



# FrauenHeilKunde-INFO

Newsletter Mammakarzinom

Juli 2022



## Liebe Kolleginnen und Kollegen,

mit dem aktuellen, dritten Newsletter 2022 in ausschließlich digitaler Form dürfen wir das am 16.03.2022 stattgefundenen Mammakarzinom-Meeting Revue passieren lassen und für Sie in gewohnter Weise prägnant zusammenfassen.

Die Behandlung des Mammakarzinoms wird weitaus komplexer, aber auch die andauernde Pandemiesituation kann zum Glück neue Studien nicht aufhalten. Wichtig hervorzuheben sind dabei die vielversprechenden Daten für die Behandlung des fortgeschrittenen/metastasierten triple negativen bzw. des Her2/neu positiven Mammakarzinoms. Diese neuen Therapien sind auch dank der Studienteilnahmen von unter anderem Ihren Patientinnen bereits zugelassen oder auf dem Weg dorthin und werden in unserer Tagesklinik routiniert verabreicht.

In der adjuvanten Therapiesituation des hormonrezeptorpositiven Karzinoms haben CDK4/6 Inhibitoren ihren Platz erobert. Neue Wirkstoffe, wie die selektiven Östrogenrezeptordegradiierer, werden für Patientinnen in der Adjuvanz als vielversprechende Alternative zur etablierten Antihormontherapie in Studien verabreicht.

Ich möchte Sie daher besonders dazu ermutigen, Ihrer Patientin durch eine Studienteilnahme den Zugang zu neuen Therapien zu ermöglichen. Die Kontaktdaten der Studienzentrale sowie eine Übersicht der rekrutierenden Studien finden Sie anbei.

Des Weiteren möchten wir auf einen aktuellen Beitrag zum Thema genetische Testung und familiärer Brustkrebs hinweisen. Als zertifiziertes Zentrum können wir unsere gemeinsame Patientin kompetent im Rahmen der Behandlung beraten. Ein Schaubild zu der wichtigen Frage, in welcher Situation es Sinn ergibt, genetisch zu testen, ist diesem Newsletter angehängt.

In der Hoffnung, Sie auch mit diesem Newsletter in Ihrer täglichen Arbeit zu unterstützen, verbleibe ich mit kollegialen Grüßen,

Ihr

Prof. Dr. Matthias W. Beckmann

## Was gibt es Neues in der Therapie des triple-negativen Mammakarzinoms (TNBC)?

Intensive Forschung zu einer individualisierten, zielgerichteten Therapie ermöglichen den Patientinnen mit TNBC neue Behandlungsoptionen. Es gibt vielversprechende Daten zur Verbesserung der Therapiesituation und der Prognose sowohl in der

**(neo-)adjuvanten** als auch in der metastasierten Situation.

**Checkpointinhibitor Pembrolizumab bei frühem TNBC**

Die KEYNOTE-522-Studie verglich die Wirksamkeit von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (Carboplatin + Paclitaxel gefolgt von Doxo-/Epirubicin + Cyclophosphamid) vs. Placebo und Chemotherapie bei Patientinnen mit frühem TNBC in der (neo-)adjuvanten Situation. Patientinnen mit Pembrolizumab wiesen eine signifikante Verbesserung der pathologischen Komplettremissionsrate (pCR), dem wichtigsten Prognosefaktor um 13,6 % unabhängig vom PD-L1-Status auf (p = 0.00055). Die Pembrolizumab-Gruppe hatte ein signifikant verbessertes event-free survival (EFS) von 84,5 % vs. 76,8 % (p = 0,00031). Davon profitierten insbesondere Nodal-positiv Patientinnen.

**Checkpointinhibitor Pembrolizumab bei fortgeschrittenem bzw. metastasiertem TNBC**

In der KEYNOTE-355-Studie wurde die Wirksamkeit von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie

(nab-Paclitaxel, Paclitaxel, Gemcitabin) vs. Mono-Chemotherapie bei Patientinnen mit **fortgeschrittenem oder metastasiertem PD-L1-positivem TNBC** untersucht. Die Studie zeigte in der Gruppe der PD-L1-positiven Patientinnen mit einem combined positive score (CPS)  $\geq 10$  ein signifikant verbessertes Gesamtüberleben von 23 Monate im Therapiearm vs. 16,1 Monate im Kontrollarm (p = 0,0093).

**Datopamab Deruxtecan (Dato-DXd) bei vorbehandeltem fortgeschrittenem bzw. metastasiertem TNBC**

Die TROPION-PanTumor01-Studie untersucht als Phase 1 Studie das neue TROP2-gerichtete Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Dato-DXd bei Patientinnen mit vorbehandelten fortgeschrittenen oder metastasierten Tumoren, beispielsweise auch bei einer triple negativen Subgruppe. Für diese gibt es – abgesehen von dem „Schwestermedikament“ Sacituzumab Govitecan – aktuell nur Chemotherapie ggf. in Kombination mit Bevacizumab als Therapieoption. Es zeigten sich in dieser Studie erste Hinweise auf ein effektives Ansprechen bei einem stark vorbehandelten Kollektiv mit einer objektiven Ansprechrate von 34 %, die Krankheitskontrollrate lag bei 77 %. Die Verträglichkeit der kleinen Subgruppe von 44 Patientinnen war vergleichbar mit dem bereits bekannten Trop-2-ADC, sodass man auf weitere Studien mit einem größeren Patientenkollektiv hoffen darf.

## Das Her2/neu-positive Mammakarzinom

Zum Thema des Her2/neu positiven Mammakarzinoms gab es in diesem Jahr besonders erfreuliche Daten in der besonderen Situation der Patientinnen mit Hirnmetastasen.

Im San Antonio wurde die Auswertung zu Patientinnen mit Hirnmetastasen in der HER2CLIMB-Studie vorgestellt. Rekrutiert wurden Patientinnen mit einem metastasierten, Her2/neu positiven Brustkrebs, die bereits eine Therapie mit Trastuzumab, Pertuzumab und T-DM1 erhielten. Randomisiert wurde in die Gruppe Trastuzumab+Capecitabin, jeweils in Kombination mit Placebo oder dem neuen Tyrosinkinase-Inhibitor Tucatinib. Hervorzuheben ist, dass auch Patientinnen mit symptomatischen Metastasen nach einer lokalen Therapie an der Studie teilnehmen konnten. Hierbei hat die Kombination mit Tucatinib zu einem Gesamtüberlebensvorteil von über 9 Monaten geführt. Die Ansprechrate der Hirnmetastasen konnte mehr als verdoppelt und die Dauer des Ansprechens der Hirnmetastasen von 3 auf 8,6 Monate fast verdreifacht werden.

Positiv überrascht haben auch die Auswertungen der Patientinnen mit Hirnmetastasen in der DESTINY-Breast03 - Phase 3 Studie. Hier wurden Patientinnen mit einem Her2/neu positiven, metastasierten oder fortgeschrittenen Mammakarzinom rekrutiert, die bereits mit Trastuzumab und einem Taxan vortherapiert waren und innerhalb von 6 Monaten progredient wurden. Im Gegensatz zum Vergleich mit T-DM1 führte die Therapie mit Trastuzumab-Deruxtecan (T-DXd), einem neuen Antikörper-Wirkstoff-Konjugat, bei Patientinnen mit Hirnmetastasen zu einer Verlängerung des medianen progressionsfreien Überlebens von 3 auf 15 Monate. Die Rate der zerebralen Komplettremission wurde hierbei von 2,8 % auf 27,8 % gesteigert.

Somit stehen uns in der Hochrisikogruppe der Patientinnen mit Hirnmetastasen neue und effektive Therapiemöglichkeiten zur Verfügung. Hierbei sei insbesondere auf aktuelle Studien hinzuweisen, die den Patientinnen die beiden Medikamente möglichst früh in der Behandlung ermöglichen.

Daten der Katherine-Studie zur postneoadjuvanten Therapie der Patientinnen mit einer fehlenden pathologischen Komplettremission nach einem Pertuzumab/Trastuzumab-basierten Regime in der Neoadjuvanz, zeigen, dass dieses Kollektiv weiterhin eine Hochrisikogruppe darstellt. Demzufolge beträgt die Rezidiv- und Metastasenrate nach drei Jahren, trotz T-DM1, 10-50 %. Eine Metaanalyse der AGO-B und der GBC-Studien kommt zu dem Schluss, dass die Rezidiv- und Metastase nach einer Komplettremission 10-20 % beträgt.

während sie nach einer non-pCR mit 15-55 % sehr hoch bleibt. Die aktuell rekrutierende GBC 013-TruDy DESTINY-Breast05 Studie spricht genau dieses Kollektiv an. In dieser Studie werden Hochrisikopatientinnen mit einem Her2/neu positiven Mammakarzinom und einer fehlenden Komplettremission entweder in den Behandlungsarm mit 14 Zyklen T-DM1 oder in den Arm mit 14 Zyklen T-DXd randomisiert.

Gegen Her2/neu gerichtete Therapien sind wirksam, weil diese Therapien den Her2/neu-Wachstumsfaktor-Rezeptor hemmen und damit den Wachstumsreiz der Zelle inhibieren. Neben den klassischen Her2/neu positiven Tumoren, die sich durch die Amplifikation von Her2/neu auszeichnen, und in welchen der Rezeptor den Wachstumstreiber darstellt, gibt es eine Gruppe sogenannter Her2/neu Tumore. Diese Tumoren exprimieren im geringeren Ausmaß zwar ebenfalls Her2/neu auf ihrer Oberfläche, was immunhistochemisch bestimmt werden kann, zeigen jedoch weder eine Amplifikation (CISH negativ), noch sprechen sie auf eine zielgerichtete Therapie mit Trastuzumab an, weil Her2/neu in diesen Zellen nicht den Wachstumstreiber für den Tumor darstellt. Die Gruppe der Her2-low positiven Tumore entspricht ungefähr einem Drittel der Mammakarzinome in der Primärdiagnose und in der Rezidivsituation, wobei der Her2-low Status im Verlauf sehr volatil ist. Antikörper-Wirkstoff-Konjugate, wie T-DXd, weisen durch die Bindung am Her2/neu Rezeptor eine Selektion von Tumorzellen auf. Nach der Bindung an der Tumorzelle erfolgt die Internalisierung der Immunkonjugate, was zur gezielten Freisetzung der toxischen Chemotherapie führt. Somit wird Her2/neu in diesen Tumoren lediglich als spezifisches Einfallstor für die toxische Chemotherapie genutzt. In einem intensiv vortherapierten Kollektiv von Patientinnen mit einer Her2-low Expression konnten Gesamtansprechraten von 37% erreicht werden.

In der DESTINY-Breast04, Phase 3-Studie wurden metastasierte Patientinnen mit Her2-low Tumoren mit T-DXd oder klassischer Chemotherapie behandelt. Zwar können wir Ihnen noch keine dezidierten Ergebnisse vorweisen, aber die kürzlich veröffentlichte Presseerklärung lässt auf einen signifikanten Vorteil beim progressionsfreien Überleben und beim Gesamtüberleben schließen. Diese Ergebnisse werden die Landschaft der Brustkrebstherapie grundlegend verändern. Einerseits steht für einen beträchtlichen Teil der Patientinnen eine zusätzliche, effektive Therapie zur Verfügung. Andererseits wird zukünftig die Wahl der richtigen Behandlungssequenz und -kombination durchaus komplex.

## Mammakarzinomforschung und aktuelle Studien

In den vergangenen Jahrzehnten veränderte sich die Strategie der Mammakarzinom Behandlung immer mehr zur individualisierten, zielgerichteten Präzisionsstrategie. Die aktuelle Brustkrebsforschung kehrt der strengen Betrachtung einzelner Tumorsubtypen mehr und mehr den Rücken zu und legt den Fokus auf eine Biomarker-basierte und molekulargenetische Therapie, die individuell auf den Tumor zugeschnitten ist. Aus diesem Grund beziehen sich die Studien der neuen Generation zumeist auf die Anwendung hochspezifischer, zielgerichteter Medikamente oder die Erforschung von (molekularpathologischen) Biomarkern. Ein neuer Ansatz in der Therapie des Mammakarzinoms ist Sacituzumab-Govitecan (SG), ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (ADC) gegen das epitheliale Her2-low TROP-2. Dies bringt den Wirkstoff SN-38 direkt in die Krebszelle, wo es als Topomerase I Inhibitor die DNA schädigt und die Apoptose der Zelle induziert. Die FDA Zulassung 2021 erfolgte für Triple-negative Mammakarzinome mit  $\geq 2$  Vortherapien. Aufgrund der guten Wirksamkeit ist dieses Medikament geeignet, um auch in früheren Therapielinien zum Einsatz zu kommen.

Die SASCIA Studie beschäftigt sich aktuell mit der Fragestellung, ob SG im Vergleich zur physicians choice (Carboplatin Monotherapie, Capecitabin, Nachsorge) einen Vorteil in der post-neoadjuvanten Therapie des Her2/neu negativen Mammakarzinoms mit erhöhtem Rezidivrisiko zeigt. Dieses Risiko ist vor allem durch eine nicht erreichte Komplettremission nach neoadjuvanter Chemotherapie definiert. Neben triple-negativen Mammakarzinomen können auch hormonrezeptorpositive Patientinnen eingeschlossen werden, welche parallel zur SASCIA Studie eine antihormonelle Therapie erhalten können.

Der seit einem Jahrzehnt fast unveränderte anthormonelle Therapiestandard steht aktuell ebenfalls im Fokus. Seit der Zulassung von Fulvestrant im Jahr 2004 wurde in Europa keine Zulassung für einen neuen antihormonellen Wirkstoff erteilt. Die Überlegenheit des selektiven Östrogenrezeptor Degradierers (SERD) Fulvestrant in der **metastasierten** Situation wurde in der Adjuvanz nicht weiter erforscht. Dies liegt zum Teil an der schlechten oralen Bioverfügbarkeit von Fulvestrant, welche eine intramuskuläre Applikation bedingt und damit den Aromataseinhibitoren oder den selektiven Östrogenrezeptor-modulatoren in der Praktikabilität deutlich unterlegen ist. In der TRIO45/lidERA wird nun einer der ersten, oralverfügbaren SERDs in der adjuvanten Therapiesituation im Vergleich zur physicians choice untersucht.

Bei Fragen bezüglich möglicher Studien steht Ihnen die Frauenklinik jederzeit zur Verfügung. Für Ratsuchende eignet sich eine Zweitmeinungsvorstellung in der Sprechstunde für Brusterkrankungen der Frauenklinik. Fragen niedergelassener Kolleginnen und Kollegen, die eine Studie betreffen, können an unsere Studienzentrale (telefonisch oder per E-Mail) gestellt werden.

Für ärztliche Kolleginnen und Kollegen:

- Informationen über vorhandene Studien, generelle Fragen zu Studien von gemeinsamen Patientinnen

- **keine telefonische Zweitmeinungsvorstellung**
- per E-Mail: [fk-studienzentrale@uk-erlangen.de](mailto:fk-studienzentrale@uk-erlangen.de)
- Per Telefon über die Pforte: 09131 85 – 33553 à Studienzentrale oder aktuelle/-r Studienzentralenärztin/-arzt

### Neu: Zentrum für Familiären Brust- und Eierstockkrebs Erlangen (FBREK-Z ER)

Die standardisierte genetische Beratung und Testung bei Patientinnen und Patienten mit familiärer Prädisposition für Tumorerkrankungen erfolgt am Universitätsklinikum Erlangen bereits seit 2002.

Der größte Anteil an Ratsuchenden, Patientinnen und Patienten bei onkologischen Erkrankungen bezieht sich auf die Fragestellung erblicher Brust- und Eierstockkrebs (HBOC).

Im Jahr 2019 erfolgte nach langjährigen Verhandlungen die Aufnahme in das Deutsche Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs.

Wir freuen uns, den nächsten Meilenstein für unsere Ratsuchenden, Patientinnen und Patienten erreicht zu haben – im Februar 2022 erfolgte die erfolgreiche Erstzertifizierung des Zentrums für Familiären Brust- und Eierstockkrebs Erlangen (FBREK-Z ER). Das Zentrum besteht aus folgenden vier Hauptkooperationspartnern: der Frauenklinik, dem Humangenetischen Institut, dem Pathologischen Institut und der Gynäkologischen Radiologie des Universitätsklinikums Erlangen. Darüber hinaus erfolgt die Betreuung über das weitreichende interdisziplinäre Netzwerk des CCC Erlangen-EMN mit zahlreichen Kooperationspartnern wie der Psychoonkologie und dem klinischen Sozialdienst des Uni-Klinikums Erlangen.

Die FBREK-Sprechstunde mit Beratung und Testungseinleitung von **gesunden Ratsuchenden** (prädiktive Testung) erfolgt interdisziplinär im Institut für Humangenetik (Terminvereinbarung: 09131 85-22319).

Die **erkrankten Patientinnen und Patienten** (diagnostische Testung) erfolgt direkt in der FBREK-Sprechstunde der Frauenklinik (Terminvereinbarung: 09131 85-43548).

Bei entsprechender Risikokonstellation kann eine Beratung bezüglich operativer prophylaktischer und ggf. rekonstruktiver Maßnahmen der Brust, sowie zu prophylaktischen Operationen des Unterleibes erfolgen: Terminvereinbarung für die Privatsprechstunde von Prof. Dr. Matthias W. Beckmann: 09131 85-33453 sowie für die Privatsprechstunde der Oberärztinnen und Oberärzte: 09131 85-43428.

Bei vorliegender Risikokonstellation erfolgt die Aufnahme in das intensivierte Früherkennungs-/ Nachsorgeprogramm über das FBREK-Sekretariat: Frau Cornelia Bösl, Tel.: 09131 85-43548.

Die entsprechenden SOP mit den Kriterien zur intensivierten Früherkennung/Nachsorge bezüglich Mammakarzinom erhalten Sie als Anlage an diesen Newsletter.

## Tutorinnen der Frauenklinik

Die Lehre und Ausbildung junger Kolleginnen und Kollegen liegt uns sehr am Herzen und wird in der Frauenklinik als wesentlicher Bestandteil unserer universitären Aufgaben verstanden. Unser Lehrangebot besteht neben der Hauptvorlesung auch aus dem einwöchigen Praktikum, welches als Teil des Pflichtcurriculums von jeder und jedem Studierenden der Medizin absolviert werden muss.

Der Inhalt dieses Praktikums besteht entweder der Hospitation in den klinischen Bereichen der Klinik auch in der theoretischen Ausbildung und dem Vermitteln von Grundfertigkeiten, z.B. die Durchführung eines gynäkologischen Abstrichs. Das Skills-Training wird durch unsere Tutorinnen unterstützt. Als eines der Projekte unserer Ausbildungsforschung konnte eine bereits vor Jahren publizierte Studie eine Verbesserung der Prüfungsleistung und eine erhöhte Zufriedenheit der Studierenden zeigen.

Aktuell dürfen wir Ihnen als Teil unseres Team „Lehre“ die beiden Medizinstudentinnen Laura Brockschmidt und Louisa Bormann vorstellen.



Bild 1: Tutorinnen der Frauenklinik von links: Laura Brockschmidt und Louisa Bormann

## Personalia

### Facharztprüfung:

- Dr. med. Anna Lisa Zahn, stellv. Oberärztin
- Dr. med. Hannah Lubrich, stellv. Oberärztin

### Neue Kolleginnen:

- Anja Seibold, Assistenzärztin
- Zeynep Gökce, Assistenzärztin

## Veranstaltungen

### Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin 2022

20. Juli 2022, [www.uker.de/fk-endo-update-2022](http://www.uker.de/fk-endo-update-2022)

## Impressum

Herausgeber:  
Universitätsklinikum Erlangen  
Frauenklinik  
Universitätsstr. 21/23  
91054 Erlangen

Tel.: 09131 85-33553  
Fax: 09131 85-33456

V.i.S.d.P.:  
Prof. Dr. Matthias W. Beckmann

Gesamtherstellung:  
Universitätsklinikum Erlangen  
Kommunikation  
91012 Erlangen

Falls Sie ihre Abonnements verwalten oder abbestellen möchten, klicken Sie [HIER](#).

[fk-direktion@uk-erlangen.de](mailto:fk-direktion@uk-erlangen.de)  
[www.frauenklinik.uk-erlangen.de](http://www.frauenklinik.uk-erlangen.de)