

# OPTIMIERTE ZIELGERICHTETE THERAPIE BEI PATIENTINNEN UND PATIENTEN MIT EINEM FRÜHEN HER2-POSITIVEN MAMMAKARZINOM: AKTUELLE ENTWICKLUNGEN UND PRAXISEMPFEHLUNGEN

**Prof. Dr. Michael Patrick Lux**

Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Frauenklinik St. Louise  
Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Frauenklinik St. Josef

**VNR: 2760909013013020013 | Gültigkeit: 11.10.2023 – 11.10.2024**

## 1 EINLEITUNG

Eine Überexpression des *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2* (HER2) tritt bei etwa 15 – 20 % aller Mammakarzinome auf. Die Prognose der HER2-positiven Mammakarzinome konnte seit der Einführung der zielgerichteten Anti-HER2-Therapie deutlich verbessert werden [Loibl und Gianni 2017, Perrier et al. 2018]. Durch die Entwicklung der HER2-spezifischen Antikörpertherapie wurde aus einem negativen Prognosefaktor ein positiver prädiktiver Faktor [Smith et al. 2007]. Sowohl im metastasierten als auch im adjuvanten Setting stehen hierzu mittlerweile verschiedene gegen HER2 gerichtete Wirkstoffe zur Verfügung,

welche teilweise miteinander oder mit einer Chemotherapie (CTx) kombiniert werden können [AGO 2023, Ditsch et al. 2022].

Ziel dieser CME-zertifizierten Fortbildung ist es, einen Überblick zu aktuellen Therapieoptionen für Patientinnen und Patienten mit einem HER2-positiven Mammakarzinom im neoadjuvanten, (postneo)adjuvanten und extendierten adjuvanten Setting zu geben. Dabei werden insbesondere die leitliniengerechten Therapieentscheidungen verständlich dargestellt und anhand eines Fallbeispiels näher erläutert.

## 2 AUFBAU UND FUNKTION VON HER2

HER2 ist ein Mitglied der *Human-Epidermal-Growth-Factor*-(EGF-)Rezeptorfamilie, auch bekannt als ErbB-Familie, welche die eng verwandten Rezeptortyrosinkinasen HER1 (ErbB1 oder EGFR), HER2 (ErbB2/neu), HER3 (ErbB3) und HER4 (ErbB4) umfasst. Diese Rezeptoren regulieren eine Vielzahl zellulärer Prozesse, einschließlich Proliferation, Differenzierung, Migration und Überleben.

Alle vier Rezeptoren weisen eine ähnliche Struktur auf: Sie bestehen aus einer intrazellulären Tyrosinkinasedomäne (*Intracellular Domain*, ICD), einer Transmembrandomäne und einer extrazellulären Domäne (*Extracellular Domain*, ECD; Abbildung 3, Seite 5). Im Gegensatz zu den anderen Mitgliedern der HER-Proteinfamilie bindet HER2 jedoch keine Wachstumsfaktoren und ein natürlicher Ligand wurde bisher nicht identifiziert [Perrier et al. 2018]. Obwohl HER2 keinen Liganden bindet, kann eine Aktivierung durch Homodimerisierung oder Heterodimerisierung mit einem

anderen Mitglied der HER-Familie sowie durch proteolytische Abspaltung seiner ECD erfolgen. So erfolgt zum Beispiel häufig die Aktivierung von HER2 in Kombination mit HER3, welches durch Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab blockiert wird. Die Abspaltung der ECD resultiert in einer konstitutiv aktiven Form von HER2 mit hohem onkogenem Potenzial [Gingras et al. 2017, Perrier et al. 2018].

Die Abspaltung der ECD als auch die Dimerisierung von HER2 führen zu einer Kinase-vermittelten Aktivierung von nachgeschalteten Signalwegen, wie beispielsweise der Mitogen-aktivierten Proteinkinase und der Phosphatidylinositol-3-Kinase. Eine Überexpression von HER2 kann daher zu einer verstärkten Signalübertragung führen, welches unkontrollierte Zellproliferation und damit die Entstehung von Tumoren begünstigen kann. Deshalb stellt die Hemmung der zellulären HER2-Aktivität einen wichtigen therapeutischen Ansatz beim HER2-positiven Mammakarzinom dar.

## 3 BESTIMMUNG DES HER2-STATUS BEIM MAMMAKARZINOM

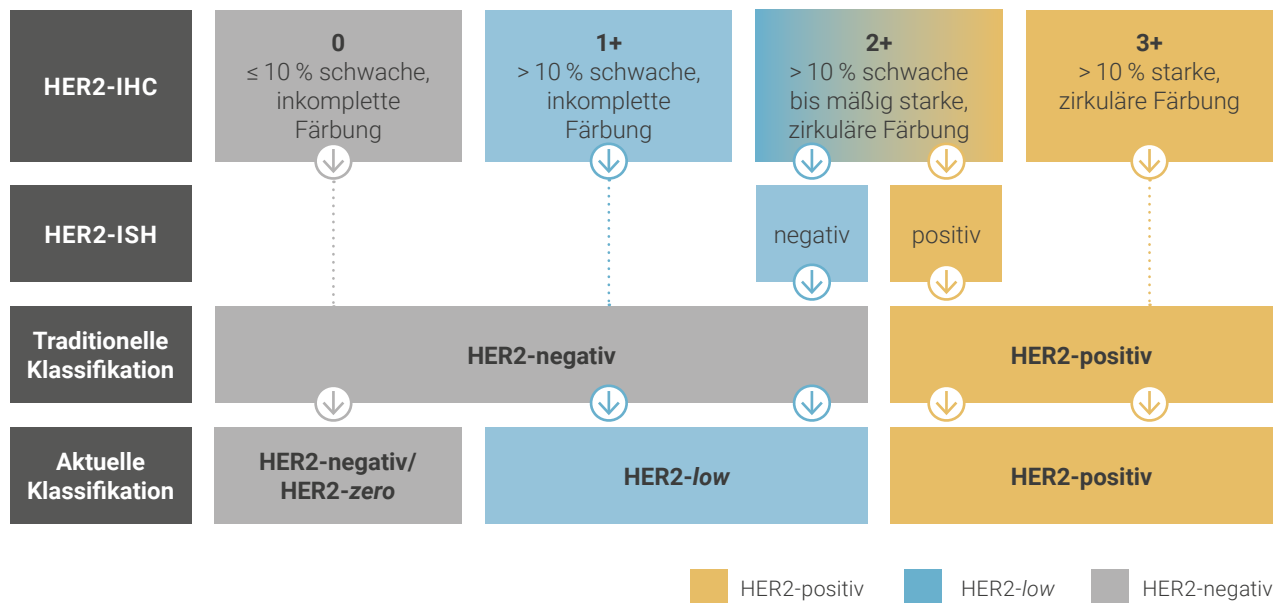
Die Diagnostik des HER2-Status spielt eine entscheidende Rolle bei der aktuellen Behandlung des Mammakarzinoms. Sie umfasst den Einsatz von Immunhistochemie (IHC) und/oder *In-situ*-Hybridisierung (ISH). Bei der IHC-Methode wird die Proteinexpression auf der Zelloberfläche bewertet, während durch FISH/CISH/SISH die Anzahl der Genkopien im Zellkern bestimmt wird. Beide Methoden liefern damit zusammen entscheidende Informationen über die Expression bzw. Amplifikation des HER2-Gens in Tumorzellen. Die zuverlässige Bestimmung des HER2-Status ist für eine korrekte Diagnose und damit für die Therapiewahl von entscheidender Bedeutung (Abbildung 1). Genexpressionstests können auch eine Aussage zum HER2-Status aufführen; diese sollten allerdings nicht für die klinische Entscheidung bzw. Therapieplanung verwendet werden, da sie dafür nicht validiert sind. Gemäß aktuellen Empfehlungen wird ein spezifischer Algorithmus verwendet, um den

Ablauf der Tests zu standardisieren und das Risiko von Fehlinterpretationen zu minimieren [AGO 2023, Wolff et al. 2018].

Im Laufe der Jahre wurde die HER2-Klassifikation mehrfach angepasst. Aktuell wird bei den in der Vergangenheit als HER2-negativ klassifizierten Mammakarzinomen zwischen solchen mit niedriger HER2-Expression (HER2-*low*, definiert als IHC 1+ oder 2+/ISH negativ) und keiner HER2-Expression (HER2-negativ/-*zero*, definiert als IHC 0) unterschieden (Abbildung 1). Da 45 – 55 % aller Mammakarzinome HER2-*low* sind, ist das Verständnis der Unterschiede zwischen verschiedenen klinisch-pathologischen Charakteristika sowie als prädiktiver Faktor bei Patientinnen und Patienten mit HER2-*low* und HER2-*zero* von großer Bedeutung [Wei et al. 2023]. Das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Trastuzumab-Deruxtecan konnte als erste Anti-HER2-Therapie eine Wirkung

bei Patientinnen mit HER2-low-Brustkrebs in der fortgeschrittenen Erkrankungssituation zeigen, welches kürzlich zu einer entsprechenden Zulassungserweiterung in der metastasierten Situation geführt

hat. Verschiedene aktuelle präklinische und klinische Studien untersuchen die Wirkung weiterer Anti-HER2-Therapien bei Mammakarzinomen mit niedriger HER2-Expression [Arshad 2022, Eiger et al. 2021].

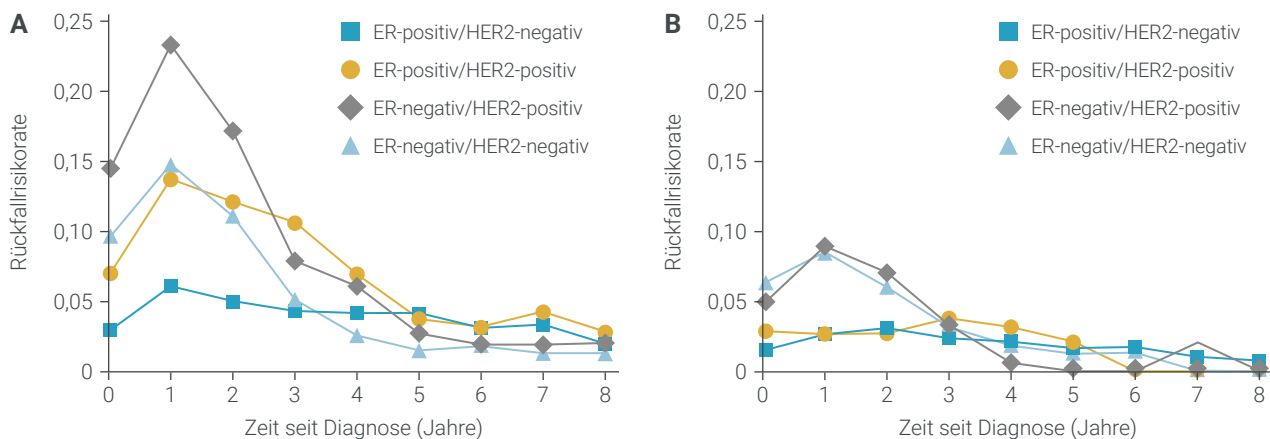


**Abbildung 1:** Aktuelle HER2-Diagnostik beim Mammakarzinom – Überblick über die neue therapeutisch relevante Gruppierung. HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; IHC: Immunhistochemie; ISH: *In-situ*-Hybridisierung. Modifiziert nach [Denkert et al. 2022].

## 4 HER2 ALS PROGNOTISCHER MARKER UND THERAPEUTISCHES ANGRIFFSZIEL

Eine genetische Amplifikation und/oder Überexpression von HER2 ist mit einer aggressiveren Form der Erkrankung und ohne zielgerichtete Therapie mit einer schlechteren klinischen Prognose im Vergleich zur HER2-negativen Erkrankung verbunden [Loibl und Gianni 2017, Perrier et al. 2018]. Daten aus der Routinebehandlung von Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom zeigen, dass Patientinnen mit HER2-positiven Mammakarzinomen, die adäquat systemtherapeutisch mit Anti-HER2-Therapien behandelt werden, im Vergleich zu Patientinnen mit anderen molekularen Subtypen das längste Gesamtüberleben vorweisen [Taran et al. 2018].

Im Jahr 1996 berichteten Saphner et al. erstmals über unterschiedliche Muster zum Rezidivrisiko in Abhängigkeit des Östrogenrezeptor-Status (*Estrogen Receptor*, ER) [Saphner et al. 1996]. In einer retrospektiven Studie konnte gezeigt werden, dass mit der Einführung zielgerichteter Anti-HER2-Therapie sich die Rezidivraten insbesondere beim HER2-positiven Mammakarzinom deutlich reduzierten (Abbildung 2) [Cossetti et al. 2014]. Neben dem HER2 ist auch der Östrogenrezeptor ein prognostischer Marker und therapeutisches Angriffsziel, wie erstmals von Saphner et al. im Jahr 1996 berichtet [Saphner et al. 1996]. Diese Erkenntnis hat maßgeblich zur heutigen, von molekularen Prädiktoren geprägten Brustkrebsklassifizierung sowie zur Entwicklung neuer Therapieansätze beigetragen.



**Abbildung 2:** Rezidivrisiko je nach Tumorsubtyp in (A) Kohorte 1, 1986 – 1992 und (B) Kohorte 2, 2004 – 2008. Modifiziert nach [Cossetti et al. 2014]. ER: Östrogenrezeptor; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2.

## 5 DIE ZIELGERICHTETE ANTI-HER2-THERAPIE

Beim HER2-positiven Mammakarzinom bildet die Chemotherapie weiterhin das Rückgrat der systemischen Behandlung. Darüber hinaus sind die zielgerichtete Anti-HER2-Therapie und, bei Hormonrezeptor-(HR)-positiven Tumoren, die endokrine Therapie, feste Bestandteile der aktuellen Therapieregime. Dabei hat die zielgerichtete Anti-HER2-Therapie die Therapielandschaft des frühen HER2-positiven Mammakarzinoms erheblich verändert. Durch die Inhibierung des HER2-Rezeptors, der eine Schlüsselrolle in der Tumorprogression spielt, kann die Heilungsrate von Patientinnen und Patienten erheblich verbessert werden und der Einsatz von CTx in manchen Fällen sogar reduziert werden [Moragon et al. 2022]. Die Ergebnisse der Deeskalationsstudie PHERGain, die beim diesjährigen (2023) ASCO präsentiert wurden, haben gezeigt, dass bei 37,9 % der Patientinnen, die eine neoadjuvante duale Blockade mit Trastuzumab und Pertuzumab erhielten und nach zwei Zyklen ein metabolisches Ansprechen hatten, eine pathologische Komplettremission (pCR) verzeichnet werden konnte. Von diesen Patientinnen, die im postneoadjuvanten Setting weiter mit der CTx-freien dualen Anti-HER2-Therapie behandelt wurden, waren nach drei Jahren noch 98,8 % rezidivfrei. Das Gesamtüberleben lag bei 100 %. Diese Studie konnte somit zeigen, dass durch einen frühen Positronen-Emissions-Tomographie-(PET)-Scan Patientinnen identifiziert werden können, die ohne Einbußen der Wirksamkeit CTx-frei behandelt werden können. Für die Integration in

den klinischen Alltag sollte das weitere Follow-up abgewartet werden. Zudem laufen derzeit Studien, ob das Ansprechen für die Therapieplanung alternativ zum PET auch mit anderen bildgebenden Maßnahmen erfolgen kann [Cortes et al. 2023, Pérez-García et al. 2021].

### 5.1 WIRKMECHANISMUS VON ZIELGERICHTETEN ANTI-HER2-THERAPIEN

In der zielgerichteten Anti-HER2-Therapie kommt eine Reihe von Substanzen zum Einsatz, die alle auf die HER2-Rezeptortyrosinkinase abzielen, sich jedoch in ihren Bindestellen und Wirkmechanismen unterscheiden (Abbildung 3). **Monoklonale Antikörper**, wie Trastuzumab und Pertuzumab, binden an die extrazelluläre Domäne von HER2 und verhindern dadurch die Rezeptordimerisierung sowie die nachfolgende Signalweiterleitung. Darüber hinaus fördern sie die Zerstörung von HER2-positiven Tumorzellen durch die antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität (ADCC) und induzieren die Internalisierung und Degradation des Rezeptors.

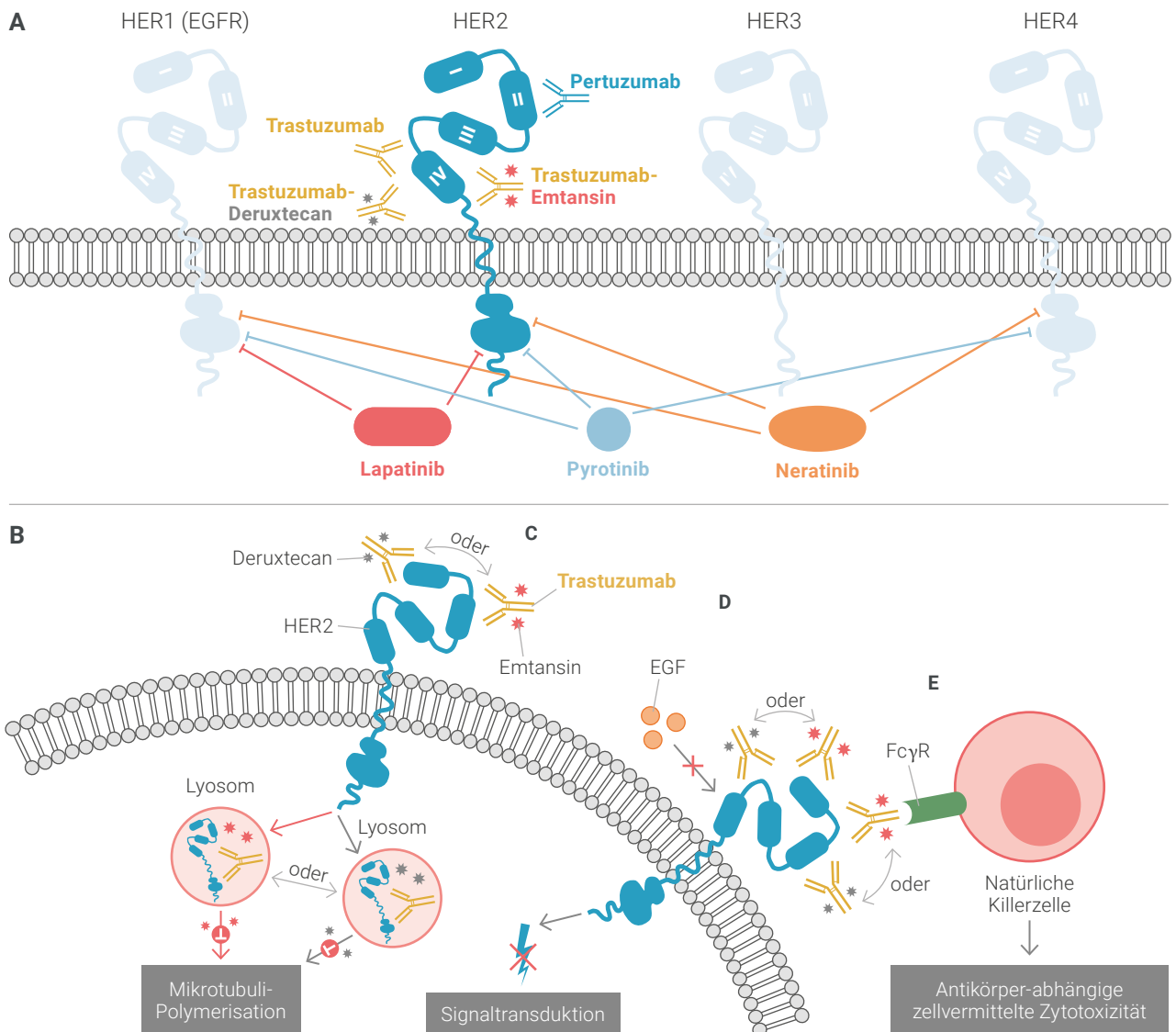
Auf der anderen Seite agieren **Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI)**, darunter Lapatinib, Tucatinib (reversibel), Neratinib und Pyrotinib (irreversibel) intrazellulär und inhibieren die Tyrosinkinaseaktivität von HER2, was zur Unterbre-

chung der Signalübertragung führt [Collins et al. 2019, Li et al. 2017, Murthy et al. 2018]. Ihre Spezifität kann in Bezug auf die verschiedenen HER-Rezeptoren und die Art ihrer Bindung (reversibel oder irreversibel) variieren.

Schließlich setzen **Antikörper-Wirkstoff-Konjugate** (*Antibody Drug Conjugates, ADC*), wie Trastuzumab-Emtansin (T-DM1) und Trastuzumab-Deruxtecan (T-DXd), auf eine Kombination aus einem monoklonalen Antikörper und einem verbundenen Zytotoxin. Nach der Bindung an den HER2-Rezeptor und der anschlie-

ßenden Aufnahme in die Zelle wird das konjugierte Zytotoxin freigesetzt, welches die Apoptose der Zelle induziert.

Für die zielgerichtete Anti-HER2-Therapie steht in Deutschland eine Vielzahl an zugelassenen Wirkstoffen zur Verfügung, die aufgrund ihrer spezifischen pharmakologischen Profile und klinischen Wirksamkeit individuell zur optimalen Behandlung von Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem Mammakarzinom eingesetzt werden können (Tabelle 1).



**Abbildung 3:** A. Domänenstruktur von HER2 mit den Bindestellen verschiedener Wirkstoffe. B. Wirkmechanismen von Trastuzumab-Emtansin (T-DM1) und Trastuzumab-Deruxtecan (T-DXd). C. Durch Bindung des Antikörper-Wirkstoff-Konjugats und anschließender Internalisierung und enzymatischer Freisetzung von Deruxtecan die Mikrotubuli-Polymerisation der Zelle verhindert. D. Die Bindungsstelle des Wachstumsfaktors EGF an HER2 wird durch Trastuzumab blockiert. E. Natürliche Killerzellen binden über FcyR an das Fc-Ende des an der Zielzelle haftenden Trastuzumab und zerstören anschließend die Krebszelle durch Lyse oder Apoptose. Modifiziert nach [LoRusso et al. 2011]. EGF: Epidermaler Wachstumsfaktor, FcyR: Fc-Gamma-Rezeptor, HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2.

**Tabelle 1:** Wirkstoffe zur zielgerichteten Anti-HER2-Therapie beim frühen Mammakarzinom. Modifiziert nach [Fachinformation Neratinib Mai 2023, Fachinformation Pertuzumab April 2023, Fachinformation Trastuzumab August 2021, Fachinformation Trastuzumab Emtansin September 2022]. CTx: Chemotherapie; ECD: extrazellulären Domäne; HER: humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; HR: Hormonrezeptor; ICD: intrazellulären Domäne; mAb: monoklonaler Antikörper; pCR: pathologische Komplettremission; T-DM1: Trastuzumab-Emtansin; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitoren.

Wirkstoff	Molekulares Ziel	Indikation	Referenz
<b>Trastuzumab (mAb)*</b>	HER2 (ECD)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>HER2+ frühes Mammakarzinom:</b> nach Resektion, CTx (neoadjuvant oder adjuvant) oder Strahlentherapie; nach adjuvanter CTx mit Doxorubicin und Cyclophosphamid, in Kombination mit Paclitaxel oder Docetaxel oder in Kombination mit adjuvanter CTx mit Docetaxel und Carboplatin</li> <li>• <b>HER2+ lokal fortgeschrittenes Mammakarzinom bzw. frühes Mammakarzinom mit Tumoren mit &gt; 2 cm Durchmesser:</b> in Kombination mit neoadjuvanter CTx, gefolgt von adjuvanter Therapie mit Trastuzumab</li> </ul>	[Fachinformation Trastuzumab August 2021]
<b>Pertuzumab (mAb)</b>	HER2 (ECD)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>HER2+ frühes Mammakarzinom:</b> neoadjuvant oder adjuvant in Kombination mit Trastuzumab und CTx</li> <li>• <b>HER2+ metastasiertes oder lokal rezidiertes, inoperables Mammakarzinom, das noch nicht mittels CTx oder HER2-Inhibitoren behandelt wurde:</b> in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel</li> </ul>	[Fachinformation Pertuzumab April 2023]
<b>Neratinib (TKI)</b>	HER1, HER2, HER4 (je ICD)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>HER2+/HR+ frühes Mammakarzinom:</b> extendierte adjuvante Therapie mit Behandlungsbeginn innerhalb eines Jahres nach Ende einer Trastuzumab-basierten Vortherapie</li> </ul>	[Fachinformation Neratinib Mai 2023]
<b>Trastuzumab-Emtansin (T-DM1)</b>	HER2 (ECD)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>HER2+ frühes Mammakarzinom:</b> adjuvante Therapie, wenn nach neoadjuvanter Taxan-basierter und HER2-gerichteter Therapie eine invasive Resterkrankung in der Brust und/oder den Lymphknoten nachweisbar ist</li> </ul>	[Fachinformation Trastuzumab Emtansin September 2022]

\*oder Trastuzumab-Biosimilars

## 6 SUBTYPEN DES MAMMAKARZINOMS

Mammakarzinome können in vier wesentliche molekulare Subtypen eingeteilt werden: Luminal A, Luminal B, HER2-positiv und *triple*-negativ. Diese Unterteilung basiert auf Genexpressionsprofilen. Da diese im Alltag nicht immer durchführbar sind, erfolgt die Einteilung dieser vier Subtypen anhand der Expression bestimmter Rezeptoren und Proteine. Die Subtypen weisen signifikante Unterschiede in Prognose und Behandlungsansätzen auf.

Der Luminal A-Subtyp des Mammakarzinoms ist gekennzeichnet durch eine positive ER- und Progesteronrezeptor-(PR-)Expression, keine HER2-Expression und eine niedrige Ki-67-Expressionsrate, die mit dem Zellwachstum assoziiert ist. ER/PR-positive Mammakarzinome weisen in der Regel ein niedriges *Grading* auf und sind weniger aggressiv. Luminal A-Tumoren wachsen tendenziell langsamer, reagieren gut auf hormonelle Therapien und haben eine günstigere

Prognose.

Ähnlich wie Luminal A exprimiert der Luminal-B-Subtyp ER, zeigt jedoch im Gegensatz dazu meist ein höheres *Grading*, eine höhere Ki-67-Expressionsrate, und kann positiv oder negativ für PR sein [Perrier et al. 2018]. Luminal-B-Tumoren können HER2-positiv oder -negativ sein (Tabelle 2). Luminal-B-Tumoren sind aggressiver und weisen eine schlechtere Prognose als Luminal-A-Tumoren auf. Die Mehrheit der ER-positiven Mammakarzinome ist ebenfalls PR-positiv. Nur ein kleiner Prozentsatz der Mammakarzinome ist für einen einzelnen Hormonrezeptor positiv [Ethier et al. 2018]. Diese Tumoren scheinen aggressiver zu sein und weniger auf eine Hormontherapie zu reagieren als ER/PR-doppelpositive Karzinome. Wichtig sind auch die sogenannten *low*-ER-positiven Karzinome mit einer Expression von 1 – 10 % – eine differenzierte Betrachtung in den interdisziplinären Tumorkonferenzen ist hier jeweils individuell erforderlich.

Der HER2-positive Subtyp zeichnet sich durch die Überexpression des HER2-Rezeptors und einer ER- und PR-Negativität aus.

Beim *triple*-negativen Subtyp werden weder ER noch PR exprimiert. Zudem weist dieser auch keine HER2-

Überexpression auf, weshalb herkömmliche hormonelle oder HER2-gerichtete Therapien bei diesen Tumoren unwirksam sind. *Triple*-negative Tumoren sind aggressiv und haben im Allgemeinen eine schlechte Prognose. Die Behandlung dieser Karzinome konzentriert sich derzeit hauptsächlich auf die Chemotherapie [Iancu et al. 2017, Vici et al. 2015].

**Tabelle 2:** Subtypen des Mammakarzinoms. Modifiziert nach [do Nascimento und Otoni 2020, Perrier et al. 2018, Schrodi et al. 2017]. BRCA: *Breast Cancer susceptibility gene*; CDK: Cyclin-abhängige Kinasen; CTx: Chemotherapie; ER: Östrogenrezeptor; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; Ki67-*low/high*: Ki67-niedrig/hoch; PARP: Poly(ADP-Ribose)-Polymerase; PD-L1: *Programmed Death Ligand 1*; PR: Progesteronrezeptor; \* je nach Tumorstadium.

Molekularer Subtyp	Luminal A	Luminal B		HER2+	Triple-negativ	Referenz
		(HER2-)	(HER2+)			
<b>Biomarker</b>	ER+ PR+ HER2- Ki67- <i>low</i>	ER+ PR-/+ HER2- Ki67- <i>high</i>	ER+ PR-/+ <b>HER2+</b> Ki67- <i>low/high</i>	ER- PR- <b>HER2+</b> Ki67- <i>high</i>	ER- PR- HER2- Ki67- <i>high</i>	[do Nascimento und Otoni 2020]
<b>Prävalenz (%)</b>	23,7	38,8	14,0	11,2	12,3	Perrier et al. 2018]
<b>Histologie</b>	Gut differenziert (Stadium I)	Mäßig differenziert (Stadium II)		Wenig differenziert (Stadium III)	Wenig differenziert (Stadium III)	[do Nascimento und Otoni 2020]
<b>10-Jahres-Prognose: Lokalrezidivrate (%)</b>	5,7	8,6	9,4	13,1	14,7	[Schrodi et al. 2017]
<b>10-Jahres-Prognose: Überleben* (%)</b>	87,3	71,3	77,3	72,0	68,2	[Schrodi et al. 2017]
<b>Therapieoptionen</b>	Endokrin/CDK4/6-Inhibitoren*	Endokrin/CTx/CDK4/6-Inhibitoren*	Endokrin/CTx/zielgerichtete Therapie*	Zielgerichtete Therapie/CTx*	CTx/Angiogenesehemmer/PARP-Inhibitoren (bei BRCA Mutation)/PD-L1-Inhibitoren*	[do Nascimento und Otoni 2020]

*Bis dato* stellt HER2-*low* keinen eigenen Subtyp des Mammakarzinoms dar. Biologisch ähneln HER2-*low*-Tumoren eher Tumoren ohne HER2-Expression als den HER2-positiven Tumoren. Jedoch kann die Differenzierung zwischen HER2-zero und HER2-*low* in bestimmten Fällen für die Prognose und den Therapieerfolg von Bedeutung sein – insbesondere in der metastasierten Situation. In einer retrospektiven Studie wurde gezeigt, dass bei Patientinnen und Patienten mit ER-positivem, frühem Mammakarzinom und hohem genomischen Risiko (21-*Gene Recurrence Score* (RS) > 25) die HER2-*low*-Expression signifikant mit besseren Langzeitüberlebensraten korreliert, welches die prognostische Relevanz von HER2-*low* verdeutlicht [Mutai et al. 2021].

Dies wurde ebenfalls durch eine großangelegte systematische Übersichtsarbeit untermauert. Die Auswertung der Daten von 52.105 Patientinnen und Patienten hat ergeben, dass HER2-*low* signifikant mit verbesserten Überlebensraten (Gesamt-, krankheitsfreies und rezidivfreies Überleben), insbesondere beim HR-positiven Subtyp, assoziiert war [Wei et al. 2023].

Das ADC Trastuzumab-Deruxtecan (T-DXd) hat in der DESTINY-Breast04-Studie bei Patientinnen und Patienten mit HER-*low*-Mammakarzinom im fortgeschrittenen Setting eine Wirkung gezeigt. Die Zulassung wurde daraufhin entsprechend angepasst [Modi et al. 2022]. Derzeit laufen Studien in der adjuvanten Situation.

## 7 BEHANDLUNGSOPTIONEN BEIM HER2-POSITIVEN MAMMAKARZINOM

Die zielgerichtete Anti-HER2-Therapie stellt heutzutage eine Schlüsselkomponente der adjuvanten Therapie dar [AGO 2023]. Dabei können verschiedene Anti-HER2-Therapeutika miteinander (duale Blockade) und/oder mit einer Chemotherapie (CTx) kombiniert werden [AGO 2023]. In Bezug auf die operative Tumoresektion kann nach individueller Risiko-Nutzen-Bewertung eine Therapie entweder vor und/oder nach der Operation

folgen [AGO 2023]. Dabei werden folgende Fälle unterschieden: I) Neoadjuvante Therapie, vor der operativen Resektion des Tumors, II) falls der Resektion bereits eine neoadjuvante Induktionstherapie vorausging, wird die adjuvante Therapie nach der Resektion als postneoadjuvante Therapie bezeichnet und III) die erweiterte adjuvante Therapie zur weiteren Senkung des Rezidivrisikos (Abbildung 4).



**Abbildung 4:** Therapieabfolge beim frühen Mammakarzinom.

Die (postneo)adjuvante Therapie dient der weiteren Senkung des Rezidivrisikos. Dabei wird bei einer pathologisch bestätigten Komplettremission (pCR), d. h. im operativen Präparat können nach neoadjuvanter Therapie keine vitalen Tumorzellen gefunden werden, der als erfolgreich nachgewiesene Wirkmechanismus beibehalten. Falls die Lymphknoten nicht befallen waren, kann die initiale duale Therapie mit Pertuzumab und Trastuzumab auf eine Erhaltungstherapie mit Trastuzumab reduziert werden.

Im Falle eines nicht vollständigen pathologisch bestätigten Ansprechens (*non*-pCR) wird die postneo-

adjuvante Therapie zur Verbesserung des Ansprechens durch Änderung bzw. Eskalation des Wirkmechanismus eingesetzt [AGO 2023]. Dementsprechend wird in diesem Fall das pathologische Ansprechen zu einem wesentlichen prädiktiven Faktor für die Planung der weiteren individuellen Therapie. Dieses wiederum bedeutet, dass bei entsprechender Indikation zu einer neoadjuvanten Therapie dennoch die direkte Operation erfolgt und der Patientin bzw. dem Patienten die Chance zur Feststellung einer Komplettremission bzw. die Prädiktion der (postneo)adjuvanten Therapie bei fehlender Komplettremission genommen wird.



## 7.1 BEHANDLUNGSOPTIONEN IN DER ADJUVANTEN THERAPIE BEIM FRÜHEN HER2-POSITIVEN MAMMAKARZINOM

### 7.1.1 Neoadjuvante Therapie

Die aktuellen Empfehlungen der Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V. (AGO) empfehlen (++) bei hohem Risiko wie Tumorstadium cT2 – 4 und/oder nodal positiven (N+) Tumoren nach TNM-Klassifikation (*Tumor, Node, Metastasis*) bei der neoadjuvanten Therapie des HER2-positiven Mammakarzinoms eine CTx mit einer Doppelblockade von HER2 mit Trastuzumab und Pertuzumab [AGO 2023, Gianni et al. 2012, Schneeweiss et al. 2018]. Für Patientinnen und Patienten mit klinisch festgestelltem T1-Tumor (cT1) und ohne nachweisbare Lymphknotenmetastasen (cN0) spricht die AGO lediglich eine bedingte Empfehlung +/- für die neoadjuvante Gabe von Trastuzumab und Paclitaxel aus. Aufgrund der klinischen Konstellation ist in diesem Setting in erster Linie eine operative Intervention vorgesehen, welche durch eine adjuvante Therapie ergänzt wird. Bei Tumoren kleiner 2 cm und negativem Lymphknotenstatus kann die adjuvante Therapie entsprechend der APT-Studie auf 12 x Paclitaxel, q1w, und Trastuzumab deeskaliert werden [Tolaney et al. 2019].

### 7.1.2 Adjuvante und postneoadjuvante Therapie

#### A. ADJUVANTE THERAPIE

Die im Jahr 2005 veröffentlichte **HERA**-Studie untersuchte Trastuzumab im adjuvanten Setting (1 Jahr vs. 2 Jahre Behandlungsdauer) im Vergleich zu einer behandlungsfreien Beobachtung nach CTx. Hierbei wurde eine signifikante Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens (DFS) durch eine einjährige Behandlung mit Trastuzumab nachgewiesen (2-Jahres-DFS: 85,8 % vs. 77,4 %;  $p < 0,0001$ ) [Piccart-Gebhart et al. 2005]. Bei der adjuvanten Therapie des HER2-positiven Mammakarzinoms kann bei pT  $\geq 2$  und pN0 entsprechend der Empfehlung (++) eine Therapie mit CTx und Trastuzumab erfolgen, wobei bei Tumoren ab 2 cm die neoadjuvante Therapie zu bevorzugen ist

[AGO 2023]. Trastuzumab wird ebenfalls in Kombination mit einer Chemotherapie bei pT1 > 5 mm (+) bzw. > 10 mm (++) und pN0 empfohlen [AGO 2023].

Bei höherem Risiko, i. d. R. definiert durch positive Lymphknoten, erfolgt die duale Therapie mit Trastuzumab und Pertuzumab mit CTx (++) entsprechend den Daten der **APHINITY**-Studie [Loibl et al. 2022, Von Minckwitz et al. 2017a]. Diese zeigte im adjuvanten Setting eine knappe Überlegenheit der Kombination von Trastuzumab mit Pertuzumab gegenüber Trastuzumab allein (jeweils in Kombination mit CTx). Das Überleben frei von invasiver Erkrankung (*Invasive Disease-Free Survival*, iDFS) nach vier Jahren wurde durch Ergänzung von Trastuzumab mit Pertuzumab gegenüber Trastuzumab allein verbessert. Dieser Unterschied war jedoch nur bei Patientinnen und Patienten mit Lymphknotenbefall signifikant (4-Jahres-iDFS: in der Gesamtpopulation: 92,3 % vs. 90,6 %;  $p = 0,045$ ; in der Population mit Lymphknotenbefall: 89,9 % vs. 86,7 %;  $p = 0,02$ ) [von Minckwitz et al. 2017b]. Eine Follow-up-Analyse der Studie zeigte ein 6-Jahres-iDFS von 90,6 % vs. 87,7 % für Pertuzumab vs. Placebo in der *Intention-To-Treat*-Population [Piccart et al. 2020].

#### B. POSTNEOADJUVANTE THERAPIE

Die Gabe von Trastuzumab und Pertuzumab wird ebenfalls in einem postneoadjuvanten Setting bei pCR und pN<sub>CNB</sub>+empfohlen (+) (Abbildung 5, Seite 11) [AGO 2023]. Im Falle einer pCR ohne Lymphknotenbefall (cN0) kann auf die Erhaltungstherapie mit Trastuzumab (++) für insgesamt ein Jahr deeskaliert werden. Bei non-pCR im postneoadjuvanten Setting empfiehlt die AGO (+) die Therapie mit Trastuzumab-Emtansin (T-DM1). Laufende Studien, wie die DestinyBreast-05-Studie evaluieren in diesem Setting derzeit Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu T-DM1 [Modi et al. 2022].

Eine mögliche Deeskalationsstrategie sollte im Hinblick auf die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten, wenn möglich, in Betracht gezogen werden. Bei kleineren Tumoren, insbesondere Stadium T1 und negativen Lymphknoten ist die Deeskalation auf 12 Zyklen Paclitaxel, q7d, und Trastuzumab – also ein komplett Anthrazyklin-freies Regime – entsprechend der **APT**-Studie möglich [Tolaney et al. 2015, Tolaney et al. 2019].

### 7.1.3 Extendierte adjuvante Therapie

Aktuell ist in Deutschland ausschließlich der TKI Neratinib, basierend auf den Daten der ExteNET-Studie, für die einjährige extendierte adjuvante Behandlung von Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem/HR-positivem Brustkrebs, die eine Trastuzumab-basierte Vortherapie vor weniger als einem Jahr beendet haben, zugelassen. Die **ExteNET**-Studie war eine globale, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie mit dem Ziel, die Wirkung des Pan-HER-Inhibitors Neratinib im Vergleich zu Placebo bei Patientinnen mit HER2-positivem Mammakarzinom zu untersuchen. Einschlusskriterien waren Patientinnen, die eine standardmäßige lokoregionale Behandlung sowie eine adjuvante und/oder neoadjuvante Therapie mit Chemotherapie und Trastuzumab<sup>1</sup> abgeschlossen hatten. Der primäre Endpunkt war das invasive krankheitsfreie Überleben (iDFS) nach zwei Jahren. Die Studie zeigte bei einer Subgruppenanalyse von Patientinnen mit HER2-positivem/HR-positivem Mammakarzinom  $\leq 1$  Jahr Neratinib-Behandlung eine signifikante Verbesserung des iDFS: Nach zwei Jahren zeigte der Neratinib-Arm eine iDFS-Rate von 95,3 % im Vergleich zu 90,8 % für Placebo. Nach fünf Jahren betrug die iDFS-Rate 90,8 % gegenüber 85,7 % im Placebo-Arm, welches einem absoluten Vorteil von 5,1 % für Neratinib entspricht. Das fernmetastasenfreie Überleben (DDFS) lag nach fünf Jahren bei 92,4 % für Neratinib gegenüber 87,7 % für Placebo (*Hazard Ratio*, 0,57; 95%-KI, 0,39 – 0,83; p-Wert (zweiseitig) = 0,003). Zudem war die Inzidenz des ersten Rezidivs des zentralen Nervensystems (ZNS) bei Neratinib mit 0,7 % geringer als bei Placebo mit 2,1 %. Nach acht Jahren betrug die Sterblichkeitsrate 7,9 % im Neratinib-Arm gegenüber 10,2 % für Placebo. Bei Patientinnen ohne pCR nach neoadjuvanter Therapie zeigte Neratinib nach fünf Jahren einen absoluten Vorteil von 7,4 % (*Hazard Ratio*, 0,60; 95%-KI, 0,33 – 1,07; p-Wert = 0,086)

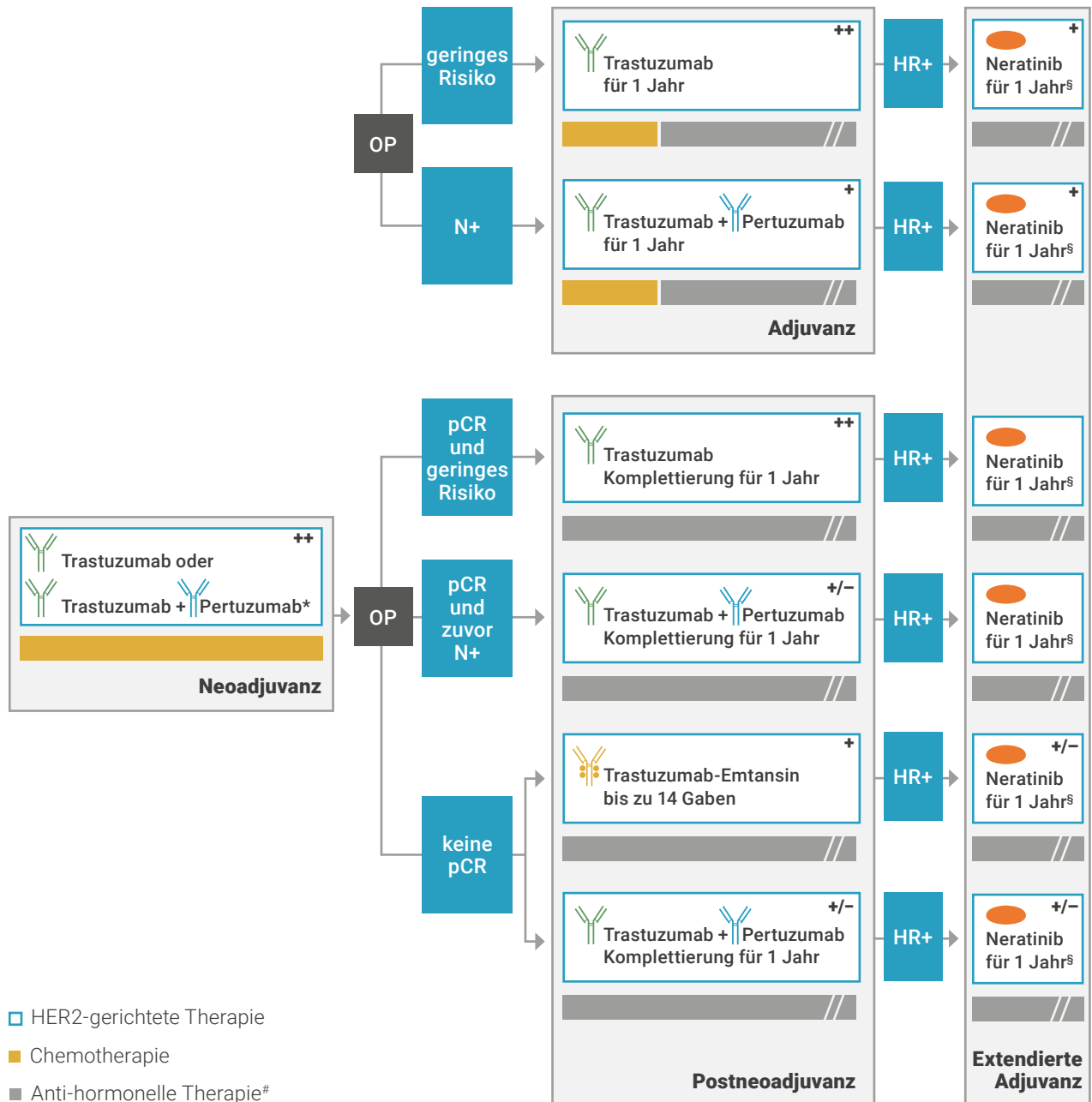
beim DDFS, 7,0 % (*Hazard Ratio* 0,61; 95%-KI 0,32 – 1,11) bei DDFS und 9,1 % (*Hazard Ratio*, 0,47; 95%-KI, 0,23 – 0,92; p-Wert = 0,031) bei der 8-Jahres-Überlebensrate [Chan et al. 2021].

## 7.2 BEHANDLUNGSOPTIONEN BEI HOHEM REZIDIVRISIKO

Nach Abschluss einer adjuvanten Therapie mit Trastuzumab kommt es nach 8 – 10 Jahren bei 23 – 30 % der Patientinnen und Patienten zu einem Rezidiv [Budd und Vogel 2018, Perez et al. 2014]. Das Rezidivrisiko beim HER2-positivem Mammakarzinom wird durch eine Vielzahl von determinierenden Faktoren bestimmt, die sowohl tumoreigene Charakteristika als auch patientenbezogene Variablen umfassen. Zu den tumorassoziierten Determinanten zählen die initiale Tumorgroße und der Lymphknotenstatus, das Erreichen einer pCR nach neoadjuvanter Therapie und die einzelnen Tumorcharakteristika. Patientenspezifische Merkmale, wie das Alter bei Diagnosestellung, können ebenfalls einen signifikanten Einfluss auf das Rezidivrisiko ausüben, wobei ein jüngeres Alter tendenziell mit einer höheren Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs assoziiert ist [AGO 2023]. Darüber hinaus können auch systemische Faktoren, einschließlich eines erhöhten Body-Mass-Index (BMI) und Komorbiditäten wie Diabetes mellitus oder kardiovaskuläre Erkrankungen, eine prognostische Relevanz hinsichtlich des Rezidivrisikos besitzen.

Eine längere Behandlung mit Trastuzumab (2 vs. 1 Jahr) bewirkt entsprechend der HERA-Studie keine Reduktion des Rezidivrisikos, während eine extendierte adjuvante Anti-HER2-Therapie im Anschluss an die Behandlung mit Trastuzumab das weitere Risiko verringern kann [Budd und Vogel 2018, Fehm et al. 2021, Martin et al. 2017, Refae et al. 2016].

<sup>1</sup> Die Anwendung von Neratinib gem. Zulassung ist nach allen Trastuzumab-basierten Vortherapien, und somit auch nach adjuvanter und/oder neoadjuvanter Therapie mit Trastuzumab und Pertuzumab sowie mit T-DM1 möglich.



**Abbildung 5:** Therapiealgorithmus für die neoadjuvante, (postneo)adjuvante und extendierte adjuvante Therapie des HER2-positiven Mammakarzinoms entsprechend den aktuellen Empfehlungen der Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V. [AGO 2020] und/oder dem Zulassungsstatus. Empfehlungsgrade: ++ Behandlung wird uneingeschränkt empfohlen und sollte durchgeführt werden; + Behandlung ist für die Patientin von eingeschränktem Vorteil und kann durchgeführt werden; +/- Behandlung kann in Einzelfällen durchgeführt werden. \*falls nodalpositiv (cN+/pN+) oder cT ≥ 2; #nur HR+; 5 – 10 Jahre; §wenn eine Trastuzumab-basierte Vortherapie vor weniger als 1 Jahr beendet wurde. cN: klinische Lymphknoten; cT: klinische Tumorgroße; HER2: *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2*; HR: Hormonrezeptor; N: Lymphknoten-/Nodalstatus; OP: operative Tumorresektion; pCR: pathologische Komplettremission; pN: pathologische Lymphknoten.

Trotz der Fortschritte in der Therapie der Patientin bzw. des Patienten mit einem HER2-positiven Mammakarzinom treten Rezidive auch unter bzw. nach der Therapie auf. Hierbei zeigen sich Unterschiede zwischen HR-positiven und HR-negativen Patientinnen und Patienten: HR-positive Patientinnen und Patienten sprechen schlechter auf eine neoadjuvante Anti-HER2-Therapie an, zeigen im Vergleich seltener eine pCR als HR-negative Tumore und haben langfristig ein höheres Rezidivrisiko, wie eine Metaanalyse der *Food and Drug Administration* (FDA) verdeutlichte [Cortazar et al. 2014, Harbeck 2018].

Nahezu immer wird bei Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem/HR-positivem Mammakarzinom zusätzlich zur Anti-HER2-Therapie eine antihormonelle Therapie eingesetzt. Nach Abschluss der adjuvanten bzw. postneoadjuvanten Therapie kann zur Verringerung des Rezidivrisikos zudem eine extendierte adjuvante Therapie mit Neratinib erwogen werden [AGO 2023]. Diese erfolgt nach Initiierung über 12 Monate parallel zur Hormontherapie.

Für die extendierte adjuvante Therapie empfiehlt die AGO e. V. (+) nach einjähriger adjuvanter Trastuzumab-Therapie im Fall eines erhöhten Rückfallrisikos (Stadium II/III)

die Behandlung mit dem TKI Neratinib für ein weiteres Jahr.

Im postneoadjuvanten Setting kann nach einjähriger Trastuzumab/Pertuzumab-Therapie oder nach T-DM1 die adjuvante Weiterbehandlung mit Neratinib eine Option darstellen, die eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung erfordert [AGO 2023]. Bei einer pCR kann bei erhöhtem Risiko Neratinib individuell in Betracht gezogen werden (+/-). Hierbei sollte Neratinib in Kombination mit einer standardmäßigen endokrinen Therapie verabreicht werden [AGO 2023]. Bei non-pCR wird für HR-positive oder Hochrisiko-Patientinnen und -Patienten Neratinib als erweiterte adjuvante Therapieoption nach Trastuzumab empfohlen (+) [AGO 2023]. Darüber hinaus kann Neratinib nach einer anderen Anti-HER2-Therapie bei HR-positiven Patientinnen und Patienten in Betracht gezogen werden (+/-). Dabei wird auch hier Neratinib in Kombination mit der endokrinen Therapie nach Standard eingesetzt [AGO 2023]. Ebenso empfiehlt der St.-Gallen-Konsensus beim frühen HER2-positiven/HR-positiven Mammakarzinom mit einem hohen Risiko eine extendierte adjuvante Behandlung mit Neratinib nach einer Trastuzumab-basierten Therapie [Burstein et al. 2021].

## 8 NEBENWIRKUNGEN DER ANTI-HER2-THERAPIE

Trotz des geringeren Nebenwirkungsprofils der zielgerichteten Anti-HER2-Therapie im Vergleich zur klassischen CTx bleibt die Notwendigkeit einer angemessenen Prophylaxe, frühzeitiger Erkennung und Behandlung von Nebenwirkungen sowie möglicher Behandlungsanpassungen bestehen, um eine Beeinträchtigung der Lebensqualität der Patienten zu minimieren.

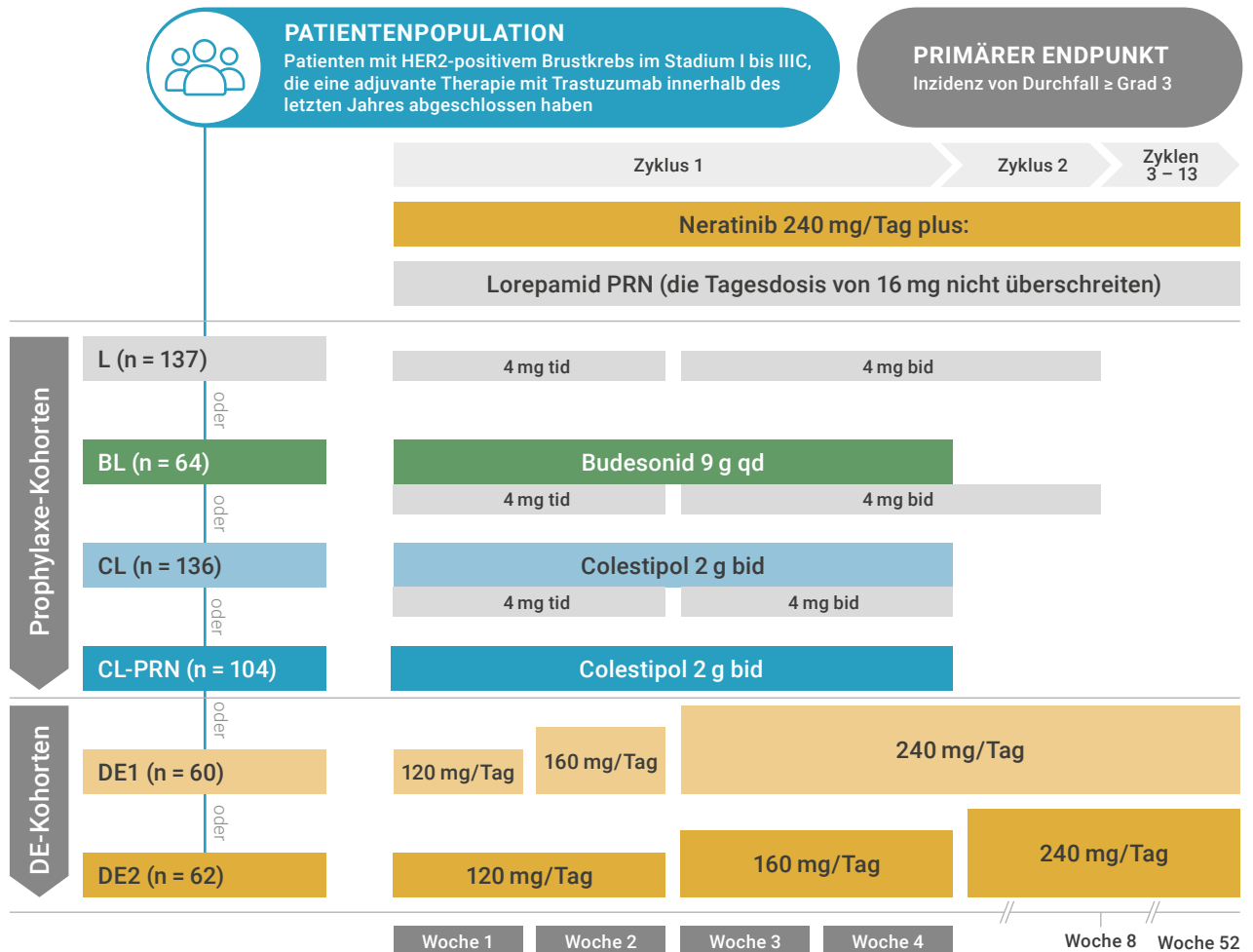
Eine häufige Nebenwirkung unter Behandlung mit Trastuzumab, die bei etwa 1 – 4 % aller Patientinnen und Patienten auftritt, ist Kardiotoxizität in Form der Entstehung einer Herzinsuffizienz mit verringerter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF), insbesondere bei Vorliegen bestimmter Risikofaktoren (wie z. B. Alter, Übergewicht, Hypertonie, Hypercholesterinämie und bestehenden Herzerkrankungen) [Jawa et al. 2016]. Aus diesem Grund ist eine regelmäßige Überwachung kar-

dialer Parameter mit vierteljährlichen LVEF-Kontrollen empfohlen. Infusionsreaktionen sind eine weitere häufige Nebenwirkung [Thompson et al. 2014]. Häufige Nebenwirkungen unter Behandlung mit Pertuzumab sind Neutropenien und Diarrhoe [Thompson et al. 2014]. Im Gegensatz dazu waren unter Behandlung mit T-DM1 die häufigsten Nebenwirkungen in klinischen Studien Thrombozytopenie, Polyneuropathien und erhöhte Leberwerte [Verma et al. 2012, von Minckwitz et al. 2019].

Eine häufige Nebenwirkung unter Behandlung mit den TKI Lapatinib (Lapatinib vs. Trastuzumab, Grad 3 – 4: 11 % vs. 1 %) oder Neratinib (Neratinib vs. Placebo, Grad 3: 40 % vs. 2 %, Grad 4: 1 Ereignis vs. kein Ereignis) ist die Diarrhoe [Geyer et al. 2006, Gnant et al. 2018, Martin et al. 2017, Piccart-Gebhart et al. 2016]. Hierbei kann

eine geeignete Prophylaxe (Loperamid) jedoch zu einer deutlichen Reduktion der Beschwerden beitragen [Barcenas et al. 2019, Chan et al. 2023, Hurvitz et al. 2018].

Dazu evaluierte die **CONTROL**-Studie verschiedene Prophylaxestrategien zur Verhinderung von Neratinib-induzierter Diarrhoe (Abbildung 6).

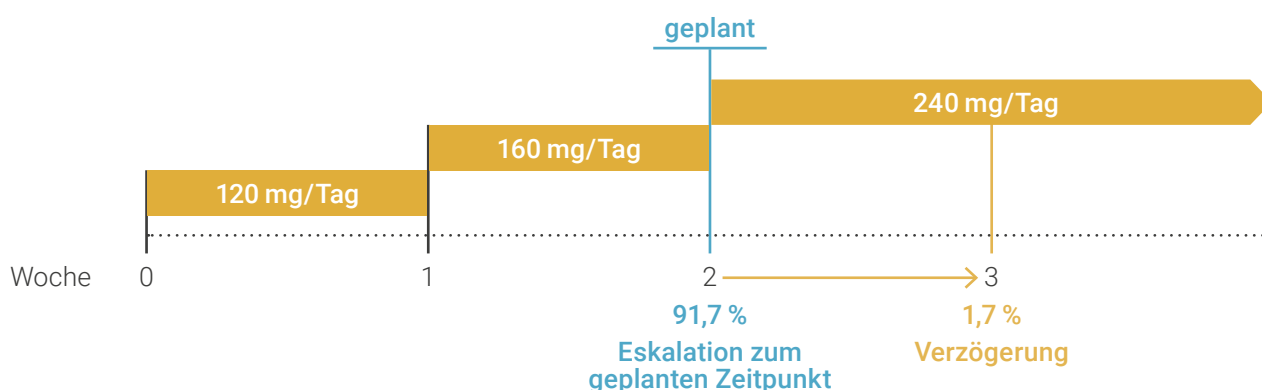


**Abbildung 6:** Behandlungskohorten und Behandlungsplan. Modifiziert nach [Chan et al. 2023]. BL: Budesonid; bid: zweimal täglich; CL: Colestipol; DE: Dosissteigerung; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; L: Loperamid; PRN: nach Bedarf; qd: einmal täglich; tid: dreimal täglich.

Der primäre Endpunkt, Diarrhoe der Stufe  $\geq$  3, wurde in den Kohorten L, BL, CL, CL-PRN, DE1 und DE2 bei 31 %, 28 %, 21 %, 33 %, 13 % bzw. 27 % der Patienten festgestellt. Ein Ereignis der Stufe 4 wurde in keiner der CONTROL-Kohorten dokumentiert. Loperamid wurde regelmäßig angewendet, insbesondere in den PRN-Kohorten, wobei die erstmalige Gabe bereits früh während der Therapie erfolgte, mit einem Median von 3,0 Tagen für CL-PRN, 5,5 Tagen für DE1 und 4,0 Tagen für DE2. Insgesamt haben 55 %, 81 %, 71 %, 72 %, 78 % und 74 % der Patientinnen der Kohorten L, BL, CL, CL-PRN, DE1 und DE2 die

einjährige Therapie erfolgreich abgeschlossen. Therapieabbrüche aufgrund von Diarrhoe wurden in den Kohorten L, BL, CL, CL-PRN, DE1 und DE2 bei 20 %, 11 %, 4 %, 8 %, 3 % bzw. 7 % der Patientinnen verzeichnet. Die Dosis- eskalationsmethode von Neratinib (DE1-Kohorte), in Kombination mit symptomatischer Loperamid-Anwendung während der initialen zwei Behandlungswochen, wies die geringste Inzidenzrate auf (13 % vs. 40 % in ExteNET) und die niedrigste Rate an frühzeitigen, durchfallbedingten Behandlungsabbrüchen (3 % vs. 17 % in ExteNET) (Abbildung 7) [Chan et al. 2023].

	DE-Kohorte 1 n = 60 (final)	DE-Kohorte 2 n = 20 (interim)
<b>Exposition, n (%)</b>		
• 1 Jahr Therapie komplettiert	47 (78,3)	24 (38,7)
• Vorzeitiger Therapiebesuch (nach < 1 Jahr)	13 (21,7)	15 (24,2)
• Unter Behandlung	0	23 (37,1)
<b>Mediane Behandlungsdauer, Monate</b>	<b>11,96</b>	<b>9,17</b>
<b>Diarrhoe-Inzidenz, n (%)</b>		
• Grad 1	24 (40,0)	24 (38,7)
• Grad 2	27 (45,0)	21 (33,9)
• <b>Grad 3</b>	<b>8 (13,3)</b>	<b>16 (25,8)</b>
• Grad 4	0	0
<b>Diarrhoe Grad 3</b>		
• Mediane Anzahl Episoden, n	2	1
• Mediane Zeit bis zum ersten Auftreten, Tage	45	20
• <b>Mediane kumulative Dauer, Tage</b>	2,5	2
<b>Patienten mit ...</b>		
• Therapieabbruch aufgrund von Diarrhoe, n (%)	<b>2 (3,3)</b>	<b>3 (4,8)</b>
• Dosisreduktionen aufgrund von Diarrhoe, n (%)	2 (3,3)	7 (11,3)
• Therapieunterbrechungen aufgrund von Diarrhoe, n (%)	7 (11,7)	9 (14,5)



**Abbildung 7:** Die Hauptergebnisse der CONTROL-Studie. Modifiziert nach [Chan et al. 2023].

Die Ergebnisse sind vor allem angesichts der *Post-hoc*-Auswertung der ExteNET-Studie, die im Rahmen des ASCO 2021 präsentiert wurde, vielversprechend [Moy et al. 2021]. Es wurde gezeigt, dass ein Behandlungszeitraum über mindestens elf Monate mit Neratinib mit Verbesserungen in Bezug auf das iDFS, das

DDFS und das Gesamtüberleben (OS) in allen untersuchten Kohorten verbunden war. Daher wird ein optimales Management von antidiarrhoetischen Maßnahmen empfohlen, um Diarrhoe zu minimieren und die Raten an Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen zu reduzieren.

## 9 PATIENTENKOMMUNIKATION

Die Konfrontation mit einer malignen Diagnose, wie einem Mammakarzinom, erzeugt signifikante psychologische Belastungen, einschließlich Reaktionen auf die potentiellen Langzeitfolgen, wie Fatigue, depressive Störungen und chronische Schmerzzustände [Haidinger und Bauerfeind 2019]. Vor diesem Hintergrund sind konstruktive Arzt-Patienten-Beziehungen von wesentlicher Bedeutung, um krankheitsbedingten Stress und Angstzustände zu minimieren, während die Patientinnen bzw. Patienten sich einer Behandlung unterziehen und lernen, mit ihrer Diagnose umzugehen.

Eine erfolgreiche Behandlung des HER2-positiven Mammakarzinoms erfordert eine starke Arzt-Patienten-Beziehung und die aktive Beteiligung der Patientinnen und Patienten an der Therapieplanung. In den letzten 20 Jahren haben mehrere Studien die Rolle der Patientinnen und Patienten bei der Auswahl der Brustkrebstherapie untersucht und festgestellt, dass die meisten Patientinnen und Patienten während des Entscheidungsprozesses ein gewisses Maß an Beteiligung bevorzugen [Fallowfield 2008]. Eine ausführliche Diskussion über mögliche Behandlungsoptionen und Nebenwirkungen sowie ein vorausschauendes Management dieser Nebenwirkungen sind dabei zentrale Aspekte der Patientenbetreuung. Bei der Kommunikation mit den Patientinnen und Patienten ist es

von Anfang an wichtig, den vor ihnen liegenden Behandlungsweg detailliert zu erläutern, um sie darauf vorzubereiten, welche Behandlungen mit welchen Nebenwirkungen im Verlauf der verschiedenen Therapieabschnitte auf sie zukommen können. Das Ziel der Therapie des frühen Mammakarzinoms ist stets kurativ.

Auch nach erfolgreicher Behandlung repräsentiert die Antizipation eines möglichen Rezidivs für viele Patientinnen und Patienten eine persistente Stressquelle und führt oft zu einer Beeinträchtigung der Lebensqualität [Simard et al. 2013]. In einer Umfrage gaben 93 % der Patientinnen an, dass die Angst vor einem Rezidiv eine Belastung darstellt, während für 78 % ein Rezidiv ihre größte Sorge war. Zudem hatten nahezu 96 % ein Interesse an erweiterten therapeutischen Strategien, die darauf abzielen, das Risiko eines Rezidivs zu minimieren [Jenkins 2019]. Angesichts der bei vielen Patientinnen und Patienten vorherrschenden Angst vor Rezidiven ist es entscheidend, erweiterte Therapien einzubeziehen, um das Rezidivrisiko zu minimieren und die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten zu steigern. Dabei ist zu berücksichtigen als auch zu kommunizieren, dass die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Operation nicht geheilt sind, sondern zunächst ohne Nachweis eines Tumors.

## PATIENTENFALL – PRÄMENOPAUSALE PATIENTIN MIT HR-POSITIVEM, HER2-POSITIVEM MAMMAKARZINOM UND PCR



### ZUSAMMENFASSUNG

Bei der hier vorgestellten prämenopausalen Patientin wurde die Anti-HER2-Therapie mit Trastuzumab und Pertuzumab aufgrund eines erhöhten Risikos

für ein Spätrezidiv bei HR-positiven Mammakarzinomen zusammen mit einem *Grading 3*, *Ki67 high* und einer positiven Familienanamnese mit einer extendierten adjuvanten Behandlung mit Neratinib abgeschlossen.

Patientin	
Alter bei Diagnose:	46 Jahre
Größe:	1,76 m
Gewicht:	100 kg
Geburten:	Keine
Familienanamnese:	Brustkrebs der Großmutter mütterlicherseits
Vorerkrankung:	Endometriose
Menopausenstatus:	Prämenopausal
Primäre Tumoranamnese:	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Invasives Karzinom, kein spezieller Typ</li> <li>• Klinische TNM-Stadien, cT2 (23 mm), cN0, cM0</li> <li>• <i>Grading: G3</i></li> <li>• ER+, PR+, HER2+, <i>Ki67 high</i></li> <li>• BRCA-Testung von Patientin abgelehnt</li> </ul>
Risikokriterien	HER2+, <i>Ki67 high</i> , G3

### NEOADJUVANTE THERAPIE UND RESEKTION

Die Patientin erhielt eine neoadjuvante Therapie bestehend aus einer Chemotherapie mit einem Anthrazyklin, Cyclophosphamid und einem Taxan sowie eine kombinierte Anti-HER2-Therapie mit Trastuzumab und Pertuzumab. Die neoadjuvante Therapie wurde vollständig durchgeführt. Es folgte die brusterhaltende Resektion des Primärtumors. Die Resektionsränder waren frei von Tumorgewebe (kein Residualtumor R0), die pathologische Untersuchung ergab eine Komplettremission (pCR; keine nachweisbaren Tumorreste im primären Tumorbereich nach neoadju-

vanter Therapie ypT0, keine nachweisbaren Tumorreste in den Lymphknoten nach neoadjuvanter Therapie ypN0). Auch eine Blut- oder Lymphgefäßinvasion war nicht nachweisbar.

### POSTNEOAJUVANZ

Im Anschluss an die Resektion wurde die (postneo) adjuvante Anti-HER2-Therapie mit Trastuzumab (6 mg/kg Körpergewicht 1 x alle drei Wochen) in Kombination mit Tamoxifen 20 mg 1 x täglich fortgeführt. Zusätzlich erhielt die Patientin postoperativ eine adjuvante Strahlentherapie der gesamten Brust mit einer Gesamtstrahlendosis von 66 Gy.



## EXTENDIERTE ADJUVANZ

Die Patientin hatte nach erfolgreicher neoadjuvanter Behandlung mit CTx und Anti-HER2-Therapie aufgrund des erhöhten Risikos für Spätrezidive bei HR-positiven Mammakarzinomen ein Sicherheitsbedürfnis. In dem Bestreben das Rezidivrisiko zu reduzieren, wurde mit der Patientin eine extendierte Adjuvanz mit Neratinib besprochen. Die Entscheidung für eine Therapieeskalation wurde von der Patientin unter Berücksichtigung des potenziellen Nutzens gegenüber den potenziellen Risiken und Nebenwirkungen der Therapie getroffen. Dabei spielten die Bereitschaft und Fähigkeit der Patientin, potenzielle Nebenwirkungen der TKI-Therapie zu tolerieren und zu bewältigen, eine wesentliche Rolle.

Die Patientin begann die Einnahme von Neratinib neun Monate nach Beendigung der postneoadjuvan-ten Trastuzumab-Therapie mit einem Dosiseskalationsschema von 120 mg/Tag in Woche 1, 160 mg/Tag in Woche 2 und 240 mg/Tag ab Woche 3. Die endokrine Therapie mit Tamoxifen wurde fortgeführt. Im bis dato dokumentierten 274-tägigen Therapiezeitraum wurde keine Modifikation der Neratinib-Dosis oder Therapieunterbrechung vorgenommen.

Parallel zum Therapiebeginn mit Neratinib wurde eine Diarrhoe-Prophylaxe mit Loperamid begonnen. In den ersten vier Monaten der Therapie trat eine Diarrhoe bis Grad 2 auf, diese sprach auf die medikamentöse Behandlung an und die Therapie mit Neratinib konnte unverändert fortgesetzt werden. Bislang ist kein Rezidiv aufgetreten.

## 10 FAZIT

Die Bestimmung des HER2-Status ist essenziell für die Therapiewahl, da eine HER2-Überexpression mit einer aggressiveren Form des Mammakarzinoms und unbehandelt mit einer schlechteren Prognose korreliert. Die verbesserte zielgerichtete Therapie hat sich als signifikanter Fortschritt in der Behandlung des frühen HER2-positiven Mammakarzinoms erwiesen, wobei Substanzen wie Trastuzumab und Pertuzumab, T-DM1 und Neratinib die Prognose wesentlich verbessern.

Die adjuvante Therapie basiert auf zielgerichteten Therapien mit verschiedenen Wirkstoffen, die je nach individuellem Patientenrisiko und pathologischen Befund nach der Operation zum Einsatz kommen. Trotz Fortschritten in der Behandlung des HER2-positiven

Mammakarzinoms besteht nach Abschluss einer Trastuzumab-basierten (postneo)adjuvanten Therapie weiterhin ein klinisch relevantes Rezidivrisiko.

Die extendierte adjuvante Therapie kann dieses Risiko weiter reduzieren. Mögliche Nebenwirkungen der CTx und der zielgerichteten Therapien können jedoch die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten beeinträchtigen, weshalb eine angemessene Prophylaxe und Behandlung sowie transparente Kommunikation mit der Patientin oder dem Patienten von Beginn an entscheidend sind. Insgesamt erlauben die verfügbaren Optionen eine zunehmende Individualisierung der Therapie, die je nach Bedarf eskaliert oder deeskaliert werden kann.

## 11 LITERATUR

- AGO.** Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome – Empfehlungen der AGO Kommission Mamma (Version 1/2023). 2023
- Arshad M.** Neratinib could be effective as monotherapy or in combination with Trastuzumab in HER2 low expressing breast cancer cells and organoid model. *European Journal of Cancer* 2022;175:S77
- Barcenas CH,** Hurvitz SA, Di Palma JA, et al. Effect of prophylaxis on neratinib-associated diarrhea and tolerability in patients with HER2+ early-stage breast cancer: Phase II CONTROL trial. *Journal of Clinical Oncology* 2019;37(15\_suppl):548
- Budd GT** und Vogel WH. Neratinib for extended anti-HER2 therapy in early breast cancer. *J Adv Pract Oncol* 2018;9(3):298-302
- Burstein H,** Curigliano G, Thürlimann B, et al. Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021. *Annals of Oncology* 2021;32(10):1216-35
- Chan A,** Moy B, Mansi J, et al. Final efficacy results of neratinib in HER2-positive hormone receptor-positive early-stage breast cancer from the phase III ExteNET trial. *Clinical breast cancer* 2021;21(1):80-91. e7
- Chan A,** Ruiz-Borrego M, Marx G, et al. Final findings from the CONTROL trial: strategies to reduce the incidence and severity of neratinib-associated diarrhea in patients with HER2-positive early-stage breast cancer. *The Breast* 2023;67:94-101
- Collins DM,** Conlon NT, Kannan S, et al. Preclinical characteristics of the irreversible pan-HER kinase inhibitor neratinib compared with lapatinib: implications for the treatment of HER2-positive and HER2-mutated breast cancer. *Cancers* 2019;11(6):737
- Cortazar P,** Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* 2014;384(9938):164-72
- Cortes J,** Pérez-García JM, Ruiz-Borrego M, et al. Stand. 2023
- Cossetti RJD,** Tyldesley S, Speers C, et al. Stand. 2014
- Denkert C,** Lebeau A, Schildhaus HU, et al. Neue Therapiemöglichkeiten beim metastasierten HER2-low-Mammakarzinom. *Die Pathologie* 2022;43(6):457-66
- Ditsch N,** Wöcke A, Untch M, et al. AGO recommendations for the diagnosis and treatment of patients with early breast cancer: update 2022. *Breast Care* 2022;17(4):403-20
- do Nascimento RG** und Otoni KM. Histological and molecular classification of breast cancer: what do we know. *Mastology* 2020;30:e20200024
- Eiger D,** Agostinetto E, Saúde-Conde R, et al. The exciting new field of HER2-low breast cancer treatment. *Cancers* 2021;13(5):1015
- Ethier J,** Ocana A, Lescure AR, et al. Outcomes of single versus double hormone receptor-positive breast cancer. A GEICAM/9906 sub-study. *European journal of cancer* 2018;94:199-205
- Fachinformation Neratinib.** Mai 2023
- Fachinformation Pertuzumab.** April 2023
- Fachinformation Trastuzumab.** August 2021
- Fachinformation Trastuzumab Emtansin.** September 2022
- Fallowfield LJ.** Treatment decision-making in breast cancer: the patient-doctor relationship. *Breast cancer research and treatment* 2008;112(Suppl 1):5-13
- Fehm TN,** Stickeler E, Fasching PA, et al. Update Breast Cancer 2021 Part 3 – current developments in the treatment of early breast cancer: review and assessment of specialised treatment scenarios by an international expert panel. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 2021;81(06):654-65
- Geyer CE,** Forster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006;355(26):2733-43
- Gianni L,** Pienkowski T, Im Y-H, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *The lancet oncology* 2012;13(1):25-32
- Gingras I,** Gebhart G, de Azambuja E, et al. HER2-positive breast cancer is lost in translation: time for patient-centered research. *Nat Rev Clin Oncol* 2017;14(11):669-81
- Gnant M,** Iwata H, Bashford AE, et al. Stand. 2018
- Haidinger R** und Bauerfeind I. Long-term side effects of adjuvant therapy in primary breast cancer patients: results of a web-based survey. *Breast Care* 2019;14(2):111-6
- Harbeck N.** Neoadjuvant treatment of HER2-positive breast cancer: should therapy differ based on hormone receptor status? *Ther Adv Med Oncol* 2018;10:1-3
- Hurvitz S,** Chan A, Iannotti N, et al. Effects of adding budesonide or colestipol to loperamide prophylaxis on neratinib-associated diarrhea in patients with HER2+ early-stage breast cancer: The CONTROL trial. *Cancer Res* 2018; 10.1158/1538-7445.sabcs17-p3-14-01:P3-14-01
- Iancu G,** Vasile D, Iancu RC, et al. Triple positive breast cancer – a novel category. *Rom J Morphol Embryol* 2017;58(1):21-6
- Jawa Z,** Perez RM, Garlie L, et al. Risk factors of trastuzumab-induced cardiotoxicity in breast cancer: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(44):e5195
- Jenkins M.** Abstract P5-14-03: Patient perspectives on HER2+ breast cancer recurrence: results from an online patient survey. 2019; 10.1158/1538-7445.sabcs18-p5-14-03:P5-14-03-P5-14-03
- Li X,** Yang C, Wan H, et al. Discovery and development of pyrotinib: a novel irreversible EGFR/HER2 dual tyrosine kinase inhibitor with favorable safety profiles for the treatment of breast cancer. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 2017;110:51-61
- Loibl S** und Gianni L. HER2-positive breast cancer. *Lancet* 2017;389(10087):2415-29

- Loibl S**, Jassem J, Sonnenblick A, et al. VP6-2022: Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with early HER-2 positive breast cancer in APHINITY: 8.4 years' follow-up. *Annals of Oncology* 2022;33(9):986-7
- LoRusso PM**, Weiss D, Guardino E, et al. Trastuzumab emtansine: a unique antibody-drug conjugate in development for human epidermal growth factor receptor 2-positive cancer. *Clin. Cancer Res.* 2011;17(20):6437-6447
- Martin M**, Holmes FA, Ejlertsen B, et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer (ExteNET): 5-year analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(12):1688-700
- Modi S**, Jacot W, Yamashita T, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-low advanced breast cancer. *New England Journal of Medicine* 2022;387(1):9-20
- Moragon S**, Hernando C, Martinez-Martinez MT, et al. Immunological landscape of HER-2 positive breast cancer. *Cancers* 2022;14(13):3167
- Moy B**, Takahashi M, Ohtani S, et al. Association between treatment duration and overall survival in early-stage HER2+ breast cancer patients receiving extended adjuvant therapy with neratinib in the ExteNET trial. *J Clin Oncol* 2021;39:540
- Murthy R**, Borges VF, Conlin A, et al. Tucatinib with capecitabine and trastuzumab in advanced HER2-positive metastatic breast cancer with and without brain metastases: a non-randomised, open-label, phase 1b study. *The lancet oncology* 2018;19(7):880-8
- Mutai R**, Barkan T, Moore A, et al. Prognostic impact of HER2-low expression in hormone receptor positive early breast cancer. *The Breast* 2021;60:62-9
- Pérez-García JM**, Gebhart G, Borrego MR, et al. Chemotherapy de-escalation using an 18F-FDG-PET-based pathological response-adapted strategy in patients with HER2-positive early breast cancer (PHERGain): a multicentre, randomised, open-label, non-comparative, phase 2 trial. *The Lancet Oncology* 2021;22(6):858-71
- Perez EA**, Romond EH, Suman VJ, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. *Journal of clinical oncology* 2014;32(33):3744
- Perrier A**, Gligorov J, Lefevre G, et al. The extracellular domain of HER2 in serum as a biomarker of breast cancer. *Lab Invest* 2018;98(6):696-707
- Piccart-Gebhart M**, Holmes E, Baselga J, et al. Adjuvant lapatinib and trastuzumab for early human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: results from the randomized phase III adjuvant lapatinib and/or trastuzumab treatment optimization trial. *Journal of Clinical Oncology* 2016;34(10):1034
- Piccart-Gebhart MJ**, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353(16):1659-72
- Piccart M**, Procter M, Fumagalli D, et al. Abstract GS1-04: Interim overall survival analysis of APHINITY (BIG 4-11): a randomized multicenter, double-blind, placebo-controlled trial comparing chemotherapy plus trastuzumab plus pertuzumab versus chemotherapy plus trastuzumab plus placebo as adjuvant therapy in patients with operable HER2-positive early breast cancer. *Cancer Research* 2020;80(4\_Supplement):GS1
- Refae S**, Pistilli B und Delaloge S. Extended anti-HER2 therapy in early breast cancer: longer beats shorter? *Curr Opin Oncol* 2016;28(6):469-75
- Saphner T**, Tormey DC und Gray R. Annual hazard rates of recurrence for breast cancer after primary therapy. *Journal of clinical oncology* 1996;14(10):2738-46
- Schneeweiss A**, Chia S, Hickish T, et al. Long-term efficacy analysis of the randomised, phase II TRYPHAENA cardiac safety study: evaluating pertuzumab and trastuzumab plus standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer. *European Journal of Cancer* 2018;89:27-35
- Schrodi S**, Eckel R, Hölzel D, et al. Outcome von Mammakarzinom – Patientinnen in Abhängigkeit von molekularen Subtypen, definiert anhand von Surrogatparametern – Eine bevölkerungsbezogene Analyse von Krebsregisterdaten. *Senologie-Zeitschrift für Mammadiagnostik und -therapie* 2017;14(02):A1-A53
- Simard S**, Thewes B, Humphris G, et al. Fear of cancer recurrence in adult cancer survivors: a systematic review of quantitative studies. *J Cancer Surviv* 2013;7(3):300-22
- Smith I**, Procter M, Gelber RD, et al. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *The lancet* 2007;369(9555):29-36
- Taran F-A**, Fasching PA, Volz B, et al. Abstract P5-21-09: Overall survival of metastatic breast cancer patients – data from the PRAEGNANT breast cancer registry. *Cancer Research* 2018;78(4\_Supplement):P5-21-09-P5-21-09
- Thompson LM**, Eckmann K, Boster BL, et al. Incidence, risk factors, and management of infusion-related reactions in breast cancer patients receiving trastuzumab. *Oncologist* 2014;19(3):228-34
- Tolaney SM**, Barry WT, Dang CT, et al. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer. *New England Journal of Medicine* 2015;372(2):134-41
- Tolaney SM**, Guo H, Pernas S, et al. Seven-year follow-up analysis of adjuvant paclitaxel and trastuzumab trial for node-negative, human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2019;37(22):1868
- Verma S**, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012;367(19):1783-91
- Vici P**, Pizzuti L, Natoli C, et al. Triple positive breast cancer: a distinct subtype? *Cancer treatment reviews* 2015;41(2):69-76
- von Minckwitz G**, Huang CS, Mano MS, et al. Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2019;380(7):617-28
- Von Minckwitz G**, Procter M, De Azambuja E, et al. Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer. *New England Journal of Medicine* 2017a;377(2):122-31
- von Minckwitz G**, Procter M, de Azambuja E, et al. Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2017b;377(2):122-31
- Wei T**, Wang D, Gao S, et al. Clinicopathologic characteristics and prognostic significance of HER2-low expression in patients with early breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Oncology* 2023;13:1100332
- Wolff AC**, Hammond MEH, Allison KH, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline focused update. *Archives of pathology & laboratory medicine* 2018;142(11):1364-82



<https://cmemedipoint.de/onkologie/her2-positiv-mammakarzinom/>

## LERNKONTROLLFRAGEN

Die Lernkontrollfragen lassen sich **online** beantworten.

Bitte kreuzen Sie jeweils nur **eine** Antwort an.

**1. Welcher Prozentsatz aller Mammakarzinome zeigt eine Überexpression des humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors 2 (HER2)?**

- A) 5 – 10 %
- B) 15 – 20 %
- C) 30 – 40 %
- D) 50 – 60 %
- E) 70 – 80 %

**2. Welche der folgenden Aussagen über HER2 ist falsch?**

- A) HER2 gehört zur ErbB-Familie von Rezeptortyrosinkinase.
- B) HER2 bindet bekannte Liganden, um aktiviert zu werden.
- C) HER2 weist eine ähnliche Struktur wie andere Mitglieder der HER-Proteinfamilie auf.
- D) Aktivierung von HER2 kann durch Homodimerisierung oder Heterodimerisierung erfolgen.
- E) Die Abspaltung der extrazellulären Domäne von HER2 führt zu einer konstitutiv aktiven Form mit hohem onkogenem Potenzial.

**3. Welcher Prozentsatz aller Mammakarzinome ist HER2-low?**

- A) 5 – 10 %
- B) 15 – 25 %
- C) 30 – 35 %
- D) 35 – 40 %
- E) 45 – 55 %

**4. Welche der folgenden Aussagen in Bezug auf HER2-low bei Mammakarzinomen ist falsch?**

- A) Die HER2-Klassifikation wurde im Laufe der Jahre mehrfach angepasst.
- B) HER2-low-Mammakarzinome werden als IHC 1+ oder 2+/ISH negativ klassifiziert.
- C) Der HER2-Status hat keinen Einfluss auf die Therapiewahl.
- D) Trastuzumab-Deruxtecan hat eine Wirkung bei HER2-low-Brustkrebs gezeigt.
- E) Die Unterschiede zwischen HER2-low und HER2-zero können die Prognose beeinflussen.

**5. Welche Aussage zum Wirkmechanismus von Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) in der zielgerichteten Anti-HER2-Therapie ist richtig?**

- A) TKI binden an die extrazelluläre Domäne von HER2 und fördern die antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität.
- B) TKI inhibieren die Tyrosinkinaseaktivität von HER2 und unterbrechen die Signalübertragung.
- C) TKI sind Antikörper-Wirkstoff-Konjugate und induzieren die Apoptose der Zelle.
- D) TKI verhindern die Rezeptordimerisierung von HER2.
- E) TKI binden an die intrazelluläre Domäne von HER2 und fördern die Internalisierung und Degradation des Rezeptors.

**6. Welche Aussage zu den Eigenschaften des Luminal-A-Subtyps des Mammakarzinoms ist richtig?**

- A)** Positive HER2-Expression und hohe Ki-67-Expressionsrate
- B)** Negative Östrogenrezeptor-(ER-) und Progesteronrezeptor-(PR-)Expression sowie hohe Aggressivität
- C)** Positive ER- und PR-Expression, keine HER2-Expression und niedrige Ki-67-Expressionsrate
- D)** Negative ER-Expression und positive PR-Expression
- E)** Überexpression des HER2-Rezeptors und ER-Negativität

**7. Welche Option wird für die Behandlung eines HER2+ Mammakarzinoms nach einer pathologisch bestätigten Komplettremission (pCR) und zuvor nicht befallenen Lymphknoten in der postneoadjuvanten Therapie empfohlen?**

- A)** Fortsetzung der dualen Therapie mit Pertuzumab und Trastuzumab
- B)** Reduzierung der Therapie auf eine Erhaltungstherapie mit Trastuzumab allein
- C)** Eskalation der Chemotherapie ohne duale Therapie
- D)** Wechsel zu einer Monotherapie mit Pertuzumab
- E)** Reduzierung der Therapie auf eine Erhaltungstherapie mit Pertuzumab allein

**8. Welches Therapieschema wird bei einem HER2+ Mammakarzinom nach einer pathologisch bestätigten Komplettremission und zuvor positiven Lymphknotenstatus ( $pN_{CNB}+$ ) im postneoadjuvanten Setting empfohlen?**

- A)** Therapie mit Trastuzumab und Pertuzumab
- B)** Erhaltungstherapie mit Trastuzumab für insgesamt ein Jahr
- C)** Therapie mit Trastuzumab-Emtansin
- D)** Therapie mit Trastuzumab-Deruxtecan
- E)** Deeskalation auf 12 Zyklen Paclitaxel und Trastuzumab

**9. Welche der folgenden Aussagen zur Therapie des HER2+-Mammakarzinoms bei einem hohen Rezidivrisiko nach Abschluss einer adjuvanten Therapie mit Trastuzumab ist richtig?**

- A)** Eine längere Behandlung mit Trastuzumab (2 vs. 1 Jahr) reduziert das Rezidivrisiko signifikant.
- B)** Das Rezidivrisiko beim HER2-positiven Mammakarzinom wird hauptsächlich durch das Alter bei Diagnosestellung beeinflusst.
- C)** Eine extendierte adjuvante Anti-HER2-Therapie hat keinen Einfluss auf das Rezidivrisiko.
- D)** Beim HER2-positiven/Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinom erfolgt zusätzlich zur Anti-HER2-Therapie generell keine antihormonelle Therapie.
- E)** Neratinib kann als extendierte adjuvante Therapieoption bei HER2+/HR+ nach Trastuzumab in Betracht gezogen werden, insbesondere bei Hochrisiko-Patientinnen und -Patienten.

**10. Welche häufige Nebenwirkung wurde bei der Behandlung mit Neratinib festgestellt?**

- A)** Herzrhythmusstörungen
- B)** Nierenfunktionsstörungen
- C)** Diarrhoe
- D)** Schwindel
- E)** Muskelschwäche

## **IMPRESSUM**

### AUTOR

**Prof. Dr. Michael Patrick Lux**

Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe  
Frauenklinik St. Louise, Paderborn  
St. Josefs-Krankenhaus, Salzkotten  
St. Vincenz Kliniken Salzkotten+Paderborn

### INTERESSENKONFLIKTE

Keine Interessenskonflikte

### REDAKTION & LAYOUT

Dr. Meike Siebers & Christian Adler  
KW MEDIPOINT, Bonn

Die Zertifizierung dieser Fortbildung durch die Bayerische Landesärztekammer wurde von CME MEDIPOINT, Neusäß organisiert.

Diese Fortbildung wurde von Pierre Fabre GmbH mit insgesamt 20.914 € finanziert.  
Die Ausarbeitung der Inhalte der Fortbildung wird dadurch nicht beeinflusst.

### BEGUTACHTUNG

Diese Fortbildung wurde von zwei unabhängigen Gutachtern auf wissenschaftliche Aktualität, inhaltliche Richtigkeit und Produktneutralität geprüft. Jeder Gutachter unterzeichnet eine Konformitätserklärung.

Diese Fortbildung ist auf [www.cmemedipoint.de](http://www.cmemedipoint.de) online verfügbar.