

## Erfolg in der Kombination

**Aktuelle Einsichten in die komplexe Wirkungsweise der Angiogenesehemmung bei malignen Tumoren mit dem VEGF-Inhibitor Bevacizumab (Avastin®) sowie die neueren Therapiestudien bei metastasierten Tumoren erläuterten PD Dr. Joachim Drevs und Dr. Dirk Arnold während des Krebskongresses in Leipzig. Dabei wurden Hintergründe der synergistischen Wirkung mit der Chemotherapie und offene Fragen erläutert.**

«Seitdem im Jahr 1989 das natürlich vorkommende Protein VEGF (= Vascular Endothelial Growth Factor) als Schlüsselmediator der Angiogenese vieler maligner Tumoren entdeckt wurde, ist in der präklinischen und klinischen Onkologie eine hochspannende Zeit angebrochen», konstatierte Drevs. Das Prinzip der Tumorangiogenese-Hemmung, bis anhin einzig mit dem VEGF-Hemmer Bevacizumab möglich (Anti-VEGF), erscheint heute komplexer als zunächst gedacht. Laut Drevs, Medizinischer Direktor an der Tumorklinik SanaFontis, Freiburg im Breisgau, stehen derzeit drei Hauptfragen im Fokus der Forschung:

- ▲ Warum wirkt Bevacizumab vor allem in Kombination mit Chemotherapie und nicht stärker in der Monotherapie, obwohl das Target vorhanden ist?
- ▲ Warum entstehen unter Bevacizumab Resistenzen?
- ▲ Warum entsteht Hypertonie als (prädiiktiver) Marker der Angiogenese-Hemmung?

### Komplexe Wirkmechanismen: Tumorangiogenese ...

Drevs erläuterte bisherige Erklärungsversuche, hier im Resümee wiedergegeben: Zwischen Vaskulogenese, der primären Gefäßbildung, und der Angiogenese, der Gefäßneubildung aus präexistierenden Gefäßen, bestehen komplexe Unterschiede. Erkannt wurde, dass VEGF als sehr potenter Regulator der Angiogenese sowohl in physiologischen Prozessen (wie Wundheilung) eine Rolle spielt als auch in pathologischen Prozessen (wie der Entwicklung maligner Tumoren

und bei rheumatoider Arthritis, Psoriasis u.v.m.). Durch den VEGF-vermittelten «angiogenetischen Switch» wird eine prä-maligne Zelle («dormant cell») unter VEGF-Wirkung schliesslich zur malignen Tumorzelle mit Gefäßbildung. Die Aktivierung der VEGF-Rezeptoren lässt den vaskularisierten Tumor überleben, wachsen, invasiv werden und schliesslich metastasieren, wobei es dann zur «sekundären Angiogenese» in den Metastasen kommt.

Der VEGF, unter verschiedenen Bedingungen wie Hypoxie, COX-2-, Stickstoff- und Onkogen-Zufuhr verstärkt ausgeschüttet, kann die Angiogenese und Verdopplung der Gefässdichte innerhalb weniger Tage induzieren. Durch die induzierte Verstärkung des Zellüberlebens, der Gefässpermeabilität und die erneute Stimulation der Gefässbildung wird die Krankheitsprogression beschleunigt (durch Tumorwachstum und Erhöhung des Metastasierungspotenzials).

Experimentelle Studien zeigen, dass eine Reihe von Onkogenen (z.B. *KRAS*, *HRAS*, *HER2*) die VEGF-Expression der Tumorgefässe fördert. Zudem sind verschiedene VEG-Faktoren (A bis D) und Rezeptortypen (VEGF-R 1 bis 3) mit unterschiedlichen Funktionen auf der Gefässzelloberfläche erkannt worden, die neben der Angiogenese auch an der Lymphangiogenese beteiligt sind über die Funktionen Migration, Permeabilität, DNA-Synthese, Überlebensfähigkeit (vgl. *Abbildung 1*).

Die VEGF-Überexpression der Tumorgefässzellen kann durch eine Reihe therapeutischer Ansätze mit unterschiedlichen Wirkmechanismen im Prinzip zielgerichtet abgewehrt werden (vgl. *Abbildung 2*).

### ... und ihre Hemmung

Die Anti-VEGF-Behandlung mit Bevacizumab wirkt hemmend auf die Bildung und Vermehrung der Tumorgefässe sowie auf die Metastasierung. Dies hat die Tumorrückbildung und auch die Normalisierung des Gewebes zur Folge. Experimentell wurde nachgewiesen, dass die Anti-VEGF-Behandlung direkte und schnelle Veränderungen der Mikrovaskularisierung bewirkt. Andererseits wird durch Therapieabbruch innerhalb kurzer Zeit der Ausgangsbefund durch erneute Angiogenese und darauf folgendes

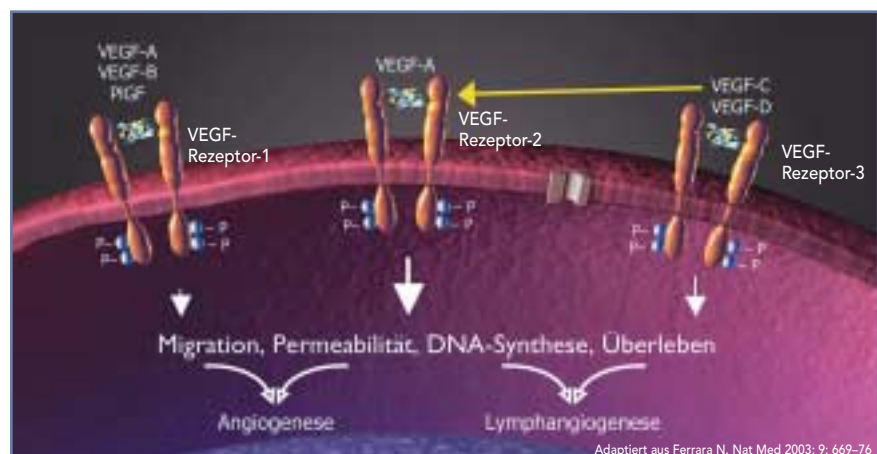


Abbildung 1: VEGF und seine Rezeptoren

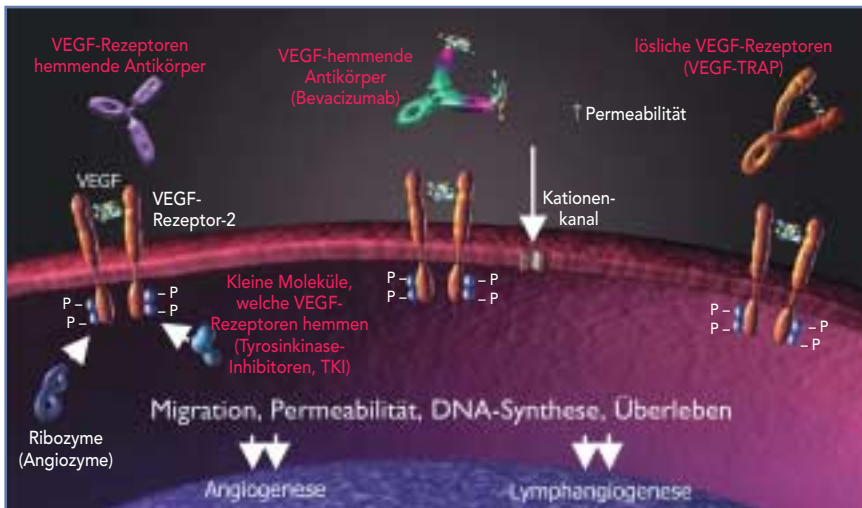


Abbildung 2: Angriff auf die VEGF-Familie  
Die VEGF-Überexpression der Tumorzellen kann zielgerichtet abgewehrt werden durch eine Reihe therapeutischer Ansätze mit unterschiedlichen Wirkmechanismen:  
– Antikörper gegen VEGF (= Bevacizumab, Avastin®)  
– Antikörper gegen VEGF-Rezeptoren  
– Lösliche VEGF-Rezeptoren, welche zirkulierendes VEGF binden  
– Kleine Moleküle als Hemmer der VEGF-Rezeptoren  
– Katalytische RNA-Moleküle (Ribozyme), welche die VEGF-Rezeptor-mRNA spalten.

neues Tumorwachstum wiederhergestellt.

Unklar ist noch weitgehend, wie die Anti-VEGF-Behandlung die Freisetzung von Krebstherapeutika – Chemotherapeutika und zielgerichtete Therapien – erhöht. Die nachgewiesene Wirkungsverstärkung der Chemotherapie durch Zugabe des Anti-VEGF Bevacizumab stellt eine starke Rationale dieser Kombinationstherapie dar; es werde bereits von «Chemosensitizing» durch Bevacizumab gesprochen, so Drevs.

Eindrücklich zeigt eine Studie an Mäusen, dass zudem eine Multitarget-Therapie mit Wachstumshemmern, Anti-VEGF-R plus Anti-EGF-R das Tumorstadium quasi stoppen konnte, während mit nur einem dieser Therapeutika das Wachstum lediglich halbiert wurde, verglichen mit der Kontrollgruppe (Abbildung 3). Behandlungen mit Bevacizumab plus Trastuzumab bei Mammakarzinom sowie mit Sorafenib und Sunitinib bei Nierenzellkarzinom haben in weiteren Untersuchungen erste eindruckliche Ergebnisse gebracht.

Schliesslich liegen Hinweise vor, dass ein frühzeitiger Einsatz der Anti-VEGF-(Bevacizumab-)Therapie in der First-Line-Behandlung – zu einem Zeitpunkt, wo nur einzelne pro-angiogenetische Wachstumsfaktoren das Tumorstadium bestimmen – sehr sinnvoll ist. Auffällig ist

Hypertonie als eine direkte therapieinduzierte Nebenwirkung bei Anwendungsbeginn, wobei keine weiteren kardialen Begleitwirkungen beschrieben werden. Eine Studie zeigt, dass Patienten, bei denen es in der Frühphase der Behandlung zu Blutdruckanstieg kam, länger überlebten als solche, bei denen der Effekt nicht auftrat. Anscheinend handelt es sich bei Hypertonie bei Behandlungsbeginn um einen prädiktiven Marker.

### Klinische Studien: Synergie mit Chemotherapie

Eine Reihe markanter Studien belegt die klinische Wirksamkeit des Angiogenesehemmers vor allem beim metastasierten Kolorektalkarzinom. Weitere Optionen zeigen sich in definierten Situationen beim fortgeschrittenen Mamma- und Lungenkarzinom sowie erstmalig bei einzelnen anderen Tumorentitäten. Dabei wird ein synergistischer Effekt mit optimierten Chemotherapieregime nachgewiesen respektive beobachtet. Bei metastasiertem Darmkrebs sind die Chemotherapieregime FOLFOX, FOLFIRI, XELOX (mit den Substanzen 5-FU/LV, Capecitabin, Irinotecan und Oxaliplatin) in der Kombination mit Bevacizumab inzwischen Standard. In neuester Zeit werden auch Zweier- und Dreierkombinationen mit anderen neuen Targets wie Trastuzumab, Cetuximab und Erlotinib (meist

plus Chemotherapie) klinisch untersucht. Dr. med. Dirk Arnold, leitender Arzt Hämatologie/Onkologie, Universitätsklinik Halle-Wittenberg, erläuterte den derzeitigen Stand der Therapieoptionen mit Bevacizumab.

### Metastasiertes Kolorektalkarzinom (mKRC)

Nachdem beim mKRC die verschiedenen Chemotherapie-Kombinationen mediane Überlebensraten zwischen 12 und 15 Monaten gebracht hatten, war die Zugabe von Bevacizumab zu 5-FU/Leukovorin/Irinotecan (Bolis-IFL) in der randomisierten Vergleichsstudie von Hurwitz und Kollegen (NEJM 2004) bahnbrechend: Bei den 402 Patienten im Studienarm IFL plus Bevacizumab wurden mittlere Überlebensraten von 20,3 Monaten (vs. 15,6 M. unter alleiniger IFL im zweiten Studienarm) erreicht, was zur Zulassung des VEGF-Hemmers für die Indikation «Erstlinientherapie bei Patienten mit metastasiertem Karzinom des Kolons oder Rektums» führte. In dieser Studie betrug das mediane progressionsfreie Überleben 10,6 Monate unter IFL-Bevacizumab (vs. 6,2 M. unter IFL). Bei nicht vorbehandelten mKRC-Patienten, die für eine Irinotecan-Behandlung ungeeignet waren, kam es unter 5-FU/FS plus Bevacizumab zu einem mittleren progressionsfreien Überleben von 9,2 Monaten (vs. 5,5 M. unter 5-FU/LV/Plazebo) in der Studie von Kabbavar et al. (J. Clin. Oncology, 2005). In einer offenen Phase-II-Studie (AIO 0105, Arnold/Kretschmar) wird derzeit Capecitabin plus Bevacizumab untersucht.

### Neueste Studiendaten und Fragen:

Die heute als optimal angesehenen Chemotherapieregime FOLFOX und FOLFIRI haben inzwischen ebenfalls mittlere Überlebensraten von 20,6 Monaten in der First-Line-Behandlung ergeben. Die Frage «Wie sehr verstärkt Bevacizumab die Wirkung der Chemotherapieregime FOLFOX oder FOLFIRI?» steht laut Arnold bei der Behandlung des mKRC im Fokus der klinischen Studien.

In der Second-Line-Behandlung (Giantonio et al.; ASCO 2005) bei fast 800 Patienten hat die Therapie mit FOLFOX4 plus Bevacizumab Remissionen (OR) von 22% ergeben (vs. 9% unter FOLFOX4

und 3% unter Bevacizumab allein) sowie signifikant bessere Überlebensraten von 12,9% in der Studiengruppe. In der First-Line-Behandlung ergaben verschiedene Chemotherapieregime plus Bevacizumab (XELOX vs. FOLFOX respektive FOLFIRI vs. IFL) etwa gleich gute Resultate bezüglich des Gesamtüberlebens (ASCO 2006, Studien TREE-2; BICC-C). Grosse First-Line-Beobachtungsstudien mit jeweils fast 2000 Patienten (BRiTE, FirstBEAT, ASCO 2006) sowie eine neue Phase-III-Studie (1400 Patienten) von Cassidy et al. (No 16966; ESMO 2006) ergaben ebenfalls Zugewinne an progressionsfreiem Überleben durch die Kombination mit Bevacizumab. Dennoch stellen sich für die Onkologen Fragen wie:

- ▲ Warum ist der absolute Zugewinn an progressionsfreiem Überleben in den neueren FOLFOX- und FOLFIRI-Studien geringer als in den frühen Studien mit IFL und 5-FU/LV (Hurwitz, 2004; Kabbinavar, 2005)?
- ▲ Ist die Bevacizumab-Dosis (2,5 oder 5 mg/kg/Woche) für den Behandlungseffekt relevant?
- ▲ Wie lange soll behandelt werden? (Hier ist relevant, dass 7 bis 10 Tage nach Absetzen von Bevacizumab die Revaskularisierung des Tumorgewebes beginnt.)

### Metastasiertes Mammakarzinom

Eine First-Line-Therapiestudie mit Paclitaxel plus Bevacizumab bei 715 Patientinnen wurde erstmals von Miller et al. auf dem ASCO 2005 in Orlando vorgestellt. Laut ersten Resultaten war das progressionsfreie Überleben signifikant erhöht (11,4 M vs. 6,11 M); das Gesamtüberleben dagegen nicht signifikant (28,4 M. vs. 25,2 M.); die definitiven Überlebensdaten werden 2007 erwartet. Die Onkologen stellen in diesem Kontext folgende Fragen:

- ▲ Sind Taxane in dieser Kombination austauschbar?
- ▲ Welche Bevacizumab-Dosis ist am effektivsten?
- ▲ Wie lange sollte mit Bevacizumab behandelt werden (bis zur Progression oder länger?)
- ▲ Ist die Kombination mit Trastuzumab effektiv?

Neue Studien mit Docetaxel mit und ohne Bevacizumab in zwei Dosierungen

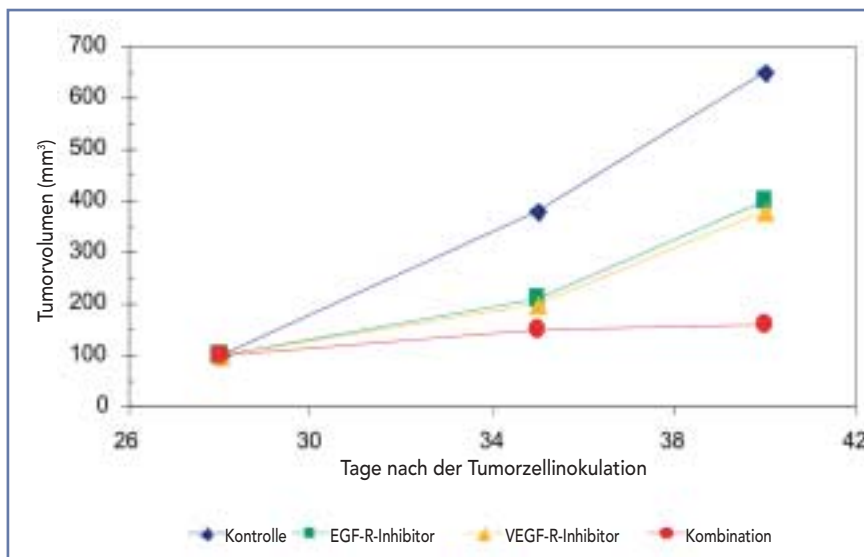


Abbildung 3: «Multitarget Approach»  
Experimentelle Studie an Nacktmäusen mit Prostatakarzinom

(AVADO) sowie mit Trastuzumab und Docetaxel mit und ohne Bevacizumab (AVEREL) haben begonnen.

### Fortgeschrittenes Lungenkarzinom

Beim NSCLC – unter herkömmlicher Chemotherapie nur wenige Monate überlebbar – hat die auf dem ASCO-Kongress 2005 vorgestellte Phase-III-Studie von Sandler et al. (ECOG 4599) relevante Überlebensvorteile gezeigt. Unter Ausschluss von Patienten mit Plattenepithelkarzinom (PeCA), relevanter Hämoptyse und Hirnmetastasen hat die Gabe von Paclitaxel und Carboplatin plus Bevacizumab versus Chemotherapie ohne Bevacizumab dazu geführt, dass nach 12 Monaten noch 51,9% in der Studiengruppe (vs. 43,7%) lebten und nach 24 Monaten 22,1% (vs. 16,9%). Die Studie hat in den USA zur Zulassung bei der Indikation «inoperables, rezidiertes oder metastasiertes Nicht-PeCa der Lunge in Kombination mit platinhaltiger Chemotherapie» geführt. In weiteren Studien soll die Kombination mit Erlotinib respektive Cetuximab, die Neoadjuvanz sowie der Einsatz beim Plattenepithelkarzinom untersucht werden.

### Phase-II-Studien bei weiteren Tumoren

Bevacizumab wurde beim Ovarialkarzinom in der Second-Line-Therapie in zwei Phase-II-Studien untersucht und erreichte eine Response bei 16% der Patienten un-

ter Monotherapie (Canistra, ASCO 2006) und bei 36% unter Chemotherapie-Bevacizumab-Kombination (Wright, ASCO 2006). Beim Magenkarzinom kam es unter der Kombination mit Cisplatin und Irinotecan zu einer Responderate von 67% und zu progressionsfreiem Überleben bei 9,9% der Erkrankten. Weitere Therapiestudien in Kombination mit Bevacizumab laufen bei Patienten mit Pankreas- beziehungsweise mit Nierenzellkarzinom.

### Management der Nebenwirkungen

Relevante Bevacizumab-bedingte Grad-3- und -4-Nebenwirkungen betreffen vor allem arterielle Hypertonie (10–15%), arterielle Thromboembolie (2–3%), Wundheilungsstörungen (1–2%), gastrointestinale Perforation bei GI-Tumoren (1–2%) und Blutungen (bei NSCLC mit 3–15% besonders relevant). Betrachtet man die Toxizität von Bevacizumab im Zusammenhang mit den heutigen Chemotherapieregimen, so fallen Nebenwirkungen des Angiogenesehemmers insgesamt weniger ins Gewicht: Grad-3/4-Nebenwirkungen traten bei 74,8% der Patienten unter FOLFOX/XELOX plus Placebo und bei 80,0% unter diesen Regimen plus Bevacizumab auf. Nach der neuen Untersuchung von Cassidy et al. mit knapp 1400 Patienten handelt es sich vor allem um Hypertonie, Blutungen und Thromboembolie. Aus Sicherheitsgründen sollte der Angiogenesehemmer sechs Wochen vor und mindestens vier Wochen nach einer

# Merksätze

(nach Arnold)

### **Bevacizumab (Avastin®):**

- ▲ ist der erste und bis anhin einzige Angiogenese-Hemmer, der in Phase-III-Studien einen Überlebensvorteil bei verschiedenen fortgeschrittenen malignen Tumoren gezeigt hat
- ▲ hat spezifische Nebenwirkungen mit insgesamt günstigem und kontrollierbarem Profil
- ▲ ist Standard in der First-Line-Behandlung des mKRR unter 5-FU mit oder ohne Irinotecan respektive unter FOLFOX oder XELOX-Regime.

Operation ausgesetzt werden. Eine prophylaktische Antikoagulation wird nicht empfohlen. Grundsätzlich ist das Nebenwirkungsprofil kontrollierbar.

### **Zukunftsweisend: Multiple Targets**

Eine hohe Apoptoserate erwartet man durch die Kombination verschiedener Targets. Besonders die Addition mit anti-EGFR-Therapien ist zukunftsweisend:

- ▲ EGFR-2 (= HER2/neu-Antikörper), Trastuzumab, beim Mammakarzinom
- ▲ EGFR-1-Tyrosinkinaseinhibitor, Erlotinib, beim Nierenzellkarzinom, Pankreaskarzinom, NSCLC
- ▲ EGFR-1-Antikörper, Cetuximab, beim mKRR.

Die BOND-2-Studie vergleicht derzeit die Behandlung mit Bevacizumab plus Cetuximab mit dieser anti-EGFR-Kombi-

nation plus Irinotecan (Saltz, ASCO 2005) und erzielte vielversprechende erste Ergebnisse. Eine sehr grosse US-amerikanische Studie mit mehr als 2700 Patienten mit mKRR wird FOLFOX oder FOLFIRI mit nachfolgend Bevacizumab, Cetuximab respektive beiden Targets untersuchen (AIO-Studien). Daneben wird der Angiogenesehemmer Bevacizumab in der Strahlenchemotherapie des Rektumkarzinoms erstmals eingesetzt (Phase-I-Studie, Willet et al., 2005) ▲

Bärbel Hirle

Quelle:

Satellitensymposium der Roche Pharma AG «Anti-angiogenese: neue Therapieoptionen bei soliden Tumoren» mit Vorträgen von PD Dr. med. Joachim Drevs, Freiburg, und Dr. med. Dirk Arnold, Halle. 5. November 2006