

HER2-negatives mBC

# Bevacizumab bei Patientinnen mit schlechten prognostischen Faktoren

**Ein positiver HR-Status erlaubt eher eine günstige Voraussage. Patientinnen mit HR-positiven Tumoren und zusätzlichen Risikofaktoren weisen jedoch eine vergleichbar schlechte Prognose wie Patientinnen mit triple-negativem mBC auf (5). In dieser Situation kann mit Paclitaxel/Bevacizumab eine Verlängerung des PFS erreicht werden (6).**

Die endokrine Therapie spielt bei der Behandlung des Hormonrezeptor-positiven (HR-positiv), HER2-negativen metastasierten Mammakarzinoms (mBC) eine zentrale Rolle. Im Verlauf der Therapie kann es jedoch zu Metastasen oder einer Resistenzentwicklung kommen (1). Im metastasierten Setting kommt als Erstlinientherapie eine der zielgerichteten, systemischen Therapien, wie zum Beispiel Bevacizumab, zum Einsatz. Der humanisierte monoklonale Antikörper (mAB) Bevacizumab wirkt als Angiogenesehemmer und blockiert die Interaktion zwischen dem Wachstumsfaktor VEGF-A (vascular endothelial growth factor- A) und dem VEGF-Rezeptor. Dadurch wird der für die Metastasenbildung essentielle Prozess der Angiogenese unterbrochen (2).

Bevacizumab ist in der Schweiz in Kombination mit Paclitaxel zur Erstlinientherapie beim HER2-negativen mBC zugelassen (3). Die Grundlage für die Zulassung stammt aus der grossen randomisierten Phase-III-Studie E2100 (4). Im Vergleich zur Paclitaxel Monotherapie führte die Kombination von Paclitaxel/Bevacizumab in der Erstlinientherapie des HER2-negativen mBC zu einem signifikant verlängerten medianen progressionsfreien Überleben (PFS) von 11.8 Monaten (vs. 5.9 Monate, HR 0.60,  $p < 0.001$ ). Das Gesamtüberleben war in beiden Behandlungsarmen

ähnlich und betrug unter der Kombinations-therapie 26.7 Monate (vs. 25.2 Monate, HR 0.88,  $p = 0.16$ ). Mit Paclitaxel/Bevacizumab traten unerwünschte Wirkungen wie Hypertonie 3/4 Grades (14.8% vs. 0.0%,  $p < 0.001$ ), Proteinurie (3.6% vs. 0.0%,  $p < 0.001$ ), Kopfschmerzen (2.2% vs. 0.0%,  $p = 0.008$ ), zerebrovaskuläre Ischämie (1.9% vs. 0.0%,  $p = 0.02$ ) und Infektionen (9.3% vs. 2.9%,  $p < 0.001$ ) vermehrt auf, wobei Neutropenie selten war (gesamthaft  $< 1\%$ ) (4).

Eine Auswertung der ATHENA-Studie bezüglich prognostischen Faktoren für das Gesamtüberleben zeigte, dass interessanterweise Patientinnen mit HR-positiven Tumoren und zusätzlichen Risikofaktoren (wie z.B. kurzes krankheitsfreies Intervall ( $< 24$  Monate), mehr als drei befallene Organe, symptomatische viszerale Metastasen, vorgängige adjuvante Chemotherapie mit Taxan/Anthrazyklin) eine schlechtere Prognose als eine Subgruppe von Patientinnen mit triple-negativem mBC aufweisen können (5). Dies obwohl der positive HR-Status eigentlich eher eine günstige Voraussage bezüglich Krankheitsverlauf erlaubt. Dass Patientinnen mit erwähnten Risikofaktoren (u.a. TNBC oder  $> 3$  Metastasen) durch eine Behandlung mit Bevacizumab profitieren können, wurde auch durch eine Metaanalyse demonstriert, die auf eine Verlängerung des PFS hinweist (6).

Die Analyse von 2447 Patientinnen aus drei randomisierten Phase-III Studien ergab ein PFS Hazard Ratio (HR) von 0.64 (95% CI 0.57 bis 0.71, medianes PFS unter Bevacizumab-Therapie 9.2 Monate vs. 6.7 Monate ohne Bevacizumab) (6). Deshalb liegt eine entsprechende Behandlung des HER2-negativen mBC unabhängig vom HR-Status nahe.

## Literatur:

1. Fedele P, et al. (2015) Recent advances in the treatment of hormone receptor positive HER2 negative metastatic breast cancer. *Critical Reviews in Oncology / Hematology* 94(3):291-301
2. Fakhrejahani 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
3. <http://www.swissmedinfo.ch/>.
4. Miller K, et al. (2007) Paclitaxel plus Bevacizumab versus Paclitaxel Alone for Metastatic Breast Cancer. *New England Journal of Medicine* 357(26):2666-2676
5. Lombart-Cussac A, et al. (2014) A prognostic factor index for overall survival in patients receiving first-line chemotherapy for HER2-negative advanced breast cancer: an analysis of the ATHENA trial. *Breast* 23(5):656-662
6. 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

## IMPRESSUM

**Berichterstattung:** Sonia Fröhlich de Moura

**Redaktion:** Thomas Becker

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

© Aertztverlag 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-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  $\geq 6$  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 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. 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.swissmedinfo.ch](http://www.swissmedinfo.ch). Stand Dezember 2014.

Fall von Dr. med. Andreas Wicki, Abteilung Onkologie, Universitätsspital Basel

# Metastasiertes, tubuläres ER/PR-positives, HER2-negatives Mammakarzinom

Steckbrief Patientin	
Alter	74 Jahre
Diagnose	Tubuläres Mammakarzinom rechts ER/PR positiv, HER2-negativ mit interpulmonaler Metastasierung und Leber- und Nebennierenmetastasen
Behandlung	1. Linie: Paclitaxel/ Bevacizumab 2. Linie: pegyliertes liposomales Doxorubicin
Ansprechen	1. Linie: partielle Remission nach RECIST 2. Linie: Krankheitsstabilisierung nach RECIST

**Hintergrund:** Im November 1995 wurde bei der Patientin ein tubuläres Mammakarzinom rechts pT2 pN1 cM0, G1, ER/PR+, HER2 – diagnostiziert und brusterhaltend entfernt (inkl. Axillarevision mit Lymphknoten-Exstirpation). Die Histologie ergab ein gut differenziertes tubuläres Mammakarzinom, Exzision im Gesunden mit positivem Hormonrezeptorstatus. Nach der Nachbestrahlung der Brust folgte eine fünf-jährige adjuvante antihormonelle Therapie mit Tamoxifen.

Im Rahmen einer Kontrolle wurden 2009 im CT Thorax/Abdomen eine intrapulmonale sowie pleurale Metastasierung mit ausgedehnten Pleuraergüssen beidseits sowie suspekte Lymphknoten rechts axillär, und periklavikulär, eine Raumforderung in beiden Nebennieren und eine osteolytische Läsion im HWK5 festgestellt. Es lagen keine Hinweise auf osäre Metastasen vor (Skelettszintigraphie).

Der Erguss wurde thorakoskopisch ausgeräumt und pleurodesiert. Die Zytodiagnostik zeigte zahlreiche Zellverbände eines Adenokarzinoms, positiv für den Östrogenrezeptor (maligner Pleuraerguss entsprechend dem Mammakarzinom). Die Patientin erhielt Letrozol als erste palliative antihormonelle Therapie. Sie sprach auf die Therapie an. Aufgrund einer unklaren Schwindelsymptomatik wurde im Folgejahr ein MRI des Schädels durchgeführt, welches keine Hinweise für eine intrazerebrale Raumforderung ergab. Die Sonographie des Abdomens zeigte keine suspekten Raumforderungen in den sonographisch darstellbaren Bauchorganen. Die vorbeschriebenen Raumforderungen bei der Nebennieren waren sonographisch nicht abgrenzbar. Ein Röntgenthorax bestätigte das fortdauernde Ansprechen. 1½ Jahre später, im April 2012, wurde aufgrund eines Anstiegs des CA 15-3 ein CT von Thorax, Abdomen und Becken veranlasst, welches neue Leber- und Nebennierenmetastasen zeigte und damit den Hinweis auf eine Tumorprogression lieferte. Die antihormonelle Therapie wurde auf Fulvestrant umgestellt. Im November 2012 zeigte sich jedoch im CT von Thorax und Abdomen eine erneute Progredienz der viszerale Metastasen, besonders im Bereich der Leber. Es wurden keine neuen Fernmetastasen festgestellt.

**Therapie:** Die Patientin wird umgehend auf eine Erstlinien-Therapie mit Paclitaxel/Bevacizumab eingestellt.



Dr. med. Andreas Wicki

**Verlauf:** Die Patientin spricht auf die Behandlung an. Das beste Ansprechen ist eine partielle Remission. Die Therapie wird für 6 Monate weitergeführt.

**Gegenwärtige Situation:** Nach fünf-monatiger Therapiepause nach Abschluss der Erstlinienbehandlung erhält die Patientin bei erneutem Progress als Zweitlinien-Therapie liposomales pegyliertes Doxorubicin. Die Krankheit stabilisiert sich. Leider zeigt sich im CT von Thorax und Abdomen drei Monate später ein erneuter Progress. Auf Wunsch der Patientin werden im Folgenden nur noch bestmögliche unterstützende Behandlungsmassnahmen durchgeführt.

**Kommentar:** Das metastasierte Mammakarzinom hat ca. 3.5 Jahre auf eine antihormonelle Behandlung angesprochen. Bei erneutem Progress hat die Patientin insgesamt ca. 11 Monate von der Erstlinien-Chemotherapie mit Paclitaxel und Bevacizumab profitiert. Das Ansprechen auf die Zweitlinien-Behandlung mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin war leider bescheiden.

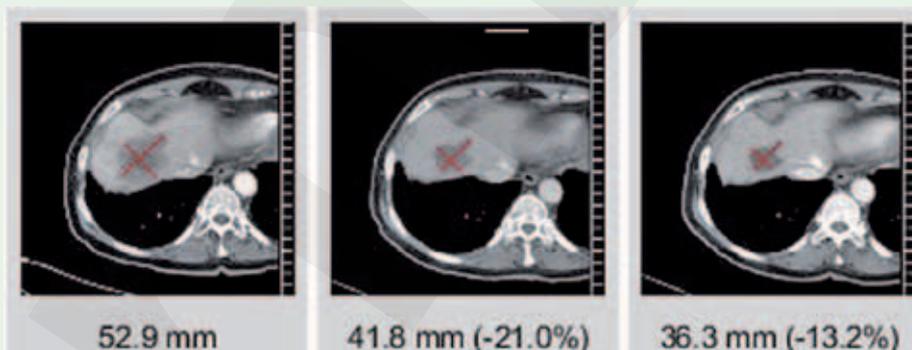


Abb. 1: Remission unter Paclitaxel/Bevacizumab

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.swiss-medico.ch](http://www.swiss-medico.ch).