

Авастин® (бевацизумаб) в лечении рака толстой кишки: 5-летний мировой опыт

А.А. Трякин

Отделение клинической фармакологии и химиотерапии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Контакты: Алексей Александрович Трякин atryakin@mail.ru

Бевацизумаб стал первым антиангиогенным препаратом, вошедшим в клиническую практику. На сегодняшний день он служит стандартом лечения многих опухолей. Данная статья посвящена обзору пути, пройденного препаратом за последние годы в терапии больных метастатическим колоректальным раком.

Ключевые слова: метастатический колоректальный рак, химиотерапия, бевацизумаб

Avastin® (bevacizumab) in the treatment of colon cancer: five years' world experience

A.A. Tryakin

Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center,
Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Bevacizumab has become the first antiangiogenic drug in clinical practice. Currently, it serves as the standard of treatment for many tumors. This paper reviews the path recently traversed by the drug in the therapy of patients with metastatic colorectal cancer.

Key words: metastatic colorectal cancer, chemotherapy, bevacizumab

Бевацизумаб в 1-й и 2-й линиях терапии метастатического колоректального рака

Начало изучения бевацизумаба пришлось на период, когда основой терапии метастатического колоректального рака (мКРР) были режимы 5-фторурацила/лейковорина (5-ФУ/ЛВ), а в 1-ю линию терапии только начинали добавлять иринотекан, в США чаще в виде режима IFL. Медиана продолжительности жизни больных не превышала 1 года. Впервые активность бевацизумаба была продемонстрирована в 2 небольших рандомизированных исследованиях II фазы, где он применялся в комбинации с 5-ФУ/ЛВ (AVF0780g и AVF2192g) [1, 2]. Первые же результаты сразу вызвали фурор: более чем в 2 раза возросла частота объективных ответов и на 4 мес — медиана продолжительности жизни.

В следующем рандомизированном слепом исследовании бевацизумаб был добавлен к стандартному режиму IFL [3]. IFL ± бевацизумаб получили 402 пациента — и вновь были подтверждены результаты упомянутых выше исследований. Режим с бевацизумабом ассоциировался с достоверным увеличением частоты объективного ответа с 35 до 45 %, медианы выживаемости до прогрессирования с 6,2 до 10,6 мес ($p < 0,001$) и продолжительности жизни с 15,6 до 20,3 мес ($p = 0,00003$). На основании результатов этих исследований в 2004 г. в США и в 2005 г. в Евросоюзе бевацизумаб регистрируется для применения в 1-й линии терапии мКРР в комбинации с 5-ФУ/ЛВ или режимом IFL.

Однако практически в это же время R.M. Goldberg в большом рандомизированном исследовании показывает преимущество режима FOLFOX (оксалиплатин, инфузионный 5-ФУ/ЛВ) перед IFL как по эффективности, так и по переносимости [4]. По этой причине комбинация FOLFOX быстро становится все более популярной в 1-й линии химиотерапии (ХТ). Естественно, появилась необходимость протестировать эффективность бевацизумаба в этом режиме.

В исследовании NO16966 1401 пациент рандомизировался в группу FOLFOX-4 или XELOX (капекитабин и оксалиплатин) с добавлением бевацизумаба или без него (7,5 мг/кг каждые 3 нед) [5]. Основной задачей исследования было продемонстрировать равную эффективность FOLFOX и XELOX, а также преимущество добавления бевацизумаба. Оценивалась выживаемость до прогрессирования. Как и следовало ожидать, эффективность режимов FOLFOX и XELOX оказалась схожей: HR = 1,04 (97,5 % ДИ 0,93–1,16). Токсический профиль также принципиально не различался, за исключением большей частоты нейтропений в группе FOLFOX и ладонно-подошвенного синдрома в группе XELOX.

Добавление бевацизумаба привело к достоверному увеличению медианы времени до прогрессирования с 8,0 до 9,4 мес (HR = 0,83 [97,5 % ДИ 0,72–0,95], $p = 0,0023$) и тенденции к повышению продолжительности жизни с 19,9 до 21,3 мес ($p = 0,077$). С чем могли быть связаны не столь впечатляющие результаты,

как можно было бы ожидать, исходя из предыдущих исследований с бевацизумабом? Одним из наиболее вероятных объяснений является следующее: многим пациентам досрочно (по причинам, не связанным с прогрессированием заболевания или токсичностью) прекращали терапию бевацизумабом. Так, средняя продолжительность терапии бевацизумабом в исследовании NO16966 составила 27,1 нед, тогда как в исследовании AVF2107g (IFL ± бевацизумаб) — 40,4 нед. В исследовании NO16966 последующий анализ показал достоверно лучшую безрецидивную выживаемость у пациентов, продолжавших терапию бевацизумабом до прогрессирования (10,4 мес), по сравнению с досрочно ее завершившими (8,1 мес; HR 0,63; $p < 0,0001$) [6].

Оптимальная продолжительность 1-й линии терапии мКРР до сих пор однозначно не определена. Ряд экспертов применяют фиксированное число курсов ХТ (но не менее полугода терапии), другие предпочитают ее проведение до прогрессирования заболевания. Основной проблемой обоих подходов является кумулятивная токсичность, связанная с ХТ. Это прежде всего нейротоксичность, диарея и астенизация. Частично помочь в данной ситуации, уменьшив продолжительность ХТ, может поддерживающее лечение бевацизумабом. Так, в испанском исследовании MACRO сравнивалось лечение до прогрессирования по программе XELOX + бевацизумаб с другой группой, где пациенты получали только 6 курсов такой же терапии с последующей длительной поддерживающей монотерапией бевацизумабом [7]. Непосредственные и отдаленные результаты лечения в обеих группах оказались одинаковы.

Успех от добавления бевацизумаба к ХТ мКРР был проанализирован в 2 недавно опубликованных метаанализах, включавших 5 рандомизированных исследований. Выявлено достоверное увеличение медианы выживаемости до прогрессирования с 7,1 мес до 9,7 мес и продолжительности жизни — с 17,7 мес до 20,5 мес [8, 9].

Оптимальный режим химиотерапии в комбинации с бевацизумабом

На сегодняшний день наиболее распространенными режимами ХТ 1-й линии являются FOLFOX, XELOX и FOLFIRI. При схожей эффективности различия заключаются лишь в профиле токсичности. Какой режим ХТ лучше всего подходит для комбинации с бевацизумабом? Наиболее полно на данный вопрос отвечают 2 пострегистрационных популяционных исследования, проведенных в США (BRiTE) [10] и Западной Европе (First-BEAT) [11]. В обоих исследованиях участвовало почти 4 тыс. больных мКРР и изучалась эффективность и безопасность различных режимов ХТ (на выбор лечащих врачей) с добавлением бевацизумаба в 1-й линии терапии. Естественно, наименьшие показатели выживаемости до прогрессирования отмечались в комбинации с монотерапией фторпиримидинами (8,5–9,0 мес). В то

же время во всех современных «двойных» комбинациях, независимо от режима ХТ, были достигнуты одинаково высокие показатели (10–11 мес).

Вторая линия химиотерапии метастатического колоректального рака

Изучение эффективности бевацизумаба не ограничивалось только 1-й линией. Еще в период «господства» режима IFL в США было проведено рандомизированное исследование E3200, в котором во 2-й линии терапии пациентам назначалась комбинация FOLFOX ± бевацизумаб [12]. Добавление последнего привело к достоверному увеличению частоты объективного ответа с 8,6 до 22,7 % ($p < 0,0001$), выживаемости до прогрессирования с 4,7 мес до 7,3 мес ($p < 0,0001$) и продолжительности жизни с 10,8 мес до 12,9 мес. На основании этих данных бевацизумаб совместно с режимом FOLFOX был зарегистрирован FDA и для 2-й линии терапии мКРР.

Терапия бевацизумабом после прогрессирования заболевания

Продолжение терапии бевацизумабом и после прогрессирования заболевания потенциально может быть полезно, так как наряду со сменой ХТ будет позволять контролировать опухолевый неогенез. Эта гипотеза клинически была изучена в упоминавшемся выше обсервационном исследовании BRiTE. Различные режимы ХТ с включением бевацизумаба в 1-й линии получали 1953 пациента и у 1445 в дальнейшем развилось прогрессирование заболевания. Решение как о выборе режима ХТ, так и о продолжении терапии бевацизумабом принималось непосредственно лечащими врачами. Больные, которым не назначалась 2-я линия терапии, имели наихудшую медиану продолжительности жизни ($n = 253$) — 12,6 мес; те же, кому проводилась 2-я линия ХТ без бевацизумаба ($n = 531$), — 19,9 мес. В то же время у пациентов, получавших 2-ю линию ХТ с включением бевацизумаба ($n = 642$), отмечалась наибольшая медиана продолжительности жизни — 31,8 мес.

Полученные оптимистичные результаты послужили основой для инициации проспективных рандомизированных исследований, которые должны ответить на вопрос о необходимости продолжения терапии бевацизумабом после прогрессирования заболевания. Их результаты с нетерпением ожидаются.

Молекулярные факторы, предсказывающие эффективность терапии бевацизумабом

Появление таргетной терапии сделало возможным не только избирательно воздействовать на определенную мишень в опухолевой клетке, но и определять потенциальную чувствительность опухоли к тому или иному препарату. Применительно к мКРР, на сегодняшний день достоверно установлено, что

Бевацизумаб в лечении метастатического рака толстой кишки: результаты исследований

Исследование / режим ХТ	N больных	Время до прогрессирования, медиана	p	Медиана выживаемости	p
Первая линия ХТ Рандомизированные исследования					
AVF2107g [3]					
IFL	411	6,2 мес	< 0,001	15,6 мес	< 0,001
IFL + бевацизумаб	402	10,6 мес		20,3 мес	
AVF2192g [2]					
5-ФУ/ЛВ	105	5,5 мес	0,0002	12,9 мес	0,16
5-ФУ/ЛВ + бевацизумаб	104	9,2 мес		16,6 мес	
AGITG MAX [31]					
Капецитабин	156	5,7 мес	0,001	18,9 мес	0,2
Капецитабин + бевацизумаб	157	8,5 мес		18,9 мес	
NO16966 [5]					
FOLFOX-4	351	8,6 мес	0,19	20,3 мес	0,077
FOLFOX + бевацизумаб	350	9,4 мес		21,2 мес	
XELOX	350	7,4 мес	0,026	19,2 мес	
XELOX + бевацизумаб	350	9,3 мес		21,4 мес	
Пострегистрационные популяционные исследования					
First-BEAT [11]					
5-ФУ/капецитабин + бевацизумаб	300	8,6 мес		18,0 мес	
FOLFOX + бевацизумаб	552	11,3 мес		25,9 мес	
XELOX + бевацизумаб	346	10,8 мес		23,0 мес	
FOLFIRI + бевацизумаб	503	11,6 мес		23,7 мес	
BRiTE [10]					
5-ФУ/ЛВ + бевацизумаб	132	9,0 мес		18,1 мес	
FOLFOX + бевацизумаб	1093	9,8 мес		24,4 мес	
XELOX + бевацизумаб	94	11,0 мес		23,6 мес	
FOLFIRI + бевацизумаб	279	10,8 мес		22,9 мес	
Другая ХТ* + бевацизумаб	166	10,1 мес		22,4 мес	
Вторая линия ХТ					
E3200 [12]					
FOLFOX	291	4,7 мес	0,0001	10,8 мес	0,0011
FOLFOX + бевацизумаб	286	7,3 мес		12,9 мес	
Бевацизумаб	243	2,7 мес		10,2 мес	

* Инфузии 5-ФУ – 2,7%; FLOX – 2,1%; капецитабин – 1,3%; иринотекан монотерапия – 0,6%; XELIRI – 0,4%; другое – 1,3%.

мутация гена *K-RAS* предсказывает резистентность к терапии анти-EGFR моноклональными антителами (цетуксимабом и панитумумабом). Была проделана огромная работа по идентификации аналогичных биомаркеров для бевацизумаба, однако четко выявить их не удалось. Бевацизумаб оказался одинаково эффективен вне зависимости от мутации *K-RAS* [13], статуса гена *p53*, микроплотности сосудов опухоли, уровней VEGF и тромбоспондина-2 [14].

Одним из интересных потенциальных биомаркеров эффективности терапии может стать ангиопозитин-2. Его низкий уровень в сыворотке крови до начала ХТ с включением бевацизумаба предсказывал большую частоту объективного ответа и показатели выживаемости [15]. В другой работе итальянские исследователи выявили взаимосвязь между снижением уровня циркулирующих эндотелиальных клеток в крови и эффективностью терапии бевацизумабом [16].

Наследственный полиморфизм VEGF также может теоретически представлять интерес с точки зрения взаимосвязи с эффективностью антиангиогенной терапии. В двух исследованиях было показано, что варианты VEGF-2578AA и VEGF-1154AA или GA ассоциировались с увеличением продолжительности жизни, но не времени до прогрессирования заболевания у больных метастатическим раком молочной железы [17] и мКРП [18], получавших терапию с включением бевацизумаба, что скорее может свидетельствовать об их прогностической значимости.

Для всех этих исследований требуется подтверждение полученных результатов в проспективных работах.

Токсичность

Бевацизумаб в комбинации с ХТ в целом имеет хорошую переносимость. Профиль безопасности бевацизумаба изучен в ходе многочисленных рандомизированных исследований, а также в 2 больших обсервационных исследованиях BRiTE и First-BEAT. Так, бевацизумаб не увеличивает токсичность ХТ: частота гематологической токсичности, диареи, тошноты и нейротоксичности была схожей. В то же время он обладает рядом специфичных побочных эффектов, характерных для антиангиогенных препаратов: артериальная гипертензия, нарушение заживления ран и послеоперационные кровотечения, артериальные тромбоэмболии, перфорации полых органов, протеинурия. Наиболее распространенным из них является артериальная гипертензия, 3–4-я степень которой имеет место у 4–20 % больных. При этом в большинстве случаев антигипертензивная терапия позволяет адекватно ее контролировать и продолжать терапию бевацизумабом. Редкими, но более серьезными осложнениями являются артериальные тромбоэмболии. В это понятие, главным образом, входят инфаркты миокарда и нарушения мозгового кровообращения. Анализ данных 1745 пациентов из 5 рандо-

мизированных исследований показал, что добавление к ХТ бевацизумаба удваивает ($HR=2,0$ [95 % ДИ 1,05–3,75], $p=0,031$) риск артериальных тромбоэмболий [19]. Общая частота артериальных тромбоэмболий составила 3,8 % при лечении бевацизумабом и 1,7 % — одной ХТ. В этом же исследовании было выявлено, что риск развития этого осложнения был значительно выше у пациентов старше 65 лет и с артериальной тромбоэмболией в анамнезе (4,3 %) по сравнению с остальными больными (1,4 %). В то же время, по данным большого метаанализа, включавшего свыше 6 тыс. пациентов, не выявлено влияния бевацизумаба на частоту венозных тромбозов и тромбоэмболии легочной артерии [20]. Перфорации полых органов ЖКТ — редкое, но потенциально фатальное осложнение, встречается у 1,5–1,7 % больных, получающих ХТ с бевацизумабом [3]. В большом пострегистрационном исследовании, включавшем 932 больных мКРП, перфорации развились у 1,7 % больных в среднем через 2,1 мес после начала терапии [21]. В этом исследовании было также выявлено большее число перфораций у больных с интактной первичной опухолью (2,3 %) по сравнению с удаленной (0,8 %).

Послеоперационные кровотечения и нарушение заживления ран — другое известное осложнение терапии бевацизумабом. В совместном анализе 2 рандомизированных исследований не было выявлено ухудшения заживления ран от добавления бевацизумаба у пациентов с удаленной первичной опухолью в сроки от 28 до 60 дней до начала лекарственной терапии [22]. Однако в этом же исследовании было показано достоверно большее число осложнений у больных с внеплановыми хирургическими вмешательствами в процессе терапии бевацизумабом: нарушение заживления ран 3–4-й степени отмечено у 1 (3,4 %) из 29 и у 10 (13,3 %) из 75 пациентов, получавших ХТ или ХТ с добавлением бевацизумаба соответственно. Столь длительный 2-месячный перерыв в терапии бевацизумабом перед оперативным вмешательством обусловлен большим периодом полужизни препарата, составляющим около 20 дней. В то же время в случае «малых» вмешательств (постановка венозного порта, центрального венозного катетера, биопсия) начинать лечение бевацизумабом возможно уже спустя 2 суток.

Несмотря на особый профиль токсичности бевацизумаба, при правильном отборе пациентов, основанном на известных факторах риска и последующем мониторинге в процессе лечения, у большинства больных удается продолжать терапию бевацизумабом в течение длительного времени при минимальных побочных эффектах.

Роль бевацизумаба при изолированных метастазах колоректального рака в печень

Примерно у трети больных мКРП диссеминация процесса клинически ограничена печенью, но не более 15 % из них являются исходно операбельными. Еще около 10–15 % больных с первично нерезектабельным

поражением печени становятся операбельными после успешно проведенной ХТ. Именно эта группа больных требует выполнения наиболее активного и агрессивного лечения. В исследовании BOXER 45 больных с изолированными метастазами КРР в печень получали режим XELOX + бевацизумаб [23]. Объективный ответ был зафиксирован у 78 % больных, а 33 % были переведены в резектабельное состояние. Схожие результаты получены и в итальянском исследовании II фазы, где применение «тройной» комбинации FOLFOXIRI с бевацизумабом позволило достичь объективного эффекта у 77 % больных, что сделало возможным выполнение радикальной резекции печени у 43 % больных [24].

Способность бевацизумаба ухудшать заживление ран вызвала у ряда хирургов опасения, что его применение приведет к нарушению регенерации печени и повышению частоты послеоперационных осложнений. Опровергая это, в недавних исследованиях было показано, что в случае прекращения введения препарата за 6–8 нед до операции не отмечалось увеличения числа осложнений и летальности [25–27]. Более того, в некоторых исследованиях был выявлен протективный эффект бевацизумаба в отношении гепатотоксичности, обусловленной оксалиплатином [28, 29].

Заключение

На сегодняшний день созданы и находятся на разных стадиях клинических испытаний десятки различных ангиогенных препаратов. В то же время бевацизумаб остается первым и единственным представителем этого класса таргетных препаратов, вошедшим в лечение мКРР. По данным многочисленных исследований, его добавление к ХТ повышает выживаемость до прогрессирования и продолжительность жизни больных. При этом вариант ХТ не имеет принципиального значения: схожий выигрыш отмечается при комбинации с режимами на основе оксалиплатина, иринотекана или монотерапии фторпиримидинами. Благоприятный профиль безопасности позволяет длительное и малотоксичное применение бевацизумаба у большинства больных, что делает его идеальным кандидатом для длительной поддерживающей терапии. На основании рекомендации панели ведущих экспертов бевацизумаб должен входить в режимы 1-й линии терапии у большинства пациентов с мКРР, получающих паллиативную ХТ [30]. Активно продолжается поиск биомаркеров, которые должны помочь нам улучшить отбор пациентов для терапии бевацизумабом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kabbinavar F., Hurwitz H.I., Fehrenbacher L. et al. Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU) / leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:60.
2. Kabbinavar F.F., Schulz J., McCleod M. et al. Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol* 2005;23:3697–705.
3. 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.
4. Goldberg R.M., Sargent D.J., Morton R.F. et al. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22:23–30.
5. Saltz L.B., Clarke S., Diaz-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;20:2013–19.
6. Saltz L.B., Clarke S., Diaz-Rubio E. et al. Bevacizumab (Bev) in combination with XELOX or FOLFOX4: Efficacy results

- from XELOX-1/NO16966, a randomized phase III trial in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC). 2007 GI Cancers Symposium, abstr. 238.
7. Tabernero J., Aranda E., Gomez A. et al. Phase III study of first-line XELOX plus bevacizumab (BEV) for 6 cycles followed by XELOX plus BEV or single-agent (s/a) BEV as maintenance therapy in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): The MACRO Trial. *J Clin Oncol* 2010;28:15s (suppl;abstr 3501).
8. Cao Y., Tan A., Gao F. et al. A meta-analysis of randomized controlled trials comparing chemotherapy plus bevacizumab with chemotherapy alone in metastatic colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2009;24:677–85.
9. Wagner A.D., Arnold D., Grothey A.A. et al. Anti-angiogenic therapies for metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(3):CD005392.
10. 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. *The Oncologist* 2009;14:862–70.
11. Van Cutsem E., Rivera F., Berry S. et al. Safety and efficacy of first-line bevacizumab with FOLFOX, XELOX, FOLFIRI and fluoropyrimidines in metastatic colorectal cancer: the BEAT study. *Ann Oncol*

- 2009;20:1842–7.
12. Giantonio B., Catalano P., Meropol N. et al. Bevacizumab in Combination With Oxaliplatin, Fluorouracil and Leucovorin (FOLFOX4) for Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer: Results From the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol* 2007;25:1539–44.
13. Hurwitz H.I., Yi J., Ince W., Novotny W.F., Rosen O. The clinical benefit of bevacizumab in metastatic colorectal cancer is independent of K-ras mutation status: analysis of a phase III study of bevacizumab with chemotherapy in previously untreated metastatic colorectal cancer. *Oncologist* 2009 Jan;14(1):22–8.
14. Jubb A.M., Hurwitz H.I., Bai W. et al. Impact of vascular endothelial growth factor-A expression, thrombospondin-2 expression, and microvessel density on the treatment effect of bevacizumab in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2006 Jan 10;24(2):217–27.
15. Goede V., Coutelle O., Neuneier J. et al. Identification of serum angiopoietin-2 as a biomarker for clinical outcome of colorectal cancer patients treated with bevacizumab-containing therapy. *Br J Cancer* 2010 Oct;26;103(9):1407–14.
16. Ronzoni M., Manzoni M., Mariucci S. et al. Circulating endothelial cells and endothelial progenitors as predictive markers of clinical response to bevacizumab-based

- first-line treatment in advanced colorectal cancer patients. *Ann Oncol* 2010;21:2382–9.
17. Schneider B.P., Wang M., Radovich M. et al. Association of vascular endothelial growth factor and vascular endothelial growth factor receptor-2 genetic polymorphisms with outcome in a trial of paclitaxel compared with paclitaxel plus bevacizumab in advanced breast cancer: ECOG 2100. *J Clin Oncol* 2008;26:4672–8.
18. Koutras A., Antonacopoulou A., Fostira F. et al. Vascular endothelial growth factor polymorphisms and clinical outcome in colorectal cancer patients treated with irinotecan-based chemotherapy and bevacizumab in the first-line setting. *J Clin Oncol* 2010;28(suppl): (abstr 3587).
19. Scappaticci F.A., Skillings J.R., Holden S.N. et al. Arterial thromboembolic events in patients with metastatic carcinoma treated with chemotherapy and bevacizumab. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:1232–9.
20. Cassidy J., Saltz L., van Cutsem E. et al. Venous thromboembolic events with chemotherapy plus bevacizumab: A pooled analysis of over 6,000 patients in randomized phase II and III studies. *J Clin Oncol* 2010;28:15s (suppl;abstr 3604).
21. Sugrue M., Kozloff M., Hainsworth J. et al. Risk factors for gastrointestinal perforations in patients with metastatic colorectal cancer receiving bevacizumab plus chemotherapy. *J Clin Oncol* 2006;24:3535.
22. Scappaticci F.A., Fehrenbacher L., Cartwright T. et al. Surgical wound healing complications in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab. *J Surg Oncol* 2005 Sep 1;91(3):173–80.
23. Wong R., Cunningham D., Barbachano Y. et al. A multicentre study of capecitabine, oxaliplatin plus bevacizumab as perioperative treatment of patients with poor-risk colorectal liver-only metastases not selected for upfront resection. *Annals of Oncology* Feb 2011;1–7.
24. Masi G., Loupakis F., Pollina L. et al. Long-term outcome of initially unresectable metastatic colorectal cancer patients treated with 5-fluorouracil/leucovorin, oxaliplatin and irinotecan (FOLFOXIRI) followed by radical surgery of metastases. *Ann Surg* 2009;249:420–5.
25. Adam R., Wicherts D.A., de Haas R.J. et al. Postoperative liver function recovery after hepatic resection for colorectal metastases previously treated with bevacizumab. *J Clin Oncol* 2009;27 (15 suppl): (abstract 4093).
26. Gruenberger B., Tamandl D., Schueller J. et al. Bevacizumab, capecitabine, and oxaliplatin as neoadjuvant therapy for patients with potentially curable metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:1830–5.
27. Mahfud M., Breitenstein S., El-Badry A.M. et al. Impact of preoperative bevacizumab on complications after resection of colorectal liver metastases: case-matched control study. *World J Surg* 2010;34:92–100.
28. Klinger M., Eipeldauer S., Hacker S. et al. Bevacizumab protects against sinusoidal obstruction syndrome and does not increase response rate in neoadjuvant XELOX/FOLFOX therapy of colorectal cancer liver metastases. *Eur J Surg Oncol* 2009;35:515–20.
29. Ribero D., Wang H., Donadon M. et al. Bevacizumab improves pathologic response and protects against hepatic injury in patients treated with oxaliplatin-based chemotherapy for colorectal liver metastases. *Cancer* 2007;110:2761–7.
30. Van Cutsem E., Dico M., Arber N. et al. Molecular markers and biological targeted therapies in metastatic colorectal cancer: expert opinion and recommendations derived from the 11th ESMO/World congress on GIC, Barcelona, 2009. *Ann Oncol* 2010, 21(suppl 6):vi1–vi10.
31. Tebbutt N.C. et al. Capecitabine, Bevacizumab and Mitomycin in First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: Results of the Australasian Gastrointestinal Trial Group Randomized, Phase III MAX Study. *J Clin Oncol* 2010;28:3191–8.