

Antiangiogenní léčba ovariálního karcinomu

František Nový

Roche, s. r. o.

Na sklonku loňského roku se možnosti léčby ovariálního karcinomu rozrostly o antiangiogenní léčbu. Evropská komise schválila rozšíření indikace bevacizumabu (Avastin®): „Avastin v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem je indikován k úvodní léčbě pokročilého (stadia III B, III C a IV dle FIGO) epitelového nádoru vaječníků, vejcovodů nebo primárního nádoru pobřišnice“. Bevacizumab je od roku 2005 indikován k léčbě metastatického kolorektálního karcinomu a od roku 2007 k léčbě metastatického karcinomu prsu a ledviny a rekurentního či metastatického nemalobuněčného plicního karcinomu.

Klíčová slova: angiogeneze, antiangiogenní léčba, cílená léčba, bevacizumab, karcinom vaječníků.

Antiangiogenic therapy for ovarian cancer

At the end of last year, the options of treatment for ovarian cancer expanded to include antiangiogenic therapy. The European Commission approved the use of bevacizumab (Avastin®) for a new indication: “Avastin in combination with carboplatin and paclitaxel is indicated for the front-line treatment of advanced (FIGO stages III B, III C and IV) epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer.” Since 2005, bevacizumab has been indicated for the treatment of metastatic colorectal cancer and, since 2007, for the treatment of metastatic breast and kidney cancers and recurrent or metastatic non-small-cell lung cancer.

Key words: angiogenesis, antiangiogenic therapy, targeted therapy, ovarian cancer.

Onkologie 2012; 6(2): 68–70

Nádorová angiogeneze

Již koncem 19. století popisovali Virchow a další patologové, že cévní řečiště v nádoru se liší od normální cévní sítě. Lewis v roce 1927 detailně popsal cévy v několika nádorech potkanů, Ide, et. al. pozorovali vznik nádorových cév in vivo (1939) a Algire (1945) zjistil, že výrazné zvýšení vaskularity je podporováno nádorovými buňkami, nikoli buňkami zdravými, a že angiogeneze předchází růstu vlastního nádoru. Ačkoli již tito badatelé předpokládali existenci nějakého produktu nádorových buněk, který podporuje angiogenezi, první důkaz byl podán až o 23 let později (1968). Dvě nezávislé studie (Greenblatt & Shubik a Ehrmann & Knott) pozorovaly proliferaci cév i v případě, že nádor byl od tkáně hostitele oddělen filtrem.

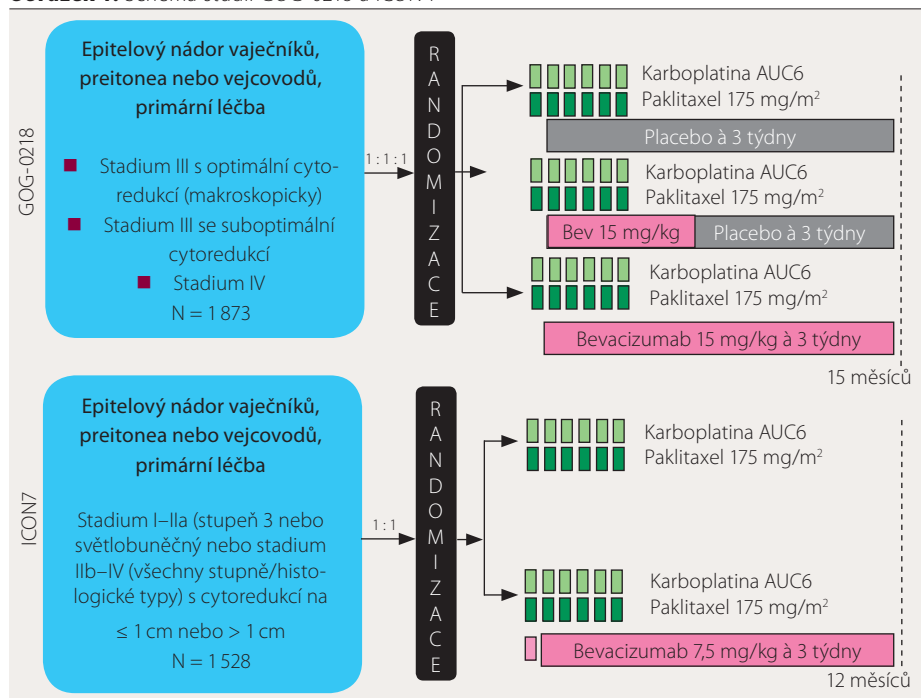
Rozsáhlý výzkum vedl Folkman, jeho skupina v roce 1971 izolovala růstový faktor (tehdy jej nazvali faktor nádorové angiogeneze – TAF (tumour angiogenesis factor)). Folkman současně popsal i vztah mezi nádorem a cévami: až do velikosti cca 2 mm dostačují k výživě a zásobování nádorových buněk kyslíkem stávající cévy. Jak se nádor zvětšuje, difuze kyslíku z okolních cév již nepostačuje a nádorové buňky zahájí produkci TAF. Nově vznikající cévy pak umožňují nejen další růst nádoru, ale následně i jeho metastazování. Folkman rovněž jako první vyslovil předpoklad, že k léčbě nádorů by bylo možno využít inhibice aktivity chemického mediátoru nádorové angiogeneze. Na Folkmanovu práci navázala celá

řada výzkumníků, v roce 1989 již byl růstový faktor – definitivně pojmenovaný jako růstový faktor cévního endotelu – VEGF (vascular endothelial growth factor) purifikován a byla známa jeho sekvence (1). O tři roky později identifikovaly dva výzkumné týmy (deVries a Terman) tyrosinkinázové receptory VEGF na povrchu endotelových buněk. Ve Ferrarově laboratoři pak byl podán i důkaz, že nádorovou angiogenezi a růst nádoru je možno inhibovat protilátkou proti VEGF (2).

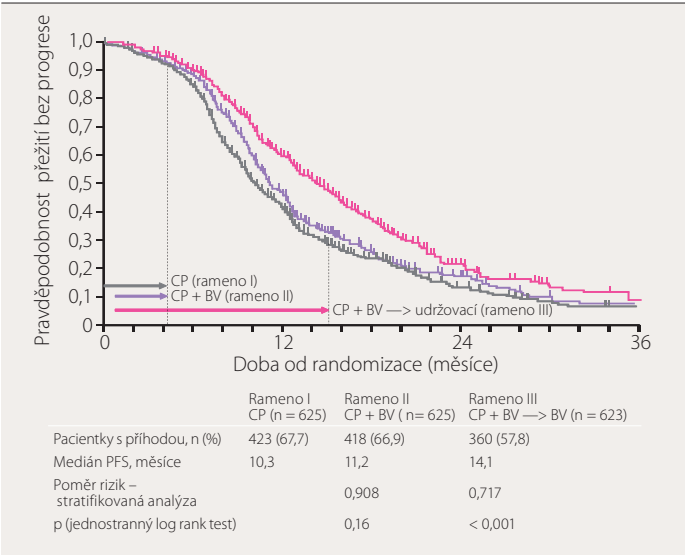
Vlastnosti nádorových cév

Fyziologická cévní síť je regulována celou řadou faktorů, z nichž některé tvorbu cév potlačují, jiné podporují. Výsledkem jsou plně funkční cévy. Nádorové cévy vznikají pod převahou VEGF, to vede k celé řadě abnormalit. Vzniklá cévní síť je chaotická, obsahuje řadu slepých větví či propojek, ve kterých se mění směr toku. Jednotlivé endotelie nepřiléhají těsně k sobě, je v nich řada otvorů (fenestrací), cévy nejsou kryty pericyty. Taková cévní síť nedokáže nádor dostatečně zásobovat kyslíkem a nádor tedy

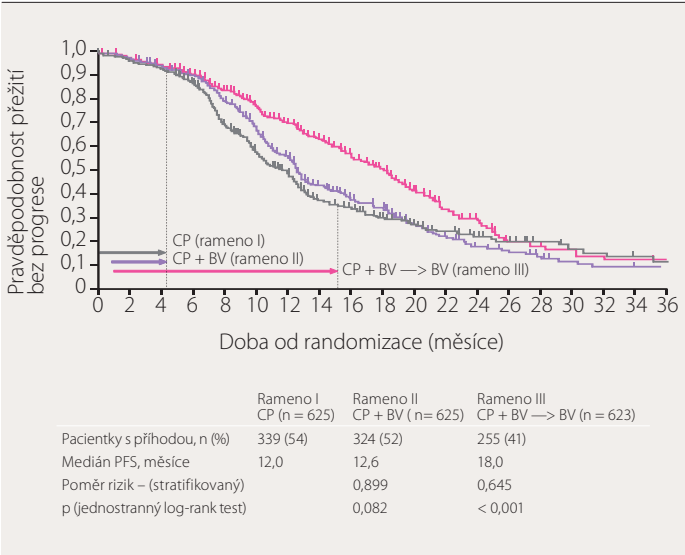
Obrázek 1. Schéma studií GOG-0218 a ICON 7



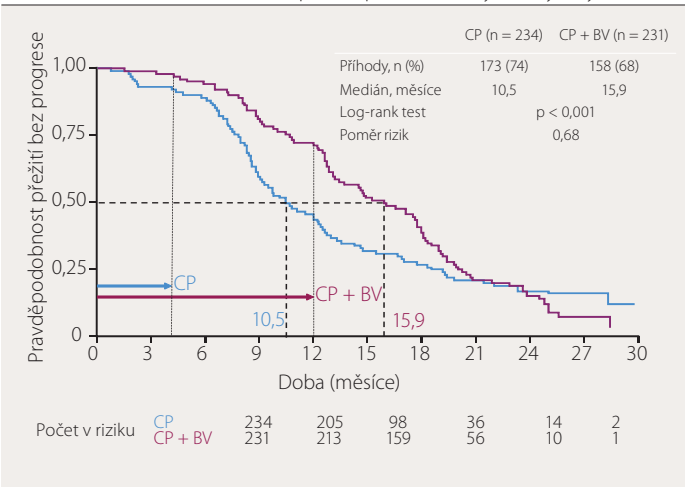
Obrázek 2. PFS ve studii GOG-0218 při hodnocení progresi i dle CA-125



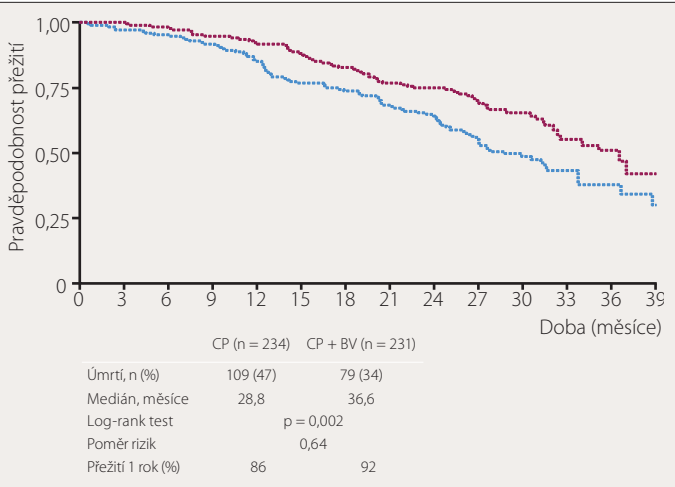
Obrázek 3. PFS ve studii GOG-0218 při cenzuře progresi dle CA-125



Obrázek 4. PFS ve studii ICON7, podskupina nemocných s vysokým rizikem



Obrázek 5. OS ve studii ICON7, podskupina nemocných s vysokým rizikem



dále produkuje VEGF, na kterém jsou nezralé cévy trvale závislé. Netěsnostmi v cévách unikají makromolekuly, což vede ke zvýšení intersticiálního tlaku. Důsledkem je na jedné straně ztížené pronikání dalších molekul (včetně léků) k nádorovým buňkám, na druhé straně je usnadněn průnik jednotlivých nádorových buněk do cévního řečiště a tedy metastazování nádoru. Netěsnosti v cévách významně přispívají též k tvorbě ascitu.

Účinky antiangiogenní léčby

Jak již bylo uvedeno, nezralé nádorové cévy jsou závislé na trvalé stimulaci VEGF. Pokud je blokován VEGF nebo signální cesta příslušného receptoru (VEGFR) v endotelových buňkách, většina nezralých cév zaniká (regrese). Ve zbývajících cévách mizí mezery mezi endotelovými buňkami a fenestrace, pericyty přiléhají těsně na endotelie, cévní síť již více připomíná fyziologickou cévní síť – dochází k „normalizaci“ nádorové vaskulatury. Se snížením propustnosti cév souvisí snížení intersticiálního tlaku, léky tedy mohou

lépe pronikat k nádorovým buňkám a jsou tak účinnější. Současně se snižuje možnost průniku nádorových buněk do cév a vytváření metastáz, omezuje se tvorba ascitu. Dlouhodobá antiangiogenní léčba brání vzniku nových nádorových cév, které jsou nutné pro progresi nádoru.

Léčebným výsledkem je tedy regrese nádoru (vyšší četnost odpovědí), oddálení jeho progresi (prodloužení doby přežití bez progresi) a delší celkové přežití nemocných.

Antiangiogenní léčba karcinomu vaječníků

Bevacizumab byl k léčbě ovariálního karcinomu registrován na základě výsledků dvou studií fáze III – GOG-0218 a ICON7. Schéma obou studií je znázorněno na obrázku 1. V obou studiích byly nemocné léčeny 6 cykly standardní chemoterapie paklitaxel + karboplatina. Do studie GOG-0218 (3, 4) bylo zařazeno 1873 pacientek s nekompletně resektovaným nádorem stadia III nebo IV, randomizovány byly do tří ramen: kromě chemoterapie nemocné dostávaly placebo v cyklech 2 až 22 (15

měsíců) nebo bevacizumab v cyklech 2 až 6 a následně placebo do cyklu 22 nebo bevacizumab 2 až 22 (15 měsíců). Primárním cílem bylo zhodnocení doby přežití bez progresi (PFS). Progrese byla stanovena dle RECIST, klinického zhoršení, ale též dle samostatného vzestupu CA 125. Krátkodobá léčba (5 cyklů) bevacizumabem nevedla k signifikantnímu prodloužení PFS, pokud však byl bevacizumab podáván až 15 měsíců, bylo PFS prodlouženo z 10,3 na 14,1 měsíců (poměr rizik (HR) 0,717, p < 0,001) (obrázek 2). Pokud byly cenzurovány pacientky s progresí jen dle vzestupu hladiny CA 125, bylo dosaženo prodloužení PFS z 12,0 měsíců v rameni s placebem na 18,0 měsíců v rameni s dlouhodobě podávaným bevacizumabem (HR 0,645, p < 0,001) (obrázek 3). Prodloužení PFS při dlouhodobé léčbě bevacizumabem bylo dosaženo ve všech hodnocených podskupinách nemocných. Konečná analýza celkového přežití (OS) dosud nebyla provedena, průběžná analýza v době, kdy zemřelo 47 % pacientek, vykazovala nesignifikanční HR 0,885. Dlouhodobá léčba bevacizumabem neměla negativní vliv na kvalitu

života ve srovnání s pacientkami, kterým bylo podáváno placebo.

Do studie ICON7 (5, 6, 7) bylo zařazeno celkem 1528 pacientek, a to i s nižším stadiem nemoci než ve studii GOG 0218: IIB až IV bez ohledu na histologický typ a stupeň, a též stadium I nebo IIA, pokud se jednalo o světlobuněčný karcinom nebo nádor stupně 3. Nemocné byly léčeny 6 cykly chemoterapie samotné nebo v kombinaci s bevacizumabem, který byl podáván celkem 1 rok. V celé populaci nemocných bylo PFS prodlouženo ze 17,3 na 19,0 měsíců (HR 0,81, $p = 0,004$). V podskupině nemocných s vysokým rizikem (stadium III nebo IV) činily hodnoty PFS 10,5 vs. 15,9 měsíců, (HR 0,68, $p < 0,001$) (obrázek 4). Průběžná analýza OS při úmrtí 34% pacientek nevykázala signifikantní rozdíl (HR 0,85), v podskupině nemocných s vysokým rizikem bylo dosaženo prodloužení přežití o 7,8 měsíců (28,8 vs. 36,6, HR 0,64, $p = 0,002$) (obrázek 5).

V obou studiích vykazovaly křivky PFS maximální rozdíl v okamžiku ukončení léčby bevacizumabem, tedy po 12, resp. 15 měsících, byla proto zahájena další studie fáze III, která hodnotí podávání bevacizumabu po dobu 15 měsíců ve srovnání s delší dobou léčby.

Bezpečnost léčby bevacizumabem byla podobná jako při léčbě jiných nádorů. Dle očekávání byla nejčastějším nežádoucím účinkem hypertenze, ta je však snadno zvladatelná standardní léčbou a jen výjimečně je důvodem ukončení léčby. Nepotvrdily se obavy z vyso-

ké incidence perforace gastrointestinálního traktu. Ve studii GOG 0218 bylo zaznamenáno 1,2% gastrointestinálních příhod (perforace/píštěl/nekróza/netěsnost) stupně ≥ 2 v rameni s placebem a 2,6% v rameni s bevacizumabem podávaným 15 měsíců; ve studii ICON7 bylo pozorováno 0,4% gastrointestinálních perforací v rameni se samotnou chemoterapií a 1,3% v rameni s bevacizumabem.

Antiangiogenní léčba brání hojení ran, měla by proto být zahájena až po zhojení rány, nikoli dříve než 4 týdny po operaci. Ve studii GOG 2018 bylo proto podávání bevacizumabu/placeba zahájeno až s druhým cyklem chemoterapie, ve studii ICON7 byla léčba bevacizumabem zahájena v prvním nebo ve druhém cyklu, dle toho, v jakém odstupu od operace byla zahájena chemoterapie.

Účinnost bevacizumabu byla potvrzena i v další studii fáze III (OCEANS) (8) u nemocných s relabujícím nádorem citlivým k platině. V této studii vedlo přidání bevacizumabu (léčba do progresu) k prodloužení PFS o 4 měsíce (8,4 vs. 12,4 měsíce, HR 0,484, $p < 0,0001$), ke zvýšení četnosti odpovědí (58,4 vs. 78,5% $p < 0,0001$) a dle průběžné byl zaznamenán i trend delšího OS (29,9 vs. 35,5 měs., HR 0,751, $p = 0,094$). Léčba 2. linie není dosud registrována.

Dle platné registrace se při primární léčbě ovariálního karcinomu bevacizumab podává každé 3 týdny v dávce 15 mg/kg (nebo do progresu nemoci či nepříjemné toxicity, pokud k nim dojde dříve) (9).

Literatura

1. Ferrara N. VEGF and the quest for tumour angiogenesis factors. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 795–803.
2. Ferrara N, et al. Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer. *Nature Reviews Drug Discovery* 2004; 3: 391–400.
3. Burger RA, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011; 365(26): 2473–2483.
4. Burger RA, et al. Phase III trial of bevacizumab (BEV) in the primary treatment of advanced epithelial ovarian cancer (EOC), primary peritoneal cancer (PPC), or fallopian tube cancer (FTC): A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2012; 28 (Suppl; abstr LBA1): 18s.
5. Perren TJ, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2011; 365(26): 2484–2496.
6. Perren TJ, et al. ICON7: A phase III randomised gynaecologic cancer intergroup trial of concurrent bevacizumab and chemotherapy followed by maintenance bevacizumab, versus chemotherapy alone in women with newly diagnosed epithelial ovarian (EOC), primary peritoneal (PPC) or fallopian tube cancer (FTC). *Annals of Oncology* 2010; 21(Suppl 8: Abstract Book of the 35th ESMO Congress, abstract LBA4).
7. Kristensen G, et al. Result of interim analysis of overall survival in the GCG ICON7 phase III randomized trial of bevacizumab in women with newly diagnosed ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29(Suppl; abstr LBA5006).
8. Aghajanian C, et al. OCEANS: A randomized, double-blinded, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab (BEV) in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian (EOC), primary peritoneal (PPC), or fallopian tube cancer (FTC). *J Clin Oncol* 2011; 29(Suppl; abstr LBA5007).
9. Souhrn informací o produktu Avastin, www.sukl.cz.

Článek přijat redakcí 8.2.2012

Článek přijat k publikaci 15.3.2012

MUDr. František Nový

Roche, s. r. o.

Dukelských hrdinů 52, 170 00 Praha 7

frantisek.novy@roche.com