

DIE AKTUELLE BEHANDLUNGSLANDSCHAFT FÜR HER2-POSITIVEN METASTASIIERTEN BRUSTKREBS

www.medscape.org/collection/her2-positive-metastatic-breast-cancer-german

Kapitel 1

Giuseppe Curigliano, MD, PhD: Herzlich willkommen bei dieser Fortbildung von Medscape Oncology Global. Meine KollegInnen und ich werden einen Überblick über die therapeutischen Optionen bei HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs geben, von den Leitlinien bis zur Praxis. In unserer klinischen Praxis gibt es viele klinische Szenarien, und wir werden die Abfolge der Gabe von Antikörper-Wirkstoff-Konjugaten (AWK), Tyrosinkinase-Inhibitoren und natürlich der Standardchemotherapie in Kombination mit einer dualen Blockade erörtern.

Bei HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs besteht die Erstlinienbehandlung aus der Kombination von Pertuzumab, Trastuzumab und Taxanen. Gemäß den Daten der CLEOPATRA-Studie wird damit eine Verbesserung des medianen progressionsfreien Überlebens und eine Verbesserung des Gesamtüberlebens erzielt. Nach dem Ansprechen kann man die Chemotherapie beenden und die Aufrechterhaltung mit der dualen Blockade mit oder ohne endokrine Therapie aufnehmen, je nach der Biologie der Erkrankung.

Wie soll man aber bei der Zweitlinienbehandlung vorgehen? Das ist der Grund, warum der ESMO-Algorithmus so kompliziert ist. Es liegen Daten zu aktiven Hirnmetastasen sowie Daten über keine, unbekannte oder stabile Hauptmetastasen. Die Standardtherapie in der Zweitlinientherapie sollte Trastuzumab-Deruxtecan sein, denn es gibt Evidenz aus einer prospektiven randomisierten Studie, dass Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu T-DM1 das mediane progressionsfreie Überleben um bis zu 28,8 Monate und auch das Gesamtüberleben verlängern kann.

In der DESTINY-Breast03-Studie wurden keine Daten zu aktiven Hirnmetastasen vorgelegt. Deshalb ist in den Behandlungsalgorithmus der ESMO auch die Verwendung von Tucatinib, Capecitabin und Trastuzumab aufgenommen worden. Aber gemäß den Daten, mit Ausnahme von aktiven Hirnmetastasen, hatte man die obligatorische Zulassung von Trastuzumab-Deruxtecan in diesem Setting.

Was ist in der Drittlinie zu tun? Wenn die vorherige Behandlung aus Tucatinib, Trastuzumab und Capecitabin bestand, sollte die Option natürlich Trastuzumab-Deruxtecan sein. Aber wenn Antikörper-Wirkstoff-Konjugate verabreicht wurden, sollte die Standardbehandlung Tucatinib, Capecitabin, Trastuzumab oder T-DM1 umfassen.

Dabei ist zu beachten, dass Tucatinib, Trastuzumab und Capecitabin nach einem Antikörper-Wirkstoff-Konjugat untersucht wurden, und zwar in der HER2CLIMB-Studie. Dort erhielten alle Patientinnen Pertuzumab, Trastuzumab und dann T-DM1. Was nach Trastuzumab-Deruxtecan

zu tun ist, ist immer noch eine offene Frage, da bisher keine klinischen Daten aus prospektiven randomisierten Studien nach Trastuzumab-Deruxtecan vorliegen.

Ich danke Ihnen für Ihre Teilnahme an dieser Veranstaltung.

Kapitel 2

Karen A. Gelmon, MD, FRCPC: Hallo, mein Name ist Karen Gelmon, und ich bin medizinische Onkologin an der Universität von British Columbia und BC Cancer in Vancouver, Kanada. Herzlich willkommen bei diesem Programm mit dem Titel „Personalisierte Behandlung von Patientinnen mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs und aktiven Hirnmetastasen“. Meine heutigen Gesprächspartner sind Giuseppe Curigliano von der Universität Mailand in Italien und Rupert Bartsch von der Medizinischen Universität Wien in Österreich. Herzlich willkommen! Ich möchte mit Ihnen einen Fall besprechen. Ich denke, es ist immer interessant, wie Menschen in verschiedenen Bereichen ihre Behandlung aufeinander abstimmen und wie wir uns in unserem Ansatz unterscheiden können.

Frau PM ist eine 42-jährige Anwältin, die sehr gesund war. Im April 2020 bemerkte sie einen erbsengroßen Knoten in ihrer rechten Brust. Sie wurde untersucht und zu Tests geschickt. Die Mammografie zeigte diffuse Verkalkungen in der gesamten rechten Brust. Die Ultraschalluntersuchung ergab eine 3,8 cm große Masse mit vergrößerten Lymphknoten in der Achsel. Es wurde eine Biopsie durchgeführt, die ein infiltrierendes duktales Karzinom des Grades 3 ergab, Östrogenrezeptor-negativ, Progesteronrezeptor-negativ, aber HER2 3+ anhand der Immunhistochemie (ICH).

Sie wurde an eine Onkologin überwiesen, die ein PET-CT zur Stadieneinteilung durchführte. Dabei zeigte sich eine Masse in der Nähe ihrer Brust sowie axilläre Lymphknoten auf der rechten Seite, Mediastinalknoten, einige kleine Lungenknoten und Knoten sowohl im rechten als auch im linken supraklavikulären Bereich sowie in den rechten zervikalen Lymphknoten. Die Knoten in ihrem Hals wurden biopsiert und zeigten die gleiche Pathologie wie die Brust. Sie begann mit dem so genannten CLEOPATRA-Prüfplan mit Pertuzumab, Trastuzumab und Docetaxel.

Trotz der unterstützenden Behandlung litt sie unter schwerem Durchfall, sodass sie im dritten Zyklus auf Paclitaxel umgestellt wurde. Nach drei Zyklen wurde eine CT-PET-Untersuchung durchgeführt, die ein sehr gutes Ansprechen bei allen Läsionen zeigte. Nach dem siebten Zyklus wurde eine weitere CT-PET-Untersuchung durchgeführt, bei der kein Uptake festgestellt wurde. Sie klagte über schwere Neuropathie, und da sie sehr gut ansprach, wurde die Paclitaxel-Behandlung abgesetzt. Sie nahm ihre Arbeit wieder auf, erhielt aber weiterhin alle drei Wochen Pertuzumab-Trastuzumab.

Im April 2023, etwa 2,5 Jahre nach Beginn der Behandlung, fühlte sie sich zunehmend müde, aber sie hatte viel zu tun auf der Arbeit und mit ihrem Sohn. Im Juli 2023 begann sie leichte Kopfschmerzen zu haben, die sie aber auf die Hitze und den Stress zurückführte. Im September 2023 hatte sie Sprechschwierigkeiten. Sie wurde in die Notaufnahme eingeliefert, wo eine MRT-Untersuchung ihres Gehirns mehrere Hirnmetastasen im gesamten Gehirn in einer miliaren Verteilung zeigte. Zur weiteren Stadieneinteilung wurde eine CT-PET durchgeführt, das nirgendwo eine Erkrankung anzeigte. In den Mediastinalknoten wurde ein leichtes Uptake mit

einer leichten Aktivitätszunahme im Vergleich zum vorherigen Scan festgestellt, aber der Radiologe bezeichnete dies als unspezifisch.

Wir haben hier also eine Frau mit ER/PR-negativem, HER2-positivem Brustkrebs im Stadium IV, die sehr gut angesprochen hat, aber nun symptomatische Hirnmetastasen aufweist. Giuseppe, wie würden Sie diese Patientin behandeln und wie würden Sie sie betreuen?

Dr. Curigliano: Natürlich würde ich eine Behandlung der Hirnmetastasen mit einem Strahlenonkologen in Betracht ziehen. Sie haben nicht erwähnt, ob die Patientin symptomatisch war oder nicht, und dann sollte die Entscheidung natürlich lauten: Wie soll man diese Patientin behandeln? Sollte man zuerst Trastuzumab-Deruxtecan verabreichen oder Tucatinib, Trastuzumab und Capecitabin?

Wenn die Patientin asymptomatisch ist und der radiologische Befund viele kleine Hirnmetastasen aufweist, würde ich bei dieser Patientin auch Trastuzumab-Deruxtecan in Betracht ziehen. Dies kann auch meine Option sein, denn es gibt Daten aus kleinen Studien, aber aus der retrospektiven Analyse der prospektiven randomisierten Studie, dass Trastuzumab-Deruxtecan auch bei dieser klinischen Präsentation aktiv sein kann, ohne direkt mit der Bestrahlung zu beginnen.

Dr. Gelmon: Ich möchte nur sagen, dass ich nicht glaube, dass sie asymptomatisch ist, denn sie ist sehr erschöpft, und meiner Erfahrung nach ist Fatigue oft ein erstes Anzeichen. Sie hatte einige Kopfschmerzen, die sie für leicht hielt, aber dann hatte sie diese kurze Episode von Sprachschwierigkeiten. Sie hat also keine Übelkeit, kein Erbrechen, keine starken Kopfschmerzen, aber ich denke, sie hat einige Symptome. Sie kommt damit zurecht. Rupert, vielleicht fragen wir Sie, wie Sie diese Patientin behandeln würden, und kommen dann auf Giuseppe zurück und überlegen, ob sie leicht symptomatisch ist.

Dr. Rupert Bartsch: Das ist eine sehr interessante Situation, aber klinisch nicht ungewöhnliche Situation. Wir behandeln regelmäßig Patientinnen, bei denen die Erkrankung nur im Gehirn fortschreitet, während die extrakranielle Erkrankung völlig stabil oder in Remission ist, und das ist natürlich ein großer Unterschied zwischen HER2-positiven Brustkrebspatientinnen und Patientinnen mit metastasiertem triple-negativem Brustkrebs.

Ich stimme mit Giuseppe überein, dass man sich zunächst mit der Strahlenonkologie und den NeurochirurgInnen besprechen muss. Falls es also eine Option für eine lokal gezielte Therapie gibt, wie z. B. die stereotaktische Einzeldosiskonvergenzbestrahlung, würde die Mehrheit von uns diese Option vorziehen, insbesondere bei einer Patientin, die zumindest leichte Symptome hatte, und die aktive systemische Therapie fortsetzen. Wie Sie bereits sagten, hat diese Patientin jedoch offensichtlich eine große Anzahl von Hirnmetastasen, die für eine stereotaktische Einzeldosiskonvergenzbestrahlung möglicherweise nicht geeignet sind. Um also eine Ganzhirnbestrahlung zu vermeiden, würde ich Giuseppe voll und ganz zustimmen, dass eine systemische Behandlung die Therapie der Wahl sein sollte.

Jetzt liegen auch die Daten über die Wirksamkeit von Trastuzumab-Deruxtecan bei Patientinnen mit Hirnmetastasen vor: DESTINY-Breast03 und die Aktivität in der Teilgruppe der Patientinnen mit stabilen Hirnmetastasen als Baseline, dann natürlich die kleinen prospektiven Studien und die retrospektive nordamerikanische Analyse. Was die prospektiven randomisierten Daten betrifft, so stammt die beste Evidenz aus der HER2CLIMB-Studie mit Tucatinib, Trastuzumab und Capecitabin. Ich denke, wenn man sich die ESMO-Leitlinien ansieht, ist es

vielleicht diese Patientin, auf die die ESMO-Leitlinien zugeschnitten sind, wenn es um Trastuzumab, Capecitabin und Tucatinib als nächste Behandlungsoption geht. Wenn diese Patientin auch extrakraniell erkrankt wäre, würde ich Giuseppe vollkommen zustimmen, dass ich im Falle einer fortschreitenden extrakraniellen Erkrankung ebenfalls Trastuzumab einsetzen würde.

Dr. Gelmon: Ich danke Ihnen. Ich denke, dies ist eine problematische Patientin, weil die ESMO-Leitlinien klar zwischen symptomatisch und asymptomatisch unterscheiden, aber sie ist sozusagen leicht symptomatisch. Wenn Sie sie so betrachten, als leicht symptomatisch, Giuseppe, würden Sie dann anders über sie denken?

Dr. Curigliano: Wenn sie symptomatisch ist, würde ich mich natürlich mit der Strahlenonkologie besprechen, wenn ich einige Läsionen in Betracht ziehe, die für eine Strahlentherapie symptomatisch sein können. Hier ist es eine miliäre Verteilung, sodass die Behandlung der Wahl eine Pan- und Kopf-Strahlentherapie wäre. Es ist ein sehr schwieriger Fall und es besteht auch die Möglichkeit einer mediastinalen Lymphom-Progression, deshalb war meine Option Trastuzumab-Deruxtecan.

Dr. Gelmon: Ja, dem würde ich zustimmen. Ich denke, eines der Probleme ist immer, dass der mediastinale Uptake minimal war, und wie sehr sollte man das berücksichtigen? Wenn man bei PET-Scans diese minimale Erhöhung sieht, hatte sie eine Infektion? Ist dies das Problem? Oder stimmt dies, weil es kein hoher SUV war? Interessant ist unter anderem, dass man immer weniger Ganzhirnbestrahlung einsetzt. Ich denke, dass wir alle versuchen, die Ganzhirnbestrahlung zu vermeiden, wo wir können.

Dies ist ein interessanter Fall. Ich möchte noch eine andere Frage stellen. Nehmen wir an, wir beginnen mit Trastuzumab-Deruxtecan. Das ist eine quasi datenfreie Zone, und ich weiß, dass wir immer nur spekulieren, aber nehmen wir an, sie hat vielleicht 18 Monate lang sehr gut auf Trastuzumab-Deruxtecan angesprochen. Der Krebs beginnt nur in ihrem Gehirn wieder zu wachsen. Wie wahrscheinlich wäre es, dass Sie zu diesem Zeitpunkt mit Tucatinib beginnen?

Dr. Curigliano: Wie Sie bereits sagten, haben wir keine Daten zu Tucatinib nach Trastuzumab-Deruxtecan. Wir haben Daten zu einem anderen AWK, nämlich T-DM1, aber das ist es, was ich in der klinischen Praxis mache. Wenn die Krankheit nach Trastuzumab-Deruxtecan im Gehirn fortschreitet, würde ich als Option zunächst einen Tyrosinkinase-Inhibitor in Betracht ziehen, insbesondere Tucatinib, Trastuzumab und Capecitabin. Der biologische Hintergrund könnte auch mit der Herabregulierung der HER2-Expression zusammenhängen, wie sie in der DAISY-Studie beobachtet wurde, und damit mit dem Potenzial zur Hochregulierung, die wiederum auf die Transmembran-Tyrosinkinase-Domäne abzielt. Ich werde also eine duale Blockade mit Trastuzumab-Tucatinib plus Capecitabin durchführen.

Dr. Gelmon: Rupert, was denken Sie über die Behandlung dieser Frau, wenn die Krankheit weiter fortgeschritten ist?

Dr. Bartsch: Nun, ich würde voll und ganz dem zustimmen, was Sie und was Giuseppe gesagt haben. Es macht Sinn, die Wirkungsweise zu ändern, auf einen Tyrosinkinase-Inhibitor umzustellen, und dann haben wir natürlich die beste Evidenz für Tucatinib, Trastuzumab und Capecitabin, auch wenn keine der Patientinnen in der HER2CLIMB-Studie zuvor T-DXd erhalten hatte, aber so gehe ich in der klinischen Alltagspraxis vor.

Dr. Gelmon: Nun, vielen Dank. Um es kurz zusammenzufassen: Es ist bekannt, dass metastasierter HER2-positiver Brustkrebs lange Zeit gut ansprechen kann, aber oft mit einer ZNS-Erkrankung rezidiert. Die Erkrankung kann spät und subtil auftreten, so dass wir als ÄrztInnen, als OnkologInnen, darüber nachdenken müssen. Wie meine geschätzten Kollegen bereits sagten, sollte nach Möglichkeit eine lokale Therapie in Betracht gezogen werden. Es ist also wichtig, mit den ChirurgInnen und den StrahlenonkologInnen zusammenzuarbeiten und den Fall zu besprechen. Die Optionen für eine systemische Therapie in der Zweit- und Drittlinie können von anderen Krankheitsherden, der Toxizität, dem Zugang zu Medikamenten und den Problemen der Patientinnen abhängen. Spannend ist jedoch, dass die neueren Wirkstoffe wie T-DXd und Tucatinib, Capecitabin und Trastuzumab bei Hirnmetastasen sehr wirksam sind, auch bei symptomatischen Hirnmetastasen.

Derzeit gibt es keine guten Marker, um sowohl die Toxizität als auch das Ansprechen vorherzusagen, aber Personen mit einem guten Leistungsstatus, einem Ansprechen auf frühere Therapien, dem Fehlen von Komorbiditäten und mit einem nicht zu großen Krankheitsanteil schneiden in der Regel gut ab und sind oft auch für die zweite und dritte und spätere Therapielinien geeignet. Bei Patientinnen, die gut ansprechen, sollten wir also die Behandlung fortsetzen. Ich möchte Ihnen für Ihre Teilnahme an dieser Veranstaltung danken, und ich möchte Giuseppe und Rupert für ihre Einblicke danken.

Kapitel 3

Dr. Bartsch: Herzlich willkommen bei diesem Medscape-Fortbildungsprogramm. Wir werden jetzt über die wichtigsten Überlegungen zur Behandlung von Patientinnen mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs und Hirnmetastasen sprechen.

Wir werden uns darauf konzentrieren, welche Schlüsselfaktoren bei der Wahl zwischen verschiedenen systemischen Therapien auf der Grundlage der verfügbaren klinischen Evidenz zu berücksichtigen sind, also das Vorliegen einer intra- und extrakraniellen Erkrankung und abhängig vom krankheitsfreien Intervall. Wann sollten lokale Therapien bei Hirnmetastasen eingesetzt werden und welche Therapie ist zu wählen? Welche Gründe sprechen für eine Verzögerung der lokalen Behandlung, insbesondere der Ganzhirnbestrahlung, zugunsten einer systemischen Therapie, und wie lässt sich die optimale Behandlungsabfolge bestimmen?

Wenn wir also auf die ESMO-Leitlinien zurückgreifen, ist in der Erstlinienbehandlung alles ziemlich klar. Und für die Mehrheit der Patientinnen ist der Standard immer noch Taxane plus Trastuzumab und Pertuzumab. In der Zweitlinientherapie wird es komplizierter, und plötzlich spielen hier Hirnmetastasen eine sehr wichtige Rolle. Der Standard der Zweitlinienbehandlung ist eindeutig Trastuzumab-Deruxtecan bei Patientinnen ohne Hirnmetastasen oder mit stabilen Hirnmetastasen. Aber bei Patientinnen mit aktiver Hirnmetastasierung, bei denen keine unmittelbare Notwendigkeit einer lokalen Intervention besteht, sind Tucatinib, Capecitabin und Trastuzumab der Behandlungsstandard, wobei Trastuzumab-Deruxtecan als Reserveoption gilt. Welche Evidenz liegt diesen Leitlinien also zugrunde? Der Grund für die Bedeutung der Hirnmetastasen in unserer Diskussion hier ist einfach die Tatsache, dass Brustkrebs heute als zweithäufigste Ursache für Hirnmetastasen unter den soliden Karzinomen gilt, an zweiter Stelle nach dem Lungenkrebs.

Aufgrund dieser Tatsache und wegen der begrenzten Wirksamkeit sowie der späten neurologischen Beeinträchtigungen, die mit der Ganzhirnbestrahlung verbunden sind, wuchs das Interesse an systemischen Therapieoptionen. Theoretisch ist klar, welches das optimale Medikament ist, um die Blut-Hirn-Schranke zu durchdringen, denn lange Zeit ging man davon aus, dass ein Medikament die Blut-Hirn-Schranke durchdringen muss, um bei Hirnmetastasen wirksam zu sein. Es geht also um das Molekulargewicht, das Medikament sollte lipophil sein, kein Substrat für Effluxpumpen sein, eine geringe Polarität und eine geringe Proteinbindung haben. Aufgrund des geringen Molekulargewichts war es also klar, dass sich das wissenschaftliche Interesse zunächst auf Tyrosinkinase-Inhibitoren konzentrierte.

Die bekannteste Studie in diesem Bereich ist die HER2CLIMB-Studie. In der HER2CLIMB-Studie wurde, wie Sie alle wissen, Tucatinib plus Capecitabin und Trastuzumab mit Trastuzumab und Capecitabin in einer stark vorbehandelten Population verglichen. Das Besondere an dieser Studie war, dass etwa die Hälfte der Patientinnen, die an der HER2CLIMB-Studie teilnahmen, bei Studienbeginn Hirnmetastasen aufwiesen, und 60 % dieser Patientinnen hatten aktive Hirnmetastasen, d. h. sie waren neu diagnostiziert worden oder sind nach einer vorherigen lokalen Therapie progrediert. Und es ist diese Teilgruppe, die wirklich den größten Nutzen erzielte, das auf das ZNS bezogene progressionsfreie Überleben mehr als verdoppelte sich und das Gesamtüberleben verdoppelte sich auf 21 Monate.

Inzwischen weiß man, dass die Blut-Hirn-Schranke durch eine durchlässigere Blut-Tumor-Schranke in Metastasengröße ersetzt werden kann, und auch größere Moleküle wie Antikörper-Wirkstoff-Konjugate können intrakranielle Reaktionen hervorrufen, wie die retrospektive nordamerikanische Studie sowie die prospektiven Phase-II-Studien DEBBRAH und TUXEDO-1 gezeigt haben. Was ist mit der anderen Situation? Und das ist natürlich die ausschließliche Progression im Gehirn, die bei HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs häufig auftritt. Aufgrund der wirksamen systemischen Therapie ist die extrakranielle Erkrankung immer noch unter Kontrolle, und es kommt zu einer ausschließlichen Progression im Gehirn. Wenn in diesem Fall eine stereotaktische Strahlentherapie (SRS) möglich ist, macht es durchaus Sinn, die aktive systemische Therapie bis zum nächsten Progressionsereignis fortzusetzen.

Wie steht es nun mit der Frage der Abfolge? Obwohl es derzeit an prospektiven Studien fehlt, wie man Patientinnen, die zuvor entweder T-DXd oder Tucatinib erhalten haben, optimal behandelt, würden wir uns im Falle einer fortschreitenden Hirnmetastasierung normalerweise für die umgekehrte Option entscheiden.

Bei der Frage nach der Diskussion zwischen lokaler und systemischer Therapie, wo könnte der Platz für die systemische Therapie im Allgemeinen sein? Es ist wichtig, dies als interdisziplinären Ansatz zu betrachten, und das primäre Ziel der systemischen Therapie ist es, die Ganzhirnbestrahlung zu verzögern.

Wenn also ein lokaler Eingriff dringend erforderlich ist, würde man natürlich zuerst die lokale Therapie in Betracht ziehen. Auch im Falle einer unbekanntem Diagnose oder einer stabilen extrakraniellen Erkrankung sollte man sich wenn möglich für eine SRS entscheiden. Kontinuierliche systemische Behandlung, wenn aufgrund einer großen Anzahl von Hirnmetastasen nur eine Ganzhirnbestrahlung möglich ist. Es kann natürlich auch die systemische Therapie umgestellt werden, wie immer, wenn die Ganzhirnbestrahlung die einzige lokale Behandlungsoption ist. Bei oligometastatischen Erkrankungen überwiegt immer noch die lokale Therapie. Und natürlich sind auch multimodale Ansätze interessant.

Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass Hirnmetastasen eine häufige und verheerende Komplikation bei HER2-positivem metastasierendem Brustkrebs sind. Das ist der Grund, warum wir die Situation hier erörtern. Für diese Patientinnen gibt es eine aktive systemische Behandlung. Tucatinib, Trastuzumab und Capecitabin gelten auf der Grundlage der Daten aus der HER2CLIMB-Studie als Standardbehandlung. Trastuzumab-Deruxtecan ist jedoch eine sinnvolle Alternative, insbesondere bei Vorliegen einer klinisch relevanten extrakraniellen Erkrankung. Und das primäre Ziel der systemischen Therapie in dieser Situation ist es, die Ganzhirnbestrahlung zu verzögern.

Vielen Dank für Ihre Teilnahme an dieser Veranstaltung.

Kapitel 4

Dr. Curigliano: Wir werden jetzt über die personalisierte Behandlung von Patientinnen mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs und keinen oder stabilen Hirnmetastasen sprechen, ein weiteres klinisches Szenario. Ich möchte nun einen klinischen Fall vorstellen. Frau MDP ist eine sehr junge Patientin, prämenopausal, 24 Jahre alt. Der Leistungsstatus ist 0, das Gewicht beträgt 43 kg, die Größe 155 cm. Frauen in der Familie sind an Brustkrebs erkrankt: die Tante mütterlicherseits, die Tante väterlicherseits. Sie ist ehemalige Raucherin, hat keine Komorbiditäten und ein früheres Fibroadenom in der linken Brust.

Im März 2022 führte sie eine Selbstuntersuchung durch und entdeckte einen Knoten. Es wurden eine Mammografie und eine Ultraschalluntersuchung durchgeführt. Es bestand Verdacht auf Brustkrebs, und die Diagnose lautete: duktales infiltrierendes Karzinom, multifokal, ER-positiv, PgR-positiv, Ki-67 bei 30 %, HER2-positiv, triple-positiv. Es wurde ein Staging der Krankheit durchgeführt und dabei wurden beidseitige Lungenläsionen, Knoten in der linken Achselhöhle und mehrere Leberläsionen gefunden. Da bei der Patientin eine Metastasierung festgestellt wurde, wurde auch eine genetische Beratung durchgeführt, und es wurde keine Keimveränderung festgestellt. Sie wies den Wildtyp für BRCA1 und BRCA2, TP53 und PALB2 auf.

Da die DESTINY-Breast07-Studie in unserer Einrichtung durchgeführt wurde und der Tumor genau HER2-positiv war, begannen wir mit dem GnRH-Analogen gleichzeitig mit der Chemotherapie. Sie wurde in einen Arm aufgenommen, der Trastuzumab-Deruxtecan plus Pertuzumab in der Erstlinie kombinierte. Und sie sprach auf diese Behandlung an. Sie hatte ein Ansprechen in der linken Achselhöhle, in der Leber, im linken Brustknoten und auch in der Lunge. Hier haben wir eine CT-Aufnahme, die das Ansprechen auf die Kombination von Trastuzumab-Deruxtecan plus Pertuzumab im Rahmen der klinischen Studie und auch das wichtige Ansprechen in der Leber zeigt.

Die Patientin war also in Behandlung, und im Juli 2023 führten wir eine MRT- und CT-Untersuchung des Gehirns durch und entdeckten asymptomatische Hirnmetastasen und das Auftreten einer neuen Leberläsion. Es handelte sich also um die einzigen asymptomatischen Hirnmetastasen. Was ist also zu tun? Wir haben hier eine Patientin, bei der der Großteil der systemischen Erkrankung kontrolliert ist, bei der aber eine neue Leberläsion und eine neue asymptomatische Hirnmetastase aufgetreten sind. Die Frage stellt sich also, ob wir, da es sich um eine oligoprogressive Erkrankung handelt, eine lokoregionäre Behandlung im Gehirn und in der Leber durchführen können, und schließlich mit Trastuzumab-Deruxtecan über die

Progression hinaus weiterbehandeln, oder ob wir die Behandlung komplett ändern und schließlich eine Behandlung mit Tucatinib, Trastuzumab und Capecitabin durchführen. Vielen Dank für Ihre Teilnahme an dieser Fortbildung, und ich würde mich über Ihr Feedback freuen.

Kapitel 5

Dr. Gelmon: Hallo, mein Name ist Karen Gelmon. Ich bin medizinische Onkologin bei BC Cancer in Vancouver, Kanada, und an der Universität von British Columbia. Ich möchte heute kurz mit Ihnen über den ungedeckten Bedarf und künftige Behandlungsrichtungen bei HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs bei Patientinnen mit Hirnmetastasen sprechen. HER2-positiv-positive Brustkrebspatientinnen sprechen bekanntermaßen oft sehr gut auf die Behandlung an, aber sie haben das Potenzial, einen Rückfall zu erleiden, sowohl in der Frühphase der Erkrankung als auch später. Ein Rezidiv im ZNS ist nach wie vor häufig, und oft ist es die erste Stelle, an der ein Rezidiv auftritt, oder zum Zeitpunkt der Progression. Schon seit einigen Jahren wird diskutiert, ob man bei allen HER2-positiven Patientinnen routinemäßig das Gehirn scannen sollte. In den aktuellen Leitlinien wird ein Screening des Gehirns nicht für alle Patientinnen mit fortgeschrittener Erkrankung empfohlen, aber dies wird diskutiert und könnte sich mit dem Aufkommen neuer Therapien, die das Ansprechen des Gehirns beeinflussen, ändern. Die Kenntnis des Hirnstatus ist wichtig, sowohl für Behandlungsentscheidungen als auch für die Prognose.

Gibt es Biomarker, die das Auftreten von Hirnmetastasen vorhersagen? Allein das Vorhandensein von HER2-positivem Brustkrebs birgt ein höheres Risiko als viele andere Krebsarten, mit Ausnahme von triple-negativem Brustkrebs. Beide Krebsarten, HER2-positiv und triple-negativ, scheinen häufiger zu Rezidiven im Gehirn zu führen. Studien mit großen Kohorten haben ergeben, dass junges Alter, hoher Grad, ER-positiv/HER2-positiv und oft auch ein PCR mit einem höheren Risiko verbunden sind, wie einige große Studien zeigen. Aber wir alle sehen Patientinnen mit allen möglichen Merkmalen, die ein Rezidiv im Gehirn erleiden. Es gibt eine Reihe von Studien, die sich mit Mausmodellen und Humanmodellen befassen und in denen versucht wird, spezifische Marker zu finden. Es gibt eine lange Liste von Genen, die möglicherweise eine Resistenz widerspiegeln, aber diese Ergebnisse müssen insgesamt noch validiert werden. Und in der Klinik hat sich bisher noch keines dieser Gene als hilfreich erwiesen.

Bekannt ist, dass CTCs und EMD in Bezug auf die Zerstörung von Zellmembranen und dem Aufheben der Blut-Hirn-Schranke untersucht worden sind, und es gibt Hinweise darauf, dass diese Patientinnen ein höheres Risiko haben könnten. Welche Behandlung also? Die Wahl der Behandlung hängt oft davon ab, ob die Patientin symptomatisch oder asymptomatisch ist. Wenn die Patientin asymptomatisch ist, kann man sich an die ESMO-Leitlinien halten und sie zunächst mit einer systemischen Therapie behandeln. Ist die Patientin symptomatisch, kann man die Läsion lokal resezieren oder eine Bestrahlung durchführen, insbesondere eine stereotaktische Bestrahlung. Aber jede Patientin ist anders, und man muss wirklich die einzelne Patientin betrachten. Wie ich bereits sagte, ist die lokale Therapie nach wie vor wichtig, insbesondere bei solitären Metastasen oder bei einer begrenzten Anzahl von Metastasen. Idealerweise sollte es sich dabei um eine gezielte Therapie handeln, bei der die Bestrahlung des gesamten Gehirns vermieden wird, auch wenn man diese gelegentlich noch anwenden

muss. Es gibt eine Reihe von systemischen Wirkstoffen, die sich auf Hirnmetastasen auswirken, und es gibt sehr interessante Ergebnisse mit den neueren systemischen Wirkstoffen.

Obwohl T-DXd nicht speziell auf das Gehirn abzielt, hat die Analyse der DESTINY-Studien gezeigt, dass es im Gehirn gut wirkt. Tucatinib war in der HER2CLIMB-Studie das erste Medikament, das wirklich eine Wirkung auf symptomatische Progression von oder asymptomatische Hirnmetastasen zeigte, die stabil waren. Diese Studie, an der Patientinnen mit Hirnmetastasen teilnahmen, hat uns auf die Idee gebracht, eine systemische Therapie einzusetzen. Wir haben also neue Wirkstoffe, die bei aktiven Hirnmetastasen ein gutes Ansprechen bewirken und auch das Gesamtüberleben verlängern. Für spätere Therapielinien gibt es Aktivitäten bei Neratinib, Margetuximab und Lapatinib, und es kommen weitere Wirkstoffe hinzu. Wie sieht also die Zukunft aus? Und können wir Hirnmetastasen verhindern? Es wird eine Reihe neuer AWK entwickelt, insbesondere molekular ausgerichtete Wirkstoffe, und diese könnten eine gute Wirkung haben. Es gibt Studien, die sich mit lokalen intrathekalen Behandlungen befassen.

Es gibt eine Studie, in der CAR-T-HER2-Therapien untersucht werden, und es gibt andere Behandlungen, die geprüft werden, aber noch nicht reif für die Veröffentlichung sind. Außerdem gibt es Studien, in denen Medikamente geprüft werden, die bekannterweise die Blut-Hirn-Schranke überwinden, wie z. B. Temozolomid, das zusammen mit aktiven HER2-Medikamenten verabreicht wird. Es gibt Studien zu Behandlungen, die auf spezifische Genveränderungen abzielen, die mit Hirnmetastasen in Verbindung gebracht werden. Und kann man die Inzidenz verringern? Einer der Bereiche, die mich am meisten interessieren, ist die Frage: Wenn man neue Medikamente wie T-DXd und Tucatinib früher einführt, wird dies die Häufigkeit von Hirnmetastasen verringern und quasi als Primärprävention wirken? Man weiß, dass sie im Gehirn aktiv sind, und man muss abwarten, was in den nächsten Jahren passiert.

Alles in allem muss man bei Patientinnen mit HER2-positivem Brustkrebs misstrauisch sein. Man muss auf ihre Symptome achten. Man muss Hirnmetastasen frühzeitig diagnostizieren, um schwere Symptome zu vermeiden, und man muss bei der Kombination systemischer und lokaler Behandlungen kreativ sein, um das Beste für diese Patientinnen zu erreichen. Dies ist ein Bereich mit ungedecktem Bedarf, aber es ist ein Bereich, in dem wir meiner Meinung nach in naher Zukunft erhebliche Veränderungen erleben werden. Ich möchte Ihnen herzlich für Ihre Teilnahme an dieser Fortbildung danken.

Diese Abschrift wurde nicht redigiert.

Haftungsausschluss

Dieses Dokument ist ausschließlich zu Schulungszwecken bestimmt. Für die reine Lektüre dieses Dokuments werden keine Continuing Medical Education (CME) Credits vergeben. Wenn Sie an dieser Schulung teilnehmen möchten, gehen Sie bitte zu www.medscape.org/viewarticle/997437

Bei Fragen zum Inhalt dieses Schulungsangebots kontaktieren Sie bitte den Schulungsträger für diese CME-Schulung unter CME@medscape.net.

Wenn Sie technische Unterstützung benötigen, wenden Sie sich an CME@medscape.net

Die angebotene Schulung kann nachgestellte fallbasierte Szenarien beinhalten. Die in den Szenarien beschriebenen PatientInnen sind erfunden und Ähnlichkeiten mit lebenden Personen sind nicht beabsichtigt und sollten nicht abgeleitet werden.

Die hier angebotenen Inhalte reflektieren nicht zwangsläufig die Ansichten von Medscape, LLC, oder von Unternehmen, die Fortbildungsprogramme auf [medscape.org](https://www.medscape.org) fördern. Es werden möglicherweise therapeutische Produkte, die nicht von der US-amerikanischen Lebensmittel- und Arzneimittelbehörde (Food and Drug Administration, FDA) zugelassen sind, oder die Verwendung von Produkten außerhalb der zugelassenen Indikation besprochen. Vor der Verwendung der hier besprochenen therapeutischen Produkte sollte ein Arzt konsultiert werden. Vor der Behandlung von Patientinnen und Patienten oder der Anwendung einer der in diesem Fortbildungsangebot beschriebenen Therapien sollten die Leserinnen und Leser alle Informationen und Daten überprüfen.

Medscape Education © 2023 Medscape LLC