

Fortgeschrittenes Zervixkarzinom

Neuer Ansatz in der systemischen Therapie

Das Zervixkarzinom ist eine der häufigsten Krebserkrankungen bei Frauen. Dennoch ist sie in der Schweiz mit einer Inzidenz von 252 Neuerkrankungen pro Jahr (1.5% der jährlichen Krebserkrankungen bei Frauen) relativ selten (1), was in erster Linie auf regelmässige Vorsorgeuntersuchungen zurückzuführen ist. Nach der Einführung der Impfung gegen Human Papilloma Virus (HPV), kann man davon ausgehen, dass die Neuerkrankungen in Zukunft weiter zurückgehen werden (2).

Die Behandlung des Zervixkarzinoms orientiert sich am Krankheitsstadium nach FIGO [3] und wird in den Richtlinien, NCCN 2015 (Version 1.2015) den S3-Leitlinien 2014 und ESMO 2012 beschrieben (4–6). Die Therapie sollte dabei interdisziplinär und idealerweise an einem spezialisierten Zentrum mit Tumorboard erfolgen.

Primäre Therapie

In frühen Krankheitsstadien (FIGO A bis IIA1) ist der chirurgische Eingriff oft kurativ (4–6). Danach kann adjuvant eine Radiotherapie oder Radiochemotherapie zum Einsatz kommen, besonders wenn das Risiko eines Lokalrezidivs besteht (4–6). Ab FIGO IIB empfehlen die Guidelines eine primäre platinhaltige Radiochemotherapie (4–6) und ab FIGO IVB steht die palliative, systemische Therapie im Zentrum (4–6). ESMO 2012 und die S3-Leitlinien sehen hier eine systemische Chemotherapie oder eine symptomorientierte Behandlung mittels Chirurgie, Radiotherapie oder Chemotherapie vor. Laut NCCN 2015 Guidelines kann die systemische Chemotherapie zudem mit Bevacizumab ergänzt werden (4).

Therapie des rezidivierenden oder metastasierten Zervixkarzinoms

Beim rezidivierten oder metastasierten Zervixkarzinom ist die Behandlung deutlich anspruchsvoller und die systemische Thera-

pie mit Cisplatin-Kombinationstherapien hat einen wichtigen Stellenwert (4–6). In der Regel wird dabei eine Cisplatin/Paclitaxel-Therapie der Behandlung mit Cisplatin in Kombination mit Topotecan, Gemcitabin oder Vinorelbin aufgrund des verbesserten Gesamtüberlebens (OS) und der geringeren Toxizität vorgezogen (4, 6). Zudem empfehlen NCCN 2015 und die S3-Leitlinie 2014 beim rezidivierten oder metastasierten Zervixkarzinom eine Therapie mit Bevacizumab und Irinotecan- oder Imatinibtherapie (4, 5). Dies basiert auf der GOG-240-Studie, welche zeigte, dass mit Bevacizumab im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie eine Verbesserung des medianen OS um 3.7 Monate erreicht wurde (7). 452 Patientinnen wurden auf verschiedene Chemotherapien mit oder ohne Bevacizumab randomisiert. Das mediane OS unter Chemotherapie plus Bevacizumab betrug 17.0 Monate (vs. 13.3 Monate unter Chemotherapie, HR 0.71, 98% CI 0.54 bis 0.95, $p=0.004$) und das progressionsfreie Überleben 8.2 Monate (vs. 5.9 Monate, HR 0.67, 95% CI 0.54 bis 0.82). Die Ansprechrate lag unter Bevacizumab bei 48% gegenüber 36% unter Chemotherapie (relative Wahrscheinlichkeit für Ansprechen 1.35, 95% CI 1.08 bis 1.68, $p=0.008$). Dabei zeigte Bevacizumab ein vergleichbares Nebenwirkungsprofil wie bei anderen Tumorarten.

In Kombination mit einer Chemotherapie nimmt Bevacizumab deshalb als weitere

Behandlungsmöglichkeit einen festen Stellenwert in der systemischen Therapie beim persistierenden, rezidivierten oder metastasierten Zervixkarzinom ein.

Literatur:

1. Krebsliga (Oktober 2014) Krebs in der Schweiz: Wichtige Zahlen. http://www.krebsliga.ch/de/uber_krebs/zahlen_zu_krebs2/
2. Günthert A (2014) Behandlung in einem interdisziplinären Zentrum unerlässlich - Das Zervixkarzinom. info@onkologie.ch (04):9-14
3. FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and corpus uteri. *Int J Gynaecol Obstet* 2014 125(2):97-98
4. Clinical Practice Guidelines in Oncology, Cervical Cancer, National Comprehensive Cancer Network, Version 1.2015. www.nccn.org
5. Interdisziplinäre S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom“, Version 1.0, September 2014. AWMF-Registernummer 032/0330L, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Zervixkarzinom.75.0.html>
6. Colombo N, et al. (2012) Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 23(suppl 7):vii27-vii32
7. Tewari KS, et al. (2014) Improved Survival with Bevacizumab in Advanced Cervical Cancer. *New England Journal of Medicine* 370(8):734-743

IMPRESSUM

Berichterstattung: Sonia Fröhlich de Moura

Redaktion: Thomas Becker

Unterstützt von Roche Pharma (Schweiz) AG, Reinach

© Aertzteverlag **medinfo** AG, Erlenbach

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-plattenepithelartigem 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 Paclitaxel zur Behandlung des rezidivierenden, platin-sensitiven, epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms (platinfreies Intervall ≥ 6 Monate). In Kombination mit Paclitaxel, Topotecan oder pegyliertem liposomalem Doxorubicin bei der Behandlung des rezidivierenden, platin-resistenten, 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 Patientinnen:* 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, platin-resistentes 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 Thrombosen sowie das Risiko für Blutungen sind mit Avastin erhöht. Bei Grad 4 venösen Thrombosen 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/Hämoptye 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, Proteinnurie), Wundheilungsstörungen (inkl. schwerwiegende Wundheilungskomplikationen, die in einigen Fällen tödlich verlaufen), arterielle Thrombembolie (insbesondere bei Patienten >65 Jahren), venöse Thrombembolie (inkl. Lungenembolie), 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 Faszitis. **Interaktionen:** Keine klinisch relevanten Interaktionen auf die Pharmakokinetik von Bevacizumab durch gleichzeitig verabreichte Chemotherapie (IFL, 5-FU/IV, Carboplatin-Paclitaxel, Capecitabin, Doxorubicin, Cisplatin/Gemcitabin, Irinotecan/SN38, Interferon alpha-2a). Von der Kombination mit Sunitinib wird abgesehen. **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 Dr. med. Marcus Vetter und Prof. Dr. med. Viola Heinzelmann-Schwarz, Basel

41-jährige Patientin mit rezidiviertem Zervixkarzinom



Dr. med. Marcus Vetter



Prof. Dr. med. Viola Heinzelmann-Schwarz

Steckbrief Patientin	
Alter	41 Jahre (JG 1974)
Diagnose	Rezidiv mit multiplen Herden im Bereich der Lunge (Primärtumor: mässig differenziertes Plattenepithelkarzinom der Zervix FIGO IIA1)
Behandlung	Carboplatin/Paclitaxel/Bevacizumab
Ansprechen	Klinisch und computertomographisch Stabilisierung der Erkrankung

Hintergrund: Im November 2012 wurde bei der Patientin ein mässig differenziertes Plattenepithelkarzinom der Zervix, FIGO IIA1 diagnostiziert. Nach einer laparoskopischen radikalen Hysterektomie erhielt die Patientin

eine kombinierte adjuvante Radio-/Chemotherapie mit Cisplatin. Es erfolgte zuvor eine laparoskopische Fixierung der rechten Adnexe ausserhalb des Strahlenfeldes.

Eineinhalb Jahre später, im Mai 2014, wurde ein Rezidiv mit multiplen Herden im Bereich der Lunge festgestellt und bioptisch gesichert.

Therapie: Von Juli bis August erhält die Patientin zwei Zyklen einer 1st Line Chemotherapie mit Carboplatin/Paclitaxel weekly und Bevacizumab 3-wöchentlich. Aufgrund schwerer Neutropenie und Thrombopenie mit max. G-CSF Support, wurde die Therapie auf Paclitaxel weekly/Bevacizumab 3-wöchentlich umgestellt.

Verlauf: Die Patientin spricht gut auf die Behandlung an (Krankheitsstabilisierung).

Gegenwärtige Situation: Die Patientin steht seit Januar 2015 unter Maintenance-Therapie mit Bevacizumab. Vor der Zwischenanamnese geht es der Patientin ausserordentlich gut, sie gibt weiterhin keinerlei Beschwerden an, insbesondere kein Husten oder Auswurf. Sie ist in einem exzellenten Zustand, ECOG PS 0.

Die aktuelle Bildgebung (MRT-Becken vom 19.05.2015) zeigt einen Status nach Plattenepithelkarzinom der Zervix ohne Nachweis eines Lokalrezidivs sowie keine Lymphadenopathie an den erfassten Prädilektionsstellen.

Im CT-Thorax 18.05.2015 werden keine neuen Lungenrundherde nachgewiesen, nur die bekannten multiplen pulmonalen Metastasen beidseits mit Kavitation, wie in der Voruntersuchung, aktuell mit leicht progredienter Wandverdickung. Insgesamt wird von einer Stabilisierung der Erkrankung ausgegangen.

Beurteilung und Procedere

Die bisher durchgeführte Chemo- und Bevacizumab-Therapie konnte die Erkrankung stabilisieren. In der aktuellen Bildgebung finden sich keine neuen Metastasen, die bekannten Lungenmetastasen sind insgesamt stabil. Die Therapie mit Bevacizumab wird daher unverändert fortgeführt. Aufgrund des exzellenten Allgemeinzustandes und des Wunsches der Patientin, ist eine Resektion der Lungenmetastasen in Kürze geplant, trotz fehlender literarischer Evidenz für diesen Schritt.

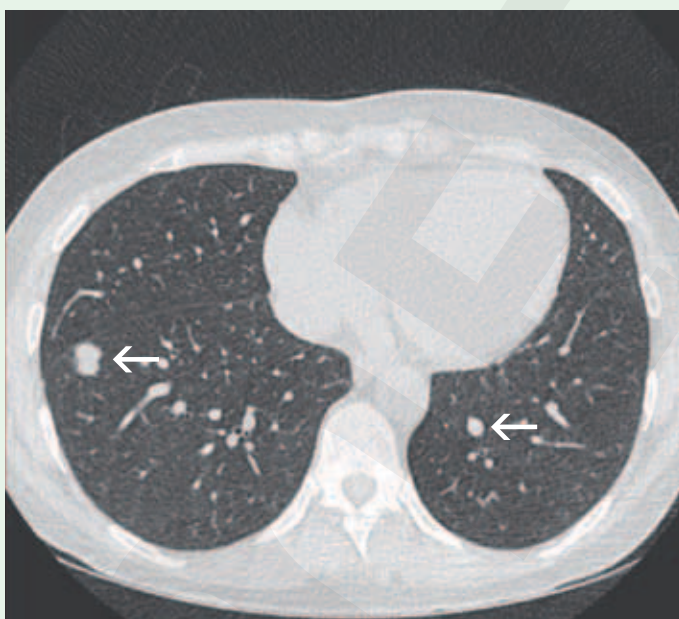


Abb. 1: Thorax-CT zeigt die Lungenmetastasen (weisse Pfeile) unter laufender Avastin-Maintenance Therapie. Die „Best-Response“ war eine Stable disease nach RECIST 1.1

Die Verantwortung für den Fall liegt bei den Experten. Bevacizumab ist in der Schweiz in Kombination mit Chemotherapie für die Behandlung von Patienten mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasiertem Zervixkarzinom zugelassen. Weitere Informationen unter www.swissmedinfo.ch.