

ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ ДОЗОВЫХ УРОВНЕЙ БЕВАЦИЗУМАБА ПРИ РЕЦИДИВАХ РАКА ЯИЧНИКОВ (РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ В СБАЛАНСИРОВАННЫХ ГРУППАХ)

**А. А. Румянцев¹, А. Ю. Анохин¹, И. А. Покатаев², С. Л. Гуторов¹,
М. Е. Абрамов¹, А. В. Трусова¹, С. А. Тюляндин¹**

¹ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва

² Онкологический центр № 1 ГКБ им. С. С. Юдина, Москва

Актуальность: антиангиогенный препарат бевацизумаб широко применяется при лечении рака яичников (РЯ). В первоначальной терапии РЯ могут использоваться различные режимы дозирования бевацизумаба (7,5 мг/кг или 15 мг/кг), однако при рецидивах РЯ эффективность сниженной дозы в сравнении со стандартной изучена недостаточно.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное одноцентровое исследование пациенток с первым рецидивом серозной или эндометриоидной high-grade карциномы яичников, получавших вторую линию химиотерапии в сочетании с бевацизумабом или без него в период с 2014 по 2024 гг. Для минимизации систематической ошибки проведена балансировка групп пациенток по основным прогностическим факторам (бесплатиновый интервал, мутационный статус BRCA, ECOG и др.), использован метод псевдорандомизации (cardinality matching) в соотношении 1:1, пациентки распределялись между группами в зависимости от назначения бевацизумаба. Влияние режима дозирования бевацизумаба на отдаленные результаты анализировалось при помощи регрессии Кокса. Первичной конечной точкой была выживаемость без прогрессирования (ВБП), ключевой вторичной конечной точкой — общая выживаемость (ОВ).

Результаты. В анализ включены 635 пациенток, после псевдорандомизации финальный размер выборки составил 354 пациентки (177 — бевацизумаб, в том числе 53 — 15 мг/кг; 177 — контрольная группа). Медиана ВБП в группе бевацизумаба составила 9,2 мес. против 6,1 мес. в контрольной группе (ОР 0,63; 95 % ДИ 0,50–0,79; $p < 0,001$), медиана ОВ — 35,4 мес. и 22,0 мес., соответственно (ОР 0,55; 95 % ДИ 0,42–0,73; $p < 0,001$). Многофакторный анализ подтвердил независимый вклад бевацизумаба в снижение риска прогрессирования (ОР = 0,45; $p < 0,001$). Различий в эффективности между дозами 7,5 мг/кг и 15 мг/кг не выявлено (ОР = 0,95; $p = 0,783$).

Выводы. Применение бевацизумаба демонстрирует эффективность при рецидивах РЯ, причем сниженная доза бевацизумаба (7,5 мг/кг) демонстрирует сопоставимую эффективность со стандартной, значимо улучшая отдаленные результаты лечения. Результаты поддерживают использование низких доз как экономически оправданной альтернативы без ущерба для результатов лечения пациенток.

Ключевые слова: рак яичников, рецидив, химиотерапия, бевацизумаб

EFFECTIVENESS OF DIFFERENT DOSING REGIMENS OF BEVACIZUMAB IN OVARIAN CANCER RECURRENCES: A RETROSPECTIVE ANALYSIS IN BALANCED GROUPS

**A. A. Rumyantsev¹, A. Yu. Anokhin¹, I. A. Pokataev², S. L. Gutorov¹,
M. E. Abramov¹, A. V. Trusova¹, S. A. Tyulyandin¹**

¹ Federal State Budgetary Institution "N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

² Oncological Center №1 of City Clinical Hospital named after S. S. Yudin

Relevance: The anti-angiogenic drug bevacizumab is widely used in the treatment of ovarian cancer (OC). Various dosage regimens of bevacizumab (7.5 mg/kg or 15 mg/kg) may be used in the initial therapy of ovarian cancer (OC), however, the efficacy of a reduced dose compared to the standard dose in ovarian cancer (OC) recurrences has been insufficiently studied.

Materials and Methods: A retrospective single-center study, which comprised patients with the first recurrence of serous or endometrioid high-grade ovarian carcinoma who received second-line chemotherapy in combination with bevacizumab or without it for the period from 2014 to 2024, was conducted. To minimize systematic error, patient groups were balanced based on key prognostic factors (platinum-free interval, mutation status of BRCA, ECOG and etc.), and a propensity score matching (cardinality matching) method was used at a 1:1 ratio, patients were allocated into groups depending on whether they received bevacizumab or not. The effect of the bevacizumab dosing regimen on long-term outcomes was analyzed using Cox regression. The primary endpoint was progression-free survival (PFS), and the key secondary endpoint was overall survival (OS).

Results: A total of 635 patients were included in the analysis. After propensity score matching, the final sample size was 354 patients (177 — bevacizumab, including 53 — 15 mg/kg; 177 — a control group). The median progression-free survival (PFS) in the bevacizumab group was 9.2 months versus 6.1 months in the control group (hazard ratio (HR) - 0.63; 95 % confidence interval (CI) — 0.50-0.79; $p < 0.001$), and the median overall survival (OS) was 35.4 months and 22.0 months, respectively (hazard ratio (HR) - 0.55; 95 % confidence interval (CI) — 0.42-0.73; $p < 0.001$). Multivariate analysis confirmed the independent contribution of bevacizumab in reducing the risk of progression (hazard ratio (HR) = 0.45; $p < 0.001$). No differences in effectiveness were observed between the 7.5 mg/kg and 15 mg/kg doses (hazard ratio (HR) = 0.95; $p = 0.783$).

Conclusions: The use of bevacizumab demonstrates effectiveness in ovarian cancer (OC) recurrences, with a reduced dose of bevacizumab (7.5 mg/kg) showing comparable effectiveness with the standard dose, significantly improving long-term treatment outcomes. The results confirm the use of low doses as a cost-effective feasible alternative without compromising treatment outcomes for patients.

Keywords: ovarian cancer, recurrence, chemotherapy, bevacizumab

Введение

Рецидивирующее течение рака яичников (РЯ), наблюдаемое у 70–80 % пациенток после первоначального лечения, обуславливает высокую актуальность изучения оптимальных подходов к лечению рецидивов РЯ. Бевацизумаб, ингибитор ангиогенеза, селективно связывающий эндотелиальный фактор роста (VEGF-A), широко используется в лечении рецидивов РЯ [1]. Рандомизированные исследования продемонстрировали эффективность применения препарата как при «платиночувствительных», так и «платинорезистентных» рецидивах РЯ [2–4].

В то же время во всех упомянутых работах изучалось применение высокой дозы бевацизумаба, 15 мг/кг. Данные доклинических исследований, а также результаты применения бевацизумаба при других злокачественных новообразованиях свидетельствуют о возможной избыточности указанной дозы. Российские клинические рекомендации по лечению рецидивов РЯ допускают использование сниженной дозы бевацизумаба, 7,5 мг/кг, однако эффективность такого подхода никогда не изучалась в сравнительных ретро- или проспективных работах. Простейшие фармакоэкономические расчеты показывают, что рутинное использование сниженных доз бевацизумаба может позволить двукратно сократить стоимость лечения с точки зрения прямых затрат на применение данного противоопухолевого агента.

Для оценки эффективности применения низкой дозы бевацизумаба ($\leq 7,5$ мг/кг) на отдаленные результаты лечения рецидивов рака яичников нами проведен ретроспективный анализ данных ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина».

Материалы и методы

Проведено ретроспективное исследование, в которое включались пациентки с рецидивами серозного или эндометриоидного рака яичников высокой степени злокачественности (high-grade), проходившие лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии» с 2014 по 2024 год. Цель исследования — анализ эффективности различных режимов применения бевацизумаба при «платинорезистентных» или «платиночувствительных» рецидивах РЯ. Пациентки получали стандартную неплатиновую или платиносодержащую химиотерапию при первом рецидиве РЯ в сочетании с бевацизумабом (экспериментальная группа) или без него (контрольная группа). Из исследования исключались пациентки с рецидивами low-grade РЯ, светлоклеточными, муцинозными карциномами и карциносаркомами, а также те, кто ранее получал терапию ингибиторами PARP. Всем включенным пациенткам проводилась системная химиотерапия с использованием стандартных неплатиновых (паклитаксел, доцетаксел, доксорубицин, гемцитабин, топотекан и др.) или платиносодержащих (карбоплатин, цисплатин,

оксалиплатин) препаратов в комбинации с указанными агентами. Оценка эффективности противоопухолевой терапии выполнялась каждые 6–9 недель лечения и могла включать инструментальные обследования (ультразвуковое исследование, компьютерная или магнитно-резонансная томография), а также оценку концентрации СА-125 в плазме крови. После завершения химиотерапии контрольные обследования выполнялись в соответствии со стандартной практикой каждые два-три месяца.

Первичной конечной точкой исследования была выживаемость без прогрессирования (ВБП), определявшаяся как интервал от начала терапии рецидива РЯ до прогрессирования заболевания (по данным инструментальных методов или уровня СА-125) [5] или смерти пациентки по любой причине — в зависимости от того, что наступит раньше. Общая выживаемость (ОВ) являлась ключевой вторичной конечной точкой. Также были запланированы одно- и многофакторные анализы для оценки независимого влияния ковариат на отдаленные результаты лечения. Сбалансированность групп по исходному клиническому риску прогрессирования РЯ обеспечивалась в соответствии с критериями исследования PAOLA-1 [6].

Статистический анализ проводился с использованием программного обеспечения R и RStudio, включая пакеты survival и survminer для оценки выживаемости, ggplot2, а также MatchIt для балансировки групп. Для обеспечения сбалансированности сравниваемых групп при проведении исследования было запланировано использование метода псевдорандомизации (cardinality matching) [7] с соотношением пациенток в экспериментальной и контрольной группе 1:1. Балансировка групп проводилась в соответствии с такими параметрами, как наличие резистентности к платиновым агентам (да или нет), длительность бесплатинового интервала (0–6 мес., 6–12 мес., 12–24 мес. или ≥ 24 мес.), возраст пациенток (< 60 или ≥ 60 лет), мутационный статус генов *BRCA1/2* («дикий» тип vs мутация), инициальный клинический риск по критериям PAOLA-1, использование платиновых агентов по поводу рецидива, проведение вторичных циторедуктивных вмешательств по поводу рецидива, общим статусом по шкале ECOG, наличием асцита и использованием таксанов по поводу рецидива. Назначение бевацизумаба использова-

лось как зависимая переменная, перечисленные факторы — как независимые при построении модели распределения пациенток по группам.

Для расчета минимального размера выборки, необходимого для выявления статистически значимых различий между группами, мы предположили, что медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) в контрольной группе составит 6 месяцев. Клинически значимым считалось снижение относительного риска прогрессирования на 30 % (ОР 0,70) при добавлении бевацизумаба. Для выявления статистически значимых различий при указанном снижении риска, двустороннем уровне ошибки первого рода ($\alpha = 0,05$) и мощности исследования 80 % ($\beta = 0,2$), необходимо включить не менее 350 пациенток (≥ 175 в каждую группу). С учетом возможной потери данных на 10 % и минимального периода наблюдения ≥ 12 месяцев ожидается ≥ 270 событий, что обеспечивает достаточную статистическую мощность для указанных параметров исследования.

Результаты

Характеристика пациенток

Суммарно в исследование были включены 635 пациенток с рецидивами РЯ, соответствующих критериям включения и исключения из исследования. Среди включенных пациенток 195 получали бевацизумаб по поводу первого рецидива РЯ, в то время как 440 пациенток не получали терапию данным препаратом. В соответствии с дизайном исследования для повышения объективности проводимого анализа группы были сбалансированы методом псевдорандомизации. Клинические характеристики пациенток до проведения балансировки и после нее представлены в таблице 1.

Медиана возраста включенных пациенток в обеих группах составила 56 лет ($p = 0,824$), у большинства включенных пациенток общий статус по шкале ECOG соответствовал 0 или 1 баллу. Данные, представленные в таблице 1, показывают, что был выявлен существенный дисбаланс между группой бевацизумаба и контроля по ряду значимых клинических характеристик. Так, в группе бевацизумаба частота встречаемости патогенных мутаций в генах *BRCA1/2* по сравнению с контрольной группой была значимо ниже (14,9 и 25,0 %, соответственно; $p < 0,001$). В этой же группе пациенток значимо реже выполнялись повторные

Характеристика пациенток

	Исходная группа			Сбалансированная популяция		
	Бевацизумаб	Контроль	p	Бевацизумаб	Контроль	p
N	195	440	—	177	177	—
Возраст, медиана	56 лет (32–79)	56 лет (28–88)	0,824	56 (32–79)	58 (32–88)	0,378
> 60 лет	65 (36,7 %)	151 (34,3 %)	0,809	62 (35,0 %)	62 (35,0 %)	1,000
ECOG						
0–1 балл	176 (90,2 %)	397 (89,8 %)	0,991	159 (89,8 %)	159 (89,8 %)	1,000
2+ балла	19 (9,8 %)	43 (10,2 %)		18 (10,2 %)	18 (10,2 %)	
Стадия — IV	49 (25,1 %)	81 (18,4 %)	0,053	43 (24,3 %)	43 (24,3 %)	1,000
Асцит	37 (19,0 %)	78 (17,8 %)	0,707	35 (19,8 %)	35 (19,8 %)	1,000
BRCA1/2mut	29 (14,9 %)	110 (25,0 %)	< 0,001	29 (16,4 %)	29 (16,4 %)	1,000
Риск — высокий	177 (90,7 %)	394 (89,5 %)	0,637	17 (9,6 %)	17 (9,6 %)	1,000
БПИ, медиана	6 мес. (0–107)	10 мес. (0–250)	< 0,001	6 мес. (0–107)	6 мес. (0–70)	0,652
0–6 мес.	103 (52,8 %)	142 (32,3 %)	< 0,001	87 (49,2 %)	87 (49,2 %)	1,000
6–12 мес.	49 (25,2 %)	105 (23,8 %)		47 (26,5 %)	47 (26,5 %)	
12–24 мес.	29 (14,9 %)	111 (25,3 %)		29 (16,4 %)	29 (16,4 %)	
> 24 мес.	14 (7,2 %)	82 (18,6 %)		14 (7,9 %)	14 (7,9 %)	
Локальное лечение	10 (5,1 %)	96 (21,8 %)	< 0,001	10 (5,7 %)	10 (5,7 %)	1,000
Pt-терапия	133 (68,2 %)	362 (82,3 %)	< 0,001	123 (69,5 %)	123 (69,5 %)	1,000
Таксаны	55 (28,2 %)	176 (40,0 %)	0,004	52 (29,4 %)	52 (29,4 %)	1,000
Доза бевацизумаба						
7,5 мг/кг	142 (72,8 %)	—	—	128 (72,3 %)	—	—
15 мг/кг	53 (27,2 %)			49 (27,7 %)		

БПИ — безплатиновый интервал, Pt — препараты платины

хирургические вмешательства по поводу рецидивов рака яичников (5,1 и 21,8 %, соответственно; $p < 0,001$), применялась платиносодержащая химиотерапия (68,2 % и 82,3 %; $p < 0,001$), а также реже назначались препараты таксанового ряда (28,2 % и 40,0 %; $p = 0,004$). Медиана длительности безплатинового интервала в группе бевацизумаба составила 6,0 мес. по сравнению с 10 мес. ($p < 0,001$) в группе контроля, доля пациенток с безплатиновым интервалом < 6 мес. («платинорезистентные» рецидивы) составляла 52,8 и 32,3 %, соответственно. Кроме того, отмечалась тенденция к большей частоте встречаемости IV стадии опухолевого процесса в группе бевацизумаба по сравнению с группой контроля (25,1 % vs 18,4 %; $p = 0,053$).

После проведения процедуры псевдорандомизации итоговый размер обеих групп составил 177 пациенток, а суммарный размер выборки исследования — 354 пациентки. Все указанные вы-

ше проявления дисбаланса в исходных характеристиках сравниваемых групп были нивелированы ($p = 1,000$ для большинства сравнений), что удовлетворяет требованиям сформулированной статистической гипотезы. Половина пациенток получала терапию по поводу «платинорезистентных» рецидивов РЯ.

Анализ выживаемости

Медиана наблюдения за пациентками, получавшими бевацизумаб, составила 36 мес. (95 % ДИ 25–50), в контрольной группе — 37 мес. (95 % ДИ 32–44). Прогрессирование опухолевого процесса зарегистрировано у 156 пациенток в группе бевацизумаба и у 158 пациенток в контрольной группе. Анализ ВБП показал, что добавление бевацизумаба к терапии при рецидивах РЯ значительно снижало риск прогрессирования или смерти, медиана ВБП составила 9,2 мес. в группе бевацизумаба по сравнению с 6,1 мес.

в контрольной группе (ОР 0,63; 95 % ДИ 0,50–0,79; $p < 0,001$). Медиана общей выживаемости (ОВ) составила 35,4 мес. и 22,0 мес., соответственно (ОР 0,55; 95 % ДИ 0,42–0,73; $p < 0,001$). Кривые Каплана–Майера представлены на рисунке 1.

Многофакторный анализ

С целью оценки возможного влияния резидуального дисбаланса между инициальными характеристиками групп на выявленные различия в результатах лечения, а также сравнительной оценки эффективности применения различных режимов дозирования бевацизумаба был проведен одно- и многофакторный анализ. Результаты представлены в таблице 2.

В многофакторной модели после введения поправки на различные ковариаты, которые могли оказать влияние на эффективность терапии, применение бевацизумаба было ассоциировано со статически значимым снижением риска прогрессирования опухолевого процесса или смерти пациенток на 55 % (ОР 0,45; 95 % ДИ 0,32–0,64; $p < 0,001$). Это указывает на выраженную противоопухолевую активность данного препарата при рецидивах РЯ. Использование высокой дозы бевацизумаба не показало влияния на ВБП пациенток в многофакторном анализе (ОР 0,95; 95 % ДИ 0,66–1,37; $p = 0,783$). Отдельно можно выделить независимое влияние таких факторов, как наличие асцита (ОР 1,44; $p = 0,013$), патогенных мутаций в генах *BRCA1/2* (ОР 0,65; $p = 0,008$), бесплатиновый интервал < 6 мес. (ОР 0,42; $p < 0,001$). При этом проведение платиносодержащей химиотерапии ассоциировано с независимым снижением риска прогрессирования РЯ по сравнению с использованием неплатиновых режимов противоопухолевой терапии (ОР 0,35; $p < 0,001$).

Таким образом, применение бевацизумаба ассоциировано со значимым снижением риска как в однофакторном, так и в многофакторном анализе, однако выбор дозы (7,5 мг/кг или 15 мг/кг) не влияет на результат, что подтверждается отсутствием статистически значимых различий в многофакторной модели.

Обсуждение

Наше ретроспективное исследование показывает, что добавление бевацизумаба к терапии рецидивирующего рака яичников значительно улуч-

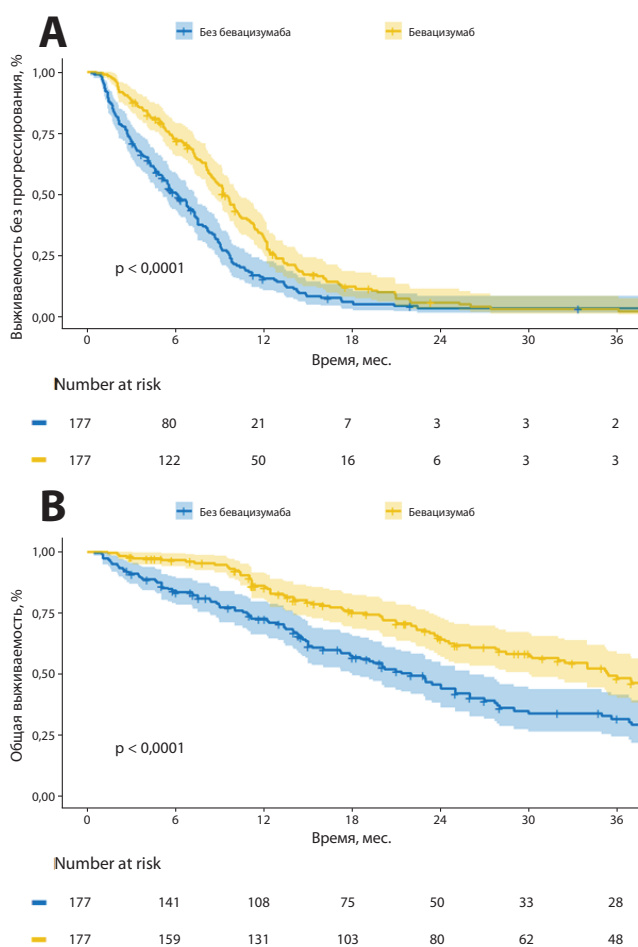


Рис. 1. Кривые Каплана–Майера по (А) выживаемости без прогрессирования и (В) общей выживаемости пациенток

шает отдаленные результаты, медиана ВБП на фоне добавления препарата к стандартной химиотерапии увеличилась с 6,1 до 9,2 месяца, а медиана ОВ пациенток — с 22,0 до 35,4 месяца ($p < 0,001$). Эти результаты согласуются с данными международных рандомизированных исследований (GOG-0213, OCEANS, AURELIA), где добавление бевацизумаба к платиносодержащей (GOG-0213, OCEANS) [3, 4] или неплатиновой (AURELIA) [2] химиотерапии подтвердило свою эффективность при рецидивах РЯ. В многофакторном анализе эффект бевацизумаба сохранялся (ОР 0,45; $p < 0,001$), а величина эффекта, с точки зрения влияния на ВБП пациенток, была сопоставима с результатами рандомизированных регистрационных исследований.

Важно отметить, что во всех упомянутых рандомизированных исследованиях при рецидивах рака яичников (РЯ) бевацизумаб назначался в дозе 15 мг/кг. ICON7 [8, 9], единственное

Таблица 2

Однофакторный и многофакторный анализ выживаемости без прогрессирования

Фактор	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОР (95 % ДИ)	p	ОР (95 % ДИ)	p
Бевацизумаб (да vs нет)	0,62 (0,50–0,79)	<0,001	0,45 (0,32–0,64)	<0,001
Доза бевацизумаба (7,5 мг/кг vs 15 мг/кг)	0,72 (0,02–1,014)	0,064	0,95 (0,66–1,37)	0,783
Возраст (≥60 лет vs <60 лет)	1,30 (1,03–1,64)	0,030	1,19 (0,94–1,52)	0,141
ECOG (2 балла vs 0–1 балл)	1,27 (0,88–1,82)	0,196	1,64 (1,13–2,39)	0,010
Наличие асцита (да vs нет)	1,47 (1,12–1,94)	0,005	1,44 (1,08–1,91)	0,013
Стадия IV (да vs нет)	1,45 (1,12–1,87)	0,004	1,15 (0,86–1,52)	0,331
Мутация BRCA (да vs нет)	0,61 (0,45–0,83)	0,001	0,65 (0,47–0,89)	0,008
Клинический риск (низкий vs высокий)	0,54 (0,36–0,81)	0,003	0,63 (0,41–0,96)	0,033
«Резистентность» к платине (нет vs да)	0,30 (0,23–0,37)	<0,001	0,42 (0,30–0,58)	<0,001
Платиносодержащая ХТ (да vs нет)	0,27 (0,25–0,33)	<0,001	0,35 (0,26–0,46)	<0,001
Таксаны (да vs нет)	0,52 (0,40–0,66)	<0,001	0,66 (0,51–0,88)	0,003

БПИ — безплатиновый интервал, ХТ — химиотерапия

рандомизированное исследование, оценивавшее эффективность бевацизумаба в дозе 7,5 мг/кг, проводилось в первой линии терапии РЯ. Наши данные подтверждают сохраняющуюся клиническую активность сниженной дозы бевацизумаба при рецидивах РЯ, что обосновывает использование такой дозировки в данном клиническом контексте. Кроме того, исследование включало сравнение двух режимов дозирования препарата: 7,5 мг/кг и 15 мг/кг. Многофакторный анализ не выявил различий между этими дозами (ОР 0,95; p = 0,783). Примечательно, что при других нозологиях, например при колоректальном раке, бевацизумаб также успешно применяется в аналогичных режимах дозирования [10, 11].

Для минимизации систематической ошибки вследствие ретроспективного дизайна исследования нами была применен метод псевдорандомизации с использованием cardinality matching, благодаря которому обеспечена балансировка групп по ключевым переменным (возраст, стадия

заболевания и др.), важным с точки зрения прогноза опухолевого процесса. Комбинация псевдорандомизации и многофакторного анализа повысила достоверность выводов, минимизировав влияние исходных прогностических факторов на результаты лечения. Другие ретроспективные исследования также оценивали эффективность низких доз бевацизумаба при рецидивах рака яичников (РЯ), однако их несравнительный характер и/или малый размер выборки не позволили сделать однозначные выводы [12–14].

Возможность снижения дозы бевацизумаба без потери эффективности терапии имеет важное фармакоэкономическое значение. Несмотря на удешевление препарата за счет биоаналогов, по данным Единого структурированного справочника лекарственных препаратов, в 2024 г. затраты системы здравоохранения на государственные закупки бевацизумаба составили 6,7 млрд. рублей, что соответствует пятому месту среди расходов на противоопухолевые препараты [15].

Интересным результатом исследования стало достоверное увеличение общей выживаемости (ОВ) у пациенток, получавших бевацизумаб. Рандомизированные исследования не выявили влияния препарата на этот параметр при рецидивах РЯ. Возможная причина положительных результатов — ограниченное использование бевацизумаба в последующих линиях терапии в контрольной группе, что, впрочем, не анализировалось в данном исследовании, так как выходит за рамки обозначенной цели его проведения.

Ограничения исследования включают его ретроспективный характер, относительно малую численность группы пациенток, получавших бевацизумаб в дозе 15 мг/кг, что помешало вынести этот фактор в качестве самостоятельной ковари-

аты при проведении балансировки пациенток. Это могло повлиять на результаты. Тем не менее многофакторный анализ отдельно оценил режим дозирования и не выявил различий в эффективности между изученными дозами препарата.

Заключение

Применение бевацизумаба демонстрирует эффективность при рецидивах РЯ, причем сниженная доза препарата (7,5 мг/кг) демонстрирует сопоставимую эффективность со стандартной, значимо улучшая отдаленные результаты лечения. Результаты поддерживают использование низких доз как экономически оправданной альтернативы без ущерба для результатов лечения пациенток.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Покатаев И. А., Дудина И. А., Коломиец Л. А., et al. Рак яичников, первичный рак брюшины и рак маточных труб. *Malig Tumours*. 2024;14(3s2–2):82–101. doi:10.18027/2224–5057–2024–14–3s2–1.2–02
2. Pujade-Lauraine E., Hilpert F., Weber B., et al. Bevacizumab Combined With Chemotherapy for Platinum-Resistant Recurrent Ovarian Cancer: The AURELIA Open-Label Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2014;32(13):1302–1308. doi:10.1200/JCO.2013.51.4489
3. Coleman R. L., Brady M. F., Herzog T. J., et al. Bevacizumab and paclitaxel–carboplatin chemotherapy and secondary cytoreduction in recurrent, platinum-sensitive ovarian cancer (NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study GOG-0213): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(6):779–791. doi:10.1016/S1470–2045(17)30279–6
4. Aghajanian C., Goff B., Nycum L. R., et al. 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;139(1):10–16. doi:10.1016/j.ygyno.2015.08.004
5. Rustin G. J. S., Vergote I., Eisenhauer E., et al. Definitions for Response and Progression in Ovarian Cancer Clinical Trials Incorporating RECIST 1.1 and CA 125 Agreed by the Gynecological Cancer Intergroup (GCIg). *Int J Gynecol Cancer*. 2011;21(2):419–423. doi:10.1097/IGC.0b013e3182070f17
6. González-Martín A., Desauw C., Heitz F., et al. Maintenance olaparib plus bevacizumab in patients with newly diagnosed advanced high-grade ovarian cancer: Main analysis of second progression-free survival in the phase III PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial. *Eur J Cancer*. 2022;174:221–231. doi:10.1016/j.ejca.2022.07.022
7. Fortin S. P., Johnston S. S., Schuemie M. J. Applied comparison of large-scale propensity score matching and cardinality matching for causal inference in observational research. *BMC Med Res Methodol*. 2021;21(1):109. doi:10.1186/s12874–021–01282–1
8. Perren T. J., Swart A. M., Pfisterer J., et al. A Phase 3 Trial of Bevacizumab in Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2011;365(26):2484–2496. doi:10.1056/NEJMoa1103799
9. Oza A. M., Cook A. D., Pfisterer J., et al. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(8):928–936. doi:10.1016/S1470–2045(15)00086–8
10. Hurwitz H., Fehrenbacher L., Novotny W., et al. Bevacizumab plus Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin for Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med*. 2004;350(23):2335–2342. doi:10.1056/NEJMoa032691
11. Schmiegel W., Reinacher-Schick A., Arnold D., et al. Capecitabine/irinotecan or capecitabine/oxaliplatin in combination with bevacizumab is effective and safe as first-line therapy for metastatic colorectal cancer: a randomized phase II study of the AIO colorectal study group. *Ann Oncol*. 2013;24(6):1580–1587. doi:10.1093/annonc/mdt028
12. Demirkiran A., Eryilmaz M. K., Karaagac M., et al. Low-dose (7.5 mg/kg) bevacizumab may be a viable option in recurrent ovarian cancer: A retrospective study. *J Cancer Res Ther*. 2023;19(3):595–600. doi:10.4103/jcrt.jcrt_1879_20
13. Suminokura J., Miyamoto M., Yoshikawa T., et al. Potential efficacy of weekly low-dose administration of bevacizumab as a combination therapy for platinum-resistant ovarian carcinoma: a retrospective analysis. *BMC Cancer*. 2022;22(1):176. doi:10.1186/s12885–022–09271–3

14. Liu Y., Ren Z., Xu S., et al. Low-dose-intensity bevacizumab with weekly irinotecan for platinum- and taxanes-resistant epithelial ovarian cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2015;75(3):645–651. doi:10.1007/s00280–015–2680–4
15. Единый структурированный справочник-каталог лекарственных препаратов (ЕСКЛП) Министерства Здравоохранения Российской Федерации. Accessed February 12, 2025. <https://esklp.egisz.rosminzdrav.ru/>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Румянцев Алексей Александрович, кандидат медицинских наук, заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии № 4 отдела лекарственного лечения, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Rumyantsev Aleksey A., M. D., Ph.D. in Medical Sciences, Chief of the Department of Antitumor Drug Therapy № 4 of the Division of Medicinal Treatment, Federal State Budgetary Institution “N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 115478 Russia, Moscow, Kashirskoe sh., 24

Анохин Александр Юрьевич, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 4 отдела лекарственного лечения, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Anokhin Aleksander Yu., M. D., Oncologist of the Department of Antitumor Drug Therapy № 4 of the Division of Medicinal Treatment, Federal State Budgetary Institution “N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 115478 Russia, Moscow, Kashirskoe sh., 24

Покатаев Илья Анатольевич, доктор медицинских наук, руководитель Центра клинических исследований, руководитель службы химиотерапевтического лечения, Онкологический центр № 1 ГКБ им. С. С. Юдина, 117152, Россия, Москва, Загородное ш., 18А, строение 7

Pokataev Ilya A., M. D., Ph.D. in Medical Sciences, Head of the Center of Clinical Studies, Head of the Service of Chemotherapy Treatment, Oncological Center №1 of City Clinical Hospital named after S. S. Yudin, 117152, Russia, Moscow, Zagorodnoe sh., 18A, building 7

Гуторов Сергей Львович, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 4 отдела лекарственного лечения, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Gutorov Sergey L., M. D., Leading Research Associate of the Department of Antitumor Drug Therapy № 4 of the Division of Medicinal Treatment, Federal State Budgetary Institution “N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation 115478 Russia, Moscow, Kashirskoe sh., 24

Абрамов Михаил Евгеньевич, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 4 отдела лекарственного лечения, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Abramov Mikhail E., M. D., Ph.D. in Medical Sciences, Senior Research Associate of the Department of Antitumor Drug Therapy № 4 of the Division of Medicinal Treatment, Federal State Budgetary Institution “N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 115478 Russia, Moscow, Kashirskoe sh., 24

Трусова Алина Владимировна, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 4 отдела лекарственного лечения, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Trusova Alina V., M. D., Oncologist of the Department of Antitumor Drug Therapy № 4 of the Division of Medicinal Treatment, Federal State Budgetary Institution “N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation 115478 Russia, Moscow, Kashirskoe sh., 24

Тюляндин Сергей Алексеевич, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 2 отдела лекарственного лечения, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Tyulyandin Sergey A., M. D., Ph.D. in Medical Sciences, Professor, Chief Research Associate of the Department of Antitumor Drug Therapy № 2 of the Division of Medicinal Treatment, Federal State Budgetary Institution “N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation 115478 Russia, Moscow, Kashirskoe sh., 24