THE LANCET Oncology

ANÁLISE DESCRITIVA DO ARTIGO

Bevacizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone as second-line treatment for patients with HER2-negative locally recurrent or metastatic breast cancer after first-line treatment with bevacizumab plus chemotherapy (TANIA): an open-label, randomised phase 3 trial

Prof Gunter von Minckwitz MD a , Fabio Puglisi MD b, Javier Cortes MD c, Prof Eduard Vrdoljak MD d, Norbert Marschner MDe, Prof Christoph Zielinski MD f g, Cristian Villanueva MD h, Gilles Romieu MD i, Prof István Lang MD j, Eva Ciruelos MD k, Michele De Laurentiis MD l, Prof Corinne Veyret MD m, Sabine de Ducla DEA n, Ulrich Freudensprung MSc n, Stefanie Srock MD n, Joseph Gligorov MD o

TAMISE DA SILVA BAPTISTA – R3 ONCOLOGIA CLÍNICA

Em estudos fases III conhece-se o benefício do bevacizumab na sobrevida livre progressão no câncer de mama HER 2 negativo localmente recorrente ou metastático, quando combinado a 1ª ou 2ª linha de quimioterapia (QT), porém, sem benefício de sobrevida global. Desconhecia - se até então se poderia haver algum benefício no uso de bevacizumabe após progressão de doença em regimes de quimioterapias contendo a droga alvo previamente.

O estudo TANIA vem para avaliar a continuação ou reintrodução do bevacizumab associado a regimes de QTs em pacientes com doença localmente recorrente / metastática após progressão na 1ª linha.

Baseia –se no câncer de cólon onde pacientes com progressão de doença após 1ª linha contendo bevacizumabe mostram melhora de sobrevida global e sobrevida livre de progressão em regimes contendo a mesma droga. Associado ao estudo ML18147 onde pacientes com neoplasia de cólon quando progressão de doença mostravam benefício significativo na associação QT mais bevacizumabe do que QT apenas.

Pacientes com doença com recorrência local / metastática HER 2 negativo as quais progrediram após 12 semanas ou mais da 1ª linha de QT + bevacizumabe foram randomizados 1:1 para um 2ª linha de QT associado ou não ao bevacizumabe (15 mg/ kg a cada 3 semanas ou 10 mg/kg a cada 2 semanas, dependendo da QT oferecida).

Estratificou –se conforme: status do receptor hormonal, sobrevida livre de progressão na 1ª linha (< ou > de 6 meses), tipo de QT (taxano x não taxano x vinorelbine) e nível do LDH.

Terapia de 2ª linha era mantida até progressão de doença, toxicidade inaceitável ou desistência. Na progressão pacientes em regimes de apenas QT mantinham –se com nova droga quimioterápica sem uso do bevacizumabe – crossover não permitido.

O endpoint primário foi sobrevida livre de progressão, no caso da randomização até progressão ou óbito quando na 2ª linha, e como secundários: sobrevida livre de progressão conforme subgrupos, taxa de resposta objetiva na 2ª linha, sobrevida global , segurança, qualidade de vida, biomarcadores.

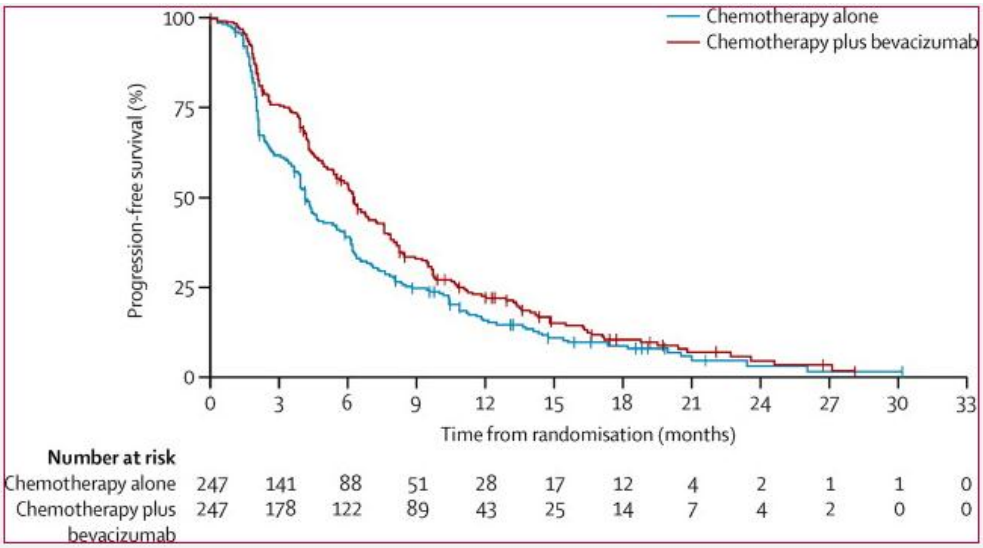
O estudo foi realizado de jan / 2011 a abril / 2013 com 494 pacientes, 247 para cada braço (QT + bevacizumabe x QT), com características semelhantes entre os grupos. A maioria

dos pacientes haviam recebido como 1ª linha QT baseada em taxano, principalmente Paclitaxel e a principal QT de 2ª linha escolhida foi capecitabina, em ambos os grupos. Do grupo combinado houve sobrevida livre de progressão em 204/247 pacientes, representando 83%, e no tratamento isolado com QT 203/247, compatível com 82%.

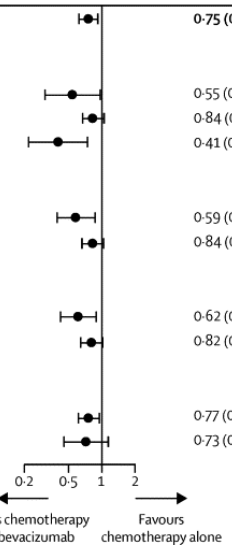
Second-line chemotherapy delivered (safety population, n=483)

	Chemotherapy alone (n=238)	Chemotherapy plus bevacizumab (n=245)
Taxane*	25 (11%)	24 (10%)
Paclitaxel	11 (5%)	16 (7%)
Nab-paclitaxel	8 (3%)	4 (2%)
Docetaxel	6 (3%)	4 (2%)
Anthracycline	34 (14%)	36 (15%)
Non-pegylated liposomal doxorubicin	20 (8%)	17 (7%)
Pegylated liposomal doxorubicin	8 (3%)	7 (3%)
Doxorubicin	2 (1%)	7 (3%)
Epirubicin	4 (2%)	5 (2%)
Other	179 (75%)	184 (75%)
Capecitabine	142 (60%)	148 (60%)
Vinorelbine*	26 (11%)	29 (12%)
Gemcitabine	10 (4%)	5 (2%)
Cyclophosphamide	1 (<1%)	2 (1%)

Conforme as tabelas e gráfico abaixo concluiu –se que o objetivo primário do estudo foi alcançado visto melhora estatisticamente comprovada no grupo de tratamento combinado, com média de sobrevida livre de progressão de 4,2 meses no grupo de QT x 6,3 meses na associação com bevacizumab.



	Number of events/patients (%)		Median PFS (95% CI), months		Unstratified HR (95% CI)	$p_{interaction}$
	Chemotherapy	Chemotherapy plus bevacizumab	Chemotherapy	Chemotherapy plus bevacizumab		
All	**203/247 (82%)**	**204/247 (83%)**	**4·2 (3·9–4·7)**	**6·3 (5·4–7·2)**	**0·75 (0·61–0·93)***	
Chemotherapy						
Taxane	25/32 (78%)	26/32 (81%)	3·2 (1·7–5·3)	6·9 (4·9–9·8)	0·55 (0·31–0·98)	
Non-taxane†	156/191 (82%)	151/188 (80%)	4·4 (3·9–5·8)	6·0 (4·9–6·8)	0·84 (0·68–1·06)	0·085
Vinorelbine	22/24 (92%)	27/27 (100%)	2·4 (1·8–4·3)	6·5 (4·2–11·1)	0·41 (0·22–0·75)	
Hormone receptor status						
Triple-negative	56/60 (93%)	45/56 (80%)	2·1 (2·0–3·9)	4·9 (3·4–6·1)	0·59 (0·40–0·88)	0·081
ER and/or PgR positive	147/187 (79%)	159/191 (83%)	4·7 (4·2–6·2)	6·7 (6·0–7·8)	0·84 (0·67–1·05)	
First-line PFS						
<6 months	61/69 (88%)	54/68 (79%)	3·9 (2·3–4·3)	5·1 (4·1–6·9)	0·62 (0·43–0·90)	0·28
≥6 months	142/178 (80%)	150/179 (84%)	4·6 (3·9–6·1)	6·4 (5·8–7·6)	0·82 (0·65–1·03)	
LDH						
≤1·5×ULN	167/207 (81%)	168/210 (80%)	4·4 (3·9–6·0)	6·3 (5·5–7·6)	0·77 (0·62–0·96)	0·80
>1·5×ULN	36/40 (90%)	36/37 (97%)	2·1 (1·7–3·9)	5·8 (2·5–7·3)	0·73 (0·46–1·16)	



Por outro lado, na análise de subgrupos se vê uma tendência de melhores resultados com a associação mas sem nível de significância estatística.

Quanto aos efeitos adversos, evidenciou –se números relevantes de toxicidade grau 3 quando usada a associação, sendo os principais: hipertensão e proteinúria.

Em um contexto semelhante existe o estudo RIBBON – 2 que avalia o uso de bevacizumabe na 2ª linha em pacientes virgens de bevacizumabe, no câncer de mama localmente recorrente e metastático, com benefício significativo para este mesmo grupo.

Enquanto estudos do último mês da revista Lancet tentam comprovar o benefício do uso de bevacizumabe em outros cenários, este aqui descrito baseou –se no bevacizumabe na 2ª linha, porém temos também o IMELDA, fase III, que avalia manutenção com bevacizumabe apenas, versus bevacizumabe + capecitabina, em pacientes com uso prévio de docetaxel e bevacizumabe, mostrando benefício significativo para combinação na sobrevida livre de progressão – endpoint primário.

Por fim o estudo TANIA coloca como tendo melhores resultados a associação do bevacizumabe nesse contexto, embora devemos pesar que esta melhora foi de acréscimo de apenas 2,1 meses de sobrevida livre de progressão neste grupo em comparação com outro braço. Até que ponto 2,1 meses associados aos custos e toxicidades inerentes ao seu uso, é válido?

Outro ponto a ser levantado neste trabalho é a consideração que devemos fazer em relação ao benefício de sobrevida livre de progressão ou sobrevida global. Qual análise têm maior impacto/ benefício e em qual contexto?

O estudo ainda aguarda resultados quanto a sobrevida global, embora foi desenhado para sobrevida livre de progressão e nesse sentido nem sempre os resultado expostos podem ser avaliados com a mesma crítica para algo que não foi o desenho do estudo – sobrevida global. Na progressão de doença seja ela local ou metastática seria melhor objetivarmos sobrevida livre de progressão ou sobrevida global?