

Neues zur Therapie des frühen Mammakarzinoms

C. Jackisch

Nach einer zweijährigen Abstinenz fand das *Annual Meeting der American Society of Clinical Oncology (ASCO)* in diesem Jahr vom 03.–07. Juni 2022 als Hybridmeeting mit ca. 30.000 Teilnehmern vor Ort und 15.000 Teilnehmern, die das virtuelle Format nutzen, statt. Das teilte Cliff Hudis, MD der CEO der ASCO auf dem World Leader Reunion Empfang vor 200 geladenen Gästen mit großer Freude mit. „ASCO is back but was never gone“. Vor allem die onkologische Community aus Asien fehlte in diesem Jahr nahezu komplett. Die TOP 3 der Interessensgebiete, laut ASCO Meetings Demographics 2021 waren mit 35 % Clinical Trials gefolgt von 31 % das Bronchialkarzinom und mit 30 % das Mammakarzinom. Mit ein Grund Ihnen in den nächsten beiden Ausgaben über das „Frühe Mammakarzinom“ und das „Metastasierte Mammakarzinom“ getrennt zu berichten.

Für das frühe Mammakarzinom (EBC) werden in diesem Beitrag die in ► Tabelle 1 aufgeführten Studienpräsentationen vom diesjährigen ASCO näher erläutert. Zusätzliche Abbildungen können online (siehe QR-Code am Ende des Beitrages) abgerufen werden.

Neoadjuvante Therapie

- **Radiatio nach brusterhaltender OP nicht immer notwendig? [1]**

Die multizentrische, einarmige, prospektive Kohortenstudie **LUMINA** (NCT01791829) widmet sich der Frage, ob bei Mammakarzinompatientinnen mit sehr niedrigem Risiko auf die adjuvante Bestrahlung der Brust verzichtet werden kann. Aktuelle Daten dazu wurden nun von T. J. Whelan präsentiert „Sehr niedriges Risiko“ wurde mit klinisch-pathologischen Faktoren (Alter > 55 Jahre, T1N0-Status, Grading G1–2) und dem Vorliegen eines als Luminal-A-klassifizierten Mammakarzinoms (HR-positiv [HR⁺]: ER ≥ 1 %, PR > 20 % [PR, Progesteronrezeptor], HER2-negativ (HER2⁻) und Proliferationsrate Ki-67 ≤ 13,25 %) definiert. Die Annahme der Studie war, dass diese Patientinnen nach einer brusterhaltenden OP und einer endokrinen Therapie für 5 Jahre ohne eine Bestrahlung

Lokaltherapie			
	#LBA 501	Whelan T et al. [1]	LUMINA
Neoadjuvante Therapie			
HER2 ⁺	#509	Fernandez-Martinez A et al. [2]	Gepoolte Analyse der CALGB-40601-, NeoALTO- und NSABP-B-14-Studie
TNBC	#503	Pusztai L et al. [3]	Explorative Analyse: KEYNOTE-522
	#512	Spring L et al. [4]	NeoSTAR-Studie
	#583	Denkert C et al. [5]	Biomarker für das Ansprechen bei TNBC
HR ⁺ / HER2 ⁻	#504	Huppert LA et al. [6]	Molekulare Subtypen aus der I-SPY2-Studie
Adjuvante Therapie			
HER2 ⁺	#532	Johnson K et al. [10]	Überlebensvorteil der Anti-HER2-Therapie bei kleinen, nodal-negativen EBCs (pTmic-pT1c)
HR ⁺	#500	Brian E et al. [7]	Unicancer ASTER-70s-Studie
	#506	Baek SY et al. [8]	ASTRRA-Studie
	#524	Tesch M et al. [9]	Estradiolspiegel bei prämenopausalen Frauen mit OFS unter GnRHa-Therapie
	#507	Gnant M et al. [13]	Update ABCSG-12-Studie
	#518	Pfeifer G et al. [14]	PALLAS-Studie: Einfluss des Body Mass Index
	#527	Tolaney S et al. [15]	MonarchE-Studie: Faktoren, die den Abbruch der Behandlung beeinflussen

Tab. 1: Ausgewählte ASCO-Studienpräsentationen im Überblick (Abstract, Autoren und Studienname) und Einteilung nach Therapie und Immunstatus.

eine Lokalrezidiv-Rate (LR) von < 5 % aufzeigen würden. Die Resektionsränder mussten > 1 mm sein. Der primäre Endpunkt war die LR – invasiv oder nicht invasiv. Von 2013–2017 wurden in Kanada 740 Patientinnen in die Studie eingeschlossen und

n = 500 ausgewertet. Das mediane Alter lag bei 67 Jahren, die mittlere Tumorgöße lag bei 43 % der Patientinnen zwischen 0,51 und 1,0 cm und bei 49 % zwischen 1,1 und 2,0 cm. Die LR lag nach 5 Jahren bei 2,3 % mit insgesamt 10 invasiven Rezidiven.

Fazit 1

- Nach Verzicht auf eine adjuvante Radiatio hatten Patientinnen > 55 Jahre mit einem T1N0-Luminal-A-Mammakarzinom, die nach einer brusterhaltenden Operation mit einer endokrinen adjuvanten Therapie behandelt wurden, nach 5 Jahren Nachbeobachtung eine sehr niedrige Rezidivrate (2,3 %).
- Die positiven LUMINA-Daten belegen, dass nicht alle Patientinnen zwingend eine adjuvante Bestrahlung der Brust nach BET erforderlich ist. Diese Alternative sollte mit Patientinnen, die die Einschlusskriterien erfüllen, diskutiert werden.
- Die mediane Nachbeobachtung ist allerdings noch sehr kurz.

• Gepoolte Analyse der Studien CALGB 40601, NeoALTTO und NSABP B-14 [2]

In neoadjuvanten Studien beim HER2-positiven (HER2⁺) Mammakarzinom im Frühstadium sind mehrere biologische Merkmale an den Unterschieden im Ansprechen und Überleben auf duale (Trastuzumab und Lapatinib [HL]) vs. einfache (Trastuzumab [H]) HER2-Blockade beteiligt. Die Autoren bewerteten die Assoziation von intrinsischen Subtypen und Genexpressionssignaturen mit pathologischer vollständiger Remission (pCR) und ereignisfreiem Überleben (EFS) in einer gepoolten Analyse von drei unabhängigen neoadjuvanten Phase-III-Studien mit ähnlichem Design: CALGB 40601 (Alliance), NeoALTTO und NSABP B-41.

Es wurde die Assoziation von pCR und dem Nutzen einer dualen Anti-HER2-Blockade mit Trastuzumab und

Lapatinib (HL) vs. einer einfachen Anti-HER2-Blockade mit Trastuzumab (H) nach tumorintrinsicem Subtyp im gepoolten Set analysiert. Die Fähigkeit mehrerer Genexpressionssignaturen, pCR und EFS über die drei Studien hinweg vorherzusagen, wurde auch durch logistische und Cox-Regressionsanalysen getestet. Der pCR-Status war nur bei HER2-enriched (HR 0,45; 95%-KI: 0,29–0,71; $p < 0,001$) und basal-ähnlicher Signatur (HR 0,19; 95%-KI: 0,04–0,86; $p = 0,031$) mit dem EFS assoziierte intrinsische Subtypen, jedoch nicht bei Luminal- und/oder ER⁺ Tumoren. Der EFS-Vorteil einer doppelten gegenüber einer einfachen HER2-Blockade war auf HER2⁺ Tumoren beschränkt (HR 0,47; 95%-KI: 0,27–0,81; $p = 0,007$).

Bei der separaten Auswertung der drei klinischen Studien fanden sich 89/759 (11,7 %) gemeinsame Genexpressionssignaturen für die Vorhersage von pCR in den drei klinischen Studien, einschließlich HER2-Amplikon- und Immunaktivierungssignaturen. Luminal-bezogene Signaturen waren mit niedrigeren pCR-Raten, aber besseren EFS-Ergebnissen verbunden, insbesondere bei Patienten mit einer Non-pCR-Resterkrankung. Eine kurze Zusammenfassung der relevanten Daten findet sich im Infokasten ► Fazit 2.

• Explorative Analyse der KEYNOTE-522 [3]

Die KEYNOTE-522 (NCT03036488) evaluierte den Nutzen der Zugabe von Pembrolizumab (Pembro) zur Chemotherapie (Chemo) bei Patienten (Pat) mit frühem tripel-negativen Brustkrebs (TNBC). Die primären Ergebnisse zeigten statistisch signifikante und klinisch bedeutsame Verbesserungen bei pCR und EFS mit Pembrolizumab. Frühere Studien haben den prognostischen Wert des „Residual Cancer Burden (RCB) zur

Fazit 2

- Bei HER2⁺ Mammakarzinom im Frühstadium unterscheidet sich die Beziehung zwischen pCR und EFS je nach tumorintrinsicem Subtyp. Der Nutzen einer dualen vs. einer einfachen HER2-Blockade scheint auf HER2-enriched Subtypen beschränkt zu sein.
- Immunsignaturen waren mit höheren pCR-Raten und besserem EFS assoziiert und könnten zukünftig prädiktiv zur Abschätzung einer pCR eingesetzt werden.
- Luminale Signaturen waren mit niedrigeren pCR-Raten, aber guten EFS-Ergebnissen assoziiert, und vaskuläre/Proiferations-/Metastasen-Signaturen waren mit schlechtem EFS in den drei klinischen Studien assoziiert.

Quantifizierung der Resterkrankung nach neoadjuvanter Chemotherapie gezeigt [4]. In dieser explorativen Analyse wurde der Einfluss des RCB auf das EFS bewertet.

Der RCB wurde nach der neoadjuvanten Therapie vom örtlichen Pathologen am OP-Präparat beurteilt. Die Assoziation zwischen RCB-Kategorien (RCB-0, -1, -2, -3, entsprechend dem zunehmend größeren residuellen Karzinom) und EFS wurde basierend auf einem Cox-Regressionsmodell mit Behandlung als Kovariante bewertet. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 39,1 Monate. Pembro verschob den RCB über das gesamte Spektrum hinweg in niedrigere Kategorien. Die HRs (95%-KI) für EFS waren 0,70 (0,38–1,31) für RCB-0 (äquivalent zu pCR), 0,92 (0,39–2,20) für RCB-1, 0,52 (0,3–0,82) für RCB-2 und 1,24 (0,69–2,23) für RCB-3. Das häufigste EFS-Ereignis in beiden Armen war ein Fernrezidiv,

Ereignis	RCB-0		RCB-1		RCB-2		RCB-3	
	Pembro n = 497	Placebo n = 219	Pembro n = 69	Placebo n = 45	Pembro n = 145	Placebo n = 79	Pembro n = 40	Placebo n = 26
Alle EFS-Ereignisse	5,2 %	7,3 %	17,4 %	20,0 %	25,5 %	44,3 %	72,5 %	69,3 %
Sekundäres primäres Malignom	0,2 %	0	1,4 %	2,2 %	1,4 %	3,8 %	2,5 %	0
PD zum Ausschluss einer OP	0	0	1,4 %	2,2 %	1,4 %	5,1 %	10,0 %	7,7 %
Lokales Rezidiv	0,6 %	1,4 %	4,3 %	6,7 %	6,9 %	8,9 %	25,0 %	7,7 %
Distantes Rezidiv/Fernmetastasen	3,2 %	5,5 %	8,7 %	8,9 %	15,2 %	22,8 %	35,0 %	53,8 %
Tod	1,2 %	0,5 %	1,4 %	0	0,7 %	3,8 %	0	0

Tab. 2: Zusammenfassung der ersten EFS-Ereignisse nach RCB-Kategorie. Pembro = Pembrolizumab, RCB = Residual Tumor Burden, EFS = ereignisfreies Überleben.

das in allen RCB-Kategorien bei weniger Patienten im Pembro-Arm auftrat. Pembro plus Chemo verlängerte das EFS gegenüber Chemo allein in den Kategorien RCB-0, -1 und -2; die kleine Stichprobengröße schränkt die Interpretation in der RCB-3-Kategorie ein. Klinisch relevant ist die Zunahme der Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Fernmetastasierung als erstes EFS mit zunehmendem RCB (► Tab. 2). Eine kurze Zusammenfassung der relevanten Studienergebnisse findet sich im Infokasten ► Fazit 3.

• NeoSTAR-Studie bei TNBC [4]

Sacituzumab Govitecan (SG) ist ein neuartiges Antikörper-Wirkstoff-Konjugat, bei dem der Topoisomerase-1-Inhibitor SN-38 (aktiver Metabolit von Irinotecan) mit einem humanisierten monoklonalen Antikörper gegen das Tumorantigen Trop2 verknüpft ist. SG ist derzeit zur Behandlung von Patientinnen mit vorbehandeltem metastasiertem tripel-negativen Mammakarzinom (TNBC) zugelassen.

In der Phase-II-Studie (NCT04230109) wurde SG im neoadjuvanten Setting beim frühen TNBC evaluiert. Die pCR-Rate (ypT0/isN0) mit SG war als primäres Studienziel definiert. Sekundäre Studienziele waren die Be-

Fazit 3

- Bei HER2⁺ Mammakarzinom im Frühstadium unterscheidet sich die Beziehung zwischen pCR und EFS je nach tumorintrinsicem Subtyp, und der Nutzen einer dualen vs. einfachen HER2-Blockade scheint auf HER2-angereicherte Subtypen beschränkt zu sein.
- Immunsignaturen waren mit höheren pCR-Raten und besserem EFS assoziiert und könnten zukünftig prädiktiv zur Abschätzung einer pCR eingesetzt werden.
- Luminale Signaturen waren mit niedrigeren pCR-Raten, aber guten EFS-Ergebnissen assoziiert, und vaskuläre/Proiferations-/Metastasen-Signaturen waren mit schlechtem EFS in den drei klinischen Studien assoziiert.
- Mit Zunahme des RCB (*Residual Tumor Burden*) steigt die Wahrscheinlichkeit einer Fernmetastasierung erheblich an.

urteilung der radiologischen Ansprechrate, die Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit (CTCAE v5.0) und des ereignisfreien Überlebens (EFS).

50 Patientinnen mit lokalisiertem TNBC (Tumorgöße ≥ 1 cm oder jede Größe, wenn nodal-positiv) konnte eingeschlossen werden. SG wurde IV an den Tagen 1, 8 jedes 21-tägigen Zyklus mit einer Anfangsdosis von 10 mg/kg für 4 Zyklen verabreicht. Nach 4 Zyklen hatten Patientinnen mit einer durch Biopsie nachgewiesenen Resterkrankung, die nicht als pCR für den primären Endpunkt angesehen wurde, die Möglichkeit, nach Ermessen des behandelnden Arztes eine alternative neoadjuvante Therapie zu erhalten. Das radiologische Ansprechen (US oder MRT) wurde nach RECIST Version 1.1 analysiert.

Die Mehrheit (98 %; n = 49) der Patientinnen absolvierte 4 SG-Zyklen. Insgesamt betrug die radiologische Ansprechrate mit SG allein 62 % (n = 31, 95%-KI: 48–77 %). 26 Patientinnen wurden nach SG direkt operiert. Insgesamt betrug die pCR-Rate mit SG alleine 30 % (n = 15/50, 95%-KI: 18–45 %). Die anderen 11 Patientinnen hatten eine RCB-1 (n = 3), RCB-2 (n = 5) bzw. RCB-3-Erkrankung (n = 3). Von den 24 Patientinnen, die eine zusätzliche NA-Therapie erhielten, hatten 6 eine pCR (3 erhielten ein auf Anthracyclin basierendes Regime, 2 Carboplatin/Taxan und 1 Docetaxel/Cyclophosphamid). Von den Patientinnen mit einer BRCA-Keim-

bahnmutation (n = 8) wurden 7 direkt nach SG-Gabe operiert und 6 hatten eine pCR (86 %, 95%-KI: 42–99 %). Die häufigsten unerwünschten Ereignisse (UE) bei SG waren Übelkeit (82 %, n = 41), Müdigkeit (78 %, n = 39), Alopezie (76 %, n = 38), Neutropenie (58 %, n = 29), Anämie (36 %, n = 18) und Ausschlag (48 %, n = 24). Nur 6 % der Patientinnen benötigten eine Dosisreduktion. Keine Patientin brach die SG-Therapie aufgrund von Krankheitsprogression oder UE vorzeitig ab; 1 Abbruch aufgrund minimaler Reaktion pro Prüferarztpräferenz. Zum Zeitpunkt der Analyse am 18.01.2022 trat bei keiner Patientin bisher ein Rezidiv auf. Die Remissionsrate im Gesamtkollektiv sowie nach Stadium und *BRCA1*-Status sind in ► Abbildung 1 dargestellt.

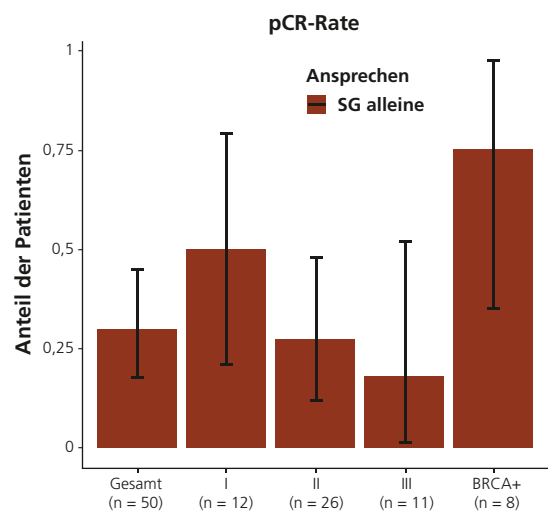
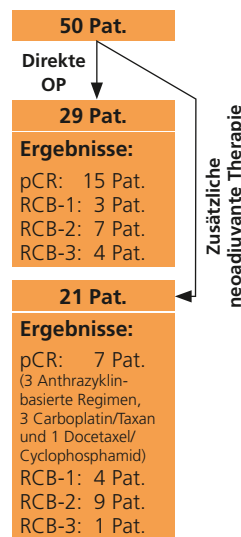


Abb. 1: NeoSTAR-Phase-II-Studie: pCR-Raten im Gesamtkollektiv, nach Stadium und *BRCA*-Status evaluiert.

Fazit 4

- In dieser *Proof of Principle* Phase-II-Studie betrug die pCR-Rate (ypT0/isN0) 30 %, die radiologische Ansprechrate 42 %.
- Die Rolle der untersuchten Biomarker wurde im Vortrag bisher nicht vorgestellt.
- Basierend auf den Ansprechraten der Monotherapie mit Sacituzumab Govitecan (SG) sollten weiter neoadjuvante Therapiekonzepte für das triple-negative Mammakarzinom (TNBC) bei guter Verträglichkeit entwickelt werden.

• **Biomarker für das Ansprechen auf eine Immuntherapie bei TNBC [5]**

Die Immuntherapie bietet beim TNBC im neoadjuvanten Setting einen vielversprechenden innovativen Therapieansatz. Daher ist es von klinischer Relevanz, Biomarker zu

identifizieren, um diese Therapie zukünftig optimieren zu können, denn interessanterweise wird ein verbessertes Überlebensergebnis für Patientinnen mit pCR und non-pCR beobachtet, was die Hypothese aufwirft, dass Biomarker auch für die pCR-Vorhersage und Prognose unterschiedlich sein könnten. In der **GeparNuevo-Studie** wurde diese Hypothese analysiert. Insgesamt 174 Patientinnen wurden randomisiert und erhielten eine neoadjuvante Chemotherapie mit Durvalumab vs. Placebo. Die „HTG EdgeSeq“-mRNA-Analyse wurde für insgesamt 2.549 Gene in 162 prätherapeutischen Stanzbiopsien durchgeführt. Darüber hinaus wurden tumorinfiltrierende Lymphozyten (stromal und intratumoral) sowie die PD-L1-Proteinexpression durch Immunhistochemie (IHC) evaluiert. Es wurde das krankheitsfreie Fernüberleben (DDFS) von fünf vordefinierten Gensignaturen (einschließlich der Gepar-Sixto-Immunsignatur) sowie 12 einzelnen mRNA-Markern, die in früheren Projekten zwischen Behandlungsarmen identifiziert wurden, unter Verwendung von univariaten Cox-Proportional-Hazard-Regressionanalysen untersucht (► Tab. 3, S. 12).

Zusätzlich wurden explorative Biomarker-Analysen durchgeführt. Ergebnisse: Die *PSIP1*-Genexpression (pro 1 Einheit Hazard Ratio [HR]: 0,58; 95%-KI: 0,41–0,83; p = 0,002), *TAP1* (pro 1 Einheit HR: 0,68; 95%-KI: 0,48–0,95; p = 0,025) und ebenso stromale TILs (sTILs) (pro 10 % HR: 0,73; 95%-KI: 0,56–0,95; p = 0,019) waren signifikant für verbessertes DDFS in der gesamten Kohorte. Im Placebo-Arm waren sowohl *PSIP1* (HR 0,50; 95%-KI: 0,29–0,87; p = 0,014) als auch sTILs (HR 0,73; 95%-KI: 0,53–0,99; p = 0,044) signifikant für eine verbesserte DDFS. Im Durvalumab-Arm waren die Genexpression von *PSIP1* (HR 0,54; 95%-KI: 0,31–0,94; p = 0,029), PD-L1/CD274 (pro 1 Einheit HR: 0,41; 95%-KI: 0,21–0,77; p = 0,006), CD38 (pro 1 Einheit: HR 0,52; 95%-KI: 0,29–0,92; p = 0,026) sowie die GeparSixto-Immunsignatur (pro 1 Einheit HR: 0,51; 95%-KI: 0,27–0,97; p = 0,041) signifikant für eine verbesserte DDFS, mit einem positiven Test auf Interaktion mit dem Behandlungsarm für PD-L1/CD274 (Interaktion: p = 0,020). Eine kurze Zusammenfassung der wichtigsten Studienergebnisse findet sich im folgenden Infokasten ► Fazit 5 (S. 12).

Fazit 5

- Die Analyseergebnisse legen nahe, dass Biomarker für die Immunantwort mit einem verbesserten Überleben unter neoadjuvanter Durvalumab-Therapie verbunden sind.
- In dieser Analyse waren die Überlebensbiomarker nicht mit pCR-Markern identisch.
- Für die Prädiktion einer pCR vs. non-pCR wäre es wünschenswert diese Analysen bereits frühzeitig an Stanzbiopsien während der neoadjuvanten Therapie zu evaluieren.

• I-SPY2-Studie: pCR-Ansprechen bei HR⁺/HER2⁻ Mammakarzinom nach molekularem Subtyp [6]

Das Hormonrezeptor-positive (HR⁺), HER2⁻ Mammakarzinom stellt eine heterogene Erkrankung dar. Es soll hier die Hypothese überprüft werden, ob molekulare Subtypen, die die luminale, basale und Immunbiologie erfassen, das Ansprechen von Patienten mit einem HR⁺/HER2⁻ frühen Mammakarzinom (T ≥ 2,5 cm) vorhersagen könnten.

Die I-SPY2-Studie (NCT01042379) ist eine randomisierte, adaptive Phase-II-Studie zur Bewertung mehrerer Prüfsubstanzen als neoadjuvante Therapie. Der primäre Endpunkt ist die geschätzte pCR-Rate. Prüfsubstanzen werden wöchentlich mit Paclitaxel x 12 zur Kontrolle gegeben, gefolgt von AC x 4.

Die Therapien werden beendet, wenn die vorhergesagte pCR-Rate in irgendeiner Signatur den vorab festgelegten Schwellenwert von 85 % Erfolgswahrscheinlichkeit bei hypothetisch 300 randomisierten Patientinnen erreicht. Es wurden die ge-

Signatur-Bezeichnung	Gene in der Signatur	Referenz
11-gene-prolif-sig	BIRC5, CCNB1, CDC20, NUF2, CEP55, NDC80, MKI67, PTTG1, RRM2, TYMS, UBE2C	Metzger F. et al. J Clin Oncol 2019
10-gene-G6-sig	CXCL9, CCL5, CD8A, CD80, CXCL13, IDO1, PDCD1, CD274, CTLA4, FOXP3	Denkert et al. J Clin Oncol 2015; modif. in Sinn et al. 2021
2-gene-CYT-sig	PRF1, GZMA	Ronney et al. Cell 2015
4-gene-IFN-sig	IFNG, CD274, LAG3, CXCL9	Higgs et al. CCR 2018
4-gene-G6-sig	CXCL9, CCL5, IDO1, CXCL13	modif. nach Denkert et al. J Clin Oncol 2015
12-gene_G9-sig	ITGA2, TAP1, HLA-A, HLA-B, GBP1, STAT1, CXCL10, CD38, CD274, PSIP1, THBS4, HEY2	basiert auf Sinn et al. 2021; weitere Gene ergänzt

Tab. 3: GeparNuevo-Studie: Aufstellung der untersuchten Gensignaturen.

schätzten pCR-Raten für die ersten sieben Prüfpräparate in der Untergruppe der HR⁺/HER2⁻ Mammakarzinome analysiert nach klinischen/molekularen Merkmalen: Blueprint® (BP) Luminal versus Basal, MammaPrint® High1 [MP1] vs. MammaPrint® High2 [MP2], MP2 ist < -0,57, Responsive Predictive Subtype-5 (RPS-5) (Klassifizierung basierend auf HR, HER2, Immun-, DNA-Reparatur- und basalen/luminalen Markern) dargestellt. Aus dem Gesamtkollektiv konnten 38 % (379/987) der Patientinnen dem HR⁺/HER2⁻ Subtyp zugeordnet werden. Nur Pembrolizumab erfüllte die vorab festgelegten Graduierungskriterien für HR⁺/HER2⁻ Brustkrebs (► Abb. 2).

Für zukünftige neoadjuvante Therapiekonzepte wird es sicher sinn-

voll sein, geeignete (Immun)-Signaturen bereits an der Core-Needle-Biopsie zu evaluieren, um dann in Analogie zu den Resultaten der hier

Fazit 6

- Die Daten deuten darauf hin, dass MammaPrint® High2- und Blueprint®-Basal-Signaturen eine Untergruppe von HR⁺/HER2⁻ Mammakarzinomen identifizieren, die mit größerer Wahrscheinlichkeit auf eine neoadjuvante Therapie anspricht.
- Diese Erkenntnisse werden bei der Priorisierung gezielter Wirkstoffe helfen, um möglichst für alle Patientinnen eine pCR zu erreichen.

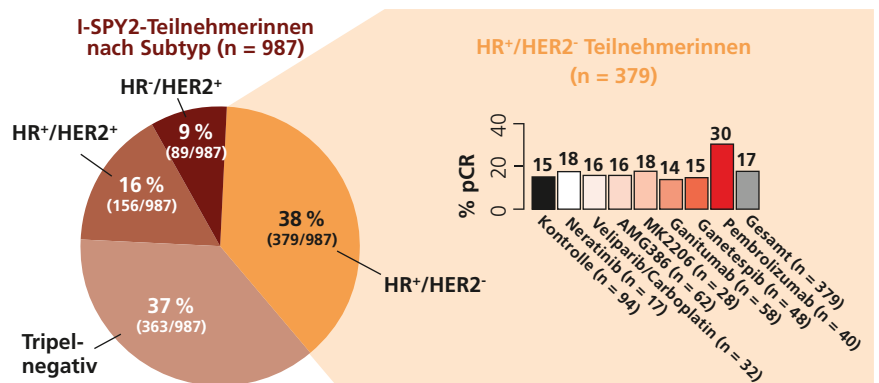


Abb. 2: pCR-Rate nach Behandlungsarm in der HR⁺/HER2⁻-Kohorte.

aufgeführten Studienresultate die Feinabstimmung der entsprechenden Therapiekonzepte, auch unter Anwendung repetitiver Stanzbiopsien zur Evaluation von Biomarkern zu optimieren. Gleiches gilt sicher auch für die Analyse des RCB bei non-pCR nach einer neoadjuvanten Chemotherapie.

Adjuvante Therapie

• Finale Ergebnisse der Unicancer ASTER-70s-Studie [7]

Empfehlungen zur adjuvanten Therapie für Patientinnen jenseits des 70. Lebensjahres sind selten, da diese Patientinnen zumeist von klinischen Studien ausgeschlossen werden. Um so interessanter sind die finalen Daten der großen randomisierten Phase-III-Studie **Unicancer ASTER-70s** (NCT01564056). Diese widmete sich dem Thema der Chemotherapie bei älteren Patientinnen (≥ 70 Jahre) mit ER⁺ und HER2⁻ Mammakarzinom. Zuerst wurde bei allen Patientinnen der *Genomic Grade Index* (GGI) bestimmt, wobei eine Hoch- und eine Niedrigrisikogruppe identifiziert werden konnte. In einem zweiten Schritt wurden alle Patientinnen der Hochrisikogruppe 1:1 in einen chemoendokrinen Arm (Chemotherapie [CT] plus endokrine Therapie [ET]) oder einen endokrinen Arm (ET) randomisiert. Im Zeitraum von 2012 bis 2016 konnten 1.969 Patientinnen in die Studie eingeschlossen und 1.089 Patientinnen 1:1 in die beiden Therapiearme randomisiert werden. Das allein ist schon ein beachtlicher Erfolg. Die mittlere Nachbeobachtung lag bei 5,94 Jahren, das mediane Alter bei 76 Jahren. Eine mangelnde Adhärenz lag im (CT+ET)-Arm bei 20,5 % vs. 0,6 % im ET-Arm vor. Dennoch ergab sich eine 4-Jahres-OS-Rate von 90,6 % im (CT+ET)-Arm vs. 89,4 % im ET-Arm (HR 0,79; $p = 0,08$). Betrachtet man

nur die Patientinnen ohne Protokollverletzung, so lag die 4-Jahres-OS-Rate bei 91,0 % im (CT+ET)-Arm vs. 89,3 % im ET-Arm (HR 0,73; $p = 0,03$).

Fazit 7

- In der Unicancer ASTER-70s-Studie konnte kein statistisch signifikanter OS-Vorteil durch den *Genomic Grade Index* (GGI) und die Gabe einer Chemotherapie vor endokriner Therapie (ET) bei Patientinnen mit hohem GGI beobachtet werden.
- Der GGI ist zwar prognostisch relevant für den Effekt der Chemotherapie, aber nicht prädiktiv.
- 20 % der Patientinnen zeigten keine Adhärenz zur empfohlenen chemoendokrinen Therapie.
- Die Zahl älterer Patientinnen mit onkologischen Erkrankungen nimmt stetig zu, daher sind solche Studien von hoher Relevanz, um den therapeutischen Bedürfnissen dieser Patientinnen gerecht werden zu können.

• 8-jähriges Follow-up der ASTRRA-Studie [8]

Aktuelle Daten aus der SOFT-Studie belegen einen Überlebensvorteil für eine endokrine Kombinationstherapie mit Tamoxifen und ovarieller Suppression (OFS) für prämenopausale Patientinnen, die nach einer adjuvanten Chemotherapie prämenopausal blieben. Die Frage, wie lange bei prämenopausalen Frauen, die nach einer Chemotherapie weiterhin über eine vollständige Ovarialfunktion verfügen, die Eierstockfunktion unterdrückt werden soll, wird kontrovers diskutiert. In der koreanischen **ASTRRA-Studie** konnte bei

1.282 prämenopausalen Patientinnen, die nach operativer Therapie und einer adjuvanten Chemotherapie weiterhin über eine Ovarialfunktion verfügten, belegt werden, dass während einer 5-jährigen Tamoxifentherapie eine zusätzliche 2-jährige ovarielle Suppression ausreichend ist, um einen absoluten Nutzen von 5,2 % für das krankheitsfreie Überleben (DFS) zu gewinnen, das als das primäre Studienziel definiert war. Nachdem die 5-Jahres-Daten bereits 2019 publiziert wurden, wurden jetzt die Daten mit einer 8-jährigen Nachbeobachtung präsentiert (mediane Nachbeobachtung 106,4 Monate). Das mediane Alter betrug 40 Jahre, 55 % der Patientinnen hatten ein nodal-positives Karzinom, bei 14 % lag eine HER2neu-Überexpression vor. Die Patientinnen-Charakteristika sind mit denen der SOFT-Studie vergleichbar.

Fazit 8

- Im Kollektiv der ASTRRA-Studie konnte ein 5,2%iger absoluter Vorteil im krankheitsfreien Überleben (DFS) für eine 2-jährige ovarielle Suppression (OFS) während einer 5-jährigen Tamoxifentherapie beobachtet werden.
- Im Forrest-Plot war der Vorteil besonders für Frauen zwischen dem 40. und 45. Lebensjahr ausgeprägt.
- Die Zahl der Fernmetastasen betrug 12,2 % (Tamoxifen) vs. 8,5 % (Tamoxifen und OFS).
- In der Gruppe mit OFS wurde kein Endometriumkarzinom oder Kolorektales Karzinom beobachtet. In der Tamoxifen-Gruppe traten 4 Endometrium- und 3 kolorektale Karzinome auf.

- **Estradiol (E2)-Spiegel bei prämenopausalen Frauen mit OFS unter GnRHa-Therapie [9]**

Unter Berücksichtigung der Überlebensverbesserung prämenopausaler Patientinnen mit einem endokrinsensitiven Mammakarzinom durch eine temporäre ovarielle Suppression (OFS) kommt der Qualität einer dauerhaften vollständigen E2-Suppression mit GnRHa, insbesondere in Kombination mit Aromatasehemmern, eine besondere Bedeutung zu. Standard-Assays mangelt es jedoch bei sehr niedrigen E2-Konzentrationen an Sensitivität und Genauigkeit, was den Nachweis einer Durchbruchfunktion der Eierstöcke zu einer Herausforderung macht.

Unter Verwendung einer prospektiven Kohortenstudie von Brustkrebspatientinnen (BC), die im Alter von ≤ 40 Jahren diagnostiziert wurde, wurden Teilnehmerinnen mit HR⁺ BC im Stadium I–IV, die eine OFS-Behandlung mit Leuprolid, Goserelin oder Triptorelin erhielten, und Blutentnahmen 1 Jahr nach der Diagnose erhielten, analysiert. Plasmaöstrogene wurden durch Flüssigkeitschromatographie-Tandem-Massenspektrometrie mit einer Nachweisgrenze von 0,2 pg/ml im Vergleich zu 10 pg/ml bei Standard-Assays gemessen.

Patientencharakteristika, Östrogen (E1) und FSH-Spiegel sowie krankheitsfreies (DFS) und Gesamtüberleben (OS) wurden zwischen denen mit und ohne erhöhtem E2 (cutoff $> 2,72$ pg/ml) verglichen. Von 84 Patientinnen, die die Einschlusskriterien erfüllten, hatten 72 (86 %) Stadium I–III und 12 (14 %) Stadium IV BC; 25 wurden mit OFS plus AI und 59 mit OFS plus Tamoxifen (TAM) behandelt. Der Median von E2 betrug 3,1 pg/ml (Bereich 0,2–30,9). 46 Patienten (55 %) hatten E2 $> 2,72$ pg/ml, darunter 8 unter AI und 38 unter

TAM; 4 (5 %) hatten E2 > 10 pg/ml, darunter 1 auf AI und 3 auf TAM. Mit E2 $> 2,72$ pg/ml assoziierte Faktoren waren keine vorangegangene Chemotherapie, TAM und hoher E1 ($\leq 0,05$), aber nicht Alter, BMI oder GnRHa-Applikationsintervall.

Fazit 9

- Mehr als die Hälfte der jungen Frauen mit ER⁺ Brustkrebs wiesen einen E2-Spiegel $> 2,72$ pg/ml unter ovarieller Suppression (OFS) auf, von denen 91 % durch Standard-Assays nicht nachgewiesen worden wären.
- Gerade bei prämenopausalen Patientinnen unter OFS und AI sollten regelmäßige E2-Kontrollen mit geeigneten Assays erfolgen.
- Die Anwendung der GnRHa sollte möglichst in 28-tägigem Intervall erfolgen.

- **Überlebensvorteil der Anti-HER2-Therapie bei kleinen, nodal-negativen EBCs (pTmic-pT1c) [10]**

Die Datenlage zum Zusatznutzen einer Anti-HER2-Therapie von kleinen, nodal-negativen HER2⁺Mammakarzinomen wird kontrovers diskutiert. Die meisten Leitlinien (AGO, Organkommission Mamma, NCCN) empfehlen einen Einsatz bei Karzinomen > 5 mm. Johnson et al. führten eine multiinstitutionelle, retrospektive Analyse unter Verwendung der ASCO CancerLinQ-Datenbank, mit Schwerpunkt auf klinischen Daten von Patientinnen mit kleinen, nodal-negativen HER2⁺ BC durch, die zwischen 2010 und 2021 diagnostiziert und behandelt wurden. Es wurden die klinischen Ergebnisse zwischen denen, die eine adjuvante Trastuzumab-Therapie (\pm Chemotherapie) erhielten, mit den Patien-

tinnen verglichen, die weder eine Chemo- noch eine Anti-HER2-Therapie erhalten haben.

Als primäre Endpunkte waren das invasiv-krankheitsfreie (iDFS) und das Gesamtüberleben (OS) definiert. Insgesamt erfüllten 1.206 Patienten die Einschlusskriterien, darunter 779 Patienten, die Trastuzumab \pm Chemotherapie erhielten. Die Analyse ergab eine statistisch signifikante Verbesserung sowohl beim iDFS (HR 0,73; $p = 0,01$) als auch beim OS (HR 0,63; $p = 0,027$) in der univariaten Analyse für diejenigen, die eine Anti-HER2-Therapie erhielten. In ähnlicher Weise waren bei der multivariaten Analyse iDFS (HR 0,75 $p = 0,030$) und OS (HR 0,61; $p = 0,029$) bei denjenigen verbessert, die eine Therapie erhielten – unabhängig von der Tumorgroße.

In einer dreiarmligen univariaten Analyse mit keiner Behandlung ($n = 436$), Trastuzumab-Monotherapie ($n = 169$) und Kombinationstherapie ($n = 601$) ergab, dass das iDFS für beide Therapiearme vs. alleiniger Beobachtung signifikant verbessert war ($p = 0,003$). Es wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt.

Fazit 10

- Die Analyse ergab eine statistisch signifikante Verbesserung von iDFS und OS, wenn Patientinnen mit kleinem, nodal-negativem HER2⁺ BC eine adjuvante Anti-HER2-Therapie \pm Chemotherapie vs. Beobachtung erhielten.
- Diese Therapieoption muss weiterhin ergebnisoffen mit den Pat. besprochen werden. Derzeit ist (außer Pat. > 70 J.) bei gegebener Indikation eine Kombitherapie (Chemo m. Paclitaxel wö. + Trastuzumab für 1 Jahr) sinnvoll [11, 12].

• **ABCSG-18-Studie: Langzeitergebnisse der adjuvanten Behandlung mit Denosumab [13]**

Eine adjuvante endokrine Therapie mit Aromatasehemmern (AI) beeinträchtigt die Knochengesundheit bei postmenopausalen Patienten mit HR⁺ Brustkrebs negativ, was unter anderem zu Osteoporose und erhöhter Frakturinzidenz unter diesen Konditionen beiträgt. Eine ergänzende oder unterstützende Therapiemaßnahme mit dem IgG2-anti-RANKL-Antikörper Denosumab wirkt dem Knochenabbau entgegen und kann zur Vorbeugung von Knochen-schäden bei Osteoporose oder auch Tumorerkrankungen wie Brustkrebs eingesetzt werden. Gnant M. et al. stellten die finalen Langzeitdaten zu adjuvant verordnetem Denosumab bei Brustkrebs über 8 Jahre vor. In dieser prospektiven, doppelblinden, Placebo kontrollierten Phase-III-Studie (**ABCSG-18-Studie**, NCT00556374) wurden zwischen 2006 und 2013 3.425 postmenopausale Patientinnen mit frühem HR⁺ Brustkrebs unter AI aus 58 Studienzentren eingeschlossen, die randomisiert entweder Denosumab 60 mg oder Placebo s. c. alle 6 Monate erhielten. Der primäre Endpunkt war die Zeit bis zur 1. Fraktur, sekundäre krankheitsergebnis-bezogene Endpunkte waren das krankheitsfreie Überleben (DFS), das knochenmetastasenfreie Überleben (BMFS) und das Gesamtüberleben (OS). Das explorative Langzeit-Follow-up für die aktuelle Auswertung berücksichtigte eine mediane Nachbeobachtungszeit von 8 Jahren.

Unter Denosumab lag das absolute 9-Jahres-DFS etwas höher als in der Placebogruppe (HR 0,83; 95%-KI: 0,71–0,97; p = 0,016). Die 9-Jahres-DFS-Differenz betrug 3,5 % (79,4 % vs. 75,9 %), das BMFS wurde unter Denosumab um 19 % (HR 0,81; 95%-KI: 0,65–1,00; p = 0,047) und das OS wurde um mindestens 20 % (HR 0,80;

95%-KI: 0,64–1,01; p = 0,065) verbessert. Die zuvor berichtete deutliche Reduktion an klinischen Frakturen nach im Median 5 Jahren blieb auch nach 9 Jahren bestehen. So traten 201 Frakturen in der Denosumab- und 255 Frakturen in der Placebo-Gruppe auf (HR 0,76; 95%-KI: 0,63–0,92; p = 0,004). Mit diesem Therapieschema wurden unter Denosumab keine neuen Toxizitäten (v. a. Kieferosteonekrosen, ONJ) berichtet. Häufige unerwünschten Ereignisse waren Osteoarthritis (3,6 % in der Denosumab- vs. 3,4 % in der Placebo-Gruppe), Meniskusverletzungen (1,3 % vs. 1,4 %) und Katarakt (0,9 % vs. 1,7 %).

Fazit 11

- Eine *Add-on*-Therapie mit Denosumab 60 mg alle 6 Monate ist unter einer Therapie mit Aromataseinhibitoren (AI) sicher und reduziert behandlungsinduzierte klinische Frakturen auch langfristig bei postmenopausalen Patientinnen.
- DFS, BMFS und OS werden positiv beeinflusst.
- Denosumab sollte im adjuvanten Setting routinemäßig bei postmenopausalen Patienten mit HR⁺ Brustkrebs in Betracht gezogen werden.

• **PALLAS-Studie: Auswirkungen des Body-Mass-Index unter endokriner Therapie ± Palbociclib [14]**

Der Body-Mass-Index (BMI) beeinflusst das Brustkrebsrisiko und die Prognose. Daten bezüglich des BMI als prädiktiver Faktor für den Nutzen einer endokrinen Therapie werden kontrovers diskutiert. CDK4/6-Inhibitoren (CDK4/6i) in Kombination mit einer endokrinen Behandlung (ET) sind Standardtherapien bei me-

tastasierendem HR⁺ Brustkrebs. Im Gegensatz zur zytotoxischen Chemotherapie werden CDK4/6i unabhängig von BMI oder Gewicht in einer fixen Dosis appliziert. Die **PALLAS-Studie** verglich die Kombination von CDK4/6i Palbociclib und adjuvanter ET mit einer ET in der adjuvanten Therapie. Es wird der Einfluss des BMI auf die Wirksamkeit und das Nebenwirkungsprofil von Palbociclib (P) untersucht. In dieser vorgeplanten Analyse wurden die Patientinnen nach BMI als untergewichtig (BMI < 18,5 kg/m²), normalgewichtig (BMI 18,5–24,9 kg/m²) oder übergewichtig (BMI 25–29,9 kg/m²) bzw. adipös (≥ 30 kg/m²) eingeteilt. Die Zeit bis zum vorzeitigen Absetzen von P wurde mit den konkurrierenden Risikomodellen Fine und Grey analysiert.

Von insgesamt 5.698 Patientinnen, die in diese Analyse eingeschlossen wurden, waren zu Studienbeginn 68 (1,2 %) untergewichtig, 2.082 (36,5 %) normalgewichtig, 1.818 (31,9 %) übergewichtig und 1.730 (30,4 %) adipös. Signifikant unterschiedliche Raten von Neutropenie aller Grade wurden bei normal-, übergewichtigen und adipösen Patienten im Hinblick auf die Gesamtzahl (88,5 %; 85,7 % und 74,7 %) sowie Neutropenie Grad 3 (64,1 %; 62,0 % und 43,9 %) und Grad 4 (7,0 %; 3,6 % bzw. 2,0 %) beobachtet. Die geringere Häufigkeit und Schwere der Neutropenie, die bei übergewichtigen und adipösen Patienten beobachtet wurde, war im Vergleich zu normalgewichtigen Patientinnen im Laufe der Zeit mit einer signifikant geringeren Behandlungsabbruchrate verbunden (Über- vs. Normalgewicht: HR 0,73; 95%-KI: 0,63–0,84; p < 0,0001) und adipös vs. Normalgewicht: HR 0,65; 95%-KI: 0,56–0,75; p < 0,0001). Bei mit P behandelten Patienten war Neutropenie die primäre Toxizität, die bei 21,1 % der normalgewichti-

gen Patientinnen, 14,0 % der übergewichtigen und 5,9 % der adipösen Patientinnen zum Abbruch der Behandlung führte. Trotz dieser Beobachtungen gab es in keiner Gewichtsklasse (Normalgewicht: HR 0,84; 95%-KI: 0,63–1,12; Übergewicht: HR 1,10; 95%-KI: 0,82–1,49 und Adipositas: HR 0,95, 95%-KI: 0,69–1,30) eine statistisch signifikante Verbesserung des iDFS durch Zugabe von P zur ET). Eine kurze Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse findet sich im Infokasten ► Fazit 12.

• **MonarchE-Studie: Faktoren, die die Therapieabbruchrate beeinflussen [15]**

Adjuvantes Abemaciclib plus endokrine Therapie (ET) zeigte eine klinisch bedeutsame Verbesserung bei der Reduzierung des Rezidivrisikos bei Patientinnen mit HR⁺/HER2⁻ Hochrisiko-EBC. In der **MonarchE-Studie** brachen 25,6 % der Patien-

Fazit 12

- Diese vorgeplante Analyse der Ergebnisse nach BMI in der PALLAS-Studie zeigt eine signifikant seltenere und weniger schwere Neutropenie bei übergewichtigen und adipösen Patientinnen im Vergleich zu Normalgewichtigen, was zu signifikant niedrigeren Behandlungsabbruchraten führt.
- Es wurde kein Unterschied in den iDFS-Ergebnissen nach BMI beobachtet.
- Die kumulative Inzidenz einer frühen Dosis-Diskontinuität von Palbociclib war bei Normalgewichtigen 48,3 %, 37,8 % bei Übergewichtigen und am niedrigsten (34,7 %) bei adipösen Patientinnen.

tinnen Abemaciclib vor Abschluss der zweijährigen Behandlung aus

anderen Gründen als wegen eines Rezidivs ab. Diese explorative Analyse bewertet den Einfluss von Baseline-Faktoren auf die Zeit bis zum Absetzen bei mit Abemaciclib behandelten Patientinnen mit dem Ziel, diejenigen mit einem höheren Abbruchrisiko zu identifizieren. Die Zeit bis zum Absetzen (TTD) wurde definiert als die Zeit von der ersten Dosis bis zum Absetzen von Abemaciclib oder der gesamten Behandlung aus anderen Gründen als einem Rezidiv. Diese explorative Analyse bewertete den Zusammenhang zwischen TTD und demografischen Ausgangsdaten, Krankheitsmerkmalen und dem Ausmaß vorbestehender medizinischer Komorbiditäten. Die Abbruchraten zu ausgewählten Zeitpunkten (6, 12, 18 und 24 Monate) innerhalb jeder Untergruppe wurden anhand der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Die folgenden Variablen waren im multivariaten Modell signifikant mit einem höheren Abbruchrisiko verbunden: Alter \geq 65 Jahre,

Faktoren		n	Abbruchrate [6 Monate], % (95%-KI)	p-Wert [multivariantes Modell]
Geografische Region	Nordamerika/EU	1.458	16,5 (14,7–18,5)	< 0,0001
	Asien	573	10,3 (8,0–13,0)	
	Andere	760	12,1 (9,8–14,5)	
Menopausenstatus	Prämenopausal	1.217	9,3 (7,8–11,0)	< 0,0001
	Postmenopausal	1.574	17,7 (15,8–19,6)	
Alter	< 65 Jahre	2.361	11,6 (10,3–12,9)	< 0,0001
	\geq 65 Jahre	430	27,6 (23,4–31,9)	
Basislinie ECOG Performance Score	0	2.392	13,7 (12,4–15,2)	0,022
	1	399	15,8 (12,4–19,6)	
Anzahl positiver Lymphknoten	1 – 3	1.115	16,1 (14,0–18,3)	< 0,0001
	4 – 9	1.096	13,2 (11,3–15,3)	
	\geq 10	573	11,6 (9,1–14,4)	
Anzahl vorbestehender Komorbiditäten	0	466	9,7 (7,2–12,6)	0,0007
	1 – 3	1.370	12,8 (11,1–14,6)	
	> 4	955	18,0 (15,6–20,5)	

Tab. 4: MonarchE-Studie: Faktoren, die die Therapieabbruchrate nach 6 Monaten signifikant beeinflussen.

Zusammenfassung

Die ausgewählten praxisrelevanten Präsentationen des ASCO 2022 zeigen in der neoadjuvanten Therapie einen eindeutigen Trend zur Optimierung der Signaturen, um wie in der I-SPY2-Studie gezeigt, das Optimum der pCR zu erreichen, da das Erreichen einer pCR weiterhin mit einem verbesserten DFS und ggf. auch OS verbunden ist. Ebenso bedeutsam wird die Analyse des Gewebes einer non-pCR werden, um hier neue Erkenntnisse zu generieren, wie unter der Veränderung des „zellulären Drucks“ nach einer neoadjuvanten Therapie die „biologic driver“ besser behandelt werden könnten. Ob sich der RCB hier als eine neue Bezugsgröße etablieren wird, bleibt abzuwarten. Die Einführung von ADCs wie z. B. Sacituzumab Govitecan beim TNBC werden uns neue Therapiekombinationen eröffnen, wie dies bereits beim HER2neu-positiven Mammakarzinom erfolgt ist. Für die endokrine adjuvante Therapie bleibt die konsequente E2-Unterdrückung, vor allem bei der Therapie mit Aromatasehemmern klinisch relevant. Ebenfalls interessant bleibt die Fragestellung der Anti-HER2-Therapie bei den kleinen nodal-negativen Karzinomen. Im Hinblick auf eine praktisch-relevante Therapieoptimierung müssen die Daten der ABCSG-18-Studie angesehen werden, die bei der vorgestellten Datenqualität nur noch schwer zu ignorieren sind.

Schlüsselwörter: Früher Brustkrebs – ASCO – Neoadjuvanz – pCR – ADC – TNBC – Estradiolspiegel – Aromatasehemmung – anti-HER2

Summary

ASCO 2022: New options in the therapy of early breast cancer
C. Jackisch

The selected practice-relevant presentations of ASCO 2022 show a clear trend towards optimization of signatures in neoadjuvant therapy in order to achieve the optimal pCR as shown in the I-SPY2 trail, since the achievement of a pCR continues to be associated with improved DFS and possibly also OS. Equally significant will be the analysis of the tissue of a non-pCR to generate new insights here how under the change of „cellular pressure“ after neoadjuvant therapy the „biologic drivers“ could be better treated. Whether RCB will establish itself as a new benchmark here remains to be seen. The introduction of ADCs such as sacituzumab govitecan in TNBC will open up new therapeutic combinations, as has already occurred in HER2neu positive breast carcinoma. For endocrine adjuvant therapy, consistent E2 suppression remains clinically relevant, especially in therapy with aromatase inhibitors. The question of anti HER2 therapy in small nodal negative carcinomas also remains interesting. With regard to a practically relevant therapy optimization, the data of the ABCSG-18 study must be considered, which are difficult to ignore with the presented data quality.

Keywords: early breast cancer – ASCO – neoadjuvant – pCR – ADC – TNBC – estradiol levels – aromatase inhibition – anti HER2 therapy

Patientinnen aus Nordamerika oder der EU, ECOG-PS = 1, postmenopausal, 1–3 oder mehr positive Lymphknoten, vorbestehende Komorbiditäten. Die Mehrzahl der Behandlungsabbrüche erfolgte innerhalb der ersten 6 Monate der Behandlungsdauer (► Tab. 4).

Fazit 13

- Die Adärenz der erweiterten adjuvanten Therapie hängt von zahlreichen Faktoren ab.
- Alter und initiale Tumorlast spielen hier eine große Rolle.
- Die Resultate sollten bei der Betreuung zukünftiger Patientinnen in der erweiterten adjuvanten Therapie bedacht werden.

Literatur und zusätzliche Abbildungen online:



Interessenkonflikte:

C. Jackisch erklärt folgende finanzielle Verbindungen: Advisory Boards (A), Referent od. Vorsitzender bei Fortbildungen (R) sowie Forschungsförderung (F) von Roche (A, R, F), AstraZeneca (A, R), Pfizer (A, R), Celgene (A, R), Exact Sciences (A, R, F), Novartis (R), Lilly (A, R), Pierre Fabre (A), Sanofi Genzyme (A), Molecular Health (A, R), Gilead (A) und medupdate GmbH (R).

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Christian Jackisch
Direktor der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe
Zertifiziertes Brust- und Gynäkologisches Krebszentrum
Sana Klinikum Offenbach
Starkenburgring 66, 63069 Offenbach
OncoNet Rhein Main e.V.
christian.jackisch@sana.de

Prof. Dr. med.
Christian Jackisch

