

Влияние химиотерапии на васкуляризацию рака шейки матки

А. О. ШУМЕЙКИНА^{1,2,3}, С. Э. КРАСИЛЬНИКОВ^{1,3,4}, Б. В. ШЕПЛЕВ⁵,
И. В. КАЧЕСОВ⁶, *И. В. МАЙБОРОДИН^{5,7}

¹ ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», Новосибирск, Россия

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. ак. Е. Н. Мешалкина», Новосибирск, Россия

³ ООО «Лечебно-диагностический центр «АвисМед», Новосибирск, Россия

⁴ ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», Новосибирск, Россия

⁵ Частное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский медико-стоматологический институт Дент-мастер», Новосибирск, Россия

⁶ ГБУ здравоохранения Новосибирской области «Новосибирский областной клинический онкологический диспансер», Новосибирск, Россия

⁷ ФГБУН «Институт химической биологии и фундаментальной медицины» СО РАН, Новосибирск, Россия

Резюме

Стандартная химиотерапия подавляет ангиогенез и снижает васкуляризацию рака шейки матки (РШМ). Более выраженная реакция на лечение отмечена в сильнее васкуляризованных и оксигенированных опухолях, но из этого следует, что подавление ангиогенеза на начальных курсах химиотерапии может привести к снижению ответа при последующем лечении. Сохранение численной плотности сосудов во время терапии может служить в качестве прогностического фактора недостаточно хорошего ответа на лечение. Методы молекулярной таргетной терапии РШМ направлены, в первую очередь, на ингибирование ангиогенеза и восстановление нормального функционирования иммунной системы, борющейся с опухолью. Добавление препаратов таргетной антиангиогенной терапии к стандартным цитостатическим средствам для лечения пациентов с персистирующим, рецидивирующим или метастатическим РШМ увеличивает выживаемость без прогрессирования и общий срок жизни, но побочные эффекты такой терапии часто бывают тяжёлыми, а иногда и фатальными. В качестве основных осложнений зарегистрированы нейтропении, центральные и периферические артериальные и венозные тромбозы, формирование кишечных и влагалищных свищей. Очень быстро развивается устойчивость к таргетным препаратам с последующим восстановлением и даже нарастанием васкуляризации вследствие прогрессирования гипоксии опухолевых клеток и включения путей ангиогенеза без участия VEGF. Следует обратить внимание, что подавление ангиогенеза в процессе любого метода лечения РШМ усиливает гипоксию оставшейся опухоли, что способствует усилению продукции и выброса проангиогенных цитокинов, таких как VEGF, и прогрессированию ангиогенеза.

Ключевые слова: химиотерапия; ангиогенез; васкуляризация; рак шейки матки

Для цитирования: Шумейкина А. О., Красильников С. Э., Шеплев Б. В., Качесов И. В., Майборodin И. В. Влияние химиотерапии на васкуляризацию рака шейки матки. *Антибиотики и химиотер.* 2025; 70 (3–4): 94–104. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2025-70-3-4-94-104>. EDN: AHKTWY.

Effect of Chemotherapy on Vascularization of Cervical Cancer

ANASTASIA O. SHUMEIKINA^{1,2,3}, SERGEY E. KRASILNIKOV^{1,3,4}, BORIS V. SHEPLEV⁵,
IGOR V. KACHESOV⁶, *IGOR V. MAIBORODIN^{5,7}

¹ Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, *Novosibirsk, Russia*

² Meshalkin National Medical Research Center, Ministry of Health of Russian Federation, *Novosibirsk, Russia*

³ LLC Medical and Diagnostic Center "AvisMed", *Novosibirsk, Russia*

⁴ Novosibirsk National Research State University, *Novosibirsk, Russia*

⁵ Novosibirsk Medical and Dental Institute Dentmaster, *Novosibirsk, Russia*

⁶ Novosibirsk Regional Clinical Oncology Dispensary, *Novosibirsk, Russia*

⁷ Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine of the Russian Academy of Sciences, Siberian Branch, *Novosibirsk, Russia*

Abstract

Standard chemotherapy suppresses angiogenesis and reduces vascularization of cervical cancer (CC). A more pronounced response to treatment was detected in more vascularized and oxygenated tumors, but it follows that suppression of angiogenesis during initial courses of chemotherapy may lead to a decrease in the response after subsequent treatment. Preservation of the numerical vessel density during therapy can serve as a prognostic factor for an insufficiently good response to treatment. Methods of molecular targeted therapy of CC are aimed primarily at inhibiting angiogenesis and restoring the normal functioning of the immune system fighting the tumor. The addition of targeted antiangiogenic therapy drugs to standard cytostatic

*Адрес для корреспонденции:
E-mail: imai@mail.ru



*Correspondence to:
E-mail: imai@mail.ru



EDN: AHKTWY

agents for the treatment of patients with persistent, recurrent, or metastatic CC increases progression-free survival and overall life expectancy, but the side effects of such therapy are often severe and sometimes fatal. The main complications recorded are neutropenia, central and peripheral arterial and venous thrombosis, the formation of intestinal and vaginal fistulas. Resistance to targeted drugs develops very quickly, followed by restoration and even an increase in vascularization due to the progression of tumor cell hypoxia and the inclusion of angiogenesis pathways without the VEGF participation. It should be noted that suppression of angiogenesis during any method of treating cervical cancer increases hypoxia of the remaining tumor, which contributes to increased production and release of proangiogenic cytokines, such as VEGF, and the progression of angiogenesis.

Keywords: chemotherapy; angiogenesis; vascularization; cervical cancer

For citation: Shumeikina A. O., Krasilnikov S. E., Sheplev B. V., Kachesov I. V., Maiborodin I. V. Effect of chemotherapy on vascularization of cervical cancer. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2025; 70 (3–4): 94–104. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2025-70-3-4-94-104>. EDN: AHKTWY.

Введение

VEGF (фактор роста эндотелия сосудов, vascular endothelial growth factor) — это мощный митоген, который участвует в митогенезе, ангиогенезе, выживании эндотелиоцитов и индукции кроветворения. Нормальное функционирование женской репродуктивной системы в значительной степени зависит от VEGF, который абсолютно необходим для циклической пролиферации эндометрия и развития жёлтого тела. Вместе с этим, ангиогенез, образование новых кровеносных сосудов из уже существующей сосудистой сети, является важным признаком ряда патологических состояний, таких как рост опухоли и метастазирование [1, 2].

В злокачественной опухоли сверхэкспрессия проангиогенных факторов, таких как VEGF, провоцирует образование патологических кровеносных и лимфатических сетей, характеризующихся неплотными, хаотически организованными, незрелыми, тонкостенными и плохо перфузируемыми сосудами. В результате развивается враждебная опухолевая среда, которая серьёзно затрудняет действие противораковых препаратов и способствует прогрессированию рака [3]. Метастазирование является наиболее распространённой причиной смерти онкологических пациентов. Ангиогенез необходим для диссеминации опухолевых клеток, так как увеличение васкуляризации облегчает их доступ в кровообращение [4]. Повышение экспрессии VEGF онкобелком E6 вируса папилломы человека позволяет предположить, что VEGF играет важную роль вне только в развитии, но и в инициации рака шейки матки (РШМ) [1].

РШМ является причиной большинства смертей от рака у женщин, в основном, в развивающихся странах. Проангиогенные факторы роста, такие как VEGF, FGF (фактор роста фибробластов, fibroblast growth factor), ангиопоэтины и другие, секретируются опухолевыми клетками и микроокружением опухоли при её гипоксии, что способствует прогрессированию рака. Внеклеточный домен рецепторных тирозинкиназ используется лигандами VEGF для их вовлечения и активации через индукцию димеризации рецепторов, что облегчает каскадное воздействие этих факторов. Домены тирозинкиназы каждого рецептора аутофосфорилируют друг друга, активируя рецептор

и иницируя сигнальные каскады, которые способствуют ангиогенезу, миграции, пролиферации и выживанию эндотелиальных клеток. Раковые клетки получают пользу от модифицированных сигнальных путей, которые вызывают и поддерживают онкогенную активацию. При раннем выявлении РШМ стратегия терапии второй линии включает блокирование сигнальных путей как самого VEGF, так и рецепторов VEGF (VEGFR) [5].

В связи с очень большой противоречивостью публикаций и для обобщения результатов самых последних исследований особенностей, в том числе морфологических, ангиогенеза и васкуляризации РШМ, а также связанных с этим терапии и прогнозирования течения заболевания была поставлена цель исследования: провести поиск литературы в базе данных «PubMed» (www.ncbi.nlm.nih.gov). По ключевым словам «angiogenesis + cervical + cancer + chemotherapy + morphology» за 1989–2024 гг. было найдено 229 статей. Из обнаруженных источников в данный обзор было включено 51, в основном, содержащих данные патогистологического контроля за течением РШМ и изменениями васкуляризации в процессе терапии.

Стандартная химиотерапия и васкуляризация рака шейки матки

Необходимо отметить, что, согласно общепринятым представлениям, сама по себе противоопухолевая химиотерапия обладает антиангиогенным действием и уменьшает васкуляризацию РШМ.

Плотность CD34+ микрососудов внутри РШМ при исследовании 54 образцов варьировала от 24,8 до 118,6 со средним значением 57,7/0,7386 мм² [6]. M. Ueda с соавт. [7] исследовали образцы РШМ, полученные хирургическим путём от 12 пациентов (стадии Ib–IIIb). Индекс апоптоза и плотность внутриопухолевых CD34+ микрососудов после интраартериальной химиотерапии были выше и ниже, чем до лечения, соответственно. J. Zhang с соавт. [8] сообщают, что общий эффективный показатель неoadъювантной химиотерапии 35 случаев РШМ составил 82,86%. Плотность CD34+ микрососудов после лечения была значительно уменьшена, причём даже у паци-

ентов, которые плохо отреагировали на химиотерапию.

Более высокий индекс васкуляризации до и во время неoadъювантной химиотерапии является прогностическим фактором недостаточно хорошего ответа на лечение. Более выраженная васкуляризация в таких случаях сохраняется и после терапии [9]. По результатам анализа 173 образцов РШМ L. M. Randall и соавт. [10] сделали заключение, что ангиогенез (плотность CD31+ микрососудов в 3 полях «горячих точек») является независимым прогностическим фактором как для выживаемости без прогрессирования, так и для общей выживаемости. Это, по мнению авторов, может быть объяснено улучшенным ответом на лечение в более васкуляризированных и оксигенированных опухолях.

Методом рандомизации пациенты от 26 до 62 лет (средний возраст 33,7) с местно-распространённым РШМ были разделены на 3 группы. Первую составили 25 больных, которым до операции был проведён 1 курс полихимиотерапии цисплатином и паклитакселом с последующей лучевой терапией. Во вторую группу вошли 30 пациентов, которым на первом этапе на фоне лучевой терапии была проведена химиолучевая модификация (паклитаксел и карбоплатин). В третьей группе 20 пациентов перед хирургическим лечением прошли лучевую терапию. Гистологические результаты в виде экспрессии белков Ki-67, bcl2 и VEGF свидетельствуют о преимуществе химиолучевой терапии (2-я группа), где был выявлен самый значительный терапевтический патоморфоз [11].

Селективное ингибирование активности СОХ (циклооксигеназа, cyclooxygenase)-2 связано с повышенной чувствительностью опухолей к облучению без существенного увеличения воздействия радиации на нормальные ткани. Основным механизмом потенцирования эффектов радиации посредством селективного ингибирования СОХ-2 является прямое увеличение клеточной чувствительности к облучению и прямое ингибирование неоваскуляризации опухоли [12].

Воздействие цис-диамминдихлорплатины (cis-diammine dichloroplatinum) на культивируемые клетки CaSki (РШМ человека — эпидермоидная клеточная линия; human cervix carcinoma, epidermoid cell line CaSki) привело к значительному увеличению не только концентрации VEGF в самих клеточных элементах и культуральной среде, но и уровней экспрессии мРНК VEGF в зависимости от времени и дозы по сравнению с контрольными группами без воздействия. Однако концентрация VEGF и количество микрососудов в тканях РШМ *in vivo* были значительно ниже в случаях с полным или частичным ответом, чем до лечения. Интересно, что в случаях без реакций на препарат платины и содержание VEGF, и численность микрососудов не снизились,

а скорее показали некоторое увеличение по сравнению с исходными уровнями. Не исключено, что вызванное химиопрепаратом увеличение продукции VEGF клетками РШМ может стимулировать ангиогенез в опухолевом очаге после лечения [13].

Микрочастицы, полученные из клеток линии РШМ человека HeLa после воздействия ультрафиолетовым излучением и выделенные последующим центрифугированием соединяли с паклитакселом и вводили иммунодефицитным мышам с трансплантированным РШМ человека. Лечение такими микрочастицами значительно ингибировало рост опухоли, продлевало выживаемость мышей и снижало токсичность паклитаксела. Иммуногистохимическое окрашивание показало, что такая терапия приводила к уменьшению числа Ki-67+ опухолевых клеток и снижению плотности CD31+ микрососудов в опухолевых тканях [14]. Наночастицы паклитаксела более эффективны, чем обычная форма препарата, а сочетание применения этих частиц с лучевой терапией может ингибировать пролиферацию клеток и уменьшить васкуляризацию РШМ [15].

На голых мышах с ксенотрансплантатом РШМ изучали эффективность ингибирующего действия рекомбинантного IL-24 (плазмидная трансфекция) и цисплатина. Рекомбинантная плазида pDC316-hIL-24 действует синергично с цисплатином, ингибируя рост опухоли и ангиогенез, что подтверждается меньшей плотностью CD34+ микрососудов и более низкой экспрессией VEGF-A, VEGF-C, VEGFR3 и PDGF (фактор роста тромбоцитов, platelet-derived growth factor)-B у леченых животных. IL-24 повышает химиочувствительность опухоли к цисплатину, что может быть важной стратегией снижения побочных эффектов этой химиотерапии [16].

Большинство публикаций подтверждают общепринятое положение, что химиотерапия действует на сосудистые структуры, созданные при участии раковых клеток, и таким образом подавляет ангиогенез и снижает васкуляризацию опухоли. Уменьшение численной плотности сосудов обнаружено даже у пациентов, которые плохо отреагировали или вообще не ответили на химиотерапию. Более выраженный ответ на лечение отмечен в сильнее васкуляризированных и оксигенированных опухолях, но из этого следует, что подавление ангиогенеза на начальных курсах химиотерапии может привести к снижению ответа при последующем лечении. Сохранение численной плотности сосудов во время терапии может служить в качестве прогностического фактора недостаточно хорошего ответа на лечение. Следует обратить внимание, что подавление ангиогенеза при химиотерапии усиливает гипоксию оставшейся опухоли, что способствует усилению продукции и выброса проангиогенных цитокинов, таких как VEGF.

Для выявления микрососудов в опухоли, оценки васкуляризации (плотности сосудов на

единице площади среза ткани) и ангиогенеза есть рекомендации, причём, примерно, половина на половину, применять антигены CD31 или CD34. В качестве участка ткани для анализа численности сосудов предлагается использование мест с наибольшей васкуляризацией, так называемые «горячие точки».

Результаты клинического использования антиангиогенных препаратов при раке шейки матки

Неоваскуляризация является важным шагом в прогрессировании опухоли, и нацеливание терапии на опухолевый ангиогенез является хорошей стратегией для противоракового лечения, позволяющей замедлить развитие и уменьшить тяжесть патологических изменений [2]. Исторически сложилось так, что до недавнего времени возможности лечения для женщин с диагнозом поздней стадии или рецидива РШМ были ограничены. Открытия, связанные с ингибиторами ангиогенеза, изменили стандарты лечения женщин с неизлечимым инвазивным РШМ [17].

Сочетание антиангиогенных препаратов и современной радио- и химиотерапии представляет собой многообещающий подход. В перспективное исследование были включены 54 женщины: 44 с запущенным РШМ и 10 относительно здоровых (контроль). Было обнаружено, что среди изученных факторов предиктивными для ответа на радиохимиотерапию являются: размер опухоли при постановке диагноза и экспрессия VEGFR2. Также наблюдали корреляцию между плотностью CD34+ микрососудов (методика горячих точек) с экспрессией стромальной COX-2, которая имела ещё более высокую корреляцию с VEGFR2 [18].

Давление интерстициальной жидкости повышается практически во всех солидных злокачественных опухолях в результате аномалий сосудистой сети и интерстиция. Высокое давление интерстициальной жидкости является независимым предиктором рецидива заболевания у пациентов при РШМ, проходящих лечение, и рассматривается как важный фактор, который ухудшает доставку химиотерапевтических препаратов и может влиять на регуляцию и распределение цитокинов и ростовых факторов. Таргетные молекулярные методы лечения, которые подавляют ангиогенез или изменяют динамику интерстициальной жидкости, также вызывают раннее снижение её давления, что может быть использовано для своевременной оптимизации терапии [19, 20].

Моноклональные антитела к VEGF. VEGF стали терапевтической мишенью при ряде злокачественных новообразований, включая РШМ.

Химиотерапия в сочетании с препаратом рекомбинантных моноклональных антител человека бевацизумабом теперь составляют терапию первой линии для женщин с рецидивирующим/метастатическим РШМ [21, 22].

Когда более 15 лет назад бевацизумаб (Авастин®) вошёл в клиническую практику, он стал первым одобренным ингибитором ангиогенеза. Положив начало новой линии противораковых средств, бевацизумаб остаётся наиболее широко изученным антиангиогенным препаратом [23, 24]. Ангиогенез блокируется связыванием бевацизумаба с VEGF, ингибируя связывание последнего с VEGFR [23]. То есть подавляется опухолевый ангиогенез и развитие новых сосудистых сетей к уже существующим и появляющимся опухолевым очагам [25]. Бевацизумаб даёт преимущество в выживаемости пациентов с метастатическим, персистирующим или рецидивирующим РШМ, примерно, на 4 мес без ущерба для качества жизни. Таким образом, применение бевацизумаба у пациентов с поздней стадией РШМ является оправданным [17, 26].

В целом лечение гинекологического рака включает химиотерапию, хирургическое вмешательство и лучевую терапию. Бевацизумаб является эффективным методом лечения РШМ и некоторых других видов рака и показал многообещающие результаты в улучшении общей выживаемости больных за счёт комбинации с другими химиотерапевтическими препаратами [27].

Случайным образом разделённых 452 пациентов в возрасте ≥ 18 лет с первично выявленной стадией IVB или рецидивирующим, или персистирующим РШМ лечили по схемам: цисплатин (50 мг/м² внутривенно в 1 или 2 день) и паклитаксел (135 мг/м² внутривенно в течение 24 ч или 175 мг/м² внутривенно в течение 3 ч в первый день) с бевацизумабом (15 мг/кг внутривенно в первый или второй день) или без него; или паклитаксел (175 мг/м² в течение 3 ч в первый день) и топотекан (0,75 мг/м² в течение 30 мин в дни 1–3) с бевацизумабом (15 мг/кг внутривенно в день 1) или без него. Циклы терапии повторялись каждые 21 день до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности, в зависимости от того, что произошло раньше. Улучшение общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования, связанные с включением бевацизумаба в лечение распространённого РШМ пациентов, не сопровождались каким-либо существенным ухудшением качества жизни, связанного со здоровьем. Пациентам, реагирующим на антиангиогенную терапию и сохраняющим приемлемое качество жизни, при прогрессировании может быть назначено другое лечение [28].

Ретроспективно оценивали эффективность и безопасность бевацизумаба в качестве лечения первой линии у 27 пациентов с января 2014 г. по июнь 2017 г с рецидивирующим/персистирующим

(11%) или распространённым (89%) РШМ, средний период наблюдения составил 10,1 мес. Лечение состояло из цисплатина 50 мг/м² или карбоплатина с паклитакселом 175 мг/м² в течение 6–8 циклов и бевацизумаба 15 мг/кг каждые 3 нед. до прогрессирования или непереносимой токсичности. Медианы выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости составили 9,6 и 21,5 мес. соответственно [29].

В исследование L. H. Palavalli Parsons и соавт. [25] были включены 74 пациента. 26 женщин получали бевацизумаб и химиотерапию, а 48 пациентов — только химиотерапию. Выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость были выше при назначении бевацизумаба и различались статистически значимо: 12 мес. против 7 мес. и 74 мес. против 23 мес. соответственно. X. He и соавт. [30] оценивали эффективность и безопасность химиотерапии на основе цисплатина с бевацизумабом или без него у 316 китайских женщин с распространённым РШМ. При наблюдении в течение 38 мес. (36–40) общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования в когорте с бевацизумабом были значительно больше, чем в выборке только с цисплатином. Положительный эффект преимущественно связан с антиангиогенным действием. L. E. Minion, K. S. Tewari [21] и G. Marquina с соавт. [22] продемонстрировано статистически и клинически значимое улучшение общей выживаемости при добавлении бевацизумаба к химиотерапии (17,0 против 13,3 мес.; $p=0,004$). Включение в схему лечения бевацизумаба привело к значительному улучшению выживаемости и ответа без прогрессирования заболевания. Эти преимущества не сопровождались ухудшением качества жизни. Окончательный анализ продемонстрировал изменение выживаемости в пользу ингибирования VEGF (16,8 против 13,3 мес.; $p=0,007$).

Y. Saijo и соавт. [31] оценивали корреляции между экспрессией VEGF, плотностью микрососудов и клинико-патологическими параметрами в случаях инвазивного РШМ. Экспрессию VEGF определяли в 50 образцах методом иммуногистохимии. Плотность микрососудов устанавливали методом иммуноокрашивания на CD31+ клетки в наиболее васкуляризированных участках опухолей. Экспрессия VEGF и плотность микрососудов были значительно выше в аденокарциномах, чем при плоскоклеточном раке. Однако в случаях аденокарциномы не было обнаружено существенных корреляций между экспрессией VEGF, плотностью микрососудов и клинико-патологическими параметрами. Напротив, при плоскоклеточном раке плотность микрососудов была значительно выше на поздних стадиях. То, что аденокарциномы демонстрируют более высокую экспрессию VEGF и плотность микрососудов, чем плоскоклеточный рак, может объяснить худший прогноз аденокар-

циномы. Существует вероятность, что бевацизумаб может быть более полезным в лечении, направленном на ангиогенез, при РШМ ранних стадий.

За последние 15 лет понимание роли VEGF в микроокружении опухоли изменилось. VEGF не только играет важную роль в контроле образования кровеносных сосудов, но также модулирует индуцированную опухолью иммуносупрессию. Иммуномодулирующие свойства бевацизумаба открыли новые перспективы для подходов комбинированной терапии. В частности, комбинация бевацизумаба с иммунотерапией рака недавно была одобрена при лечении некоторых злокачественных новообразований [24].

Ингибиторы рецепторных тирозинкиназ.

Ингибиторы VEGF продемонстрировали очевидную, но ограниченную пользу при различных видах рака. Один из механизмов резистентности включает вторичную ревазуляризацию, обусловленную активацией альтернативных путей ангиогенеза, связанных с PDGFR и FGFR [32]. Пазопаниб — пероральный многоцелевой ингибитор тирозинкиназы, который связывается с VEGFR, PDGFR и несколькими другими ключевыми белками, ответственными за ангиогенез, рост опухоли и выживаемость клеток. Пазопаниб продемонстрировал активность *in vivo* и *in vitro*, в ранних клинических испытаниях хорошо переносился и был эффективен при нескольких опухолях, включая РШМ [33]. Кабозантиниб является потенциально активным средством лечения РШМ и представляет собой пероральный низкомолекулярный ингибитор нескольких рецепторных тирозинкиназ, которые, как известно, влияют на рост опухоли, метастазирование и ангиогенез [34].

Нинтеданиб представляет собой пероральный киназный ингибитор, который блокирует PDGFR и FGFR и может улучшить противоопухолевую активность за счёт преодоления резистентности к терапии анти-VEGF препаратами. Пациенты получали возрастающие дозы нинтеданиба (150 мг или 200 мг перорально два раза в день) и бевацизумаба (15 мг/кг один раз внутривенно каждые 3 нед.) до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности. Уровни ангиогенных биомаркеров в плазме коррелировали с клиническими исходами. Стойкий клинический ответ наблюдали у 55% пациентов, предварительно получавших бевацизумаб. Лучший эффект коррелировал с более высокими исходными значениями VEGFR2 и E-селектина и более низкими уровнями SDF-1 α (stromal cell-derived factor-1, CXCL12, хемокин, который может стимулировать пролиферацию клеток и способствовать их выживанию). Возможно, что нинтеданиб может преодолеть резистентность к бевацизумабу [32].

Пациенты с рецидивирующим или первично-распространённым РШМ (стадия IVB по FIGO) получали карбоплатин–паклитаксел в сочетании или

с нинтеданибом в дозе 200 мг перорально 2 раза в день, или с плацебо. Медиана наблюдения составила 35 мес. В группе с применением нинтеданиба была достигнута пролонгированная выживаемость без прогрессирования через 1,5 года (15,1 против 12,8%; $p=0,057$), медиана общей выживаемости также была выше (21,7 против 16,4 мес.) [35].

Апатиниб является пероральным антиангиогенным препаратом, с марта 2017 г. по февраль 2019 г. обследовано 53 пациента с рецидивирующим или распространённым РШМ, которые согласились принимать этот препарат. Среди них у 2 (3,77%) наблюдали полный ответ, у 16 (30,19%) — частичный, у 27 (50,95%) — отсутствие изменений, у 8 (15,09%) — прогрессирование. Медиана выживаемости без прогрессирования и общая выживаемость составляли 6,0 и 8,0 мес. соответственно [36]. L. Zhang и соавт. [37] оценивали эффективность и безопасность апатиниба — ингибитора тирозинкиназы, воздействующего на опухолевый ангиогенез, в качестве лечения второй линии у пациентов с рецидивирующим или запущенным РШМ. 20 пациентов, которым не было возможности провести терапию цисплатином/паклитакселом и бевацизумабом, получили 4-недельный курс апатиниба в суточной дозе 500 мг или 250 мг. Период наблюдения колебался от 5,9 до 21,3 мес. (медиана 14,0 мес). Ни в одном случае не было достигнуто полного ответа. Тем не менее, частичный регресс, стабилизацию и прогрессирование наблюдали у 3, 4 и 13 пациентов соответственно. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 5,13 мес., а медиана общей выживаемости — 12,3 мес. Таким образом, апатиниб является эффективным и хорошо переносимым препаратом второй линии для пациентов с рецидивирующим или распространённым РШМ.

Образцы крови ($n=556$) от 52 пациентов с рецидивирующим или метастатическим РШМ были собраны до лечения, во время терапии и при прогрессировании заболевания после применения карбоплатина или паклитаксела с цедиранибом или без него. Экспрессия VEGFR2 и Tie2 снижалась после приёма цедираниба, тогда как активность VEGFA повышалась. У пациентов с повышенным уровнем (независимо от величины) VEGFA в первых 3 циклах лечения зарегистрировано снижение выживаемости без прогрессирования в группе плацебо, но улучшение — при добавлении цедираниба [38].

Ингибирование ангиогенеза может улучшить ответ на лучевую терапию. В связи с этим изучали результаты применения ингибитора ангиогенеза сорафениба у 13 пациентов с РШМ стадий от IB до IIIB, получающих радикальную лучевую терапию и одновременную терапию цисплатином. Сорафениб назначали ежедневно в течение 7 дней до начала или во время стандартной лучевой терапии. Средний срок наблюдения составил 4,5

года. Первоначально полный ответ наблюдали у 12 пациентов, 1 больная умерла в процессе лечения. У 4 женщин развился рецидив заболевания, в 1 случае на фоне обширной инфильтративной опухоли во время лечения возникли тазовые свищи. 4-летняя актуарная выживаемость составила 85% [39].

Ингибиторы контрольных иммунных точек. Для пациентов в США при персистирующем, рецидивирующем или метастатическом РШМ включение в схему лечения пембролизумаба (моноклональные антитела человека, селективно блокирующие взаимодействие между рецептором программируемой смерти PD-1 и его лигандами PD-L1 и PD-L2. PD1 является рецептором иммунных контрольных точек, который ограничивает активность Т-лимфоцитов в периферических тканях. Опухолевые клетки могут использовать метаболический путь с участием PD-1 для ингибирования активного Т-клеточного иммунологического надзора, что было связано с дополнительными 0,74 годами жизни [40].

Ингибиторы рецептора эпидермального фактора роста. Передача сигналов и деление клеток регулируются EGF (эпидермальный фактор роста, epidermal growth factor). Пролиферацию опухолевых клеток, апоптоз, инвазию и ангиогенез возможно супрессировать воздействием на EGFR. Хотя ингибиторы EGFR третьего поколения являются сильнодействующими препаратами, в результате лечения у пациентов развивается лекарственная устойчивость [41].

Методы молекулярной таргетной терапии РШМ направлены, в первую очередь, на ингибирование ангиогенеза и восстановление нормального функционирования иммунной системы, борющейся с опухолью. Подобные способы воздействия на РШМ самостоятельно не могут полностью вылечить пациентов, но в значительной мере потенцируют действие стандартных схем химиолучевого лечения. Несмотря на быстро формирующуюся резистентность опухоли к антиангиогенному и иммуномодуляторному лечению и включение обходных путей ангиогенеза, таргетные методы воздействия на РШМ, особенно поздних и распространённых стадий, несколько продляют общую выживаемость пациентов, а также выживаемость без прогрессирования, причём без значительного падения качества жизни.

При изучении морфологических результатов таргетной терапии РШМ, как и при стандартной химиотерапии, было отмечено, что подавление ангиогенеза через воздействие на VEGF и VEGFR приводит к повышению активности остающегося VEGF, скорее всего, также вследствие нарастания гипоксии опухолевых клеток и компенсации ими ингибированных проангиогенных цитокинов вместе с рецепторами.

Эффекты блокирования опухолевого ангиогенеза в эксперименте

Мультикиназные ингибиторы, нацеленные на CDK4 и VEGFR2, эффективно вызывают остановку митотического цикла клеток рака молочной железы и РШМ и апоптоз этих клеточных элементов. Также ингибируются пролиферация и тубулообразование эндотелиоцитами пупочной вены человека. Пероральное введение таких ингибиторов приводило к значительной регрессии опухоли и антиангиогенезу без явной токсичности у мышей с трансплантированным раком SiHa (линия клеток плоскоклеточного РШМ человека) [42].

Увеличение апоптотического индекса и замедление скорости пролиферации клеток HeLa, полученных из РШМ человека, были достигнуты при уровне дозы ингибитора тирозинкиназы сунитиниба в 10 мкМ через 72 ч. Кроме того, присутствовали признаки хромосомной нестабильности, возникающей из-за укорочения теломер [43].

D. Sano и соавт. [44] исследовали, может ли вандетаниб, ингибитор активности VEGFR2 и EGFR, усиливать противоопухолевую активность комбинации облучения с цисплатином или без него при моделировании плоскоклеточного рака человека *in vitro* и *in vivo*. На клетки OSC-19 и HN5, которые были цисплатин- и радиорезистентными, воздействовали вандетанибом, цисплатином и облучением по отдельности или в комбинации *in vitro* и *in vivo* с использованием ксенотрансплантирования голым мышам. Вандетаниб + цисплатин радиосенсибилизировали клетки *in vitro* и *in vivo*. Комбинированное лечение вандетанибом, цисплатином и облучением превосходило остальные методы терапии (включая двойные комбинации) по противоопухолевым эффектам, продлению выживаемости, снижению частоты метастазов в лимфатических узлах *in vivo*. Комбинированное воздействие также увеличивало как апоптоз опухолевых, так и ассоциированных с опухолью эндотелиальных клеток и снижало плотность микрососудов *in vivo*. Все методы лечения, содержащие вандетаниб, ингибировали фосфорилирование EGFR и Akt и *in vitro*, и *in vivo*.

Мышам с трансплантированными клетками РШМ U14 были подкожно введены моноклональные антитела к EGFR (рецептор эпидермального фактора роста, epidermal growth factor). Среднее количество CD31+ микрососудов, подсчитанное в поле зрения при увеличении 40X в активной области ангиогенеза, сократилось вместе с ингибированием скорости роста опухоли и увеличением среднего срока жизни [45].

PEDF (фактор, полученный из пигментного эпителия, pigment epithelium-derived factor) — ингибитор ангиогенеза с множеством других функций, в том

числе блокирует прогрессирование несколько типов опухолей. PEDF подавлен в гнёздах РШМ человека, по сравнению с нормальным эпителием шейки матки или неопухолевым перитуморальным эпителием. Внутривенная инъекция PEDF мышам с ксенотрансплантированным РШМ супрессировала рост опухоли на 68%. Плотность микрососудов в опухолевых тканях, обработанных PEDF, была значительно снижена. PEDF дозозависимо ингибировал пролиферацию и индуцировал апоптоз эндотелиальных клеток, но не оказывал прямого влияния на пролиферацию и апоптоз клеток HeLa. То есть, PEDF подавлял рост опухоли, блокируя ангиогенез, а не вследствие прямого цитотоксического действия на опухолевые клетки. VEGF основной ангиогенный стимулятор, подавлялся PEDF в клетках HeLa через ингибицию HIF (фактор, индуцируемый гипоксией, hypoxia-inducible factor)-1 α , важнейшего транскрипционного фактора для экспрессии VEGF [46].

Экспериментальные работы также доказывают возможность ингибирования ангиогенеза в опухоли и снижение её васкуляризации через воздействие на тирозинкиназы VEGFR. Обращают на себя внимание публикации результатов исследований об эффективной блокаде ангиогенеза не только вследствие воздействия на VEGFR, но и в итоге подавления рецепторов других проангиогенных факторов. Это свидетельствует о поиске методов супрессии роста опухолевых сосудов при компенсаторном ангиогенезе, когда VEGFR уже заблокированы, а нарастающая гипоксия опухоли включает ангиогенез, несвязанный с VEGF.

Осложнения антиангиогенной терапии рака шейки матки

Метастатический или рецидивирующий РШМ имеет ограниченные возможности для терапии и высокий уровень смертности. Новые методы лечения РШМ, нацеленные на ангиогенез, предлагают альтернативную стратегию традиционной химиотерапии; они действуют, подавляя рост новых кровеносных сосудов, тем самым ограничивая рост опухоли, блокируя её кровоснабжение. Хотя препараты против VEGF показали большие перспективы в лечении распространённого РШМ, лекарственная устойчивость и специфичные для каждого класса средств побочные эффекты сводят на нет долгосрочные преимущества и приводят к снижению качества жизни [47–49].

Схемы терапии на основе бевацизумаба сопровождаются несомненной сердечно-сосудистой токсичностью. Для оценки сердечно-сосудистой токсичности бевацизумаба были проанализированы результаты 4 клинических исследований с участием 282 пациентов с распространённым РШМ. Схемы лечения на основе бевацизумаба включали доцетаксел, иринитекан и карбоплатин.

Систематический анализ показал, что гипертензия и тромбоэмболия развились у 2,5% ($n=7$) больных, 3 пациента сообщили о тяжёлых сердечно-сосудистых событиях (1,1%), но случаи смерти, связанные с лечением, отсутствовали [50]. Прекращение лечения вследствие тяжёлой токсичности произошло у 46% (12 из 26) больных при назначении бевацизумаба и химиотерапии, по сравнению с 15% (7 из 48) в результате только химиотерапии. Более низкие уровни альбумина и применение бевацизумаба были идентифицированы как независимые предикторы образования свищей, которые были диагностированы у 27% женщин [25].

Однако по мнению D. K. Chellappan и соавт. [27] проявление и тяжесть побочных эффектов варьируют в зависимости от химиотерапевтического агента (ов), который применяют совместно с бевацизумабом. L. E. Minion, K. S. Tewari [21] и G. Marguina с соавт. [22] полагают, что формирование свищей связано, в основном, с лучевой терапией органов малого таза, по их данным ни один из свищей не стал причиной экстренного хирургического вмешательства, сепсиса или летального исхода. В результате назначения препаратов платины с паклитакселом и бевацизумабом A. Godoy-Ortiz и соавт. [29] отмечали увеличение частоты образования свищей (22% от всех пациентов), но во всех случаях имели место поражения органов малого таза и брюшины в начале лечения и при предшествующей химиолучевой терапии. Зарегистрировано 2 летальных исхода (7,4%), связанных с лечением: один — от перфорации кишечника, а другой — от тяжёлого сепсиса.

Значительным побочным эффектом, связанным с использованием бевацизумаба, являются нейтропении (в том числе фебрильные), артериальные и венозные тромбозы, включая атипичный гемолитико-уремический синдром, а также кожные проявления капиллярных тромбозов. Окклюзионная маловоспалительная тромбогенная васкулопатия кожи проявляется в виде бессимптомных корковых геморрагических язв и пурпурных пятен на голенях вскоре после начала лечения бевацизумабом, это связано с ишемическими изменениями эпидермиса и дермы и сопровождается обширными отложениями в сосудах мембраноатакующего комплекса комплемента C5b-9 [30, 51].

Наиболее частыми побочными эффектами применения апатиниба были ладонно-подошвенный синдром (35,58%), артериальная гипертензия (18,87%), утомляемость (15,09%), протеинурия, тошнота, рвота, анемия и нейтропения. Нежелательных явлений 3-й степени тяжести и случаев смерти, связанных с приёмом этого ингибитора тирозинкиназы, не выявлено [36, 37]. Подобные данные были получены при анализе результатов лечения нинтеданибом [35], пазопанибом [33] и сорафенибом [39].

Необходимо особо отметить, что поиск 3 независимыми исследователями в Центральном Кокрейновском регистре контролируемых исследований (Cochrane Central Register of Controlled Trials), базах данных Medline и Embase, онлайн-регистрах клинических исследований и тезисах научных конференций до 27 мая 2020 г. позволил сделать заключение о низкой достоверности данных в пользу использования бевацизумаба в сочетании с химиотерапией. Вместе с этим, бевацизумаб увеличивает вероятность возникновения специфических нежелательных явлений (желудочно-кишечные перфорации или свищи, тромбоэмболические явления, артериальная гипертензия) и серьёзных побочных эффектов. Обнаружены слабые доказательства, которые не поддерживают использование цедраниба в сочетании с химиотерапией, апатиниба в сочетании с химиотерапией, апатиниба в сочетании с химиотерапией/брахитерапией или монотерапии пазопанибом. Были найдены свидетельства низкой статистической значимости, что комбинация пазопаниба и лапатиниба ухудшает исходы патологии. Ингибиторы VEGF апатиниб и пазопаниб могут увеличивать вероятность развития гипертензии [49].

Очень интересные данные приводят M. F. Milosevic и соавт. [39], которые обнаружили снижение перфузии РШМ и усиление гипоксии опухоли при монотерапии сорафенибом, это привело к досрочному закрытию их исследования. Сделан вывод, что гипоксия РШМ может ухудшить, а не улучшить контроль заболевания. Это заключение дополняет и подтверждает результаты исследований, приведённые выше [10, 13, 38], где сообщается, что подавление ангиогенеза или прямым воздействием химиопрепаратов на рост сосудов, или через влияние на VEGF и VEGFR, вызывает гипоксию опухоли и всплеск ангиогенеза вследствие этой гипоксии и через новый выброс большего объёма проангиогенных факторов, и через активацию новых путей ангиогенеза, несвязанных с VEGF. Кроме того отмечено снижение экспрессии VEGFR, сопровождающееся параллельным повышением уровня и активности VEGF. Говоря другими словами, гипоксия при блокаде ангиогенеза индуцирует выброс опухолевыми клетками повышенного объёма более активного VEGF, и вследствие этой и других причин дополнительно стимулируется нарастание васкуляризации.

То есть, добавление препаратов молекулярной таргетной антиангиогенной терапии к стандартным цитостатическим средствам для лечения пациентов с персистирующим, рецидивирующим или метастатическим РШМ увеличивает выживаемость без прогрессирования и общий срок жизни, но побочные эффекты такой терапии часто бывают тяжёлыми, а иногда и фатальными. В качестве основных осложнений зарегистрированы нейтропении, центральные и перифериче-

ские артериальные и венозные тромбозы, формирование кишечных и влагалищных свищей. Необходимо отметить, что некоторые исследователи связывают развитие осложнений не с антиангиогенной терапией, а или с основным заболеванием, или с предыдущими, или параллельными методами лечения (химиолучевое воздействие). Следует обратить внимание, что очень быстро развивается устойчивость к таргетным препаратам с последующим восстановлением и даже нарастанием васкуляризации вследствие прогрессирования гипоксии опухолевых клеток и включения путей ангиогенеза без участия VEGF.

Заключение

Таким образом можно заключить, что стандартная химиотерапия подавляет ангиогенез и снижает васкуляризацию РШМ. Уменьшение численной плотности сосудов обнаружено даже у пациентов, которые плохо отреагировали или вообще не ответили на химиотерапию. Более выраженная реакция на лечение отмечена в сильнее васкуляризированных и оксигенированных опухолях, но из этого следует, что подавление ангиогенеза на начальных курсах химиотерапии может привести к снижению ответа при последующем лечении. Сохранение численной плотности сосудов во время терапии может служить в качестве прогностического фактора недостаточно хорошего ответа на лечение. Методы молекулярной таргетной терапии РШМ направлены, в первую очередь, на ингибирование ангиогенеза и восстановление нормального функционирования иммунной системы, борющейся с опухолью. Обращают на себя внимание публикации результатов исследований об эффективной блокаде ангиогенеза не только вследствие воздействия на VEGFR, но и в итоге подавления рецепторов других проангиогенных факторов. Это свидетельствует о существовании методов супрессии роста опухолевых сосудов при компенсаторном ангиогенезе, когда VEGFR уже блокированы, а нарастающая гипоксия опухоли включает ангиогенез, несвязанный с VEGF. Добавление препаратов таргетной антиангиогенной терапии к стандартным цитостатическим средствам для лечения пациентов с персистирующим, рецидивирующим или метастатическим РШМ увеличивает выживаемость без прогрессирования и общий срок жизни, но побочные эффекты такой терапии часто бывают тяжёлыми, а иногда и фатальными. В качестве основных осложнений зарегистрированы нейтропении, центральные и периферические артериальные и венозные тромбозы, формирование кишечных и влагалищных свищей. Некоторые исследователи связывают развитие осложнений не с антиангиогенной терапией, а или с основным заболеванием, или с предыдущими, или парал-

лельными методами лечения (химиолучевое воздействие). Очень быстро развивается устойчивость к таргетным препаратам с последующим восстановлением и даже нарастанием васкуляризации вследствие прогрессирования гипоксии опухолевых клеток и включения путей ангиогенеза без участия VEGF. Следует обратить внимание, что подавление ангиогенеза в процессе любого метода лечения РШМ усиливает гипоксию оставшейся опухоли, что способствует усилению продукции и выброса проангиогенных цитокинов, таких как VEGF, и прогрессированию ангиогенеза.

Дополнительная информация

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

Финансирование. Исследование поддержано в рамках государственного задания ФГБУН ИХБФМ СО РАН «Фундаментальные основы сохранения здоровья нации» № FWGN-2025-0019. Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей оборудования, реактивов и лекарственных препаратов авторы не получали.

Участие авторов. А. О. Шумейкина — обзор публикаций по теме статьи, обработка материала, написание и редактирование текста статьи. С. Э. Красильников — идея публикации, научное редактирование статьи, одобрение финальной версии рукописи. Б. В. Шеплев — обзор публикаций по теме статьи, научное редактирование статьи. И. В. Качесов — научное редактирование статьи. И. В. Майбородин — идея публикации, научное редактирование статьи, оформление библиографии, одобрение финальной версии рукописи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Additional information

Conflict of Interest. The authors declare that there are no obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Funding. This work was supported by the Russian state-funded project for ICBFM SB RAS (grant number FWGN-2025-0019). The authors did not receive financial support from companies manufacturing equipment, reagents and drugs.

Autors' Contribution. Shumeikina A. O. — review of publications on the topic of the article, processing of material, writing and editing the text of the article. Krasilnikov S. E. — idea of publication, scientific editing of the article, approval of the final version of the manuscript. Sheplev B. V. — review of publications

on the topic of the article, scientific editing of the article. *Kachesov I. V.* — scientific editing of the article. *Maiborodin I. V.* — idea of publication, scientific editing of the article, bibliography design, approval of the final version of the manuscript.

All authors have approved the final version of the article before publication, agreed to assume responsibility for all aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

Литература/References

1. *Delli Carpini J., Karam A. K., Montgomery L.* Vascular endothelial growth factor and its relationship to the prognosis and treatment of breast, ovarian, and cervical cancer. *Angiogenesis*. 2010; 13 (1): 43–58. doi: 10.1007/s10456-010-9163-3.
2. *Senrunga A., Tripathi T., Aggarwal N., Janjua D., Yadav J., Chaudhary A., Chhokar A., Joshi U., Bharti A. C.* Phytochemicals Showing Antiangiogenic Effect in pre-clinical models and their potential as an alternative to existing therapeutics. *Curr Top Med Chem*. 2024; 24 (4): 259–300. doi: 10.2174/0115680266264349231016094456.
3. *Darge H. E., Andrgie A. T., Hanurri E. Y., Birhan Y. S., Mekonnen T. W., Chou H. Y., Hsu W. H., Lai J. Y., Lin S. Y., Tsai H. C.* Localized controlled release of bevacizumab and doxorubicin by thermo-sensitive hydrogel for normalization of tumor vasculature and to enhance the efficacy of chemotherapy. *Int J Pharm*. 2019; 572: 118799. doi: 10.1016/j.ijpharm.2019.118799.
4. *Chu S. C., Yu C. C., Hsu L. S. et al.* Berberine reverses epithelial-to-mesenchymal transition and inhibits metastasis and tumor-induced angiogenesis in human cervical cancer cells. *Mol Pharmacol*. 2014; 86 (6): 609–623. doi: 10.1124/mol.114.094037.
5. *Sarwar F., Ashhad S., Vimal A., Vishvakarma R.* Small molecule inhibitors of the VEGF and tyrosine kinase for the treatment of cervical cancer. *Med Oncol*. 2024; 41 (8): 199. doi: 10.1007/s12032-024-02446-x.
6. *Ueda M., Terai Y., Kumagai K., Ueki K., Okamoto Y., Ueki M.* Correlation between tumor angiogenesis and expression of thymidine phosphorylase, and patient outcome in uterine cervical carcinoma. *Hum Pathol*. 1999; 30 (11): 1389–1394. doi: 10.1016/s0046-8177 (99)90074-6.
7. *Ueda M., Ueki K., Kumagai K., Terai Y., Okamoto Y., Ueki M., Otsuki Y.* Apoptosis and tumor angiogenesis in cervical cancer after preoperative chemotherapy. *Cancer Res*. 1998; 58 (11): 2343–2346. URL: <https://aacrjournals.org/cancerres/article/58/11/2343/504138/Apoptosis-and-Tumor-Angiogenesis-in-Cervical>.
8. *Zhang J., Zheng A., Chai D., Chu Y. X.* An exploration of the expression of MK and MVD in cervical cancer tissues before and after NACT. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2008; 39 (6): 950–952, 984. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19253833>.
9. *Chen C. A., Cheng W. E., Lee C. N., Su YN, Hsieh C. Y., Hsieh F. J.* Power Doppler vascularity index for predicting the response of neoadjuvant chemotherapy in cervical carcinoma. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2004; 83 (6): 591–597. doi: 10.1111/j.0001-6349.2004.00522.x.
10. *Randall L. M., Monk B. J., Darcy K. M., Tian C., Burger R. A., Liao S. Y., Peters W. A., Stock R. J., Fruehauf J. P.* Markers of angiogenesis in high-risk, early-stage cervical cancer: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 2009; 112 (3): 583–589. doi: 10.1016/j.ygyno.2008.11.013.
11. *Klyuchko K. O., Gargin V. V.* Influence of neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced cervical cancer. *Pol Merkur Lekarski*. 2020; 48 (288): 406–409.
12. *Choy H., Milas L.* Enhancing radiotherapy with cyclooxygenase-2 enzyme inhibitors: a rational advance? *J Natl Cancer Inst*. 2003; 95 (19): 1440–1452. doi: 10.1093/jnci/djg058.
13. *Miyahara Y., Yoshida S., Motoyama S., Tateiwa Y., Hamana S., Maruo T.* Effect of cis-diammine dichloroplatinum on vascular endothelial growth factor expression in uterine cervical carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2004; 25 (1): 33–39.
14. *Peng J., Zhao J., Zhao Y., Wu P, Gou L., Fu S, Chen P, Lu Y, Yang L.* HeLa Cell-Derived Paclitaxel-Loaded Microparticles Efficiently Inhibit the Growth of Cervical Carcinoma. *Int J Nanomedicine*. 2020; 15: 6409–6420. doi: 10.2147/IJN.S246659.
15. *Yu Y., Xu S., You H., Zhang Y., Yang B., Sun X., Yang L., Chen Y., Fu S., Wu J.* In vivo synergistic anti-tumor effect of paclitaxel nanoparticles combined with radiotherapy on human cervical carcinoma. *Drug Deliv*. 2017; 24 (1): 75–82. doi: 10.1080/10717544.2016.1230902.
16. *Wang Z., Lu J., Zhang T.* Combination of IL-24 and cisplatin inhibits angiogenesis and lymphangiogenesis of cervical cancer xenografts in a nude mouse model by inhibiting VEGF, VEGF-C and PDGF-B. *Oncol Rep*. 2015; 33 (5): 2468–2476. doi: 10.3892/or.2015.3853.
17. *Krill L. S., Tewari K. S.* Integration of bevacizumab with chemotherapy doublets for advanced cervical cancer. *Expert Opin Pharmacother*. 2015; 16 (5): 675–683. doi: 10.1517/14656566.2015.1010511.
18. *Nagy V. M., Buiga R., Brie L., Todor N., Tudoran O., Tordeanu C., Virág P., Tarta O., Rus M., Bălăcescu O.* Expression of VEGF, VEGFR, EGFR, COX-2 and MVD in cervical carcinoma, in relation with the response to radiochemotherapy. *Rom J Morphol Embryol*. 2011; 52 (1): 53–59.
19. *Skliarenko J. V., Lunt S. J., Gordon M. L., Vitkin A., Milosevic M., Hill R. P.* Effects of the vascular disrupting agent ZD6126 on interstitial fluid pressure and cell survival in tumors. *Cancer Res*. 2006; 66 (4): 2074–2080. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-05-2046.
20. *Lunt S. J., Fyles A., Hill R. P., Milosevic M.* Interstitial fluid pressure in tumors: therapeutic barrier and biomarker of angiogenesis. *Future Oncol*. 2008; 4 (6): 793–802. doi: 10.2217/14796694.4.6.793.
21. *Minion L. E., Tewari K. S.* Cervical cancer — State of the science: From angiogenesis blockade to checkpoint inhibition. *Gynecol Oncol*. 2018; 148 (3): 609–621. doi: 10.1016/j.ygyno.2018.01.009.
22. *Marquina G., Manzano A., Casado A.* Targeted Agents in Cervical Cancer: Beyond Bevacizumab. *Curr Oncol Rep*. 2018; 20 (5): 40. doi: 10.1007/s11912-018-0680-3.
23. *Minion L. E., Tewari K. S.* The safety and efficacy of bevacizumab in the treatment of patients with recurrent or metastatic cervical cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2017; 17 (3): 191–198. doi: 10.1080/14737140.2016.1246187.
24. *Garcia J., Hurwitz H. I., Sandler A. B., Miles D., Coleman R. L., Deurloo R., Chinot O. L.* Bevacizumab (Avastin®) in cancer treatment: A review of 15 years of clinical experience and future outlook. *Cancer Treat Rev*. 2020; 86: 102017. doi: 10.1016/j.ctrv.2020.102017.
25. *Palavalli Parsons L. H., Roane B., Manders D. B., Richardson D. L., Kehoe S. M., Carlson M., Miller D. S., Lea J. S.* Hypoalbuminemia is a Predictive Factor for Fistula Formation in Recurrent Cervical Cancer. *Am J Clin Oncol*. 2018; 41 (10): 933–937. doi: 10.1097/COC.0000000000000403.
26. *Eskander R. N., Tewari K. S.* Development of bevacizumab in advanced cervical cancer: pharmacodynamic modeling, survival impact and toxicology. *Future Oncol*. 2015; 11 (6): 909–922. doi: 10.2217/fon.14.276.
27. *Chellappan D. K., Leng K. H., Jia L. J., Aziz N. A. B. A., Hoong W. C., Qian Y. C., Ling F. Y., Wei G. S., Ying T., Chellian J., Gupta G., Dua K.* The role of bevacizumab on tumour angiogenesis and in the management of gynaecological cancers: A review. *Biomed Pharmacother*. 2018; 102: 1127–1144. doi: 10.1016/j.biopha.2018.03.061.
28. *Penson R. T., Huang H. Q., Wenzel L. B. et al.* Bevacizumab for advanced cervical cancer: patient-reported outcomes of a randomised, phase 3 trial (NRG Oncology-Gynecologic Oncology Group protocol 240). *Lancet Oncol*. 2015; 16 (3): 301–311. doi: 10.1016/S1470-2045 (15)70004-5.
29. *Godoy-Ortiz A., Plata Y., Alcaide J., Galeote A., Pajares B., Saez E., Alba E., Sánchez-Muñoz A.* Bevacizumab for recurrent, persistent or advanced cervical cancer: reproducibility of GOG 240 study results in «real world» patients. *Clin Transl Oncol*. 2018; 20 (7): 922–927. doi: 10.1007/s12094-017-1808-x.
30. *He X., Liu J., Xiao L., Zhao M., Su T., Liu T., Han G., Wang Y.* Cisplatin-based chemotherapy with or without bevacizumab for Chinese postmenopausal women with advanced cervical cancer: a retrospective observational study. *BMC Cancer*. 2020; 20 (1): 381. doi: 10.1186/s12885-020-06854-w.
31. *Saijo Y., Furumoto H., Yoshida K., Nishimura M., Irahara M.* Clinical Significance of Vascular Endothelial Growth Factor Expression and Microvessel Density in Invasive Cervical Cancer. *J Med Invest*. 2015; 62 (3-4): 154–160. doi: 10.2152/jmi.62.154.
32. *Paluri R., Madan A., Li P., Jones B., Saleh M., Jerome M., Miley D., Keef J., Robert F.* Phase 1b trial of nintedanib in combination with bevacizumab in patients with advanced solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2019; 83 (3): 551–559. doi: 10.1007/s00280-018-3761-y.
33. *Schutz F. A., Choueiri T. K., Sternberg C. N.* Pazopanib: Clinical development of a potent anti-angiogenic drug. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2011; 77 (3): 163–171. doi: 10.1016/j.critrevonc.2010.02.012.
34. *Coquan E., Brachet P. E., Licaj I., Leconte A., Castera M., Lequesne J., Meriaux E., Bonnet I., Lelaidier A., Clarisse B., Joly F.* CABOCOL-01 trial: a single-arm phase II study assessing safety and efficacy of Cabozantinib for advanced or metastatic cervical carcinoma after platinum treatment failure. *BMC Cancer*. 2021; 21 (1): 1054. doi: 10.1186/s12885-021-08758-9.
35. *Vergote I., Van Nieuwenhuysen E., Casado A., Laenen A., Lorusso D., Braicu E. I., Guerra-Alia E., Zola P., Wimberger P., Debruyne P. R., Falcó E., Ferrero A., Muallem M. Z., Kerger J., García-Martinez E., Pignata S., Sehouli J., Van Gorp T., Gennigens C., Rubio M. J.* Randomized phase II BGOG/ENGOT-cx1 study of paclitaxel-carboplatin with or without nintedanib in first-line recurrent or advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2023; 174: 80–88. doi: 10.1016/j.ygyno.2023.04.028.

36. Yang H., Chen M., Mei Z., Xie C., Zhou Y., Qiu H. Effectiveness and prognostic factors of apatinib treatment in patients with recurrent or advanced cervical carcinoma: A retrospective study. *Cancer Med.* 2021; 10 (13): 4282–4290. doi: 10.1002/cam4.3966.
37. Zhang L., Chen L., Yu H. Phase I. I. study of apatinib, a novel tyrosine kinase inhibitor targeting tumor angiogenesis, as second-line treatment for recurrent or advanced cervical cancer patients. *Invest New Drugs.* 2020; 38 (4): 1186–1191. doi: 10.1007/s10637-019-00858-5.
38. Zhou C., Taylor S., Tugwood J., Simpson K., Jayson G. C., Symonds P., Paul J., Davidson S., Carty K., McCartney E., Rai D., Dive C., West C. Dynamics of circulating vascular endothelial growth factor-A predict benefit from antiangiogenic cediranib in metastatic or recurrent cervical cancer patients. *Br J Clin Pharmacol.* 2019; 85 (8): 1781–1789. doi: 10.1111/bcp.13965.
39. Milosevic M. F., Townsley C. A., Chaudary N., Clarke B., Pintilie M., Fan S., Glicksman R., Haider M., Kim S., MacKay H., Yeung I., Hill R. P., Fyles A., Oza A. M. Sorafenib increases tumor hypoxia in cervical cancer patients treated with radiation therapy: results of a phase 1 clinical study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016; 94 (1): 111–117. doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.09.009.
40. Shi Y., Chen J., Shi B., Liu A. Cost-effectiveness analysis of pembrolizumab for treatment of US patients with persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2022; 164 (2): 379–385. doi: 10.1016/j.ygyno.2021.12.007.
41. Mishra S., Sahu A., Kaur A., Kaur M., Kumar J., Wal P. Recent development in the search for epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors based on the indole pharmacophore. *Curr Top Med Chem.* 2024; 24 (7): 581–613. doi: 10.2174/0115680266264206231020111820.
42. Huang Z., Zhao B., Qin Z., Li Y., Wang T., Zhou W., Zheng J., Yang S., Shi Y., Fan Y., Xiang R. Novel dual inhibitors targeting CDK4 and VEGFR2 synergistically suppressed cancer progression and angiogenesis. *Eur J Med Chem.* 2019; 181: 111541. doi: 10.1016/j.ejmech.2019.07.044.
43. Tekisogullari K., Topcal M. The effects of sunitinib malate used in targeted therapy on the proliferation of HeLa cells in vitro. *J BUON.* 2013; 18 (1): 253–260. URL: <https://www.jbuon.com/archive/18-1-253.pdf>.
44. Sano D., Matsumoto F., Valdecanas D. R., Zhao M., Molkenkine D. P., Takahashi Y., Hanna E. Y., Papadimitrakopoulou V., Heymach J., Milas L., Myers J. N. Vandetanib restores head and neck squamous cell carcinoma cells' sensitivity to cisplatin and radiation *in vivo* and *in vitro*. *Clin Cancer Res.* 2011; 17 (7): 1815–1827. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2120.
45. Nie M. F., Liu F. Y., Tao G. S. Treatment of cervical carcinoma in mice by injecting monoclonal antibody of epidermal growth factor receptor into solid tumor. *Hunan Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 2001; 26 (5): 421–424.
46. Yang J., Chen S., Huang X., Han J., Wang Q., Shi D., Cheng R., Gao G., Yang X. Growth suppression of cervical carcinoma by pigment epithelium-derived factor via anti-angiogenesis. *Cancer Biol Ther.* 2010; 9 (12): 967–974. doi: 10.4161/cbt.9.12.11635
47. Schmid B. C., Oehler M. K. Improvements in progression-free and overall survival due to the use of anti-angiogenic agents in gynecologic cancers. *Curr Treat Options Oncol.* 2015; 16 (1): 318. doi: 10.1007/s11864-014-0318-0.
48. Yang P., Chen N., Yang D., Crane J., Huang B., Dong R., Yi X., Guo J., Cai J., Wang Z. Cervical cancer cell-derived angiopoietins promote tumor progression. *Tumour Biol.* 2017; 39 (7): 1010428317711658. doi: 10.1177/1010428317711658.
49. Chuai Y., Rizzuto I., Zhang X., Li Y., Dai G., Otter S. J., Bharathan R., Stewart A., Wang A. Vascular endothelial growth factor (VEGF) targeting therapy for persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021; 3 (3): CD013348. doi: 10.1002/14651858.CD013348.pub2.
50. Yu J., Cao X. F., Zheng Y., Zhao R. C., Yan L. Q., Zhao L., Wang J. W. Anti-VEGF Therapy with Bevacizumab — limited cardiovascular toxicity. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014; 15 (24): 10769–10772. doi: 10.7314/apjcp.2014.15.24.10769.
51. Kiuru M., Schwartz M., Magro C. Cutaneous thrombotic vasculopathy associated with bevacizumab therapy. *Dermatol Online J.* 2014; 20 (6): 13030/qt41f655g9.

Поступила / Received 16.03.2025
Принята в печать / Accepted 04.04.2025

Информация об авторах

Шумейкина Анастасия Олеговна — аспирант по специальности «онкология», Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», Новосибирск, Россия. ORCID ID: 0009-0008-1839-071X. SPIN: 8038-5941

Красильников Сергей Эдуардович — д. м. н., профессор, главный научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины»; профессор кафедры акушерства и гинекологии, Новосибирский Государственный Университет; заместитель главного врача по научной работе ООО «Ависмед», Новосибирск, Россия. ORCID ID: 0000-0003-0687-0894. SPIN: 4030-8868

Шеплев Борис Валентинович — д. м. н., ректор частного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский медико-стоматологический институт Дентмастер», Новосибирск, Россия. ORCID ID: 0009-0008-4140-3531. SPIN: 9905-4138

Качесов Игорь Викторович — к. м. н., заведующий патологоанатомическим отделением, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области «Новосибирский областной клинический онкологический диспансер», Новосибирск Россия. ORCID ID: 0009-0005-8100-2116

Майборodin Игорь Валентинович — д. м. н., профессор, главный научный сотрудник лаб. инвазивных медицинских технологий, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН»; проректор по науке Частного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский медико-стоматологический институт Дентмастер», Новосибирск, Россия. ORCID ID: 0000-0002-8182-5084. SPIN: 8626-5394

About the authors

Anastasia O. Shumeikina — Junior Researcher, Institute of Oncology and Neurosurgery, Meshalkin National Medical Research Center of the Ministry of Health of Russian Federation, Novosibirsk, Russia. ORCID ID: 0009-0008-1839-071X. SPIN-код: 8038-5941

Sergey E. Krasilnikov — D. Sc. in Medicine, Professor, Director of the Institute of Oncology and Neurosurgery, Meshalkin National Medical Research Center of the Ministry of Health of Russian Federation, Novosibirsk, Russia. ORCID ID: 0000-0003-0687-0894. SPIN-код: 4030-8868

Boris V. Sheplev — D. Sc. in Medicine, Rector, Novosibirsk Medical and Dental Institute Dentmaster, Novosibirsk, Russia

Igor V. Kachesov — Ph. D. in Medicine, Head of the Pathological Anatomy Department, Novosibirsk Regional Clinical Oncology Dispensary, Novosibirsk, Russia

Igor V. Maiborodin — D. Sc. in Medicine, Professor, Chief Researcher at the Laboratory of Health Management Technologies, Center of New Medical Technologies, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, the Russian Academy of Sciences, Siberian Branch; Vice-Rector for Science of Private educational institution of higher education «Novosibirsk Medical and Dental Institute Dentmaster», Novosibirsk, Russia. ORCID ID: 0000-0002-8182-5084. SPIN-код: 8626-5394