

## HER2-positives metastasiertes Mammakarzinom

## Trastuzumab-Emtansin bei Hirnmetastasen

**Im Vergleich zum HER2-negativen Mammakarzinom ist ein HER2-positiver Status mit einer schlechteren Prognose verbunden (1,2). Zielgerichtete Therapien, wie zum Beispiel Trastuzumab-Emtansin, haben jedoch zu einer deutlichen Verbesserung des Gesamtüberlebens (OS) und des progressionsfreien Überlebens (PFS) geführt (3,4). Hirnmetastasen werden bei Patientinnen mit HER2-positivem metastasiertem Mammakarzinom (mBC) mit einer Inzidenz von 30% bis 55% deutlich häufiger beobachtet als in der übrigen mBC-Population (5%–15%) (5).**

Das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Trastuzumab-Emtansin interagiert mit dem HER2-Rezeptor und inhibiert dadurch die Zellproliferation. Der Emtansin-Teil bindet nach der Aufnahme des Medikaments in die Tumorzelle an die Mikrotubuli, was zur Apoptose führt (6). Trastuzumab-Emtansin ist in der Schweiz seit Mai 2013 als Monotherapie bei Patientinnen mit HER2-positivem, inoperablem, lokal fortgeschrittenem (LABC) oder metastasiertem (mBC) Brustkrebs, die mit Trastuzumab und einem Taxan vorbehandelt sind, zugelassen (7).

Bei Trastuzumab/Taxan vorbehandelten Patientinnen zeigte sich in der Phase-III EMILIA-Studie (n=991) unter Trastuzumab-Emtansin ein medianes PFS von 9.6 Monaten gegenüber 6.4 Monaten unter Lapatinib/Capecitabin (Hazard Ratio (HR) 0.65, p<0.001) (4). Bei einer geschätzten Überlebensrate von 85.2% nach einem Jahr (vs. 78.4%) und 64.7% (vs. 51.8%) nach zwei Jahren betrug das mediane OS in der Trastuzumab-Emtansin Gruppe 30.9 Monate (vs. 25.1 Monate, HR 0.68, p<0.001). Die mediane Ansprehdauer lag bei 12.6 Monaten (vs. 6.5 Monate), mit einer objektiven Ansprechrquote von 43.6% (vs. 30.8%) (4). Unter Trastuzumab-Emtansin traten mit 40.8% deutlich weniger unerwünschte Wirkungen 3./4. Grades auf, als unter Lapatinib/Capecitabin (57.0%).

Die randomisierte Phase-III TH3RESA-Studie (n=602) schloss Patientinnen ab der 3. Behandlungslinie ein, wobei 68% der Patientinnen mit Trastuzumab und Chemotherapie vorbehandelt waren. Unter Trastuzumab-Emtansin wurde, im Vergleich zu einer Therapie nach Wahl des

Studienarztes (treatment of physicians choice, TPC), ein um 50% erhöhtes medianes PFS von 6.2 Monaten (vs. 3.3 Monate, HR 0.528, p<0.0001) beobachtet (3). Die neuen, am San Antonio 2015 präsentierten Daten zeigten unter Trastuzumab-Emtansin ein um 6.9 Monate signifikant verlängertes medianes OS im Vergleich zum TPC-Arm (22.7 Monate vs. 15.8 Monate, HR 0.677, p=0.0007). Zum Zeitpunkt der Analyse war bei 93 Patientinnen (47%) ein Cross-Over vom TPC-Arm auf Trastuzumab-Emtansin erfolgt. Ereignisse  $\geq 3$  Grades waren im Trastuzumab-Emtansin-Arm seltener als unter TPC (40% vs. 47.3%) (8).

### Trastuzumab-Emtansin bei Hirnmetastasen

Bei der Behandlung von Hirnmetastasen stellen lokale Therapien oft eine der wenigen Behandlungsmethoden dar. Lokale Therapien sind jedoch nicht in allen Fällen möglich, weshalb der Bedarf für geeignete systemische Therapien besteht (9,10).

Von den 991 Patientinnen der EMILIA-Studie hatten 95 bereits zu Studienbeginn Hirnmetastasen (Trastuzumab-Emtansin: 45, Lapatinib/Capecitabin: 50) (5). In einer retrospektiven, explorativen Analyse zeigte sich bei diesen Patientinnen eine Verdopplung des medianen OS mit 26.8 Monaten unter Trastuzumab-Emtansin im Vergleich zur Lapatinib/Capecitabin-Therapie (medianes OS 12.9 Monate, HR 0.38, p=0.008). Das mediane OS bei Patientinnen mit Hirnmetastasen war unter Trastuzumab-Emtansin mit dem

OS der Gesamtpopulation der EMILIA-Studie vergleichbar (26.8 vs. 30.9 Monate). Unter Lapatinib/Capecitabin war das Gesamtüberleben bei Patientinnen mit Hirnmetastasen verglichen mit der Gesamtpopulation fast halbiert (12.9 vs. 25.1 Monate) (5).

In einer prospektiven Fallserie mit 10 Patientinnen wurde Trastuzumab-Emtansin als systemische Therapie bei Hirnmetastasen eingesetzt (9). Nach einem Follow-up von 8.5 Monaten, betrug das mediane intrakranielle PFS 5 Monate, das mediane OS wurde zu diesem Zeitpunkt noch nicht erreicht. Bei drei der 10 Patientinnen (3/10) wurde eine partielle Remission, bei 4/10 eine Stabilisierung der Erkrankung und bei 3/10 ein Fortschreiten der Krankheit beobachtet. Insgesamt betrug der ZNS-Benefit unter Trastuzumab-Emtansin 50% (9).

Obwohl das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Trastuzumab-Emtansin relativ gross ist, scheint es die Tumorzellen im Gehirn zu erreichen. Es wird angenommen, dass durch die metastasierte Erkrankung die Blut-Hirn-Schranke undicht wird und daher die Durchlässigkeit des Medikaments möglich wird (9). Eine Studie von Dijkers et al. hat mittels PET-Analyse gezeigt, dass markiertes  $^{89}\text{Zr}$ -Trastuzumab in Tumorzellen 18-fach stärker angereichert wird, als in gesunden Hirnzellen (11).

#### Literatur:

- Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL (1987) Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 235(4785):177-182.
- Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, Holt JA, Wong SG, Keith DE, et al. (1989) Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science* 244(4905):707-712.
- Krop IE, Kim S-B, González-Martín A, LoRusso PM, Ferrero J-M, Smitt M, 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.
- Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, et al. (2012) Trastuzumab Emtansine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine* 367(19):1783-1791.
- Krop IE, Lin NU, Blackwell K, Guardino E, Huober J, Lu M, 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.
- Wong DJL, Hurvitz SA (2014) Recent advances in the development of anti-HER2 antibodies and antibody-drug conjugates. *Annals of Translational Medicine* 2(12).
- www.swissmedicinfo.ch.
- Wildiers H, Kim S-B, Gonzalez-Martín A, LoRusso PM, Ferrero J-M, Yu R, et al. (2015) Trastuzumab emtansine improves overall survival versus treatment of physician's choice in patients with previously treated HER2-positive metastatic breast cancer: Final overall survival results from the phase 3 TH3RESA study. *San Antonio Breast Cancer Symposium*, abstract S5-05 and oral presentation.
- Bartsch R, Berghoff AS, Vogl U, Ruda M, Bergen E, Dubsy P, et al. (2015) Activity of T-DM1 in Her2-positive breast cancer brain metastases. *Clinical & Experimental Metastasis* 32(7):729-737.
- Mehta AI, Brufsky AM, Sampson JH (2013) Therapeutic approaches for HER2-positive brain metastases: Circumventing the blood-brain barrier. *Cancer treatment reviews* 39(3):261-269.
- Dijkers EC, Oude Munnink TH, Kosterink JG, Brouwers AH, Jager PL, de Jong JR, et al. (2010) Biodistribution of  $^{89}\text{Zr}$ -trastuzumab and PET imaging of HER2-Positive Lesions in Patients With Metastatic Breast Cancer. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 87(5):586-592.
- Weil RJ, Palmieri DC, Bronder JL, Stark AM, Steeg PS (2005) Breast Cancer Metastasis to the Central Nervous System. *The American Journal of Pathology* 167(4):913-920.

**Kadcyla®** (Trastuzumab-Emtansin): ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat aus einem humanisierten monoklonalen Antikörper, der über einen stabilen Thioether-Linker MCC kovalent mit DM1 verknüpft ist. **I:** Kadcyla ist als Monotherapie für die Behandlung von Patienten mit HER2-positivem, inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs indiziert, die mit Trastuzumab und einem Taxan vorbehandelt sind. **D:** q3w Infusionen: Initialinfusion: 3.6 mg/kg i.V. über 90 Minuten. Wurde die Initialinfusion gut vertragen, so können die weiteren Infusionen über 30 Minuten appliziert werden. Therapiedauer mit Kadcyla: bis zur Progression oder bis zum Eintreten inakzeptabler Toxizität. **A:** Zur Verhinderung von Medikationsfehlern sind unbedingt die Etiketten der Durchstechflaschen zu kontrollieren, damit sichergestellt ist, dass es sich bei dem vorbereiteten und applizierten Arzneimittel um Kadcyla (Trastuzumab-Emtansin) und nicht um Trastuzumab handelt. Herstellung der Infusionslösung durch Verdünnung eines berechneten Volumens rekonstruierter Kadcyla in einer 250 ml 0.9% Natriumchlorid Lösung. Glucoselösung (5%) darf nicht zur Verdünnung von Kadcyla verwendet werden. Kadcyla darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden. Zur Applikation sollte ein 0,2 µm oder 0,22 µm Polyethersulfon (PES)-Filter verwendet werden, und die Infusionsstelle sollte auf mögliche subkutane Infiltration (Paravasation) aufmerksam überwacht werden. **KI:** Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe. **VM:** Die Therapie mit Kadcyla sollte nur unter Aufsicht einer medizinischen Fachperson durchgeführt werden, die in der Behandlung von Krebspatienten erfahren ist. Das Präparat sollte als intravenöse Infusion und nicht als intravenöse Schuss- oder Bolusinjektion verabreicht werden. Das Management symptomatischer unerwünschter Ereignisse kann eine vorübergehende Therapieunterbrechung, Dosisreduktion oder ein Absetzen der Therapie mit Kadcyla erforderlich machen. Nachdem eine Dosisreduktion vorgenommen wurde, sollte die Kadcyla-Dosis nicht wieder erhöht werden. **UW:** Infusionsbedingte Reaktionen: Hitzeempfindlichkeit, Gesichtsrötung, Schüttelfrost, Pyrexie, Dyspnoe, Hypotonie, keuchende oder pfeifende Atmung, Bronchospasmus und Tachykardie. Weitere unerwünschte Wirkungen: interstitielle Lungenkrankheit (ILD) einschliesslich Pneumonitis. Hepatotoxizität (erhöhte Transaminasen, erhöhter Blutspiegel der alkalischen Phosphatase), Linksventrikuläre Dysfunktion. Die häufigsten unerwünschten Wirkungen waren Infektionen der Harnwege, Thrombozytopenie, Anämie, Hypokaliämie, erhöhte Transaminasen, Insomnia, Kopfschmerzen, Periphere Neuropathie, Schwindelgefühl, Blutung, Epistaxis, Husten, Dyspnoe, Übelkeit, Obstipation, Erbrechen, Diarrhöe, Mundtrockenheit, Abdominalschmerzen, Stomatitis, Ausschlag, Schmerzen des Bewegungsapparates, Arthralgie, Myalgie, Müdigkeit, Asthenie. **P:** Durchstechflasche zu 100 mg bzw. Durchstechflasche zu 160 mg. Liste A. **KzI (L).** Ausführliche Angaben entnehmen Sie bitte der publizierten Fachinformation unter [www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch). Stand August 2015.

#### Erweiterte Berichterstattung zur Sicherheit bei potentiell KADCYLA® (Trastuzumab-Emtansin)-exponierten Schwangerschaften

- Für den Fall, dass eine Schwangerschaft während der Behandlung mit Kadcyla oder innerhalb von 7 Monaten nach der letzten Kadcyla Dosis eintritt, muss die Schwangerschaft unverzüglich der Abteilung für Arzneimittelsicherheit von Roche Pharma (Schweiz) AG unter 061 715 43 45 oder via E-Mail an [switzerland.ds@roche.com](mailto:switzerland.ds@roche.com) gemeldet werden.
- Während einer Schwangerschaft mit Kadcyla-Exposition und während des ersten Lebensjahres des Säuglings wird um Bereitstellung weiterer Informationen gebeten. Dies hilft Roche, die Sicherheit von Kadcyla besser zu verstehen und Gesundheitsbehörden, Gesundheitsdienstleistern und Patientinnen angemessene Informationen bereitzustellen.

Fall von Dr. med. Barbara Bolliger, Tumor- und Brustzentrum ZeTuP St. Gallen

# Postmenopausales Mammakarzinom mit Hirnmetastasen\*



Dr. med. Barbara Bolliger

Steckbrief der Patientin	
Alter	58 Jahre (Jahrgang 1952)
Diagnose	1. Erstdiagnose: Postmenopausales Mammakarzinom rechts pT2 (max. 4cm) pN2a (4/6). Histologisch mässig differenziertes, invasiv duktales Karzinom, ER1/PgR0, HER2-positiv. Lungenrundherde, PET-CT-Befund ohne FDG-Aufnahme von unklarer Wertigkeit. 2. Hirnmetastasen 3 Monate nach Abschluss der adjuvanten Trastuzumab-Therapie.
Behandlung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Radiotherapie</li> <li>1. Linie: Lapatinib/Capecitabin</li> <li>• Kraniotomie und offene Metastasektomie des grössten Befundes</li> <li>2. Linie: Trastuzumab/Vinorelbin</li> <li>3. Linie: Trastuzumab-Emtansin</li> <li>• Kraniotomie mit anschliessender Palacoplastik</li> <li>4. Linie: Trastuzumab/Pertuzumab</li> <li>5. Linie: Liposomales Doxorubicin/Trastuzumab</li> <li>6. Linie: Trastuzumab/Carboplatin</li> </ul>
Ansprechen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hirnmetastasen 3 Monate nach Abschluss der adjuvanten Trastuzumab-Therapie</li> <li>• Tumorprogredienz nach initial gutem Ansprechen unter Lapatinib/Capecitabin</li> <li>• Trastuzumab/Vinorelbin: initiale Krankheitsstabilisierung, dann Progression nach 10 Monaten</li> <li>• Gute initiale Remission unter Trastuzumab-Emtansin, Tumorprogredienz nach einem Jahr</li> <li>• Gute Krankheitsstabilisierung unter Trastuzumab/Pertuzumab, Progression nach 10 Monaten</li> <li>• Abbruch der Therapie mit liposomalem Doxorubicin/Trastuzumab nach 3 Monaten, Partialremission, progrediente postradiogene Hirnatrophie</li> <li>• Trastuzumab/Carboplatin, Verlauf unklar, tendenziell etwas progredient</li> </ul>

MRI zeigte sich eine Partialremission der Hirnmetastasen, jedoch eine progrediente postradiogene Hirnatrophie.

## Gegenwärtige Situation

Die Patientin wird momentan mit Trastuzumab\*\*/ Carboplatin behandelt. Der Verlauf ist unklar, die Neurologie erscheint tendenziell etwas progredient. Die Dexamethason-Dosis wurde auf 2 mg/d eingestellt.

## Kommentar

Zerebrale Metastasen treten bei etwa einem Drittel bis der Hälfte der Patientinnen mit metastasiertem HER2-überexprimierendem Mammakarzinom auf. Das mittlere Überleben in dieser Situation ist schlecht: Das Ein-Jahres-Überleben beträgt ca. 20%, nach zwei Jahren leben nur noch 2% der Patientinnen. Eine ausschliesslich zerebral metastasierte Erkrankung ist selten (12).

Lapatinib ist ein kleines Molekül, bei dem schon lange bekannt ist, dass es die Bluthirnschranke passieren kann. Seit der EMILIA-Studie wissen wir, dass Trastuzumab-Emtansin bei der Therapie von Hirnmetastasen Lapatinib/Capecitabin überlegen ist und zu einem Vorteil beim Gesamtüberleben führt (5).

Meine Patientin hat ein ganzes Jahr von der Trastuzumab-Emtansin-Therapie profitiert, mit einem deutlichen Ansprechen der zerebralen Metastasen und guter Lebensqualität. Bereits nach einem Monat konnten die Steroide abgesetzt werden. Inzwischen lebt sie seit 4.5 Jahren mit der Diagnose Hirnmetastasen.

\* Die Verantwortung für den Fall liegt beim Experten.

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

- als Monotherapie zum 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.

\*\*\* 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.

## Hintergrund

Bei der postmenopausalen Patientin wurde 2010 ein quasi Hormonrezeptor-negatives, HER2-positives, invasiv duktales Mammakarzinom (pT2 pN2a ER1/PRO HER2+) festgestellt. Nach einer Mastektomie rechts wurde eine adjuvante Chemotherapie (4x EC, 12x Taxol), eine Radiotherapie und eine Behandlung mit Trastuzumab (1 Jahr) durchgeführt. 3 Monate nach Abschluss der adjuvanten Trastuzumab-Therapie zeigten sich im MRI mindestens drei Hirnmetastasen.

## Therapie

Eine Radiotherapie des Ganzhirns führte initial zu einer Reduktion des CEA-Tumormarkers, der jedoch nach 4 Monaten wieder anstieg. Unter der palliativen Lapatinib/Capecitabin-Therapie kam es nach initial gutem Ansprechen zur Tumorprogredienz. Die Behandlung wurde auf Trastuzumab/Vinorelbin\*\* umgestellt. Nach anfänglicher Krankheitsstabilisierung wurde nach 10 Monaten (mit Unterbrüchen) ein Hemisyndrom festgestellt und eine osteoplastische Kraniotomie durchgeführt. Es folgten vier Monate ohne Therapie bis erneut eine Metastasen-Progression mit Funktionsproblemen des linken Armes, Gleichgewichtsproblemen und Doppelbildern auftrat. Die initiierte Trastuzumab-Emtansin Therapie führte zu einer guten Remission (Abbildung 1). Nach 12 Monaten kam es zur Progression und das Tumorrezidiv wurde über eine Kraniotomie mit anschliessender Palacoplastik chirurgisch entfernt. Die Patientin wurde auf Trastuzumab/Pertuzumab\*\*\* eingestellt, wodurch eine Krankheitsstabilisierung bei guter Lebensqualität erreicht wurde. Nach 10 Monaten zeigte sich erneut eine Tumorprogredienz mit zunehmender Geh-Unsicherheit bei partieller Hemisymptomatik/Neglect linker Arm. Es folgte eine Chemotherapie mit liposomalem Doxorubicin/Trastuzumab (nach Kostengutsprache). Die Therapie musste nach 3 Monaten aufgrund eines Hautausschlages abgebrochen werden. Im

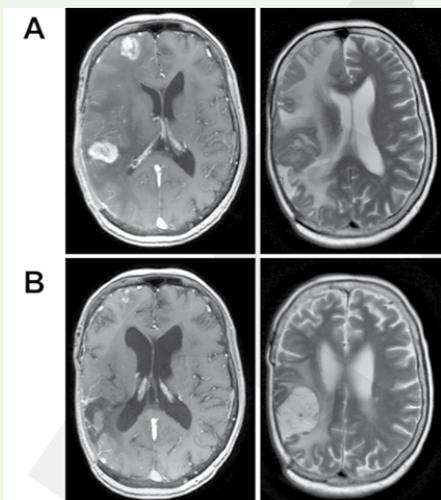


Abb.1: MRI vor Behandlungsbeginn (A) sowie nach 9 Monaten (B) unter Trastuzumab-Emtansin

## IMPRESSUM

**Berichterstattung:** Sonia Fröhlich de Moura

**Redaktion:** Thomas Becker

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

©Aerztverlag **medinfo AG, Erlenbach**