

Ärztliches Management bei Tumorpatientinnen während der Pandemie

Was ändert sich bei Mammakarzinom und gynäkologischen Malignomen?

Die COVID-19-Pandemie hat weltweit unsere Gesundheitssysteme an die Belastungsgrenze gebracht. Bei Tumorpatientinnen stellen sich wegen derzeitiger Prioritäten in Spitälern und/oder eigener Risiken neue Fragen für Diagnostik und Therapie. Der Artikel gibt eine kurze Übersicht über das ärztliche Management während der Pandemie beim Mammakarzinom und bei gynäkologischen Tumoren anhand der aktuellen ESMO-Guidelines.

JULIA LANDIN¹, WALTER PAUL WEBER¹, CHRISTIAN KURZEDER^{1,2}, MARCUS VETTER^{1,2}



Julia Landin



Walter Paul Weber



Christian Kurzeder



Marcus Vetter

Mittlerweile sind mehr als 100 Millionen Menschen am neuartigen Coronavirus erkrankt, und über 2 Millionen Menschen sind daran oder damit verstorben. Die durch das Coronavirus ausgelöste Lungenerkrankung (SARS-CoV-2) bedarf in einigen schweren Fällen einer intensivmedizinischen Behandlung. Verschiedene Behandlungsmöglichkeiten sind mittlerweile in klinischen Studien geprüft worden, unter anderem Steroide, Antirheumatika inklusive monoklonaler Antikörper, antivirale Medikamente wie Remdesivir und die Serumtherapie.

¹ Brustzentrum und ² gynäkologisches Tumorzentrum, Universitätsspital Basel

Management von Mamma- und gynäkologischen Tumoren

Das Mammakarzinom gehört vor allem in der westlichen Welt zu den häufigsten Krebserkrankungen. Die Inzidenz der gynäkologischen Tumoren inklusive Endometrium-, Ovarial- und Zervixkarzinom ist weltweit von Bedeutung; vor allem das Zervixkarzinom hat immer noch eine hohe Inzidenz in den Schwellen- und Drittweltländern. Die Behandlung von Mammakarzinomen und gynäkologischen Tumoren sollte – sofern möglich – im Rahmen spezialisierter Zentren und multidisziplinär erfolgen. An der Behandlung sind vor allem Radiologie, Pathologie, Brustchirurgie, gynäkologische Onkologie, medizinische Onkologie, Radioonkologie, Reproduktionsmedizin, palliative Medizin und medizinische Genetik beteiligt.

Merkmale

- Die ESMO hat mittlerweile Guidelines für das Management von Brustkrebs und gynäkologischen Malignomen in der COVID-19-Pandemie publiziert und empfiehlt eine medizinische Priorisierung.
- Wenn immer möglich, sollte eine neoadjuvante Vorbehandlung oder eine (überbrückende) endokrine Therapie erfolgen.
- Nachbeobachtungen (follow-up) können verzögert werden.
- Beim metastasierten Brustkrebs sollte, wenn möglich, eine perorale Chemotherapie bevorzugt werden, um Spitalbesuche/Aufenthalte zu verringern.
- Bei den gynäkologischen Tumoren besteht in der Regel höchster Behandlungsdruck.
- Gemäss Daten aus dem Bereich der Influenzaimpfung können Krebspatienten eine schützende Immunantwort durch Anti-SARS-CoV-2-Impfstoffe bilden.
- Wenn immer möglich, sollte die Impfung vor der Einleitung der Chemotherapie oder des jeweiligen neuen Zyklus erfolgen.

Veränderungen seit Frühjahr 2020

In vielen Kliniken wurde in den letzten Monaten während der ersten COVID-19-Welle die Operationskapazität abgebaut und in Kapazität für intensivmedizinische Betten umgewandelt. Das führte teilweise zu einer Verzögerung der Behandlung bei verschiedenen Erkrankungen.

Anpassungen der Therapie beim Mammakarzinom

(ESMO-Guidelines [1])

Generell besteht bei einer Krebserkrankung eine hohe medizinische Notwendigkeit in der Diagnostik, der Behandlung und der Nachsorge. Bei Brustkrebs sind Diagnostik, Therapie und Nachsorge in der Regel multimodal auf verschiedene Disziplinen aufge-

teilt. Je nach histologischem Subtyp wird im ersten Behandlungsschritt eine systemische Therapie geplant, besprochen und appliziert oder primär die Operation durchgeführt.

Beim tripelnegativen Brustkrebs und HER2-positiven Brustkrebs (rund 25–30% der Fälle) wird in der Regel eine primär systemische Chemotherapie mit Antikörpern durchgeführt. Beim luminalen Brustkrebs (Luminal A oder Luminal B) wird in der Regel eine Brustoperation inklusive Lymphknotenstaging durchgeführt.

Die Europäische Gesellschaft für medizinische Onkologie (ESMO) hat mittlerweile *Guidelines* für verschiedene Bereiche im Management von Brustkrebserkrankungen *in der COVID-19-Pandemie* publiziert (1). Darin wird eine medizinische Priorisierung für die Einleitung von Behandlungen empfohlen:

- **Hohe Priorität:** Es besteht akute Lebensgefahr oder eine deutliche Einschränkung der Prognose.
- **Mittlere Priorität:** Die Situation für die Patientin ist nicht kritisch, aber eine Verzögerung um mehr als 6 Wochen würde eine Verschlechterung der Prognose bedeuten.
- **Niedrige Priorität:** Die Intervention oder Massnahme kann bis nach Abklingen der Pandemie erfolgen.

Für die Diagnostik und die Behandlung der Tumorpatientinnen wurden in den neuen Guidelines spezielle Empfehlungen für die Zeit der Pandemie lanciert und diese ebenfalls drei Prioritätsstufen (a–c; a = höchste Priorität) zugeordnet. Dazu gehören:

Klinische Visiten in der Ambulanz erfolgen in den Situationen mit:

- **Priorität a:** Visiten nach Operationen bei Komplikationen (z. B. Blutung oder Infektion)
- **Priorität b:** Neudiagnosen von nicht invasiven Tumoren oder postoperative Visiten ohne Komplikationen
- **Priorität c:** reguläre «Follow-up»-Visiten.

Diagnostik und bildgebende Verfahren erfolgen mit:

- **Priorität a:** Tastbefunde, welche suggestiv für Malignität sind, bei Zeichen eines «Relapse», der operativ angebar ist, bei BIRADS5 erfolgt Screening-Mammogramm
- **Priorität b:** BIRADS4-Screening-Mammogramm, Biopsie von Metastasen und suspekten Läsionen
- **Priorität c:** BIRADS3-Läsionen; «Follow-up» für metastasierte Patientinnen kann verlängert werden.

Die chirurgische Behandlung erfolgt mit:

- **Priorität a:** Komplikationen wie Blutung und Infekte, Brustoperation nach neoadjuvanter Therapie, Mammakarzinom während der Schwanger-

schaft, individuelle Falldiskussion am Tumorboard für eine «Up-front»-Operation

- **Priorität b:** Low-Grade-Tumoren (geeignet für neoadjuvante endokrine Therapie)
- **Priorität c:** Resektion von benignen Befunden, rekonstruktive Chirurgie, prophylaktische Chirurgie.

Die Radiotherapie erfolgt mit:

- **Priorität a:** sofern palliative Radiotherapie (blutende/ulzerierende Tumoren/Metastasen), spinale Kompression, Patientinnen unter laufender Radiotherapie, residuelle Tumorerkrankungen
- **Priorität b:** als adjuvante postoperative Radiotherapie für «Low-Risk»-Tumoren, hypofraktionierte Regime bevorzugt; die endokrine Therapie kann zur Überbrückung genutzt werden
- **Priorität c:** ältere Patientinnen (> 70 Jahre) mit «Low-Risk»-Tumoren, Carcinoma in situ.

Die onkologische Systemtherapie erfolgt mit:

- **Priorität a:** als (neo-)adjuvante Chemotherapie für TNBC-/HER2-positive Mammakarzinome, als (neo-)adjuvante endokrine Therapie und Chemotherapie analog den geltenden Guidelines für luminalen Brustkrebs
- **Priorität b:** Postmenopausale Patientinnen mit «Low-Risk»-Tumoren können zunächst mit endokriner Therapie behandelt werden
- **Priorität c:** «Follow-up»-Bildgebung/Restaging inklusive EKG/TTE können verzögert werden.

Bei Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs (mBC) kann die Behandlung in der Regel nicht hinausgezögert werden. Eine Anpassung im Rahmen der Pandemie ist jedoch möglich.

In der ersten Linie sollten die bekannten Standardverfahren entsprechend der Biologie angewendet werden:

- HER2-positiver mBC: Trastuzumab/Pertuzumab zusammen mit taxanhaltiger Chemotherapie
- Tripelnegativer mBC: PD-L1 plus nab-Paclitaxel/Atezolizumab, PD-L1-Standard-Chemotherapie
- Luminaler mBC: endokrine Therapie plus CDK4/6-Inhibitor.

Die osteoonkologische Behandlung darf während der Pandemiezeit mit dreimonatlichen Dosisintervallen aufgeschoben werden. Die Behandlung in späteren Linien sollte mit der Patientin sorgfältig abgewogen werden. Eine perorale Chemotherapie sollte bevorzugt werden, um Spitalbesuche/Aufenthalte zu verringern.

Generell sollten die Krankheitsfälle der Patientinnen an einem interdisziplinären Tumorboard besprochen werden, um die Therapiestrategie auch in der Pandemiezeit entsprechend festzulegen. Die Behandlung sollte nach aktuellen Guidelines und den Richtlinien der internationalen Senologie-/Krebsgesellschaften erfol-

gen. Viele Kliniken haben mittlerweile virtuelle interne Tumorboards eingerichtet, um Mitarbeiter zu schützen und die Ausbreitung der Pandemie einzudämmen.

Anpassungen der Therapie bei gynäkologischen Tumoren (ESMO-Guidelines [2])

Bei den gynäkologischen Tumoren (Endometriumkarzinom, Ovarialkarzinom, Zervixkarzinom) besteht in der Regel höchster Behandlungsdruck, insbesondere beim Ovarialkarzinom, da sich die Patientinnen meist in einem fortgeschrittenen Stadium (FIGO III/IV) in der Klinik vorstellen. Für die gynäkologischen Tumoren bestehen ebenfalls Guidelines der ESMO zur Priorisierung während der Pandemie.

Ovarialkarzinom

Beim Ovarialkarzinom sind der Standard die primäre Operation/das Debulking und anschliessend eine Chemotherapie mit Carboplatin/Paclitaxel für insgesamt 6 Zyklen. Ein neoadjuvantes Vorgehen ist gemäss aktueller Studienlage zu rechtfertigen und kann in speziellen Situationen angewandt werden. Jedoch sollte immer eine Abwägung unter Berücksichtigung von Operabilität und Resektabilität erfolgen, da eine Prognoseverschlechterung durch eine neoadjuvante Therapie nicht ausgeschlossen werden kann. Entsprechend dem Vorgehen beim Mammakarzinom in der Coronapandemie wurden verschiedene Empfehlungen der ESMO in die Guidelines mit den drei Prioritätsstufen a bis c aufgenommen. Dazu gehören:

Klinische Visiten in der Ambulanz erfolgen in den Situationen mit:

- **Priorität a:** Patientinnen mit instabiler Situation, Schmerzen, Obstruktion bzw. symptomatische neue Patientinnen
- **Priorität b:** neue Patientinnen mit wenig oder keinen Symptomen, postoperative Patientinnen ohne Komplikationen, Patientinnen unter Chemotherapie (evtl. Telemedizin)
- **Priorität c:** Patientinnen im «Follow-up» auch unter PARP-Inhibitoren (Bluttests sollten lokal beim Hausarzt durchgeführt werden).

Bildgebende Verfahren erfolgen mit:

- **Priorität a:** symptomatische Patientinnen, Ileus, Perforation (Notfälle)
- **Priorität b:** diagnostische Bildgebung bei Verdacht auf Ovarialkarzinom
- **Priorität c:** «Follow-up»-Bildgebung für Patientinnen unter PARP-Inhibitoren.

Das chirurgische Management erfolgt mit:

- **Priorität a:** als Management von akuten Problemen, v. a. Ileus, Perforation, Komplikationen nach Operation, Torsionen

- **Priorität b:** zur Diagnostik einer Tumordiagnose (z. B. diagnostische Laparoskopie, primäre zytoreduktive Chirurgie, Intervall-Debulking, bei symptomatischen Patientinnen, die palliative Massnahmen benötigen, z. B. PEG, Kolostomie)
- **Priorität c:** als risikoreduzierende Chirurgie, bei benignen Veränderungen, zur palliativen Resektion.

Die onkologische Systemtherapie erfolgt mit:

- **Priorität a:** als neoadjuvante Chemotherapie für symptomatische Patientinnen, als postoperative Chemotherapie, PARP-Inhibitor-Therapie; die Behandlung in klinischen Studien wenn möglich fortführen
- **Priorität b:** als postoperative Chemotherapie in der ersten Linie für Patientinnen mit klarzelligem und muzinösem Tumor, als Chemotherapie für platinsensible Rezidive
- **Priorität c:** als Chemotherapie für «high-grade» seröse/endometroide Rezidive bei nicht «platinfähigen» symptomatischen Patientinnen, als Chemotherapie für «low-grade» seröse Tumore.

Die Behandlung des Ovarialkarzinoms sollte in spezialisierten Krebszentren erfolgen, und zwar mit einer entsprechenden Priorisierung während der Pandemie. Wenn immer möglich, sollte ein primäres Debulking mit anschliessender Chemotherapie mit Carboplatin/Paclitaxel erfolgen. Der Einsatz supportiver Therapien mit Granulozyten-Wachstumsfaktor (GCSF) kann empfohlen werden. Ebenso kann ein q4w-Regime benutzt werden, um die Spitalvisiten zu reduzieren und das Risiko einer Knochenmarksuppression zu minimieren.

Endometriumkarzinom und Zervixkarzinom

Für die Behandlung des Endometriumkarzinoms und des Zervixkarzinoms sollten ebenfalls die Guidelines der ESMO (2) angewendet werden. Diese sind wiederum für die Bereiche ambulante Therapie, Bildgebung, chirurgische Therapie, medizinische Onkologie sowie Radiotherapie und Radioonkologie gültig.

Empfehlungen zu Impfungen bei Mammakarzinom und gynäkologischen Tumoren (ESMO-Guidelines)

Mittlerweile zählt die WHO 214 Forschungsprojekte auf dem Gebiet einer Impfung gegen SARS-CoV-2, wovon 52 in klinischer Entwicklung sind. Aktuell sind in der Schweiz zwei Impfstoffe (BNT162 von Pfizer/BioNTech sowie mRNA-1273 von Moderna) zugelassen (Stand 5.2.2021), weitere befinden sich im Zulassungsverfahren (darunter AZD1222, AstraZeneca). Die beiden bereits zugelassenen Impfstoffe haben nach einer zweimaligen Applikation eine Schutzrate von über 90% und basieren auf einem erstmals für

Tabelle:

Krankheitsdefinitionen für Personen mit chronischen Krankheiten mit dem höchsten Risiko

Komorbiditäten/Kategorie Organsystem	Priorität Gruppe 1: High-Risk-BGP (detaillierte Definitionen)
Herzerkrankung	– chronische Herzinsuffizienz ab NYHA II – symptomatische chron. ischämische Herzkrankheit trotz medizinischer Therapie
Arterielle Hypertonie	– therapieresistente (> 160 mmHg) Hypertonie oder Hypertonie mit kardialen Komplikationen oder anderen Endorganschäden
Atemwegs-Erkrankung	– chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) ab GOLD II – Emphysem/schwere Bronchiektasen – interstitielle Pneumopathie/Lungenfibrose – Krankheiten mit einer schwer verminderten Lungenkapazität
Nierenerkrankung	– schwere chronische Niereninsuffizienz ab GFR < 30 ml/min
Diabetes mellitus	– Diabetes mellitus (Typ 1 oder 2) mit relevanten Organschäden; oder schlecht eingestellt (HbA _{1c} ≥ 8%)
Adipositas	– Erwachsene mit einem BMI von ≥ 35 kg/m ²
Immundefizienz*, angeboren oder erworben durch Erkrankung* oder Immunsuppressive Therapie*	Relevante Immundefizienz bei – malignen hämatologischen Erkrankungen – Neoplasien/Krebserkrankungen unter aktiver Therapie – immunvermittelten entzündlichen Erkrankungen (z. B. systemischer Lupus erythematodes, rheumatoide Arthritis, Psoriasis, chronisch entzündliche Darm-erkrankungen), welche mit einer immunsuppressiven Therapie behandelt werden (inkl. Prednisolon-Äquivalent > 20 mg/Tag, steroidsparende Therapien und Biologika) – HIV-Infektion ab CD4 ⁺ -T-Zellzahl < 200/μL – Organtransplantierte, Knochenmark- oder Stammzelltransplantierte sowie Personen auf einer Warteliste für Transplantationen

* Die Impfindikation muss nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung durch die betreuende Spezialärztin/den betreuenden Spezialarzt erfolgen.

einen Impfstoff zugelassenen mRNA-Verfahren (3). Dabei wird ein mRNA-Abschnitt intramuskulär appliziert, der ein SARS-CoV-2-Spike-Protein kodiert, welches dann im Körper gebildet wird und so in der Folge zur Immunität führt. Ob die Impfung auch gegen neue Varianten des COVID-19-Virus mit Mutationen wirkt, ist momentan in Abklärung. Bisherige Daten zeigen eine insgesamt sehr gute Verträglichkeit der Impfung in allen Altersgruppen (4). In der Schweiz und der EU sind die Impfprogramme bereits erfolgreich, jedoch etwas schleppend angelaufen. Um einen Schutz für die Gesamtbevölkerung zu erreichen und damit die Pandemie zu beenden, sollten mindestens 60 bis 70% der Bevölkerung geimpft werden.

Gemäss dem Bundesamt für Gesundheit (BAG) und der Eidgenössischen Kommission für Impffragen (EKIF) wurde bei begrenzter Impfstoffverfügbarkeit eine Zielgruppe 1 priorisiert (siehe *Tabelle*).

Innerhalb der *Gruppe 1* wird, wo immer möglich, folgende Priorisierung empfohlen:

- Personen ab dem Alter von 75 Jahren sollen prioritär Zugang zur Impfung erhalten. Falls möglich sollen gleichzeitig
- Erwachsene mit chronischen Krankheiten mit höchstem Risiko unabhängig vom Alter geimpft werden.

Es folgen für die *Gruppen 2 und 3*

- Personen im Alter von 65 bis 74 Jahren sowie
- Erwachsene unter 65 Jahren mit chronischen Krankheiten, die noch nicht geimpft wurden.

Gemäss Daten aus dem Bereich der Influenzaimpfung können Krebspatienten eine schützende Immunantwort durch Anti-SARS-CoV-2-Impfstoffe bilden. Das Ausmass der Immunantwort hängt hier mit einer Reihe von Faktoren zusammen (Malignität, Art der Therapie, Zeitpunkt der Verabreichung). Genaue Daten betreffend den Zusammenhang dieser Faktoren hinsichtlich der vakzininduzierten Immunität sowie Daten zu SARS-CoV-2-Impfungen sind ausstehend. Wenn immer möglich, sollte die Impfung vor Beginn der Chemotherapie oder des jeweiligen neuen Zyklus erfolgen (5). ■

Dr. med. Julia Landin¹
(Erstautorin)

Prof. Dr. med. Walter Paul Weber¹

Prof. Dr. med. Christian Kurzeder^{1,2}

PD Dr. med. Marcus Vetter^{1,2}
(Korrespondenzadresse)
E-mail: marcus.vetter@usb.ch

¹ Brustzentrum und
² Gynäkologisches Tumorzentrum
Universitätsspital Basel
4031 Basel

Interessenkonflikte: keine.

Quellen:

1. De Azambuja E, Trapani D, Loibl S, Delaloge S, Senkus E, Criscitiello C, Poortman P, Gnant M, Di Cosimo S, Cortes J, Cardoso F, Paluch-Shimon S, Curigliano G.: ESMO Management and treatment adapted recommendations in the COVID-19 era: Breast Cancer. *ESMO Open*. 2020 May; five (Suppl 3):e000793. doi: 10.1136/esmoopen-2020-000793. PMID: 32439716; PMCID: PMC7295852.
2. Colombo I, Zaccarelli E, Del Grande M, Tomao F, Multinu F, Betella I, Ledermann JA, Gonzalez-Martin A, Sessa C, Colombo N.: ESMO management and treatment adapted recommendations in the COVID-19 era: gynaecological malignancies. *ESMO Open*. 2020 Jul;5(Suppl 3):e000827. doi: 10.1136/esmoopen-2020-000827. PMID: 32718919; PMCID: PMC7388889.
3. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al.: Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N Engl J Med* 2020; 383: 2603–2615.
4. Voysey M et al.: Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet* 2021 Jan 9; 397(10269): 99–111.
5. Rousseau B, Loulergue P, Mir O, et al.: Immunogenicity and safety of the influenza A H1N1v 2009 vaccine in cancer patients treated with cytotoxic chemotherapy and/or targeted therapy: the VACANCE study. *Ann Oncol* 2012; 23: 450–457.