

Ovarialkarzinom

Die Rolle von Bevacizumab bei der Behandlung des Ovarialkarzinoms

In der Schweiz wird jedes Jahr bei rund 600 Frauen ein Ovarialkarzinom diagnostiziert (1). Dabei wird die Krankheit in 80% der Fälle erst im fortgeschrittenen Stadium erkannt, da sie zu Beginn oft mit keinen oder nur leichten Beschwerden verbunden ist. Nach einer möglichst kompletten chirurgischen Entfernung des Tumors erfolgt in der Front-Line Therapie als Standard eine platin-haltige Chemotherapie, die bei Patientinnen mit fortgeschrittener Krankheit durch Bevacizumab ergänzt wird (2). Mit Bevacizumab wurde dabei im Vergleich zur Chemotherapie ein Überlebensvorteil von 9.5 Monaten beobachtet (3). Auch in der Rezidiv-Therapie wurde im platin-resistenten und platin-sensitiven Setting mit der Kombination von Chemotherapie und Bevacizumab eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS) erreicht (2, 4, 5).

Die Prognose ist beim Ovarialkarzinom stark vom Stadium der Erkrankung bei der Diagnose, von Alter und Gesundheitszustand der Patientin sowie vom Tumorrest nach der Operation abhängig (6). Bei einem Stadium FIGO III/IV zum Zeitpunkt der Diagnose geht man von einer 5-Jahres Rezidivrate von ca. 80% aus, bei FIGO I/II liegt diese bei 40%.

Bevacizumab in der Front-Line-Therapie

Bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom (FIGO-Stadium III mit Resttumor >1cm und FIGO-Stadium IV) wurde in der ICON7-Studie mit einer Carboplatin-haltigen Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab in der Front-Line Therapie eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS, 16.0 vs. 10.5 Monate, HR 0.68, p=0.001) und des Gesamtüberlebens (OS, 39.7 vs. 30.2 Monate, HR 0.78, p=0.03) im Vergleich zur Chemotherapie ohne Bevacizumab beobachtet (3). Da Bevacizumab insbesondere bei Patientinnen nach unvollständiger Resektion zu einer Verlängerung des OS führte, spekulieren die Autoren, dass durch den Resttumor produziertes VEGF (vascular endothelial growth factor) vorhanden sein muss, damit Bevacizumab seine optimale Wirkung entfalten kann (3).

Bevacizumab bei einem platin-sensitiven oder platin-resistenten Rezidiv

Etwa 70% der Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom erleiden im Zeitraum von drei Jahren nach der Front-Line Behandlung ein Rezidiv (7). Bei

einer Progression innerhalb von 6 Monaten nach der Chemotherapie geht man von einem platin-resistenten Rezidiv aus und bei einem progressionsfreien Intervall von 6–12 Monaten wird der Tumor als wahrscheinlich platin-sensitiv eingestuft. Bei einem rezidivfreien Intervall von über 12 Monaten spricht man von einem platin-sensitiven Rezidiv.

In der randomisierten, Placebo-kontrollierten, Phase III OCEANS-Studie wurden 484 Patientinnen mit einem platin-sensitiven Rezidiv mit Gemcitabin/Carboplatin mit oder ohne Bevacizumab behandelt. Im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie wurde mit Bevacizumab eine signifikante Verlängerung des PFS beobachtet (12.4 vs. 8.4 Monate, HR 0.484, p<0.0001) (4). Dabei war die Gesamtansprechrate (ORR) unter Bevacizumab um 22% höher als im Chemotherapie-Arm (78.5% vs. 57.4%, p<0.0001) (4).

Bei Patientinnen mit einem platin-resistenten Rezidiv wurde in der open-label, randomisierten, Phase III AURELIA-Studie mit Chemotherapie (pegyliertes liposomales Doxorubicin, Paclitaxel oder Topotecan) in Kombination mit Bevacizumab eine Verlängerung des medianen PFS um 3.3 Monate im Vergleich zu Chemotherapie beobachtet (6.7 vs. 3.4 Monate, HR 0.48, p<0.001) (5). Die ORR nach RECIST betrug im Bevacizumab-Arm 27.3% (vs. 11.8%, p=0.001). Wie bereits in anderen Studien beobachtet, traten Hypertension (≥2. Grades) und Proteinurie unter Bevacizumab häufiger auf, es wurden jedoch keine neuen Sicherheitsaspekte festgestellt (5).

Fazit

Bevacizumab führt sowohl in der Front-Line-Therapie bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom (3) als auch bei einem platin-resistenten oder platin-sensitiven Rezidiv in Kombination mit Chemotherapie zu einer Verbesserung des medianen PFS (5, 8). Der Angiogenese-Hemmer ist somit die erste Substanz dieser Klasse, die als Front-Line Therapie und im platin-sensitiven sowie platin-resistenten Rezidiv-Setting eingesetzt werden kann (9). Bevacizumab ist als Front-Line Therapie in Kombination mit Carboplatin/Paclitaxel bei Patientinnen mit Resttumor zugelassen. Beim platin-resistenten Rezidiv ist Bevacizumab in Kombination mit Paclitaxel, Topotecan oder pegyliertem liposomalem Doxorubicin nach bis zu zwei vorgängigen Therapielinien und beim platin-sensitiven Rezidiv in Kombination mit Carboplatin und Gemcitabin indiziert (9).

Literatur:

1. NICER: National Institute for Cancer Epidemiology and Registration, <http://asrt.ch/nicer/>
2. Leitlinienprogramm Onkologie: S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren (06/2013). ed AMWF DKeV, Deutschen Krebshilfe e.V.
3. Oza AM, et al. (2015) Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial. *The Lancet Oncology* 16(8):928-936.
4. Aghajanian C, et al. (2012) OCEANS: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Trial of Chemotherapy With or Without Bevacizumab in Patients With Platinum-Sensitive Recurrent Epithelial Ovarian, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 30(17):2039-2045.
5. Pujade-Lauraine E, et al. (2014) Bevacizumab Combined With Chemotherapy for Platinum-Resistant Recurrent Ovarian Cancer: The AURELIA Open-Label Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol*.
6. Burges A Schmalfeldt B (2011) Ovarian cancer: diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 108(38):635-641.
7. Ledermann JA, et al. (2013) Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 24 Suppl 6:v124-32.
8. Aghajanian C, et al. (2015) Final overall survival and safety analysis of OCEANS, a phase 3 trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. *Gynecologic oncology* 139(1):10-16.
9. Arzneimittelinformation Avastin®. www.swissmedinfo.ch.

Avastin® (Bevacizumab) I: Kolon- oder Rektumkarzinom (CRC): In Kombination mit 5-Fluorouracil/Folinsäure i.v., 5-Fluorouracil/Folinsäure/Irinotecan i.v. oder Capecitabin/Oxaliplatin (XELOX) zur Erstinientherapie 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 Erstinientherapie bei nicht-resezierbarem fortgeschrittenem, metastasierendem oder rezidivierendem, nicht-plattenepithelartigem NSCLC. Mammakarzinom (BC): In Kombination mit Paclitaxel zur Erstinientherapie des rezidivierenden Mammakarzinoms. Nierenzellkarzinom (RCC): In Kombination mit Interferon alpha-2a zur Erstinientherapie des fortgeschrittenen und/oder metastasierenden 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, platin-sensitiven, epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms (platinfreies Intervall ≥6 Monate). In Kombination mit Paclitaxel, Topotecan oder pegyliertem liposomalem Doxorubicin zur 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 metastasierenden Zervixkarzinoms. **D:** CRC: In der Erstlinie 5 mg/kg q2w oder 7.5 mg/kg q3w, in der Zweitlinie 5 mg/kg oder 10 mg/kg q2w oder 7.5 mg/kg oder 15 mg/kg q3w, als i.v.-Infusion bis Progression. NSCLC: 7.5 mg/kg q3w als i.v.-Infusion in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin für bis zu 6 Zyklen, anschliessend Avastin bis Progression fortführen. BC: 10 mg/kg q2w oder 15 mg/kg q3w als i.v.-Infusion bis Progression. RCC und GBM: 10 mg/kg q2w als i.v.-Infusion bis Progression. OC: Nicht vorbehandelte Patientin: 7.5 mg/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: 15 mg/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 10 mg/kg q2w als i.v.-Infusion. In Kombination mit Topotecan, (d1-5) Avastin 15 mg/kg q3w als i.v.-Infusion. CC: Avastin 15 mg/kg q3w als i.v.-Infusion in Kombination mit Paclitaxel und Cisplatin oder Paclitaxel und Topotecan. Avastin ist für Patienten unter 18 Jahren nicht zugelassen. **Ki:** Überempfindlichkeit gegenüber Bevacizumab, Hamster- (CHO)-Zellprodukte oder andere rekombinante humane oder humanisierte Antikörper. Schwangerschaft. **VM:** Vorbestehende Hypertonie sollte vor Beginn adäquat eingestellt sein. Bei einem nephrotischen Syndrom 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. 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. **UW:** 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. **IA:** 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. **P:** 100 mg Bevacizumab in Durchstechflasche zu 4 ml (25 mg/ml), 400 mg Bevacizumab in Durchstechflasche zu 16 ml (25 mg/ml). **Liste A. Kzl (L).** Ausführliche Angaben siehe Fachinformation unter www.swissmedinfo.ch. Stand Juni 2016.

Fall von Dr. med. Lukas von Rohr, Privatklinik Linde, Biel

Serös-papilläres Adenokarzinom des Ovars mit Peritonealkarzinose*



Dr. med.
Lucas von Rohr

Steckbrief der Patientin	
Alter	71 Jahre (Jahrgang 1942)
Diagnose	<ul style="list-style-type: none"> – Serös papilläres Adenokarzinom (high-grade) des Ovars mit fokalem Nachweis von Psammomkörpern, mindestens FIGO IIC, Peritonealkarzinose, Omental Cake – Diagnostische Laparoskopie nach Induktions-Chemotherapie: ypT3c ypN0(0/68) LOVO G3. Adenokarzinom max. Tumorgrosse 1.3cm, Peritonealkarzinose <0.1cm Tube und Uterus, Multiple kleine Herde bis 0.5cm im Omentum und Appendix – Platin-sensitives Rezidiv
Behandlung	<ul style="list-style-type: none"> – Induktions-Chemotherapie: Carboplatin/Paclitaxel dose-dense – Mediane Längslaparotomie, Hysterektomie, Adnexektomie beidseits, Omentektomie, Appendektomie, pelvine und paraaortale Lymphonodektomie – Palliative Antikörper-Therapie: Carboplatin/Gemcitabin/Bevacizumab – Erhaltungstherapie mit Bevacizumab – Palliative Chemotherapie: Carboplatin/Doxorubicin
Ansprechen	<ul style="list-style-type: none"> – Sehr gutes partielles Tumoransprechen nach Induktions-Chemotherapie – Komplette Remission nach palliativer Immun-Chemotherapie

Hintergrund: Die 71-jährige Patientin (Jahrgang 1942) wurde im Dezember 2013 wegen rasch progredienten, diffusen Abdominalschmerzen und einem CA-125 von 290 kU/l vorgestellt. Das CT (Abbildung 1) und eine laparoskopische Untersuchung bestätigten das Vorliegen eines serösen papillären Adenokarzinoms des Ovars (FIGO IIC) mit fokalen Psammomkörpern und massivem Aszites, einer Peritonealkarzinose und eines Omental-Cakes.

Therapie: Nach 5 Zyklen der Induktions-Chemotherapie mit Carboplatin/Paclitaxel (dose-dense) zeigte sich klinisch, laborchemisch und im CT ein sehr gutes partielles Tumoransprechen. Es folgte eine diagnostische Laparoskopie mit anschliessender medianer Längslaparotomie, Hysterektomie, Adnexektomie, Omentektomie, Appendektomie sowie pelviner und paraaortaler Lymphonodektomie. Der 6. Chemotherapie-

Zyklus wurde nach dem chirurgischen Eingriff durchgeführt, wobei Paclitaxel an Tag 8 und 15 aufgrund progredienter sensorischer Polyneuropathie ausgesetzt wurde.

Nach sechs Monaten wurde im CT und laborchemisch ein platin-sensitives Rezidiv festgestellt und eine palliative Antikörper-Therapie mit Carboplatin/Gemcitabin/Bevacizumab initiiert. Im Verlauf der Therapie litt die Patientin unter progredienter Neurotoxizität und Fatigue. Nach dem 8. Zyklus kam es zu einem Divertikulitis-Schub, der konservativ therapiert wurde. Die Therapie führte zu einer kompletten Remission (CT) und einer raschen Normalisierung der CA-125-Werte. Im Anschluss wurde die Behandlung mit Bevacizumab als Erhaltungstherapie während 5 Monaten bis zur Progression weitergeführt.

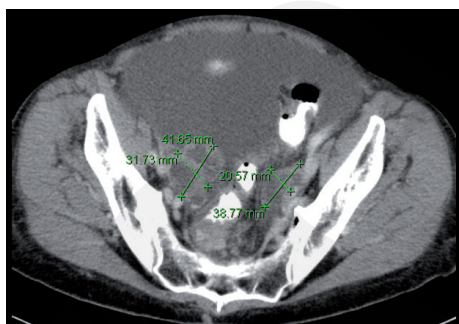
Gegenwärtige Situation: Im November 2015 zeigten sich im CT ein 4-Quadranten-Aszites,

mesenteriale Lymphknotenmetastasen, eine Peritonealkarzinose und der Verdacht auf Lebermetastasen. Eine palliative Chemotherapie mit Carboplatin/Doxorubicin wurde initiiert. Anfang Dezember 2015 wurde die Patientin mit Verdacht auf einen abdominalen Infekt hospitalisiert und mit Meropenem behandelt. Im Anschluss lehnte die Patientin sämtliche weiteren Therapien ab und verstarb im Januar 2016.

Kommentar: Bei der Patientin zeigte die Therapie des platin-sensitiven Rezidivs mittels der Standard Kombinationstherapie mit Carboplatin, Gemcitabine und Bevacizumab einen hohen Nutzen in Form einer bildgebend kompletten Remission, womit tumorassoziierte Beschwerden und die Lebenserwartung im vorliegenden Fall sicherlich positiv beeinflusst werden konnten. Bei der erfolgreichen Anwendung von langdauernden Therapien stehen die Verträglichkeit und die kumulativen Toxizitäten wie Neurotoxizität vermehrt im Vordergrund. Das Auftreten der akuten Divertikulitis unter laufender Bevacizumab-Therapie war eine potentiell bedrohliche Situation, welche erfreulicherweise mittels konservativer Therapie beherrschbar war. Bei Patientinnen mit vorbestehender Divertikulose müssen neu auftretende Symptome eines lokal entzündlichen Geschehens rasch diagnostisch und therapeutisch angegangen werden.

* Die Verantwortung für den Fall liegt beim Experten.

4. Dezember 2013 – Erstdiagnose



5. Dezember 2014 – platin-sensitives Rezidiv



18. Mai 2015 – komplette Remission



Abb. 1: Krankheitsverlauf von Erstdiagnose bis zur kompletten Remission unter Carboplatin/Gemcitabin/Bevacizumab (CT).

Fortgeschrittenes Zervixkarzinom

Bevacizumab im persistierenden, rezidierten oder metastasierten Setting

Dank regelmässigen Vorsorgeuntersuchungen konnte die Schweizer Inzidenz des Zervixkarzinoms in den letzten 20 Jahren um fast die Hälfte auf 6.4/100 000 Personenjahre (Rohrate) reduziert werden. Die Mortalitätsrate liegt aktuell bei 2.0/100 000 Personenjahre (Rohrate) (1). Die Behandlungsoptionen sind beim persistierenden, rezidierten oder metastasierten Zervixkarzinom limitiert. Die individuellen Bedürfnisse der Patientin und ein möglichst gutes Ansprechen ohne Beeinträchtigung der Lebensqualität stehen in dieser meist palliativen Situation im Vordergrund.

Die Therapie ist in der persistierenden, rezidierten oder metastasierten Situation aufgrund limitierter Optionen eine Herausforderung. Die systemische Therapie nimmt hier einen zentralen Stellenwert ein, besonders falls eine chirurgische Intervention oder eine Radiotherapie nicht durchführbar sind. Da die Therapie meist nicht kurativ ist, stehen ein möglichst gutes Ansprechen sowie die Linderung von Schmerzen und anderen Beschwerden im Vordergrund (2, 4).

Mit Cisplatin plus Paclitaxel wurde in der GOG-0204 Studie im persistierenden, rezidierten oder metastasierten Setting ein verbessertes Ansprechen (RR), progressionsfreies Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS) im Vergleich zur Kombination von Cisplatin mit Topotecan, Gemcitabin oder Vinorelbin beobachtet (5). Unter Cisplatin/Paclitaxel und Carboplatin/Paclitaxel zeigten sich in der JcOG-0505 Studie vergleichbare OS-Daten (6).

Bevacizumab in Kombination mit Chemotherapie

Die GOG-240 Studie untersuchte bei 452 Patientinnen die Chemotherapie (Cisplatin/Paclitaxel oder Topotecan/Paclitaxel) mit oder ohne Bevacizumab (7). Im Vergleich zur Chemotherapie alleine führte die Zugabe von Bevacizumab zu einer Verbesserung des medianen OS um 3.7 Monate (17.0 vs. 13.3 Monate, HR 0.71, p=0.004) und zu einer Ansprechrquote von 48% (vs. 36%, relative Wahrscheinlichkeit für Ansprechen 1.35, p=0.008). Die Kombination mit Bevacizumab hat dabei die Lebensqualität der Patientinnen nicht beeinträchtigt (7,8). In den Gruppen unter Bevacizumab wurden Bluthochdruck ≥ 2 . Grades (25% vs. 2%, p<0.001), gastrointestinale oder genitourinäre Fisteln ≥ 3 . Grades (6% vs. 0%, p=0.002) und Thromboembolien ≥ 3 . Grades (8% vs. 1%, p=0.001) häufiger beobachtet als unter Chemotherapie. Die Bevacizumab-assoziierten unerwünschten Wirkungen entspra-

Fazit

Die Behandlung des persistierenden, rezidierten oder metastasierten Zervixkarzinoms ist kompliziert und sollte gemäss den individuellen Bedürfnissen der Patientin erfolgen. Dabei besteht immer noch ein Bedarf an wirksamen Therapien. Bevacizumab ist seit Jahren die erste Therapie, die in diesem Setting einen Überlebensvorteil bringt und dabei die Lebensqualität der Patientinnen nicht beeinträchtigt (7,8). Der Einsatz von Bevacizumab in Kombination mit Chemotherapie wird zur Behandlung des persistierenden, rezidierten oder metastasierten Zervixkarzinoms daher als Option in den S3-Leitlinien (2014) diskutiert und in den NCCN 2015-Guidelines (Version 1.2015) empfohlen (2, 3).

chen somit den Erwartungen aus Studien mit anderen Tumortypen. Neutropenie, febrile Neutropenie und Schmerzen traten in allen Gruppen mit vergleichbarer Häufigkeit auf (7).

Studie	N	Behandlung	Ansprechrquote (%)	Medianes OS (Monate)	Medianes PFS (Monate)
GOG-0204 (2009) ⁵	513	Cisplatin/Paclitaxel	29	12.9	5.8
		Cisplatin/Topotecan	23	10.3	4.6
		Cisplatin/Gemcitabin	22	10.3	4.7
		Cisplatin/Vinorelbin	26	10.0	4.0
JCOG-0505 (2015) ⁶	253	Cisplatin/Paclitaxel	n/a	18.3	6.9
		Carboplatin/Paclitaxel	n/a	17.5	6.2
GOG-240 (2014) ⁷	452	Cisplatin/Paclitaxel	45	14.3	7.6
		Cisplatin/Paclitaxel/Bevacizumab	50	17.5	
		Topotecan/Paclitaxel	27	12.7	5.7
		Topotecan/Paclitaxel/Bevacizumab	47	16.2	
		Chemotherapie alleine	36	13.3	5.9
		Chemotherapie/Bevacizumab	48	17	8.2

Diese Daten entsprechend nicht einem Head-to-Head Vergleich.

Literatur:

1. Cancer data extracted from the Swiss national dataset managed by the Foundation National Institute for Cancer Epidemiology and Registration (NICER). Available from <http://www.nicer.org/>, accessed on 19 September 2016.
2. Clinical Practice Guidelines in Oncology, Cervical Cancer, National Comprehensive Cancer Network, Version 1.2015. www.nccn.org.
3. 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>.
4. 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.
5. Monk BJ, et al. (2009) Phase III Trial of Four Cisplatin-Containing Doublet Combinations in Stage IIV, Recurrent, or Persistent Cervical Carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. *Journal of Clinical Oncology* 27(28):4649-4655.
6. Kitagawa R, et al. (2015) Paclitaxel Plus Carboplatin Versus Paclitaxel Plus Cisplatin in Metastatic or Recurrent Cervical Cancer: The Open-Label Randomized Phase III Trial JCOG0505. *Journal of Clinical Oncology* 33(19):2129-2135.
7. Tewari KS, et al. (2014) Improved Survival with Bevacizumab in Advanced Cervical Cancer. *New England Journal of Medicine* 370(8):734-743.
8. Penson RT, et al. (2015) Patient Reported Outcomes in a Practice Changing Randomized Trial of Bevacizumab in the Treatment of Advanced Cervical Cancer: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Study. *The Lancet. Oncology* 16(3):301-311.

Fall von Dr. med. Marcus Vetter und Prof. Dr. med. Viola Heinzelmann-Schwarz, Gynäkologisches Tumorzentrum, Unispital Basel, Basel

Metastasiertes Zervixkarzinom FIGO IVB bei einer jungen Frau*

Steckbrief der Patientin	
Alter	37 Jahre (Jahrgang 1975)
Diagnose	<ul style="list-style-type: none"> – Zervixkarzinom FIGO IVB (Plattenepithelkarzinom) – 18 Monate später 1. Rezidiv: Lymphknotenmetastasen mediastinal – 11 Monate später: 2. Rezidiv: Lymphknotenmetastasen supraklavikulär, paratracheal und neben der Aorta
Behandlung	<ul style="list-style-type: none"> – Kombinierte Radiochemotherapie mit Cisplatin plus zusätzliche Bestrahlung der Tumorlokalisation und Brachytherapie – Chemotherapie mit Cisplatin und Radiotherapie mediastinal – Cisplatin/Paclitaxel/Bevacizumab – Weiterführung der Therapie mit Bevacizumab
Ansprechen	<ul style="list-style-type: none"> – 1st Line (Radiochemotherapie): CR – 2nd Line (extraabdominelle Radio- und Chemotherapie): CR – 3rd Line Therapie: PR – Unter Bevacizumab-Erhaltungstherapie dann Progression (Lunge)

Hintergrund: Bei der Patientin wurde bereits in jungem Alter ein lokal fortgeschrittenes Zervixkarzinom (initiales Stadium FIGO IVB) diagnostiziert.

Therapie: Nach einer kombinierten Radiochemotherapie mit Cisplatin (48.8gy) plus zusätzlicher Bestrahlung der Tumorlokalisation (Boost, 10gy) und Brachytherapie (35gy) zeigte sich ein erstes gutes Ansprechen mit einer kompletten Remission. Nach 18 Monaten traten mediastinale Lymphknotenmetastasen auf, worauf die Patientin eine erneute Chemotherapie mit Cisplatin

und mediastinaler Strahlentherapie erhielt. Die Patientin sprach auf die Therapie wiederum sehr gut an und zeigte eine komplette Remission.

Gegenwärtige Situation: Im April 2015, 9 Monate nach der letzten Therapie, zeigte sich ein weiteres Rezidiv (Lymphknotenmetastasen supraklavikulär, paratracheal und neben der Aorta). Die Patientin wurde mit Cisplatin/Paclitaxel/Bevacizumab behandelt. Die Therapie wurde anschliessend mit Bevacizumab weitergeführt, auf welches die Patientin gut anspricht. Ein Jahr nach Beginn der Chemotherapie wur-



Dr. med. Marcus Vetter



Prof. Dr. med. Viola Heinzelmann-Schwarz

de eine Krankheitsprogression in der linken Lunge festgestellt. Aufgrund des jungen Alters und der langen progressionsfreien Intervalle wurden die Metastasen in der Lunge reseziert, leider mit mikroskopischem Restbefund. Die Patientin erlitt postoperative Komplikationen mit ungenügender Wundheilung, so dass eine initial angedachte Radiotherapie der Restbefunde nicht erfolgte. Drei Monate nach dem Eingriff war die Krankheit erneut progredient und hatte sich dorsal in die Blase und das Rektum ausgebreitet. Zudem wurde eine Peritonealkarzinose, eine Progression der zervikalen Lymphknotenmetastasen (rechts), neue Läsionen im oberen rechten Lungenlappen sowie eine bilaterale Obstruktion des Ureters (Grad 2) festgestellt.

Kommentar: Die junge Patientin lebt seit 2 ½ Jahren mit einem metastasierten Zervixkarzinom und hat in dieser Zeit mehrere Therapielinien durchlaufen. Nach der Metastasierung der Krankheit in den rechten Lungenflügel wurde die Patientin einer Operation unterzogen von der sie sich nach postoperativen Komplikationen erholte. Nach erneuter Progredienz und eingehender Prüfung wurde die ursprünglich aus Spanien stammende Patientin in Barcelona in eine immuntherapeutische Phase I Studie mit Checkpoint-Inhibitoren aufgenommen.

* Die Verantwortung für den Fall liegt bei den Experten.

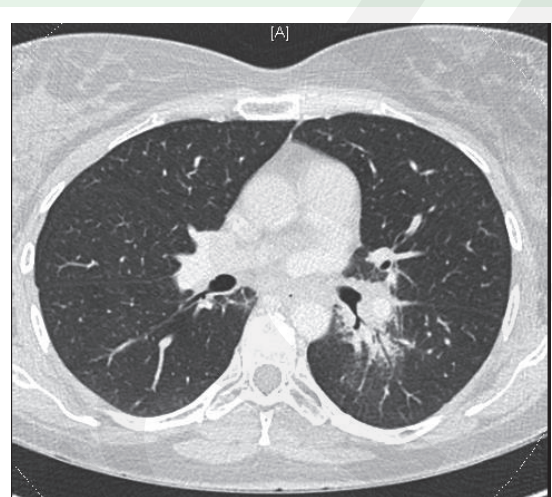


Abb. 1 zeigt eine zunehmendes Weichteilplus am medialen und lateralen Bronchus des Unterlappens links. Die Zytologische Sicherung ergab eine Metastase des bekannten Zervixkarzinoms.

IMPRESSUM

Berichterstattung: Sonia Fröhlich de Moura, IACULIS GmbH, Zürich

Redaktion: Thomas Becker

Unterstützt von **Roche Pharma (Schweiz) AG, Reinach**

© Aertzteverlag **medinfo** AG, Erlenbach