



Dr. Steffen Wagner,
Saarbrücken

State-of-the-Art-Meeting 2022 der AGO Kommission Mamma

Wichtige Empfehlungen für die gynäko-onkologische Praxis

Interview mit Dr. med. Steffen Wagner, Saarbrücken.

Jedes Jahr erarbeitet und publiziert die Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO) Empfehlungen für Therapie und Diagnostik von Brustkrebs, so auch in diesem Jahr. Das AGO State-of-the-Art Mammakarzinom 2022 fand am 19. März virtuell als Live-Stream statt und konnte mehr als 1.800 Teilnehmer:innen an die Bildschirme locken. In diesem Jahr bestand die Kommission aus 48 Expert:innen verschiedener Disziplinen, die insgesamt 901 Empfehlungen aussprachen. Diese Empfehlungen sollen der AGO zufolge einen ständig aktualisierten „Leitfaden“ für die Diagnose und Behandlung von Brustkrebs bieten, der die neuesten wissenschaftlichen Daten abbildet und praktisch umsetzbar ist. Über die Präsentation der Daten für die Fachkreise hinaus wurde am selben Tag ein Live-Stream für Patient:innen angeboten. Dr. Steffen Wagner – Frauenarzt, gynäkologischer Onkologe und BNGO-Vorstandsmitglied – aus Saarbrücken kommentiert für uns seine Sicht auf die wichtigsten Empfehlungen für die gynäko-onkologische Praxis.

» Warum sind diese Empfehlungen für Sie und Ihre Kolleg:innen in der Niederlassung wichtig?

Die Empfehlungen der Kommission waren wie immer klar und praxisorientiert, und sie sind für uns in der täglichen Praxis unabdingbar. Ich möchte hier aufgrund der Länge und Komplexität der Empfehlungen unbedingt auf die Foliensätze der AGO verweisen, die voraussichtlich ab Mitte April unter www.ago-online.de zugänglich sein werden.

Erfreulicherweise sind in neuester Zeit zahlreiche Substanzen und Therapieoptionen für die Behandlung des Mammakarzinoms hinzugekommen bzw. stehen kurz vor der Zulassung. Gleichzeitig sind die Therapiealgorithmen komplizierter geworden und es gilt, ein weitergehendes Nebenwirkungsspektrum zu beachten. Zu letzterem bietet das Kapitel „Supportive Therapien“ für uns eine wertvolle Übersicht und konkrete Interventionshinweise, die wir in der

Praxis umsetzen können. Ich rate allen niedergelassenen Kolleg:innen dazu, immer den aktuellen Zulassungsstatus neuer Therapien zu überprüfen und bei ausstehender Zulassung – aber positiver Einschätzung der Daten durch die Kommission – die Kostenübernahme durch die jeweilige Kasse zu beantragen, da sonst teure Regresse drohen. Die AGO Kommission Mamma hat sich darauf geeinigt, nicht zugelassene Medikamente oder Indikationen nicht mit einem Doppelplus („muss man machen“), sondern mit einem Plus zu empfehlen, also mit einer „Kann“-Option. Das gibt uns eine gewisse Argumentationshilfe bei den Kostenträgern.

» Welche Empfehlung im Bereich der Diagnostik waren für Sie besonders praxisrelevant?

Das duktales Carcinoma in situ (DCIS) ist zu 70-95% mit Mikrokalk verbunden. Obwohl die Diagnose eines DCIS die Domäne der Mammographie ist, wurde von der AGO die Bedeutung der

Ultraschalldiagnostik zum Ausschluss eines begleitenden invasiven Anteils, aber auch bei hypoechogenen Arealen, soliden Bereichen und Gangauffälligkeiten betont. DCIS ohne Mikrokalk sind in über 95% in der Sonographie darstellbar. Diese Erkenntnis finde ich besonders wichtig, da sich auch pandemiebedingt seitens der Patientinnen leider eine gewisse Mammographie-Müdigkeit eingestellt hat. Wir sehen in unseren gynäkologisch-onkologischen Praxen zahlreiche Risiko- und Nachsorgepatient:innen, die wir mit entsprechender fachlicher und technischer Expertise sonographisch untersuchen.

» Welche Medikamente, die vor Kurzem in Deutschland eingeführt wurden, haben die Therapiealgorithmen besonders stark verändert?

Hier ist sicherlich das Antibody-Drug-Konjugat (ADC) Trastuzumab-Deruxtecan zu nennen, das bei mit Anti-HER2-Therapie vorbehandelten Patient:innen mit HER2-positivem

metastasierten Mammakarzinom ab der Secondline-Therapie eine starke Empfehlung der Kommission erhielt. Diese Substanz ist auch in der Firstline-Therapie nach vorangegangener adjuvanter dualer (neo-/post-) Blockade gegenüber dem bisherigen Standard T-DM1 nach vorne gerückt, dafür liegt jedoch noch keine Zulassung vor. Ein großes Problem sind Patient:innen, die eine ZNS-Metastasierung entwickeln. Diese sehen wir insbesondere bei HER2-positiven Tumoren zunehmend häufiger. Trastuzumab-Deruxtecan ist auch bei Patient:innen mit stabilen Hirnmetastasen wirksam. Mit dem Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) Tucatinib (+ Trastuzumab und Capecitabin) steht zudem eine weitere zugelassene Behandlungsoption zur Verfügung, die bei aktiven und stabilen Hirnmetastasen (ab Secondline) eingesetzt werden kann.

Auch wichtig für die Praxis: Die Kommission sprach eine starke Empfehlung dafür aus, die HER2-positive Patient:innenpopulation auch Anthrazyklin-frei zu behandeln.

Therapie mit dem Immuncheckpoint-Inhibitor Pembrolizumab + Chemotherapie gemäß den Einschlusskriterien der KEYNOTE-522-Studie, wohlge-merkt unabhängig vom PD-L1-Status. Dies ist aktuell noch nicht zugelassen und also noch im Off-label-use, d.h. für uns erst nach Kostenübernahme-antrag umsetzbar.

Die zugelassene Kombination Pembrolizumab + Chemotherapie hat in der metastasierten Firstline-Situation eine starke Empfehlung bekommen und zwar bei PD-L1 CPS ≥ 10 und einem therapiefreien Intervall von ≥ 6 Monaten. Dies ist eine wichtige Neuerung für uns.

Das neu zugelassene ADC Sacituzumab-Govitecan erhielt ab der Zweitlinientherapie des metastasierten Mammakarzinoms eine starke Empfehlung und kann von uns in der entsprechenden Situation nun eingesetzt werden.

» Was empfiehlt die AGO bei einem Mammakarzinom mit nachgewiesener gBRCA -Mutation?

Neues gab es nun für die Adjuvanz: Der PARP-Inhibitor Olaparib erhielt bei HER2-negativen Hochrisiko-Patient:innen (also TNBC und HR+) eine Empfehlung entsprechend der OlympiA-Studie, also sollten wir in diesen Fällen an eine BRCA-Bestimmung denken. Es gilt bis zur Zulassung und damit bis zur Kenntnis des genauen Zulassungstextes, die Einschlusskriterien der OlympiA-Studie zu beachten und einen entsprechenden Kostenübernahmeantrag zu stellen.

Im metastasierten Setting ist die Therapie mit PARP-Inhibitoren bei HER2-negativer, gBRCA-positiver Erkrankung mittlerweile zugelassen und etabliert. Olaparib und Talazoparib können folglich mit starker Empfehlung eingesetzt werden.

» Welche neuen Empfehlungen gibt es zur adjuvanten endokrinen Therapie?

Eine wichtige Klarstellung war für mich die Empfehlung, bei HR-positiven und HER2-positiven Tumoren

eine adjuvante antihormonelle Therapie simultan zu einer postneoadjuvanten Anti-HER2-Therapie auch beim Einsatz von T-DM1 (analog zur Therapie mit Trastuzumab- und/oder Pertuzumab) durchzuführen und nicht erst danach. Dies wurde nach meiner Erfahrung in der klinischen Praxis trotz der Daten der Zulassungsstudie anfänglich erst danach empfohlen und umgesetzt.

Eine Aufwertung entsprechend der Daten der Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) und einer Metaanalyse der SOFT- und TEXT-Studien war der Stellenwert einer ovariellen Suppression (OFS) und der Einsatz von Aromatase-Inhibitoren (AI) bei prämenopausalen Patientinnen mit erhöhtem Rezidivrisiko assoziiert. Mit Doppelplus bestätigt wurde der positive Effekt einer OFS mit GnRH-Analoga zusätzlich zu Tamoxifen und als weitere Eskalation der Einsatz von AI (immer mit OFS) bei Hochrisiko-Patient:innen, (z.B. bei nodal-positiven Patient:innen und/oder Zustand nach Chemotherapie).

Welche Kombination im Endeffekt hinsichtlich des aus Patient:innensicht häufig ungünstigen Nebenwirkungsprofils und der Lebensqualitätseinschränkung einsetzbar und zumutbar ist, muss jedoch immer im Einzelfall entschieden werden und erfordert gerade in unseren Schwerpunktpraxen eine aufwendige Beratung und ein gutes Nebenwirkungsmanagement.

Die anstehende Zulassung des bislang einzigen in der Adjuvanz erfolgreichen CDK4/6-Inhibitors Abemaciclib in der Kombination mit AI (+ OFS bei prämenopausalen Patientinnen) in der Hochrisikosituation erhielt eine positive (+) Empfehlung. Auch Olaparib als weitere „endokrin basierte Therapie“ bei gBRCA-positiven (nicht nur TNBC-)Hochrisiko-Patientinnen erhielt erwartungsgemäß ein positives Votum. Zu beachten sind wie bereits vorher erwähnt der aktuelle Off-label-use und die Berücksichtigung der Einschlusskriterien der Monarch-E- und OlympiA-Studie, bis die Zulassungen und die genauen Indikationen vorliegen.

» Die triple-negative Erkrankung ist ja eine besondere Risikokonstellation – was gab es hierzu Neues?

Für praxisrelevant halte ich die Beobachtung, dass nun Daten darauf hinweisen, dass auch schwach Hormonrezeptor-exprimierende Tumoren (ER/PR < 10%) bei entsprechender hoher Proliferation und hohem Grading (G3) und gegebenenfalls p53-Mutation eher wie ein triple-negativer Brustkrebs (TNBC) behandelt werden sollten, da diese eben eine entsprechend schlechtere Prognose aufweisen. Dies gibt uns bei der klinischen Entscheidung in den Tumorkonferenzen und Praxen und bei der Beratung der Patient:innen mehr Sicherheit bei der Therapieentscheidung.

Mit starker Empfehlung wurde erneut klargestellt, dass Carboplatin in der adjuvanten Chemotherapie des TNBC einen festen Stellenwert für alle Patient:innen hat und nicht nur bei gBRCA-Mutation.

Dazu gekommen ist nun die Empfehlung einer neoadjuvanten/adjuvanten

» Welche Punkte möchten Sie im Hinblick auf supportive Therapien hervorheben?

Eine gute Supportivtherapie ist sowohl in der Klinik als auch in der Praxis immer eine grundlegende Voraussetzung, dass wir unsere Therapien durchführen können. Noch mehr als in der metastasierten Situation sollte in der Kuratation ein besonderes Augenmerk auf schwerwiegende, möglicherweise lebensbedrohliche Nebenwirkungen und auf Spät- und Langzeittoxizitäten gelegt werden. Dies muss Bestandteil der Patient:innenaufklärung sein. Das ärztliche Monitoring von Nebenwirkungen, die Schulung des Praxispersonals und die Aufklärung der Patient:innen über mögliche noch nach Ende der Behandlung auftretende Symptome werden in den Praxen zunehmend wichtige Aufgaben sein.

Wichtig für die Praxis: mit den neuen Substanzen werden wir auch mit neuen Nebenwirkungen konfrontiert, wie z.B. mit der interstitiellen Lungenerkrankung (Interstitial Lung Disease, „Pneumonitis“, ILD). Bei Therapie mit dem CDK4/6-Inhibitor Abemaciclib und unter dem ADC Trastuzumab-Deruxtecan trat diese Toxizität in den Studien zwar selten, aber häufiger als in den jeweiligen Kontrollgruppen auf. Gerade hinsichtlich des adjuvanten Einsatzes von Abemaciclib wurde auf das ca. 2%ige Risiko einer ILD und eines thromboembolischen Ereignisses (bis ca. 4%) hingewiesen. Zur raschen diagnostischen Abklärung einer ILD sollte ein Thorax-CT erfolgen. Die Therapie erfolgt je nach Schweregrad und auslösendem Medikament, die Empfehlungen kann man in den jeweiligen Fachinformationen nachlesen.

Betont wurde bei der Toxizität der Checkpoint-Inhibitoren, dass man sich immer bewusst sein muss, dass die Nebenwirkungen zeitversetzt und noch nach Wochen und Monaten neu auftreten können und dass dies besonderer Aufmerksamkeit aller Beteiligten bedarf.

Die AGO weist erneut darauf hin, dass man vor Einsatz eines Fluoropyrimidins wie dem von uns häufig angewendeten Capecitabin immer den DPD-Status messen muss, um schwere Nebenwirkungen zu vermeiden.

Ein weiterer wichtiger Punkt: In der Praxis haben wir es sehr häufig mit Patient:innen mit Knochenkomplikationen zu tun. Deshalb ist die Klarstellung wichtig, dass nach Ende einer osteoprotektiven Therapie mit Denosumab noch für eine Dauer von konkret 1-2 Jahren Bisphosphonate gegeben werden sollten („Versiegelung“), um die Frakturgefahr durch einen Rebound-Effekt zu senken.

» Was fanden Sie über die bisher vorgestellten Themen hinaus noch wichtig, was Sie Ihren Kolleg:innen in der Praxis mitgeben möchten?

Last but not least hat es mich als komplementärmedizinisch interessierten Arzt und Mitglied in verschiedenen Arbeitsgruppen zu diesem Thema gefreut, dass die AGO beim Thema Ernährung auf die Ergebnisse einer randomisierten Studie zum Kurzzeitfasten unter neoadjuvanter Chemotherapie bei HER2-negativen Patient:innen eingegangen ist. Bei dieser holländischen Studie (n=131) zeigte sich in der Interventionsgruppe mit dem Intervallfasten eine signifikant höhere pCR-Rate. Dies trägt zahlreichen präklinischen Daten Rechnung, sodass die AGO nicht mehr generell davon abrät. Und zudem wurde für den Einsatz von Melatonin, das sich als wirksam bei Schlafstörungen und der Reduktion von Fatigue erwiesen hat, eine positive Empfehlung ausgesprochen.

Nun gilt es, möglichst alle diese Empfehlungen zum Wohle unserer Patient:innen in die Praxis umzusetzen.

Vielen Dank für das Gespräch!

Das Interview führte
Dr. rer. nat. Petra Ortner



BNGO-Hauptstadtkongress 2022

Der Kongress zum zehnjährigen Jubiläum des BNGO-Hauptstadtkongresses findet am 17./18. Juni 2022 traditionell im Hotel Maritim proArte in Berlin statt. Auch der diesjährige Kongress bietet wieder die bewährte interessante Verbindung von Praxis, Wissenschaft und Patientenfragen.

Weitere Informationen unter
<https://bngo-kongress.de>

BNGO e.V.

Geschäftsstelle
Friedenstraße 58
15366 Neuenhagen
Tel.: 03342/42689 -70
Fax: 03342/42689 -80
E-Mail: info@bngo.de
Internet: www.bngo.de

