



Dr. Steffen Wagner,
Saarbrücken

Spannendes vom ASCO 2022 für die gynäkologisch-onkologische Praxis

Interview mit Dr. med. Steffen Wagner, Saarbrücken.

Der Jahreskongress der Amerikanischen Krebsgesellschaft (ASCO) ist alljährlich das Highlight für onkologische Forscher:innen und Therapeut:innen aus der ganzen Welt. Was war in diesem Jahr praxisrelevant für die gynäkologisch-onkologische Therapie in der Niederlassung? BNGO-Vorstandsmitglied Dr. Steffen Wagner, Saarbrücken, schildert seine Eindrücke vom ASCO 2022 und kommentiert die Daten im Interview.

» Was waren für Sie die Highlights des diesjährigen ASCO-Kongresses zum Mammakarzinom?

Für mich wie auch für viele andere, die sich mit dem Thema Brustkrebs befassen, waren die Daten zur DESTINY-Breast04-Studie mit Trastuzumab-Deruxtecan das absolute Highlight [1]. Dies konnte man auch an den Reaktionen des Auditoriums, die diese Studie mit Standing Ovation in der Sitzung würdigte, ablesen. Das war nach meiner Erinnerung erst- und letztmals 2005 bei der Vorstellung der HERA-Studie der Fall [2]. Diese Studie hat seinerzeit einen neuen Standard für die Aufnahme von Trastuzumab in die Behandlung von frühem HER2-positivem Brustkrebs bewirkt, und dies hat vielen Patientinnen das Leben gerettet.

» Weshalb waren diese neuen Daten beim ASCO nun so aufsehenerregend?

Bislang konnten wir Patient:innen mit metastasiertem Mammakarzinom und niedriger HER2-Expression (sog. HER2-low-Patient:innen), also immunhistochemisch „+“ oder „++“ und FISH-negativ, mit den vorhandenen Substanzen keine zielgerichtete Therapie anbieten. Diese Patient:innen galten ja als HER2-negativ. In der DESTINY-Breast04-Studie zeigte sich jedoch eine überraschend gute Wirksamkeit des Antikörper-Wirkstoff-Konjugats (ADC) Trastuzumab-Deruxtecan (T-DXd) bei bis zu 2-fach zytostatisch

vorbehandelten, als HER2-negativ geltenden metastasierten Patient:innen. Die HR+ Patient:innen waren endokrin vorbehandelt und hormonresistent. Die Ergebnisse von DESTINY-Breast04 zeigen zum ersten Mal, dass eine gegen HER2 gerichtete Therapie einen Überlebensvorteil für Patient:innen mit niedriger HER2-Expression bieten kann, was darauf hindeutet, dass wir die Art und Weise, wie wir Patient:innen mit metastasiertem Mammakarzinom bisher kategorisieren, überdenken müssen.

» Was untersuchte die DESTINY-Breast04-Studie?

In dieser Studie wurde bei bis zu 2-fach vorbehandelten Patient:innen mit metastasiertem Tumor mit niedriger HER2-Expression, die also nach bisherigen Kriterien HER2-negativ waren, T-DXd randomisiert versus eine Monotherapie nach Wahl des Studienarztes/der Studienärztin verglichen. Monotherapien als Vergleichspartner waren Capecitabin, Navelbin, Gemcitabin, Eribulin und Paclitaxel, die wir in dieser fortgeschrittenen Situation ja auch in der Praxis einsetzen würden. Es zeigte sich insgesamt ein signifikant verlängertes progressionsfreies Überleben (PFS) von knapp über 5 Monaten und – besonders hervorzuheben – auch ein signifikant verlängertes Gesamtüberleben (OS) von fast 7 Monaten. Dies galt interessanterweise auch für die Gruppe der HR+ Patient:innen, deren PFS das primäre Studienziel war. In der

explorativen Analyse erreichten die HR-Patient:innen sogar einen Überlebensvorteil von knapp 10 Monaten! Wir müssen uns also wieder daran gewöhnen, in den Tumorkonferenzen die exakte immunhistochemische Gradierung einfach oder zweifach anzugeben, um eine Therapiewahl treffen zu können.

» Wurde diese Therapie mit mehr Nebenwirkungen erkauf?

Bezüglich der Verträglichkeit war die Therapie mit T-DXd mit einer höheren Rate an Übelkeit und Erbrechen verbunden, was die Notwendigkeit einer ausreichenden prophylaktischen Antiemetese mit einer 2- oder 3-fach-Kombination von Antiemetika unterstreicht, wie wir das ja auch von der Substanz schon kennen.

» Was bedeutet dies für die zukünftigen Strategien in der Therapie des metastasierten Mammakarzinoms?

Wenn man bedenkt, dass mehr als 50% aller Mammakarzinom-Patient:innen in die Gruppe HER2-low fallen – auch hierzu gab es ein Poster aus Italien, das beim ASCO vorgestellt wurde [3] – wird dieser neue intrinsische Subtyp HER2-low zukünftig ganz neue Therapieoptionen eröffnen und unsere aktuellen Strategien voraussichtlich grundlegend umkrempeln.

» Gab es sonstige neue Substanzen oder Substanzgruppen, die beim

ASCO besonders thematisiert wurden?

T-DXd gehört ja, wie bereits erwähnt, zur Klasse der ADCs. Diese Substanzgruppe ist momentan sehr im Kommen. Auch das für das metastasierte triple-negative Mammakarzinom (TNBC) zugelassene Sacituzumab-Govitecan gehört zu dieser Substanzklasse. Interessant ist, dass diese Substanzen nicht nur die Antigen-adressierten Zellen angehen, sondern auch über den sog. Bystander-Effekt über eine lokale Anreicherung umgebende Tumorzellen schädigen.

Ein weiteres interessantes ADC ist das gegen den HER3-Rezeptor gerichtete Patritumab-Deruxtecan (HER3-DXd), das derzeit auch beim Mammakarzinom in der neoadjuvanten Phase-I-Studie SOLTI-1805 TOT-HER3 untersucht wird [4]. Dies hat jedoch noch keine Zulassung.

Darüber hinaus gab es einige vielversprechende Daten zu den sog. SERDS, also den selektiven Östrogenrezeptor-degradierenden Substanzen. Hier warten viele unserer Patientinnen auf die neuen oralen Substanzen (Imlunestrant [5], Elacestrant [6]), da der einzige bislang zugelassene SERD, das sehr wirksame Fulvestrant, ausschließlich als intramuskuläre Injektion zur Verfügung steht, was bei Langzeitanwendung von vielen Patientinnen als sehr unangenehm empfunden wird.

» Gab es praxisrelevante Daten zur Therapie des frühen Mammakarzinoms?

In der Therapie des frühen TNBC ist seit kurzem, basierend auf den sehr guten Daten der Studie KEYNOTE-522, die Kombination von 8 Zyklen Pembrolizumab und Chemotherapie (Carboplatin/Paclitaxel, EC) neoadjuvant und weitere adjuvante 9 Zyklen Pembrolizumab nach der Operation der neue Therapiestandard. Wir stellen uns natürlich seither die Frage, ob wir wirklich bei allen Patient:innen auch bei einer Komplettremission nach der neoadjuvanten Phase die 9 Zyklen – wenn man so will, postneoadjuvant – weiterführen müssen.

Eine beim ASCO vorgestellte Auswertung der KEYNOTE-522-Daten [7] weist darauf hin, dass dies wahrscheinlich nur bei einem relevanten Resttumor entsprechend eines Residual Cancer Burden-Index von 2 notwendig ist. Bei einem gänzlichen Nichtansprechen des Tumors auf die neoadjuvante Therapie ist die Prognose so oder so schlecht, und hier bringt wahrscheinlich die postoperative Fortsetzung der Therapie wenig. Dazu muss weiter untersucht werden, wie man diese Patient:innen besser behandeln kann.

Bevor wir dies jedoch in die Therapiepraxis umsetzen, müssen diese Daten erst durch weitere randomisierte Studien untersucht werden. Die ein oder andere Patientin jedoch mit relevanten Toxizitäten und gutem Ansprechen auf die Immun-Chemotherapie kann möglicherweise von diesen Daten jetzt schon profitieren.

Für die Praxis beachtenswert war eine italienische Studie von de Censi zur adjuvanten antihormonellen Therapie mit dem Aromatasehemmer Exemestan [8]. Die Aromatasehemmertherapie führt ja bekanntermaßen häufig zu belastenden Nebenwirkungen, die nicht selten zum Therapieabbruch führen. Verglichen wurde in dieser Studie die tägliche Einnahme von Exemestan-Filmtabletten gegenüber einer Einnahme von 3 Filmtabletten/Woche und einer Filmtablette pro Woche. Interessanterweise führte die Einnahme von 3 Filmtabletten pro Woche zu einer sehr ähnlichen Aromatasehemmung mit entsprechender Senkung des Östradiol-Spiegels. Dies heißt für mich in der Praxis, dass als Ultima Ratio, bevor die Patientin die Therapie nebenwirkungsbedingt abbricht, dies im Einzelfall eine Therapieoption darstellt.

Der Einsatz einer ovariellen Suppression (OFS) mittels GnRH-Analoga zusammen mit Tamoxifen bei HR+ prämenopausalen Patientinnen wie bereits in den SOFT- und TEXT-Studien nachgewiesen – wurde in einer koreanischen Studie beim ASCO [9] weiter bestätigt und eine interessante Arbeit von Frau Tesch aus Boston [10] warf die Frage auf, ob wir unter der OFS möglicherweise eine bessere

Laborbestimmung des Serum-Östradiols benötigen, um die Wirksamkeit der Down-Regulation in den niedrigen Östradiol-Bereichen zu kontrollieren.

» Welche Patient:innengruppen standen in diesem Jahr besonders im Fokus?

Zwei Studien beschäftigten sich mit älteren Brustkrebs-Patient:innen, die für uns ein wichtiges Kollektiv sind. Diese sind in vielen Therapiestudien, aber auch in den großen Studien zu den Multigen-Assays stark unterrepräsentiert. Die französische Studie ASTER70 [11] untersuchte, ob auch bei über 70-jährigen Patient:innen eine Prognoseabschätzung mittels Multigen-Assays möglich ist. Über 1.000 HR+ Patient:innen mit einem genomisch hohen Risiko (gemessen mit einem 92-Gen-Assay) erhielten randomisiert eine antihormonelle Therapie + Chemotherapie über 4 Zyklen vs. eine alleinige Antihormontherapie. Auffällig war die relativ hohe Abbruchrate von 20% der Patient:innen, sodass die Intention-to-Treat-Auswertung schwach, die Per-Protocol-Auswertung für das 4-Jahres-Gesamtüberleben jedoch deutlich signifikant war (HR=0,73).

Eine ähnliche Thematik behandelte eine amerikanische SEER-Datenbankauswertung, vorgestellt von White et al. [12]. Bei HR+ positiven Patient:innen > 65 Jahre und einem Recurrence Score > 26 wurde mit zunehmendem Alter eine Chemotherapie häufiger abgelehnt, was bei diesen Patient:innen ebenfalls zu einem schlechteren OS führte. Die Schlussfolgerung aus diesen Daten ist, dass es wichtig ist, ein geriatrisches Assessment durchzuführen und bei positivem Score dann auch die notwendigen Maßnahmen zu ergreifen. Andererseits kann man aus Kostengründen auch auf Genexpressionsanalysen verzichten, wenn ältere Patient:innen von vornherein eine Chemotherapie ablehnen.

» Welche neuen Erkenntnisse waren beim fortgeschrittenen Mammakarzinom besonders interessant?

Neben der schon beschriebenen DESTINY-Breast04-Studie fand ich

besonders die TROPICS-02-Studie interessant. Bislang ist das Anti-Trop-2-ADC Sacituzumab-Govitecan ausschließlich für vorbehandelte metastasierte TNBC-Patient:innen zugelassen. Jetzt wurden beim ASCO-Kongress Daten zu massiv vorbehandelten HR+ Patient:innen vorgestellt [13]. Verglichen wurde das ADC mit einer Monochemotherapie der Wahl (Capecitabin, Navelbin, Eribulin oder Vinorelbin).

Es zeigte sich eine signifikante Aktivität von Sacituzumab-Govitecan in dieser massiv vorbehandelten Gruppe, die sich jedoch im Endeffekt lediglich in einer Verlängerung des PFS von 1,5 Monaten niederschlug. Allerdings betrug die PFS-Raten in der Sacituzumab-Govitecan-Gruppe vs. Chemotherapie nach 6 Monaten 46% vs. 30% und nach 12 Monaten 21% vs. 7%. Auf jeden Fall werden auch mit diesem ADC weitere Studien auch für die früheren Therapielinien folgen.

» Was haben die letzten Jahre für die Prognose der Patient:innen gebracht: Gab es neue epidemiologische Daten über die Entwicklung der Brustkrebsmortalität?

Hinsichtlich der Brustkrebsmortalität zwischen 2000 und 2019 wurden beim

ASCO sehr erfreuliche Daten vorgestellt [14]. Die Autor:innen untersuchten den Einfluss der verschiedenen medizinischen Einflussgrößen wie Mammographie-Screening, adjuvante Therapie und Therapie in der metastasierten Situation mit Hilfe von Modellrechnungen. Validiert werden konnte die Berechnung anhand der Daten des SEER-Registers mit fast deckungsgleichen Daten für den Einfluss von Screening und Therapie im adjuvanten und metastasierten Setting. Es zeigte sich eine Gesamtreaktion der Mortalität von 58% durch alle Maßnahmen zusammen, wobei das Screening den größten Anteil hatte, aber fast genauso stark auch die adjuvante Therapie. Der Vorteil fiel für die verschiedenen Subgruppen unterschiedlich aus: Am meisten profitierten die HER2+/HR+ Patient:innen mit einer Mortalitätsreduktion um 71%, gefolgt von den HER2+/HR- Patient:innen mit 61%, gefolgt von den HR+/HER2-Patient:innen mit 59% und den TNBC-Patient:innen mit 40%. Im metastasierten Setting ergab sich „nur“ eine Reduktion um 20%. Hier muss natürlich ergänzt werden, dass viele der in der metastasierten Situation angewendeten Substanzen bereits in die adjuvante Therapie vorgezogen wurden.

Vielen Dank für das Gespräch!

*Das Interview führte
Dr. rer. nat. Petra Ortner*

1. Modi S et al. ASCO 2022, Abstr. LBA3.
2. Piccart M et al. N Engl J Med 2005;353: 1659-1672.
3. Viale G et al. ASCO 2022, Abstr. 1087.
4. Krop IE et al. ASCO 2022, Abstr. 1002.
5. Jhaveri KL et al. ASCO 2022, Abstr. 1021.
6. Kaklmamani VG et al. ASCO 2022, Abstr. 1100.
7. Pusztai L et al. ASCO 2022, Abstr. 503.
8. De Censi A et al. ASCO 2022, Abstr. 519.
9. van Not OJ et al. ASCO 2022, Abstr. 506.
10. Tesch ME et al. ASCO 2022, Abstr. 524.
11. Evans TJR et al. ASCO 2022, Abstr. 500.
12. White M et al. ASCO 2022, Abstr. 520.
13. Rugo HS et al. ASCO 2022, Abstr. LBA1001.
14. Caswell-Jin JL et al. ASCO 2022, Abstr. 1008.

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

