

фективным в отношении галактореи. Так, из 9 пациенток, до лечения отмечавших выделения из сосков, к концу курса у 100% отмечено отсутствие патологической секреции. В целом авторы сообщают об отсутствии субъективных жалоб к концу 3-месячного курса терапии Индинолом® у 85% больных, а после 6-месячного использования — в 90% клинических случаев. Объективный эффект зарегистрирован у 44% больных после 3-месячного курса и у 63% — после 6-месячного. Побочные эффекты встречались крайне редко. Так, у 2 больных возникли боли в эпигастральной области, а в 1 случае — диарея. Данные нежелательные явления не потребовали отмены препарата, поскольку в течение нескольких дней были купированы симптоматической терапией.

По данным Ю.В. Бикеева, Н.Ф. Маковецкой («Применение препарата Индинол® при лечении различных форм мастопатии», ГУЗ Самарский областной клинический онкологический диспансер), при лечении 87 пациенток с диффузной фор-

мой мастопатии препаратом Индинол® общий положительный эффект отмечался у 83 (95,4%) больных. В 73 случаях уменьшились боли и дискомфорт в молочных железах, а у 10 больных они исчезли полностью.

При объективном исследовании (пальпация + ультразвуковое компьютерно-томографическое обследование) положительная динамика была зарегистрирована в 70% клинических случаев. Побочных эффектов авторы не отмечают.

Таким образом, Индинол® продемонстрировал высокую эффективность в терапии различных форм мастопатии. Механизмы его действия таковы, что позволяют осуществлять избирательную фармакологическую коррекцию нарушенных процессов клеточной пролиферации.

Регуляция гормонального гомеостаза и сигнальных путей пролиферативной активности позволяет все более широко применять Индинол® в практической деятельности как маммологов, так и гинекологов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Практическая маммология. Под ред. М.И. Давыдова, В.П. Летягина. М.: Практическая медицина, 2007.
2. Clemons M., Goss P. Estrogen and risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2001;344(4):276—85

3. Киселев В.И., Ляшенко А.А. Индинол® — регулятор пролиферативных процессов в органах репродуктивной системы. М., 2005. с. 17—8.
4. Рожкова Н.И., Меских Е.В. Оценка эффективности препарата Индинол®

при лечении различных форм мастопатии. В сб.: Материалы V Всероссийской научно-практической конференции «Организационные медицинские и технические аспекты клинической маммологии». М., 2007. с. 149.

ТАКСОТЕР: НОВЫЕ ДАННЫЕ (обзор сообщений, представленных на 31-м ежегодном симпозиуме по раку молочной железы в Сан-Антонио, США)

М.Б. Стенина

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

TAXOTERE: UPDATE

(REVIEW OF REPORTS AT THE 31st ANNUAL SYMPOSIUM ON BREAST CANCER (San Antonio, USA)

M.B. Stenina

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The paper considers the reports which were presented at the 31st Annual Symposium on Breast Cancer, held in San Antonio (USA) in December 2008 and concerned different aspects of the use of Taxotere in this disease.

Key words: breast cancer, therapy, Taxotere

Современное состояние науки о лекарственной терапии опухолей характеризуется не только созданием и изучением новых, появляющихся ежегодно в большом количестве и преимущественно таргетных препаратов, но и планомерным детальным изучением уже хорошо охарактеризованных лекарственных средств. С определенной периодичностью появляются

результаты промежуточных и окончательных анализов многоцентровых рандомизированных исследований, на основании которых вносятся коррективы в существующие стандарты лекарственной терапии. В данной статье будут рассмотрены сообщения, представленные на 31-м ежегодном симпозиуме по раку молочной железы (РМЖ), проходившем в Сан-Антонио

(США) в декабре 2008 г., и касающиеся различных аспектов использования Таксотера при этой патологии. В целом все исследования по данной проблеме можно разделить на следующие группы:

- сравнение последовательного и одновременного с антрациклинами использования в адъювантной терапии (NSABP B-30, BCIRG 005, EC-DOC);
- сравнение Таксотера с паклитакселом и антрациклинами (NSASBC02);
- изучение комбинаций Таксотера с бевацизумабом (AVADO).

В рандомизированном исследовании **NSABP B-30**, посвященном адъювантной терапии, приняла участие 5351 женщина, оперированная по поводу РМЖ с метастазами в лимфатических узлах — ЛУ (N+) [1]. В соответствии с рандомизацией больные получили адъювантную химиотерапию с использованием одного из следующих режимов с включением Таксотера:

- 4АС (60/600 мг/м²) → 4Т (100 мг/м²);
- 4АТ (60/60 или 50/75 мг/м²);
- 4ТАС (60/60/600 или 75/50/500 мг/м²).

Пациенткам с гормоночувствительными опухолями, которые составили около 75% всей популяции больных, была назначена адъювантная гормонотерапия (ГТ) тамоксифеном на срок 5 лет. Кроме того, больные, принимавшие Таксотер в дозе 75 мг/м², дополнительно получали гранулоцитарный (Г-КСФ) или гранулоцитарно-макрофагальный (ГМ-КСФ) колониестимулирующие факторы (рис. 1).

На момент подведения окончательных итогов этого исследования медиана времени наблюдения составила 73 мес. При анализе основного оцениваемого показателя — общей выживаемости (ОВ) — оказалось, что режим с последовательным назначением доксорубицина и Таксотера (АС→Т) превосходил два других, в которых эти же препараты назначались одновременно — АТ и ТАС (рис. 2). Различия в показателях смертности в сравнении с режимом АТ составили 17% и достигли статистической значимости ($p=0,034$), а при сравнении с режимом ТАС смертность оказалась ниже на 14%, различия были близки к статистически значимым ($p=0,086$). Существенной разницы в ОВ между режимами АТ и ТАС не выявлено ($p=0,76$). Что касается без-

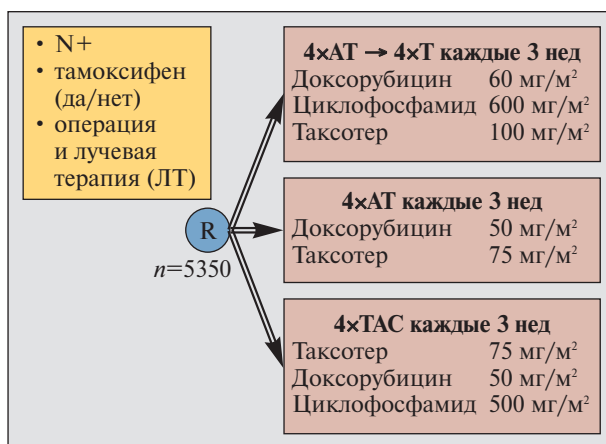


Рис. 1. Дизайн исследования NSABP B-30

рецидивной выживаемости (БРВ), то ее показатель в группе АС→Т был на 17% выше по сравнению с группой ТАС ($p=0,006$) и на 20% выше по сравнению с группой АТ ($p=0,001$). Рецидивы болезни были в основном представлены отдаленными метастазами, которые в группе АС→Т ($n=218$) наблюдались значительно реже, чем в группах АТ ($n=280$) и ТАС ($n=257$).

Преимущества последовательного режима АС→Т сохранялись независимо от возраста, рецепторного статуса опухоли, состояния подмышечных ЛУ, назначения адъювантной ГТ и менструального статуса.

Основными видами токсичности, достигавшими III—IV степени выраженности, в сравниваемых группах были рвота, стоматит, фебрильная нейтропения, инфекционные осложнения и диарея. При этом такие осложнения, как рвота и диарея, значительно реже возникали при использовании режима АТ, в то время как стоматит, фебриль-

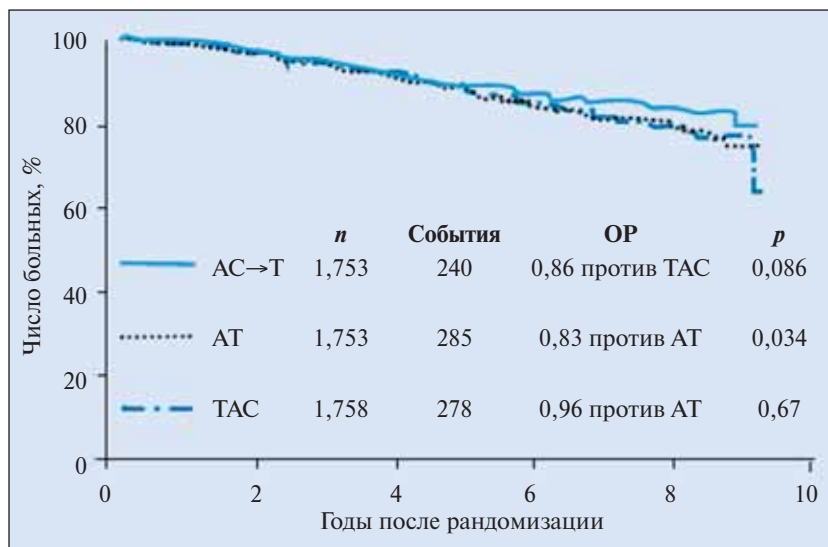


Рис. 2. Исследование NSABP B-30.

ОВ при медиане времени наблюдения 73 мес (ITT-популяция).

А — доксорубицин, С — циклофосфамид, Т — Таксотер. ОР — отношение рисков

ная нейтропения и инфекции чаще развивались в группе АС→Т. Наибольшее число летальных исходов, связанных с лечением, зафиксировано в группе ТАС (0,7%).

При анализе менструального статуса оказалось, что ОВ и БРВ были значительно выше у тех больных, у которых длительность индуцированной аменореи составляла ≥6 мес, при этом отмечено, что частота и длительность аменореи варьировали в зависимости от лечебной группы, возраста и приема тамоксифена и были минимальными в группе АТ (69% в сравнении с 86% при АС→Т и 82% — при ТАС). Этот режим может рассматриваться как оптимальный при назначении адъювантной ХТ молодым пациенткам, желающим сохранить фертильную функцию [2].

В исследовании **BCIRG 005**, также посвященном адъювантной ХТ, сравнивали эффективность 6 курсов ТАС (75/50/500 мг/м²) и последовательного режима 4АС (60/600 мг/м²) → 4Т (100 мг/м²), т.е. фактически, если проводить параллели с исследованием NSABP B-30, оценивалась целесообразность назначения 2 дополнительных курсов ТАС. Популяцию больных составили 3298 пациенток, оперированных по поводу Her-2-негативного N(+) РМЖ. Все больные гормонозависимым раком, как и в исследовании NSABP B-30, получали адъювантную ГТ тамоксифеном в течение 5 лет (допускалось прекращение на ингибиторы ароматазы). Кроме того, всем пациенткам при наличии показаний проводили адъювантную ЛТ (рис. 3).

Первый запланированный анализ был выполнен в 2005 г. при медиане времени наблюдения 30 мес. Данные о безопасности были доложены на 28-м симпозиуме по РМЖ в Сан-Антонио в декабре 2005 г., однако сведения об эффективности на тот момент времени были недоступны. В декабре 2008 г. был представлен отчет об эффективности при медиане времени наблюдения 65 мес [3]. В отличие от исследования NSABP B-30 различий в показателях ОВ и БРВ при использовании последовательного и конку-

рентного режимов не получено: 5-летняя БРВ составила 78,9% в группе ТАС и 78,6% — в группе АС→Т (ОР 1,002, $p=0,98$); 5-летняя ОВ — 88,1 и 88,9% соответственно (ОР 0,91, $p=0,37$), что отражено на рис. 4.

Проявления токсичности в целом были типичными для использованных режимов. В группе ТАС чаще регистрировались случаи фебрильной нейтропении (17,9 и 8,3%, $p<0,0001$), хотя это не сопровождалось повышением риска инфекционных осложнений, тромбоцитопении III—IV степени (2,5 и 1,3%, $p=0,01$), в то время как в группе АС→Т преимущественно наблюдались такие осложнения, как сенсорная нейропатия (42,8 и 27,5%), изменения со стороны ногтей (44,5 и 22,1%) и миалгии (50,95 и 35,8%), $p<0,0001$ для 3 последних видов токсичности.

Таким образом, несмотря на то что при использовании режима АС→Т дозовая интенсивность для всех 3 препаратов была выше и требовалось 8, а не 6 курсов ХТ, этот режим продемонстрировал равную эффективность в сравнении со схемой ТАС. Последняя сопровождалась большей частотой фебрильных нейтропений (и, соответственно, большей потребностью в назначении гемопоэтинов), но меньшей — таких осложнений, снижающих качество жизни, как полинейропатия, патология ногтей, миалгии и, что немаловажно, меньшей продолжительностью терапии.

Последовательному использованию антрациклинового (с включением эпирубицина) режима и Таксотера в адъювантной ХТ РМЖ посвящено еще одно рандомизированное исследование III фазы — **EC-DOC**, в котором приняли участие больные, оперированные по поводу T1—3N1—3M0 РМЖ. Около 80% больных в каждой группе имели гормонозависимые опухоли, 1010 больных были рандомизированы в группу EC-DOC (4 курса эпирубицин/циклофосфамид

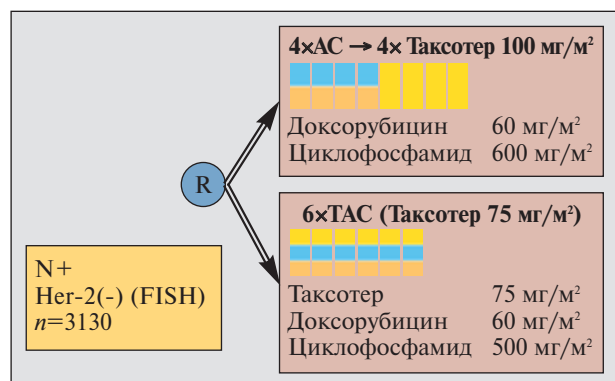


Рис. 3. Дизайн исследования BCIRG 005

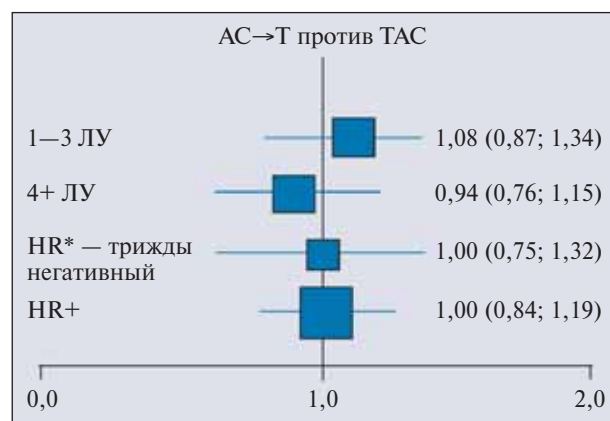


Рис. 4. Исследование BCIRG 005. БРВ при медиане времени наблюдения 65 мес в различных подгруппах больных.

*HR — рецепторный статус

в дозе 90/600 мг/м² → 4 курса доцетаксел — Таксотер 100 мг/м²) и 827 больных — в группе 6 курсов стандартного режима FE₁₀₀C (500/100/500 мг/м²). Запланированный объем лечения получили 81,2 и 95,2% больных в группах EC-DOC и FE₁₀₀C соответственно. Причинами досрочного прекращения лечения в рамках протокола были токсичность, решение пациента и рецидив болезни. При анализе результатов оказалось, что последовательный режим с Таксотером EC-DOC в сравнении со стандартным FE₁₀₀C обеспечивал более высокие показатели 5-летней бессобытийной выживаемости — 90,2 и 85,8% соответственно ($p=0,009$). Преимущества сохранялись независимо от возраста пациента, степени дифференцировки опухоли, рецепторного статуса и экспрессии Her-2/neu, в том числе в подгруппе с тройным негативным фенотипом. Показатели ОВ также были статистически значимо выше в группе с Таксотером и составили 94,8 и 92,6% соответственно, $p=0,04$ (рис. 5). Данные о токсичности сравнивавшихся режимов были обнародованы ранее на 44-й ежегодной конференции ASCO в июне 2008 г. В целом симптомы токсичности III–IV степени были представлены типичными для каждого препарата побочными реакциями. Степень выраженности свойственных Таксотеру артралгий, мукозитов и болей была максимальной после 1-го курса лечения и в последующем уменьшалась [4, 5].

С учетом выигрыша в ОВ и БРВ при последовательном назначении антрациклинсодержащего режима и Таксотера такой вариант ХТ может рассматриваться при планировании адъювантной терапии у больных с N(+) независимо от рецепторного статуса опухоли.

Интересные данные получены в результате первого промежуточного анализа в исследовании N-SAS BC02, которое включало 4 (2×2) группы сравнения и преследовало следующие цели:

- доказать, что 8 курсов таксанов (паклитаксел в дозе 175 мг/м² или доцетаксел — 75 мг/м² 1 раз в 3 нед) не менее эффективны, чем 4 курса АС (60/600 мг/м² 1 раз в 3 нед) с последующими 4 курсами таксанов (паклитаксел — 175 мг/м² или доцетаксел — 75 мг/м² 1 раз в 3 нед);

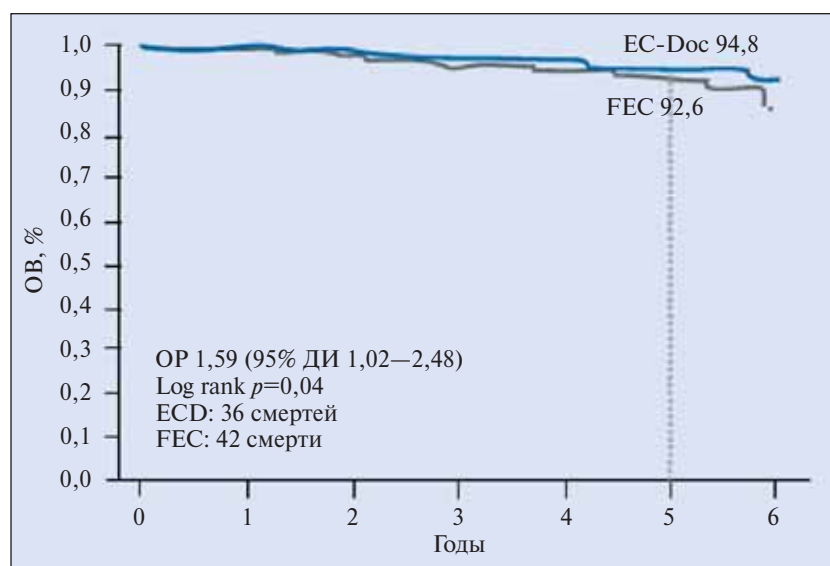


Рис. 5. Исследование EC-DOC. 5-летняя ОВ.
Е — эпирубин, Doc (D) — доцетаксел,
F — фторурацил. ДИ — доверительный интервал

- сравнить показатели БРВ при использовании паклитаксела (175 мг/м² 1 раз в 3 нед) и доцетаксела (75 мг/м² 1 раз в 3 нед);
- оценить токсичность и стоимость проводимого лечения;
- изучить пользу от добавления АС при гиперэкспрессии Her-2/neu.

В исследовании приняли участие 1044 больные, оперированные по поводу I–IIIa стадий РМЖ с N(+) [6]. Все пациентки, которым была выполнена органосохраняющая операция, получали адъювантную ЛТ, а больные с гормонозависимыми опухолями — адъювантную ГТ тамоксифеном или ингибиторами ароматазы в течение 5 лет. В зависимости от варианта адъювантной ХТ больные были разделены на группы:

- 1) 4АС (600/60 мг/м² 1 раз в 3 нед) → 4 курса паклитаксела в дозе 175 мг/м² 1 раз в 3 нед;
- 2) 4АС (600/60 мг/м² 1 раз в 3 нед) → 4 курса доцетаксела — 75 мг/м² 1 раз в 3 нед;
- 3) 8 курсов паклитаксела в дозе 175 мг/м² 1 раз в 3 нед;
- 4) 8 курсов доцетаксела — 75 мг/м² 1 раз в 3 нед.

Предварительный анализ показал, что:

- 8 курсов монотерапии таксанами обеспечивают сопоставимые ($p=0,67$) показатели БРВ, так же как и 4 курса АС с последующими 4 курсами таксанов;
- доцетаксел более эффективен ($p=0,08$), чем паклитаксел в отношении БРВ;
- использованные режимы имеют различный спектр токсичности:

- тошнота и рвота чаще встречались при чередовании 4 курсов АС и 4 курсов таксанов по сравнению с 8 курсами таксанов;
- частота отеков и фебрильной нейтропении была выше при лечении доцетакселом по сравнению с паклитакселом;
- частота сенсорной полинейропатии была выше при использовании паклитаксела по сравнению с доцетакселом;
- при добавлении 4 курсов АС выигрыш по сравнению с 8 курсами таксанов наблюдался

только в подгруппе больных с гиперэкспрессией Her-2/neu.

Таким образом, у части пациенток, по-видимому, можно безболезненно отказаться от антрациклинов в адъювантной ХТ, однако при гиперэкспрессии Her-2/neu больные могут получить пользу от назначения антрациклинсо-держажих режимов.

Доцетаксел (Таксотер) в дозе 75 мг/м² 1 раз в 3 нед увеличивает БРВ по сравнению с паклитакселом — 175 мг/м² 1 раз в 3 нед (рис. 6).

Большое внимание в последние годы уделяется неоадъювантной (предоперационной)

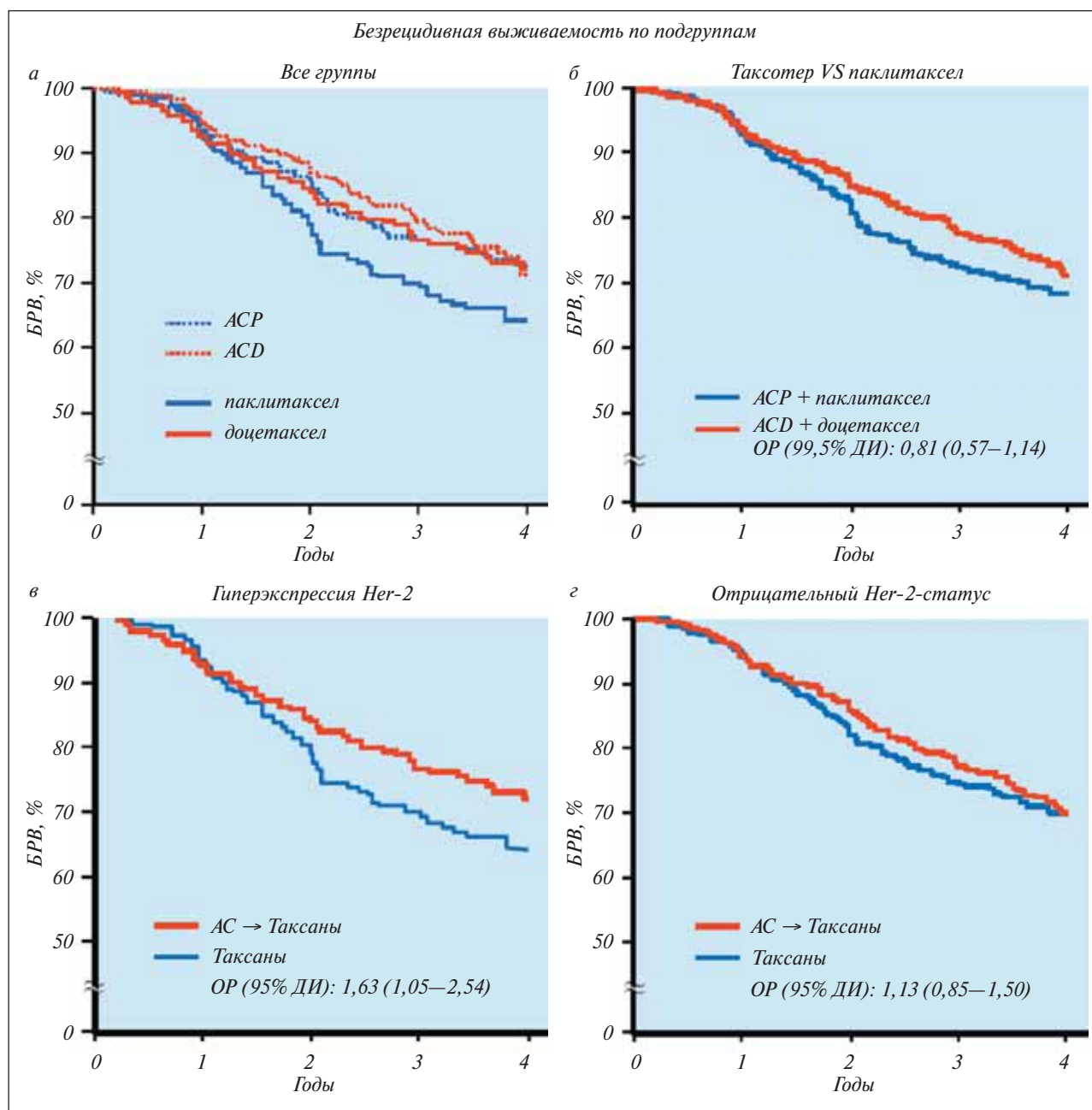


Рис. 6. БРВ в исследовании N-SAS BC02: а — все группы; б — доцетаксел против паклитаксела; в — Her-2/neu(+) против, г — Her-2/neu(-).

P (PTX) — паклитаксел, D (DTX) — доцетаксел

ХТ, направленной на максимальную редукцию опухоли и достижение наилучших хирургических результатов. Основными направлениями исследований являются уточнение механизмов действия новых препаратов и поиск возможных маркеров достижения полной морфологической регрессии. G. von Minckwitz и соавт. [7] представили данные метаанализа, объединившего 6402 больных, получавших предоперационное лечение в период с 1998 по 2006 г. в рамках 7 исследований (GeparDo, GeparDuo, GeparTrio, GeparQuattro, AGO1, TECHNO, Prepare). Лечебные схемы включали антрациклины (доксорубицин или эпирубицин) в сочетании с таксанами (Таксотером или паклитакселом) с добавлением трастузумаба или без него. Общая частота полных морфологических эффектов (pCR) составила 19,3%, при этом в 14,7% случаев опухолевых клеток не найдено при исследовании всех удаленных тканей, а в 4,6% — имелась резидуальная опухоль *in situ*. Частота pCR была существенно выше среди больных, получавших лечение в более поздние (2003—2006) годы по сравнению с ранним периодом (1998—2002 гг.) — 22,5 и 12,7% соответственно ($p < 0,001$), что скорее всего связано с включением в режимы ХТ трастузумаба при Her-2/neu-положительных опухолях, а также с увеличением продолжительности лечения.

Было проанализировано значение для достижения pCR дозовой интенсивности и продолжительности лечения, а также варианта назначения таксанов (последовательно или конкурентно с антрациклинами). В этот анализ не вошли больные, получавшие трастузумаб, ввиду его влияния на эффективность. Частота pCR при использовании дозоинтенсивных режимов доксорубицин/Таксотер, эпирубицин/паклитаксел и традиционных схем составила 9,2, 16,9 и 18,1% соответственно ($p < 0,001$). Более продолжительный период лечения ассоциировался с увеличением частоты достижения pCR: 9,5% — для 8—12 нед, 18,7% — для 18 нед, 19,3% — для 24—36 нед. Вариант использования таксанов — последовательно или конкурентно — не влиял на частоту pCR (16,5 и 17,5%; $p = 0,329$).

В результате поиска факторов, способных предсказать достижение pCR, были выделены следующие 6:

- молодой возраст;
- небольшие размеры опухоли;
- отсутствие метастазов в подмышечных ЛУ;
- отрицательные гормональные рецепторы;
- гиперэкспрессия или амплификация Her-2/neu;
- высокая (III) степень злокачественности.

При лечении распространенной болезни крайне интересны результаты нескольких дополнительных анализов в исследовании AVADO, представляющем собой двойное слепое плацебоконтролируемое исследование III фазы по изучению антиангиогенного препарата — бевацизумаба [8]. В исследовании приняли участие 736 больных местно-распространенным или метастатическим Her-2/neu-негативным РМЖ, которые получали Таксотер (100 мг/м²) в сочетании с бевацизумабом (7,5 или 15 мг/кг) или Таксотер (100 мг/м²) в монотерапии. Основные данные об эффективности были доложены на 44-й ежегодной конференции ASCO в июне 2008 г. и свидетельствовали о более высоких результатах лечения при комбинированном использовании Таксотера с бевацизумабом. Сообщения, представленные в Сан-Антонио, касались главным образом углубленного анализа различных аспектов безопасности этой комбинации (в основном бевацизумаба). В частности, были отражены данные о безопасности такого варианта лечения при метастатическом поражении головного мозга и совместном использовании с антикоагулянтами; продемонстрировано отсутствие корреляции между лечебным эффектом и выраженностью гипертензии или применением колониестимулирующих факторов, а также возможность безопасного последующего хирургического лечения. Кроме того, были представлены сведения об эффективности так называемого поддерживающего (т.е. после прекращения ХТ Таксотером) лечения бевацизумабом: медиана времени до прогрессирования от момента прекращения введения Таксотера составила 2,6 мес в группе плацебо и 4,2 и 4,4 мес для доз бевацизумаба 7,5 и 15 мг/кг соответственно ($p < 0,01$ для обоих сравнений). Бевацизумаб не усугублял типичного профиля токсичности Таксотера [9—13].

В исследовании IV фазы, главной целью которого была оценка кардиологической токсичности, бевацизумаб был включен в режимы адъювантной таксотерсодержащей ХТ (4AC→4T, TAC, TCH). Группу TCH (Таксотер + карбоплатин + трастузумаб) составили больные с гиперэкспрессией Her-2/neu, которые вместе с ХТ получали 2 таргетных препарата — трастузумаб и бевацизумаб. В исследовании приняли участие 138 пациенток, оперированных по поводу РМЖ с N(+) или N(-) и признаками высокого риска рецидива болезни. Авторы сообщают о 7 случаях осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, причем 5 из них были выражены снижением фракции выброса левого желудочка, 4 из которых наблюдались в группах больных, получавших антрациклинсодержащие

режимы. Не отмечено каких-либо новых, не свойственных этим режимам без бевацизумаба или неконтролируемых побочных эффектов [14].

Таким образом, мы располагаем все большим количеством данных о важности Таксотера в лечении не только диссеминированной болезни, но и в адъювантной терапии РМЖ. Таксотер хорошо сочетается с таргетными препаратами, используемыми при лечении этой патологии, во всяком случае в отличие от традиционных антрациклинов он может использоваться одновременно с трастузумабом без серьезного риска повышения кардиотоксичности; препарат одинаково эффективен у больных как с ги-

перэкспрессией Her-2/neu, так и без нее. При сравнении с другим таксановым производным — паклитакселом — Таксотер выигрывает по показателю БРВ и спектру токсичности (практически не обладает нейротоксичностью, которая является серьезной проблемой при использовании паклитаксела).

С учетом этих данных сегодня все большее распространение получает идея о возможности отказа от антрациклинов при лечении раннего РМЖ по крайней мере у тех пациенток, которым не может проводиться кардиотоксичное лечение, особенно если наряду с ХТ им показано назначение других кардиотоксичных препаратов, в частности трастузумаба.

ЛИТЕРАТУРА

1. Swain S.M., Jeong J.-H., Geyer C.E. et al. NSABP B-30: definitive analysis of patient outcome from a randomized trial evaluating different schedules and combinations of adjuvant therapy containing doxorubicin, docetaxel and cyclophosphamide in women with operable, node-positive breast cancer. Oral presentation at the 31st Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, Texas, USA; 10–14 December, 2008. Abstr 75.
2. Ganz P., Land S.R., Geyer C.E. et al. NSABP B-30: definitive analysis of quality of life (QOL) and menstrual history (MH) outcomes from a randomized trial evaluating different schedules and combinations of adjuvant therapy containing doxorubicin, docetaxel and cyclophosphamide in women with operable, node-positive breast cancer. Oral presentation at the 31st Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, Texas, USA; 10–14 December, 2008. Abstr 76.
3. Eiermann W., Pienkowski T., Crown J. et al. BCIRG 005 main efficacy analysis: a phase III randomized trial comparing docetaxel in combination with doxorubicin and cyclophosphamide (TAC) versus doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (AC?T) in women with Her-2/neu negative axillary lymph node positive early breast cancer. Oral presentation at the 31st Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, Texas, USA; 10–14 December, 2008. Abstr 77.
4. Nitz U., Huober J., Lisboa B. et al. Superiority of sequential docetaxel over standard FE100C in patients with intermediate risk breast cancer: survival results of the randomized intergroup phase III trial EC-Doc. *Cancer Res* 2008;69(2):82. Abstr 78.
5. Nitz U., Huober J.B., Lisboa A. et al. Interim results of Intergroup EC-Doc Trial: A randomized multicenter phase III trial comparing adjuvant CEF/CMF to ECdocetaxel in patients with 1–3 positive lymph nodes. *J Clin Oncol* 2008;26(15):10. Abstr 515.
6. Watanabe T. et al. Phase III two by two factorial comparisons of doxorubicin and cyclophosphamide followed by a taxane vs a taxane alone and paclitaxel vs. docetaxel in operable node positive breast cancer — results of the first interim analysis of NSASBC02 trial. Poster presentation at the 31st Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, Texas, USA; 10–14 December, 2008. Abstr 4103.
7. Von Minckwitz G., Kaufmann M., Kummel S. et al. Integrated meta-analysis on 6402 patients with early breast cancer receiving neoadjuvant anthracycline-taxane +/- trastuzumab containing chemotherapy. *Cancer Res* 2008;69(2):82. Abstr 79.
8. Miles D., Chan A., Romieu G. et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of Bevacizumab (BV) with docetaxel (D) or docetaxel with placebo (PL) as first-line therapy for patients with locally recurrent or metastatic breast cancer (mBC): AVADO. *J Clin Oncol* 2008;26(18):1008. Abstr LBA011.
9. Fumoleau P., Greil R., Rayson D. et al. Bevacizumab (BV) maintenance therapy significantly delays disease progression (PD) or death compared with placebo (PL) in the AVADO trial (BV + docetaxel [D] vs D + PL in 1st-line HER2-negative locally recurrent [LR] or metastatic breast cancer [mBC]). Poster presentation at the 31st Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, Texas, USA; 10–14 December, 2008. Abstr 903.
10. Chan A., Vanlemmens L., Conte P.F. et al. Efficacy of bevacizumab (BV) plus docetaxel (D) does not correlate with hypertension (HTN) or G-CSF use in patients (pts) with locally recurrent (LR) or metastatic breast cancer (mBC) in the AVADO phase III study. Poster presentation at the 31st Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, Texas, USA; 10–14 December, 2008. Abstr 1027.
11. Wardley A., Lohrisch C., Joy A.A. et al. Effect of anticoagulation therapy on bleeding and thromboembolic events (TEs) in the AVADO phase III study of docetaxel (D) bevacizumab (BV) in inoperable locally recurrent (LR) or metastatic breast cancer (mBC). Poster presentation at the 31st Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, Texas, USA; 10–14 December, 2008. Abstr 1035.
12. Cortes J., Pivrot X., Schneeweiss A. et al. Safety of surgery in patients (pts) with locally recurrent (LR) or metastatic breast cancer (mBC) treated with docetaxel (D) plus bevacizumab (BV) or placebo (PL) in the AVADO phase III study. Poster presentation at the 31st Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, Texas, USA; 10–14 December, 2008. Abstr 1030.
13. Dirix L.Y., Romieu G., Provencher L. et al. Safety of bevacizumab (BV) plus docetaxel (D) in patients (pts) with locally recurrent (LR) or metastatic breast cancer (mBC) who developed brain metastases during the AVADO phase III study. Poster presentation at the 31st Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, Texas, USA; 10–14 December, 2008. Abstr 4116.
14. Yardley D.A. et al. Preliminary safety results: addition of bevacizumab to 3 docetaxel regimens as adjuvant therapy for early stage breast cancer. Poster presentation at the 31st Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, Texas, USA; 10–14 December, 2008. Abstr 4107.