

Bevacizumab v liečbe epiteliálneho karcinómu vaječníkov, efektivita a riziká

Jana Ďurková

Oddelenie rádioterapie a klinickej onkológie, FN Nitra, Slovenská republika

Rakovina vaječníkov predstavuje celosvetovo závažný medicínsky a spoločenský problém. Má najvyššiu úmrtnosť spomedzi všetkých gynekologických nádorov, zapríčiňuje viac ako 50 % úmrtí v tejto skupine. Viac ako 75 % žien má v čase diagnózy pokročilé ochorenie (International Federation of Gynecology and Obstetrics [FIGO] štádium IIIC alebo IV) s 5-ročným prežívaním menej ako 25 %. Diagnostické nástroje pre screening zatiaľ neexistujú. Liečebné možnosti (chirurgická operácia, chemoterapia) sú nedostatočne efektívne, nakoľko sa karcinóm ovária vyznačuje silnou tendenciou k recidíve spojenou s chemorezistenciou. Bevacizumab predstavuje pokrok v liečení tejto choroby a je jedným z kľúčových zlepšení za posledných 15 rokov. O jeho účinkoch na liečbu ovariálneho karcinómu niet pochýb, ale stále ostáva ešte mnoho otázok týkajúcich sa najmä optimálneho načasovania liečby. Nejasný je tiež benefit udržiavacej liečby a dĺžka jej podávania.

Kľúčová slova: ovariálny karcinóm, bevacizumab, chemoterapia, efektivita, prežívanie bez progresie.

Bevacizumab in epithelial ovarian cancer treatment, efficiency and risks

Ovarian cancer represents serious medical and social problem worldwide. Ovarian cancer is the leading cause of death from gynaecological cancer in developed countries, causes more than 50 % deaths in this tumor group. More than 75 % of women have advanced disease (International Federation of Gynecology and Obstetrics [FIGO] stage IIIC or IV) at diagnosis, and have a 5-year survival rate of less than 25 %. Diagnostic tools for screening have not been found yet. Treatment possibilities (surgery, chemotherapy) are insufficient while high tendency to recurrence and chemoresistance occurs. Bevacizumab represents progress in the treatment of this disease and is one of the key improvements for the last 15 years. There is no doubt about its effects on the treatment of ovarian cancer, but still many questions for example about the optimal timing of treatment are unresponsive. The benefit of maintenance treatment and the optimal duration of administration is unclear too.

Key words: ovarian cancer, bevacizumab, chemotherapy, efficiency, progression free survival.

Úvod

Liečba epiteliálneho karcinómu vaječníkov (EOC) je založená na cytoredukčnej operácii a systémovej liečbe na báze platiny. Prvolíniová chemoterapia (platina/paklitaxel) sa v prípade karcinómu ovária vyznačuje vysokou efektivitou (> 75 %), napriek tomu však dochádza u väčšiny pacientok (až 85 %) k recidíve choroby a tak celková mortalita na toto ochorenie zostáva vysoká. Medzi postupy ktoré zlepšili celkové prežívanie (OS) patrilo pridanie paklitaxelu k platine, zvlášť jeho týždňová aplikácia a použitie intraperitone-

álnej chemoterapie u optimálne debulkinizovaných pacientok (pooperačné reziduum < 1 cm, ideálne žiadna viditeľná choroba) (1, 2).

Zaradenie systémovej liečby (neoadjuvantná liečba) pred chirurgický výkon sa javí ako vhodná alternatíva pre pacientky v horšom výkonnostnom stave, ktoré nie sú schopné podstúpiť iniciálny debulkinizačný výkon, alebo u ktorých je kvôli veľkému rozsahu ochorenia nepravdepodobné, že sa dosiahne optimálna cytoredukcia. Neoadjuvantná chemoterapia (NACT) však neprinesla benefit v zlepšení OS

okrem jednej metanalýzy podľa ktorej majú pacientky vo IV štádiu s bulky chorobou lepšie celkové prežívanie pri použití neoadjuvantnej chemoterapie, kým pacientky v štádiu IIIC alebo s menším rozsahom choroby majú lepšie prežívanie pri iniciálnom cytoredukčnom výkone (PCS) (3, 4, 5).

Predĺženie času do progresie (PFS) demonštrovali tiež štúdie s biologickými preparátmi (bevacizumabom), predĺženie celkového prežívania však nebolo zdokumentované v žiadnej z randomizovaných štúdií (6, 7, 8, 9).

KORESPONDENČNÁ ADRESA AUTORA:

MUDr. Jana Ďurková, durkojana@gmail.com

Oddelenie rádioterapie a klinickej onkológie, FN Nitra, Špitálska ulica 6, 950 01 Nitra

Cit. zkr: Onkologie 2018; 12(4): 198–202

Článok prijat redakci: 28. 3. 2018

Článok prijat k publikaci: 10. 7. 2018

Zlepšenie celkového prežívania (častejšie podmienujú reguláciu orgánov) sa tak u rakoviny vaječníkov ukázalo ako veľmi ťažko dosiahnuteľné. Príčina môže byť v značne širokých liečebných možnostiach aplikovaných pacientkam po progresii choroby, absencii stratifikácie pacientok podľa histologického typu a povolenému crossoveru v klinických štúdiách.

Bevacizumab v liečbe ovariálneho karcinómu

Rakovina vaječníkov sa prezentuje vysokými koncentraciami VEGF (vascular endothelial growth factor), proteínu spojeného s rastom nádoru a jeho šírením. Štúdie preukázali koreláciu medzi vysokou koncentraciou VEGF a prítomnosťou ascitu, rýchlejšou progresiou ochorenia a teda aj horšou prognózou. VEGF cieľne inhibuje bevacizumab. Suprimuje neoplastickú vaskularizáciu, znižuje tvorbu nových krvných ciev, ich počet, hustotu, priemer a priepustnosť. Bevacizumab sa na Slovensku používa od roku 2005 a stal sa základným pilierom liečby v onkológii. Postupne našiel uplatnenie v liečbe karcinómu kolorekta, prsníka, nemalobunkového karcinómu pľúc, karcinómu obličiek, karcinómu krčka maternice a od roku 2010 môže byť indikovaný aj v liečbe ovariálneho karcinómu.

Na základe výsledkov štúdií ICON7 / AGO – OVAR – 11 a GOG218, ktoré dokázali signifikantné zlepšenie PFS po pridaní bevacizumabu, bol bevacizumab schválený na Slovensku v decembri 2011 ako súčasť prvolíniovej chemoterapie spolu s karboplatinou a paklitaxelom pre pacientky v pokročilom štádiu (FIGO IIIB, IIIC a IV) (6, 7).

Benefit bevacizumabu v predĺžení PFS rekurentného ovariálneho karcinómu u platinu – senzitivných pacientok dokázala štúdia OCEANS a u platina – rezistentných pacientok štúdia AURELIA. Výsledky uvedených štyroch štúdií vid' tabuľka 1 (podľa 15, 16) (8, 9).

Nakoľko je však liečba bevacizumabom spojená s vyššou frekvenciou nežiaducich účinkov rozvíja sa široká diskusia ohľadom benefitu, nákladov a rizík spojených s jeho podávaním v prvej línii liečby pacientok s EOC ako aj v liečbe prvej rekurencie. Prínos a bezpečnosť bevacizumabu ako súčasť neoadjuvantnej a intraperitoneálnej liečby je aktuálne nejasný a je predmetom prebiehajúcich štúdií.

Bevacizumab v neoadjuvantnom podaní

Štyri randomizované štúdie fázy 3 (EORTC 55971, CHORUS, JCOG0602 a SCORPION) naznačujú, že podanie NACT nie je inferiórne voči iniciálnemu primárnemu debulkingovému výkonu, čo sa týka času do progresie choroby aj celkového prežívania. Podanie NACT je spojené s menšou perioperačnou a pooperačnou morbiditou a mortalitou.

Nateraz sú k dispozícii úplné údaje iba z dvoch štúdií (EORTC a CHORUS). Obe štúdie sú však kritizované, pretože medián OS, priemerný operačný čas a miera optimálnej cytoredukcie boli nižšie ako sa očakávalo. Optimálny debulking malo iba 41 % pacientok v ramenách s PCS. Centrá so skúsenosťami v gynekologickej onkochirurgii referujú o 75 % a vyššej miere optimálne debulkingovaných pacientok. Krátky

operačný čas (165 minút) tiež podsúva otázku ohľadne komplexnosti chirurgických tímov. Zdokumentované OS 23 a 29 mesiacov v ramenách s PCS je nízke v porovnaní s výsledkami amerických štúdií. Údaje zozbierané z Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) referujú o mediáne prežívania 50 mesiacov pre pacientky, ktoré mali iniciálne PCS, pričom boli použité identické inklúzne kritériá ako v prípade EORTC štúdie a novšia práca z roku 2016 z MSKCC hovorí o mediáne prežívania 72 mesiacov u pacientok podstupujúcich PCS a 43 mesiacov pre pacientky podstupujúce NACT (10, 11).

Ohľadne použitia bevacizumabu v neoadjuvantnom podaní sa podsúva najmä otázka hroziacich pooperačných komplikácií po odloženom chirurgickom výkone (IDS, interval debulking surgery). V roku 2015 bola publikovaná práca, ktorá hovorí o predĺžení PFS v ramene s bevacizumabom a o bezpečnosti jeho podania s ohľadom na pooperačné komplikácie po IDS. Štúdia Anthalya demonštrovala, že pridanie bevacizumabu k štandardnej chemoterapii (platina/paklitaxel) prinesie signifikantne vyššie percento dosiahnutých kompletných odpovedí na liečbu v porovnaní so samotnou chemoterapiou (12). Úloha bevacizumabu ako súčasť neoadjuvantnej chemoterapie však musí byť ešte ďalej zadefinovaná výsledkami prebiehajúcich štúdií. Aktuálne doporučenia NCCN pripúšťajú podanie bevacizumabu ako súčasť NACT s opatrnosťou kvôli možným komplikáciám po IDS.

Bevacizumab v prvej línii liečby

Bevacizumab zlepšuje na základe výsledkov ICON7 a GOG218 prežívanie bez progresie, ak sa

Tab. 1. Prehľad výsledkov RCT fázy III s bevacizumabom

RCTs	PFS (mes.)	HR; 95 % CI	p-hodnota	OS (mes.)	HR; 95 % CI	p-hodnota	ORR (%)	OR; 95 % CI	p-hodnota
GOG-0218									
TCBV	11,2	0,908; 0,759–1,040	0,16	38,7	1,036; 0,827–1,297	0,76	NA	NA	NA
TCP	10,3			39,3			NA		
TCBV+	14,1	0,717; 0,625–0,824	< 0,001	39,7	0,915; 0,727–1,15	0,45	NA	NA	NA
ICON 7									
TC	17,4	0,87	0,04	44,6	0,93; 0,83–1,05	0,85	48		
TCBV	19,8	0,77–0,99		45,5			67		< 0,001
AURELIA									
CT	3,4	0,48	< 0,001	13,3	0,85; 0,66–1,08	0,174	11,8	NA	0,001
BEV-CT	6,7	0,38–0,60		16,6			27,3	9,6–27	
OCEANS									
GC+PL	8,4	0,484	< 0,0001	32,9	0,95		57,4	NA	< 0,0001
GC+BV	12,4	0,388-0,605		33,6		0,65	78,5		

RCTs randomizovaná kontrolovaná štúdia, PFS čas do progresie; OS celkové prežívanie; ORR objektívne odpovede; HR hazard ratio; OR odds ratio; CI interval spoľahlivosti; mes mesiace; NA nedostupné; TCP paklitaxel + karboplatina + placebo; TCBV paklitaxel + karboplatina + bevacizumab; TCBV + paklitaxel + karboplatina + bevacizumab → bevacizumab; CT chemoterapia; BEV-CT chemoterapia + bevacizumab → bevacizumab; GC+PL gemcitabin + karboplatina + placebo; GC+BV gemcitabin + karboplatina + bevacizumab → bevacizumab

Tab. 2. Nežiaduce účinky bevacizumabu

Nežiaduca udalosť	ICON 7		GOG 0218			OCEANS		AURELIA	
	CT	CTBV+	TCP	TCBV	TCBV+	GCP	GCBV+	CT	CTBV
Hypertenzia (≥ G2)	2,1	18,3	7,2	16,5	22,9	0,4	17,4	6,6	20,1
Neutropénia	15	17	57,7	63,3	63,3	21,9	20,6	17	16
Proteinúria	< 1	1	0,7	0,7	1,6	0,9	8,5	0	2
VTE ≥ G3	4,1	6,7	5,8	5,3	6,7	2,6	4,0	4,4	2,8
GI perforácie (≥ G2)	< 1	1,3	1,2	2,8	2,6	0	0	0	2,2
Fistula/absces	1	1						0	1
CNS krvácania			0,8	1,3	2,1	0,9	5,7		
Boleť brucha (> G2)			41,6	41,5	47			5	7
Trombocytopenia	2	3						2	1

CT chemoterapia; CTBV+ chemoterapia + bevacizumab → bevacizumab; TCP paklitaxel + karboplatina + placebo; TCBV paklitaxel + karboplatina + bevacizumab → placebo; TCBV + paklitaxel + karboplatina + bevacizumab → bevacizumab; GC+P gemcitabín + karboplatina + placebo; GC+BV + gemcitabín + karboplatina + bevacizumab → bevacizumab, CT chemoterapia, CTBV chemoterapia + bevacizumab → bevacizumab, VTE venózne tromboembolizmus

používa v úvode v kombinácii s chemoterapiou a následne ako udržiavacia liečba. Zlepšenie celkového prežívania však vyzerá byť obmedzené na podskupiny pacientok s vysokým rizikom.

Použitie bevacizumabu ako udržiavacej liečby a najmä jeho optimálne dávkovanie zostáva kontroverzné. Pokiaľ ide o inklúzne kritériá a dizajn štúdií je nutné spomenúť nasledovné rozdiely. Zatiaľ čo v GOG218 boli zaradené len pacientky v štádiu III a IV, v ICON7 boli zahrnuté aj ženy v štádiu I-IIA (s clear cell histológiou a/alebo grade 3) a štádia IIB. GOG218 bola trojramenná štúdia a v ICON7 boli iba dve ramená, chýbalo teda kontrolné rameno s placebom, čo je štúdiu vytýkané. Dávkovanie bevacizumabu sa líšilo: 15 mg/kg (štúdia GOG218) a 7,5 mg/kg (štúdia ICON7). Súčasne je nutné poznamenať, že neboli pozorované výrazné rozdiely v PFS a OS medzi dvoma dávkami bevacizumabu, avšak dávka 15 mg/kg bola spojená s vyššou frekvenciou nežiaducich účinkov (hlavne proteinúriou a gastrointestinálnymi perforáciami). Nezlepšenie celkového prežívania pri vyššej dávke bevacizumabu v GOG218 nebolo pozorované pravdepodobne kvôli možnosti crossoveru (40 % pacientok v skupine s placebom dostalo po progresii choroby bevacizumab), avšak podobný výsledok, teda bez benefitu v celkovom prežívaní sa ukázal aj v ICON7, v ktorom crossover nebol povolený. Vzniká preto úvaha, či je dávka 7,5 mg/kg dostatočná aby zabezpečila predĺženie celkového prežívania.

Hoci v oboch štúdiách neboli preukázané žiadne rozdiely v OS, podskupinová analýza týchto štúdií preukázala výhodu u pacientok s vysokým rizikom. V GOG218 pacientky v IV štádiu, ktoré dostávali bevacizumab ako udržiavaciu liečbu vy-

kazovali lepšie výsledky OS (40,6 mesiaca vs. 32,8 mesiaca, HR = 0,73) ako pacientky dostávajúce placebo. V štúdiu ICON7 dosiahli vysokorizikové pacientky (štádium IV, alebo neoptimálne zresekované pacientky) medián OS 30,3 mesiaca v ramene s chemoterapiou verzus 39,7 mesiaca v ramene s bevacizumabom (HR = 0,64, p = 0,002).

Absolútne zlepšenie PFS pri použití bevacizumabu v prvej línii liečby spolu s chemoterapiou predstavuje 3,8 mesiaca (GOG218) a 1,5 mesiaca (ICON7). Rozdiel v PFS bol v ICON7 menší, pravdepodobne v dôsledku voľby použitia nižšej dávky bevacizumabu (7,5 mg/kg), napriek tomu, že máme dôvod sa domievať, že v štúdiu ICON7 boli zaradené pacientky s lepším prognostickým profilom než v štúdiu GOG218. Obe štúdie ukázali, že liečba bevacizumabom a najmä dĺžka trvania udržiavacej fázy je kritická pre dosiahnutie benefitu v predĺžení PFS, nakoľko maximálna separácia PFS kriviek bola prítomná pri 15 mesiacoch po ukončení podávania bevacizumabu. Tieto pozorovania sú aj v súlade s predklinickými dátami a naznačujú, že na dosiahnutie maximálneho terapeutického prínosu je potrebná dlhodobá blokáda VEGF (6, 7, 15, 16).

V prospech dlhšej udržiavacej liečby bevacizumabom hovorí aj najdlhší čas do progresie (medián PFS 25,5 mesiaca) aký bol doteraz dosiahnutý a to v jednoramennej štúdiu ROSIA, kde bol bevacizumab (v dávke 7,5 alebo 15 mg/kg) podávaný najdlhšie 24 mesiacov, alebo do progresie ochorenia (13).

Bevacizumab v liečbe prvej rekurencie

Štúdia AURELIA zaznamenala štatisticky významné o 3,3 mesiaca zlepšenie PFS (3,4 verzus

6,7 mesiaca, p < 0,001, HR = 0,48), ktoré je veľmi podobné hodnote pozorovanej inými štúdiami (ICON7, OCEANS a GOG218). Medián PFS sa výrazne zlepšil pri použití bevacizumabu s chemoterapiou vo všetkých troch rôznych skupinách liečby (skupina s paklitaxelom, topotekanom aj s pegylovaným lipozomálnym doxorubicínom). Tým sa potvrdila pozitívna asociácia bevacizumabu s chemoterapiou u rôznych skupín pacientok s ovariálnym karcinómom. Rozdiel v celkovom prežívaní 3,3 mesiaca, nebol štatisticky signifikantný. Medián OS pre skupinu s bevacizumabom bol 16,6 mesiaca, verzus 13,3 mesiaca pre sólo chemoterapiu (p < 0,174, HR = 0,85) (9).

Štúdia OCEANS demonštrovala zlepšenie mediánu PFS u platina senzitívnych pacientok o 4 mesiace (12,4 mesiaca oproti 8,4 mesiacom, p < 0,0001, HR = 0,484) v ramene s bevacizumabom. OS bolo medzi oboma skupinami podobné (33,6 mesiaca verzus 32,9 mesiaca, p = 0,65, HR = 0,95) (8, 14).

Napriek chýbaniu predĺženia celkového prežívania výsledky z OCEANS a AURELIA podporujú úlohu bevacizumabu v liečbe u rekurentného karcinómu ovária.

Nežiaduce účinky bevacizumabu

Hlavné nežiaduce účinky po infúzii bevacizumabu sú krvácanie, tromboembolizmus, oneskorené hojenie rán, proteinúria, hypertenzia a gastrointestinálne perforácie (tabuľka 2, podľa 15 a 16). Priestor pre určitú mieru zaujatosti pri hodnotení nežiaducich účinkov ale aj efektivity bevacizumabu dáva dizajn štúdií ICON 7 a AURELIA, ktoré nemali kontrolné rameno s placebom. Horší bezpečnostný profil bevacizumabu v štúdiách s rekurentným ovariálnym karcinómom možno prisúdiť aj dĺžke jeho podávania, ktorá bola až do progresie ochorenia, kým v štúdiách ICON7 a GOG218 to bolo preddefinovaných 12 a 15 mesiacov. Pacienti v štúdiu GOG218 mali pri dávkovaní 15mg/kg horší bezpečnostný profil ako pacienti liečení dávkou 7,5 mg/kg v štúdiu ICON7, pričom predĺženie času do progresie ako aj celkového prežívania bolo podobné v oboch skupinách. Vzhľadom na toxicitu a cenu je efektívnosť a nákladnosť liečby lepšia pri dávkovaní 7,5 mg/kg ako pri dávke 15 mg/kg.

Medzi nežiaduce účinky, ktoré si bezpochyby vyžadujú maximálnu pozornosť patria gastrointestinálne perforácie a fistuly s incidenciou v GOG218

1,2 % v ramene so štandardnou chemoterapiou, 2,8 % v ramene s bevacizumabom a 2,6 % v ramene s udržiavacou liečbou bevacizumabom. V štúdiu ICON7 bola incidencia gastrointestinálnych príhod 1,3 % v ramene s bevacizumabom a iba 0,4 % v ramene so sólo chemoterapiou. Naproti tomu v štúdiách s rekurentným ovariálnym karcinómom, kde boli pacientky predliečené sa znamenala nízka, iba 2,2 % incidencia v ramene s bevacizumabom v štúdiu AURELIA a nulová incidencia GIT príhod v štúdiu OCEANS. Tieto čísla sú vysvetliteľné kritériami pre výber pacientok do jednotlivých štúdií. Obe štúdie randomizovali minimálne predliečené pacientky (jeden, maximálne dva predchádzajúce režimy chemoterapie) pričom pacientky rizikové z GIT perforácie boli v štúdiu AURELIA vylúčené (14, 15, 16).

Kvalita života pri liečbe bevacizumabom

Vzhľadom na to, že väčšina štúdií v prípade karcinómu ovária je založená na udržiavacej liečbe je nutné brať do úvahy aj ovplyvnenie kvality života. Za prvú štúdiu ktorá skúmala bevacizumab v liečbe ovariálneho karcinómu a demonštrovala signifikantné zlepšenie kvality života je považovaná AURELIA. Analýza porovnávala percento pacientov, ktorí po 8 alebo 9 týždňoch liečby udávali minimálne 15 % zlepšenie na základe hodnotenia symptómov súvisiacich s gastrointestinálnym traktom. Toto zlepšenie bolo signifikantne vyššie v skupine s bevacizumabom (21,9 % vs. 9,3 %; $p = 0,002$). Lepšie skóre dosiahnuté na základe hodnotenia brušných a gastrointestinálnych symptómov sa ukázalo byť aj možným prediktívnym faktorom celkového prežívania oproti klinicko-patologickým faktorom u pacientov s rekurentným platina-rezistentným ochorením. Tieto „prognostické informácie“ by mohli zlepšiť stratifikáciu pacientov v štúdiách, komunikáciu medzi pacientom a lekárom o prognóze a samotnom klinickom rozhodovaní (17).

Vplyv bevacizumabu na kvalitu života bol sekundárnym cieľom štúdie ICON7. Na základe výsledkov dotazníkov vyplnených pacientkami a vyhodnotených v 54 týždni liečby sa zdá kontinu-

álna liečba bevacizumabom byť spojená s malým, ale klinicky významným znížením kvality života v porovnaní so štandardnou liečbou u žien s ovariálnym karcinómom. V štúdiu GOG2018 nebol pozorovaný výnamný rozdiel v kvalite života medzi tromi ramenami štúdie. Rozdiel medzi predĺžením prežitia bez progresie ochorenia a kvalitou tohto časového obdobia je potrebné zvážiť v klinickej praxi pri rozhodovaní o liečbe (15, 16).

Záver

Účinnosť bevacizumabu bola dokázaná klinickými štúdiami v liečbe prvej línie ako aj v liečbe prvej rekurencie. Tento prístup však stále poukazuje na celý rad ďalších aktuálnych problémov. Má byť aplikovaný ako súčasť prvolíniovej chemoterapie a následne ako udržiavacia liečba, alebo až po výskyte prvej rekurencie (18)?

V odbornej verejnosti stále prebiehajú rozsiahle diskusie ohľadne najlepšieho načasovania liečby, optimálnej dávky bevacizumabu a úlohe udržiavacej liečby. Najväčšie rozdiely sú v indikácii bevacizumabu do prvej línie. 29 % redukcia rizika progresie ochorenia dosiahnutá v GOG218 bola prvýkrát prezentovaná v roku 2010 na ASCO Annual Meeting, zároveň bola komentovaná poznámkou, že tento režim by mohol byť považovaný za štandard u žien novodiagnostikovaných, nekompletné zresekovaných štádia III a IV epitelialného ovariálneho karcinómu. V Spojených štátoch amerických však bevacizumab v prvej línii nemá jednoznačnú podporu odborníkov a v NCCN odporučeniach z roku 2016 sa uvádza jeho indikácia do prvej línie liečby s váhou dôkazu 3 (nesúhlas väčšiny panelu, že liečba je vhodná na základe akejkoľvek úrovne dôkazu), aktuálne odporúčenia preklasifikovali úroveň dôkazu na 2B (liečba je vhodná na základe dôkazu nízkej úrovne). NCCN panel odporúča participáciu pacientok na aktuálne prebiehajúcich štúdiách ktoré majú za cieľ definovať postavenie bevacizumabu v prvej línii liečby ako aj v liečbe prvej rekurencie.

Protichodné názory odborníkov diskutujú najmä neexistenciu jednoznačného dôkazu o predĺžení celkového prežívania, alebo aspoň zlepšenia kvality života celej populácie pacien-

tok v štúdiách ICON7 a GOG218. Ďalšie argumenty proti bevacizumabu sa týkajú podstatnej toxicity liečby a značných finančných nákladov.

V Európe je situácia celkom odlišná. Na základe výsledkov GOG218 podporených výsledkami ICON7 schválila EMEA použitie bevacizumabu v prvej línii liečby pacientok s pokročilým ovariálnym karcinómom v schéme použitej v štúdiu GOG 218. Jednotlivé krajiny európskej únie však prijali na základe schválenia ich regulačných orgánov a dojednania úhrady rozdielne dávkovanie, napríklad Veľká Británia a Česká republika dávkovanie ako v štúdiu ICON7. Zdôvodnenie sa opiera o nižšie ekonomické náklady a aj nižšiu hroziacu mieru komplikácií vďaka polovičnému dávkovaniu bevacizumabu. V Českej republike má bevacizumab indikáciu v druhej línii iba pri platina rezistentnom ochorení.

Napriek dostupnosti mnohých nových inhibítorov angiogenézy, ktoré sa skúmajú v terapii ochorení, zostáva bevacizumab najdôležitejšou liečivou látkou tejto oblasti a stále viac dokazuje, že má miesto aj v liečbe EOC. Hlavné obmedzenia bevacizumabu sú rezistencia na liečbu, toxicita a náklady. Je preto dôležité určiť metódy, ktoré vyberú tých pacientov, ktorí budú mať najväčší úžitok z liečby súčasne s najmenšou šancou vyvinúť život ohrozujúcu toxicitu.

Zhoda odborníkov je v tom, že zverejnené údaje o bevacizumabe ovplyvňujú praktickú preskripciu lekárov, nakoľko počas rokov sa nashromaždilo veľa dôkazov o jeho účinnosti pri liečbe mnohých solídnych nádorov. Vďaka jeho širokej dostupnosti odborníci pripúšťajú, že bevacizumab bude začlenený klinickými lekármi vo svojej vlastnej praxi aj do liečby ovariálneho karcinómu. To akú úlohu bude zohrávať v budúcnosti bevacizumab v liečbe pacientok s ovariálnym karcinómom sa ešte len uvidí. Vzhľadom na vysoké náklady spojené s liečbou sa vynára potreba určiť validované markery na identifikáciu pacientok u ktorých anti-VEGF terapia bude najviac efektívna a chýbajú aj poznatky, ktoré by objasnili rezistenciu proti blokade VEGF nakoľko napriek pokrokom v liečbe zostáva prognóza pacientok s epitelialným ovariálnym karcinómom zlá.

LITERATÚRA

1. Katsumata N, Yasuda M, Isonishi S, et al. Long-term results of dose-dense paclitaxel and carboplatin versus conventional paclitaxel and carboplatin for treatment of advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer (JGOG 3016): a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Oncol.* 2013; 14: 1020–1026.

2. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2006; 354: 34–43.

3. Vergote I, Tropé CG, Amant F, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2010; 363: 943–945.

4. Kehoe S, Hook J, Nankivell M, et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2015; 386: 249–257.
5. van Meurs HS, Tajik P, Hof MH, et al. Which patients benefit most from primary surgery or neoadjuvant chemotherapy in stage IIIc or IV ovarian cancer? An exploratory analysis of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer 55971 randomised trial. *Eur J Cancer*. 2013; 49(15): 3191–3201.
6. 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.
7. Perren TJ, Swart AM, Ledermann JA, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2011; 365: 2484–2496.
8. Aghajanian C, Blank SV, Judson PL, 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: 2039–2045.
9. Pujade-Lauraine 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: 1302–1308.
10. Chi DS, Musa F, Dao F, et al. An analysis of patients with bulky advanced stage ovarian, tubal, and peritoneal carcinoma treated with primary debulking surgery (PDS) during an identical time period as the randomized EORTC-NCIC trial of PDS vs neoadjuvant chemotherapy (NACT). *Gynecol Oncol*. 2012; 124: 10–14.
11. Mueller JJ, Zhou QC, Iasonos A, et al. Neoadjuvant chemotherapy and primary debulking surgery utilization for advanced-stage ovarian cancer at a comprehensive cancer center. *Gynecol Oncol*. 2016; 140: 436–442.
12. Petrillo M, Paris I, Vizzielli G, et al. Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Maintenance therapy With or Without Bevacizumab in Unresectable High-Grade Serous Ovarian Cancer: A Case-Control Study. *Ann Surg Oncol*. 2015; 3: 952–958.
13. Mendiola C, Davidenko I, Colombo N, et al. ROSIA: a single-arm study in more than 1000 patients (pts) receiving front-line bevacizumab (BEV) + chemotherapy (CT) for ovarian cancer (OC). Presented at: the ESMO Congress 2012, poster č. 978P.
14. Aghajanian C, Nycum LR, Goff B, et al. Updated overall survival analysis in OCEANS, a randomized phase 3 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), [abstract]. Presented at: the ESMO Congress; 2012. Abstract 9670.
15. Hiroyuki Y, Akira Y, Keiichi F. Drug Design, Development and Therapy 2015; 9: 2351–235 Critical appraisal of bevacizumab in the treatment of ovarian cancer (PDF Download Available). Available from: https://www.researchgate.net/publication/277897866_Critical_appraisal_of_bevacizumab_in_the_treatment_of_ovarian_cancer [accessed Jan 10 2018].
16. Rossi L, Verrico M, Zaccarelli E, et al. Bevacizumab in ovarian cancer: A critical review of phase III studies, *Oncotarget*, 2017; 8(7): 12389–12405 available from: https://www.researchgate.net/publication/309959711_Bevacizumab_in_ovarian_cancer_A_critical_review_of_phase_III_studies [accessed Jan 10 2018].
17. Roncolato FT, Gibbs E, Lee CK, et al. Quality of life predicts overall survival in women with platinum-resistant ovarian cancer: an AURELIA substudy. *Ann Oncol* 2017; 28(8): 1849–1855.
18. Garanová H. Začlenenie bevacizumabu do prvej línie liečby karcinómu vaječníka – retrospektívna analýza, *Onkológia*, 2015; 10(5): 325–328.