



UniversitätsKlinikum Heidelberg



UNIVERSITÄTS-
FRAUENKLINIK
HEIDELBERG
ZERTIFIZIERTES
BRUSTZENTRUM



NCT

Anti-Angiogenese: friend or foe

Prof. Dr. Andreas Schneeweiss

Sektionsleiter

Universitätsfrauenklinik Heidelberg

(Ärztl. Direktor: Prof. Dr. Prof. h.c. C. Sohn)

Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg

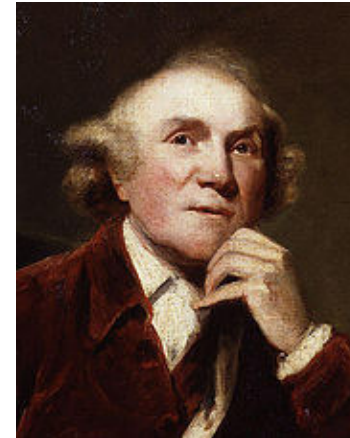
(Ärztl. Direktor: Prof. Dr. D. Jäger)

2. COMBATing Breast Cancer Meeting am 13./14. November 2009 in Köln-Brühl

Angiogenese

ἄγγος γένεσις (angio=Gefäss; genesis=Entstehung)

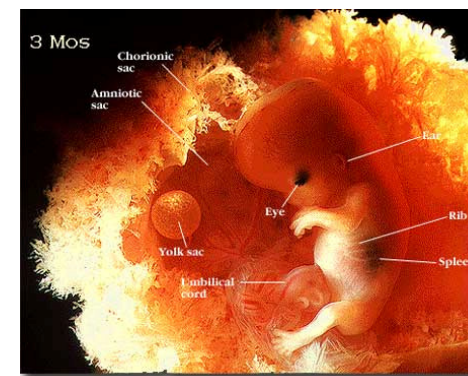
Der Ausdruck ANGIOGENESIS wurde erstmals von **John Hunter** (1728-1793) verwendet, der das Wachstum von Blutgefässen im Elchgeweih studierte.



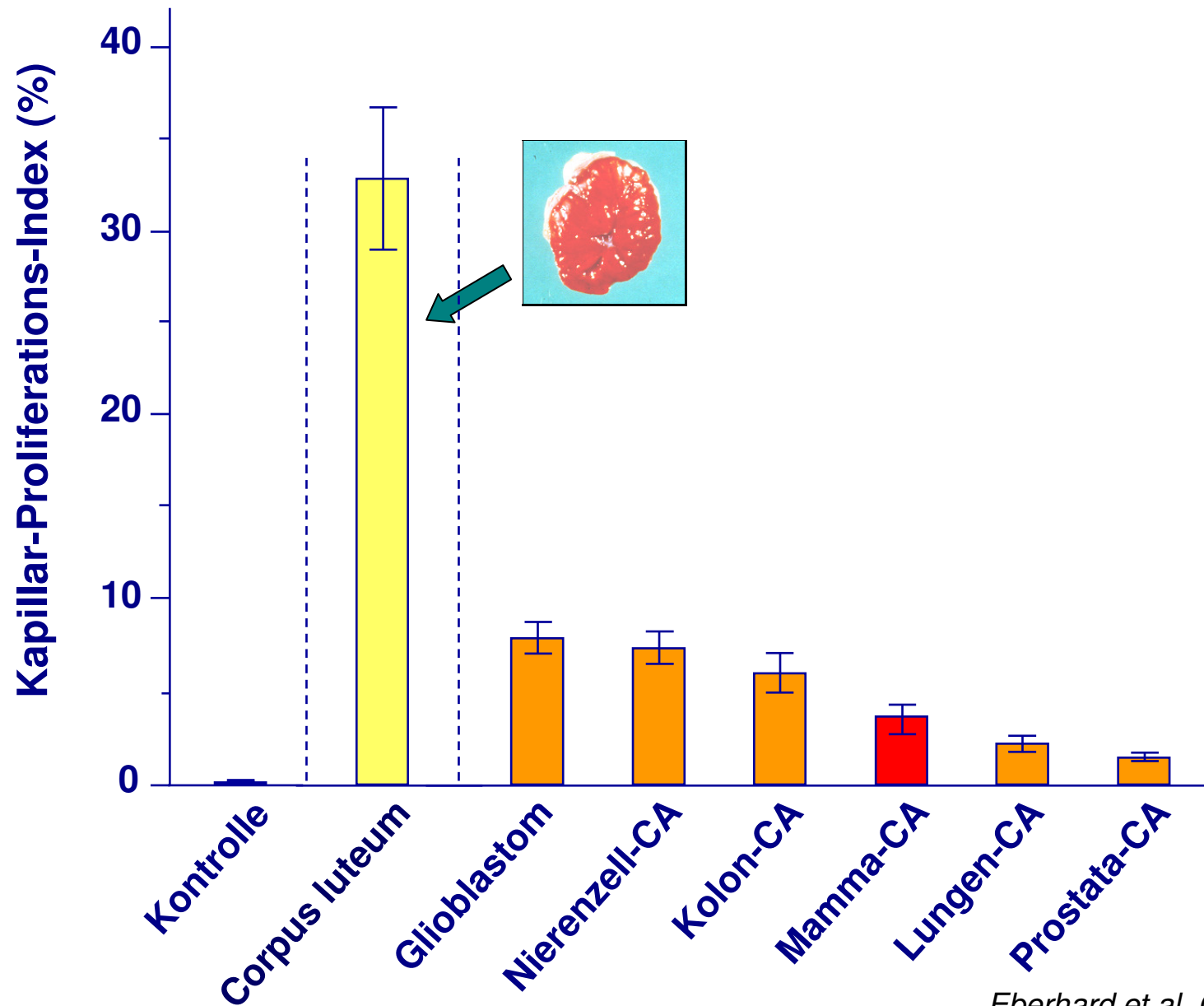
Arthur Tremain Hertig (1904-1990):

1935: „Angiogenese im frühen humanen Chorion und in der primären Plazenta der Makak-Affen“

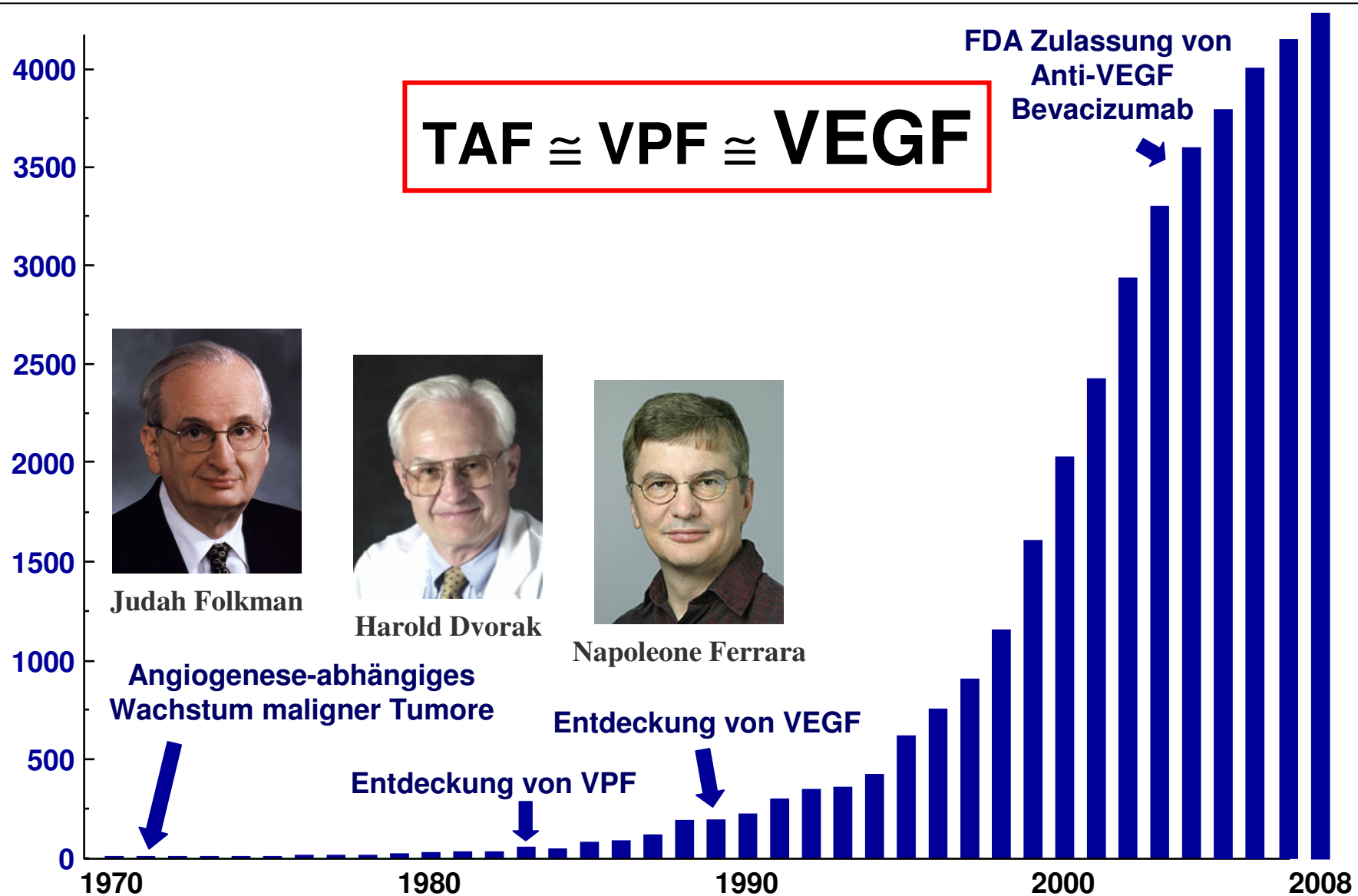
Erste exakte Beschreibung des Wachstums von Blutgefässen



Ausmaß der Endothelzellproliferation (Angiokinetik) während *reproduktiver* und *tumoröser* Angiogenese

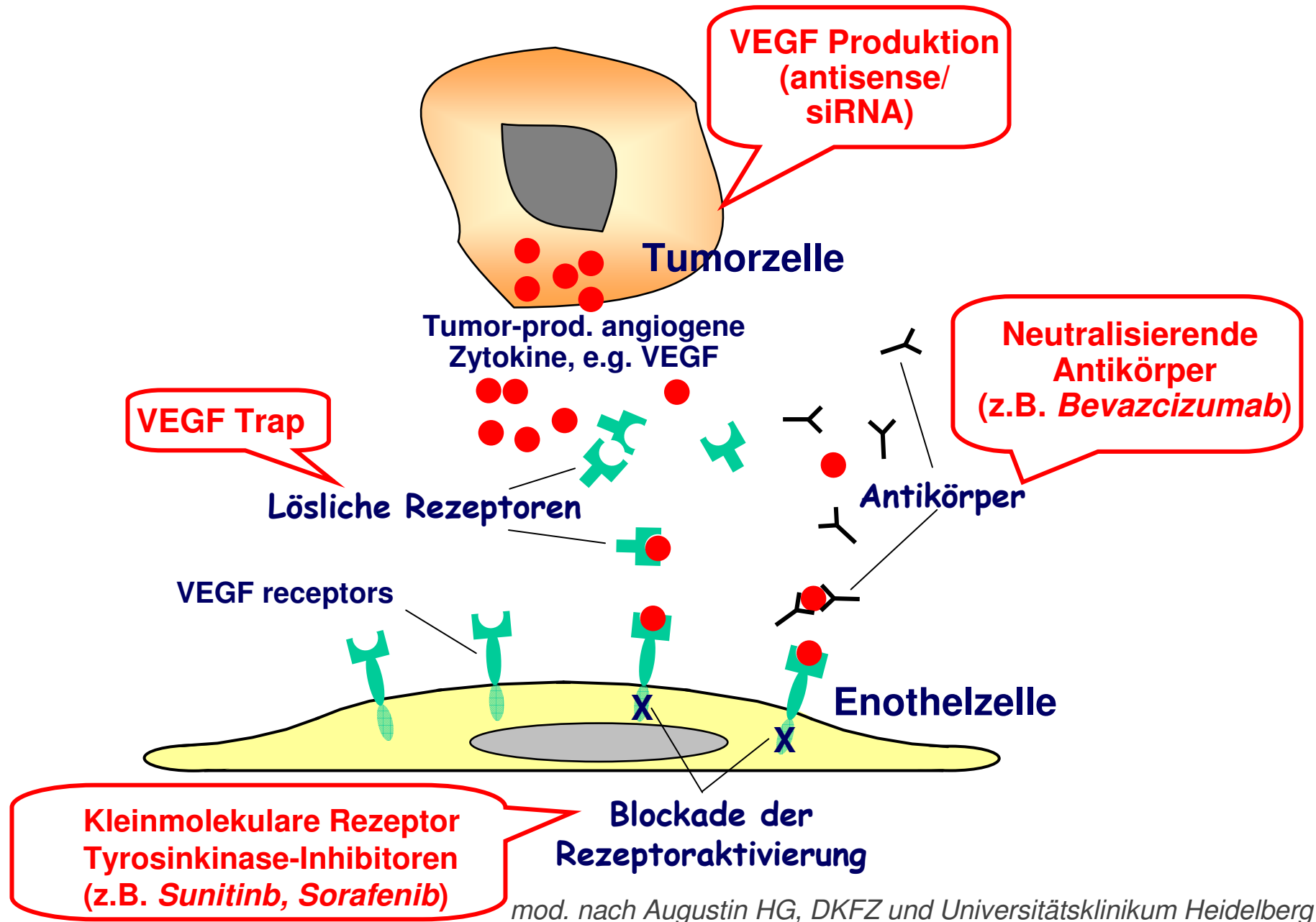


Entwicklung der Angiogenese-Forschung gemessen an der Häufigkeit von Publikationen



mod. nach Augustin HG, DKFZ und Universitätsklinikum Heidelberg

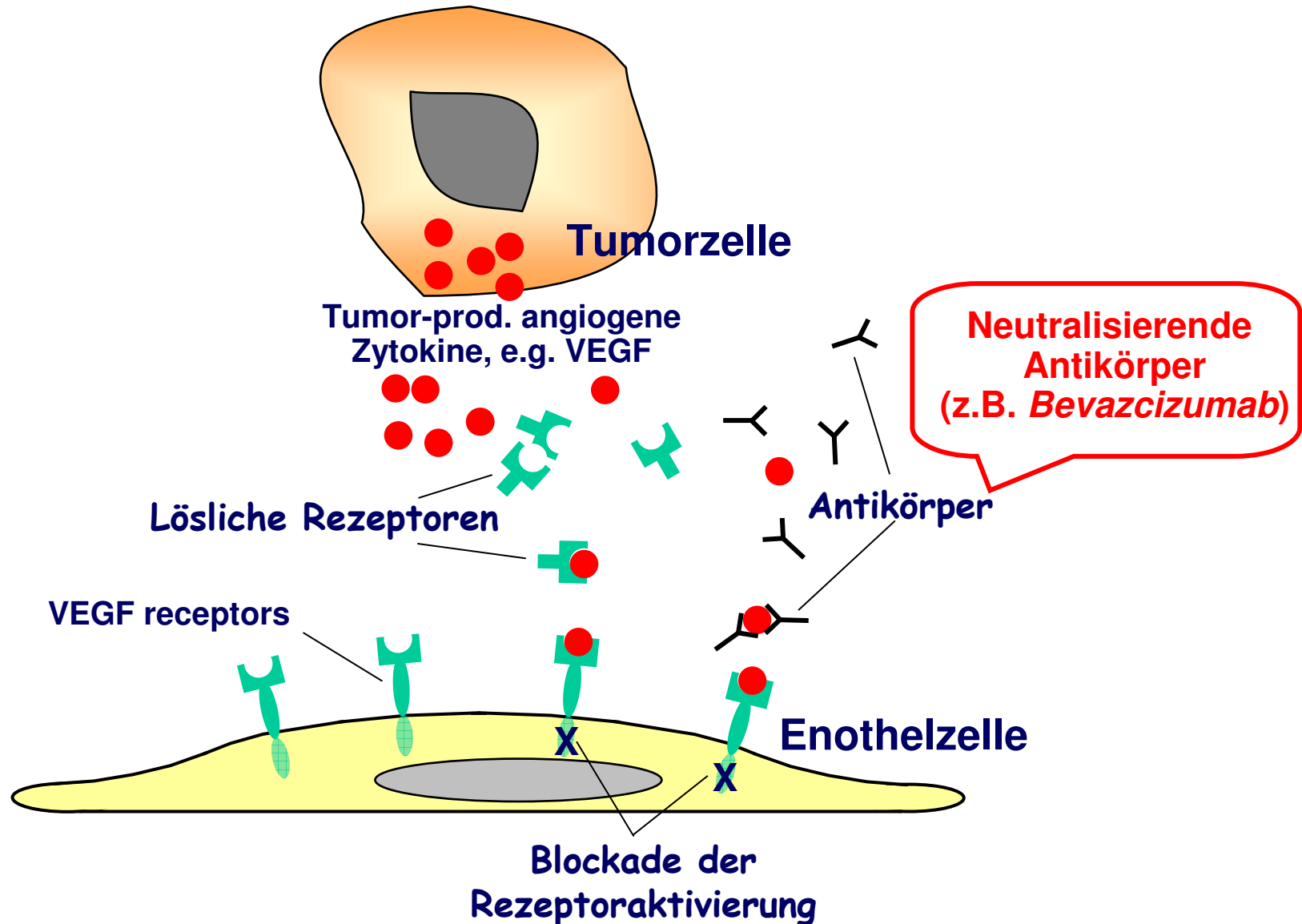
Strategien zur Inhibition von VEGF ●



Antikörper vs. Ligandenfänger (“Traps”) vs. RTK-Inhibitoren

	Antikörper	Traps	RTK-Inhibitoren
Target	VEGF	Alle Liganden des Rezeptors	Rezeptorenpanel
Struktur	großes Biological	großes Biological	kleines Pharmaceutical
HWZ	lang	lang	kurz

Strategien zur Inhibition von VEGF



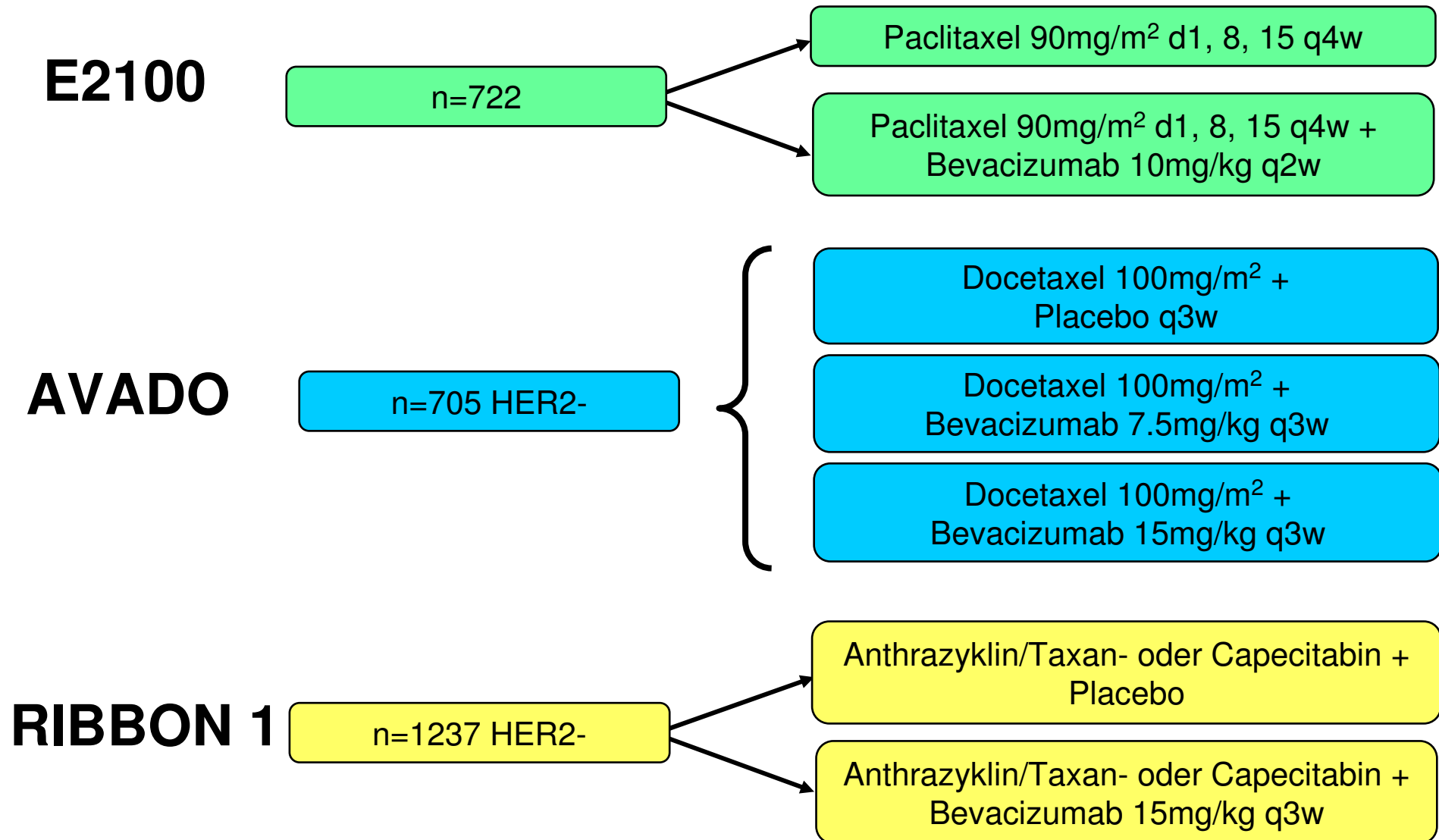
Wirkmechanismus von **Bevacizumab**



Hemmung von VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) führt zur

- **Normalisierung des Tumorgefäßsystemes** durch
 - Rückbildung unreifer Gefäße ①
 - Normalisierung/Abdichtung der verbleibenden Gefäße ②
- **Unterdrückung der Angiogenese / des angiogenen Switch** ③

Ctx ± Bevacizumab 1st-line beim rezidivierten oder metastasierten HER2- MBC



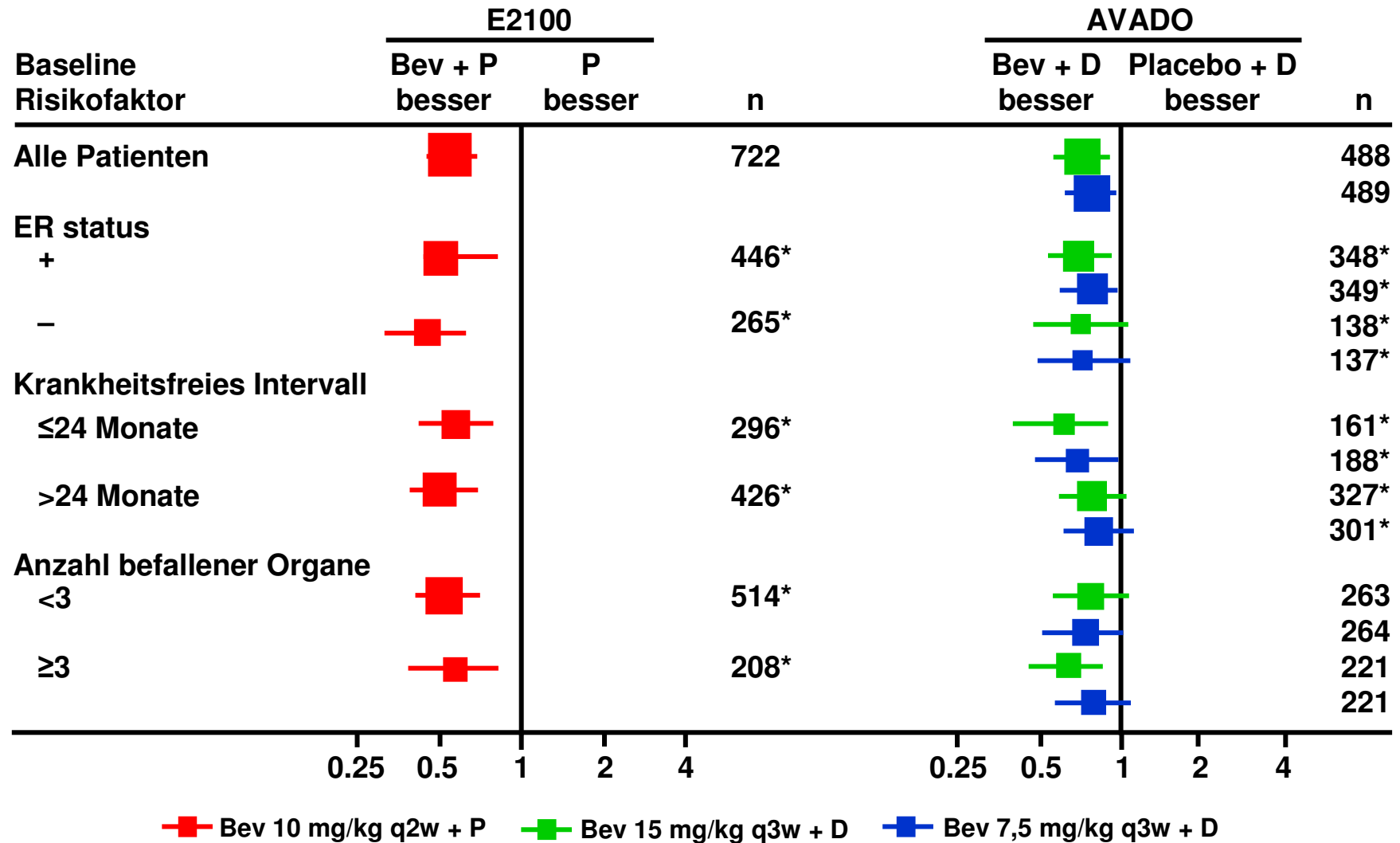
Ctx ± Bevacizumab 1st-line beim rezidivierten oder metastasierten HER2- MBC

	Responserate		PFS (Monate)		HR (p-value)
	Ctx	Ctx+Bev	Ctx	Ctx+Bev	
E2100¹ Paclitaxel ± Bev	22	50	5.8	11.3	0.48 (p<0.0001)
AVADO² Docetaxel ± Bev	46	64	8.0	10.0	0.61 (p<0.0001)
RIBBON-1³ Taxan/Anthra ± Bev	38	51	8.0	9.2	0.64 (p<0.0001)
Capecitabine ± Bev	24	35	5.7	8.6	0.69 (p=0.0002)

¹Klencke BJ. et al. ASCO 2008 (abstr 1036); ²Pivot X. et al. ASCO 2009 (abstr 1094); ³Robert N. et al. ASCO 2009 (abstr 1005)

Bevacizumab und Taxane beim HER2- MBC

PFS nach Tumorcharakteristik

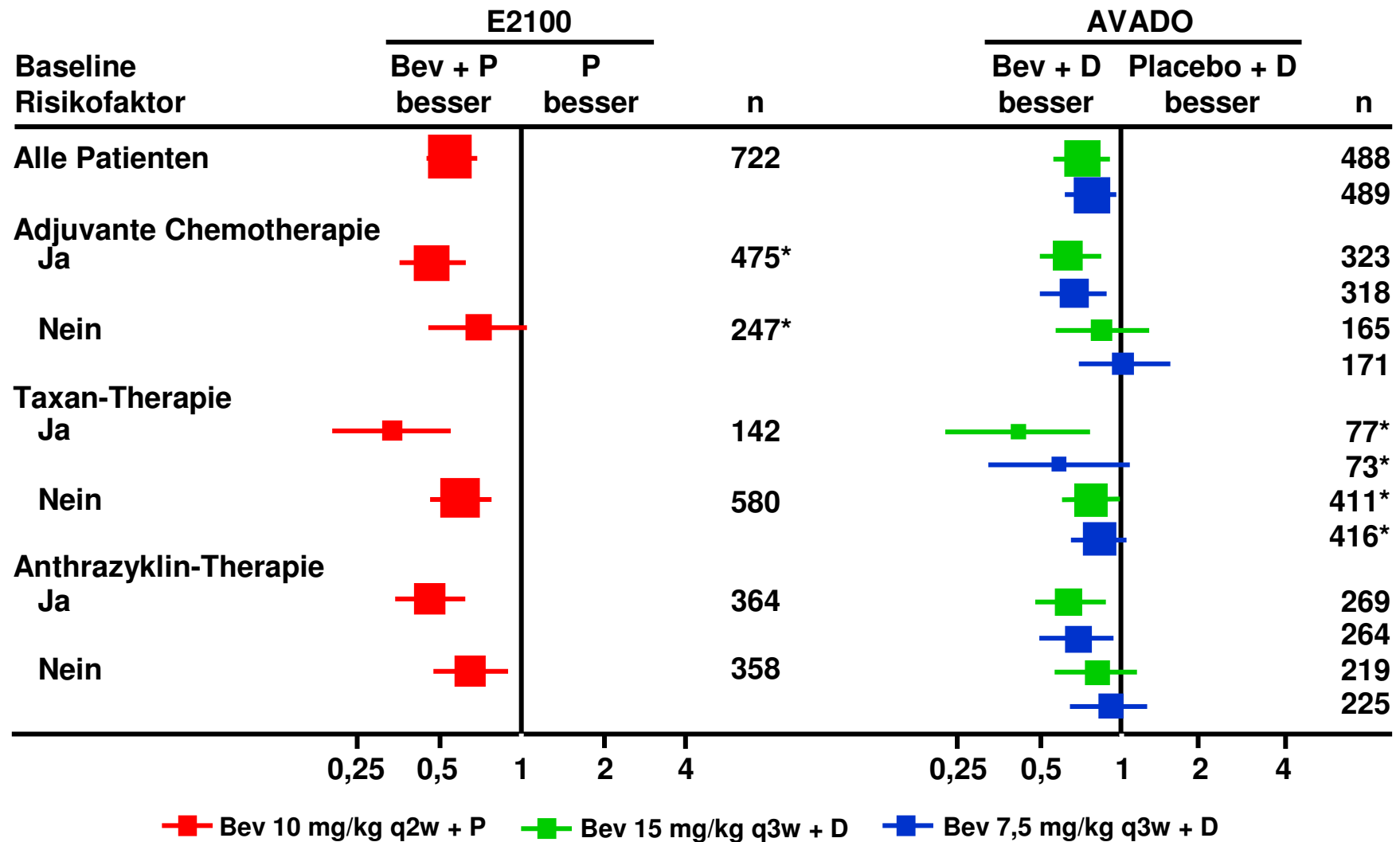


*prospektiv stratifiziert

Klencke et al, ASCO 2008; Roche, data on file 2007; Miles et al, ASCO 2008

Bevacizumab und Taxane beim MBC

PFS nach Vortherapie

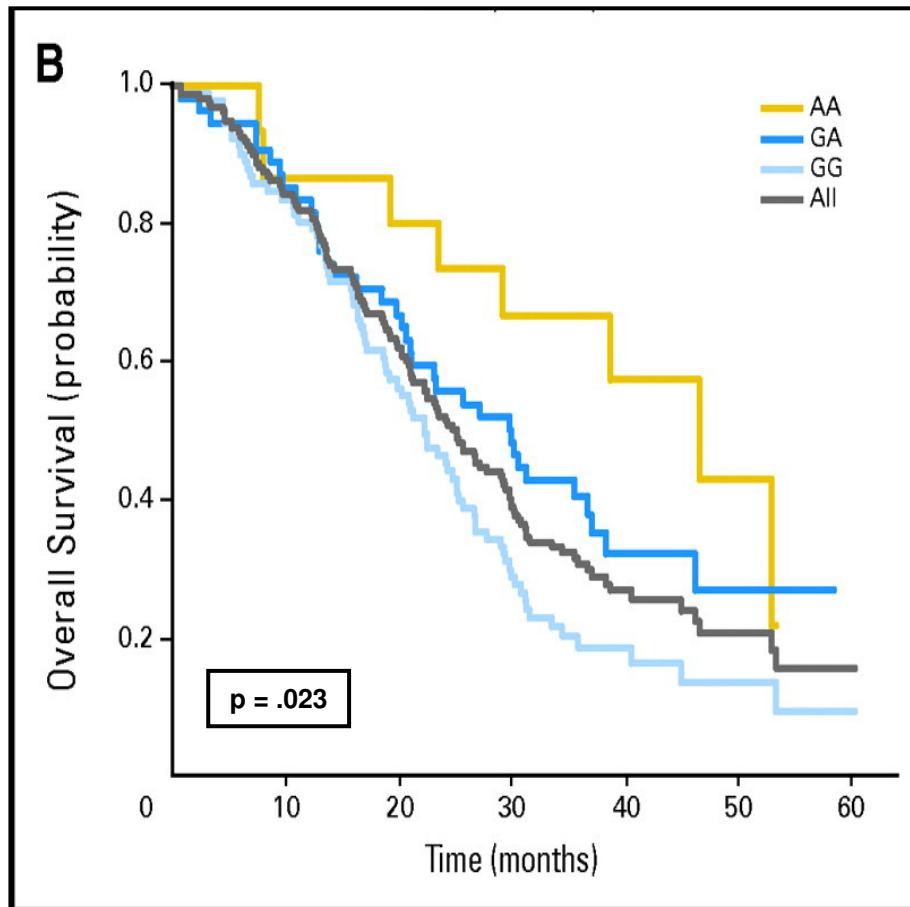


*prospektiv startifiziert

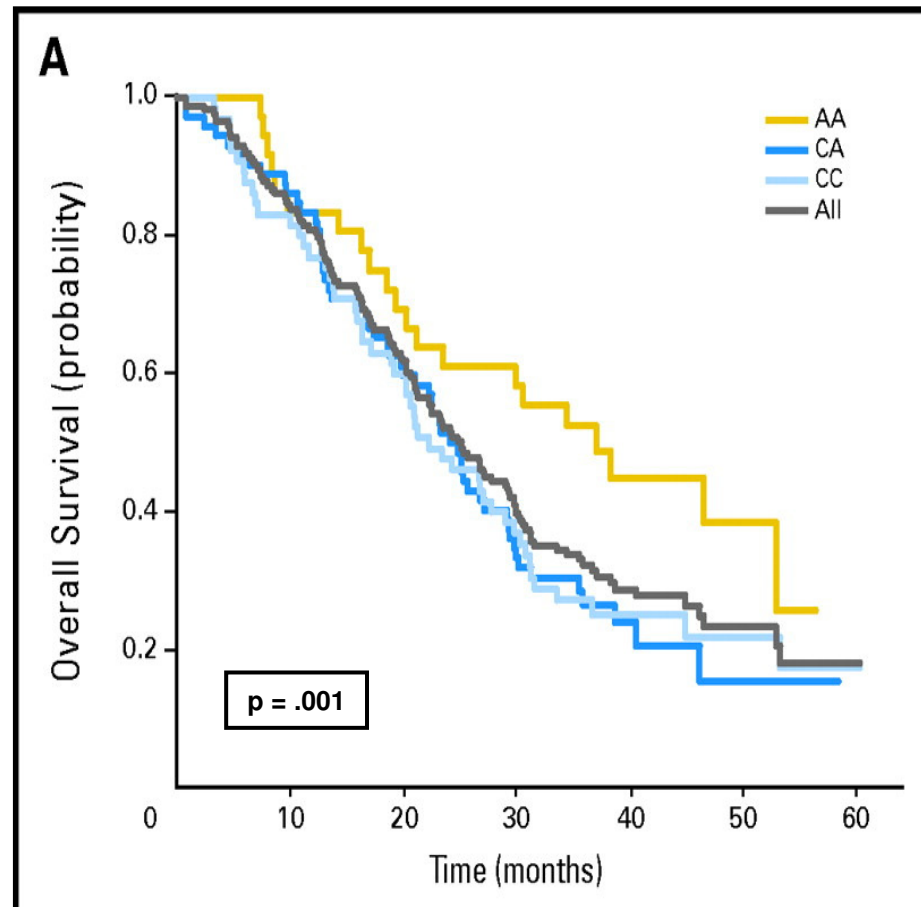
Klencke et al, ASCO 2008; Roche, data on file 2007; Miles et al, ASCO 2008

Single nucleotide polymorphism (SNP) beim Mammakarzinom VEGF Allele und OS und nach Pac + Bevacizumab (E2100)

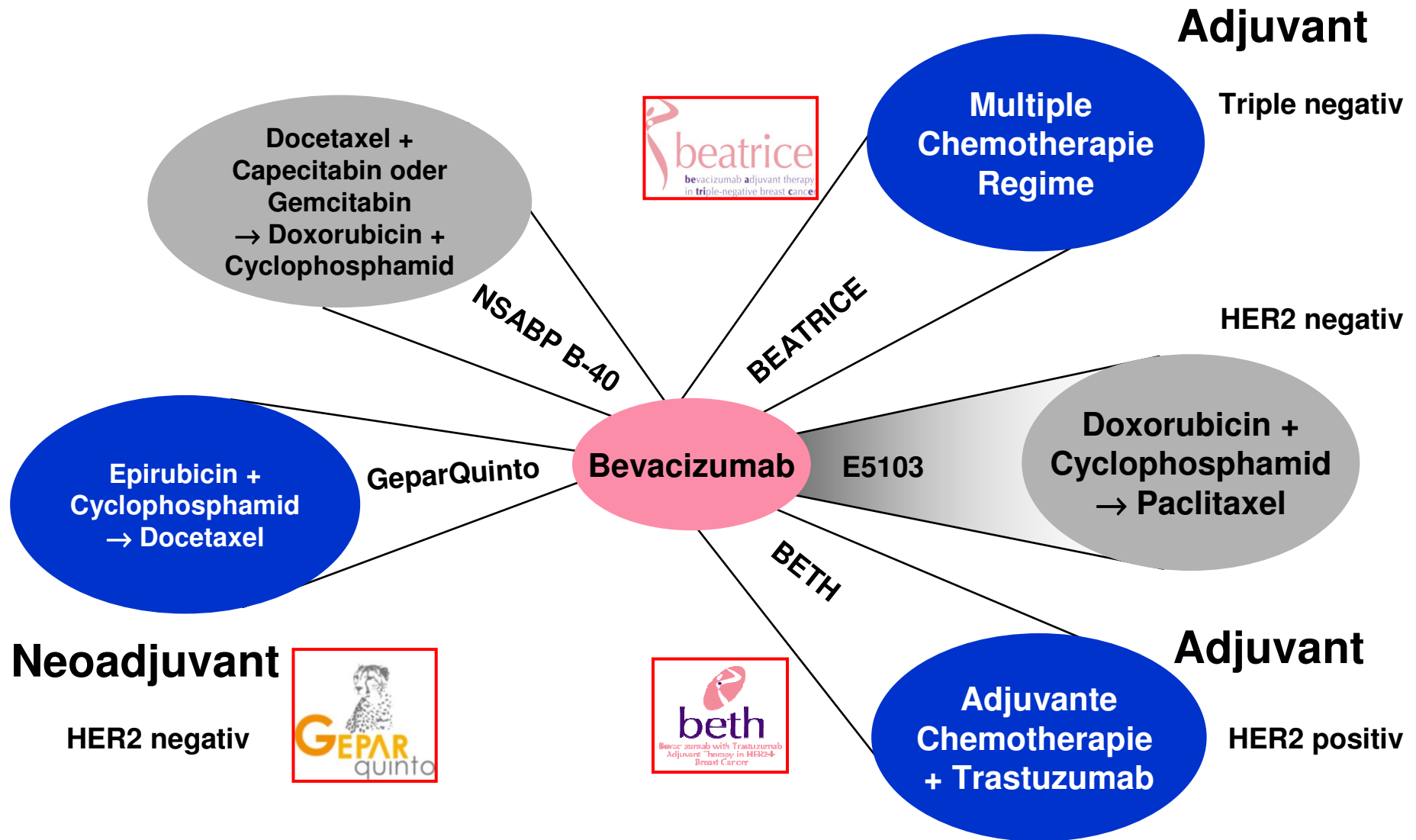
VEGF-2578, N = 363



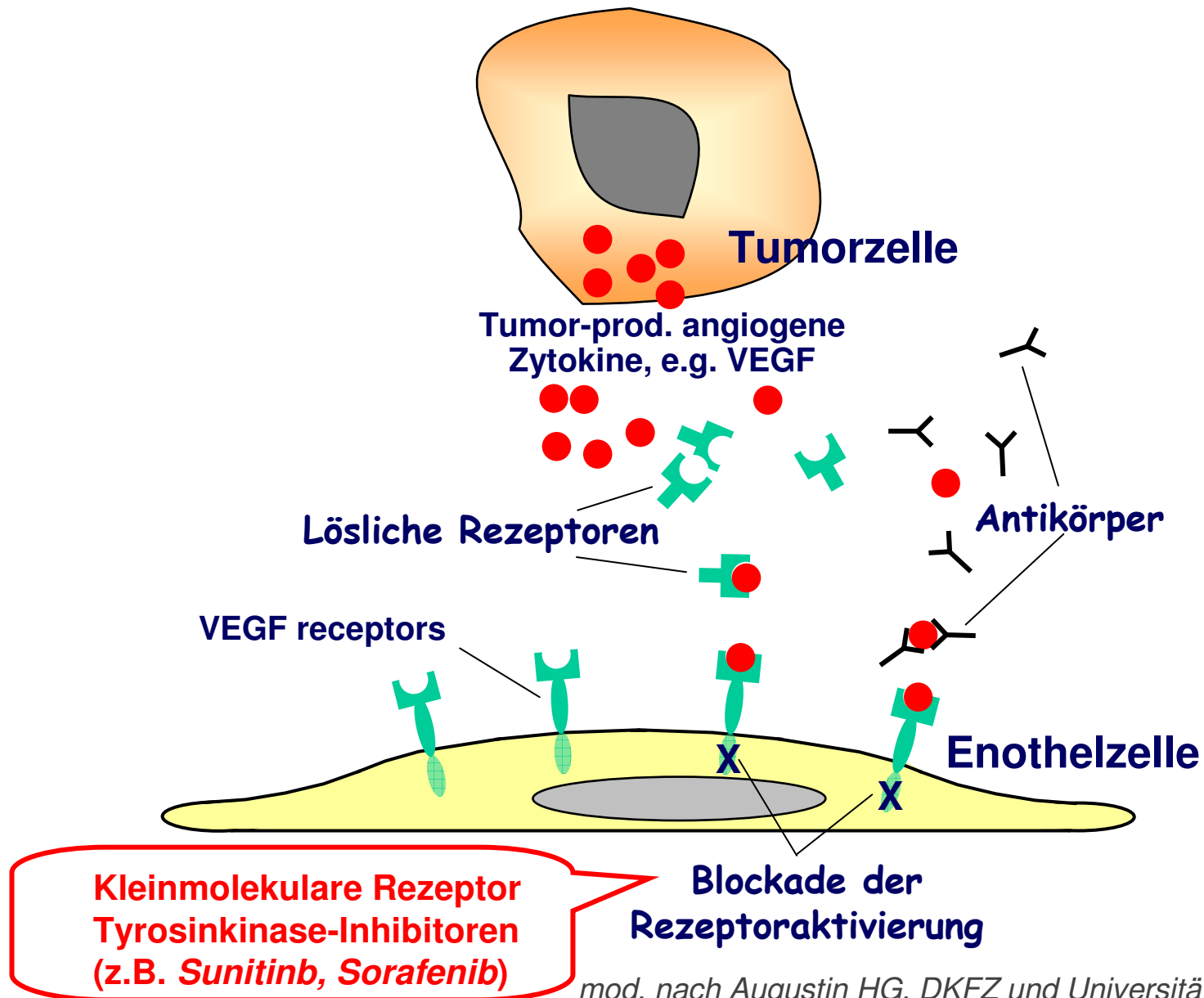
VEGF-1154, N = 363



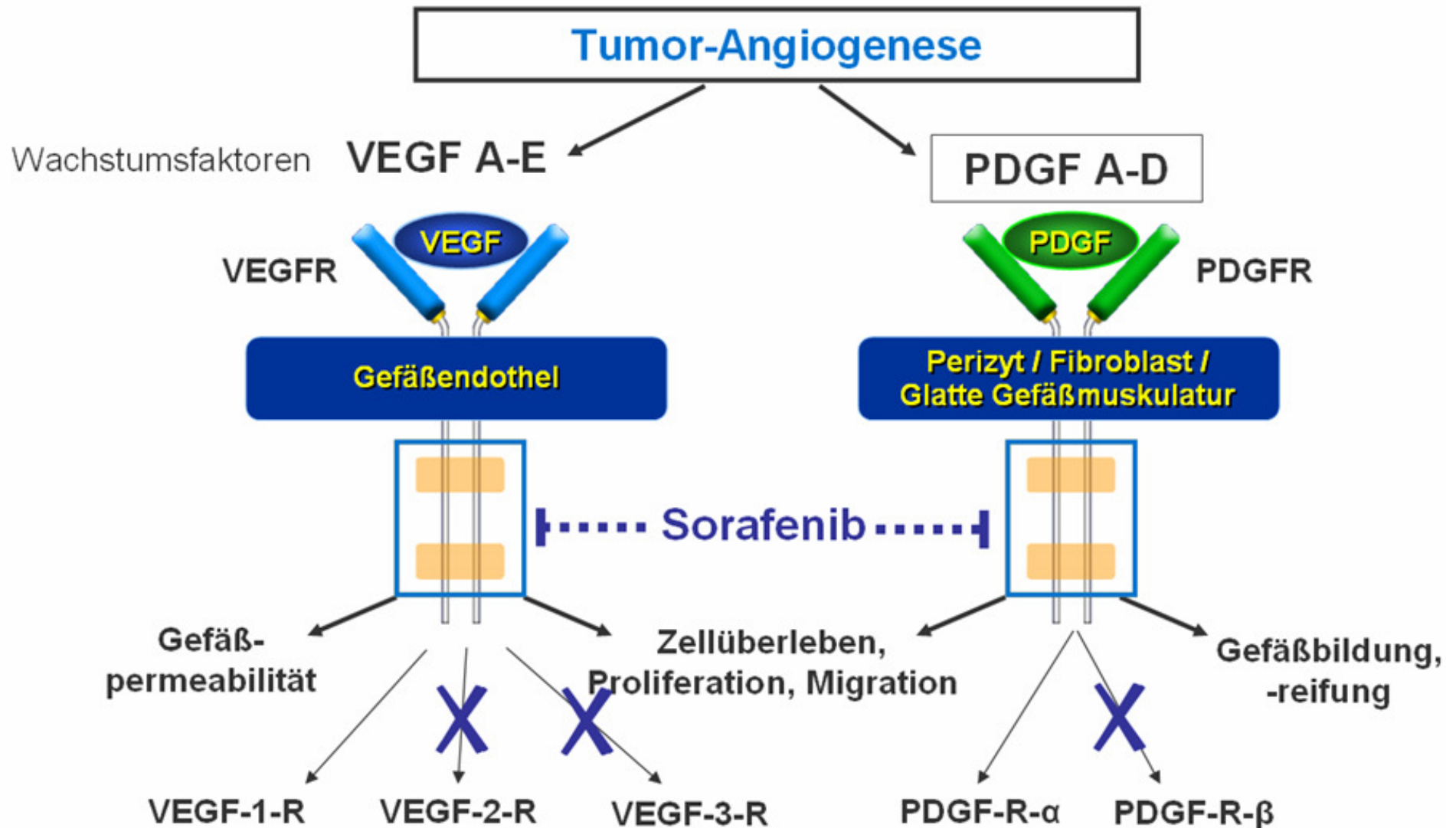
Phase-II Studien mit Bevacizumab beim primären Mammakarzinom



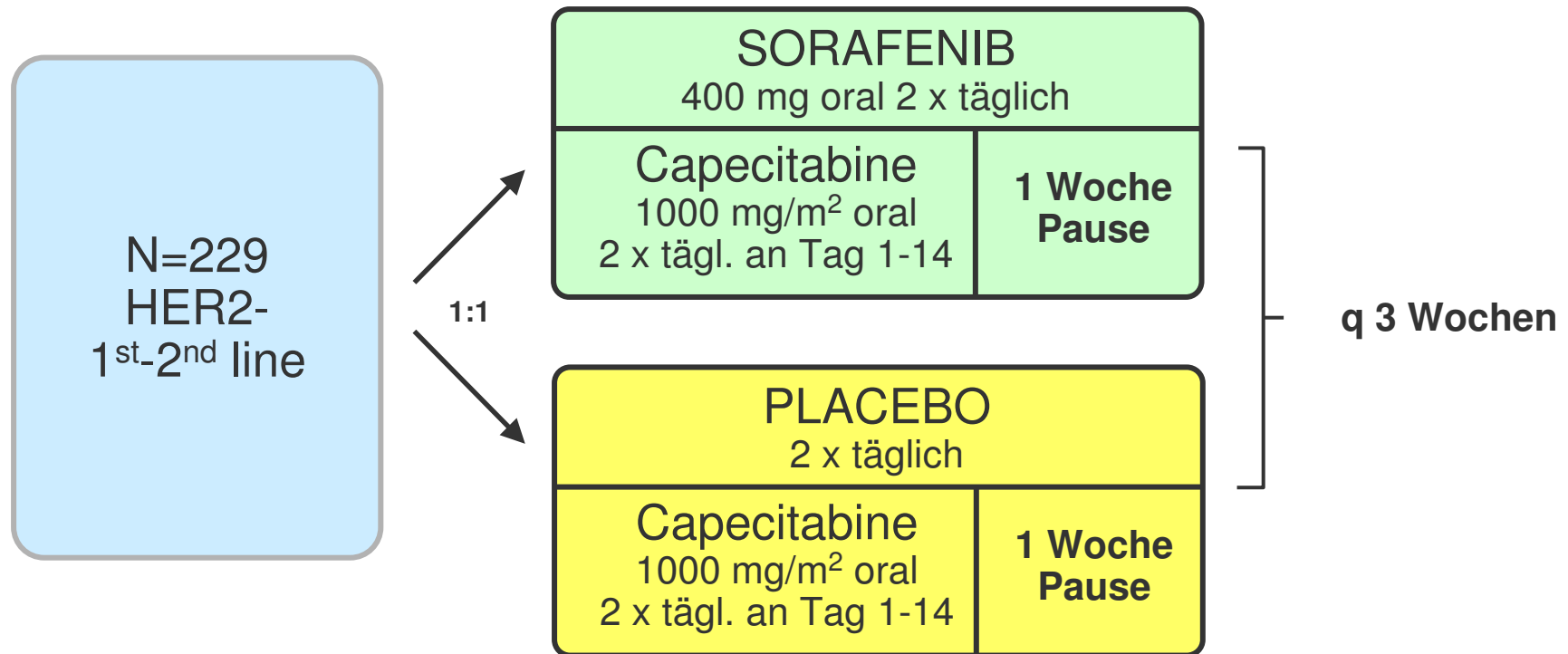
Strategien zur Inhibition von VEGF ●



Anti-Angiogene Angriffspunkte des Multi-Kinase-Inhibitors **Sorafenib**



SOLTI-0701: **Capecitabin ± Sorafenib (Phase IIb)** beim HER2- LABC/MBC

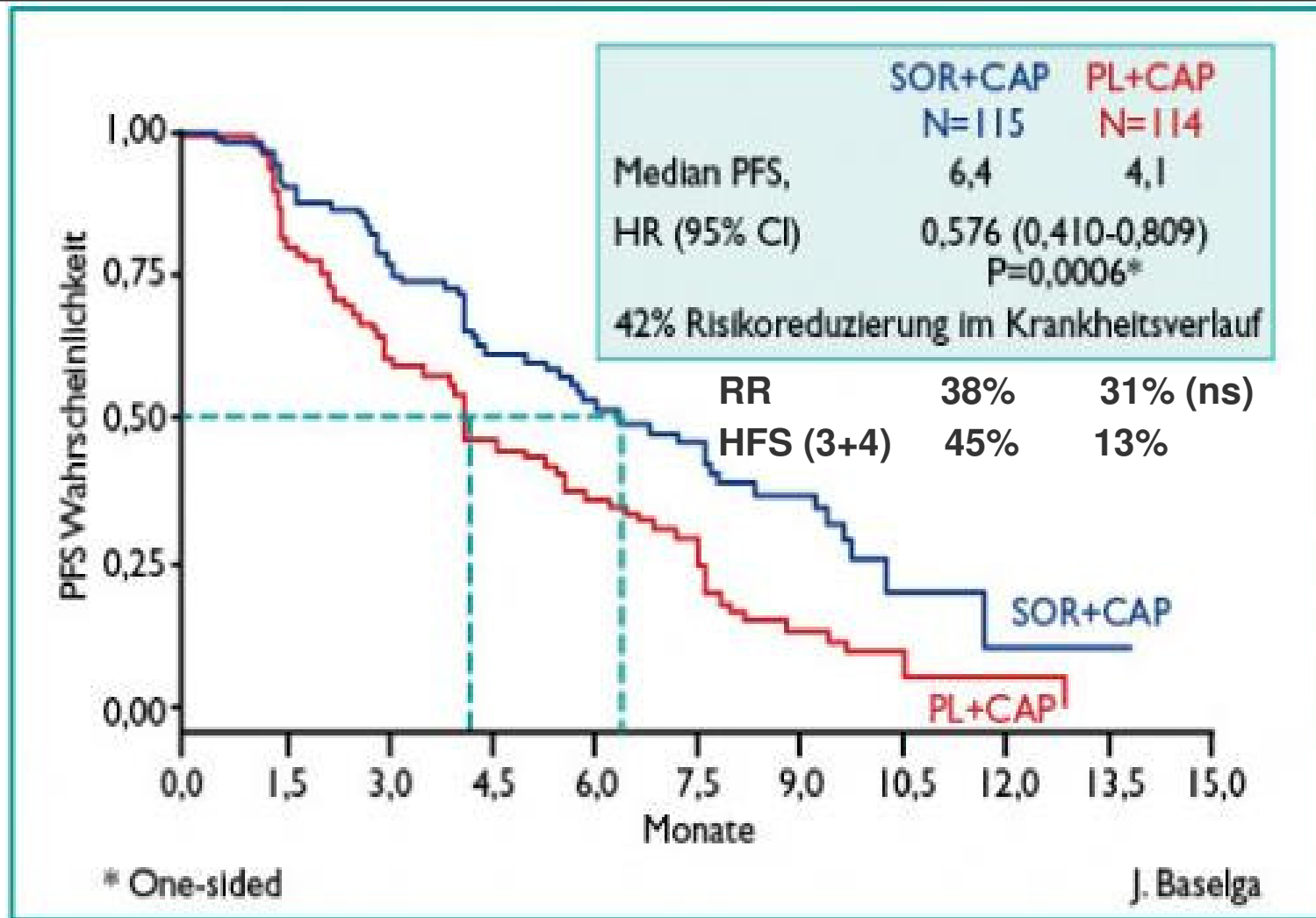


Endpunkte

Primär: PFS

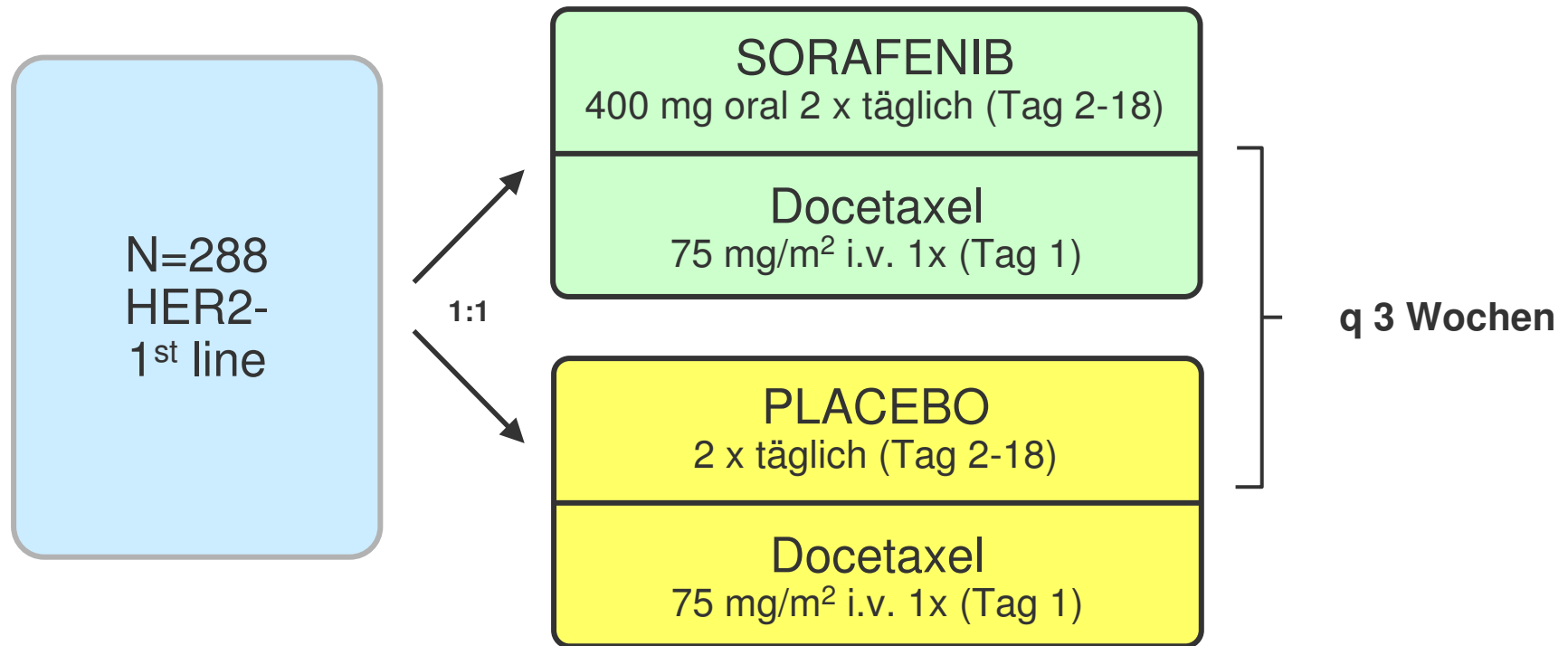
Sekundär: OS, TTP, RR, DR, Sicherheit

SOLTI-0701: Capecitabin ± Sorafenib (Phase IIb) beim HER2- LABC/MBC



First-line HR 0,652; p= 0,0339; Second-line HR 0,498; p=0,0022)

MADONNA: Docetaxel ± Sorafenib (Phase II) beim HER2- LABC/MBC



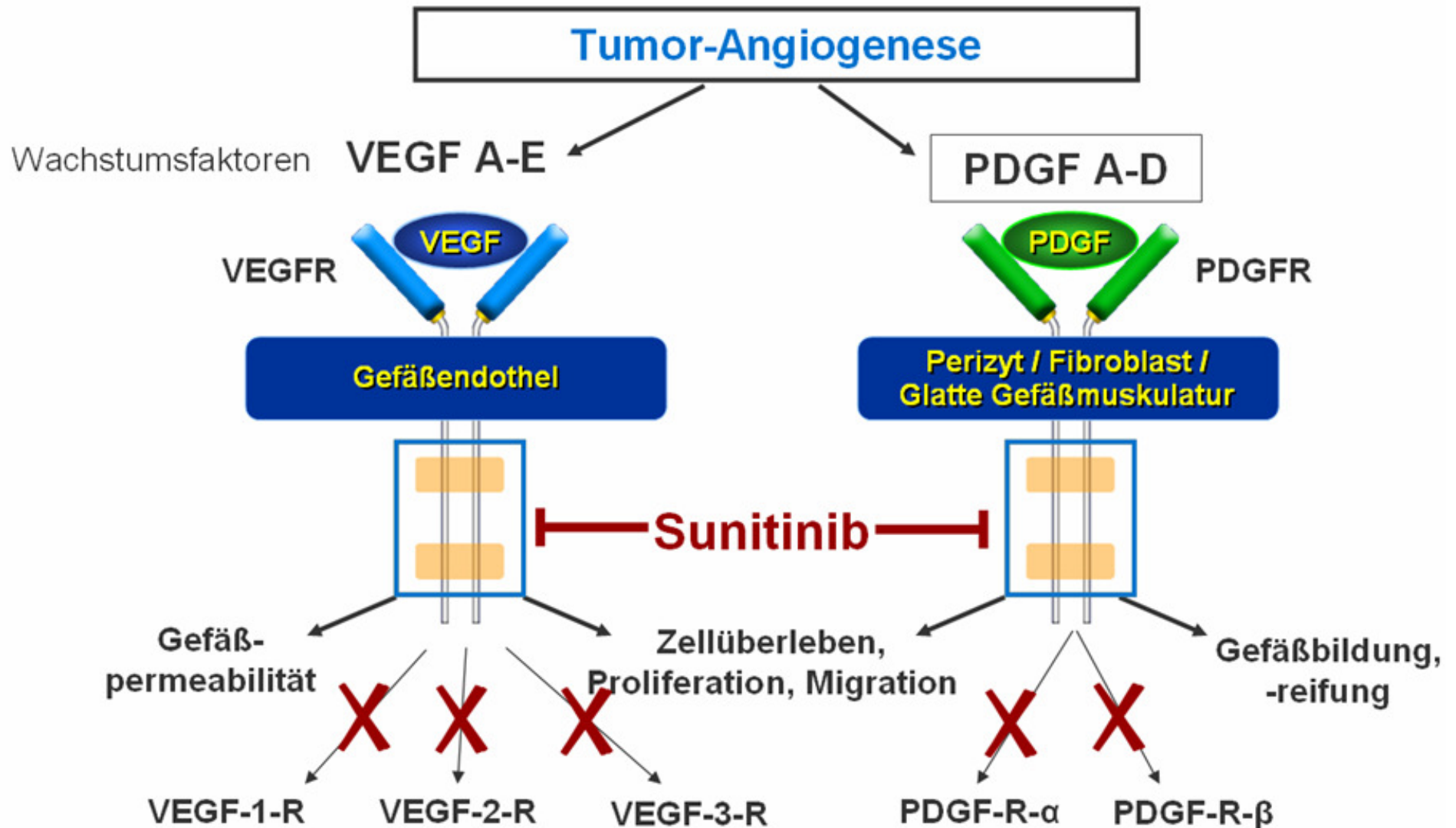
Endpunkte

Primär: PFS

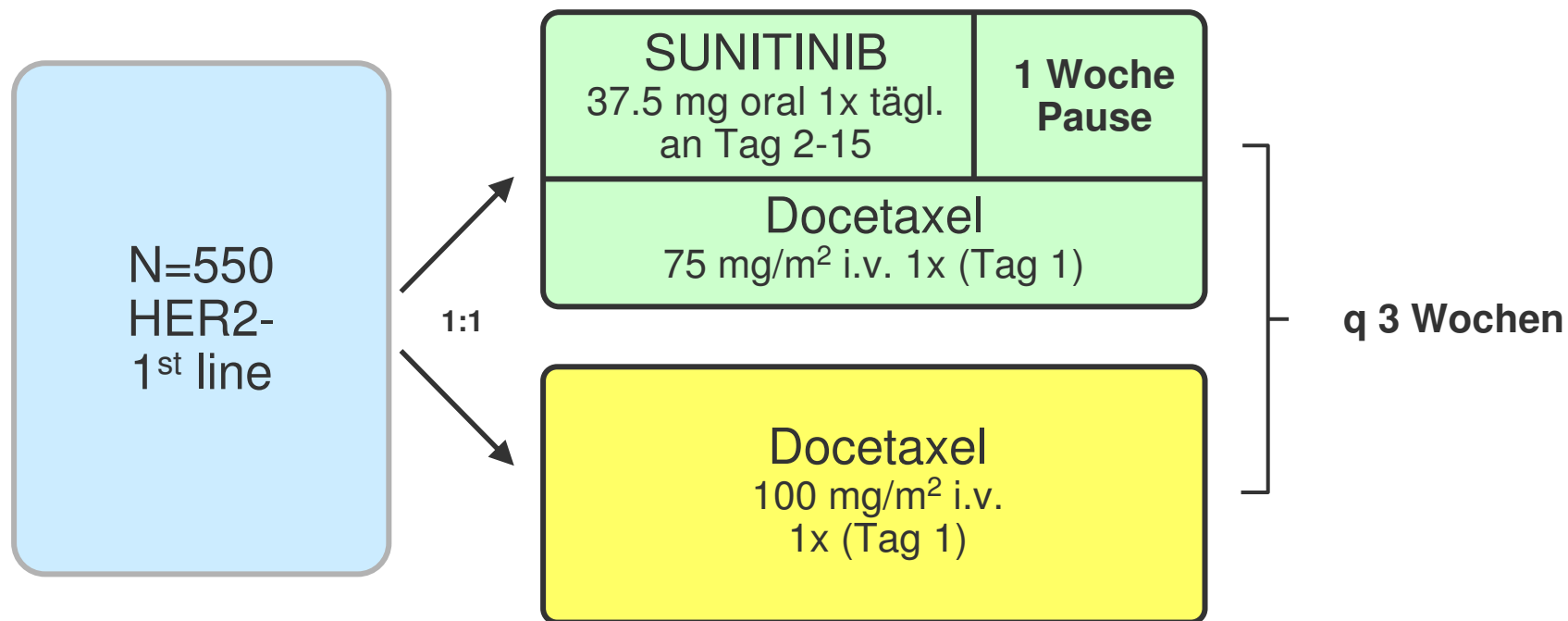
Sekundär: RR, DR, TTP, OS, QoL, Sicherheit, Biomarker

Rekrutierung läuft an >30 Zentren in Deutschland

Anti-Angiogene Angriffspunkte des Multi-Kinase-Inhibitors **Sunitinib**



SUN1064: Docetaxel ± Sunitinib (Phase III) beim HER2- LABC/MBC



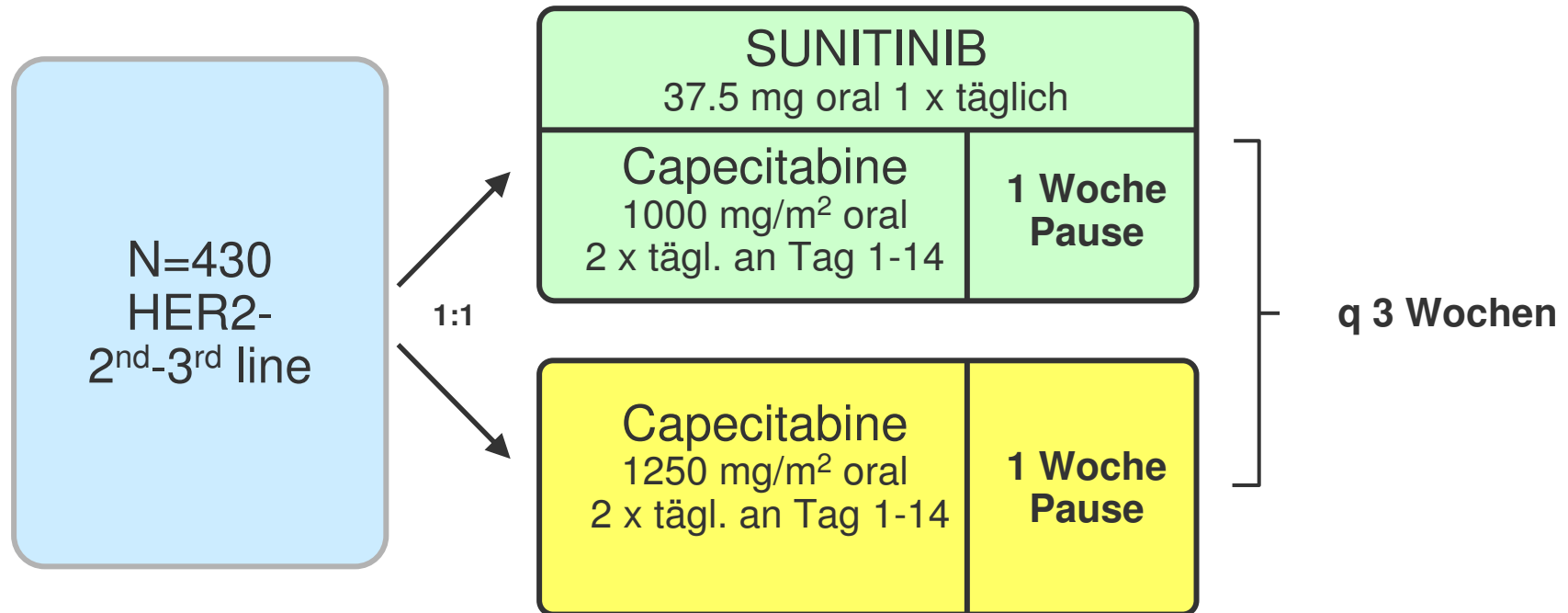
Endpunkte

Primär: PFS

Sekundär: ORR, DR, Sicherheit, QoL, Pharmako-Ökonomie

Rekrutierung abgeschlossen, finale Analyse ab Q1/Q2 2010

SUN1099: Capecitabin ± Sunitinib (Phase III) beim HER2- LABC/MBC



Endpunkte

Primär: PFS

Sekundär: ORR, OS, QoL, Sicherheit, Pharmako-Ökonomie

Rekrutierung abgeschlossen, finale Analyse ab Q1/Q2 2010

Zukünftige Aufgaben

- **Translationale Forschung zur**
 - **Evaluation prädiktiver Marker** für anti-angiogene Therapien (z.B. VEGF SNPs, CEC, Erfassung des “**Angiostatus**”)
 - **Aufklärung des Wirkmechanismus** und der **Pathogenese der Nebenwirkungen**
- **Langzeit-F/U** v.a. auch der adjuvanten Studien
- Evaluation neuer **Kombinationsstrategien** zur Verzögerung oder Umgehung von Resistenzen (“**vertikale und horizontale Blockade**”)
- **Exploration neuer Ansätze** (z.B. Kombination mit Strahlentherapie, Ang-2-Inhibition)

**Vielen Dank für
Ihre Aufmerksamkeit !**