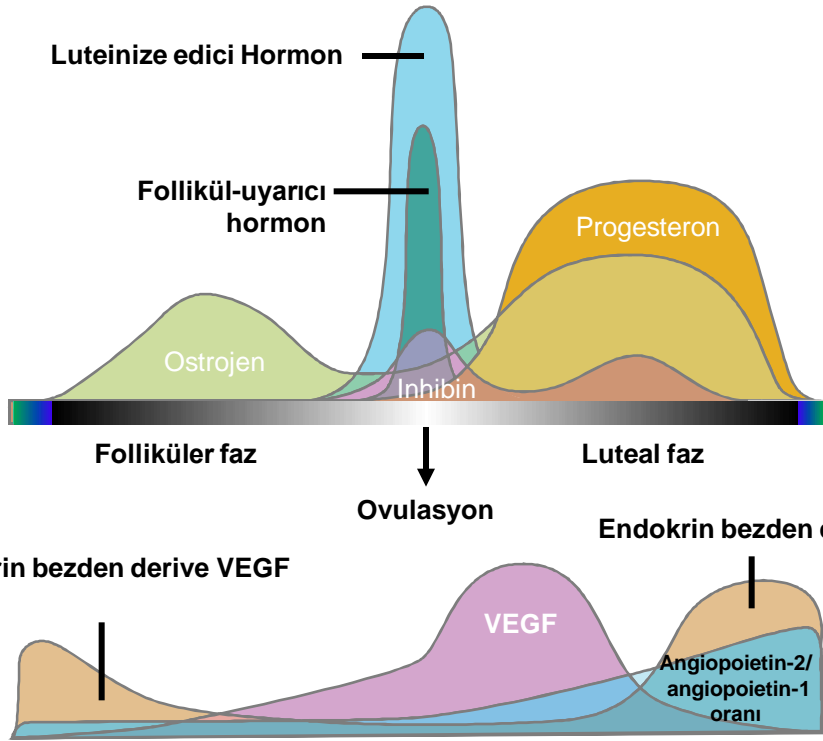


# Jinekolojik Kanserlerde Antianjiojenik Tedaviler

Dr. Erdem Göker

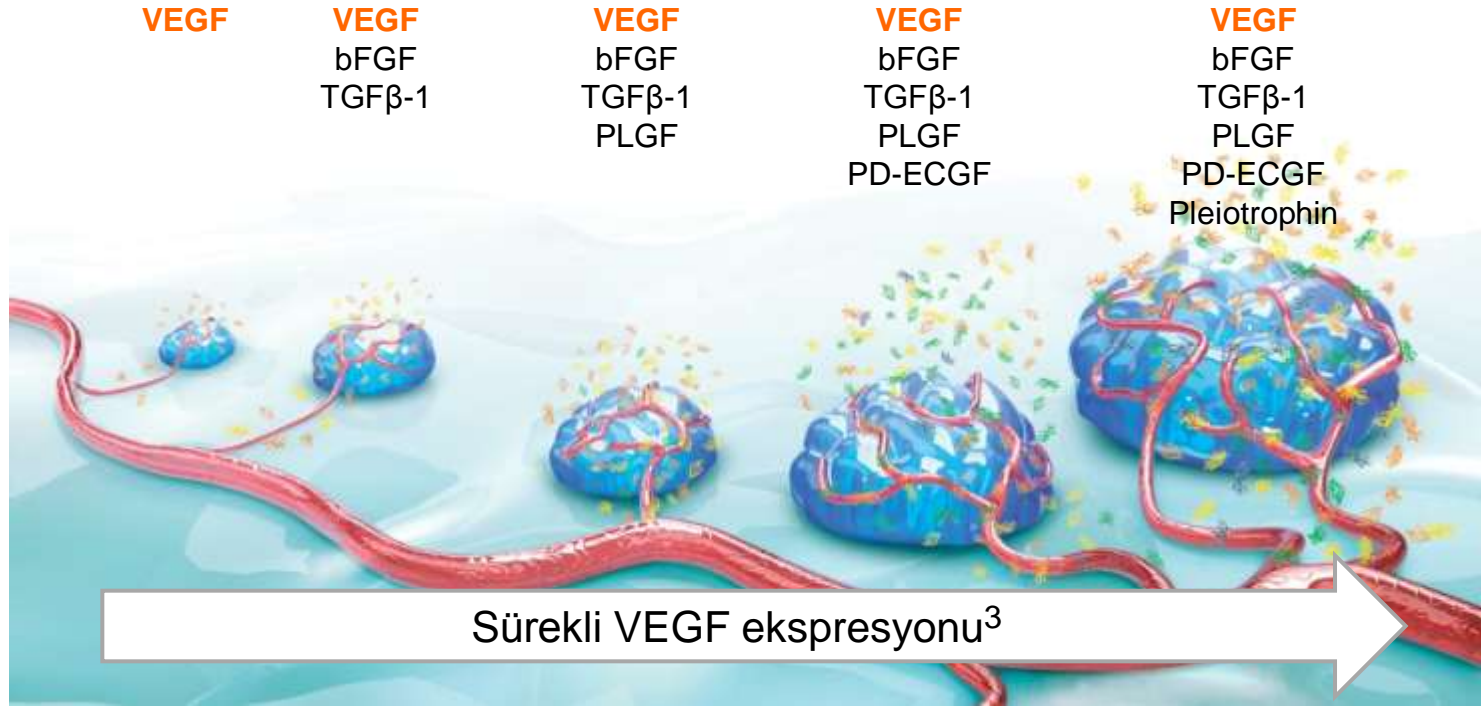
EÜTF Tülay Aktaş Onkoloji Hastanesi

# VEGF Ovulatuvar Siklüs üzerinde anahtar rol oynar



- Hormonlar tarafından düzenlenen anjiyogenik yanıt over fizyolojisini oluşturur.
- Normal koşullarda damar oluşumu ve regresyonu birbirini izler.
- VEGF ekspresyonu ovulatuvar siklüsün fazına bağımlıdır.

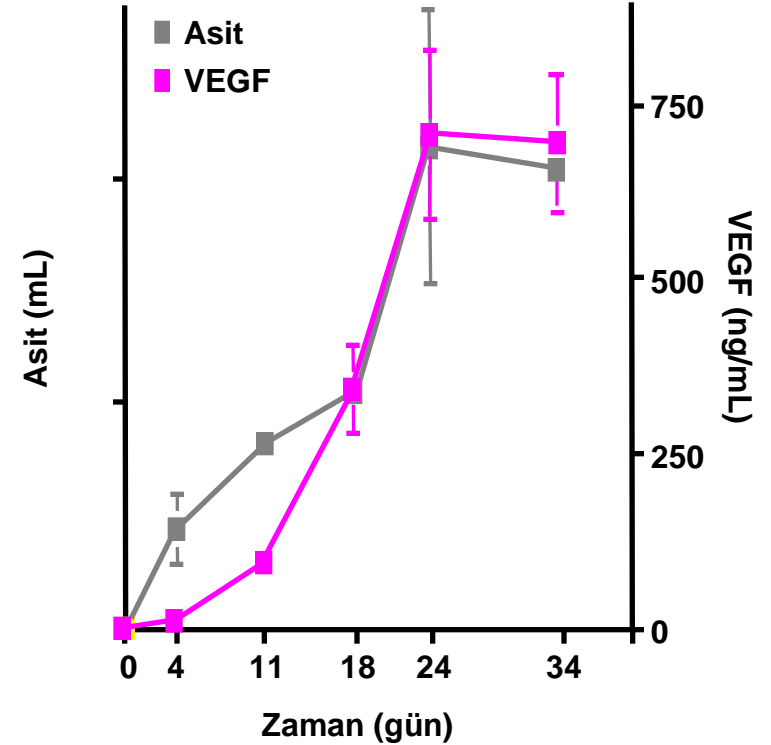
# Over Kanseri VEGF İlişkisi



- Tümörler yeni damar oluşumu için sürekli VEGF'e ihtiyaç duyarlar<sup>5</sup>
- VEGF tümör progresyonu boyunca eksprese edilir<sup>2,3,6,7</sup>

# VEGF'i inhibe etmek over kanseri tedavisi için gereklidir

- VEGF, erken evre over kanserinde anjiyogenezi artırır.<sup>1</sup>
- VEGF peritoneal damarların geçirgenliğini artırarak asit oluşumuna neden olur.<sup>2</sup>
  - Preklinik modellerde VEGF ekspresyonu ve asit hacmi arasında pozitif korelasyon bulunmuştur.<sup>3</sup>
- Klinik olarak, VEGF ekspresyonu over kanserinde kötü prognoz ile ilişkilidir.<sup>4</sup>



Referans 3'den uyarlanmıştır

# Over Kanserinde Bevacizumab: 4 Pozitif Faz III Çalışma



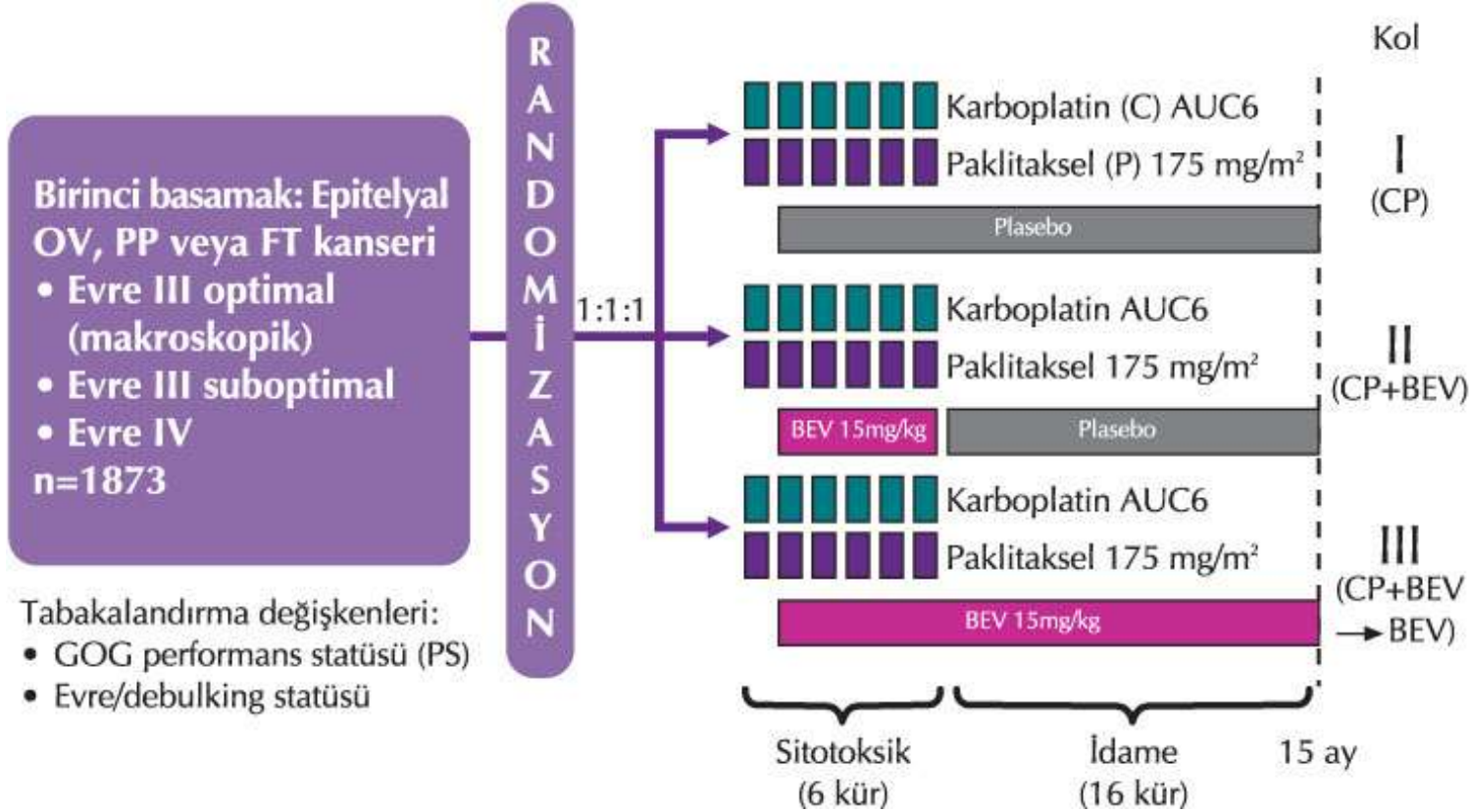
GOG-0218

**İleri Evre Epitelyal Over, Primer Peritoneal veya Fallop  
Tüp Kanseri Primer Tedavisinde Bevasizumab:  
Jinekoloji Onkoloji Grubu (GOG) Faz III Çalışması**

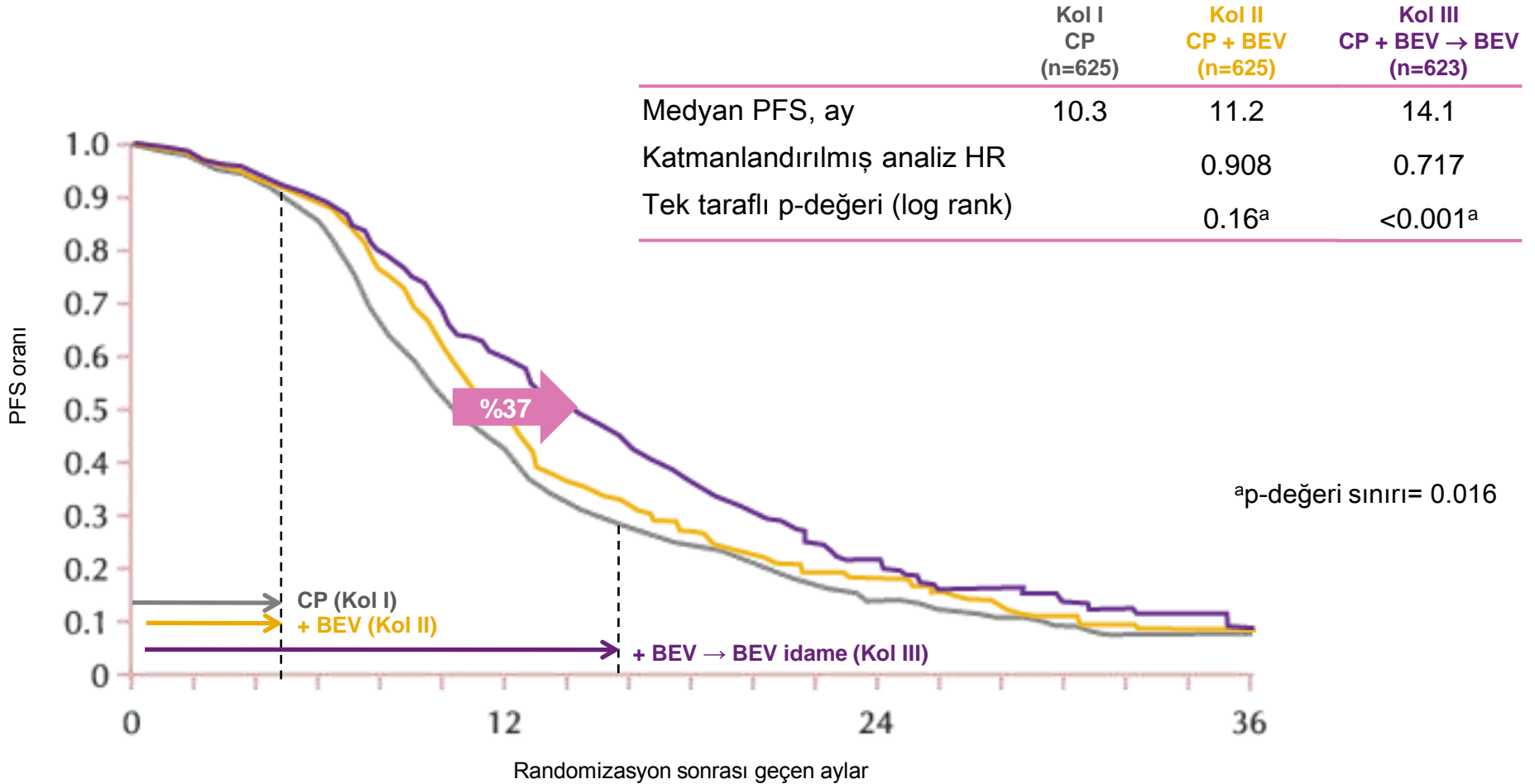
R.A. Burger,<sup>1</sup> M.F. Brady,<sup>2</sup> M.A. Bookman,<sup>3</sup>  
J.L. Walker,<sup>4</sup> H.D. Homesley,<sup>5</sup> J. Fowler,<sup>6</sup>  
B.J. Monk,<sup>7</sup> B.E. Greer,<sup>8</sup> M. Boente,<sup>9</sup> S.X. Liang<sup>10</sup>

*<sup>1</sup>Fox Chase Cancer Center, Philadelphia, PA; <sup>2</sup>Gynecologic Oncology Group Statistical and Data Center, Roswell Park Cancer Institute, Buffalo, NY; <sup>3</sup>University of Arizona Cancer Center, Tucson, AZ; <sup>4</sup>University of Oklahoma Health Sciences Center, Oklahoma City, OK; <sup>5</sup>Brody School of Medicine, Greenville, NC; <sup>6</sup>James Cancer Hospital at the Ohio State University, Hilliard, OH; <sup>7</sup>University of California, Irvine Medical Center, Orange, CA; <sup>8</sup>Seattle Cancer Care Alliance, Seattle, WA; <sup>9</sup>Minnesota Oncology and Hematology, Minneapolis, MN; <sup>10</sup>State University of New York at Stony Brook, Stony Brook, NY, USA*

# GOG-0218: Çalışma Dizaynı



# GOG-0218: PFS







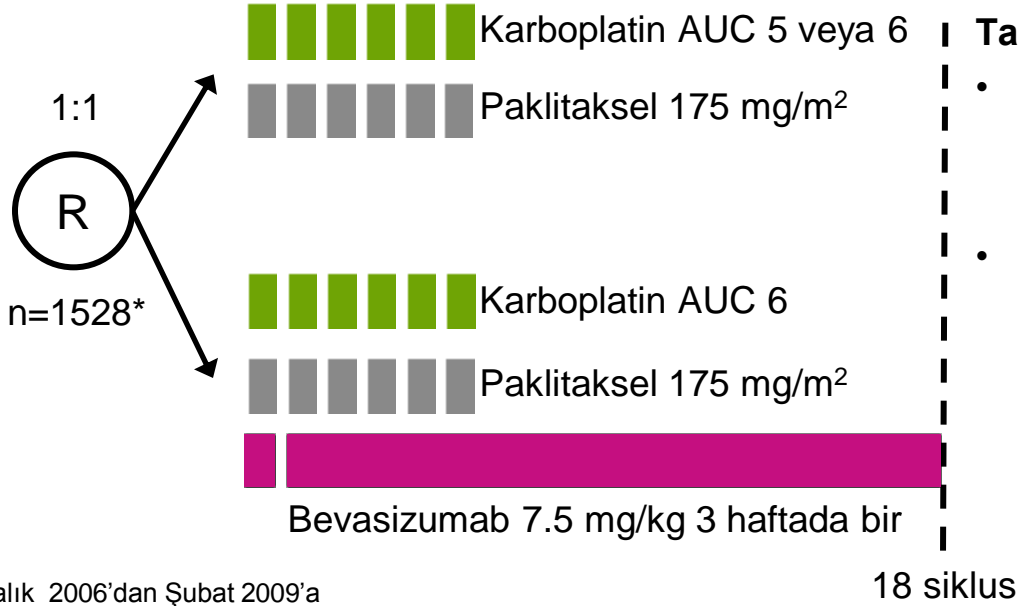
# Yeni Tanı Almış Epitelyal Over, Primer Peritoneal veya Fallop Tüp Kanseri Tedavisinde Eşzamanlı Kemoterapi artı Bevasizumab Sonrası İdame Bevasizumab Kullanımı: Faz III, Randomize Çalışma<sup>7</sup>

T. Perren<sup>1</sup>, A.M. Swart<sup>2</sup>, J. Pfisterer<sup>3</sup>, J. Ledermann<sup>4</sup>, A. Lortholary<sup>5</sup>, G. Kristensen<sup>6</sup>, M. Carey<sup>6</sup>, P. Beale<sup>7</sup>, A. Cervantes<sup>8</sup>, A. Oza<sup>9</sup>, on behalf of GCIG ICON7 collaborators

*1 Leeds Teaching Hospitals NHS Trust, St James's Institute of Oncology, Leeds/UNITED KINGDOM, 2 MRC Clinical Trials Unit, Cancer Group, London/UNITED KINGDOM, 3 Städtisches Klinikum Solingen, Gynecology, Solingen/GERMANY, 4 Cancer Research UK & UCL Cancer Trials Centre, University College London, Oncology, London/UNITED KINGDOM, 5 Centre Catherine de Sienne, Oncology, Nantes/FRANCE, 6 University of British Columbia, Department of Obstetrics and Gynecology, Vancouver, BC/CANADA, 7 Royal Prince Alfred Hospital, Sydney Cancer Centre, Camperdown/AUSTRALIA, 8 Hospital Clinico Universitario, S. Hematologia y Oncologia, Valencia/SPAIN, 9 Princess Margaret Hospital, Toronto, ON/CANADA*

# ICON7

## : Çalışma Dizaynı



\*Aralık 2006'dan Şubat 2009'a

### Tabakalandırma değişkenleri:

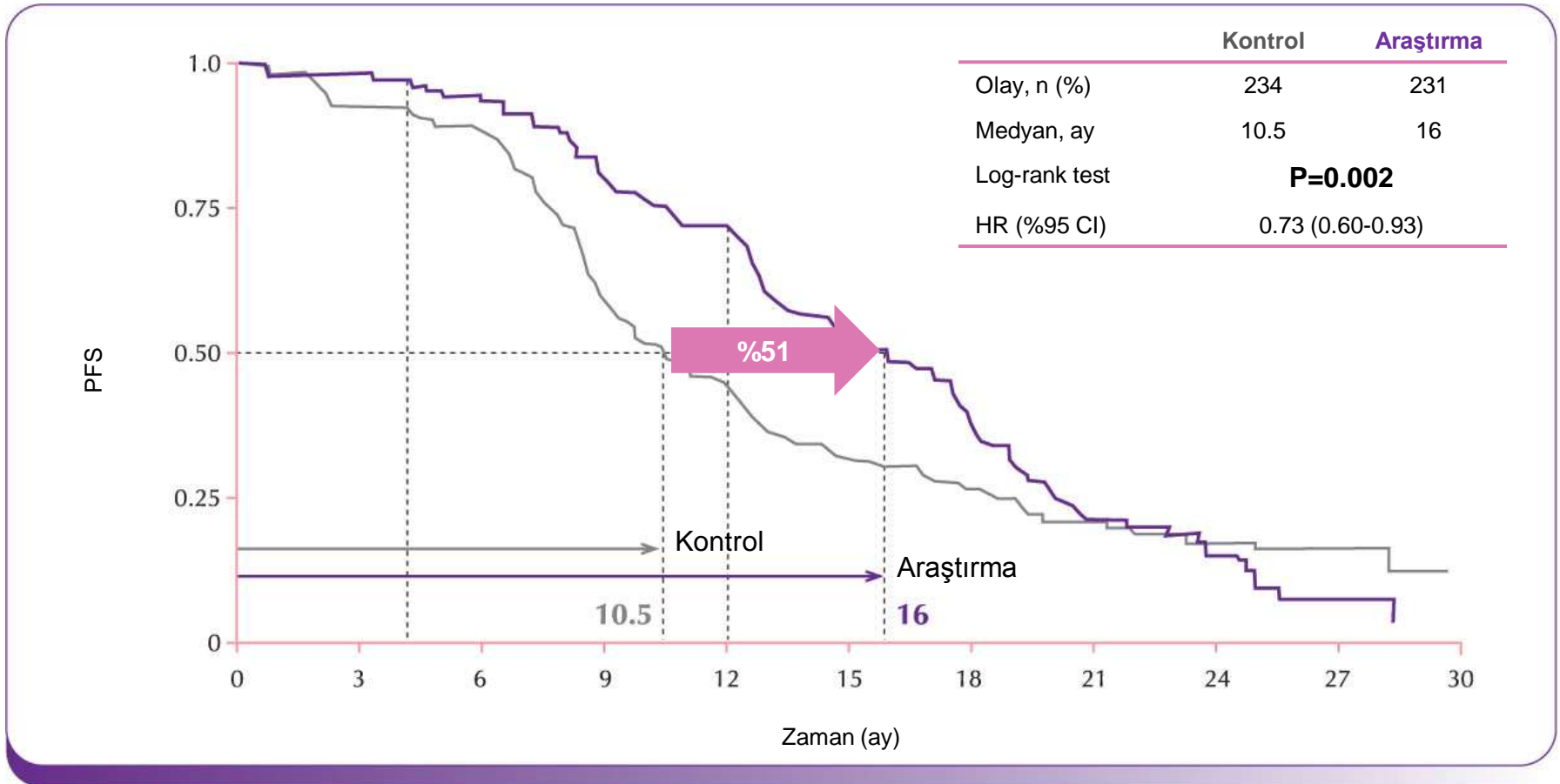
- Evre ve debulk derecesi: I-III debulk  $\leq 1$  cm'e karşı evre I-III debulk  $> 1$  cm'e karşı evre IV ve inop. evre III
- Tedavi başlama zamanı: Cerrahi sonrası  $\leq 4$  haftaya karşı  $> 4$  hafta

- Primer sonlanım noktası: PFS, OS
- Sekonder sonlanım noktaları: biyolojik progresyonsuz aralık, tedaviye yanıt, toksisite, QoL

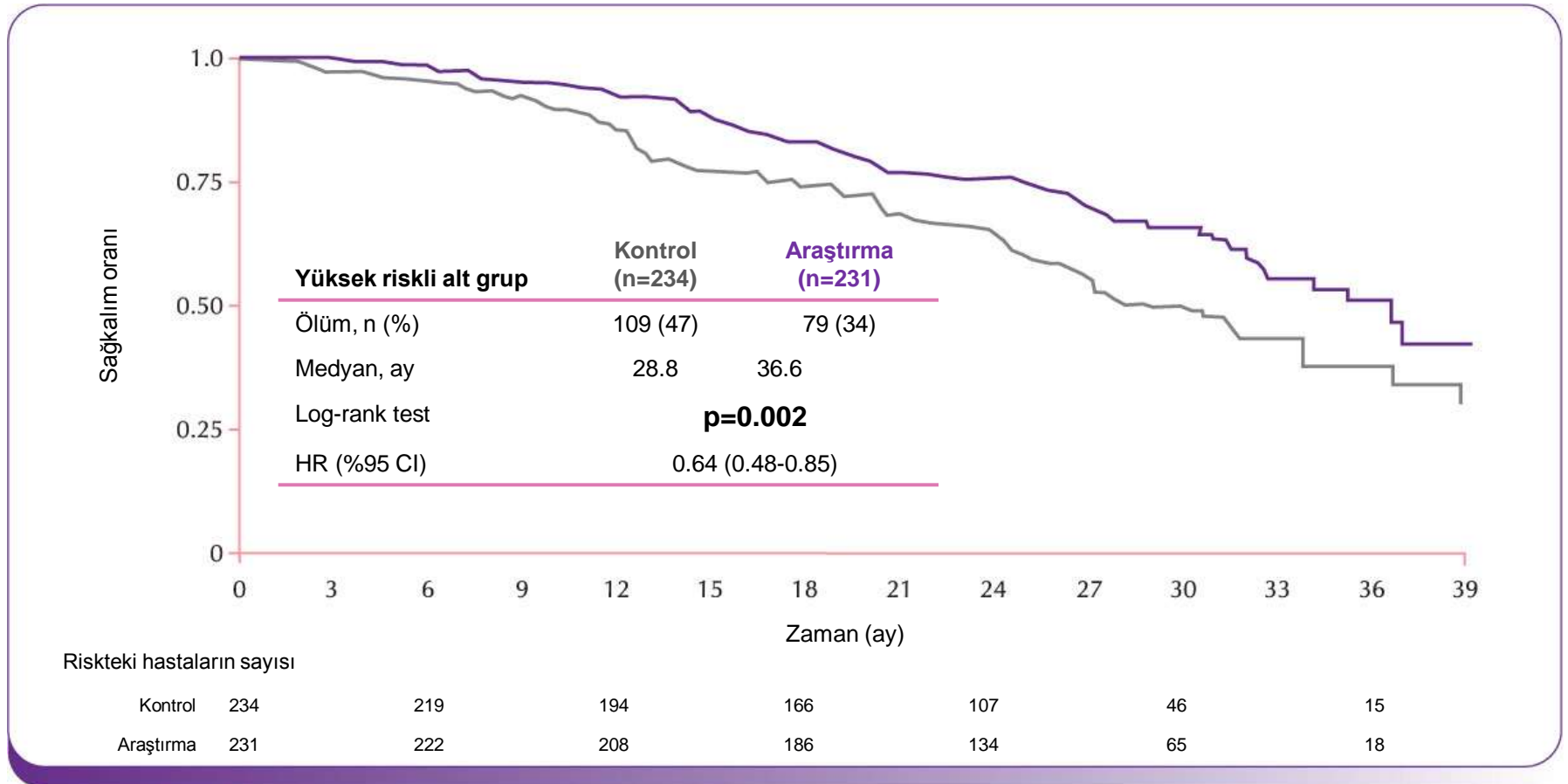
# ICON7

## : Yüksek riskli hastalarda PFS

*Yüksek riskli hastalarda progresyon riskinde %27 azalma olmuştur.*



# ICON7 : Yüksek Riskli Alt Grupta OS



# OCEANS

## **Faz III, Çok Merkezli, Randomize, Kör, Plasebo-kontrollü Platin Sensitif Rekürren Over, Primer Peritonal veya Fallop Tüp Kanserli Hastaların Tedavisinde Karboplatin ve Gemsitabin + Bevasizumab**

C Aghajanian,<sup>1</sup> NJ Finkler,<sup>2</sup> T Rutherford,<sup>3</sup> MG Teneriello,<sup>4</sup> J Yi,<sup>5</sup> H Parmar,<sup>5</sup> MA Sovak,<sup>5</sup>  
LR Nycum<sup>6</sup>

*1Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, NY; 2Florida Hospital Gynecologic Oncology,  
Florida Hospital Cancer Institute, Orlando, FL; 3Yale School of Medicine, New Haven, CT;  
4US Oncology, Texas Oncology, Austin, TX; 5Genentech, Inc., South San Francisco, CA;  
6Forsyth Regional Cancer Center, Winston-Salem, NC, USA*

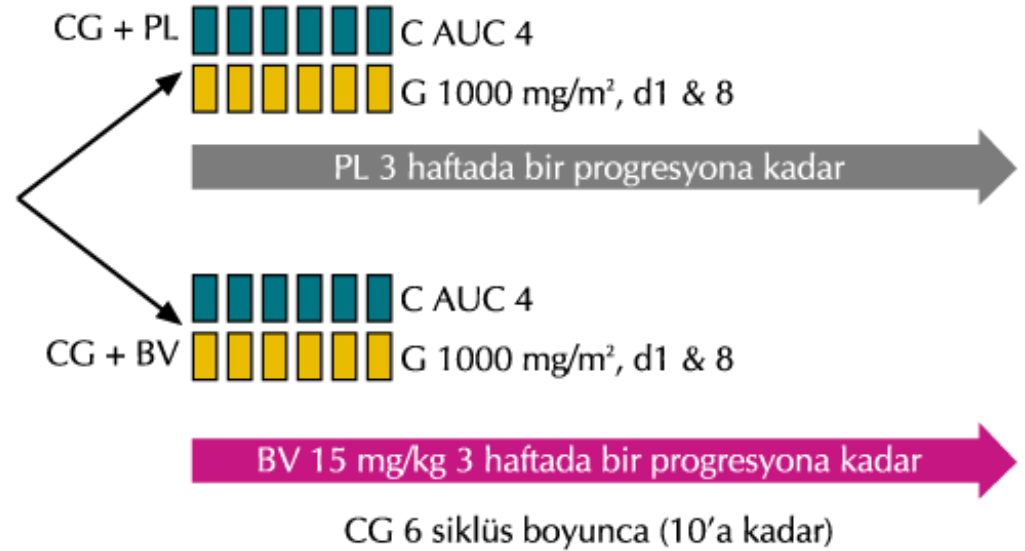
# OCEANS: Çalışma Dizaynı

Platin-sensitif rekürren OC

- Ölçülebilir hastalık
  - ECOG 0/1
  - Daha önce kemoterapi almamış
  - BV kullanmamış
- (n=484)

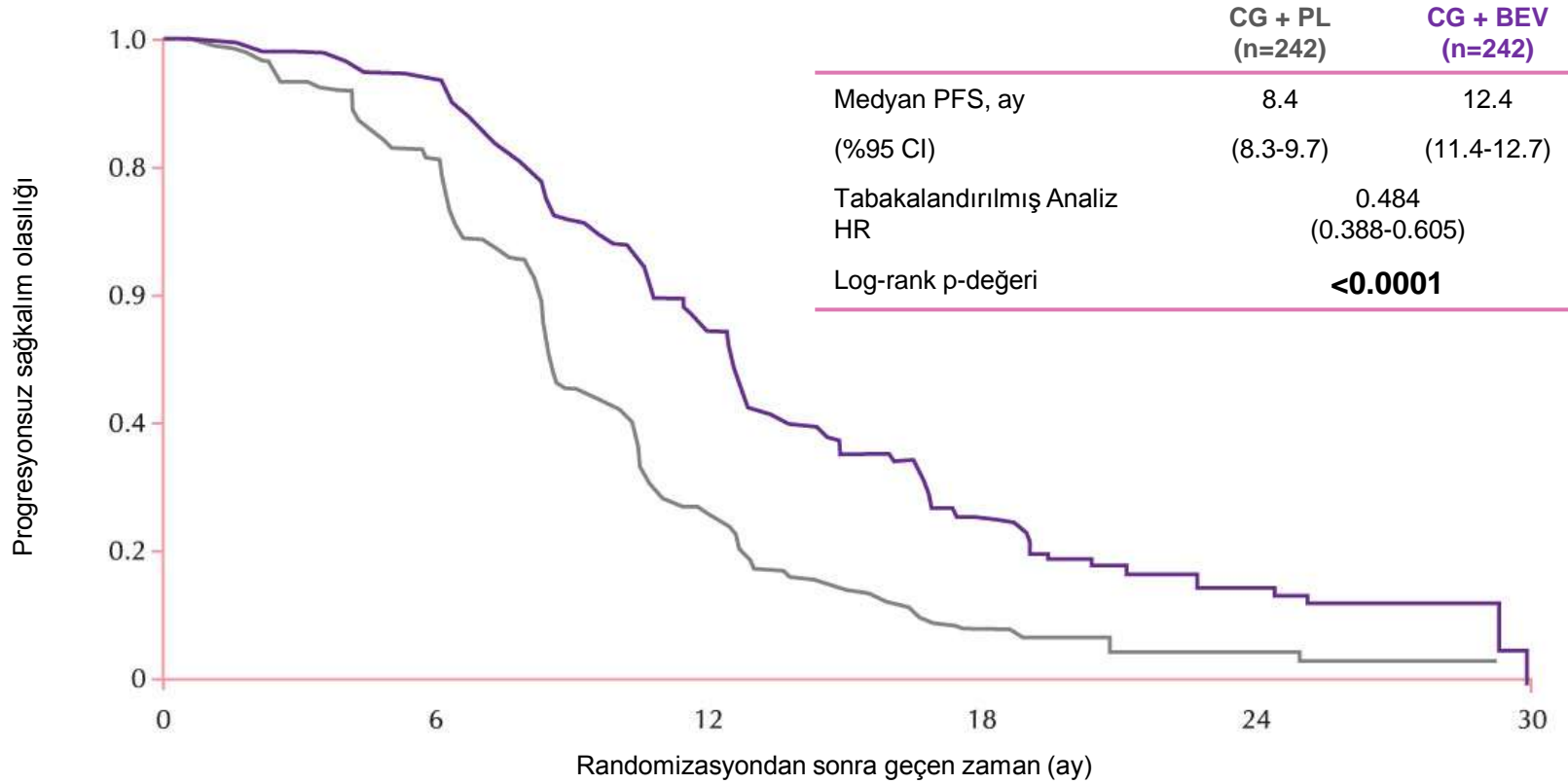
## Tabakalandırma değişkenleri:

- Platinsiz aralık (6-12 / >12 ay)
- Rekürren hastalık için sitoredüktif cerrahi (evet / hayır)

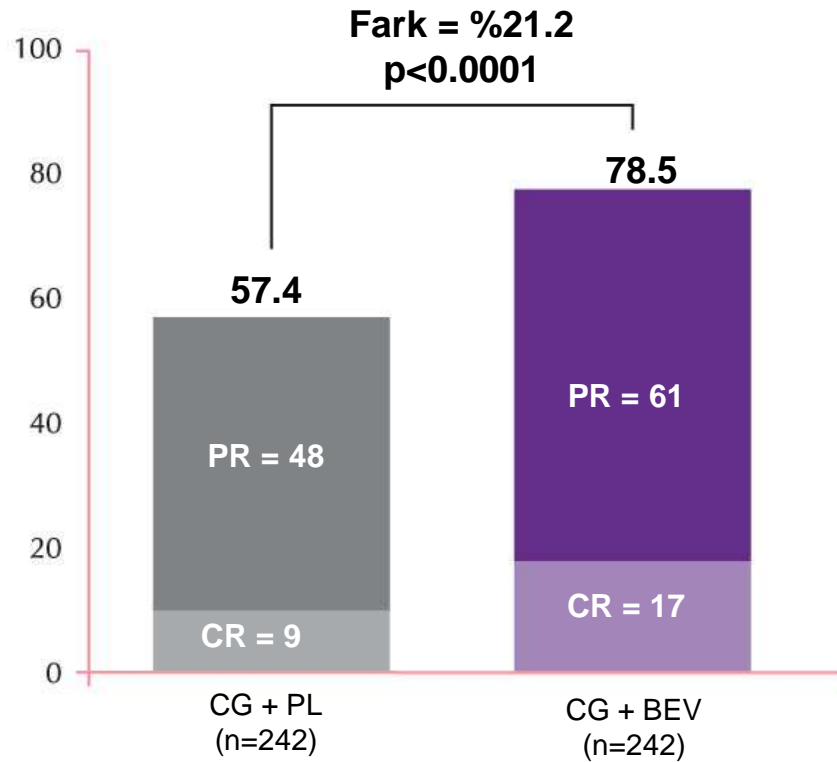


# OCEANS: PFS

*Bevasizumab tedavisi hastalık progresyon riskini yarıya indirmektedir.*



# OCEANS: Objektif Yanıt Oranı

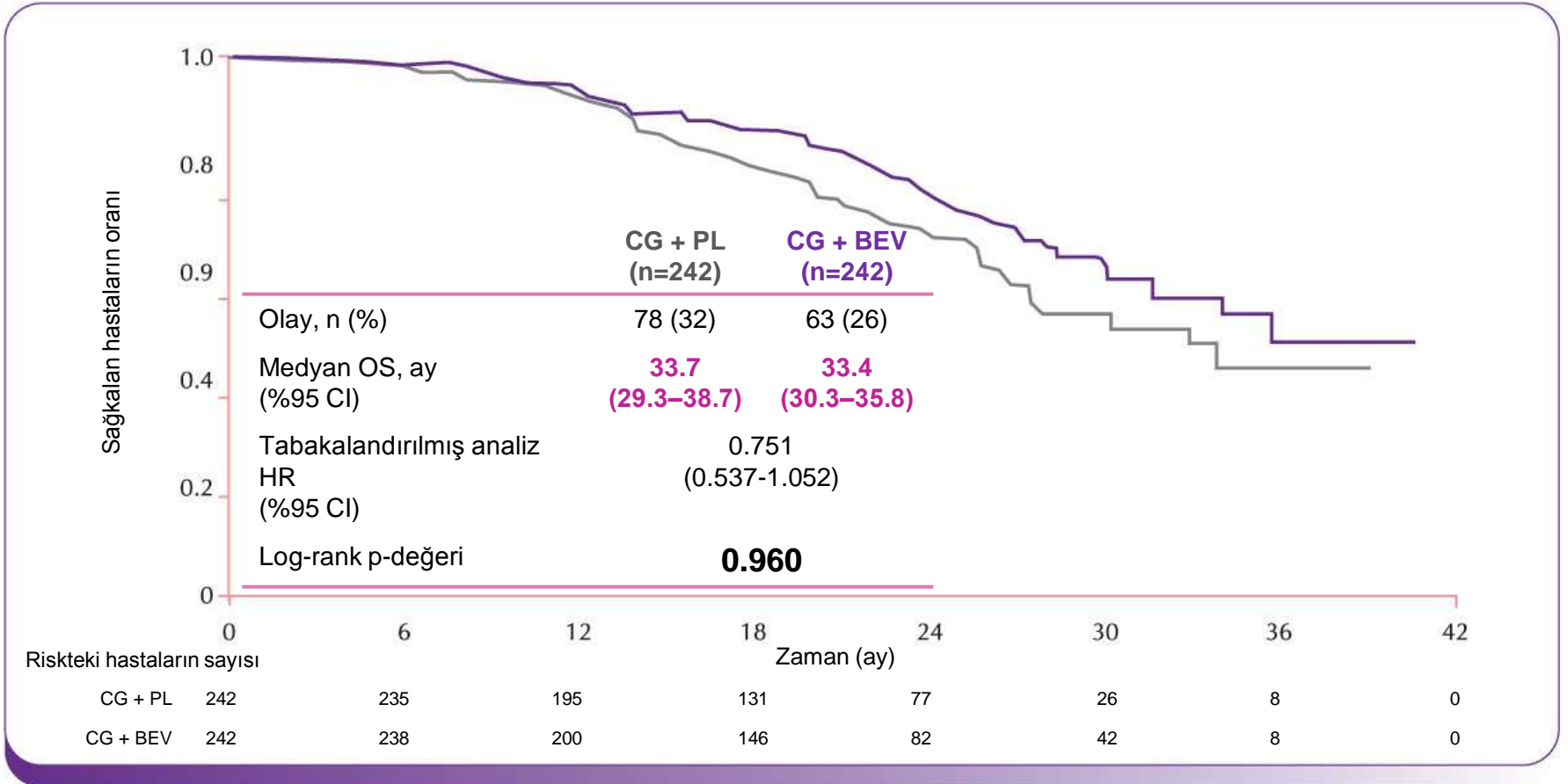


Yanıt süresi	CG + PL (n=139)	CG + BEV (n=190)
Medyan, ay	7.4	10.4
HR (%95 CI)	0.534 (0.408-0.698)	
	<b>p&lt;0.0001<sup>a</sup></b>	

<sup>a</sup> Yalnızca tanımlama amacıyla karşılaştırılmıştır.



# OCEANS: OS



<sup>a</sup>p-değeri 0.001 sınırını geçmemektedir.

# OCEANS: Sonuç

- Rekürren over kanseri tedavisinde bevasizumab + karboplatin + gemitabin sonrası progresyona kadar bevasizumab kullanmak kemoterapiye göre klinik olarak anlamlı avantaj sağlar.
- Daha yüksek PFS: HR 0.484 ( $p < 0.0001$ ); progresyon riskinde %52 azalma  
medyan 8.4 → 12.4 ay
  - Daha yüksek ORR ve yanıt süresi
- Güvenlilik verileri daha önceki bevasizumab verileri ile uyumludur.

**BU REJİM REKÜRRAN PLATİN-SENSİTİF OVER KANSERİ  
TEDAVİSİNDE YENİ BİR OPSİYON OLARAK  
DEĞERLENDİRİLMELİDİR.**

# AURELIA

## Platin dirençli rekürren over kanserinde kemoterapiyle kombine bevasizumab tedavisinin değerlendirildiği randomize faz III çalışma

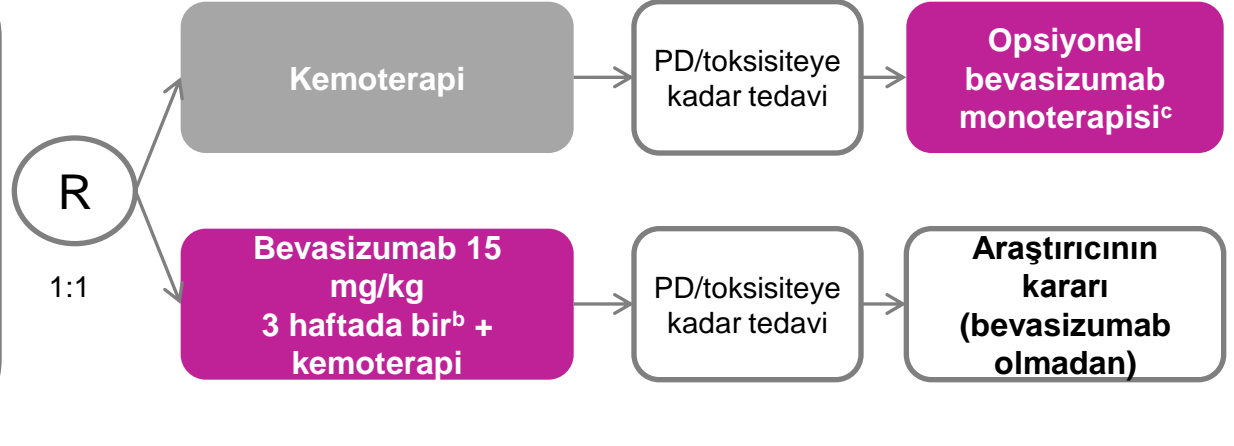
*Eric Pujade-Lauraine<sup>1</sup>, Felix Hilpert<sup>2</sup>, Béatrice Weber<sup>3</sup>, Alexander Reuss<sup>4</sup>, Andres Poveda<sup>5</sup>, Gunnar Kristensen<sup>6</sup>, Roberto Sorio<sup>7</sup>, Ignace Vergote<sup>8</sup>, Petronella Witteveen<sup>9</sup>, Aristotelis Bamias<sup>10</sup>, Deolinda Pereira<sup>11</sup>, Pauline Wimberger<sup>12</sup>, Ana Oaknin<sup>13</sup>, Mansoor Raza Mirza<sup>14</sup>, Philippe Follana<sup>15</sup>, David Bollag<sup>16</sup>, Isabelle Ray-Coquard<sup>17</sup>, on behalf of the ENGOT–GCIG investigators*

**ASCO 2012**

# AURELIA: Çalışma Tasarımı

## Platin dirençli Over Kanseri<sup>a</sup>

- Önceden  $\leq 2$  anti kanser tedavisi
- Bağırsak tıkanıklığı/  
abdominal fistül öyküsü  
veya klinik/radyolojik  
olarak rektosigmoid  
tutulmuş kanıt olmaması



## Tabakalandırma faktörleri

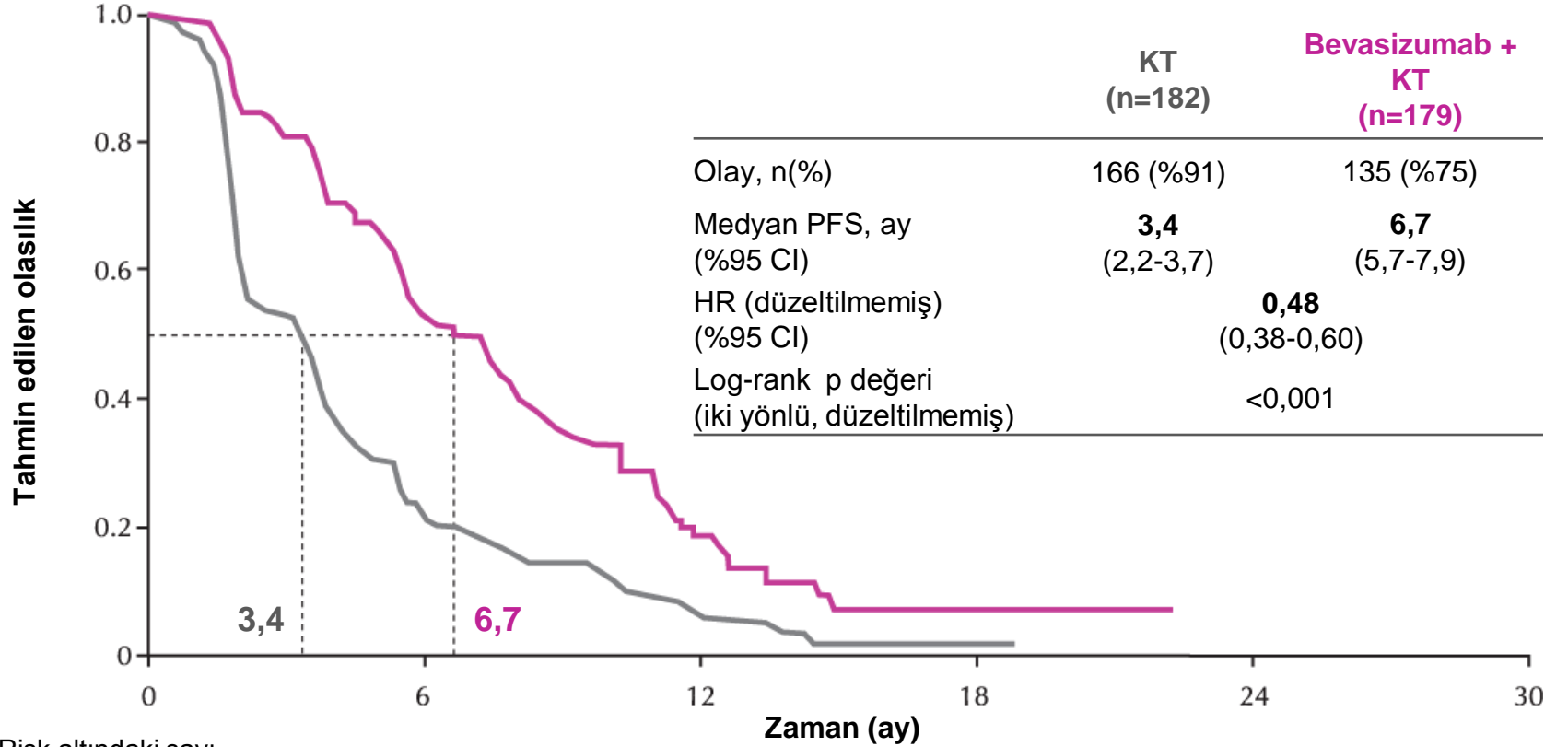
- Seçilen kemoterapi
- Önceki antianjiyojenik tedavi
- Tedavisiz interval (önceki platinden itibaren sonraki PD'ye kadar <3 aya karşılık 3-6 ay)

## Kemoterapi seçenekleri (araştırmacının kararı):

- Paklitaksel 80 mg/m<sup>2</sup>, 1, 8, 15 ve 22. günlerde, 4 haftada bir
- Topotekan 4 mg/m<sup>2</sup>, 1, 8 ve 15. günlerde, 4 haftada bir (veya 1.25 mg/m<sup>2</sup>, 1-5. günler, 3 haftada bir)
- PLD 40 mg/m<sup>2</sup>, 1. gün, 4 haftada bir

PD= Progresif Hastalık; <sup>a</sup>Epitelyal over, primer peritoneal ya da fallop tüpü kanseri; <sup>b</sup>veya 10 mg/kg 2 haftada bir; <sup>c</sup>15 mg/kg 3 haftada bir, progresyon ile ilgili net kanıt olduğunda izin verilmiştir

# Aurelia: Progresyonsuz sağkalım

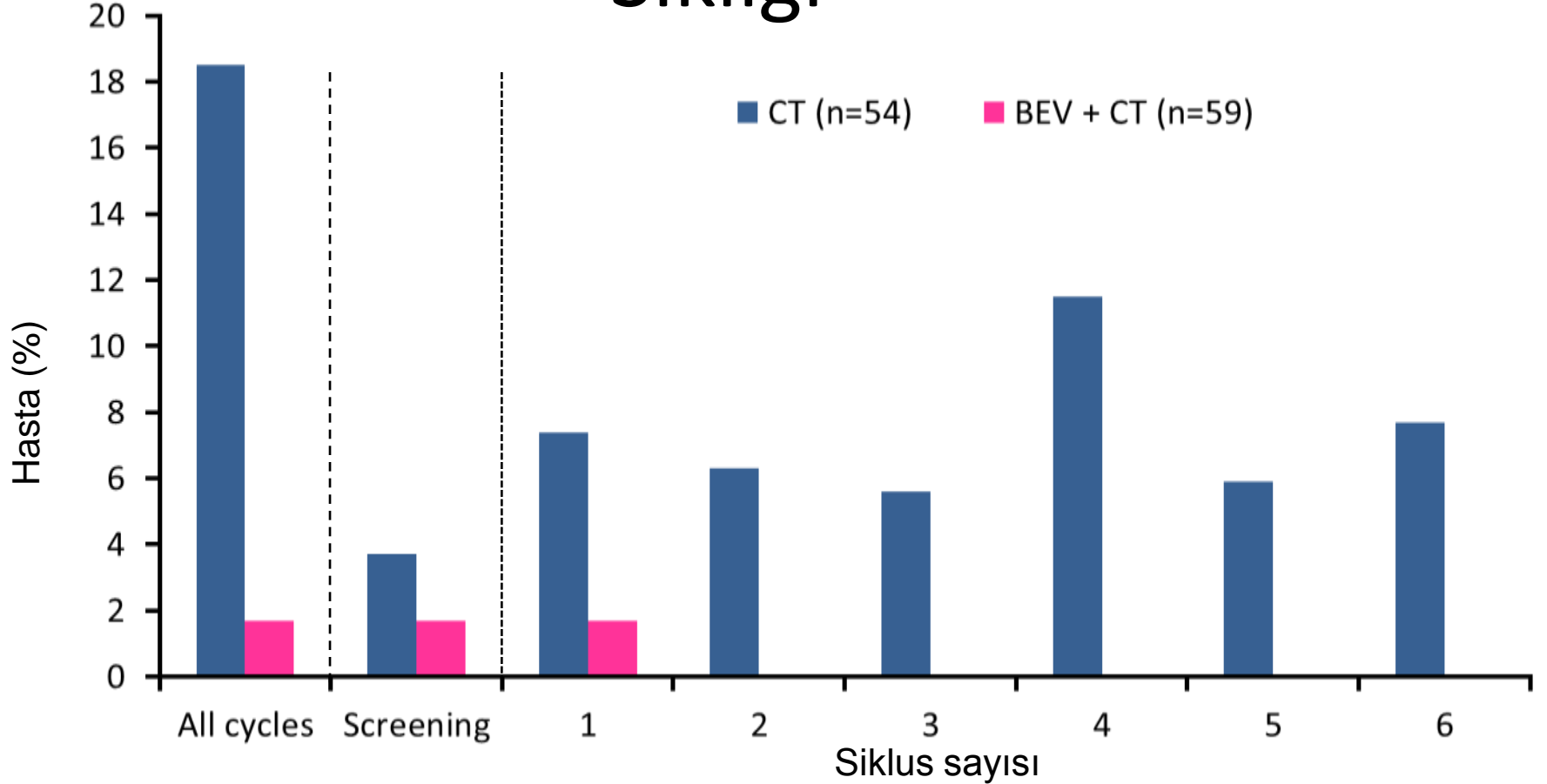


Risk altındaki sayı

KT	182	93	37	20	8	1	1	0	0
BEV + KT	179	140	88	49	18	4	1	1	0

**Ortalama Takip Süresi: Kemoterapi kolunda 13.9 ay'a karşılık Kemoterapi+Bevasizumab kolunda 13.0 ay**

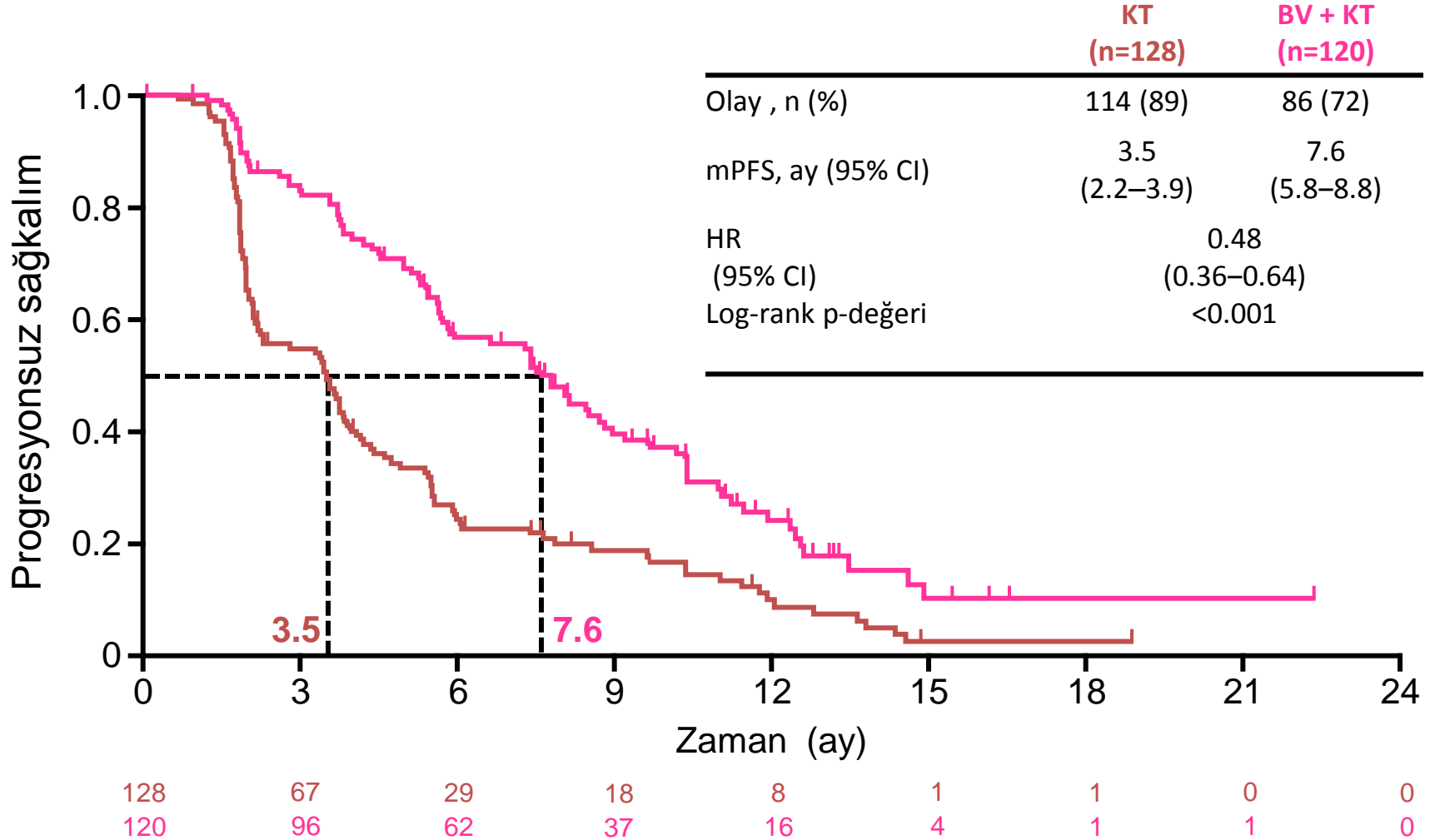
# Aurelia: Uygulanan Parasentez Sıklığı



Risk altındaki hasta sayısı:

KT	54	54	54	48	36	26	17	13
BEV + KT	59	59	59	57	52	44	37	32

# Aurelia: Asiti Olan Hastalarda PFS



# Sonuçlar

- AURELIA, platin dirençli Over Kanserinde ilk randomize faz III çalışmadır. Bu çalışma ile,
  - Biyolojik tedavi ile fayda,
  - Monoterapiye kıyasla bir kombinasyon rejimi ile fayda sağlandığı gösterilmiştir.

**Bevasizumab + kemoterapi, platin dirençli over kanserinde yeni bir standart seçenek olarak değerlendirilmelidir.**



# Over Kanserinde 4 Pozitif Faz III Çalışma

1. Basamak			
GOG-0218		ICON7	
	CP + Pla → Pla (n=423)	CP + AI 15 → AI (n=360)	
PFS HR (%95 CI)	0.77 (0.625–0.824)		0.87 (0.77–0.99)
	p<0.0001		p=0.04
Medyan PFS, ay	10.3	14.1	

Rekürren Hastalık			
OCEANS		AURELIA	
	CG + Pla (n=187)	CG + AI 15 (n=151)	
			KT (n=182)
			KT+AI 15 (n=179)
	0.484 (0.388–0.605)		0,48 (0,38-0,60)
	p<0.0001		p<0,001
	8.4	12.4	3.4
			6.7

# **SERVIKS KANSERI**

# Tedavi

Serviks kanserine yönelik en yaygın tedavi tipleri aşağıdakileri içermektedir:

- Cerrahi
- Radyasyon tedavisi
- Kemoterapi

Tedavi seçiminde ana faktör hastalığın evresidir. Evreye göre sıklıkla bu tedavilerin bir kombinasyonu kullanılmaktadır.

# KT Rejim Çalışmaları

Araştırma	Hastalar (N)	Deneysel Grup	ORR (%)	Medyan PFS (ay)	Medyan OS (ay)
GOG 110	436	Sisplatin Sisplatin/mitolaktol Sisplatin/ifosfamid	17.8 21.1 31.1*	3.2 3.2 4.6*	8.0 7.3 8.3
GOG 149	287	Sisplatin/ifosfamid Sisplatin/ifosfamid/ bleomisin	32.2 31.2	4.6 5.1	8.5 8.4
GOG 169	164	Sisplatin Sisplatin/paklitaksel	19.0 36.0*	2.8 4.8*	8.8 9.7
GOG 179	356	Sisplatin Sisplatin/topotekan Metotreksat/vinblastin/ dokсорubisin/sisplatin†	13.0 27.0* 22.0	2.9 4.6* —	6.5 9.4* —
GOG 204	513	Sisplatin/paklitaksel Sisplatin/vinorelbin Sisplatin/gemcitabin Sisplatin/topotekan	29.1 25.9 22.3 23.4	5.8 4.0 4.7 4.6	12.9 10.0 10.3 10.3
GOG 240	452	İkili kemoterapi‡ İkili kemoterapi‡ + Avastin	36 48*	5.9 8.2*	13.3 17.0*
JGOG-0505	253	Cisplatin + paclitaxel Carboplatin + paclitaxel	58.8 62.6	6.9 6.2	18.3 17.5

GOG – Jinekolojik Onkoloji Grubu

\*Referans grubuna kıyasla farklılık (her bir çalışmanın birinci basamağı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur).

†Bu kemoterapi grubu, 63 hastada tedaviyle ilişkili 4 ölüm gerçekleşmesi nedeniyle kapatılmış ve araştırmanın nihai analizine dahil edilmemiştir.

‡İkili kemoterapi sisplatin/paklitaksel ya da topotekan/paklitakselden oluşmuştur.

## KT Rejim alışmaları

Bu GOG araştırmaları ve diğer çalışmalar temel alındığında, etkinliklerine ve tolerabilite profillerine dayanarak, sisplatin/paklitaksel ve karboplatin/paklitaksel, metastatik ya da rekürren/persistan serviks kanseri için en yaygın olarak kullanılan sistemik rejimler haline gelmiştir.

Taksanlarla tedaviye aday olmayabilecek hastalar için, sisplatin/topotekan ve sisplatin/gemsitabin alternatif rejimleri oluşturmaktadır. Platin dışı rejimler de araştırılmakta ve platin bazlı kemoterapiyi tolere edemeyen hastalarda bunların kullanımını düşünölebilmektedir.

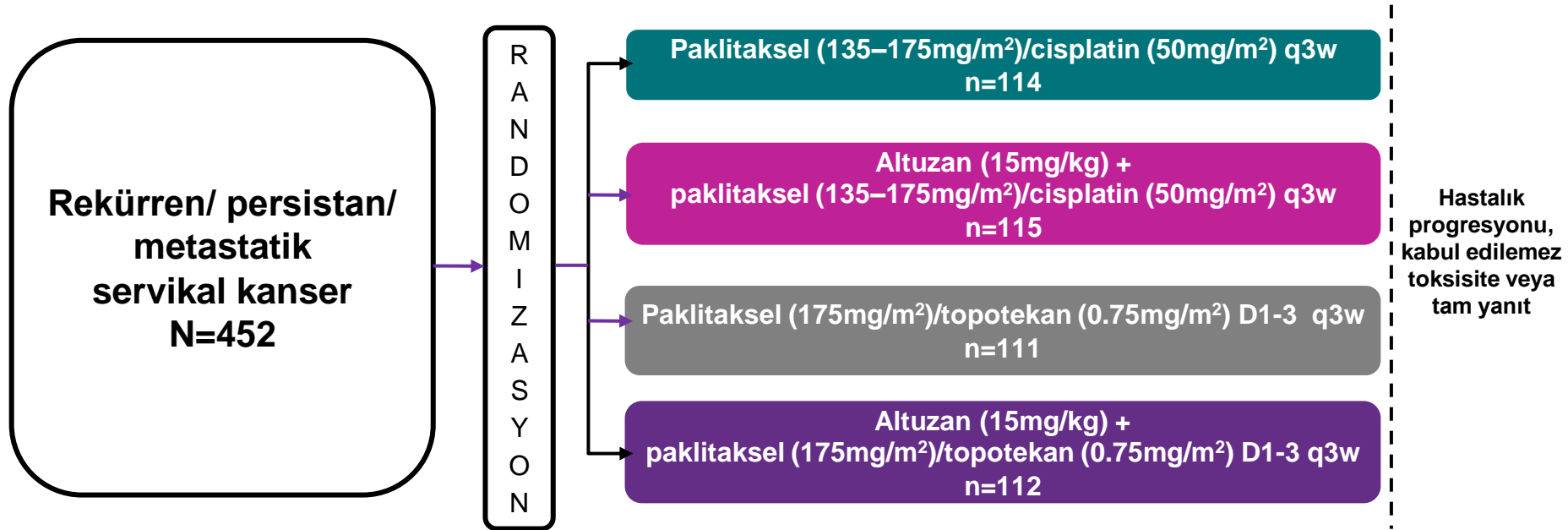
# GOG-240 öncesi Altuzan Çalışmaları

- GOG-227<sup>1</sup>
  - Servikal SCC'da tek ajan Altuzan Faz II çalışması
  - Sonuç: Altuzan etkilidir ve daha ileri Faz III çalışmalarda değerlendirilmelidir
- RTOG 0417<sup>2,3</sup>
  - Faz II, tek kollu, Altuzan+RT
  - Sonuç: Altuzan +RT uygulanabilir ve güvenlidir
- AVF3864<sup>4</sup>
  - Faz II, tek kollu, sisplatin / topotekan + Altuzan
  - Sonuç: sisplatin / topotekan + Altuzan etkili ancak hayli toksiktir

*RT, radyoterapi; SCC:Skvamöz hücreli karsinom*

1. Monk BJ et al. J Clin Oncol 2009; 2. Schefter TE et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010;  
3. Schefter TE et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012; 4. Zigelboim I et al. J Clin Oncol 2012

# GOG-0240: Rekürren ve Metastatik Serviks Kanseri Tedavisinde Altuzan

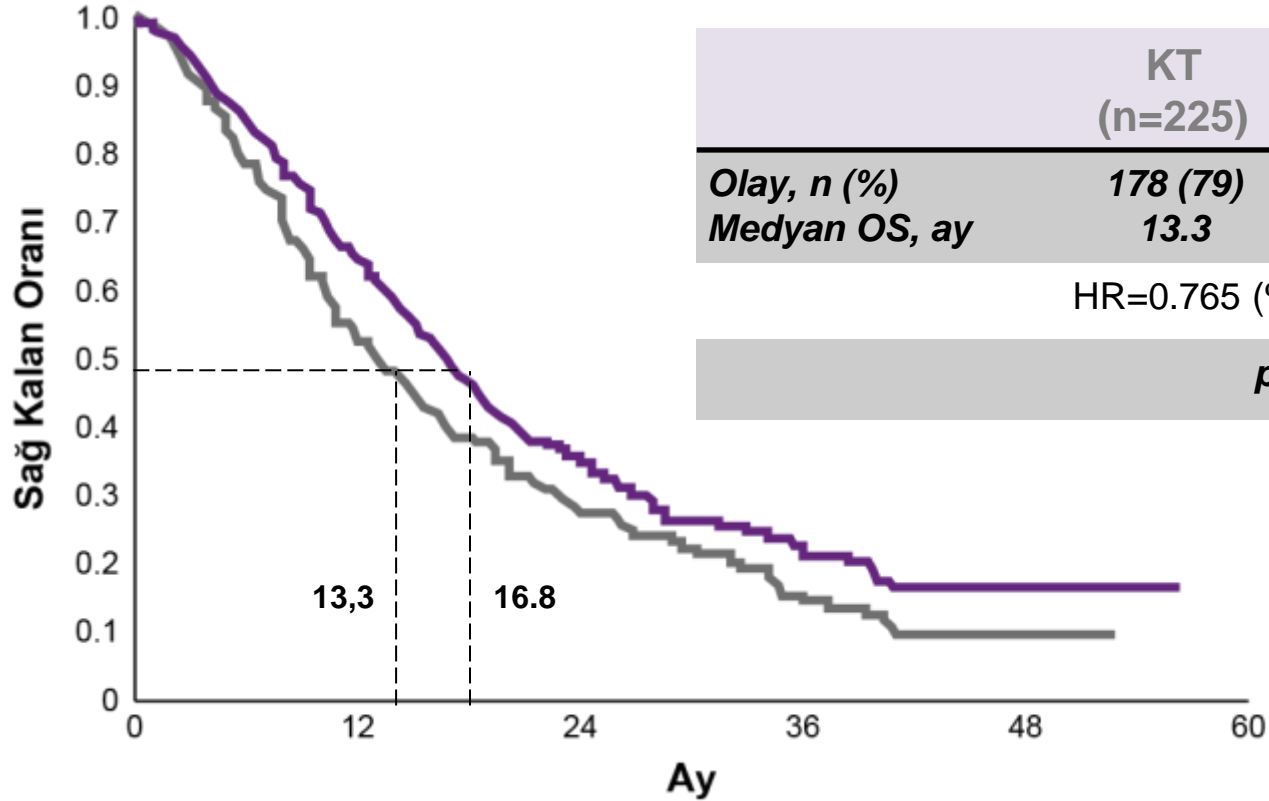


- Faz III,
- **Primer sonlanım:** OS (Tedaviye bevasizumab eklenmesi/ nonplatin tedavi), tolerabilite
- **İkincil sonlanım:** PFS, ORR, QoL

<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00803062>; Tewari et al, NEJM 2014;370:734-43.

# GOG-0240: Final OS

## KT vs KT+BEV

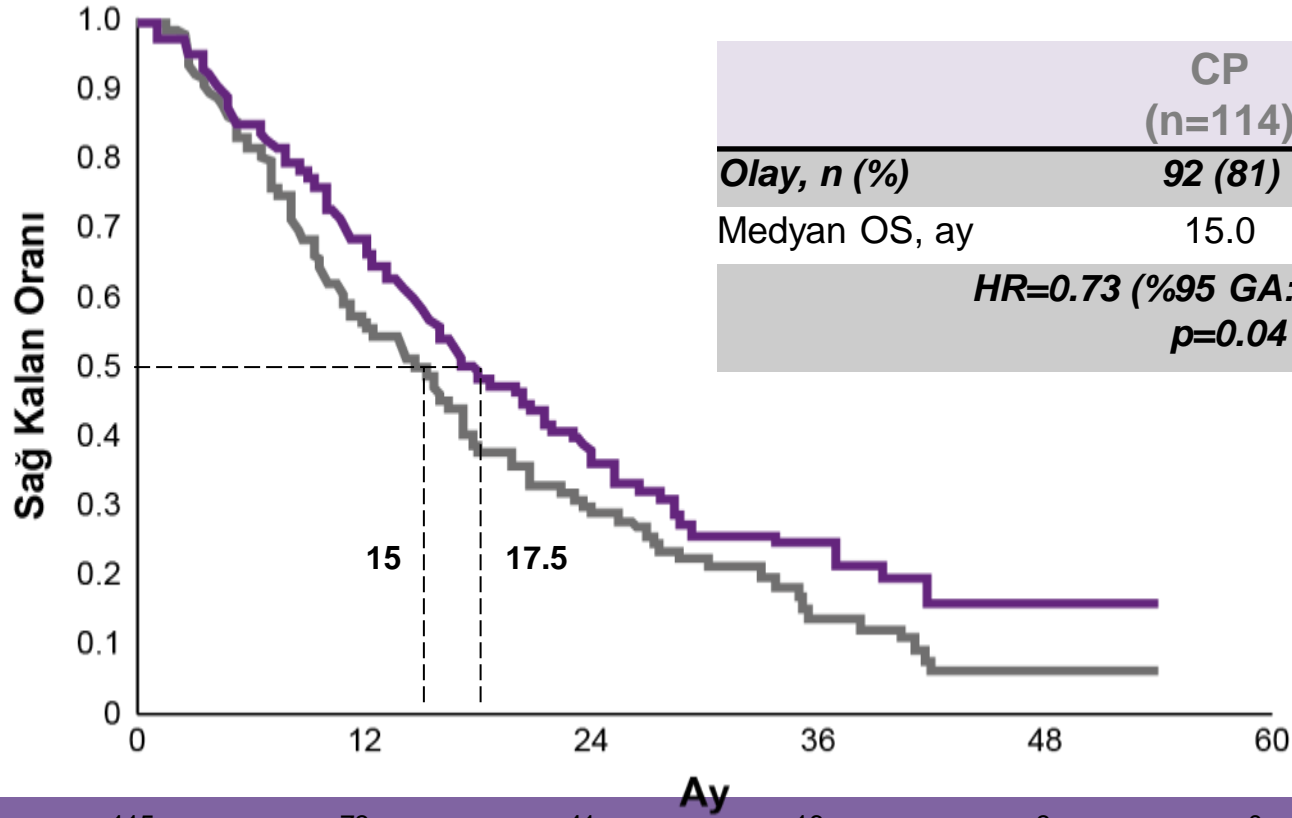


	KT (n=225)	KT+BEV (n=227)
<b>Olay, n (%)</b>	<b>178 (79)</b>	<b>170 (75)</b>
<b>Medyan OS, ay</b>	<b>13.3</b>	<b>16.8</b>
HR=0.765 (%95 GA, 0.62-0.95)		
<b>p=0.0068</b>		

Bev	227	142	75	30	6	0
No Bev	225	114	54	17	2	0



# GOG-0240: Final Protokol ile Belirlenen OS CP vs CP+BEV

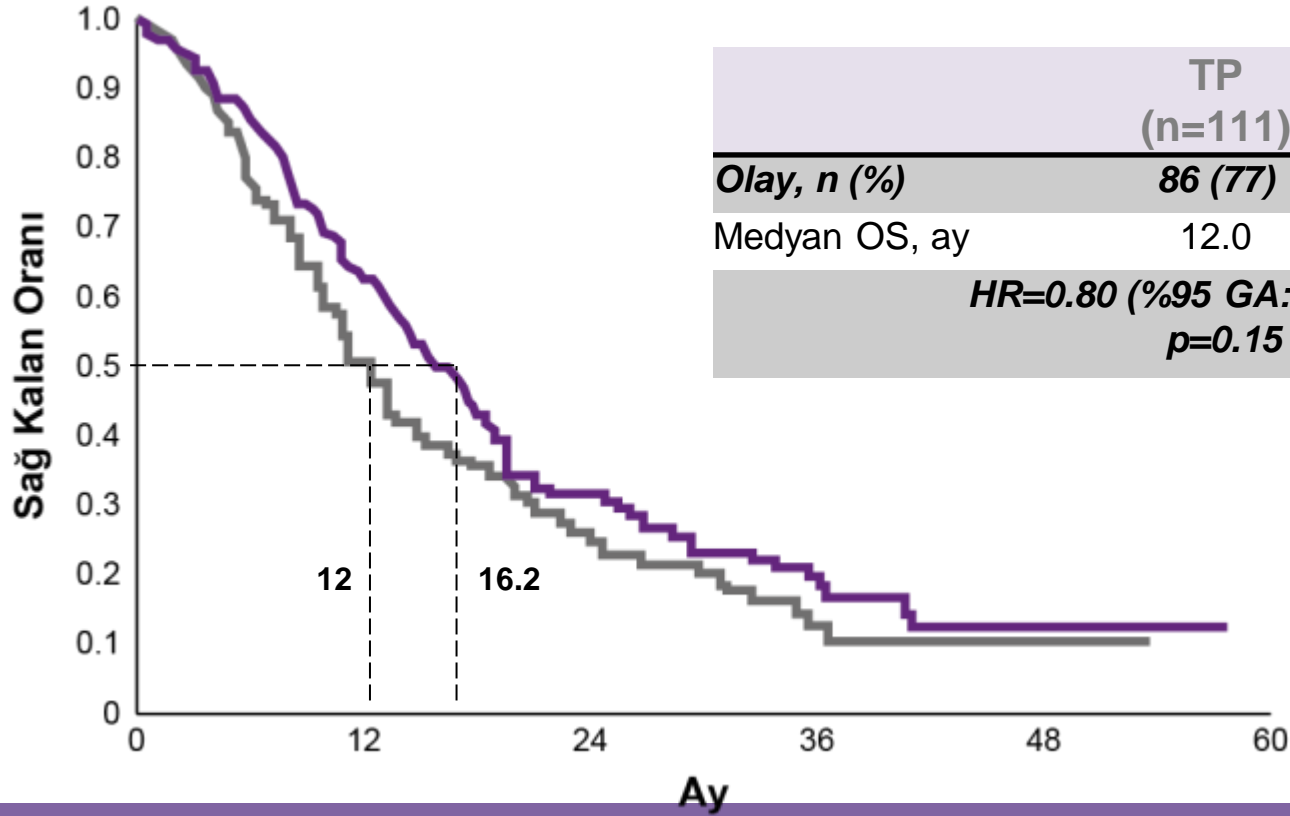


	CP (n=114)	CP+BEV (n=115)
<b>Olay, n (%)</b>	<b>92 (81)</b>	<b>83 (72)</b>
Medyan OS, ay	15.0	17.5
<b>HR=0.73 (%95 GA: 0.54–0.99) p=0.04</b>		

Bev	115	73	41	16	3	0
No Bev	114	63	31	11	1	0

# GOG-0240: Final Protokol ile Belirlenen OS

## TP vs TP+BEV



Bev	112	69	34	14	3	0
No Bev	111	51	23	6	1	0

ESMO Kongresi. 26-30 Eylül 2014, Madrid, İspanya / esmo.org

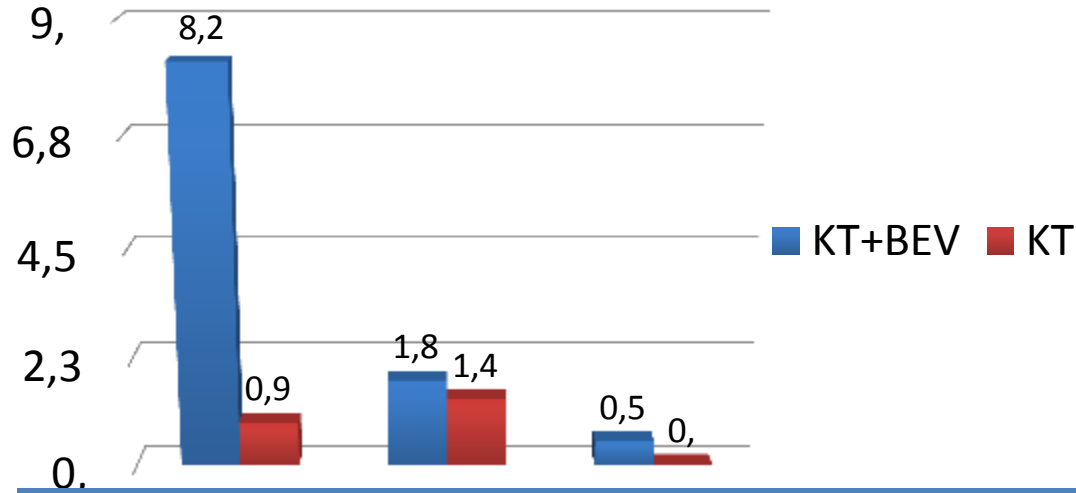
# GOG-0240: Yanıt Oranları

Yanıt Oranı, %	Kemoterapi (n=225)	Kemoterapi + Altuzan (n=227)
ORR	36	48*
CR	6	12*

CR – tam yanıt; ORR – genel yanıt oranı

\* $P < 0.05$ , yalnızca kemoterapiye kıyasla

# GOG-240:Tip ve Tedaviye göre Fistül Oranları



	KT + BEV (n=218)	KT (n= 222)
<b><i>GI-vajinal fistül</i></b>	<b>18 (8.2%)</b>	<b>2 (0.9%)</b>
<b><i>GU-vajinal fistül</i></b>	<b>4 (1.8%)</b>	<b>3 (1.4%)</b>
<b><i>GI-diğer fistül</i></b>	<b>1 (0.5%)</b>	<b>0 (0%)</b>

Willmott LJ. IGCS Kongresi. 8-11 Kasım 2014, Melbourne, Avustralya

# GOG-0240: Sonuç

- Evre IVB, rekürren veya persistan servikal kanserde Altuzan + KT genel sağkalım avantajı sağlamıştır.
  - *13,3 ay vs 17 ay HR: 0.71 p=0.0035*
- KT + Altuzan progresyonsuz sağkalım avantajı ve genel yanıt oranlarında artış sağlamaktadır.
  - *PFS: 5,9 vs 8,2 ay HR: 0.67 p=0.0002*
  - *ORR: %36 vs %48 p=0.00807*
- Altuzan kolunda yan etkiler daha fazla olmakla birlikte güvenilirlik profili Altuzan'ın önceki klinik çalışmalarıyla uyumludur

**Altuzan, bir jinekolojik kanserde genel sağkalım avantajı sağlayan ilk hedefe yönelik ajandır**

TEŞEKKÜRLER