



Dr. Steffen Wagner,
Saarbrücken

SABCS 2023: Das Wichtigste aus Sicht des Gynäko-Onkologen in der Praxis

Interview mit Dr. med. Steffen Wagner, Saarbrücken

Das San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS) 2023 fand in diesem Jahr wie immer vor Ort statt, jedoch waren in San Antonio deutlich weniger Teilnehmer:innen als in den Jahren vor der Pandemie anzutreffen. Insgesamt nahmen jedoch fast 11.000 Interessierte aus 102 Ländern entweder persönlich oder virtuell teil und schauten die rund 400 Präsentationen und knapp 2.000 Abstracts zur aktuellen Brustkrebsforschung an. BNGO-Vorstandsmitglied Dr. Steffen Wagner, niedergelassener Gynäko-Onkologe und Vorsitzender der saarländischen Krebsgesellschaft, hat den Kongress von zuhause aus verfolgt. Er fasst in bewährter Weise die Inhalte für Sie zusammen und bewertet die Relevanz für die gynäko-onkologische Praxis aus seiner Perspektive.

» San Antonio Remote 2023 – wie haben Sie den Kongress empfunden?

Zum Jahresende erwarten wir immer mit Spannung die neuen Daten vom San Antonio Breast Cancer Symposium. Für uns in der Niederlassung tätige Gynäko-Onkolog:innen ist es nicht so leicht, eine Woche für den Kongress aus dem Praxisbetrieb auszusteigen und nach Texas zu reisen. Daher gibt uns die virtuelle Variante die Möglichkeit, den Kongress zumindest teilweise auch live zu verfolgen, das finde ich eine gute Option. Wenn man sich für das virtuelle Meeting registriert, hat man ja den vollen Zugriff auf die Daten. Für alle anderen werden die Daten Ende März freigeschaltet.

» Was gab es Neues zur Immuntherapie des frühen triple-negativen Mammakarzinoms (TNBC)?

Sehr wichtig für das Verständnis der Immuntherapie des frühen TNBC waren die Daten der Studie ALEXANDRA/IMpassion030, die den Effekt der Zugabe des PD-L1-Checkpoint-Inhibitors Atezolizumab zur Chemotherapie in der adjuvanten, also postoperativen Therapiesituation untersuchte [1]. In der adjuvanten Therapie ergab sich kein Effekt durch die Zugabe des Checkpoint-Inhibitors im Vergleich zur

alleinigen Chemotherapie. Dies ist auf den ersten Blick verwunderlich, denn beim TNBC in der metastasierten Situation sehen wir den Vorteil doch deutlich und auch die KEYNOTE-522-Studie mit Pembrolizumab zum neoadjuvanten Einsatz ist positiv. Entscheidend für die Immuntriggerung und das immunologische Gedächtnis ist wahrscheinlich der in der neoadjuvanten Situation noch vorhandene Tumor mit Tumor-Neoantigenen, den die Immuntherapie für ihre Wirksamkeit benötigt. Der Zeitpunkt der Gabe der Immuntherapie scheint also entscheidend zu sein, an der Substanz liegt es vermutlich nicht.

Zwei weitere Studien untermauern diese Hypothese. Finale Daten der NeoMono-Studie, die Prof. Dr. Hans-Christian Kolberg, Bottrop, in San Antonio präsentiert hat, stützen das Konzept des „therapeutischen Fensters“ in der Neoadjuvanz [2]. Hier zeigten sich besonders hohe Raten pathologischer Komplettremissionen (pCR), wenn Atezolizumab für wenige Wochen vor der OP gegeben wurde. Auch die Neo-N-Studie konnte für den PD-1-Inhibitor Nivolumab einen solchen Effekt nachweisen [3]. Insgesamt hatten in den letzteren beiden Studien interessanterweise die PD-L1-positiven Tumoren besser angesprochen.

Auch beim SABCS 2023 gezeigte Daten bestätigen die klinische Praxis des neoadjuvanten Einsatzes der Checkpoint-Inhibition mit Pembrolizumab entsprechend der Studie KEYNOTE-522 bei einer Tumorgroße > 2 cm und/oder positiven Lymphknoten [4]. Das zugelassene Therapieschema ist die neoadjuvante Gabe von 12x Carboplatin + Paclitaxel wöchentlich gefolgt von 4x Anthrazyklin + Cyclophosphamid alle 3 Wochen. Dann erfolgt die Operation, die postoperativ von 9x Pembrolizumab alle 3 Wochen komplettiert wird. Dieser oben beschriebene „Impfeffekt“ kommt in der KEYNOTE-522-Studie übrigens auch noch in der nachfolgenden adjuvanten Therapiephase mit dem Checkpoint-Inhibitor zum Tragen. Die hier gezeigte Follow-up-Auswertung der KEYNOTE-522-Studie konnte einen positiven Effekt unabhängig vom initialen Tumorstadium, Nodalstatus und Residualtumor nachweisen.

» Gab es dabei neue Toxizitätsdaten?

Bezüglich der immunvermittelten Toxizitätsereignisse gab es ebenfalls ein Update aus der KEYNOTE-522-Studie [5]. Insgesamt lag die Inzidenz an Grad-3-Nebenwirkungen unter 15%. Am häufigsten traten Hypo- und Hyperthyreosen, schwerwiegende

Hautreaktionen, Nebenniereninsuffizienz mit 3% (Morbus Addison) und eine Hypophysitis auf. Eine potenziell bedrohliche Pneumonitis war mit 2% eher selten. Zu den spätesten und seltenen Immunreaktionen auch nach Jahren fiel die Myokarditis mit 0,6% auf. Eine Auswertung von jüngeren und älteren Patientinnen wurde präsentiert, in der die Inzidenz und das Spektrum immunvermittelter Nebenwirkungen bei Patientinnen < oder > 65 Jahre insgesamt in etwa gleich war [6]. Ältere Patientinnen hatten häufiger eine Nephritis und benötigten mehr Steroide, während bei Patientinnen unter 65 Jahren häufiger Transaminasen-Erhöhungen und Hypothyreosen auftraten. Darauf sollten wir im Alltag achten.

» Wie ist Ihr Fazit zur Therapie des frühen TNBC?

Zusammenfassend kann gesagt werden: Wenn wir eine Immuntherapie beim frühen TNBC einsetzen, dann unbedingt mit neoadjuvant begonnenem Pembrolizumab, welches obligat postoperativ fortgeführt wird. Eine PD-L1-Bestimmung beim frühen TNBC ist aktuell obsolet. Ob auch Atezolizumab einen Stellenwert in der Neoadjuvanz haben wird, werden uns wohl erst die Daten der GEPARDOUZE-Studie zeigen. Essenziell ist die Kenntnis des Nebenwirkungs- und Toxizitätsspektrums seitens des Therapieteam und das damit verbundene rasche Handeln sowie die sehr gute Patienteninformation und -aufklärung.

» Wann sollte die Chemotherapie bei frühem TNBC beginnen? Gab es wichtige Daten zum Timing?

Gerade in einer Zeit der überlasteten radiologischen, pathologischen und chirurgischen Abteilungen mit zum Teil langen Wartezeiten war eine Auswertung der bayerischen Tumorregisterdaten für den klinischen Alltag besonders wichtig [7]. Es zeigte sich bei einer Auswertung von 515 Patientinnen mit frühem TNBC, dass der Beginn der Chemotherapie nach der histologischen Sicherung bzw. Operation einen großen Einfluss auf die Prognose hat. Spätestens nach 6 Wochen – besser noch früher – sollte die

neoadjuvante oder adjuvante Therapie beginnen, sonst verschlechtert sich das Gesamtüberleben (OS) signifikant. Die erforderlichen Umfelduntersuchungen inklusive Portanlage sollten demnach zügig und priorisiert terminiert werden!

» Haben sich hinsichtlich der Therapiestrategie beim frühen Hormonrezeptor-positiven (HR+) Mammakarzinom Neuigkeiten ergeben?

Die dynamische Messung des Proliferationsmarkers Ki-67 ist meines Erachtens nach der Publikation der Daten von ADAPT und ADAPTcycle aktuell für eine bestimmte Gruppe besonders wichtig: Bei prämenopausalen HR+ Patientinnen mit unklarer Indikation zur Chemotherapie sollten wir auf jeden Fall genauer hinschauen. Bei cT1-3, cN0-1 (≤ 3 klinisch befallene Lymphknoten), G2 und Ki-67 5%-29% sollte eine Genexpressionsanalyse aus der Stanze durchgeführt werden. Bei niedrigem genomischen Risiko kann auf die Chemotherapie verzichtet werden. Bei intermediärem genomischen Risiko-Score sollte eine präoperative endokrine Therapie über 2-4 Wochen durchgeführt werden. Bei einem Abfall des Ki-67 nach präoperativer neoadjuvanter endokriner Therapie auf 10% oder weniger kann dann nämlich auf eine adjuvante Chemotherapie verzichtet werden und die antihormonelle Therapie adjuvant weitergeführt werden. Dies erspart den Patientinnen viele unnötige Toxizitäten.

Beim SABCS stellte PD Dr. Oleg Gluz, Mönchengladbach, nun die Daten von 4.300 Patientinnen zum endokrinen Ansprechen vor. Sie zeigen, dass das Ansprechen der Patientinnen in der Prämenopause auf die endokrine Therapie mit Tamoxifen oder Aromatase-Inhibitoren (AI) durch zusätzliche ovarielle Suppression nahezu verdoppelt wird, sodass sich hieraus auch Empfehlungen für die Substanzwahl in der adjuvanten endokrinen Therapie ableiten lassen [8]. Dies ist besonders für Patientinnen mit einem hohen genomischen Recurrence-Score interessant. Die Konsequenzen bei der Entscheidung für oder gegen Chemotherapie waren nicht Gegenstand der



BNGO-Hauptstadtkongress 2024

Der 12. BNGO-Hauptstadtkongress findet am 24./25. Mai 2024 traditionsgemäß im Hotel Maritim pro Arte in Berlin statt.
Save the date!

Darstellung beim SABCS, sind aber bereits publiziert.

» Welche Optionen gibt es denn für Patientinnen mit frühem HR+ Mammakarzinom und hohem Rezidivrisiko?

Beim SABCS wurden nun auch die sehr guten Daten zur neoadjuvanten Gabe von Pembrolizumab + Chemotherapie gefolgt von adjuvant Pembrolizumab + endokriner Standardtherapie gezeigt [9]. Die KEYNOTE-756-Studie mit Pembrolizumab ergab noch nie dagewesene pCR-Raten auch für diese HR+ Patientinnenpopulation. Besonders gut sprachen Tumoren mit niedrigem Östrogen (ER)- und hohem PD-L1-Wert an, was eine Ähnlichkeit dieser Tumoren mit dem TNBC nahelegt. Diese Daten werden auch durch die Biomarkeranalyse aus der CheckMate 7FL-Studie mit Nivolumab bestätigt [10].

» Wie ist der aktuelle Stellenwert der CDK4/6-Therapie beim frühem HR+ Hochrisiko-Mammakarzinom?

Auch in der längeren Nachbeobachtung haben sich die positiven Daten der adjuvanten CDK4/6-Inhibitor-Therapie mit Abemaciclib über 2 Jahre im

Hochrisiko-Kollektiv in der monarchE-Studie weiter bestätigt [11].

Zudem wurden die aktuellen Daten der NATALEE-Studie vorgestellt, in die auch nodal-negative Patientinnen mit G2 und hohem Rezidivrisiko in der Genexpressionstestung und/oder Ki-67 > 20%, und zudem Patientinnen mit G3-Tumoren eingeschlossen wurden. Behandelt wurde über 3 Jahre mit der niedrigeren Dosierung von 400 mg Ribociclib pro Tag. Dies führte nach 3 Jahren zu einer hochsignifikanten Reduktion im krankheitsfreien Überleben (DFS) um 3,5%, was einer Risikoreduktion von 25% entspricht. Die vorgestellte Analyse zeigte eine Wirksamkeit in sämtlichen Subgruppen. Die Zulassung von Ribociclib für die Adjuvanz ist in Kürze zu erwarten und wird dazu führen, dass Risiko-Patientinnen von der Kombination endokrine Therapie + CDK4/6-Inhibitor auch von dieser Substanz in der Adjuvanz profitieren werden. Das Spektrum der unerwünschten Ereignisse war wie von der 600-mg-Dosierung bekannt, aber die Inzidenz und Schwere waren geringer.

» In der metastasierten Situation sind die CDK4/6-Inhibitoren ja bereits Standard. Allerdings konnte bisher nur in den MONALEESA-Studien für Ribociclib eine Verlängerung des OS gezeigt werden. Was war hierzu neu beim SABCS?

Dr. Matthew Goetz, Rochester, USA, hat die finalen Daten der MONARCH 3-Studie zum OS präsentiert [12], die zwar statistisch nicht signifikant, aber klinisch doch sehr relevant zugunsten von Abemaciclib waren. Das OS im Abemaciclib + AI-Arm betrug nach 8 Jahren 66,8 Monate im Abemaciclib-Arm und 53,7 Monate im reinen AI-Arm. Das ist schon ein deutlicher Unterschied von 13,1 Monaten, hat aber die Signifikanz knapp verfehlt. Das muss nun jede/r selbst entscheiden, wie sie/er diese Daten bewertet. Bei der Auswahl eines CDK4/6-Inhibitors für die metastasierte Situation orientieren wir uns in erster Linie am Nebenwirkungsprofil, das für die jeweilige Patientin am günstigsten ist.

» Kommen wir zum frühen HER2+ Mammakarzinom. Gab es hier ein Highlight?

Ein Highlight aus deutscher Sicht war die von Prof. Dr. Sibylle Loibl, Frankfurt am Main, vorgestellte weitere Auswertung der KATHERINE-Studie, die unsere Therapiestrategie bestätigt, Patientinnen mit non-pCR nach neoadjuvanter Therapie mit 14 Zyklen T-DM1 postneoadjuvant weiter zu behandeln [13]. Nach 7 Jahren hat sich in der Studie eine Reduktion des Rezidivrisikos um 46% (13,7% absolut) und eine Verbesserung des OS um 34% (absolut 4,7%) ergeben. Das sind wirklich praxisbestätigende Ergebnisse.

Wichtig für die Nachsorge fand ich die Auswertung von Gun Min Kim, Seoul, Südkorea [14]. Bei etwa 20% der Patientinnen mit HER2+ Mammakarzinom oder TNBC wurden bei Versagen einer Erst- oder Zweitlinientherapie Hirnmetastasen gefunden. Da wir mittlerweile insbesondere bei HER2+ Tumoren zentrale wirksame Substanzen (T-DM1, T-DXd und Tucatinib) zur Verfügung haben, halte ich ein routinemäßiges MRT-Screening auf Hirnfiliae durchaus für sinnvoll.

» Kann man bei metastasiertem HER2+ Mammakarzinom die Therapie möglicherweise deeskalieren?

Wir alle kennen Patientinnen, die wegen metastasiertem HER2+ Mammakarzinom mit NED (no evidence of disease)-Status über viele Jahre hinweg mit Trastuzumab +/- Pertuzumab behandelt werden. Irgendwann haben wir uns alle sicher schon die Frage gestellt, ob diese

Patientinnen wirklich nach Jahren der Rezidivfreiheit noch weiter behandelt werden müssen oder zumindest eine Deeskalation auf Trastuzumab möglich ist. Eine Langzeitbeobachtung zeigte bei Patientinnen, die nach Beginn der Anti-HER2-Therapie eine NED-Situation aufwiesen, nach 5 Jahren eine stabile Überlebensrate von 90%, die sich auch bis ins 10. Jahr fortsetzte. Diese Daten können im Rahmen einer individuellen Therapieentscheidung ein positives Indiz für „therapy-holidays“, Deeskalation oder Therapieabbruch insbesondere bei kardialen Ereignissen sein [15].

» Auch bei der lokalen Therapie gab es einige Ansätze zur Deeskalation – z.B. bei den strahlentherapeutischen Konzepten. Was ist Ihnen hierzu aufgefallen?

Ja, da gab es 2 wichtige Studien zur Verringerung der Radikalität der Strahlentherapie. Die NRG Oncology/NSABP B-51/RTOG 1304 untersuchte an 1.556 Patientinnen, ob man bei nodal-positiven Patientinnen, die nach neoadjuvanter Therapie und OP nodal-negativ sind, auf die Bestrahlung des Lymphabflusswegs (RNI) verzichten kann [16]. Nach 5 Jahren Nachbeobachtung waren 91,8% der Patientinnen im „kein RNI“-Arm und 92,7% der Patientinnen im „RNI“-Arm rezidivfrei und auch Fernrezidive und OS-Raten waren ähnlich, mit rund 94% für beide Arme. Allerdings sind 5 Jahre noch eine kurze Zeit, das muss man weiter beobachten.



Und ganz wichtig fanden wir glaube ich alle die Studie IDEA, die untersucht hat, ob man bei jüngeren postmenopausalen Frauen im Alter von 50-69 Jahren mit kleinen HR+, HER2-negativen Tumoren und niedrigem Rezidivrisiko (klinisch und genomisch) auf die adjuvante Strahlentherapie verzichten kann [17]. Es wurden 60 Patientinnen im Alter von 50-59 Jahren und 140 im Alter von 60-69 Jahren eingeschlossen und von den 186 auswertbaren Patientinnen waren 100% 5 Jahre nach der Operation am Leben und 99% waren zu diesem Zeitpunkt brustkrebsfrei.

Das sind ermutigende Ergebnisse, auch wenn das auch noch eine kurze Nachbeobachtungszeit ist. Es gibt ja immer wieder Frauen, die die Bestrahlung komplett ablehnen, und da haben wir jetzt doch eine Option in der Beratung.

» Hat sich in Bezug auf die Beratung von Patientinnen mit Kinderwunsch ein neuer Aspekt ergeben?

In der Praxis fragen uns viele BRCA-Mutationsträgerinnen mit frühem Mammakarzinom, ob sie gefahrlos ihren Kinderwunsch verwirklichen können. Eine große internationale Kohortenstudie mit fast 5.000 Patientinnen zeigte, dass nach adäquater Therapie 22% der Betroffenen schwanger wurden. Es ergaben sich keine besonderen Schwangerschaftskomplikationen. Insbesondere ergaben sich keine negativen Auswirkungen auf das Rezidivrisiko [18].

» Was fanden Sie sonst noch wichtig?

Bemerkenswert fand ich die internationale Studie PREFERABLE-EFFECT, die erstmals auch bei metastasiertem Brustkrebs untersucht hat, welchen Effekt ein individualisiertes Sportprogramm auf Parameter wie Lebensqualität und Fatigue hat [19]. An dieser Studie waren auch deutsche Zentren beteiligt. Alle 357 Studienteilnehmer:innen bekamen einen Fitness-Tracker und allgemeine Trainingstipps und 178 Patientinnen haben 9 Monate lang 2x wöchentlich an betreuten Trainingseinheiten mit Gleichgewichts-, Widerstands- und Aerobic-Übungen teilgenommen. Interessant fand ich, dass mehr als die Hälfte der Patientinnen (stabile) Knochenmetastasen hatte. Diejenigen, die an dem strukturierten Trainingsprogramm teilnahmen, berichteten von weniger Müdigkeit und einer verbesserten Lebensqualität im Vergleich zu denen, die nicht an dem Trainingsprogramm teilnahmen. Die Autorin meint zudem, dass das auch die längerfristige Compliance gefördert hat und sie schlägt vor, dass wir auch Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs routinemäßig ein überwachtes Training empfehlen sollten und dass politische Entscheidungsträger und Versicherungsgesellschaften die Kostenübernahme für solche Trainingsprogramme bereitstellen sollen.

» Ihr Fazit zum SABCS 2023?

Wie immer ein toller Kongress für alle Brustkrebs-Expert:innen mit vielen praxisverbessernden Daten! Es wäre schön, einmal wieder live dabei sein zu können, um sich mit den Kolleginnen und Kollegen aus der ganzen Welt persönlich auszutauschen. Aber durch die

remote Teilnahme können auch wir Daheimgebliebenen zumindest inhaltlich mitreden.

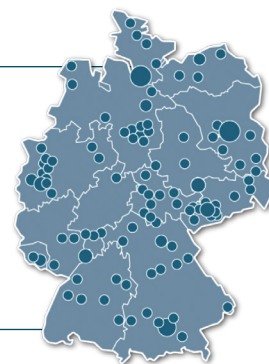
Vielen Dank für das Gespräch!

Das Interview führte
Dr. rer. nat. Petra Ortner

1. Ingnatiti M et al. SABCS 2023, Abstr. GS01-03.
2. Kolberg HC et al. SABCS 2023, Abstr. PS16-01.
3. Loi S et al. SABCS 2023, Abstr. LB01-03.
4. Schmid P et al. SABCS 2023, Abstr. LB01-01.
5. Cortez J et al. SABCS 2023, Abstr. PS14-05.
6. Vidula N et al. SABCS 2023, Abstr. PS14-01.
7. Seitz S et al. SABCS 2023, Abstr. PS04-01.
8. Gluz O et al. SABCS 2023, Abstr. LB01-05.
9. O'Shaughnessy J et al. SABCS 2023, Abstr. GS01-02.
10. Loi S et al. SABCS 2023, Abstr. GS01-01.
11. Turner N et al. SABCS 2023, Abstr. GS03-06.
12. Goetz M et al. SABCS 2023, Abstr. GS01-13.
13. Loibl G et al. SABCS 2023, Abstr. GS03-12.
14. Kim GM et al. SABCS 2023, Abstr. PO2-27-09.
15. Bennett N et al. SABCS 2023, Abstr. P03-04-04.
16. Mamounas T et al. SABCS 2023, Abstr. GS2-07.
17. Jaggi R et al. SABCS 2023, Abstr. GS2-08.
18. Lambertini M et al. SABCS 2023, Abstr. GS02-13.
19. May A et al. SABCS 2023, Abstr. GS02-10.

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



Neue Altersgrenzen beim Mammographie-Screening

BNGO-Mitglied Dr. Christoph Uleer, Hildesheim, erläuterte im Interview in JOURNAL ONKOLOGIE 2/2023 (www.med4u.org/28285), was die neuen Altersgrenzen für die gynäko-onkologische Praxis bedeuten werden und gab in JOURNAL ONKOLOGIE 9/2023 (www.med4u.org/28286) ein Update zum Mammographie-Screening-Programm. Inzwischen liegt die Entscheidung des G-BA vor und laut einer Pressemeldung des G-BA vom September 2023 werden die Altersgrenzen angehoben: Bisher können Frauen zwischen 50 und 69 Jahren alle 2 Jahre teilnehmen – der Anspruch endet mit dem 70. Geburtstag. Zukünftig ist eine Teilnahme über den 70. Geburtstag hinaus bis zum Alter von 75 Jahren möglich. Der Anspruch endet mit dem 76. Geburtstag.