

Điều trị ung thư cổ tử cung giai đoạn tiến xa
Sống còn:Tính bằng tháng
Trân trọng mỗi khoảnh khắc



BS. LÊ TỰ PHƯƠNG CHI
KHOA UBPK, BV TỬ DŨ

Nội dung

- 1. Dịch tễ học và liệu pháp điều trị**
- 2. VEGF và cơ chế tác dụng của Bevacizumab**
- 3. Chỉ định**
- 4. Nghiên cứu GOG 0240**
- 5. Hướng dẫn điều trị quốc tế**

Nội dung

1. Dịch tễ học và liệu pháp điều trị
2. VEGF và cơ chế tác dụng của Bevacizumab
3. Chỉ định
4. Nghiên cứu GOG 0240
5. Hướng dẫn điều trị quốc tế

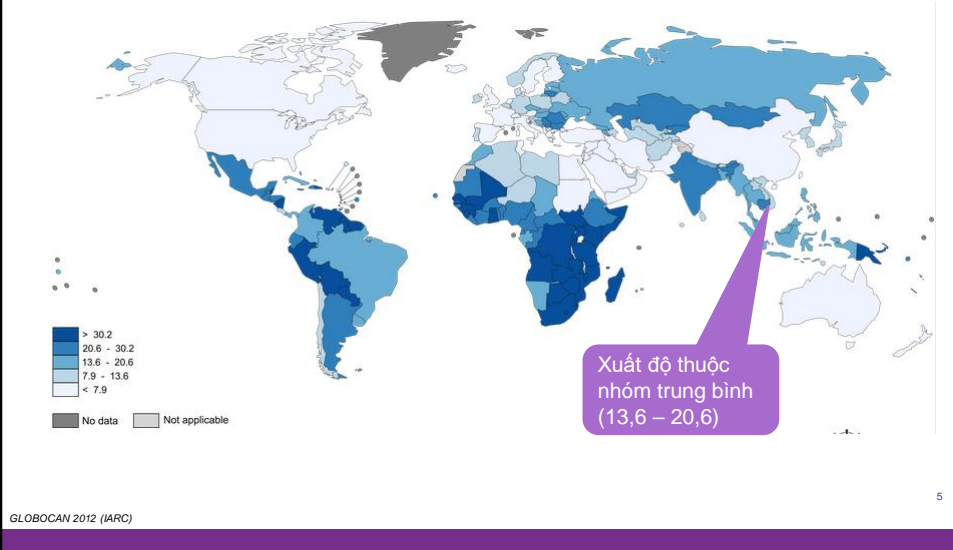
3

K CTC: Gánh nặng toàn cầu (Globocan 2012)

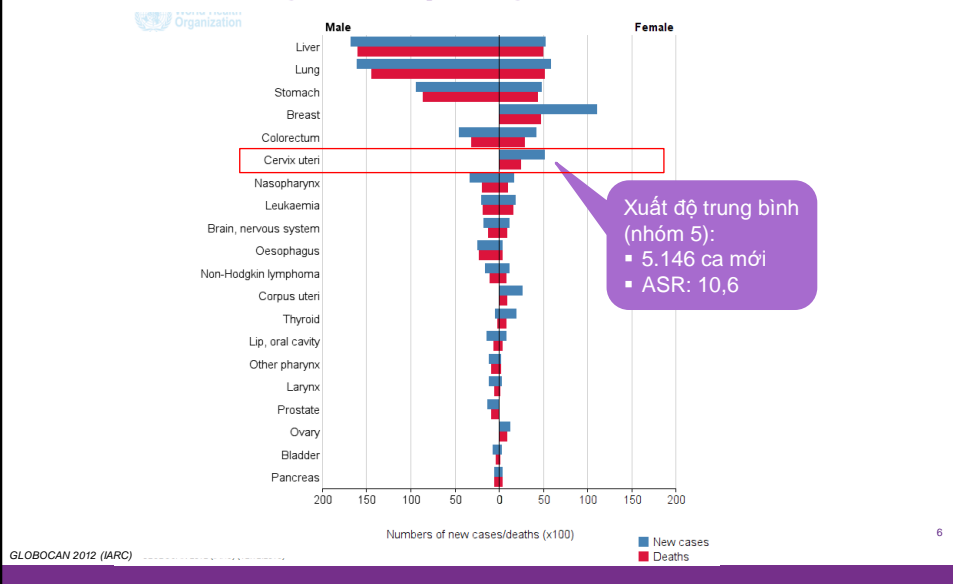
- ❖ Ung thư cổ tử cung là loại ung thư phổ biến thứ 4 ở phụ nữ và thứ bảy ở cả hai giới, với 528.000 trường hợp mới vào năm 2012.
- ❖ Khoảng 85% UTCTC xảy ra ở các nước đang phát triển.
- ❖ Vùng có nguy cơ cao, với ASR ước tính trên 30/100.000, bao gồm Đông Phi (42.7), Melanesia (33.3), Nam (31.5) và Trung (30.6) Châu Phi.
- ❖ ASR thấp nhất: Úc / New Zealand (5.5) và Tây Á (4.4).

4

Xuất độ ước tính của ung thư cổ tử cung (UTCTC) ở Việt nam



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

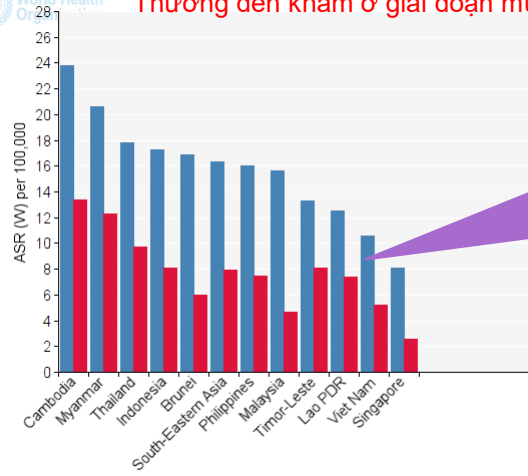


Dịch tễ học ung thư cổ tử cung khu vực Đông Nam Á

International Agency for Research on Cancer | Ung thư cổ tử cung, mọi lứa tuổi



Thường đến khám ở giai đoạn muộn : 54%



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

GLOBOCAN 2012 (IARC)

■ Xuất độ
■ Tử suất

7

Liệu pháp điều trị

8

Điều trị KCTC giai đoạn tiến xa

- Đầu năm 1999: NCI (Mỹ) công bố kết quả 5 công trình cho thấy **hoá trị phối hợp với xạ trị** cải thiện thời gian sống thêm cho bệnh nhân ung thư CTC gđ tiến xa: 60% bệnh nhân có thể sống thêm 5 năm.
- **Phối hợp hóa xạ trị đồng thời là điều trị chuẩn** được khuyến cáo cho hầu hết các BN di căn tại chỗ tại vùng hoặc di căn xa.

9

Điều trị KCTC di căn xa hoặc bệnh dai dẳng khó ĐT: Nhu cầu lớn chưa được đáp ứng

Cisplatin được xem là loại thuốc đơn trị có hoạt tính mạnh nhất trong KCTC. Tuy nhiên

- Thời gian đáp ứng của khối u với Cisplatin đơn trị trong KCTC di căn tiến xa hoặc dai dẳng không khả quan và thời gian sống chỉ đạt khoảng 6-9 tháng ⁽¹⁾
- Trong các phác đồ phối hợp có Cisplatin, chỉ có phác đồ Cisplatin-Topotecan ghi nhận có lợi ích về thời gian sống thêm toàn bộ so với dùng đơn hóa trị; do nhiều độc tính, ít bác sỹ sử dụng phác đồ này ⁽¹⁾

Phác đồ kết hợp Cisplatin-Paclitaxel: tỷ lệ đáp ứng, thời gian sống bệnh không tiến triển (PFS) và thời gian sống thêm toàn bộ, và có đặc điểm về độc tính thuận lợi hơn so với Cisplatin-Topotecan ^(1,2)

UTCTC di căn hoặc tái phát đáp ứng với hóa trị thường ngắn và hiếm khi kéo dài được thời gian sống thêm ⁽²⁾

10

© NCCN Guidelines 2016; © Gustavino et al. Ann Oncol 2012.

Chưa có nhiều tiến bộ trong điều trị UTCTC dai dẳng khó điều trị trong 10 năm qua

Nghiên cứu (năm)	n	Phác đồ	OS, tháng	PFS, tháng	RR%	Các phát hiện chính
GOG-0169 (2004) ¹	264	Cisplatin	8.8	2.8	19	Cải thiện về ORR và PFS Không có cải thiện đáng kể về OS
		Cisplatin + paclitaxel	9.7	4.8	35	
GOG-0179 (2005) ²	364	Cisplatin	6.5	2.9	13	Ứng hộ phác đồ cisplatin-topotecan Một số ý kiến cho rằng OS trong nhóm cisplatin-đôi chứng thấp do dùng nhiều xạ trị và cisplatin
		Cisplatin + topotecan	9.4	4.6	27	
		Cisplatin + paclitaxel	12.9	5.8	29	
GOG-0204 (2009) ³	513	Cisplatin + topotecan	10.3	4.6	23	Nghiên cứu củng cố dữ liệu cho cisplatin-paclitaxel là phác đồ chuẩn Các phác đồ phối hợp khác không cho kết quả tốt hơn
		Cisplatin + gemcitabine	10.3	4.7	22	
		Cisplatin + vinorelbine	10.0	4.0	26	
JGOG-0505 (2012) ⁴	253	Cisplatin + paclitaxel	18.3	6.9	n/a	Carboplatin-paclitaxel không kém hơn cisplatin-paclitaxel trong quần thể chung Với các bệnh nhân chưa điều trị platinum trước đó, OS tốt hơn với phác đồ cisplatin-paclitaxel OS dài hơn so với các nghiên cứu khác có thể liên quan đến quần thể BN nghiên cứu (người Nhật Bản)
		Carboplatin + paclitaxel	17.5	6.2	n/a	

1. Moore DH, et al. J Clin Oncol 2004;
2. Long HJ 3rd, et al. J Clin Oncol 2005;
3. Monk BJ, et al. J Clin Oncol 2009;
4. Kitagawa R, et al. J Clin Oncol 2015

OS = overall survival: Thời gian sống thêm toàn bộ; PFS = progression-free survival: Thời gian sống bệnh không tiến triển; RR = response rate: tỷ lệ đáp ứng; SoC = standard of care: điều trị chuẩn

11

Nội dung

1. Dịch tễ học và liệu pháp điều trị
- 2. VEGF và cơ chế tác dụng của Bevacizumab**
3. Chỉ định
4. Nghiên cứu GOG 0240
5. Hướng dẫn điều trị quốc tế

12

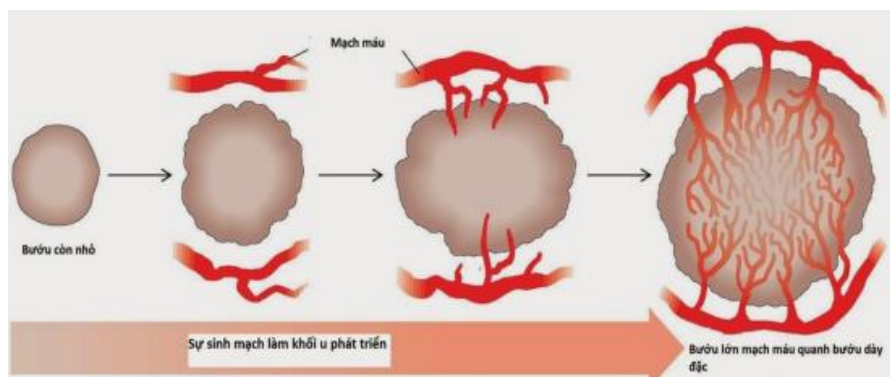
Sinh mạch trong ung thư

- Khi một khối u K hình thành thì xung quanh nó sẽ sinh ra một mạng lưới mạch máu dày đặc. Mạch máu này nuôi dưỡng khối u và đem tế bào K đi khắp cơ thể (di căn).
- Loại thuốc có thể chống lại sự hình thành mạch máu quanh khối u từ đó làm cho khối u ngừng phát triển, nhỏ đi và giảm bớt nguy cơ di căn, loại thuốc này gọi là **thuốc chống sinh mạch (angiogenesis inhibitor)**.
- Sinh mạch là gì ? là tạo thêm những mạch máu mới từ mạch máu cũ. Nơi xuất phát hiện tượng sinh mạch là **tế bào nội mạc mạch máu**.

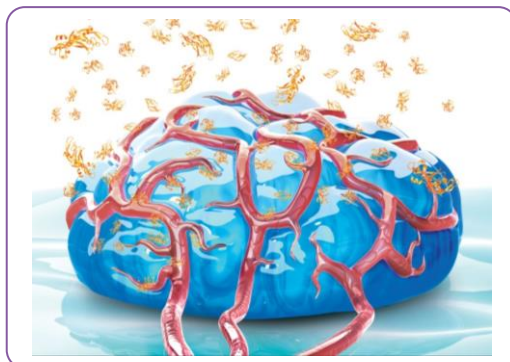
13

Sinh mạch trong ung thư

- Tế bào nội mạc mạch máu là gì ? Mạch máu gồm 3 lớp
 - lớp vỏ mạch máu
 - lớp cơ
 - lớp tế bào nội mạc mạch máu (TBNMMM).
- Khi cần sinh mạch máu mới các TBNMMM tăng sinh số lượng, tách xa nhau để tạo khoảng hở để phân nhánh mạch máu giống như một cành cây lớn đâm ra nhiều nhánh cây nhỏ.



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



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

1. Folkman. In: Kufe, Pollock, Weichselbaum, eds. Cancer Medicine (Holland). 8th ed. Hamilton, Ontario: BC Decker; 2000; 2. Bergers, Benjamin. Nat Rev Cancer 2003; 3. Folkman. NEJM 1971; 4. Folkman. J Natl Cancer Inst 1990

15

Sinh mạch trong ung thư

- Các TBNMMM chỉ khởi phát hiện tượng sinh mạch khi bị kích thích.
- Một trong những yếu tố kích thích sinh mạch máu quan trọng là chất **VEGF (vascular endothelial growth factor)**. Chất này được tiết ra bởi **tế bào K**.
- Chất VEGF tác động được lên tế bào nội mạc động mạch là vì tế bào này có **thụ thể VEGF (VEGFR- vascular endothelial growth factor receptor)**.

16

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

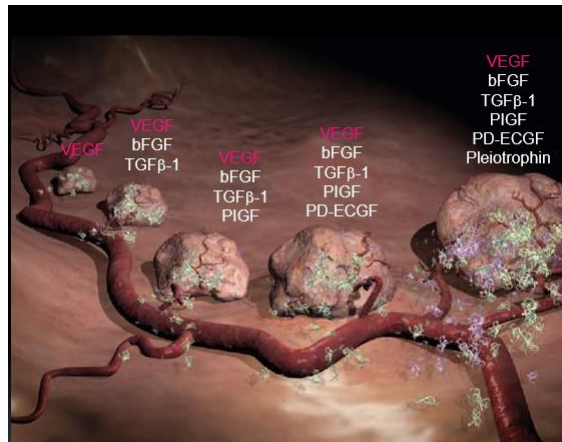


- Chất điều hòa chính tạo thành mạch máu
- Kích thích sự tăng trưởng của các tế bào nội mô mạch máu
- Cũng được gọi là chất VEGF-A
- Các phân tử liên quan: VEGF-B, C và D, yếu tố phát triển nhau thai (Placental growth factor – PLGF)
- Gồm 2 chuỗi glycoprotein tương tự nhau
- Trọng lượng phân tử: 45,000Da
- Gắn với thụ thể VEGF-2 và heparin
- Có 4 dạng phân tử
 - VEGF₁₂₁
 - VEGF₁₆₅*
 - VEGF₁₈₉
 - VEGF₂₀₆

Ferrara, et al. Endocr Rev 1997

17

VEGF - chất quan trọng chủ yếu trong suốt quá trình phát triển bướu



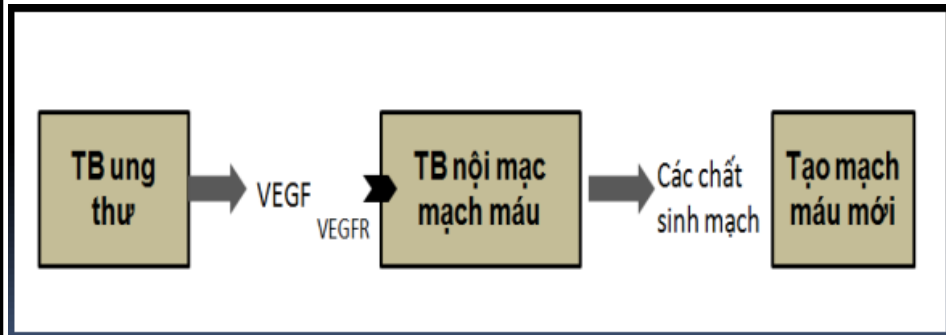
- VEGF hiện diện trong suốt đời sống của khối bướu^{1,2}
- VEGF vẫn tiếp tục hiện diện trong các bước tiếp theo của quá trình phát triển bướu^{3,4}

1. Folkman. In: Cancer: Principles and Practice of Oncology 2005; 2. Relf, et al. Cancer Res 1997; 3. Hanrahan, et al. J Pathol 2003; 4. Fontanini, et al. Clin Cancer Res 1997

18

Sinh mạch trong ung thư

Tế bào ung thư tiết ra chất VEGF, chất này sẽ tác động lên TBNM qua thụ thể VEGF làm tế bào này khởi phát hiện tượng sinh mạch.



19

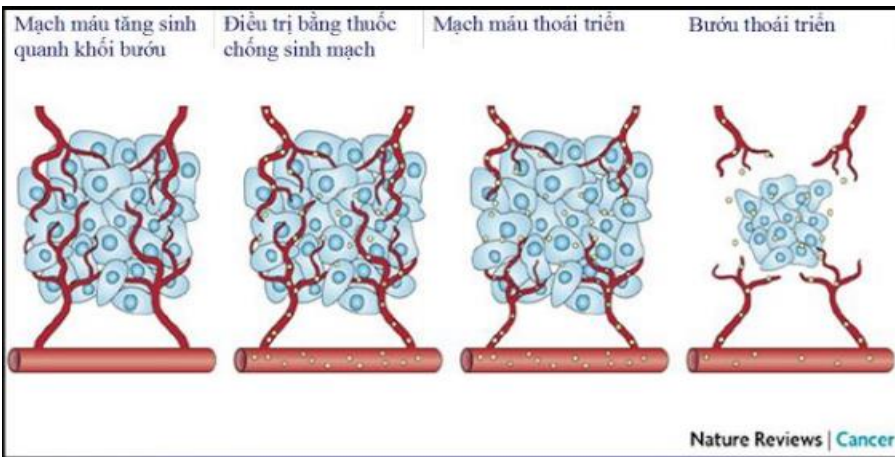
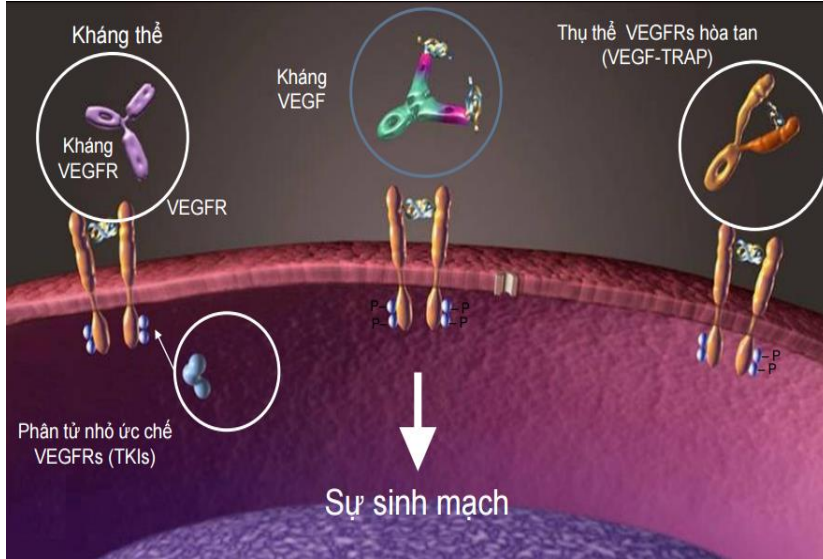
Thuốc chống sinh mạch

Các thuốc chống sinh mạch phải dựa trên cơ chế của sự sinh mạch do đó hai mục tiêu mà thuốc nhắm đến là **VEGF và thụ thể VEGF (VEGFR)**.

1. Các thuốc ức chế VEGF: **Bevacizumab (Avastin)**, Aflibercept (Zaltrap)
2. Các thuốc ức chế VEGFR: VEGFR1, **VEGFR2**, VEGFR3

20

Các đích nhắm trong chống sinh mạch: chất gắn kết VEGF hoặc thụ thể VEGF (VEGFR)



Hóa trị tác động trực tiếp lên tế bào K.

Thuốc chống sinh mạch không tác động trực tiếp lên tế bào K.

1997: bevacizumab_ “người hóa” A4.6.1

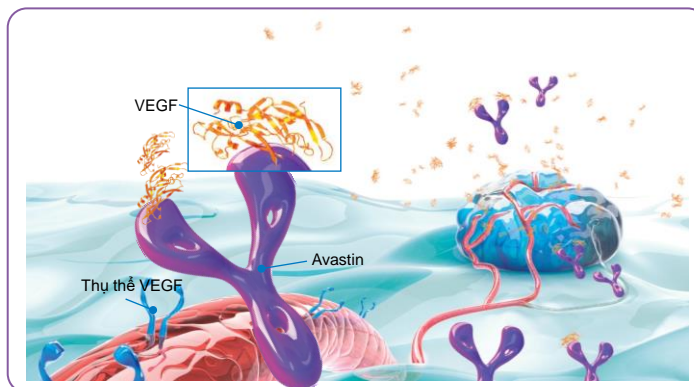
Kháng thể đơn dòng tái tổ hợp người kháng VEGF (Recombinant humanised monoclonal anti-VEGF antibody) được phát triển từ anti-VEGF MAb A4.6.1



**93% người, 7% từ chuột
với các dạng chính
VEGF người, Kd =8 x
10–10M
Chu kỳ bán hủy 17–21
ngày**

1. Presta, et al. Cancer Res 1997

Bevacizumab, kháng thể đơn dòng, nhắm trúng đích VEGF

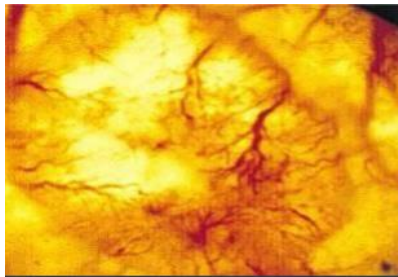


- Avastin ngăn ngừa VEGF gắn kết với các thụ thể^{1,2}
- Avastin có thời gian bán thải dài (khoảng 20 ngày) có thể góp phần vào tác dụng kiểm soát khối u liên tục³

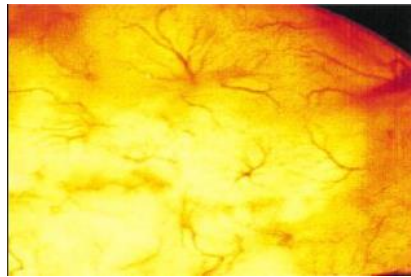
1. Tài liệu thông tin kê toa Avastin; 2. Presta, et al. Cancer Res 1997;
3. Avastin prescribing information

Bevacizumab (Avastin) gây thoái triển hệ vi mạch máu nuôi bướu

Sau một liều bevacizumab, thể tích và mật độ mạch máu nuôi bướu giảm rõ rệt trên quan sát lâm sàng và thực mạch máu giảm 80% trong vòng 24 giờ truyền



Control Mab*



Anti-VEGF MAb*

25

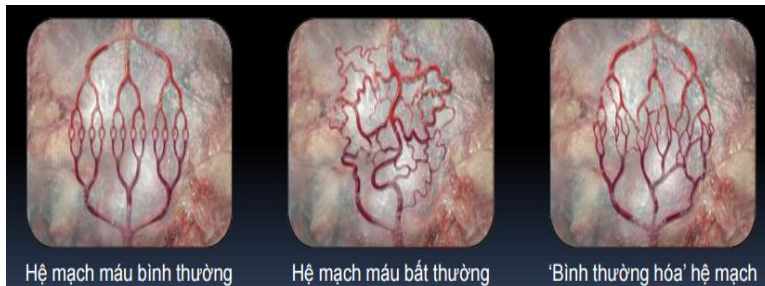
*mô hình carcinôm đại tràng ghép

Bevacizumab bình thường hóa mạch máu nuôi bướu

Quan sát thực nghiệm: bevacizumab có tác dụng ^{1,2}

- giảm các mạch máu non
- giảm tính thấm mạch
- giảm áp lực thủy tĩnh trong bướu

Các tác động này giúp tăng hiệu quả của hóa trị ³⁻⁵



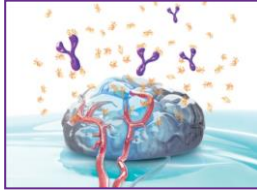
Hệ mạch máu bình thường

Hệ mạch máu bất thường

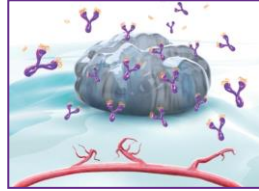
'Bình thường hóa' hệ mạch

1. Sturk, Dumont. In: Basic Science of Oncology 2005 - 2. Gerber, ²⁶ Ferrara. Cancer Res 2005 - 3. Jain. Nat Med 2001; 2. 4. Jain. Science 2005 - 5. Kerbel. Science 2006

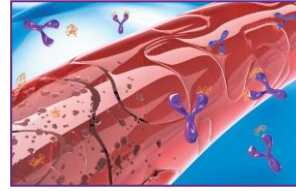
Bevacizumab tạo ra nhiều tác động góp phần làm tăng hiệu quả điều trị¹⁻²⁰



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. Yarragisawa, 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. Nipomiya, et al. *J Surg Res* 2009

27

Nội dung

1. Dịch tễ học và liệu pháp điều trị
2. VEGF và cơ chế tác dụng của Bevacizumab
3. Chỉ định
4. Nghiên cứu GOG 0240
5. Hướng dẫn điều trị quốc tế

28

Ung thư cổ tử cung tái phát hoặc di căn hoặc dai dẳng sau xạ

- **Bevacizumab** + Paclitaxel và Cisplatin
- **Bevacizumab** + Paclitaxel và Topotecan

29

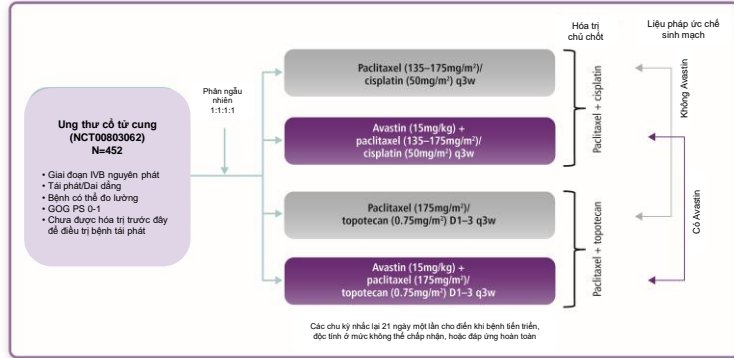
Nội dung

1. Dịch tễ học và liệu pháp điều trị
2. VEGF và cơ chế tác dụng của Bevacizumab
3. Chỉ định
4. **Nghiên cứu GOG 0240**
5. Hướng dẫn điều trị quốc tế

30

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

1. Tewari KS et al. NEJM 2014

GOG-0240: Tiêu chí chọn bệnh



- Bệnh nhân UTCTC nguyên phát giai đoạn IVB, đã được chẩn đoán mô học là ung thư biểu mô tế bào gai, ung thư biểu mô gai tuyến và ung thư biểu mô tuyến, và không thể điều trị được bằng phẫu thuật và/hoặc xạ trị.
- Bệnh phải đánh giá được, được định nghĩa là có tối thiểu 1 khối u có thể đo chính xác ít nhất 1 kích thước (dài nhất), dùng để đánh giá đáp ứng điều trị (theo tiêu chuẩn RECIST)
- Bệnh nhân phải có đầy đủ chức năng huyết học, chức năng thận, chức năng gan, các thông số đông máu, và có tỉ lệ protein – creatinin (tỉ lệ UPC) <1.0mg/dL
- Điểm tổng trạng theo GOG là 0 hoặc 1
- Hiện tại không có nhiễm khuẩn cần dùng kháng sinh
- Đã hồi phục sau bước điều trị trước đó: thời gian trước khi phân ngẫu nhiên tối thiểu 6 tuần kể từ khi thực hiện đại phẫu hoặc 6 tuần kể từ khi hóa xạ trị đồng thời và tối thiểu 3 tuần kể từ khi thực hiện xạ trị đơn thuần

1. Tewari K, et al. N Engl J Med 2014 (GOG-0240 study protocol available as supplementary material)

GOG-0240: Tiêu chí loại trừ¹



- Bệnh nhân có chỉ số tổng trạng GOG 2,3 hoặc 4
- Bệnh nhân có tình trạng thận ứ nước 2 bên và không thể can thiệp bằng thông tiểu hoặc dẫn lưu qua da.
- Những bệnh nhân đã hoá trị trước đó (ngoại trừ hoá xạ trị đồng thời) hoặc các thuốc kháng VEGF
 - Những bệnh nhân đã xạ trị đồng thời với palitaxel và/hoặc topotecan cũng bị loại trừ
- Có di căn não
- Có kèm thêm bệnh lý ác tính khác, ngoại trừ ung thư da
- Có tiền sử hoặc bằng chứng về bệnh lý thần kinh trung ương
- Có các bệnh lý tim mạch quan trọng trên lâm sàng

1. Tewari K, et al. N Engl J Med 2014
(GOG-0240 study protocol available as supplementary material)

33

GOG-0240: Tiêu chí loại trừ¹ (Tiếp theo)

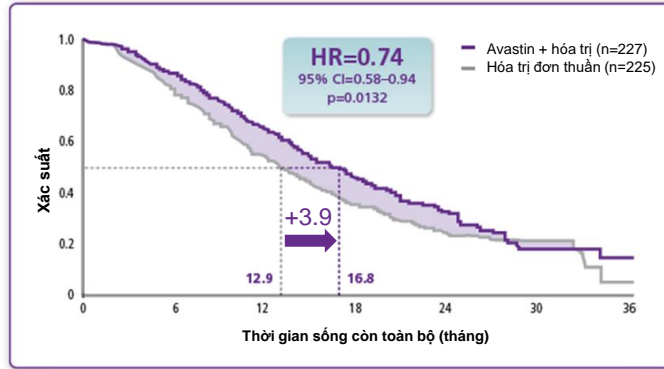


- Bệnh nhân có vết thương nghiêm trọng, vết loét hoặc gãy xương chưa lành (Nếu bệnh nhân có tiền sử rò ổ bụng, thủng đường tiêu hóa, hoặc áp xe trong ổ bụng, trước khi nghiên cứu bắt đầu khoảng từ 3 đến 6 tháng bệnh nhân phải được điều trị lành và/hoặc đã điều trị bệnh lý căn nguyên gây ra tổn thương rò/thủng này)
- Đang có tình trạng chảy máu hoặc có bệnh lý có thể gây nguy cơ chảy máu cao
- Đã thực hiện đại phẫu trong vòng 28 ngày trước khi sử dụng liều Bevacizumab đầu tiên hoặc có tiền lượng phải thực hiện đại phẫu trong suốt quá trình nghiên cứu
- Đang mang thai hoặc cho con bú
- Có triệu chứng lâm sàng hoặc dấu hiệu tắc ruột và cần phải nuôi ăn hoặc cung cấp dịch qua đường tĩnh mạch
- Có bệnh lý mạch máu ngoại vi có ý nghĩa lâm sàng
- Có bệnh lý thần kinh ngoại biên \geq độ 2

1. Tewari K, et al. N Engl J Med 2014
(GOG-0240 study protocol available as supplementary material)

34

GOG-0240: Bevacizumab kéo dài thời gian sống còn toàn bộ (OS) lên **3.9 tháng so với hóa trị đơn thuần¹**

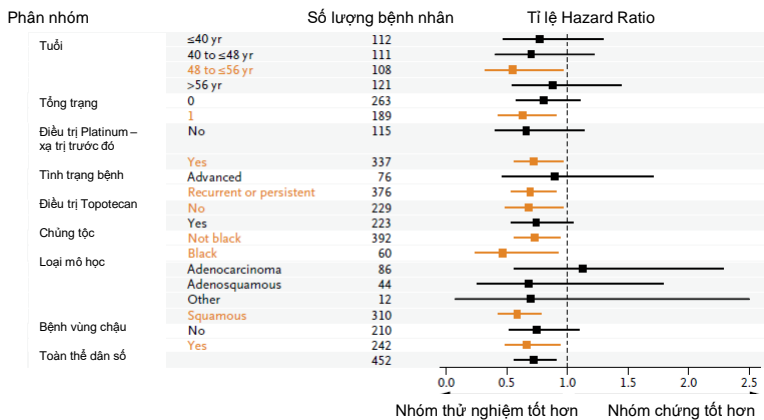


Bevacizumab (Avastin) + hóa trị giảm 26% nguy cơ tử vong (HR = 0.74) so với phác đồ hóa trị đơn thuần

1. Tài liệu thống tin kê toa Avastin

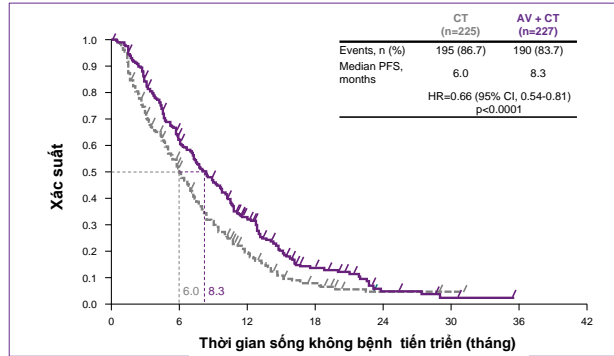
Bevacizumab kéo dài sống còn ở đa phân nhóm

Phát hiện từ phân tích dưới nhóm về sống còn toàn bộ nhìn chung tương đồng với toàn thể dân số¹



1. Towari KS et al. NEJM 2014

GOG-0240: Bevacizumab kéo dài thời gian sống bệnh không tiến triển lên 2.3 tháng so với phác đồ hóa trị đơn thuần¹

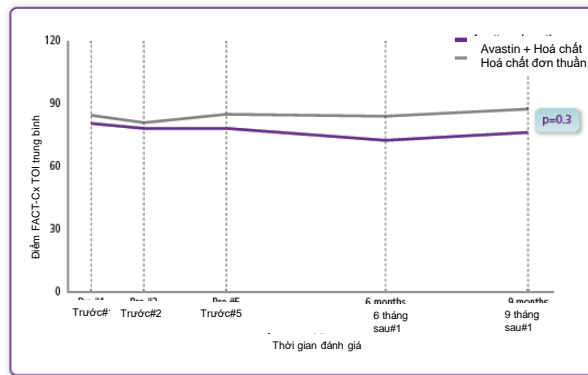


Bevacizumab (Avastin) + hóa trị giảm 34% nguy cơ bệnh tiến triển (HR = 0.66) so với phác đồ hóa trị đơn thuần

1. Tài liệu thống tin kê toa Avastin

Điều trị với Avastin không làm thay đổi chất lượng cuộc sống bệnh nhân¹

GOG 240: Functional assessment of cancer therapy-cervix cancer trial outcome index (FACT-Cx TOI)¹



Không có sự khác biệt về chất lượng cuộc sống nói chung với điều trị có Avastin so với hoá trị đơn thuần

1. Penson RT et al. Patient Reported Outcomes in a Practice Changing Randomized Trial of Bevacizumab in the Treatment of Advanced Cervical Cancer: A Gynecologic Oncology Group study. Presentation at ECCO, 2013.

GOG-240: dữ liệu về tính an toàn

Dữ liệu chính về tính an toàn

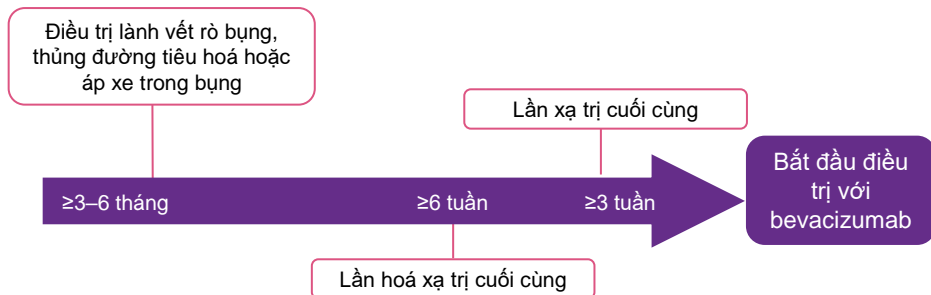
- Ở những bệnh nhân được điều trị ung thư cổ tử cung dai dẳng, tái phát hoặc di căn với Bevacizumab
 - việc xạ trị trước đó là một yếu tố nguy cơ gây thủng dạ dày-ruột¹⁻³
 - việc xạ trị trước đó là một yếu tố nguy cơ chính gây rò dạ dày-ruột-âm đạo¹⁻³
 - nguy cơ thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (VTE)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

39

Giảm thiểu nguy cơ thủng và rò đường tiêu hoá: thời gian khuyến cáo tối thiểu trước khi bắt đầu với bevacizumab trong nghiên cứu GOG-0240



1. Tewari K, et al. N Engl J Med 2014 (GOG-0240 study protocol available as supplementary material)

40

Kết quả nghiên cứu GOG 240 cho thấy

- Bevacizumab (Avastin) phối hợp hóa trị giúp cải thiện đáng kể OS và PFS trong UTCTC tái phát/dai đẳng, hoặc giai đoạn IVB¹.
 - Cải thiện OS gần 4 tháng và PFS lên 2.3 tháng.
 - Tăng đáng kể ORR.
- Bevacizumab (Avastin) là thuốc được nhắm đích đầu tiên để cải thiện OS trong bệnh ung thư phụ khoa.
- Tiêu chí chọn bệnh là một yếu tố khá quan trọng.
- Sự cải thiện OS khi điều trị với Bevacizumab (Avastin) không kèm theo sự suy giảm chất lượng cuộc sống liên quan đến sức khỏe.
- Rò đường tiêu hóa – sinh dục được xác định là một tác dụng phụ mới và đáng lưu ý của Bevacizumab trong ung thư cổ tử cung.

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


41

Nội dung

1. Dịch tễ học và liệu pháp điều trị
2. VEGF và cơ chế tác dụng của Bevacizumab
3. Chỉ định
4. Nghiên cứu GOG 0240
5. Hướng dẫn điều trị quốc tế

42

Printed by chle on 5/15/2017 5:22:16 AM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2017 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 1.2017

Cervical Cancer

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)

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

<p>First-line combination therapy††</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 	<p>Possible first-line single-agent therapy</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cisplatin (preferred as a single agent)³ • Carboplatin⁸ • Paclitaxel⁹ 	<p>Second-line therapy††† (Agents listed are category 2B unless otherwise noted)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Continued CERV-E
1 OF 2

Version 1.2017, 10/19/16 © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2016. All rights reserved. The NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

Printed by Christine Pidge on 2/28/2016 10:57:46 PM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2016 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 1.2016

Cervical Cancer

[NCCN Guidelines Index](#)
[Cervical Cancer TOC](#)
[Discussion](#)

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 for recurrent or metastatic cervical cancer.²²⁰ However, most patients with recurrent or metastatic disease have received concurrent cisplatin and may no longer be sensitive to single-agent cisplatin. Cisplatin-based combination chemotherapy 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.

Cisplatin has been considered the most effective for recurrent or metastatic cervical cancer.²²⁰ However, most patients with recurrent or metastatic disease have received concurrent cisplatin and may no longer be sensitive to single-agent cisplatin. Cisplatin-based combination chemotherapy 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.

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/irinotecan) in 452 patients with recurrent or persistent cervical cancer.²²⁶

Một nghiên cứu pha III tiến hành ngẫu nhiên (GOG 240) bổ sung bevacizumab vào các phác đồ hóa trị (cisplatin/paclitaxel/bevacizumab hoặc topotecan/paclitaxel/bevacizumab) trong 452 bệnh nhân điều trị bước 1 cho ung thư cổ tử cung di căn tiến xa, dai dẳng hoặc tái phát. Phân tích dữ liệu từ hai phác đồ hóa trị cho thấy cái thiện đáng kể về thời gian sống thêm toàn bộ ở các bệnh nhân dùng bevacizumab (17,0 tháng so với 13,3)

suggests 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

MS-15

Version 1.2016, 11/25/15 © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2015. All rights reserved. The NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

CS/ES/BS/NC/NCCN/Colombo 146 PM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2016 National Comprehensive Cancer Network, Inc. All Rights Reserved.

NCCN National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines Version 1.2016
Cervical Cancer

[NCCN Guidelines Index](#)
[Cervical Cancer TOC](#)
[Discussion](#)

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 ($P = .27$).²²⁸ 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 clinicians use carboplatin/paclitaxel because of ease of administration and lower toxicity.

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 12 months. Both carboplatin and paclitaxel have each been reported to be effective 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 S-FU,²⁴⁰

tháng; $P = .004$). Trong khi topotecan/paclitaxel (mức độ tin cậy 2A) không cho thấy vượt trội hơn phác đồ cisplatin/paclitaxel, phác đồ đó có thể được xem như lựa chọn thay thế cho các bệnh nhân không dùng được cisplatin.²²⁴ Trong khi bevacizumab có thể làm tăng độc tính (VD tăng HA, biến cố huyết khối tắc mạch, và rò tiêu hóa), thuốc không làm giảm đáng kể chất lượng cuộc sống người bệnh ($P = .27$).²²⁸ Dựa vào các dữ liệu này, FDA đã phê duyệt bevacizumab là một phần trong phác đồ điều trị kết hợp với paclitaxel và với cisplatin hoặc topotecan cho các trường hợp ung thư cổ tử cung dai dẳng, tái phát, hoặc di căn tiến xa.²²⁷ Hội đồng đã chấp thuận các phác đồ có bevacizumab là lựa chọn bước 1 trong điều trị ung thư cổ tử cung dai dẳng, tái phát hoặc di căn tiến xa.

Carboplatin/paclitaxel is a category 2A recommendation for other indications (ie, for patients who have not received prior platinum-based therapy).

Version 1.2016, 11/25/15 © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2015. All rights reserved. The NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN. MS-16

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

Giai đoạn	NCCN v1.2016 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 hoặc RT ± hóa trị hoặc RT ± cisplatin	Phẫu thuật	Bệnh nhân lần đầu điều trị với Platin cisplatin/paclitaxel
IA2	Phẫu thuật hoặc RT		Phẫu thuật	
IB1, IIA1	Phẫu thuật hoặc RT ± cisplatin	Cisplatin, carboplatin hoặc paclitaxel đơn trị	Phẫu thuật ± hỗ trợ hoặc RT+ cisplatin	
IB2-IVA	RT + cisplatin	Phẫu thuật hoặc RT ± hóa trị hoặc Hóa trị ± Avastin hoặc Chăm sóc hỗ trợ tốt nhất	RT + cisplatin	Hóa-xạ trị giảm nhẹ với cisplatin
IVb	Hóa trị ± Avastin		(Cisplatin hoặc carboplatin) + paclitaxel hoặc cisplatin + topotecan	

ESMO, Hội ung thư châu Âu; NCCN, Mạng lưới Ung thư Toàn quốc; RT, xạ trị
1. Điều chỉnh theo hướng dẫn của NCCN 2016; 2. Điều chỉnh theo Colombo N et al. Ann Oncol 2012.

46

Kết luận

- VEGF là chất kích thích sinh mạch liên tục trong suốt quá trình hình thành và phát triển ung thư.
- Duy trì ức chế VEGF có thể có vai trò sau khi bệnh tiến triển, phương cách này đang được nghiên cứu trên nhiều loại ung thư khác nhau
- Bevacizumab (Avastin) là một điều trị tiêu chuẩn cho nhiều ung thư
- Bevacizumab kết hợp với hóa trị cải thiện kết quả khi điều trị ung thư cổ tử cung dai dẳng, tái phát và di căn

47

*Cảm ơn sự theo dõi
của quý vị*

