

HER2-negatives metastasierendes Mammakarzinom

Eribulin (Halaven®) in der zweiten Linie beim HER2-negativen metastasierenden Mammakarzinom

Seit Juli 2014 ist Eribulin als Monotherapie beim HER2-negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Mammakarzinom bereits bei Progress nach einer Chemotherapie im fortgeschrittenen Stadium zugelassen. Die vorhergehende Therapie sollte ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, entweder in der adjuvanten oder metastasierten Therapiesituation, es sei denn, die Behandlung war für diese Patientinnen nicht geeignet.¹



Fall von Dr. med. Elena Kralidis,
Oberärztin mbF Onkologie,
Kantonsspital Aarau

Hintergrund: Bei einer 62-jährigen Patientin wurde vor 13 Jahren ein multifokales invasiv lobuläres Mammakarzinom rechts festgestellt. Die Tumorektomie und Axillarevision ergab ein Stadium pT2, pN1a (2/21), cM0, ER-/PR-positiv, mit mässig differenziertem Tumorgewebe. Eine adjuvante Nachbehandlung wurde von der Patientin abgelehnt.

Acht Jahre später kam es zu einem Lokalrezidiv, welches initial als inoperabel klassiert wurde. Eine neue Biopsie ergab ein wenig differenziertes invasives Karzinom mit lobulärem Wachstumsmuster, ER-/PR-positiv, HER2-negativ. Nach „neoadjuvanter“ Chemotherapie mit 3 Zyklen FEC gefolgt von 3 Zyklen Docetaxel, konnte eine Mastektomie mit Einbezug eines Anteils des M. pectoralis rechts im Gesunden durchgeführt werden. Es fand sich histologisch eine partielle Regression der Tumorzellen von ca. 50%. Anschliessend folgte eine adjuvante Radiotherapie der Brustwand, der Supra- und Axillaregion sowie der Mammaria interna Lymphknoten rechts mittels IMRT mit 50 Gy und einem Boost im Bereich der Axilla und Brustwand mit 16 Gy. Parallel hierzu wurde eine endokrine Therapie mit Letrozol eingeleitet.

Drei Jahre später wurde die Diagnose eines Plattenepithelkarzinoms am Vestibulum nasi rechts gestellt. Es folgte eine Resektion des

Vestibulums nasi und der Nasenhaupthöhle rechts sowie eine selektive Neck-Dissection Level I-III rechts. Nach abgeschlossener Klassifikation lag ein Stadium pT1a, pN1 (1/18), cM0, R0 vor.

Zwei Jahre später wurde in der Nachsorgeuntersuchung ein verdächtiger Lymphknoten axillär links festgestellt. Eine FNP ergab ER-/PR-positive, HER2-negative Adenokarzinomzellen. Im PET-CT zeigte sich eine diffuse Metastasierung in Knochen, Leber, Lymphknoten axillär links und hilär rechts sowie Verdacht auf Lungenmetastasen. Es folgten 8 Zyklen palliative Erstlinientherapie mit Capecitabin und Vinorelbin sowie eine antiresorptive Therapie mit Denosumab. Darunter fand sich computertomographisch eine Stabilisierung der Erkrankung sowie eine Normalisierung der Leberwerte und ein Rückgang des Tumormarkers CA 15–3. Obwohl die Patientin eine deutliche Verbesserung des Allgemeinzustandes bemerkte, wurde sie therapiemüde, so dass eine Chemotherapie-Pause vereinbart und eine endokrine Therapie mit Exemestan eingeleitet wurde. Nach nur 4 Monaten kam es wieder zu einer radiologischen und laborchemischen Progredienz.

Therapie unter Eribulin: Im August letzten Jahres wurde eine Chemotherapie mit Eribulin eingeleitet. Sicherheitshalber wurde bei vermuteter Leberfunktionsstörung (Transaminasen erneut doppelt, GGT 20-fach über Norm) mit einer reduzierten Dosis von 1.1 mg/m² begonnen. Im ersten Zyklus kam es zu einer Aplasie mit neutrophilen Granulozyten von 0.44 G/L am Tag 15. Der 2. Zyklus wurde ohne weitere Dosisreduktion verabreicht. Die Leukozytenwerte fielen deutlich weniger ab. Eine Verbesserung der Transaminasen- und GGT-Werte sowie eine Halbierung des Tumormarkers nach 2 Zyklen liess sich beobachten. Die Patientin, mit Taxanen

vorbehandelt, hatte schon zu Beginn der Therapie eine leichte Polyneuropathie Grad 1. Nach 4 Zyklen kam es zu einer zunehmenden PNP Grad 2–3. Der Vibrationssinn fiel an den Füssen von 6/8 auf 4/8 ab, so dass Eribulin ab dem 6. Zyklus weiter reduziert werden musste auf 0.9 mg/m². Darunter besserte sich die Polyneuropathie mit Besserung des Vibrationssinnes auf 5/8 an den Füssen beidseits. Die Patientin ist nun im Alltag nicht stark eingeschränkt. Die Verlaufsbildgebungen nach 3 und 7 Monaten zeigten eine stabile Erkrankung.

Gegenwärtige Situation, 15 Zyklen Eribulin:

Aktuell besteht unter fortgeführter Therapie mit Eribulin eine suffiziente Krankheitskontrolle bei guter Lebensqualität. Vor kurzem wurde eine Verlaufsbildgebung durchgeführt, nach insgesamt 11 Monaten Therapie. Hepatisch und lymphogen zeigt sich weiterhin eine stabile Erkrankung (insgesamt Zunahme der Referenzläsionen um 4% seit 8/14). Pulmonal findet sich eine diskrete Progredienz der perifokalen Lymphangiose um den Lungenrundherd. Diesbezüglich ist die Patientin komplett beschwerdefrei, weshalb wir vereinbart haben die Therapie vorerst weiterzuführen.

Steckbrief der Patientin	
Alter	62 Jahre
Diagnose	Metastasierendes ER-, PR-positives, HER2-negatives Mammakarzinom
2. Linien Behandlung	Eribulin, 1.1 mg/m ² (Zyklus 1–4) Eribulin 0.9 mg/m ² (Zyklus 5–15)
Ansprechen	Suffiziente Krankheitskontrolle bei guter Lebensqualität

Referenz:

1. Fachinformation Halaven® abrufbar unter www.swissmedinfo.ch, Stand der Information Mai 2014



Fall von Dr. med. Urs Breitenstein,
Facharzt FMH für Innere Medizin und
Onkologie-Hämatologie, OnkoZentrum Zürich

Hintergrund: Eine 77-jährige Patientin wurde 2011 wegen eines grossen, klinisch nodal positiven Mammakarzinoms rechts einer Ablatio mammae und axillären Lymphadenektomie unterzogen. Nach abgeschlossenem Staging lag ein Stadium pT3 (7.5 cm), pN3a (12/17), MO, G3, L1, V0 vor. Der Primärtumor exprimerte Hormonrezeptoren (ER 100%, PgR 1%) und war immunhistochemisch HER2-negativ (Score 0). Die Proliferation lag mit einem Ki-67 Wert von 25% im intermediären Bereich.

Als adjuvante Behandlung erhielt die körperlich rüstige Patientin 4 Zyklen Epirubicin/Cyclophosphamid, gefolgt von einer wöchentlichen Paclitaxel-Behandlung für 12 Wochen. Ab August 2011 wurde eine adjuvante Hormontherapie mit Anastrozol gestartet und eine Radiotherapie der Thoraxwand und des supraklavikulären Lymphabflusses rechts mit 50.4 Gy bis Oktober 2011 durchgeführt.

Leider musste im Januar 2013 eine Fernmetastasierung diagnostiziert werden. Neben asymptomatischen multiplen Skelettmetastasen bestand eine bilaterale Nebennierenmetastasierung. In Anbetracht des Tumorrezidivs unter laufender adjuvanter Hormontherapie mit einem Aromatasehemmer wurde eine Hormonresistenz postuliert und die Patientin in der BELLE-2-Studie (Phase-III-Studie, Fulvestrant plus Buparlisib versus Fulvestrant plus Placebo) behandelt.

Nach 4 Monaten Therapiedauer waren die osteolytischen Knochenmetastasen bei grösseren stabilen Nebennierenmetastasen radiologisch osteolytisch progredient.

Im Juli 2013 wurde eine perorale Chemotherapie mit Capecitabine gestartet. Sie dauerte bis November 2014. Zu diesem Zeitpunkt entwickelte die Patientin eine symptomatische Knochenmetastasenprogression und musste notfallmässig im Dezember 2014 wegen einer rasch wachsenden Kalottenmetastase mit intrakraniellem Wachstumsanteil bestrahlt werden. Unter dieser Bestrahlungstherapie entwickelte sie neurogene Schmerzen und eine radikuläre Ausfallsymptomatik wegen einer rasch progredienten Metastase in HWK 7 mit epiduralem Wachstum. Erneut erfolgte eine Notfall-Bestrahlung. Bis zum Abschluss der Bestrahlungsinterventionen an beiden Lokalisationen war die weitere Metastasierung im Knochen und in den Nebennieren progredient und neu konnten hepatische und pleurale Metastasen festgestellt werden.

Therapie unter Eribulin: Ab Januar 2015 wurde eine Zweitlinien-Chemotherapie mit Eribulin (1.4 mg/m², Tag 1 und 8, alle 3 Wochen) begonnen.

Gegenwärtige Situation: Die Therapie wird subjektiv ausgezeichnet toleriert, verursacht kaum hämatologische oder anderweitige Nebenwirkungen. Die aktuelle PET/CT Evaluierung nach 4 Zyklen zeigt bei asymptomatischer Patientin eine gute partielle Remission sowohl der viszeralen als auch ossären Metastasen (Abb. 1).

Steckbrief der Patientin	
Alter	77 Jahre
Diagnose	Metastasierendes ER-, PR-positives, HER2-negatives Mammakarzinom
2. Linien Behandlung	Eribulin, 1.4 mg/m ²
Ansprechen	Partielle Remission sowohl der viszeralen als auch ossären Metastasen, gute Lebensqualität

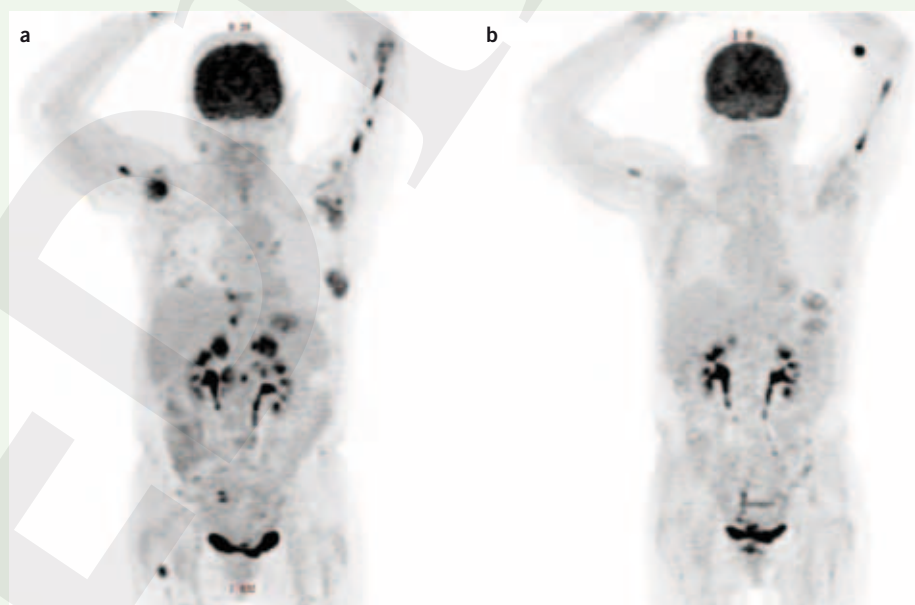


Abb. 1: a) PET-CT vom 1/2015, b) PET-CT vom 4/2015

HALAVEN® (Eribulin-Mesilat) 0.5 mg/ml Injektionslösung. Durchstechflasche zu 2 ml. I: HALAVEN ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung von lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem HER2 negativem Mammakarzinom nach Versagen einer Chemotherapie im fortgeschrittenen Stadium. Patienten sollten zuvor ein Anthrazyklin und ein Taxan erhalten haben, es sei denn diese Behandlung war ungeeignet. D: Darf nur unter Aufsicht eines qualifizierten Arztes mit Erfahrung in der korrekten Anwendung von zytotoxischen Arzneimitteln verabreicht werden. Empfohlene Dosis: 1.4 mg/m², während 2–5 min intravenös an Tag 1 und 8 jedes 21-tägigen Zyklus. Dosisanpassung: Die Verabreichung an Tag 1 oder Tag 8 sollte bei folgenden Befunden verzögert werden: Absolute Neutrophilenzahl (ANZ) <1 x 10⁹/l, Thrombozyten <75 x 10⁹/l, nicht-hämatologische Toxizität des Grades 3 oder 4. Dosisreduktion auf 1,1 mg/m² bei: Grad-4-Neutropenie (über 7 Tage), Neutropenie mit Fieber oder Infektion, Grad-3 Thrombozytopenie mit Blutung oder notwendiger Transfusion von Blut oder Thrombozyten sowie Grad-4 Thrombozytopenie, jede nicht-hämatologische Toxizität Grad 3 oder 4 während des vorangehenden Zyklus. Falls trotz Dosisreduktion auf 1,1 mg/m² weiterhin unerwünschte Wirkungen: Dosisreduktion auf 0.7 mg/m². Falls trotz der zweiten Dosisreduktion Grad-3 oder Grad-4 Toxizitäten erneut auftreten, ist der Abbruch der Behandlung in Betracht zu ziehen. Nach einer Dosisreduktion darf die Dosis nicht wieder erhöht werden. Bei leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh A): 1,1mg/m², bei mässiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh B): 0.7 mg/m². Keine speziellen Dosierungsanpassungen bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung oder für ältere Patienten. KI: Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe, Schwangerschaft, Stillzeit, Schwere Leberinsuffizienz (Child-Pugh C). VM: Bei allen Patienten sollte vor jeder Dosis eine Kontrolle des vollständigen Blutbilds erfolgen. Eine Behandlung sollte nur bei Patienten mit ANZ-Werten ≥1,5 x 10⁹/l und Thrombozytenzahlen >100 x 10⁹/l initiiert werden. Eine febrile Neutropenie trat bei <5% auf. Schwere Neutropenien können durch Anwendung von G-CSF oder einem entsprechenden Wirkstoff entsprechend den Richtlinien behandelt werden. IA: Keine signifikante Hemmung von CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 und CYP2E1. Halaven hemmt die CYP3A4-vermittelte 10-Hydroxylierung von R-Warfarin, 6β-Hydroxylierung von Testosteron und Dehydratation von Nifedipin. Begleitmedikationen mit geringer therapeutischer Breite und hepatischer Metabolisierung über CYP3A4 sind mit Vorsicht einzusetzen. UW: Sehr häufig (≥10%) auftretende unerwünschte Wirkungen: Neutropenie, Leukopenie, Anämie, verminderter Appetit, periphere Neuropathie, Kopfschmerzen, Dyspnoe, Husten, Übelkeit, Obstipation, Diarrhö, Erbrechen, Alopezie, Arthralgie und Myalgie, Rückenschmerzen, Schmerzen in den Extremitäten, Müdigkeit/Asthenie, Fieber, Gewichtsverlust. Liste A. Stand Mai 2014. Vollständige Fachinformation unter www.swissmedinfo.ch. Eisai Pharma AG, Leutschenbachstr. 95, 8050 Zürich, Tel. 044 306 12 12, www.eisai.ch

IMPRESSUM

Berichterstattung:

Dr. med. Elena Kralidis, Dr. med. Urs Breitenstein

Redaktion:

Thomas Becker

Unterstützt von Eisai Pharma AG, Zürich

Die Verantwortung der Fälle liegt bei den Experten.

© Aertzeverlag medinfo AG, Erlenbach