

Commentary: Chemotherapy plus or minus bevacizumab for platinum-sensitive ovarian cancer patients recurring after a bevacizumab containing first line treatment: The randomized phase 3 trial MITO16B-MaNGO OV2B-ENGOT OV17.



A cura della Dott.ssa Eleonora Palluzzi

Oncologa, Fondazione Policlinico Universitario "A. Gemelli" IRCCS di Roma

Bevacizumab è un anticorpo monoclonale rivolto contro i recettori del VEGF attualmente in indicazione per il trattamento di molti tumori solidi (1-3).

Relativamente alla patologia tumorale ginecologica, lo standard of care in pazienti con prima diagnosi di carcinoma ovarico in stadio avanzato, IIIB, IIIC e IV, prevede il trattamento con bevacizumab in aggiunta a carboplatino e paclitaxel, avendo dimostrato un prolungamento in termini di Progression Free Survival (PFS) negli studi GOG 0218 e ICON7 (4,5).

In pazienti non precedentemente trattate con bevacizumab, con diagnosi di recidiva platino-sensibile di carcinoma ovarico, bevacizumab è approvato in combinazione con una chemioterapia contenente platino, sulla base dei dati derivati dallo OCEANS (6), mentre nelle pazienti platino-resistenti, bevacizumab naive, lo studio AURELIA (7) ha dimostrato un prolungamento della PFS di 6.7 vs 3.4 mesi nelle pazienti trattate con l'aggiunta del bevacizumab, ed un tasso di risposte del 27.3%, versus 11.8% rispettivamente (P = .001). Nonostante ciò, in questo setting il farmaco non è attualmente rimborsato in Italia.

Al momento della prima recidiva di malattia il 70-80% delle pazienti sono candidabili ad un trattamento contenente platino (8-10) ma nessuno degli studi effettuati in questa popolazione di pazienti ha esplorato l'efficacia e la tollerabilità di un rechallenge con bevacizumab, in pazienti già sottoposte in prima linea a trattamento contenente inibitori di VEGF

MITO16B-MaNGO OV2B-ENGOT OV17 è il primo studio randomizzato, di fase III che ha esplorato l'efficacia dell'aggiunta del bevacizumab, in termini di prolungamento della PFS, ad un trattamento a base di platino in pazienti con recidiva platino-sensibile, sottoposte in prima linea a trattamento con bevacizumab.

Il disegno dello studio prevedeva una randomizzazione 1:1 di pazienti con recidiva platino-sensibile, sottoposte in prima linea a trattamento con bevacizumab. La doppietta a base di platino, a scelta dello sperimentatore, prevedeva Carboplatino-Paclitaxel d1q21 +/- Bevacizumab 15 mg/Kg, Carboplatino-Gemcitabina dd1,8q21 +/- Bevacizumab 15 mg/Kg d1q21, Carboplatino-PLD +/- Bevacizumab 10 mg/Kg dd1,14q28. Nel braccio sperimentale Bevacizumab veniva somministrato in concomitanza con la chemioterapia e successivamente come terapia di mantenimento fino ad evidenza di progressione di malattia.

L'obiettivo primario dello studio era la PFS, obiettivi secondari erano Overall Survival (OS), tollerabilità (in accordo ai CTCAE v4.03) ed Objective Response Rate (ORR).

I dati relativi alla ITT analysis sono stati presentati all'ASCO del 2018.

Dal 2013 al 2016 sono stati randomizzati 405 pazienti, 203 nel braccio standard e 202 nel braccio sperimentale. Le caratteristiche delle pazienti erano ben bilanciate nei due bracci di trattamento. Da sottolineare che nello studio il 9.8% ed il 9.9% delle pazienti trattate nel braccio standard e sperimentale rispettivamente aveva mutazioni di BRCA1/2. Dati di recentissima pubblicazione, dimostrano come bevacizumab risulti efficace sia nelle pazienti BRCA WT che nelle pazienti BRCA MT (11).

Con un follow up mediano di 20.3 mesi, lo studio ha dimostrato un prolungamento in termini di PFS nelle pazienti trattate con aggiunta del bevacizumab di 4 mesi (11.8 vs 8.8, (HR 0.51, 95%CI: 0.41-0.64, $p < 0.001$). La OS mediana è stata di 27.1 vs 26.7 mesi nel braccio sperimentale vs standard (HR 1.00, 95%CI: 0.73-1.39, $p = 0.98$).

Tali dati sono stati presentati come "non maturi" per trarre delle conclusioni significative dallo studio.

Per quanto concerne le tossicità, il ritrattamento con bevacizumab non ha comportato un incremento del rischio di effetti collaterali di classe: ipertensione G3 (27.5% vs 9.7%, $p < 0.001$) e proteinuria (4% vs 0, $p = 0.007$) sono stati gli eventi i maggior rilievo nel braccio sperimentale (come già noto per il trattamento di prima di linea).

I dati derivanti da questo studio inseriscono un tassello fondamentale nella gestione della paziente affetta da recidiva di carcinoma ovarico platino-sensibile.

Effettivamente dai dati fino ad ora disponibili, sapevamo che l'utilizzo di bevacizumab al momento della recidiva platino-sensibile poteva risultare efficace (studio OCEANS), ma non conoscevamo dati in merito alla popolazione di pazienti che era stata già sottoposta a trattamento con bevacizumab. Ecco perché si tratta di un dato di fondamentale importanza.

Fino ad ora, il trattamento con bevacizumab in prima linea era un fattore di automatica esclusione del farmaco antiangiogenetico al momento della recidiva. Grazie a questi risultati, è possibile oggi pensare, tra le varie opzioni terapeutiche anche ad un regime platinum-based contenente bevacizumab, che possa essere tollerabile, in primis ed efficace. Per poter impiegare la terapia antiangiogenetica e ri-trattare le pazienti il farmaco dovrebbe essere inserito nell'elenco previsto dalla legge 648, fra i farmaci di uso consolidato per cui è consentito l'utilizzo anche in assenza di indicazione specifica. Fino ad allora, purtroppo, non saremo in grado in Italia di poterlo prescrivere.

Ma quello che più di ogni cosa va sottolineato, che riguarda prospettive future, è che in questo studio è stato sviluppato un progetto traslazionale: 11 laboratori italiani stanno lavorando sui campioni tissutali raccolti (304), sui campioni di sangue prelevati prima, dopo la chemioterapia e dopo il completamento del trattamento con bevacizumab o progressione di malattia (PD). Le analisi attualmente in corso comprendono Next Generation Sequencing (NGS) su tessuto e sangue,

valutazione di citochine, validazione di mRNA, studio di cellule endoteliali circolanti, proteomica e lipidomica. Tutti questi studi avranno la finalità di valutare attori prognostici e predittivi di risposta al trattamento con bevacizumab, con l'obiettivo sempre più ambizioso di proporre una medicina personalizzata alla paziente affetta da carcinoma ovarico.

Referenze:

- 1) *Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer.* Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. *N Engl J Med* 2004;350:2335-42.
- 2) *Randomised phase II/III trial of paclitaxel (P) plus carboplatin (C) with or without bevacizumab(NSC #704865) in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC): an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) trial.* Sandler A, Gray R, Brahmer J. Presented at the 41st Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, Orlando, FL, May 13–17, 2005. abstract.
- 3) *The use of bevacizumab in colorectal, lung, breast, renal and ovarian cancer: where does it fit?* Eskens FA, Sleijfer S. *Eur J Cancer* 2008;44:2350-6.
- 4) *Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer.* Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al. *N Engl J Med* 2011;365:2473-83
- 5) *A Phase 3 Trial of Bevacizumab in Ovarian Cancer.* Timothy J. Perren, M.D., Ann Marie Swart, M.D., Jacobus Pfisterer, et al, for the ICON7 Investigators. *N Engl J Med* 365; 29, 2011
- 6) *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.* Carol Aghajanian, Stephanie V. Blank, Barbara A. Goff, et al. *Nycum. J Clin Oncol* 30:2039-2045, 2012.
- 7) *Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial.* Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, et al. *J Clin Oncol.* 2014 Dec 10;32(35):4025
- 8) *Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: The ICON4/ AGO-OVAR-2.2 trial.* Parmar MK, Ledermann JA, Colombo N, et al. *Lancet* 361:2099-2106, 2003
- 9) Gonzalez–Martin AJ, Calvo E, Bover I, et al: *Randomized phase II trial of carboplatin versus paclitaxel and carboplatin in platinum-sensitive recurrent advanced ovarian carcinoma: A GEICO (Grupo Espanol de Investigacion en Cancer de Ovario) study.* *Ann Oncol* 16:749-755, 2005
- 10) *Pegylated Liposomal Doxorubicin and Carboplatin Compared With Paclitaxel and Carboplatin for Patients With Platinum-Sensitive Ovarian Cancer in Late Relapse.* Eric Pujade-Lauraine, Uwe Wagner, Elisabeth Aavall-Lundqvist, et al. *J Clin Oncol* 28:3323-3329. 2010.
- 11) *Mutations in Homologous Recombination Genes and Outcomes in Ovarian Carcinoma Patients in GOG 218: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Study.* Norquist BM, Brady MF, Harrell MI, et al. *Clin Cancer Res.* 2018 Feb 15;24(4):777-783.

OB&GYN
JOURNAL CLUB