

HER2-negatives metastasiertes Mammakarzinom

# Bevacizumab bei Patientinnen mit zusätzlichen Risikofaktoren

**Die grosse randomisierte Phase-III-Studie (E2100) von Miller et al. (Paclitaxel/Bevacizumab in der Erstlinientherapie bei Patientinnen mit HER2-negativem, metastasiertem Mammakarzinom) belegte im Vergleich zur Monotherapie ein signifikant verlängertes progressions-freies Überleben, eine erhöhte Gesamtansprechrate und ein ähnliches Gesamtüberleben (1). Diese Resultate zeigten sich über alle Subgruppen, auch für Patientinnen mit zusätzlichen Risikofaktoren wie einem Krankheitsintervall kleiner als 24 Monate und mit drei oder mehr befallenen Organen (2).**

Das metastasierte Mammakarzinom wird heute immer häufiger mit verschiedenen zielgerichteten Substanzen behandelt, unter anderem mit Bevacizumab. Der gegen alle Isoformen von VEGF (vascular endothelial growth factor) aktive humanisierte Antikörper wurde als erster Angiogenesehemmer in der Schweiz zugelassen.\* Die Angiogenese ist ein Schlüsselprozess der Kanzerogenese und Metastasierung beim Mammakarzinom (3). Der Wachstumsfaktor VEGF spielt dabei eine entscheidende Rolle (3). Er fördert durch die Interaktion mit VEGF-Rezeptoren (VEGFR) die Bildung von Blutgefässen, welche für das Tumorstadium essentiell sind (3). Bevacizumab hat sich bei der Behandlung von metastasierten HER2-negativen Mammakarzinomen in der Schweiz etabliert (1, 2). In der bereits erwähnten Phase-III-Studie E2100 führte die Kombination Paclitaxel/Bevacizumab im Vergleich zur Paclitaxel-Monotherapie in der Erstlinientherapie zu einem signifikant verlängerten medianen progressionsfreien Überleben (11.8 vs. 5.9 Monate; HR 0.60;  $p < 0.001$ ). 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%), cerebrovasculäre Ischämie (1.9%) und Infektionen (9.3%), traten unter der Kombinationstherapie vermehrt auf (1). Die Metaanalyse von 2447 Patientinnen aus drei randomisierten Phase-III-Studien lieferte zudem den Hinweis, dass auch Patientinnen mit zusätzlichen Risikofaktoren von einer Behandlung mit Bevacizumab profitieren können (2). Die Analyse ergab ein PFS Hazard Ratio (HR) von 0.64 (95% CI 0.57 bis 0.71), das mediane PFS unter Bevacizumab-Therapie war 9.2 Monate vs. 6.7 Monate ohne Bevacizumab (2). Als zusätzliche Risikofaktoren werden z.B. ein kurzes krankheitsfreies Intervall (<24 Monate), mehr als drei befallene Organe, symptomatische viszerale Metastasen sowie eine vorgängige adjuvante Chemotherapie mit Taxan/Anthracyclin betrachtet. Die vorliegenden Daten zeigen, dass auch diese Patientinnengruppen von einer Bevacizumab-Behandlung profitieren können (2).

#### Literatur:

1. Miller K, et al. (2007) Paclitaxel plus Bevacizumab versus Paclitaxel Alone for Metastatic Breast Cancer. *New England Journal of Medicine* 357(26):2666-2676.
2. 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. *Annals of Oncology* 24(11):2773-2780.
3. Fakhrehjani E & Toi M (2014) Antiangiogenesis Therapy for Breast Cancer: An Update and Perspectives from Clinical Trials. *Japanese Journal of Clinical Oncology* 44(3):197-207.

\* Bevacizumab ist in der Schweiz in Kombination mit Paclitaxel zur Erstlinientherapie von Patienten mit HER2-negativem, metastasiertem Mammakarzinom zugelassen. Weitere Informationen unter [www.swiss-medico.ch](http://www.swiss-medico.ch).

## 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 Gemcitabin zur Behandlung des rezidivierenden, platinresistenten, epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms (platinfreies Intervall  $\geq 6$  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 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 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 intravitreale 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 verlaufen), 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 Faszitis. **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.swissmedico.ch](http://www.swissmedico.ch). Stand Dezember 2014.

Fall von Dr. med. Hamdi Abeidi, Hôpital du Valais – CHVR Sion\*

# Bilaterales Mammakarzinom mit Metastasen in Knochen, Leber und Brustfell

Steckbrief Patientin	
Alter	51 Jahre
Diagnose	Invasives lobuläres Mammakarzinom rechts, pT1a pN0 (i -) (sn) cMO Invasives duktales Mammakarzinom links, pT1c pN0 M0 G2
Behandlung	1. Linie: Paclitaxel/Bevacizumab 2. Linie: Vinorelbin 3. Linie: Doxorubicin
Ansprechen	1. Linie: gutes partielles Ansprechen 2. Linie: rasches Fortschreiten der Krankheit 3. Linie Progression

3 Jahre und Letrozol für 2 Jahre. Im Juli 2013 folgte links eine radikale Mastektomie und eine bilaterale Rekonstruktion.

Ein halbes Jahr später wurde bei der Patientin ein Rezidiv mit Metastasen in Knochen und Leber sowie eine Pleuralkarzinose rechts festgestellt.



**Dr. med. Hamdi Abeidi**

**Therapie:** Die Patientin wird umgehend palliativ mit Paclitaxel/Bevacizumab behandelt.

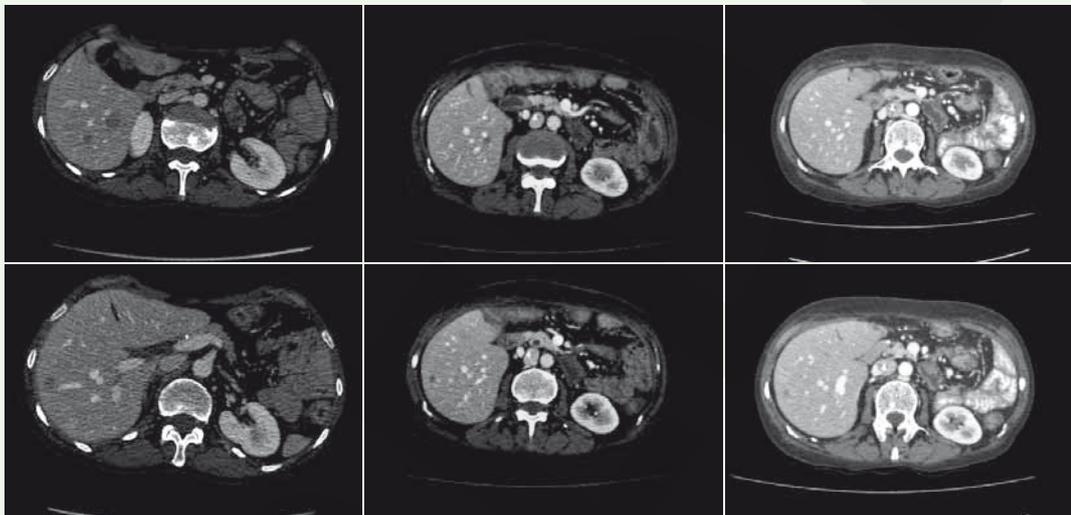
**Verlauf:** Die Patientin hat die Chemotherapie gut vertragen. Um das Ansprechen der Therapie beurteilen zu können, wurden die Lebermetastasen als Zielläsion gewählt. Das CT nach drei Monaten zeigt basierend auf der Vermessung der Leberläsionen ein gutes partielles Ansprechen.

Die Behandlung wird bei guter Verträglichkeit (keine Hypertonie und Proteinurie) während 9 Monaten fortgeführt. Die auftretenden gas-

traintestinalen Polyneuropathien Grad I bedürfen keiner Änderung der Paclitaxelverabreichung.

**Kommentar:** Nach 9-monatiger Therapiedauer wird eine Progression der hepatischen Metastasen festgestellt. Die Therapie wird auf Vinorelbin umgestellt, unter welchem nach einem Monat eine weitere Vergrösserung der bekannten hepatischen Läsionen sowie eine neue Metastase in der Leber auftritt. Zudem

wird links ein sich vergrössernder Pleuraerguss beobachtet. Die Behandlung wird mit Doxorubicin weitergeführt. Die Krankheit schreitet bereits nach einem Zyklus Chemotherapie fort, begleitet von einer klaren Verminderung des Allgemeinzustandes. Supportiv Care Massnahmen werden eingeleitet.



**Abb. 1:** CT zum Zeitpunkt des Rezidivs

**Abb. 2:** CT nach 3 Monaten Therapie mit Paclitaxel/Bevacizumab mit einem guten partiellen Ansprechen.

**Abb. 3:** CT nach 6 Monaten Therapie mit Paclitaxel/Bevacizumab mit einem fast kompletten Ansprechen der hepatischen Läsionen.



**Abb. 4:** CT: Progression nach 9 Monaten Therapie

\* 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 unter [www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch).