

# SPECTRUM *ONKOLOGIE*

T-DM1 (Kadcyla® ▼), Pertuzumab (Perjeta® ▼), Trastuzumab (Herceptin®)

## Anti-HER2-Therapie des Mammakarzinoms: Studiendaten und praktische Erfahrungen

Pertuzumab und T-DM1 bereichern seit 2013 die Therapielandschaft beim HER2-positiven metastasierten Mammakarzinom. Seit 2015 steht Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab nun auch im neoadjuvanten Setting zur Verfügung. Im Rahmen des oberösterreichischen Mamma-Expertenforums zum HER2-positiven Mammakarzinom am 12. November 2015 in Linz wurde der Stellenwert der Therapien in den aktuellen Konzepten diskutiert. Redaktion: Dr. Judith Moser

### Neoadjuvanter Einsatz

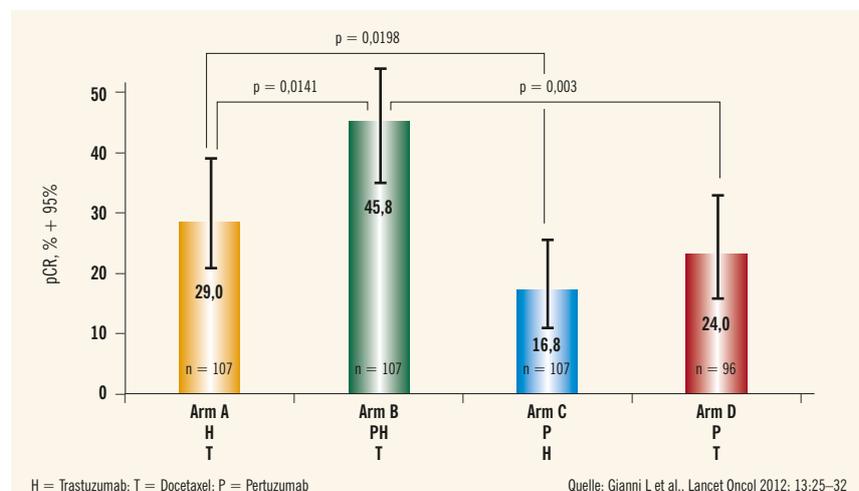
Für die Zulassung von Pertuzumab in der neoadjuvanten Situation als Kombinationspartner von Trastuzumab und einer Chemotherapie waren die hohen Raten an kompletten pathologischen Remissionen (pCR) bei guter Verträglichkeit ausschlaggebend. OA Dr. Dieter Rossmann, Innere Medizin II, LKH Steyr, präsentierte die Ergebnisse zweier Phase-II Studien, der Zulassungsstudie NeoSphere und der Verträglichkeits-Studie TRYPHAENA.

Bei NeoSphere handelte es sich um eine vierarmige Studie, in welcher der Therapiestandard aus Trastuzumab plus Docetaxel (Arm A) mit Pertuzumab plus Trastuzumab und Docetaxel (Arm B), einem komplett chemotherapiefreien Schema aus Pertuzumab plus Trastuzumab (Arm C) und Pertuzumab plus Docetaxel (Arm D) verglichen wurde<sup>1</sup>. Nach der an die Behandlung angeschlossenen Tumorresektion erhielten alle Teilnehmerinnen das selbe adjuvante Schema (FEC), im chemotherapiefreien Arm wurde davor noch die Docetaxel-Gabe nachgeholt. Zusätzlich wurde entsprechend dem gültigen

Standard die Gabe von Trastuzumab über insgesamt ein Jahr komplettiert.

Für den primären Endpunkt (pCR im Bereich der Mamma; ypT0/is) erbrachte die Analyse eine Überlegenheit der Dreierkombination gegenüber dem Standardarm im Umfang von 16,8 % (45,8 % vs. 29,0 %;  $p = 0,0141$ ; **Abb. 1**). Ein beeindruckender Antitumoreffekt resultierte sogar im chemotherapiefreien Arm; hier

betrug die pCR-Rate 16,8 %. Gleichzeitig bestand zwischen den getesteten Schemata kein wesentlicher Unterschied in der Verträglichkeit, wobei die meisten Nebenwirkungen auf die Chemotherapie zurückzuführen sind. Dies bestätigt sich im Prüfarm mit der reinen Antikörper-Kombination, in welchem die schwerwiegenden Nebenwirkungen wesentlich geringer ausfielen.



**Abb. 1:** NeoSphere: pCR-Vorteil der Tripelkombination aus Pertuzumab, Trastuzumab und Docetaxel gegenüber den anderen Schemata

**Univ.-Prof. Dr. Andreas Petzer**  
Abteilung für  
Innere Medizin I,  
KH der Barmherzigen  
Schwestern, Linz



„Eine Hirnmetastasierung manifestiert sich beim HER2-positiven Mammakarzinom im Laufe der Erkrankung in 30–40 %. Bisher bildeten Lapatinib und Capcitabin den Standard, es gibt nun jedoch Hinweise, dass T-DM1 das Fortschreiten der zerebralen Metastasen günstig beeinflusst. T-DM1 ist auch für ältere Patienten eine attraktive Therapie.“

Die Kardiotoxizität wurde in dieser Studie während des neoadjuvanten Behandlungszeitraums überwacht und war in allen Therapiearmen gering, die mittlere Abnahme der linksventrikulären Auswurf fraktion (LVEF) betrug 4–5 %. Wie die Autoren schließen, scheint die neoadjuvante Zugabe von Pertuzumab zu Docetaxel und Trastuzumab einen anhaltenden positiven Effekt auch über die adjuvante Therapie hinaus auszuüben. Von Interesse sind diese Daten vor allem im Licht der Erkenntnisse von Patricia Cortazar und Kollegen, deren Arbeit die Assoziation von erreichter pCR und gesteigertem Überleben zeigen konnte und dadurch die Relevanz hoher pCR-Raten untermauert<sup>2</sup>. Wenn eine totale pCR (kein invasives Karzinom in Brust und axillären Lymphknoten ohne Berücksichtigung eventuell noch vorhandener duktueller In-situ-Karzinome; ypT0/is ypN0) erzielt wurde, scheint sich dies in Verbesserungen von Gesamtüberleben (OS) und progressionsfreiem Überleben (PFS) niederschlagen, insbesondere bei aggressiven Tumortypen wie dem HER2-positiven Mammakarzinom.

**TRYPHAENA:** Um die kardiale Verträglichkeit der neoadjuvanten dualen HER2-

**Univ.-Doz. Dr. Michael Fridrik**  
Interne 3, AKH Linz



„Durch Pertuzumab konnte in der metastasierten Situation eine massive Verbesserung erreicht werden. Wir sehen Patientinnen, die sehr lange in Remission bleiben. Eine hohe Verträglichkeit ist gerade im palliativen Setting bedeutsam; man sollte darauf achten, dass die Nebenwirkungen die durch das Karzinom ausgelöst, häufig nur gering ausgeprägte Symptomatik nicht übersteigen.“

Blockade auch über den anschließenden adjuvanten Zeitraum hinweg zu verifizieren, wurde die dreiarmlige Verträglichkeits-Studie TRYPHAENA durchgeführt. Bei dieser erhielten alle Teilnehmerinnen die Antikörper-Kombination zusammen mit einer Chemotherapie, wobei unterschiedliche Sequenzen getestet wurden<sup>3</sup>. Arm A sah Pertuzumab plus Trastuzumab (Zyklen 1–6) in Kombination mit FEC (Zyklen 1–3) gefolgt von Docetaxel (Zyklen 4–6) vor; in Arm B wurde FEC zuerst verabreicht (Zyklen 1–3) und die duale Blockade plus Docetaxel (Zyklen 4–6) im Anschluss. Arm C war anthrazyklinfrei: Hier kam Pertuzumab plus Trastuzumab zusätzlich zu Docetaxel und Carboplatin über sechs Zyklen zur Anwendung. Bei allen Patientinnen wurde nach der Operation die Trastuzumab-Gabe auf 1 Jahr komplettiert.

In Bezug auf die als primärer Endpunkt definierte Kardiotoxizität konnte die Therapie ähnlich wie in NeoSphere mit überzeugenden Resultaten aufwarten. Alle Behandlungsgruppen zeigten sehr niedrige Raten an symptomatischer linksventrikulärer Dysfunktion (0 % in Arm A und C; 2,7 % in Arm B). Die mittlere linksventrikuläre Auswurf fraktion fiel in allen

**Univ.-Prof. Dr. Florian Fitzal**  
Brust-  
Gesundheitszentrum,  
KH der Barmherzigen  
Schwestern, Linz



„Im neoadjuvanten Setting ist es wichtig, die Biologie des Tumors in Betracht zu ziehen. Wenn vonseiten der Biologie sechs Therapiezyklen notwendig sind, sollten diese unabhängig von der Tumorgöße verabreicht werden.“

drei Armen ab, allerdings betrug die Reduktion im Mittel nicht mehr als 7 %. Es fanden sich in allen Armen ähnliche LVEF-Profile über die Zeit hinweg (Abb. 2). Neutropenie, Leukopenie und Diarrhö wurden als häufigste schwere Nebenwirkungen dokumentiert und fußten naturgemäß in erster Linie auf der Chemotherapie. Die als sekundärer Endpunkt definierte pCR-Rate wurde je nach Definition und Therapiekombination bei bis zu 66 % der Patientinnen erreicht (Abb. 3). Auch im anthrazyklinfreien Arm wurden gute Ergebnisse generiert. Eine Stratifikation nach HR-Status erbrachte eindrucksvolle Daten: Bei HR-Negativität und sechs-maliger Gabe von Pertuzumab plus Trastuzumab wurden pCR-Raten von über 80 % erzielt.

**Klinischer Stellenwert:** Am Großteil der österreichischen Zentren kommt die duale HER2-Blockade mit Pertuzumab und Trastuzumab zumindest bei Vorliegen einer HR-Negativität neoadjuvant zum Einsatz. Meist wird ab dem Tumorstadium T2 behandelt. Zu den Voraussetzungen für die neoadjuvante HER2-Blockade zählen Chemotherapie-Fitness und das Fehlen kardialer Beeinträchtigungen. Inwieweit es sich bei der pCR tatsächlich um einen Surrogatmarker für das Überleben handelt, ist noch nicht endgültig beantwortet. Bei positivem HER2-Status oder bei HR-Negativität scheint dies zuzutreffen, bei HR-Positivität existieren

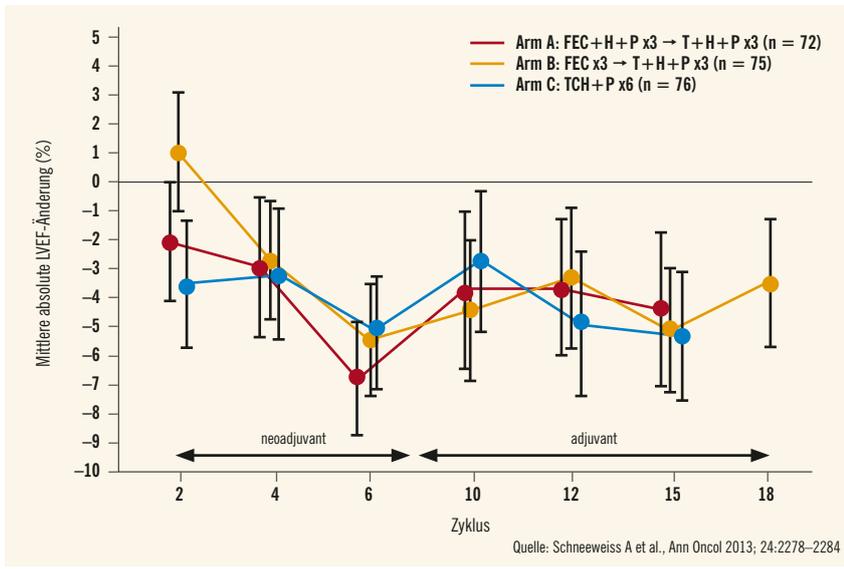


Abb. 2: Mittlere LVEF-Änderungen ab Studienbeginn

noch nicht ausreichend überzeugende Daten, was jedoch auch mit den geringen Patientenzahlen in diesem Setting zusammenhängen kann.

### Metastasiertes Mammakarzinom: Pertuzumab in der ersten Linie

Die bekannten Daten aus der Phase-III-Studie CLEOPATRA bildeten die Grundlage für die Zulassung von Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel als Erstlinientherapie des metastasierten oder rezidierten HER2-positiven Mammakarzinoms<sup>4</sup>. Über mindestens

sechs Zyklen kamen im Kontrollarm Docetaxel plus Trastuzumab und im Prüfarm zusätzlich Pertuzumab zur Anwendung. Wie OA Dr. Ferdinand Haslbauer, Abteilung für Innere Medizin, LKH Vöcklabruck, erklärte, wiesen die meisten Patientinnen bei Studieneinschluss eine viszerale Metastasierung auf (78 % in beiden Armen). Zerebrale Metastasen galten als Ausschlussgrund. Zuvor war in jeweils rund 50 % neoadjuvant oder adjuvant behandelt worden, fast alle Frauen hatten bereits vorher Anthrazykline erhalten. Somit hielten sich primär metastasierte und rezidierte Patientinnen die

Waage; dies entspricht auch der Situation in der klinischen Praxis.

Eine Dosisescalation von Docetaxel von 75 mg/m<sup>2</sup> auf 100 mg/m<sup>2</sup> war in der Studie möglich, wurde allerdings nur in wenigen Fällen durchgeführt. Im Prüfarm resultierte eine vergleichsweise höhere mediane Zykluszahl (18 vs. 15), die Dosisintensität für Docetaxel war zwischen den beiden Armen jedoch ausgeglichen. Folgetherapien kamen nach Abschluss der Untersuchung in balanciertem Verhältnis zum Einsatz; fast 80 % der Patientinnen in beiden Gruppen wurden weiterbehandelt.

**OS-Verlängerung um 15,7 Monate:** Die Tripelkombination bewirkte eine hochsignifikante Verbesserung von PFS und OS. Das PFS stieg um über sechs Monate an (18,5 vs. 12,4 Monate;  $p < 0,001$ )<sup>4</sup>, das OS sogar um 15,7 Monate (56,5 vs. 40,8 Monate;  $p = 0,0002$ )<sup>5</sup>, was dem bis dahin längsten Überleben in der HER2-gerichteten Therapie des metastasierten Mammakarzinoms gleichkommt. Mit Ausnahme der viszeral nicht metastasierten Patientinnen profitierten alle Subgruppen bezüglich des OS und PFS von der zusätzlichen Gabe von Pertuzumab. Vorteile fanden sich des Weiteren im Hinblick auf Ansprechen (80 % vs. 69 %), klinische Benefit-Rate (95 % vs. 90 %)<sup>6</sup> und Response-Dauer (88 vs. 54 Wochen).<sup>6</sup>

Im Bereich der Toxizitäten fiel eine etwas höhere Rate an febrilen Neutropenien im Prüfarm auf (13,8 % vs. 7,6 %), dieser Unterschied schlug jedoch nicht in Form einer Mortalitätssteigerung zu Buche. Für die linksventrikuläre Funktion wurden keine Unterschiede dokumentiert; beide Regime zeichneten sich durch eine hohe kardiale Sicherheit aus.

Jeweils ca. 13 % der Patientinnen entwickelten in den beiden Armen als erste Progressionsmanifestation zerebrale Metastasen, wengleich auch hier ein Vorteil der Tripelkombination zutage trat: Die Zeit bis zur Progression war im Prüfarm mit 15 vs. 11,9 Monaten länger, und der OS-Vorteil belief sich auf acht Monate (34,4 vs. 26,3 Monate)<sup>6</sup>.

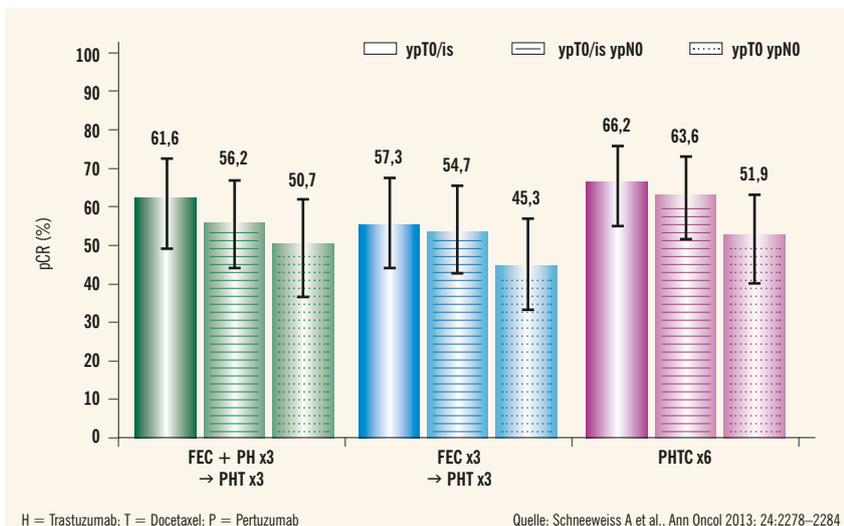


Abb. 3: pCR-Raten in TRYPHAENA in den drei Studienarmen je nach Definition der pCR

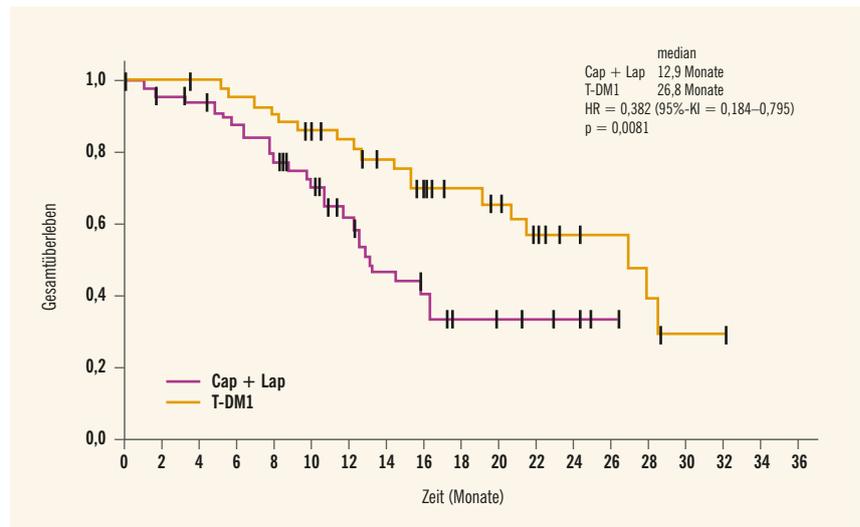
**Aufgrund der praxisverändernden Daten** aus CLEOPATRA findet die duale HER2-Blockade im metastasierten Erstlinien-setting bei symptomatischen Patientinnen breite Verwendung. Der überwiegende Teil erhält bei gutem Allgemeinzustand Docetaxel plus Trastuzumab und Pertuzumab. Liegt HR-Positivität vor und ist die Metastasierung auf den Knochen beschränkt, kann mit der endokrinen Therapie das Auslangen gefunden werden. Bei bedrohlicher viszeraler Metastasierung, die ein rasches Ansprechen erfordert, wird die duale Blockade auch im HR-positiven Setting empfohlen.

Tritt unter der dualen Anti-HER2-Therapie eine Progression ein, stellen die Experten aufgrund der hohen Wirksamkeit und Verträglichkeit primär auf T-DM1 um. Gelegentlich wird die Chemotherapie aufgrund der Toxizitäten beendet und die duale Blockade bis zur Progression fortgeführt. Metastasenbiopsien werden angeraten, da sich der HR-Status (seltener der HER2-Status) im Krankheitsverlauf ändern kann.

### Metastasiertes Mammakarzinom: T-DM1 in der zweiten Linie

Die EMILIA-Studie belegt die Effektivität von T-DM1 gegenüber Capecitabin plus Lapatinib nach Versagen der Erstlinientherapie<sup>7</sup>. Alle Teilnehmerinnen hatten zuvor Taxane und Trastuzumab erhalten. In diese Studie durften Patientinnen mit asymptomatischen zerebralen Metastasen eingehen sowie auch jene Hochrisikogruppe, die innerhalb von sechs Monaten nach der adjuvanten Therapie progredient geworden war (12 % des Gesamtkollektivs). Im Vergleich zu Capecitabin plus Lapatinib konnte das PFS durch T-DM1 um drei Monate gesteigert werden (9,6 s. 6,4 Monate).

Das OS nahm um fast sechs Monate zu (30,9 vs. 25,1 Monate). Die Ansprechraten lagen bei 43,6 % vs. 30,8 %, das



**Abb. 4:** EMILIA: Gesamtüberleben bei Patientinnen, die bei Studienbeginn Hirnmetastasen aufwiesen

Ansprechen hielt im Median 12,6 vs. 6,5 Monate an. Es profitierten selbst Patientinnen, die bereits mit Hirnmetastasen in die Studie gegangen waren, von der Behandlung mit T-DM1 und lebten signifikant länger (26,8 vs. 12,9 Monate;  $p = 0,0081$ ; **Abb. 4**)<sup>8</sup>.

Auch bezüglich des Nebenwirkungsprofils<sup>7</sup> und der davon abhängigen Lebensqualität<sup>9</sup> bietet T-DM1 als HER2-Therapieschema ohne zusätzliche Chemotherapie klare Vorteile. Subjektiv beeinträchtigende höhergradige Toxizitäten (Diarrhö, Hand-Fuß-Syndrom) traten im Kontrollarm in substantiellen Prozentsätzen auf, spielten im Prüfarm hingegen keine Rolle. Die Nebenwirkungen der T-DM1-Therapie umfassten in erster Linie Auslenkungen der Laborparameter (Transaminasen, Thrombozytopenie) und konnten mit Dosismodifikation beherrscht werden.

**Option bei zerebralen Metastasen:** Wie das Panel festhielt, stellt T-DM1 in der Zweitlinientherapie des metastasierten Mammakarzinoms den etablierten Standard dar<sup>10</sup>. Bei Hirnmetastasierung

kommt sowohl T-DM1 als auch Lapatinib/Capecitabin in Frage, wobei die Auswahl entsprechend den individuellen Erfordernissen getroffen werden soll. In diesem Setting ist Lapatinib/Capecitabin zwar die Standardtherapie und die Datenlage zu T-DM1 begrenzt, Letzteres kann jedoch mit einer deutlich höheren Verträglichkeit aufwarten. Lokaltherapeutische Maßnahmen (Ganzhirnbestrahlung, Gamma-Knife etc.) ergänzen das Behandlungsangebot.

Noch keine relevanten Daten existieren zum Einsatz von Pertuzumab im adjuvanten Setting. Die APHINITY-Studie (NCT01358877) evaluiert derzeit die duale HER2-Blockade im Vergleich zur alleinigen Gabe von Trastuzumab zusätzlich zur Chemotherapie. ■

Quelle: ÖÖ HER2+Mamma-Expertenforum, 12. November 2015, Linz

- 1 Gianni L et al., *Lancet Oncol* 2012; 13:25–32
- 2 Cortazar P et al., *Lancet* 2014; 384(9938):164–172
- 3 Schneeweiss A et al., *Ann Oncol* 2013; 24:2278–2284
- 4 Baselga J et al., *N Engl J Med* 2012; 366:109–119
- 5 Swain SM et al., *N Engl J Med* 2015; 372(8):724–734
- 6 Fachinformation Perjeta®
- 7 Swain SM et al., *Ann Oncol* 2014; 25:1116–1121
- 8 Verma S et al., *N Engl J Med* 2012; 367:1783–1791
- 9 Krop I et al., *SABCS* 2013, Abstract P-4-12-27
- 10 Weslau M et al., *Cancer* 2014; 120(5):642–651
- 11 Giordano SH et al., *J Clin Oncol* 2014; 32(19):2078–2099