

HER2-negatives metastasiertes Mammakarzinom

Bevacizumab: signifikant verbessertes PFS und Ansprechen in der first-line Therapie (1)

Die Angiogenese ist ein Schlüsselprozess der Kanzerogenese und Metastasierung (2). Einer der am besten erforschten angiogenen Faktoren ist der Wachstumsfaktor VEGF (vascular endothelial growth factor), der unter anderem eine entscheidende Rolle bei der Progression von Mammakarzinomen einnimmt (2). VEGF fördert durch die Interaktion mit VEGF-Rezeptoren (VEGFR) die Bildung von Blutgefässen, welche für das Tumorstadium essentiell sind (2). Diese VEGF/VEGFR-Interaktion kann auf unterschiedliche Weise unterbunden werden (2): Entweder durch die Bindung eines monoklonalen Antikörpers (mAb) an den VEGF-Liganden oder über eine Blockade des VEGFR beispielsweise durch Tyrosinkinase-Inhibitoren (3). Mit Bevacizumab, einem humanisierten mAb (IgG), welcher gegen alle VEGF-Isoformen aktiv ist (3), wurde der erste Angiogenesehemmer für die Behandlung von Mammakarzinomen in Kombination mit Paclitaxel in der Schweiz zugelassen.

Die grosse randomisierte Phase-III-Studie (E2100) von Miller et. al. lieferte die für die Zulassung in der Schweiz relevanten Daten [1]. In der Studie wurden die Wirksamkeit und Sicherheit der Kombination Paclitaxel/Bevacizumab in der Erstlinientherapie bei Patientinnen mit HER2-negativem, metastasiertem Mammakarzinom evaluiert. 722 Patientinnen ohne vorherige zytotoxische Chemotherapie wurden randomisiert und erhielten in Zyklen von vier Wochen an den Tagen 1, 8 und 15 jeweils 90 mg/m² Paclitaxel. Patientinnen der interventionellen Gruppe erhielten an den Tagen 1 und 15 zusätzlich 10 mg/kg Bevacizumab. Die Kombination führte zu einem signifikant verlängerten progressionsfreien Überleben im Vergleich zur Monotherapie (11.3 vs. 5.8 Monate; HR 0.48; p<0.0001). Auch die Gesamtansprechrate der Patientinnen mit messbarer Erkrankung, welche Paclitaxel/Bevacizumab erhielten, war mit 49.2% signifikant höher (Monotherapie 25.2%; p<0.001). In beiden Gruppen

zeigte sich ein ähnliches Gesamtüberleben (26.7 vs. 25.2 Monate; HR 0.88; p = 0.16). Unerwünschte Wirkungen, wie Grad 3/4 Hypertonie (14.8%), Proteinurie (3.6%), Kopfschmerzen (2.2%), kardiovaskuläre Ischämie (1.9%) und Infektionen (9.3%), traten unter der Kombinationstherapie vermehrt auf (1).

Auf internationaler Ebene sorgte die Zulassung von Bevacizumab für Aufruhr: Während die FDA im Jahr 2011 die vorläufige Zulassung von Bevacizumab bei Brustkrebs zurückzog, erweiterte die EMA fast zeitgleich die Zulassung dieses Antikörpers auf die Kombinationstherapie mit Paclitaxel und Capecitabin.

Miles et. al. evaluierten mehrere Phase-III-Studien mit Bevacizumab beim metastasierten Mammakarzinom. Die Nutzen-Risiko-Analyse fiel dabei zugunsten der Kombination von Bevacizumab mit Paclitaxel aus (4).

In der Schweiz ist Bevacizumab beim HER2-negativen metastasierten Mammakarzinom in Kombination mit Paclitaxel zugelassen. Es hat seinen Platz besonders in der

Therapie aggressiv verlaufender Tumore, wie z.B. beim triple-negativen Mammakarzinom gefunden. Das progressionsfreie Überleben bei triple-negativen Patientinnen unter Bevacizumab war mit 10.6 Monaten im Vergleich zu 5.3 Monaten (HR=0.49, CI 95% 0.34–0.70) bei Patientinnen unter Chemotherapie alleine signifikant länger, was einen klinisch bedeutsamen Benefit darstellt (1,4). Patientinnen mit Risikofaktoren für einen aggressiven Krankheitsverlauf, wie beispielsweise Patientinnen mit einer hohen Tumorlast (>3 befallene Organe), einem kurzen krankheitsfreien Intervall (<24 Monaten) oder mit symptomatischen, viszeralen Metastasen, unterliegen einem hohen Behandlungsdruck und profitierten gemäss der Subgruppenanalyse der Zulassungsstudie E2100 ebenfalls von einer Zugabe von Bevacizumab zur Chemotherapie (1). Diese Studienresultate verdeutlichen mit signifikant verbesserten Ergebnissen beim progressionsfreien Überleben und bei den Ansprechraten die Wirksamkeit der Kombination von Bevacizumab mit Paclitaxel in der first-line Therapie des HER2-negativen, metastasierten Mammakarzinoms.

Literatur:

1. Miller K, et al. (2007) Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 357(26):2666-2676
2. Fakhrajani E & Toi M (2014) Antiangiogenesis therapy for breast cancer: an update and perspectives from clinical trials. (Translated from eng) *Jpn J Clin Oncol* 44(3):197-207
3. Kim A, et al. (2012) Therapeutic strategies in epithelial ovarian cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 31:14
4. Miles DW, et al. (2013) First-line bevacizumab in combination with chemotherapy for HER2-negative metastatic breast cancer: pooled and subgroup analyses of data from 2447 patients. *Ann Oncol* 24(11):2773-2780

Avastin® (Bevacizumab, ein rekombinanter humanisierter monoklonaler Antikörper). **Indikationen:** *Kolon- oder Rektumkarzinom (CRC):* In Kombination mit intravenösem 5-Fluorouracil/Folinsäure, intravenösem 5-Fluorouracil/Folinsäure/Irinotecan oder Capecitabine/Oxaliplatin (XELOX) zur Erstlinientherapie oder als Zweitlinientherapie in Kombination mit einem Irinotecan- oder Oxaliplatin-haltigen Chemotherapieschema bei Patienten mit vorheriger Oxaliplatin- oder Irinotecan-basierter Chemotherapie mit oder ohne Avastin. *Nicht kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC):* In Kombination mit einer Cisplatin- und Gemcitabin haltigen Chemotherapie zur Erstlinientherapie bei nicht-resezierbarem fortgeschrittenem, metastasiertem oder rezidivierendem, nicht-plattenepithelartigem NSCLC. *Mammakarzinom (BC):* In Kombination mit Paclitaxel zur Erstlinientherapie von Patientinnen mit HER2-negativem metastasiertem Mammakarzinom. *Nierenzellkarzinom (RCC):* In Kombination mit Interferon alpha-2a zur Erstlinientherapie von Patienten mit fortgeschrittenem und/oder metastasiertem Nierenzellkarzinom. *Glioblastom (GBM):* Als Monotherapie zur Behandlung von Patienten mit rezidivierendem Glioblastom (WHO Grad IV) nach Vortherapie mit Temozolomid. *Ovarialkarzinom (OC):* In Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel für die Therapie nicht vorbehandelter Patientinnen mit Ovarialkarzinom (FIGO Stadium III und IV), bei welchen der Tumor nicht vollständig reseziert werden konnte und welche von einer im Anschluss an die Chemotherapie durchzuführenden weiteren Operation (Second look mit interval debulking) nicht potenziell profitieren. In Kombination mit Carboplatin und Gemcitabin zur Behandlung von Patientinnen mit rezidivierendem, platin-sensitivem epithelalem Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primärem Peritonealkarzinom (mit einem platinfreien Intervall von mindestens 6 Monaten). **Dosierung:** CRC: In der Erstlinientherapie 5 mg/kg zweiwöchentlich oder 7,5 mg/kg dreiwöchentlich, in der Zweitlinientherapie 5 mg/kg oder 10 mg/kg zweiwöchentlich oder 7,5 mg/kg oder 15 mg/kg dreiwöchentlich, als Infusion bis zur Tumorstadiumprogression. NSCLC: 7,5 mg/kg dreiwöchentlich als Infusion in Kombination mit einer Cisplatin- und Gemcitabin-haltigen Chemotherapie für eine Dauer von bis zu 6 Behandlungszyklen. Anschliessend wird Avastin als Monotherapie bis zur Tumorstadiumprogression fortgeführt. BC: 10 mg/kg Körpergewicht, zweiwöchentlich oder 15 mg/kg Körpergewicht dreiwöchentlich als i.v.-Infusion bis zur Tumorstadiumprogression. RCC und GBM: 10 mg/kg zweiwöchentlich als Infusion bis zur Tumorstadiumprogression. OC: Nicht vorbehandelte Patientinnen: 7,5 mg/kg dreiwöchentlich als i.v. Infusion in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel über eine Dauer von bis zu 6 Behandlungszyklen. Anschliessend wird Avastin über eine Dauer von 15 Monaten oder bis zur Progression der Krankheit, falls diese eher eintritt, fortgeführt. Rezidivierende, platin-sensitive Patientinnen: 15 mg/kg dreiwöchentlich als i.v. Infusion in Kombination mit Carboplatin und Gemcitabin über eine Dauer von 6-10 Behandlungszyklen. Anschliessend wird Avastin bis zur Progression der Krankheit verabreicht. **Kontraindikationen:** Überempfindlichkeit gegenüber Bevacizumab, Hamster-(CHO)-Zellprodukte oder andere rekombinante humane oder humanisierte Antikörper. Schwangerschaft. **Vorsichtsmassnahmen:** Eine vorbestehende Hypertonie sollte vor Beginn adäquat eingestellt sein. Bei Proteinurie Grad 4 oder Lungenembolie Grad 4 sollte Avastin abgesetzt werden. Avastin kann die Wundheilung beeinträchtigen. Die Inzidenzen von arteriellen und venösen Thrombosen sowie das Risiko für Blutungen sind mit Avastin erhöht. Bei Grad 4 venösen Thrombosen sollte Avastin abgesetzt, bei ≤ Grad 3 die Patienten engmaschig überwacht werden. Bei Blutungen Grad 3/4 sollte Avastin endgültig abgesetzt werden. Patientinnen mit kürzlich aufgetretener pulmonaler Hämorrhagie/Hämoptoe sollten nicht mit Avastin behandelt werden. Vorsicht bei Patientinnen mit Risikofaktoren für eine chronische Herzinsuffizienz. Schwere Neutropenien treten unter Avastin in Kombination mit myelotoxischen Chemotherapieregimen häufiger auf. Mögliches erhöhtes Risiko für gastrointestinale Perforationen und Fistelbildung. Bei Auftreten schwerer Infusions-/Hypersensitivitätsreaktionen Infusion abbrechen. Für die intravitale Applikation ist Avastin nicht zugelassen. Um die Rückverfolgbarkeit von biologischen Arzneimitteln zu verbessern, ist der Handelsname Avastin in der Patientenkarte klar zu vermerken. Die Substitution durch ein anderes biologisches Arzneimittel erfordert die Einwilligung des verschreibenden Arztes. **Unerwünschte Wirkungen:** Hypertonie, Müdigkeit oder Asthenie, Diarrhöe, Übelkeit, Abdominalschmerzen, Laborwertveränderungen (u.a. Neutropenie, Leukopenie, Proteinurie), Wundheilungsstörungen, arterielle Thrombembolie (insbesondere bei Patientinnen >65 Jahren), venöse Thrombembolien (inkl. Lungenembolien), chronische Herzinsuffizienz, gastrointestinale Perforationen (inkl. Perforation der Gallenblase), Fisteln, Blutungen (inkl. pulmonale (Hämoptoe) und zerebrale Hämorrhagien, hypertensive Enzephalopathie, reversibles posteriores Leukenzephalopathie-Syndrom (RPLS), pulmonale Hypertonie, Nasenseptumperforation, Dysphonie, Hypersensitivitäts-/Infusionsreaktionen, gastrointestinale Ulzeration, Kiefernekrose, Ovarialsuffizienz, nekrotisierende Faszitis. **Interaktionen:** Keine klinisch relevanten Interaktionen auf die Pharmakokinetik von Bevacizumab durch gleichzeitig verabreichte Chemotherapie (IFL, 5-FU/LV, Carboplatin-Paclitaxel, Capecitabine, Doxorubicin, Cisplatin/Gemcitabine). Bevacizumab hat keinen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Cisplatin, Capecitabine, Irinotecan und dessen aktiven Metaboliten SN38 oder Interferon alfa-2a. Von der Kombination mit Sunitinib wird abgeraten. Packungen: 100mg Bevacizumab in Durchstechflasche zu 4ml (25mg/ml), 400mg Bevacizumab in Durchstechflasche zu 16ml (25mg/ml). **Liste A. Kassenzulässig (L).** Ausführliche Angaben, insbesondere zu Vorsichtsmassnahmen und unerwünschten Wirkungen, entnehmen Sie bitte der publizierten Fachinformation unter www.swissmedinfo.ch Stand September 2013.

Fall von Dr. med. Urs Breitenstein, Brustzentrum Zürich

Junge Patientin mit metastasiertem triple-negativem Mammakarzinom



Steckbrief Patientin	
Alter	32 Jahre, JG 1982
Diagnose	Metastasiertes triple-negatives Mammakarzinom
Behandlung	Bevacizumab/Placlitaxel/Doxorubicin
Ansprechen	Klinisch komplette Remission

Hintergrund: Die Patientin bemerkte nach Abschluss der Stillzeit ihres zweiten Kindes einen Knoten in der Brust und wurde im Oktober 2013 mit Verdacht auf Brustkrebs ins Brustzentrum Zürich überwiesen. Es wurde ein triple-negatives Mammakarzinom mit supraklavikulären Lymphknotenmetastasen, Lebermetastasen und wenigen Knochenmetastasen diagnostiziert (s. Abb. 1–3). Der Primärtumor zeigte eine Grösse von

1.3 cm, in der Achsel wurde die Tumorgrosse mit 2 cm bestimmt.

Therapie: Die Patientin wird mit einer Chemotherapiekombination aus Bevacizumab/Placlitaxel/Doxorubicin behandelt. Es treten keine nennenswerten Nebenwirkungen auf.

Verlauf: Die Patientin spricht klinisch gut an. Nach 3 Monaten sind die Lymphknotenmetastasen nicht mehr tastbar. Im PET sind weder Primärtumor noch die supraklavikulären Lymphknotenmetastasen nachweisbar. Knochen- und Lebermetastasen sind radiologisch noch nachweisbar, aber nicht mehr metabolisch aktiv. Die Behandlung wird fortgeführt. Nach 6 Monaten Behandlungszeit sind im PET/CT weder der Primärtumor noch die Metastasen nachweisbar.

Gegenwärtige Situation: Die Behandlung wurde aufgrund der kompletten Remission gestoppt. Die Patientin ist in einem guten Allgemeinzustand.

Kommentar: Eine komplette Remission ist zwar möglich, aber nicht zwangsläufig zu erwarten. Unsere Entscheidung für das Regime Bevacizumab/Placlitaxel/Doxorubicin lag darin begründet, dass unter Bevacizumab ein rasches und gutes Ansprechen zu erwarten ist, was für die Lebenssituation der Mutter von zwei Kleinkindern essentiell war. Zudem ist die „Time to Progression“ in der Erst-Linien-Behandlung mit Bevacizumab + Chemotherapie besser, als mit Chemotherapie alleine.

Prognose: Eine Krankheitsprogression in den nächsten 12 Monaten ist wahrscheinlich.

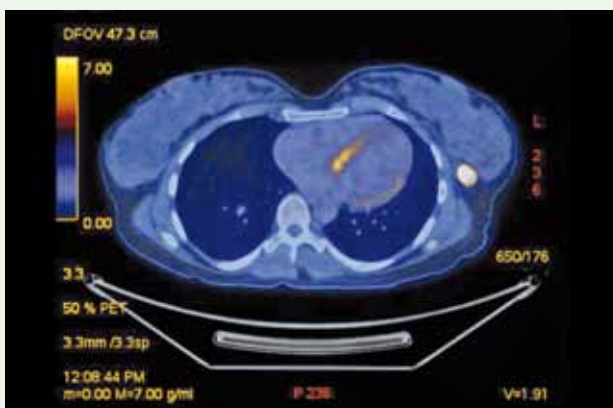


Abb. 1: Mammakarzinom



Abb. 3: Knochenmetastase

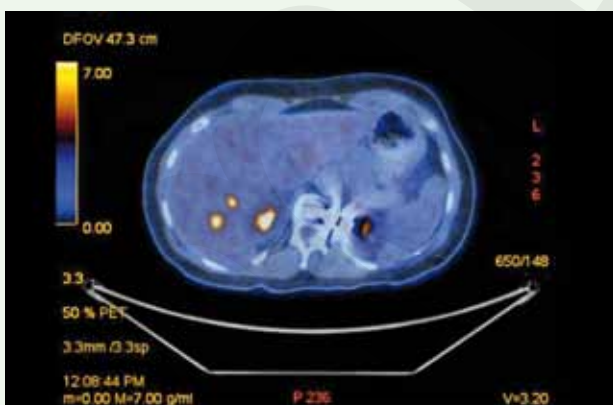


Abb. 2: Lebermetastasen

Die Verantwortung für den Fall liegt beim Experten. Bevacizumab ist in der Schweiz in Kombination mit Paclitaxel zur Erstlinientherapie von Patienten mit HER2-negativem, metastasiertem Mammakarzinom zugelassen. Weitere Informationen zu Bevacizumab unter www.swissmedinfo.ch.

IMPRESSUM

Berichterstattung: Sonia Fröhlich de Moura

Redaktion: Thomas Becker

Unterstützt von Roche Pharma (Schweiz) AG, Reinach

© Aertzerverlag **medinfo** AG, Erlenbach