



# FrauenHeilKunde – INFO

## Newsletter Senologie

Ausgabe: September 2021

### Editorial



#### Liebe Kolleginnen und Kollegen,

mit diesem Newsletter möchten wir Sie über Neuigkeiten aus dem Bereich der Gynäkologischen Onkologie informieren. Im Fokus stehen die molekularen Untersuchungen, die uns seit einiger Zeit zur Verfügung stehen. Durch sie werden individuelle, tumorspezifische

Therapien immer besser möglich. Wir möchten ihnen die Neuerungen der Therapie aktuell klinisch relevanter Biomarker, wie *BRCA1/2*, PD-L1 und *PIK3CA* erläutern.

Eine weitere wichtige Neuerung ist die kürzlich geregelte Vergütungsmöglichkeit weiterer Biomarker-Tests zur Ermittlung des Rezidivrisikos beim Mammakarzinom.

Exemplarisch für die Vielzahl der von uns durchgeführten klinischen Studien stellen wir Ihnen die neu geöffnete NeoOn-Studie für Patientinnen mit HER2-positivem Mammakarzinom in der Neoadjuvanz vor.

In der Hoffnung, Sie mit diesem Newsletter in Ihrer täglichen Arbeit zu unterstützen, verbleibe ich mit kollegialem Gruß

Prof. Dr. Matthias W. Beckmann

### Therapieoption PARP-Inhibitoren: Was ist neu bei den Hochrisikomutationen *BRCA1/2*?

Bei Patientinnen mit Nachweis einer *BRCA1/2*-Mutation und Eierstock- oder Brustkrebs konnte in verschiedenen Therapiesituationen eine hohe Effizienz von PARP-Inhibitoren bei gleichzeitig guter Verträglichkeit gezeigt werden. Die zugelassenen PARP-Inhibitoren sind Niraparib, Olaparib, Rucaparib und Talazoparib. Die Zulassung von Olaparib beim metastasierten HER2neu-negativen Mammakarzinom erfolgte 2017 auf Grundlage der OlympiAD-Studie. Eine Studie von Fashing et al. aus dem Jahr 2021 zeigte, dass eine *BRCA*-Keimbahnmutation in 5% der metastasierten Brustkrebspatientinnen vorlag. Folglich könnte in einem solchen Kollektiv jeder 20. Brustkrebspatientin eine Therapie mit einem PARP-Inhibitor angeboten werden.

Seit Mai 2021 liegen nun die Daten aus der OlympiA-Studie vor. Hier wurde zum einen *BRCA1/2*-Mutations-trägerinnen nach neoadjuvanter Chemotherapie und non-pCR und zum anderen Patientinnen mit fortgeschrittenen Tumorstadien und adjuvanter Chemotherapie eine weitere adjuvante Therapie mit dem PARP-Inhibitor Olaparib gegeben. Das Fernrezidiv-freie Drei-Jahres-Überleben zeigte sich mit 87,5 % mit Olaparib vs. 80,4 % mit Placebo (HR: 0,57;  $p < 0,0001$ ) signifikant verbessert. Auf der Basis dieser Ergebnisse scheint der Einsatz von PARP-Inhibitoren in der adjuvanten Therapiesituation bei Mutationsträgerinnen eine sinnvolle Therapieoption zu sein. Diese Ergebnisse unterstreichen den Stellenwert genetischer Testungen beim Mammakarzinom.

### Der neue Ansatz beim Mammakarzinom: PD-L1-Inhibitoren

Das programmed cell death protein 1 (PD-1) ist ein Oberflächenprotein, welches als spezifischer Ansatzpunkt individueller Therapien indikationsübergreifend genutzt wird. Sowohl der Rezeptor (PD-1-Rezeptor) als auch sein Ligand (PD-L1) sind für onkologische Therapien interessant.

Der Stellenwert der PD-L1- oder PD-1-Inhibitoren beim Mammakarzinom wird aktuell untersucht. Seit der Präsentation der IMpassion-130-Ergebnisse ist Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel die Erstlinientherapie beim metastasierten, PD-L1-positiven TNBC.

Fortsetzung des Artikels von Seite 1

Die Zulassung erfolgte für PD-L1-Immune-positiv Tumoren (IC Score) mit einem IC  $\geq 1$  %. Die Daten zeigten in der Kohorte der PD-L1-positiven Patientinnen ein progressionsfreies Überleben (PFS) von 7,5 Monaten mit Atezolizumab vs. 5,0 Monaten ohne Atezolizumab (HR: 0,62; 95%KI = 0,49-0,78). Das Gesamtüberleben (OS) zeigte sich ebenfalls signifikant verlängert mit 25,0 Monaten vs. 15,5 Monaten (HR: 0,62; 95%KI = 0,45-0,86).

Vergleichbare Ergebnisse ebenfalls als first-line-Therapie beim metastasierten TBNC präsentierte die Keynote-355-Studie, welche eine Chemotherapie in Kombination mit dem PD-1-Inhibitor Pembrolizumab untersuchte. Die FDA ließ Pembrolizumab daraufhin ab einem combined positive Score (CPS)  $\geq 10$  % zu, hierfür müssen 10 % aller Zellen (Lymphozyten, Makrophagen oder Tumorzellen) im Tumor eine positive Färbereaktion für PD-L1 zeigen.

Für Patientinnen in der neoadjuvanten Therapiesituation mit TNBC ist seit dem 26.07.2021 Pembrolizumab

als Kombinationspartner für die neoadjuvante Chemotherapie mit adjuvanter Fortführung als Monotherapie durch die FDA zugelassen. Die Zulassung erfolgte aufgrund der Daten der Keynote-522-Studie, die 2021 auf der virtuellen ESMO-Plattform präsentiert wurde. In der Pembrolizumab-Kohorte betrug die Rate des ereignisfreien Überlebens (EFS) nach 36 Monaten 84,5 % vs. 76,8 % in der Vergleichskohorte (HR: 0,63; 95%KI= 0,48-0,82; p=0,0003).

Die aktuell noch laufenden neo-adjuvanten Studien GeparDouze (TNBC) und Keynote 756 (Hormonrezeptor-positiv Patientinnen) dürften künftig weitere interessante Daten für den Einsatz von PD-L1-Inhibitoren in der neoadjuvanten Therapiesituation liefern.

Des Weiteren wird in naher Zukunft die COMPRENDO-Studie, welche auch in Erlangen Teilnehmer rekrutieren wird, die Kombination von Olaparib und Pembrolizumab beim Keimbahn-mutierten, metastasierten Mammakarzinom untersuchen.

## PIK3CA – Ansatzpunkt zur Überwindung der endokrinen Resistenz?

Die Phosphoinositid-3-Kinase ist eines der Schlüsselenzyme des PI3K-AKT-Signalwegs und versorgt aufgrund einer Fehlfunktion in Krebszellen diese Zellen ungehindert mit Energie. Therapien, welche in den PI3K-AKT-Signalweg eingreifen, sind in der Gynäkologie nicht unbekannt. So wirkt zum Beispiel der mTOR-Inhibitor Everolimus auf ebendiese Signalkaskade.

Die Überwindung der endokrinen Resistenz von Mammakarzinomen ist ein wichtiger Therapieansatz des hormonabhängigen Mammakarzinoms. Einen großen Schritt hat hier der Einsatz der CDK4/6-Inhibitoren geleistet. Allerdings bleibt die Frage, wie die endokrine Resistenz nach der Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren überwunden werden kann.

Die SOLAR-1-Studie untersuchte die Therapie mittels Alpelisib beim Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom mit PIK3CA-Mutation. Diese Mutationen liegen in schätzungsweise 20–40 % der hormonrezeptorpositiven Mammakarzinome vor.

Die SOLAR-1-Studie zeigte eine signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (PFS) auf 11,0 vs. 5,7 Monate (HR:0,65; 95% KI: 0,50-0,85; p<0,001). Das Gesamtüberleben (OS) war in der Gesamtkohorte nicht signifikant verlängert. Bei Betrachtung der viszeral metastasierten Patientinnen zeigte sich jedoch eine signifikante Verbesserung des OS von 22,8 auf 37,2 Monate (HR:0,68; 95% KI:0,46-1,00).

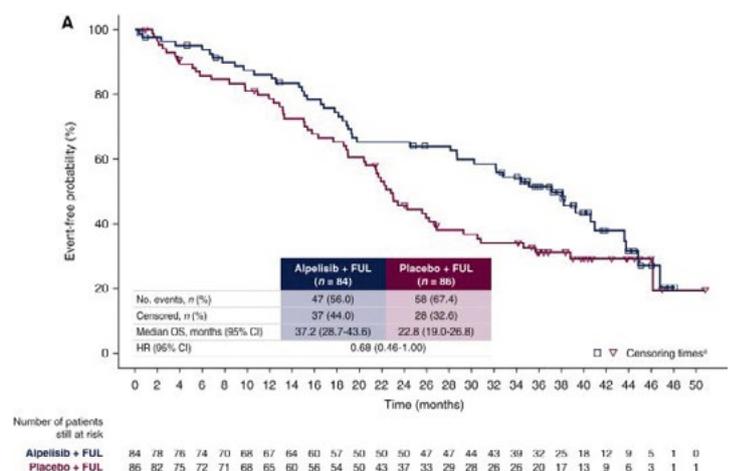


Abbildung 1: Subgruppe der SOLAR-1 Studie mit viszeraler Metastasierung

Die Verfügbarkeit von Alpelisib ist aktuell leider stark beeinträchtigt. Im April 2021 kündigte der Pharmakonzern NOVARTIS an, das Krebsmedikament zum 1. Mai 2021 vom deutschen Markt zu nehmen. Grund hierfür sei, dass in der Bewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) die progressionsfreie Überlebenszeit nicht als patientenrelevanter Endpunkt bewertet wird. Das OS der Gesamtkohorte war in der SOLAR-1-Studie nicht signifikant verbessert, sodass nur für eine kleine Anzahl der Patientinnen ein „geringerer Zusatznutzen“ bescheinigt wurde. Im Rahmen des Prozesses zum Arzneimittelmarktneuordnungs-

Fortsetzung des Artikels von Seite 2

gesetz (AMNOG)- vom Februar 2021 konnte darauf hin keine Einigung über den Erstattungsbetrag gefunden werden, sodass NOVARTIS Alpelisib vom deutschen Markt zurücknahm. Folglich muss der Bezug von Alpelisib aktuell über die europäische Apotheke erfolgen.

Weitere Medikamente, die in den PI3K-AKT-Pathway eingreifen, werden aktuell untersucht. Ein weiterer Ansatzpunkt sind beispielsweise AKT-Inhibitoren wie Capivasertib. Die FAKTION-Studie konnte hier bereits eine signifikante Verbesserung des PFS für die Thera-

pie mit Capivasertib plus Fulvestrant vs. Fulvestrant mono beim Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom in der metastasierten Situation zeigen. Ein Kritikpunkt ist jedoch die fehlende Vortherapie mit CDK4/6-Inhibitoren, welche heutzutage standardmäßig in der ersten metastasierten Therapielinie eingesetzt werden. Die Ergebnisse laufender Studien, wie beispielsweise der CAPitello-291, dürften hier zusätzliche Informationen über die Therapieoptionen in der Post-CDK4/6-Situation liefern.

## Biomarker-Tests – Vergütung geklärt

Biomarker-Tests werden zur Ermittlung des Rezidivrisikos vor allem beim Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom eingesetzt. Sie sollen eine molekulare Entscheidungshilfe bieten, ob die Betroffenen von einer adjuvanten Chemotherapie profitieren könnten oder eine endokrin basierte Therapie ausreichend ist.

Der OnkotypeDX®-Test bestimmt anhand von 21 Genen einen Recurrence Score (RS) bei Patientinnen mit einem nodal negativen, Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinom und einem Tumorstadium T1b bis T3. Bei einem RS von  $\leq 15$  oder bei  $> 50$ -jährigen Patientinnen mit RS von  $\leq 25$  wird keine Chemotherapie empfohlen. Für Frauen  $< 50$  Jahren und mit einem RS zwischen 16 und 25 kann mit der Patientin eine Chemotherapie diskutiert werden, vor allem bei high-intermediate Scores (21–25).

Bei einem RS von  $\geq 26$  kann unabhängig vom Alter eine Chemotherapie empfohlen werden. Ab einem Score  $\geq 30$  wird dringend angeraten, eine Chemotherapie durchzuführen.

Die Abrechnung der entsprechenden Testungen ist seit Juli 2021 per Gebührenordnungsposition (GOP) möglich, ebenso ist zusätzlich die wissenschaftliche Beurteilung dieser Analysen nach GOP 19402 berechnungsfähig.

Wichtig für Ihren Praxisalltag ist, dass der Auftrag eines Biomarker-Tests durch einen Laborschein Muster 10 erteilt wird. Neben den Biomarker-Tests werden auch genetische Testungen sowie eine molekulare und histopathologische Diagnostik wie der PD-L1-Status über einen Laborschein Muster 10 beantragt. In Zukunft ist es deshalb denkbar, dass Sie häufiger Anfragen für einen Laborschein Muster 10 erhalten werden.

|                                     | OncotypeDX®                                      | Endopredict®   | MammaPrint®                      | Prosigna®   |
|-------------------------------------|--|--|----------------------------------|---|
| <b>Hersteller</b>                   | Genomic Health                                   | Sividon (Myriad)   | Agendia                          | NanoString  |
| <b>Anzahl der untersuchten Gene</b> | 21   | 11   | 70                               | 50  |
| <b>Gewebeart</b>                    | FFPE   | FFPE   | Fresh frozen                     | FFPE  |
| <b>Technik</b>                      | qRT-PCR  | qRT-PCR  | Microarray RNA                   | Direkte Hybridisierung  |
| <b>Zulassung</b>                    | Prognostisch, NO-1, ER+, antihormonelle Therapie | Prognostisch, (pre-) postmenopausal NO-1, ER+, HER2- antihormonelle Therapie | Prognostisch, NO-1, $< 61$ Jahre | Prognostisch, postmenopausa, NO-1, ER+, HER2- antihormonelle Therapie |
| <b>EBM-Ziffer</b>                   | 19502  | 19503  | 19504                            | 19505   |

Tabelle 1: in Anlehnung an die Tabelle der AGO – Kommission Mamma – prognostische und prädiktive Faktoren

## Neoadjuvante Therapie des HER2-positiven Mammakarzinoms – NeoOn-Studie

Seit Kurzem ist an unserem Universitäts-Brustzentrum Franken des Uni-Klinikums Erlangen ein Einschluss in die NeoOn-Studie möglich. Hierbei handelt es sich um eine nicht-verblindete Phase-IV-Studie für Patientinnen mit einem HER2-positiven Mammakarzinom in der neoadjuvanten Therapiesituation. Sponsor der Studie ist die Institut für Frauengesundheit GmbH. Untersucht wird das Trastuzumab-Biosimilar Ontruzant®, welches die Patientinnen im Rahmen der standard-of-care Chemo- und Antikörpertherapie erhalten.

Die neoadjuvante Kombination aus Chemotherapie und Antikörpertherapie mit Trastuzumab und Pertuzumab bei Patientinnen mit frühem HER2-positiven Mammakarzinom hat in mehreren Studien eine hohe Rate an pathologischen Komplettremissionen gezeigt und wird standardmäßig eingesetzt (Fasching et al. 2019).

Ontruzant® zeigt äquivalente Daten bezüglich Effektivität und Toxizität im Vergleich zu Trastuzumab. Pivot et al. zeigten 2018 in einer Phase-III-Studie eine pathologische Komplettremissionsrate von 51,7 % für Ontruzant® versus 42,0 % für Trastuzumab. Daten größerer Phase-IV-Studien fehlen zum aktuellen Zeitpunkt jedoch noch und sollen durch die NeoOn-Studie generiert werden. Als translationale Forschungsziele sollen in der NeoOn-Studie unter anderem die Bestimmung der antikörperabhängigen zellvermittelten Zytotoxizität (ADCC) und eine

molekulare Charakterisierung erfolgen. Eingeschlossen werden können Patientinnen mit einem histologisch gesicherten HER2-positiven Mammakarzinom, die eine Indikation für eine neoadjuvante Chemotherapie haben und eine sonographisch oder im MRT messbare Läsion von mindestens 1 cm Größe haben. Auch Patientinnen mit einem multizentrischen oder multifokalen Mammakarzinom sind für die Studie geeignet. Bei Interesse an unseren klinischen Studien oder Rückfragen zu möglichen Patientinnen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung.

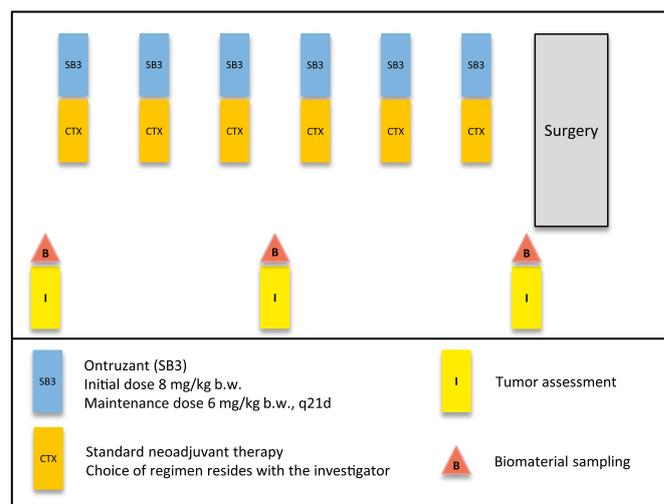


Figure 1: Trial Diagram: Anthracycline free regimen

### Personalia

#### Fachärztin:

- Dr. Sophia Antoniadis
- Dr. Carla E. Schulmeyer

#### Stellvertretende Oberärztin:

- Dr. Sophia Antoniadis

### Veranstaltungen

#### Perinatalsymposium 2021

20. Oktober 2021, [www.uker.de/fk-perinatalsymposium](http://www.uker.de/fk-perinatalsymposium)

#### Zytologische und klinisch-kolposkopische Konferenz (ZPK)

22. November 2021, [www.uker.de/fk-zpk](http://www.uker.de/fk-zpk)

#### Gyn-Onko-Update 2021

8. Dezember 2021, [www.uker.de/fk-gyn-onko-2021](http://www.uker.de/fk-gyn-onko-2021)

### Impressum

#### Herausgeber:

Universitätsklinikum Erlangen  
Frauenklinik

Universitätsstr. 21/23  
91054 Erlangen

Tel.: 09131 85-33553

Fax: 09131 85-33456

[fk-direktion@uk-erlangen.de](mailto:fk-direktion@uk-erlangen.de)

[www.frauenklinik.uk-erlangen.de](http://www.frauenklinik.uk-erlangen.de)

#### 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](#).