

**Avastin – Hiệu quả trong điều trị
UNG THƯ' CỎ TỬ' CUNG
giai đoạn tiến xa**

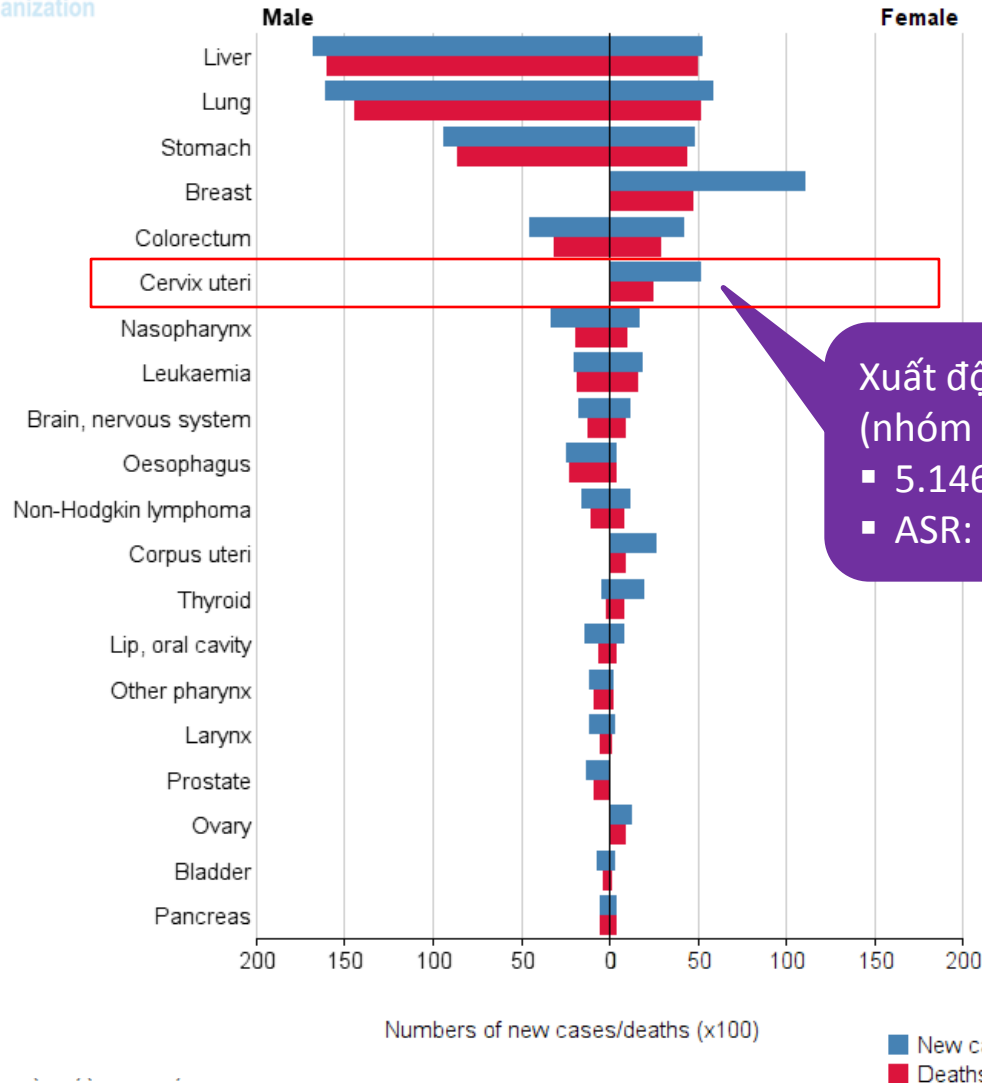
Nội dung

1. Dịch tễ học
2. VEGF và cơ chế tác dụng của Avastin
3. Chỉ định
4. Nghiên cứu GOG 0240
5. Hướng dẫn điều trị theo NCCN
6. Liều dùng và cách truyền

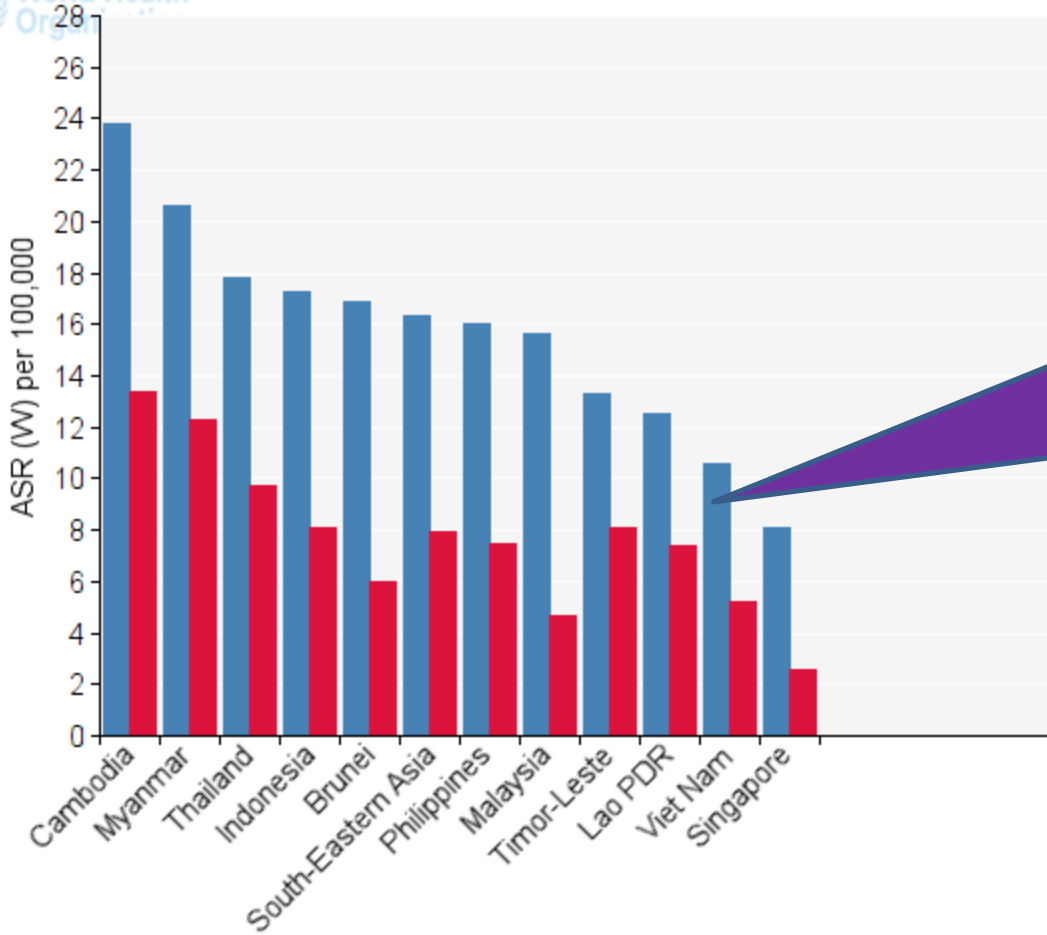
Nội dung

- 1. Dịch tễ học**
2. VEGF và cơ chế tác dụng của Avastin
3. Chỉ định
4. Nghiên cứu GOG 0240
5. Hướng dẫn điều trị theo NCCN
6. Liều dùng và cách truyền

Ung thư cổ tử cung là loại ung thư phổ biến thứ 6 trong các loại ung thư



International Agency for Research on Cancer Cervix uteri, all ages



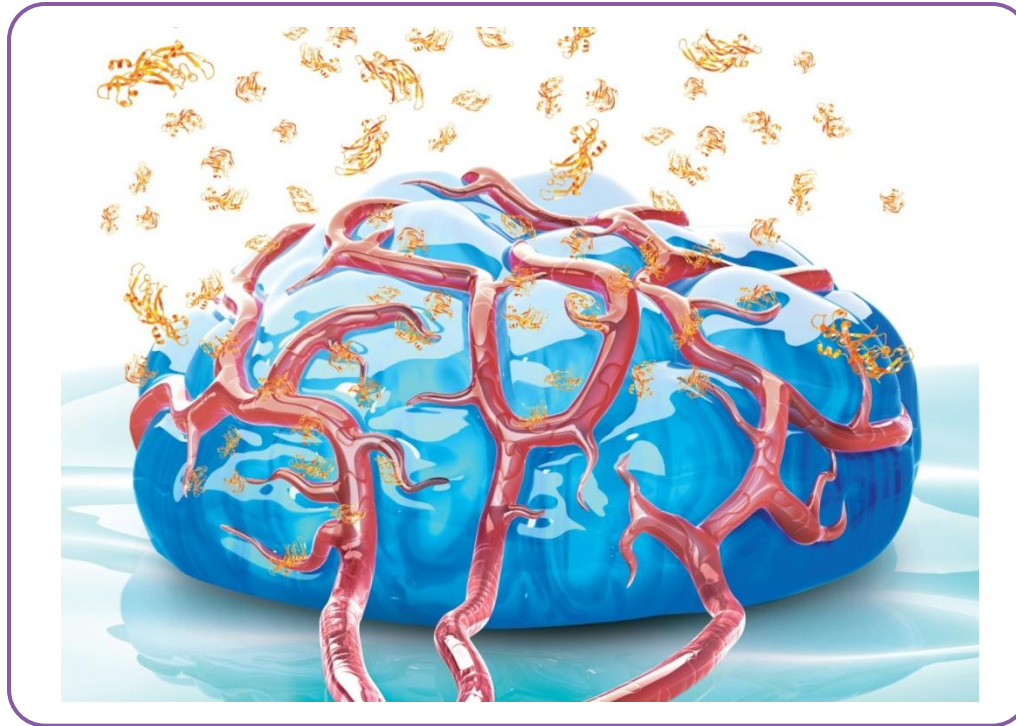
Xuất độ ung thư cổ tử cung tại Việt nam thuộc nhóm thấp trong khu vực: 10,6

■ Incidence
■ Mortality

Nội dung

1. Dịch tễ học
- 2. VEGF và cơ chế tác dụng của Avastin**
3. Chỉ định
4. Nghiên cứu GOG 0240
5. Hướng dẫn điều trị theo NCCN
6. Liều dùng và cách truyền

Sự tăng sinh mạch máu là điều kiện thiết yếu cho khối u tăng trưởng và tồn tại¹



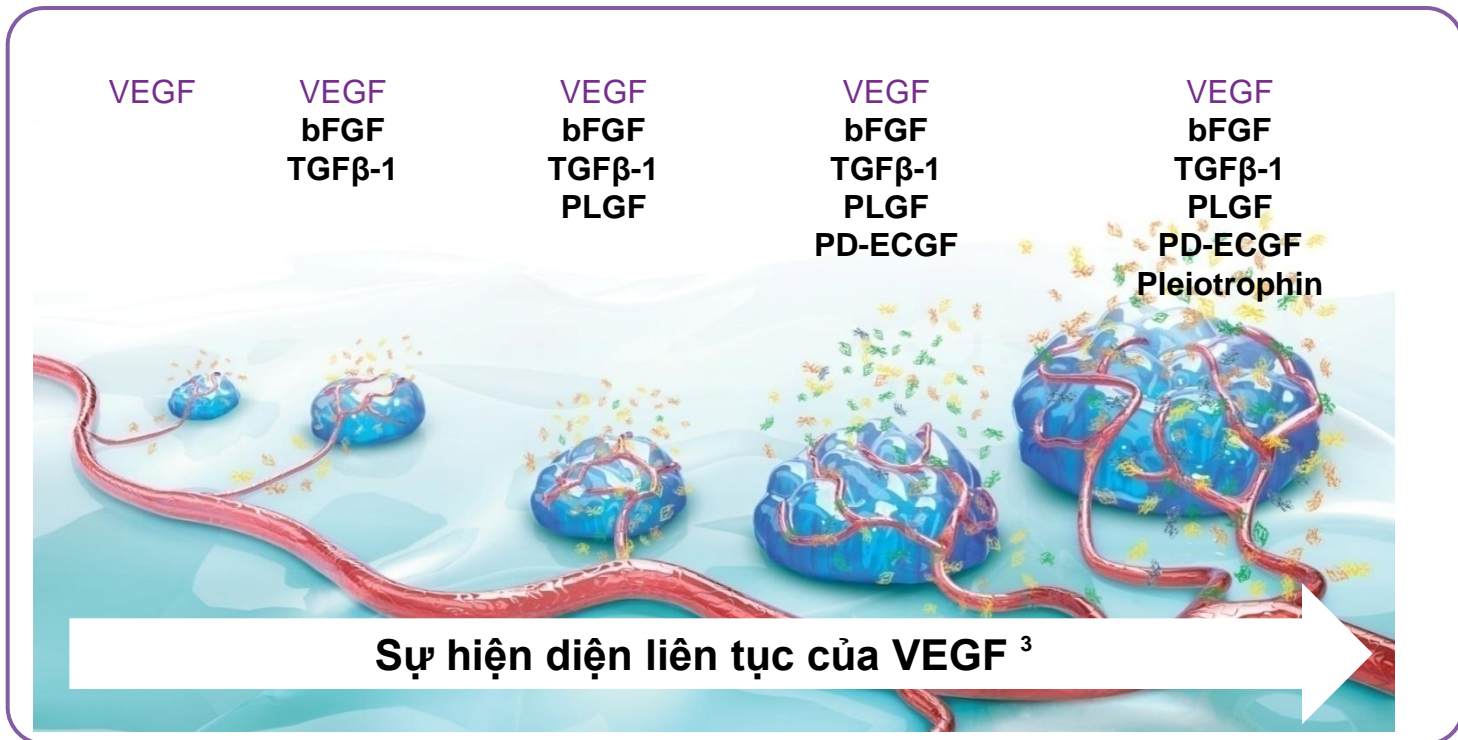
- Khối u kích thước >2mm đường kính cần hệ mạch cung cấp máu độc lập để tồn tại và phát triển¹⁻⁴

Yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu (Vascular Endothelial Growth Factor - VEGF), chất điều hòa chính cho sự hình thành mạch máu khối u



- Chất điều hòa chính tạo thành mạch máu
- Kích thích sự tăng trưởng của các tế bào nội mô mạch máu
- Cũng được gọi là chất VEGF-A
- Các phân tử liên quan: VEGF-B, C và D, yếu tố phát triển nhau thai (Placental growth factor – PLGF)
- Gồm 2 chuỗi glycoprotein tương tự nhau
- Trọng lượng phân tử: 45,000Da
- Gắn với thụ thể VEGF-2 và heparin
- Có 4 dạng phân tử
 - VEGF₁₂₁
 - VEGF_{165*}
 - VEGF₁₈₉
 - VEGF₂₀₆

VEGF là chất hoạt hóa xuất hiện sớm và dai dẳng cho sự tăng sinh của mạch máu khối



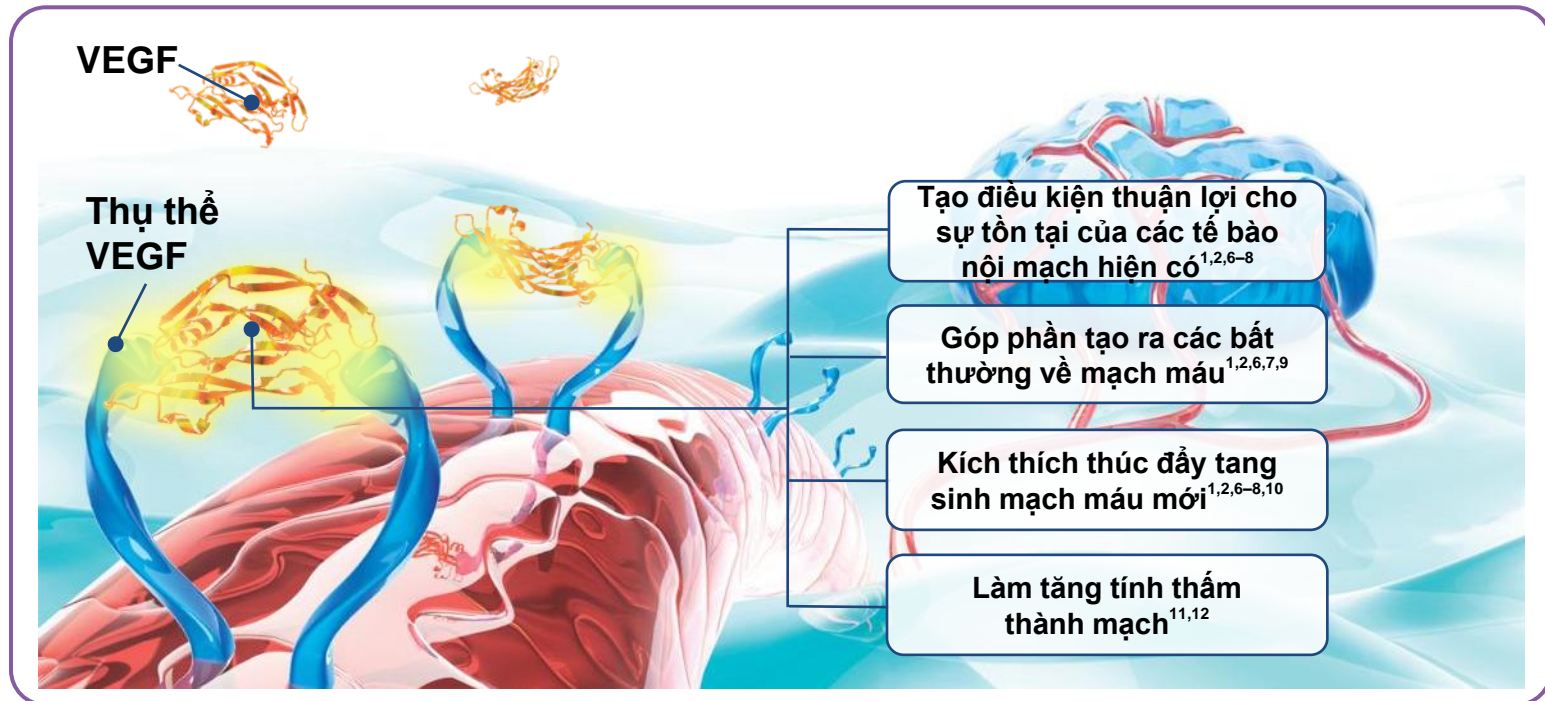
- Khối u liên tục cần đến VEGF để tạo nên hệ mạch máu mới⁵
- VEGF hiện diện liên tục suốt quá trình phát triển của khối u, thậm chí ngay cả khi có sự xuất hiện của chuỗi hoạt hóa thứ phát^{2,3,6,7}

IGF = insulin-like growth factor; PDGF = platelet-derived growth factor; EGF = epidermal growth factor

1. Bergers, Benjamin. Nat Rev Cancer 2003; 2. Kim, et al. Nature 1993; 3. Folkman. In: DeVita, Hellman, Rosenberg, eds. Cancer: Principles & Practice of Oncology. Vol 2. 7th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins 2005; 4. Ferrara, et al. Nat Med 2003; 5. Inoue, et al. Cancer Cell 2002; 6. Mesiano, et al. Am J Pathol 1998; 7. Melnyk, et al. J Urol 1999

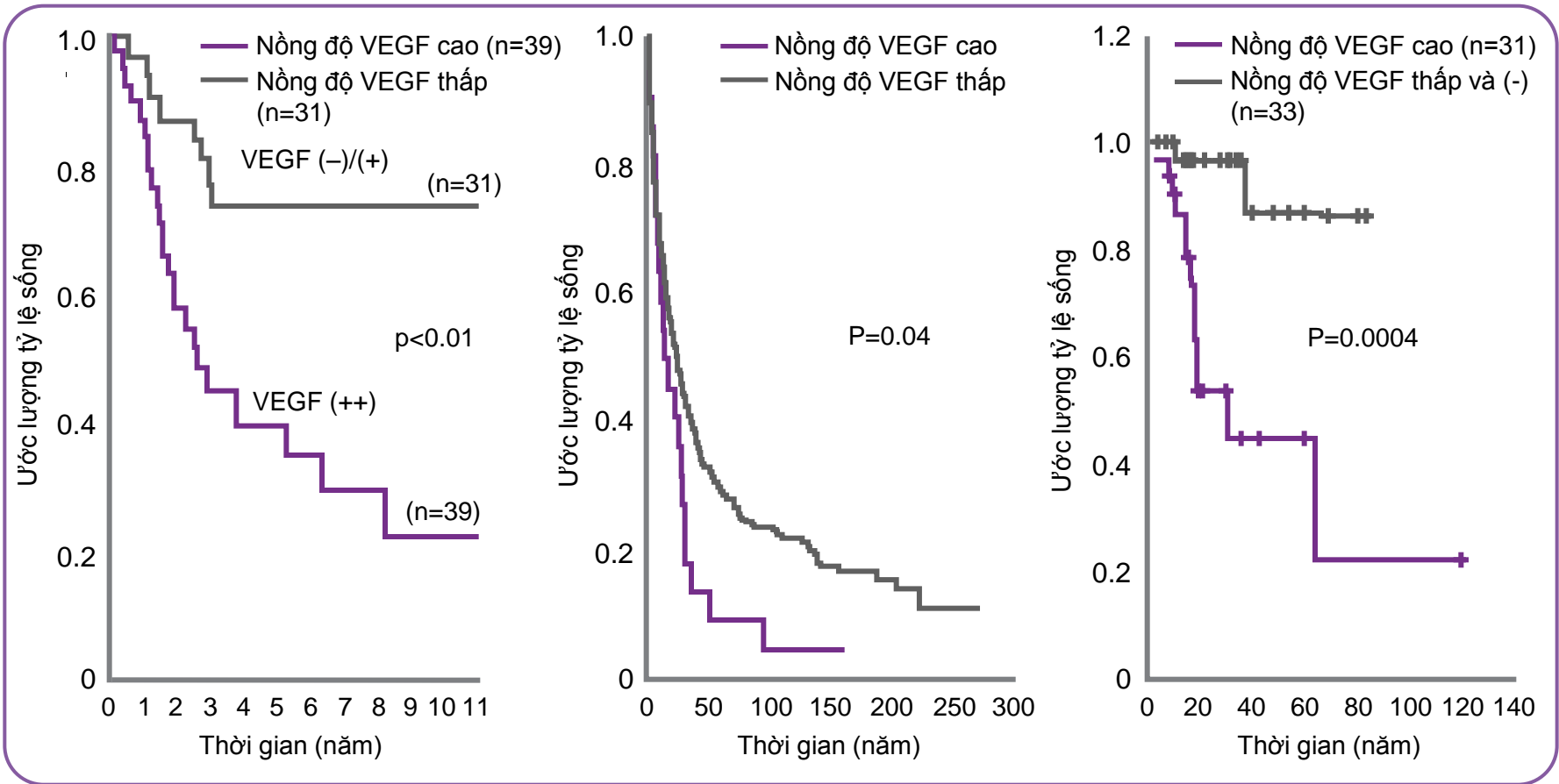
VEGF góp phần tạo ra các bất thường về chức năng của hệ mạch khối u

- Tương tác của VEGF với các thụ thể là yếu tố chính thúc đẩy sự tăng sinh mạch máu khối u

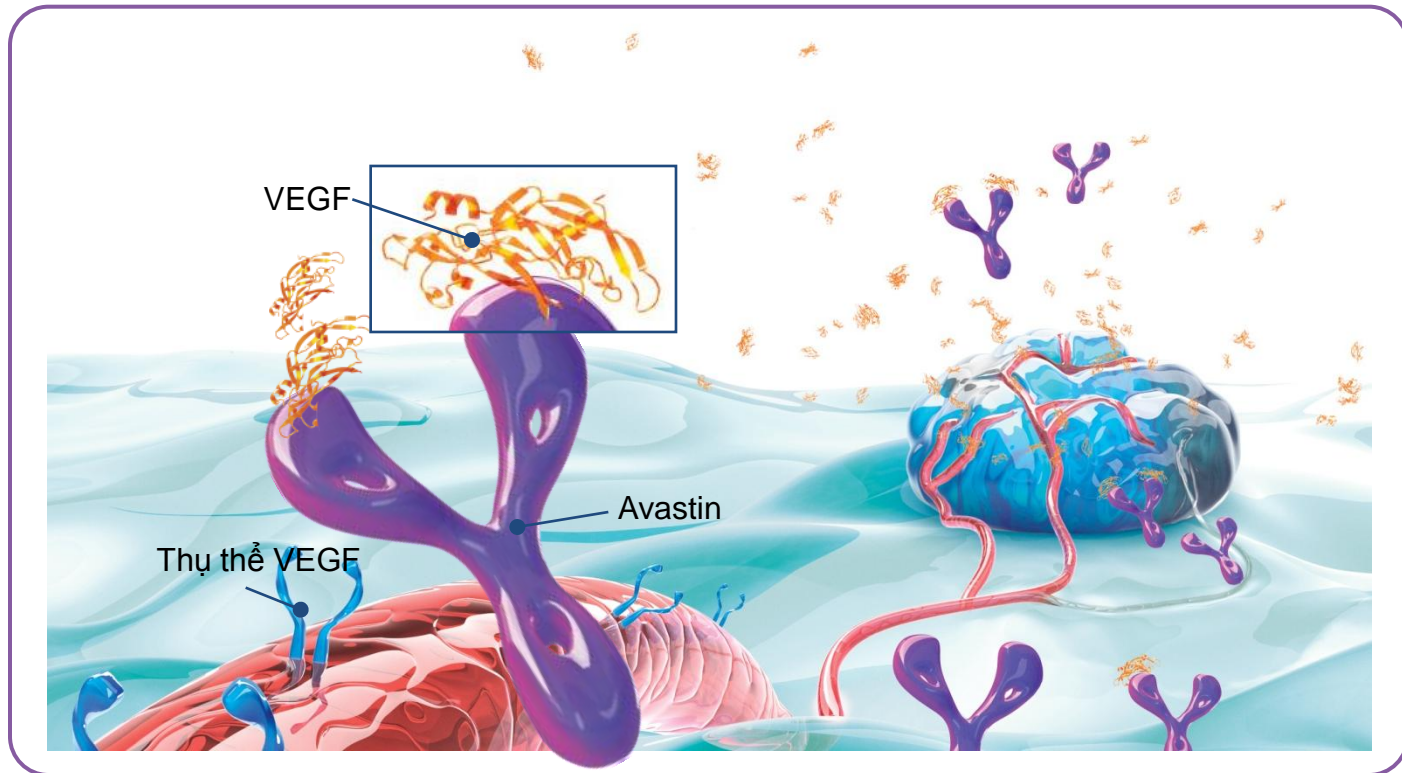


1. Ferrara. *Endocr Rev* 2004; 2. Hicklin, Ellis. *JCO* 2005; 3. Baka, et al. *Expert Opin Ther Targets* 2006; 4. Morabito, et al. *Oncologist* 2006; 5. de Vries, et al. *Science* 1992; 6. Bergers, Benjamin. *Nat Rev Cancer* 2003; 7. Jain. *Science* 2005; 8. Gerber, Ferrara. *Cancer Res* 2005; 9. Jain. *Nat Med* 2001; 10. Inoue, et al. *Cancer Cell* 2002; 11. Margolin. *Curr Oncol Rep* 2002; 12. Hu, et al. *Am J Pathol* 2002

Mối liên quan giữa sự hiện diện của VEGF với thời gian sống kém là cơ sở của liệu pháp ức chế yếu tố này

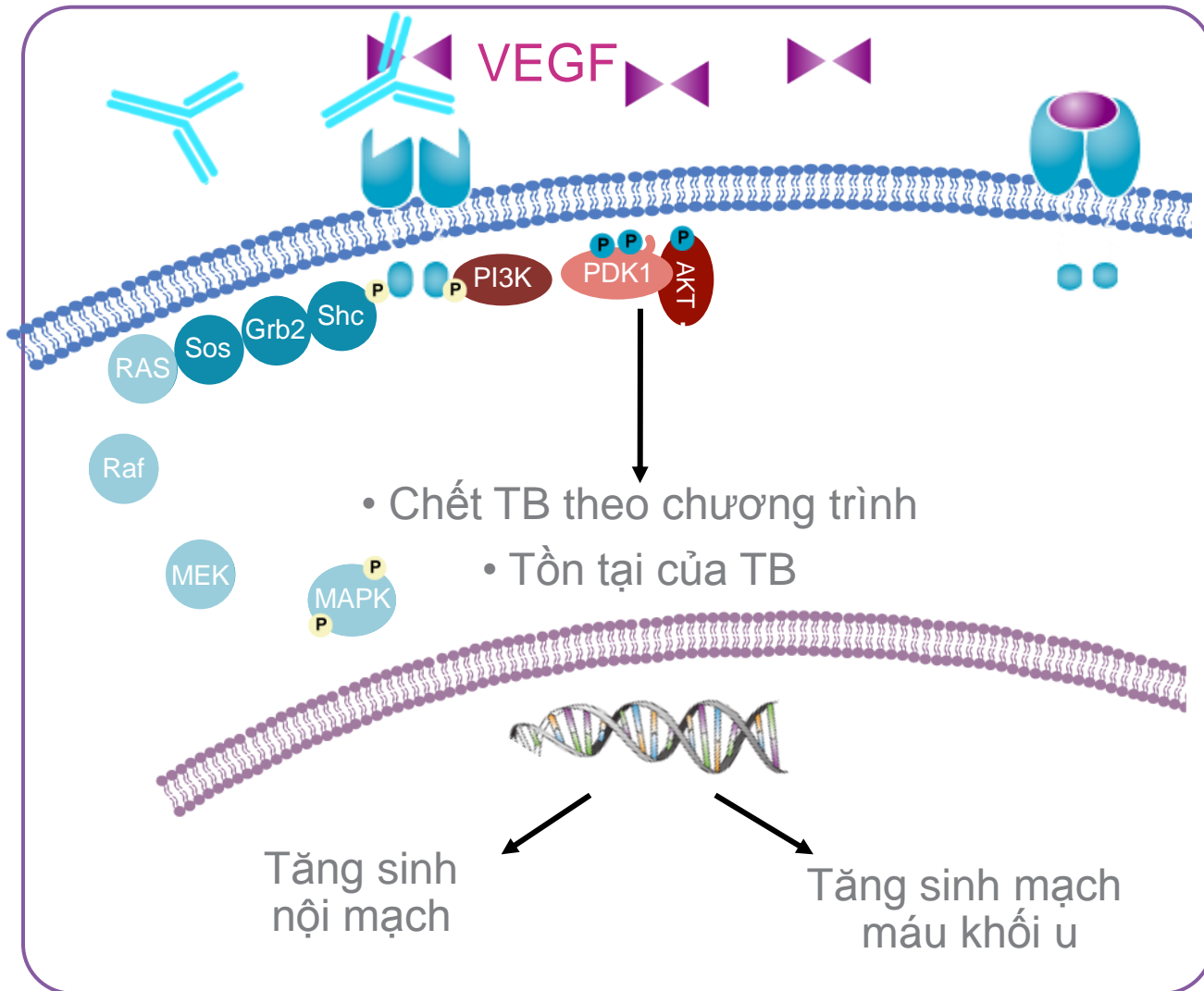


Avastin, kháng thể đơn dòng, nhắm trúng đích VEGF



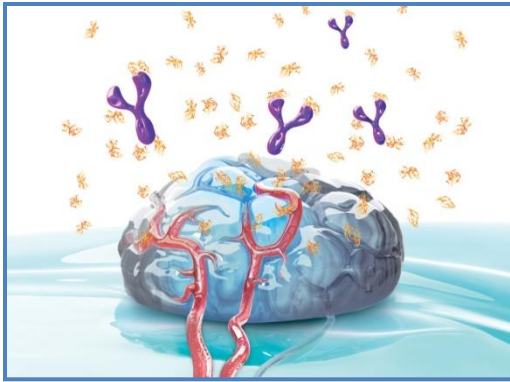
- Avastin ngăn ngừa VEGF gắn kết với các thụ thể^{1,2}
- Avastin có thời gian bán thải dài (khoảng 20 ngày) có thể góp phần vào tác dụng kiểm soát khối u liên tục³

Avastin ức chế sự phát triển mạch máu cho khối u

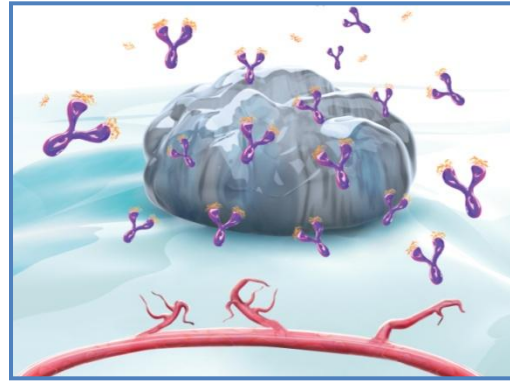


- Avastin gắn với VEGF có tác dụng ngăn ngừa gắn kết của chất này với thụ thể VEGF
- Chuỗi phản ứng hoạt hóa nhờ thụ thể VEGF không được kích hoạt
- Tăng cường quá trình TB chết theo chương trình và giảm thời gian sống do ức chế truyền tín hiệu qua thụ thể VEGF
- Vì vậy dẫn đến hiện tượng giảm tăng sinh TB nội mạch và mạch máu khối u

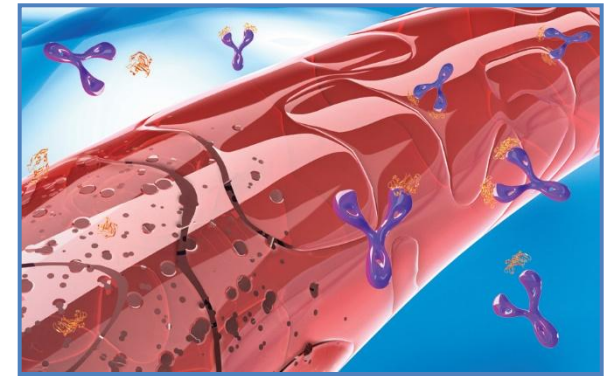
Avastin tạo ra nhiều tác động góp phần làm tăng hiệu quả điều trị¹⁻²⁰



Thoái triển
của hệ mạch khối u
hiện có¹⁻³



Ức chế
sự tăng sinh & phát triển
các mạch máu mới^{1-3,8}



Kháng lại sự thấm qua màng
của các mạch máu còn sót lại¹¹⁻¹³



Tăng tỷ lệ đáp ứng một cách nhất quán⁴⁻⁷
Kiểm soát liên tục sự tăng trưởng của khối u⁸⁻¹⁰
Làm giảm cổ chướng và tràn dịch các màng^{2,3,11,14-20}

1. Baluk, et al. *Curr Opin Genet Dev* 2005; 2. Willett, et al. *Nat Med* 2004; 3. O'Connor, et al. *Clin Cancer Res* 2009; 4. Hurwitz, et al. *NEJM* 2004; 5. Sandler, et al. *NEJM* 2006; 6. Escudier, et al. *Lancet* 2007; 7. Miller, et al. *NEJM* 2007; 8. Mabuchi, et al. *Clin Cancer Res* 2008; 9. Wild, et al. *Int J Cancer* 2004; 10. Gerber, Ferrara. *Cancer Res* 2005; 11. Prager, et al. *Mol Oncol* 2010; 12. Yanagisawa, et al. *Anti-Cancer Drugs* 2010; 13. Dickson, et al. *Clin Cancer Res* 2007; 14. Hu, et al. *Am J Pathol* 2002; 15. Ribeiro, et al. *Respirology* 2009; 16. Watanabe, et al. *Hum Gene Ther* 2009; 17. Mesiano, et al. *Am J Pathol* 1998; 18. Bellati, et al. *Invest New Drugs* 2010; 19. Huynh, et al. *J Hepatol* 2008; 20. Ninomiya, et al. *J Surg Res* 2009

Nội dung

1. Dịch tễ học
2. VEGF và cơ chế tác dụng của Avastin
- 3. Chỉ định**
4. Nghiên cứu GOG 0240
5. Hướng dẫn điều trị theo NCCN
6. Liều dùng và cách truyền

CHỈ ĐỊNH AVASTIN VỚI BỆNH NHÂN UNG THƯ CỔ TỬ CUNG

Avastin kết hợp với paclitaxel và cisplatin hoặc paclitaxel và topotecan được chỉ định điều trị cho bệnh nhân **ung thư biểu mô cổ tử cung dai dẳng, tái phát hoặc di căn.**

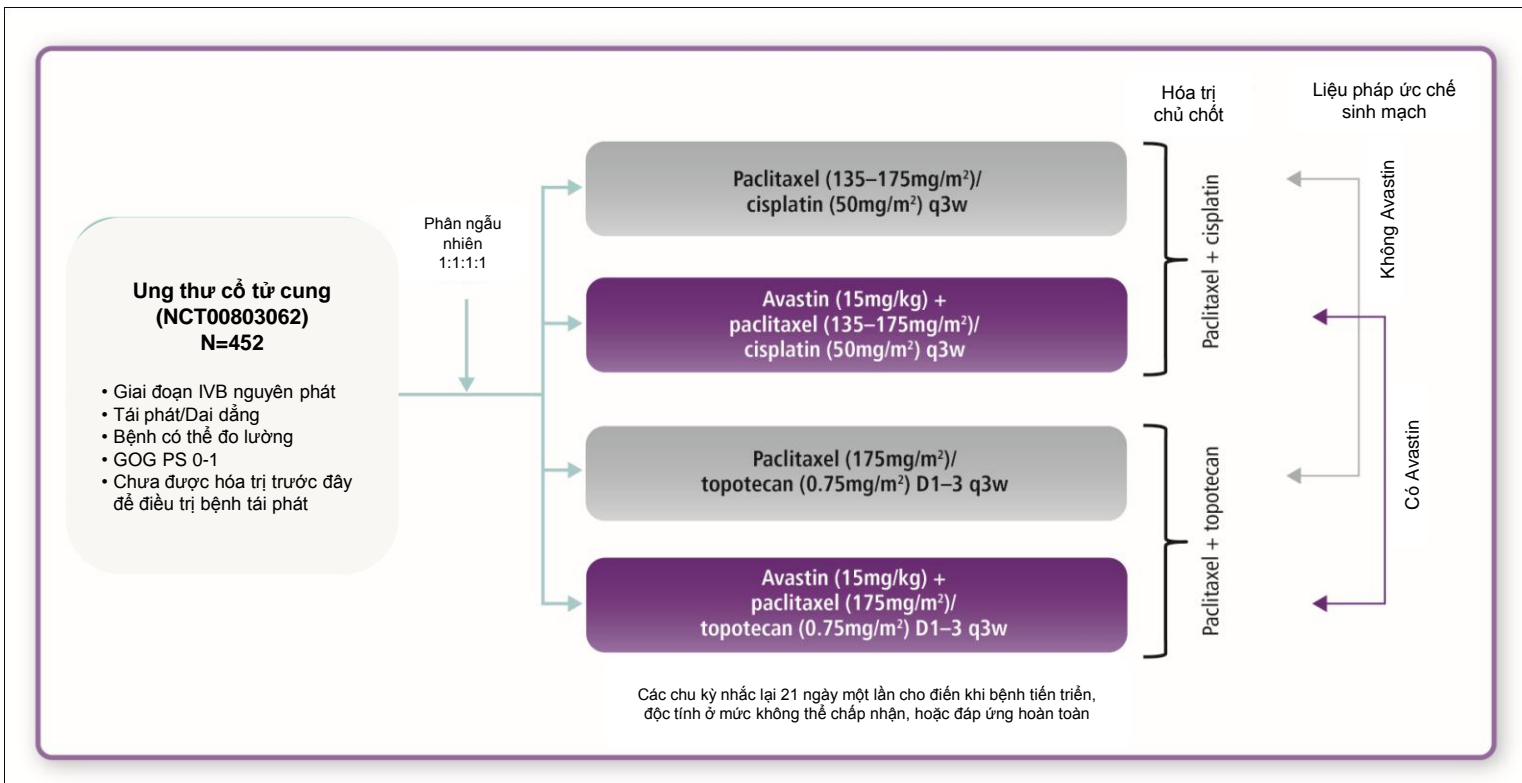


Nội dung

1. Dịch tễ học
2. VEGF và cơ chế tác dụng của Avastin
3. Chỉ định
- 4. Nghiên cứu GOG 0240**
5. Hướng dẫn điều trị theo NCCN
6. Liều dùng và cách truyền

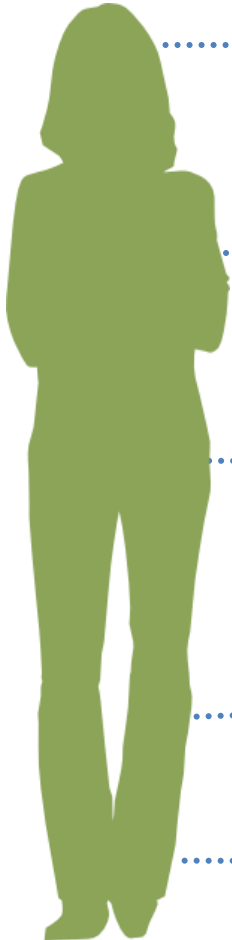
Nghiên cứu GOG-240: thiết kế nghiên cứu

- Một thử nghiệm pha III ngẫu nhiên nghiên cứu cisplatin/paclitaxel hoặc topotecan/paclitaxel ± Avastin ở phụ nữ mắc ung thư cổ tử cung giai đoạn IVB, tái phát hoặc dai dẳng¹



- Kết cục chính:** OS và tính dung nạp của bốn phác đồ
- Kết cục phụ:** PFS và ORR

GOG-0240: Tiêu chí chọn bệnh



.....● 1. Ung thư CTC nguyên phát giai đoạn **ivb hoặc tái phát/ dai dẳng** tế bào vảy, tế bào tuyến, tế bào vảy-tuyến và không thể điều trị bằng phẫu thuật và/ hoặc xạ trị

.....● **2. GOG PERFORMANCE STATUS (PS): 0 OR 1**

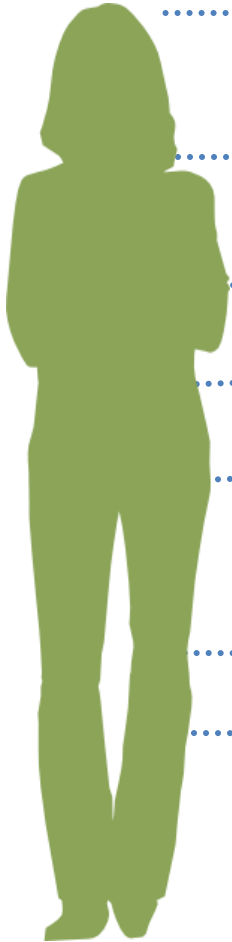
.....● 1. Hồi phục từ ảnh hưởng của các phương pháp điều trị trước đó

- Ít nhất **6 tuần** từ hóa-xạ trị cuối cùng
- Ít nhất **6 tuần** từ bất kỳ đại phẫu
- Ít nhất **3 tuần** từ lần xạ trị cuối

.....●

.....●

GOG-0240: Tiêu chí loại trừ



1. GOG PS: 2,3 HoẶC 4

2. Có tiền sử rò ổ bụng, thủng đường tiêu hóa, hoặc áp xe trong ổ bụng, trừ khi đã xảy ra trước khi nghiên cứu bắt đầu khoảng từ **3 đến 6 tháng** và bệnh nhân phải được điều trị lành và/ hoặc đã điều trị bệnh lý căn nguyên ra tổn thương này

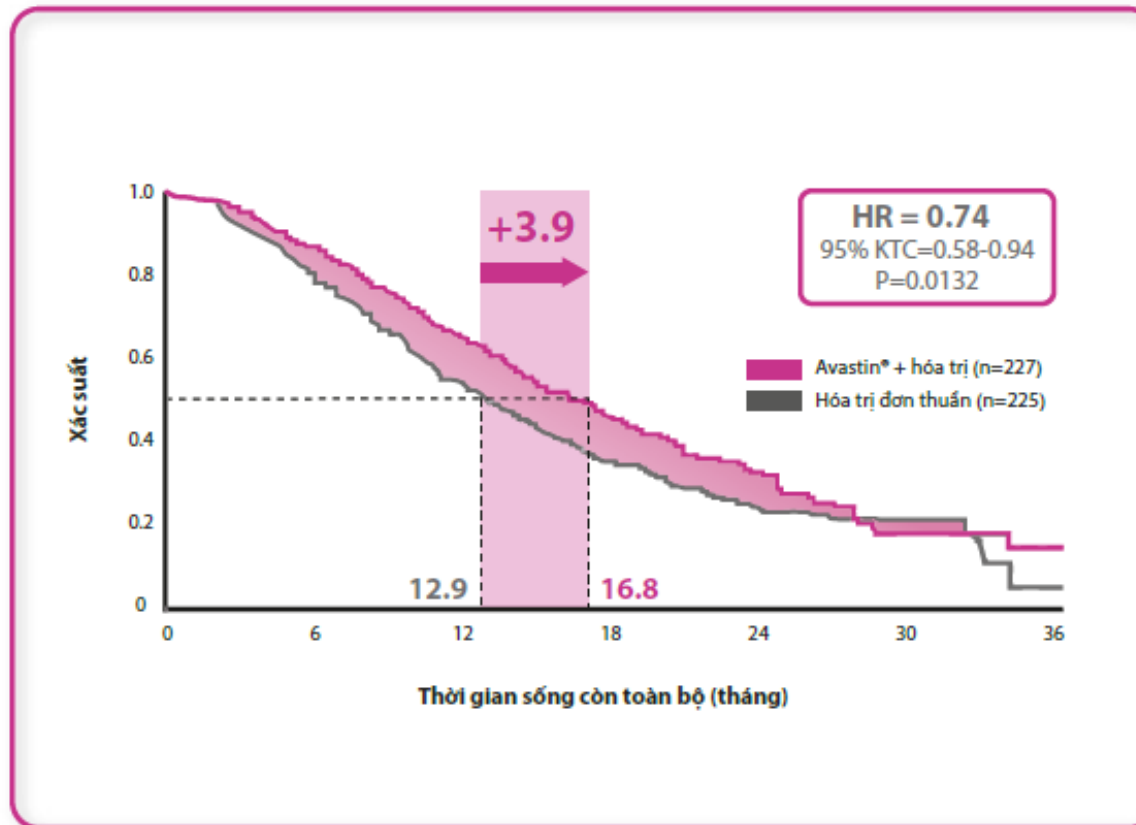
3. Có triệu chứng lâm sàng hoặc dấu hiệu tắc ruột và cần phải nuôi ăn hoặc cung cấp dịch qua đường tĩnh mạch

4. Vết thương, loét chưa lành hoặc gãy xương nghiêm trọng

5. Đang có tình trạng chảy máu hoặc có bệnh lý có thể gây nguy cơ chảy máu cao, như rối loạn chảy máu, bệnh lý đông máu, hoặc bứu máu

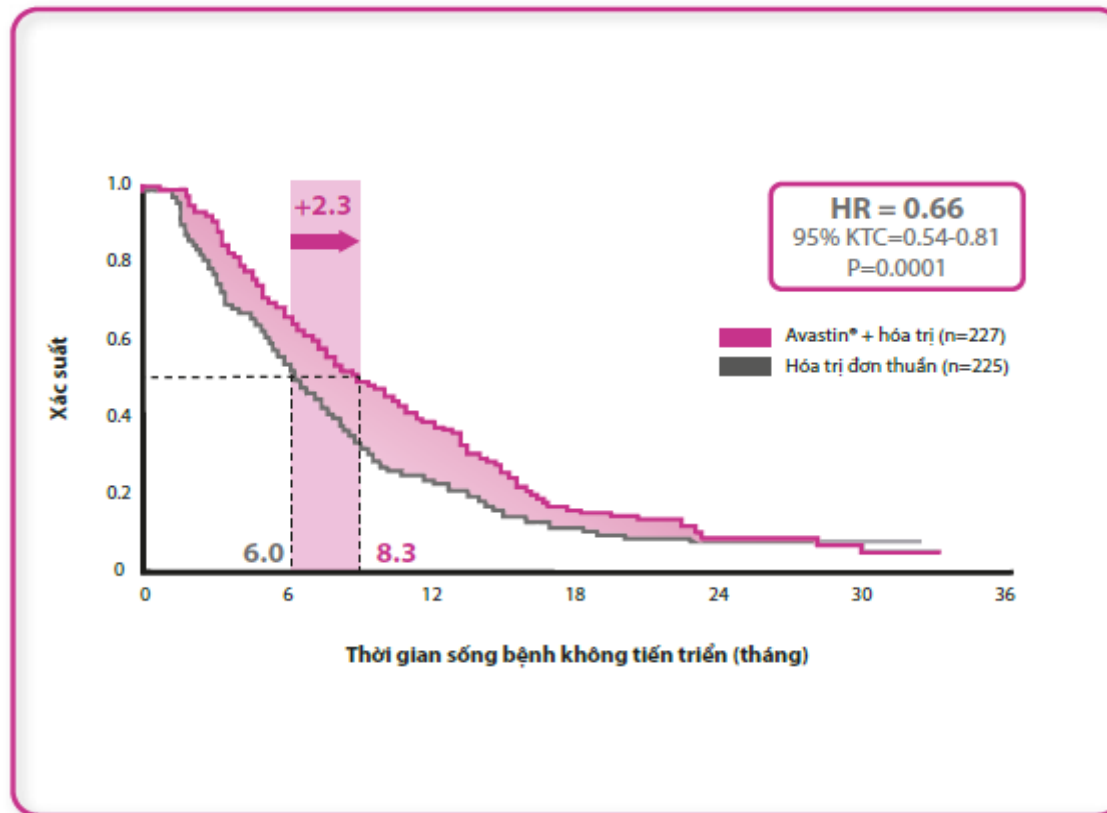
GOG-0240: Kết quả nghiên cứu cứu

Avastin kéo dài thời gian sống còn toàn bộ lên **3.9 tháng** so với phác đồ hóa trị đơn thuần



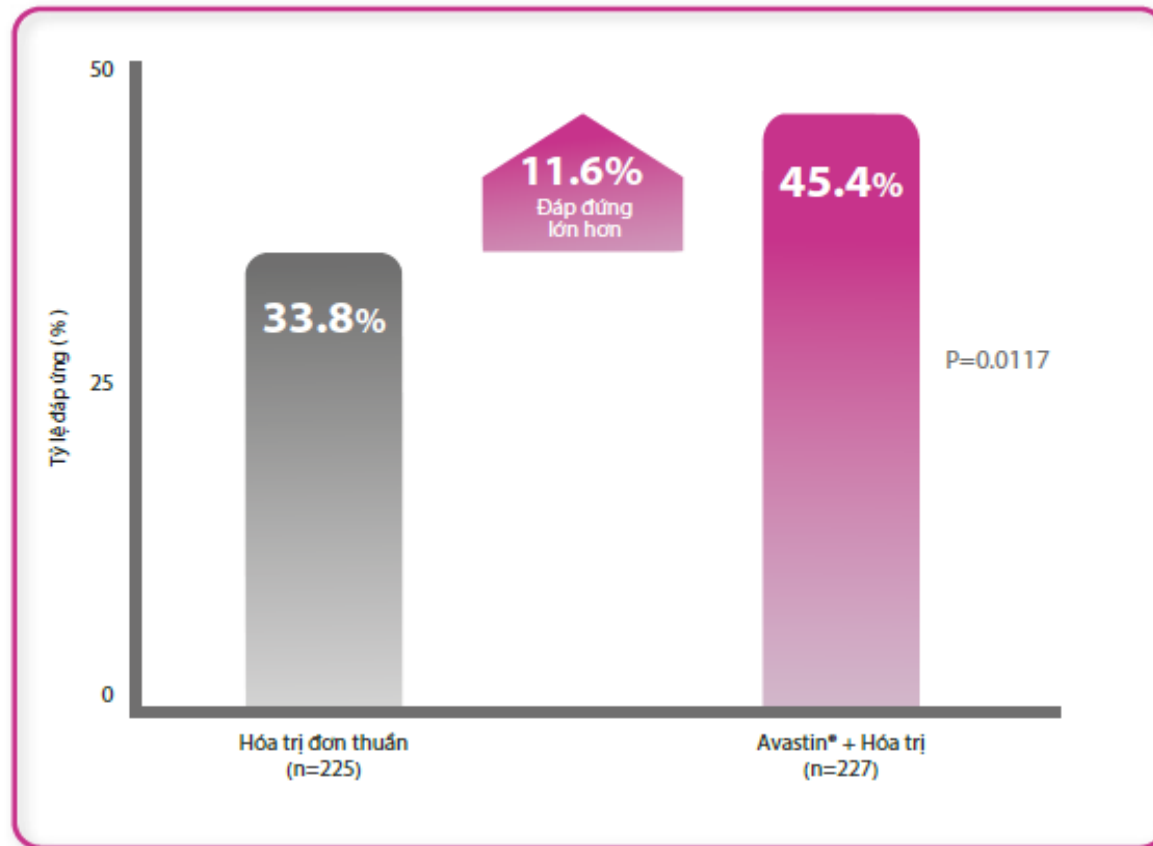
GOG-0240: Kết quả nghiên cứu cứu

Avastin kéo dài thời gian sống bệnh không tiến triển lên **2.3 tháng** so với
phác đồ hóa trị đơn thuần



GOG-0240: Kết quả nghiên cứu

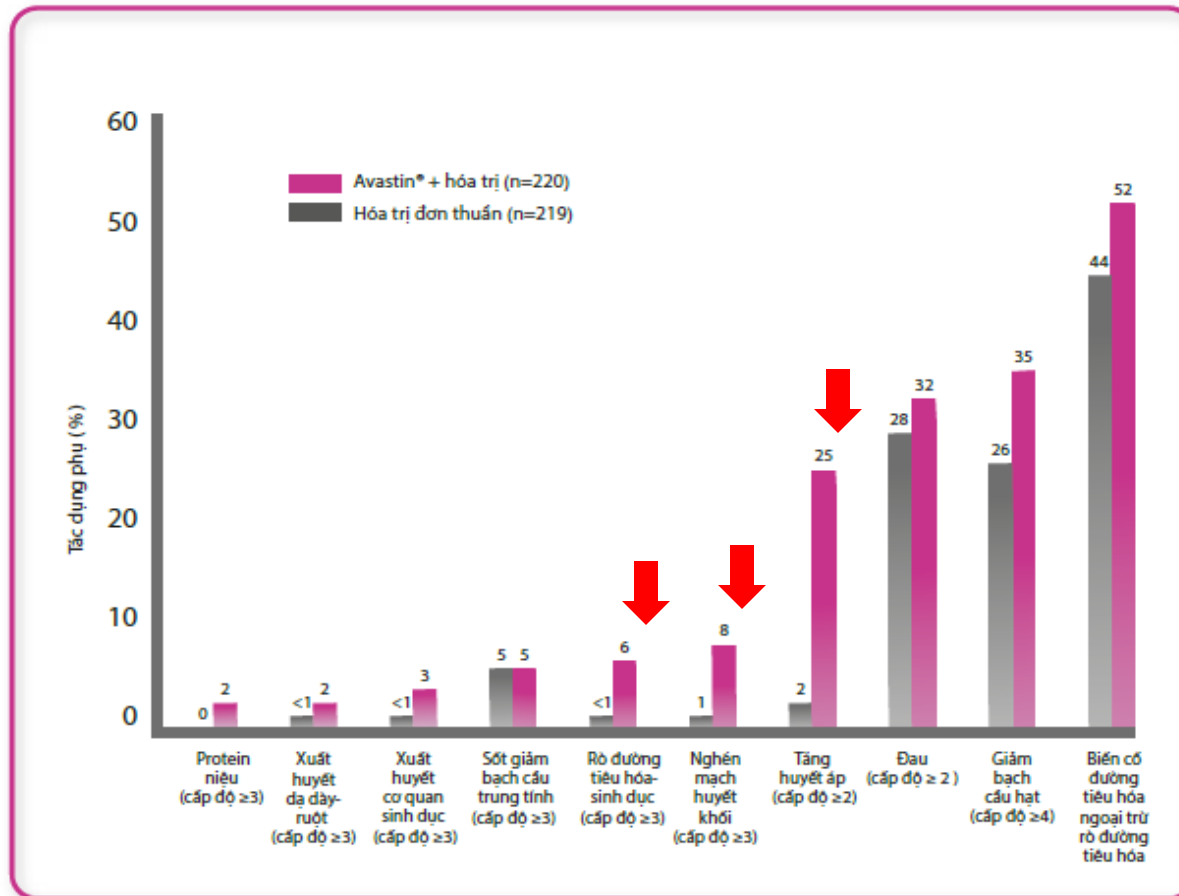
Avastin cải thiện **tỷ lệ đáp ứng** ở bệnh nhân ung thư cổ tử cung



1. Tài liệu thông tin kê toa Avastin.
2. Tewari KS et al. NEJM 2014

GOG-0240: Kết quả nghiên cứu

Tính an toàn đã được chứng minh của Avastin.



GOG-240: dữ liệu về tính an toàn

- Dữ liệu về tính an toàn trong các nhãn quy định được dựa trên những phân tích của Roche theo hướng dẫn của pháp luật và phù hợp với phương pháp luận của các thử nghiệm với Avastin khác

Dữ liệu chính về tính an toàn

- Ở những bệnh nhân được điều trị ung thư cổ tử cung dai dẳng, tái phát hoặc di căn với Avastin
 - Việc xạ trị trước đó là một yếu tố nguy cơ gây thủng dạ dày-ruột¹⁻³
 - Việc xạ trị trước đó là một yếu tố nguy cơ chính gây rò dạ dày-ruột-âm đạo¹⁻³
 - Nguy cơ thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (VTE) có thể tăng¹⁻³

Tác dụng phụ	Hóa trị (n=219)	Avastin + Hóa trị (n=220)
Thủng đường tiêu hóa	0,0%	3,2%
Rò đường tiêu hóa-âm đạo	0,9%	8,3%
Lỗ rò không thuộc GI	1,4%	1,8%
VTE Cấp độ ≥ 3	5,4%	10,6%

GI, đường tiêu hóa; VTE, thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch

1. EU SmPC; 2. US prescribing information; 3. Swissmedic prescribing information

GOG-240: kết luận

- Avastin phối hợp hóa trị giúp cải thiện đáng kể OS trong ung thư biểu mô cổ tử cung tái phát hoặc dai dẳng, giai đoạn IVB¹
 - Cải thiện OS gần 4 tháng và PFS lên 2.3 tháng.
 - Tăng đáng kể ORR.
 - Nhánh cisplatin + paclitaxel (điều trị chuẩn hiện hành) không kém hiệu quả hơn, và do đó không thể giải thích cho sự khác biệt về OS.
 - Lợi ích nhận thấy ngay cả khi bệnh tái phát nằm ở khung xương chậu được chiếu xạ trước đây.
- Avastin là thuốc được nhắm đích đầu tiên để cải thiện OS trong bệnh ung thư phụ khoa
- Sự cải thiện OS khi điều trị với Avastin không kèm theo sự suy giảm chất lượng cuộc sống liên quan đến sức khỏe¹
- Rò tiêu hóa-sinh dục đã được xác định là một tác dụng phụ mới cho Avastin trong ung thư cổ tử cung và tỷ lệ huyết khối tĩnh mạch cao hơn so với ghi nhận trước đây trong các thử nghiệm lâm sàng của Avastin²⁻⁴

ORR, tỷ lệ đáp ứng; OS, thời gian sống còn toàn bộ; PFS, thời gian sống còn không bệnh tiến triển;

1. Tewari KS et al. NEJM 2014; 2. EU SmPC; 3. US prescribing information; 4. Swissmedic prescribing information

Nội dung

1. Dịch tế học
2. VEGF và cơ chế tác dụng của Avastin
3. Chỉ định
4. Nghiên cứu GOG 0240
- 5. Hướng dẫn điều trị theo NCCN**
6. Liều dùng và cách truyền

FDA và EMA đã chấp thuận Avastin trong điều trị ung thư cổ tử cung





News & Events

Home > News & Events > Newsroom > Press Announcements

FDA News Release

FDA approves Avastin to treat patients with aggressive and late-stage cervical cancer

[SHARE](#) [TWEET](#) [LINKEDIN](#) [PIN IT](#) [EMAIL](#) [PRINT](#)

For Immediate Release

August 14, 2014

Release

[Español](#)

The U.S. Food and Drug Administration today approved a new use for Avastin (bevacizumab) to treat patients with persistent, recurrent or late-stage (metastatic) cervical cancer.

Cervical cancer grows in the tissues of the lower part of the uterus known as the cervix. It commonly occurs when human papillomaviruses (HPV), a virus that spreads through sexual contact, cause cells to become cancerous. Although there are two licensed vaccines available to prevent many types of HPV that can cause cervical cancer, the National Cancer Institute estimates that 12,360 American women will be diagnosed with cervical cancer and 4,020 will die from the disease in 2014.

Avastin works by interfering with the blood vessels that fuel the development of cancerous cells. The new indication for cervical cancer is approved for use in combination with chemotherapy drugs paclitaxel and cisplatin or in combination with paclitaxel and topotecan.

Inquiries

Media

[✉ Tara Goodin](#)
[☎ 240-402-3157](#)

Consumers

[☎ 888-INFO-FDA](#)

Related Information

- [Office of Hematology and Oncology Products \(OHOP\)](#)
- [Approved Drugs: Questions and Answers](#)
- [NCI: Cervical Cancer](#)

Follow FDA

- [🐦 Follow @US_FDA](#)
- [📘 Follow FDA](#)
- [🐦 Follow @FDAmedia](#)

EPAR summary for the public

Avastin bevacizumab

This is a summary of the European public assessment report (EPAR) for Avastin. It explains how the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) assessed the medicine to reach its opinion in favour of granting a marketing authorisation and its recommendations on the conditions of use for Avastin.

What is Avastin?

Avastin is a cancer medicine that contains the active substance bevacizumab. It is available as a concentrate that is made up into a solution for infusion (drip) into a vein.

What is Avastin used for?

Avastin is used to treat adults with the following types of cancer in combination with other cancer medicines:

- cancer of the colon or rectum (large intestine) that is metastatic (has spread to other parts of the body), in combination with chemotherapy medicines that include a 'fluoropyrimidine';
- metastatic breast cancer, in combination with paclitaxel or capecitabine;
- non-small cell lung cancer that is advanced (has started to spread), metastatic or recurrent (has come back after initial treatment) and cannot be removed by surgery. Avastin is given in combination with chemotherapy medicines that includes a 'platinum-based' medicine;
- advanced or metastatic kidney cancer, in combination with interferon alfa-2a;
- epithelial cancer of the ovary, cancer of the fallopian tube (part of the female reproductive system that connect the ovaries to the uterus) or the peritoneum (the membrane lining the abdomen). Avastin is used when the cancer is advanced or recurrent, in combination with certain chemotherapy medicines;

- cancer of the cervix (the neck of the womb) that is persistent, recurrent or metastatic. Avastin is given in combination with paclitaxel and either the platinum-based medicine cisplatin or, if this cannot be used, another chemotherapy medicine, topotecan.

See the summary of product characteristics (also part of the EPAR) for more information.

The medicine can only be obtained with a prescription.

How is Avastin used?

Avastin treatment should be supervised by a doctor who has experience in the use of cancer treatments.

The first infusion of Avastin should last 90 minutes, but subsequent infusions may be given over a shorter period if the first infusion is tolerated well. The dose is between 5 and 15 mg per kilogram body weight every two or three weeks, depending on the type of cancer being treated. The treatment is continued until the patient no longer benefits from it. The doctor may decide to interrupt or stop treatment if the patient develops certain side effects.

How does Avastin work?

The active substance in Avastin, bevacizumab, is a monoclonal antibody. A monoclonal antibody is an antibody (a type of protein) that has been designed to recognise and attach to a specific structure (called an antigen) in the body. Bevacizumab has been designed to attach to vascular endothelial growth factor (VEGF), a protein that circulates in the blood and makes blood vessels grow. By attaching to VEGF, Avastin stops it having an effect. As a result, the cancer cells cannot develop their own blood supply and are starved of oxygen and nutrients, helping to slow down the growth of tumours.

How has Avastin been studied?

In metastatic cancer of the colon or rectum, the effects of adding Avastin to chemotherapy including a fluoropyrimidine have been studied in three main studies. The first two studies involved patients whose metastatic disease was being treated for the first time ('first-line' treatment): the first study (in 923 patients) and the second study (in 1,401 patients) compared Avastin with placebo (a dummy treatment) when given in combination with chemotherapy. The third study involved 829 patients who had failed previous treatment including a fluoropyrimidine and irinotecan (other chemotherapy medicines).

In metastatic breast cancer, Avastin has been studied in two main studies. The first study compared the effects of Avastin with paclitaxel to paclitaxel alone in 722 patients. The second study compared the effects of adding either Avastin or placebo to various chemotherapy treatments, including capecitabine, in 1,237 patients.

In advanced, metastatic or recurrent lung cancer, Avastin has been studied in 878 patients. The study compared the effects of Avastin with platinum-based chemotherapy to chemotherapy alone.

In advanced or metastatic kidney cancer, Avastin has been studied in 649 patients with advanced or metastatic disease. The study compared Avastin with placebo when given in combination with interferon alfa-2a.

In ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer, two main studies were performed involving 3,401 patients with newly diagnosed cancer including advanced cancer. In these studies, Avastin, in combination with carboplatin and paclitaxel, was compared with carboplatin and paclitaxel alone.



Tóm tắt đơn giản các hướng dẫn lâm sàng cho điều trị từng giai đoạn ung thư cổ tử cung

Giai đoạn	NCCN v2.2015 ¹		ESMO 2012 ²	
	Điều trị ban đầu	Điều trị bệnh tái phát	Điều trị ban đầu	Điều trị bệnh tái phát
IA1	Phẫu thuật		Phẫu thuật	
IA2	Phẫu thuật hoặc RT	Phẫu thuật hoặc RT ± hóa trị hoặc Cisplatin, carboplatin hoặc paclitaxel đơn trị	Phẫu thuật	Bệnh nhân lần đầu điều trị với Platin cisplatin/paclitaxel
IB1, IIA1	Phẫu thuật hoặc RT ± cisplatin		Phẫu thuật ± hỗ trợ hoặc RT+ cisplatin	
IB2–IVa	RT + cisplatin		RT + cisplatin	
IVb	Hóa trị ± Avastin	Phẫu thuật hoặc RT ± hóa trị hoặc hoặc Hóa trị ± Avastin hoặc Chăm sóc hỗ trợ tốt nhất	(Cisplatin hoặc carboplatin) + paclitaxel hoặc cisplatin + topotecan	

NCCN Categories of Evidence and Consensus

Category 1: Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.

Category 2A: Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.

Category 2B: Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.

Category 3: Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.

All recommendations are category 2A unless otherwise noted.

CHEMOTHERAPY REGIMENS FOR RECURRENT OR METASTATIC CERVICAL CANCER[†] (Strongly consider clinical trial)

First-line combination therapy^{††}

- Cisplatin/paclitaxel/bevacizumab¹ (category 1)
- Cisplatin/paclitaxel (category 1)^{2,3}
- Topotecan/paclitaxel/bevacizumab¹ (category 1)
- Carboplatin/paclitaxel^{4,5}
(Category 1 for patients who have received prior cisplatin therapy)
- Carboplatin/paclitaxel/bevacizumab
- Cisplatin/topotecan⁶
- Topotecan/paclitaxel
- Cisplatin/gemcitabine (category 3)⁷

Possible first-line single-agent therapy

- Cisplatin (preferred as a single agent)³
- Carboplatin⁸
- Paclitaxel⁹

Second-line therapy^{†††}

- (Agents listed are category 2B unless otherwise noted)
- Bevacizumab
 - Albumin-bound paclitaxel
 - Docetaxel
 - 5-FU (5-fluorouracil)
 - Gemcitabine
 - Ifosfamide
 - Irinotecan
 - Mitomycin
 - Pemetrexed
 - Topotecan
 - Vinorelbine

[†]Cisplatin, carboplatin, docetaxel, and paclitaxel may cause drug reactions ([See NCCN Guidelines for Ovarian Cancer--Management of Drug Reactions \(OV-C\)](#)).

^{††}Cost and toxicity should be carefully considered when selecting an appropriate regimen for treatment.

^{†††}References for second-line therapy are provided in the [Discussion](#).

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any cancer patient is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

[Continued](#)

CERV-D
1 OF 2

short courses of RT may provide symptomatic relief to patients with bone metastases, painful para-aortic nodes, or supraclavicular adenopathy.^{172,216,217}

Chemotherapy is often recommended for patients with extrapelvic metastases or recurrent disease who are not candidates for RT or exenterative surgery. Patients whose disease responds to chemotherapy may have relief from pain and other symptoms. If cisplatin was previously used as a radiosensitizer, combination platinum-based regimens are preferred over single agents in the metastatic disease setting based on several randomized phase III trials (see next paragraph).^{218,219} However, responses to chemotherapy are often of short duration and survival is rarely increased.

First-Line Combination Chemotherapy

Cisplatin has been considered the most effective agent for metastatic cervical cancer.²²⁰ However, most patients who develop metastatic disease have received concurrent cisplatin/RT as primary treatment and may no longer be sensitive to single-agent platinum therapy.^{218,219}

Cisplatin-based combination chemotherapy regimens, such as cisplatin/paclitaxel/bevacizumab (category 1), cisplatin/paclitaxel (category 1), and cisplatin/topotecan (category 2A), have been extensively investigated in clinical studies.^{218,219,221-224} A randomized phase III study (GOG 169) in 264 patients compared cisplatin/paclitaxel versus cisplatin alone for metastatic, recurrent, or persistent cervical cancer. Patients receiving the 2-drug combination had a higher response rate (36% vs. 19%) and improved PFS (4.8 months vs. 2.8 months; $P > .001$) compared to single-agent cisplatin, although no improvement was seen in median survival.²¹⁸ Patients who responded to cisplatin/paclitaxel had a significant improvement in quality of life.

Another randomized phase III study (GOG 179) in 294 patients investigated cisplatin/topotecan versus cisplatin alone for recurrent or persistent cervical cancer. The topotecan combination regimen was shown to be superior to single-agent cisplatin with respect to overall response rate (27% vs. 13%, $P = .004$), PFS (4.6 months vs. 2.9 months; $P = .014$), and median survival (9.4 months vs. 6.5 months; $P = .017$).²¹⁹ The FDA (Food and Drug Administration) has approved cisplatin/topotecan for advanced cervical cancer. However, the cisplatin/paclitaxel or carboplatin/paclitaxel regimens are less toxic and easier to administer than cisplatin/topotecan.²²⁵

A phase III trial (GOG 204) compared 4 cisplatin-doublet regimens (cisplatin/paclitaxel, cisplatin/topotecan, cisplatin/gemcitabine, and cisplatin/vinorelbine) in 513 patients with advanced metastatic or recurrent cancer.²²³ The trial was closed early based on futility analysis, because it was apparent that the cisplatin/topotecan, cisplatin/gemcitabine (category 3), and cisplatin/vinorelbine regimens were not superior to the control arm of cisplatin/paclitaxel. No significant differences in overall survival were seen; however, the trends for response rate, PFS, and overall survival (12.9 months vs. 10 months) suggest that cisplatin/paclitaxel is superior to the other regimens. Cisplatin/paclitaxel was associated with less thrombocytopenia and anemia (but with more nausea, vomiting, infection, and alopecia) than the other regimens.

A recent randomized phase III trial (GOG 240) studied the addition of bevacizumab to combination chemotherapy regimens (cisplatin/paclitaxel/bevacizumab or topotecan/paclitaxel/bevacizumab) in 452 patients in the first-line setting of metastatic, persistent, or recurrent cervical cancer. An analysis of pooled data from the two chemotherapy regimens revealed significant improvements in overall survival among patients receiving bevacizumab (17.0 months vs. 13.3



months; $P = .004$). While topotecan/paclitaxel (category 2A) was not shown to be superior to cisplatin/paclitaxel, it may be considered as an alternative in patients who are not candidates for cisplatin.²²⁴ While bevacizumab led to higher toxicity (eg, hypertension, thromboembolic events, and gastrointestinal fistula), it was not associated with a statistically significant decrease in patient-reported quality of life ($P = .27$).²²⁵ Based on these data, the FDA approved bevacizumab as part of combination therapy with paclitaxel and either cisplatin or topotecan for treating persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer.²²⁷ The panel has accepted both bevacizumab-containing regimens as category 1 options for treatment of persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer.

Recently published data from a phase III randomized trial (JCOG0505) suggested that carboplatin/paclitaxel is non-inferior to cisplatin/paclitaxel in 253 women with metastatic or recurrent cervical cancer.²²⁸ Many physicians use carboplatin/paclitaxel because of ease of administration and tolerability.²²⁹ Results from JCOG0505 showed that the carboplatin/paclitaxel (TC) regimen was non-inferior to cisplatin/paclitaxel (TP) in terms of median overall survival (18.3 months for TP vs. 17.5 months for TC; HR=0.994 (90% CI, 0.79 to 1.25); $P = .032$) and non-hospitalization periods were significantly longer for patients receiving TC.²²⁸ However, among patients who had not received prior cisplatin, OS for TC and TP was 13.0 and 23.2 months, respectively (HR=1.571; 95% CI, 1.06 to 2.32).²²⁸ Based on these data, the panel recommends carboplatin/paclitaxel as a category 1 option for patients who have received prior cisplatin therapy. Carboplatin/paclitaxel is a category 2A recommendation for other indications (ie, for patients who have not received prior platinum-based therapy).

A recent systematic review of the data on cisplatin/paclitaxel and carboplatin/paclitaxel regimens also suggested that lower toxicity carboplatin-based regimens appear to be an equally effective alternative to cisplatin-based regimens for treating recurrent or metastatic cervical cancer.²³⁰ Based on the collective findings from GOG 240 and JGOG0505, the panel has opted to include carboplatin/paclitaxel/bevacizumab as an additional treatment option for recurrent or metastatic cervical cancer (category 2A). Based on the previous studies, cisplatin/paclitaxel and carboplatin/paclitaxel have become the most widely used systemic regimens for metastatic or recurrent cervical cancer. However, for patients who may not be candidates for taxanes, cisplatin/topotecan and cisplatin/gemcitabine remain reasonable alternative regimens.^{168,219} Nonplatinum regimens are also being studied and may be considered in patients who cannot tolerate platinum-based chemotherapy.²³¹

Single Agents

Cisplatin is generally regarded as the most active agent and is recommended as a first-line single-agent chemotherapy option for recurrent or metastatic cervical cancer; reported response rates are approximately 20% to 30%, with an occasional complete response.^{218,220,232,233} Overall survival with cisplatin is approximately 6 to 9 months. Both carboplatin and paclitaxel have each been reported to be tolerable and efficacious and are also possible first-line single-agent chemotherapy.²³⁴⁻²³⁷ Therefore, palliation with single agents—cisplatin, carboplatin, or paclitaxel—is a reasonable approach in patients with recurrent disease not amenable to surgical or radiotherapeutic approaches.

Other agents (that are category 2B unless otherwise indicated) that have shown responses or prolongation of PFS and may be useful as second-line therapy include bevacizumab,²³⁸ docetaxel,²³⁹ 5-FU,²⁴⁰

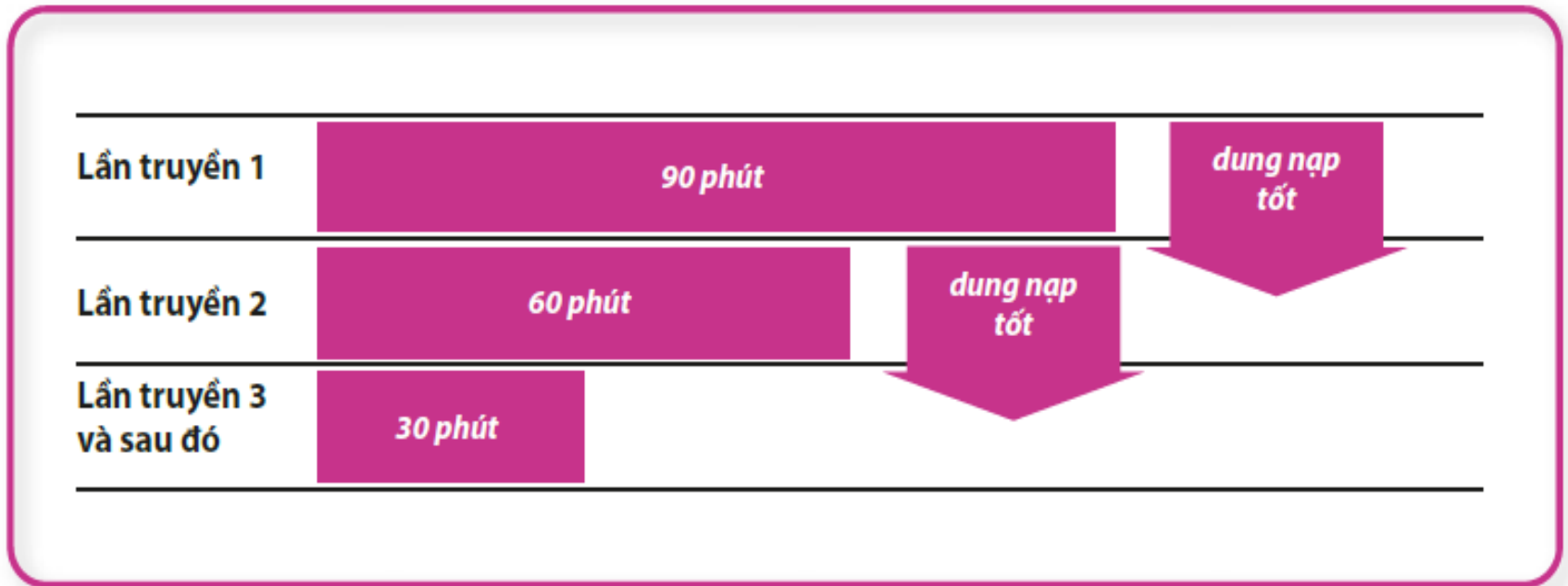
Nội dung

1. Dịch tễ học
2. VEGF và cơ chế tác dụng của Avastin
3. Chỉ định
4. Nghiên cứu GOG 0240
5. Hướng dẫn điều trị theo NCCN
- 6. Liều dùng và cách truyền**

Liều dùng

- Avastin được dùng kết hợp với một trong các thuốc sau trong phác đồ hóa trị liệu: paclitaxel và cisplatin hoặc paclitaxel và topotecan.
- Liều được khuyến cáo của Avastin là **15 mg/kg** cân nặng dùng một lần mỗi 3 tuần theo đường truyền tĩnh mạch.
- Khuyến cáo tiếp tục điều trị Avastin cho đến khi bệnh tiến triển hoặc xuất hiện độc tính không dung nạp được.

Thời gian truyền



***Cảm ơn sự theo dõi
của quý vị***