

Опыт применения бевацизумаба у больных неоперабельным колоректальным раком в Кировской области

Н.З. Шерман¹, М.С. Рамазанова², Е.Н. Гопаченко¹

¹Отделение химиотерапии КОГБУЗ «Кировский областной клинический онкологический диспансер»;
²кафедра онкологии ГБОУ ВПО «Кировская государственная медицинская академия» Минздрава России

Контакты: Наиля Загидовна Шерман chemotherapy@list.ru

Задачи. Провести ретроспективный анализ результатов комбинированной терапии 1-й линии метастатического колоректального рака (мКРР) с включением бевацизумаба с последующей поддерживающей терапией с включением бевацизумаба и терапии 2-й линии с продолжением назначения бевацизумаба или без него на базе КОГБУЗ «Кировский областной клинический онкологический диспансер».

Материалы и методы. Исследование проводилось в Кировском областном клиническом онкологическом диспансере с 2008 по 2014 г. Ретроспективно оценено 35 пациентов, получавших комбинированную терапию 1-й линии мКРР с включением бевацизумаба с последующей поддерживающей терапией с включением бевацизумаба и терапию 2-й линии с продолжением назначения бевацизумаба или без него. Проводилась оценка непосредственного эффекта (общий ответ) по критериям RECIST версия 1.1. Для оценки отдаленных результатов определялась медиана общей выживаемости (ОВ) и медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП). Оценивалась безопасность лечения с использованием NCI CTCAE.

Результаты. В группе больных, продолживших терапию бевацизумабом во 2-й линии, полных ремиссий не наблюдалось, частичные ремиссии опухоли были зарегистрированы у 4 (22,2 %) пациентов, стабилизация у 14 (77,8 %). Медиана ВБП у пациентов в обеих группах была сопоставимой – 9,1 и 10,4 мес соответственно. У больных, получавших химиотерапию (ХТ) бевацизумабом в 1-й и 2-й линии, выявлено улучшение ОВ на 8,2 мес ($p > 0,05$).

Выводы. Применение бевацизумаба в 1-й линии терапии мКРР с последующей поддерживающей терапией бевацизумабом до прогрессирования заболевания и дальнейшее применение во 2-й линии со сменой режима ХТ до 2-го прогрессирования заболевания привело к увеличению ОВ на 8,2 мес по сравнению с группой пациентов, завершивших терапию бевацизумабом при 1-м прогрессировании заболевания.

Ключевые слова: метастатический колоректальный рак, бевацизумаб, первая линия терапии, поддерживающая терапия, вторая линия терапии

Experience of bevacizumab use in patients with inoperable colorectal cancer in Kirov region

N.Z. Sherman¹, M.S. Ramazanova², Ye.N. Gopachenko¹

¹Department of Chemotherapy, Kirov Regional Clinical Oncology Dispensary;
²Department of Oncology, Kirov State Medical Academy, Ministry of Health of Russia

Purpose. To conduct retrospective analysis of treatment results of combined first line therapy of metastatic colorectal cancer with bevacizumab with further bevacizumab maintenance and second line treatment with or without bevacizumab use in Kirov regional clinical oncology dispensary.

Materials and methods. The study was conducted in Kirov regional clinical oncology dispensary from 2008 until 2014. 35 patients treated with combined first line therapy including bevacizumab with further bevacizumab maintenance and second line treatment with or without bevacizumab were retrospectively evaluated. Overall response was evaluated using RECIST ver. 1.1 criteria. Long term outcomes – progression free and overall survival were evaluated. Treatment safety was evaluated using NCI CTCAE.

Results. There were no complete remissions in second line bevacizumab treatment, partial remissions were detected for 4 (22.2 %) patients, stable disease for 14 (77.8 %). Median progression free survival in both groups was comparable 9.1 and 10.4 months respectively. Patients treated with bevacizumab in first and second lines of treatment had 8.2 months survival benefit ($p > 0.05$).

Conclusions. Combined first line therapy of metastatic colorectal cancer with bevacizumab with further bevacizumab maintenance and second line treatment with bevacizumab improves overall survival on 8.2 months in comparison with patients who stopped bevacizumab treatment after first disease progression.

Key words: metastatic colorectal cancer, bevacizumab, first-line treatment, maintenance therapy, second-line treatment

Введение

Заболелаемость раком ободочной кишки занимает 2-е место после рака желудка среди злокачественных опухолей органов пищеварения в 2012 г.

В последние годы в Российской Федерации регистрируется неуклонный рост заболеваемости раком ободочной кишки, а среднегодовой прирост в России составляет 1,47 %. Суммарный прирост заболе-

ваемости раком ободочной кишки с 2002 по 2012 г. составил 15,99 % [1].

Примерно у 50 % больных на том или ином этапе заболевания развиваются отдаленные метастазы.

В 2012 г. в Кировской области заболеваемость раком ободочной и прямой кишки составила 14,41 и 10,87 на 100 тыс. населения соответственно.

Смертность от колоректального рака (КРР) также находится на высоком уровне и составляет в Кировской области 7,36 на 100 тыс. населения для рака ободочной кишки и 6,71 на 100 тыс. населения для рака прямой кишки, ректосигмоидного соединения и ануса [1].

Дальнейшее повышение результативности лечения пациентов как с впервые выявленными злокачественными новообразованиями, так и при прогрессировании заболевания связывают с применением препаратов направленного действия, в частности блокирующих ангиогенез в опухолях. В регуляции этого процесса (переход аваскулярной фазы роста новообразования в васкулярную) важнейшую роль играет фактор роста эндотелия сосудов (VEGF). Продукция VEGF высоко значима не только для стимуляции роста эндотелия с формированием новых капилляров, но и для повышения проницаемости сосудистой стенки, что способствует распространению клеток первичной опухоли через кровеносные и лимфатические сосуды [2, 3]. Существует мнение, что применение антиангиогенных препаратов, мишенью которых являются генетически стабильные эндотелиальные клетки, должно в меньшей степени индуцировать лекарственную резистентность по сравнению с использованием химиопрепаратов, воздействующих на генетически нестабильные опухолевые клетки [4]. Продемонстрировано, что антиангиогенная терапия может сопровождаться клиническим эффектом без проявлений кумулятивной токсичности и при развитии резистентности к химиотерапии (ХТ) [5]. По данным доклинических исследований, продолжительное ингибирование VEGF сопровождается стойкой регрессией опухоли [6–9].

Первым и единственным на настоящий момент антиангиогенным препаратом, применяющимся в 1-й линии терапии КРР, является Авастин® (Авастин). Авастин® («Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.» (Швейцария)) – это гуманизированное моноклональное антитело к VEGF.

Первым регистрационным исследованием Авастина является опубликованное в 2004 г. сравнительное исследование III фазы по изучению Авастина в комбинации с ХТ по схеме IFL против только ХТ по данной схеме. В данном исследовании было продемонстрировано достоверное увеличение общей выживаемости (ОВ) (15,6 мес против 20,3 мес (относительный риск (ОР) 0,66; $p < 0,001$) в группе с применением Авастина. Также были получены достоверные

преимущества в группе Авастина в выживаемости без прогрессирования (ВБП) и частоте ответа [10].

В другом рандомизированном исследовании III фазы (NO 16966) сравнивались режимы XELOX или FOLFOX4 в комбинации с Авастином или без него. В исследовании было получено достоверное увеличение ВБП в группе пациентов с применением Авастина (9,4 мес против 8,0 мес в контрольной группе (ОР 0,83 %; 97,5 % доверительный интервал (ДИ) 0,72–0,95, $p = 0,0023$), однако показатель частоты ответа был сходным в обеих группах, а преимущество в ОВ в группе Авастина не достигло статистической достоверности – 21,3 мес против 19,9 мес соответственно (ОР 0,89; 97,5 % ДИ 0,76–1,03; $p = 0,077$). Данные результаты ОВ могут быть отчасти объяснены тем, что только 29 % пациентов получали Авастин до прогрессирования заболевания и, следовательно, преимущество добавления Авастина к ХТ развилось не в полной мере, о чем свидетельствует улучшение результатов ВБП в подгруппе пациентов, получавших Авастин до прогрессирования заболевания, – 10,4 мес у пациентов, получавших Авастин, против 7,9 мес в группе плацебо (ОР 0,63; 97,5 % ДИ 0,52–0,75; $p < 0,0001$) [11].

Помимо комбинаций Авастина с режимами ХТ 1-й линии на основе иринотекана и оксалиплатина, он также был изучен в ряде исследований в комбинации с капецитабином в 1-й линии терапии КРР.

В одном из исследований сравнивалась монотерапия капецитабином с комбинациями Авастина и капецитабина и Авастина, капецитабина и митомицина. Результаты ВБП составили 5,7 мес против 8,5 мес против 8,4 мес соответственно. Различия были достоверны при сравнении групп капецитабина и комбинации капецитабина с Авастином (ОР 0,63; 95 % ДИ 0,50–0,79; $p < 0,001$), а также для групп капецитабина и капецитабина, Авастина и митомицина (ОР 0,59; 95 % ДИ 0,47–0,75; $p < 0,001$) [12].

Аналогичное исследование (AVEX) было проведено среди пожилых пациентов (старше 70 лет). В данном исследовании также сравнивалась комбинация Авастина и капецитабина с монотерапией капецитабином. В исследовании показано достоверное преимущество ВБП у пациентов, получавших Авастин в комбинации с капецитабином, – 9,1 мес против 5,1 мес (ОР 0,53; 95 % ДИ 0,41–0,69; $p < 0,0001$) [13].

Большое значение для достижения наилучших результатов терапии Авастином играет поддерживающая терапия с включением Авастина. В рамках большого числа исследований доказана целесообразность проведения поддерживающей терапии как комбинациями Авастина с фторпиримидинами, так и Авастином в монорежиме.

В первом рандомизированном исследовании III фазы (MACRO) пациенты в рамках индукционной терапии 1-й линии получали 6 курсов комбинированной ХТ по схеме XELOX с Авастином, а затем либо

продолжали терапию по данной схеме, либо получали поддерживающую терапию Авастином до прогрессирования заболевания. Исследование доказало не меньшую эффективность монотерапии Авастином по показателям ВБП и ОВ. Медиана ВБП составила 10,4 мес в группе с получением XELOX и Авастина против 9,7 мес в группе поддерживающей терапии Авастином (ОР 1,10; 95 % ДИ 0,89–1,35; $p = 0,38$). ОВ составила 23,2 мес против 20,0 мес соответственно (ОР 1,05; 95 % ДИ 0,85–1,30; $p = 0,65$) [14].

В исследовании CAIRO3 после 6 курсов ХТ по схеме XELOX в комбинации с Авастином пациенты были рандомизированы на группы с получением поддерживающей терапии Авастином и капецитабином или плацебо. После прогрессирования на фоне поддерживающей терапии пациентам проводилась реиндукция по схеме XELOX в комбинации с Авастином. Основной целью исследования было выявить преимущество поддерживающей терапии по показателю ВБП от рандомизации до 2-го прогрессирования заболевания – ВБП2 (после реиндукции). Среди вторичных целей следует отметить оценку показателей ВБП от рандомизации до прогрессирования на фоне поддерживающей терапии (ВБП1) и ОВ. В исследовании доказано достоверное увеличение ВБП2 – 11,7 мес в группе поддерживающей терапии с включением Авастина и капецитабина против 8,5 мес в группе наблюдения (ОР 0,64; 95 % ДИ 0,53–0,76; $p < 0,0001$) и ВБП1 – 8,5 мес против 4,1 мес соответственно (ОР 0,39; 95 % ДИ 0,33–0,48; $p < 0,0001$). Также в группе поддерживающей терапии отмечалась тенденция к росту ОВ – 21,6 мес против 18,1 мес (от даты рандомизации – после окончания индукционной терапии), которая однако не достигла статистической достоверности (ОР 0,83; 95 % ДИ 0,68–1,01; $p < 0,22$) [15, 16].

Исходя из предпосылок, основанных на механизме действия Авастина, что длительная блокада ангиогенеза приводит к повышению эффективности терапии и выживаемости пациентов, был проведен ряд наблюдательных исследований, в которых изучалось назначение Авастина во 2-й линии терапии после его применения в 1-й линии терапии КРР. Наиболее значительными из данных исследований были BRITE [17] и ARIES [18], которые продемонстрировали существенные преимущества продолжения терапии Авастином во 2-й линии после применения в 1-й линии по показателям выживаемости после прогрессирования и ОВ. Полученные данные необходимо было подтвердить в проспективном рандомизированном исследовании.

Таким исследованием стало многоцентровое рандомизированное исследование III фазы ML18 147. В данном исследовании пациенты получали комбинированную ХТ 1-й линии на основе оксалиплатина или иринотекана с добавлением Авастина до прогрессирования заболевания. После прогрессирования па-

циентам изменяли режим ХТ и рандомизировали в группу с получением Авастина в комбинации с ХТ или без него. Терапия проводилась до прогрессирования заболевания. В исследовании продемонстрировано достоверное увеличение ОВ от момента рандомизации в группе пациентов с продолжением Авастина во 2-й линии терапии: 11,2 мес против 9,8 мес (ОР 0,81; 95 % ДИ 0,69–0,94; $p = 0,0062$), а также ВБП от момента рандомизации: 5,7 мес против 4,1 мес (ОР 0,68; 95 % ДИ 0,59–0,78; $p < 0,0001$) [19].

Таким образом, в большом количестве исследований III фазы продемонстрирована целесообразность назначения Авастина в 1-й линии с последующей поддерживающей терапией Авастином в монотерапии или в комбинации с фторпиримидинами до прогрессирования заболевания с последующим продолжением получения Авастина во 2-й линии терапии метастатического КРР (мКРР) до 2-го прогрессирования.

Материалы и методы

Исследование проводилось в Кировском областном клиническом онкологическом диспансере с 2008 по 2014 г.

Ретроспективно оценено 35 пациентов, из них 24 (68,6 %) женщины, 11 (31,4 %) мужчин, медиана возраста составила 54,6 года. Диагноз «рак ободочной кишки» установлен у 27 (77 %) пациентов и рак прямой кишки – у 8 (23 %). У всех пациентов выявлена аденокарцинома разной степени дифференцировки. Мутационный статус гена *KRAS* определен у 18 (51,4 %) больных, из них у 2 (11 %) пациентов мутация гена не была обнаружена и у 16 (89 %) пациентов выявлена мутация.

У пациентов наблюдались метастазы в лимфатические узлы, печень, легкие.

Общее состояние больных до начала терапии было удовлетворительным: статус по ECOG (0–1).

Терапия

В рамках 1-й линии ХТ 18 (51,4 %) пациентов получали капецитабин 2500 мг/м², 15 (42,9 %) больных – ХТ по схеме FOLFOX4 и 2 (5,7 %) пациента по схеме FOLFIRI. Все 35 пациентов в комбинации с вышеуказанными режимами ХТ получали Авастин в дозе 7,5 мг/кг 1 раз в 3 нед в виде в/в инфузии, длительно, до прогрессирования или до развития нежелательных явлений III–IV степени тяжести.

Во 2-й линии 1-я группа (17 (48,6 %) пациентов) получала другие схемы ХТ: FOLFOX4, FOLFIRI или митомицин без продолжения терапии Авастином (на момент принятия решения о проведении 2-й линии терапии не было однозначных рекомендаций по продолжению терапии Авастином). Митомицин в настоящее время не рекомендован для применения у пациентов с мКРР после прогрессирования заболевания в связи с его низкой эффективностью (рекомен-

дации NCCN для рака ободочной кишки, версия 3.2014), однако он был использован у единичных пациентов в начале исследования.

Вторая группа (18 (51,4 %) пациентов) продолжила терапию Авастином 7,5 мг/м² каждые 3 нед со сменой режима ХТ. Терапия продолжалась до прогрессирования заболевания или до развития неприемлемой токсичности.

Оценивалась безопасность лечения, включая гематологический и неврологический токсический профиль терапии.

Проводилась оценка непосредственного эффекта (общий ответ) по критериям RECIST версия 1.1. Для оценки эффекта использовалась компьютерная томография, ультразвуковое исследование и рентгенография легких. Контрольное обследование проводилось каждые 3 мес.

Для оценки отдаленных результатов определялись медианы ОБ и ВБП.

Расчет проводился с помощью компьютерной программы MS Office Excel 2010.

Результаты

Проведен анализ непосредственного эффекта терапии 2-й линии в группах пациентов, продолживших лечение Авастином в комбинации с ХТ после прогрессирования на комбинированной терапии 1-й линии с включением Авастина. В группе больных, продолживших терапию Авастином, полных ремиссий не наблюдалось, частичные ремиссии опухоли были зарегистрированы у 4 (22,2 %) пациентов, стабилизация — у 14 (77,8 %).

В группе больных, получавших только ХТ, полных и частичных ремиссий не отмечалось, стабилизация опухолевого роста зарегистрирована у 2 (11,8 %) пациентов и прогрессирование — у 15 (88,2 %).

Медиана ВБП у пациентов в обеих группах (без получения Авастина во 2-й линии терапии и с продолжением Авастина во 2-й линии) была сопоставимой — 9,1 и 10,4 мес соответственно.

Медиана ОБ в группе пациентов, не получавших Авастин в рамках 2-й линии терапии, составила 15,5 мес.

У пациентов, которым была продолжена терапия Авастином в сочетании со 2-й линией ХТ последовательно, медиана ОБ составила 27,3 мес.

У больных, получавших ХТ Авастином в 1-й и 2-й линиях, выявлено улучшение ОБ на 8,2 мес ($p > 0,05$).

Проводилась оценка токсического профиля ХТ. Все отмеченные нежелательные явления не превышали I–II степени по шкале NCI CTCAE (ладонно-подошвенный синдром, нейропатии, диарея, мукозиты и лейкопении). Редукций доз или отмены препаратов, входящих в схемы терапии, не отмечалось. Нежелательные явления, связанные с применением Авастина, не наблюдались.

Качество жизни больных на фоне ХТ оставалось удовлетворительным.

Обсуждение

Применение Авастина в 1-й линии терапии мКРР с последующей поддерживающей терапией Авастином до прогрессирования заболевания и дальнейшее применение во 2-й линии со сменой режима ХТ до 2-го прогрессирования заболевания привело к увеличению ОБ на 8,2 мес по сравнению с группой пациентов, завершивших терапию Авастином при 1-м прогрессировании заболевания (статистически достоверной разницы не получено ввиду малой выборки). Достигнутая в исследовании медиана ОБ 27,3 мес соответствует ранее полученным в международных исследованиях и наблюдательных программах данным. Например, в наблюдательном исследовании ARIES [20] ОБ в группе пациентов, продолживших терапию Авастином после 1-го прогрессирования, составила 27,5 мес, тогда как у пациентов, прекративших терапию Авастином, она составила 18,7 мес. Аналогичные результаты были получены в другой наблюдательной программе — BRITIC [21], где показатели ОБ в аналогичных группах больных составили 31,8 и 19,9 мес соответственно. В дальнейшем стратегия непрерывной терапии Авастином в 1-й и 2-й линиях терапии мКРР получила подтверждение в рандомизированном исследовании III фазы ML18 147 [19].

Также в группе пациентов, продолживших лечение Авастином во 2-й линии, отмечалась большая частота ответа за счет достижения частичных ремиссий у 22,2 % пациентов и большего контроля роста опухоли за счет большего числа пациентов со стабилизацией процесса.

Применение Авастина в комбинации с ХТ 1-й и 2-й линий мКРР показало хорошую переносимость. Не было выявлено нежелательных явлений, характерных для Авастина. К ним относятся гипертензия, протеинурия, кровотечения, образование фистул, перфорации желудочно-кишечного тракта, застойная сердечная недостаточность, венозные и артериальные тромбозы, нарушение заживления ран. Однако выраженные (III–IV степени) нежелательные явления, характерные для Авастина, встречаются крайне редко. Например, в исследовании ML18 147 [19], куда было включено 810 пациентов, вышеперечисленные нежелательные явления III–IV степени встречались только в 1–2 % случаев (кроме венозных тромбозов с частотой 5 %, а случаев застойной сердечной недостаточности вообще не отмечалось). А если рассмотреть все случаи нежелательных явлений, характерных для Авастина, то чаще всего в данном исследовании встречались гипертензия (12 % в группе Авастина против 7 % в группе только ХТ) и кровотечения — 26 % против 9 % соответственно. В связи с этим возможно предположить, что в исследовании, выполненном в Кировском

областном клиническом онкологическом диспансере, в связи с небольшим объемом выборки не были зарегистрированы нежелательные явления III–IV степени.

Все имевшие место нежелательные явления не превышали II степень по шкале NCI CTCAE и были связаны с сопутствующей ХТ.

Настоящее исследование проведено при поддержке компании «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.» (Швейцария)

ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2014. 250 с.
2. Raja F.A., Hook J.M., Ledermann J.A. Biomarkers in the development of anti-angiogenic therapies for ovarian cancer. *Cancer Treat Rev* 2012;38:662–72.
3. Moghaddam M.S., Amini A., Morris D.L., Pourgholami M.H. Significance of vascular endothelial growth factor in growth and peritoneal dissemination of ovarian cancer. *Cancer Metastasis Rev* 2012;31:143–62.
4. Wu H.C., Li P.C. Proteins expressed on tumor endothelial cells as potential targets for anti-angiogenic therapy. *J Cancer Molec* 2008;4:17–22.
5. Giantonio B.J. Targeted therapies: Goldie-Coldman and bevacizumab beyond disease progression. *Nat Rev Clin Oncol* 2009;6:311–2.
6. Melnyk O., Zimmerman M., Kim K.J., Shuman M. Neutralizing anti-vascular endothelial growth factor antibody inhibits further growth of established prostate cancer and metastases in a preclinical model. *J Urol* 1999;161:960–3.
7. Mesiano S., Ferrara N., Jaffe R.B. Role of vascular endothelial growth factor in ovarian cancer: inhibition of ascites formation by immunoneutralization. *Am J Pathol* 1998;153:1249–56.
8. Klement G., Baruchel S., Rak J. et al. Continuous low-dose therapy with vinblastine and VEGF receptor-2 antibody induces sustained tumor regression without overt toxicity. *J Clin Invest* 2000;105:R15–24.
9. Klement G., Huang P., Mayer B. et al. Differences in therapeutic indexes of combination metronomic chemotherapy and an anti-VEGFR-2 antibody in multidrug-resistant human breast cancer xenografts. *Clin Cancer Res* 2002;8:221–32.
10. Hurwitz H., Fehrenbacher L., Novotny W. et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2335–42.
11. Saltz L.B., Clarke S., Díaz-Rubio E. et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008 Jun;26(12):2013–9.
12. Tebbutt N.C., Wilson K., GebSKI V.J. et al. Capecitabine, bevacizumab, and mitomycin in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the Australasian Gastrointestinal Trials Group Randomized Phase III MAX Study. *J Clin Oncol* 2010;28(19):3191–8.
13. Cunningham D., Lang I., Marcuello E. et al. Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(11):1077–85.
14. Díaz-Rubio E., Gómez-España A., Massutí B. et al. First-line XELOX plus bevacizumab followed by XELOX plus bevacizumab or single-agent bevacizumab as maintenance therapy in patients with metastatic colorectal cancer: the phase III MACRO TTD study. *Oncologist* 2012;17(1):15–25.
15. Koopman M., Simkens L., MayA.M. et al. Final results and subgroup analyses of the phase 3 CAIRO3 study: Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab versus observation after induction treatment with chemotherapy and bevacizumab in metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol* 2014;32(suppl 3; abstr LBA388).
16. Koopman M., Simkens L., MayA.M. et al. Final results and subgroup analyses of the phase 3 CAIRO3 study: Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab versus observation after induction treatment with chemotherapy and bevacizumab in metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol* 2014;32:5s(suppl; abstr 3504).
17. Kozloff M., Yood M.U., Berlin J. et al. Clinical outcomes associated with bevacizumab containing treatment of metastatic colorectal cancer: the BRiTE observational cohort study. *Oncologist* 2009;14:862–70.
18. Bendell J.C., Bekaii-Saab T.S., Cohn A.L. et al. Treatment patterns and clinical outcomes in patients with metastatic colorectal cancer initially treated with FOLFOX-bevacizumab or FOLFIRI-bevacizumab: results from ARIES, a bevacizumab observational cohort study. *Oncologist* 2012;17:1486–95.
19. Bennouna J., Sastre J., Arnold D. et al. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:29–37.
20. Grothey A., Sugrue M.M., Purdie D.M. et al. Bevacizumab beyond first progression is associated with prolonged overall survival in metastatic colorectal cancer: results from a large observational cohort study (BRiTE). *J Clin Oncol* 2008; 26:5326–34.
21. Cohn A.L., Bekaii-Saab T., Bendell J.C. et al. Clinical outcomes in bevacizumab (BV)-treated patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): Results from ARIES observational cohort study (OCS) and confirmation of BRiTE data on BV beyond progression (BBP). *J Clin Oncol* 2010;28:15s (suppl; abstr 3596).