

Антиангиогенные препараты в арсенале противоопухолевых средств

А.М. Гарин, И.С. Базин

Адрес для переписки: Август Михайлович Гарин, agarin@mail.ru

В статье рассмотрены мишени, дозовые режимы, эффективность инновационных таргетных препаратов, используемых для подавления патологического ангиогенеза в опухолевых очагах. Отмечается, что сегодня в арсенале врача-онколога имеются антиангиогенные препараты для лечения рака различной локализации.

Ключевые слова: патологический ангиогенез, противоопухолевые ангиогенные препараты, бевацизумаб, сунитиниб

Патологический ангиогенез – одно из ключевых свойств опухолей, обеспечивающих их непрерывный рост, инвазию и метастазирование. Американский исследователь J. Folkman впервые обратил внимание на запуск ангиогенеза в опухолевых узелках, превышающих объем 1–2 мм³. До достижения этого размера зачатки опухолей получали необходимые для развития вещества путем диффузии.

Без вновь возникших капилляров первичная опухоль не может расти, прорасти в соседние ткани и реализовывать рост метастатических заносов в отдаленные органы. Кровь, доставляемая по сосудам, – источник кислорода и питания опухолевых клеток. Запуск ангиогенеза в норме является генетически контролируемым процессом, характеризующимся стабильностью, обусловленной балансом индукторов и ингиби-

торов развития сосудистой системы [1].

При эмбриональном органогенезе из гематопозитических стволовых клеток дифференцируются гема ангиобласты и ангиобласты, формирующие тубулярные структуры с образованием отростков в эмбрионе и желточном мешке, впоследствии соединенных сначала в примитивную сеть (спрутизация), затем в сплетения (васкулярогенез). После привлечения муральных клеток – перicyтов образуется стройная и стабильная сосудистая система (ангиогенез). Контроль ее нормального развития на начальном этапе образования гема ангиобластов осуществляется транскрипционным фактором RUNX1; на этапе васкулярогенеза из ангиобластов – сосудистым эндотелиальным фактором роста (VEGF) и его рецепторами 1 и 2 (VEGFR1 и VEGFR2); на этапе образования сплетений и капиллярных отрост-

ков – VEGF, VEGFR1 и VEGFR2, фибробластным фактором роста (bFGF), ангиопоэтинами – Ang-1 и Ang-2, Tie-1 и Tie-2 тирозинкиназными рецепторами эндотелиальных клеток, лигандом Notch и его рецептором Delta-4; на завершающем этапе нормального ангиогенеза – тромбоцитарным фактором роста бета и его рецептором бета (PDGF-β и PDGFR-β), трансформирующим фактором роста бета (TGF-β) [2].

Физиологическое формирование новых сосудов возможно при заживлении ран, после ишемии (ревазуляризация), при беременности. Ангиогенез осуществляется за счет нормальных клеток эндотелия, их генетическая программа универсальна, нарушения в виде мутаций встречаются редко.

Таким образом, в норме образование новых сосудов характерно для периодов эмбриогенеза или репарации после повреждения. Иная ситуация при злокачественных опухолях, когда наблюдается неконтролируемый ангиогенез.

Кровеносные и лимфатические капилляры расположены беспорядочно, их больше, чем в нормальной ткани, они дефектны, их проницаемость повышена, в сосудистой стенке мало перicyтов и гладкомышечных клеток. Проангиогенные факторы доминируют, антиангиогенные подавлены, баланс нарушен (рис. 1).

bFGF относится к проангиогенным агентам, поскольку стимулирует выработку VEGF и регулирует рост и выживаемость клеток эндотелия. Тромбоцитарные факторы роста PDGF-B и PDGF-C гиперэкспрессируются клетками эндотелия так же, как их рецепторы PDGFR-A и PDGFR-B, что ведет к мобилизации перицитов и сосудистой стабилизации. И наоборот, угнетение сигналов от PDGF заканчивается апоптозом эндотелиальных клеток [3].

Рецепторы VEGF главным образом секретируются эндотелиальными клетками.

К антиангиогенным факторам относят тромбоспондин, эндостатин, тумстатин (рис. 2).

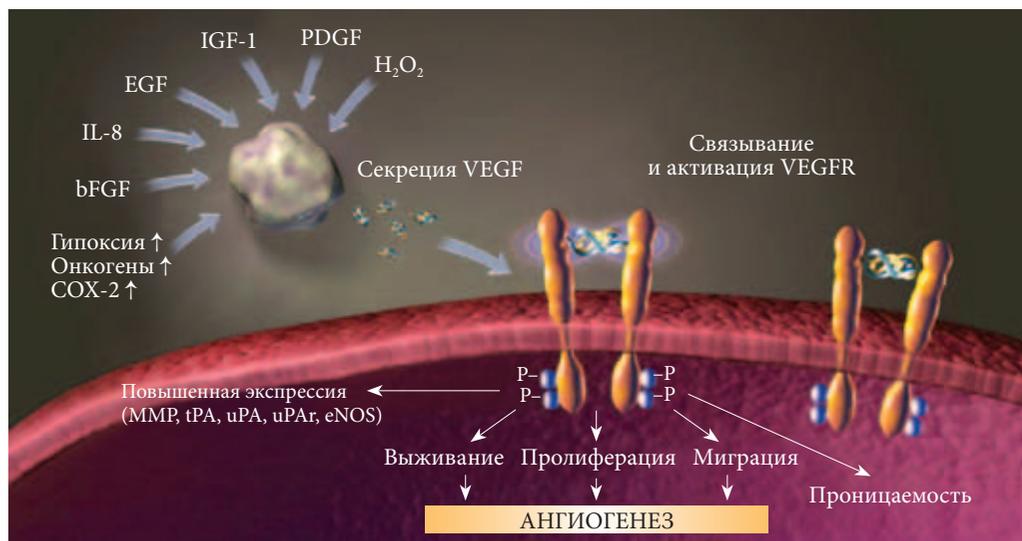
Лиганды VEGFR – гликопротеины (45KD) экспрессируются в четырех молекулярных формах: VEGF-A (молекулярный вес 121), VEGF-B (165), VEGF-C (189), VEGF-D (206). VEGF-A диффундирующий, остальные формы связываются с гепарином или протеогликанами (конъюгаты полисахаридов и белков в соединительной ткани на клеточной поверхности).

VEGF-A активирует рецепторы VEGFR1 и VEGFR2. VEGF-B и PlGF (факторы роста плаценты) соединяются с VEGFR2. VEGF-C и VEGF-D взаимодействуют с рецептором VEGFR3.

После связывания рецепторов с лигандами и их димеризации внутри клеток запускаются сигнальные каскады, достигающие клеточного ядра:

- активация фосфолипазы С-гамма – NO (MARK) ведет к увеличению сосудистой проницаемости;
- сигнальный путь фосфоинозитид-3-киназы (PI3K), киназы АКТ (PI3K – АКТ – mTOR) усиливает эндотелиальную активацию, стимуляцию пролиферации и миграции клеток вследствие реорганизации актина цитоскелета [4].

В руководстве по таргетной терапии, изданном в 2014 г., проанализирована активность десяти зарегистрированных антиангиогенных таргетных препаратов и семи находящихся на фазе III клинического исследования.



MMP – матриксные металлопротеазы, tPA – тканевой активатор плазминогена, uPA – активатор плазминогена урокиназного типа, uPAR – рецептор урокиназы, eNOS – эндотелиальная синтаза окиси азота, COX-2 – циклооксигеназа-2, bFGF – основной фактор роста фибробластов, IL-8 – интерлейкин 8, EGF – эпидермальный фактор роста, IGF-1 – инсулиноподобный фактор роста-1, PDGF – тромбоцитарный фактор роста, H₂O₂ – перекись водорода.

Рис. 1. Характеристики опухоли и микроокружения способствуют экспрессии VEGF

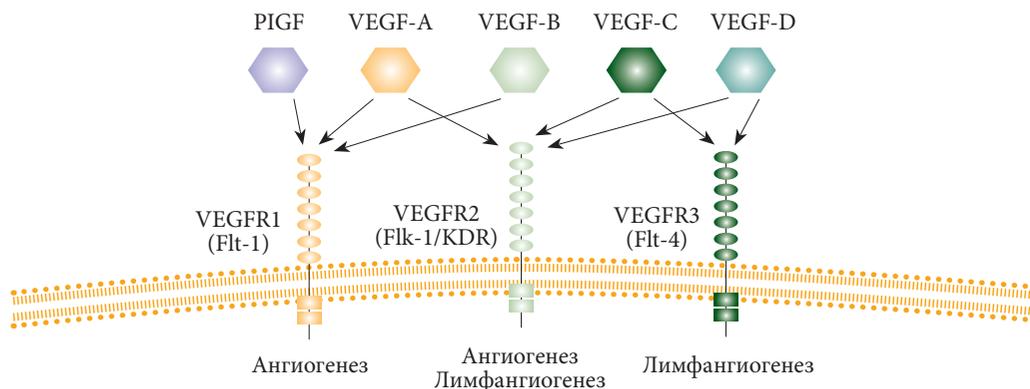


Рис. 2. Представители семейства VEGF и рецепторы к ним



Рис. 3. Бевацизумаб подавляет VEGF, ключевой медиатор ангиогенеза

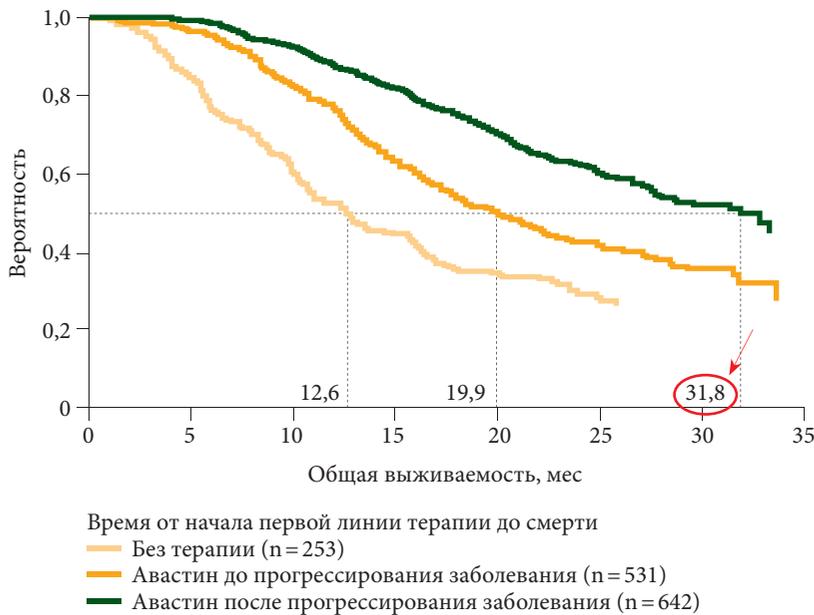


Рис. 4. Увеличение общей выживаемости больных на фоне продолжения терапии Авастином после первого прогрессирования заболевания

Рассмотрим мишени препаратов, их дозовые режимы при разных опухолевых показаниях и активность [5].

Бевацизумаб

Бевацизумаб (Bv) (Авастин, компания Roche) – первый ангиогенный противоопухолевый препарат, разрешенный для практического применения FDA (Food and Drug Administration – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов) в 2004 г., а в европейских странах в 2005-м. Его молекулярная мишень – VEGF-A. На рисунке 3 проиллюстрирован механизм действия Bv – регрессия сосудов, нормализация кровотока, угнетение формирования новых сосудов [6].

Показания к назначению: совместно с химиотерапией при метастатическом раке толстой кишки (мРТК), немелкоклеточном раке легкого (НМКРЛ), почечноклеточном раке, раке молочной железы, раке яичника (РЯ) и в виде монотерапии при глиобlastомах.

При колоректальном раке наибольший резонанс имели три рандомизированных исследования с применением Bv ± IFL (ириноте-

кан + фторурацил + лейковорин), Bv ± FOLFOX4 (фторурацил + лейковорин + оксалиплатин), Bv ± XELOX (капецитабин + оксалиплатин) [7–9]. Во всех исследованиях отмечены статистически достоверные преимущества предложенной терапии по показателю безрецидивной выживаемости, а в исследовании H. Hurwitz и соавт. – статистически значимое улучшение общей выживаемости – 20,3 месяца, в контроле – 15,6 месяца.

Bv продемонстрировал эффективность и во второй линии терапии в комбинации с FOLFOX [8].

Важное наблюдение провели A. Grottey и соавт. (ASCO-2007). В исследовании было три группы больных мРТК, получавших химиотерапию без Авастина, химиотерапию с Авастином до прогрессирования и Авастин после прогрессирования без химиотерапии. Медиана выживаемости составила 12,6, 19,9 и 31,8 месяца соответственно (рис. 4).

При колоректальном раке препарат применялся в дозе от 5 до 10 мг/кг один раз в две-три недели. Таким образом, большинство химиотерапевтов продолжают применять Авастин и после констатации ухудшения.

Эффект Bv при НМКРЛ более выразителен при аденокарциномах. При этой форме рака Bv применяется в дозе 15 мг/кг один раз в три недели.

В исследование E5499 было включено 878 пациентов с метастатическим НМКРЛ. Непосредственный эффект, медиана безрецидивной выживаемости и общей выживаемости были достоверно выше при присоединении Bv к химиотерапевтической комбинации «паклитаксел + карбоплатин». Медиана общей выживаемости составила 12,3 месяца, в химиотерапевтической группе – 10,3 месяца, $p=0,003$ [10]. FDA зарегистрировало Bv для применения при этой форме рака. В исследовании AVAIL Bv у части больных был применен в меньшей дозе (7,5 мг/кг). Кроме того, использовался другой состав химиотерапевтической комбинации (гемицитабин + цисплатин). Увеличение общей выживаемости подтвердить не удалось [11].

Данные об активности Bv при метастатическом раке молочной железы (мРМЖ) противоречивы. В 2007 г. в исследовании EOCG-2100 с участием 680 ранее не леченных больных мРМЖ было показано, что при использовании паклитаксела (90 мг/м² внутривенно в 1-й, 8-й и 15-й дни) и Bv (по 10 мг/кг внутривенно в 1-й и 15-й дни) медиана безрецидивной выживаемости составила 11,4 месяца, в группе с одним паклитакселом – 6,1 месяца. На основании этих данных FDA разрешило применение Bv при РМЖ [12].

Аналогичные данные были получены при комбинации Bv и капецитабина, Bv и антрациклинов [13].

Тем не менее на ASCO-2010 был представлен метаанализ, в котором медиана выживаемости без рецидива в группе Bv составила 9,3 месяца, в группе химиотерапии – 6,4 месяца. Общий эффект зарегистрирован в группе с включением Bv в 49% случаев, без Bv – в 32%, но медиана общей выживаемости в группах не отличалась [14]. Отсутствие разницы в показателе общей выживаемости больных в двух группах послужило для FDA основанием для отзыва разрешения на применение

Вв при РМЖ. В Европе и России продолжают назначать Вв при этом заболевании.

В спектр противоопухолевой активности бевацизумаба FDA включило метастатический рак почки.

В исследовании AVOREN участвовало 649 больных метастатическим почечно-клеточным раком. Пациенты получали интерферон-альфа-2а с Вв или без него. Время до прогрессирования в группе «Вв + интерферон-альфа-2а» составило 10,2 месяца, в группе с интерфероном – 5,4 месяца, $p < 0,0003$. Общий эффект – 31 и 13% соответственно, медиана общей выживаемости – 23,3 и 21,3 месяца [15].

В ходе исследования CALBG-90206 ($n = 732$) пациенты основной группы получали Вв вместе с интерфероном-альфа-2б, контрольной – только интерферон. Эффективность – 26 и 13% соответственно, медиана времени до прогрессирования – 8,5 и 5,2 месяца, медиана общей выживаемости – 18,3 и 17,4 месяца [16].

В обоих исследованиях интерферон вводили в дозе от 1 до 6 млн ЕД подкожно два раза в неделю, Вв – по 10 мг/кг внутривенно один раз в три недели.

Европейский Союз разрешил применение Авастина при метастатическом РЯ во второй линии терапии в комбинации с карбоплатином и паклитакселом или в комбинации с карбоплатином и гемцитабином. Основанием послужили несколько исследований. В исследовании J. Schmitt и D. Matei эффект от монотерапии Вв при рецидивном РЯ достигнут у 16% больных, стабилизация в течение 5,5 месяца – у 50% больных [17]. При комбинации Вв с карбоплатином время до прогрессирования достоверно увеличилось в группе Вв с 2,4 до 3,9 месяца при ранее леченном РЯ ($p < 0,005$) [18].

Во второй линии терапии при платиночувствительном РЯ режим «Вв + СВДСА (карбоплатин) + GEM (гемцитабин)» обеспечил медиану безрецидивной выживаемости 12,4 месяца. В группе контроля этот показатель составил 8,4 месяца, $p < 0,0001$ [19].

Среди показаний к назначению Вв – рецидивирующие глиоблас-

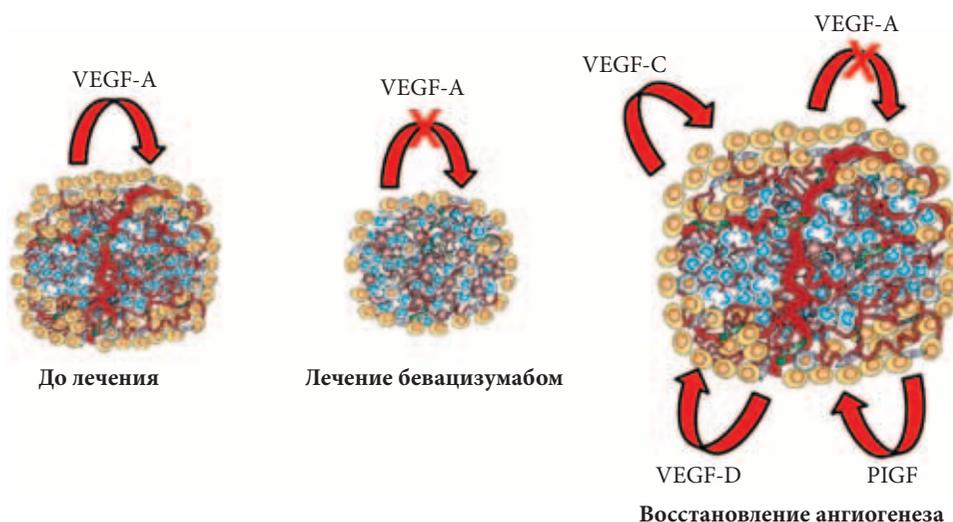


Рис. 5. Гипотеза: перекрестные VEGF лиганды ассоциированы с резистентностью к анти-VEGF терапии у пациентов с метастатическим колоректальным раком

томы. Глиобластома – пока единственная форма опухоли, для которой доказан эффект Вв в режиме монотерапии.

В исследовании T.N. Kreisl и соавт. 85 больных с диагнозом «рецидивная глиобластома» (в анамнезе лучевая терапия и применение темозоломида) получали 10 мг/кг Вв один раз в три недели. Эффект выше, чем в историческом контроле. На основании этого исследования FDA разрешило применение Вв при данной патологии [20].

Вошла в практику и комбинация иринотекана с Вв. Шестимесячная выживаемость без прогрессирования составила 57%, уменьшение отека мозга – 50%, ослабление неврологических симптомов – 52% [21]. Положительные эффекты Вв известны при раке желудка, поджелудочной железы и предстательной железы в фазе II исследования. Резистентность к Вв связывают с активацией других лигандов ангиогенеза, слабо подавляемых моноклональными антителами (рис. 5).

Афлиберцепт

В 2012 г. в США и ряде европейских стран для терапии рака толстой кишки был разрешен афлиберцепт (Zaltrap, ziv-aflibercept, компания Sanofi).

Афлиберцепт – рекомбинантный белок, состоящий из сегментов внеклеточного домена человеческого

рецептора 1 васкулярного эндотелиального фактора роста (VEGFR1) и рецептора 2 этого же фактора роста (VEGFR2), соединенных со стабильным регионом (Fc) человеческого антитела (Ig1).

Афлиберцепт действует как растворимый рецептор-ловушка, захватывающая в крови VEGF и препятствующая его связыванию с рецепторами VEGFR1 и VEGFR2. В исследовании VELOUR 1226 пациентов были рандомизированы на две группы: в первой группе пациенты получали афлиберцепт (4 мг/кг внутривенно один раз в две недели) и режим FOLFIRI (фторурацил + лейковорин + иринотекан), во второй – только FOLFIRI + плацебо. И безрецидивная, и общая выживаемость в группе афлиберцепта была достоверно выше: медиана безрецидивной выживаемости – 6,9 и 4,7 месяца, $p = 0,00007$; медиана общей выживаемости – 13,5 и 12,6 месяца, отношение рисков 0,82, $p = 0,0032$ [22].

Афлиберцепт проходит оценку по фазе III вместе с доцетакселом и преднизолоном при гормонорезистентном раке предстательной железы, по фазе II исследования вместе с режимом FOLFOX в первой линии терапии метастатического рака толстой кишки и в комбинации с доцетакселом в первой и второй линиях терапии мНМКРЛ [5].

Рамуцирумаб

Рамуцирумаб (компания Eli Lilly) представляет собой человеческие моноклональные антитела IgG₁, связывающиеся с VEGFR2 и препятствующие взаимодействию с этим рецептором VEGF. Продемонстрирован эффект этого препарата при различных локализациях рака (желудок, молочная железа, печень, простата) в исследованиях фаз II и III [23].

Большинство антиангиогенных препаратов относятся к группе ингибиторов интрацеллюлярного домена VEGFR2, при этом они угнетают рецепторы EGF, PDGFR, c-kit, FLT-3 [24].

Акситиниб

Акситиниб (Axinitib, Inlyta, компания PFIZER) одобрен FDA в 2012 г. по результатам сравнительного исследования с сорафенибом в режиме второй линии терапии (AXIS) при распространенном раке почки. Препарат является первым высокоселективным ингибитором тирозинкиназ (VEGFR1, 2, 3). Рекомендован для приема внутрь в стартовой дозе 5 мг два раза в сутки с возможностью дальнейшего индивидуального подбора дозы. В исследовании AXIS (n = 723) медиана времени до прогрессирования в группе акситиниба значительно (на 43%) превысила медиану выживаемости без прогрессирования в группе сорафениба и составила 6,7 и 4,7 месяца соответственно (p < 0,0001).

Частота объективного ответа для акситиниба составила 19%, для сорафениба – 9%.

В данном исследовании был продемонстрирован благоприятный профиль безопасности акситиниба. При применении сорафениба чаще наблюдалась кожная токсичность, а на фоне терапии акситинибом – артериальная гипертензия, которая оказалась также независимым предиктором увеличения общей выживаемости [25].

Вандетаниб

В число таргетных препаратов с антиангиогенным действием вошел тирозинкиназный ин-

гибитор вандетаниб (Zactima, AstraZeneca), нейтрализующий рецепторы VEGFR2 и EGFR при медуллярном раке щитовидной железы. В исследовании ZETA с участием 321 больного сравнили эффективность вандетаниба с таковой плацебо. Медиана времени до прогрессирования составила 22,6 и 16,4 месяца соответственно. Однако впоследствии оказалось, что эффект связан не столько с антиангиогенным действием, сколько с подавлением гена RET [26]. Препарат изучается в комбинации с химиотерапией при глиомах, раке предстательной железы, НМКРЛ. Вандетаниб применяется в дозе по 300 мг внутрь ежедневно. Среди побочных явлений отмечены кардиотоксичность, диарея, сыпь, гипертония, головная боль [5, 26].

Ниндетаниб

Возможно, перспективы имеет препарат ниндетаниб (Vargatef, компания Boehringer Ingelheim), ингибирующий VEGFR1, 2, 3, PDGFR, FGFR, Src.

Как оказалось, препарат эффективен при идиопатическом легочном фиброзе.

В фазе II исследования при НМКРЛ после неудач терапии в первой линии общая выживаемость, достигнутая после применения ниндетаниба, составила 21,9 недели. Препарат изучается по фазе III при НМКРЛ и РЯ [27].

Пазопаниб

Пазопаниб (Pazopanib, Votriient, компания GlaxoSmithKline) – тирозинкиназный ингибитор всех рецепторов VEGFR, PDGF-a, c-kit. Избирательность действия этого препарата на указанные мишени выше таковой других уже разрешенных к использованию таргетных препаратов.

Препарат зарегистрирован FDA для лечения рака почки в 2010 г. и сарком мягких тканей в 2012 г.

При метастатическом раке почки (исследовано 435 пациентов, леченных цитокинами или не леченных) медиана времени до прогрессирования у не леченных

ранее составила 11,2 и 2,8 месяца в сравнении с контролем, у леченных ранее интерферонами – 9,2 и 4,2 месяца [28].

Эффект и достоверное продление медианы времени до прогрессирования отмечены при синовиальных саркомах и лейомиосаркомах [29]. Продолжается изучение препарата при НМКРЛ и РЯ. Пазопаниб назначается в дозе по 800 мг внутрь длительно. Из побочных эффектов обращают на себя внимание повышение уровня трансаминаз крови, диарея, боли в костях и мышцах, гипопигментация кожи.

Регорафениб

Регорафениб (Regorafenib, Stivagra, компания BAYER) – малая молекула, ингибитор различных мембранных и клеточных киназ. Регорафениб и два его основных метаболита М-2иМ-5 подавляют Ret, VEGFR1–3, c-kit, PDGFR-альфа/бета, FGFR1 и 2, Tie-2, Trk-2a, Eph-2a, Raf1, Abl, BRAF, BRAF^{F600E}.

Основное показание для назначения – мРТК с исчерпанными возможностями первой и второй линий терапии (Fu, Cap, Oxa, Iri, Vv, ингибиторы EGFR).

Основанием для регистрации препарата FDA в 2012 г. послужила фаза III исследования CORRECT (n = 760), в котором показатели общей (p = 0,0052) и безрецидивной выживаемости (p < 0,0001) были достоверно выше, чем в группе плацебо [30].

В 2103 г. FDA разрешило применение регорафениба у больных с неудалимой гастроинтестинальной опухолью (ГИСО), резистентной к иматинибу или сунитинибу [31]. Регорафениб изучается в комбинации с FOLFIRI при гепатоцеллюлярном раке. Препарат применяют в дозе по 160 мг ежедневно внутрь в течение трех недель, затем семь дней перерыв и цикл повторяют.

Сорафениб

Сорафениб (Sorafenib, Nexavar, компания Bayer) – тирозинкиназный ингибитор VEGFR2, PDGFR, c-kit, FLT3. Кроме того, препарат ингибирует серин-треониновые киназы CRAF и BRAF. Таким образом, пре-



парат оказывает антиангиогенный эффект, действуя на эндотелиальные клетки, и антипролиферативный эффект на опухолевые клетки. В 2005 г. FDA разрешило применение этого таргетного препарата при метастазах рака почки. В большом рандомизированном исследовании с участием 903 больных медиана безрецидивной выживаемости составила 24 недели, в группе контроля – 12 недель, $p < 0,001$, общая выживаемость – 19,3 месяца, в группе контроля – 15,9 месяца, $p < 0,015$ [32].

В 2007 г. сорафениб разрешен FDA для терапии гепатоцеллюлярного рака. В исследовании фазы III (SHARP) медианы и общей (10,7 месяца), и безрецидивной выживаемости (5,5 месяца) были достоверно выше, чем в группе контроля [33]. Препарат назначается внутрь по 400 мг два раза в день.

Сунитиниб

Сунитиниб (Sunitinib, Сутент, компания Pfizer) обладает антиангиогенными, проапоптотическими и антипролиферативными свойствами, являясь ингибитором VEGFR1 и 2, PDGFR, FLT3, c-kit. Препарат назначается в дозе по 50 мг внутрь ежедневно в течение четырех недель с последующим перерывом в две недели.

Показания к назначению: почечно-клеточный рак, ГИСО, нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы.

Сунитиниб разрешен FDA при метастатическом раке почки на основании фазы III рандомизированного сравнительного исследования с интерфероном-альфа ($n = 750$).

Частота объективного ответа выявлена у 47% больных, получавших сунитиниб, и у 12% пациентов из группы контроля. Медиана безрецидивной выживаемости составила 11 месяцев в группе, получавшей сунитиниб, и пять месяцев у получавших интерферон, медиана общей выживаемости – 26,4 и 21,8 месяца соответственно [34].

Сунитиниб был исследован во второй линии терапии гастроинтестинальных опухолей, резистентных к иматинибу. В рандомизированное плацебоконтролируемое исследование фазы III было включено 312 пациентов (2:1). Медиана безрецидивной выживаемости в группе сунитиниба составила 27,3 недели, в группе плацебо – 6,4 недели, общая выживаемость в группе пациентов, получавших сунитиниб, также превысила аналогичный показатель контрольной группы (отношение рисков 0,49, $p = 0,007$) [35]. Сунитиниб также исследовали в лечении нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы. В рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование фазы III был включен 171 пациент (1:1) с высокодифференцированными нерезектабельными распространенными/метастатическими нейроэндокринными

опухолями поджелудочной железы. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 11,4 месяца в группе сунитиниба по сравнению с 5,5 месяца в группе плацебо ($p < 0,001$). Положительный эффект сунитиниба на выживаемость без прогрессирования был идентичным у всех участников исследования независимо от возраста, расы, пола, общего состояния по шкале ECOG, количества органов и систем, пораженных метастазами. Сунитиниб также демонстрировал превосходство над плацебо независимо от функциональной активности опухоли и от ранее полученного системного лечения.

Заключение

Терапия инновационными таргетными препаратами с целью подавления патологического ангиогенеза в опухолевых очагах является наиболее патогенетически обоснованной и эффективной. В современном арсенале врача-онколога имеется целый ряд противоопухолевых антиангиогенных препаратов для лечения распространенного рака почки, рака толстой кишки, гастроинтестинальных опухолей, нейроэндокринных опухолей, а также для таргетной терапии гепатоцеллюлярного рака, рака молочной железы, рака яичника, немелкоклеточного рака легкого, медуллярного рака щитовидной железы, саркомы мягких тканей, глиобластом. ☺

Литература

1. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications // *N. Engl. J. Med.* 1971. Vol. 285. № 21. P. 1182–1186.
2. Risau W. Mechanisms of angiogenesis // *Nature.* 1997. Vol. 386. № 6626. P. 671–674.
3. Weinberg R.A. The biology of cancer. New York: Garland Science, 2007.
4. Koch S., Tugues S., Li X. et al. Signal transduction by vascular endothelial growth factor receptors // *Biochem. J.* 2011. Vol. 437. № 2. P. 169–183.
5. Postel – Vinay S., Armand J.P. Targeting angiogenesis // *Targeted therapies in oncology* / eds. G. Giaccone, J.C. Soria. Second Edition, 2014. P. 283–314.
6. Jain R.K. Normalization of tumor vasculature: an emerging concept in antiangiogenic therapy // *Science.* 2005. Vol. 307. № 5706. P. 58–62.
7. Hurwitz H., Fehrenbacher L., Novotny W. et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer // *N. Engl. J. Med.* 2004. Vol. 350. № 23. P. 2335–2342.
8. Saltz L.B., Clarke S., Diaz-Rubio E. et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study // *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26. № 12. P. 2013–2019.
9. Saltz L., Clarke S., Diaz-Rubio W. et al. Bevacizumab (Bev) in combination with XELOX or FOLFOX4: Updated efficacy results from XELOX-1/NO16966, a randomized phase III trial in first-line metastatic colorectal cancer. *Proc. ASCO*, 2007. Abstr. 4028.
10. Sandler A., Gray R., Perry M.C. et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer // *N. Engl. J. Med.* 2006. Vol. 355. № 24. P. 2542–2550.
11. Reck M., von Pavel J., Zatloukal P. et al. Overall survival with cisplatin-gemcitabine and bevacizumab or placebo as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer:

- results from a randomised phase III trial (AVAiL) // *Ann. Oncol.* 2010. Vol. 21. № 9. P. 1804–1809.
12. Miller K., Wang M., Gralow J. et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer // *N. Engl. J. Med.* 2007. Vol. 357. № 26. P. 2666–2676.
 13. Robert N.J., Diéras V., Glaspy J. et al. 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. Vol. 29. № 10. P. 1252–1260.
 14. Shaughnessy J., Miles D., Gray R.J. et al. A meta-analysis of overall survival data from three randomized trials of bevacizumab and first-line chemotherapy as treatment for patients with metastatic breast cancer // *J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 18. P. 1252–1260.
 15. Escudier B., Pluzanska A., Koralewsky P. et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial // *Lancet.* 2007. Vol. 370. № 9605. P. 2103–2111.
 16. Rini B.I., Halabi S., Rosenberg J.E. et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206 // *J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 28. № 13. P. 2137–2143.
 17. Schmitt J., Matei D. Targeting angiogenesis in ovarian cancer // *Cancer Treat. Rev.* 2012. Vol. 38. № 4. P. 272–283.
 18. Perren T.J., Swart A.M., Pfisterer J. et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer // *N. Engl. J. Med.* 2011. Vol. 365. № 26. P. 2484–2496.
 19. 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. № 26. P. 2473–2483.
 20. Kreisl T.N., Kim L., Moore K. et al. Phase II trial of single-agent bevacizumab followed by bevacizumab plus irinotecan at tumor progression in recurrent glioblastoma // *J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 27. № 5. P. 740–745.
 21. Vredenburgh J.J., Desjardins A., Herndon J.E. et al. Phase II trial of bevacizumab and irinotecan in recurrent malignant glioma // *Clin. Cancer Res.* 2007. Vol. 13. № 4. P. 1253–1259.
 22. Wang T.F., Lockhart A.C. Aflibercept in the treatment of metastatic colorectal cancer // *Clin. Med. Insights Oncol.* 2012. Vol. 6. P. 19–30.
 23. Spratlin J. Ramucirumab (IMC-1121B): Monoclonal antibody inhibition of vascular endothelial growth factor receptor-2 // *Curr. Oncol. Rep.* 2011. Vol. 13. № 2. P. 97–102.
 24. Gotink K.J., Verheul H.M. Anti-angiogenic tyrosine kinase inhibitors: what is their mechanism of action? // *Angiogenesis.* 2010. Vol. 13. № 1. P. 1–14.
 25. Rini B.I., Escudier B., Tomscak P. et al. Comparative effectiveness of axitinib vs. sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomized phase 3 trial // *Lancet.* 2011. Vol. 378. P. 1931–1939.
 26. Wells S.A., Gosnell J.E., Gagel R.F. et al. Vandetanib for the treatment of patients with locally advanced or metastatic hereditary medullary thyroid cancer // *J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 28. № 5. P. 767–772.
 27. Gori B., Ricciardi S., Fulvi A. et al. New antiangiogenics in non-small cell lung cancer treatment: Vargatef™ (BIBF 1120) and beyond // *Ther. Clin. Risk Manag.* 2011. Vol. 7. P. 429–440.
 28. Sternberg C.N., Davis I.D., Mardiak J. et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial // *J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 28. № 6. P. 1061–1068.
 29. Endo M., Nielsen T.O. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma // *Lancet.* 2012. Vol. 380. № 9844. P. 801.
 30. Grothey A., van Cutsem E., Sobrero A. et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial // *Lancet.* 2013. Vol. 381. № 9863. P. 303–312.
 31. Demetry D.G., Reichardt C.P., Kang Y.K. et al. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial // *Lancet.* 2013. Vol. 381. № 9863. P. 295–302.
 32. Escudier B., Eisen T., Stadler W.M. et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma // *N. Engl. J. Med.* 2007. Vol. 356. № 2. P. 125–134.
 33. Llovet J.M., Ricci S., Mazzaferro V. et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma // *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 359. № 4. P. 378–390.
 34. Motzer R.J., Hutson T.E., Tomaszak P. et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma // *N. Engl. J. Med.* 2007. Vol. 356. № 2. P. 115–124.
 35. George S., Blay J.Y., Casali P.J. et al. Clinical evaluation of continuous daily dosing of sunitinib malate in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after imatinib failure // *Eur. J. Cancer.* 2009. Vol. 45. № 11. P. 1959–1968.

Anti-Angiogenic Drugs in Arsenal of Anticancer Agents

A.M. Garin, I.S. Bazin

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center

Contact person: Avgust Mikhaylovich Garin, agarin@mail.ru

Molecular targets, dose regimens, and efficacy of innovative targeted drugs used to inhibit pathological angiogenesis inside tumor foci are elucidated. It is noted that antitumor anti-angiogenic drugs are available today for oncologist to treat cancer of different localizations.

Key words: pathological angiogenesis, antitumor anti-angiogenic drugs, bevacizumab, sunitinib