

Začlenenie bevacizumabu do prvej línie liečby karcinómu vaječníka – retrospektívna analýza

MUDr. Hana Garanová, doc. MUDr. Mária Wagnerová, CSc., RNDr. Jana Koperďáková, PhD.

Východoslovenský onkologický ústav, a. s., Košice

Cieľ: Cieľom tejto retrospektívnej analýzy bolo zhodnotiť účinnosť a toxicitu bevacizumabu integrovaného do I. línie liečby karcinómu vaječníkov.

Súbor pacientov a metódy: Na našom pracovisku bolo od mája 2011 do mája 2014 liečených biologickou liečbou v kombinácii s chemoterapiou 42 pacientok.

Výsledky: Liečebná odpoveď sa dosiahla u 88 % pacientok (z toho 43 % kompletná remisia, 40 % parciálna remisia, 17 % stabilizácia ochorenia). K progresii ochorenia došlo u piatich pacientok. Medián prežívania bez relapsu v našom súbore dosiahol 24,8 mesiaca. Medián celkového prežívania sa nedosiahol, odhad jeho priemernej dĺžky bol 36,4 mesiaca. Čo sa týka nežiaducich účinkov liečby, toxicita bola zaznamenaná u 60 % (25) pacientok, celkovo 36 prípadov. Bola potvrdená dobrá tolerancia liečby aj manažment toxicity.

Záver: Výsledky tejto retrospektívnej analýzy potvrdili efektivitu bevacizumabu v I. línii liečby karcinómu vaječníka. Dve kľúčové randomizované klinické štúdie fázy III – GOG 218 a ICON7 – potvrdili prínos bevacizumabu v prvej línii liečby karcinómu vaječníka. Na základe výsledkov konfirmačnej štúdie GOG 218 bol bevacizumab v kombinácii s karboplatinou a paklitaxelom v SR schválený v indikácii prvej línie liečby u dospelých pacientov s pokročilým (Medzinárodná federácia gynekológov a pôrodníkov (FIGO) štádiá III B, III C a IV) epiteliálnym karcinómom vaječníkov, Fallopiovej trubice alebo primárneho peritoneálneho karcinómu v januári 2012.

Kľúčové slová: bevacizumab, karcinóm vaječníka, prvá línia liečby, toxicita, prežívanie bez progresie.

Integrating bevacizumab in the first line treatment of ovarian cancer – the retrospective analysis

Purpose: The aim of this retrospective analysis was to evaluate efficacy and toxicity of bevacizumab in first line treatment.

Patients and methods: 42 patients were treated with chemotherapy plus biological therapy in our clinic from May 2011 to May 2014.

Results: Treatment response was 88 % (43 % of that complete response, 40 % partial response, 17 % stable disease). 5 patients had disease progression. Median progression-free survival in our cohort was 24,8 months. Median overall survival was not reached, its estimated mean was 36,4 months. Toxicity was recorded in 60 % (25) patients, overall 36 cases of adverse events. Well tolerated regimen of the treatment and management of the toxicity was proved.

Conclusion: Results of the retrospective analysis confirmed bevacizumab efficacy in first line ovarian cancer treatment. The benefit of bevacizumab in the first line treatment of ovarian cancer was confirmed in two randomized clinical studies phase III GOG218 a ICON 7. Based on confirmatory study GOG218 bevacizumab with paclitaxel/carboplatin was approved for first line treatment of adults with advanced epithelial ovarian cancer, primary peritoneal cancer, or fallopian-tube cancer (FIGO stage III B, III C, IV) in Slovakia since January 2012.

Key words: bevacizumab, ovarian cancer, first line treatment, toxicity, progression free survival.

Onkológia (Bratisl.), 2015; roč. 10(5): 325–328

Úvod

Incidencia karcinómu vaječníkov kolíše medzi jednotlivými krajinami. Slovensko sa odhadmi 15,4 a 8/100 000 z roku 2012 zaraďuje ku krajinám s vyšším výskytom aj úmrtnosťou (1). Incidencia v SR má z dlhodobého hľadiska kontinuálne vzostupný a mortalita stabilizovaný trend. Žiaľ, dostupné epidemiologické údaje máme len z roku 2008.

Liečba karcinómu vaječníkov predstavuje dlhodobu výzvu napriek vysokému percentu kompletných remisii (80 %) po maximálnom operačnom debulkingu a chemoterapii na báze platiny a taxánu. Včasná diagnóza je kľúčovou na dosiahnutie vyššieho percenta kurability. Najväčší problém, s ktorým sa stretávame pri karcinóme vaječníkov, je diagnóza v neskorých štádiách.

Symptómy ochorenia sú nešpecifické a chýba účinná skríningová metóda u asymptomatických žien. Táto situácia vedie k diagnóze v pokročilom štádiu (FIGO III, IV) ochorenia takmer v 75 % prípadov. Medián celkového prežívania sa pohybuje od 15 – 23 mesiacov a 5 rokov prežíva < 30 % pacientok. U viac ako 70 % pacientok s pokročilým ochorením dôjde, i napriek úvodnej chemosenzitivite, k recidíve ochorenia po prvej línii liečby a postupne sa vyvinie lieková rezistencia. V posledných rokoch sme zaznamenali zmenu v chápaní epiteliálneho karcinómu vaječníkov ako jednej choroby a prijal sa názor, že ide o komplex unikátnych ochorení rozdielneho pôvodu a biológie. Táto zmena by sa mala postupne odzrkadliť aj v liečebných postupoch. Možno povedať, že konvenčná cytostatiká liečba dosiahla plate-

au. Doublet platina/taxán je štandardom liečby > 15 rokov. Nezaznamenali sme žiadne nové lieky, ktoré by ovplyvnili liečebné výsledky a prognózu takej závažnej diagnózy. Ostáva priestor na nové lieky, ktoré by viedli k predĺženiu remisie a zabránili relapsu ochorenia, ktorý predstavuje inkurabilné ochorenie. Je teda logické, že sa hľadajú nové možnosti, ako zlepšiť celkové prežívanie. Skúšajú sa denzné režimy, intraperitoneálna aplikácia, ale je zrejme, že zmenu prinesie integrácia optimálnej chemoterapie a nových cielených liekov. Cieľom našej retrospektívnej analýzy bolo zhodnotiť účinnosť a toxicitu bevacizumabu integrovaného do I. línie liečby karcinómu vaječníkov vo Východoslovenskom onkologickom ústave v Košiciach v nadväznosti na publikované výsledky dvoch kľúčových randomizovaných štúdií.

Tabuľka. Charakteristika hodnoteného súboru

	diagnóza v roku				vek v čase diagnózy									
	2011	2012	2013	2014	20–24	25–29	35–39	40–44	45–49	50–54	55–59	60–64	65–69	70–74
počet	5	14	15	8	1	0	2	3	7	9	7	9	3	1

Pacienti a metódy

Do retrospektívnej analýzy boli zaradené pacientky s histologicky potvrdenou diagnózou epitelialného karcinómu vaječníkov. Pacientky boli liečené vo Východoslovenskom onkologickom ústave v Košiciach v období od 1. mája 2011 do 1. mája 2014. Aplikovali sme biologickú liečbu bevacizumabom v dávke 15 mg/kg v kombinácii so štandardnou prvolíniovou chemoterapiou 6–8 cyklov paklitaxel (175 mg/m²)/karboplatina (AUC 5–6). Len v jednom prípade sme nepokračovali v kombinovanej chemoterapii z dôvodu toxicity na paklitaxel. Podľa protokolu sme bevacizumab aplikovali 15 mesiacov. Liečbu sme skončili skôr v prípade progresie, toxicity, pri odmietnutí liečby pacientkou a v prípade duplicitnej malignity.

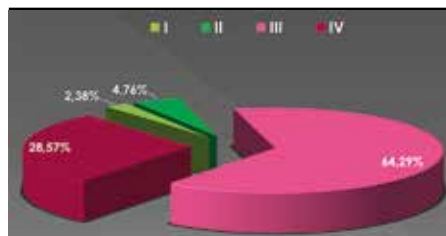
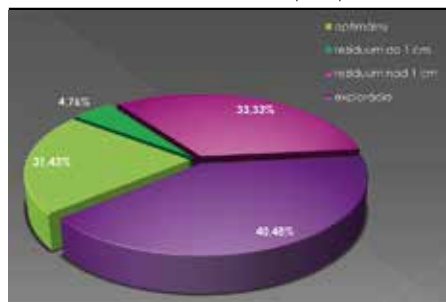
V našom súbore sme hodnotili vek, štádium ochorenia v čase diagnózy, histologický typ, primárny operačný výkon, čas do začatia I. línie liečby a dôvod ukončenia liečby. Nežiaduce účinky boli hodnotené podľa kritérií NCI CTCAE verzia 4.0. Klinická odpoveď bola hodnotená podľa RECIST 1.1 kritérií na podklade výsledkov počítačovej tomografie alebo nukleárnej magnetickej rezonancie. Na vyhodnotenie prežívania sme použili Kaplanovu-Meierovu analýzu. Prežívanie bez progresie sme hodnotili ako obdobie od začiatku 1. cyklu liečby do času progresie, eventuálne do času posledného kontaktu alebo zmeny chemoterapie na inú liečbu, eventuálne do smrti pacientky. Celkové prežívanie bolo hodnotené ako obdobie od 1. cyklu do času úmrtia pacientky alebo času posledného kontaktu s pacientkou. Medián celkového prežívania nebol dosiahnutý, a preto sme strednú dobu prežívania nahradili jeho odhadom, ktorý sa rovná najväčšej hodnote obdobia prežívania u cenzovaného pacienta.

Na štatistické hodnotenie bol použitý program SPSS IBM verzia 18.

Výsledky

Vo Východoslovenskom onkologickom ústave v Košiciach bolo pre epitelialný karcinóm vaječníkov od 1. mája 2011 do 1. mája 2014 liečených biologickou liečbou v kombinácii s chemoterapiou 42 pacientok (tabuľka).

Priemerný vek pacientok v nami hodnotenom súbore bol 54 rokov. Najmladšia pacientka mala 24 rokov a najstaršia 73 rokov (tabuľka).

Obrázok 1. Zastúpenie klinického štádia ochorenia v hodnotenom súbore**Obrázok 3.** Rozsah ochorenia po operácii

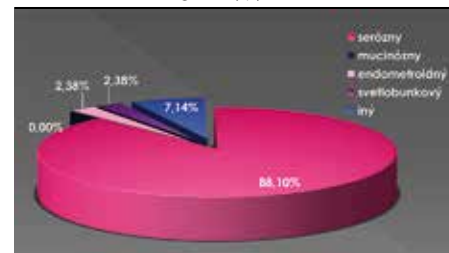
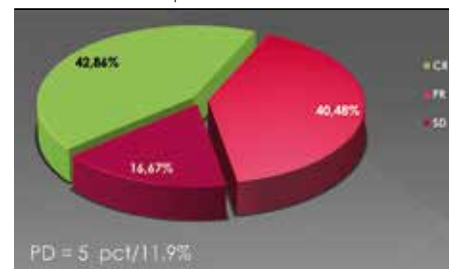
Štádium III, IV predstavovalo 92,9 % z celkového počtu pacientok. Do analýzy boli zaradené 2 pacientky s včasným štádiom ochorenia, ktoré boli odliečené v rámci klinickej štúdie prebiehajúcej na našom pracovisku (obrázok 1).

Histologicky išlo najčastejšie o serózný karcinóm (88 %), menej často endometroidný alebo svetlobunkový karcinóm (2,38 %). Mucinózný karcinóm sme v našom súbore nezaznamenali (obrázok 2).

Rozsah reziduálneho nádorového postihnutia je jedným z prognostických faktorov. Cieľom operácie je kompletný chirurgický staging a optimálna cytoredukcia, t. j. odstránenie akéhokoľvek viditeľného nádoru z dutiny brušnej, teda dosiahnuť optimálne (nulové) makroskopické reziduum nádoru. Práve z tohto dôvodu sa má operačný výkon vykonávať na špecializovanom onko-gynekologickom pracovisku. Percentuálne rozloženie v našom súbore poukazuje na pomerne nízke zastúpenie optimálnych chirurgických intervencií, čo je spôsobené rozsahom ochorenia v čase diagnózy a môže byť ovplyvnené malým počtom prípadov v našom súbore (obrázok 3).

Priemerný čas od operácie do začatia chemoterapie 4,5 týždňa (34 dní) je veľmi dobrý, pričom jedna pacientka začala liečbu do 2 týždňov a len jedna pacientka 2 mesiace po operácii.

Liečebná odpoveď sa dosiahla u 88 % pacientok, z toho 42,86 % kompletných remisií. Zaznamenali sme len 11,9 % progresii ochorenia. Celkovo tieto údaje potvrdili dobrý liečebný efekt (obrázok 4).

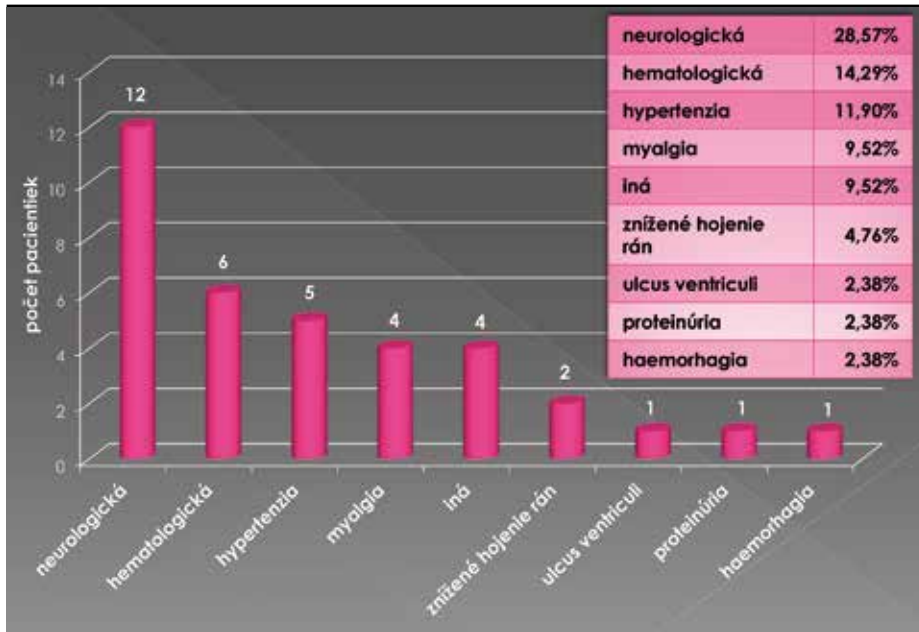
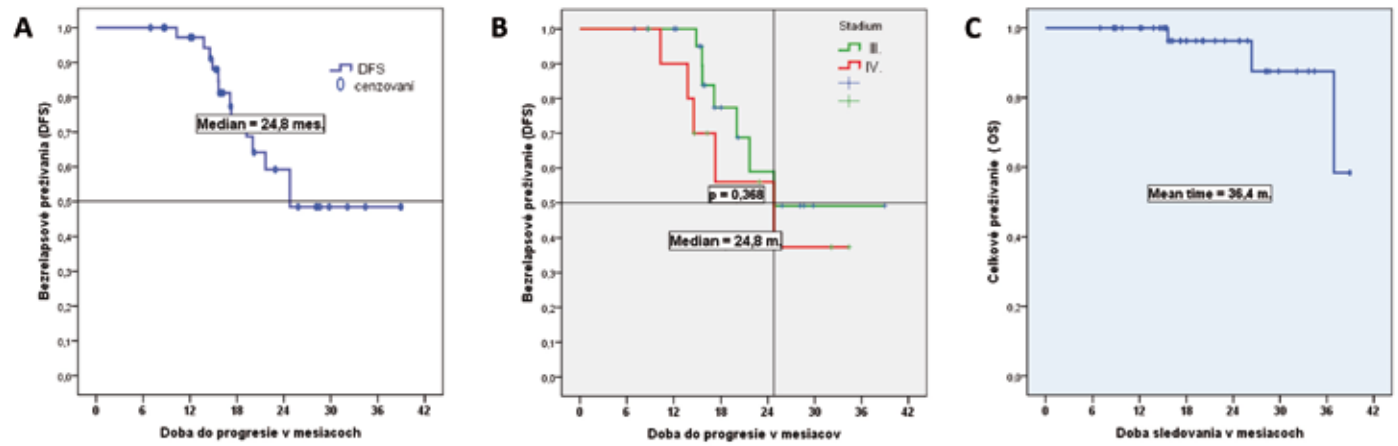
Obrázok 2. Histologické typy v hodnotenom súbore**Obrázok 4.** Hodnotenie pacientok s dosiahnutou liečebnou odpoveďou

Liečba bola vo všeobecnosti dobre tolerovaná. U 25 pacientok (59,52 %) sa vyskytlo 36 prípadov toxicity. V súvislosti s aplikovanou chemoterapiou sa najčastejšie vyskytovali neurologické nežiaduce účinky (NÚ) (12 prípadov), menej časté hematologické NÚ a myalgie. Pri hodnotení toxicity na podklade aplikovanej biologickej liečby sme nepozorovali výrazné odchýlky od literárnych údajov, hypertenzia sa vyskytla v 11,9 % (5 prípadov). Väčšina NÚ bola stupňa 1 (19 prípadov) a stupňa 2 (12 prípadov) a môžeme konštatovať dobrú toleranciu liečby a manažovateľnosť toxicity. Ojedinele sa vyskytli NÚ stupňa 3 (hematologická toxicita u troch pacientok a hypertenzia u jednej) alebo 4 (anafylaktická reakcia na podanie taxánu u jednej pacientky) (obrázky 5, 6). Terapiu ukončili v rámci nami hodnoteného obdobia 29 pacientok (19 podľa protokolu, 5 pre progresiu ochorenia, 2 pre toxicitu, 3 z iných príčin: odmietnutie liečby, duplicitná malignita).

Hodnotenie prežívania bez progresie (PFS) a celkového prežívania (OS) k 1. 2. 2015: medián PFS 24,8 mesiaca, medián OS nebol dosiahnutý, odhad jeho priemernej dĺžky bol 36,4 mesiaca (obrázok 7).

Diskusia

Hypotézu, že prežitie nádoru je závislé od jeho cievného zásobenia a rast nádoru je možný len po predchádzajúcej proliferácii jeho krvných kapilár, vyslovil už v roku 1971

Obrázok 5. Rozloženie toxicity**Obrázok 6.** Závažnosť toxicity**Obrázok 7.** Bezrelapové prežívanie (A) v celom súbore, (B) podľa štádií III versus IV a celkové prežívanie (C)

Folkman. Pomohol nám objasniť význam cirkulujúcich faktorov, ktoré sú zodpovedné za tento proces (2). Angiogenéza má významnú úlohu pri vzniku karcinómu vaječníkov. VEGF je dôležitý tak vo fyziológii, ako aj v patológii vaječníkov. Hladiny VEGF-A sa menia cyklicky s menštruačným cyklom a blokáda VEGF môže ovplyvniť ovuláciu. Karcinóm vaječníkov charakterizuje nerovnováha medzi pro- a antiangiogénnymi faktormi. Ide o posun v prospech aktivácie angiogenézy, zvýšenia nádorových angiogénnych faktorov (napríklad vaskulárny endoteliálny rastový faktor – VEGF, doštičkový rastový faktor – PDGF, fibroblastový rastový faktor – FGF, TNF-alfa, angiopoetín 1, 2, IL-6, IL-8) a zníženia antiangiogénnych faktorov (napríklad angiostatíny, endostatíny) (3). Zvýšená expresia VEGF súvisí s rastom ciev, malígnou progresiou a metastázami, vytvorením ascitu a včasnou recidívou ochorenia. Na zvieracích modeloch zablokovanie VEGF spomaľuje nádorový rast a tlmi tvorbu ascitu. Účinnosť bevacizumabu, ľudskej monoklonovej protilátky, ktorá inhibuje väzbu VEGF-A na jeho receptory, VEGFR1 a VEGFR2, sa preukázala v monoterapii iba pri karcinóme vaječníkov. V štúdiách fázy II u predliečených pacientok sa dosiahol pomer odpovedí 15,9% – 21%, 6-mesačné PFS od 28% do 40% a OS medzi 10,7 a 16,9 mesiaci (4, 5).

Dve kľúčové randomizované klinické štúdie fázy III – GOG 218 a ICON7 – potvrdili prínos bevacizumabu v prvej línii liečby karcinómu vaječníka (6, 7). Dosiahlo sa signifikantné predĺženie PFS (primárny cieľ) v porovnaní so štandardnou prvólíniovou chemoterapiou a zníženie rizika progresie ochorenia o 28%, respektíve 31%. GOG 218 potvrdila pozitívny trend na dlhší medián celkového prežívania o 3,2 mesiaca (43,8 versus 40,6, HR: 0,88, p = 0,0641). V štúdiu ICON7 viedlo pridanie bevacizumabu do kombinácie s prvólíniovou chemoterapiou k významne zlep-

šenému OS (36,6 verus 28,8 mesiaca) u vysoko-rizikovej podskupiny pacientok (FIGO štádium III so suboptimálnym operačným výkonom a FIGO štádium IV) (5). Podľa výsledkov týchto štúdií možno predpokladať prínos antiangiogénnej liečby skôr pri rozsiahlejších nádoroch než pri mikroskopickom reziduálnom ochorení po optimálnej operácii. Hlavné rozdiely medzi dvoma zahrnutými štúdiami boli v dávkovaní a dĺžke podávania bevacizumabu. GOG 218 bola trojramenná, placebom kontrolovaná štúdia, ICON7 mala dve ramená bez placeba a začlenené boli aj štádia I/II.

Epiteliálny karcinóm vaječníkov by si „zaslúžil“ byť diagnostikovaný vo včasnom štádiu, ale tento problém ostáva nevyriešený. V súčasnosti je snaha vyvinúť účinnú I. líniu liečby karcinómu vaječníkov, využiť nové dostupné lieky na udržanie remisie ochorenia a prekonanie rezistencie na liečbu. Tieto dve kľúčové štúdie vyvolali niekoľko otázok týkajúcich sa dávky, schémy a výberu pacientok. Najviac diskutovanou otázkou v súčasnosti je nie „či“, ale „kedy“ začleniť do liečby bevacizumab, keďže účinnosť lieku je potvrdená. Dôležité je, aby poskytol maximálny benefit. Chýbajú prediktívne faktory, ako aj poznatky, ktoré by objasnili rezistenciu proti blokáde VEGF. Má byť aplikovaný úvodne ako udržiavacia liečba alebo v prípade recidívy ochorenia? Podanie na začiatku liečby predlžuje prežívanie bez progresie, a tým redukuje počet pacientok s platina rezistentnou recidívou ochorenia (zlá

prognóza) a predlžuje voľný interval bez chemoterapie. Bevacizumab je pokrokom v liečbe tohto ochorenia, predstavuje jedno z kľúčových zlepšení v liečbe za posledných 15 rokov.

Záver

Bevacizumab bol schválený EMEA v decembri 2011 na liečbu karcinómu vaječníkov. Všetky doterajšie štúdie s bevacizumabom, tak v prvolíniovej liečbe, ako aj pri recidíve ochorenia, potvrdili známy bezpečnostný profil bevacizumabu. Naše klinické skúsenosti s touto liečbou sú pozitívne vzhľadom na dosiahnutú liečebnú odpoveď v 88,1 % a medián PFS 24,8 mesiaca. V čase nášho hodnotenia medián celkového prežívania nebol dosiahnutý. Liečba bola vo všeobecnosti dobre tolerovaná. K najčastejším nežiaducim udalostiam, aj v našom súbore, patrila hypertenzia, ktorá je však zvládnuteľná štandardnými postupmi a spravidla nevedie k ukončeniu liečby bevacizumabom. Nepotvrdili sa obavy z vysokého rizika gastrointestinálnej perforácie, ktoré naznačovali niektoré štúdie fázy II. V našom súbore sa nevyskytli tromboembolické príhody. Karcinóm vaječníkov je závažné ochorenie s minimálnou úvodnou prezentáciou špecifických príznakov, ktoré je práve preto diagnostikované až v pokročilom štádiu. Výsledky komplexnej liečby, operačná liečba a chemoterapia sú neuspokojivé. Je povzbudivé, že je k dispozícii ďalšia liečba, ktorá môže liečebné výsledky zlepšiť.

Literatúra

1. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013;49(6):1374–403. doi: 10.1016/j.ejca.2012.12.027.
2. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med*. 1971;285:1182–6.
3. Tomao F, Papa A, et al. Current status of bevacizumab in advance ovarian cancer. *Onco Targets an Therapy*. 2013;6:889–899.
4. Burger RA, Sill MW, Monk BJ, et al. Phase II trial of bevacizumab in persistent or recurrent epithelial ovarian cancer or primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2007;25:5165–5171.
5. Cannistra SA, Matulonis UA, Penson RT, et al. Phase II study of bevacizumab in patients with platinum-resistant ovarian cancer or peritoneal serous cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25:5180–5186.
6. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2011;365:2484–2496.
7. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2011;365:2473–2483.

MUDr. Hana Garanová

Východoslovenský onkologický ústav, a. s.
Rastislavova 43, 041 91 Košice
garanova@vou.sk
