

Bevacizumab pri zdravljenju raka jajčnikov

Bevacizumab in ovarian cancer treatment

Nina Fokter Dovnik

Izvleček

Bevacizumab se v kombinaciji s kemoterapijo pri zdravljenju raka jajčnikov uporablja že deset let. V zadnjih letih se zaradi dodatnih možnosti tarčnega zdravljenja z zaviralci PARP njegova vloga spreminja. Porajajo se vprašanja glede izbora bolnic, sosledja zdravljenja in kombinacij tarčnih zdravil. Prispevek opisuje dosedanje podatke o učinkovitosti bevacizumaba iz kliničnih raziskav faze III in opozarja na še neodgovorjena vprašanja.

Ključne besede: epitelijski rak jajčnikov; bevacizumab; terapevtska uporaba; neželeni učinki; izbor bolnic

Uvod

Bevacizumab je monoklonsko protitelo, ki nevtralizira vaskularni endotelijski rastni dejavnik (ang. *vascular endothelial growth factor, VEGF*), pomemben promotor tumorske angiogeneze. Zdravilo se v kombinaciji s kemoterapijo (KT) pri zdravljenju raka jajčnikov, jajcevodov ali primarnega peritonealnega seroznega karcinoma (v nadaljevanju »raka jajčnikov«) uporablja od leta 2011. V zadnjih letih prihaja ob vse širši uporabi zaviralcev PARP (ang. *poly [ADP-ribose] polymerase*) do spreminjanja vloge bevacizumaba predvsem pri prvem zdravljenju raka jajčnikov, uvajajo pa se tudi nove kombinacije tarčnih zdravil.

Bevacizumab pri prvem zdravljenju raka jajčnikov

Dodatek bevacizumaba standardni KT s paklitakselom in karboplatinom po operaciji napredovalega raka jajčnika sta proučevali dve veliki randomizirani klinični raziskavi.

Ameriška raziskava GOG-218 je randomizirala 1873 bolnic po operaciji raka jajčnikov stadija FIGO III z ostankom bolezni ali FIGO IV v tri roke: standardna dopolnilna KT s paklitakselom in karboplatinom + placebo ob KT in vzdrževalno; standardna KT + bevacizumab 15 mg/kg ob KT (od 2. kroga naprej) + placebo vzdrževalno; standardna KT + bevacizumab ob KT (od 2. kroga naprej) + bevacizumab vzdrževalno (do 10 mesecev vzdrževalnega zdravljenja). Primarni cilj raziskave je bilo celokupno preživetje (ang. *overall survival, OS*), vendar so ga kasneje spremenili v preživetje brez progressa bolezni (ang. *progression-free survival, PFS*). Raziskava je pokazala izboljšanje PFS v skupini, ki je prejela bevacizumab sočasno s KT in kot vzdrževalno zdravljenje, v primerjavi s standardno roko (razmerje tveganj [ang. *hazard ratio, HR*] 0,77; 95% interval zaupanja [ang. *confidence interval, CI*] 0,68 – 0,87). Izboljšanja OS ob dodatku bevacizumaba tudi po daljšem času sledenja niso dokazali (HR 0,96; 95 % CI 0,85 – 1,09). Naknadne analize so pokazale izboljšanje OS ob dodatku bevacizumaba v podskupini bolnic s stadijem IV (HR 0,75; 95 % CI 0,59 – 0,95) in z ascitesom (HR v multivariatni analizi 0,82; 95 % CI 0,70 – 0,96).

Istočasno objavljena evropska raziskava ICON7 je randomizirala 1528 bolnic z visoko tveganim (serozni karcinom visoke stopnje malignosti ali svetlocelični karcinom) rakom jajčnika stadija FIGO I-IIA ali katerim koli podtipom raka jajčnika stadija FIGO IIB-IV po operaciji v dve roki: standardno dopolnilno zdravljenje s šestimi cikli KT s paklitakselom in karboplatinom ali standardna KT z dodatkom bevacizumaba 7,5 mg/kg (od 2. kroga naprej, če se je KT pričela prej kot v 4 tednih od operacije) in vzdrževalni bevacizumab še največ 8 mesecev. Primarna cilja raziskave sta bila PFS in OS. Tudi ta raziskava je sprva pokazala izboljšanje PFS ob dodatku bevacizumaba (HR 0,81; 95 % CI 0,70 – 0,94), ki pa po daljšem sledenju ni bilo več statistično značilno (HR 0,93; 95 % CI 0,83 – 1,05). V celotni skupini bolnic ni bilo razlik v OS med obema načinoma zdravljenja (HR 0,99; 95 % CI 0,85 – 1,14). Naknadno so opredelili podskupino bolnic z visokim tveganjem za napredovanje bolezni, ki je vključevala bolnice s tumorji stadija IV, inoperabilnimi tumorji stadija III in bolnice z ostankom bolezni > 1 cm po primarni citoreduktivni operaciji. V tej podskupini so ugotovili izboljšanje PFS (HR 0,73; 95 % CI 0,61 – 0,88) in OS (HR 0,78; 95 % CI 0,63 – 0,97) ob zdravljenju z bevacizumabom.

Najpogostejša neželena učinka zdravljenja z bevacizumabom sta hipertenzija in proteinurija. Redki potencialno resnejši neželeni učinki so krvavitve, tromboembolični dogodki, gastrointestinalne perforacije in fistule. Gastrointestinalni neželeni učinki so pogostejši pri bolnicah s kronično vnetno črevesno boleznijo in pri bolnicah po resekciji tankega in/ali debelega črevesa.

Na osnovi opisanih kliničnih raziskav je Evropska agencija za zdravila za bolnice z rakom jajčnikov stadija FIGO IIIB, IIIC ali IV pri prvem zdravljenju odobrila zdravilo bevacizumab v odmerku 15 mg/kg kot dodatek KT s karboplatinom in paklitakselom in kot vzdrževalno zdravljenje do napredovanja bolezni, nesprejemljivih neželenih učinkov oz. skupnega trajanja največ 15 mesecev. Glede na podobno učinkovitost v raziskavah GOG-218 in ICON7 ter nekoliko manjšo pojavnost hipertenzije in proteinurije ob nižjem odmerku in krajšem trajanju zdravljenja z bevacizumabom v raziskavi ICON7 je skupina strokovnjakov Evropskega združenja za internistično onkologijo (ang. *European Society for Medical Oncology, ESMO*) in Evropskega združenja za ginekološko onkologijo (ang. *European Society of Gynaecological Oncology, ESGO*) v skupnih priporočilih izdala mnenje, da se lahko bevacizumab uporablja v odmerku 15 mg/kg ali 7,5 mg/kg v skupnem trajanju največ 15 mesecev.

V sklopu predoperativne KT se bevacizumab rutinsko ne uporablja, ker ni jasnih podatkov o koristi tovrstnega zdravljenja. Dve manjši raziskavi faze II sta pokazali, da je uporaba bevacizumaba ob predoperativni KT varna. Zaradi vpliva na celjenje ran je med aplikacijo bevacizumaba in operacijo potreben interval vsaj 4–6 tednov.

V zadnjih letih je več raziskav potrdilo učinkovitost vzdrževalnega zdravljenja z zaviralci PARP kot monoterapijo po zaključenem prvem zdravljenju s KT pri bolnicah z napredovalim rakom jajčnikov. Zaviralci PARP so najučinkovitejši pri bolnicah z zarodno ali somatsko mutacijo gena BRCA 1/2, učinkoviti so tudi pri bolnicah z drugimi vzroki okvare homologne rekombinacije (ang. *homologous recombination deficiency, HRD*). Kljub odsotnosti neposredne primerjave v randomizirani raziskavi se zdi, da je klinični pomen izboljšanja izidov zdravljenja zgoraj navedenih bolnic večji ob vzdrževalnem zdravljenju z zaviralci PARP kot z bevacizumabom v monoterapiji.

Leta 2019 so bili objavljeni rezultati mednarodne randomizirane dvojno slepe klinične raziskave faze III PAOLA-1, v kateri so bolnice z napredovalim seroznim ali endometrioidnim rakom jajčnikov visoke stopnje malignosti z delnim ali popolnim odgovorom na primarno zdravljenje s preparatom platine, taksanom in bevacizumabom randomizirali 2:1 v roko, ki je poleg vzdrževalnega zdravljenja z bevacizumabom prejela zaviralec PARP olaparib, in roko, ki je namesto olapariba prejela placebo. Zdravljenje z bevacizumabom je trajalo skupno 15 mesecev, vzdrževalno zdravljenje z olaparibom oz. placebom pa 24 mesecev oz. do napredovanja bolezni. Primarni cilj raziskave je bil PFS. Rezultati so potrdili izboljšanje PFS pri bolnicah, ki so prejemale bevacizumab in olaparib (HR 0,59; 95 % CI 0,49 – 0,72). Načrtovana analiza podskupin je pokazala izboljšanje PFS pri bolnicah s tumorsko mutacijo BRCA (HR 0,31; 95 % CI 0,20 – 0,47) in pri bolnicah z okvaro homologne rekombinacije (določeno s testom Myriad myChoice Plus) tudi brez mutacije BRCA (HR 0,43; 95 % CI 0,28

– 0,66). Pri bolnicah s HRD-negativnimi tumorji ali z neznanim HRD statusom dodatek olapariba ni izboljšal PFS (HR 0,92; 95 % CI 0,72 – 1,17). V skupini z olaparibom so pričakovano ugotovili nekaj več neželenih učinkov, znanih že iz predhodnih raziskav z zaviralci PARP (utrujenost, hematološki neželeni učinki). V tej skupini je prišlo pri višjem odstotku bolnic tudi do zmanjšanja odmerka (41 % proti 7 % v kontrolni skupini) ali prekinitve zdravljenja zaradi neželenih učinkov (začasna prekinitvev 54 % proti 24 %, trajna prekinitvev 20 % proti 6 %). Evropska agencija za zdravila je na osnovi teh rezultatov registrirala kombinirano vzdrževalno zdravljenje z bevacizumabom in olaparibom pri bolnicah z okvaro HRD, opredeljeno z mutacijo gena BRCA 1/2 in/ali genomsko nestabilnostjo, z delnim ali popolnim odgovorom po zaključeni prvi liniji kemoterapije na osnovi platine. V Sloveniji financiranje tovrstnega kombiniranega vzdrževalnega zdravljenja za zdaj še ni odobreno, prav tako še nimamo možnosti testiranja HRD v rutinski klinični praksi.

Raziskava PAOLA-1 je potrdila korist uporabe olapariba pri bolnicah z mutacijo BRCA ali okvaro HRD, žal pa glede na svojo zasnovo ni dala odgovora na vprašanje, ali je pri teh bolnicah potrebno tudi zdravljenje z bevacizumabom. V teku je nekaj raziskav faze II, ki bodo morda nekoliko osvetlile to dilemo.

Bevacizumab pri zdravljenju ponovitve raka jajčnikov

Bevacizumab je pri Evropski agenciji za zdravila registriran za zdravljenje ponovitve raka jajčnikov pri bolnicah, ki predhodno še niso prejele bevacizumaba ali drugih zaviralcev VEGF, in sicer tako v kombinaciji s KT na osnovi platine kot v kombinaciji z drugimi vrstami KT za bolezen, odporno na zdravljenje s preparati platine.

Pri bolnicah s t. i. na platino občutljivo boleznijo je dodatek bevacizumaba k prvemu KT zdravljenju za ponovitev bolezni proučevala randomizirana dvojno slepa klinična raziskava OCEANS. Bolnice z napredovanjem bolezni ≥ 6 mesecev po zaključenem prvem zdravljenju s KT na osnovi platine so bile zdravljene s KT z gemcitabinom in karboplatinom, ki so ji dodali bevacizumab ali placebo. Raziskava je dosegla primarni cilj izboljšanja PFS ob zdravljenju z bevacizumabom (HR 0,48; 95 % CI 0,39 – 0,61), razlik v OS pa ob pogosti uporabi bevacizumaba v kasnejših linijah niso ugotovili (HR ob končni analizi 0,95; 95 % CI 0,77 – 1,18).

Podobne bolnice s prvo ponovitvijo raka jajčnikov ≥ 6 mesecev po zaključenem prvem zdravljenju so bile vključene v raziskavo GOG-213, pri kateri je bil bevacizumab v eksperimentalni roki dodan KT s paklitakselom in karboplatinom. Raziskava s primarno načrtovano statistično analizo ni potrdila primarnega cilja izboljšanja OS v roki z bevacizumabom (HR 0,83; 95 % CI 0,68 – 1,01), izboljššan pa je bil PFS (HR 0,63; 95 % CI 0,53 – 0,74).

Rezultati evropske randomizirane klinične raziskave faze III so pokazali, da je pri bolnicah s ponovitvijo bolezni ≥ 6 mesecev po zaključenem primarnem zdravljenju kombinacija bevacizumaba, karboplatina in pegiliranega liposomalnega doksorubicina (PLD) še nekoliko učinkovitejša od zdravljenja z bevacizumabom, karboplatinom in gemcitabinom. Raziskava je

dosegla primarni cilj izboljšanja PFS ob kombinaciji zdravljenja s PLD v primerjavi z gemcitabinom (HR 0,81; 95 % CI 0,68 – 0,96).

Nedavno so bili objavljeni tudi rezultati randomizirane klinične raziskave faze III, ki je proučevala učinkovitost nadaljnega zdravljenja z bevacizumabom pri bolnicah, ki so bevacizumab prejemale že v sklopu prvega zdravljenja raka jajčnikov. Vključene so bile bolnice z napredovanjem bolezni ≥ 6 mesecev po zadnji aplikaciji primarne KT s platino, pri čemer je več kot 70 % bolnic v obeh rokah predhodno že zaključilo vzdrževalno zdravljenje z bevacizumabom, pri preostalih pa je prišlo do napredovanja bolezni med vzdrževalnim zdravljenjem. Kot standardno zdravljenje so bolnice prejele KT s karboplatinom v kombinaciji s paklitakselom, gemcitabinom ali PLD, polovica pa jih je poleg KT in kot vzdrževalno zdravljenje prejela tudi bevacizumab. Primarni cilj raziskave je bil PFS, ki je bil izboljšan v roki z bevacizumabom (HR 0,51; 95 % CI 0,41 – 0,65). Na osnovi teh rezultatov se zdi smiselno nadaljevanje zdravljenja z bevacizumabom ob progresu bolezni pri bolnicah, ki so bevacizumab prejemale že ob prvem zdravljenju. Ni pa še jasno, kaj ti rezultati pomenijo za sedanjo klinično prakso, ko so že ob prvem zdravljenju ali ob ponovitvi bolezni na voljo tudi zaviralci PARP. V omenjeni klinični raziskavi je bila mutacija BRCA dokazana pri relativno nizkem odstotku bolnic, statusa HRD pa niso določali.

Pri bolnicah z napredovanjem raka jajčnikov < 6 mesecev po zadnjem zdravljenju na osnovi platine, ki so prejele največ dva predhodna reda systemskega zdravljenja, je dodatek bevacizumaba proučevala randomizirana klinična raziskava AURELIA. Predhodno antiangiogeno zdravljenje je prejelo manj kot 10 % bolnic. Bolnice so bile zdravljene po izboru onkologa s paklitakselom, topotekanom ali PLD, polovica pa jih je poleg KT prejela tudi bevacizumab. Primarni cilj raziskave PFS je bil izboljšan v roki z bevacizumabom (HR 0,48; 95 % CI 0,38 – 0,60).

Raziskave z bevacizumabom pri zdravljenju ponovitve raka jajčnikov so uporabile stroge izključitvene kriterije za zmanjšanje tveganja gastrointestinalnih neželenih učinkov zdravljenja, ki so bili zato redki. Pred odločitvijo o zdravljenju z bevacizumabom je pri vsaki bolnici potreben skrben premislek o morebitni prisotnosti absolutnih ali relativnih kontraindikacij.

Zaključek

Bevacizumab ima pomembno vlogo pri zdravljenju raka jajčnikov, saj lahko v kombinaciji s KT na različnih stopnjah zdravljenja pomembno izboljša PFS in v nekaterih primerih najverjetneje tudi OS. V izogib možnim hudim neželenim učinkom zdravljenja je pomemben skrben izbor bolnic. Zdravljenje raka jajčnikov postaja vse bolj personalizirano. Pričakovati je, da bodo prihodnje klinične raziskave dodatno razjasnile, katerim podskupinam bolnic in v kakšnem sosledju ali kombinacijah z drugimi tarčnimi zdravili zdravljenje z bevacizumabom najbolj koristi.

Literatura

1. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2011; 365(26): 2473–83.
Tewari KS, Burger RA, Enserro D, et al. Final overall survival of a randomized trial of bevacizumab for primary treatment of ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 2019; 37(26): 2317–2328.
2. Ferriss JS, Java JJ, Bookman MA, et al. Ascites predicts treatment benefit of bevacizumab in front-line therapy of advanced epithelial ovarian, fallopian tube and peritoneal cancers: an NRG Oncology/GOG study. *Gynecol Oncol.* 2015; 139(1): 17–22.
3. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2011; 365(26): 2484–96.
4. Oza AM, Cook AD, Pfisterer J, et al. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2015; 16(8): 928–36.
5. McCluggage WG, McNeish I, Morice P, et al. ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease. *Ann Oncol.* 2019; 30(5): 672–705.
6. Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, et al. Olaparib plus bevacizumab as first-line maintenance in ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2019; 381(25): 2416–28.
7. 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(17): 2039–45.
8. Aghajanian C, Goff B, Nycum LR, et al. Final overall survival and safety analysis of OCEANS, a phase 3 trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2015; 139(1): 10–6.
9. Coleman RL, Brady MF, Herzog TJ, et al. Bevacizumab and paclitaxel-carboplatin chemotherapy and secondary cytoreduction in recurrent, platinum-sensitive ovarian cancer (NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study GOG-0213): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18(6): 779–91.