

## Terapia bewacizumabem w raku jajnika – przegląd badań klinicznych

Treatment with bevacizumab in ovarian cancer – clinical trials review

Терапия бевацизумабом при раке яичников – обзор клинических испытаний

<sup>1</sup> Klinika Onkologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Kierownik: prof. dr hab. n. med. Janina Markowska

<sup>2</sup> Klinika Perinatologii i Chorób Kobięcych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Krzysztof Drews

Correspondence to: Dr n. med. Jolanta Lubin, Oddział Ginekologii, Klinika Onkologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego, ul. Szamarzewskiego 82/84, 60-569 Poznań, tel.: 61 854 90 16, faks: 61 851 04 90, e-mail: jola.lubin@gmail.com

Source of financing: Department own sources

### Streszczenie

Angiogeneza to proces, na którym w ciągu ostatnich dekad skupiono szczególną uwagę, ponieważ odgrywa on istotną rolę w rozwoju nowotworów. Identyfikacja czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego VEGF (*vascular endothelial growth factor*) na początku lat 80. ubiegłego stulecia stała się niewątpliwie nowym celem terapii nowotworów, a stworzenie leków hamujących angiogenezę umożliwiło wprowadzenie leczenia nowotworów, w tym raka jajnika, w nową erę. Od wielu lat w terapii tego nowotworu, oprócz „złotego standardu”, jakim jest stosowanie taksanów i pochodnych platyny, nie wdrożono nowych leków w pierwszej linii leczenia. Rejestracja bewacizumabu zmieniła dane dotyczące szczególnie czasu wolnego do progresji (*progression-free survival*, PFS), co potwierdziły badania rejestracyjne tego preparatu (GOG-0218 i ICON-7). Celem pracy było usystematyzowanie badań klinicznych, które dowiodły skuteczności bewacizumabu, a także przedstawienie tych, których wyniki w najbliższej przyszłości mogą pozwolić na szersze zastosowanie leku – nie tylko w terapii pierwszej linii chemioterapii raka jajnika, ale także w terapii neoadiujantowej oraz w leczeniu wznowy raka jajnika zarówno u pacjentek z nowotworem platynowrażliwym, jak i platynoopornym. Dużej uwagi wymagają też badania nad czynnikami predykcyjnymi, umożliwiającymi wyłonienie grupy pacjentów, którzy mogą uzyskać największą korzyść z leczenia lekami antyangiogennymi. Obecnie trwają badania naukowe i kliniczne, które być może pozwolą zidentyfikować chorych, u których terapia bewacizumabem wydłuży PFS i czas całkowitego przeżycia (*overall survival*, OS).

**Słowa kluczowe:** rak jajnika, angiogeneza, bewacizumab, badania kliniczne

### Summary

Angiogenesis is a process which has been in the focus in the last decade due to its role in the development of cancers. The identification of vascular endothelial growth factor (VEGF) in the beginning of the 80's became the new objective of therapies of cancers. The finding of angiogenesis inhibitors has brought the therapy of cancers including ovarian cancer in a new era. Apart from the "golden standard" such as the taxans and platinum components, the treatment of ovarian cancer has not introduced any new front-line drugs for many years. The registration of bevacizumab has changed data regarding in particular the progression-free survival (PFS), which was confirmed by GOG-0218 and ICON-7 clinical trials. The aim of the article was to put clinical trials that pointed to the efficiency of bevacizumab in order as well as presenting those whose results may allow in the nearest future for a wider use of bevacizumab – not only in the front-line chemotherapy of ovarian cancer, but also in neoadjuvant therapy and the treatment of a recurrent neoplasm, both platinum-sensitive and platinum-resistant. Studies of predictive factors, which allow for a group of patients who benefit most from anti-angiogenic drugs treatment to be singled out, are also important. At present, clinical trials and scientific studies are under way and maybe they will help identify patients whose PFS and the overall survival (OS) time is being prolonged as a result of treatment with bevacizumab.

**Key words:** ovarian cancer, angiogenesis, bevacizumab, clinical trials

## Содержание

Ангиогенез представляет собой процесс, на котором в последние десятилетия сосредоточено особое внимание, поскольку он играет важную роль в развитии рака. Идентификация фактора роста эндотелия сосудов VEGF (*vascular endothelial growth factor*) в начале 80-х годов прошлого века стала, несомненно, новой целью для терапии опухолей, а создание препаратов, ингибирующих ангиогенез позволило ввести лечение раковых заболеваний, включая рак яичников, в новую эру. Вот уже многие годы в лечении этой опухоли, кроме „золотого стандарта”, которым является применение таксанов и производных платины, не вводились новые лекарства в первой линии лечения. Регистрация бевацизумаба изменила данные, касающиеся, в частности, свободного времени и прогрессии (*progression-free survival*, PFS), что подтвердили регистрационные исследования этого препарата (GOG-0218 и ICON-7). Цель работы заключалась в систематизации клинических исследований, которые доказали эффективность бевацизумаба, а также представление тех, результаты которых в ближайшем будущем могут позволить более широкое применение препарата – не только в терапии первой линии химиотерапии рака яичника, но также в неoadъювантной терапии, а также в лечении рецидива рака яичника как у пациенток с опухолью, уязвимой на платину, как и платиноустойчивой. Большого внимания требуют те же исследования предикторных факторов, позволяющих возникновение группы пациентов, которые могут получить наибольшую пользу от лечения ангиогенными препаратами. В настоящее время проходят научные и клинические исследования, которые могут позволить идентифицировать пациентов, у которых терапия бевацизумабом продлевает PFS и общую выживаемость (*overall survival*, OS).

**Ключевые слова:** рак яичников, ангиогенез, бевацизумаб, клинические исследования

**A**ngiogeneza, zwana także neoangiogenezą lub neowaskularyzacją, to proces tworzenia nowych naczyń krwionośnych w trakcie wieloetapowego rozwoju nowotworów z istniejących już wcześniej naczyń otaczających komórki nowotworowe<sup>(1,2)</sup>. Jest ona kluczowym procesem podczas wzrostu guza, odpowiadającym za nabywanie cech inwazyjności nowotworu i tym samym za powstawanie przerzutów.

Wyróżnia się czynniki proangiogenne i antyangiogenne wpływające na procesy tworzenia patologicznych naczyń, wytwarzane zarówno przez komórki nowotworowe, jak i przez środowisko, w którym się rozwijają<sup>(3,4)</sup>.

Jednym z najdokładniej przebadanych czynników proangiogennych jest czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego VEGF (*vascular endothelial growth factor*), opisany początkowo w 1983 roku przez Sengera i wsp. jako czynnik zwiększający przepuszczalność naczyń (*vascular permeability factor*, VPF)<sup>(5)</sup>. W 1996 roku zidentyfikowano gen *VEGF* na krótkim ramieniu chromosomu 6. (6p21.3), kodujący białko VEGF<sup>(6)</sup>.

Identyfikacja VEGF w komórkach guzów nowotworowych stała się motorem do poszukiwania leków, dla których wspomniany czynnik stałby się celem terapii. Jednym z takich preparatów o sprawdzonej skuteczności jest bewacizumab – humanizowane przeciwciało monoklonalne<sup>(7)</sup>. Lek ten początkowo zarejestrowano do leczenia raka nerki, raka jelita grubego i raka piersi, a w 2011 roku Europejska Agencja Leków (*European Medicines Agency*, EMA) zarejestrowała go także do leczenia raka jajnika<sup>(8)</sup>.

Pierwsze doniesienie na temat aktywności bewacizumabu w zaawansowanym platynoopornym raku jajnika przedstawili w 2005 roku Monk i wsp.<sup>(9)</sup>. W 2010 roku

**A**ngiogenesis, often referred to as neoangiogenesis or neovascularization, is the process of forming new blood vessels through a multistage development of neoplasms from existing blood vessels that surround cancer cells<sup>(1,2)</sup>. It constitutes the a key process during the development of tumor and is responsible for the acquisition by the neoplasm of invasiveness as well as for metastases.

Pro-angiogenic and anti-angiogenic factors that influence the creation of pathological blood vessels, formed by both the cancer cells and the environment in which they grow, are distinguished<sup>(3,4)</sup>.

Vascular endothelial growth factor (VEGF) is one of the most examined pro-angiogenic factors. It was first described in 1983 by Senger *et al.* as a vascular permeability factor (VPF)<sup>(5)</sup>. In 1996, *VEGF* gene was identified on the short chromosome arm 6 (6p21.3), coding VEGF protein<sup>(6)</sup>.

The identification of VEGF in neoplastic tumor has driven the search of drugs for which the said factor would be the aim of therapy. One of such efficient preparations is bevacizumab – a humanized monoclonal antibody<sup>(7)</sup>. At first it was registered as a drug for kidney cancer, colon cancer and breast cancer, but in 2011, European Medicines Agency – EMA – registered it as a drug to treat ovarian cancer<sup>(8)</sup>.

The first reports about the activity of bevacizumab in an advanced platinum-resistant ovarian cancer were presented by Monk *et al.* in 2005<sup>(9)</sup>. In 2010, during the congress of American Society of Clinical Oncology (ASCO), the results of a multifocal, double-blind examination of phase III cancer in patients with ovarian cancer, primary peritoneal cancer or fallopian tube cancer in the front

na kongresie American Society of Clinical Oncology (ASCO) przedstawiono wyniki wieloośrodkowego, podwójnie zaślepionego badania III fazy u pacjentek z rakiem jajnika, pierwotnym rakiem otrzewnej lub rakiem jajowodu w I linii leczenia (badanie GOG-0218 – Gynecologic Oncology Group)<sup>(10,11)</sup>. Do badania GOG-0218 włączono 1873 kobiety z III stopniem zaawansowania raka jajnika (74% pacjentek), u których w większości wykonano suboptymalną cytoredukcję (40% pacjentek), oraz z IV stopniem zaawansowania choroby (26% chorych). Badanie podwójnie zaślepienie, randomizowane obejmowało trzy ramiona, a w każdym ramieniu chore otrzymywały ten sam rodzaj chemioterapii: karboplatynę AUC 6 i paklitaksel w dawce 175 mg/m<sup>2</sup>. W I ramieniu oprócz chemioterapii od 2. cyklu dołączono placebo, którego podawanie kontynuowano jeszcze przez 16 cykli (do 15 miesięcy). W II ramieniu od 2. do 6. cyklu chemioterapii podawano bevacizumab w dawce 15 mg/kg co 3 tygodnie do 6 cykli łącznie, a następnie placebo jeszcze przez 10 cykli (do 15 miesięcy). W III ramieniu podawano bevacizumab w dawce 15 mg/kg co 3 tygodnie od 2. cyklu i podtrzymując do 16. cyklu (do 15 miesięcy). Punktem końcowym był czas wolny do progresji (*progression-free survival*, PFS).

Porównując wyniki w trzech badanych ramionach, stwierdzono znamienne wydłużenie PFS u pacjentek leczonych bevacizumabem w trakcie chemioterapii I linii i w terapii podtrzymującej (odpowiednio ramię I – 10,3 miesiąca, II – 11,2 miesiąca, III – 14,1 miesiąca;  $p < 0,0001$ ). Analiza czasu całkowitego przeżycia (*overall survival*, OS) nie wykazała statystycznie znamienych różnic w trzech badanych ramionach (odpowiednio ramię I – 39,3 miesiąca, II – 38,7 miesiąca, III – 39,7 miesiąca).

Porównanie PFS w ramieniu I i III przy analizie stężenia markera CA-125 i potwierdzeniu progresji choroby na podstawie pomiaru tego parametru wykazało wydłużenie PFS o 6 miesięcy na korzyść pacjentek zakwalifikowanych do III ramienia (odpowiednio ramię I – 12 miesięcy, III – 18 miesięcy). Wyniki uaktualnionych w 2011 roku danych były zgodne z analizami z 2010 roku<sup>(12)</sup>.

W 2010 roku na kongresie European Society for Medical Oncology (ESMO) przedstawiono wyniki badania III fazy u pacjentek z rakiem jajnika, pierwotnym rakiem otrzewnej lub rakiem jajowodu w stopniach według skali FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics): I-IIA (G3 lub *clear cell carcinoma*) lub IIB-IV (G1-G3, wszystkie typy histologiczne) – ICON-7 (International Collaborative Ovarian Neoplasm)<sup>(13-15)</sup>. ICON-7 to dwuramienne otwarte badanie, do którego włączono 1528 pacjentek otrzymujących paklitaksel i karboplatynę (AUC 5 lub 6) oraz w ramieniu II dodatkowo bevacizumab od 2. cyklu w dawce 7,5 mg/kg co 3 tygodnie przez 18 kursów (12 miesięcy). Pierwotna analiza wykazała korzyść dotyczącą PFS w grupie pacjentek, u których zastosowano bevacizumab (odpowiednio ramię I – 17,3 miesiąca, II – 19,0 miesiąca;  $p < 0,001$ ).

line of the treatment (GOG-0218 treatment – Gynecologic Oncology Group) were presented<sup>(10,11)</sup>. The total of 1873 women with phase III ovarian cancer (74% of patients) out of whom the majority was subject to suboptimal cytoreduction (40%) as well as those with phase IV of the cancer (26% of patients) were included in the examination.

The double-blind, randomized examination involved three arms, in each the patients were subject to the same type of chemotherapy: AUC 6 carboplatin and paclitaxel with the dosage of 175 mg/m<sup>2</sup>. In arm I apart from chemotherapy placebo was added as of the second cycle and it continued to be administered for the next 16 cycles (up to 15 months). In arm II bevacizumab was administered from the second to the sixth cycle of chemotherapy with the dosage of 15 mg/kg every third week up to six cycles and then placebo for the next 10 cycles (up to 15 months). In arm III bevacizumab was administered with the dosage of 15 mg/kg every third week as of the second cycle and supportively until the 16<sup>th</sup> cycle (up to 15 months). The final point was the progression-free survival (PFS) time.

The comparison of the results of three arms showed a considerable prolongation of PFS in patients treated with bevacizumab during a front-line chemotherapy and in supportive therapy (arm I – 10.3 months, II – 11.2 months, III – 14.1 months respectively;  $p < 0.0001$ ). The analysis of the overall survival (OS) time did not show statistically considerable differences in three examined arms (arm I – 39.3 months, II – 38.7 months, III – 39.7 months respectively).

The comparison of PFS in arm I and III, with the analysis of CA-125 marker concentration and the confirmation of progression of the disease based on the measurement of this parameter, showed a prolongation of PFS by 6 months in favor of the patients qualified to arm III (arm I – 12 months, III – 18 months). The results updated in 2011 were in line with the analyses of 2010<sup>(12)</sup>.

In 2010, during the congress of European Society for Medical Oncology (ESMO) the results of the examination of phase III cancer in patients suffering from ovarian cancer, primary peritoneal cancer and fallopian tube cancer in phases as defined by FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) were presented: I-IIA (G3 or *clear cell carcinoma*) or IIB-IV (G1-G3, all histological types) – ICON-7 (International Collaborative Ovarian Neoplasm)<sup>(13-15)</sup>. ICON-7 is a double-arm open examination to which 1528 patients treated with paclitaxel and carboplatin (AUC 5 or 6) and additionally with bevacizumab in arm II from the second cycle with the dosage of 7.5 mg/kg every third week for 18 courses (12 months) were included. The primary analysis showed an increased PFS in patients who were administered bevacizumab (arm I – 17.3 months, II – 19.0 months respectively;  $p < 0.001$ ).

A high-risk group of patients, to which women with suboptimal cytoreduction – a residual disease  $\geq 1$  cm

Szczegółowej analizie poddano grupę pacjentek wysokiego ryzyka, do których zaliczono te z suboptymalną cytoredukcją – z chorobą resztkową  $\geq 1$  cm w stopniu III i IV według FIGO (pozostałe pacjentki były zaliczane do grupy niskiego ryzyka). PFS w grupie otrzymującej bevacizumab był wydłużony o 5,4 miesiąca w stosunku do grupy, która nie otrzymywała leku antyangiogenego (odpowiednio ramię I – 10,5 miesiąca, II – 15,9 miesiąca;  $p < 0,001$ ). Wstępna analiza OS nie wykazywała różnic między grupą poddaną i niepoddaną terapii bevacizumabem.

W 2013 roku na European Cancer Congress w Amsterdamie przedstawiono ostateczną analizę PFS i OS dla badania ICON-7. PFS był dłuższy o 2,4 miesiąca w grupie otrzymującej bevacizumab w stosunku do grupy niepoddanej terapii lekiem antyangiogenym (odpowiednio ramię I – 17,5 miesiąca, II – 19,9 miesiąca;  $p \leq 0,001$ ). Nie wykazano istotnie statystycznych różnic w czasie całkowitego przeżycia w obu ramionach badania (ramię I – 58,6 miesiąca, II – 58 miesiąca;  $p = 0,85$ ).

Istotnym faktem w analizie porównawczej badań klinicznych z zastosowaniem bevacizumabu w pierwszej linii leczenia raka jajnika (GOG-0218 i ICON-7), poza różnicą dotyczącą liczebności grup, podziału na poszczególne ramiona badań, a także dawki zastosowanego leku antyangiogenego, jest różnica w populacjach chorych oraz w leczeniu po progresji pacjentek z grupy wcześniej nieotrzymującej bevacizumabu (*crossover*).

W badaniu GOG-0218 chore z IV i III stopniem według FIGO po optymalnej i suboptymalnej cytoredukcji stanowiły 100% badanych, natomiast w ICON-7 w grupie wysokiego ryzyka (chore z IV i III stopniem według FIGO jedynie po suboptymalnej cytoredukcji) znajdowało się tylko 31% kobiet, a tylko one mogły stanowić grupę porównawczą. W badaniu GOG-0218 31% pacjentek z grupy nieotrzymującej uprzednio bevacizumabu otrzymało po progresji choroby ten lek, natomiast *crossover* w ICON-7 dotyczył nielicznej grupy pacjentek.

W listopadzie 2011 roku EMA na podstawie wyników badań klinicznych GOG-0218 i ICON-7 zarejestrowała w Unii Europejskiej bevacizumab w leczeniu I linii u kobiet z zaawansowanym rakiem jajnika, jajowodu i pierwotnym rakiem otrzewnej (stopień zaawansowania choroby nowotworowej wg FIGO IIIB, IIIC i IV) wraz z karboplatiną i paklitaksem przez maksymalnie 6 cykli, a następnie w monoterapii aż do progresji choroby lub maksymalnie przez 15 miesięcy, ewentualnie do wystąpienia nieakceptowanej toksyczności, w dawce 15 mg/kg co 3 tygodnie.

Wobec braku sprecyzowanych czynników prognostycznych i predykcyjnych dla zastosowania bevacizumabu w październiku 2012 roku rozpoczęto wieloośrodkowe, jednoramienne badanie kliniczne IV fazy MITO-16 – MANGO-OV2 u pacjentek z rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej w stopniu zaawansowania IIIB/IIIC i IV według FIGO. W badaniu tym

in phase III and IV as determined by FIGO was subject to a detailed analysis (the remaining patients were included in a low-risk group). PFS in the group treated with bevacizumab was longer by 5.4 months compared to the group that was not treated with an angiogenic drug (arm I – 10.5 months, II – 15.9 months respectively;  $p < 0.001$ ). The preliminary analysis of OS did not show any differences between the group treated with bevacizumab and the one not treated with the drug.

In 2013, on occasion of the European Cancer Congress in Amsterdam the final analysis of PFS and OS for ICON-7 examinations was presented. PFS was longer by 2.4 months in a group treated with bevacizumab compared to the group that was not administered the treatment with an angiogenic drug (arm I – 17.5 months, II – 19.9 months respectively;  $p \leq 0.001$ ). No statistically significant differences in the total survival time was reported in both arms (arm I – 58.6 months, II – 58 months;  $p = 0.85$ ).

An important fact in the comparative analysis of clinical trials with the use of bevacizumab in the front-line treatment of ovarian cancer (GOG-0218 and ICON-7), apart from the difference in the number of patients in each group and the dosage of an angiogenic drug, was the difference in the population of patients and the treatment following the progression of women from the group that was not treated with bevacizumab before (*crossover*).

In GOG-0218 examination the patients with phase IV and III as determined by FIGO following an optimal and suboptimal cytoreduction accounted for 100% of the patients, but in ICON-7 in a high-risk group (patients with phase IV and III as determined by FIGO following a suboptimal cytoreduction only) there were only 31% of women, and only they could form the comparison group. In GOG-0218 examination 31% of patients from the group that was not administered bevacizumab before were treated with the drug following the progression of the disease, yet the *crossover* in ICON-7 concerned only a small number of patients.

In November 2011, EMA, on the basis of results of GOG-0218 and ICON-7 clinical trials, registered bevacizumab with UE in the front-line treatment of women with an advanced ovarian cancer, fallopian tube cancer and the primary peritoneal cancer (the phase of the disease as determined by FIGO – IIIB, IIIC and IV) together with carboplatin and paclitaxel for the maximum of 6 cycles, and then in monotherapy up to the progression of the disease or up to 15 months, or potentially until a non-acceptable toxicity occurred, with the dosage of 15 mg/kg every third week.

Given the lack of determined prognostic factors and predictive factors for the use of bevacizumab, in October 2012 a multifocal, one-arm clinical trial of phase IV MITO-16 – MANGO-OV2 was launched in patients with ovarian cancer, fallopian tube cancer and the primary peritoneal cancer, phases IIIB/IIIC and IV of the disease

oceniane są zarówno czynniki kliniczne (takie jak nadciśnienie tętnicze), jak i biomarkery, w celu sprecyzowania grupy pacjentek odnoszących największe korzyści z leczenia lekiem antyangiogennym<sup>(16)</sup>. W badaniu przewidziano udział około 400 pacjentek, a jego zakończenie szacuje się na grudzień 2015 roku. Wszystkie chore otrzymują zgodnie z rejestracją bevacizumab w dawce 15 mg/kg co 3 tygodnie do 22 cykli oraz paklitaksel w dawce 175 mg/m<sup>2</sup> i karboplatynę (AUC 6) co 3 tygodnie przez 6 cykli leczenia.

W kwietniu 2014 roku na stronie www.clinicaltrials.gov zarejestrowanych było 97 badań klinicznych, zarówno otwartych, jak i już zakończonych, dotyczących zastosowania bevacizumabu w raku jajnika, pierwotnym raku otrzewnej lub raku jajowodu<sup>(17)</sup>. Dotyczyły one zarówno chemioterapii neoadiuwantowej, jak i terapii uzupełniającej I linii i kolejnych, po rozpoznaniu wznowy procesu nowotworowego.

W 2012 roku na kongresie IGCS (International Gynecological Cancer Society) w Vancouver w Kanadzie przedstawiono wstępne wyniki badania klinicznego OCTAVIA, dotyczące analizy PFS u pacjentek z rakiem jajnika, które otrzymywały 6–8 cykli karboplatyny co 3 tygodnie (AUC 6) i paklitaksel w dawce 80 mg/m<sup>2</sup> w cotygodniowym podaniu (1., 8., 15. dzień cyklu) wraz z bevacizumabem podawanym w dawce 7,5 mg/kg co 3 tygodnie do 12 miesięcy<sup>(16)</sup>. W badaniu wzięło udział 189 pacjentek. Wstępna ocena wykazała, że schemat ten jest dobrze tolerowany, a nadciśnienie i proteinuria występowały rzadziej niż u chorych w II ramieniu ICON-7 z bevacizumabem. Głównymi skutkami niepożądanymi były zdarzenia hematologiczne.

Odsetek całkowitej odpowiedzi na leczenie wynosił 84,6%, a średni czas do progresji choroby (przy obserwacji 26,3 miesiąca) – 23,7 miesiąca, przy czym w grupie pacjentek wysokiego ryzyka, odpowiadających tym z badania ICON-7 (FIGO IV i III, z resztkami powyżej 1 cm po leczeniu operacyjnym) – 18,1 miesiąca. Całkowite przeżycia jedno- i dwuletnie wynosiły odpowiednio 97,8 i 92,1 miesiąca. Zdarzenia niepożądane w 3/4 CTC GRADE wystąpiły u 21,6% pacjentek i najczęściej dotyczyły neutropenii (59,3%), a rzadziej: anemii (7,9%), trombocytopenii (7,4%), leukopenii (6,3%), obwodowej polineuropatii (5,3%), zakrzepicy żyłnej (4,8%), nadciśnienia (4,2%), gorączki neutropenicznej (0,5%), krwawień (0,5%), problemów z gojeniem się ran (0,5%), perforacji w obrębie przewodu pokarmowego (0,5%) oraz przetok (0,5%)<sup>(18,19)</sup>.

Colombo i wsp. zainicjowali badanie kliniczne ROSIA (Research in Ovarian Cancer Safety with Avastin) mające na celu ocenę bezpieczeństwa stosowania bevacizumabu u pacjentek z rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej w pierwszej linii leczenia z paklitaksellem w dawce 175 mg/m<sup>2</sup> co 3 tygodnie lub 80 mg/m<sup>2</sup> cotygodniowo i karboplatyną (AUC 5–6) podawaną co 3 tygodnie (oba cytostatyki od 4–8 cykli leczenia)

as determined by FIGO. The study assesses both the clinical factors (such as arterial hypertension) and biomarkers, in order to determine the group of patients profiting most from the treatment with an angiogenic drug<sup>(16)</sup>. The study projects the participation of app. 400 patients and is due to be ended in December 2015. All patients are administered bevacizumab in the dosage of 15 mg/kg every third week up to 22 cycles and paclitaxel in the dosage of 175 mg/m<sup>2</sup> as well as carboplatin (AUC 6) every third week for 6 consecutive cycles of the treatment.

In April, on www.clinicaltrials.gov 97 clinical trials were registered, both the pending ones and those already finished, regarding the use of bevacizumab in ovarian cancer, fallopian tube cancer or the primary peritoneal cancer treatment<sup>(17)</sup>. They concerned both the neoadjuvant chemotherapy and the front-line follow-up treatment as well as the consecutive ones following the diagnosis of recurrent neoplasm.

In 2012, on occasion of IGCS congress (International Gynecological Cancer Society) in Vancouver, Canada, the preliminary results of OCTAVIA clinical trial regarding the analysis of PFS in patients with ovarian cancer that were administered 6–8 cycles of carboplatin every third week (AUC 6) and paclitaxel in the dosage of 80 mg/m<sup>2</sup> administered weekly (1<sup>st</sup>, 8<sup>th</sup>, 15<sup>th</sup> day of the cycle) together with bevacizumab administered in the dosage of 7.5 mg/kg every third week up to 12 months were presented<sup>(16)</sup>. The study included 189 patients. The preliminary evaluation showed that such scheme is well tolerated and hypertension and proteinuria occurred less frequently than in patients in arm II of ICON-7 with bevacizumab. The main adverse events were hematologic ones.

The percentage of the overall response to treatment was at 84.6%, and the average period until the progression of the disease (with the observation taking 26.3 months) – 23.7 months, yet in the high-risk group corresponding to the one from ICON-7 study (FIGO IV and III, with residual disease above 1 cm following the surgical treatment) – 18.1 months. The total survival, both one-year and two-year, was at 97.8 and 92.1 months respectively. Adverse events in 3/4 CTC GRADE were observed in 21.6% of patients and were related to: neutropenia in most cases (59.3%), and less often to: anemia (7.9%), thrombocytopenia (7.4%), leukopenia (6.3%), peripheral polyneuropathy (5.3%), venous thrombosis (4.8%), hypertension (4.2%), neutropenic fever (0.5%), bleedings (0.5%), wound healing disorder (0.5%), perforation of gastrointestinal tract (0.5%) and fistulas (0.5%)<sup>(18,19)</sup>.

Colombo *et al.* initiated ROSIA clinical trial (Research in Ovarian Cancer Safety with Avastin) aimed at the evaluation of the safety of bevacizumab use in patients suffering from ovarian cancer, fallopian tube cancer and the primary peritoneal cancer in the front-line treatment with paclitaxel in the dosage of 175 mg/m<sup>2</sup> every third week or 80 mg/m<sup>2</sup> on weekly basis as well as with carboplatin (AUC 5–6) administered every third week (both

z bevacizumabem stosowanym w dawkach 7,5 mg/kg lub 15 mg/kg co 3 tygodnie (do 36 cykli). Średni czas od zabiegu operacyjnego do rozpoczęcia leczenia bevacizumabem wynosił 6,1 tygodnia. Zdarzenia niepożądane nie były statystycznie znamienne w stosunku do wyniku zabiegu operacyjnego oraz przerwy między zabiegiem operacyjnym a zastosowaniem bevacizumabu w podgrupach pacjentek poddanych resekcji jelita (15,9%) i niepoddanych zabiegowi oraz w podgrupie poddanej pierwotnemu zabiegowi operacyjnemu i odroczonej operacji<sup>(20)</sup>.

Celem innego badania klinicznego, AGO-OVAR 17, jest ustalenie optymalnego czasu leczenia w chemioterapii adiuwantowej (porównywanie 15-miesięcznego i 30-miesięcznego okresu leczenia). Wyniki badania nie są jeszcze znane, jest ono aktywne, jego zakończenie jest przewidywane na listopad 2021 roku, a pierwsza analiza – na listopad 2018 roku<sup>(21)</sup>.

Aktualnie trwa także badanie kliniczne GOG-0252 fazy III (bez rekrutacji) u pacjentek z rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, otrzymujących chemioterapię dożylną lub dootrzewnową oraz dodatkowo bevacizumab. W schematach chemioterapii zastosowano odpowiednio w ramieniu I paklitaksel w 1., 8. i 15. dniu dożylnie i dożylnie karboplatinę AUC 6 w dniu 1. co 3 tygodnie wraz z bevacizumabem w dniu 1. przez 2–6 cykli leczenia, a następnie przez 7–22 cykli bevacizumab w monoterapii do progresji lub nieakceptowalnej toksyczności leczenia. W ramieniu II zastosowano paklitaksel w 1., 8. i 15. dniu dożylnie i karboplatinę AUC 6 w 1. dniu dootrzewnowo co 3 tygodnie wraz z bevacizumabem, podobnie jak w ramieniu I. Wyniki badania nie są jeszcze znane, a przewidywany czas publikacji wyników to październik 2014 roku<sup>(22)</sup>.

Próby wydłużenia czasu wolnego do progresji oraz czasu całkowitego przeżycia u pacjentek z rakiem jajnika, rakiem jajowodu i pierwotnym rakiem otrzewnej nie ograniczają się tylko do konstruowania badań klinicznych z zastosowaniem leków antyangiogennych w trakcie chemioterapii neoadiuwantowej lub chemioterapii I rzutu, podejmuje się także próby leczenia w kolejnych liniach. Dowodem na to są badania OCEANS, AURELIA i GOG-0213. W czasie kongresu ASCO w 2011 roku przedstawiono wyniki badania III fazy – podwójnie zaślepionego u kobiet z nawrotowym platynowrażliwym rakiem jajnika – OCEANS (Ovarian Cancer Evaluation of Bevacizumab and Safety)<sup>(23–25)</sup>. Włączono do niego 484 chore, ponad 75% z nich miało nawrót po okresie dłuższym niż 12 miesięcy. Wszystkie pacjentki były leczone gemcytabiną i karboplatiną z bevacizumabem lub bez niego co 3 tygodnie. Analiza PFS wykazała korzyści u pacjentek w ramieniu z bevacizumabem – wydłużenie PFS o 4 miesiące w porównaniu z pacjentkami nieotrzymującymi leczenia antyangiogennego (PFS odpowiednio 12,4 i 8,4 miesiąca;  $p < 0,0001$ ). Ponadto także w grupie pacjentek otrzymujących bevacizumab wykazano wydłużenie całkowitej remisji (17% chorych), częściowej remisji (61% pacjentek)

cytostatics from 4 to 8 cycles of the treatment) with bevacizumab administered in the dosage of 7.5 mg/kg or 15 mg/kg every third week (up to 36 cycles). The average period from the surgery to the start of the treatment with bevacizumab lasted 6.1 weeks. Adverse events were not statistically significant relative to the outcome of the surgery and the gap between the surgery and the use of bevacizumab in subgroups of patients subject to colectomy (15.9%) and those not subject to the surgery as well in the subgroup subjected to primary surgical intervention and a deferred surgery<sup>(20)</sup>.

The aim of another clinical trial – AGO-OVAR 17 – is to determine the optimal time of treatment in adjuvant chemotherapy (the comparison of a 15-month treatment with 30-month treatment). The results are still to be disclosed, it is pending and is due to finish in November 2021, and the first analysis – in November 2018<sup>(21)</sup>.

At present another clinical trial is also under way. It is GOG-0252 of phase III (no recruitment) in patients with ovarian cancer, fallopian tube cancer and the primary peritoneal cancer, subject to intravenous or intraperitoneal chemotherapy and additionally bevacizumab. In the schemes of chemotherapy the following were used: in arm I paclitaxel administered intravenously on the 1<sup>st</sup>, 8<sup>th</sup> and 15<sup>th</sup> day and carboplatin AUC 6 intravenously on the first day every third week together with bevacizumab for 2–6 cycles of the treatment, and then bevacizumab in monotherapy for 7–22 cycles until up to the progression of the disease or until a non-acceptable toxicity occurred. In arm II paclitaxel was used intravenously on the 1<sup>st</sup>, 8<sup>th</sup> and 15<sup>th</sup> day and carboplatin AUC 6 intraperitoneally on the 1<sup>st</sup> day every third week together with bevacizumab, as in the case of arm I. The results are to be disclosed, and the projected publishing date is set to October, 2014<sup>(22)</sup>.

The attempts to prolong the progression-free period as well as the total survival time in patients suffering from ovarian cancer, fallopian tube cancer and the primary peritoneal cancer are not limited to carrying out clinical trials with the use of anti-angiogenic drugs during neoadjuvant chemotherapy or the front-line chemotherapy. There have also been attempts of treatment in next lines. OCEANS, AURELIA and GOG-0213 clinical trials serve as a proof.

During ASCO congress in 2011, the results of OCEANS (Ovarian Cancer Evaluation of Bevacizumab and Safety) study regarding phase III – a double-blind study in patients with recurrent platinum-sensitive ovarian cancer – were presented<sup>(23–25)</sup>; 484 women were included in the study, with more than 75% suffering from recurrent cancer after a period longer than 12 months. All patients were treated with gemcitabine and carboplatin, with or without bevacizumab every third week. The analysis of PFS showed benefits for the patients in the arm where bevacizumab was used – PFS was longer by 4 months in comparison with the patients who were not subject to anti-angiogenic treatment (PFS of 12.4 and 8.4 months

oraz czasu trwania odpowiedzi, który wyniósł 10,4 miesiąca, w porównaniu z grupą chorych nieotrzymujących bevacizumabu, gdzie wartości wynosiły odpowiednio 9%, 48% i 7,4 miesiąca. Pierwsza analiza danych dotyczących OS [we wrześniu 2010 roku – średni czas obserwacji wyniósł 24 miesiące w obu ramionach; 141 zgonów (29% pacjentek)] wskazywała na tendencję do jego wydłużenia u pacjentek otrzymujących bevacizumab (35,5 vs 29,9 miesiąca), jednak po uwzględnieniu 286 zgonów (59% pacjentek) – trzecia analiza z marca 2012 roku ze średnią obserwacji 42 miesiące nie wykazała zaobserwowanego trendu (33,7 vs 33,4 miesiąca). Ostateczna analiza OS nie jest jeszcze znana.

W otwartym dwuramiennym badaniu klinicznym III fazy AURELIA (Avastin use in Resistant Epithelial Cancer) u pacjentek platynoopornych ze wznową raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej oceniano dodanie bevacizumabu do chemioterapii paklitaksem jeden raz w tygodniu lub topotekaniem, lub doksorubicyną liposomalną<sup>(26–28)</sup>. Zrandomizowano 361 pacjentek. Analiza danych opublikowana w 2014 roku wskazała na wydłużenie PFS w grupie chorych otrzymującej chemioterapię i lek antyangiogeny (3,4 vs 6,7 miesiąca;  $p < 0,001$ ). Wykazano, że całkowite przeżycia odpowiednio w grupie otrzymującej chemioterapię i grupie otrzymującej chemioterapię z bevacizumabem wynosiły odpowiednio 13,3 i 16,6 miesiąca ( $p < 0,174$ ). Dokonano także analizy podgrup: kohorty z paklitaksem (kohorta I), z liposomalną doksorubicyną (kohorta II) i z topotekaniem (kohorta III). Wykazano, że PFS był wydłużony w grupach otrzymujących chemioterapię i bevacizumab (odpowiednio kohorta I 3,9 vs 10,4 miesiąca, kohorta II 3,5 vs 5,4 miesiąca, kohorta III 2,1 vs 5,8 miesiąca). Wykazano następujący OS w kohortach: kohorta I 13,2 vs 22,4 miesiąca, kohorta II 14,1 vs 13,7 miesiąca, kohorta III 13,3 vs 13,8 miesiąca. Wykazano znamienne statystycznie wydłużoną całkowitą odpowiedź (kryteria RECIST i marker CA-125) w grupie pacjentek otrzymujących chemioterapię i bevacizumab (ORR – overall response rate – w grupie otrzymującej chemioterapię bez bevacizumabu – 12,6%, w grupie otrzymującej chemioterapię z bevacizumabem – 30,9%;  $p < 0,001$ ).

Aktualnie wciąż trwa rekrutacja do badania klinicznego GOG-0213, w którym pacjentkom ze wznową raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej po pierwotnym zabiegu operacyjnym oprócz chemioterapii z paklitaksem lub docetaksem i karboplatiną dodatkowo podaje się bevacizumab lub placebo<sup>(29)</sup>. Jak dotąd nie podano danych dotyczących OS i PFS.

W 2013 roku amerykańscy badacze przedstawili interesujące wyniki badań dotyczące lokalizacji nawrotów raka jajnika po leczeniu bevacizumabem<sup>(30)</sup>. W grupie 292 pacjentek w zaawansowanym stadium choroby (FIGO IIIC i IV) adiuwantową chemioterapię z bevacizumabem otrzymywało 37 (12,5%), a wyłącznie chemioterapię standardową – 255 (87,5%) chorych. Nawroty u osób

odpowiednio;  $p < 0,0001$ ). Besides, also in the group of patients treated with bevacizumab a prolongation of a total remission (17% of patients), partial remission (61% of patients) and the duration of the response which took 10.4 months was reported, compared to the patients not treated with bevacizumab, where these levels were 9%, 48% respectively and the duration of 7.4 months. The first analysis of data regarding OS [in September, 2010 – the average duration of the follow-up period was 24 months in both arms; 141 deaths (29% of patients)] pointed to its prolongation in patients treated with bevacizumab (35.5 vs. 29.9 months), however, given 286 deaths (59% of patients) – the third analysis of March, 2012, with the average follow-up period of 42 months, did not confirm the observed trend (33.7 vs. 33.4 months). The final analysis of OS have yet to be disclosed.

In an open double-arm clinical trial of phase III (AURELIA – Avastin use in Resistant Epithelial Cancer) in platinum-resistant patients with recurrent ovarian cancer, fallopian tube cancer and the primary peritoneal cancer, adding bevacizumab to chemotherapy with paclitaxel once a week or topotecan or liposomal doxorubicin was examined – 361 patients were randomized<sup>(26–28)</sup>. Data analysis published in 2014 pointed to the prolongation of PFS in the group of patients who were treated with chemotherapy together with an anti-angiogenic drug (3.4 vs. 6.7 months;  $p < 0.001$ ). It showed that the total survival time in the group treated with chemotherapy and the one treated with chemotherapy together with bevacizumab was 13.3 and 16.6 months respectively ( $p < 0.174$ ). Subgroups were also subjected to analysis: cohorts with paclitaxel (cohort I), with liposomal doxorubicin (cohort II), and with topotecan (cohort III). It was demonstrated that PFS was prolonged in groups which were administered chemotherapy together with bevacizumab (cohort I – 3.9 vs. 10.4 months, cohort II – 3.5 vs. 5.4 months, cohort III – 2.1 vs. 5.8 months respectively). The following OS was shown the cohorts: cohort I – 13.2 vs. 22.4 months, cohort II – 14.1 vs. 13.7 months, cohort III – 13.3 vs. 13.8 months. The analysis showed a statistically significantly prolonged overall response (RECIST criteria and CA-125 marker) in the group of patients subject to chemotherapy together with bevacizumab (ORR – overall response rate – in the group treated with chemotherapy without bevacizumab – 12.6%, in the group treated with chemotherapy together with bevacizumab – 30.9%;  $p < 0.001$ ).

At present, the recruitment for GOG-0213 clinical trial is under way. In the trial the patients with recurrent ovarian cancer, fallopian tube cancer and the primary peritoneal cancer following a primary surgery are treated, apart from chemotherapy using paclitaxel or docetaxel and additionally carboplatin, with bevacizumab or placebo<sup>(29)</sup>. So far the results regarding OS and PFS have not been published.

In 2013, American scientists presented interesting results regarding the localization of relapses following the

leczonej bevacizumabem częściej występowały w opłucnej/płucach oraz w miejscach odległych, a dużo rzadziej w wątrobie w porównaniu z grupą otrzymującą chemioterapię standardową. Autorzy przypuszczają, że leczenie bevacizumabem inicjuje złożone mechanizmy odpornościowe jamy otrzewnej, które redukują jej właściwości jako miejsca nowych przerzutów.

Dalszych badań wymagają doniesienia na temat stosowania bevacizumabu w chemioterapii neoadiuwantowej w przypadku zaawansowanego nieoperacyjnego raka jajnika. Następną operacją odbarczającą nie była według autorów związana z większą ilością powikłań w porównaniu z powikłaniami po chemioterapii standardowej<sup>(31)</sup>. Atrakcyjna wydaje się również propozycja przedstawiona przez Pujade-Lauraine'a, aby w nawrotowym platynoopornym raku jajnika stosować bevacizumab z cyklofosfamidem w jednym ramieniu badania, a w drugim cotygodniowo paklitaksel z bevacizumabem<sup>(32)</sup>.

Z doniesień z Chin przedstawionych na kongresie ASCO w 2013 roku wynika, że u chorych na raka jajnika z nawracającym wodobrzuszem (po dożylniej chemioterapii standardowej) bevacizumab stosowany po dodatkowej dootrzewnowej chemioterapii z cisplatyną z hipertermią zwiększa częstość odpowiedzi w porównaniu z cisplatyną dootrzewnową z hipertermią (90,32 vs 59,26%)<sup>(33)</sup>.

Przegląd badań klinicznych z zastosowaniem bevacizumabu, jakie zaprojektowano dla pacjentek z rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, jest bardzo szeroki i wskazuje na fakt, że chore, u których zastosowano terapię antyangiogenną, na podstawie większości opublikowanych wyników badań odnoszą niewątpliwie korzyść w postaci wydłużenia czasu do progresji. Ważne jest wyodrębnienie grupy pacjentów, którzy mogą odnieść największą korzyść z terapii celowanej, a ocena biomarkerów i analiza genetyczna pozwoli z pewnością na stworzenie takiej grupy. Ocena dawki stosowanego bevacizumabu, czasu jego stosowania oraz sposobu podania, wreszcie ocena bezpieczeństwa stosowania leku to kolejne aspekty badań klinicznych wymagające analizy i sprecyzowania.

## PIŚMIENNICTWO:

### BIBLIOGRAPHY:

1. Folkman J.: What is the evidence that tumors are angiogenesis dependent? *J. Natl Cancer Inst.* 1990; 82: 4–6.
2. Tonini T, Rossi F, Claudio P.P.: Molecular basis of angiogenesis and cancer. *Oncogene* 2003; 22: 6549–6556.
3. Scappaticci F.A.: Mechanism and future directions for angiogenesis-based cancer therapies. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 3902–3927.
4. Griffioen A.W., Molema G.: Angiogenesis: potentials for pharmacologic in the treatment of cancer, cardiovascular diseases and chronic inflammation. *Pharmacol. Rev.* 2000; 52: 237–268.
5. Senger D.R., Connolly D.T., Van der Water L. i wsp.: Putrifaction and NH<sub>2</sub>-terminal amino acid sequence of guinea pig

treatment with bevacizumab<sup>(30)</sup>. In a group of 292 patients with an advanced disease (FIGO IIIC and IV), 37 (12.5%) were subject to an adjuvant chemotherapy with the use of bevacizumab, and the remaining 255 patients (87.5%) were treated with a standard chemotherapy only. Relapses in patients treated with bevacizumab occurred in the pleura or lungs and in distant places rather than in the liver in comparison with the group treated with the standard chemotherapy only. The authors believe that the treatment with bevacizumab initiates complex immune mechanisms of the peritoneal cavity that reduce its features as a place for metastases.

Reports regarding the use of bevacizumab in a neoadjuvant chemotherapy in case of an advanced and inoperable ovarian cancer require an additional study. A subsequent decompressive surgery was no, in the authors' opinion, related to the an increased number of complications compared to complications as a result of a standard chemotherapy<sup>(31)</sup>.

The proposal brought by Pujade-Lauraine' to use bevacizumab with cyclophosphamide in one arm of the trials and then paclitaxel with bevacizumab every week also seems interesting<sup>(32)</sup>.

The reports from China presented on ASCO congress in 2013 show that in patients with ovarian cancer with a recurrent ascites (following an intravenous chemotherapy), bevacizumab used after an additional intraperitoneal chemotherapy with cisplatin and hyperthermia increases the frequency of the response compared to an intraperitoneal cisplatin with hyperthermia (90.32 vs. 59.26%)<sup>(33)</sup>.

The range of clinical trials using bevacizumab designed for the patients suffering from ovarian cancer, fallopian tube cancer or the primary peritoneal cancer is very vast and points to the fact that the patients who were subject to an anti-angiogenic therapy, on the basis of the majority of the published results, benefit from a longer progression period. It is important to single out a group of patients who can benefit most from the target treatment and the evaluation of biomarkers as well as the genetic analysis will surely enable the creation of such group. The evaluation of the dosage of bevacizumab in use, the period of its application and the manner of administration as well the evaluation of the safety of its use are other elements of clinical trials and they require further analysis and a clear determination.

tumor-secreted vascular permeability factor. *Cancer Res.* 1990; 50: 1774–1778.

6. Mattei M.G., Borg J.P., Rosnet O. i wsp.: Assignment of vascular endothelial growth factor (VEGF) and placenta growth factor (PLGF) genes to human chromosome 6p12-p21 and 14q24-q31 regions respectively. *Genomics* 1996; 32: 168–169.
7. Schmitt J., Matei D.: Targeting angiogenesis in ovarian cancer. *Cancer Treat. Rev.* 2012; 38: 272–283.

8. Adres; [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion/human/000582/WC500112811.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/000582/WC500112811.pdf).
9. Monk B.J., Choi D.C., Pugmire G., Burger R.A.: Activity of bevacizumab (rhuMAB VEGF) in advanced refractory epithelial ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 2005; 96: 902–905.
10. Burger R.A., Brady M.F., Bookman M.A. i wsp.: Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365: 2473–2483.
11. Burger R.A., Brady M.F., Bookman A.A. i wsp.: Phase III trial of bevacizumab (BEV) in the primary treatment of advanced epithelial ovarian cancer (EOC), primary peritoneal cancer (PPC), or fallopian tube cancer (FTC): a Gynecologic Oncology Group study. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 18, supl. LBA1 ASCO Annual Meeting Proceedings.
12. Adres: <http://oncofacts.com/archives/gynecologic-cancer-update-from-the-2011-annual-oncology-meeting>.
13. Perren T.J., Swart A.M., Pfisterer J. i wsp.: A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365: 2484–2496.
14. Perren T.J., Swart A.M., Pfisterer J. i wsp.: ICON7 Investigators: A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365: 2484–2496.
15. Oza A.M., Perren T.J., Swart A.M. i wsp.: ICON 7: final overall survival results in the GCIG Phase III randomized trial of bevacizumab in women with newly diagnosed epithelial ovarian cancer. Presented at the European Cancer Congress in Amsterdam, Netherlands, September 27 – October 1, 2013. ECC Oral Presentation.
16. Adres: [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov): NCT01706120.
17. Adres: [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov).
18. Gonzalez-Martin A., Gladieff L., Stroyakovskiy D. i wsp.: Front-line bevacizumab (Bev) combined with weekly paclitaxel (wPAC) and carboplatin (C) for ovarian cancer (OC): safety results from the concurrent chemotherapy (CT) phase of the OCTAVIA study. *Eur. J. Cancer* 2011; 47: S528.
19. Gonzalez-Martin A., Gladieff L., Tholander B. i wsp.: Efficacy and safety results from OCTAVIA, a single-arm phase II study evaluating front-line bevacizumab, carboplatin and weekly paclitaxel for ovarian cancer. *Eur. J. Cancer* 2013; 49: 3831–3838.
20. Colombo N., Selle F., Korach J. i wsp.: Assessment of safety of surgery in ovarian cancer patients treated with front-line carboplatin, paclitaxel and bevacizumab in the ROSiA routine oncology practice study. Presented at the 18<sup>th</sup> International Meeting of the European Society of Gynaecological Oncology in Liverpool, UK; October 19–22, 2013. ESGO Oral presentation.
21. Adres: [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov): NCT01462890.
22. Adres: [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov): NCT00951496.
23. Aghajanian C., Blank S.V., Goff B.A. i wsp.: 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: 2039–2045.
24. Aghajanian C., Finkler N.J., Rutherford T. i wsp.: OCEANS: a phase III multicenter, randomized, blinded, placebo-controlled trial of carboplatin and gemcitabine plus bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. Presented at the American Society of Clinical Oncology 2011 Annual Meeting in Chicago, IL; June 3-7, 2011. ASCO Oral Presentation #LBA5007.
25. Aghajanian C., Nycum L.R., Goff B. i wsp.: Updated overall survival analysis in OCEANS, a randomized phase III trial of gemcitabine (G) + carboplatin (C) and bevacizumab (BV) or placebo (PL) followed by BV or PL in platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian (ROC), primary peritoneal (PPC), or fallopian tube cancer (FTC). *Ann. Oncol.* 2012; 23 supl. 9: ix319.
26. Pujade-Laurine E., Hilpert F., Weber B. i wsp.: Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: the AURELIA open-label randomized phase III trial. *J. Clin. Oncol.* 2014 (w druku). DOI: 10.1200/JCO.2013.51.4489.
27. Witteveen P., Lortholary A., Fehm T. i wsp.: Final overall survival results from AURELIA, an open-label randomised phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab for platinum-resistant recurrent ovarian cancer. Presented at the European Cancer Congress in Amsterdam, Netherlands; September 27 – October 1, 2013. ECC Oral presentation.
28. Poveda A.M., Selle F., Hilpert F. i wsp.: Weekly paclitaxel (PAC), pegylated liposomal doxorubicin (PLD) or topotecan (TOP) ± bevacizumab (BEV) in platinum (PT)-resistant recurrent ovarian cancer (OC): analysis by chemotherapy (CT) cohort in the GCIG AURELIA randomised phase III trial. *Ann. Oncol.* 2012; 23 supl. 9: ix17.
29. Adres: [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov): NCT00565851.
30. Rauh-Hain J.A., Guseh S.H., Esselen K.M. i wsp.: Patterns of recurrence in patients treated with bevacizumab in the primary treatment of advanced epithelial ovarian cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2013; 23: 1219–1225.
31. Chéreau E., Lambaudie E., Houvenaeghel G.: Morbidity of surgery after neoadjuvant chemotherapy including bevacizumab for advanced ovarian cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2013; 23: 1326–1330.
32. Pujade-Laurine E.: Bevacizumab and oral metronomic cyclophosphamide in platinum-resistant ovarian cancer. *J. Gynecol. Oncol.* 2013; 24: 209–211.
33. Zhao H., Du N., Fu Y. i wsp.: Clinical study of intraperitoneal injection bevacizumab (BV) combined with intraperitoneal hyperthermic perfusion chemotherapy (CT) in treatment of malignant ascites of ovarian cancer (OC). *J. Clin. Oncol.* 2013; 31 supl. ASCO Annual Meeting Abstracts: abstr. 46F.

## Szanowni Autorzy!

Uprzejmie przypominamy, że zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dn. 6 października 2004 roku w sprawie sposobów dopełnienia obowiązku doskonalenia zawodowego lekarzy i lekarzy dentystów publikacja artykułu w czasopiśmie „**Current Gynecologic Oncology**” – indeksowanym w Index Copernicus – umożliwia doliczenie 20 punktów edukacyjnych za każdy artykuł do ewidencji doskonalenia zawodowego. Podstawą weryfikacji jest notka bibliograficzna z artykułu.