

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 (эпирубина, 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 удается 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 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]. В доклинических 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 циклофосамида (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 трансмуральные 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 мюллеровских опухолей, были продемонстрированы приемлемый уровень токсичности и достаточная эффективность такого лечения. Токсические эффекты в подавляющем большинстве случаев (86%) не превышали I–II степень. Проведение комбинированной лекарственной ХТ (364 цикла) ассоциировалось с развитием 2 легочных тромбоэмболий 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 тромбоэмболии 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 пациенток, 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/м<sup>2</sup> 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 исследовании 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 (ГИР-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 пациенток 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., Pluzanska 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. Шларик Я.В. (2008) Рак-нирки: 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 Mu'llerian 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 1<sup>st</sup> 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).