

Место бевацизумаба в лечении больных раком яичников и раком шейки матки

С.В.Хохлова✉

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина» Минздрава России. 115478, Россия, Москва, Каширское ш., д. 23

✉svkhokhlova@mail.ru

Развитие цитостатической терапии как в лечении рака яичников, так и рака шейки матки зашло в тупик, поэтому в последние годы основной поиск исследований направляется на изучение биологии данных заболеваний. Ангиогенез является одним из основных факторов микроокружения опухоли, приводящим к росту и метастазированию заболеваний. В связи с этим начали появляться препараты, ингибирующие ангиогенез. Одним из первых препаратов, изученным в III фазе рандомизированных исследований, был бевацизумаб, который продемонстрировал достоверное увеличение как выживаемости без прогрессирования, так и продолжительности жизни в группе высокого риска больных при раке яичников и при рецидивах/диссемированных формах рака шейки матки.

Ключевые слова: VEGF, бевацизумаб, рак яичников, рак шейки матки.

Для цитирования: Хохлова С.В. Место бевацизумаба в лечении больных раком яичников и раком шейки матки. Современная Онкология. 2017; 19 (1): 34–41.

Review

The role of bevacizumab in the treatment of patients with ovarian and cervical cancer

S.V.Khokhlova✉

N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation. 115478, Russian Federation, Moscow, Kashirskoe sh., d. 23

✉svkhokhlova@mail.ru

Abstract

The development of cytostatic therapy in the treatment of ovarian and cervical cancer has resulted in a deadlocked situation. Thus, the basic aim of the investigations was to examine the biological basis of these diseases, last years. Angiogenesis is one of the main factors of the tumor microenvironment, associated with tumor growth and metastasis. In this regard, new drugs that work by inhibiting angiogenesis have started to appear. One of the first drugs studied in randomized phase III studies was bevacizumab. The application of bevacizumab demonstrated the significant increase both in progression free-survival and life expectancy in high-risk group of patients with ovarian cancer and in patients with recurrent and advanced cervical cancer.

Key words: VEGF, bevacizumab, ovarian cancer, cervical cancer.

For citation: Khokhlova S.V. The role of bevacizumab in the treatment of patients with ovarian and cervical cancer. Journal of Modern Oncology. 2017; 19 (1): 34–41.

Введение

На эпителиальный рак яичников (РЯ) приходится 25% всех заболевших злокачественными опухолями женской половой системы. Во всем мире насчитывается 225 тыс. вновь выявленных случаев заболевания в год и 140 тыс. случаев смерти от этого заболевания [1]. Основным лечением на I этапе остаются максимальная циторедукция с последующей комбинированной химиотерапией (ХТ) препаратами платины и таксанами в 3-недельном графике введения. В последнее время появились разные способы введения цитостатиков больным: внутривенное введение и интенсивная ХТ. Результаты использования данных способов, полученных в разных исследованиях, требуют признания среди практикующих врачей [2].

К сожалению, наибольшей проблемой в лечении данного заболевания является развитие рецидива почти у 80% больных. Учитывая поликлонную теорию развития рака, скорее всего, резистентные клоны, которые не ответили на первоначальную цитостатическую терапию при неблагоприятных условиях, способны приводить к развитию рецидива заболевания. Изучение 3-компонентных режимов в 1-й линии РЯ (GOG 0182/ICON5), целью которого было изучение 3 препаратов с разным механизмом действия в надежде на уничтожение резистентных клонов, не привело к увеличению ни продолжительности выживаемости без прогрессирования (ВБП), ни продолжительности жизни по сравнению

со стандартной комбинацией. Для пациенток с платинорезистентными и платинорефрактерными рецидивами использование цитостатической терапии связано с недостаточной эффективностью и незначительным увеличением продолжительности жизни. Даже для пациенток с платиночувствительным рецидивом повторное проведение платиносодержащей ХТ также не приводит к длительным ремиссиям.

Рак шейки матки (РШМ) также ответственен за высокую заболеваемость и смертность среди молодых женщин. В глобальном масштабе в 2012 г. было 527 600 новых случаев, в результате чего РШМ стал 4-м по распространенности злокачественным заболеванием. Существует диспропорционально высокая встречаемость этого заболевания в развивающихся странах, где РШМ занимает 3-е место по смертности от рака у женщин [3]. Внедрение и осуществление программ скрининга во многих развитых странах резко сократило заболеваемость, ориентируясь на наличие персистирующего вируса папилломы человека и лечение преинвазивных форм [4]. Несмотря на эти успехи в скрининге, РШМ продолжает оставаться серьезной проблемой для всего мира. Согласно оценкам Американского онкологического общества, только в 2016 г. было зарегистрировано 12 990 новых случаев и 4120 смертей [3]. В течение последних 30 лет современные исследования в лечении РШМ фокусировались на разработках химиотерапевтических режимов

Таблица 1. II фаза исследований бевацизумаба при рецидивах РЯ

Исследование	Режим	Число больных	Популяция больных	ОЗ (%)	Выживаемость (ОВ, ВБП) Медиана	ВБП>6 мес
R.Burger и соавт. [15], GOG 170D	Бевацизумаб 15 мг/кг 3 нед	62	1–2 предшествующих режима Платиночувствительный РЯ (42%) Платинорезистентный РЯ (58%)	21% 90% ДИ 12,9–31,3%	ВБП 4,7 мес ОВ 17 мес	40,3% 90% ДИ 29,8–53,6%
S.Cannistra и соавт. [16]	Бевацизумаб 15 мг/кг 3 нед	44	2–3 предшествующих режима Платинорезистентный и рефрактерный РЯ	15,9% 95% ДИ 7,2–29%	ВБП 4,4 мес ОВ 10,7 мес	27,8%
A.Garcia и соавт. [17]	Бевацизумаб 10 мг/кг нед + метрономное введение циклофосфана	70	Платиночувствительный РЯ (60%) Платинорезистентный РЯ (40%)	24% 95% ДИ 15–36%	ВБП платиночувствительного РЯ 8 мес Платинорезистентного РЯ 5 мес $p=0,004$	56% 95% ДИ 44–67%
T.Tillmanns [18]	Бевацизумаб 10 мг/кг 2 нед + Nab-T	48	Платинорезистентный рецидив ≥1 предшествующий режим	50% 95% ДИ 34,8–65,1%	ВБП 8,08 мес ОВ 17,15 мес	62,5% 95% ДИ 47,8–77,2%

при рецидивирующих, персистирующих и метастатических формах. Группе GOG постепенно удалось улучшить лечение этого заболевания путем исследований цитотоксических комбинаций. Несмотря на эти успехи, медиана общей выживаемости (ОВ) метастатического/рецидивирующего РШМ оставалась в пределах 7–12 мес [5].

В связи со стагнацией цитостатической терапии и при РЯ, и при РШМ в последние годы основной поиск исследований направляется на изучение биологии опухоли с целью выявления наиболее значимых механизмов канцерогенеза и создания нецитостатических препаратов, воздействующих на эти механизмы.

Опухолевое микроокружение

Химиорезистентность связана в основном с изменением метаболизма лекарств, нарушением механизмов репарации ДНК и как следствие, ингибированием апоптоза [6, 7]. До недавнего времени мало кто принимал во внимание роль микроокружения опухоли в развитии и метастазировании процесса. Но ведь уже при наличии всего нескольких опухолевых клеток рака происходит их быстрое распространение. Этот процесс зависит от большого числа факторов: цитокинов, белков внеклеточного матрикса, факторов роста, протеолитических ферментов, воспалительных клеток. И многие исследования показали, что существенным механизмом, необходимым для инвазии и роста опухоли уже при объеме 1–2 мм³, является процесс ангиогенеза с активным синтезом новых кровеносных сосудов. Т.е. при 1–2 мм³ опухоли возникает гипоксия, которая приводит к стимуляции генов, ответственных за синтез сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF-A-C), тромбоцитарного фактора роста (PDGF), фактора роста фибробластов (FGF), трансформирующего фактора роста (TGF- α), инсулиноподобного фактора роста (IGF), карбоангидразы-IX (CA-IX) и ряда других факторов, которые позволяют клетке временно адаптироваться к гипоксии. При дальнейшем росте опухоли факторы роста (VEGF и PDGF) являются мощными стимуляторами опухолевого неоангиогенеза [8–11]. Клетки эндотелия, их предшественники, фибробласты и перicytes имеют на своей поверхности рецепторы к данным факторам. VEGF и PDGF, воздействуя на эти рецепторы (VEGFR-1-3, PDGFR- β), способствуют мобилизации циркулирующих предшественников эндотелиальных клеток из сосудистого русла, с последующей их активацией, пролиферацией и формированием сосудистой сети внутри самой опухоли.

В связи с обнаружением зависимости между ростом опухоли и ангиогенезом начали появляться препараты, ингибирующие ангиогенез, которые впоследствии подтвердили свою эффективность.

Первым препаратом был бевацизумаб, представляющий собой моноклональное антитело к VEGF. Известно, что семейство VEGF представлено несколькими видами факторов роста (A-F) в зависимости от той роли, которую они играют в развитии сосудистой сети, и специфичности к тому или иному виду рецепторов (VEGFR-1-3). VEGF-A воздействует на расположенные на мембране эндотелиальных клеток рецепторы (VEGFR-1 и VEGFR-2), стимулирует сосудобра-

зование как за счет повышения проницаемости уже существующих капилляров с последующим выходом протеаз, протеинов и факторов роста в периваскулярное пространство, так и за счет усиления пролиферации и миграции эндотелиальных клеток и их предшественников. В свою очередь, VEGF-C и D активируют лимфангиогенез, связываясь с VEGFR-2-3 на поверхности лимфоэндотелиальных клеток. Бевацизумаб блокирует VEGF-A-рецептор путем связывания лиганда и блокирования интрацитоплазматического домена тирозинкиназы [12–14].

Бевацизумаб в лечении рецидивов РЯ 2 фазы изучения бевацизумаба при РЯ

Сначала бевацизумаб изучался в клинических исследованиях II фазы как в монотерапии, так и в комбинации с ХТ.

В табл. 1 приведены результаты 2 исследований II фазы по изучению монотерапии бевацизумабом в дозе 15 мг/кг с интервалом 21 день у пациенток с рецидивами РЯ и 2 исследования комбинации бевацизумаба в дозе 10 мг/кг раз в 2 нед с ХТ.

В двух исследованиях монотерапии бевацизумабом медиана ВБП составила 4,4 и 4,7 мес, а ОВ – 10,7 и 17 мес у пациенток с платинорезистентным РЯ или с персистирующим или рецидивирующим РЯ соответственно [15, 16]. В 2 исследованиях бевацизумаба в комбинации с ХТ у пациенток с платинорезистентными рецидивами РЯ получены результаты: время до прогрессирования – 5 мес для комбинации с метрономным введением циклофосфана и ВБП – 8,08 мес, а ОВ – 17,15 мес для комбинации с наб-паклитакселом [17, 18].

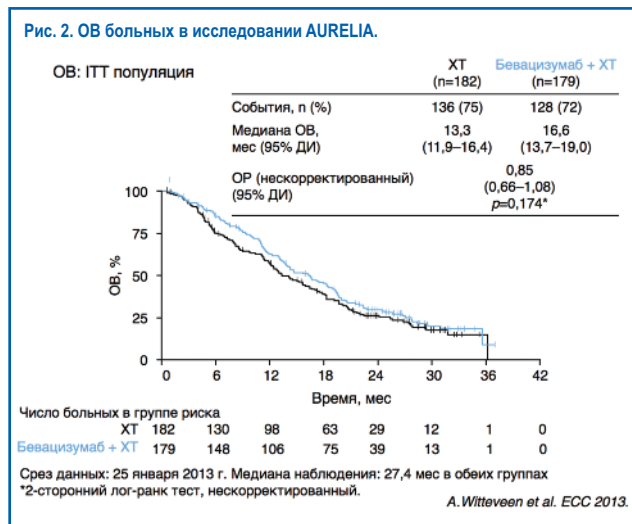
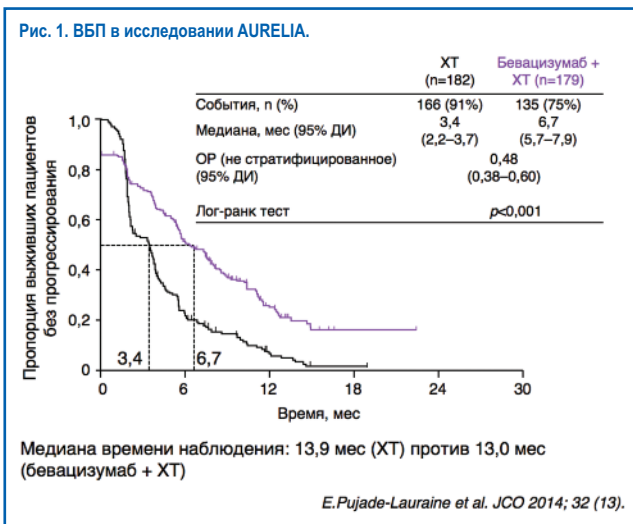
В исследовании GOG 170D отмечались следующие нежелательные явления 3/4-й степени: артериальная гипертензия (9,7%), венозный тромбоз (1,6%), протеинурия (1,6%) и желудочно-кишечные нарушения (6,5%) без перфораций кишечника. В другом исследовании II фазы S.Cannistra и соавт., в которое были включены более интенсивно предельные пациентки (с платинорезистентным рецидивом после 2–3 линий ХТ), количество серьезных нежелательных явлений было несколько выше (перфорации кишечника отмечались в 11,4% случаев, артериальные тромбоэмболии у 6,8% пациенток).

Гастроинтерстициальные осложнения (перфорации, свищи), как правило, были связаны с большим объемом опухолевых масс у пациенток и вовлечением кишечника, что при ответе опухоли на лечение может привести к ее распаду и образованию свищей и перфораций. Таким образом, вероятность развития свищей и перфораций у больных с огромными опухолями и с прорастанием кишечника намного выше, чем у больных с меньшим размером и без вовлечения желудочно-кишечного тракта [19].

В настоящее время продолжают публиковаться результаты исследований II фазы по изучению бевацизумаба в комбинации с разными цитостатиками при рецидивах РЯ. Например, у 29 пациенток, которые ранее получили в среднем 5 линий ХТ (13 из них уже проводилось лечение бевацизумабом) была изучена комбинация иринотекана 250–175 мг/м² с бевацизумабом 15 мг/кг 1 раз в 3 нед. Объективный эффект на-

Таблица 2. Результаты исследования OCEANS

Исследование	Число больных	Режим	Медиана ВВП, мес	Медиана ОВ, мес
OCEANS [22]	484	Карбоплатин АUC4 в 1-й день + гемцитабин 1000 мг/м ² в 1 и 8-й дни Карбоплатин-АUC4 в 1 день + гемцитабин 1000 мг/м ² в 1 и 8-й дни + бевацизумаб 15 мг/кг 3 нед	8,4 vs. 12,4 ОР 0,484 95% ДИ 0,388–0,605, $p < 0,0001$	33,4 vs. 33,7 $p = 0,8422$



блюдался у 27,6% (95% доверительный интервал – ДИ 0,127–0,472) женщин, и контроль за ростом опухоли составил 72,4% (95% ДИ 0,565–0,873). Медиана ВВП составила 8,1 мес при медиане выживаемости 15,9 мес [20].

Учитывая факт высокой концентрации сосудистого фактора роста в асцитической жидкости, конечно же, появляются работы по изучению бевацизумаба при его интраперитонеальном введении. В 2014 г. на ASCO (American Society of Clinical Oncology) были опубликованы первичные данные по изучению интраперитонеального введения бевацизумаба в дозе 5 мг/кг, разведенного на 100 мл физиологического раствора у 16 больных, которым ранее проводили лапароцентез с частотой 1 раз в 4 нед. Процедура введения бевацизумаба могла быть повторена. Оценка скорости накопления асцитической жидкости производилась по ультразвуковому исследованию через 48 ч после введения препарата. По предварительным данным у 54% пациенток в течении 6 нед асцит не накапливался [21].

Бевацизумаб при платиночувствительном рецидиве РЯ III фаза исследований бевацизумаба

При платиночувствительном рецидиве РЯ проведено исследование III фазы OCEANS [22]. Это многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, в которое включались пациентки с прогрессированием заболевания после 1-й линии платиносодержащей ХТ более чем через 6 мес. В исследовании были рандомизированы 484 пациентки, которые получали ХТ гемцитабином 1000 мг/м² в 1 и 8-й дни и карбоплатином АUC 4 в 1-й день 3-недельного цикла в течение 6–10 циклов с плацебо или с бевацизумабом в дозе 15 мг/кг вместе с ХТ и далее до прогрессирования заболевания в поддерживающем режиме каждые 3 нед. Прогрессирование заболевания определялось по RECIST-критериям. Изолированное увеличение маркера СА-125 не рассматривалось как прогрессирование заболевания. Пациентки, получавшие в 1-й линии терапии бевацизумаб или другие препараты, воздействующие на VEGF или на пути передачи сигнала от рецептора VEGF, в исследование не включались. Результаты лечения подтвердили преимущество для тех пациенток, которые получали бевацизумаб, в увеличении ВВП на 4 мес (8,4 мес по сравнению с 12,4 мес, отношение рисков – ОР 0,484, 95% ДИ 0,388–0,605, $p < 0,0001$). Также в исследовании продемонстрировано увеличение частоты объективного ответа бевацизумаба (78,5%

против 57,4%; $p < 0,0001$). Длительность ответа также была выше в группе бевацизумаба – 10,4 мес против 7,4 мес (ОР 0,534, 95% ДИ 0,408–0,698). Результаты ОВ были сходными (33,4 мес по сравнению с 33,7 мес, $p = 0,8422$) в обеих группах пациенток (табл. 2). Отсутствие различий ОВ можно объяснить отчасти тем, что 31% пациенток из группы плацебо получали бевацизумаб после прогрессирования, и возможно, различиями в последующей терапии между группами, участвовавшими в исследовании. Однако, несмотря на сходную ОВ, преимущество в ВВП (первичная конечная точка исследования) имеет высокую значимость для пациенток с рецидивом РЯ, так как отражает уменьшение объема опухоли и контроль над заболеванием. Профиль безопасности в исследовании соответствовал имеющимся данным. Среди наиболее значимых нежелательных явлений 3/4-й степени в группе с бевацизумабом отмечались гипертензия (17,4%), протеинурия (8,5%), кровотечения (5,7%) и венозные тромбозы (4%). Ни одного случая перфораций кишечника не было зарегистрировано.

Бевацизумаб в лечении платинорезистентных и рефрактерных рецидивов РЯ

На основании хороших результатов II фазы исследований бевацизумаба при платинорезистентных рецидивах РЯ было инициировано исследование III фазы по изучению бевацизумаба при резистентных к препаратам платины рецидивах РЯ, исследование AURELIA [23–25]. В исследовании пациентки были рандомизированы на 2 группы: с получением ХТ на выбор исследователя и с терапией бевацизумабом в дозе либо 10 мг/кг раз в 2 нед, либо 15 мг/кг раз в 3 нед в комбинации с выбранным режимом ХТ. Были предложены следующие режимы ХТ для выбора исследователями: паклитаксел 80 мг/м² в 1, 8, 15 и 22-й дни каждые 4 нед, топотекан 4 мг/м² в 1, 8 и 15-й дни каждые 4 нед или 1,25 мг/м² 1–5-й дни каждые 3 нед и пегилированный липосомальный доксорубин 40 мг/м² в 1-й день каждые 4 нед. В исследование включались пациентки с прогрессированием в течение 6 мес после не менее 4 курсов ХТ с включением препаратов платины, но не более 2 предшествующих линий ХТ, у которых не было ранее эпизодов кишечной непроходимости, и по данным жалоб и обследований нет вовлечения ректосигмоидного отдела кишечника. Лечение проводилось до прогрессирования или появления непереносимой токсичности. Была включена 361 пациентка, из которых 7% ранее по-

лучали антиангиогенную терапию и 27% имели бесплатный интервал менее 3 мес.

Добавление бевацизумаба к ХТ более чем в 2 раза увеличило частоту объективных ответов: 30,9% по сравнению с 12,6% (95% ДИ 9,6–27,0, $p < 0,001$) и почти в 2 раза – медиану ВВП (6,7 мес по сравнению с 3,4 мес, ОР 0,48, 95% ДИ 0,38–0,60, $p < 0,001$); рис. 1.

Данные по продолжительности жизни были доложены в 2013 г, где достоверных различий между группами не было достигнуто (16,6 мес по сравнению с 13,3 мес: ОР 0,85; 95% ДИ 0,66–1,08, $p = 0,174$); рис. 2.

Исследование не было рассчитано на определение различий в ОВ, поэтому допускалось назначение бевацизумаба после прогрессирования заболевания в группе с получением только ХТ. В результате в данной группе 40% пациенток в последующем получали лечение с включением бевацизумаба. Данный факт является наиболее вероятной причиной отсутствия достоверных различий ОВ между группами пациенток, участвовавших в исследовании. Профиль безопасности соответствовал предшествующим исследованиям.

III фаза исследований бевацизумаба при РЯ в 1-й линии лечения

После получения высоких результатов лечения при рецидивах заболевания далее бевацизумаб стал изучаться в 2 исследованиях III фазы в 1-й линии. Одно исследование провела Гинекологическая онкологическая группа (GOG 218), а другое – Международная кооперативная группа по изучению РЯ (ICON7).

В исследовании **GOG 218** рандомизация была в 3 группы, где все пациенты получали стандартную комбинацию паклитаксела с карбоплатином, в 1-й группе вместе с ХТ пациенты получали плацебо, во 2-й – вместе с ХТ на протяжении 6 циклов лечения больные получали бевацизумаб в дозе 15 мг/кг и далее до прогрессирования плацебо, а в 3-й группе пациентки получали вместе с ХТ бевацизумаб в дозе

15 мг/кг и далее в поддерживающем режиме до 16 введений 1 раз в 3 нед [26]. В это исследование были включены 1873 больных с III и IV стадией заболевания в 4 странах. Около 30% больным была выполнена оптимальная циторедукция и около 60% больным выполнена субоптимальная циторедукция, а остальным пациентам хирургическое лечение не проводилось в связи с IV стадией заболевания.

Оценка эффективности лечения и прогрессирования оценивалась как по критериям RECIST, по уровню маркера СА-125 и по симптоматическому прогрессированию. Медиана ВВП была значительно выше в группе с добавлением бевацизумаба к ХТ и далее лечением бевацизумабом в поддерживающем режиме по сравнению с одной ХТ (14,1 мес vs. 10,3 мес $p < 0,0001$, ОР 0,717, 95% ДИ 0,625–0,825). Добавление бевацизумаба только к ХТ не привело к улучшению результатов лечения по сравнению с одной ХТ (10,3 мес vs. 11,2 мес, $p < 0,08$, ОР 0,908, 95% ДИ 0,759–1,040). В данном исследовании граница p была взята 0,0116. Максимальное различие кривых ВВП между группой с бевацизумабом в поддерживающем режиме и одной ХТ отмечалось на 15 мес, на момент прекращения введения бевацизумаба, с конвергенцией кривых на 24 мес, на момент кроссовера антиангиогенной терапии в группе больных с одной ХТ (кроссовер на бевацизумаб в группе с одной ХТ составил более 30%). Если брать во внимание только критерии RECIST и симптоматический рецидив, то в этом случае ВВП увеличилась до 12,0 мес в группе с одной ХТ и до 18,0 мес в группе с добавлением бевацизумаба к ХТ и далее в поддерживающем режиме. Эти данные оказались схожими с показаниями в ВВП в подгруппе высокого риска исследования ICON7, где СА-125 не оценивался (рис. 3, 4).

Между группами больных в исследовании GOG 218 существенной разницы в ОВ не было отмечено: в группе с одной ХТ выживаемость составила 40,6 мес по сравнению с 43,8 мес в группе больных, получавших бевацизумаб с ХТ и далее в поддерживающем режиме ($p = 0,0641$, ОР 0,879,

Рис. 3. ВБП в исследованиях GOG 218 и ICON7.

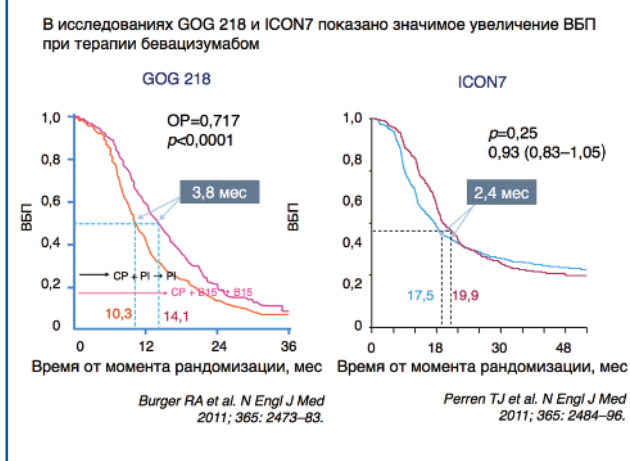


Рис. 4. ВБП в группе высокого риска в исследовании ICON7.

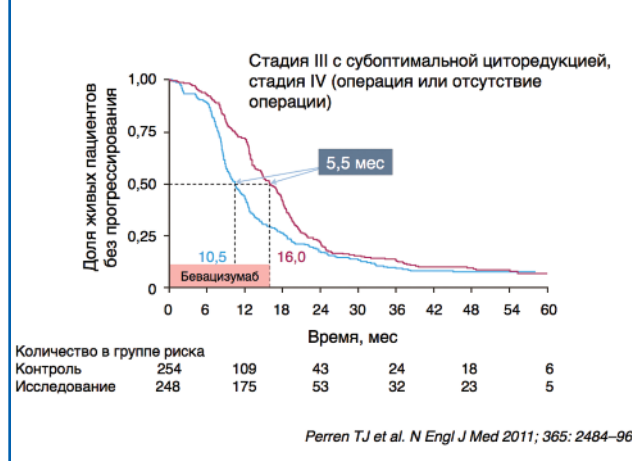


Таблица 3. Результаты III фазы исследований бевацизумаба в 1-й линии лечения РЯ

Исследование	Число больных	Характеристика больных	Режим	Токсичность Gr. 3–4	ВБП, мес	ОВ, мес
GOG 218 [26, 27]	1873	III–IV стадии ECOG 0-2	Карбоплатин AUC5 + паклитаксел (175) + плацебо Карбоплатин AUC5 + паклитаксел (175)+бевацизумаб, (15) +плацебо Карбоплатин AUC5 + паклитаксел (175) + бевацизумаб (15) + бевацизумаб (15) поддерж.	Гипертоническая болезнь (22%), кишечная перфорация (2,6%), протеинурия (1,6%), венозная тромбоземболия (6,7%)	10,3 vs. 11,2 vs. 14,1 (OP 0,717; 95% ДИ 0,625–0,824, $p < 0,001$)	40,6 vs. 38,6 vs. 43,8 OP 0,879; 95% ДИ (0,745–1,038) $p = 0,0641$
ICON7 [28, 29]	1528	I–IIa (светлоклет., Gr3), IIb–IV стадии ECOG	Карбоплатин AUC5 + паклитаксел (175) + плацебо Карбоплатин AUC5 + паклитаксел (175)+бевацизумаб (7,5)+ бевацизумаб (7,5) поддерж.	Кровотечения (1%), гипертоническая болезнь (6%), венозная тромбоземболия (4%), кишечная перфорация (1%), нейтропения (17%)	17,3 vs. 19,0 (OP 0,81; 95% ДИ 0,70–0,94; $p = 0,0041$)	58,6 vs. 58 OP 0,99; 95%ДИ (0,85–1,14) $p = 0,85$

95% ДИ 0,745–1,038). Однако при анализе продолжительности жизни у больных с IV стадией заболевания были отмечены достоверно лучшие цифры выживаемости у пациенток в группе с бевацизумабом (32,8 мес по сравнению с 40,6 мес, OP 0,72, 95% ДИ 0,53–0,97). Из токсичности только гипертония 2-й степени токсичности и более была достоверно выше в группе с бевацизумабом и привела к прекращению лечения у 2,4% пациенток. Другие виды токсичности 3-й и более степени: нейтропения, тромбоцитопения, протеинурия, желудочно-кишечные перфорации, свищи, нарушение заживление ран – встречались с равной частотой (табл. 3).

В исследовании **ICON7** сравнивали стандартную комбинацию паклитаксела с карбоплатином и паклитаксел и карбоплатин с добавлением бевацизумаба каждые 3 нед вместе с ХТ и далее в поддерживающем режиме до 12 циклов [28, 29]. Доза бевацизумаба была наполовину меньше, чем в исследовании GOG 218. С декабря 2006 г. по февраль 2009 г. в общей сложности были рандомизированы 1528 женщин в 263 центрах. В исследование включались как больные с I–IIa стадией светлоклеточной аденокарциномы яичников, так и с IIb–IV стадией РЯ. Первые данные по ВБП были доложены на ESMO 2010 г., где в группе с добавлением бевацизумаба отмечались достоверно лучшие данные по сравнению с одной ХТ во всей группе больных (19 мес vs. 17,3 мес, HR 0,81; 95% ДИ 0,7–0,94, $p = 0,0041$). При анализе ВБП в зависимости от риска развития рецидивирования, преимущество от добавления бевацизумаба было более значительным (5,4 мес) у пациенток с высоким риском, т.е. у больных с

IV стадией и с III стадией с остаточной опухолью более 1 см. Частота нежелательных явлений (гипертензия, протеинурия, тромбоземболии и кишечные перфорации) в исследовании ICON7 была сопоставимой с предыдущими исследованиями. Медиана продолжительности жизни оценена на момент 2013 г., где не было никаких различий между группами в общей популяции пациенток (58,6 мес vs. 58,0 мес, OP 0,99, $p = 0,85$). Интересным фактом оказалось значительное преимущество от добавления бевацизумаба (9,4 мес) в подгруппе пациенток с высоким риском прогрессирования (III стадия заболевания с остаточной опухолью более 1 см и с IV стадией вне зависимости от объема остаточной опухоли). Продолжительность жизни в группе с бевацизумабом составила 39,7 мес по сравнению с 30,3 мес без бевацизумаба ($p = 0,0072$); рис. 5. Эффективность бевацизумаба у больных «высокого риска» РЯ указывает на отличие метастатических и неметастатических форм заболевания.

Эффективность двух дозовых режимов бевацизумаба сравнима в исследовании ICON7 у больных с субоптимальной циторедукции III и IV стадией заболевания и в исследовании GOG 218, предполагая, что не требуется повышение дозы до 15 мг/кг, когда наблюдается такой же эффект и при дозе 7,5 мг/кг. Тем более что при более высокой дозе бевацизумаба отмечается тенденция к более высокой частоте гипертензий, хотя различий в других видах токсичности не было отмечено в зависимости от дозы препарата. Но среднее время наступления наилучшего эффекта было после 16 циклов введения бевацизумаба, т.е. сразу после прекращения введения бевацизумаба в исследовании GOG 218, и

Рис. 5. ОБ в исследовании ICON7 в группе высокого риска.

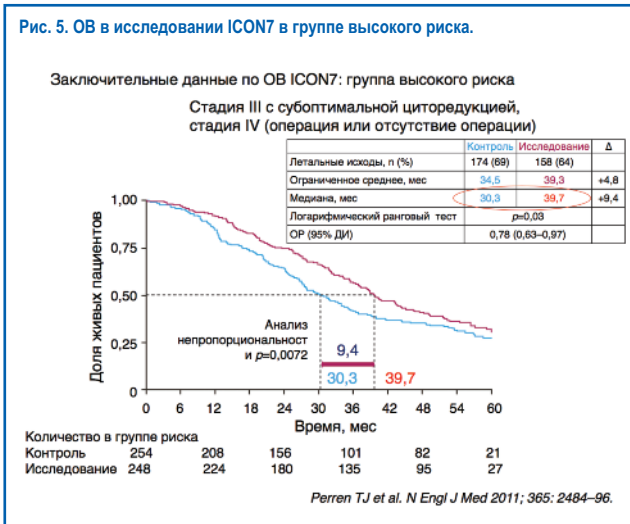


Рис. 6. ОБ и ВБП при добавлении бевацизумаба к ХТ в исследовании GOG 240.

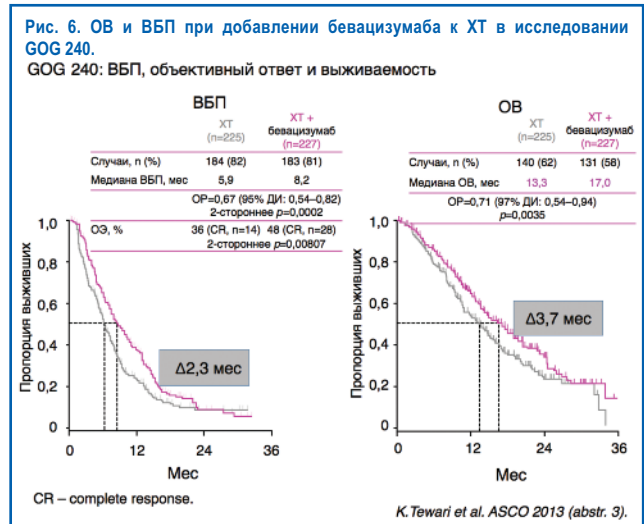


Таблица 4. Исследования II фазы бевацизумаба при рецидивах РШМ

Автор	Годы	Число больных	Схемы	ОБ/ВБП
J.Wright и соавт. [30]	2006	6	Бевацизумаб 5–15 мг/кг 3 нед, 5-фторурацил 250–500 мг ежедневно. Или капецитабин 2000 мг/сут	5,1
B.Monk и соавт. [31]	2009	46	Бевацизумаб 15 мг/кг 3 нед	7,3 мес/3,5 мес
I.Zigelboim и соавт. [32]	2013	27	Бевацизумаб 15 мг/кг 3 нед, цисплатин 50 мг/м ² в 1-й день, топотекан 0,75 мг/м ² 1–3-й дни	13,2/7,1 мес

затем резкое сокращение различий между группами, что предполагает его кумулятивный эффект. Поэтому, несмотря на утверждение в некоторых странах Европы использования бевацизумаба в дозе 7,5 мг/кг в 1-й линии лечения больных с субоптимальной циторедукцией при III стадии, неоперированных больных или всех больных с IV стадией заболевания, несмотря на отсутствие различий в эффективности, в Великобритании и США предпочтение отдают использованию более высокой дозы бевацизумаба – 15 мг/кг.

Больные с III и IV стадией заболевания с субоптимальной циторедукцией составляют во всем мире приблизительно 40% от всех больных РЯ, риск развития резистентного рецидива (в срок менее чем 6 мес от окончания 1-й платиносоудержающей ХТ) составляет 50%. Результаты исследований ICON7 и GOG 218 показали, что при добавлении бевацизумаба к терапии можно увеличить время до прогрессирования на 5–6 мес дополнительно, и это является значительным достижением для этих больных. Но остается ряд нерешенных вопросов о роли бевацизумаба в терапии 1-й линии РЯ, это: продолжительность поддерживающего лечения и продолжение терапии после прогрессирования, использование бевацизумаба при интервальной циторедукции, добавление бевацизумаба при интраперитонеальном введении цитостатиков. В данном направлении исследования проводятся.

Бевацизумаб в лечении РШМ

В 2006 г. появилась первая публикация об эффективности бевацизумаба при РШМ. В этом исследовании 6 пациенток с рецидивирующим РШМ принимали бевацизумаб (5 мг/кг или 10 мг/кг) каждую 2-ю неделю и 5-фторурацил (250 мг до 500 мг в неделю) или капецитабин (2000 мг 2 раза в день). У большинства испытуемых была предшествующая химиолучевая терапия с цисплатином (n=5), далее почти все больные получали ХТ 1-й линии цисплатин с топотеканом. В этой сильно предлеченной группе больных общая частота ответа составила 33% при одном полном и одном частичном ответе [30].

Основываясь на этих результатах, было проведено 3 исследования II фазы для оценки:

- 1) монотерапии бевацизумабом;
- 2) комбинации топотекана, цисплатина и бевацизумаба;
- 3) комбинации цисплатина, облучения и бевацизумаба при персистирующем или рецидивирующем РШМ.

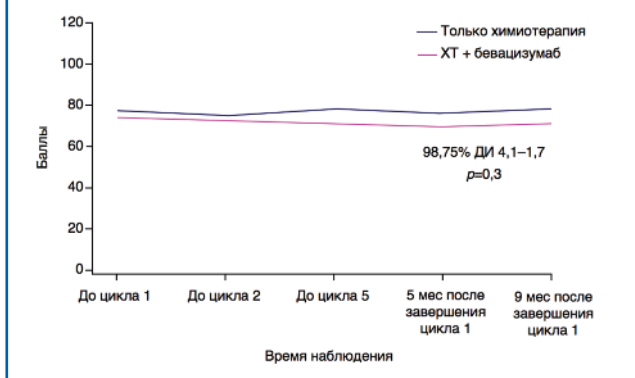
Протокол GOG 227C, в который были включены 46 пациенток, продемонстрировал ВБП и ОБ в 3,4 и 7,29 мес соответственно. Во время экспериментального исследования исследователи ожидали цитостатические, но не цитотоксические эффекты бевацизумаба. Таким образом, основной конечной точкой была ВБП в течение по меньшей мере 6 мес. 11 (23,9%) пациенток достигли этой конечной точки, и у 5 (10,9%) испытуемых был зарегистрирован частичный ответ. Бевацизумаб хорошо переносился в этом исследовании. Была отмечена у 2 больных 4-я степень протеинурии и гипертонии, требующая прекращения терапии. Общий наблюдаемый ответ был сопоставим с историческими исследованиями цитостатической терапии II фазы GOG исследований [31].

Изучение бевацизумаба в комбинации с топотеканом и цисплатином был следующим этапом II фазы исследования. В этом исследовании 27 пациентам вводили топотекан 0,75 мг/м² в 1, 2-й дни, цисплатин 50 мг/м² в 1-й день и бевацизумаб 15 мг/кг каждые 21 день. Медиана проведенных циклов лечения бевацизумабом составила 3 цикла на пациента (диапазон 1–19). Были отмечены токсические явления, включая 1 ректовагинальный и 1 пузырно-влагалищный свищ. Гематологические токсичность, которая потребовала переливание кровезаменителей, была у 78% пациенток. Несмотря на то, что токсичность была достаточно высокой, в основном за счет цитостиков, у 26 оцененных пациенток наблюдался общий ответ 35%. Медиана ВБП и ОБ для всех составила 7,1 мес (80% ДИ 4,7–10,1 мес) и 13,2 мес соответственно (80% ДИ 8,0–15,4 мес) [33].

При изучении бевацизумаба в 2 фазах исследования препарата продемонстрировал высокий ответ лечения и далее стал изучаться в III фазе (табл. 4).

В 2009 г. было инициировано исследование GOG 240, в которое до 2012 г. были включены 452 пациентки. Используя факториальный дизайн 2 на 2, в этом исследовании были рассмотрены два вопроса: эффективность неплатиновой ХТ (топотекан + паклитаксел) и эффективность содержащей ХТ, так и неплатиноносодержащей ХТ. Пациентки были рандомизированы на 1 из 2 схем ХТ с применением и без применения бевацизумаба: цисплатин (50 мг/м²) и паклитаксел (135 мг/м² или 175 мг/м²) или топотекан (0,75 мг/м² дней 1–3) и паклитаксел (175 мг/м²). В общей сложности 225 пациенток получили только ХТ, а остальные 227 получали ХТ

Рис. 7. Качество жизни в исследовании GOG 240: значительных различий в качестве жизни выявлено не было.



с добавлением бевацизумаба. Группы лечения были хорошо сбалансированы по многим факторам, включая возраст, морфологическую структуру опухоли, состояние по ECOG, предшествующее лечение препаратами платины. Запланированный промежуточный анализ был проведен после того, как умерли 174 субъекта. При этом анализе был продемонстрирован более высокий риск прогрессирования в группе топотекан–паклитаксел по сравнению с цисплатином–паклитакселом (ОР 1,39, ДИ 95%, 1,09–1,77).

А при оценке главной конечной точки было показано улучшение выживаемости при добавлении бевацизумаба к ХТ. Отмечено статистически значимое улучшение ОВ: 17 vs. 13,3 мес, ОР к смерти 0,71 (98% ДИ, 0,54–0,95, 1-стороннее $p=0,004$) и ВВП: 8,2 vs. 5,9 мес (95% ДИ, 0,54–0,82 с добавлением бевацизумаба к ХТ; 2-стороннее $p=0,002$) [33] (рис. 6).

При лечении с бевацизумабом отмечено на 3,9 мес улучшение ОВ.

Улучшения отмечены и в контексте качества жизни (QoL), так как данная терапия продолжает считаться паллиативной. Для сравнения качества жизни между группами проводили обследование функциональной оценки терапии рака (FACT-Cx), отобранные вопросы из краткой инвентаризации боли (BPI) и FACT-нейротоксичность (FACT-Ntx) в начале, до 2-го цикла, до 5-го цикла и 6 и 9 мес после 1-го цикла. Результаты опроса статистически не отличались среди групп. Лечение с добавлением бевацизумаба не привело к значительному ухудшению качества жизни (QoL) [34] (рис. 7).

Результаты GOG 240 в контексте ограниченных терапевтических возможностей при лечении данной локализации привели к улучшению ОВ больных при добавлении бевацизумаба без влияния на качество жизни.

Это исследование отличается улучшением ОВ, которое не было продемонстрировано другими исследованиями, и стало новым стандартом лечения метастатического/рецидивирующего РШМ.

Бевацизумаб при распространенном РШМ хорошо переносится, с редкими, но серьезными осложнениями: 4 случая смерти от ХТ и ХТ с группами бевацизумаба в исследовании GOG 240. Гипертензия является наиболее распространенным побочным эффектом терапии бевацизумабом [33]. Во всех клинических исследованиях частота гипертензии 3–4-й степени составляла 5–18% [35]. Более специфичная токсичность бевацизумаба гипертензии 2-й степени или выше в GOG 240 составляла 25% (по сравнению с 2%, $p<0,001$). Несмотря на то, что гипертензия является общим побочным эффектом, она не ограничивала лечение, и у пациентов не было необходимости отмены дозы. Патогенез этого неблагоприятного события не полностью описан, однако существует несколько предложенных механизмов. Считается, что бевацизумаб ингибирует синтазу оксида азота, таким образом уменьшая оксид азота, мощный медиатор сосудистого тонуса. В условиях снижения вазодилатации сужение сосудов может вызывать гипертензию с дополнительным эффектом снижения почечной экскреции натрия, и кровяное давление может быть еще больше повышено [35].

Кроме того, через эндотелиальную дисфункцию существуют пути гипертензии, стимулирующие вазоконстрикцию, сосудистое воспаление и капиллярное разжижение [36].

Гипертензия может возникать в любой момент терапии. С началом терапии бевацизумабом рекомендуется контролировать кровяное давление каждые 2–3 нед. Как только диагноз гипертензии поставлен, следует предложить использование ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина II и блокаторов кальциевых каналов в качестве агентов 1-й линии [37].

В дополнение к гипертензии протеинурия является еще одной формой антиангиогенеза и является нежелательным явлением. Пациенты, получающие бевацизумаб, должны проводить анализ мочи каждый цикл. Если отмечается протеинурия 2+, пациенты должны пройти дополнительную оценку со сбором 24-часовой мочи. Порог для прекращения терапии – результат сбора 24-часовой мочи, превышающий 2 г белка [35].

Хотя бевацизумаб направлен на ингибирование расширения сосудов, имеются также данные, объясняющие повреждение эндотелия и, следовательно, активацию тканевых факторов. Запуская этот каскад, блокировка VEGF увеличивает экспрессию провоспалительных генов и в конечном счете – образование тромбов [38]. В GOG 240 наблюдалась более высокая частота тромбоземболии с бевацизумабом у 8 пациентов по сравнению с 1 субъектом в группе, получавшей ХТ ($p=0,001$).

Желудочно-кишечные (GI) перфорации и образование ректально-вагинальных или пузырно-вагинальных свищей представляют собой некоторые из наиболее тяжелых осложнений бевацизумаба. Следует отметить, что перфорации наблюдаются и при колоректальном раке, и при РЯ, в то время как свищи чаще наблюдались при РШМ, чем при других заболеваниях. По сравнению с группой контроля (0,3%), перфорации GI в группе с бевацизумабом в исследовании GOG 240 были зарегистрированы в 3,2% случаях. В метаанализе из 17 исследований относительный риск перфорации при использовании бевацизумаба при всех локализациях составлял 2,14 (95% ДИ, 1,19–3,85, $p=0,011$) [39].

В GOG 240 наблюдалась повышенная частота фистул GI и мочеполовых свищей, по сравнению с группами, получавшими ХТ: 6% по сравнению с 0% ($p=0,002$). Ни один из свищей, возникших в исследовании GOG 240, не требовал хирургического вмешательства и не приводил к сепсису или смерти. Пациентки с прогрессирующим РШМ имеют множество факторов риска для формирования пузырно-вагинальных и ректовагинальных свищей, включая локализацию заболеваний в области таза со стевающим течением и частым вовлечением органов малого таза (мочевого пузыря, прямой кишки), предшествующее облучение, которое само по себе часто вызывает отдаленные проявления токсичности в виде формирования свищей. Поэтому на сегодня рекомендовано не назначать бевацизумаб при наличии вовлечения в процесс мочевого пузыря и прямой кишки с целью предотвращения образования перфораций и свищей.

Известно, что бевацизумаб нарушает заживление ран [40–42]. Рекомендации включают в себя прекращение лечения за 28 дней до плановой операции и повторное возобновление бевацизумаба через 28 дней после операции.

Заключение

Ориентация на фенотипический драйвер канцерогенеза РЯ и РШМ посредством ангиогенеза, связанного с опухолью, с помощью бевацизумаба является решающей. Добавление бевацизумаба к ХТ, по данным исследования GOG 240, на сегодня представляет собой стандарт при распространенном/рецидивирующем РШМ, изменяя практику лечения с добавлением биологического агента к цитотоксическим дублетам. Добавление бевацизумаба как в 1-й линии терапии РЯ, так и в лечении рецидивов приводит к достоверному увеличению отдаленных результатов лечения, и на сегодня препарат зарегистрирован для лечения как РЯ, так и РШМ.

Необходимо отметить, что на протяжении многих лет бевацизумаб был практически недоступен для российских пациенток с онкогинекологией из-за высокой стоимости. Российские пациентки не имели доступа к терапии, которая во

всем мире признана стандартом терапии РШМ и РЯ, ситуация значительно изменилась с выходом российского биоаналога бевацизумаба. До выхода биоаналога (в 2015 г.) стоимость 1 мес терапии бевацизумабом 1 пациентки с диагнозом РЯ составляла 250 тыс. руб., в 2016 г. стоимость терапии уже составила 62 тыс. руб.* Аналогичным образом вы-

ход биоаналога отразился на стоимости 1 мес терапии бевацизумабом для пациенток с диагнозом РШМ: 273 тыс. руб. в 2015 г. и 68 тыс. руб. в 2016 г.

Сегодня ситуация с доступностью бевацизумаба для онкогинекологических пациенток изменилась кардинальным образом.

Литература/References

1. Siegel R, Naisbadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016; 63: 11–30.
2. Bookman M. Trials with impact on clinical management: first line. *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19 (Suppl. 2): S55–S62.
3. American Cancer Society Facts and Figures 2016.
4. Adegoke O, Kulasingam S, Virnig B. Cervical Cancer Trends in the United States: A 35-Year Population-Based Analysis. *J Womens Health (Larchmt)* 2012; 21 (10): 1031–7.
5. Tewari KS. Clinical implications for cediranib in advanced cervical cancer. *Lancet Oncol* 2015; 16 (15): 1447–8.
6. Chien J, Kuang R, Landen C, Shridhar V. Platinum-sensitive recurrence in ovarian cancer: the role of tumor microenvironment. *Front Oncol* 2013; 3: 251.
7. Galluzzi L, Senovilla L, Vitale I et al. Molecular mechanisms of cisplatin resistance. *Oncogene* 2012; 31: 1869–83.
8. Said N, Socha MJ, Olearczyk JJ et al. Motamed. Normalization of the ovarian cancer microenvironment by SPARC. *Mol Cancer Res* 2007; 5: 1015–30.
9. Fukumura D, Jain R. Tumor microvasculature and microenvironment: targets for anti-angiogenesis and normalization. *Microvasc Res* 2007; 74: 72–84.
10. Kassis J, Klominek J, Kohn EC. Tumor microenvironment: what can effusions teach us? *Diagn Cytopathol* 2005; 33: 316–9.
11. Leinster DA, Kulbe H, Everitt G et al. The peritoneal tumour microenvironment of high-grade serous ovarian cancer. *J Pathol* 2012; 227: 136–45.
12. Eskander RN, Randall LM. Bevacizumab in the treatment of ovarian cancer. *Biologics* 2011; 5: 1–5.
13. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med* 1971; 285: 1182–6.
14. Ferrara N. Molecular and biological properties of vascular endothelial growth factor. *J Mol Med (Berl)* 1999; 77: 527–43.
15. Burger RA, Sill MW, Monk BJ et al. Phase II trial of bevacizumab in persistent or recurrent epithelial ovarian cancer or primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2007; 25 (33): 5165–71.
16. Camstra SA, Matulonis UA, Penson RT et al. Phase II study of bevacizumab in patients with platinum-resistant ovarian cancer or peritoneal serous cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25 (33): 5180–6.
17. Garcia A, Hirte H, Fleming G et al. 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* 2008; 26: 76–82.
18. Tillmans TD et al. Phase II clinical trial of bevacizumab with albumin-bound paclitaxel in patients with recurrent, platinum-resistant primary epithelial ovarian or primary peritoneal carcinoma. *Gynecol Oncol* 2013; 128: 221–28.
19. Eskander RN, Krishnansu S. Incorporation of anti-angiogenesis therapy in the management of advanced ovarian carcinoma – Mechanistic, review of phase III randomized clinical trials, and regulatory implications. *Gynecol Oncol* 2014; 132 (2): 496–505.
20. Huibung Tina Ling et al. A phase II trial on the combination of bevacizumab and irinotecan in recurrent ovarian cancer. ASCO 2014. Abst. 5564
21. Sjoquist KM et al. The REZOLVE phase II trial to evaluate the safety and potential palliative benefit of intraperitoneal bevacizumab in patients with symptomatic ascites due to advanced, chemotherapy-resistant ovarian cancer. ASCO 2014. Abst. TPS5627.
22. Agbajanian C, Blank SV, Goff BA et al. OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2039–45.
23. Pujade-Lauraine EFH, Weber B, Reuss A et al. AURELLA: a randomized phase III trial evaluating bevacizumab (BEV) plus chemotherapy (CT) for platinum (PT)-resistant recurrent ovarian cancer (OC). *J Clin Oncol* 2012; 30 (Suppl; abstr LBA5002).
24. Witteveen ALP, Febm T, Poveda A et al. Final overall survival (OS) results from AURELLA, an open-label randomised phase III trial of chemotherapy (CT) with or without bevacizumab (BEV) for platinum-resistant recurrent ovarian cancer (OC). *Eur J Cancer* 2013; 49 (Suppl. 3) LBA 5.
25. Lauraine E, Hilpert F, Weber B et al. AURELLA: A randomized phase III trial evaluating bevacizumab (BEV) plus chemotherapy (CT) for platinum (PT)-resistant recurrent ovarian cancer (OC). *J Clin Oncol* 2012; 30 (Suppl; abstr LBA5002).
26. Burger RA, Brady MF, Bookman MA et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011; 365: 2473–83.
27. Burger R, Bookman M, Monk B et al. Prospective investigation of risk factors for gastrointestinal adverse events in a phase III randomized trial of bevacizumab in first-line therapy of advanced epithelial ovarian cancer; primary peritoneal cancer or fallopian tube cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2011; 120: S5.
28. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011; 365: 2484–96.
29. Oza AM, Swart AM, Schröder W et al. ICON7: final overall survival results in the GCG phase III randomized trial of bevacizumab in women with newly diagnosed ovarian cancer. *Eur J Cancer* 2013; 49 (Suppl. 3).
30. Wright JD, Viviano D, Powell MA et al. Bevacizumab combination therapy in heavily pretreated, recurrent cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2006; 103 (2): 489–93.
31. Monk BJ, Still MW, Burger RA et al. Phase II trial of bevacizumab in the treatment of persistent or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 2009; 27 (7): 1069–74.
32. Zigelboim I, Wright JD, Feng Gaoc F et al. Multicenter phase II trial of topotecan, cisplatin and bevacizumab for recurrent or persistent cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2013; 130 (1): 64–8.
33. Tewari KS, Sill MW, Long HJ 3rd et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 2014; 370 (8): 734–43.
34. Penson RT, Huang HQ, Wenzel LB et al. Bevacizumab for advanced cervical cancer: patient-reported outcomes of a randomized, phase 3 trial (NRG Oncology-Gynecologic Oncology Group protocol 240). *Lancet Oncol* 2015; 16 (3): 301–11.
35. Bevacizumab [package insert]. Genentech, Inc, San Francisco, CA.
36. Mourad JJ, des Guetz G, Debbabi H et al. Blood pressure rise following angiogenesis inhibition by bevacizumab. A crucial role for microcirculation. *Ann Oncol* 2008; 19 (5): 927–34.
37. Stone RL, Sood AK, Coleman RL. Collateral damage: toxic effects of targeted antiangiogenic therapies in ovarian cancer. *Lancet Oncol* 2010; 11 (5): 465–75.
38. Pereg D, Lisbner M. Bevacizumab treatment for cancer patients with cardiovascular disease: a double edged sword? *Eur Heart J* 2008; 29 (19): 2325–6.
39. Hapani S, Chu D, Wu S. Risk of gastrointestinal perforation in patients with cancer treated with bevacizumab: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2009; 10 (6): 559–68.
40. Gordon CR, Rojavin Y, Patel M et al. A review on bevacizumab and surgical wound healing: an important warning to all surgeons. *Ann Plast Surg* 2009; 62 (6): 707–9.
41. Scappaticci FA, Febrenbach L, Cartwright T et al. Surgical wound healing complications in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab. *J Surg Oncol* 2005; 91 (3): 173–80.
42. Clark AJ, Butowski NA, Chang SM et al. Impact of bevacizumab chemotherapy on craniotomy wound healing. *J Neurosurg* 2011; 114 (6): 1609–16.

Сведения об авторах

Хохлова Светлана Викторовна – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния химиотерапии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»

*Аналитическое агентство Headway company. Согласно средним ценам на препарат бевацизумаб за 2015 и 2016 г. Расчет для пациента весом 70 кг.