



Dr. Steffen Wagner,
Saarbrücken

AGO Kommission Mamma State-of-the-Art-Meeting 2023: Take home messages für die gynäko-onkologische Praxis

Interview mit Dr. med. Steffen Wagner, Saarbrücken.

Am 25. März 2023 fand das wie immer von deutschen Brustkrebstherapeut:innen mit Spannung erwartete State-of-the-Art-Meeting der AGO Kommission Mamma virtuell statt. Die 49 Kommissionsmitglieder haben in diesem Jahr 663 Empfehlungen erarbeitet und in 46 Kapiteln zusammengefasst (<https://www.ago-online.de/>). BNGO-Vorstandsmitglied Dr. Steffen Wagner, niedergelassener Gynäko-Onkologe und Vorsitzender der saarländischen Krebsgesellschaft hat seine take home messages für die gynäko-onkologische Praxis hier im Interview zusammengefasst.

» Welches war Ihr spezielles Highlight des diesjährigen Meetings?

Sehr bewegt und nachdenklich gemacht hat mich die beeindruckende Keynote-Lecture von Frau Eva Schumacher-Wulff, Herausgeberin der Zeitschrift „Mamma-Mia“. Sie ist selbst an metastasiertem Brustkrebs erkrankt und vertritt seit Jahren in vielfältiger Weise die Patient:inneninteressen.

Sie empfahl den Therapeut:innen, in den Patient:innengesprächen ehrlicher bezüglich Krankheitsprognose und Therapienebenwirkungen zu kommunizieren. Das sei sehr häufig nicht der Fall und mache es den Betroffenen schwer, eine eigene Meinung zu entwickeln. Gerade bei fortgeschrittener Brustkrebserkrankung sollten in allen Therapieschritten die Lebensperspektive und -wünsche der betroffenen Personen zentrale Punkte sein.

Eva Schumacher-Wulff sagte, der schönste Satz für sie als Patientin sei „wir haben Optionen für Sie“ und das Aufzeigen der Möglichkeit und Chancen auf eine vielleicht langanhaltende Remission. Nichts sei schlimmer als der Satz: „wir haben keine Optionen mehr für Sie“. Aber auch Worst-case-Szenarien sollten ihrer Meinung nach angesprochen

werden und die Einbindung der „early palliative care“, wie sie in den Brustzentren angeboten wird. Sie forderte mehr Forschung zum Thema Spätrezidive und Spätfolgen adjuvanter Therapien vor allem bei jüngeren Patient:innen. Von ärztlicher Seite sollte die Möglichkeit von Therapiede Eskalation und -pausen häufiger erwogen werden und die interdisziplinäre Zusammenarbeit verstärkt werden.

Ich persönlich glaube, dass alle Zuhörer:innen von ihrem Vortrag und ihrem Appell an die Fachkreise sehr bewegt waren und die Gedankenanstöße kurz- und langfristig in ihre tägliche onkologische Praxis umsetzen werden.

» Was hat sich im letzten Jahr für die Therapie des Mammakarzinoms verändert und ist besonders relevant für die Therapie in der Praxis?

Durch die neuen Substanzen und/oder erweiterte Zulassungen von bereits verfügbaren Medikamenten ergeben sich nun auch neue spannende aber auch herausfordernde Möglichkeiten in der Optimierung der medikamentösen Therapie. Hinzugekommen sind neue Zulassungen bzw. -erweiterungen für Abemaciclib, Olaparib, Pembrolizumab und

Trastuzumab-Deruxtecan (T-DXd) und damit auch die Notwendigkeit, deren Toxizitäts- und Nebenwirkungsspektrum zu kennen und zu beherrschen und das Therapiemanagement entsprechend anzupassen. Wir müssen auch auf Frühwarnzeichen für Toxizitäten achten und unser Personal dazu schulen. All dies muss mit unseren Patient:innen besprochen werden und der Nutzen einer Therapie gegenüber einer möglichen Lebensqualitätseinschränkung und teilweise unklaren Langzeitfolgen abgewogen werden.

» Worauf muss man bei Einsatz dieser verschiedenen Therapieoptionen darüber hinaus achten?

Mit den neuen Substanzen und Zulassungen eröffnen sich natürlich und erfreulicherweise mehr Möglichkeiten der Therapiewahl, der Kombination und von Therapiesequenzen. Die Diskussionen in den Tumorkonferenzen sind in den letzten Monaten lebhafter geworden und es gibt einige Graubereiche bei überschneidenden Therapieindikationen. Zu beachten sind hier auch weiterhin die genauen Zulassungstexte, wenn man keine teuren Regressforderungen riskieren will. Gegebenenfalls muss vor Initiierung einer Therapie die Kostenübernahme durch die Krankenkasse geklärt werden. Bei der Argumentation für eine



OPDIVO[®]: DAS GROSSE PLUS IN DER ONKOLOGIE.

Vielseitig zugelassen als Mono- und Kombinationstherapie.*¹ Für die Chance auf Langzeitüberleben und Erhalt der Lebensqualität.^{#, 1-9}



* Details zu den Anwendungsgebieten finden Sie in der aktuellen OPDIVO[®]-Fachinformation. # Auswahl an Referenzstudien; weitere Daten zum Gesamtüberleben und zur Lebensqualität (hr-QoL) der jeweiligen Zulassungsstudien befinden sich in den entsprechenden Studienpublikationen.

1. OPDIVO[®]-Fachinformation, aktueller Stand 2. Wolchok JD et al. ASCO, 2021; Oral Presentation, Abstract #9506 3. Motzer RJ et al. ESMO Virtual Congress 2021; Presentation #661P 4. Andre T et al. ESMO World Congress on Gastrointestinal Cancer, 2021; Oral Presentation #S0-27 5. Gettinger S et al. WCLC, 2019; Abstract #DA14.04; Oral Presentation 6. Kelly et al. ESMO 2020; Presentation Number LBA9 7. Bridgewater et al. ASCO GI 2022; Poster Presentation Number 262 8. Cella et al. ASCO GU, 2022; Poster Presentation Number D10 9. Bajorin et al. NEJM 2021; 384: 2102-2014

Zur Fachinformation:



fi.b-ms.de/opdivo

bestimmte Therapie helfen natürlich die AGO-Empfehlungen, aber im Hinblick auf optimale Kombinationen und Sequenzen z.B. ohne pathologische Komplettremission (non-pCR) nach neoadjuvanter Therapie fehlen noch Daten. Hier sollte man immer im Einzelfall entscheiden und sich gleichzeitig auch rückversichern, dass die Therapiekosten übernommen werden.

» Kommen wir zu den einzelnen Therapiesituationen: was sind praxisrelevante Empfehlungen für das frühe HR+/HER2-negative Mammakarzinom?

Während die Empfehlungen über die Art und Dauer der adjuvanten bzw. erweiterten antihormonellen Therapie klar und unverändert bleiben, hat die adjuvante Therapie mit Abemaciclib bei hohem Rückfallrisiko (nota bene: ≥ 4 befallene Lymphknoten (LK) oder 1-3 LK und G3 und/oder einem Tumor ≥ 5 cm) ein „+“ erhalten. Dies gilt für prä- und postmenopausale Patientinnen. Letzterer Patientinnengruppe wurde durch das IQWiQ vor kurzem ja kein Zusatznutzen bescheinigt. Hier besteht nun neben dem die Indikation umfassenden Zulassungstext eine zusätzliche Sicherheit für Verordner:innen.

Für Hormonrezeptor-positive (HR+) gBRCA1/2-mutierte Patient:innen mit non-pCR nach neoadjuvanter Chemotherapie (NACT) und hohem Rückfallrisiko kommt außerdem eine Therapie mit dem PARP-Inhibitor Olaparib über ein Jahr in Frage, welche nun mit „+“ bewertet wurde.

Zu beachten ist hier, dass im Gegensatz zum triple-negativen Mammakarzinom (TNBC) nach NACT nicht nur eine non-pCR, sondern zusätzlich auch ein CPS&EG-Score ≥ 3 laut Zulassungstext gefordert ist, entsprechend der OlympiA-Studie.

Über die Frage, ob bei gBRCA1/2-Mutation und hohem Risiko beide Substanzen zur Anwendung kommen sollten, konnte keine einheitliche Empfehlung ausgesprochen werden, und dies bleibt daher eine Einzelfallentscheidung. Einen gewissen

Konsens ergab folgendes Vorgehen: Beginn der endokrinen Therapie (ET) zusammen mit Olaparib für ein Jahr, danach weitere 2 Jahre Abemaciclib. Dieses Vorgehen erscheint zulassungskonform, da in der MonarchE-Studie ein Einschluss bis maximal 16 Monate nach erfolgter OP möglich war.

» Wie sehen die Therapieempfehlungen für das TNBC in der Adjuvanz aus?

Die Platin-haltige NACT in Kombination mit Pembrolizumab bei hohem Rezidivrisiko gemäß der KEYNOTE-522-Studie wurde weiterhin mit einem „+“ bewertet (Tumgröße > 1 cm, aber ≤ 2 cm und nodalpositiv oder Tumgröße > 2 cm unabhängig von Nodalstatus).

Empfohlen wurde, abweichend vom Studienprotokoll der KEYNOTE-522-Studie ein dosisdichtes Chemotherapieprotokoll anzuwenden, was auch vom diesjährigen St. Gallen-Panel so konsentiert wurde. Über die Frage der Fortführung der Pembrolizumab-Therapie in Abhängigkeit von einer pCR wurde die klare Empfehlung ausgesprochen, unabhängig vom Resttumor die Checkpoint-Inhibition zu komplettieren.

Die postneoadjuvante Gabe von Capecitabin nach non-pCR entsprechend der Daten der CreateX-Studie erhielt nun eine „+“-Bewertung. Die Frage der Kombination mit Pembrolizumab bei hoher verbleibender Tumormasse bzw. schlechtem Ansprechen bleibt eine Einzelfallentscheidung.

Zur Frage des Therapiemodus mit Olaparib bei gBRCA1/2-mutiertem TNBC mit non-pCR nach NACT + Pembrolizumab konnte keine konkrete Empfehlung abgegeben werden. Hier muss ebenfalls eine Einzelfallentscheidung getroffen werden. Denkbar ist ein Kostenübernahmeantrag für Olaparib nach Beendigung der postoperativen Pembrolizumab-Therapie. Eine simultane Gabe von Pembrolizumab und Olaparib wurde sehr kontrovers diskutiert und ist aufgrund fehlender Toxizitätsdaten aktuell obsolet.



BNGO-Hauptstadtkongress 2023

Der 11. BNGO-Hauptstadtkongress findet am 9./10. Juni 2023 traditionsgemäß im Hotel Maritim pro Arte in Berlin statt. Save the date!

» Gab es neue Empfehlungen für junge erkrankte Frauen mit frühen HR+-Tumoren und nicht abgeschlossener Familienplanung?

Die Frage nach der Verwirklichung des Kinderwunsches unter einer Antihormontherapie ist eine alltägliche und drängende Frage in der gynäkologischen Praxis. Die Ergebnisse der POSITIVE-Studie, die auf dem SABCS 2022 präsentiert wurden (siehe auch BNGO-Beitrag in JOURNAL ONKOLOGIE 1/2023) führten zu folgender „+“-Empfehlung: Eine Unterbrechung der endokrinen adjuvanten Therapie (für max. 2 Jahre nach einer mindestens 18-monatigen Vortherapie) ist bei Kinderwunsch ohne kurzfristigen Überlebensnachteil.

In der POSITIVE -Studie war die Unterbrechung der Hormontherapie für maximal 2 Jahre (+ 3 Monate Tamoxifen-Wash-out) erlaubt, um Empfängnis, Schwangerschaft, Geburt und Stillen zu ermöglichen. Danach wurde die Hormontherapie wieder aufgenommen, um die 5- bis 10-jährige Hormontherapie zu vervollständigen. Die Ergebnisse der POSITIVE-Studie und die AGO-Empfehlung sind recht

beruhigend. Das nächste Follow-up der Studie ist für 2025 zu erwarten. Angesichts der derzeit noch kurzen Nachbeobachtungszeit von 36 Monaten ist meines Erachtens jedoch eine langfristige Nachsorge dieser Patientinnen unerlässlich.

» Welche Empfehlungen gab es für Patient:innen mit metastasiertem Mammakarzinom und HER2-low-Tumoren?

Aus Perspektive der Pathologie wird die Bestimmung des HER2-low-Status durch eine schlechte Reproduzierbarkeit erschwert. Dies liegt wahrscheinlich an einer Intratumorheterogenität, was zudem abhängig vom Biopsieort ist. Deshalb wurde von den Patholog:innen der AGO Kommission die Empfehlung ausgesprochen, die Bestimmung an verschiedenen Schnitten durchzuführen, um keinen HER2-low-Status zu übersehen. Wir müssen hier also unbedingt unsere lokalen Patholog:innen mit ins Boot holen und dies in den Tumorkonferenzen thematisieren. Dies ist deshalb wichtig, weil die Daten der DESTINY-Breast04-Studie gezeigt haben, dass für die Gruppe der HER2-low-Tumoren (HER2+ und HER2++ ohne Amplifikation) mit T-DXd unabhängig vom HR-Status eine neue sehr wirksame Therapie nach

Vorbehandlung mit einer Chemotherapie in der metastasierten Situation oder einem Rezidiv innerhalb von 6 Monaten nach adjuvanter Chemotherapie zur Verfügung steht. Für die HR+/HER2-low-Patient:innen wurde ein „++“ vergeben, dies natürlich nach erfolgter endokrin/CDK4/6-Inhibitorbasierter Therapie. Patient:innen mit HER2-low- und negativem HR-Status gelten weiterhin als triple-negativ und sollten zuvor entsprechend behandelt werden. Auch diese Indikation deckt die Zulassung von T-DXd ab.

» Was war wichtig für Patient:innen mit HR+ Mammakarzinom mit Organmetastasierung?

Das sind Patient:innen, die wir aufgrund der aggressiven Metastasierung häufig mit Chemotherapie behandelt haben. Dies hat sich durch die Publikation der RIGHT-Choice-Studie beim SABCS 2022, auf die wir schon im Beitrag in JOURNAL ONKOLOGIE 1/2023 eingegangen sind, geändert. Die Ergebnisse dieser Studie haben gezeigt, dass die Erstlinientherapie mit Ribociclib + ET auch bei hohem Remissionsdruck eine sinnvolle Erstlinienbehandlungsoption für Patient:innen mit metastasiertem Mammakarzinom ist. Hier spricht die AGO auch für Patient:innen mit viszeraler Metastasierung und viszeraler Krise eine „++“-Empfehlung für die Kombination aus ET und CDK4/6-Inhibitor aus. Dies ist aus meiner Sicht im Sinne der Therapiede Eskalation und Toxizitätsverminderung eine sehr wichtige Empfehlung.

» Gibt es neue Therapieoptionen nach Therapieversagen der CDK4/6-Inhibitoren?

Mit dem selektiven Östrogen-Degradierer (SERD) Elacestrant steht für metastasierte Patient:innen eine neue Zulassung vor der Tür. Interessant ist es für die Praxis insbesondere deshalb, weil es oral verfügbar ist und nicht wie Fulvestrant intramuskulär injiziert werden muss. Es erhielt bereits eine „+“-Empfehlung nach Versagen einer endokrin basierten CDK4/6-Therapie mit längerem Ansprechen bei Vorliegen einer ESR1-Mutation, welche im

Plasma über cDNA bestimmt werden kann.

» Was war sonst noch wichtig?

Spannend fand ich die Breakout-Session zu supportiven Therapien und dem Therapiemanagement bei den neuen Substanzen. Darauf ist unsere Gastautorin PD Dr. Rachel Würstlein, München, in unserem letzten Beitrag in JOURNAL ONKOLOGIE 3/2023 bereits im Detail eingegangen. Besonders die Früherkennung von Lungenerkrankung und Pneumonitis z.B. bei T-DXd aber auch anderen Substanzen sind sehr wichtig, weil bei Eintreten einer Toxizität bereits ab Grad 2 eine wirksame Therapie endgültig beendet werden muss. Über Frühwarnzeichen wie Husten, Kurzatmigkeit und Fieber müssen Patient:innen und Hausärzt:innen unbedingt aufgeklärt sein. Ein immer wiederkehrendes Thema ist auch das Diarrhoe-Management z.B. bei Capecitabin, Tucatinib, Neratinib, Sacituzumab Govitecan und Abemaciclib und die Verlaufskontrolle z.B. der Schilddrüsenfunktion unter Immunchekpoint-Inhibition.

Es gab noch weitere interessante Themen, aber die Diskussion würde den Umfang dieses Beitrags sprengen. Ich empfehle allen Therapeut:innen, die AGO-Webseite zu konsultieren und die Empfehlungen, sobald sie veröffentlicht sind, im Detail anzuschauen.

Vielen Dank für das Gespräch!

Das Interview führte
Dr. rer. nat. Petra Ortner



Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft e.V.

Jahreskongress 2023

Am 13. Mai findet der Jahreskongress der Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie (AGSMO) der deutschen Krebsgesellschaft virtuell statt. Die Teilnahme ist kostenlos.

Programm und Anmeldung finden Sie unter <https://www.agsmojahreskongress-digital.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

