

RISIKOBEURTEILUNG BEI HR-POSITIVEM/HER2-NEGATIVEM BRUSTKREBS IM FRÜHSTADIUM: WIE MAN IN DER KLINIK MIT SCHWIERIGEN FÄLLEN UMGEHT

www.medscape.org/collection/assessing-risk-ebc-german

Kapitel 1: Aktuelle Empfehlungen zur Risikobeurteilung bei Patientinnen mit HR-positivem/HER2-negativem EBC

Sara M. Tolaney, MD, MPH: Hallo, mein Name ist Sara Tolaney. Ich bin Leiterin der Abteilung für Brustonkologie am Dana-Farber Cancer Institute und Associate Professor für Medizin an der Harvard Medical School. Willkommen bei dieser Schulung mit dem Titel „Risikobeurteilung bei HR-positivem/HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium: Wie man in der Klinik mit schwierigen Fällen umgeht“.

Diese Schulung besteht aus fünf Kapiteln, darunter eine Diskussion mit Dr. Elizabeth Mittendorf über die Notwendigkeit der Axilladissektion zur Risikobeurteilung und Diskussionen zwischen Dr. Hope Rugo und Dr. Javier Cortés über das Management von Patientinnen mit grenzwertig hohem Risiko und darüber, wie genomische Tests und Befunde über zirkulierende Tumor-DNA (ctDNA) im klinischen Setting zur Beurteilung des Rezidivrisikos eingesetzt werden.

Ich möchte mit einem Überblick über die aktuellen Empfehlungen zur Risikobeurteilung bei Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem/HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium (HR+/HER2- EBC) beginnen. Patientinnen mit signifikantem Knotenbefall sind bekannterweise einem hohen Risiko für ein Rezidiv der Östrogenrezeptor(ER)-positiven Erkrankung ausgesetzt. Patientinnen, bei denen vier oder mehr Lymphknoten befallen sind, haben über einen Zeitraum von zehn Jahren ein Risiko, das $\geq 30\%$ beträgt. Bei Patientinnen mit einem bis drei positiven Knoten liegt das Risiko bei etwa 20 %.

Wir befinden uns zwar in der glücklichen Lage, über endokrine Therapien (ET) wie Tamoxifen, Aromatase und Ovarialsuppression zu verfügen, mit denen man dieses Risiko mindern kann, jedoch ist es von entscheidender Bedeutung, diejenigen Patientinnen zu identifizieren, bei denen das Rezidivrisiko am höchsten ist, sowie diejenigen Patientinnen, bei denen eine refraktäre endokrine Erkrankung auftreten kann. Das sind die Patientinnen, bei denen ein hohes Risiko für frühe

Ereignisse besteht. Diese Ereignisse treten in der Regel innerhalb der ersten zwei bis drei Jahre nach der adjuvanten Therapie auf.

Eine der Studien, die sich speziell mit dieser Population befasst hat, war die monarchE-Studie. Darin wurden die Hochrisikopatientinnen untersucht, bei denen es tendenziell zu sehr frühen Ereignissen kommt. Die Methode zur Erfassung dieses Risikos bestand in der Betrachtung der klinisch-pathologischen Merkmale, d. h. der Patientinnen, bei denen vier oder mehr Lymphknoten befallen waren, oder die eine bis drei positive Lymphknoten und einen großen Tumor von mehr als 5 cm aufwiesen oder die einen hohen Grad oder einen hohen Ki-67-Wert hatten.

Die prognostische Bedeutung von Ki-67 in Zusammenhang mit einer höheren Rezidivrate ist bekannt. Diese Rezidivraten liegen tendenziell in einem früheren Zeitrahmen. In dieser Studie, auf die ich während dieser Schulung noch näher eingehen werde, gab es eine signifikante Verbesserung durch die Zugabe von Abemaciclib mit einer Risikoreduktion von etwa 30 %. Die absolute Differenz zwischen diesen zwei Armen betrug etwas mehr als 5 %. Der Nutzen von Abemaciclib zeigte sich im Allgemeinen sowohl in der Gruppe mit niedrigem Ki-67-Wert als auch in der Gruppe mit hohem Wert.

Zu den Toxizitäten gehörten Diarrhö, die überwiegend niedriggradig war, sowie eine leichte Neutropenie. Zudem bestand ein geringes Risiko für venöse thromboembolische Ereignisse sowie für interstitielle Lungenerkrankung.

Auf Grundlage dieser Daten ließ die FDA Abemaciclib für Patientinnen zu, die die auf Tumorgöße, -grad und Lymphknotenstatus basierenden Einschlusskriterien für monarchE erfüllten. Außerdem wurden die Einschlusskriterien um Patientinnen mit hohem Ki-67-Wert erweitert. Diese Indikation wurde damit begründet, dass ein Trend zu einem Überlebensvorteil beobachtet werden sollte. Ein solcher Trend wurde jedoch nur bei den Patientinnen mit hohem Ki-67-Wert festgestellt. Dabei muss allerdings Folgendes berücksichtigt werden: Die Nachbeobachtung dauerte nur 27 Monate und diese Überlebensanalyse war rein explorativ und nicht im Voraus geplant, wobei nicht genügend Ereignisse eintraten, um statistische Trends zu erkennen.

Die American Society of Clinical Oncology (ASCO®) und das National Comprehensive Cancer Network (NCCN) vertreten mit ihren Leitlinien für die Anwendung von Abemaciclib einen etwas flexibleren Standpunkt: Lediglich die Einschlusskriterien für monarchE müssen erfüllt sein, d. h. vier oder mehr positive Knoten oder einer bis drei befallene Knoten in Verbindung mit einem Tumor von mehr als 5 cm Größe oder ein hoher Grad. Dies hat dazu geführt, dass Abemaciclib diesen Patientinnen mit besonders hohem Risiko zur Verfügung gestellt werden kann. Das halte ich für sehr wichtig, denn bei diesen Patientinnen kommt es eher zu frühen Ereignissen und sie haben ein höheres Rezidivrisiko.

Einerseits gibt es Abemaciclib für die ER-positiven Hochrisikopatientinnen, andererseits steht Olaparib für Hochrisikopatientinnen mit *BRCA*-Keimbahnmutation zur Verfügung. Diese Daten stammen aus der adjuvanten OlympiA-Studie, in der Patientinnen mit Hochrisiko-Brustkrebs im Frühstadium und einer *BRCA*-Keimbahnmutation randomisiert entweder ein Jahr lang Olaparib oder ein Jahr lang Placebo erhielten. Die Studie zeigte, dass die einjährige Verabreichung von Olaparib zu einer etwa 40%igen Verringerung der Ereignisse in Bezug auf invasives krankheitsfreies Überleben (iDFS) sowie zu einer statistisch signifikanten Verbesserung des Gesamtüberlebens (OS) führte. Aus diesem Grund erhielt Olaparib eine FDA-Indikation für Hochrisikopatientinnen mit Brustkrebs und einer *BRCA*-Keimbahnmutation.

Diese Optionen sind für Hochrisikopatientinnen sehr wichtig. Ebenfalls nicht zu vergessen ist, dass aufgrund der Daten aus monarchE bei ER-positiven Hochrisikopatientinnen eine zweijährige Behandlung mit Abemaciclib erwogen werden kann. Bei Tumorpatientinnen mit *BRCA*-

Keimbahnmutation, d. h. mit hohem Risiko, sollte eine einjährige Behandlung mit Olaparib in Betracht gezogen werden.

Fahren Sie bitte mit dem nächsten Abschnitt dieser Schulung fort.

Kapitel 2: Ist die Axilladisektion eine Notwendigkeit für die Risikobeurteilung?

Sara M. Tolaney, MD, MPH: Hallo, mein Name ist Sara Tolaney. Ich bin medizinische Onkologin für Brustkrankungen am Dana-Farber Cancer Institute. Meine Kollegin Elizabeth Mittendorf ist Professorin für Chirurgie an der Harvard Medical School und Robert and Karen Hale Distinguished Chair in Surgical Oncology am Dana-Farber Cancer Institute. Vielen Dank, Beth, dass Sie heute bei uns sind.

Elizabeth A. Mittendorf, MD, PhD: Vielen Dank.

Dr. Tolaney: Beginnen wir gleich mit dem ersten Fall. Es handelte sich um eine 58-jährige postmenopausale Frau, bei der nach einer Lumpektomie und Wächterlymphknoten-Beurteilung ein 3,5 cm großes, invasives duktales Karzinom mittleren Grades festgestellt wurde und bei der die Wächterlymphknoten-Beurteilung ergab, dass zwei von drei Lymphknoten befallen waren.

Der Tumor war stark ER- und Progesteronrezeptor(PR)-positiv und HER2-negativ. Der medizinische Onkologe hatte das Ergebnis eines Oncotype-DX-Breast-Recurrence-Score-Tests (RS) vorgelegt. Anhand des Scores sollte entschieden werden, ob eine Chemotherapie von Nutzen sein könnte. Der Wert war mit 28 relativ hoch. Der Arzt entschied sich daher für eine adjuvante systemische Chemotherapie. Die Patientin erhielt eine Behandlung auf der Basis von Anthrazyklinen, gefolgt von Taxanen. Außerdem war zu entscheiden, ob sie Abemaciclib benötigte oder nicht.

Um nun auf den Zeitpunkt nach der Operation zurückzukommen, Dr. Mittendorf, wenn Sie diese Patientin untersucht hätten und zwei von drei Lymphknoten wären befallen gewesen, würden Sie diese Patientin dann zur Axilladisektion bringen, wenn Sie die Ergebnisse der Wächterlymphknoten-Beurteilung berücksichtigen?

Dr. Mittendorf: Basierend auf den randomisierten kontrollierten Studien, die für die chirurgische Behandlung von Patientinnen herangezogen werden, wäre die Antwort auf diese Frage „nein“. Die Daten aus ACOSOG Z0011 legen nahe, dass wir bei Patientinnen, die zunächst klinisch knotennegativ sind (wovon ich bei dieser Patientin ausgehe) und bei denen nur ein oder zwei positive Wächterlymphknoten festgestellt wurden, nicht routinemäßig dissezieren. Dahinter steht der Gedanke, dass die anschließende Bestrahlung die untere Axilla behandeln wird. Die Langzeitnachbeobachtung (+10 Jahre) für Z0011 zeigt, dass es hinsichtlich des Überlebens keinen Unterschied zwischen Patientinnen gibt, die eine Lymphknotendissektion erhalten haben und denen, die keine erhalten haben. Aus chirurgischer Sicht hätte ich vorgeschlagen, dass diese Patientin keine Lymphknotendissektion benötigt.

Dr. Tolaney: Aus der Sicht der medizinischen Onkologie würde ich sagen, dass wir bei der Entscheidungsfindung bezüglich der Chemotherapie ausreichend informiert waren, da die Patientin einen hohen RS-Wert hatte und sie ohnehin eine Chemotherapie erhalten würde. Selbst wenn Sie eine Dissektion veranlasst und vielleicht noch einige weitere Lymphknoten gefunden hätten, sobald jemand vier oder mehr positive Knoten hat, geben wir in der Regel ohnehin eine Chemotherapie, unabhängig vom Score. Die Frage stellt sich nach der Chemotherapie, wenn wir die ET verabreichen.

In diesem Fall hätten wir mit einem Aromatase-Inhibitor begonnen. Allerdings wäre dann die Frage aufgetaucht, ob wir Abemaciclib hinzunehmen sollten?

Die Herausforderung, vor der wir jetzt stehen, ist, was wäre, wenn der Fall nicht so eindeutig wäre? Nehmen wir an, es handelt sich zunächst um die gleiche Situation: Eine 58-jährige postmenopausale Frau stellt sich mit klinisch negativer Axilla vor. Nach der Lumpektomie kehrt sie mit dem Wächterlymphknoten und dem gleichen 3,5 cm großen Tumor zurück, der jedoch nun Grad 1 erreicht hat. Außerdem sind zwei von drei Knoten befallen.

Damit wieder zu Ihnen, Beth. Nehmen wir für diesen speziellen Fall an, der Rezidiv-Score war niedrig und der Onkologe war der Meinung, dass die Frau die RxPONDER-Kriterien erfüllte, vorausgesetzt, sie hatte nur zwei Knoten. Das Urteil des Onkologen könnte gelautet haben: keine Notwendigkeit für eine Chemotherapie bei einer postmenopausalen Frau mit dem niedrigen RS-Wert. In Wahrheit jedoch hätte die Entscheidung anders ausfallen können, wenn es vier positive Knoten gegeben hätte. Dies könnte sich auch auf die Entscheidung für Abemaciclib auswirken, denn derzeit würde die Patientin die Einschlusskriterien nicht erfüllen. Bei vier positiven Knoten hätte sie jedoch die Einschlusskriterien für monarchE erfüllt und hätte Abemaciclib erhalten können. Die Kenntnis des Knotenbefalls könnte die Empfehlungen für die systemische Therapie verändern. Wie denken Sie dann über diese Situationen im Hinblick auf weitere axilläre Eingriffe?

Dr. Mittendorf: Das ist eine sehr gute Frage, mit der wir uns in unserem Tumorgremium ziemlich häufig beschäftigen. Noch einmal: Die chirurgische Literatur, die ich zitieren könnte, bezieht sich auf Z0011. Man könnte meinen, wir bräuchten sie nicht. Die Sache ist jedoch noch komplizierter, denn meine multidisziplinären KollegInnen, sowohl Sie als medizinische Onkologin als auch unsere KollegInnen von der Strahlentherapie, möchten vielleicht wirklich das gesamte Ausmaß des Lymphknotenbefalls kennen, um ihre Entscheidungen treffen zu können.

Wir haben uns die Daten bei Dana-Farber angesehen, speziell die von Frauen im Alter von 50 bis 75 Jahren mit einem bis drei positiven Wächterlymphknoten, nachdem diese klinisch mit T 1–3, N0, HR-Positivität und mit einem RS > 26 diagnostiziert worden waren, also das Szenario, das Sie gerade beschrieben haben. Es stellte sich heraus, dass nur etwa 1,5 % der Frauen drei oder mehr positive Knoten hatten.

Etwas ältere Daten von Memorial Sloan Kettering, die gerade eine breite Population von HR-positiven, HER2-negativen Patientinnen untersucht haben, zeigen, dass weniger als 10 % vier oder mehr positive Knoten haben. Die Wahrscheinlichkeit ist damit hoch, dass dies bei einer Patientin nicht der Fall ist. Allerdings stimme ich zu, dass es von Vorteil ist, das Ausmaß des Knotenbefalls zu kennen. Dies ist eine Patientin, bei der ich seit der Veröffentlichung von monarchE an einer multidisziplinären Erörterung darüber interessiert wäre, wie sich das Gesamtausmaß des Knotenbefalls auf Ihre Entscheidungen und die des Strahlenonkologen auswirken würde. Ich wäre eher bereit, aus diesem Grund eine Lymphknotendissektion in Erwägung zu ziehen, wenn dies für die Behandlungsentscheidung von Bedeutung ist.

Dr. Tolaney: Das ist deshalb so heikel, weil ich glaube, dass die von Ihnen genannten Zahlen etwas zu niedrig angesetzt sind, was die Wahrscheinlichkeit betrifft, weitere befallene Knoten zu finden. Wie wägen Sie hier das Verhältnis zwischen Nutzen und Risiko ab? Wie hoch ist das Risiko, die Patientin erneut zu operieren und eine Dissektion vorzunehmen, um diese Informationen für die Entscheidung über eine systemische Behandlung zu erhalten?

Dr. Mittendorf: Das Risiko, über das sich die meisten Menschen Gedanken machen, ist das Risiko eines Lymphödems, das nicht unerheblich ist. Wir gehen davon aus, dass es diesen Patientinnen

langfristig gut gehen wird, sodass dies zu einer Frage der Überlebensdauer wird. Das Risiko eines Lymphödems bei der Wächterlymphknotendisektion allein wird bei höchstens 5 % liegen. Bei einer axillären Lymphknotendisektion sind es wahrscheinlich eher 20 %. Die Patientinnen, die eine Axilladisektion erhalten, benötigen wahrscheinlich auch eine Bestrahlung der regionären Knoten, womit wir uns der Marke von 35 % nähern. Daher ist es nicht unbedeutend, ein Lymphödem in Betracht zu ziehen. Dies ist ein wichtiges Gespräch, das zunächst mit den multidisziplinären KollegInnen geführt werden sollte, um sicherzustellen, dass die Informationen benötigt werden, und dann mit der Patientin.

Dr. Tolaney: Diese Entscheidung ist nicht einfach, denn bei einer so geringen Wahrscheinlichkeit, zusätzliche axilläre Knoten zu finden, stellt sich die Frage, ob es dieses potenzielle Risiko wert ist, vor allem bei einer Patientin mit einem niedrigen RS, die wahrscheinlich gut mit ET zurechtkommen wird. Schwer zu sagen, ob das wirklich nötig ist. Ich stimme Ihnen zu, dass dies die Diskussionen sind, mit denen wir uns im Tumorgremium auseinandersetzen müssen, um zu wissen, was hier zu tun ist.

Dr. Mittendorf: Wenn diese Patientin, die jetzt einen niedrigen Grad hat, nicht die monarchE-Kriterien erfüllt, jedoch einen hohen RS-Wert aufweist, ist das Ihrer Meinung nach ausreichend, um diese Patientin als Hochrisikopatientin einzustufen und eine Entscheidung über Abemaciclib zu treffen, ohne die zusätzlichen Informationen über den Knotenbefall zu haben?

Dr. Tolaney: Das ist eine ausgezeichnete Frage. In monarchE gab es eine separate Kohorte für Patientinnen mit einem bis drei positiven Knoten, die jedoch nicht die Einschlusskriterien erfüllten. In den Kriterien war ein großer Tumor über 5 cm oder ein hoher Grad vorgesehen. So wie bei dieser Patientin. Es handelte sich um Kohorte 2. Obwohl diese Kohorte in die Intention-to-Treat(ITT)-Analyse einbezogen wurde, bestand sie in Wahrheit nur aus 500 Patientinnen und wurde erst viel später im Verlauf von monarchE aufgenommen. Die Daten aus dieser Kohorte von 500 Patientinnen sind also noch sehr unreif. Es liegen eigentlich keine Daten für eine Person vor, die sich außerhalb des Bereichs der hochgradigen Tumore über 5 cm befindet, sondern stattdessen einen hohen Ki-67-Wert aufweist, wie es bei Kohorte 2 der Fall war. Ich würde annehmen, dass eine Patientin mit hohem RS-Wert wahrscheinlich auch einen hohen Ki-67-Wert hat.

Sollten wir bei dieser Patientin einen Ki-67-Test durchführen, um das zu entscheiden? Auch hier gilt: Man könnte. Bei dem höheren RS-Wert würde ich mich auf der sicheren Seite fühlen. Ein Tumor von Grad 1 mit einem hohen Ki-67-Wert und einem hohen RS-Wert wäre ungewöhnlich, doch möglich ist alles. Hier würde ich wahrscheinlich über Abemaciclib nachdenken. In Wahrheit ist dies jedoch nicht zu 100 % datengestützt, da es noch keine reifen Nachbeobachtungsdaten aus Kohorte 2 gibt. Bei dieser Entscheidung ist Vorsicht geboten. Trotzdem eine sehr gute Frage.

Dr. Mittendorf: Wir müssen uns jedoch auch darüber im Klaren sein, dass die axilläre Behandlung, insbesondere die chirurgische Behandlung in diesen Studien, nicht obligatorisch war. In der Veröffentlichung zu monarchE steht nicht einmal, in welchem Umfang axilläre Eingriffe durchgeführt wurden. Somit mangelt es auch hier an Daten. Damit haben Sie gerade unseren Pathologen in das multidisziplinäre Team geholt.

Dr. Tolaney: Das ist ein guter Punkt. Wie Sie wissen, wurde in unserer Gruppe auch viel über Ki-67 diskutiert und darüber, ob wir diesen Wert bei ER-positiven Patientinnen routinemäßig bestimmen sollten, um Entscheidungen über die systemische Therapie zu treffen. Wir haben ihn in unserer Einrichtung nicht routinemäßig untersucht, da die Reproduzierbarkeit schlecht ist und wir vor Herausforderungen standen, insbesondere in diesem Bereich von Ki-67, in dem die Kriterien für

monarchE einen Wert über 20 % vorsahen, ebenso wie die Leitlinien der International Ki67 in Breast Cancer Working Group. Das ist der Bereich, in dem es eine ziemliche Variabilität beim Testen gab. Im Fall des niedriggradigen Tumors jedoch, wo die Entscheidung ein wenig heikel ist, könnte der Ki-67 hier möglicherweise hilfreich sein.

Es gibt also so viele Teile des Puzzles, über die man nachdenken muss, Entscheidungen über die Axilla, die Bestrahlung, die Pathologie – kein so einfacher Fall.

Dennoch vielen Dank für Ihren Beitrag hier. Auch hier ist es von entscheidender Bedeutung, diese multidisziplinären Diskussionen zu führen, insbesondere in diesen schwierigen Situationen.

Vielen Dank noch einmal für diese großartige Diskussion. Fahren Sie bitte mit dem nächsten Abschnitt dieser Schulung fort.

Kapitel 3: Grenzwertig hohes Risiko: Was nun?

Hope Rugo, MD: Hallo, ich bin Hope Rugo vom Comprehensive Cancer Centre der University of California San Francisco. Mein Gesprächspartner ist Dr. Javier Cortés vom International Breast Cancer Center of Oncology und MEDSIR in Barcelona, Spanien. Herzlich willkommen, Javier.

Javier Cortés, MD, PhD: Hallo, Hope. Ich freue mich, heute hier zu sein.

Dr. Rugo: Wir haben gerade so viele spannende Themen im Bereich Brustkrebs zu besprechen. Die letzten Jahre waren wirklich spannend. Einer der Bereiche, in dem sich ein enormer Fortschritt gezeigt hat, sind die Behandlungsmöglichkeiten für die Patientinnen mit HR-positivem/HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium.

Eine der großen Fragen, die sich stellt, wenn neue Behandlungen verfügbar sind, die einen großen Einfluss auf das Ergebnis zu haben scheinen, ist natürlich die, wem diese Behandlungen verabreicht werden sollen. Oft sind wir frustriert, wenn wir versuchen, engen Leitlinien zu folgen. Einer der Bereiche, der in der klinischen Praxis häufig auftaucht, sind die Patientinnen, bei denen noch ein Rezidivrisiko besteht (das gilt natürlich für alle unsere Patientinnen), die jedoch nicht in das Hochrisiko-Schema passen, das wir zugrunde legen und das in den klinischen Studien zu Erkrankungen im Frühstadium definiert wurde.

Wie gehen Sie also bei der Behandlung einer Patientin vor, bei der das Rezidivrisiko grenzwertig ist?

Dr. Cortés: Das Risiko einer Patientin lässt sich nur schwer bestimmen. Außerdem ist es schwierig, die optimale Behandlung zu finden. Dies gilt zum Beispiel bei prämenopausalen Frauen, wenn es darum geht, sich für Goserelin oder Triptorelin zu entscheiden oder nur Tamoxifen zu nehmen. Manchmal ist das knifflig, denn es geht nicht nur um das Risiko, sondern auch um unerwünschte Ereignisse.

In der allgemeinen Population, sowohl bei post- als auch bei prämenopausalen Frauen, beispielsweise wenn man in der monarchE-Studie die Wirksamkeit von Abemaciclib in der adjuvanten Behandlung über zwei Jahre untersucht, betrachtet man das Risiko auf Grundlage der klinischen Aspekte: Tumorgröße, Anzahl der befallenen Knoten und vielleicht Tumorgrad, Ki-67 usw. Man weiß jedoch heute, dass z. B. der Oncotype-DX-Test oder der MammaPrint-Test auch bei der Auswahl von Patientinnen mit höherem oder niedrigerem Rezidivrisiko helfen kann.

Meiner Meinung nach ist die Sache in der klinischen Praxis also nicht so komplex, wenn man sich nur die klinischen Studien ansieht. Die klinischen Studien sind recht einfach. Wer die Kriterien

erfüllt, erhält das Medikament. Andernfalls eben nicht. Doch wie sieht es in der klinischen Praxis aus? Stellen wir uns eine Patientin mit folgenden Merkmalen vor: ein Knoten, Grad 2, Ki-67 20 % oder sogar 15 %, jedoch mit einem Oncotype-DX-RS-Wert im Bereich von 35 oder 40. Für mich ist dies eine Patientin mit höchstem Risiko. Dann wiederum kann es Patientinnen mit zwei oder drei befallenen Knoten geben, wobei der RS-Wert beispielsweise 10 oder 12 beträgt. Das bedeutet, dass man alle zur Verfügung stehenden Mittel einsetzen muss, um zu entscheiden, ob man in der adjuvanten Behandlung von prämenopausalen Patientinnen Goserelin/Triptorelin zusammen mit Abemaciclib einsetzt. Abemaciclib bei prämenopausalem EBC, ich denke, man muss beides integrieren. Wer davon profitiert und wer nicht, ist schwer zu ermitteln. Wie denken Sie darüber?

Dr. Rugo: Das stimmt. Das kann wirklich schwierig sein. Praktisch gesehen verwende ich die Kriterien der monarchE-Studie, um zu entscheiden, ob ich zum Beispiel Abemaciclib einsetze. Die andere wesentliche Entscheidung, die ich treffe, ist die Suppression der Ovarialfunktion bei jungen Frauen mit einem Aromatase-Inhibitor (AI) oder mit Tamoxifen. In dieser Situation beschränke ich mich auf das klinische Risiko, wie es in den Analysen der SOFT- und TEXT-Studien dargestellt wurde. Bei den meisten meiner jungen Patientinnen unter 40 Jahren setze ich die Suppression der Ovarialfunktion ein. Manchmal versuche ich auch, eine Chemotherapie zu vermeiden, indem ich Als einsetze. Meine allgemeine Einstellung ist jedoch, dass eine begrenzte Therapie besser ist als keine.

Für mich ist es wichtig, die individuelle Patientin zu betrachten und auf die Informationen zum Outcome bei diesen Patientinnen zurückzugreifen, um zu entscheiden, welchen Patientinnen man mehr und welchen man weniger anbieten sollte. Gleichzeitig muss man sich der Problematik der Adhärenz sehr bewusst sein und versuchen, den Patientinnen zu vermitteln, wie wichtig es ist, die Behandlung anzunehmen. Andererseits darf man sie nicht verängstigen, denn eine junge Frau mit einem Ki-67-Wert von 5 bis 10 % ist natürlich sehr besorgt wegen ihres Rezidivrisikos.

Das kann schwierig sein. Gibt es Situationen, in denen Sie einer Patientin, die nicht die Kriterien von monarchE erfüllt, z. B. den CDK 4/6-Inhibitor als geringeres Risiko geben würden?

Dr. Cortés: Wenn die Kriterien von monarchE nicht erfüllt sind, steht meiner Meinung nach als Erstes ein ausführliches Gespräch mit der Patientin an. Zweitens, wenn es Patientinnen gibt, die die Kriterien nicht vollständig erfüllen, die jedoch gemäß Testergebnis ein sehr hohes Risiko haben, würde ich das nach einer Diskussion in Betracht ziehen. Natürlich gilt auch hier, dass nicht genügend Daten zur Unterstützung der Medikamente vorliegen, doch letztendlich ist unsere Patientin da, unsere Patientin kann die Vor- und Nachteile einschätzen. Das Risiko ist also wichtig, das sollte man zumindest in Betracht ziehen.

Dr. Rugo: Das ist ein wirklich wichtiger Punkt. In den Vereinigten Staaten sind wir durch die Freigabe durch die Krankenversicherungen eingeschränkt. Ich denke jedoch, dass ich bei einer Patientin mit einer besonders risikoreichen Erkrankung, die die Kriterien von monarchE gerade eben nicht erfüllt, die Anwendung von Abemaciclib in Betracht ziehen und versuchen würde, die Freigabeprobleme durch einen sogenannten Peer-to-Peer-Review zu überwinden.

Andererseits hatte ich kürzlich zwei Patientinnen, bei denen nach einer Mastektomie ein lokales Rezidiv auftrat, während eine Patientin Tamoxifen einnahm und die andere gar keine Therapie erhielt. Dabei handelt es sich um winzig kleine lokale Rezidive, nicht in der Haut, sondern im subkutanen Gewebe. Eine Patientin hatte ein kleines duktales Karzinom in situ (DCIS), das heißt, es handelt sich um Restgewebe in der Brust, das einige Millimeter oder einen halben Zentimeter groß ist. Die Empfehlungen einiger sehr renommierter Brustkrebspezialisten sehen in dieser Situation einen CDK 4/6-Inhibitor vor. Wie würden Sie vorgehen?

Dr. Cortés: Das Risiko für diese Patientin ist sehr hoch. Gleichzeitig liegen noch nicht viele Studien für diese PatientInnengruppe vor, doch meiner Meinung nach sollte diese Patientin mit den besten Medikamenten behandelt werden, die wir gegenwärtig haben. Abemaciclib für zwei Jahre ist mit Sicherheit eine Option, die ich wählen würde.

Dr. Rugo: Nach meinem Dafürhalten hängt das wirklich von der Erkrankung ab. Wenn die Erkrankung die Haut infiltriert, kommt ein CDK 4/6-Inhibitor zum Einsatz. Wenn die Läsion im subkutanen Gewebe zwei Millimeter groß ist und keine oder nur eine minimale ET verabreicht wird, ist das Risiko sehr gering, sodass eine Suppression der Ovarialfunktion und ein AI infrage kämen. Dies unterstreicht, dass man alles, sorgfältig auf das individuelle Risiko abstimmen muss.

Damit haben wir deutlich gezeigt, wie wir in der Klinik an unsere Patientinnen herangehen. Die Rahmenbedingungen ändern sich ständig, da wir immer mehr lernen.

Ich danke Ihnen sehr für dieses Gespräch, Javier, und empfehle den Teilnehmenden, mit dem nächsten Abschnitt dieser Schulung fortzufahren.

Kapitel 4: Genomische Tests und ctDNA: Was tun mit den Ergebnissen?

Hope Rugo, MD: Hallo, ich bin Hope Rugo vom Comprehensive Cancer Centre der University of California San Francisco. Mein Gesprächspartner ist Dr. Javier Cortés vom International Breast Cancer Center of Oncology, der außerdem Mitarbeiter des Unternehmens MEDSIR in Barcelona, Spanien, ist. Herzlich willkommen, Javier.

Javier Cortés, MD, PhD: Hallo, Hope. Schön, heute hier zu sein.

Dr. Rugo: Unser heutiges Thema sind genomische Tests und ctDNA-Tests. Genomische Tests werden zunehmend bei Patientinnen mit HR-positivem/HER2-negativem EBC im Einklang mit den Leitlinien eingesetzt. Andererseits weiß man, dass es schwierig ist, anhand der Testergebnisse zu entscheiden, und dass die Ergebnisse manchmal widersprüchlich oder verwirrend sein können.

Es besteht ein gewisses Interesse an der Untersuchung der zellfreien DNA (cfDNA). Bei der Suche nach Mutationen im metastasierten Stadium wird diese Methode sehr häufig verwendet. Sie hat sich als äußerst hilfreich erwiesen und geholfen, die Suche nach einer Biopsiestelle zu vermeiden, wenn es sich beispielsweise nur um eine Knochenerkrankung handelt oder wenn Schmerzen und Traumata vorliegen. Die Anwendung im Frühstadium ist jedoch immer noch sehr umstritten.

Lassen Sie uns mit dem ersten Punkt beginnen, den genomischen Tests. Es gibt eine ganze Reihe von Tests, Oncotype, MammaPrint, zum Beispiel, Prosigna in Spanien. Außerdem können mit BluePrint zusätzliche Daten zur intrinsischen Subtypisierung gewonnen werden.

Was verwenden Sie in Ihrer klinischen Praxis und wie nutzen Sie dies für die Behandlungsentscheidung?

Dr. Cortés: Vielen Dank, Hope. Ich greife darauf zurück, wenn ich mir in Bezug auf die Vor- und Nachteile einer Chemotherapie nicht sicher bin. Nehmen wir als Beispiel eine Patientin mit einem 3 cm großen Tumor. Es handelt sich um eine postmenopausale Frau mit einem Knoten und einem Ki-67-Wert im Bereich von 20 %. Ein genomischer Test könnte eine große Hilfe bei der Entscheidung sein, ob eine Chemotherapie plus ET infrage käme oder ob man direkt zur ET übergeht.

Je mehr wir diese Plattformen nutzen, desto weniger Chemotherapie werden wir verwenden, ohne das Outcome zu beeinträchtigen. Das müssen wir in die klinische Praxis einbeziehen. Als Einwohnerin der Vereinigten Staaten weiß ich nicht, ob Sie damit einverstanden sind oder nicht.

Dr. Rugo: Ich stimme Ihnen voll und ganz zu, und ich denke, wo diese Kontroverse vorhanden ist, ist sie wichtig. Nun gibt es zwei Bereiche, die für mich von besonderem Interesse sind. Einer davon ist die neoadjuvante Behandlung von HR-positiven Erkrankungen mit höherem Risiko, bei der wir MammaPrint in unseren adaptiv angelegten Phase-II-Studien I-SPY2 einsetzen.

Die weitere Analyse der Daten aus dieser Studie hat gezeigt, dass bei Patientinnen mit dem höchsten MammaPrint-Score, wir nennen ihn High2, er liegt also in der oberen Hälfte des oberen Bereichs, die Wahrscheinlichkeit für ein komplettes pathologisches Ansprechen (pCR) auf eine neoadjuvante Chemotherapie bei diesen Patientinnen mit einer HR-positiven Erkrankung sehr viel höher ist. Möglicherweise spricht diese Gruppe auch besser auf eine Immuntherapie an, woran mit zusätzlichen Gensignaturen gearbeitet wird. Neue Gensignaturen des Immunsystems werden möglicherweise zum Verständnis des Nutzens einer Immuntherapie bei HR-positiven Erkrankungen beitragen, weshalb ich das sehr spannend finde.

Ich verwende den Oncotype-Test auch im adjuvanten Setting bei Patientinnen, die keine neoadjuvante Therapie erhalten. Ein besonders interessanter Bereich sind prämenopausale Patientinnen mit einer knotenpositiven Erkrankung. Ich verwende den Test nach wie vor bei Patientinnen, bei denen ich das Gefühl habe, dass eine Chemotherapie den Patientinnen nichts nützen würde, wenn ich die Ovarialfunktion supprimiere. In RxPONDER erhielten immerhin weniger als 20 % der Frauen eine Unterdrückung der Ovarialfunktion, von der wir wissen, dass sie das Outcome verbessert.

Dr. Cortés: Ich finde, dass Sie MammaPrint sehr gut in die I-SPY2 Studie integriert haben. Das kommt einem Modell sehr nahe. Sind Sie der Meinung, dass wir in Zukunft diese Plattformen zur Eskalation oder Deeskalation künftiger Behandlungen im adjuvanten oder neoadjuvanten Setting einbeziehen sollten? Müssen wir dies auch in die klinische Forschung einbeziehen?

Dr. Rugo: Wir verfügen inzwischen über eine ganze Reihe von Daten, die zeigen, dass es Teilgruppen von Patientinnen mit höheren Scores gibt, die stärker von einer Chemotherapie profitieren, und solche, die potenziell stärker von zielgerichteten Wirkstoffen profitieren. Wir benötigen wohl noch etwas mehr Daten, bevor dies zur Routinepraxis wird. Allerdings glaube ich, dass die Einbeziehung dieser Art von Daten uns geholfen hätte, RxPONDER besser zu verstehen. Wir müssen nur einen Schritt über die Tests selbst hinausgehen. Nun könnte man sagen, dass dies einem hohen Oncotype-Score > 25 entspricht. Bis zu einem gewissen Grad nutzen wir dies bereits.

Sie sprechen einen wichtigen Punkt an, nämlich dass man nicht wirklich weiß, wie man diese Tests am besten bei Patientinnen einsetzen kann, bei denen man sich Sorgen über das Ansprechen auf die Behandlung macht. Bei behandelten Patientinnen mit einem hohem Score besteht immer noch ein hohes Rezidivrisiko. Die cfDNA ist also von Interesse, um zu erkennen, welche Patientinnen das höchste Rezidivrisiko haben.

Sind Sie der Meinung, dass sich diese Methode bald etablieren wird, oder sollte sie nur im Rahmen klinischer Studien eingesetzt werden?

Dr. Cortés: Meiner Meinung nach könnte dies für die klinische Praxis bei metastasierten Erkrankungen von großem Nutzen sein, um die Behandlung verschiedener Mutationen zu optimieren.

Bei Brustkrebs im Frühstadium sollte dies jedoch aus zwei wichtigen Gründen nicht außerhalb klinischer Studien eingesetzt werden. Erstens ist es nicht klar, ob man die Behandlung basierend auf den Ergebnissen dieser ctDNA-Analyse ändern muss. Zweitens ist es für die Patientinnen sehr schwierig, mit dem Wissen zu leben, dass die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs höher ist als erwartet, ohne dass sie etwas dagegen unternehmen können, wenn die ctDNA erhöht ist.

Aus diesen beiden Gründen sollte man bei der Anwendung dieser Analyse in der klinischen Praxis bei Brustkrebs im Frühstadium sehr vorsichtig sein. Ich weiß nicht, ob Sie mir zustimmen oder nicht, Hope.

Dr. Rugo: Ich stimme Ihnen vollkommen zu. Uns liegen faszinierende Daten von I-SPY vor, die zeigen, dass bei einer kleinen Anzahl von Patientinnen, die zum Zeitpunkt der Operation nach einer neoadjuvanten Therapie cfDNA aufwiesen, unmittelbar danach oder sogar während unserer Nachbeobachtung kein Rezidiv auftrat. Wir wissen, dass damit das Risiko steigt, dass nach der Behandlung tumorbedingte cfDNA nachweisbar ist. Wir wissen jedoch auch, dass es viele Möglichkeiten gibt, dieses Risiko zu modifizieren. Einige davon haben wir bereits in die klinische Praxis integriert. Wir brauchen klinische Studien, die zeigen, dass eine Änderung der Behandlung und des Risikos allein basierend auf der cfDNA das Outcome verändert. Bislang haben wir die noch nicht, sodass wir diesen Test derzeit nicht in der klinischen Standardpraxis verwenden sollten.

Damit haben wir meines Erachtens eine großartige Diskussion geführt. Wir scheinen uns in allen Punkten einig zu sein, wie immer. Wir haben zwar große Fortschritte gemacht, doch wir müssen unsere Technologie auch sorgfältig bewerten.

Ich freue mich sehr, dass Sie heute bei mir waren, Javier. Die Teilnehmenden möchte ich nun bitten, mit dem nächsten Abschnitt dieser Schulung fortzufahren.

Kapitel 5: Zusammenfassung

Sara M. Tolaney, MD, MPH: Vielen Dank, dass Sie an dieser Schulung teilgenommen haben. Ich hoffe, Sie fanden sie lehrreich und nützlich. Es ist wirklich schön zu sehen, wie viele Verbesserungen mit den jetzt verfügbaren Wirkstoffen wie Abemaciclib und Olaparib erzielt wurden, insbesondere für Patientinnen mit HR-positivem Brustkrebs mit hohem Risiko.

Bei der Entscheidungsfindung für diese Hochrisikopatientinnen ist es wirklich wichtig, an eine multidisziplinäre Versorgung zu denken und Informationen nicht nur vom medizinischen Onkologen, sondern auch vom chirurgischen Onkologen, dem Strahlenonkologen und dem Pathologen einzubeziehen. Ebenso wichtig ist es, den Einsatz genomischer Tests in die Entscheidung über eine systemische Chemotherapie einzubeziehen.

Nochmals vielen Dank für Ihre Teilnahme. Bitte fahren Sie mit der Beantwortung der folgenden Fragen fort und nehmen Sie die Beurteilung vor.

Diese Übersetzung der Mitschrift wurde redigiert.

Besondere Hinweise zu Geltungsbereich und Verwendung

Dieses Dokument ist nur für Schulungszwecke bestimmt. Für die Lektüre dieses Dokuments werden keine CME-Credits (Continuing Medical Education bzw. ärztliche Fortbildung) vergeben. Wenn Sie an diesem Fortbildungsangebot teilnehmen möchten, besuchen Sie bitte www.medscape.org/viewarticle/983866

Bei Fragen zum Inhalt dieser Fortbildungsmaßnahme wenden Sie sich bitte an deren Anbieter unter CME@medscape.net.

Für technische Unterstützung kontaktieren Sie bitte CME@medscape.net

Die oben vorgestellte Fortbildungsmaßnahme kann simulierte, fallbasierte Szenarien beinhalten. Die in diesen Szenarien dargestellten PatientInnen sind fiktiv, und ein Zusammenhang mit einem tatsächlichen PatientInnen ist nicht beabsichtigt und sollte auch nicht hergestellt werden.

Das hier präsentierte Material spiegelt nicht notwendigerweise die Ansichten von Medscape, LLC, oder von Unternehmen wider, die Bildungsprogramme auf medscape.org unterstützen. In diesen Materialien werden möglicherweise therapeutische Produkte besprochen, die nicht von der US-amerikanischen Lebensmittel- und Arzneimittelbehörde (US Food and Drug Administration, FDA) zugelassen sind, sowie Off-Label-Anwendungen von zugelassenen Produkten. Vor der Anwendung der besprochenen therapeutischen Produkte sollte eine qualifizierte medizinische Fachkraft konsultiert werden. Die Leser sollten alle Informationen und Daten überprüfen, bevor sie Patienten behandeln oder die in dieser Fortbildung beschriebenen Therapien anwenden.

Medscape Education © 2022 Medscape LLC

Medscape Education