TheDoctor

Τριμηνιαία περιοδική έκδοση για την επιστήμη και τη ζωή / **Ιανουάριος-Μάρτιος 2017 / Τεύχος 25**

ISSN: 1792-8842

Ο ρόλος του bevacizumab στον τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού

Ο μεταστατικός καρκίνος του μαστού, παρά τη σημαντική πρόοδο που έχει πραγματοποιηθεί τα τελευταία χρόνια, παραμένει μια μη-ιάσιμη νόσος με διάμεση συνολική επιβίωση 24-36 μήνες σε ασθενείς με HER2-αρνητική νόσο. Η συστηματική θεραπεία περιλαμβάνει πλέον εκτός απο τη χημειοθεραπεία και την ορμονοθεραπεία και στοχευμένες θεραπείες, όπως είναι οι αντιαγγειογενετικοί παράγοντες[1]. Λίγες είναι οι θεραπείες πρώτης γραμμής που έχουν επιδείξει όφελος στη συνολική επιβίωση μέσω προοπτικών κλινικών μελετών, εκτός από τις HER2-στοχευμένες θεραπείες[2].

Νικόλαος Κεντεποζίδης
Παθολόγος- Ογκολόγος MD, MSc, PhD,
Διευθυντής Ογκολογικής Κλινικής,
251 Γενικό Νοσοκομείο Αεροπορίας

Το bevacizumab είναι ένα ανασυνδυασμένο εξανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα το οποίο έχει την ικανότητα να συνδέεται με όλες τις ισομορφές του VEGF-A παράγοντα, και μέσω αυτής της σύνδεσης να αναστέλλει την αγγειογένεση και την ανάπτυξη του όγκου[3].

Αρχικά τρεις κλινικές μελέτες φάσης ΙΙΙ (ECOG-2100, AVADO, RIBBON-1) μελέτησαν την αποτελεσματικότητα του bevacizumab σε ασθενείς που έλαβαν πρώτης γραμμής θεραπεία. Πιο συγκεκριμένα, στην κλινική μελέτη ECOG-2100 συμμετείχαν 722 ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού στους οποίους δόθηκε είτε bevacizumab μαζί με πακλιταξέλη είτε μόνο πακλιταξέλη. Λόγω της προσθήκης της στοχευμένης θεραπείας σημειώθηκε βελτίωση του PFS σε 11,3 μήνες από 5,8 μήνες καθώς και αύξηση του συνολικού ποσοστού ανταπόκρισης σε 48,9% από 22,2%. Στηριζόμενος στα θετικά αποτελέσματα αυτής της μελέτης αυτής ο FDA ενέκρινε την έγκριση αυτού του φαρμάκου σε συνδυασμό με πακλιταξέλη ως πρώτη γραμμή θεραπεία σε ασθενείς με μεταστατικό HER- 2 αρνητικό μεταστατικό καρκίνο του μαστού το 2008 [4].

Ακολούθησε η κλινική μελέτη AVADO (Avastin and Docetaxel) στην οποία συμμετείχαν 736 ασθενείς με μεταστατικό HER- 2 αρνητικό καρκίνο του μαστού. Το bevacizumab δόθηκε σε δόσεις των 7.5mg/kg ή των 15 mg/kg σε συνδυασμό με δοσεταξέλη και σε όλες τις κοορτές παρατηρήθηκε βελτίωση του PFS κατά ένα ή δύο μήνες αντίστοιχα. Επίσης, και στις δύο δόσεις εντοπίσθηκαν υψηλότερα ποσοστά συνολικής ανταπόκρισης λόγω της προσθήκης του bevacizumab στην θεραπεία (7,5 mg/kg: 55,2% έναντι 46,4%; 15mg/kg: 64,1% έναντι 46,4%). [5] Στην συνέχεια πραγματοποιήθηκε η μελέτη RIBBON-1 (Regimens in Bevacizumab for Breast Oncology), η οποία ήταν μια διεθνής φάσης ΙΙΙ μελέτη όπου συμμετείχαν 1.237 ασθενείς με μεταστατικό HER- 2 αρνητικό καρκίνο του μαστού οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν 2:1 ώστε να λάβουν

είτε χημειοθεραπεία (με καπεσιταμπίνη, με ταξάνες ή με ανθρακυκλίνες) σε συνδυασμό με bevacizumab είτε χημειοθεραπεία σε συνδυασμό με εικονικό φάρμακο. Στην κοορτή που δόθηκαν ταξάνες ή ανθρακυκλίνες σε συνδυασμό με το bevacizumab παρατηρήθηκε αύξηση του PFS σε 9,2 μήνες από 8 μήνες, ενώ στην κοορτή που είχε δοθεί καπεσιταμπίνη σε συνδυασμό με bevacizumab παρατηρήθηκε αύξηση του PFS σε 8,6 μήνες από 5,7 μήνες που ήταν προηγουμένως. Επιπλέον και στις δυο αυτές ξεχωριστές κοορτές παρατηρήθηκε αύξηση των συνολικών ποσοστών ανταπόκρισης στην θεραπεία λόγω της προσθήκης του bevacizumab. Παρόλα αυτά αξίζει να σημειώσουμε ότι σε καμία από τις τρείς παραπάνω μελέτες δεν παρατηρήθηκε αύξηση της συνολικής επιβίωσης (OS)[6].
Το 2013 δημοσιεύτηκε στο «Annals of oncology» μια μετα-ανάλυση από τον Miles και του συνεργάτες του στην οποία αναλύθηκαν τα δεδομένα από 2.447 ασθενείς και από τα αποτελέσματα αυτής της ανάλυσης προέκυψε ότι λόγω της προσθήκης του bevacizumab αυξήθηκε το PFS καθώς και το ORR (μέσο PFS 9,2 μήνες έναντι 6,7 μηνών και μέσο ORR 49% έναντι 32%). Επιπλέον, από την ίδια μελέτη αποδείχθηκε ότι λόγω της προσθήκης του bevacizumab σε ασθενείς με τριπλά αρνητικό καρκίνο του μαστού παρατηρείται αύξηση του PFS σε 8,1 μήνες από 5,4 μήνες ενώ δεν παρατηρείται στατιστικά σημαντική βελτίωση του OS [7].

Μια πολύ σημαντική μελέτη που πραγματοποιήθηκε ήταν η διεθνής μελέτη ATHENA στην οποία καταγράφηκαν 2.251 περιστατικά ασθενών με μεταστατικό καρκίνο μαστού οι οποίοι σύμφωνα με την κλινική πρακτική έλαβαν είτε bevacizumab σε συνδυασμό με μονοθεραπεία με ταξάνες είτε bevacizumab μαζί με συνδυαστική χημειοθεραπεία. Ένα από τα κριτήρια ένταξης των ασθενών αυτών στην μελέτη ήταν να μην έχουν λάβει προηγουμένως άλλου είδους χημειοθεραπεία για την μεταστατική νόσο. Η συνολική επιβίωση των ασθενών που έλαβαν bevacizumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία σημειώθηκε στους 25,2 μήνες, ενώ σε ασθενείς που μετά το τέλος της χημειοθεραπείας συνέχισε να τους δίνεται bevacizumab ως θεραπεία συντήρησης παρατηρήθηκε μέση OS 30 μήνες[8]. Στην μελέτη Lorena επίσης διαπιστώθηκε ότι όταν γίνεται χορήγηση του bevacizumab για διάστημα μεγαλύτερο των 15 μηνών στα πλαίσια θεραπείας συντήρησης σημειώνεται στατιστικά σημαντική αύξηση του PFS στους ασθενείς [9].

Όσον αφορά την μελέτη ATHENA ακολούθησαν δύο περαιτέρω αναλύσεις. Αρχικά έγινε επεξεργασία των δεδομένων μιας υπο-ομάδας ασθενών, συγκεκριμένα 175 ασθενών που ήταν σε ηλικία ≥70 ετών. Σχεδόν οι μισοί από αυτούς (48%) είχαν λάβει πακλιταξέλη σε συνδυασμό με bevacizumab. Το συνδυαστικό αυτό σχήμα ήταν καλά ανεκτό από τους γηριατρικούς αυτούς ασθενείς. Ο μέσος χρόνος υποτροπής καταγράφηκε στους 10,4 μήνες ενώ στο σύνολο των γηριατρικών ατόμων αυτής της μελέτης ο μέσος χρόνος υποτροπής υπολογίσθηκε στους 9,5 μήνες. Επιπλέον, έγινε ανάλυση των δεδομένων της υπο-ομάδας ασθενών που είχαν διαγνωσθεί με τριπλά αρνητικό καρκίνο του μαστού στην οποία συμπεριλαμβάνονταν 585 ασθενείς όπου και σε αυτούς διαπιστώθηκε αύξηση του μέσου χρόνου υποτροπής της νόσου στους 7,2 μήνες [10].
Ένα θέμα που έχει αρχίσει επιπλέον να εξετάζεται με ιδιαίτερο ενδιαφέρον από την επιστημονική κοινότητα είναι αν θα πρέπει σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού και θετικούς ορμονικούς υποδοχείς να δίνεται σε συνδυασμό με το bevacizumab ως θεραπεία συντήρησης και ορμονοθεραπεία. Τα αποτελέσματα μιας μη–παρεμβατικής μελέτης που πραγματοποίησαν ο Fab και οι οι συνεργάτες του απέδειξαν ότι η προσθήκη της ορμονοθεραπείας μπορεί να καταλήξει σε σημαντική αύξηση του PFS [11].
Επιπλέον, σε μια πρόσφατη κλινική μελέτη που πραγματοποιήθηκε από την Ελληνική Ογκολογική Ερευνητική Ομάδα (HORG) μελετήθηκε η αποτελεσματικότητα του bevacizumab σε συνδυασμό με καρβοπλατίνα και πακλιταξέλη σε ασθενείς με τριπλά αρνητικό μεταστατικό καρκίνο του μαστού. Από τις 47 γυναίκες που μελετήθηκαν οι 7 εμφάνισαν πλήρη ανταπόκριση στην θεραπεία και οι 23 μερική ανταπόκριση στην θεραπεία ενώ τα ποσοστά της συνολικής ανταπόκρισης ήταν της τάξης του 66,7%. Επίσης το μέσο PFS ήταν 10,3 μήνες ενώ το μέσο OS ήταν 25,7 μήνες και ένα ποσοστό 75,6% των ασθενών επιβίωσε για ένα χρόνο [12].

Τέλος, αξίζει να σημειώσουμε ότι τον Ιούλιο του 2016 δημοσιεύτηκαν τα αποτελέσματα του προγράμματος ESME (Epidemiological Strategy and Medical Economics) του οποίου ο σχεδιασμός είχε γίνει από την Unicancer. Στο πρόγραμμα αυτό συμμετείχαν 18 ογκολογικά κέντρα και ο σκοπός ήταν η καταγραφή του OS και του PFS ασθενών με μεταστατικό καρκίνο του μαστού και HER- 2 αρνητική νόσο. Στην καταγραφική αυτή μελέτη 3426 συνολικά ασθενών έγινε σύγκριση των ασθενών που έλαβαν bevacizumab σε συνδυασμό με πακλιταξέλη (2127 περιστατικά ασθενών) με τους ασθενείς που έλαβαν μόνο πακλιτα-

“Ένα θέμα που έχει αρχίσει επιπλέον να εξετάζεται με ιδιαίτερο ενδιαφέρον από την επιστημονική κοινότητα είναι αν θα πρέπει σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού και θετικούς ορμονικούς υποδοχείς να δίνεται σε συνδυασμό με το bevacizumab ως θεραπεία συντήρησης και ορμονοθεραπεία. Τα αποτελέσματα μιας μη–παρεμβατικής μελέτης που πραγματοποίησαν ο Fab και οι συνεργάτες του απέδειξαν ότι η προσθήκη της ορμονοθεραπείας μπορεί να καταλήξει σε σημαντική αύξηση του PFS [11]”

> “Τον Ιούλιο του 2016 δημοσιεύτηκαν τα αποτελέσματα του προγράμματος ESME του οποίου ο σχεδιασμός είχε γίνει από την Unicancer. Στο πρόγραμμα συμμετείχαν 18 ογκολογικά κέντρα και ο σκοπός ήταν η καταγραφή του OS και του PFS ασθενών με μεταστατικό καρκίνο του μαστού και HER- 2 αρνητική νόσο. Στην καταγραφική αυτή μελέτη 3426 συνολικά ασθενών έγινε σύγκριση των ασθενών που έλαβαν bevacizumab σε συνδυασμό με πακλιταξέλη (2127 περιστατικά ασθενών) με τους ασθενείς που έλαβαν μόνο πακλιταξέλη (1299 περιστατικά ασθενών). Λόγω της προσθήκης του bevacizumab παρατηρήθηκε μια στατιστικά σημαντική αύξηση του μέσου OS (27,7 μήνες από 19,8 μήνες) και του PFS (8,1 μήνες από 6,4 μήνες) [13] ”

ξέλη (1299 περιστατικά ασθενών). Λόγω της προσθήκης του bevacizumab παρατηρήθηκε μια στατιστικά σημαντική αύξηση του μέσου OS (27,7 μήνες από 19,8 μήνες), και του PFS (8,1 μήνες από 6,4 μήνες) [13].

Επιπλέον, αξίζει να σημειωθεί ότι το bevacizumab δεν φαίνεται να προκαλεί ιδιαίτερες τοξικότητες όταν χορηγείται σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού, ενώ οι περισσότερες από τις ανεπιθύμητες ενέργειες που πιθανώς μπορεί να προκαλέσει είναι εύκολα διαχειρίσιμες.

Η αγγειογενετική αναστολή σε συνδυασμό με την κυτταροτοξική δράση της χημειοθεραπείας τόσο μέσα από τα δεδομένα των τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών, της καθημερινής κλινικής πρακτικής, αλλά και μέσα από την πολύχρονη κλινική εμπειρία μας με το bevacizumab φαίνεται να διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη διαχείριση ασθενών με HER-2 αρνητικό μεταστατικό καρκίνο του μαστού, προσφέροντας στις ασθενείς το μέγιστο όφελος από τις θεραπευτικές προσεγγίσεις που διαθέτει σήμερα ο κλινικός ογκολόγος[14]. ×

Βιβλιογραφία

1. Cardoso F, Costa A, Norton L et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). Ann Oncol 2014; 25: 1871–1888.
2. Swain SM, Baselga J, Kim SB et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. N Engl J Med 2015; 372: 724–734.
3. Korpanty G, Sullivan LA, Smyth E, Carney DN, Brekken RA. Molecular and clinical aspects of targeting the VEGF pathway in tumors. J Oncol. 2010;2010: 652320.
4. Miller K, Wang M, Gralow J et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. N Engl J Med. 2007;357 (26): 2666-2676.
5. Miles DW, Chan A, Dirix LY et al. Phase III study of bevacizumab plus docetaxel compared with placebo plus docetaxel for the first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer. Clin Oncol. 2010;28(20):3239-3247.
6. Robert NJ , Deiras V, Glaspy J et al. RIBBON-1 randomized, double-blind placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab for first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative, locally recurrent or metastatic breast cancer. J Clin Oncol. 2011;29(10): 1252-1260.
7. Miles DW, Dieras V, Cortes J, Duenne AA, Yi J, O' Shaughnessy J. First-line bevacizumab in combination with chemotherapy for HER2-negative metastatic breast cancer: pooled and sub- group analyses of data from 2447 patients. Ann Oncol. 2013;24 (11):2773-2780.
8. Smith IE, Pierga JY, Biganzoli L et al; ATHENA Study Group. First- line bevacizumab plus taxane-based chemotherapy for locally recurrent or metastatic breast cancer: safety and efficacy in an open-label study in 2,251 patients. Ann Oncol. 2011;22(3): 595-602.
9. Vazquez MR, Redondo A, Ghanem I, et al. Long-term responders to 1st-line bevacizumab-based therapy among patients (pts) with her2-negative metastatic breast cancer (mbc): retrospective results of an ambispective observational study [abstract e12558] J Clin Oncol. 2013;31
10. Biganzoli L. Di Vincenzo E, JIang Z et al. First-line bevacizumab-containing therapy for breast cancer: results in patients aged 70 years treated in the ATHENA study. Ann Oncol. 2012;23(1):111-118.
11. Fabi A, Russillo M, Ferretti G, et al. Maintenance bevacizumab beyond first-line paclitaxel plus bevacizumab in patients with her2-negative hormone receptor-positive metastatic breast cancer: efficacy in combination with hormonal therapy. BMC Cancer. 2012;12:482. doi: 10.1186/1471-2407-12-482
12. Nikolaou M, Saloustros E, Polyzos A, Christophyllakis C Kentepozidis N, Vamvakas L, Kalbakis K, Agelaki S, Georgoulias V, Mauroudis D: Final results of weekly paclitaxel and carboplatin plus bevacizumab as first-line treatment of triple-negative breast cancer. A multicenter phase I-II trial by the Hellenic Oncology Research Group. Ann Oncol .2016 ; 27 (6): 242.
13. Delaloge S, Pérol D, Courtinard C, Brain E, Asselain B,T Bachelot T, Debled M, Dieras V, M. Campone M, Levy C, Jacot W, Lorgis V, Veyret C, Dalenc F, Ferrero J.M , Uwer L. Kerbrat P, Goncalves A , Mouret-Reynier M.A, Petit T, Jouannaud C , Vanlemmens L. Chenuc G, Guesmia T, Robain M, Cailliot C. Paclitaxel plus bevacizumab or paclitaxel as first-line treatment for HER2-negative metastatic breast cancer in a multicenter national observational study. Ann Oncol .2016; 27 (9): 1725-1732.
14. Bevacizumab as first-line treatment in HER2-negative advanced breast cancer: pros and cons. Sini V, Cassano A,Corsi D, Laurentiis M, Gamucci T, Mauri M, Naso G, Roselli M, Ruggeri EM, Tonini G Vici, Zampa, Marchetti P . Tumori 2016; 102(5): 472-480