

HER2-positives metastasiertes Mammakarzinom

Trastuzumab-Emtansin bei stark vorbehandelten Patientinnen

Der HER2-Status wird routinemässig bei jeder Diagnose eines Mammakarzinoms bestimmt. Bei rund 25% bis 30% der Patientinnen kann dabei ein HER2-positiver Tumor nachgewiesen werden, was, im Gegensatz zu HER2-negativen Tumoren, mit einer schlechteren Prognose assoziiert ist (1, 2). Durch die Verfügbarkeit von HER2 gezielten Therapien, wie zum Beispiel Trastuzumab-Emtansin*, wurde in den letzten Jahren jedoch eine deutliche Verbesserung des Gesamtüberlebens (OS) und progressionsfreien Überlebens (PFS) erreicht (3, 4).

Wie Trastuzumab, bindet das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Trastuzumab-Emtansin an den HER2-Rezeptor und unterdrückt dabei die zelluläre Proliferation. Nach der Aufnahme in die Tumorzelle bindet der Emtansin-Teil des Medikaments gezielt an die Mikrotubuli und führt dadurch zur Apoptose (5). Trastuzumab-Emtansin ist seit Mai 2013 in der Schweiz zugelassen.

In der randomisierten Phase-III EMILIA-Zulassungsstudie (n=991) wurde unter Trastuzumab-Emtansin bei Patientinnen, die vorgängig mit Trastuzumab und einem Taxan behandelt wurden, ein medianes PFS von 9.6 Monaten gegenüber 6.4 Monaten unter Lapatinib plus Capecitabin beobachtet (4). Das Hazard Ratio (HR, Progression oder Tod) betrug 0.65 (95% CI 0.55 bis 0.77, $p < 0.001$). Die Behandlung mit Trastuzumab-Emtansin führte zu einem signifikant verlängerten medianen OS von 30.9 Monaten (vs. 25.1 Monate unter Lapatinib/Capecitabin, HR 0.68, 95% CI 0.55 bis 0.85, $p < 0.001$) bei geschätzten Überlebensraten nach einem Jahr von 85.2% (vs. 78.4%) und nach zwei Jahren von 64.7% (vs. 51.8%). Bei einer objektiven Ansprechrate von 43.6% (vs. 30.8%) betrug die mediane Dauer des Ansprechens unter Trastuzumab-Emtansin 12.6 Monate (vs. 6.5 Monate).

Bei den Patientinnen im Trastuzumab-Emtansin Arm traten mit 40.8% (vs. 57.0%) deutlich weniger unerwünschte Wirkungen 3./4. Grades auf. Am häufigsten waren Thrombozytopenie (12.9%) und erhöhte Werte der Aspartat-Aminotransferase (4.3%) und Alanin-Aminotransferase (2.9%). Unter Lapatinib/Capecitabin waren Diarrhoe (20.7%) und Hand-Fuss-Syndrom (16.4%) die häufigsten unerwünschten Wirkungen 3./4. Grades (4).

In einer retrospektiven, explorativen Analyse der EMILIA-Studie wurde bei Patientinnen, welche zu Studienbeginn bereits Hirnmetastasen hatten, unter Trastuzumab-Emtansin das mediane OS signifikant verbessert und auf 26.8 Monate (vs. 12.9 Monate unter Capecitabine/Lapatinib, $p = 0.008$) verdoppelt. Das PFS war in beiden Behandlungsarmen vergleichbar (5.9 vs. 5.7 Monate, HR 1.00, $p = 1.000$) (6).

In der randomisierten Phase-III TH3RESA-Studie (n=602), welche Patientinnen ab der 3. Linie einschloss, zeigte sich unter Trastuzumab-Emtansin im Vergleich zu einer Therapie nach Wahl des Studienarztes ein signifikant verbessertes und um 50% gesteigertes medianes PFS von 6.2 Monaten (vs. 3.3 Monate, HR 0.528, 95% CI 0.422 bis 0.661,

$p < 0.0001$) (3). Das finale OS ist bisher noch nicht bekannt, jedoch ist ein Trend zum besseren OS unter Trastuzumab-Emtansin erkennbar. Die finalen Ergebnisse werden demnächst erwartet.

Unerwünschte Wirkungen 3./4. Grades traten im Trastuzumab-Emtansin Arm mit 32% (vs. 43%) weniger oft auf. Bei den unerwünschten Wirkungen ≥ 3 . Grades wurden Thrombozytopenie (4% vs. 2%) unter Trastuzumab-Emtansin und Neutropenie (2% vs. 16%), febrile Neutropenie ($< 1\%$ vs. 4%) und Diarrhoe ($< 1\%$ vs. 4%) unter der Therapie nach Wahl des Studienarztes häufiger beobachtet (3). Die Autoren schliessen aus diesen Resultaten, dass auch bei Patientinnen ab der 3. Linie der Einsatz zielgerichteter anti-HER2-Therapien einen bedeutenden klinischen Nutzen hat (3).

* Die Kurzfachinformation zu Trastuzumab-Emtansin kann auf Seite 2 nachgelesen werden.

Literatur:

1. Slamon DJ et al. (1987) Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 235(4785):177-182
2. Slamon DJ et al. (1989) Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science* 244(4905):707-712
3. Krop IE et al. (2014) Trastuzumab-Emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 15(7):689-699
4. Verma S et al. (2012) Trastuzumab-Emtansine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine* 367(19):1783-1791
5. Wong DJL et al. (2014) Recent advances in the development of anti-HER2 antibodies and antibody-drug conjugates. *Annals of Translational Medicine* 2(12):122
6. Krop IE et al. (2015) Trastuzumab-Emtansine (T-DM1) versus lapatinib plus capecitabine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer and central nervous system metastases: a retrospective, exploratory analysis in EMILIA. *Ann Oncol* 26(1):113-119

IMPRESSUM

Berichterstattung: Sonia Fröhlich de Moura

Redaktion: Dr. Heidrun Ding

Unterstützt von Roche Pharma (Schweiz) AG, Reinach

© Aertzeverlag medinfo AG, Erlenbach

Fall von Dr. med. Konstantin Dedes, Brustzentrum, Universitätsspital Zürich*

Junge Frau mit metastasiertem HER2-positivem Mammakarzinom



Dr. med.
Konstantin Dedes

Steckbrief Patientin	
Alter	29 Jahre
Diagnose	1. Erstdiagnose: Mammakarzinom pT2 pN0 ER/PR80% HER2+, lokales Rezidiv nach 2.5 Jahren ER50% PR0% HER2+ 2. Metastasierung in Lunge, Pleura, Knochen und Leber 3. Hirnmetastasen
Behandlung	Tamoxifen/ovarielle Suppression (OFS) 1. Linie: Vinorelbin/Trastuzumab gefolgt von Letrozol/OFS/Trastuzumab und Ibandronat 2. Linie: Docetaxel/Trastuzumab/Pertuzumab** 3. Linie: Vinorelbin/Trastuzumab*** 4. Linie: Trastuzumab-Emtansin
Ansprechen	• Metastasenbildung nach 7 Monaten • Progression nach 1 Jahr • gutes partielles Ansprechen • Progression • gutes partielles Ansprechen

epigastric perforator) folgten eine adjuvante Behandlung mit Tamoxifen sowie die ovarielle Suppression. Bereits nach 7 Monaten konnten Metastasen in Lunge, Pleura, Knochen und Leber festgestellt werden.

Therapie: Da die Patientin nun eine Chemotherapie akzeptierte wurde sie auf eine anti-HER2-Therapie mit Vinorelbin/Trastuzumab eingestellt. Auf Wunsch der Patientin wurde Vinorelbin nach 6 Zyklen abgesetzt und eine Trastuzumab-Erhaltungstherapie mit Letrozol und Ibandronat fortgeführt. Parallel wurde die ovarielle

wurde jedoch ein Progress der Hirnmetastasen festgestellt. Die dritte Therapielinie wurde bei initial sehr gutem Ansprechen erneut mit Vinorelbin/Trastuzumab initiiert, die Krankheit blieb jedoch progredient. Die Patientin wurde anschliessend mit Trastuzumab-Emtansin behandelt.

Verlauf: Die Patientin sprach gut auf die Therapie an, insbesondere die Hirnmetastasen waren regredient.

Gegenwärtige Situation: Die Patientin ist bereits 10 Monate unter Trastuzumab-Emtansin-Therapie und verträgt die Therapie gut.

Kommentar: Auch nach mehreren Therapielinien und auch bei Hirnmetastasen kann mit Trastuzumab-Emtansin eine gutes Ansprechen beobachtet werden.

Hintergrund: Bei der jungen Patientin wurde 2008 ein Hormonrezeptor-positives, HER2-positives Mammakarzinom (pT2 pN0 ER/PR80% HER2+) diagnostiziert und chirurgisch entfernt. Die Patientin verweigerte die adjuvante Chemo- oder Radiotherapie. Nach 2,5 Jahren trat ein lokales Rezidiv auf (ER50% PR0% HER2+). Nach der Mastektomie mit SIEP (superficial inferior

Suppression weitergeführt. Nach circa 1-jähriger Therapie traten symptomatische multiple Hirnmetastasen auf (Doppelbilder). Es folgte eine Ganzkopfbestrahlung. Die Chemotherapie wurde über 6 Zyklen mit Docetaxel/Trastuzumab/Pertuzumab weitergeführt und zeigte primär ein gutes partielles Ansprechen. Nach 6 Monaten Erhaltungstherapie mit Trastuzumab/Pertuzumab und Denosumab

* Die Verantwortung für den Fall liegt beim Experten.

** Pertuzumab ist in der Schweiz in Kombination mit Herceptin und Docetaxel zur Behandlung von Patientinnen mit HER2-positivem metastasierendem oder lokal rezidivierendem nicht resezierbarem Brustkrebs zugelassen, die noch keine Chemotherapie gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben.

*** Trastuzumab ist zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom in der Schweiz indiziert, wenn die Tumoren HER2 überexprimieren:

- als Monotherapie zur Behandlung von Patienten, die bereits eine oder mehrere Chemotherapien gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben,
- in Kombination mit Paclitaxel oder Docetaxel zur Behandlung von Patienten, die noch keine Chemotherapie gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben.

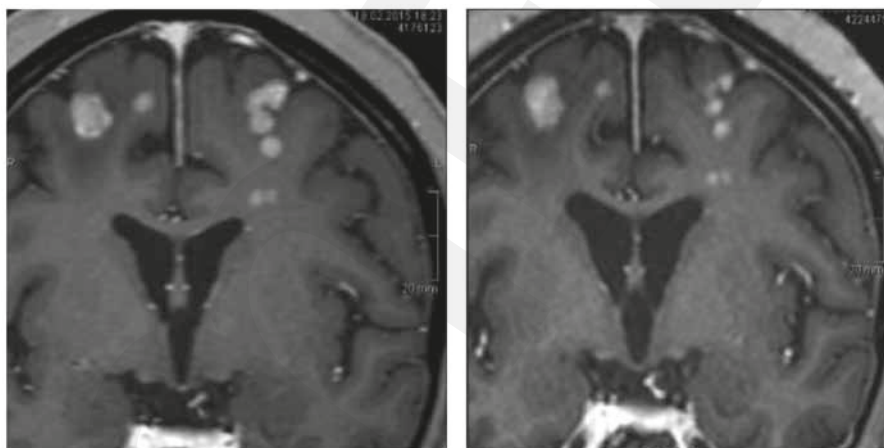


Abb. 1: links: MR vor Behandlungsbeginn mit Trastuzumab-Emtansin; rechts: nach 2 Monaten unter Trastuzumab-Emtansin