



Dr. Steffen Wagner,  
Saarbrücken

## Praxisrelevante Daten vom SABCS 2022 aus Sicht des niedergelassenen gynäkologischen Onkologen

Interview mit Dr. med. Steffen Wagner, Saarbrücken.

**Vom 06. bis 10. Dezember 2022 fand in San Antonio, USA, das jährliche San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS) statt. 7.500 Brustkrebs-Expert:innen aus 90 Ländern waren vor Ort und tauschten sich über neue Forschungsergebnisse und praxisbezogene Daten endlich wieder persönlich aus. Zunehmend im Mittelpunkt stehen Studien zu individualisierten, optimierten Strategien auf Basis von Biomarkern und die Einbeziehung von „Patient Reported Outcomes“. Wie sicher sind intensitätsreduzierte Strategien in der systemischen und lokalen Therapie und wie sind die onkologischen Langzeit-Ergebnisse? Viele Themen und viele Diskussionen, die BNGO-Vorstandsmitglied Dr. Steffen Wagner, niedergelassener Gynäkologe und Vorsitzender der saarländischen Krebsgesellschaft von zuhause aus verfolgte und seine Take-Home Messages für die gynäko-onkologische Praxis hier im Interview zusammenfasst.**

60

» Was gab es Neues zum Hormonrezeptor-positiven (HR+)/HER2-negativen metastasierten Mammakarzinom, das für die Praxis wichtig ist?

Praxisrelevant und zugleich die bisherigen Erfahrungen bestätigend waren für mich die Ergebnisse der taiwanesischen RIGHT Choice-Studie zur Erstlinienbehandlung bei prä- bzw. perimenopausalen Patientinnen mit HR+/HER2-negativem Mammakarzinom [1]. Eingeschlossen wurden 222 Patientinnen mit symptomatischer nichtviszeraler und viszeraler Metastasierung und/oder viszeraler Krise. Randomisiert wurde in einen Arm mit dem CDK4/6-Inhibitor Ribociclib und Aromatase-Inhibitor (AI) + ovarielle Suppression (OFS) gegen eine Chemotherapie-Doublette nach Wahl des/der Therapeuten/in (Docetaxel + Capecitabin, Paclitaxel + Gemcitabin oder Capecitabin + Vinorelbin). Es zeigte sich ein um knapp 12 Monate verlängertes progressionsfreies Überleben (PFS) für die Therapie mit Ribociclib und endokriner Therapie (ET) bei diesen Patientinnen mit hohem Therapiedruck (24 vs. 12,3 Monate;  $p=0,0007$ ). Auch die mediane Zeit zum Therapieversagen (TTF) war unter Ribociclib + ET um 10 Monate

länger (18,6 vs. 8,5 Monate) und das Risiko für Therapieversagen um 55% vermindert. Bislang bestand die Annahme, bei hohem Therapiedruck wie z.B. einer viszeralen Krise, könnte nur eine Chemotherapie ein rasches Ansprechen gewährleisten. Die Ergebnisse der RIGHT Choice-Studie zeigten allerdings keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Effektivität von Ribociclib + ET und einer Chemotherapie in Bezug auf die Gesamtansprechrate (65,2% vs. 60,0%), dem klinischen Nutzen (80,4% vs. 72,7%) oder der Zeit bis zum Ansprechen.

Zudem war die Inzidenz schwerwiegender behandlungsbedingter unerwünschter Ereignisse (TRAEs) bei Ribociclib + ET geringer als bei der Chemotherapie und weniger Patientinnen haben die Therapie abgebrochen.

Die Ergebnisse der RIGHT Choice-Studie deuten also darauf hin, dass die Erstlinientherapie mit Ribociclib + ET auch bei hohem Remissionsdruck eine sinnvolle Erstlinienbehandlungsoption für Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom ist. Damit können wir diesen Patientinnen die Chemotherapie und die damit verbundenen

Nebenwirkungen bei gleichzeitig besserem Ansprechen ersparen.

Praxisrelevant waren die Ergebnisse der AMALEE-Studie [2]. Sie untersuchte, ob eine Verringerung der Ribociclib-Standarddosis von 600 mg auf 400 mg eine relevante Auswirkung auf die QT-Zeit und eine Dosisreduktion möglicherweise mit onkologischen Nachteilen verbunden ist. Es zeigte sich unter 400 mg Ribociclib eine geringere Verlängerung der QT-Zeit bei nur minimal geringerer Ansprechrate (41,5% vs. 45%).

Das heißt also im praktischen Alltag: Auch bei Reduktion der Dosis ist Ribociclib noch wirksam.

» Was kommt nach CDK4/6-Inhibitoren beim metastasierten HR+ Mammakarzinom? Gab es da neue Daten?

Ja, hier gibt es neue Perspektiven mit selektiven Estrogenrezeptor-Downregulern (SERDs), die oral appliziert werden können. Elacestrant ist in Phase III, und die Daten liegen meines Wissens bereits den Zulassungsbehörden vor. Camizestrant ist in Phase II. Zu beiden Substanzen gab es Updates

beim SABCS [3, 4]. Und es wurden vielversprechende Daten aus der Phase-III-Studie CAPitello mit dem AKT-Inhibitor Capivasertib vorgestellt [5]. Somit warten wir darauf, dass in Kürze Substanzen für weitere Therapielinien nach Vortherapie oder Versagen von CDK4/6-Inhibitoren verfügbar werden.

Hoffnungsvoll stimmte mich auch die Wirksamkeit des PD-L1-Inhibitors Avelumab in Kombination mit einer endokrinen bzw. CDK4/6-Inhibitor-Therapie im Rahmen der PACE-Studie [6]. Hier gibt es begründete Aussichten, dass die Checkpoint-Inhibitor-Therapie, die uns ja aktuell beim frühen und fortgeschrittenen triple-negativen Brustkrebs (TNBC) bereits zur Verfügung steht, zukünftig möglicherweise auch bei HR+ Patientinnen eingesetzt werden kann.

» Gab es denn auch neue Daten zum Einsatz eines CDK4/6-Inhibitors in der adjuvanten Therapie?

Zusätzliche Sicherheit geben die auf dem SABCS vorgestellten 4-Jahres-Daten der MonarchE-Studie [7], hier haben wir ja seit kurzem eine Zulassung bei hohem Risiko für Abemaciclib bei 4 und mehr befallenen Lymphknoten (LK) oder 1-3 LK und G3 und/oder einem Tumor über 5 cm. In der MonarchE-Studie erhielten 5.637 Patientinnen mit HR+/HER2-negativer und nodal-positiver Erkrankung, die aufgrund klinisch-pathologischer Merkmale oder hohem Ki-67 ein hohes Rückfallrisiko hatten, adjuvant über 2 Jahre entweder eine standardmäßige antihormonelle Therapie mit Aromatasehemmer oder Tamoxifen + entweder Abemaciclib oder Placebo.

In der jetzt gezeigten Analyse bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 42 Monaten sind die Kaplan-Meier-Kurven noch weiter auseinandergegangen, sodass die 4-Jahres-Raten für das invasiv krankheitsfreie Überleben (IDFS) 85,8% im Abemaciclib + ET-Arm betragen und 79,4% für diejenigen, die nur die ET erhielten. Das entspricht einem absoluten Vorteil zugunsten des CDK4/6-Inhibitors von 6,4%, der sogar größer war als nach 2 und 3 Jahren. In ähnlicher Weise betragen die 4-Jahres-Raten für das fernrezidivfreie

Überleben (DRFS; 88,4% vs. 82,5%). Es scheint also nach 2 Jahren noch einen Carry-over-Effekt für das Überleben zu geben. Die Hazard Ratios (HRs) für IDFS und DRFS sind mit den Jahren immer weiter gesunken, das IDFS von 0,782 in Jahr 0-1 auf 0,618 in Jahr 2-3 und weiter auf 0,602 in den Jahren 3 und mehr, während die entsprechenden HRs für DRFS oder Tod 0,725, 0,651 und 0,581 waren. Die Daten zum Gesamtüberleben (OS) sind noch nicht reif und neue Nebenwirkungssignale wurden nicht beobachtet.

Ich denke, wir sollten in der täglichen Praxis allen den Einschlusskriterien dieser Studie entsprechenden Patientinnen diese Option anbieten, auch wenn es sicherlich nicht immer ganz einfach ist, den Patientinnen für weitere 2 Jahre zusätzlich zur ET noch eine weitere medikamentöse Therapie schmackhaft zu machen.

» Wie wichtig für die Beratung junger Frauen mit HR+ Mammakarzinom und Kinderwunsch schätzen Sie die POSITIVE-Studie ein?

Die Frage nach der Verwirklichung des Kinderwunsches unter einer Antihormontherapie ist eine alltägliche Frage in der gynäkologischen Praxis, auf die wir bisher keine evidenzbasierte Antwort hatten, da nur kleinere Studien vorlagen. Die Lage hat sich nun mit dieser prospektiven Studie geändert. Die empfohlene Dauer der ET bei prämenopausalen Patientinnen beträgt je nach Risikosituation 5-10 Jahre. Eine Schwangerschaft währenddessen ist kontraindiziert. Um schwanger werden zu können, müssen die Patientinnen also die Antihormontherapie unterbrechen. Die optimale Dauer einer Therapiepause ist nicht bekannt und wurde bislang nicht prospektiv untersucht. Wir „erlauben“ dies in der Praxis im Rahmen einer individuellen Entscheidung nach mindestens 2-3 Jahren ET inklusive der Komplettierung derselben nach einer erfolgten Schwangerschaft. Persönlich kann ich in meiner Praxis auf 3 Schwangerschaften in dieser Situation in den letzten 3 Jahren zurückblicken, die alle zu einem gesunden Kind ohne bisher einem Rückfall der Brustkrebserkrankung der Mutter geführt haben.

Die POSITIVE-Studie hat die Auswirkungen einer vorübergehenden Unterbrechung der Antihormontherapie zum Zwecke der Verwirklichung einer Schwangerschaft auf das Rezidivrisiko untersucht [8]. Als Kontrollarm diente eine Kohorte von 1.416 Patientinnen aus den SOFT/TEXT-Studien. Eingeschlossen wurden 516 Patientinnen unter 42 Jahren, die seit 18-30 Monaten eine adjuvante Hormontherapie erhielten und diese wegen einer geplanten Schwangerschaft unterbrechen wollten. Eingeschlossen wurden HR+ T1-T3-Tumoren, darunter 94% T1 und T2, 134 Patientinnen waren HR+ und HER+. Die Unterbrechung der Hormontherapie war 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. 75% waren Nullipara. Die mediane Dauer der Hormontherapie betrug 24,3 Monate, wobei 42% der Patientinnen Tamoxifen als Monotherapie und 52% Tamoxifen oder AI + OFS erhielten. Nach 3 Jahren ergab der Vergleich mit der Kohorte der SOFT/TEXT-Patientinnen keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf die Brustkrebsergebnisse (Lokalrezidive, Neukarzinome und Fernmetastasen): 8,9% in der POSITIVE-Studie vs. 9,2% in SOFT/TEXT. 74% der Patientinnen erreichten mindestens eine Schwangerschaft, die Baby-Take-Home-Rate lag bei 86%. Schwangerschaftskomplikationen oder Fehlbildungen traten nicht vermehrt auf. 15% der Patientinnen nahmen die Hormontherapie nicht wieder auf.

Diese ersten Ergebnisse der POSITIVE-Studie sind recht beruhigend. Das nächste Follow-up ist für 2025 zu erwarten. Angesichts des Risikos eines Spätrezidivs bei dieser Population ist jedoch eine langfristige Nachsorge dieser Patientinnen unerlässlich.

» Wie beurteilen Sie die Strategie der antihormonellen Rezidivprophylaxe mit niedrig dosiertem Tamoxifen beim duktalem Carcinoma in situ (DCIS)?

Eine multivariate Analyse der Post-NSABP-B24-Studie hatte ja festgestellt,

dass 5 Jahre adjuvantes Tamoxifen nach lokaler Behandlung eines DCIS in der konventionellen Dosis von 20 mg pro Tag die invasive Rezidivrate sowohl lokal als auch kontralateral signifikant senken konnte, jedoch ohne Einfluss auf das OS. Diese Beobachtungen bestätigten die Ergebnisse, die in früheren Präventionsstudien wie NSABP P-1 beobachtet wurden. Sowohl wegen des fehlenden Überlebensvorteils als auch wegen der Nebenwirkungen von Tamoxifen wird diese Praxis jedoch insgesamt wenig akzeptiert.

Vor diesem Hintergrund entwickelt Andrea De Censi, Genua, Italien, seit Jahren einen deeskalierenden Ansatz, das sog. „Babytam“. In der Studie TAM-01 wurden 500 Patientinnen mit DCIS, LCIS (lobuläres Carcinoma in situ) oder ADH (atypische duktale Hyperplasie) mit 5 mg Tamoxifen pro Tag über 3 Jahre

behandelt. De Censi stellte beim SABCS 2022 nun die Langzeitergebnisse der Studie vor [9]. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 9,7 Jahren ist die Studie weiterhin stark positiv, wobei das Risiko eines invasiven oder In-situ-Ereignisses um 42% ( $p=0,028$ ) gesenkt wurde. Dieser Vorteil ist weiterhin sowohl bei lokalen Rezidiven als auch bei kontralateralen Krebserkrankungen zu beobachten. Die Rückfallraten waren in beiden Studienarmen identisch, ebenso wie die Nebenwirkungen.

„Babytam“ ist somit eine effektive Therapieoption, insbesondere wegen der „Babytoxizität“, so de Censi. In Einzelfallentscheidungen, beispielsweise bei hoher Nebenwirkungsbelastung durch 20 mg Tamoxifen, spielen die Daten durchaus eine Rolle. Ob diese Praxis sich bei uns in Deutschland durchsetzen wird, werden wir sehen.

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

1. Lu G-Y et al. SABCS 2022, Abstr. GS1-10.
2. Cardoso F et al. SABCS 2022, Abstr. PD17-12.
3. Bardia A et al. SABCS 2022, Abstr. GS3-01.
4. Oliveira M et al. SABCS 2022, Abstr. GS3-02.
5. Turner N et al. SABCS 2022, Abstr. GS3-04.
6. Mayer EL et al. SABCS 2022, Abstr. GS3-06.
7. Johnston S, et al. SABCS 2022, Abstr. GS1-09.
8. Partridge A et al. SABCS 2022, Abstr. GS4-09.
9. De Censi A et al. SABCS 2022, Abstr. GS4-08.

#### **BNGO e.V.**

Geschäftsstelle  
Friedenstraße 58  
15366 Neuenhagen  
Tel.: 03342/42689 -70  
Fax: 03342/42689 -80  
E-Mail: [info@bngo.de](mailto:info@bngo.de)  
Internet: [www.bngo.de](http://www.bngo.de)

