

Hazai tapasztalatok metasztatikus kolorektális karcinóma bevacizumabbal kiegészített indukciós kemoterápiás kezelésével (AVACONT vizsgálat)

LANDHERR LÁSZLÓ¹, PINTÉR TAMÁS², HORNYÁK LAJOS³, RÉVÉSZ JÁNOS⁴, MÁHR KÁROLY⁵, TORDAY LÁSZLÓ⁶, ANDRÁS CSILLA⁷, ERFÁN JÓZSEF⁸, ÁRKOSY PÉTER⁹, BODOKY GYÖRGY¹⁰

¹Uzsoki Utcai Kórház, Budapest, ²Petz Aladár Egyetemi Oktató Kórház, Győr, ³Csolnoky Ferenc Kórház, Veszprém, ⁴Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Központi Kórház és Egyetemi Oktató Kórház, Miskolc, ⁵Zala Megyei Szent Rafael Kórház, Zalaegerszeg, ⁶Szegedi Tudományegyetem Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Onkoterápiás Klinika, Szeged, ⁷Debreceni Egyetem Klinikai Központ, Debrecen, ⁸Szabolcs-Szatmár-Bereg Megyei Kórházak és Egyetemi Oktatókórház, ⁹Debreceni Egyetem Klinikai Központ Kenézy Gyula Campus, Debrecen, ¹⁰Dél-pesti Centrumkórház Országos Hematológiai és Infektológiai Intézet, Budapest

Anyagi támogatás: Az AVACONT vizsgálat a Roche (Magyarország) Kft. megbízásából és támogatásával zajlott.

Levelezési cím:

Dr. Landherr László, Uzsoki Utcai Kórház,
1145 Budapest, Uzsoki utca 29. Tel.: +36-1-467-3776,
e-mail: landherr@uzsoki.hu

Közlésre érkezett:

2022. február 4.

Elfogadva:

2022. február 22.

Az AVACONT vizsgálat fő célja a progresszióig alkalmazott, bevacizumabbal kiegészített fluoropirimidinalapú kettős kemoterápiás kezelésben részesülő, metasztatikus kolorektális karcinómában (mCRC) szenvedő betegekről a hazai rutin onkológiai ellátás keretében történő adatgyűjtés volt, egy nyílt, multicentrikus, obszervációs vizsgálat keretein belül. A vizsgálat elsődleges végpontja a progressziómentes túlélés (PFS) felmérése volt. A teljes vizsgálati populáció (FAS) 280 betegből állt. A beválasztástól számított medián PFS a teljes vizsgálati populációban 270 nap volt. Májmetasztázis fennállása, illetve egynél több szervben levő áttét jelenléte szignifikánsan rontotta (250 és 245 nap), míg klinikai válasz kialakulása egyértelműen javította (részleges remisszió: 404, teljes remisszió: 623 nap) a beválasztástól számított medián PFS-t. Az elsővonalbeli kezelés indításától számított medián PFS-t a mutáns RAS gén jelenléte szignifikánsan csökkentette (481 vs. 395 nap). A hazai centrumokban történő rutin onkológiai ellátás során gyűjtött adatok megerősítik a kemoterápiával kombinált bevacizumabkezelés hatékonyságát, az ismert prognosztikus faktorok befolyását, és a kezelés ismert gyógyszerbiztonsági profiljára vonatkozó korábbi eredményeket. *Magy Onkol* 66:11-19, 2022

Kulcsszavak: bevacizumab, medián progressziómentes túlélés, metasztatikus kolorektális karcinóma, obszervációs vizsgálat, prognosztikus faktorok

The primary aim of AVACONT was to collect data in the course of routine oncological care from patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with bevacizumab supplemented fluoropyrimidine-based chemotherapy doublet in an open, multicentre, observational study in Hungary. Primary endpoint of the study was to determine progression-free survival (PFS). The Full Analysis Set (FAS) comprised 280 patients. Median PFS calculated from enrolment was 270 days in the FAS population. The metastatic involvement of the liver or more than one organ significantly decreased (250 and 245 days), while a clinical response achieved significantly increased (partial response: 404, complete response: 623 days) the mPFS calculated from enrolment. PFS calculated from the start of the first-line treatment was significantly decreased by the presence of mutant RAS gene (481 vs. 395 days). The results confirm the efficacy, known prognostic factors and safety profile of bevacizumab in combination with chemotherapy dosed during standard oncology care in Hungarian centres.

*Landherr L, Pintér T, Hornyák L, Révész J, Máhr K, Torday L, András C, Erfán J, Árkosy P, Bodoky G. Bevacizumab supplemented induction chemotherapy continued until first progression in patients with metastatic colorectal cancer – Hungarian experience (AVACONT study). *Magy Onkol* 66:11-19, 2022*

Keywords: bevacizumab, median progression-free survival, metastatic colorectal carcinoma, observational study, prognostic factors

BEVEZETÉS

A vastag- és végbélrák (CRC) az összes daganatos halálozás kb. 10%-áért felelős, ezzel a harmadik legtöbb áldozatot szedő daganatos betegségnek számít világviszonylatban. Évente közel 1,8 millió új esetet diagnosztizálnak, így a CRC a nőknél a második, a férfiaknál a harmadik leggyakoribb rosszindulatú daganat. A betegség előfordulási gyakoriságában jelentős földrajzi eltérés figyelhető meg, jellemzően a nyugati, fejlett országokban fordul elő a legnagyobb mértékben. Európában évi félmillió esettel a második leggyakoribb daganat (1). Sajnálatos módon a 2018-as adatok alapján Magyarország a lakosság kor szerinti megoszlásával korrigált, 100 000 lakosra jutó esetek számát tekintve férfiaknál az első helyen (70,6/100 000 lakos), nőknél a második helyen (36,8/100 000) áll a világ országai között. Hazánkban a Nemzeti Rákregiszter adatai szerint 2009-ben 9554 új megbetegedést diagnosztizáltak és 4753 halálesetet regisztráltak, tehát a mortalitás aránya közel 50% (2). A hagyományos kemoterápiás szerek (5-FU, irinotekán, oxaliplatin) alkalmazása mellett napjainkban a célzott biológiai terápiás szerek is egyre nagyobb szerepet kapnak a CRC kezelésében.

Ismeretes, hogy a tumor indukálta angiogenezis létfontosságú a daganatok növekedésében, illetve metasztázis képzésében. A folyamat fő molekuláris mozgatóeleme a vaszkuláris endoteliális növekedési faktor (VEGF). Más szolid daganatokhoz hasonlóan a VEGF a CRC progressziójában is fontos szerepet tölt be. Ennek felismerése vezetett oda, hogy a VEGF-ellenes monoklonális ellenanyag (bevacizumab, Avastin®) klinikai hatását elsőként az előrehaladott, vagyis metasztatikus vastagbél- vagy végbélkarcinóma (mCRC) kezelésében próbálják ki (3). A törzskönyvezéshez is megfelelő minőségű adatokat szolgáltató harmadik fázisú vizsgálatok eredményei – miszerint a bevacizumab az 5-FU ± irinotekán kemoterápiához adva szignifikáns OS-, PFS- és ORR-előnyt eredményezett – alapján az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) 2005-ben engedélyezte a bevacizumab mCRC-ben történő első vonalú alkalmazását (4). Az NO16966A randomizált klinikai vizsgálat eredményei azt mutatták, hogy az első vonalú 5-FU/oxaliplatin (FOLFOX4), illetve kapecitabin/oxaliplatin (XELOX) terápiák bevacizumabbal való kiegészítése szignifikánsan javította az mCRC-s betegek medián progressziómentes túlélését (5). Az E3200 vizsgálat bizonyítékot szolgáltatott arra vonatkozóan, hogy a bevacizumabbal kiegészített 5-FU/oxaliplatin (FOLFOX4) terápiában részesülő betegek körében szignifikánsan kedvezőbb volt a teljes túlélési ráta (6). Bár a kezelés optimális hosszának megállapítására vonatkozóan jelenleg is számos vizsgálat van folyamatban, a közelmúltban lezárult vizsgálatok (CAIRO 3, 'Stop and go' Turkish phase III study) alapján a progresszióig folytatott kezelés javítja a betegek túlélési esélyeit (7–9). A jelen prospektív tanulmány célja elsősorban a hazai, rutin klinikai gyakorlatban megvalósuló adatgyűjtés volt („real life evidence”). A vizsgálatba olyan mCRC-ben szenvedő betegeket vontak be, akiknél fluorouracil- vagy

kapecitabinalapú, bevacizumabbal kombinált elsővonalbeli kezelés megkezdése után a kezelőorvos a bevacizumabbal kombinált kemoterápiás kezelés progresszióig történő folytatása mellett döntött.

BETEGEK ÉS MÓDSZER

Vizsgálati elrendezés

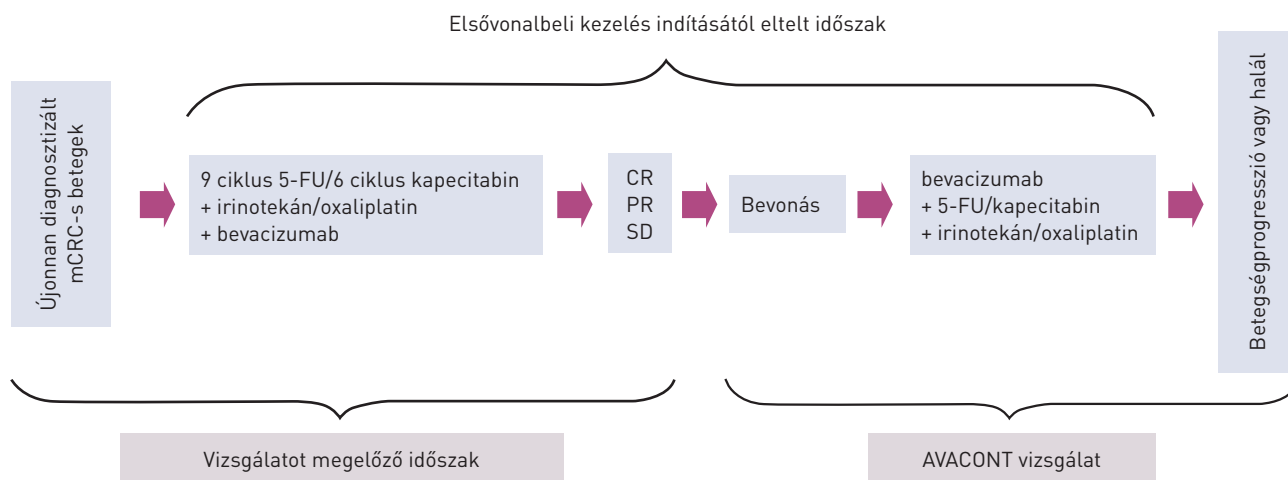
Az AVACONT vizsgálat metasztatikus kolorektális karcinómában szenvedő betegek részvételével tervezett nyílt, nem randomizált, egykarú, multicentrikus, obszervációs vizsgálat volt. A bevont betegek a vizsgálatot megelőzően oxaliplatinnal vagy irinotekánnal kiegészített 9 ciklus 5-fluorouracil + bevacizumab, vagy 6 ciklus kapecitabin + bevacizumab kezelésben részesültek, a vizsgálatot megelőző egy hónapban nem dokumentálták a betegség progresszióját, továbbá a kezelőorvos a bevacizumabbal kombinált kemoterápiás kezelés progresszióig történő folytatása mellett döntött, összhangban az érvényes hivatalos alkalmazási előírásokkal. A vizsgálat felépítését az 1. ábra mutatja be. A vizsgálatba csak olyan betegek voltak bevonhatóak, akik önként aláírták a betegtájékoztató és a beleegyező nyilatkozatot.

Kezelés

A vizsgált gyógyszer a bevacizumab volt, amely az érvényes alkalmazási előírás szerint fluoropirimidinalapú kemoterápiával egyidejűleg, oxaliplatinnal vagy irinotekánnal kombinációban, vagy ez utóbbiak nélkül került alkalmazásra. A betegek nyomon követése alapbetegségük első progressziójáig, a beteg haláláig, a beleegyező nyilatkozat visszavonásáig, a beteggel fennálló kapcsolat megszűntéig, vagy a vizsgálat lezárásáig történt, attól függően, hogy melyik körülmény következett be korábban. A vizsgálat során utánkövetés csak a bevásztási kritériumok teljesülése esetén történt, azoknál a betegeknél, akik legalább egy alkalommal megkapták a választott kezelést. Nem került sor olyan vizsgálatra vagy beavatkozásra, amelyet az onkológiai centrumokban a szakma szabályai és az intézeti protokollok betartása mellett nem végeztek volna el.

Adatgyűjtés

Adatgyűjtés a bevásztási (azaz a bevonást követő első), a kezelési (kezelési periódus alatti), a kezelés (betegségprogresszió vagy egyéb ok miatt bekövetkező) lezárását követő, valamint az utánkövetéses (a vizsgálat lezárását követő 1 év) viziteken történt. A bevásztási viziten kerültek rögzítésre az alapbetegség diagnózisát megerősítő adatok, a bevásztási és kizárási kritériumoknak való megfelelés, a beteg demográfiai adatai, alapbetegséggel kapcsolatos kórtörténet, az alapvető vitális paraméterek, testmagasság, testsúly, az ECOG-státusz, a bevacizumabkezelés adatai, a stagingvizsgálatok eredményei, kísérőbetegségek és a kiegészítő gyógyszerelésre vonatkozó információk. A kezelési periódus alatt és a záróvizit során folyamatosan rögzítették a bevaci-



1. ÁBRA. Az AVACONT vizsgálat felépítése [CR: teljes remisszió, PR: részleges remisszió, SD: stabil betegség]

zumabkezelésben, a stagingvizsgálatok eredményeiben, a kiegészítő gyógyszerelésben, az alapvető vitális paraméterekben, testmagasságban és testsúlyban, az ECOG-státuszban bekövetkező változásokat és a nemkívánatos eseményeket. Az utánkövetés során a nemkívánatos eseményeket, valamint a beteg túlélésére vonatkozó információkat gyűjtöttük. A vizsgálat elsődleges végpontja a progressziómentes túlélés (PFS) felmérése volt. Az elsővonalbeli terápia első dózísától számított medián PFS, az 1 éves túlélési ráta, a teljes túlélés (OS), az összesített válaszarány (ORR) és a klinikai válaszarány (CBR) másodlagos végpontnak minősültek. További cél volt a másodlagos végpontok olyan tényezők alapján képzett alcsoportok szerinti elemzése, melyek feltételezhetően befolyásolják a terápia kimenetelét. Ide tartozott az életkor, ECOG-státusz, előzetes adjuváns kemoterápia, primer tumor reszekciója, a betegség diagnóziskor felállított státusza, májmetasztázis jelenléte, a metasztázisok száma, a legjobb klinikai válasz és a mutáns RAS gén jelenléte. Meghatározásra került továbbá a bevacizumabkezelés és az egyidejűleg alkalmazott kemoterápia átlagos hossza és a kezelés toxicitási profilja.

Adatok feldolgozása és statisztikai módszerek

A vizsgálati populáció demográfiai, ill. betegségjellemzői, valamint a kezelésre vonatkozó adatok értékelése leíró statisztikai módszerek alkalmazásával, a PFS és az OS elemzése Kaplan–Meier-módszerrel történt. A másodlagos végpontokban felsorolt ráták a százalékos adatok mellett azok 95%-os megbízhatósági tartományával is jellemzésre kerültek. A különböző tényezők PFS-re gyakorolt hatásának elemzése egyváltozós Cox-regressziós analízissel történt, melyben a fent említett paraméterek egyike szerinti rétegző csoportosítás történt. A statisztikai tesztek segítségével az egyes

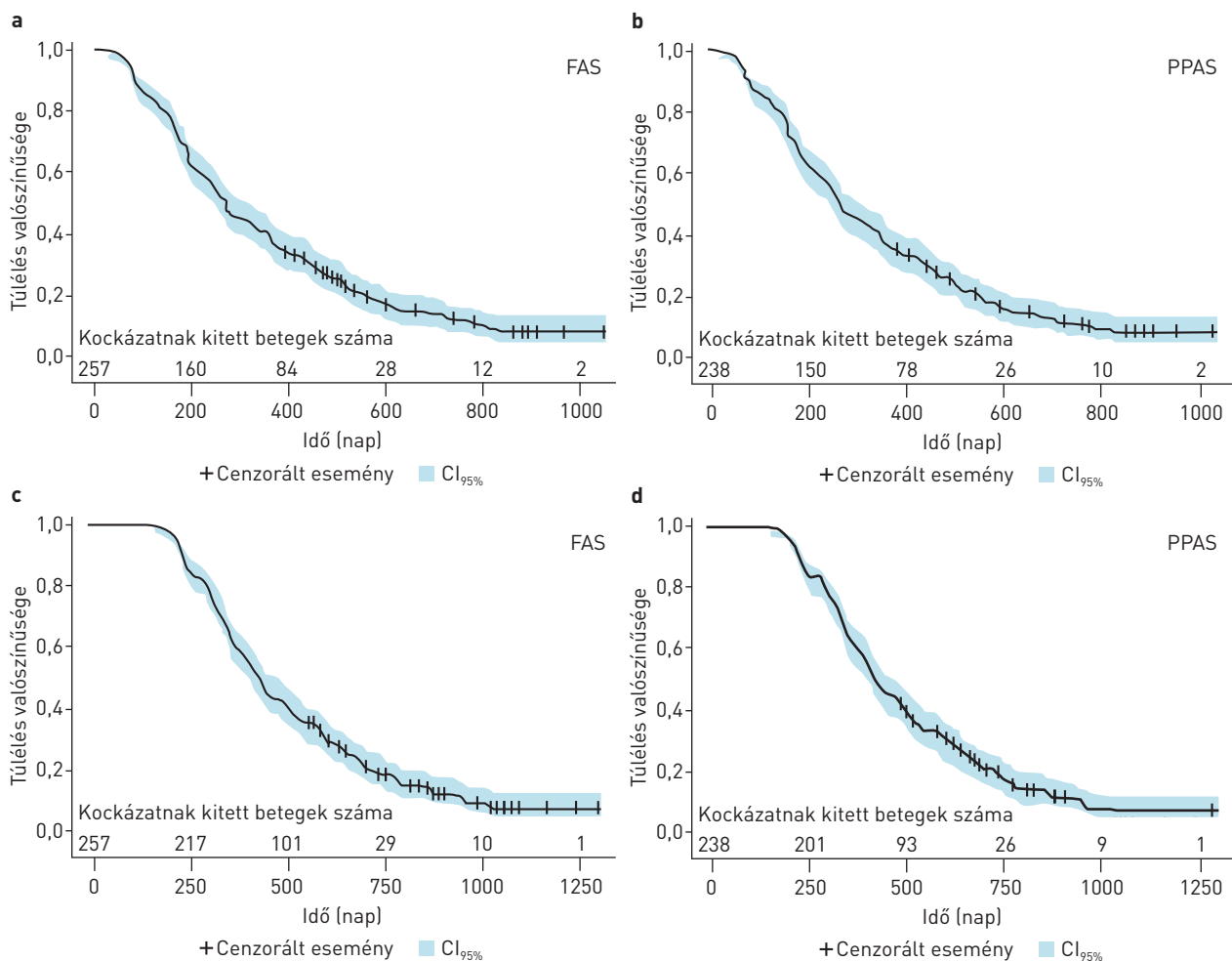
tényezők hatásának valószínűsége a p-érték megadásával került meghatározásra. Az adatok statisztikai elemzése a SAS 9.4-es verziójú szoftverrel került kivitelezésre.

EREDMÉNYEK

Betegcsoportok és betegkarakterisztika

A 2015 és 2017 közötti időszakban a vizsgálati protokollnak megfelelően 23 magyarországi centrumban 300 beteget vontak be. A biztonságossági adatok kiértékeléséhez mind a 300 beteg adatait felhasználtuk (biztonságossági elemzési halmaz, SAS, Safety Analysis Set). A bevonást követően húsz beteget a vizsgálati protokolltól való jelentős eltérés miatt kizártunk a vizsgálatból, így a maradék 280 beteg (teljes vizsgálati populáció, FAS, Full Analysis Set) adatait lehetett felhasználni a demográfiai és a hatásossági végpontok elemzésénél. A FAS-populációba tartozó 280 beteg (185 férfi, 95 nő, átlagéletkor: $63,55 \pm 9,00$ év) közül összesen 257 betegnek volt értékelhető PFS- és OS-adata, a többi beteg adatai a másodlagos végpontok kiértékeléséhez kerültek felhasználásra. A FAS-populációból 42 beteget protokollsértés miatt kizártunk, így a protokoll szerinti elemzési halmaz (PPAS, Per Protocol Analysis Set) 238 betegből állt.

A SAS-populációban a diagnózis felállításakor a betegség a betegek 82,5%-ában előrehaladott (III. vagy IV.) stádiumban volt. A bevételest követő adatok szerint a primer tumor lokalizációja a betegek 56,4%-ának esetében volt a vastagbél (kolon és szigma). A primer tumor a betegek 36,1%-ánál a leszálló, 19,3%-ánál a felszálló ágban helyezkedett el, míg 1,1% esetében mind a le-, mind pedig a felszálló ág is érintett volt. A betegek 39,6%-ánál a tumoros elváltozás csak a rektumot, 3,6%-ánál a rektumot és a kolon leszálló, míg 1,1%-ánál a rektumot és a kolon felszálló ágát érintette.



2. ÁBRA. A bevasztás időpontjától és az elsővonalbeli kezelés indításától számított progressziómentes túlélés a kemoterápiával kombinált bevacizumabkezelés során a FAS- és a PPAS-populációkban. Az ábrán a medián progressziómentes túlélés a hozzá tartozó 95%-os konfidenciaintervallummal került jellemzésre a FAS- és PPAS-populációkban a bevasztás időpontjától (a, b) és az elsővonalbeli kezelés indításától (c, d) számítva (FAS: teljes vizsgálati elemzési halmaz, Full Analysis Set, PPAS: protokoll szerinti elemzési halmaz, Per Protocol Analysis Set)

A betegek 53,6%-ának egy, míg 46,4%-ának több metasztázisa volt. Az esetek 71,8%-ánál lehetett kimutatni májmetasztázis jelenlétét.

A KRAS gén mutációja a SAS-populáció 48,6%-ában volt kimutatható, a betegek 30,7%-a a KRAS vad típusát hordozta, míg 20,7% esetében nem állt rendelkezésre erre vonatkozó adat.

Az elsővonalbeli bevacizumab + fluoropirimidin alapú kombinált kemoterápiát megelőzően a betegek 21,8%-a részesült adjuváns kemoterápiában, 10,4%-a sugárkezelésben, míg a primer tumor reszekcióját a betegek 71,8%-ának esetében jelentették.

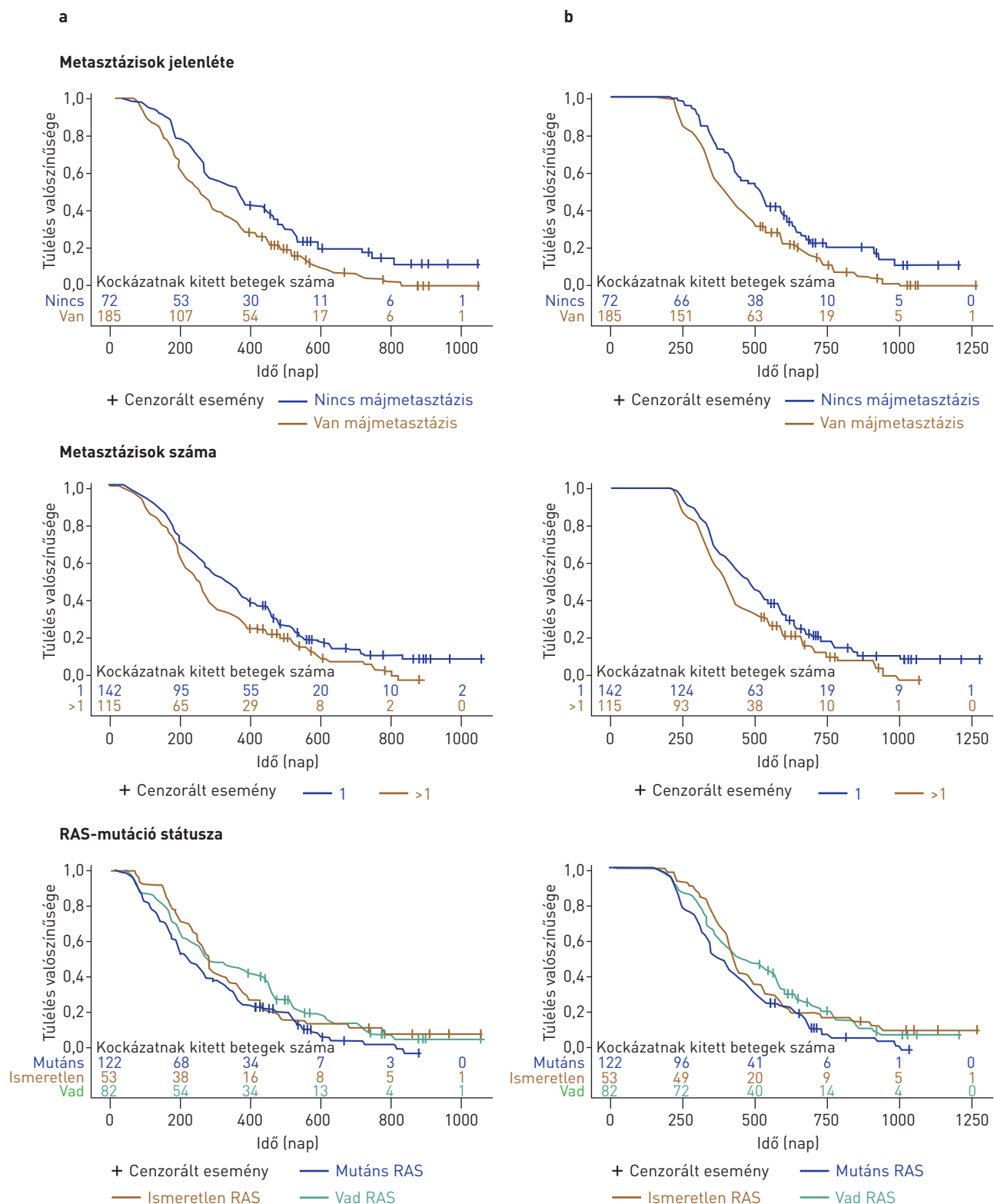
A bevasztás előtt a betegek több mint 61,1%-ánál indult el az mCRC elsővonalbeli kezeléseként a hármas kombinációjú 5-FU-irinotekán-bevacizumab és 24,6%-uknál az 5-FU-oxaliplatin és bevacizumab terápia. A vizsgálati po-

puláció 11,8%-át irinotekánnal, míg 2,5%-át oxaliplatinnal kombinált kapecitabin + bevacizumab kombinációval kezelték. A SAS populációba tartozó betegek 6 (15 beteg) vagy 7 (25 beteg) ciklus kapecitabinalapú, és 9 (161 beteg) vagy 10 (79 beteg) ciklus 5-FU-alapú elsővonalbeli terápiában részesültek a bevasztás előtti periódusban.

Az elsővonalbeli kezelés kezdetekor és a bevasztás időpontjában rögzített ECOG teljesítményszűz megoszlása közel azonos volt, főként 0 (81,1% és 79,6%) és 1 (17,8% és 20,0%) értékeket jelentettek a két időpontra vonatkozóan.

A bevacizumabmal kombinált terápia hatássága

Mind a FAS, mind pedig a PPAS populációkban a bevacizumabmal kombinált terápia megszakításának fő okaként a progressziót (73,9% és 81,1%) jelölték meg. A vizsgálat lezárásakor a FAS-populáció betegeinek 13,6%-a, a PPAS-populáció betegeinek



3. ÁBRA. Különböző tényezők hatása a progressziómentes túlélésre a kemoterápiával kombinált bevacicumabkezelés során a beválasztás idejétől (a) és az elsővonaltbeli kezelés indításától (b) számítva. A progressziómentes túlélést a májmetasztázis, a több mint egy metasztázis, valamint a mutáns KRAS gén jelenléte befolyásolta statisztikailag szignifikánsan

1. TÁBLÁZAT. A klinikai válasz medián progressziómentes túlélésre gyakorolt hatása a bevacizumabbal kombinált kemoterápiában részesülő, mCRC-ben szenvedő betegekben

| Elemzési időtartam | Beválasztástól | | | | | | Elsővonalbeli kezelés kezdetétől | | | | | | | |
|--------------------------|-----------------|--------|-------------------|----------|--------|-----------------------------|----------------------------------|--------|-------------------|----------|--------|-----------------------------|--|--|
| | Klinikai válasz | | Vizsgálat során | | | Elsővonalbeli kezelés során | | | Vizsgálat során | | | Elsővonalbeli kezelés során | | |
| | N* | Medián | CI _{95%} | N* | Medián | CI _{95%} | N* | Medián | CI _{95%} | N* | Medián | CI _{95%} | | |
| Teljes remisszió | 20 | 623 | 530–779 | 20 | 623 | 530–779 | 20 | 770 | 672–931 | 20 | 770 | 672–931 | | |
| Részleges remisszió | 35 | 404 | 273–515 | 93 | 269,5 | 228–308 | 35 | 538 | 418–661 | 93 | 419 | 383–446 | | |
| Stabil betegség | 24 | 74,5 | 67–81 | 106 | 214 | 173–260 | 24 | 218 | 195–228 | 106 | 352 | 329–407 | | |
| Progresszív betegség | 138 | 246 | 201–279 | – | – | – | 138 | 404 | 351–434 | – | – | – | | |
| Log-rank teszt eredménye | p<0,0001 | | | p<0,0001 | | | p<0,0001 | | | p<0,0001 | | | | |

*Cenzorált értékek nélküli szám

14,3%-a részesült a vizsgálati terápiában.* A FAS-populációban 12 beteg (4,3%), a PPAS populációban pedig 11 beteg (4,6%) halt meg a terápia befejezése előtt. A FAS-populációban 20 beteggel (7,1%) szűnt meg a kapcsolat, 2 beteg visszavonta a beleegyező nyilatkozatát és egy beteg más ok miatt felfüggesztette a terápiát. A kezelés időtartama hasonlóan alakult a két vizsgálati populációban, értéke a FAS- és PPAS-populációban 237,8 ± 199,6 nap, illetve 242,1 ± 199,3 nap volt.

A beválasztástól számított medián PFS a FAS-populációban 270 nap (CI_{95%}: 245–315 nap), míg a PPAS-populációban 271 nap (CI_{95%}: 246–316 nap) volt. Az elsővonalbeli kezelés indításától számított medián PFS mind a FAS-, mind pedig a PPAS-populációban 420 nap (rendre CI_{95%}: 246–316; CI_{95%}: 396–466) volt [2. ábra].

Progressziómentes túlélés a terápia kimenetelét befolyásoló tényezők szerint

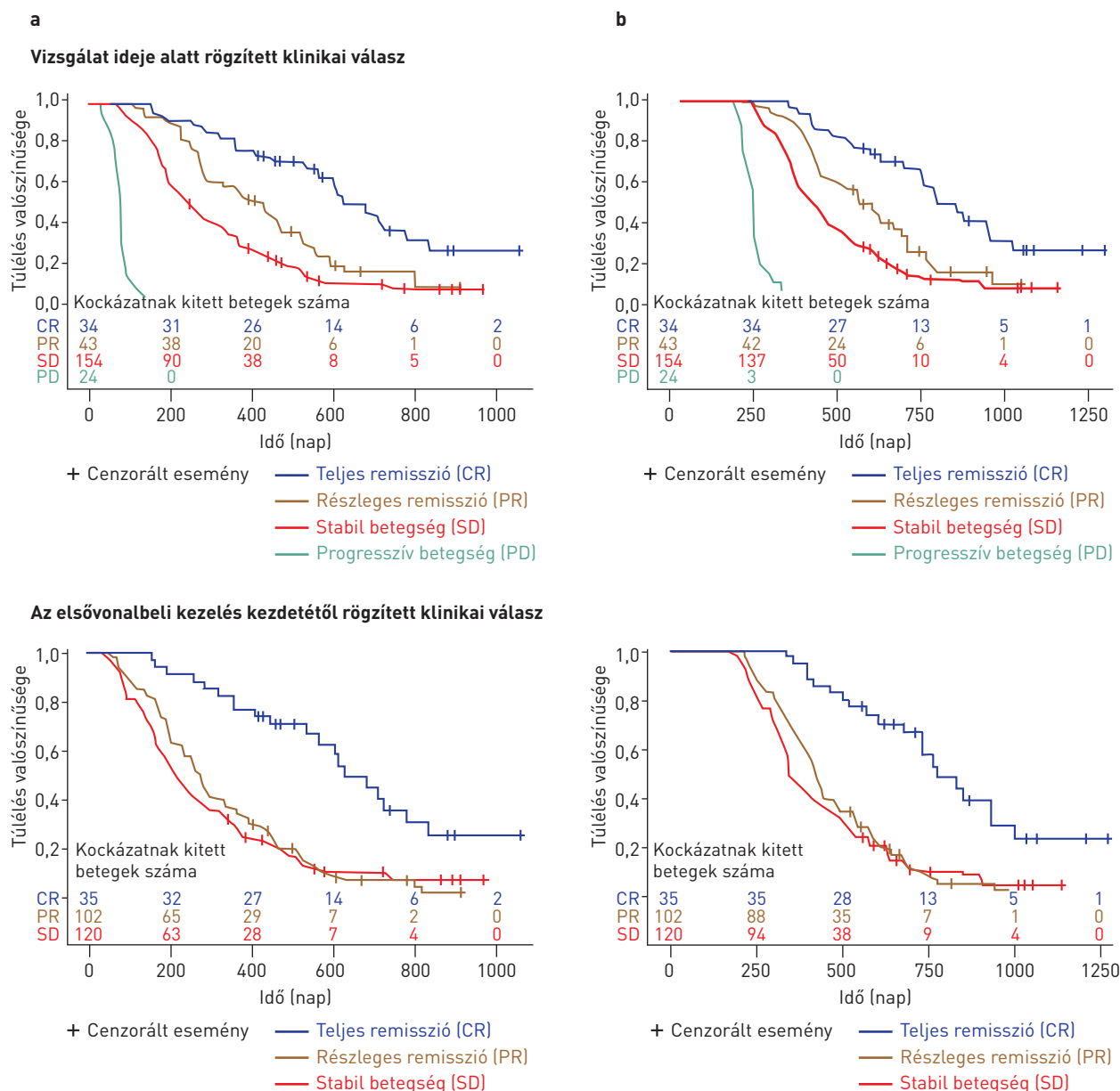
A májmetasztázis jelenléte, mind a vizsgálatba való beválasztás, mind pedig az elsővonalbeli kezelés megkezdésétől számítva szignifikánsan rontotta a PFS-t. A májmetasztázis jelenléte vagy hiánya esetén a medián PFS 361,5 nap (CI_{95%}: 260–451 nap) vagy 250,0 nap (CI_{95%}: 201–281 nap), illetve 517 nap (CI_{95%}: 420–590 nap) vagy 396 nap (CI_{95%}: 355–434 nap) volt, sorrendben a beválasztástól (p=0,0098), és az elsővonalbeli kezelés indításától (p=0,0082) számítva [3. ábra]. Hasonló mintázat volt tapasztalható egynél több szervet érintő metasztázis jelenléte esetén is, ahol a medián PFS 321,0 nap (CI_{95%}: 260–372 nap) vagy 245,0 nap (CI_{95%}: 195–271 nap), illetve 469,0 nap (CI_{95%}: 407–519 nap) vagy 392 nap (CI_{95%}: 348–418 nap) volt, sorrendben a beválasztástól (p=0,0198) és az elsővonalbeli kezelés indításától (p=0,0236) számítva [3. ábra]. Az elsővonalbeli kezelés megkezdésétől számított PFS szignifikánsan (p=0,0464) rövidebb volt KRAS-mutáció jelenléte esetén: 481,0 nap (CI_{95%}: 376–580

nap) vs. 391,5 nap (CI_{95%}: 342–438 nap). Ugyanakkor, a beválasztástól számított PFS esetében a KRAS-mutáció hatása nem bizonyult szignifikánsnak [320,5 nap (CI_{95%}: 231–450) vs. 241,5 nap (CI_{95%}: 191–292), 3. ábra]. A további exploratív elemzés alapján kijelenthető, hogy a klinikai válasz mértéke statisztikailag szignifikánsan befolyásolja a PFS-t [1. táblázat]. A statisztikai szignifikancia kimutatható volt mind a vizsgálati időszak, mind pedig a teljes elsővonalbeli terápia alatt jegyzett klinikai válasz elemzése során is, függetlenül attól, hogy a PFS a beválasztás vagy az elsővonalbeli kezelés indításának időpontjától került kielemezésre [1. táblázat, 4. ábra]. Megemlíthető ugyanakkor, hogy a klinikai válaszára alapján kialakított alcsoportokban mért PFS statisztikai elemzésekor kapott eredmények csak fenntartással értelmezhetőek ok-okozati összefüggésben, mivel a klinikai válaszára a PFS meghatározó indikátora. Az elemzésnek alávetett további tényezők nem módosították érdemben a betegek progressziómentes túlélését.

A vizsgálat másodlagos céljai

A FAS-populációban a betegek 88,9%-a (CI_{95%}: 84,1–92,6), a PPAS-populációban pedig a betegek 89,5%-a (CI_{95%}: 84,7–93,2) élt a beválasztási vizitet követő 1 éven túl. A vizsgálat során a FAS-populációban összesen 23, a PPAS-populációban pedig 26 beteg hunyt el. Az alacsony halálozási számok miatt a beválasztástól vagy az elsővonalbeli kezelés indításától számított medián túlélési időt egyik populációban sem lehetett meghatározni. Az összesített válaszárat azoknál a betegeknél számítottuk, akik a vizsgálat folyamán legalább részleges remissziót értek el. A FAS és a PPAS populációkban az összesített válaszára 29,64% (CI_{95%}: 24,4–35,4%) és 31,5% (CI_{95%}: 25,7–37,8%) volt. A CBR-t (clinical benefit rate, klinikai válaszára) azoknál a betegeknél számoltuk, akiknél teljes remissziót, részleges remissziót, vagy legalább a betegség stabilizálódását sikerült elérni. A FAS és a PPAS populációkban a CBR 89,6% (CI_{95%}: 85,5–92,9%) és 90,7% (CI_{95%}: 86,3–94,1%) volt. A beválasztás után 243 betegnél

* A klinikai vizsgálati obszerváció a protokollnak megfelelően lezárult



4. ÁBRA. A vizsgálat és a teljes elsővonalbeli kezelés alatt rögzített klinikai válasz hatása a beválasztás (a) és az elsővonalbeli kezelés indításától (b) számított progressziómentes túlélésre. A progressziómentes túlélés a vizsgálat ideje alatt, illetve a teljes elsővonalbeli kezelés alatt regisztrált klinikai válaszok szerint külön is kiemelésre került

(81,0%) folytatódott a terápia az előzetes tervek szerint, míg 57 esetben (19,0%) volt szükség a kezelés változtatására. A változtatást 22 esetben (38,6%) nemkívánatos esemény vagy súlyos nemkívánatos esemény, míg 35 esetben (61,4%) egyéb okok indokolták. Az elsővonalbeli kezelés során végzett dózismódosításokat főként a mellékhatások (72,7%, 59,7% és 80,7% a kapecitabin, irinotekán és oxaliplatin esetében), és a vizsgálok döntése (50,0%, 27,3%, 33,3%, bevacizumab, kapecitabin és irinotekán esetében) miatt végeztek.

A bevacizumabbal kombinált kemoterápiás kezelések biztonságossága

A vizsgálat során összesen 684 nemkívánatos eseményt jelentettek, ebből 79 (11,6%) volt súlyos, nemkívánatos esemény, ami 17 esetben (2,5%) vezetett a beteg halálához. A vizsgálok megítélése szerint további 151 nemkívánatos esemény minősült kiemelt fontosságú nemkívánatos eseménynek (AESI, 22,1%). A vizsgálat megkezdését megelőző időszakban 223 nemkívánatos eseményt jelentettek, melyből 17 esemény

(7,6%) volt súlyos és 32 esemény volt AESI (14,4%). Az összes jelentett nemkívánatos esemény közül a vizsgálat során 84 (12,3%), a vizsgálat megkezdését megelőző időszakban 27 (12,1%) volt a bevacizumabhoz köthető, míg 524 (76,6%) és 179 (80,3%) esetben az ok-okozati összefüggés kizárható volt. A vizsgálat során rögzített események közül 76 (11,1%), a vizsgálatot megelőző időszakban rögzített események közül 17 (7,6%) esetben az ok-okozati összefüggés nem volt értékelhető. A legtöbb nemkívánatos esemény intenzitása mind a vizsgálat időtartama alatt (73,7%), mind az elsővonalbeli kezelés vizsgálatot megelőző időszakában (81,2%) enyhe-középsúlyos volt (Grade 1 és Grade 2). A vizsgálat során jelentett nemkívánatos események közül 529 (77,3%) maradandó károsodás nélkül gyógyult, 44 esetben (6,4%) jelentettek javulást, 11 esetben (1,6%) maradványtünettel gyógyult, 75 nemkívánatos esemény (11,0%) nem gyógyult, 17 (2,5%) súlyos, nemkívánatos eseménynek volt halálos kimenetele, míg 8 nemkívánatos esemény (1,2%) kimenetele ismeretlen maradt. A vizsgálat megkezdése előtt jelentett 223 nemkívánatos esemény közül 160 (71,8%) maradandó károsodás nélkül gyógyult, 18 eseménynél (8,1%) javulást jelentettek, 7 (3,1%) maradványtünettel gyógyult és 36 (16,1%) nem gyógyult. Összesen 318 olyan nem súlyos mellékhatást jelentettek, amelyek a SAS több mint 5%-át érintették, beleértve a magas vérnyomást (90 betegnél előforduló 171 eset), csökkent neutrofilszámot (32 betegnél előforduló 52 eset), hasmenést (25 betegnél előforduló 29 eset), hányást (22 betegnél előforduló 29 eset), perifériás neuropátiát (21 betegnél előforduló 22 eset) és a hányingert (14 betegnél előforduló 15 eset). Ezek közül 39 nemkívánatos esemény volt a bevacizumabkezeléshez köthető, míg 28 esetben az ok-okozati összefüggés kizárható volt.

MEGBESZÉLÉS

Az utóbbi években felértékelődött az új terápiás készítmények használatával a valós életben szerzett tapasztalatok („real world evidence”) jelentősége. A klinikust terápiás döntésének meghozatalában a randomizált klinikai és törzskönyvezési vizsgálatok eredményein túl a mindennapi gyakorlat során szerzett tapasztalatok is nagyban befolyásolják.

Átfogó randomizált vizsgálatok (E3200, CAIRO-3) bizonyították, hogy az első vagy másodvonalban adott bevacizumabbal kiegészített fluoropirimidinalapú kettős kemoterápia az előrehaladott vagy kiújuló mCRC-ben szenvedő betegekben szignifikánsan javítja mind a teljes túlélést, mind pedig a progressziómentes túlélést (7–9). A magyarországi AVACONT vizsgálat során az mCRC-ben szenvedő betegek az általánosan elfogadott szakmai protokolloknak megfelelően, a mindennapi klinikai gyakorlat szerint alkalmazott kivizsgálásokban és kezelésben részesültek. A beavatkozással nem járó vizsgálatban nem került sor új diagnosztikus, terápiás lehetőségek kipróbálására.

Bár a vizsgálati elrendezés nem tette lehetővé a bevacizumabmal kombinált terápiák biztonságosságának, tolerálhatóságának és hatékonyságának placebohoz vagy valamely aktív

komparátorhoz történő hasonlítását, az AVACONT vizsgálat eredményei a bevacizumab korábbi randomizált vizsgálati keretek között igazolt hatásaival összhangban vannak, illetve azokat megerősítik. A CAIRO3 vizsgálatban olyan 558, áttétes kolorektális karcinómában szenvedő beteget randomizáltak bevacizumab + kapecitabin, illetve egyedüli obszerváció karra, akik már kaptak 6 ciklus bevacizumab + XELOX kezelést és nem progressziólt a tumoruk. Az első progresszió (PFS1) után mindkét karon folytatták a bevacizumab + XELOX terápiát. A PFS2 értékét a randomizációtól számították, és ez 11,7 hónap volt a folyamatos bevacizumab + kapecitabin kezelésben részesülőknél, szemben az obszervációs időszakot is magában foglaló betegcsoportban mért 8,5 hónappal (10). Az AVACONT vizsgálatban a beválasztástól számított medián PFS a teljes populációban 9,0 hónap (270 nap), az elsővonalbeli kezelés indításától számított medián PFS pedig 14,0 hónap (420 nap) volt.

Összességében elmondható, hogy az mCRC kezelésében alkalmazott bevacizumabmal kombinált fluoropirimidinalapú, az első progresszióig folytatott terápia hatékonyan növeli a betegek progressziómentes túlélését és a hazai rutin betegellátásban is sikerült a prospektív, randomizált klinikai vizsgálatok során elértéssel összemérhető eredményeket felmutatni.

Etikai megfontolások

A vizsgálat a Helyes Farmakoepidemiológiai Gyakorlat (Good Pharmacoepidemiology Practices – ISPE/GPP) irányelveivel összhangban és a vonatkozó hatósági előírások figyelembevételével történt. A vizsgálati protokollt, valamint az írásos betegtájékoztatót és beleegyező nyilatkozatot és azok módosításait az Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Kutatásetikai Bizottság (ETT TUKEB) befogadta, illetve 47035-1/2014/EKU (466/2014.) számú határozatában jóváhagyta.

Köszönetnyilvánítás

Köszönetünket fejezzük ki Dr. Csejtej Andrásnak (Markusovszky Egyetemi Oktatókórház), Prof. Dr. Dank Magdolnának (Simmelweis Egyetem Onkológiai Központ), Dr. Szántó Istvánnak (Fejér Megyei Szent György Egyetemi Oktató Kórház), Dr. Pikó Bélának (Békés Megyei Központi Kórház), Prof. Dr. Mangel László Csabának (Pécsi Tudományegyetem ÁOK Onkoterápiás Intézet), Dr. Ruzsa Ágnesnek (Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház), Dr. Nagy Zsuzsannának (Szent Imre Egyetemi Oktatókórház), Dr. Al-Farhat Yousufnak (Tolna Megyei Balassa János Kórház), Dr. Boér Katalinnak (Szent Margit Kórház), dr. Hitre Erikának (Országos Onkológiai Intézet), Dr. Tóth Éva Katalinnak (Simmelweis Egyetem III. Sz. Belgyógyászati Klinika), Dr. Dombi Péternek (Szent Borbála Kórház) és Dr. Pajkos Gábornak (Bács-Kiskun Megyei Kórház), akik vizsgálatvezetőként támogatták a vizsgálat lefolytatását. Köszönettel tartozunk minden betegnek, aki részt vett az AVACONT klinikai vizsgálatban, valamint minden vizsgálóhely nővéreinek a segítségéért. A vizsgálat lefolytatását és a publikáció elkészítését a Roche (Magyarország) Kft. támogatta, szakmai partnerként közreműködött az Adware Research Kft. (adatkezelés, statisztika) és az AccepTher Kft. (medical writing).

IRODALOM

1. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulentet J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 49:1374–1403, 2013
2. Kásler M, Ottó Sz, Kenessey I. A rákmorbiditás és -mortalitás jelenlegi helyzete a Nemzeti Rákregiszter tükrében. *Orv Hetil* 158:84–89, 2017
3. Strickler HJ, Hurwitz HI. Bevacizumab-based therapies in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Oncologist* 17:513–524, 2012
4. Avastin SmPC. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/avastin-epar-product-information_en.pdf
5. Saltz LB, Sirzén, F, Cassidy J, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 26:2013–2019, 2008
6. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol* 25:1539–1544, 2007
7. Koopman M, Simkens LHJ, Ten Tije AJ, et al. Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab versus observation after induction treatment with chemotherapy and bevacizumab in metastatic colorectal cancer (mCRC): The phase III CAIRO3 study of the Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG). *J Clin Oncol* 31(suppl):abstr 3502, 2013
8. Koopman M, Simkens L, May A, et al. Final results and subgroup analyses of the phase 3 CAIRO3 study: maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab versus observation after induction treatment with chemotherapy and bevacizumab in metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol* 32(suppl):abstr LBA388, 2014
9. Yalcin S, Uslu R, Dane F, et al. Bevacizumab + capecitabine as maintenance therapy after initial bevacizumab + XELOX treatment in previously untreated patients with metastatic colorectal cancer: Phase III 'Stop and Go' Study results – A Turkish Oncology Group Trial. *Oncology* 85:328–335, 2013
10. Simkens LH, van Tinteren H, May A, et al. Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab in metastatic colorectal cancer (CAIRO3): a phase 3 randomised controlled trial of the Dutch Colorectal Cancer Group. *Lancet* 385:1843, 2015