity by combination treatment with antibody to VEGF // *Int. J. Cancer*. 2004. Vol. 110. Is. 3. P. 343–351. DOI: 10.1002/ijc.20100.

38. Chan J. K., Brady M. F., Penson R. T. et al. Weekly vs. every-3-week paclitaxel and carboplatin for ovarian cancer // *N. Engl. J. Med.* 2016. Vol. 374. Is. 8. P. 738–748. DOI: 10.1056/NEJMoa1505067.
39. Владимирова Л. Ю., Сторожакова А. Э., Калабанова Е. А., Вереникина Е. В., Кабанов С. Н., Светицкая Я. В., Саманева Н. Ю., Тихановская Н. М., Новоселова К. А., Селезнева О. Г., Тишина А. В. Опыт применения бевацизумаба в поддерживающей терапии у больных раком яичников // *Южно-российский онкологический журнал.* 2020. Т. 1 (3). С. 67–74. DOI: 10.37748/2687-0533-2020-1-3-7.
40. Pujade-Lauraine E., Hilpert F., Weber B., Reuss A., Poveda A., Kristensen G., et al. Bevacizumab Combined With Chemotherapy for Platinum-Resistant Recurrent Ovarian Cancer: The AURELIA Open-Label Randomized Phase III Trial // *J. Clin Oncol.* 2014. Vol. 32. Is. 13. P. 1302–1308. DOI: 10.1200/JCO.2013.51.4489.
41. Lanzavecchia A., Sallusto F. Dynamics of T lymphocyte responses: Intermediates, effectors, and memory cells // *Science.* 2000. Vol. 290. P. 92–97. DOI: 10.1126/science.290.5489.92.
42. Wallin, J., Bendell, J., Funke, R. et al. Atezolizumab in combination with bevacizumab enhances antigen-specific T-cell migration in metastatic renal cell carcinoma // *Nat Commun.* 2016 Vol. 7: 12624. DOI: 10.1038/ncomms12624.
43. Li B., Lalani A. S., Harding T. C. et al. Vascular endothelial growth factor blockade reduces intratumoral regulatory T cells and enhances the efficacy of a GM-CSF-secreting cancer immunotherapy // *Clin Cancer Res.* 2006. Vol. 12. P. 6808-6816. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-1558.
44. Napoletano C., Ruscito I., Bellati F., Zizzari I. G., Rahimi H., Gasparri M. L., Antonilli M., Panici P. B., Rughetti A., Nuti M. Bevacizumab-Based Chemotherapy Triggers Immunological Effects in Responding Multi-Treated Recurrent Ovarian Cancer Patients by Favoring the Recruitment of Effector T Cell Subsets // *J. Clin Med.* 2019. Vol. 8. Is. 3. P. 380. DOI: 10.3390/jcm8030380.
45. Horikawa N., Abiko K., Matsumura N., Baba T., Hamanishi J., Yamaguchi K., Murakami R., Taki M., Ukita M., Hosoe Y., Koshiyama M., Konishi I., Mandai M. Anti-VEGF therapy resistance in ovarian cancer is caused by GM-CSF-induced myeloid-derived suppressor cell recruitment // *Br J. Cancer.* 2020. Vol. 122. Is. 6. P. 778–788. DOI: 10.1038/s41416-019-0725-x.
46. Mukaida N., Baba T. Chemokines in tumor development and progression // *Exp Cell Res.* 2012. Vol. 318. Is. 2. P. 95–102. DOI: 10.1016/j.yexcr.2011.10.012.
47. Isobe A., Sawada K., Kinose Y., Ohyagi-Hara C., Nakatsuka E., Makino H., et al. Interleukin 6 Receptor Is an Independent Prognostic Factor and a Potential Therapeutic Target of Ovarian Cancer // *PLoS ONE.* 2015. Vol. 10. Is. 2. e0118080. DOI:10.1371/journal.pone.0118080.

48. Aldinucci D., Colombatti A. The inflammatory chemokine CCL5 and cancer progression // *Mediators Inflamm.* 2014. № 292376. DOI: 10.1155/2014/292376.
49. Matulonis U. A., Shapira-Frommer R., Santin A. et al. Antitumor activity and safety of pembrolizumab in patients with advanced recurrent ovarian cancer: interim results from the phase 2 KEYNOTE-100 study // *Ann Oncol.* 2019. Vol. 30. Is. 7. P. 1080–1087. DOI: 10.1093/annonc/mdz135.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest: The authors declare that there is no conflict of interest.