

# Tapasztalataink az epithelialis petefészekrák front-line bevacizumab kezelésével

**Dr. Pajkos Gábor**

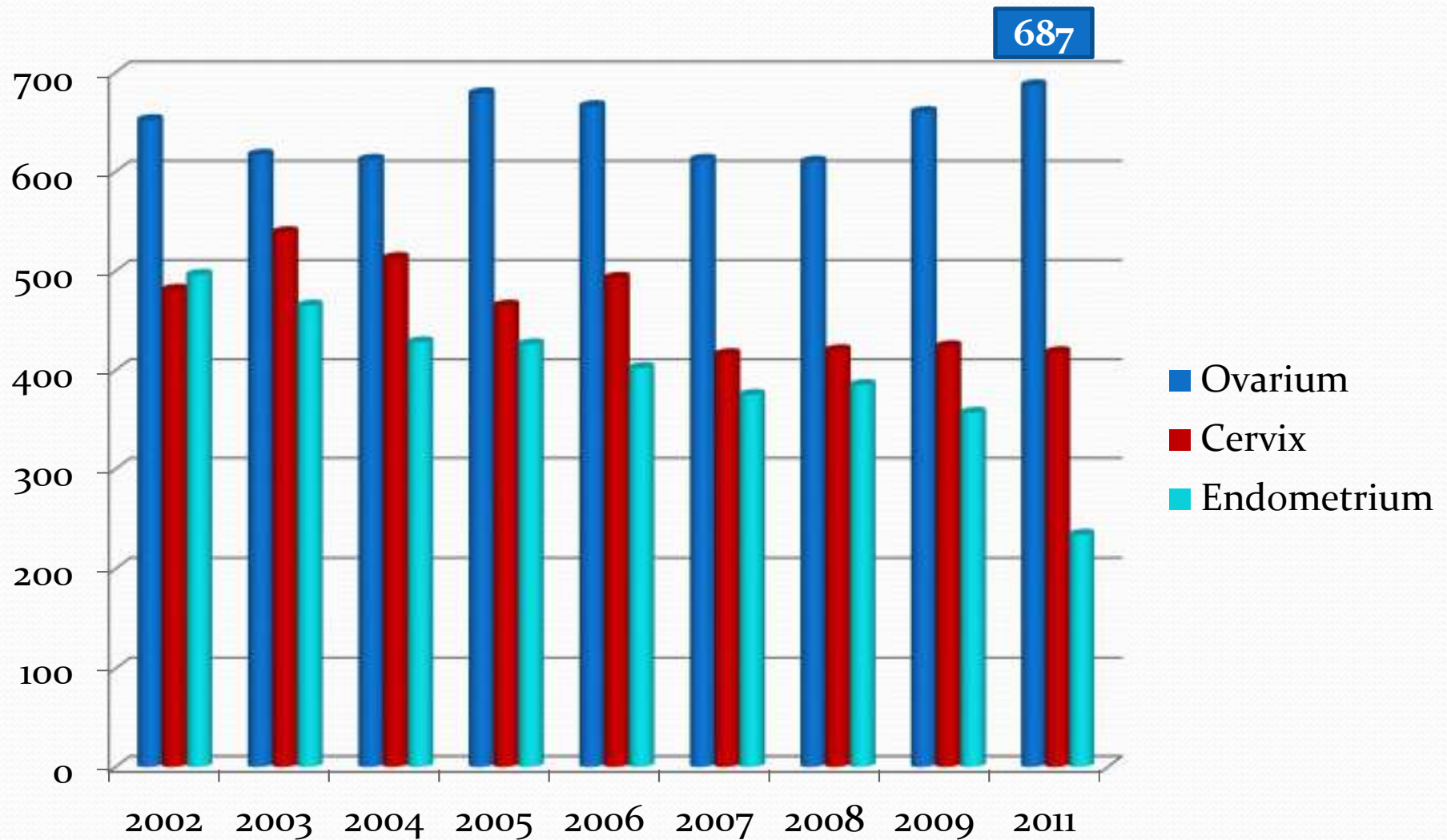
*Kecskeméti Onkoradiológiai Központ*

Magyar Szenológiai Társaság Tudományos Fóruma

Roche szimpózium

Kecskemét, 2014. május 23-24.

# A nőgyógyászati daganatok halálózása hazánkban 2002-2011



- A petefészekrák a nőgyógyászati daganatos halálozás leggyakoribb oka, az ötödik a női nem daganatos halálozásában (USA).
- Az előrehaladott vagy metasztatikus stádiumban felfedezett daganatos betegek ötéves túlélési aránya a terápiás lehetőségek javulása ellenére is szerény.
- Az esetek kb. 40%-a kurábilis.
- Átlagos életkor 63 év.
- 70% előrehaladott stádiumban.
- Az epithelialis petefészekrák invazivitasában a vascularis endotelialis növekedési faktor receptor (VEGF) kitüntetett szerepet játszik, annak gátlása ígéretes terápiás célpont.

- Griffiths CT. Surgical **resection of tumor bulk** in the primary treatment of ovarian carcinoma *Natl Cancer Inst Monogr* 1975; 42:101. – L-PAM (**melphalan**)
- Conte PF, Bruzzone M, Hiara S et al. A randomized trial comparing cisplatin plus cyclophosphamide versus cisplatin, doxorubicine and cyclophosphamide in advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1986; 4:965. **CTX+CDDP vs CAP**
- McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF et al. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996; 334:1 **CTX+CDDP vs CDDP+TAX**
- DuBois A, Lueck HJ, Meier W et al. Cisplatin/paclitaxel vs carboplatin/paclitaxel in ovarian cancer: update of an AGO study group trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; 18:356a(abst 1374) **CDDP+TAX vs CBP+TAX**

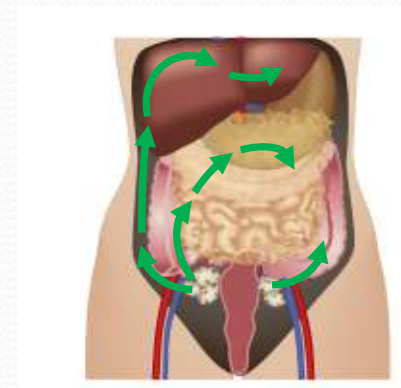
# Petefészekrákban igen kifejezett a VEGF expresszió



A sejtnövekedés jellege benignusról magnusra változik<sup>1</sup>



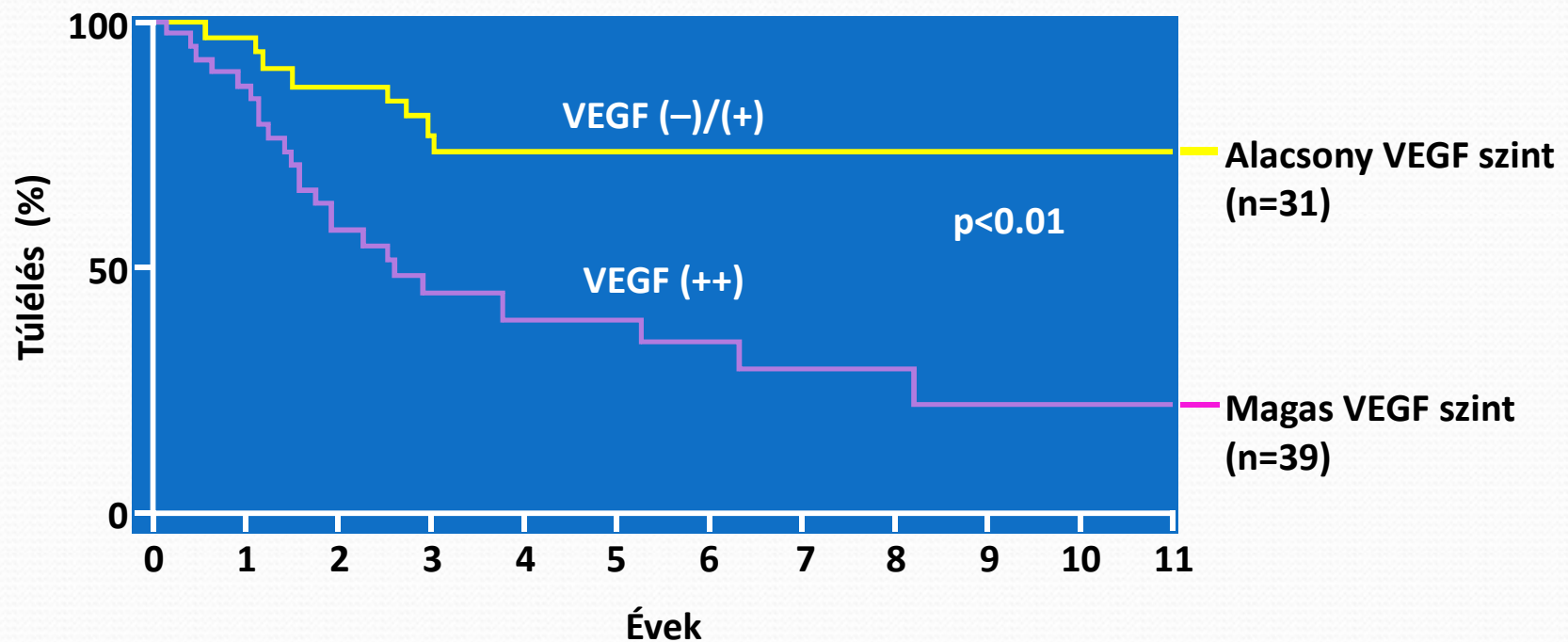
A hashártya ereinek megnövekedett permeabilitása miatt ascites gyűlik fel<sup>1-5</sup>



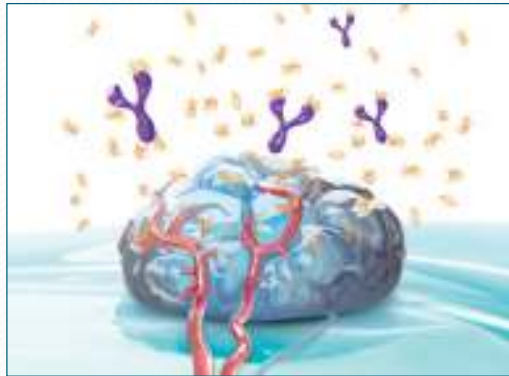
A petefészekrákra jellemző áttétek képződnek a peritoneumon<sup>3</sup>

1. Schumacher et al. Cancer Res 2007
2. Ramakrishnan et al. Angiogenesis 2005; 3. Zhang et al. Am J Pathol 2002
4. Trinh, et al. Br J Cancer 2009; 5. Belotti, et al. Cancer Res 2003

## A VEGF expresszióhoz rossz túlélés társul, ami szükségessé teszi a VEGF gátlás bevezetését

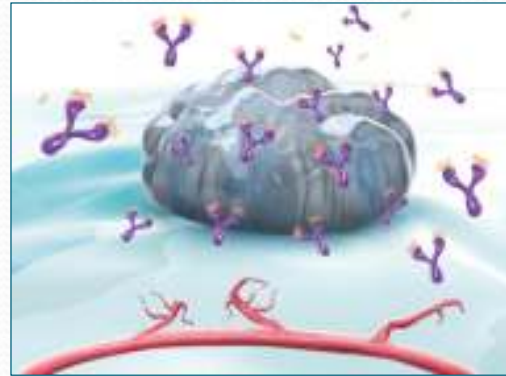


# A bevacizumab többirányú hatásmechanizmusa játszik szerepet a terápiás hatékonyságban



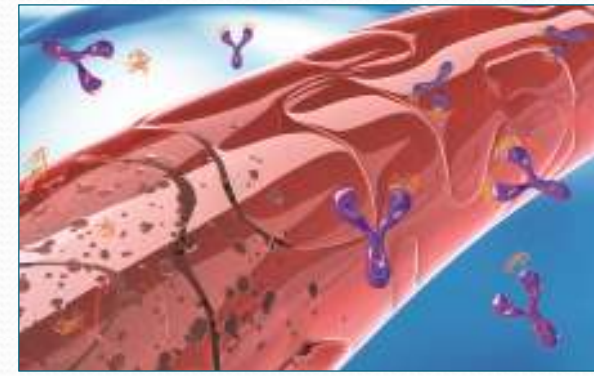
## Regresszió

A fennálló tumoros erekben<sup>1-3</sup>



## Gátlás

Az új erek növekedésében<sup>1-3,8</sup>



## Anti-permeabilitás

A túlélő érhalózatban<sup>11-13</sup>



A válaszadási arány konzisztensen növekszik<sup>4-7</sup>  
A daganat ellenőrzése folyamatosan tart<sup>8-10</sup>  
Az ascites és a folyadékgyülemek csökkennek<sup>2,3,11,14-20</sup>

1. Baluk, et al. Curr Opin Genet Dev 2005; 2. Willett, et al. Nat Med 2004; 3. O'Connor, et al. Clin Cancer Res 2009; 4. Hurwitz, et al. NEJM 2004; 5. Sandler, et al. NEJM 2006; 6. Escudier, et al. Lancet 2007; 7. Miller, et al. NEJM 2007; 8. Mabuchi, et al. Clin Cancer Res 2008; 9. Wild, et al. Int J Cancer 2004; 10. Gerber, Ferrara. Cancer Res 2005; 11. Prager, et al. Mol Oncol 2010; 12. Yanagisawa, et al. Anti-Cancer Drugs 2010; 13. Dickson, et al. Clin Cancer Res 2007; 14. Hu, et al. Am J Pathol 2002; 15. Ribeiro, et al. Respirology 2009; 16. Watanabe, et al. Hum Gene Ther 2009; 17. Mesiano, et al. Am J Pathol 1998; 18. Bellati, et al. Invest New Drugs 2010; 19. Huynh, et al. J Hepatol 2008; 20. Ninomiya, et al. J Surg Res 2009

# GOG-0218: randomizált, kettős vak fázis III vizsgálat

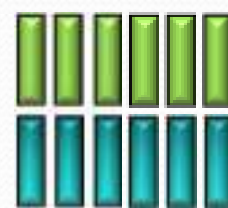
Front-line kezelés, epitheliális OV, PP vagy FT rákban

- St. III optimális
- St III szuboptimális
- St. IV

N=1873

R  
A  
N  
D  
O  
M  
I  
Z  
Á  
C  
I  
Ó

1:1:1



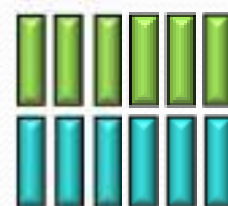
Carboplatin (C) AUC6

Paclitaxel (P) 175mg/m<sup>2</sup>

Placebo q3w

Arm

I



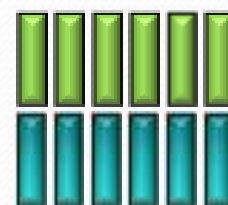
Carboplatin (C) AUC6

Paclitaxel (P) 175mg/m<sup>2</sup>

Bev 15mg/kg

Placebo q3w

II



Carboplatin (C) AUC6

Paclitaxel (P) 175mg/m<sup>2</sup>

Bevacizumab 15mg/kg q3w

III

## A stratifikáció változói:

- GOG performance státusz
- stádium/debulking státusz

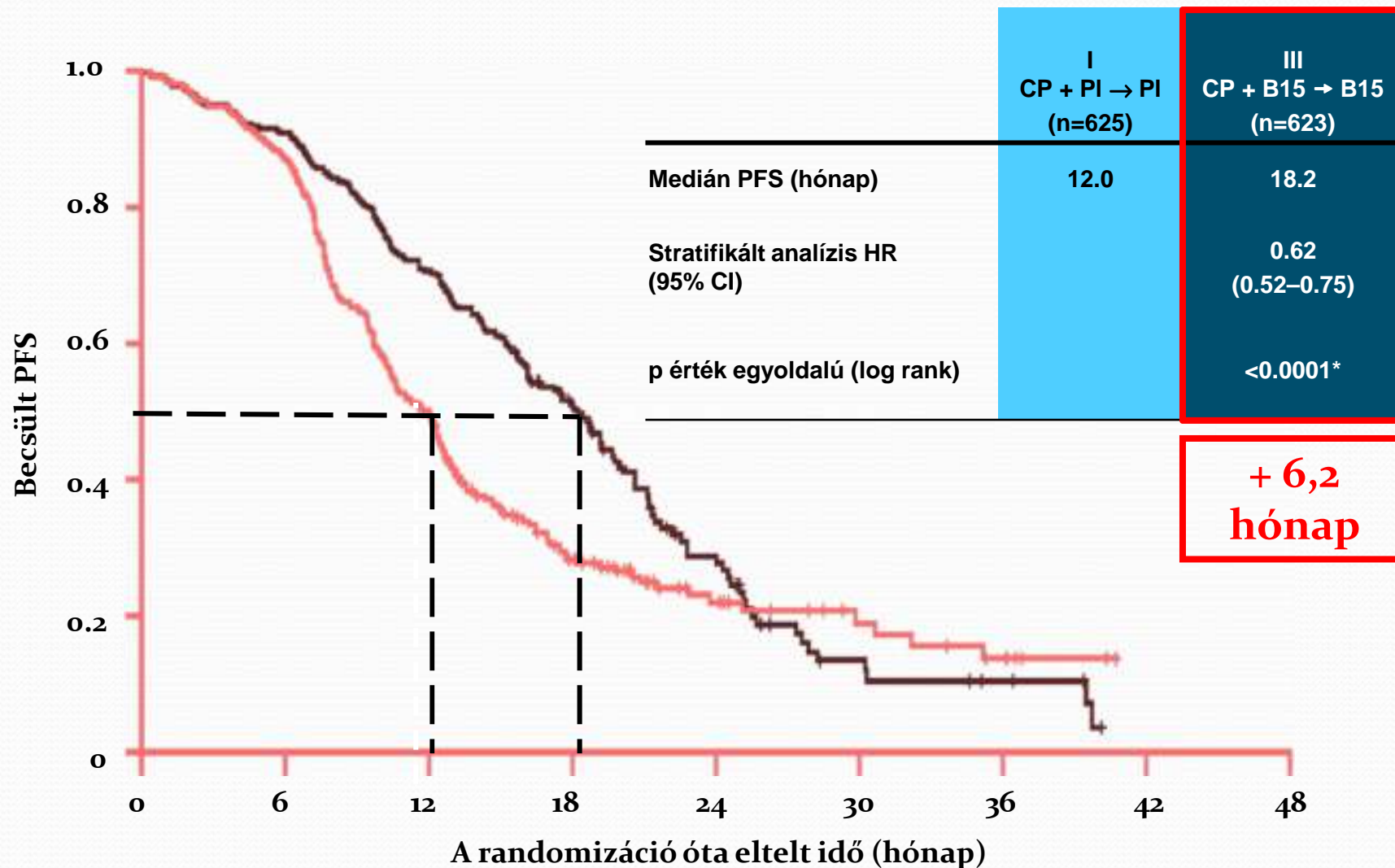
Kemoterápia  
(6 ciklus)

Fenntartó  
(16 ciklus)

15 hónap



# GOG-0218: folyamatos bevacizumab adással a KT-hoz képest jelentős a PFS javulás a cenzorált CA-125 és NPT eseteiben



# GOG-0218: végső OS érték

## 43,8 hó vs. 40,6 hó (3,2 hónap OS előny)

Végpont		I. kar (n=625)	II. kar (n=625)	III. kar (n=623)
<b>Progresszió-mentes túlélés<sup>1</sup></b>	Medián PFS (hónapok)	<b>10.6</b>	11.6	14.7
	Relatív hazárd (95% CI) <sup>2</sup>		0.89 (0.78–1.02)	<b>0.70 (0.61–0.81)</b>
	p-érték <sup>3,4</sup>		0.0437	<b>&lt;0.0001</b>
		<b>I. kar (n=396)</b>	<b>II. kar (n=393)</b>	<b>III. Kar (n=403)</b>
<b>Objektív válaszarány<sup>5</sup></b>	Objektív választ mutató betegek %-ka	<b>63.4</b>	66.2	66.0
	p-érték		0.2341	<b>0.2041</b>
		<b>I. kar (n=625)</b>	<b>II. kar (n=625)</b>	<b>III. Kar (n=623)</b>
<b>Teljes túlélés<sup>6</sup></b>	Medián (hónapok)	<b>40.6</b>	38.8	43.8
	Relatív hazárd (95% CI)		1.07 (0.91–1.25)	<b>0.88 (0.75–1.04)</b>
	p-érték		0.2197	<b>0.0641</b>

<sup>1</sup> GOG protokoll által meghatározott, vizsgáló által értékelt PFS (a CA-125 által meghatározott progresszió, ill. a progresszió előtt végzett nem protokoll szerinti kezeléseket nem cenzorálták) 2010. február 25-i adatzárással.

<sup>2</sup> Kontroll-karhoz viszonyítva; stratifikált relatív hazárd.

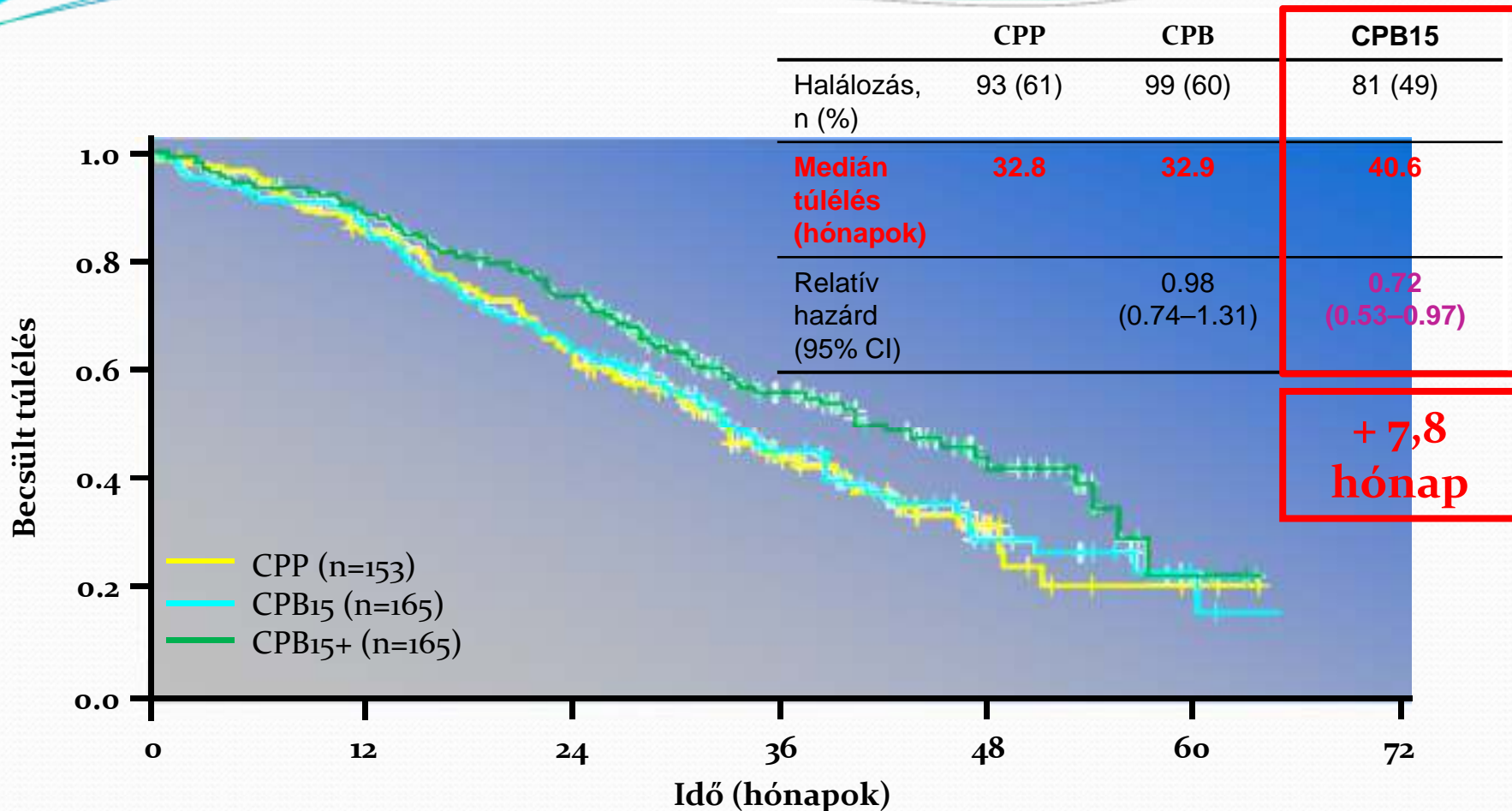
<sup>3</sup> Egyoldalas lograng p-érték.

<sup>4</sup> p-érték határ 0,016

<sup>5</sup> A vizsgálat megkezdésekor lemérhető nagyságú betegséggel bíró betegek

<sup>6</sup> A végső teljes túlélés elemzését akkor végezték, amikor a betegek 46,9%-a elhalálozott.

# OS előny a IV-es stádiumú betegekben : 7,8 hónap



CPP	153	144	129	113	95	72	42	28	15	5	3	0	0
CPB	165	149	142	117	104	73	44	30	15	10	3	1	0
CPB15	165	154	144	130	117	83	57	37	21	10	3	0	0

## A platina-mentes időszak (PFI) jelentős javulása a CPB15+ csoportban

	CP + placebo → placebo (n=625)	CP + Avastin → placebo (n=625)	CP + Avastin → Avastin (n=623)
<b>GOG elemzés</b>			
Median PFI, months	6.3	7.5	10.0
Stratified HR (95% CI)*		0.85 (0.73–0.98)	0.71 (0.61–0.82)
<b>Cenzorált elemzés<sup>‡</sup></b>			
Medián PFI, hónapok	7.6	8.8	14.3
Stratifikált HR (95% CI)*		0.81 (0.69–0.97)	<b>0.61 (0.51–0.74)</b>

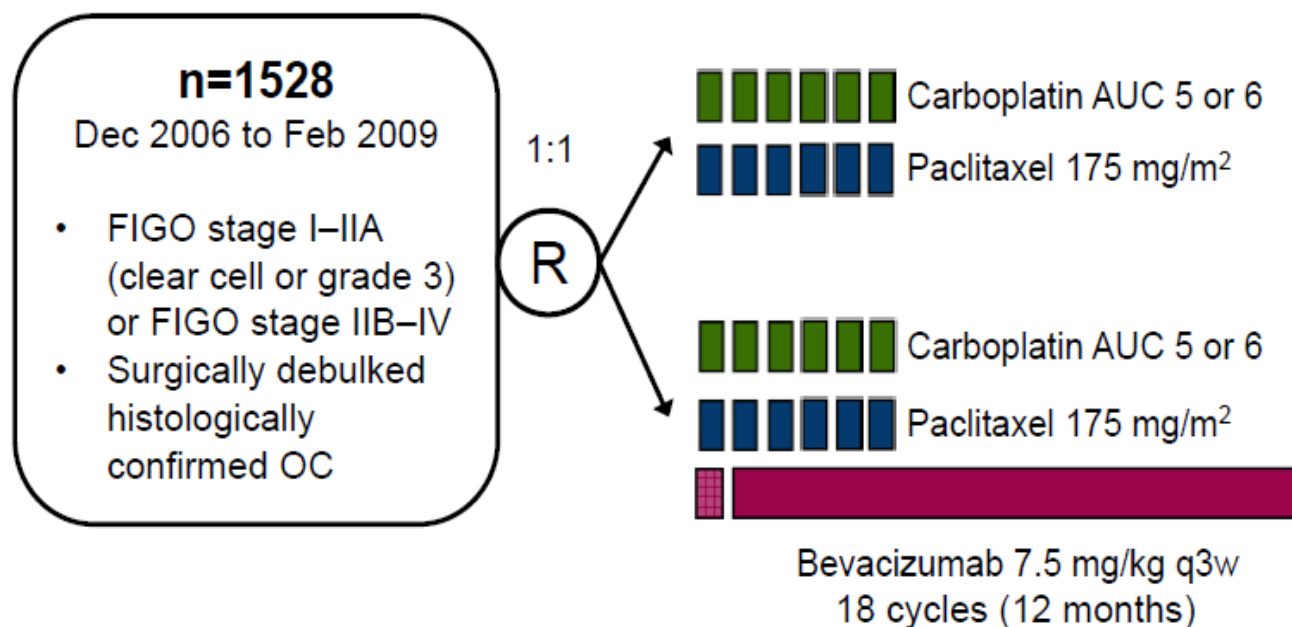
**A PFI 14,3 hónap a CPB15+ csoportban vs 7,6 hónap CPP csoportban (6,7 hónap előny)**

PFI = Platinum Free Interval

\*Stratifikációs faktorok: stádium (II optimális vs III szuboptimális vs IV), GOG performance státusz (0 vs 1 vs 2)

<sup>‡</sup> Csak CA-125 által cenzorált, progrediáló betegek vagy akik nem protokoll szerinti kezelést kaptak

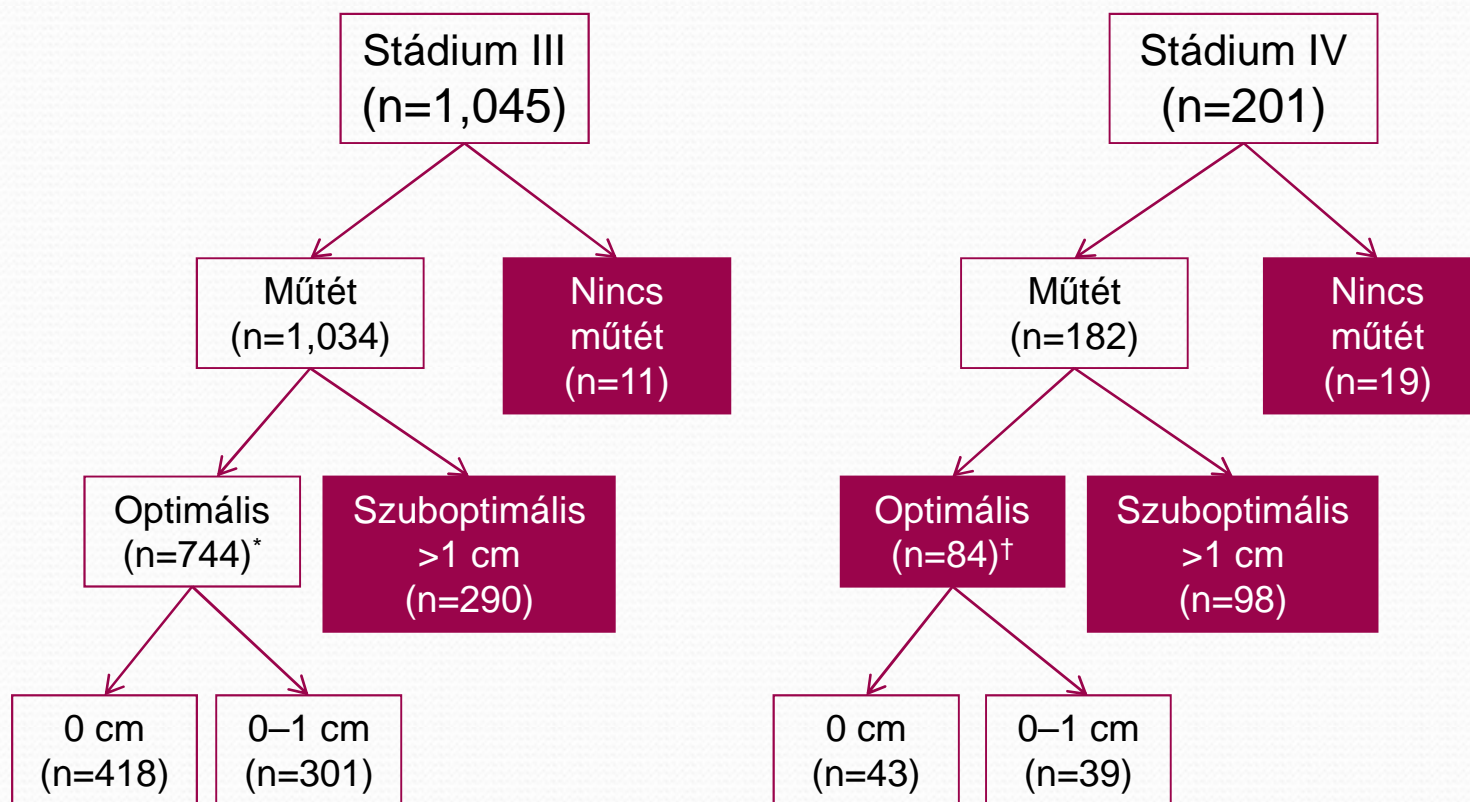
Randall, et al. SGO 2013; Abstract 287



### Stratification variables:

- Stage & extent of debulking** (I–III debulked  $\leq 1$  cm vs I–III debulked  $> 1$  cm vs IV and inoperable stage III)
- Timing of intended treatment start** ( $\leq 4$  vs  $> 4$  weeks after surgery)
- GCIG group**

# Magas rizikójú alcsoport definíciója



ICON7 eredeti magas rizikójú alcsoport

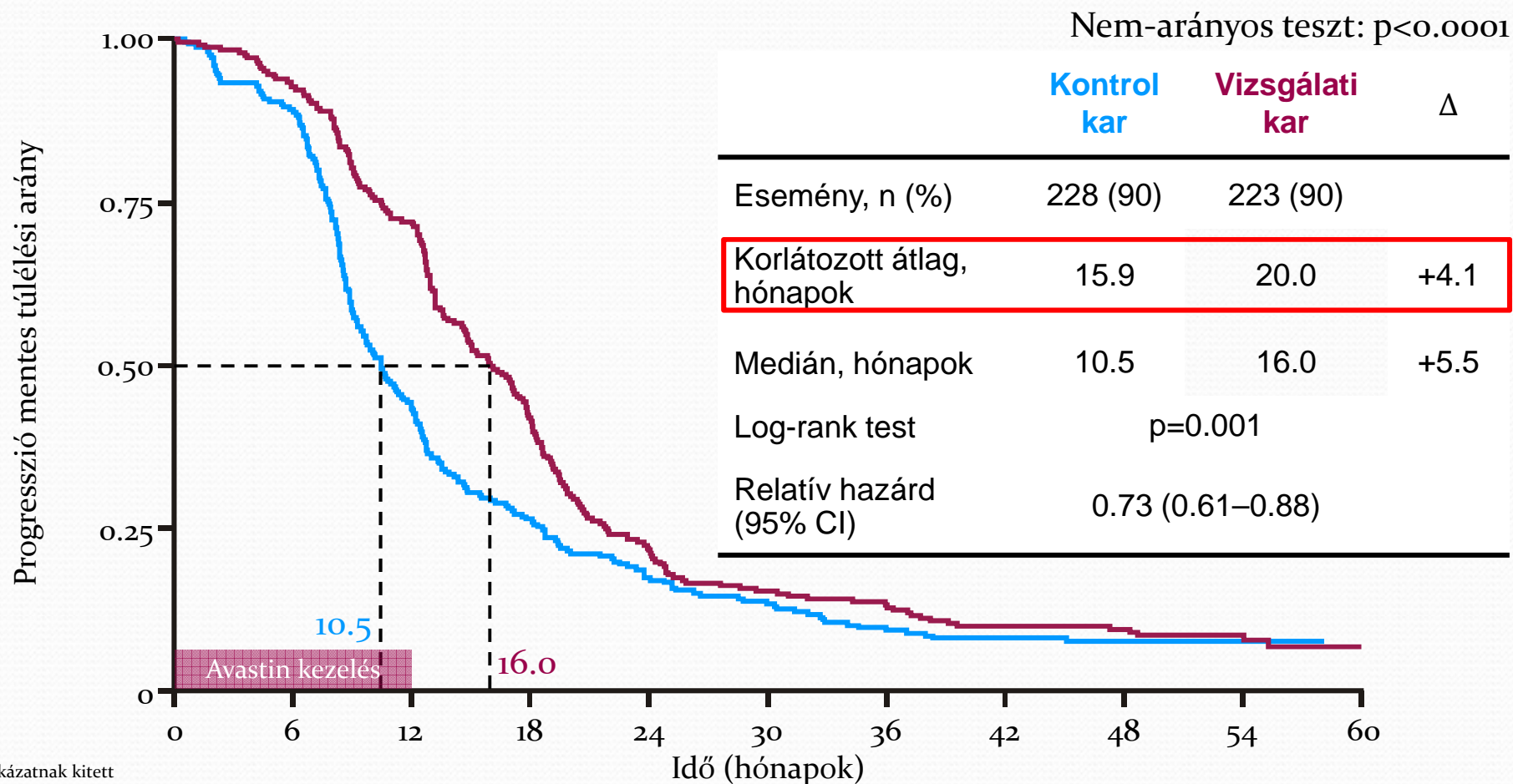
290+182=472

ICON7 módosított magas rizikójú alcsoport

290+30+182=502

# Frissített PFS (2013): magas rizikójú betegek

III-as stádiumú, szuboptimális megoperált, bármely IV-es stádiumú vagy műtéten át nem esett betegek



Kockázatnak kitett betegek száma

Kontrol kar

254

109

43

24

18

6

Vizsgálati kar

248

175

53

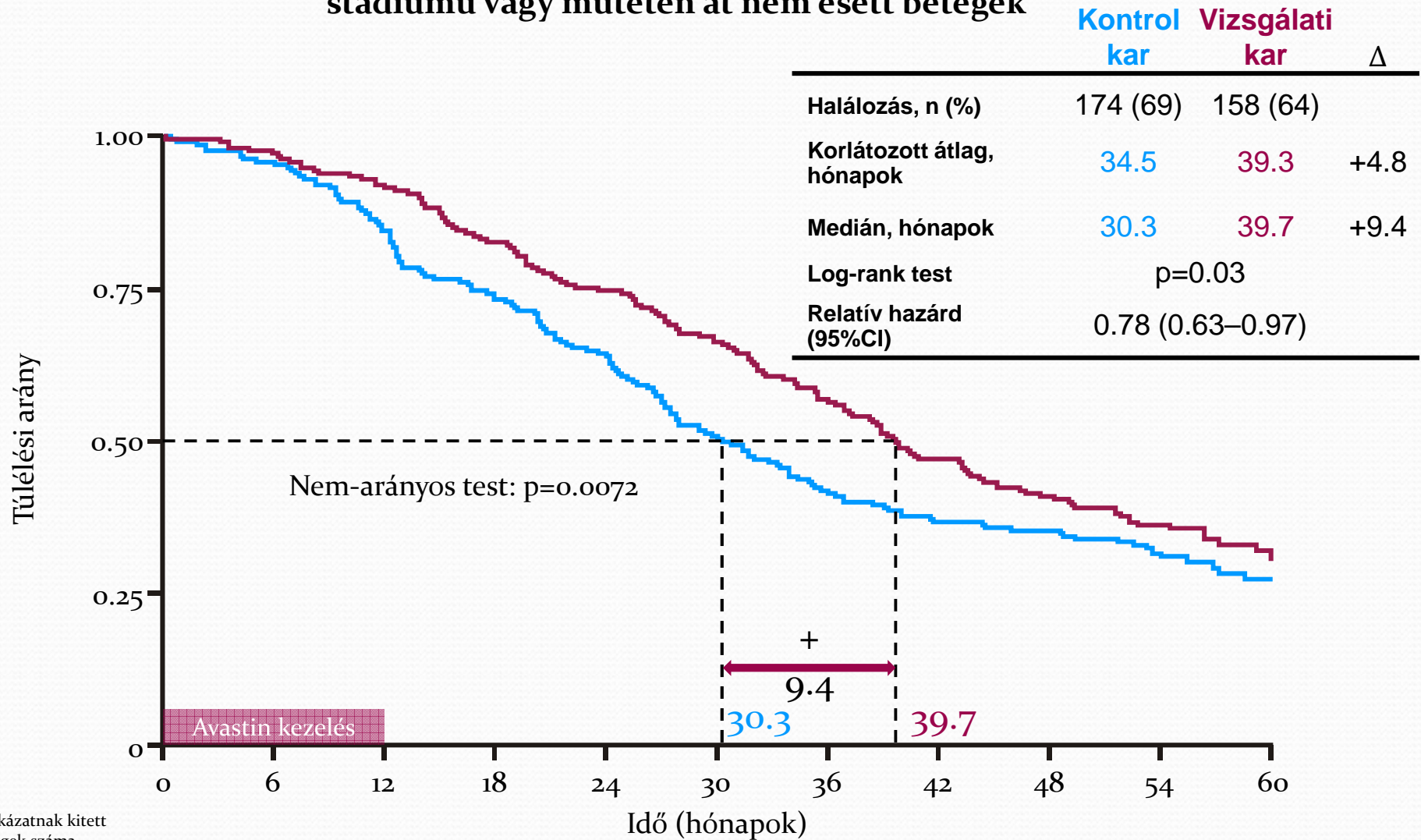
32

23

5

# Végleges OS: magas rizikójú alcsoport

III-as stádiumú, szuboptimális megoperált, bármely IV-es stádiumú vagy műtéten át nem esett betegek



Kockázatnak kitett betegek száma

Kontrol kar	254	208	156	101	82	21
Vizsgálati kar	248	224	180	135	95	27



**Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up<sup>†</sup>**J. A. Ledermann<sup>1</sup>, F. A. Raja<sup>1</sup>, C. Fotopoulou<sup>2</sup>, A. Gonzalez-Martin<sup>3</sup>, N. Colombo<sup>4</sup> & C. Sessa<sup>5</sup>, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group<sup>\*</sup><sup>1</sup>UCL Cancer Institute, University College London, London; <sup>2</sup>Imperial College, London, UK; <sup>3</sup>MD Anderson Cancer Centre, Madrid, Spain; <sup>4</sup>European Institute of Oncology, University of Milan Bicocca, Milan, Italy; <sup>5</sup>Oncology Institute of Southern Switzerland, Ospedale San Giovanni, Bellinzona, Switzerland

# ESMO ajánlás 2013 ICON7 – I,B evidencia

## ” front-line chemotherapy for epithelial ovarian cancer (FIGO stage II–IV)

### targeted therapy

Angiogenesis is an important component driving the growth of ovarian cancer. Two large randomised clinical trials (GOG-218 and ICON-7) have assessed the addition of bevacizumab to the combination of paclitaxel and carboplatin in front-line therapy [46, 47]. Bevacizumab is a monoclonal antibody targeting vascular endothelial growth factor. In both trials patients in the experimental arm received bevacizumab intravenously every 3 weeks during the chemotherapy phase, followed by a limited period of maintenance with the same schedule of bevacizumab. GOG-218 included a second experimental arm of bevacizumab with chemotherapy, followed by maintenance with a placebo. There were significant differences in both trials in terms of **dose (7.5 mg/kg in the ICON-7 versus 15 mg/kg in the GOG-218)**, **duration (12 months in the ICON-7 versus 15 months in the GOG-218)** and patient characteristics (GOG-218 included only patients with stage III–IV and macroscopic residual disease after surgery, but **ICON-7 included patients also with high-risk early stage, and patients in a more advanced stage but without macroscopic residual disease after surgery**). Both trials met their primary end point, which was PFS for the two bevacizumab maintenance arms. The test for interaction in the ICON-7 trial showed that **a greater benefit was observed in the ‘high-risk’ population, defined as those patients with stage III–IV and residual disease >1 cm**. In an interim analysis, OS was prolonged in this group. No survival difference was observed in GOG-218 and mature survival results from ICON-7 are awaited. Bevacizumab has been licensed by the European Medicines Agency (EMA) at 15 mg/kg, with carboplatin and paclitaxel and for ≤15 months or until progression. Bevacizumab is not licensed for ovarian cancer in the USA, and it is not consistently used in Europe. Some clinicians restrict the use of the drug to the subgroup of ‘higher risk’ patients as defined in the ICON-7 trial, and some are awaiting the mature survival data from ICON 7, while others use the drug in its licensed dose and indication or use the drug in patients with recurrent ovarian cancer. **The addition of bevacizumab is recommended for patients with advanced ovarian cancer with poor prognostic features such as stage IV or suboptimal debulking as defined in the ICON-7 trial [I, B]. Bevacizumab should be given with paclitaxel or carboplatin with a treatment duration of one year.** Trials with other anti-angiogenic drugs and extended therapy with bevacizumab are ongoing. ”

# Saját tapasztalataink

- Az ICON 7 és GOG 0218 klinikai vizsgálatok kedvező eredményei alapján Központunkban 2012. július 1. és 2014. március 31. között **huszonhárom FIGO III/B-C-IV stádiumú epiteliális ovarium karcinómában** szenvedő betegünk standard paclitaxel-carboplatin kemoterápiáját egészítettük ki a VEGFR-gátló bevacizumabbal.
- Cél: a szerény esetszám, rövid követési idő alapján a **klinikai válaszkészség és a mellékhatások, szövődmények bemutatása.**
- Az **alkalmazott protokoll:** a standard paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) és carboplatin (AUC 6) plusz bevacizumab 7,5 mg /tskg, 21 naponként tervezetten hat ciklusban, majd fenntartó kezelésként bevacizumab monoterápia a progresszió eléréséig vagy legfeljebb 12 hónapig háromhetente.

## Betegeink összefoglaló adatai

<b>Átlagos életkor</b>	56 (30-74) év
<b>Klinikai stádium</b>	III/B: 12 III/C: 7 IV: 4
<b>Cystadenoc./egyéb</b>	18 / 5
<b>Differenciáltság</b>	Grade 4: 2 Grade 3: 3 Grade 1-2: 18
<b>Műtéti megoldás</b>	Optimális: 9 Suboptimális: 9 Inoperábilis: 5

## Betegeink összefoglaló adatai: hatékonyság

<b>Klinikai válaszkészség (RR)</b>	
CR	8
PR	8
SD	3
PD	4

**Az átlagos követési idő 12 hónapja alatt a progressziómentes és átlagos túlélést még nem értük el.**

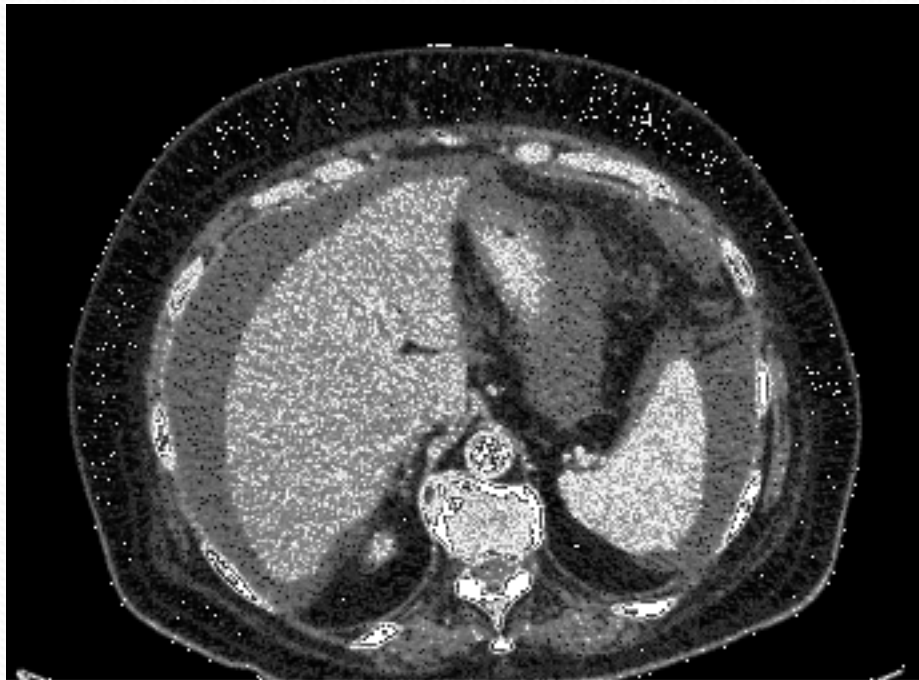
## Betegeink összefoglaló adatai: mellékhatás profil

	Grade 1-2	Grade 3-4
Anaemia	3	2
Neutropenia	5	3
Lázás neutropenia	0	3
Thrombocytopenia	3	1
Fisztula/tályog	0	0
Perforáció	0	0
GI vérzés	0	0
Thromboembolia	2	0
Hypertonia	4	0
Proteinuria	4	0

A mellékhatások tolerálhatóak és kezelhetőek voltak.  
Toxikus szövődmény miatt kezelést félbeszakítani nem kellett, beteget nem veszítettünk el emiatt.

- MJ. 74 é nő
- 2013. 04. 02. Laparoscopia et biopsia tumoris abdominis  
Hist: adenocc. serosum ovarii metastaticum. FIGO IV – high risk
- 2013. 04. 28: négy ciklus TAX-CBP-BEVA kemoterápia
- 2013. 07. 29: Intervallum laparatomia: TAH-BSO-ROM et lymphadenectomia retroperitonealis. Hist: dedifferenciálódott cc. Serosus tumor maradvány adnexialisan, differenciálatlan cc. a csepleszben.
- További négy ciklus TAX-CBP-BEVA kemoterápia majd BEVA monoterápia
- Jelenleg is komplett remisszió CA 125 > 500 U/l – 16,6 (2014. 03. 05.)

# MJ CT képek kezelés előtt és után



# Összefoglalás

- Klinikai komplett remisszióba került nyolc betegünk, parciális remisszió alakult ki másik nyolc esetben és négy beteg kezelését kellett megszakítani progresszió miatt.
- Három agranulocytosis, három lázas neutropenia, két esetben transfúziót igénylő anémia illetve egy súlyos trombocytopenia jelentkezett, melyeket a **kemoterápiás összetevőkkel hoztunk összefüggésbe.**
- **Vérzés, sipolyképződés, perforáció, szignifikáns proteinuria, súlyos thromboembolia vagy hipertónia nem fordult elő.**
- Szerény tapasztalataink alapján megállapíthatjuk, hogy a VEGF-gátló **bevacizumab ígéretes terápiás lehetőség az előrehaladott epiteliális petefészekrákok kezelésében (platina rezisztens esetek - AURELIA Study).**





Köszönöm a figyelmet!