

Bevacizumab v liečbe pacientok s karcinómom vaječníka v NOÚ

MUDr. Tomáš Minárik, PhD., MUDr. Jozef Šufliarsky, PhD., MUDr. Michaela Kubíčková, MUDr. Andrej Jurík, MUDr. Štefánia Lišková, MUDr. Tibor Lengyel, PhD., MUDr. Igor Slezák, PhD., MUDr. Bohumil Nižňanský, MUDr. Oliver Sádovský, CSc., MUDr. Milan Krkoška, MUDr. Lucia Kocová

Národný onkologický ústav, Bratislava

Cieľ štúdie: Zhodnotenie účinnosti a vedľajších účinkov bevacizumabu (BEV) v liečbe karcinómu vaječníka.

Súbor pacientov: 90 pacientok s karcinómom vaječníka, vajčíkovodu alebo primárnym peritoneálnym karcinómom (PPC) liečených v NOÚ bevacizumabom od januára 2011 do januára 2015.

Metódy: Retrospektívna analýza prežívania bez progresie (PFS) u pacientok liečených bevacizumabom v prvej línii liečby a pri relapse a hodnotenie nežiaducich účinkov.

Výsledky: 75 pacientok s karcinómom vaječníka, vajčíkovodu alebo PPC bolo liečených bevacizumabom v 1. línii. Spolu s CHT sa dosiahol medián PFS 18,9 mesiaca. Toxicita stupňa 3 bola zistená u 16 pacientok – artériová hypertenzia (12), proteinúria (3), jedna tromboembolická príhoda. 15 pacientok sa liečilo bevacizumabom pri relapse, z toho 13 pacientok pri platina senzitívnom relapse. Liečba bevacizumabom spolu s CHT pri platina senzitívnom relapse dosiahla medián PFS 19,8 mesiaca. Medián sledovania pacientok bol 8,7 mesiaca.

Záver: Bevacizumab v liečbe karcinómu vaječníka je veľmi dobre tolerovaný, len v málo prípadoch bol vysadený pre toxicitu. Výsledky efektivity biologickej liečby (bevacizumabu) karcinómu vaječníka v našich podmienkach sú porovnateľné s výsledkami medzinárodných štúdií, avšak porovnanie je limitované pre menší počet liečených pacientov a retrospektívny charakter analýzy.

Kľúčové slová: karcinóm vaječníka, bevacizumab, prežívanie bez progresie, nežiaduce účinky, retrospektívny.

Bevacizumab in the treatment of patients with ovarian carcinoma

Aim of the study: To evaluate the efficacy and toxicity of BEV in the treatment of ovarian carcinoma.

Patients: 90 patients with ovarian carcinoma treated with chemotherapy (CHT) and BEV from January 2011 to January 2015 in NOÚ.

Methods: Retrospective analysis of progression – free survival (PFS) and toxicity in patients treated with BEV in first line treatment and relapse.

Results: BEV with CHT were administered in first line treatment in 75 patients. Median PFS was 18,9 months (M). Toxicity grade 3 was recorded in 16 patients, hypertension (12), proteinuria (3), thrombosis (1).

15 patients with recurrent disease were treated with BEV, 13 of them with platinum-sensitive and two with platinum-resistant disease. Patients with platinum-sensitive disease reached median PFS 19,8 (M). Median follow up in all patients was 8,7 months.

Conclusion: Bevacizumab in the treatment of ovarian carcinoma is high tolerable, withdrawn for toxicity occurred just in a few cases. The results of efficacy of BEV are comparable with the results of large published randomized study, but the comparison is limited for the small number patients and retrospective study design.

Key words: ovarian cancer, bevacizumab, progression free survival, toxicity, retrospective.

Úvod

Karcinóm vaječníka je štvrtá najčastejšia príčina smrti na zhubný nádor u žien a najčastejšia príčina smrti na gynekologický nádor v rozvinutých krajinách. Celosvetovo bolo v roku 2012 evidovaných 238-tisíc nových prípadov a 125-tisíc úmrtí na toto ochorenie (1). V Slovenskej republike sa ročne diagnostikuje viac ako 500 prípadov karcinómu vaječníka s incidenciou 11,4/100-tisíc obyvateľov. Ročne zomrie na toto ochorenie viac ako 250 pacientok (2). Príčinou tejto zlej prognózy je vysoký podiel pokročilých štádií ochorenia v čase diagnózy, nízka efektivita dostupnej liečby. Za posledných 15 rokov štandardná prvolíniová liečba pokročilého ochorenia – chirurgický debulking spolu s chemoterapiou

paklitaxel/karboblatina, dosahuje vysoký počet remisií, avšak väčšina ochorení progreduje alebo relabuje. Liečba relapsu karcinómu vaječníka má paliatívny charakter. Inkorporácia tretieho cytostatika do kombinovanej chemoterapie alebo intraperitoneálna liečba nezmenila štandardnú liečbu pre malý vplyv na prežívanie alebo vysokú toxicitu (3, 4). Naopak, biologická liečba aj pre svoj diferentný mechanizmus účinku a profil toxicity má vysoký potenciál v kombinácii s cytostatikou liečbou na zlepšenie výsledkov. Vaskulárny endotelálny rastový faktor (VEGF) a angiogenéza sú dôležitými faktormi patogenezy karcinómu vaječníka. Najviac skúšaný antiangiogénny agens bevacizumab v klinických štúdiách fázy II a v randomizovaných štúdiách

v 1. línii liečby, respektíve v liečbe recidív, zlepšil prežívanie pacientok.

Cieľom tejto retrospektívnej štúdie je zhodnotiť účinnosť a nežiaduce účinky bevacizumabu u pacientok s karcinómom vaječníka liečených v NOÚ.

Súbor pacientov a metódy

Do štúdie sme zaradili pacientky s histologicky dokázaným karcinómom vaječníka, vajčíkovodu alebo primárnym peritoneálnym karcinómom liečených bevacizumabom od januára 2011 do januára 2015 v NOÚ (s dostupnou dokumentáciou).

Účinnosť bevacizumabu a jeho toxicitu sme hodnotili zvlášť v dvoch podsúboroch –

1. u pacientok liečených BEV v prvej línii liečby; 2. u pacientok liečených BEV pri relapse ochorenia. Retrospektívne sme hodnotili v týchto dvoch podsúboroch vek pacientok, štádium ochorenia, histologický podtyp a stupeň diferenciácie, rozsah chirurgickej liečby (primárnej a/alebo odloženej – IDS „interval debulking surgery“) podľa rozsahu reziduálnej choroby, typ podávanej chemoterapie, počet cyklov a dĺžku podávania bevacizumabu a interval od 1. cyklu chemoterapie do 1. podania bevacizumabu a príčiny predčasného ukončenia liečby bevacizumabom.

Nežiaduce účinky bevacizumabu sme hodnotili podľa kritérií NCI CTCAE verzia 4.0. Prežívanie bez progresie (PFS) sme hodnotili ako časový interval od 1. podania bevacizumabu do progresie ochorenia alebo úmrtia pacientky, alebo do času posledného dokumentovaného kontaktu s pacientkou. Zvlášť sme hodnotili PFS pri podsúboroch podľa optimálnosti chirurgického výkonu. Hodnotili sme medián PFS pomocou Kaplanovej-Meierovej metódy, porovnanie podsúborov log rank testom. V súbore pacientok s relapsom karcinómu vaječníka sme hodnotili PFS len u pacientok s platina senzitívnym relapsom.

Výsledky

Celkovo sme hodnotili účinnosť a nežiaduce účinky BEV u 90 pacientok s karcinómom vaječníka, vajíčkovodu alebo primárnym peritoneálnym karcinómom liečených v Národnom onkologickom ústave od januára 2011 do januára 2015. Bevacizumab v rámci prvej línie systémovej liečby sme podali 75 pacientkam, pri recidíve ochorenia 15 pacientkam.

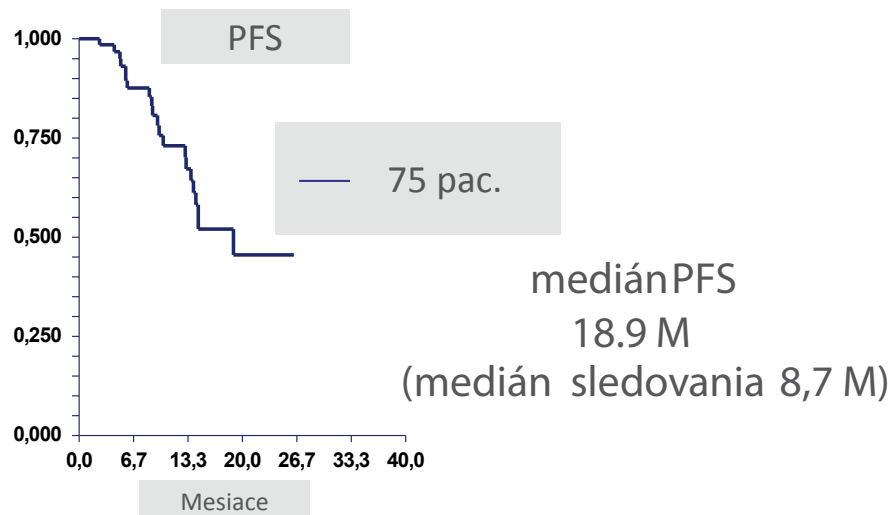
V podsúbore 75 pacientok liečených BEV v prvej línii bol priemerný vek pacientok v čase diagnózy 59,4 roku, väčšina pacientok mala seróznym karcinóm vaječníka (71), grade 3 (71 %) a pokročilé ochorenie – 61 pacientok v štádiu 3, 12 pacientok v štádiu 4, len 2 pacientky v štádiu 2c.

Primárnym chirurgickým výkonom a/alebo odloženou debulkizáciou (IDS) sa optimálne debulkizovalo (nulové makroskopické rezíduum) ochorenie u 34 pacientok (42 %) a suboptimálne u 41 pacientok (58 %). Odložený chirurgický výkon (IDS) sa vykonal u 20 pacientok, priemerne po 4. cykle chemoterapie. V prvej línii sme podali štandardnú kombinovanú chemoterapiu paklitaxel 175 mg/m² s karboplatinou AUC 5 v deň 1, len v dvoch prípadoch bola podaná karboplatina s cyklofosfamidom, raz sme podali karboplatinu v monoterapii.

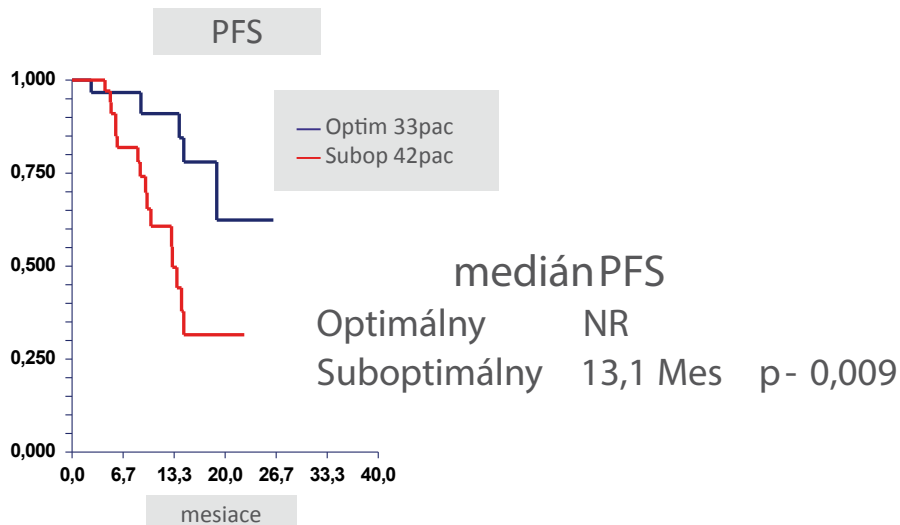
Tabuľka 1. Nežiaduce účinky bevacizumabu stupňa 2 a viac

Nežiaduce účinky	Stupeň 2	Stupeň 3	Stupeň 4
Artériová hypertenzia	3 pacienti	11 pacientov	–
Proteinúria	2 pacienti	3 pacienti	–
Trombóza	–	–	1 pacient

Graf 1. Bevacizumab v 1. línii liečby, prežívanie bez progresie v mesiacoch



Graf 2. Bevacizumab v 1. línii liečby, prežívanie bez progresie v mesiacoch, podľa rozsahu chirurgickej liečby Gr. 0 optimálny, Gr. 1 suboptimálny debulking



Bevacizumab sme podávali spolu od 2. cyklu CHT (ak bol dostupný) v 3-týždňových intervaloch v dávke 15 mg/kg, maximálne po obdobie 15 mesiacov alebo skôr pri progresii ochorenia, závažnej toxicite, odmietnutí pacientom alebo jeho úmrtí. V prípade indikovania IDS sme BEV podali až po odloženej chirurgickej výkone.

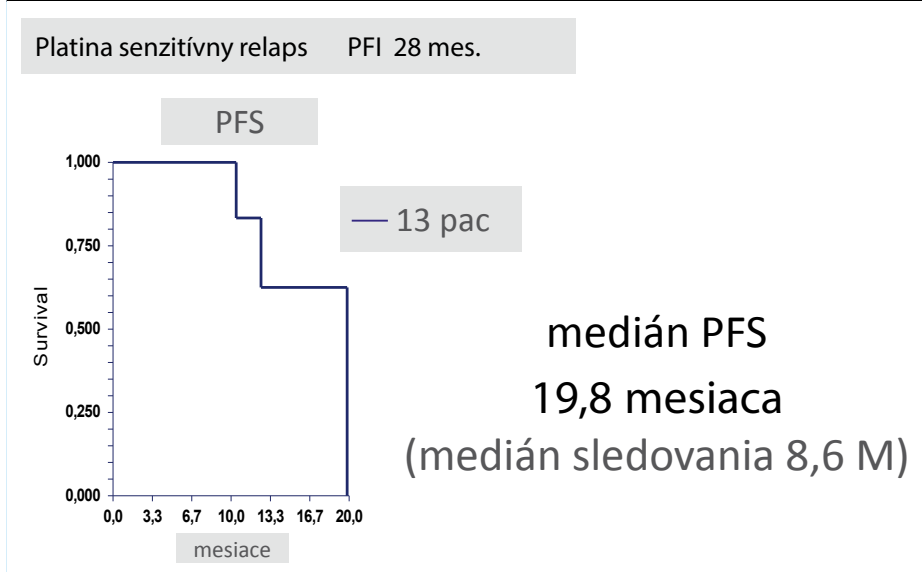
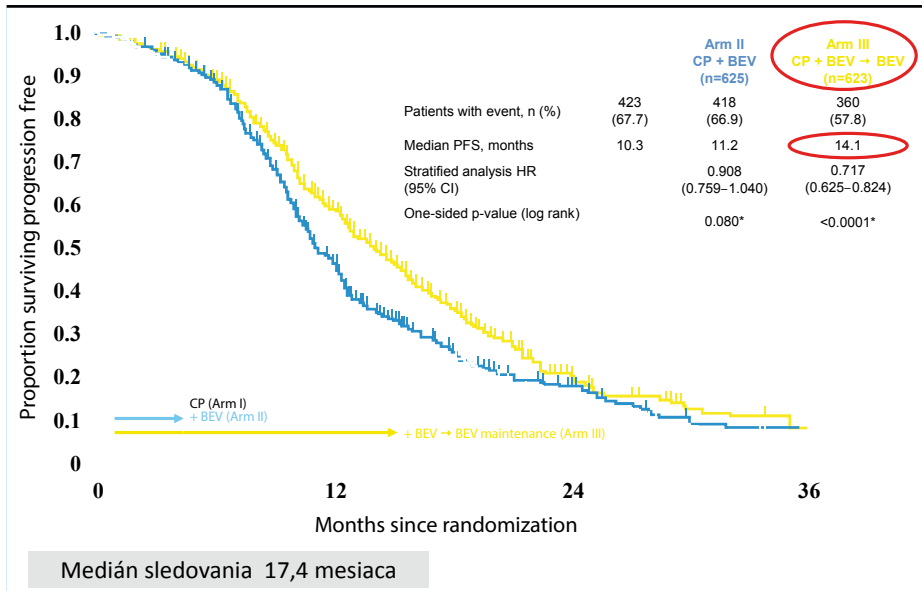
V hodnotenom súbore ukončilo liečbu BEV 38 pacientok. V 12 prípadoch sme podali BEV 15 mesiacov, u 26 pacientok sme liečbu predčasne ukončili. V 5 prípadoch pre závažnú toxicitu, v 12 prípadoch pre progresiu ochorenia a 4 pacientky liečbu BEV odmietli v jej priebehu. Priemerne

sme podali 13 cyklov BEV (2 – 26), priemerná dĺžka jeho podávania bola 9,7 mesiaca (1 – 18).

V čase analýzy u 37 pacientok nebola liečba BEV ukončená.

Nežiaduce účinky 2. – 3. stupňa viazané na liečbu BEV sme zaznamenali u 19 pacientok (tabuľka 1).

Artériová hypertenzia u 14 pacientok (2 pacientky stupeň 2, 12 pacientok stupeň 3), proteinúria sa vyvinula u 5 pacientok, z toho u 3 pacientok nefrotický syndróm (3. stupeň). U jednej pacientky sme zaznamenali tromboembolickú príhodu. Päť pacientok s hypertenziou malo aj epistaxu. V prípade rozvoja

Graf 3. Bevacizumab v liečbe platina senzitívneho relapsu, prežívanie bez progresie v mesiacoch**Graf 4.** Štúdia GOG-0218: Prežívanie bez progresie (PFS)

nefrotického syndrómu a tromboembolickej príhody bola liečba BEV ukončená. U pacientok s rozvojom artériovej hypertenzie sme liečbu BEV len prerušili do optimalizácie tlaku krvi antihypertenzívnou liečbou, liečba nebola predčasne ukončená.

Liečbou BEV spolu s chemoterapiou sme dosiahli medián PFS 18,9 mesiaca (graf 1).

U pacientok s optimálnou chirurgickou debulkizáciou nebol medián PFS dosiahnutý, u pacientok suboptimálne debulkovaných bol medián PFS 13,3 mesiaca (Log rank test $p=0,009$) (graf 2).

Relaps karcinómu vaječníka sme liečili bevacizumabom v kombinácii s chemoterapiou u 15 pacientok, z toho 13 pacientok pre platina senzitívny relaps, dve pacientky pre platina rezistentný relaps. Väčšina pacientok mala serózný karcinóm vaječníka v štádiu FIGO III (11/15).

U pacientok s platina senzitívnym relapsom bol priemerný interval bez platiny (PFI) 27,5 mesiaca.

Zo štyroch pacientok liečených chirurgicky sa v 3 prípadoch dosiahol optimálny debulking. Pacientky s platina senzitívnym relapsom sme liečili bevacizumabom v dávke 15 mg/kg à 3 T spolu s CHT v 2. línii, jedna pacientka sa liečila BEV pri relapse v rámci 3. línii. CHT v kombinácii gemcitabín s karboplatinou sme podali u 12 pacientok, paklitaxel s karboplatinou u jednej pacientky (štádium FIGO I).

Dve pacientky s platina rezistentným relapsom sa liečili BEV spolu s CHT (karboplatina monoterapia, karboplatina/CFA) v 5., respektíve v 7. línii liečby.

U všetkých pacientok s relapsom sme podávali bevacizumab do progresie ochorenia alebo do závažnej toxicity. Žiadna pacientka v priebehu liečby BEV nezomrela.

Liečba BEV sa ukončila u 8 pacientok, v čase analýzy súboru liečba pokračovala u 7 pacientok. V podsúbore s ukončenou liečbou sme podali priemerne 13,2 cyklu BEV (4 – 20), s priemernou dĺžkou liečby 9,2 mesiaca (3 – 15).

Len u 3 pacientok sme zaznamenali rozvoj artériovej hypertenzie, 2 pacientky stupeň 2, 1 pacientka stupeň 3. Pre toxicitu nebola liečba ukončená u žiadnej pacientky.

V skupine pacientok s platina senzitívnym relapsom sme dosiahli medián PFS 19,8 mesiaca (10,4 – 19,8) (graf 3).

Diskusia

Vaskulárny endoteliálny rastový faktor (VEGF) a angiogenéza všeobecne sú dôležitými faktormi patogenézy karcinómu vaječníka. Zvýšená expresia VEGF je spojená s tvorbou ascitu progresiou a metastázovaním ochorenia, celkovo so zlou prognózou ochorenia. Najviac skúšaný antiangiogénny agens bevacizumab je ľudská monoklonálna protilátka, ktorá inhibuje väzbu VEGF-A na jeho receptory VEGFR1 a VEGFR2. V klinických štúdiách fázy II preukázal svoju účinnosť v monoterapii rekurentného karcinómu vaječníka (5, 6). V prvej línii liečby v kombinácii s chemoterapiou bol skúšaný v dvoch veľkých randomizovaných štúdiách GOG 0218 (7) a ICON 7 (8). V štúdiu GOG 0218 bolo zaradených 1 248 pacientok s karcinómom vaječníka, vajíčkovodu alebo primárnym peritoneálnym karcinómom, s pokročilým ochorením a makroskopickým rezíduom po primárnej operácii v štádiu III, IV. Pacientky sa liečili štandardnou CHT paklitaxel 175 mg/m² s karboplatinou AUC 6 D.1 6 x – s bevacizumabom 15 mg/kg à 3 T od 2. cyklu CHT po obdobie 15 mesiacov (aj udržiavacia liečba BEV) alebo s BEV len počas podávania CHT alebo s placebom po obdobie 15 mesiacov. Bevacizumabom podávaným aj po skončení chemoterapie sa dosiahol signifikantné zlepšenie prežívania bez progresie (mPFS) 14,1 mesiaca v porovnaní s CHT bez BEV 10,3 mesiaca ($p < 0,001$) (graf 4).

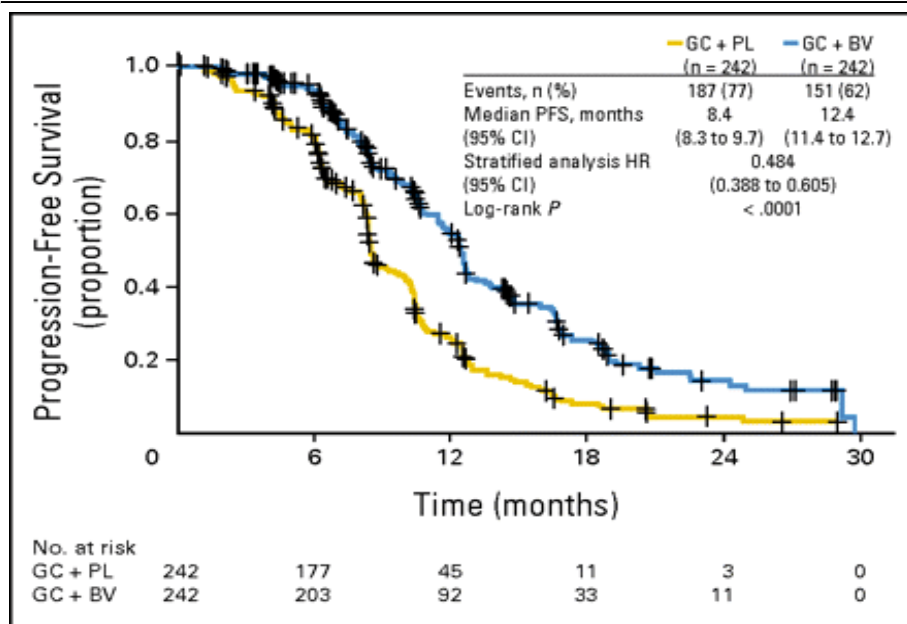
Medián celkového prežívania nebol rozdielny (39,3 verus 39,7 mesiaca). V štúdiu ICON 7 sa zaradilo 1 528 pacientok s karcinómom vaječníka aj v štádiu I, II (9 %). Väčšina ochorení z celého súboru bolo optimálne debulkovaných (74 %; žiadne rezíduum alebo < 1 cm). Pacientky sa liečili CHT v kombinácii paklitaxel 175 mg/m² a karboplatina AUC 5 – 6 D.1/3T 6 x spolu s BEV v dávke 7,5 mg/kg/3 T po obdobie 10 mesiacov alebo identickou CHT spolu s placebom 10 mesiacov. Bevacizumab opäť dosiahol signifikantné zlepšenie mPFS (19,3 verus 17,3 mesiaca;

$p < 0,002$). Analýzou podskupiny pacientok s vysokým rizikom recidívy (makroskopické rezíduum) bol tento rozdiel v prežívaní ešte výraznejší (15,9 mesiaca verzus 10,5 mesiaca; $p < 0,001$). V poslednej exploratívnej analýze ICON 7 však bolo zistené celkové zlepšenie PFS bez ohľadu na veľkosť rezídua po chirurgickej liečbe u všetkých pacientok v štádiu IIIB – IV (9). Celkové prežívanie pacientok opätovne nebolo signifikantne zlepšené. Na základe týchto výsledkov je bevacizumab indikovaný ako súčasť štandardnej prvolíniovej liečby u pacientok s pokročilým karcinómom vaječníka v štádiu IIIB – IV. V našej štúdií sa 75 pacientok, väčšinou po suboptimálnej chirurgickej debulkizácii, liečilo bevacizumabom v prvej línii liečby. Medián prežívania bez progresie bol 18,9 mesiaca a podľa rozsahu rezídua po operačnej liečbe: suboptimálne debulkovaní 13,1 mesiaca verzus optimálne NR ($p = 0,009$). Porovnanie našich výsledkov s výsledkami uvedených štúdií je, samozrejme, vysokolimitované vzhľadom na malý súbor pacientok a predovšetkým retrospektívny charakter štúdie. Mnoho pacientok v našom súbore podstúpilo odložený chirurgický výkon (IDS). U týchto pacientok BEV bol prvýkrát podaný až po IDS. Aj preto bol BEV aplikovaný prvýkrát v priemere až počas 5. cyklu CHT. V štúdií GEICO 1205/NOVA štúdií však podanie BEV nemalo vplyv na počet kompletných makroskopických odpovedí v čase IDS (10).

Bevacizumab v liečbe recidív karcinómu vaječníka sa testoval v dvoch veľkých randomizovaných štúdiách. V štúdií OCEANS (11) sa 338 pacientok s platina senzitívnym relapsom liečilo chemoterapiou v kombinácii gemcitabín 1 000 mg/m² D 1,8 s karboplatinou AUC 4 d.1, 6 x/3 T spolu s bevacizumabom v dávke 15 mg/kg alebo s placebom až do progresie alebo neakceptovateľnej toxicity. BEV predĺžil mPFS z 8,4 na 12,4 mesiaca ($p = 0,0001$) (graf 5).

361 pacientok s platina rezistentným relapsom sa liečilo BEV v randomizovanej štúdií AURELIA (12). Pacientky sa liečili alebo chemoterapiou v monoterapii (topotekan, paklitaxel alebo lipozomálny doxorubicín), alebo identickou chemoterapiou spolu s BEV v dávke 15 mg/kg v 3 T intervaloch do progresie alebo neakceptovateľnej toxicity. Opätovne BEV signifikantne predĺžil mPFS z 3,4 mesiaca na 6,7 mesiaca. V oboch štúdiách celkové prežívanie nebolo signifikantne zlepšené. Zlepšenie prežívania bez progresie pacientok s relapsom karcinómu vaječníka v týchto dvoch štúdiách viedlo k schváleniu podávania BEV so štandardnou CHT aj v tejto indikácii – 1. línii liečby relapsu.

Graf 5. Štúdia OCEANS: Prežívanie bez progresie (PFS)



PFI < 12 mesiacov: 41,3 % pac.

Tabuľka 2. GOG 2012 toxicita

Event	Bevacizumab Initiation (N = 607)	Bevacizumab Throughout (N = 608)	Control (N = 601)
		number of patients (percent)	
Gastrointestinal events (grade ≥2)†	17 (2.8)	16 (2.6)	7 (1.2)
Hypertension (grade ≥2)‡	100 (16.5)§	139 (22.9)§	43 (7.2)
Proteinuria (grade ≥3)	4 (0.7)	10 (1.6)	4 (0.7)
Pain (grade ≥2)	252 (41.5)	286 (47.0)	250 (41.6)
Neutropenia (grade ≥4)	384 (63.3)	385 (63.3)	347 (57.7)
Febrile neutropenia	30 (4.9)	26 (4.3)	21 (3.5)
Venous thromboembolism	32 (5.3)	41 (6.7)	35 (5.8)
Arterial thromboembolism	4 (0.7)	4 (0.7)	5 (0.8)
Wound disruption	22 (3.6)	18 (3.0)	17 (2.8)
CNS bleeding	0	2 (0.3)	0
Non-CNS bleeding (grade ≥3)	8 (1.3)	13 (2.1)	5 (0.8)
Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome	1 (0.2)	1 (0.2)	0

* Adverse events were those with onset between cycle 2 and 30 days after the date of the last treatment. CNS denotes central nervous system.

† Gastrointestinal events of grade 2 or greater were gastrointestinal-wall disruption: perforation, fistula, necrosis, or anastomotic leak.

‡ Hypertension of grade 2 or greater consisted of recurrent or continuous hypertension for a period of more than 24 hours or symptomatic increase in blood pressure by more than 20 mm Hg (diastolic) or to over 150/100 mm Hg if the blood pressure was previously within the normal range.

§ $P < 0.05$ for the comparison with the control group.

V našej štúdií sa liečilo BEV 15 pacientok s platina senzitívnym ochorením. Takmer všetky pacientky sa liečili v 2. línii kombinovanou CHT gemcitabín s karboplatinou. Interval od podania poslednej platiny (PFI) bol až 28 mesiacov. Medián prežívania bez progresie v tejto skupine bol 19,8 mesiaca. Tento pomerne vysoký údaj dávame do súvisu s malým počtom liečených pacientok a s ich dobrou prognózou pre vysoký PFI. Len dve pacientky s platina rezistentným ochorením sa liečilo BEV v rámci tejto štúdie, v 5. a 7. línii systémovej liečby, bez zaznamenaných výraznejšej toxicity.

Nežiaduce účinky BEV (tabuľka 1) len u 4 pacientok viedli k jeho ukončeniu. U troch pacien-

tok sa rozvinul nefrotický syndróm a u jednej pacientky embólia do pľúcnej artérie. Liečba bevacizumabom sa krátkodobo prerušila u pacientok s objavením sa cievnej hypertenzie. Aj u vysokoprediečených pacientok sa nezaznamenala významná toxicita BEV. Na porovnanie, nežiaduce účinky BEV v randomizovanej štúdií GOG 0218 sú uvedené v tabuľke 2.

Napriek zlepšeniu prežívania bez progresie pridaním bevacizumabu k štandardnej systémovej liečbe u väčšiny pacientok s pokročilým karcinómom vaječníka ochorenie relabuje alebo progreduje.

Perspektívnou cestou na zlepšenie účinnosti v súčasnosti dostupnej biologickej liečby toh-

to ochorenia môže byť predĺženie udržiavacej liečby BEV v 1. línii (13), použitie iných antian-giogenetických liekov (14, 15), liekov s iným me- chanizmom účinku (16, 17) alebo ich vzájomná kombinácia (18).

Záver

Bevacizumab v liečbe karcinómu vaječníka je v súčasnosti súčasťou štandardnej liečby kar- cinómu vaječníka v stanovených indikáciách. BEV podávaný našim pacientkam je veľmi dobre tolerovaný, len v málo prípadoch bol vysadený pre toxicitu. Výsledky jeho efektivity sú porov- nateľné s výsledkami medzinárodných štúdií, avšak porovnanie je vysokolimitované pre menší počet liečených pacientov a predovšetkým pre retrospektívny charakter tejto analýzy.

Literatúra

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: sources, methods and major patterns in Globocan 2012. *J Cancer*. 2015;136(5):E359–386.
2. Safaei-Diba Ch, Pleško I, Fridtová V, et al. *Incidencia zhubných nádorov v Slovenskej Republike 2005*. Bratislava: NCZI; 2009: 173.
3. Hoskins P, Vergote I, Cervantes A, et al. Advanced ovarian cancer: phase III randomized study of sequential cisplatin-topotecan and carboplatin-paclitaxel vs. carboplatin- paclitaxel. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102:1547–56.
4. Markman M, Bundy BN, Alberts DS, et al. Phase III trial of standard-dose intravenous cisplatin plus paclitaxel versus moderately high-dose carboplatin followed by intravenous paclitaxel and intraperitoneal cisplatin in small-volume stage III ovarian carcinoma: an intergroup study of the Gynecologic Oncology Group, Southwestern Oncology Group, and Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2001;19:1001–7.
5. 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.
6. 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.
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.
8. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2011;365:2484–249.
9. González-Martín A, Oza AM, Embleton AC, et al. Exploratory outcome analyses according to stage and residual disease in the ICON7 trial of front-line carboplatin/paclitaxel (CP) ± bevacizumab (BEV) for ovarian cancer (OC). *J Clin Oncol*. 2015;33(Suppl):Abstract 5548.
10. Garcia Y, De Juan A, Mendiola C, et al. Phase II randomized trial of neoadjuvant (NA) chemotherapy (CT) with or without bevacizumab (Bev) in advanced epithelial ovarian cancer (EOC) (GEICO 1205/NOVA TRIAL). *J Clin Oncol*. 2015;33(suppl); abstr 5531).
11. Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, et al. 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;30:2039–45.
12. Pujade-Lorraine E, Hilpert F, Weber B, et al. Bevacizumab Combined With Chemotherapy for Platinum-Resistant Recurrent Ovarian Cancer: The AURELIA Open-Label Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2014;32:1302–08.
13. Monk BJ, Pujade-Lauraine E, Burger RA. Integrating bevacizumab into the management of epithelial ovarian cancer: the controversy of front-line versus recurrent disease. *Annals of Oncology*. 2013;24(suppl 10):x53–x58.
14. Monk BJ, Poveda A, Vergote I, et al. Anti-angiopoietin therapy with trebananib for recurrent ovarian cancer (TRINOVA-1): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(8):799–808.
15. Pignata S, Lorusso D, Scamia G, et al. Pazopanib plus weekly paclitaxel versus weekly paclitaxel alone for platinum-resistant or platinum-refractory advanced ovarian cancer (MITO 11): a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(5):561–568.
16. Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2014 Jul;15(8):852–61.
17. Hamanishi J, Mandai M, Ikeda T, et al. Safety and antitumor activity of anti-PD-1 antibody, nivolumab, in patients with platinum-resistant ovarian cancer. *J Clin Oncol*. doi:10.1200/JCO.2015.62.3397. [Publikované online September 8, 2015].
18. Liu JF, Barry WT, Birrer M, et al. Combination cediranib and olaparib versus olaparib alone for women with recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2014;15(11):1207–1214.

MUDr. Tomáš Minárik, PhD.

Národný onkologický ústav
Klenová 1, 833 10 Bratislava
tomas.minarik@nou.sk