

Bevacizumab bei HER2-negativem aggressivem metastasiertem Mammakarzinom

# Nicht nur Patientinnen mit triple-negativem Karzinom profitieren

**Die Angiogenese ist ein Schlüsselprozess der Kanzerogenese und Metastasierung (1). 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 (1). VEGF fördert durch die Interaktion mit VEGF-Rezeptoren (VEGFR) die Bildung von Blutgefässen, welche für das Tumorstadium essentiell sind (1). Diese VEGF/VEGFR-Interaktion kann auf unterschiedliche Weise unterbunden werden (1): Entweder durch die Bindung eines monoklonalen Antikörpers (mAB) an den VEGF-Liganden oder über eine Blockade des VEGFR beispielsweise durch Tyrosinkinase-Inhibitoren (2). Mit Bevacizumab, einem humanisierten mAB (IgG), welcher gegen alle VEGF-Isoformen aktiv ist (2), wurde der erste Angiogenesehemmer für die Behandlung von HER2-negativen metastasierten 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 (3). 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 entweder Paclitaxel oder Paclitaxel/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 Pa-

clitaxel/Bevacizumab erhielten, war mit 49% signifikant höher (Monotherapie 22%; p < 0.001) (4). 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 (3). In der Praxis ist Bevacizumab besonders für die Therapie aggressiv verlaufender Tumore, wie das triple-negative Mammakarzinom etabliert. Hier konnte in der E2100-Studie eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens von 5.3 Monaten unter alleiniger Chemotherapie im Vergleich zu 10.6 Monaten unter Bevacizumab

gezeigt werden (HR=0.49, CI 95% 0.34-0.70), was einen klinisch bedeutsamen Benefit darstellt (5). Patientinnen mit Hormonrezeptor positivem Tumor und zusätzlichen Risikofaktoren (kurzes krankheitsfreies Intervall (<24 Monaten), >3 befallene Organe, symptomatische, viszerale Metastasen, frühere adjuvante Chemotherapie mit Taxan/Anthrazyklin) weisen eine ähnlich schlechte Prognose wie Patientinnen mit triple-negativem Brustkrebs auf, obwohl ein positiver Hormonrezeptor-Status per se mit einer eher positiven Voraussage bezüglich Krankheitsverlauf verknüpft ist. Subgruppenanalysen konnten die Wirksamkeit von Bevacizumab auch in dieser Patientenpopulation belegen (3–5). In der E2100-Studie betrug die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens bei Patientinnen mit einem krankheitsfreien Intervall von weniger als 24 Monaten 5.4 Monate, bei Patientinnen mit mehr als 3 von Metastasen befallenen Organen 5.1 Monate, bei Patientinnen mit symptomatischen, viszeralen Metastasen 5.2 Monate und bei Patientinnen mit vorgängiger Taxan- bzw. Anthrazylin-Therapie 9 bzw. 5.1 Monate (3). Eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens durch die Zugabe von Bevacizumab zur Chemotherapie zeigte auch die gepoolte Analyse von 2447 Patientinnen von Miles et al. (5). Auch hier konnte ein klinischer Benefit gezeigt werden.

Subgruppe	# Patientinnen	PFS (Mt.) Paclitaxel	PFS (Mt.) Paclitaxel/Bev	PFS-Verlängerung (Mt.)	Hazard Ratio (95% CI)
Krankheitsfreies Intervall < 24 Mt.	277	4.9	10.3	5.4	0.60 (0.47-0.77)
≥ 3 von Metastasen befallene Organe	300	5.6	10.7	5.1	0.65 (0.51-0.82)
Symptomatische viszerale Metastasen	560	5.8	11.0	5.2	0.59 (0.49-0.70)
Vorgängige Taxantherapie	108	3.0	12.0	9.0	0.46 (0.30-0.71)
Vorgängige Anthrazyklin-Therapie	269	5.6	10.7	5.1	0.54 (0.42-0.70)

Tab. 1: PFS für verschiedene Subgruppen (nach Miller K et al. 2007)<sup>3</sup>

**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-plättchenepithelartigem 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 Patientinnen mit fortgeschrittenem und/oder metastasiertem Nierenzellkarzinom. *Glioblastom (GBM):* Als Monotherapie zur Behandlung von Patientinnen 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 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 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. Patienten mit kürzlich aufgetretener pulmonaler Hämorrhagie/Hämatome sollten nicht mit Avastin behandelt werden. Vorsicht bei Patientinnen mit Risikofaktoren für eine chronische Herzinsuffizienz. Schwere Neutropenien treten unter Avastin in Kombination mit myelotoxischen Chemotherapieschemata häufiger auf. Mögliches erhöhtes Risiko für gastrointestinale Perforationen und Fistelbildung. Bei Auftreten schwerer Infusions-/Hypersensitivitätsreaktionen Infusion abbrechen. Für die intravitreale Applikation ist Avastin nicht zugelassen. Um die Rückverfolgbarkeit von biologischen Arzneimitteln zu verbessern, ist der Handelsname Avastin in der Patientenkarte klar zu vermerken. Die Substituierung 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 (Hämatome) und zerebrale Hämorrhagien, hypertensive Enzephalopathie, reversibles posteriores Leukenzephalopathie-Syndrom (RPLS), pulmonale Hypertonie, Nasenseptumperforation, Dysphonie, Hypersensitivitäts-/Infusionsreaktionen, gastrointestinale Ulzeration, Kiefernekrose, Ovarialsuffizienz, nekrotisierende Fasziitis. **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 alpha-2a. Von der Kombination mit Sunitinib wird abgeraten. Packungen: 100 mg Bevacizumab in Durchstechflasche zu 4 ml (25 mg/ml), 400 mg Bevacizumab in Durchstechflasche zu 16 ml (25 mg/ml). **Liste A. Kassenzulässig (L).** Ausführliche Angaben, insbesondere zu Vorsichtsmassnahmen und unerwünschten Wirkungen, entnehmen Sie bitte der publizierten Fachinformation unter [www.swissmedinfo.ch](http://www.swissmedinfo.ch) Stand September 2013.

Fall von Dr. med. Donat Dürr, Stadtspital Triemli, Zürich

# Rückenschmerzen als erste Symptome eines metastasierten Mammakarzinoms



Steckbrief Patientin	
Alter	70 Jahre, JG 1944
Diagnose	Mammakarzinom mit lobulärem Wachstum, pT2, G2, pN1 (3/15), V1, Östrogenrezeptorpositiv (100%), Progesteronrezeptorpositiv (50%), HER2-negativ, Proliferationsindex (MIB-1): 15-20% der Tumorzellen
Behandlung	Bevacizumab/Paclitaxel
Ansprechen	gutes klinisches und laborchemisches Ansprechen

**Hintergrund:** Die Patientin litt bereits seit einiger Zeit unter Gelenkschmerzen, vor allem im Rückenbereich. Ihr Mann, selbst Arzt, veranlasste daraufhin etliche Laboruntersuchungen, die unter anderem einen erhöhten CEA-Wert ergaben. In der darauf folgenden ärztlichen Untersuchung konnte in der linken Brust ein Knoten ertastet werden. Die Analyse der Stanzbiopsie ergab ein Mammakarzinom mit lobulärem Wachstum [pT2, G2, pN1 (3/15), V1, Östrogenrezeptorpositiv

(100%), Progesteronrezeptorpositiv (50%), HER2-negativ, Proliferationsindex (MIB-1): 15–20% der Tumorzellen].

Die Patientin wurde auswärtig im Januar 2012 brusterhaltend operiert. 3 von 9 entfernten Lymphknoten waren befallen (Level 1), mit Kapseldurchbruch und Nachweis eines Veneneinbruchs.

Die Patientin litt zu dieser Zeit an einer starken Anämie. Aufgrund der anhaltenden Rückenschmerzen wurde ein CT Thorax/Abdomen veranlasst. Das Bild zeigte sklerose Veränderungen an der gesamten Wirbelsäule. Das Differentialblutbild war leukoerythroblastär. Zudem ergab die Knochenmarkanalyse massenhaft Knochenmark-fremde Zellen, einzelligend und in kleinen Verbänden. Die Befunde mit dem leukoerythroblastären Blutbild und den massenhaft Knochenmark-fremden Zellen sprachen für das Vorliegen einer Knochenmarkskarzinose im Rahmen des neu diagnostizierten Mammakarzinoms.

**Therapie:** Im März 2012 wurde eine Therapie mit Bevacizumab und Paclitaxel begonnen, welche über 5 Monate weitergeführt

wurde. Im August gleichen Jahres wurde auf die Erhaltungstherapie mit Bevacizumab umgestellt. Zusätzlich erhielt die Patientin aufgrund des Rezeptorstatus des Mammakarzinoms eine endokrine Therapie mit Letrozol.

**Verlauf:** Es zeigt sich ein gutes klinisches – im Sinne einer deutlichen Abnahme der Rückenschmerzen – und laborchemisches Ansprechen. Die Anämie ging bereits unter Chemotherapie zurück, der Tumormarker CEA ist deutlich regredient (s. Tab. 2).

**Gegenwärtige Situation:** Der Patientin geht es gut. Nach fast zwei Jahren Erhaltungstherapie ist die Anämie vollständig abgeklungen, der Tumormarker nicht mehr erhöht (s. Tab. 2).

**Kommentar:** Die Wahl der Behandlung fiel auf die Kombination Bevacizumab und Paclitaxel, da aufgrund der bedrohlichen Situation (Knochenmarkskarzinose) eine rasche Response erforderlich war, bei einer vergleichsweise geringen Hämatotoxizität.

Datum	Hb	Leuc	Tromb	CEA	Bemerkungen
06.03.2012	9.8	4.1	164	186	leukoerythroblastäres Blutbild, Beginn der Therapie mit Bevacizumab/Paclitaxel
04.04.2012	9.9	3.46	176	114	
02.05.2012	9.9	3.8	191	59	
30.05.2012	10.4	3.6	190	51.3	
26.06.2012	10.5	4	203	52	
25.07.2012	10.6	5.5	156	44	
23.08.2012	10.8	5.2	141	34	Beginn Bevacizumab Maintenance Letrozol
05.12.2012	13.9	7.3	187	4	
26.08.2014	15.6	7.4	170	2.5	

Tab. 2: Laboruntersuchung über die ganze Therapiedauer

**Literatur:**

- Fakhrehjani E & Toi M (2014) Antiangiogenesis therapy for breast cancer: an update and perspectives from clinical trials. *Jpn J Clin Oncol* 44(3):197-207.
- Kim A, et al. (2012) Therapeutic strategies in epithelial ovarian cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 31:14.
- Miller K, et al. (2007) Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 357(26):2666-2676.
- Gray R, et al. (2009) Independent review of E2100: a phase III trial of bevacizumab plus paclitaxel versus paclitaxel in women with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 27(30):4966-4972.
- 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.

**IMPRESSUM**

**Berichterstattung:** Sonia Fröhlich de Moura

**Redaktion:** Thomas Becker

Unterstützt von Roche Pharma (Schweiz) AG, Reinach

© Aertzeverlag medinfo AG, Erlenbach