

HER2-negatives metastasiertes Mammakarzinom

Bevacizumab bei Hormonrezeptor-positivem Status

Die Prognose für Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom (mBC) ist heterogen und hängt unter anderem vom HER2- und vom Hormonrezeptorstatus ab (1). Insgesamt scheint sich aber die Prognose in den letzten Jahren dank neuer Wirkstoffe verbessert zu haben. Zeichner et al. schlussfolgern in ihrer neuen Studie, dass sich das mediane Überleben nach dem ersten Rezidiv (MSFSR, median survival after first relapse) in den letzten rund 20 Jahren von 26 Monaten auf 33 Monate verlängert hatte. Für die Subgruppe mit Östrogenrezeptor-positivem mBC liegt das MSFSR mit 39 Monaten deutlich über dem Gesamtwert (1).

Der Fortschritt bei der Behandlung von mBC ist unter anderem auf die verbreitete Anwendung von verschiedenen neueren Wirkstoffen zurückzuführen (1). Zu diesen zählt auch Bevacizumab, ein humanisierter monoklonaler Antikörper (mAB), der die Angiogenese hemmt. Die Angiogenese ist ein Schlüsselprozess bei der Progression von Mammakarzinomen und der Wachstumsfaktor VEGF (vascular endothelial growth factor) spielt dabei eine entscheidende Rolle (2). Der Antikörper Bevacizumab bindet an den VEGF-Liganden und unterbindet dadurch die Bildung von Blutgefässen (2, 3). In der Schweiz ist Bevacizumab beim HER2-negativen metastasierten Mammakarzinom in Kombination mit Paclitaxel zugelassen.

Die relevanten Daten für die Schweizer Zulassung lieferte die grosse randomisierte Phase-III-Studie E2100 bei HER2-negativem mBC (4). Die Kombination Paclitaxel/Bevacizumab führte im Vergleich zur Paclitaxel-Monotherapie in der Erstlinientherapie zu einem signifikant verlängerten medianen progressionsfreien Überleben (11.8 vs. 5.9 Monate; HR 0.60; $p < 0.001$). 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 (4).

Bevacizumab hat sich bei der Behandlung von aggressiv verlaufenden Tumoren (triple negative Tumoren, positiver Hormonrezeptorstatus mit multiplen Metastasen, Symptombeschwerden etc.) etabliert (5). Auch Patientinnen mit einem Hormonrezeptor-positiven (HR+) mBC können von Bevacizumab profitieren (6). Die Studie von Robert et al. zeigte bei HR+ mBC-Patientinnen unter Bevacizumab ein signifikant verlängertes medianes progressionsfreies Überleben sowohl in der Capecitabin-Kohorte* (9.2 vs. 6.2 Monate, HR 0.69, 95% CI 0.55-0.87) wie auch in der Taxan-Anthracyclin-Kohorte* (10.3 vs. 8.2 Monate, HR 0.61, 0.48-0.77) (6). Bereits in der E2100 konnte bei HR+-Patientinnen ein signifikant verlängertes PFS erfasst werden (4). Diese Studienresultate verdeutlichen, dass Bevacizumab in verschiedenen Subgruppen des HER2-negativen mBC die Wirksamkeit einer zytostatischen Monotherapie signifikant verbessern kann (4-6).

Literatur:

1. Zeichner SB et al. Defining the Survival Benchmark for Breast Cancer Patients with Systemic Relapse. Breast Cancer: Basic and Clinical Research 9(4769-BCBCR-Defining-the-Survival-Benchmark-for-Breast-Cancer-Patients-with-System.pdf)2015:9-17
2. Fakhrejehani E, Toi M. Antiangiogenesis therapy for breast cancer: an update and perspectives from clinical trials. Jpn J Clin Oncol 2014;44(3):197-207
3. Kim A et al. Therapeutic strategies in epithelial ovarian cancer. J Exp Clin Cancer Res 2012;31:14
4. Miller K et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. N Engl J Med 2007;357(26):2666-76
5. Miles DW et al. First-line bevacizumab in combination with chemotherapy for HER2-negative metastatic breast cancer: pooled and subgroup analyses of data from 2447 patients. Ann Oncol 2013;24(11):2773-80
6. Robert NJ et al. RIBBON-1: randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab for first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative, locally recurrent or metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2011;29(10):1252-60

IMPRESSUM

Berichterstattung: Sonia Fröhlich de Moura

Redaktion: Dr. Heidrun Ding

Unterstützt von Roche Pharma (Schweiz) AG, Reinach

© Aertzerverlag medinfo AG, Erlenbach

* Bevacizumab ist in der Schweiz nur in Kombination mit Paclitaxel zugelassen.

Avastin® (Bevacizumab) Indikationen: Kolon- oder Rektumkarzinom (CRC): In Kombination mit 5 Fluorouracil/Folinsäure i.v., 5 Fluorouracil/Folinsäure/Irinotecan i.v. oder Capecitabin/Oxaliplatin (XELOX) zur Erstlinientherapie oder als Zweitlinientherapie in Kombination mit einer Irinotecan- oder Oxaliplatin-haltigen Chemotherapie bei Patienten mit vorheriger Oxaliplatin- oder Irinotecan-basierter Chemotherapie mit oder ohne Avastin. *Nicht kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC):* In Kombination mit Cisplatin- und Gemcitabin zur Erstlinientherapie bei nicht-resezierbarem fortgeschrittenem, metastasiertem oder rezidivierendem, nicht-platteneithelartigem NSCLC. *Mammakarzinom (BC):* In Kombination mit Paclitaxel zur Erstlinientherapie des HER2-negativen metastasierten Mammakarzinoms. *Nierenzellkarzinom (RCC):* In Kombination mit Interferon alpha-2a zur Erstlinientherapie des fortgeschrittenen und/oder metastasierten Nierenzellkarzinoms. *Glioblastom (GBM):* Als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden Glioblastoms (WHO Grad IV) nach Vortherapie mit Temozolomid. *Ovarialkarzinom (OC):* In Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel für Patienten mit nicht vorbehandeltem Ovarialkarzinom (FIGO Stadium III/IV), bei welchen der Tumor nicht vollständig reseziert werden konnte und die von einer im Anschluss an die Chemotherapie durchzuführenden weiteren Operation nicht potenziell profitieren. In Kombination mit Carboplatin und Gemcitabin zur Behandlung des rezidivierenden, platinresistenten, epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms (platinfreies Intervall ≥ 6 Monate). In Kombination mit Paclitaxel, Topotecan oder pegyliertem liposomalem Doxorubicin zur Behandlung des rezidivierenden, platinresistenten, epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms, das mit bis zu zwei Chemotherapien vorbehandelt wurde (nicht vorbehandelt mit VEGF-Inhibitoren). *Zervixkarzinom (CC):* In Kombination mit Chemotherapie zur Behandlung des persistierenden, rezidivierenden oder metastasierten Zervixkarzinoms. **Dosierung:** CRC: In der Erstlinie 5mg/kg q2w oder 7,5mg/kg q3w, in der Zweitlinie 5mg/kg oder 10mg/kg q2w oder 7,5mg/kg oder 15mg/kg q3w, als i.v.-Infusion bis Progression. NSCLC: 7,5mg/kg q3w als i.v.-Infusion in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin für bis zu 6 Zyklen, anschließend Avastin bis Progression fortführen. BC: 10mg/kg q2w oder 15mg/kg q3w als i.v.-Infusion bis Progression. RCC und GBM: 10mg/kg q2w als i.v.-Infusion bis Progression. OC: *Nicht vorbehandelte Patienten:* 7,5mg/kg q3w als i.v.-Infusion in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel bis zu 6 Zyklen, anschließend Avastin für 15 Monate oder bis Progression, falls diese eher eintritt, fortführen. *Rezidivierendes, platin-sensitives OC:* 15mg/kg q3w als i.v.-Infusion in Kombination mit Carboplatin und Gemcitabin für 6-10 Zyklen, anschließend Avastin bis Progression fortführen. *Rezidivierendes, platinresistentes OC:* In Kombination mit Paclitaxel, Topotecan (wöchentlich) oder pegyliertem liposomalem Doxorubicin Avastin 10mg/kg q2w als i.v.-Infusion. In Kombination mit Topotecan, (d1-5) Avastin 15mg/kg q3w als i.v.-Infusion. CC: Avastin 15mg/kg q3w als i.v.-Infusion in Kombination mit Paclitaxel und Cisplatin oder Paclitaxel und Topotecan. **Kontraindikationen:** Überempfindlichkeit gegenüber Bevacizumab, Hamster- (CHO)-Zellprodukte oder andere rekombinante humane oder humanisierte Antikörper. Schwangerschaft. **Vorsichtsmassnahmen:** 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 Thrombembolien sowie das Risiko für Blutungen sind mit Avastin erhöht. Bei Grad 4 venösen Thrombembolien sollte Avastin abgesetzt, bei \leq Grad 3 die Patienten engmaschig überwacht werden. Bei Blutungen Grad 3/4 sollte Avastin endgültig abgesetzt werden. Patienten mit kürzlich aufgetretener pulmonaler Hämorrhagie/Hämoptoe sollten nicht mit Avastin behandelt werden. Vorsicht bei Patienten mit Risikofaktoren für eine chronische Herzinsuffizienz. Schwere Neutropenien treten unter Avastin in Kombination mit myelotoxischen Chemotherapien häufiger auf. Mögliches erhöhtes Risiko für gastrointestinale Perforationen und Fistelbildung. Bei Auftreten schwerer Infusions-/Hypersensitivitätsreaktionen Infusion abbrechen. Hinweise auf erhöhte Infektionsraten in Kombination mit gleichzeitiger Chemo- und Radiotherapie. Für die intravitale Applikation ist Avastin nicht zugelassen. **Unerwünschte Wirkungen:** Hypertonie, Müdigkeit oder Asthenie, Diarrhöe, Übelkeit, Abdominalschmerzen, Laborwertveränderungen (u.a. Neutropenie, Leukopenie, Proteinurie), Wundheilungsstörungen (inkl. schwerwiegende Wundheilungskomplikationen, die in einigen Fällen tödlich verliefen), arterielle Thrombembolie (insbesondere bei Patienten >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, Ovarialinsuffizienz, nekrotisierende Fasziitis. **Interaktionen:** Keine klinisch relevanten Interaktionen auf die Pharmakokinetik von Bevacizumab durch gleichzeitig verabreichte Chemotherapie (IFL, 5-FU/LV, Carboplatin-Paclitaxel, Capecitabin, Doxorubicin, Cisplatin/Gemcitabin, Irinotecan/SN38, 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 siehe Fachinformation unter www.swissmedinfo.ch. Stand Dezember 2014.

Fall von PD Dr. med. Cornelia Leo und PD Dr. Nik Hauser, Interdisziplinäres Brustzentrum des Kantonsspitals Baden

Mammakarzinom mit pulmonaler Metastasierung



PD Dr. Cornelia Leo



PD Dr. Nik Hauser

Steckbrief Patientin	
Alter	34 Jahre
Diagnose	multizentrisches invasiv-duktales Mammakarzinom rechts, ER/PR-positiv, HER2-negativ mit pulmonaler Metastasierung
Behandlung	Paclitaxel/ Bevacizumab
Ansprechen	Aktuell asymptomatisch und mit regredientem Tumormarkerverlauf

Hintergrund: Bei der Patientin wurde im Februar 2012 ein multizentrisches invasiv duktales Mammakarzinom rechts im Stadium pT2 (m), pN1a (3/43), M0, G2, L1, ER 95%PR 60%, HER2-negativ festgestellt. Nach operativer Tumorentfernung und axillärer Lymphonodektomie (Level 1 und 2), erhielt die Patienten drei Zyklen FEC und 3 Zyklen Taxotere gefolgt von einer endokrinen Therapie mit GnRH-Analogen und Tamoxifen und einer adjuvanten Radiotherapie unter Einschluss der infra- und supraclaviculären Lymphabflusswege. Im September 2014 wurde bei Thoraxschmerzen ein CT von Thorax und Abdomen veranlasst.

Dieses zeigte einen unklaren Rippenbefund links sowie multiple Noduli unklarer Dignität pulmonal rechts. Basierend auf einer PET-CT-Untersuchung erhärtete sich der Verdacht auf eine ausgedehnte pleurale Karzinose mit Nachweis eines Pleuraergusses. In diesem konnten Adenokarzinomzellen, vereinbar mit dem vordiagnostizierten Mammakarzinom nachgewiesen werden. Des Weiteren wurden Tumormanifestationen im rechten Oberlappen und im Mittellappen festgestellt und es bestand der Verdacht auf Lymphknotenmetastasen coeliacal und möglicherweise auch im hinteren Mediastinum rechtsseitig sowie auf eine ossäre Metastase der 8. Rippe links lateral mit pathologischer Fraktur. Eine unklare fokale Anreicherung im Musculus deltoideus links liess weitere Metastasen nicht ausschliessen.

Therapie: Die Patientin wird seit Dezember 2014 palliativ mit Paclitaxel/Bevacizumab (Paclitaxel 80 mg/m² wöchentlich; Bevacizumab 15 mg/kg Körpergewicht alle 3 Wochen) behandelt.

Verlauf: Die Patientin spricht biochemisch gut auf die Behandlung an. Der Tumormarker Ca 15-3 ist konstant regredient.

Gegenwärtige Situation: Bei der Röntgenthorax-Untersuchung am 6. Mai 2015 zeigt sich ein unveränderter Erguss rechts. Die angrenzende Transparenzminderung ist aspektmässig leicht regredient, im Sinne einer besseren Belüftung. Die Lungenzirkulation ist kompensiert und die linke Lunge unauffällig. Die Patientin ist klinisch asymptomatisch und in gutem Allgemeinzustand.

Kommentar: Bei dieser jungen Patientin stellt eine Taxan-haltige Chemotherapie zur first-line Behandlung des pulmonal metastasierten Mammakarzinoms eine effektive und gut verträgliche Option dar. Im Tumorboard hat man aufgrund des jungen Alters der Patientin, des Metastasierungsmusters und des raschen Rückfalls nach der Primärtherapie die Kombination mit Bevacizumab empfohlen.

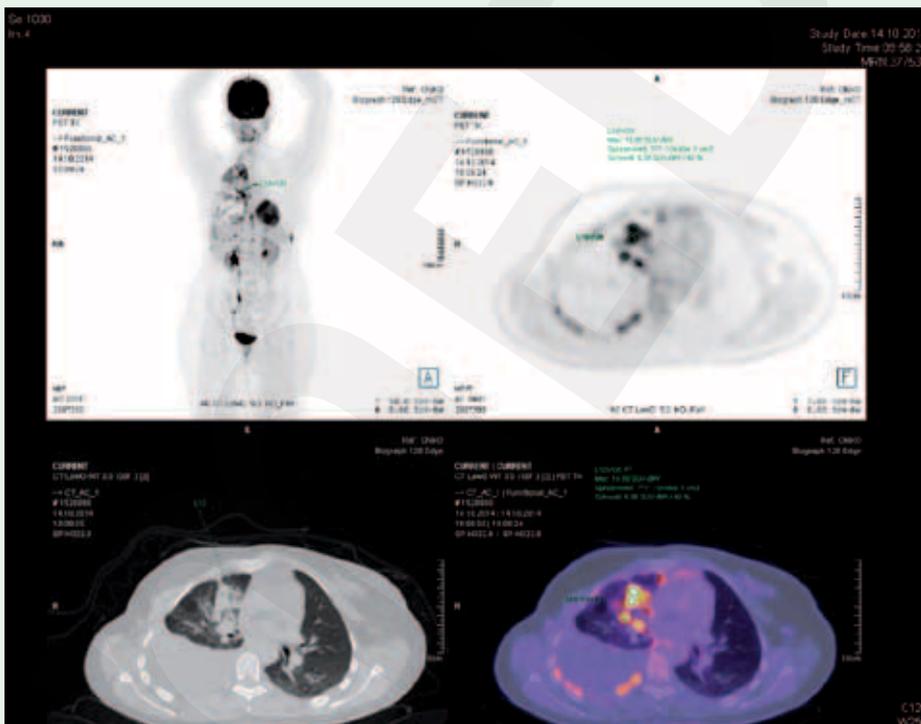


Abb. 1: PET-CT von 10/2014

Ca 15-3	Datum
170.3 kU/l	12.12.2014 (vor Therapiebeginn)
156.2 kU/l	16.01.2015
139.0 kU/l	13.02.2015
105.3 kU/l	06.03.2015
91.8 kU/l	27.03.2015
74.7 kU/l	17.04.2015
65.1 kU/l	08.05.2015
Verlauf des Tumormarkers Ca 15-3 unter Bevacizumab/Paclitaxel-Therapie	

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