Fortgeschrittenes Zervixkarzinom

Die Rolle von Bevacizumab bei Rezidiv und Metastasen

Die Rezidiv-Rate bei Patientinnen mit einem Zervixkarzinom im Stadium IB bis IIA nach einer chirurgischen oder radiotherapeutischen Primärtherapie liegt bei 10 bis 20%. Diese erhöht sich jedoch bei weiter fortgeschrittenen Tumoren und/oder Befall der Lymphknoten auf bis zu 70% (1). Die Therapie des rezidivierenden oder metastasierten Zervixkarzinoms ist eine Herausforderung, wobei sich die systemische Cisplatin-basierte Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab in diesem Setting bewährt hat (2).

Bei Patientinnen mit einem Rezidiv oder mit Metastasen ausserhalb des Beckens ist eine palliative Chemotherapie meist die Behandlung der Wahl, falls eine komplette chirurgische Entfernung des Tumors oder eine Radiotherapie nicht durchführbar sind. Bei gutem Ansprechen bewirkt die Therapie dabei eine Linderung von Schmerzen und anderen Begleitsymptomen (2, 4).

Wahl der Chemotherapie

In der GOG 204 Studie konnte gezeigt werden, dass die Cisplatin/Paclitaxel-Behandlung (Kontrollarm) im Vergleich zu Cisplatin in Kombination mit Topotecan, Gemcitabin oder Vinorelbin zu einem besseren Ansprechen (RR), progressionsfreien Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS) führte (3). Nach einer geplanten Interimsanalyse wurde die Studie daher wegen fehlender Überlegenheit in den Vergleichsarmen frühzeitig abgebrochen. Mit Ausnahme von Leukopenie, Neutropenie, Infektionen und Alopezie war die Toxizität in allen Armen vergleichbar. Die NCCN 2015 und ESMO 2012 Guidelines bevorzugen daher aufgrund des besseren OS und der generell geringeren Toxizität eine Kombinationstherapie bestehend aus Cisplatin/Paclitaxel (2, 4).

Zugabe von Bevacizumab zur Chemotherapie

Die Zugabe von Bevacizumab zu verschiedenen Chemotherapien (Cisplatin/Paclitaxel oder Topotecan/Paclitaxel) führte zu einem medianen OS von 17.0 Monaten gegenüber 13.3 Monate mit Chemotherapie alleine (HR 0.71, 98% CI 0.54 bis 0.95, p=0.004), was einer Verbesserung um 3.7 Monate entspricht (5). Das mediane PFS betrug unter Bevacizumab 8.2 Monate (vs. 5.9 Monate, HR 0.67, 95% CI 0.54 bis 0.82) und die RR lag bei 48% gegenüber 36% unter Chemotherapie (relative Wahrscheinlichkeit für Ansprechen 1.35, 95% CI 1.08 bis 1.68, p=0.008). Dabei war Topotecan/Paclitaxel im Vergleich zu Cisplatin/Paclitaxel (mit oder ohne Bevacizumab) mit einem höheren Progressionsrisiko (HR 1.39, 95% CI 1.09 bis 1.77) ohne deutliche Auswirkungen auf das OS (HR 1.20, 99% CI 0.82 bis 1.76) verbunden. Aus den erhobenen FACT-Cx-TOI-Scores geht hervor, dass die Zugabe von Bevacizumab zur Chemotherapie keinen negativen Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patientinnen hatte. Das Nebenwirkungsprofil von Bevacizumab entsprach insgesamt den Erfahrungen bei anderen Tumorarten. Unter Bevacizumab traten Hypertension (≥Grad 2, 25% vs. 2%, P<0.001), gastrointestinale oder genitourinäre Fisteln (≥Grad 3, 6% vs. 0%, P=0.002) und thromboembolische Ereignisse ((≥Grad 3, 8% vs. 1%, P=0.001) häufiger auf als unter Chemotherapie. Die Rate von Neutropenie, febriler Neutropenie und Schmerzen war in allen Behandlungsgruppen vergleichbar (5).

Die Zugabe von Bevacizumab zu einer Chemotherapie bestehend aus Cisplatin/Paclitaxel oder Topotecan/Paclitaxel bei Patientinnen mit einer Kontraindikation für Cisplatin, hat sich als weitere Behandlungsoption beim persistierenden, rezidivierenden oder metastasierten Zervixkarzinom etabliert.

Literatur:

1. Friedlander M Grogan M (2002) Guidelines for the Treatment of Recurrent and Metastatic Cervical Cancer. The Oncologist 7(4):342-347.
2. NCCN (2015) Clinical Practice Guidelines in Oncology, Cervical Cancer, National Comprehensive Cancer Network, Version 1.2015. www.nccn.org.
3. Monk BJ, et al. (2009) Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol 27(28):4649-4655.
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. 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: Dr. Heidrun Ding

Unterstützt von Roche Pharma (Schweiz) AG, Reinach

© Aerzteverlag **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 rezidivierenden, 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, platinsensitiven, epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms (platinfreies Intervall ≥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 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 Patienten: 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, platinresistentes 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. **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 ≤ 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 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. **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**: 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 siehe Fachinformation unter www.swissmedicinfo.ch. Stand September 2015.

Fall Dr. med. Esther Bärtschi, FMH Onkologie/Innere Medizin, Bern

53-jährige Patientin mit Rezidiv eines initial lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinoms*

Steckbrief Patientin	
Alter	53 Jahre
Diagnose	Rezidiv eines initial lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinoms
Behandlung	Carboplatin/Paclitaxel/ Bevacizumab
Ansprechen	Klinisch und computertomographisch deutliche partielle Remission (Restbefunde 1 cm)

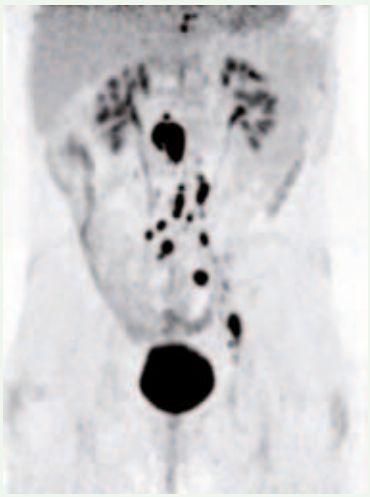

Abb. 1: Tumorrezidiv im Dezember 2014

Hintergrund: Die Patientin wurde im Mai 2013 mit starker vaginaler Blutung vorstellig. Die Abklärungen (inkl. PET-CT) ergaben ein wenig bis mittgradig differenziertes Plattenepithelkarzinom der Zervix uteri mit Lymphknotenmetastasen iliakal kommun, iliakal extern beidseits sowie retroperitoneal oberhalb der aortalen Bifurkation. Keine hämatogenen Fernmetastasen. Von Juni bis August gleichen Jahres erhielt die Patientin eine kombinierte Radio-Chemotherapie (Cisplatin wöchentlich/Gesamtdosis 52.2 Gy und 8 Gy Boost sowie 3x6 Gy Brachytherapie). In der MRI-Untersuchung nach Therapieabschluss zeigte sich kein fassbarer residueller Tumor mehr.

Im Dezember 2014 wurde ein Tumorrezidiv (Lymphknoten supraklavikulär links, iliakal intern links, iliakal kommun beidseits, retroperitoneal, retrokrural) festgestellt (vgl. PET-CT, Abb. 1 und 2) und histologisch gesichert.

Therapie: Die Patientin wurde in der Folge palliativ mit 6 Zyklen Carboplatin/Paclitaxel/ Bevacizumab behandelt.

Verlauf: Es zeigte sich ein gutes Ansprechen auf die Behandlung mit bereits Regredienz der Befunde nach 3 Therapiezyklen (Abb. 3). Nach 6 Therapiezyklen ist eine klinisch und computertomographisch fast komplette Remission (residuelle Befunde von max. 10 mm iliakal kommun links sowie supraklavikulär links) zu konstatieren (Abb. 4).

Dr. med.
Esther Bärtschi

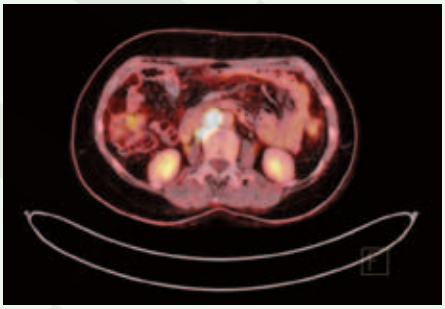

Abb. 2: Tumorrezidiv im Dezember 2014

Gegenwärtige Situation: Drei Monate nach Therapieende (August 2015) anhaltende Remission mit unveränderten CT-Befunden.

Kommentar: Bei dieser Patientin mit rein lymphogenem Rezidiv eines Zervixkarzinoms führte die Bevacizumab-haltige Kombinationstherapie zu einer deutlichen partiellen Remission mit lediglich noch Restbefunden von max. 1 cm. Da noch keine genügenden Daten für eine Erhaltungstherapie mit Bevacizumab beim Zervixkarzinom vorliegen, wurde auf eine solche verzichtet.

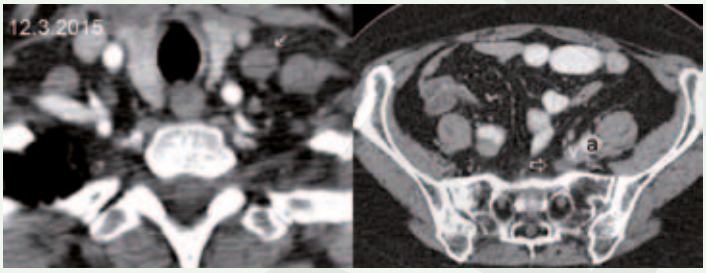

Abb. 3: CT nach 3 Zyklen
a: arteria iliaca communis, v: vena iliaca communis, Pfeil: Lymphknoten

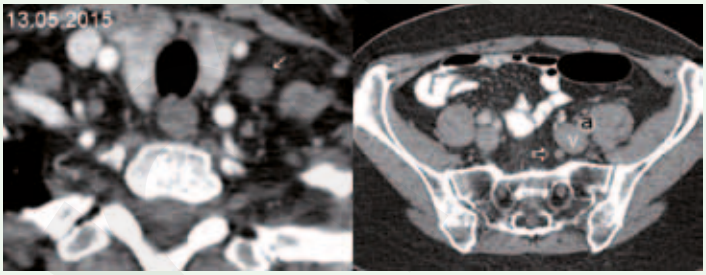

Abb. 4: CT nach 6 Therapiezyklen
residuelle Befunde von max. 10 mm iliakal kommun links sowie supraklavikulär links

Dank: CT-Bilder zur Verfügung gestellt von: Prof. Dr. med. H. Bonel, FMH Radiologie, Lindenhofspital, Bern. PET-CT-Bilder zur Verfügung gestellt von: Dr. med. J. Wartenberg, FMH Nuklearmedizin, Nuklearmedizinische Klinik, Inselspital, Bern.

* Die Verantwortung für den Fall liegt bei der Expertin. 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.swissmedicinfo.ch.