



11. Post-SABCS

12. Jänner 2024, Wien

Mammakarzinom

Das Beste vom SABCS zu Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms

Bereits zum 11. Mal fand unter der Moderation von Univ.-Prof. Dr. Michael Gnant, Präsident der Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group (ABCSCG), der Post-SABCS-Event statt, der sich mittlerweile als Tradition etabliert hat. Auch in diesem Jahr wurden wesentliche Studien im Bereich des Mammakarzinoms aus San Antonio präsentiert und anschließend von einem Expert:innenpanel diskutiert.

Breast Cancer Nurses (BCN) – ein „urgent need“

Status quo in Österreich ist, dass ein hoher Bedarf besteht, es jedoch nur wenige BCN gibt. Dies u. a. aufgrund der Frage nach der Finanzierbarkeit und mangelnder Awareness für den Benefit, den eine BCN in der

Patient:innenbetreuung auch für die Ärzt:innen bringt.

Christian Singer: Wenn man noch keine BCN hat, ist es schwierig, eine zu bekommen – einerseits, weil es wenige Ausbildungsstellen gibt, andererseits aufgrund der nach wie vor nicht ausreichenden Awareness vieler, auch universitärer Kliniken – und die Expertise dieser gut

geschulten Damen zu nutzen. Fakt ist, dass wir Ärzt:innen in der Ambulanz nicht das Ausmaß an Betreuung der Patient:innen leisten können, wie dies die BCN können. Die Verfügbarkeit von BCN ist ein echtes „Add-on“! Wünschenswert wäre zudem, dass BCN auch die Betreuung von unter Therapie befindlichen Patient:innen im niedergelassenen Set-

ting übernehmen – das wäre ein zukunfts-trächtiges Konzept.

Sigurd Lax: BCN sind der Schlüssel zum Erfolg und für das Management eines Brustzentrums. Wichtig ist, dass die Träger:innen und Personalverantwortlichen sensibilisiert werden und so mehr Bewusstsein geschaffen sowie die Thematik auch medial verbreitet wird.

HER2+/HR+ metastasiertes Mammakarzinom (MBC)

In einer einarmigen Phase-IIa-Studie wird die Kombination des bispezifischen Anti-HER2-Antikörpers (AK) Zanidatamab mit Palbociclib (Palbo) + Fulvestrant bei massiv Anti-HER2-vortherapierten MBC-Patient:innen untersucht. Präliminäre Ergebnisse zeigen ein vielversprechendes progressionsfreies Überleben (6-Monats-PFS: 67%) bei einem gleichzeitig managbaren Sicherheitsprofil.¹ In der Phase-I/II-Studie ASPIRE wurde die Chemotherapie(CTx)-freie Kombination Anastrozol + Palbo + Trastuzumab + Pertuzumab an therapienaiven MBC-Patient:innen geprüft. Das CTx-freie Regime führte zu einer hohen Rate an klinischem Benefit von 97% und einer lang anhaltenden medianen Responsedauer von 37,8 Monaten.²

Wie und wann kann die Kombination Anti-HER2-Therapie + Hormontherapie + CDK4/6-Inhibitor (CDK4/6-I) in der klinischen Praxis eingesetzt werden?

Marija Balic: Ich kann nur bestätigen, dass das eine sehr wirksame Kombination ist, die auch weiterentwickelt werden sollte. Das Problem besteht darin, dass die Finanzierung seit der Studie monarchHER1³ nicht einmal in den späten Linien bewilligt wird, sondern das Medikament für zwei Monate von der Firma zur Verfügung gestellt werden soll, damit wir den Nutzen vorlegen und entsprechend weiter rezeptieren können. Wir können nicht einmal Real-World-Daten generieren, werden uns aber als Community dafür einsetzen müssen, dass wir für diese besondere Untergruppe an Patient:innen trotzdem Studiendaten erhalten.

Günther Steger: Nachdem CDK4/6-I eine Zytostase bewirken, de facto also Zytostatika sind, eignen sie sich gut für Kombinationstherapien.

Gabriel Rinnerthaler: Zurzeit ist die Phase-III-Studie PATINA (NCT02947685)

im Gange, in der HER2+/HR+ Patient:innen nach der CTx + Anti-HER2-Therapie zum Erhalt der Standard-Anti-HER2-Therapie in Kombination mit einer endokrinen Therapie +/- Palbo randomisiert werden. Ich hoffe, dass die Ergebnisse zusätzliche Puzzleteile liefern werden.

„BCN sind der Schlüssel zum Erfolg und für das Management eines Brustzentrums. Wichtig ist auch, dass die Träger:innen und Personalverantwortlichen sensibilisiert und so mehr Bewusstsein geschaffen und die Thematik auch medial verbreitet wird.“

S. Lax, Graz



© Nicholas Bartsch www.bartsch.at

In der Phase-III-Studie HER2CLIMB-02 wurden HER2+ MBC-Patient:innen mit einer Progression nach Trastuzumab und einem Taxan in einer vorangehenden Therapielinie zum Erhalt von T-DM1 +/- Tucatinib randomisiert. Das Vorliegen von Hirnmetastasen (BM) war erlaubt. Als primärer Endpunkt war das PFS definiert. Das mediane PFS betrug im Prüf- vs. den Kontrollarm 9,5 vs. 7,4 Monate (HR: 0,76; p=0,0163) und lag bei Patient:innen mit BM bei 7,8 vs. 5,7 Monate (HR: 0,64).⁴

Hat die Kombination T-DM1 + Tucatinib in der Praxis hinsichtlich der Effekte auf BM einen Stellenwert? (Anm.: Bartsch et al. haben in der offenen Phase-II-Studie TUXEDO-1 mit Trastuzumab deruxitecan [T-DXd] gezeigt, dass bei Patient:innen mit aktiven BM eine hohe intrakranielle Responderate erzielt werden kann).⁵

Marija Balic: Für die Kombination T-DM1 mit Tucatinib gibt es eine klare Indikation in der akuten Situation in der Zweitlinie (2L) und ansonsten in der 3L.

Günther Steger: Es handelt sich nicht um konkurrierende oder sequenziell anzuwendende Substanzen, sondern um den Einsatz als Kombinationspartner. Im Einzelfall spielt für mich die Kombination mit T-DM1 und in der Folge eventuell T-DXd + Tucatinib eine Rolle – als sekundäre Prophylaxe auch in der 3L.

Rupert Bartsch: Die Studie ist ein „proof of principle“, dass die Kombination von einem ADC („antibody drug conjugate“) mit einem TKI (Tyrosinkinase-Inhibitor) tatsächlich effektiver ist als der Einsatz jeder Substanz als Monotherapie. Das haben wir auch in der Studie zu Lapatinib ± Trastuzumab gesehen.⁶ Die Daten, die tatsächlich für uns interessant sind, nämlich die Effekte der Kombination auf die Prävention von BM, wurden allerdings in dieser Studie nicht generiert.

Michael Gnant: Wo seht ihr die Positionierung von ADC angesichts der Tatsache, dass immer mehr ADC – mit neuen Payloads und effektiveren Linkers – in klinischen Studien untersucht werden?

Christian Singer: Es gibt eine Reihe von Substanzen, die jetzt schon sehr weit entwickelt sind, zum Beispiel Datopotamab deruxitecan, und die alle ein anderes Target haben. Bei den ADC ist allerdings die Toxizität schon ein Thema, das man sehr ernst nehmen muss. Besonders, wenn es um das adjuvante Setting geht, in dem die Outcome-Benefits – vor allem hinsichtlich des iDFS (invasives krankheitsfreies Überleben) – schwer zu erzielen sind. Wenn ich an die Nebenwirkungen wie ILD („interstitial lung disease“) denke, ist es fraglich, ob ADC sich etablieren werden – vielleicht als Induktion im Rahmen der Neoadjuvanz. Ansonsten werden sie im metastasierten Setting ihren Platz haben. Hier sind wir mit Fragen konfrontiert wie: „Kann ich ein ADC nach einem ADC verabreichen?“ Dazu liegen uns noch keine Daten vor.

In der Phase-III-Studie KEYNOTE-522 wurden Patient:innen mit frühem tripelnegativem BC (TNBC) in den Stadien T1c N1-2 und T2-4 N0-2 zum Erhalt einer neoadjuvanten Therapie (NAT) mit CTx +/- Pembrolizumab (Pembro) randomisiert. Adjuvant wurden Pembro bzw. Placebo für weitere neun Zyklen verabreicht. Der Zusatz von Pembro steigerte im Vergleich zum Kontrollarm die pCR (pathologisch komplette Response)-Rate (64,8 vs.

„Die Studie TUXEDO-1 ist ein ‚proof of principle‘, dass die Kombination von einem ADC mit einem TKI tatsächlich effektiver ist als der Einsatz jeder Substanz als Monotherapie. Die Daten, die tatsächlich für uns interessant sind, nämlich die Effekte der Kombination auf die Prävention von BM, wurden allerdings in dieser Studie nicht generiert.“

R. Bartsch, Wien



© pictureshow

51,2%; $p=0,00055$) signifikant.⁷ Auch die Ergebnisse zum zweiten primären Endpunkt, dem ereignisfreien Überleben (EFS), sprechen für die Fortsetzung von Pembro im adjuvanten Setting: Die 5-Jahres-EFS-Rate vs. Placebo betrug 81,3 vs. 72,3% (HR: 0,63).⁸

Ist aufgrund der präsentierten Daten der T2N0-Population ein Einsatz des KEYNOTE-522-Therapieprotokolls auch bei T1N0 sowie T1a/bN+ eine valide Therapieoption?

Marija Balic: Wir haben auch bei jungen Patient:innen nicht unbeträchtliche Langzeittoxizitäten beobachtet. Vor allem wissen wir, dass bei Patient:innen mit einem kleinen Tumor auch ohne Immuntherapie (IO) hohe pCR-Raten erzielt werden können. Wenn bei einem Stadium Ia auch eine Lymphknoten(LN)-Positivität vorliegt, würde ich die IO großzügiger einsetzen, denn in diesem Fall wissen wir, dass die Prognose bei einem TNBC nicht gut ist.

In einer Metaanalyse von 29 randomisierten Studien mit > 20 000 Patient:innen mit frühem BC konnte gezeigt werden, dass eine komplette vs. eine minimale

Axilladisektion (cALND bzw. ALND) keine Effekte auf die lokoregionäre Rezidivrate und Mortalität nach zehn Jahren hatte (isolierte axilläre Rezidive wurden nur bei 1% der Patient:innen nachgewiesen), Morbidität und Lymphödeme waren jedoch wesentlich ausgeprägter.⁹

Die Autor:innen der skandinavischen Studie SENOMAC schlossen 2766 BC-Patient:innen in den Stadien cT1-3cN0, klinisch nodal-negativ und mit 1-2 Makrometastasen in den SLN in die Untersuchung ein. Sie konnten nachweisen, dass sich bei keiner vs. kompletter ALND bei einem medianen Follow-up von 37 Monaten keine Unterschiede im rezidivfreien Überleben fanden – dies unabhängig davon, ob brusterhaltend operiert oder mastektomiert worden war.¹⁰

Soll sich die Axillachirurgie bei Patient:innen, die initial nodal-positiv und nach der neoadjuvanten CTx nodal-negativ waren, auf die Entfernung des Sentinel-LN (SLND) beschränken und kann auf eine regionale Bestrahlung verzichtet werden?

Christian Singer: Weniger ist nicht schlechter und mit einer geringeren Morbidität assoziiert. Wenn wir einen gesicherten Nachweis haben, dass der LN unter der NACT zur Negativität konvertiert ist, frage ich mich, warum man diesen noch bestrahlen muss. Angesichts der Datenlage wird das jetzt noch nicht „practice changing“ sein, aber eine cALND infrage stellen. So wie wir wissen, dass eine pCR mit besseren Longterm-Outcomes einhergeht, glaube ich, dass man darauf verzichten kann. Eine cALND verursacht Schmerzen, Bewegungseinschränkung, Lymphödeme etc. bei einem fraglichen Nutzen bei einem LN, der schon unter der NAT negativ geworden ist.

Michael Gnant: Postneoadjuvant führen wir keine cALND mehr durch – wir entnehmen vier bis sechs LN und es ist vertretbar, wenn zwei oder drei davon positiv sind. Für die interdisziplinäre Planung ist es besser zu wissen, zwei von sechs als zwei von zwei LN sind positiv.

Christian Singer: Früher wurden ≥ 20 LN entnommen und die Rezidivrate war nicht niedriger als jetzt. Deswegen: „Weniger ist mehr.“

Marija Balic: Die Frage ist auch, ob wir die wenigen Lokalrezidive vermeiden können, indem wir sagen: „T3-Karzinome werden bestrahlt.“ Man sollte differenziert entscheiden, bei wem mehr Strahlentherapie

erforderlich ist, und nicht alle bestrahlen, sondern risikoadaptiert vorgehen.

Günther Steger: Es ist ein Unterschied, ob ITC („isolated tumor cells“) in zwei von sechs LN bei einem T1a-Tumorresiduum ohne L1, V1 und G3 nachgewiesen werden oder ob L1, V1 und G3 auch zutreffen. Was sind lokale Risikofaktoren jenseits L1, V1 ...?

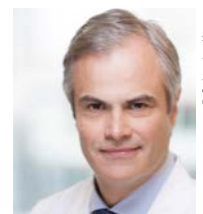
Sigurd Lax: Sicher eine Lymphangiome und Gefäßleinbrüche, aber generell sind Lokalrezidive sehr selten. Heute wissen wir auch, dass ein geringer Resektionsrand ausreichend ist.

Wo sehen Sie Einsatzmöglichkeiten der künstlichen Intelligenz (KI) in der Diagnostik des BC?

Sigurd Lax: Ich bin absolut für KI in der sinnvollen Entwicklung – derzeit sicher noch im Forschungsbereich. Für KI in der Pathologie benötigen wir eine komplette Digitalisierung, die sehr viele Investitionen erfordert. Die Basis ist weg vom analogen Bild im Mikroskop und hin zum digitalen Bild. Es gibt bereits einzelne Möglichkeiten im Bereich der Diagnostik von Prostatakarzinomen, aber dabei handelt es sich um Einzelaspekte. Da liegt sicher noch ein weiterer Weg vor uns.

„Eine ALND verursacht Schmerzen, Bewegungseinschränkung, Lymphödeme etc. bei einem fraglichen Nutzen bei einem LN, der schon unter der neoadjuvanten CTx negativ geworden ist. So wie wir wissen, dass eine pCR mit besseren Longterm-Outcomes einhergeht, glaube ich schon, dass man darauf verzichten kann.“

C. Singer, Wien



© Sebastian Kezior

Immuntherapie bei HR+/HER2-Mammakarzinom

Aus zwei randomisierten Phase-III-Studien^{11,12} geht hervor, dass der Zusatz einer IO zur CTx vs. CTx in der NAT bei HR+/HER2-Hochrisiko-BC-Patient:innen zu einer signifikanten Erhöhung der pCR-Rate führt (24,5 vs. 13,8%; $p=0,002111$ bzw. 24,3 vs. 15,6%; $p=0,00005$).¹² Aus einer explorativen Analyse der Studie CheckMate 7FL^{11,13} zum Zusatz von Nivolumab zur CTx geht hervor, dass die pCR-Rate mit der Höhe der PD-L1-Expression korreliert. Der Anteil an Patient:innen, die unter der NAT eine RCB („residual cancer burden“) von 0-1 erreicht haben, korrelierte ebenfalls mit der Zunahme der PD-L1-Expression. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass die Nivolumab-assoziierten pCR- und RCB-Raten mit den sTIL(stromale tumorinfiltrierende Lymphozyten)-Levels und niedrigerer Hormonrezeptor(HR)-Expression in Korrelation standen.¹³

Werden wir beim HR+/HER2- BC im neoadjuvanten Setting bevorzugt eine endokrine bzw. eine IO einsetzen?

Marija Balic: IO scheint bei einem Teil der Patient:innen eine Rolle zu spielen, sei es bei niedriger HR-Expression oder bei

immunogenen Tumoren. Wir werden diese Subtypen identifizieren müssen, so wie bei lobulären BC die Entwicklung dahin geht, dass sie als gesonderte Gruppe vermutlich in eigenen Studien untersucht werden sollen. Es ist eine spannende Zeit für die jungen Ärzt:innen, die sich für die Forschung interessieren!

Rupert Bartsch: Was mich an diesen Daten am meisten beeindruckt, ist, dass man anhand von nur wenigen Faktoren die Wahrscheinlichkeit für das Erreichen einer pCR voraussagen kann. Wir wissen zwar noch nicht, was die pCR-Rate langfristig bei diesen luminalen BC-Patient:innen bedeutet, aber die Ergebnisse zeigen, in welche Richtung die Studien weitergehen sollen. ■

Bericht:

Mag. Dr. **Anita Schreiberhuber**

Moderation:

Univ.-Prof. Dr. **Michael Gnant**,
Präsident der ABCSG

Teilnehmer:innen Panel-Diskussion:

Assoc. Prof. Priv.-Doz. Dr. **Marija Balic**, MedUni Graz
Assoc. Prof. Priv.-Doz. Dr. **Rupert Bartsch**,
MedUni Wien

Prim. Univ.-Prof. Dr. **Sigurd Lax**, LKH Graz West
Univ.-Prof. Dr. **Christian Singer**, MedUni Wien
Univ.-Prof. Dr. **Günther Steger**, MedUni Wien

Rapporteur:innen:

Assoc. Prof. Priv.-Doz. Dr. **Zsuzsanna Bago-Horvath**, MedUni Wien
Dr. **Christine Deutschmann**, MedUni Wien
OÄ Dr. **Stephanie Kacerovsky-Strobl**,
Franziskus Spital, Wien
OÄ Dr. **Daniela Kauer-Dorner**, MedUni Wien
Assoc. Prof. Priv.-Doz. Dr. **Gabriel Rinnerthaler**,
Uniklinikum Salzburg
Priv.-Doz. Dr. **Kathrin Strasser-Weippl**,
Klinik Ottakring, Wien
■1512

Quelle:

11. Post-SABCS-Meeting, 12. Jänner 2024, Wien

Literatur:

1 Escriva-de-Romani S et al.: SABCS 2023; Abstr. #LBO1-04 2 Patel R et al.: SABCS 2023; Abstr. #RF02-01 3 André F et al.: ESMO 2022; Abstr. #LBA2806 4 Hurvitz SA et al.: SABCS 2023; Abstr. #GS01-10 5 Bartsch R et al.: Nat Med 2022; 28: 1840-7 6 Blackwell KL et al.: J Clin Oncol 2010; 28: 1124-30 7 Schmid P et al.: ESMO 2019; Abstr. #LBA8_PR 8 Schmid P et al.: SABCS 2023; Abstr. #LBO1-01 9 Mannu GS et al.: SABCS 2023; Abstr. #GS02-05 10 De Boniface J et al.: SABCS 2023; Abstr. #GS02-06 11 Loi S et al.: ESMO 2023; Abstr. #LBA20 12 Cardoso F et al.: ESMO 2023; Abstr. #LBA21 13 Loi S et al.: SABCS 2023; Abstr. #GS01-01

Wir danken folgenden Sponsor*innen
für die freundliche Unterstützung dieser Veranstaltung!

