

Anna Markowska<sup>1</sup>, Karolina Jaszczyńska-Nowinka<sup>2</sup>,  
Joanna Kaysiewicz<sup>3</sup>, Anna Makówka<sup>3</sup>, Janina Markowska<sup>2</sup>

Received: 16.11.2015

Accepted: 09.12.2015

Published: 31.12.2015

## Angiogeneza w złośliwych nowotworach ginekologicznych

### Angiogenesis in gynecologic malignancies

### Ангиогенеза в злокачественных гинекологических опухолях

<sup>1</sup> Klinika Perinatologii i Chorób Kobięcych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Poznań, Polska. Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Krzysztof Drews

<sup>2</sup> Klinika Onkologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Poznań, Polska. Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Rodryg Ramlau

<sup>3</sup> Roche Polska, Warszawa, Polska

Adres do korespondencji: Prof. dr hab. n. med. Anna Markowska, Klinika Perinatologii i Chorób Kobięcych, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, ul. Polna 33, 60-535 Poznań

<sup>1</sup> Department of Perinatology and Women's Diseases, Poznan University of Medical Sciences, Poznan, Poland. Head of the Department: Professor Krzysztof Drews, MD, PhD

<sup>2</sup> Department of Oncology, Poznan University of Medical Sciences, Poznan, Poland. Head of the Department: Professor Rodryg Ramlau, MD, PhD

<sup>3</sup> Roche Polska, Warsaw, Poland

Correspondence: Professor Anna Markowska, MD, PhD, Department of Perinatology and Women's Diseases, Poznan University of Medical Sciences, Polna 33, 60-535 Poznan

#### Streszczenie

Angiogeneza ma kluczowe znaczenie dla powstawania i progresji nowotworów złośliwych. Postęp w rozumieniu mechanizmów molekularnych prowadzących do rozwoju nowotworów narządu rodowego przyczynił się do poprawy przeżycia chorych dzięki wdrażaniu leczenia antyangiogenego – skierowanego przeciwko naczyniowośródbłonkowemu czynnikowi wzrostu. W artykule dokonano przeglądu wyników badań nad stosowaniem bewacyzumabu w raku jajnika, które dały podstawę do zarejestrowania leku przez European Medicines Agency w 2011 roku. Ponadto przedstawiono efekty przyjmowania bewacyzumabu w nawrotowym platynoopornym raku jajnika (badanie AURELIA), profil bezpieczeństwa leku (ROSIA) oraz inną, dootrzewnową drogę jego podania. Omówiono także badanie ANTHALYA – próbę zastosowania bewacyzumabu w terapii neoadiuwantowej. Zwrócono uwagę zarówno na lokalizację nawrotów po leczeniu bewacyzumabem, jak i na oporność terapeutyczną oraz ucieczkę przed terapią antyangiogeną. Bewacyzumab stosowany w przetrwałym lub nawrotowym raku szyjki macicy wraz z chemioterapią wydłużał nie tylko całkowite przeżycie, lecz także czas do progresji. Dało to podstawę do rozpoczęcia międzynarodowego badania CECILIA, oceniającego efektywność leczenia i powikłania mu towarzyszące. Prezentowane badania nad zastosowaniem bewacyzumabu w leczeniu raka endometrium przynoszą obiecujące wyniki.

**Słowa kluczowe:** bewacyzumab, rak jajnika, rak szyjki macicy, rak endometrium

#### Abstract

Angiogenesis is crucial for the development and progression of malignant neoplasms. In terms of molecular mechanisms leading to the development of genital malignancies, the development has contributed to improved survival of patients as a result of antiangiogenic therapy, which is targeted against the vascular endothelial growth factor. Vascular endothelial growth factor is a key promoter of angiogenesis and disease progression. Bevacizumab, a humanized anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody, has shown single-agent activity in women with recurrent tumors. This article reviews the results of studies using bevacizumab in ovarian cancer, which gave rise to its registration by the European Medicines Agency in 2011 in Poland. In addition, the effects of bevacizumab in recurrent, platinum-resistant ovarian cancer (AURELIA), the drug's safety profile (ROSIA), other routes of administration (intraperitoneal) as well as an assessment of the efficacy and safety of neoadjuvant bevacizumab (ANTHALYA) were presented. Attention was paid to the location of recurrence after treatment with bevacizumab and escape from antiangiogenic therapy and therapeutic resistance. Bevacizumab combined with chemotherapy in persistent or recurrent cervical cancer improved both – overall survival and time to progression. That has become the baseline for an open-label global safety study (CECILIA) evaluating the efficacy and complications of bevacizumab. The presented study on the use of bevacizumab in the treatment of endometrial cancer shows promising results.

**Key words:** bevacizumab, ovarian cancer, cervical cancer, endometrial cancer

## Содержание

Ангиогенез имеет важное значение для формирования и прогрессии злокачественных опухолей. Прогресс в понимании молекулярных механизмов, ведущих к развитию рака половых органов, способствовал улучшению выживаемости больных в связи с введением антиангиогенной терапии – направленной против васкулярно-эндотелиального фактора роста. В статье представлены результаты исследований по применению бевацизумаба при раке яичников, положившие начало регистрации препарата Европейским агентством по лекарственным средствам в 2011 году. Кроме того, представлены результаты приема бевацизумаба при рецидивирующем раке яичников (исследование AURELIA), профиль безопасности препарата (ROSIA) и другой, внутривенный метод введения. Анализируется также исследование ANTHALYA – попытка использования бевацизумаба в неoadъювантной терапии. Обращается внимание как на локализацию рецидива после лечения с помощью бевацизумаба, так и на терапевтическое сопротивление и утечку от антиангиогенной терапии. Бевацизумаб, используемый в постоянном или рецидивирующем раке шейки матки в сочетании с химиотерапией не только продлил общую выживаемость, но и время до прогрессирования. Это послужило основанием для начала международного исследования CECILIA, оценивающего эффективность лечения и сопутствующие осложнения. Данное исследование по применению бевацизумаба в лечении рака эндометрия дает обнадеживающие результаты.

**Ключевые слова:** бевацизумаб, рак яичников, рак шейки матки, рак эндометрия

**A**ngiogeneza to dynamiczny i wieloetapowy proces o kluczowym znaczeniu dla rozwoju nowotworów – wzrostu guzów, inwazji i tworzenia przerzutów. Jest regulowana przez wiele czynników, w tym przez komórki śródbłonna naczyń, makrofagi/monocyty, płytki krwi, fibroblasty, komórki tłuszczne oraz białka macierzy pozakomórkowej: integryny i kadheryny<sup>(1,2)</sup>.

Najlepiej poznanym czynnikiem proangiogennym jest rodzina VEGF (*vascular endothelial growth factor*), której promocyjną rolę wykazano w wielu nowotworach złośliwych, m.in. ginekologicznych. Do rodziny VEGF należą: VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E oraz PDGF1 i 2 (*platelet-derived growth factor*, czynnik płytkowy). Najsilniejszym promotorem angiogenezy jest VEGF-A, który na skutek alternatywnego składania (*splicing*) ma 10 izoform; najbardziej aktywne to VEGF<sub>165</sub> i VEGF<sub>121</sub>. Wymienione czynniki wiążą się ze specyficznymi receptorami, przede wszystkim VEGFR-1 i VEGFR-2, jak również z VEGFR-3 oraz NRP (neuropilina 1 i 2), będącymi koreceptorami dla VEGFR-1/2; aktywując wewnątrzkomórkowe kinazy, przekazują sygnał promujący angiogenezę<sup>(3,4)</sup>.

Od lat 90. XX wieku obserwuje się postęp w rozwoju terapii antyangiogennych. Poznano już ponad 20 czynników o właściwościach antyangiogennych. Są to m.in. leki otrzymane dzięki inżynierii molekularnej.

Właściwość blokowania wiązania wszystkich izoform VEGF dla receptorów wykazuje bewacyzumab – humanizowane monoklonalne przeciwciało klasy IgG. Uniemożliwia ono powstawanie nowych naczyń, niszczy te już utworzone, a także pozwala na większą penetrację cytostatyku do guza, być może przez normalizację naczyń<sup>(5-7)</sup>.

W 2005 roku Monk i wsp.<sup>(7)</sup> opisali aktywność bewacyzumabu w zaawansowanym, platynoopornym, opornym na leczenie surowiczym raku jajnika. Udokumentowali korzystny czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie, co wskazywało na konieczność przeprowadzenia dalszych badań. W 2007 roku pozytywną odpowiedź na monoterapię po niepowodzeniach przynajmniej dwóch linii leczenia cytostatykami przedstawili Burger i wsp.<sup>(8)</sup> oraz Cannistra i wsp.<sup>(9)</sup>

**A**ngiogenesis is a dynamic and multistage process crucial for cancer development – tumor growth, invasion and metastasis. It is regulated by a number of factors, including vascular endothelial cells, macrophages/monocytes, platelets, fibroblasts, mast cells and extracellular matrix proteins: integrins and cadherins<sup>(1,2)</sup>.

The vascular endothelial growth factor (VEGF) family, whose promoting role was shown for a number of malignancies, including gynecologic neoplasms, is the best known pro-angiogenic factor. The VEGF family includes: VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E as well as PDGF 1 and 2 (platelet-derived growth factor). VEGF-A, which, as a result of splicing, has 10 isoforms, with the most active VEGF<sub>165</sub> and VEGF<sub>121</sub>, is the strongest promoter of angiogenesis. These factors bind to specific receptors, VEGFR-1 and VEGFR-2 in particular, but also to VEGFR-3 and NRP (neuropilin-1 and -2), which represent co-receptors for VEGFR-1/2; by activating intracellular kinases they mediate signals promoting angiogenesis<sup>(3,4)</sup>.

A progress in the antiangiogenic therapy has been observed since the 90s of the twentieth century. More than 20 anti-angiogenic agents have been identified so far. These include molecularly engineered drugs.

Bevacizumab, a humanized immunoglobulin G monoclonal antibody, blocks the binding of all VEGF isoforms to receptors. This prevents formation of new vessels, destroys the already formed vessels as well as increases the penetration of cytostatic drugs into tumor tissue, possibly by vasculature normalization<sup>(5-7)</sup>.

In 2005, Monk *et al.*<sup>(7)</sup> described the activity of bevacizumab in advanced, platinum-resistant, refractory serous ovarian cancer. The authors documented a beneficial duration of response to treatment, indicating the need for further research. In 2007, a positive response to monotherapy following at least two prior unsuccessful lines of cytostatic therapy was shown by Burger *et al.*<sup>(8)</sup> and Cannistra *et al.*<sup>(9)</sup>

A phase III clinical trial (GOG-0218, double-blind study) conducted in 1,873 women with cancer stage III and IV (FIGO) was presented during the 2010 ASCO (American

W roku 2010 podczas kongresu ASCO (American Society of Clinical Oncology) przedstawiono wyniki badania III fazy (GOG-0218, podwójnie zaślepienie), w którym brały udział 1873 kobiety w III i IV stopniu zaawansowania choroby według FIGO. W badaniu uwzględniono trzy ramiona. W ramieniu kontrolnym (I) pacjentki otrzymywały standardowo paklitaksel (175 mg/m<sup>2</sup>) i karboplatynę (AUC 6,0). Pozostałe dwa to ramiona eksperymentalne: w II chore przyjmowały bevacizumab (pięć podań, od drugiego do szóstego cyklu) w trakcie chemioterapii, a w III – dodatkowo bevacizumab przez 15 cykli jako leczenie konsolidujące. Czas do wystąpienia progresji wynosił w I ramieniu 10,3 miesiąca, w II – 11,2 miesiąca, a w III – 14,1 miesiąca i był statystycznie dłuższy niż w I ramieniu o 3,8 miesiąca ( $p < 0,00010$ ). Nie zaobserwowano różnic w czasie wolnym od progresji choroby (*progression-free survival*, PFS) między ramionami I i II<sup>(10)</sup>.

### ICON 7 – INTERNATIONAL COLLABORATIVE OVARIAN NEOPLASMS

Badanie dotyczyło grupy 1528 kobiet z chorobą w stopniu od I do IV. Po leczeniu chirurgicznym uczestniczki zrandomizowano do dwóch grup. Pierwsza otrzymywała standardową chemioterapię według schematu paklitaksel w dawce 175 mg/m<sup>2</sup> i karboplatyna (AUC 6,0). W drugiej grupie chorym do standardowej chemioterapii dodano bevacizumab, który po zakończeniu chemioterapii podawano do 12 miesięcy. W ramieniu z bevacizumabem czas do wystąpienia progresji był dłuższy i wynosił 19 miesięcy – vs 17,3 miesiąca przy standardowej chemioterapii. Największą korzyść ze stosowania bevacizumabu odniosły pacjentki z grupy wysokiego ryzyka wznowy. Czas do wystąpienia wznowy po podaniu bevacizumabu wyniósł 21,8 miesiąca – vs 20,3 miesiąca w grupie ze standardową chemioterapią. Czas całkowitego przeżycia wyniósł w grupie z bevacizumabem 36,6 miesiąca – vs 28,8 miesiąca w ramieniu bez bevacizumabu ( $p = 0,002$ )<sup>(11,12)</sup>.

### OCEANS – OVARIAN CANCER EVALUATION OF BEVACIZUMAB AND SAFETY

W badaniu uczestniczyły 484 platynowrażliwe pacjentki w II linii leczenia, podzielone na dwa ramiona. W pierwszym ramieniu chore były leczone karboplatyną (AUC 4) i gemcytabiną w pierwszym i ósmym dniu (100 mg/m<sup>2</sup>) oraz otrzymywały placebo do czasu progresji; w drugim ramieniu podawano dodatkowo bevacizumab (15 mg/kg) przez sześć cykli i następnie do progresji.

U tych uczestniczek, które przyjmowały bevacizumab, czas do progresji wynosił 12,3 miesiąca – vs 8,6 miesiąca u pacjentek z grupy placebo ( $p = 0,0001$ ). U chorych otrzymujących bevacizumab całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie był wyższy niż u pacjentek dostających placebo (61,2% vs 48%). Nie zaobserwowano natomiast różnic w całkowitych przeżyciach<sup>(13–16)</sup>.

Society of Clinical Oncology) Annual Meeting. There were three treatment arms. Control group (I) received standard treatment with paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) and carboplatin (AUC of 6.0). The other two groups were experimental: group II received bevacizumab (5×, cycles 2–6) during chemotherapy, while group III additionally received bevacizumab for 15 cycles as a consolidation treatment. Time to progression was 10.3 months in group I, 11.2 months in group II, while it was 14.1 months in group III, which was statistically longer (by 3.8 months) compared to group I ( $p < 0.00010$ ). No differences were observed in progression-free survival (PFS) between groups I and II<sup>(10)</sup>.

### ICON 7 – INTERNATIONAL COLLABORATIVE OVARIAN NEOPLASMS

A total of 1,528 stage I–IV women participated in the study. After surgical treatment the patients were randomized into two groups. Group 1 received standard chemotherapy regimen of paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> and carboplatin (AUC of 6.0). Group 2 received standard chemotherapy combined with bevacizumab, which was administered for up to 12 months after chemotherapy. Time to progression was longer in the bevacizumab arm, i.e. 19 months vs. 17.3 months in standard therapy.

The highest benefits of bevacizumab therapy were reported in patients at high risk of recurrence. Time to recurrence after bevacizumab treatment was 21.8 months vs. 20.3 months in standard chemotherapy group. The overall survival was 36.6 months in the bevacizumab arm vs. 28.8 months in the non-bevacizumab arm ( $p = 0.002$ )<sup>(11,12)</sup>.

### OCEANS – OVARIAN CANCER EVALUATION OF BEVACIZUMAB AND SAFETY

The study included 484 platinum-sensitive patients receiving second-line therapy, who were divided into two treatment arms. First arm patients received carboplatin (AUC of 4) and gemcitabine on day 1 and 8 (100 mg/m<sup>2</sup>) as well as placebo until progression; second arm patients additionally received bevacizumab (15 mg/kg) for six cycles and next until progression.

Time to progression was 12.3 months in bevacizumab-treated patients and 8.6 months in placebo group ( $p = 0.0001$ ). The overall response rate was higher in bevacizumab-treated patients compared to placebo group (61.2% vs. 48%). No differences were observed in the overall survival<sup>(13–16)</sup>.

### AURELIA – AVASTIN USE IN RESISTANT EPITHELIAL CANCER

The study was conducted in patients with platinum-resistant recurrent ovarian cancer. The participants were divided into two treatment arms. Group 1 received chemotherapy (liposomal doxorubicin, topotecan or paclitaxel), group 2 received chemotherapy plus bevacizumab at a dose

## AURELIA – AVASTIN USE IN RESISTANT EPITHELIAL CANCER

Badanie dotyczyło platynoopornych pacjentek z nawracającym rakiem jajnika. Uczestniczki zostały podzielone na dwie grupy. Pierwsza otrzymywała chemioterapię (dokso-rubicynę liposomalną, topotekan lub paklitaksel), w drugiej do chemioterapii dołączono bewacyzumab w dawce 15 mg/kg. Pacjentki leczono do momentu pojawienia się progresji, która u chorych otrzymujących bewacyzumab następowała później (6,7 vs 3,4;  $p = 0,001$ ). Nie odnotowano różnic w całkowitych przeżyciach<sup>(17,18)</sup>.

## ROSIA – RESEARCH IN OVARIAN CANCER: SAFETY WITH AVASTIN

Badanie zakończono w 2015 roku. Uczestniczyły w nim 1021 pacjentek z rakiem jajnika w stopniu zaawansowania klinicznego według FIGO IIB–IV lub o zróżnicowaniu histopatologicznym G3, lub z rakiem jasnokomórkowym w stopniu I–IIA. Po pierwotnym zabiegu operacyjnym chore otrzymywały 4–8 cykli chemioterapii (paklitaksel co tydzień bądź co 3 tygodnie, karboplatyna i bewacyzumab w dawce 15 mg/kg albo 7,5 mg/kg), a następnie – bewacyzumab do progresji lub do 24 miesięcy.

Pierwotnym punktem końcowym było bezpieczeństwo. Proteinuria i nadciśnienie tętnicze to najczęściej opisywane działania niepożądane terapii (50,8% i 55,0%). Wtórny punktem końcowym był czas wolny od progresji, który wyniósł 25,5 miesiąca i okazał się najdłuższy spośród dotąd odnotowanych<sup>(19,20)</sup>.

Wyniki badań nad bewacyzumabem dały podstawę do wydania przez European Medicines Agency – w listopadzie 2011 roku – decyzji o rejestracji leczenia chorych z zaawansowanym rakiem jajnika i jajowodu oraz pierwotnym rakiem otrzewnej (FIGO IIIB, IIIC i IV).

## LECZENIE DOOTRZEWNOWE, LOKALIZACJA NAWROTÓW, UCIECZKA PRZED TERAPIĄ ANTYANGIOGENNĄ, BEZPIECZEŃSTWO BEWACYZUMABU

W 2013 roku podczas kongresu ASCO zaprezentowano pilotażowe badanie kliniczne przeprowadzone w Chinach – dotyczące dootrzewnowego podawania bewacyzumabu łącznie z dootrzewnową hipertermiczną chemioterapią cisplatyną w leczeniu nawracającego wodobrzusza. Stwierdzono dobrą odpowiedź terapeutyczną, statystycznie znaczącą w porównaniu z grupą kontrolną, oraz lepszą jakość życia (*quality of life*, QoL) pacjentek<sup>(21)</sup>.

Inny sposób leczenia pacjentek z platynoopornym rakiem jajnika – metronomiczne podawanie cyklofosfamid z bewacyzumabem – przedstawił Pujade-Lauraine. W wyniku zastosowania terapii zauważono spadek markerów komórek macierzystych CD133+/CD44+/CD24+<sup>(22,23)</sup>.

of 15 mg/kg. The patients were treated until progression, which was delayed in bevacizumab-treated patients (6.7 vs. 3.4;  $p = 0.001$ ). No differences were observed in the overall survival<sup>(17,18)</sup>.

## ROSIA – RESEARCH IN OVARIAN CANCER: SAFETY WITH AVASTIN

The study was completed in 2015. It included 1,021 patients with FIGO IIB–IV or G3 ovarian cancer or stage I–IIA clear cell carcinoma. After surgical treatment, the patients received 4–8 chemotherapy cycles (paclitaxel every week or every 3 weeks, carboplatin and bevacizumab at a dose of 15 mg/kg or 7.5 mg/kg), followed by bevacizumab until progression or up to month 24.

Safety was the primary endpoint. Proteinuria and hypertension were the most commonly reported adverse effects (50.8% and 55.0%). Progression-free survival, which was 25.5 months and was the longest of the previously reported, was the secondary endpoint<sup>(19,20)</sup>.

The bevacizumab findings gave rise to its registration by the European Medicines Agency in November 2011 for the treatment of patients with advanced ovarian and fallopian tube cancer as well as primary peritoneal cancer (FIGO IIIB, IIIC and IV).

## INTRAPERITONEAL THERAPY, TUMOR LOCATION, ANTIANGIOGENIC THERAPY ESCAPE, BEWACYZUMAB SAFETY

A pilot clinical trial on the intraperitoneal bevacizumab combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with cisplatin in recurrent ascites, which was conducted in China, was presented during 2013 ASCO Meeting. Good therapeutic response, statistically significant compared to controls, as well as improved quality of life (QoL) were observed in patients<sup>(21)</sup>. A different type of treatment in patients with platinum-resistant ovarian cancer, involving metronomic cyclophosphamide and bevacizumab, was presented by Pujade-Lauraine. As a result of therapy, a decrease in CD133+/CD44+/CD24+ stem cell markers was observed<sup>(22,23)</sup>.

The location of recurrent ovarian tumors in patients who received bevacizumab in addition to cytostatic agents is a very interesting finding. In 2012, Robinson *et al.*<sup>(24)</sup> showed that patients with recurrence who received intraperitoneal therapy more frequently developed extraperitoneal tumors; pleural cavity followed by the central nervous system and the skin were the most common locations. A year later, Rauh-Hain *et al.*<sup>(25)</sup> confirmed the increased incidence of extraperitoneal tumors (mostly in the lungs and pleura) in women treated according to bevacizumab regimen compared to non-bevacizumab patients.

Despite the use of cytostatic agents combined with bevacizumab, antiangiogenic therapy escape and therapeutic

Niezwykle interesującym spostrzeżeniem jest lokalizacja nawrotów raka jajnika u chorych, które oprócz cytostatyków otrzymywały bewacyzumab. W 2012 roku Robinson i wsp.<sup>(24)</sup> wykazali, że wśród pacjentek z nawrotem poddanych terapii IP (dootrzewnowej – *intraperitoneal*) częściej rozwijały się nawroty pozaotrzewnowe; głównym miejscem była jama opłucnej, następnie ośrodkowy układ nerwowy i skóra. Rok później Rauh-Hain i wsp.<sup>(25)</sup> potwierdzili większą częstość pozaotrzewnowych nawrotów (dotyczyło to zwłaszcza płuc i opłucnej) u kobiet leczonych schematem zawierającym bewacyzumab w porównaniu z chorymi, u których nie zastosowano bewacyzumabu. Mimo przyjmowania cytostatyków z bewacyzumabem u pacjentek występują ucieczka przed terapią antyangiogenną i oporność terapeutyczna. Za jeden z mechanizmów ucieczki uważa się selekcję populacji klonów komórkowych zdolnych do zwiększonej ekspresji alternatywnych szlaków proangiogennych. Jak się wydaje, w mechanizmie tym bierze udział hipoksja, wspierająca angiogenezę. Inny mechanizm ucieczki to mikroRNA rozregulowane przez nowotwór lub ekspresję innych czynników uczestniczących w angiogenezie, takich jak perycyty, płytki krwi, fibroblasty i prekursorzy wywodzące się ze szpiku kostnego<sup>(26)</sup>.

W trakcie kongresu ESGO (European Society of Gynaecological Oncology) w 2015 roku przedstawiono wyniki badania ANTHALYA. Dotyczyło ono chorych z zaawansowanym, pierwotnie nieoperacyjnym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub otrzewnej (stopień IIIC/IV), u których zastosowano neoadiuwantowe leczenie w postaci 1–4 kursów standardowej chemioterapii: karboplatyna + paklitaksel w jednym ramieniu oraz karboplatyna + paklitaksel + bewacyzumab przez trzy cykle w drugim ramieniu. Oceniano bezpieczeństwo stosowania schematu zawierającego bewacyzumab w czasie chemioterapii oraz następczej IDS (*interval debulking surgery*), którą przeprowadzano po 28 dniach od ostatniego podania chemioterapii. Nie stwierdzono, by dodanie bewacyzumabu zwiększało liczbę działań niepożądanych w czasie NACHT (neoadiuwantowej chemioterapii) lub po operacji. Punkt końcowy, którym była jakość zabiegu (odsetek resekcji całkowitych), zostanie przedstawiony później<sup>(27)</sup>.

## RAK SZYJKI MACICY

W 2009 roku The Gynecologic Oncology Group (GOG) przedstawiła zachęcające wyniki badania II fazy leczenia bewacyzumabem chorych z przetrwałym lub nawrotowym rakiem szyjki macicy<sup>(28)</sup>.

W 2014 roku Tewari i wsp.<sup>(29)</sup> opublikowali wynik badania III fazy – GOG 240, w którym brały udział 452 kobiety ze 164 ośrodków onkologicznych w Stanach Zjednoczonych i Hiszpanii leczone z powodu nawrotowego, przetrwałego bądź przerzutowego raka szyjki macicy. Chore zrandomizowano do czterech ramion:

- leczone cisplatyną i paklitaksem;
- leczone cisplatyną, paklitaksem i bewacyzumabem;

resistance are observed in patients. A selection of cell clone population able to upregulate the expression of alternative pro-angiogenic pathways is considered one of the mechanisms underlying the escape. It seems that hypoxia, which promotes angiogenesis, is involved in the mechanism. Another escape mechanism involves microRNA dysregulation induced by the tumor or the expression of other factors involved in the angiogenesis, such as pericytes, platelets, fibroblasts and precursors derived from the bone marrow<sup>(26)</sup>.

ANTHALYA results were presented during the 2015 ESGO (European Society of Gynaecological Oncology) Meeting. The study included patients with advanced, primarily inoperable ovarian cancer, fallopian tube cancer or peritoneal cancer (stage IIIC/IV), who received neoadjuvant therapy involving 1–4 courses of standard chemotherapy: carboplatin + paclitaxel in one treatment arm and carboplatin + paclitaxel + bevacizumab for three cycles in the other arm. The study assessed the safety of bevacizumab-containing regimen during chemotherapy and the subsequent IDS (interval debulking surgery), which was performed 28 days after the last administration of chemotherapy. It was found that bevacizumab did not increase the number of adverse effects during neoadjuvant chemotherapy (NACHT) or after the surgery. The endpoint, i.e. the quality of the procedure (total resection rate), will be presented later<sup>(27)</sup>.

## CERVICAL CANCER

In 2009, The Gynecologic Oncology Group (GOG) presented some promising findings from phase II study on bevacizumab in patients with persistent or recurrent cervical cancer<sup>(28)</sup>.

In 2014, Tewari *et al.*<sup>(29)</sup> published phase III GOG 240 study including 452 women from 164 cancer centers in United States and Spain, who were treated due to recurrent, persistent or metastatic cervical cancer. The patients were randomized into four treatment arms:

- cisplatin and paclitaxel;
- cisplatin, paclitaxel and bevacizumab;
- topotecan and paclitaxel;
- topotecan, paclitaxel and bevacizumab.

During an over 20-month follow-up period, a significant improvement in both the overall survival (OS: 17 months *vs.* 13.3 months;  $p = 0.004$ ) and progression-free survival (PFS: 8.2 months *vs.* 5.9 months;  $p = 0.002$ ) was reported in the group additionally receiving bevacizumab compared to patients administered cytostatic agents alone. Increased incidence of hypertension (25% *vs.* 2%), venous thrombosis (8% *vs.* 1%) and intestinal fistula (13% *vs.* 0%) were found in bevacizumab-treated patients. The results of GOG 240 trial were reassessed after a year and it was found that bevacizumab did not decrease the QoL<sup>(30)</sup>.

CECILIA (Cervical Cancer Study to Investigate Carboplatin, Paclitaxel and Bevacizumab) trial, a single-arm phase III

- leczone topotekaniem i paklitakselem;
  - leczone topotekaniem, paklitakselem i bewacyzumabem.
- W czasie ponad 20-miesięcznej obserwacji odnotowano znaczące wydłużenie całkowitego przeżycia (OS, *overall survival*: 17 miesięcy vs 13,3 miesiąca;  $p = 0,004$ ), a także czasu do progresji (PFS: 8,2 miesiąca vs 5,9 miesiąca;  $p = 0,002$ ) w grupie leczonej dodatkowo bewacyzumabem w porównaniu z grupą leczoną jedynie cytostatykami. U kobiet z grupy przyjmującej bewacyzumab stwierdzono większą częstość występowania nadciśnienia tętniczego (25% vs 2%), zakrzepicy żyłnej (8% vs 1%) i przetok jelitowych (13% vs 0%). Rok później powtórnie przeanalizowano wyniki badania GOG 240 i uznano, że leczenie bewacyzumabem nie pogorszyło znacząco QoL<sup>(30)</sup>.

Podczas kongresu ESGO w 2015 roku zaprezentowano badanie kliniczne CECILIA (Cervical Cancer Study to Investigate Carboplatin, Paclitaxel and Bevacizumab) – rozpoczęte w sierpniu jednoramienne badanie III fazy, w którym biorą udział ośrodki onkologiczne z Europy, Ameryki Południowej i Środkowej oraz Afryki Południowej. Do badania kwalifikowane są pacjentki z przetrwałym, nawrotowym i przerzutowym rakiem szyjki macicy. Leczenie polega na podawaniu co 3 tygodnie paklitakselu (175 mg/m<sup>2</sup>), karboplatyny (AUC 5) oraz bewacyzumabu (15 mg/kg) do momentu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności; rekomendowanych jest sześć cykli. Punkt końcowy to częstość rozwoju ciężkich powikłań (perforacje jelit, przetoki jelitowo-pochwowe), a także ocena OS i PFS zgodnie z kryteriami RECIST. Badanie ma być monitorowane przez 24 miesiące<sup>(31)</sup>.

## RAK ENDOMETRIUM

GOG przedstawiła wyniki leczenia bewacyzumabem nawrotowego lub przetrwałego raka endometrium<sup>(32)</sup>. Wszystkie pacjentki były uprzednio leczone jednym albo dwoma kursami cytostatyków (odpowiednio 63,5% i 36,5%), a połowa z nich – napromienianiem. Nie zaobserwowano ciężkich powikłań po terapii, a mediana czasu wolnego od choroby i całkowitego przeżycia wynosiła odpowiednio 4,2 i 10,5 miesiąca; 13% chorych uzyskało całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie, a u ponad 40% kobiet czas wolny od choroby trwał przynajmniej 6 miesięcy. Zwrócono uwagę, że wyższe stężenia VEGF-A (oznaczane w archiwalnych kostkach parafinowych) wiązały się z gorszym rokowaniem.

### Konflikt interesów

Joanna Kaysiewicz i Anna Makówka są pracownikami firmy Roche Polska Sp. z o.o. Pozostali autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

study which began in August and included cancer centers in Europe, and Central America and South Africa, was presented during 2015 ESGO Meeting. The study enrolled patients with persistent, recurrent and metastatic cervical cancer. The treatment involves the administration (every 3 weeks) of paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>), carboplatin (AUC of 5) and bevacizumab (15 mg/kg) until disease progression or unacceptable toxicity; six cycles are recommended. The incidence of severe complications (intestinal perforation, intestinal-vaginal fistula) as well as OS and PFS assessment according to RECIST criteria are the primary endpoints. The study will be monitored for 24 months<sup>(31)</sup>.

## ENDOMETRIAL CANCER

The GOG presented the outcomes of bevacizumab therapy in recurrent or persistent endometrial cancer<sup>(32)</sup>. All patients were previously treated with one or two cytostatic courses (63.5% and 36.5%, respectively), and half of them received radiation therapy. No severe complications were observed, and the median of the disease-free and overall survival was 4.2 and 10.5 months, respectively; complete or partial response to treatment was achieved in 13% of patients, and the disease-free survival was at least 6 months in more than 40% of patients. It was noted that higher VEGF-A levels (assayed using archival paraffin tissue blocks) were associated with a worse prognosis.

### Conflict of interest

Joanna Kaysiewicz and Anna Makówka are employees of Roche Poland Sp. o.o. The other authors of this publication do not report any financial or personal connections with other people or organizations which would have had influence on the content of the publication or which would claim the rights to this publication.

### Piśmiennictwo / References

1. D'Andrea LD, Del Gatto A, Pedone C *et al.*: Peptide-based molecules in angiogenesis. *Chem Biol Drug Des* 2006; 67: 115–126.
2. Marech I, Leporini C, Ammendola M *et al.*: Classical and non-classical proangiogenic factors as a target of antiangiogenic therapy in tumor microenvironment. *Cancer Lett* 2015. DOI: 10.1016/j.canlet.2015.07.028.
3. Otrock ZK, Makarem JA, Shamseddine AI: Vascular endothelial growth factor family of ligands and receptors: review. *Blood Cells Mol Dis* 2007; 38: 258–268.
4. Burger RA: Overview of anti-angiogenic agents in development for ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2011; 121: 230–238.
5. Randall LM, Monk BJ: Bevacizumab toxicities and their management in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2010; 117: 497–504.
6. Schmitt J, Matei D: Targeting angiogenesis in ovarian cancer. *Cancer Treat Rev* 2012; 38: 272–283.
7. Monk BJ, Choi DC, Pugmire G *et al.*: Activity of bevacizumab (rhuMAB VEGF) in advanced refractory epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2005; 96: 902–905.
8. Burger RA, Sill MW, Monk BJ *et al.*: Phase II trial of bevacizumab in persistent or recurrent epithelial ovarian cancer or primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5165–5171.

9. Cannistra SA, Matulonis UA, Penson RT *et al.*: Phase II study of bevacizumab in patients with platinum-resistant ovarian cancer or peritoneal serous cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5180–5186.
10. 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.
11. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer JN: A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011; 365: 2484–2496.
12. Kristensen G, Perren T, Qian W *et al.*: Result of interim analysis of overall survival in the GCIg ICON7 phase III randomized trial of bevacizumab in women with newly diagnosed ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29 (Suppl), abstr. 5006.
13. Aghajanian C, Blank SV, Goff BA *et al.*: An updated safety analysis of OCEANS, a randomized, double-blind, phase III trial of gemcitabine (G) and carboplatin (C) with bevacizumab (BV) or placebo (PL) followed by BV or PL to disease progression (PD) in patients with platinum-sensitive (Plat-S) recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30 (Suppl 15), abstr. 5054.
14. 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: 2039–2045.
15. Aghajanian C, Goff B, Nycum LR *et al.*: Independent radiologic review: bevacizumab in combination with gemcitabine and carboplatin in recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2014; 133: 105–110.
16. Aghajanian C, Goff B, Nycum LR *et al.*: Final analysis of overall survival in OCEANS, a randomized phase III trial of gemcitabine, carboplatin, and bevacizumab followed by bevacizumab until disease progression in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. Society of Gynecologic Oncology Annual Meeting, 22–25 March: abstr. 137.
17. Witteveen P, Lortholary A, Fehm T *et al.*: Final overall survival (OS) results from AURELIA, an open-label randomised phase III trial of chemotherapy (CT) with or without bevacizumab (BEV) for platinum-resistant recurrent ovarian cancer (OC). *Eur J Cancer* 2013; 49: S3–S4.
18. 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.
19. 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). *Ann Oncol* 2012; 23 (Suppl 9): ix322–ix323.
20. Colombo N, Conte PF, Pignata S *et al.*: Bevacizumab in ovarian cancer: focus on clinical data and future perspectives. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016; 97: 335–348.
21. Zhao H, Du N, Fu Y *et al.*: Clinical study of intraperitoneal injection bevacizumab (BV) combined with intraperitoneal hyperthermic perfusion chemotherapy (CT) in treatment of malignant ascites of ovarian cancer (OC). *J Clin Oncol*. 2013; 31 (Suppl), abstr. 46F.
22. Pujade-Lauraine E: Bevacizumab and oral metronomic cyclophosphamide in platinum-resistant ovarian cancer. *J Gynecol Oncol* 2013; 24: 209–211.
23. Vives M, Ginestà MM, Gracova K *et al.*: Metronomic chemotherapy following the maximum tolerated dose is an effective anti-tumour therapy affecting angiogenesis, tumour dissemination and cancer stem cells. *Int J Cancer* 2013; 133: 2464–2472.
24. Robinson WR, Beyer J, Griffin S *et al.*: Extraperitoneal metastases from recurrent ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2012; 22: 43–46.
25. Rauh-Hain JA, Guseh SH, Esselen KM *et al.*: Patterns of recurrence in patients treated with bevacizumab in the primary treatment of advanced epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2013; 23: 1219–1225.
26. Bottsford-Miller JN, Coleman RL, Sood AK: Resistance and escape from antiangiogenesis therapy: clinical implications and future strategies. *J Clin Oncol* 2012; 30: 4026–4034.
27. Selle F, Gouy S, Lambaudie E *et al.*: Safety of bevacizumab-containing neoadjuvant therapy followed by interval debulking surgery in advanced ovarian cancer: data from the ANTHALYA trial. *Eur J Cancer* 2015; 51 (Suppl 3): S553.
28. Monk BJ, Sill MW, Burger RA *et al.*: Phase II trial of bevacizumab in the treatment of persistent or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1069–1074.
29. Tewari KS, Sill MW, Long III HJ *et al.*: Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 2014; 370: 734–743.
30. Penson RT, Huang HQ, Wenzel LB *et al.*: Bevacizumab for advanced cervical cancer: patient-reported outcomes of a randomised, phase 3 trial (NRG Oncology-Gynecologic Oncology Group protocol 240). *Lancet Oncol* 2015; 16: 301–311.
31. Redondo A, Colombo N, McCormack M *et al.*: CECILIA: an open-label global safety study evaluating bevacizumab, carboplatin and paclitaxel therapy in patients with metastatic, recurrent or persistent cervical cancer. *ESGO 2015*: abstr. 1078.
32. Aghajanian C, Sill MW, Darcy KM *et al.*: Phase II trial of bevacizumab in recurrent or persistent endometrial cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2259–2265.