

Neuerungen in der Therapie des metastasierten Brustkrebs

# Das HER2-positive Mammakarzinom

Heute gibt es eine Vielzahl therapeutischer Interventionen, die über den Membranrezeptor HER2 wirken: Es ist eine Erfolgsgeschichte der zielgerichteten Therapie.

✚ **Aujourd'hui, il existe une variété d'interventions thérapeutiques qui agissent sur le récepteur membranaire HER2: C'est une histoire de succès de la thérapie ciblée.**



Prof. Dr. med.  
Bernhard C. Pestalozzi  
Zürich

Das HER2/neu-Onkogen wurde 1982 entdeckt bei einem Ratten-Neuroblastom und 1984 im Labor von Genentech kloniert. Vorübergehend hiess es c-erbB-2, heute einfach HER2, Human Epithelial Receptor 2. Die Amplifikation und Überexpression von HER2 korrelierte mit schlechter Prognose, so dass HER2 als Zielmolekül für Antikörper und Tyrosinkinase-Inhibitoren erkannt wurde. Heute gibt es eine Vielzahl therapeutischer Interventionen, die über den Membranrezeptor HER2 wirken: eine Erfolgsgeschichte der zielgerichteten Therapie. Trastuzumab wurde in den USA schon 1998 erstmals zugelassen beim metastasierten Karzi-

nom; seit 2006 ist es zur adjuvanten Therapie zugelassen. 2007 wurde Lapatinib/Capecitabine zugelassen, 2012 Pertuzumab und 2013 T-DM1 (Trastuzumab-Emtansine).

Etwa 20% aller Mammakarzinome weisen eine Überexpression des HER2-Proteins auf (Nachweis mit Immunhistochemie) oder eine Amplifikation des HER2-Gens (Nachweis z.B. mit FISH = Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung). Ein immunhistochemischer Score von 3+ gilt als positiv, ein Score von 2+ muss mittels FISH weiter abgeklärt werden. Als Amplifikation gilt eine FISH-Ratio (HER2/Centromer-Chromosom 17) von >2. Bei Unsicherheit bezüglich des HER2-Status sollen die Tests wegen der erheblichen therapeutischen Konsequenzen wiederholt oder eine neue Biopsie angestrebt werden.

Wir besprechen die Entwicklung von Trastuzumab und anderen HER2-gerichteten Therapien, zuerst beim metastasierten Brustkrebs. Hier gibt es auch die wichtigsten Neuerungen (Tab. 1). Am Schluss folgt eine Zusammenfassung der adjuvanten Therapie.

Wir besprechen die Entwicklung von Trastuzumab und anderen HER2-gerichteten Therapien, zuerst beim metastasierten Brustkrebs. Hier gibt es auch die wichtigsten Neuerungen (Tab. 1). Am Schluss folgt eine Zusammenfassung der adjuvanten Therapie.

## Metastasiertes Mammakarzinom

Trastuzumab (Herceptin®) ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der den Membranrezeptor HER2 bindet. Es werden verschiedene Effektormechanismen wie Verlust durch Ablösung oder Internalisierung des Rezeptors, Veränderungen der Signaltransduktion, Immunstimulation (ADCC) diskutiert oder auch Kombinationen davon. Sicher ist, dass Trastuzumab gegen HER2-positive Mammakarzinome gut wirksam ist. Wie üblich in der Onkologie wurde es zuerst als Monotherapie eingesetzt bei vorbehandelten Patientinnen, mit Ansprechraten von 11% bis 15%. Die Rate stieg auf 26% bei unbehandelten Patientinnen. Wegen seiner guten Verträglichkeit kann Trastuzumab gut mit Chemotherapie kombiniert werden. Der Durchbruch kam mit der grossen randomisierten Studie aus den USA (1), welche einen signifikanten Vorteil des progressionsfreien Überlebens (PFS) und knapp auch des Gesamtüberlebens (OS) lieferte für die Kombination

**TAB. 1 Randomisierte Studien bei metastasiertem HER2-positiven Mammakarzinom**

Jahr/Ref	N	L	Studienarm	Med. (mo)	HR	Med.OS (mo)	HR OS
2001 (1)	469	1	Chemo + TRZ	6.9	TTF 0.58 s.	25.1	0.80 s.
			Chemo	4.5		20.3	
2005 (2)	186	1	Doc + TRZ	9.8	TTF s.	31.2	s.
			Doc	5.3		22.7	
2010 (3)	284	1	Doc + TRZ	5.6	TTF 0.50 s.	35.7	1.01 n.s.
			Vrb + TRZ	7.7		38.8	
2006 (4)	324	2	Cape + Lap	8.4	TTP s.	17.3	0.87 n.s.
			Cape	4.4		14.9	
2009 (5)	156	2	Cape + TRZ	8.2	TTP s.	25.5	n.s.
			Cape	5.6		20.4	
2010 [6]	296	4	TRZ + Lap	2.8	PFS s.	11.9	0.75 n.s.
			Lap	1.9		9.0	
2012 (7)	808	1	Doc + TRZ + PTZ	18.5	PFS 0.62 s.	n.r.	0.66 s.
			Doc + TRZ + Plac	12.4		37.6	
2012 (8)	991	2	T-DM1	9.6	PFS 0.65 s.	30.9	0.68 s.
			Cape + Lap	6.4		25.1	

Cape = Capecitabine, Doc = Docetaxel, Lap = Lapatinib, Plac = Placebo, PTZ = Pertuzumab, TRZ = Trastuzumab, Vrb = Vinorelbine.  
 HR = Hazard Ratio, L = Linie, Med.= Median, mo = Monate, s. = significant, n.s. = not significant, n.r. = not reached, OS = Overall survival, PFS = Progression free survival, Ref = Referenz, TTF = Time to treatment failure, TTP = Time to progression.

gegenüber der Chemotherapie allein (Tab. 1). Wegen der erhöhten Kardiotoxizität bei gleichzeitigem Einsatz von Anthrazyklinen mit Trastuzumab (Herzinsuffizienz bei 16% gegenüber 3% ohne Trastuzumab) wird diese Kombination seither im Wesentlichen vermieden, und die Behandlung mit Trastuzumab und Paclitaxel wurde der erste Standard. Eine französische randomisierte Phase-II-Studie zeigte die eindruckliche Wirksamkeit von Trastuzumab in Kombination mit Docetaxel (Tab. 1) (2). Einarmige Phase-II-Studien ergaben eine gute Wirksamkeit verschiedener Kombinationen, besonders jener mit Vinorelbine. Dieses Regime wurde randomisiert verglichen mit dem Standard von Docetaxel/Trastuzumab und zeigte sich überlegen bei der Verträglichkeit und beim Time to Treatment Failure (TTF), nicht aber beim Überleben (OS) (Tab. 1) (3).

Pertuzumab (Perjeta®) ist wie Trastuzumab ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der sich an den Membranrezeptor HER2 bindet, allerdings an einer anderen Stelle (Domäne). Pertuzumab verhindert die zur Aktivierung des Rezeptors notwendige Dimerisation, und es kann mit Trastuzumab kombiniert werden. Seine Entwicklung gipfelte in der erfolgreichen Erstlinienstudie „Cleopatra“, in der die Kombination von Pertuzumab mit dem Standard Trastuzumab und Docetaxel der Standardtherapie im OS überlegen war (Tab. 1) (7).

### Wie soll bei Progression behandelt werden?

Wie soll bei Progression nach Trastuzumab/Chemotherapie behandelt werden? In dieser Frage konnte sich der Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) Lapatinib profilieren. Lapatinib inhibiert sowohl HER2 wie auch HER1. Die Kombination von Lapatinib mit Capecitabine war gegenüber Capecitabine allein deutlich überlegen im PFS, nicht aber im OS (Tab. 1) (4). Wegen der erheblichen Toxizität (insbesondere Hand-Fuss-Syndrom und Diarrhoe) von Lapatinib plus Capecitabine stellte sich die schwierige Frage, ob nicht eine zweite Trastuzumab-Chemotherapie-Kombination ebenfalls wirksam wäre. Dazu gibt es nur eine vorzeitig abgebrochene deutsche Studie, welche nach der Entwicklung einer Resistenz gegen Trastuzumab mit Chemotherapie in der zweiten Linie Capecitabine mit versus ohne Trastuzumab verglich (Tab. 1) (5). Auch hier war nur die Zeit zur Progression verlängert. Trotzdem hat sich die Einsicht durchge-

setzt, dass Trastuzumab in neuer Kombination wiederum hilfreich ist, in der Regel mit einer alternativen Chemotherapie oder allenfalls mit Lapatinib (6).

T-DM1 (Kadcyla®) steht für Trastuzumab-Emtansine. In diesem Kunstmolekül wurde das Toxin DM1 über einen Linker an Trastuzumab gekoppelt. Letzteres bindet sich an das HER2-Molekül an der Tumorzelloberfläche. Danach wird das ganze Molekül per Endocytose in die Zelle aufgenommen und das Toxin in den Lysosomen freigesetzt. DM1 ist hochtoxisch für die Mikrotubuli, trotzdem wird T-DM1 gut toleriert, da DM1 nur nach Trastuzumab-Bindung in die Zellen aufgenommen werden kann. T-DM1 war der Kombination von Lapatinib mit Capecitabine überlegen bezüglich PFS und OS in der grossen Zweitlinienstudie „Emilia“ (Tab. 1) (8). Pertuzumab und T-DM1 werden ihren Weg in die Klinik finden und voraussichtlich den Einsatz von Lapatinib weiter zurückdrängen.

Ausgewählte Vergleichsstudien sind in Tab. 2 vorgestellt. Resultate der Erstlinienstudie „Marianne“ mit der Kombination Pertuzumab plus T-DM1 sollten bald veröffentlicht werden. Für die SAKK-Studie 22/10 wird zurzeit rekrutiert; sie untersucht den Wert einer Chemotherapie-freien Induktion.

Bei der Hälfte der HER2-positiven Mammakarzinome sind auch die Hormonrezeptoren für Östrogene und/oder für Progesteron positiv. Für diese Patientinnen mit Metastasen stellt sich zuerst einmal die Frage nach einer Hormontherapie bzw. einer Hormontherapie in Kombination mit einer anti-HER2-gerichteten Therapie. In vergleichenden Studien mit Anastrozol wie auch mit Letrozol hat sich die Kombination des Aromatasehemmers mit Trastuzumab gegenüber der alleinigen Hormontherapie als überlegen erwiesen.

### Adjuvante Therapie

Sobald die Wirksamkeit von Trastuzumab erwiesen war, wurden in den USA (NSABP\_B31, NCCTG 9831, BCIRG006) und in der übrigen westlichen Welt (HERA, FinHer, PACS\_04, NOAH) grosse randomisierte adjuvante Chemotherapiestudien gestartet mit und ohne Trastuzumab. Insgesamt konnten rund 10 000 Patientinnen in diesen Studien behandelt werden. Die Resultate sind verblüffend positiv und konsistent ausgefallen. Wenn man die Resultate der sieben Studien in einer Meta-Analyse kombiniert, ergibt sich eine Hazard Ratio (HR) für DFS von 0,60, eine HR für OS von 0,66, entsprechend einer Reduktion des Sterbe- und Rückfallrisikos von gut einem Drittel pro Zeiteinheit. Nach 10 Jahren lebten noch 84,0% der Patientinnen im Trastuzumab-Arm in der kombinierten Analyse der erstgenannten zwei Studien gegenüber 75,2% im Kontrollarm (HR 0.63). In den meisten dieser Studien wurde Trastuzumab für 1 Jahr gegeben. Die zweijährige Gabe in HERA war nicht wirksamer als jene für ein Jahr. Die Verkürzung auf ein halbes Jahr war nicht sicher gleichwertig in der Phare-Studie. Heute ist 1 Jahr adjuvanter Therapie mit Trastuzumab der Standard. Die am häufigsten verwendete Kombination ist Doxorubicin/Cyclophosphamid, gefolgt von einem Taxan, bei gleichzeitigem Beginn von Trastuzumab („concomitant“ bevorzugt gemäss NCCTG9831). Bei Vorliegen von kardialen Risikofaktoren kann auf Anthrazykline verzichtet werden auf der Basis von BCIRG006, mit Verwendung des TCH-Regimes (Docetaxel, Carboplatin und Trastuzumab). Die Wertigkeit von Lapatinib in der adjuvanten Situation wird in der ALTTO-Studie untersucht (Tab. 2). Die Wirksamkeit von Pertuzumab und T-DM1 in der adjuvanten Therapie wird derzeit in randomisierten Studien untersucht.

TAB. 2 Ausgewählte ausstehende Studien		
Name	Linie	Studienarm
ALTTO	Adjuvant	Chemo → TRZ
		Chemo → Lap (closed)
		Chemo → TRZ, then Lap
		Chemo → TRZ+Lap
Marianne	1	T-DM1 + PTZ
		T-DM1 + Plac
		Doc/Pac + TRZ
SAKK 22/10	1	TRZ + PTZ + Chemo → T-DM1
		TRZ + PTZ → T-DM1
Doc = Docetaxel, Lap = Lapatinib, Pac = Paclitaxel, Plac = Placebo, PTZ = Pertuzumab, TRZ = Trastuzumab.		

An der 2013 Konsensus-Konferenz in St. Gallen wurden bezüglich adjuvanter Therapie mit Trastuzumab folgende speziellen Fragen diskutiert:

1. Welche minimale Tumorgrosse soll routinemässig mit Trastuzumab behandelt werden? (72% stimmten für 5 mm).
2. Soll Trastuzumab konkomittierend zu einem Taxan gegeben werden? (87% Ja.)
3. Darf Trastuzumab zusammen mit Anthrazyklinen gegeben werden? (86% Nein.)
4. Soll Trastuzumab an ER-positive Patientinnen gegeben werden, wenn Chemotherapie kontraindiziert ist? (75% Ja.)
5. Soll Trastuzumab an ER-negative Patientinnen gegeben werden, wenn Chemotherapie kontraindiziert ist? (85% Ja.)
6. Bevorzugte Dauer von adjuvanter Trastuzumab? (100% stimmten für 1 Jahr.)

**Prof. Dr. med. Bernhard C. Pestalozzi**

Leitender Arzt

Klinik für Onkologie, Universitätsspital

8091 Zürich

bernhard.pestalozzi@usz.ch

**Literatur:**

1. Slamon DJ et al. *New Engl J Med* 2001; 344: 783–792
2. Marty M et al. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4265–4274
3. Andersson et al. *J Clin Oncol* 2010; 29: 264–271
4. Geyer CE et al. *N Engl J Med* 2006; 355: 2733–43
5. von Minckwitz G et al. *J Clin Oncol* 2009; 27:1999
6. Blackwell et al. 2010; *J Clin Oncol* 28:1124–1130
7. Baselga J et al. *N Engl J Med* 2012; 366:109–119
8. Verma et al. *N Engl J Med* 2012; 367:1783

**Take-Home Message**

- ◆ Beim metastasierten Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinom soll in der Regel zuerst eine Kombination von Trastuzumab plus Hormontherapie eingesetzt werden
- ◆ Bei einer fitten Patientin mit symptomatischer Erkrankung kommt als wirksamste Erstlinientherapie die Kombination Pertuzumab/Trastuzumab/Docetaxel in Frage
- ◆ Bei Einbusse im Performance-Status, langsamer Krankheitsprogression oder bei Bedenken wegen Nebenwirkungen ist das besser verträgliche Vinorelbine mit Trastuzumab eine gute Alternative
- ◆ In der Zweitlinientherapie kommt T-DM1 in Frage oder eine noch nicht eingesetzte Trastuzumab-Chemotherapie-Kombination
- ◆ Die adjuvante Therapie erfolgt in der Regel mit Anthrazyklin/Cyclophosphamid gefolgt von Taxan + Trastuzumab (Letzteres für 1 Jahr)

**Message à retenir**

- ◆ Dans le cancer du sein métastatique ER-positif en règle générale, d'abord une combinaison de trastuzumab plus une thérapie hormonale doit être utilisée
- ◆ Chez une patiente en forme avec une maladie symptomatique le traitement de première intention le plus efficace est la combinaison de pertuzumab / trastuzumab / docétaxel
- ◆ En cas de perte de l'état général, d'une progression lente de la maladie ou lors de préoccupations au sujet des effets secondaires, la vinorelbine mieux tolérée avec le trastuzumab est une bonne alternative
- ◆ Dans le traitement de deuxième ligne le T-DM1 est en cause ou une association avec le trastuzumab et la chimiothérapie pas encore utilisée
- ◆ Le traitement adjuvant est généralement fait avec anthracycline/cyclophosphamide suivi de taxane + trastuzumab (le dernier pendant 1 an)