

Дайджест*

БЕВАЦИЗУМАБ В 1-Й ЛИНИИ ТЕРАПИИ ПРИ КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКА (III ФАЗА КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ)

Представлены результаты клинических испытаний, которые демонстрируют эффективность и безопасность применения бевацизумаба (Авастина) в 1-й линии лечения больных раком яичника.

Рак яичника (РЯ) — одна из наиболее серьезных проблем клинической онкологии, актуальность которой определяется неуклонным ростом заболеваемости и высокой смертностью: в структуре смертности женского населения от злокачественных заболеваний РЯ занимает 4-ое ранговое место в мире и 5-ое — в Украине (уступая в нашей стране раку молочной железы, желудка, ободочной и прямой кишки). Ежегодно во всем мире регистрируют около 200 000 новых случаев РЯ и умирают около 125 000 больных РЯ. По данным МАИР, удельный вес РЯ в онкологической заболеваемости женщин в разных странах приблизительно одинаков, но стандартизированные показатели заболеваемости разные. По данным Национального канцер-регистра Украины, заболеваемость РЯ в 2010 г. составила 15,8 на 100 тыс. женского населения, смертность — 9,86 на 100 тыс. (грубые показатели); на протяжении 1 года после установления диагноза (в 2009 г.) умерло 31,9% больных [1–3].

В течение последнего десятилетия стандартным комплексом лечебных мероприятий у больных с распространенным РЯ является сочетание хирургического вмешательства (первичная или промежуточная, после неоадьювантной химиотерапии (ХТ), циторедукция) и адьювантной ХТ [4]. С 80-х годов XX ст. начали применять препараты платины, которые сохраняют прочные позиции в комбинированной ХТ при РЯ до настоящего времени; в 90-х годах в лечение больных РЯ были внедрены новые химиопрепараты — таксаны. На основании ряда кооперативных исследований продемонстрирована эффективность паклитаксел-платиносодержащих режимов; «золотым стандартом» 1-й линии ХТ при РЯ считается комбинация карбоплатина и паклитаксела [1, 4, 5]. Тем

не менее задача улучшения показателей общей и безрецидивной выживаемости больных РЯ по-прежнему актуальна. Согласно данным ряда многоцентровых исследований III фазы, добавление в двухкомпонентную схему ХТ третьего цитостатического препарата (эпирубицина, топотекана и др.) не сопровождалось достоверным ростом безрецидивной или общей выживаемости, однако усиливало выраженность токсических эффектов [6–9]. Интраперитонеальное введение химиопрепаратов позволяет уменьшить проявления токсичности, достичь существенного повышения (в 10 раз) концентрации цитостатиков в брюшной полости и увеличить общую продолжительность жизни на 5 мес. Однако этот способ ХТ применим лишь в тех случаях, когда в результате хирургического вмешательства удастся достичь оптимальной циторедукции, что ограничивает его использование [10–12]. Проводятся исследования возможности повышения эффективности лечения больных с распространенным РЯ путем оптимизации режимов введения карбоплатина и паклитаксела. В частности, в настоящее время активно многоцентровое исследование III фазы, в котором используют следующий режим: паклитаксел — еженедельно, карбоплатин — 1 раз каждые 3 нед [13].

Необходимым условием роста, прогрессии и метастазирования злокачественных солидных опухолей является неконтролируемый ангиогенез [14]. По мере распространения опухолевого процесса происходит усиление продукции опухолевыми клетками ангиогенных факторов, наиболее изученный из которых — фактор роста эндотелия сосудов VEGF, описанный впервые как белок, который секретируется опухолевыми клетками и повышает проницаемость сосудов для белков плазмы крови [15]. Начиная с 1972 г., когда была предложена концепция использования ингибиторов ангиогенеза с целью терапии солидных опухолей [16], соединениям

Адрес для переписки:
ООО «Рош Украина»
БЦ «Леонардо»
01030, Киев, ул. Богдана Хмельницкого, 19–21

121

Ключевые слова: рак яичника, комплексное лечение, химиотерапия, бевацизумаб (Авастин).

*Подготовлено редакцией журнала «Онкология» по материалам статьи Timothy J. Perren et al. «A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer»

с подобной активностью уделяется все большее внимание как в экспериментальных, так и в клинических исследованиях.

Клетки РЯ активно продуцируют (как *in vitro*, так и *in vivo*) VEGF [17], который играет ключевую роль в ангиогенезе и опухоль-ассоциированной иммуносупрессии у больных РЯ [18] и по результатам мультивариантного анализа отнесен к независимым прогностическим факторам выживаемости этой группы пациентов [19]. Снижение экспрессии VEGF ассоциируется с уменьшением васкуляризации опухоли, редукцией ангиогенеза и увеличением продолжительности жизни [20]. Вдоклинических исследованиях на модели SKOV-3 (интраперитонеальная модель РЯ на мышах) было показано, что использование блокирующих VEGF антител A4.6.1 существенно ингибирует развитие асцита у подопытных животных и рост подкожно привитых SKOV-3; спустя 2–3 нед после прекращения введения A4.6.1 опухолевый процесс вновь прогрессировал [21]. Эти данные, а также результаты исследования GOG 178, продемонстрировавшего, что даже паллиативная ХТ значительно улучшает качество жизни больных РЯ [22], послужили основанием для клинических испытаний MkAT к VEGF у больных РЯ. Одним из следствий антиангиогенного действия таких антител является индукция апоптоза опухолевых клеток у пациентов со злокачественными опухолями [23].

Первым ингибитором ангиогенеза прямого действия, который вышел на фармацевтический рынок в 2004 г., оказался бевацизумаб (Авастин, «Рош»). Препарат представляет собой рекомбинантные гуманизированные MkAT к VEGF, связывающие и нейтрализующие все биологически активные изоформы этого фактора [24, 25]. Первоначально бевацизумаб был одобрен в США для лечения пациентов с метастатическим раком толстой кишки [26] и немелкоклеточным раком легкого [27]. Позднее продемонстрирована его терапевтическая активность у больных раком почки [28–30], мозга (в том числе в отношении развития пострадиационного некроза здоровой мозговой ткани) [14, 31], молочной железы (в случаях HER-2-положительного, HER-2-отрицательного группы высокого риска, а также тройного негативного рака) [30, 32–35]. Есть данные об испытаниях III фазы бевацизумаба при раке поджелудочной железы, предстательной железы, а также при гастроинтестинальных стромальных опухолях [14].

Опубликованы результаты ряда исследований, в которых оценивали терапевтическую активность бевацизумаба у больных РЯ. В исследовании GOG (Gynecologic Oncology Group) II фазы изучали эффект монотерапии бевацизумабом при прогрессирующем платинорезистентном РЯ. Объективный ответ составил 21%, 6-месячная безрецидивная выживаемость

(БРВ) достигнута в 40% случаев [36]. Близкие результаты получены в исследовании активности комбинации бевацизумаба и циклофосфамида (ежедневно перорально в малых дозах) у больных с прогрессирующим РЯ или первично установленным диссеминированным РЯ [37]. Однако было показано, что использование бевацизумаба у ранее леченных больных с прогрессирующим РЯ сопровождается высоким риском (11%) развития перфорации желудка и кишечника (gastrointestinal perforation (GIP)) [38]. Снижения такого риска можно достичь уменьшением числа предыдущих курсов лечения и исключением поражения опухоли толстой кишки. Поскольку трансуральные метастазы часто имеют место при прогрессировании (рецидивировании) РЯ, была постулирована целесообразность использования бевацизумаба уже в 1-й линии лечения [39]. По аналогии с результатами исследований эффективности и токсичности комбинированной терапии паклитакселом, карбоплатином и бевацизумабом при раке легкого предположили, что раннее использование бевацизумаба при удовлетворительном общем статусе (особенно после улучшения последнего вследствие проведения 1 курса ХТ) может снизить токсичность и риск GIP и у больных прогрессирующим РЯ. В исследовании II фазы, включавшем 20 больных с распространенным эпителиальным РЯ, перитонеальной карциномой и раком фаллопиевой трубы, было показано, что применение вышеназванной комбинации в 1-й линии лечения позволило достичь общего ответа 80% при удовлетворительной токсичности (включая частоту GIP) [40].

Согласно результатам открытого многоцентрового исследования II фазы, в котором использовали комбинированный режим «карбоплатин + паклитаксел + бевацизумаб» с поддерживающей терапией бевацизумабом в 1-й линии лечения 62 пациенток, прооперированных по поводу первично установленных распространенных эпителиальных мулловеровских опухолей, были продемонстрированы приемлемый уровень токсичности и достаточная эффективность такого лечения. Токсические эффекты в подавляющем большинстве случаев (86%) не превышали I–II степени. Проведение комбинированной лекарственной ХТ (364 цикла) ассоциировалось с развитием 2 легочных тромбозов и 2 GIP (летальные исходы отсутствовали); в этот период лечения были отмечены также гематологические осложнения (83), костно-мышечные боли (49), метаболические нарушения (42), геморрагия (47), алопеция (53), нейропатия (41); изменение функциональных тестов печени, рвота, кашель или одышка (по 20 случаев); гипертонзия (10); аллергические реакции (только на паклитаксел) наблюдали у 6 пациенток. В течение монотерапии бевацизумабом (556 циклов) развития тромбозов и/или GIP не было; отсутствовали любые

проявления токсичности IV степени, токсичность III степени имела место в 2,6% циклов. Наиболее частыми были: костно-мышечные боли (42), метаболические нарушения (32), кровотечения (31), слабость и утомляемость (40), гематологическая токсичность I–II степени (23), гипертонзия (21), сыпь или отек (11), дисфония (11). Все перечисленные явления токсичности устранялись соответствующими лекарственными препаратами.

Объективный ответ на комбинированную ХТ составил 96% (95% ДИ 90–99%) согласно клиническим, радиологическим критериям или нормализации уровня СА-125 (< 35 ед/мл); при сочетании клинической оценки и результатов определения СА-125 уровень ответа — 81% (95% ДИ 71–92%). Согласно критериям RECIST — 75% (95% ДИ 62–85%); полный ответ — 23% (95% ДИ 13–36%); частичный — 52% (95% ДИ 38–65%); стабилизация заболевания — 25% (95% ДИ 15–37%). Прогрессирования болезни на фоне комбинированной ХТ не было. Оценка динамики СА-125 (критерий Rustin) показала наличие эффекта у 94% (95% ДИ 86–99%): полный ответ — 75% (95% ДИ 62–87%), частичный ответ — 20% (95% ДИ 10–34%), стабилизация — 4% (95% ДИ 1–14%). 3-летняя общая выживаемость (ОВ) — 75%, медиана еще не достигнута. 3-летняя БРВ — 58%, медиана БРВ в настоящее время определена как 29,8 мес (нижняя граница 95% ДИ 17,3 мес, верхняя граница еще не определена) [41].

Таким образом, эффективность бевацизумаба (монотерапии или в комбинации с цитостатическими химиопрепаратами) в лечении больных РЯ в различных клинических ситуациях была показана в нескольких испытаниях II фазы [36–43], однако количество пациентов, включенных в каждое из них, было достаточно ограниченным.

В конце 2011 года опубликованы предварительные результаты крупного исследования III фазы ICON7, в котором изучали безопасность и эффективность комбинированной терапии по схеме: карбоплатин (AUC5–6 в/в), паклитаксел (175 мг/м² в/в), бевацизумаб (7,5 мг/кг в/в) каждые 3 нед 5–6 циклов + поддерживающая терапия бевацизумабом (в той же дозе 12 трехнедельных циклов или до прогрессирования болезни), — в 1-й линии лекарственного лечения пациенток с РЯ после хирургического вмешательства. В контрольной группе проводили ХТ с использованием карбоплатина и паклитаксела в аналогичном режиме. В течение 2006–2009 гг. в исследование были включены 1528 пациенток из 11 стран (263 лечебных учреждения Англии, Германии, Франции, Канады, Австралии, Новой Зеландии, Дании, Финляндии, Норвегии, Швеции, Испании) [44]. Средний возраст пациенток — 57 лет. У 90% включенных в исследование был первич-

но диагностированный эпителиальный РЯ (у 69% — серозная гистологическая форма), у остальных — первичная перитонеальная карцинома или рак фаллопиевой трубы. 30% пациенток имели высокий риск прогрессирования заболевания. В 9% случаев были установлены ранние стадии (I, IIА по FIGO) РЯ с высоким риском (светлоклеточный РЯ или G3); в 21% — стадии III, IIIА или IIIВ, в 70% — стадии ПС или IV по FIGO. Остаточную опухоль > 1 см после хирургического лечения имели 26% больных. Общее состояние 94% пациенток по шкале ECOG — 0–1, гематологические показатели, функции печени и почек без существенных нарушений. Все пациентки дали информированное письменное согласие на участие в исследовании.

Критериями рандомизации основной и контрольной групп были стадия заболевания по FIGO и оптимальность циторедуктивного хирургического вмешательства (стадии I–III, остаточная опухоль ≤ 1 см; стадия I–III, остаточная опухоль > 1 см; стадия III (иноперабельная)—IV) или время между проведением последнего и началом лекарственного лечения (≤ 4 нед или > 4 нед).

По 6 циклов ХТ получили более 90% женщин обеих групп: 94% в основной группе и 91% в контрольной. В подгруппе пациенток, у которых временной интервал до начала лекарственного лечения составил ≤ 4 нед, среднее количество циклов бевацизумаба — 16 (от 11 до 17), при интервале > 4 нед — 17 (от 12 до 18) циклов. После прогрессирования болезни 44 (3%) пациентки (30 из контрольной группы и 14 из основной) получали антиангиогенную терапию. Токсичность лечения оценивали у всех пациенток согласно требованиям Common Terminology Criteria for Adverse Events version 3. Об эффективности лечения судили по клиническим данным, результатам КТ или МРТ, уровню СА-125 в крови, показателям ОВ и БРВ (до прогрессирования заболевания), качеству жизни (согласно QLQ-C30 и QLQ-OV28 EORTC). Клинический статус и уровень СА-125 в крови оценивали перед каждым циклом ХТ, затем каждые 6 нед в течение 1-го и каждые 3 мес — в течение 2–3-го года, каждые 6 мес в последующие годы. КТ или МРТ проводили перед рандомизацией, после 3 и 6 циклов ХТ, спустя 9 и 12 мес после рандомизации, в дальнейшем — каждые 6 мес или по клиническим показаниям при прогрессировании болезни.

В течение лекарственного лечения умерло 5 больных: 1 — в контрольной группе (ишемический инсульт) и 4 — в основной (GIP-1, геморрагический инсульт — 1, прогрессирование РЯ и перфорация толстой кишки — 1, РЯ и нейтропенический сепсис — 1). Токсические эффекты III степени и выше отмечены у 56% пациенток в контрольной группе

и у 66% — в основной. Проведение терапии бевацизумабом ассоциировалось с незначительным повышением частоты кровотечениями (I–II степень, в основном из кожи и слизистых — 43% против 12% в контроле; степень выше III — менее 1% в обеих группах), гипертензии II степени и выше (18 против 2%), тромбоэмболических осложнений III степени и выше (7 против 3%), гастроинтестинальных перфораций (10 случаев против 3; 1 против <1%), протеинурии (3 против 2% в контрольной группе). Все перечисленные явления токсичности устранялись соответствующими лекарственными препаратами.

По завершении ХТ общий или частичный ответ был зарегистрирован у 48% пациенток в контрольной группе и у 67% в основной (разница в частоте ответа — 19%, 95% ДИ 11–18, $p < 0,001$). Иными словами, включение бевацизумаба в схему лекарственного лечения сопровождалось достоверным увеличением терапевтического эффекта.

При медиане наблюдения 19,4 мес прогрессирование заболевания (или связанная с ним смерть) имели место у 392 больных в контрольной группе и у 367 — в основной; в то же время применение бевацизумаба повышало результативность лечения: медиана БРВ в контрольной группе — 17,3 мес, в основной группе — 19,0 мес. При сроке наблюдения 36 мес медиана БРВ в контрольной группе — 20,3 мес, в основной — 21,8 мес (разница между группами — 1,5 мес, 95% ДИ 0,1–2,9). Риск прогрессирования болезни в основной группе был достоверно ниже — 0,81 (95% ДИ 0,70–0,94, $p = 0,004$ согласно log-rank тесту). Оценка результативности лечения согласно радиологическим критериям привела к подобным выводам: относительный риск — 0,79, 95% ДИ 0,68–0,91, $p = 0,001$ согласно log-rank тесту; при медиане наблюдения 30 мес медиана БРВ в контрольной группе — 17,8 мес, в основной — 19,0 мес (разница 1,2 мес). Максимальный эффект терапии бевацизумабом отмечен через 12 мес, в этой точке анализа данных БРВ в основной группе была на 15,1% (95% ДИ 10,7–19,5) выше, чем в контрольной. Спустя 24 мес разница между группами уменьшилась.

Согласно динамике СА-125 прогрессирование заболевания отмечено у 117 пациенток контрольной группы и у 137 пациенток основной. При оценке состояния пациенток согласно данным определения СА-125 и критериям RECIST прогрессирование определяли в 395 и 372 случаях соответственно (относительный риск 0,83, 95% ДИ 0,72–0,96, $p = 0,009$).

Эффект включения в схему лечения бевацизумаба был более выражен у пациенток с высоким риском прогрессирования заболевания. В этой когорте пациенток БРВ составила 10,5 мес после проведения стандартной ХТ и 15,9 мес после терапии с бевацизумабом (отно-

сительный риск 0,68, 95% ДИ 0,55–0,85; $p < 0,001$). Действие бевацизумаба зависело также от общего состояния пациентки до начала лечения и было достоверно выше ($p = 0,02$) при более неблагоприятных показателях ECOG.

Согласно последнему анализу данных (42 мес наблюдения) БРВ составила 22,4 мес в контрольной группе против 24,1 мес в основной, относительный риск 0,87 (95% ДИ 0,77–0,99, $p = 0,04$ согласно log-rank тесту). У пациенток с высоким риском прогрессирования — 14,5 против 18,1 мес соответственно — относительный риск 0,73 (95% ДИ 0,60–0,93, $p = 0,002$).

Влияние бевацизумаба на ОВ пациенток будет окончательно оценено в 2013 г. При текущем наблюдении зафиксировано 200 случаев летальных исходов в связи с прогрессированием РЯ в контрольной группе и 178 случаев в основной группе; относительный риск 0,85 (95% ДИ 0,69–1,04, $p = 0,11$); медиана ОВ 28,8 и 36,6 мес соответственно. Как и при анализе показателей БРВ, эффект бевацизумаба более выражен у пациенток с высоким риском прогрессирования РЯ ($p = 0,011$).

Таким образом, согласно данным исследования ICON7 включение бевацизумаба (7,5 мг/кг) в стандартную схему ХТ (карбоплатин + паклитаксел) в 1-й линии лекарственного лечения прооперированных пациенток с РЯ и последующее введение препарата в течение 12 мес существенно улучшило показатели БРВ и ОВ, особенно при высоком риске прогрессирования заболевания. Подобные данные, свидетельствующие об эффективности бевацизумаба в 1-й линии лечения пациенток с РЯ, получены и в крупном исследовании Gynecologic Oncology Group GOG-0218 [45]. Интересно отметить, что использованная в исследовании ICON7 доза бевацизумаба (7,5 мг/кг) вдвое меньше, чем доза препарата, применявшаяся в исследовании GOG-0218 (15 мг/кг), а длительность его применения меньше (12 и 16 циклов соответственно).

Полученные данные, особенно положительное воздействие бевацизумаба на течение болезни у пациенток с плохим прогнозом, позволяют ожидать оптимизацию результатов лечения пациенток с РЯ и надеяться на прогресс в решении этой проблемы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cannistra S., McGuire W. (2007) Progress in the management of gynecologic cancer. *J Clin Oncol.*, 25: 2865–6.
2. Jemal A., Siegel R., Ward E. et al. (2007) Cancer statistics, CA Cancer J Clin 2007, 57: 43–66.
3. Рак в Україні 2009–2010. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. Бюл нац канцер-реєстру в Україні 2011, (12): 61–2.
4. Свінціцький В. С., Воробйова Л. І. (2010) Злоякісні пухлини яєчника: оптимізація комплексного лікування. *Онкологія*, 12(1): 93–7.
5. Международный опыт применения Паклитаксела в лечении больных раком яичника. *Дайджест. Онкология* 2011, 13(1): 68–73.
6. Bookman M.A., Brady M.F., McGuire W.P. et al. (2009) Evaluation of new platinum-based treatment regimens in advanced-stage ovarian cancer: a Phase III

Trial of the Gynecologic Cancer Intergroup. *J Clin Oncol.*, 27: 1419–25.

7. du Bois A., Weber B., Rochon J. et al. (2006) Addition of epirubicin as a third drug to carboplatin-paclitaxel in first-line treatment of advanced ovarian cancer: a prospectively randomized gynecologic cancer intergroup trial by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group and the Groupe d'Investigateurs Nationaux pour l'Etude des Cancers Ovariens. *J Clin Oncol.*, 24: 1127–35.

8. Pfisterer J., Weber B., Reuss A. et al. (2006) Randomized phase III trial of topotecan following carboplatin and paclitaxel in first-line treatment of advanced ovarian cancer: a gynecologic cancer intergroup trial of the AGO-OVAR and GINECO. *J Natl Cancer Inst.*, 98: 1036–45.

9. Hoskins P., Vergote I., Cervantes A. et al. (2010) Advanced ovarian cancer: phase III randomized study of sequential cisplatin-topotecan and carboplatin-paclitaxel vs. carboplatin-paclitaxel. *J Natl Cancer Inst.*, 102: 1547–56.

10. Armstrong D.K., Bundy B., Wenzel L. et al. (2006) Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med.*, 354: 34–43.

11. Alberts D.S., Liu P.Y., Hannigan E.V. et al. (1996) Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer. *N Engl J Med.*, 335: 1950–5.

12. Markman M., Bundy B.N., Alberts D.S. et al. (2001) Phase III trial of standard-dose intravenous cisplatin plus paclitaxel versus moderately high-dose carboplatin followed by intravenous paclitaxel and intraperitoneal cisplatin in small-volume stage III ovarian carcinoma: an intergroup study of the Gynecologic Oncology Group, Southwestern Oncology Group, and Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol.*, 19: 1001–7.

13. Katsumata N., Yasuda M., Takahashi F. et al. (2009) Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet.*, 374: 1331–8.

14. Фильченков А.А. (2007) Терапевтический потенциал ингибиторов ангиогенеза. *Онкология.*, 9(4): 321–8.

15. Dvorak H.F., Brown L.F., Detmar M., Dvorak A.M. (1995) Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor, microvascular hyperpermeability, and angiogenesis. *Am J Pathol.*, 146: 1029–39.

16. Folkman J. (1972) Anti-angiogenesis: new concept for therapy of solid tumors. *Ann Surg.*, 175: 409–16.

17. Yoneda J., Kuniyasu H., Crispens M.A. et al. (1998) Expression of angiogenesis-related genes and progression of human ovarian carcinomas in nude mice. *J Natl Cancer Inst.*, 90: 447–54.

18. Santin A.D., Hermonat P.L., Ravaggi A. et al. (1999) Secretion of vascular endothelial growth factor in ovarian cancer. *Eur J Gynaecol Oncol.*, 20: 177–81.

19. Cooper B.C., Ritchie J.M., Broghammer C.L. et al. (2002) Preoperative serum vascular endothelial

growth factor levels: Significance in ovarian cancer. *Clin Cancer Res.*, 8: 3193–7.

20. Huang S., Robinson J.B., Deguzman A. et al. (2000) Blockade of nuclear factor-kappaB signaling inhibits angiogenesis and tumorigenicity of human ovarian cancer cells by suppressing expression of vascular endothelial growth factor and interleukin 8. *Cancer Res.*, 60: 5334–9.

21. Mesiano S., Ferrara N., Jaffe R.B. (1998) Role of vascular endothelial growth factor in ovarian cancer: Inhibition of ascites formation by immunoneutralization. *Am J Pathol.*, 153: 1249–56.

22. Markman M., Liu P.Y., Wilczynski S. et al. (2003) Phase III randomized trial of 12 versus 3 months of maintenance paclitaxel in patients with advanced ovarian cancer after complete response to platinum and paclitaxel-based chemotherapy: A Southwest Oncology Group and Gynecologic Oncology Group trial. *J Clin Oncol.*, 21: 2460–5.

23. Wedam S.B., Low J.A., Yang S.X. et al. (2006) Antiangiogenic and antitumor effects of Bevacizumab in patients with inflammatory and locally advanced breast cancer. *J Clin Oncol.*, 24: 769–77.

24. Presta L.G., Chen H., O'Connor S.J. et al. (1997) Humanization of an anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody for the therapy of solid tumors and other disorders. *Cancer Res.*, 57: 4593–9.

25. Kim K.J., Li B., Houck K. et al. (1992) The vascular endothelial growth factor proteins: Identification of biologically relevant regions by neutralizing monoclonal antibodies. *Growth Factors.*, 7: 53–64.

26. Hurwitz H., Fehrenbacher L., Novotny W. et al. (2004) Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.*, 350: 2335–42.

27. Sandler A., Gray R., Brahmer J. (2005) Randomised phase II/III trial of paclitaxel (P) plus carboplatin (C) with or without bevacizumab (NSC#704865) in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC): an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) trial. *ASCO Annual Meet.*, May 13–17, Orlando, FL.

28. Escudier B., Fluzanska A., Koralewski P. et al. (2007) Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma. A randomized double-blind phase III trial. *Lancet.*, 370: 2103–11.

29. Шпарик Я.В. (2008) Рак почки: останні досягнення медикаментозного лікування. *Онкологія.*, 10(4(38)): 436–42.

30. Eskens F.A., Sleijfer S. (2008) The use of bevacizumab in colorectal, lung, breast, renal and ovarian cancer: where does it fit? *Eur J Cancer.*, 44: 2350–6.

31. Новый подход к лечению пациентов с пострадиационным некрозом головного мозга. *Онкология* 2010, 12(3): 261–2.

32. Пономарева О.В. Трансляционные исследования и эволюция подходов к лечению больных раком молочной железы. *Онкология* 2010, 12(4): 369–76.

33. Greil R., Moik M., Reitsamer R. et al. (2009) Neoadjuvant bevacizumab, docetaxel and capecitabine

combination therapy for HER2/neu-negative invasive breast cancer: efficacy and safety in a phase II pilot study. *Europ J Surg Oncol.*, 35(10): 1048–54.

34. O'Shaughnessy J., Dieras V., Glaspy J. et al. (2009) Comparison of subgroup analyses of PFS from three phase III studies of Avastin in combination with chemotherapy in patients with HER2-negative metastatic breast cancer. *San Antonio Breast Cancer Symposium*, Dec, San Antonio, Texas, Post 207.

35. Пономарева О.В. (2011) Современные представления о возможностях лекарственной терапии пациенток с тройным негативным раком молочной железы (ASCO 2011). *Онкология.*, 13(3(49)): 214–23.

36. Burger R.A., Sill M.W., Monk B.J. et al. (2007) Phase II trial of bevacizumab in persistent or recurrent epithelial ovarian cancer or primary peritoneal cancer: A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol.*, 25: 5165–71.

37. Garcia A.A., Oza A.M., Hirte H. et al. (2005) Interim report of a phase II clinical trial of bevacizumab (Bev) and low dose metronomic oral cyclophosphamide (mCTX) in recurrent ovarian (OC) and primary peritoneal carcinoma: A California Cancer Consortium Trial. *J Clin Oncol.*, 23 (suppl 16S): 455s (Abstr 5000).

38. Cannistra S.A., Matulonis U.A., Penson R.T. et al. (2007) Phase II study of bevacizumab in patients with platinum-resistant ovarian cancer or peritoneal serous cancer. *J Clin Oncol.*, 25: 5180–6.

39. Simpkins F., Belinson J.L., Rose P.G. (2007) Avoiding bevacizumab related gastrointestinal toxicity for recurrent ovarian cancer by careful patient screening. *Gynecol Oncol.*, 107: 118–23.

40. Micha J.P., Goldstein B.H., Rettenmaier M.A. et al. (2007) A phase II study of outpatient first-line paclitaxel, carboplatin, and bevacizumab for advanced-stage epithelial ovarian, peritoneal, and fallopian tube cancer. *Int J Gynecol Cancer.*, 17: 771–6.

41. Penson R.T., Dizon D.S., Cannistra S.A. et al. (2010) Phase II study of carboplatin, paclitaxel, and bevacizumab with maintenance bevacizumab as first-line chemotherapy for advanced Müllerian tumors. *J Clin Oncol.*, 28 (1): 154–9.

42. Garcia A.A., Hirte H., Fleming G. et al. (2008) Phase II clinical trial of bevacizumab and low-dose metronomic oral cyclophosphamide in recurrent ovarian cancer: A trial of the California, Chicago, and Princess Margaret Hospital phase II consortia. *J Clin Oncol.*, 26: 76–82.

43. Wright J.D., Hagemann A., Rader J.S. et al. (2006) Bevacizumab combination therapy in recurrent, platinum-refractory, epithelial ovarian carcinoma: A retrospective analysis. *Cancer.*, 107: 83–9.

44. Perren T.J., Swart A.M., Pfisterer J. et al. (2011) A Phase 3 Trial of Bevacizumab in Ovarian Cancer. *N Engl J Med.*, 365: 2484–96.

45. Burger R.A., Brady M.F., Bookman M.A. et al. (2011) Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med.*, 365: 2473–83.

Бевацизумаб у 1-й лінії терапії при комплексному лікуванні хворих на рак яєчника (III фаза клінічних випробувань)

Резюме. Представлено результати клінічних випробувань, які демонструють ефективність і безпеку застосування бевацизумабу (Авастину) в 1-й лінії лікування хворих на рак яєчника.

Ключові слова: рак яєчника, комплексне лікування, хіміотерапія, бевацизумаб (Авастин).

Bevacizumab in 1st line of complex treatment in patients with ovarian cancer (phase III clinical trial)

Summary. The results of clinical trials, which validate the efficacy and safety of administration of bevacizumab (Avastin) in first-line treatment of patients with ovarian cancer are presented.

Key Words: ovarian cancer, complex treatment, chemotherapy, bevacizumab (Avastin).