

AGO-Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie des HER2-low metastasierten Brustkrebs¹⁻³



Vorwort

Der Nachweis einer Überexpression von HER2 ist seit über 20 Jahren fester Bestandteil der Diagnostik für Therapie des Mammakarzinoms⁴. Der HER2-positive Brustkrebs hat sich durch die zielgerichtete, anti-HER2 Therapie von einer hoch-aggressiven, prognostisch ungünstigen Erkrankung⁵ zu einer im Frühstadium heilbaren Krankheit gewandelt⁶. Gleichzeitig konnten auch die Therapieergebnisse HER2-positiver Karzinome im metastasierten Stadium deutlich verbessert werden⁷. Ein HER2-positiver Tumorstatus basiert derzeit auf dem Nachweis einer Überexpression des HER2-Proteins durch Immunhistochemie (IHC 3+) oder der *ERBB2*-Genamplifikation mittels In-situ-Hybridisierung⁸. Tumoren, die als IHC 0 oder 1+ klassifiziert werden oder als IHC 2+ ohne Genamplifikation, werden in den Leitlinien als HER2-negativ eingestuft und kommen nicht für die klassischen anti-HER2 Therapien in Frage⁹. In den letzten Jahren haben sich jedoch durch Anti-HER2 Antikörper-Wirkstoff-Konjugate (ADCs) neue therapeutische Möglichkeiten eröffnet. Beim metastasierenden Mammakarzinom konnte die Wirksamkeit des anti-HER2 ADCs Trastuzumab-Deruxtecan* (T-DXd) sowohl bei klassischer HER2-Positivität als auch bei HER2-negativem Befund aber geringer HER2-Expression (1+ bzw. 2+/ISH neg) der Tumorzellen gezeigt werden¹⁰. Dies hat zu einem erheblichen Interesse an der Unterscheidung bei HER2-Negativität, insbesondere zwischen IHC 0 und IHC 1+ geführt, welche bisher nicht als klinisch relevant galt. Die Identifikation von Tumoren mit geringer HER2-Expression (HER2-low) in der Gruppe der HER2-negativen Tumoren hat heute eine wichtige klinische Bedeutung, und diese Tumoren müssen streng von denen mit fehlender HER2-Expression (HER 0) abgegrenzt werden¹¹.

Der Begriff „HER2-low“ hat sich mittlerweile im klinischen Sprachgebrauch fest etabliert und sollte daher auch in der Diagnostik des Mammakarzinoms angewendet werden. Die aktuelle ASCO/CAP-Leitlinie äußert sich zwar kritisch zur Anwendung des Begriffs HER2-low; um jedoch keine Unklarheiten mit dem klinisch-onkologischen Sprachgebrauch aufkommen zu lassen, sollte, in Übereinstimmung mit den aktuellen Empfehlungen der ESMO, die HER2 1+ bzw. 2+ Expression ohne Genamplifikation zusätzlich auch als „HER2-low“ bezeichnet werden, also z.B. „HER2 1+ (HER2-low)“, um klarzustellen, dass eine mögliche anti-HER2 Therapierbarkeit gegeben ist¹¹. Der Anteil von Mammakarzinomen mit HER2-low Expression wird mit bis zu 55% angegeben^{12,13} und betrifft damit einen erheblichen Anteil aller Mammakarzinome. Dabei findet sich ein HER2-low Status vermehrt bei luminalen, d.h. Hormonrezeptor-positiven Karzinomen und seltener beim triple-negativen Mammakarzinom¹³. Für die immunhistologische Definition von HER2-low Tumoren wurden in den letzten Jahren Empfehlungen zur pathologischen Diagnostik veröffentlicht^{8,14}, und auch die AGO hat ihre Empfehlungen angepasst, die im Folgenden erläutert werden.

Prof. Dr. Peter Sinn

Sektionsleiter Gynäkopathologie, Pathologisches Institut des Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg

* Trastuzumab-Deruxtecan ist zugelassen als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low-Brustkrebs, die bereits eine Chemotherapie in der metastasierten Situation erhalten haben oder bei denen während oder innerhalb von 6 Monaten nach Beendigung der adjuvanten Chemotherapie ein Rezidiv aufgetreten ist.

AGO Empfehlung für die Pathologie^{◇,1} HER2-Bestimmung mittels IHC

	Oxford		AGO
	LoE	GR	
3+ Färbemuster: HER2+ wenn starke komplette zirkuläre Membranfärbung von > 10 % invasiver Zellen	1a	A	++
2+ Färbemuster: Wenn > 10 % zirkuläre, schwache/mäßige Membranfärbung oder ≤ 10 % stark, U-förmig bei mikropapillären Ca.: ISH erforderlich (CISH, SISH, FISH)	1a	A	++
1+ Färbemuster: bei > 10 % unvollständiger Membranfärbung, die schwach oder kaum wahrnehmbar ist	1a	A	+
0 Färbemuster: Nachbestimmung bei Möglichkeit der Applikation von Trastuzumab-Deruxtecan ^{◇◇}	5	D	++
HER2-low: 1+ oder 2+ /ISH negativ	1b	A	++

AGO: Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V.; CISH: Chromogen-In-Situ-Hybridisierung; FISH: Fluoreszenz-In-Situ-Hybridisierung; GR: Grad; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; IHC: Immunhistochemie; ISH: In-Situ-Hybridisierung; LoE: Level of Evidence; SISH: Silber-In-Situ-Hybridisierung.

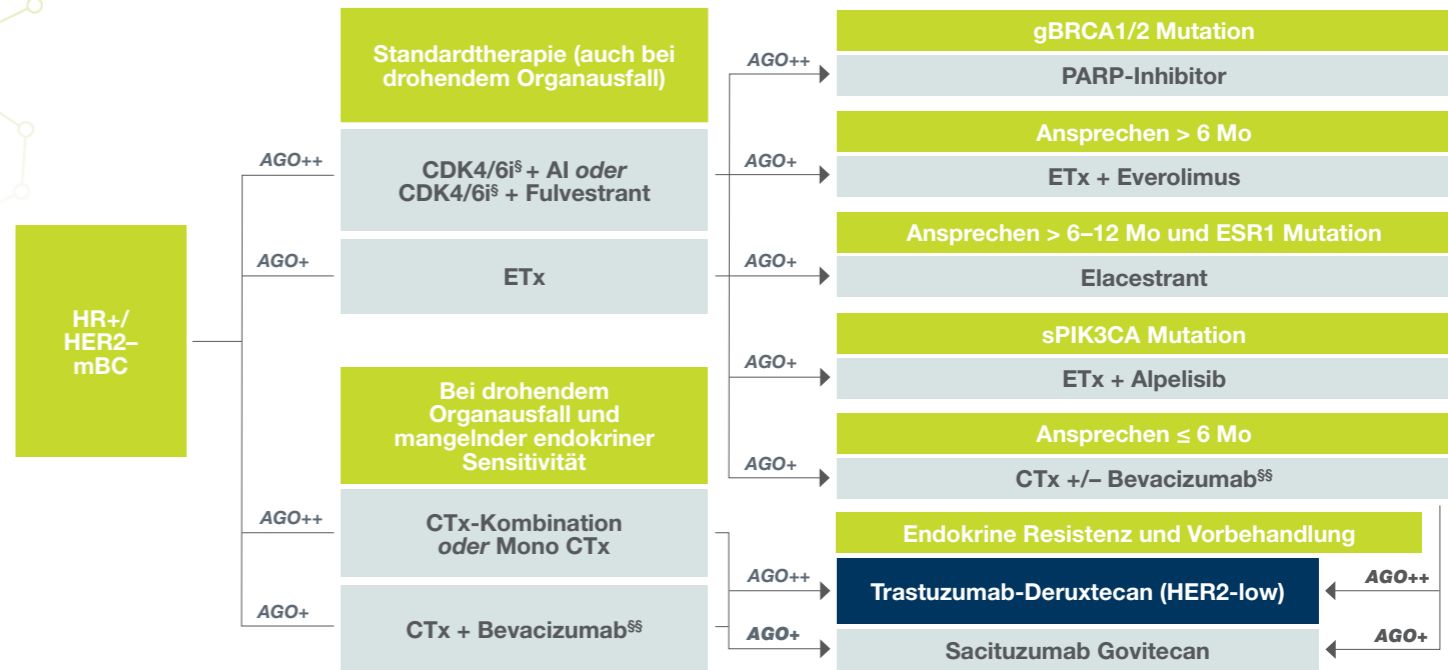
◇ Stand der AGO-Empfehlungen April 2023; ◇◇ Wegen Heterogenität und Therapierelevanz.

AGO Therapiealgorithmus für mTNBC^{◇,2}

Triple-negatives mBC unabhängig von PD-L1 Status und Keimbahnmutation in <i>BRCA 1/2</i> oder <i>PALB2</i> [§]	Oxford		AGO
	LoE	GR	
• Sacituzumab Govitecan	1b	A	++
• Bevacizumab 1st line in Kombination mit:			
• Paclitaxel (wöchentlich)	1b	B	+
• Capecitabin	1b	B	+
• Nab-Paclitaxel	2b	B	+/-
• Carboplatin (vs. Docetaxel)	1b	B	+/-
• Gemcitabin/Cisplatin (vs. Gem/Pac)	1b	A	+
• Nab-Paclitaxel/Carboplatin (vs. Carbo/Gem)	2b	B	+
• Trastuzumab-Deruxtecan (bei HER2 low)	2b	C	+/-

AGO: Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V.; BRCA: Breast Cancer; Carbo: Carboplatin; Gem: Gemcitabin; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor 2; mBC: metastasierter Brustkrebs; mTNBC: metastasierter triple-negativer Brustkrebs; Pac: Paclitaxel; PALB2: Partner and localizer of BRCA2; PD-L1: Programmed cell death ligand 1.
 ◇ Stand der AGO-Empfehlungen April 2023. § Gemäß Zulassungstext.

AGO Therapiestrategie für HR-positives/HER2-negatives mBC^{◇,15}



AGO: Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V.; AI: Aromataseinhibitor; CDK4/6i: CDK4/6-Hemmer; CTx: Chemotherapie; ETx: endokrine Therapie; gBRCA1/2: BRCA1/2-Status in der Keimbahn; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; mBC: metastasierter Brustkrebs; Mo: Monate; sPIK3CA: somatischer PIK3CA Status.

◇ Stand der AGO-Empfehlungen April 2023.¹⁵ § in Prämenopause zusätzlich ovarielle Suppression. §§ Bevacizumab + Paclitaxel oder + Capecitabin.

Elacestrant ist bislang in Deutschland nicht zugelassen (Stand April 2023). Alpelisib wurde am 01.05.2021 vom deutschen Markt zurückgezogen. Sacituzumab Govitecan ist für diesen Einsatz in Deutschland derzeit nicht zugelassen (Stand April 2023).¹⁵

Klassifikation des HER2-Status beim Mammakarzinom^{17-24,*}



Bisher

IHC 0	IHC 1+	IHC 2+/ISH-	IHC 2+/ISH+	IHC 3+
HER2-negativ (~85%)			HER2-positiv (~15%)	

Paradigmenwechsel

Aktuell

IHC 0	IHC 1+	IHC 2+/ISH-	IHC 2+/ISH+	IHC 3+
HER2-negativ/ HER2-zero (~35%)	HER2-low (~50%) DESTINY-Breast04		HER2-positiv (~15%)	

Ca. 50% aller Mammakarzinome weisen eine geringe HER2-Expression auf^{18-20,*}

HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2, **IHC:** Immunhistochemie, **ISH:** In-situ-Hybridisierung.

* Die angegebenen Prävalenzen wurden aus publizierten Werten der referenzierten Quellen berechnet.

HER2-low wird definiert als HER2 IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-²⁵

1. Pathologie. Guidelines Breast Version 2023.1D. AGO e. V. 2. Chemotherapie mit oder ohne zielgerichtete Substanzen beim metastasierten Mammakarzinom. Guidelines Breast Version 2023.1D. AGO e. V. 3. ZNS Metastasen beim Mammakarzinom. Guidelines Breast Version 2023.1D. AGO e. V. 4. Loibl S, Gianni L. HER2-positive breast cancer. Lancet. 2017;389(10087):2415-29. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32417-5. 5. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. Science. 1987;235(4785):177-82. doi: 10.1126/science.3798106. 6. Pernas S, Tolane SM. Management of Early-Stage Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer. JCO Oncol Pract. 2021;17(6):320-30. doi: 10.1200/OP.21.00020. 7. Martinez-Saez O, Prat A. Current and Future Management of HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. JCO Oncol Pract. 2021;17(10):594-604. doi: 10.1200/OP.21.00172. 8. Wolff AC, Somerfield MR, Dowsett M, Hammond MEH, Hayes DF, McShane LM, et al. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology-College of American Pathologists Guideline Update. Arch Pathol Lab Med. 2023. doi: 10.5858/arpa.2023-0950-SA. 9. Fehrenbacher L, Cecchini RS, Geyer CE, Jr., Rastogi P, Costantino JP, Atkins JN, et al. NSABP B-47/NRG Oncology Phase III Randomized Trial Comparing Adjuvant Chemotherapy With or Without Trastuzumab in High-Risk Invasive Breast Cancer Negative for HER2 by FISH and With IHC 1+ or 2. J Clin Oncol. 2020;38(5):444-53. doi: 10.1200/JCO.19.01455. 10. Modi S, Saura C, Yamashita T, Park YH, Kim SB, Tamura K, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. N Engl J Med. 2020;382(7):610-21. doi: 10.1056/NEJMoa1914510. 11. Tarantino P, Viale G, Press MF, Hu X, Llorca FP, Bardia A, et al. ESMO Expert Consensus Statements (ECS) on the definition, diagnosis, and management of HER2-low breast cancer. Ann Oncol. 2023. doi: 10.1016/j.annonc.2023.05.008. 12. Tarantino P, Hamilton E, Tolane SM, Cortes J, Morganti S, Ferraro E, et al. HER2-Low Breast Cancer: Pathological and Clinical Landscape. J Clin Oncol. 2020;38(17):1951-62. doi: 10.1200/JCO.19.02488. 13. Schettini F, Chic N, Braso-Maristany F, Pare L, Pascual T, Conte B, et al. Clinical, pathological, and PAM50 gene expression features of HER2-low breast cancer. NPJ Breast Cancer. 2021;7(1):1. doi: 10.1038/s41523-020-00208-2. 14. Denkert C, Lebeau A, Schildhaus HU, Jackisch C, Ruschoff J. [New treatment options for metastatic HER2-low breast cancer : Consequences for histopathological diagnosis]. Pathologie (Heidelb). 2022;43(6):457-66. doi: 10.1007/s00292-022-01124-x. 15. Therapiealgorithmen. Guidelines Breast Version 2023. 1D. AGO e. V. 16. Fachinformation Trodelvy®, Stand Februar 2023. 17. Ruschoff, J et al. Modern Pathology 2017;30(2):217-226. 18. Schettini, F et al. NPJ Breast Cancer2021;7:1. 19. Viale G, et al. Poster HER2-15, SABCS 2022. 20. Peiffer, DS et al. JAMA Oncol 2023;9(4):500-510. 21. Wolff, AC et al. J Clin Oncol 2018;36(20):2105-2122. 22. Denkert, C et al. Pathologie (Heidelb) 2022;43(6):457-466. 23. Hartkopf A. Therapy landscapes and molecular markers, the German PRAEGNANT registry. ESMO Breast Cancer Conference 2022. Accessed März 2023 at: <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-breast-cancer-congress-2022/therapy-landscapes-and-molecular-markers-the-german-praegnant-registry>. 24. Colloquium Senologie 2021-2022 von Michael Untch, Nadia Harbeck, Christoph Thomssen, Diana Lüftner Kapitel 4., S.66. 25. Modi, S et al. N Engl J Med. 2022;387(1):9-20.



▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Bitte melden Sie jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Straße 51–59, 63225 Langen, Website: www.pei.de.

Enheru 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Zusammensetzung: *Wirkstoff:* 100 mg Trastuzumab-Deruxtecan. Sonst. Bestandteile: L-Histidin, L-Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Saccharose, Polysorbat 80. **Anwendungsgebiete:** Als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem **HER2 positivem Brustkrebs**, die mindestens eine gegen HER2 gerichtete Vorbehandlung erhalten haben. Als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem **HER2-low- Brustkrebs**, die bereits eine Chemotherapie in der metastasierten Situation erhalten haben oder bei denen während oder innerhalb von 6 Monaten nach Beendigung der adjuvanten Chemotherapie ein Rezidiv aufgetreten ist. Als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem **HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs** (GEJ), die bereits ein vorhergehendes Trastuzumab-basiertes Therapieschema erhalten haben. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Trastuzumab-Deruxtecan oder einen der sonstigen Bestandteile. **Nebenwirkungen: Brustkrebs (5,4 mg/kg) Sehr häufig:** Infektion der oberen Atemwege, Anämie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Leukopenie, vermindertes Appetit, Hypokaliämie, Kopfschmerz, Schwindelgefühl, Interstitielle Lungenerkrankung, Husten, Dyspnoe, Epistaxis, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Obstipation, Abdominalschmerz, Stomatitis, Dyspepsie, Transaminasen erhöht, Alopezie, Ausschlag, Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems, Erschöpfung/Fatigue, Fieber, reduziertes Gewicht, verminderte Ejektionsfraktion. **Häufig:** Pneumonie, Lymphopenie, Febrile Neutropenie, Dehydratation, Dysgeusie, verschwommenes Sehen, abdominale Distension, Flatulenz, Gastritis, Pruritus, Hauthyperpigmentierung, peripheres Ödem, im Blut erhöht: alkalische Phosphatase, Bilirubin und Kreatinin, infusionsbedingte Reaktionen. **Magenkrebs (6,4 mg/kg) Sehr häufig:** Infektion der oberen Atemwege, Pneumonie, Anämie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Leukopenie, Lymphopenie, vermindertes Appetit, Hypokaliämie, Kopfschmerz, Dysgeusie, Interstitielle Lungenerkrankung, Husten, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Obstipation, Abdominalschmerz, Stomatitis, Transaminasen erhöht, Alopezie, Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems, Erschöpfung/Fatigue, Fieber, peripheres Ödem, reduziertes Gewicht, verminderte Ejektionsfraktion. **Häufig:** Febrile Neutropenie, Dehydratation, Schwindelgefühl, verschwommenes Sehen, Dyspnoe, Epistaxis, Dyspepsie, Ausschlag, Pruritus, Hauthyperpigmentierung, im Blut erhöht: alkalische Phosphatase, Bilirubin und Kreatinin, infusionsbedingte Reaktionen. **Weitere Hinweise:** Zytotoxisch. Enheru darf nicht durch Trastuzumab oder Trastuzumab-Emtansin ersetzt werden. Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren. **Ver-schreibungspflichtig. Pharmazeutischer Unternehmer:** Daiichi Sankyo Europe GmbH, Zielstattstraße 48, 81379 München, Deutschland. **Mitvertrieb in Deutschland:** Daiichi Sankyo Deutschland GmbH; Tel.: +49 (0)89 78080. **Stand der Information:** Januar 2023.