



Adjuvante Therapie des Mammakarzinoms: **Grundsätze der adjuvanten Therapie** **und Update 2026**

Prof. Dr. Andreas Schneeweiss

Sektionsleiter Gynäkologische Onkologie
Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT)
Universitäts-Klinikum Heidelberg (UKHD)
Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)

Conflicts of Interest

Honoraria from:

Amgen, AstraZeneca, Aurikamed, Bayer, Celgene, ClinSol, Clovis Oncology, coma UroGyn, Connectmedica, Daiichi Sankyo, Gilead, GSK, if-kongress, I-MED, iOMEDICO, Lilly, MCI Deutschland, med publico, Metaplan, MSD, Mylan, NanoString Technologies, neoConnect, Novartis, onkowissen.de, Pfizer, Pierre Fabre, promedicis, Roche, Seagen, streamedup, SYNLAB, Tesaro

Travel support from:

AstraZeneca, Celgene, Daiichi Sankyo, Gilead, Pfizer, Roche

Allgemeine Grundsätze der Systemtherapie beim frühen Mammakarzinom

- Ziel: **Vernichtung okkult, distanter Metastasierung**
- Entscheidend sind
 - Prognosefaktoren: **Tumormasse** (TNM-Stadium), **Tumorbiologie** (Subtyp)
 - **Sensitivität** gegenüber Chemotherapie, endokrin-basierter Therapie, anderen zielgerichtete Therapien
- Individuelle Entscheidung: **Nutzen > Schaden**

Molekularer Subtyp → Systemtherapie beim primären Brustkrebs

	Luminal A-like	Luminal B-like		HER2-positiv non-luminal	Triple-negativ
		HER2-negativ	HER2-positiv		
HR^a	positiv	positiv	positiv	negativ	negativ
HER2^b	negativ	negativ	positiv	positiv	negativ
Ki-67	≤ 5%	≥ 35%			
Grading	1–2	2–3			
Therapie	Et ^x ^{c,d}	Ctx + Et ^x ^d	Ctx + Tras (+ P falls N+) + Et ^x	Ctx + Tras (+ P falls N+)	Ctx (+ Pem falls ≥ T2 oder N+) ^d
a, positiv = ER _{IHC} oder PgR _{IHC} an ≥ 1% der Tumorzellen exprimiert; b, positiv = HER2 _{IHC} 3+ oder HER2 _{IHC} 2+/ ^{ISH} -positiv; c, Ausnahme: Bei hohem Rezidivrisiko, z. B. ≥ 4 befallene, axilläre LK, sollte eine Ctx diskutiert werden; d, bei Hochrisiko-Situation und <i>gBRCA1/2</i> -Mutation zusätzlich Olaparib über 1 Jahr.					

Ctx, Chemotherapie; *BRCA1/2*, Brustkrebs-Gen 1/2; ER, Östrogen-Rezeptor; Et^x, endokrin-basierte Therapie; *gBRCA1/2*-Mutation, Keimbahn-*BRCA1/2*-Mutation; HER2, humaner, epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; HR, Hormon-Rezeptor; IHC, Immunhistochemie; ISH, in-situ-Hybridisierung; LK, Lymphknoten; P, Pertuzumab; Pem, Pembrolizumab; PgR, Progesteron-Rezeptor; Tras Trastuzumab.

Molekularer Subtyp → Systemtherapie beim primären Brustkrebs

	Luminal A-like	Luminal B-like		HER2-positiv non-luminal	Triple-negativ
		HER2-negativ	HER2-positiv		
HR^a	positiv	positiv	positiv	negativ	negativ
HER2^b	negativ	negativ	positiv	positiv	negativ
Ki-67	≤ 5%	≥ 35%			
Grading	1–2	2–3			
Therapie	Et^{c,d}	Ctx + Et^d	Ctx + Tras (+ P falls N+) + Et^x	Ctx + Tras (+ P falls N+)	Ctx (+ Pem falls ≥ T2 oder N+) ^d

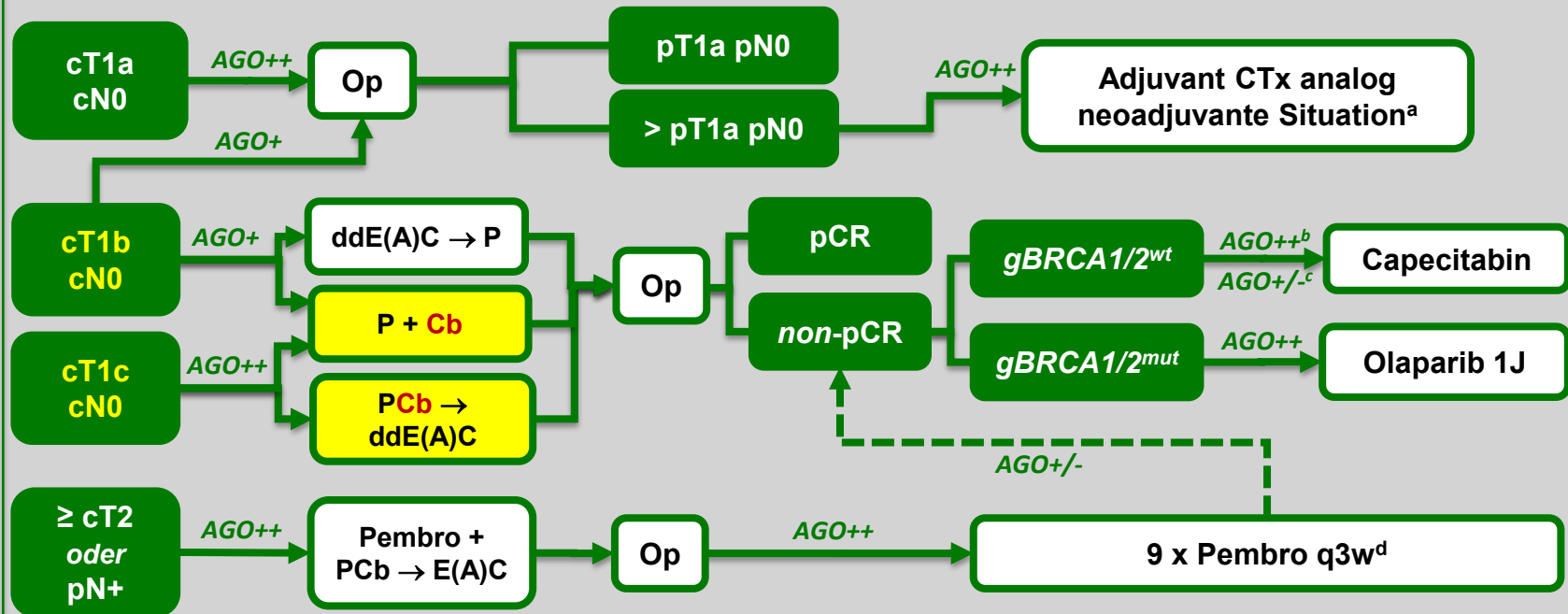
a, positiv = ER_{IHC} oder PgR_{IHC} an ≥ 1% der Tumorzellen exprimiert; b, positiv = HER2_{IHC} 3+ oder HER2_{IHC} 2+/ISH-positiv;
c, Ausnahme: Bei hohem Rezidivrisiko, z. B. ≥ 4 befallene, axilläre LK, sollte eine Ctx diskutiert werden;
d, bei Hochrisiko-Situation und *gBRCA1/2*-Mutation zusätzlich Olaparib über 1 Jahr.

Ctx, Chemotherapie; *BRCA1/2*, Brustkrebs-Gen 1/2; ER, Östrogen-Rezeptor; Et^x, endokrin-basierte Therapie; *gBRCA1/2*-Mutation, Keimbahn-*BRCA1/2*-Mutation; HER2, humaner, epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; HR, Hormon-Rezeptor; IHC, Immunhistochemie; ISH, in-situ-Hybridisierung; LK, Lymphknoten; P, Pertuzumab; Pem, Pembrolizumab; PgR, Progesteron-Rezeptor; Tras Trastuzumab.

Therapie beim frühen triple-negativen Mammakarzinom

© AGO e. V.
in der DGGO e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2025.1D

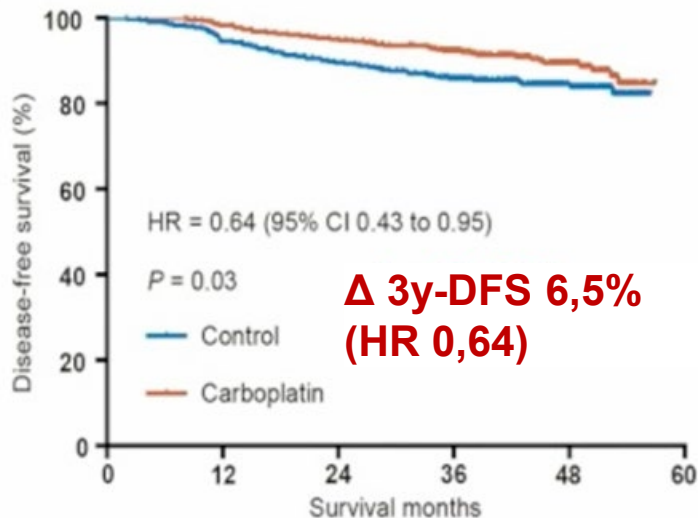


www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

A, Doxorubicin; C, Cyclophosphamid; Cb, Carboplatin; CTx, Chemotherapie; dd, dosisdicht (alle 2 Wochen); E, Epirubicin; *gBRCA1/2^{mut}*, Keimbahn *BRCA1/2* Mutation; *gBRCA1/2^{wt}*, Keimbahn *BRCA1/2* Wildtyp; 1J, Jahr; Op, Operation; P, Paclitaxel; pCR, pathologische Komplettremission; Pembro, Pembrolizumab; q3w, alle 3 Wochen; ^asofern postoperativ keine Änderung in Prognosefaktoren; ^bnach A/T-haltiger Chemotherapie; ^cnach Chemotherapie mit Platin ± Pembrolizumab; ^dsofern Pembrolizumab neoadjuvant begonnen wurde.

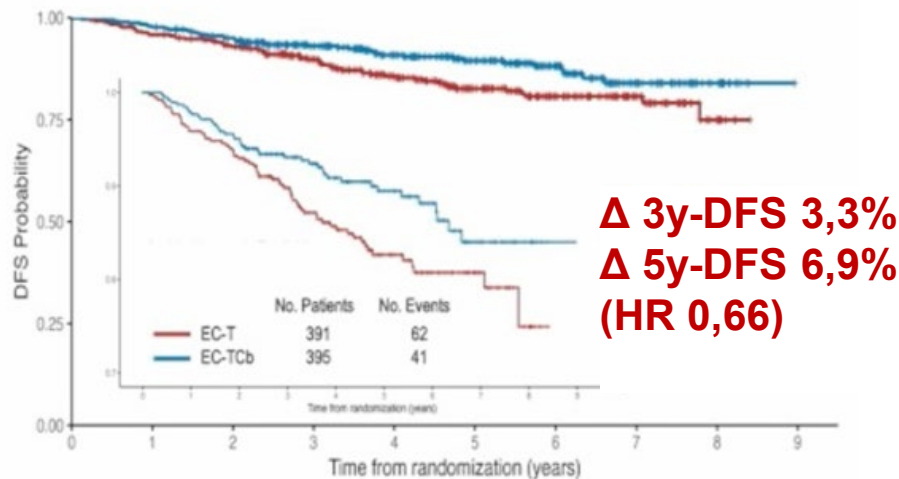
CITRINE (Phase 3): Adjuvant (dd)EC→P qw vs. ddEC→CbP qw beim frühen TNBC (N=808, N+ oder Ki-67 ≥ 50%, F/U 44,7 Mo.)



61% premenopausal
38% N+
34% stage I
94% received ddAC

- Effekt **unabhängig** von
 - Menopausenstatus
 - Tumor-Stadium
 - Nodalstatus
 - BRCA-Mutationsstatus
- **3-Jahres RFS↑ Δ 5,5%**
HR 0,59 (95% KI: 0,37-0,93)
- **3-Jahres DDFS↑ Δ 5,0%**
HR 0,61 (95% KI: 0,37-0,98)
- **3-Jahres OS↑ Δ 4,0%**
HR 0,41 (95% KI: 0,20-0,83)
- **Toxizität ≥ Grad 3 unter unter Cb↑ v.a.**
 - Neutropenie 63%, Thrombopenie 6,9%, Anämie 4,5%
 - Fatigue 6,2%
 - Abbruchrate 4,5% (vs. 0,5% ohne Cb)

RJBC 1501 (Phase III): Adjuvant ddEC→T vs. ddEC→ CbT Beim frühen TNBC (N=786, N+ or T ≥ 1cm, F/U 4,6 Jahre)



28% N+, 46% T1

50% <50 years

75% received Docetaxel

- Effekt **unabhängig** von
 - Tumor-Stadium
 - Nodalstatus
 - Art des Taxans
- **DDFS↑**
HR 0,61 (95% KI: 0,38-0,98)
- **OS↑**
HR 0,39 (95% KI: 0,16-0,94)
- **Toxizität ≥ Grad 3 unter unter Cb↑ v.a.**
 - Neutropenie 47%, Thrombopenie 4,5%, Anämie 0,6%
 - Fatigue 6,2%
 - Abbruchrate 4,5% (vs. 0,5% ohne Cb)

Carboplatin beim frühen TNBC

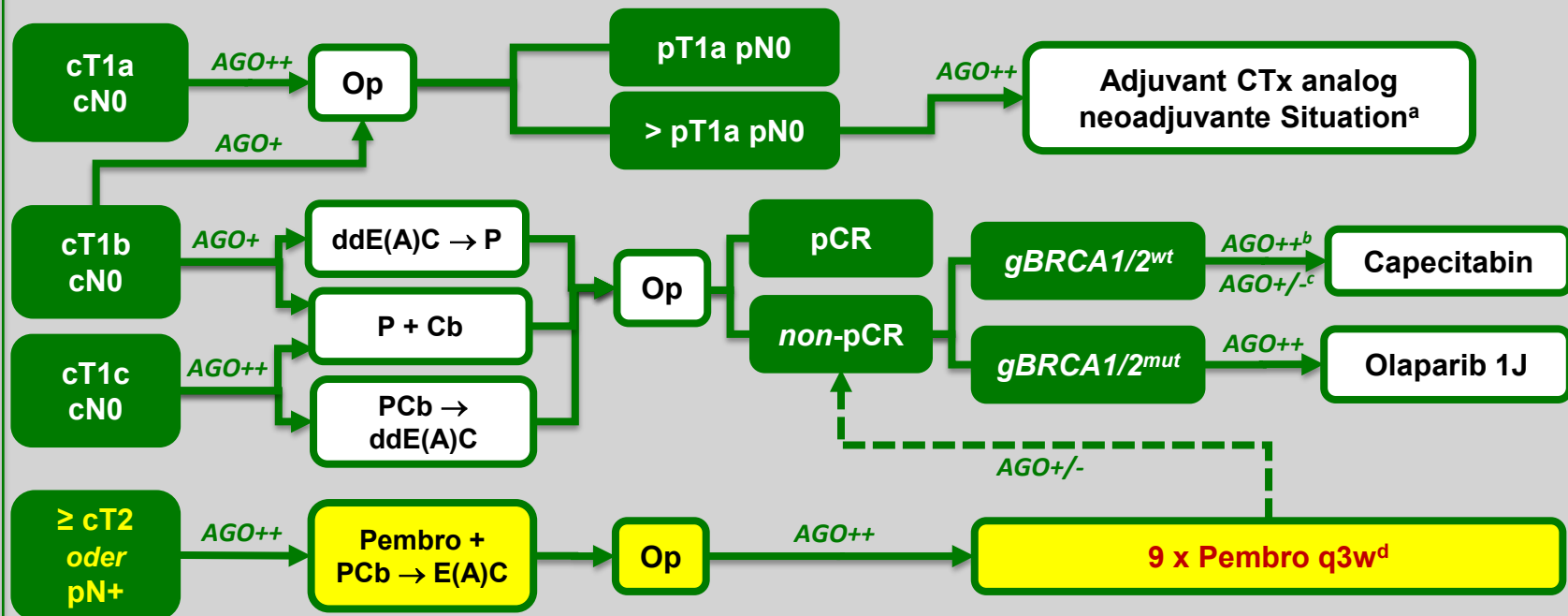
(6 Phase III-Studien ohne Checkpoint-Inhibitoren, N_{gesamt}=4597)

- 5 von 6 Studien mit **verbessertem EFS/DFS**, 3 mit **verbessertem OS**
- **Vermehrte Hämatotoxizität** (Grad ≥ 3):
 - Neutropenie 8,6-63% (ohne Cb 4-53%)
 - Anämie 0-11,5% (ohne Cb 0-4%)
 - Thrombozytopenie 0,9-7% (ohne Cb 0-3%)
- **Keine** Zunahme der Häufigkeit febriler Neutropenien
- **Keine** Zunahme der Häufigkeit peripherer Polyneuropathien
- Wo erfasst **keine** Unterschiede in der Lebensqualität

Therapie beim frühen triple-negativen Mammakarzinom

© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2025.1D



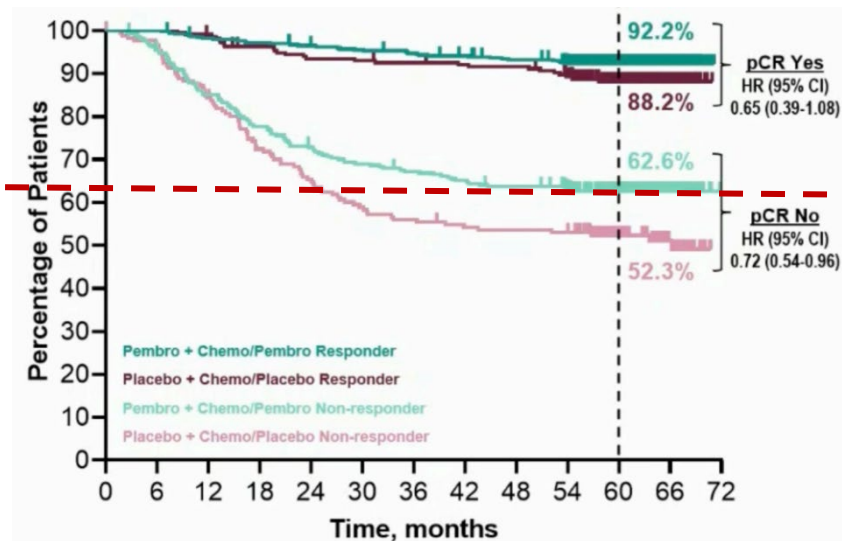
www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

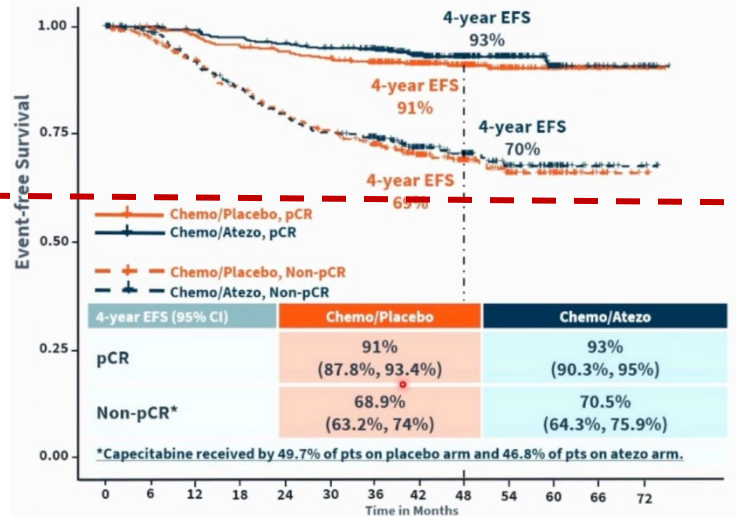
A, Doxorubicin; C, Cyclophosphamid; Cb, Carboplatin; CTx, Chemotherapie; dd, dosisdicht (alle 2 Wochen); E, Epirubicin; *gBRCA1/2^{mut}*, Keimbahn *BRCA1/2* Mutation; *gBRCA1/2^{wt}*, Keimbahn *BRCA1/2* Wildtyp; 1J, Jahr; Op, Operation; P, Paclitaxel; pCR, pathologische Komplettremission; Pembro, Pembrolizumab; q3w, alle 3 Wochen; ^asofern postoperativ keine Änderung in Prognosefaktoren; ^bnach A/T-haltiger Chemotherapie; ^cnach Chemotherapie mit Platin ± Pembrolizumab; ^dsofern Pembrolizumab neoadjuvant begonnen wurde.

Immunotherapy beim frühen TNBC: Hauptunterschiede zwischen KEYNOTE-522 und NSABP B-59/GEPARDOUZE

KEYNOTE-522 (F/U 63 Mo)



GEPARDOUZE (F/U 46,9 Mo)

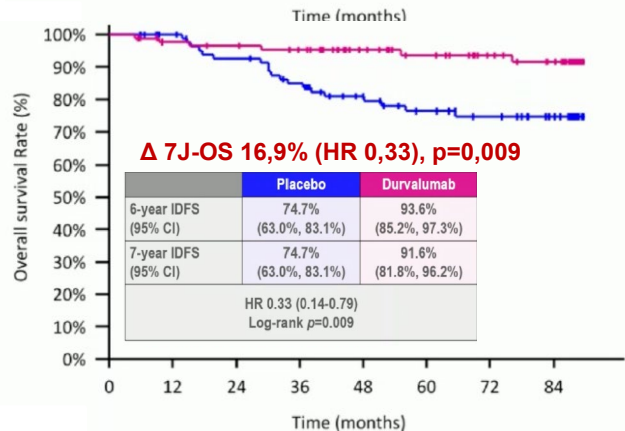
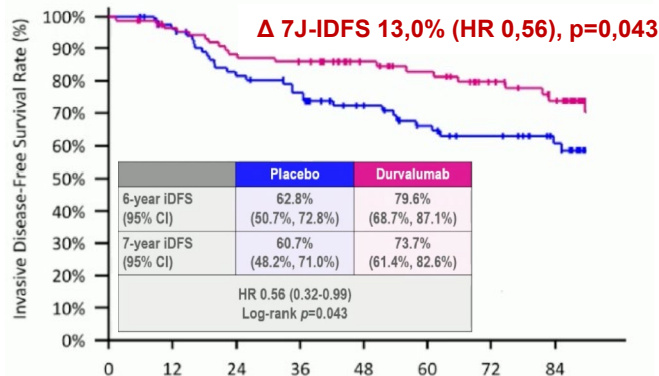


Main Differences

- EC/AC q2w 0 vs. 64%
- Capecitabine if no pCR: 0 vs. ~50%
- N+: 52% vs. 41%
- Checkpoint-Inhibitor geg. PD-1 vs. PD-L1

Ersetzt eine optimale Ctx
den Checkpoint-Inhibitor?

GeparNUEVO (Phase II): Neoadjuvant nPac → EC + Durvalumab (**Durva nur neoadj.**) vs. nPac → EC + Plazebo beim frühen TNBC (N=174, F/U 86,4 Mo)



- Effekt_{IDFS} **unabhängig** von
 - sTILS: ≤10% vs. >10%
 - Tumorstadium: <IIA vs. ≥IIA
 - PD-L1 Expression: pos. vs. neg.
 - **pCR (HRa 0,43, Δ 7J-IDFS 17%) vs. non-pCR (HRa 0,69, Δ 7J-IDFS 8,5%)**

Aber: cN0 (HRa 0,99) vs. cN+ (HRa 0,33), p_{Interaktion}=0,045

- **pCR-Rate (ypT0 ypN0, primärer Endpunkt) gleich** (53,4% vs. 44,2%, p=0,287)

• **Zwei Fragen:**

- **Brauchen Patienten mit eTNBC cN0 einen CPi?**
- **Muss der CPi postoperativ weiter gegeben werden?**

Molekularer Subtyp → Systemtherapie beim primären Brustkrebs

	Luminal A-like	Luminal B-like		HER2-positiv non-luminal	Triple-negativ
		HER2-negativ	HER2-positiv		
HR^a	positiv	positiv	positiv	negativ	negativ
HER2^b	negativ	negativ	positiv	positiv	negativ
Ki-67	≤ 5%	≥ 35%			
Grading	1–2	2–3			
Therapie	Et^{c,d}	Ctx + Et^d	Ctx + Tras (+ P falls N+) + Et ^x	Ctx + Tras (+ P falls N+)	Ctx (+ Pem falls ≥ T2 oder N+) ^d

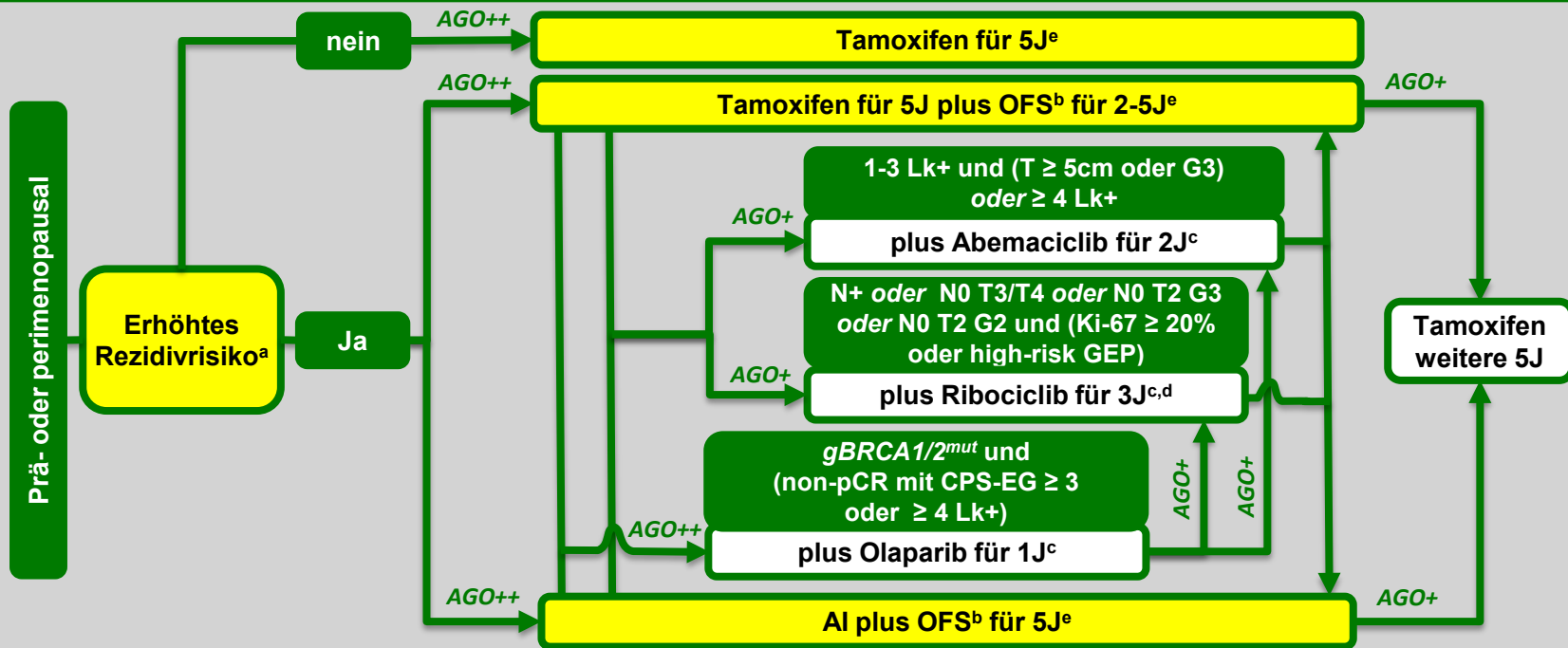
a, positiv = ER_{IHC} oder PgR_{IHC} an ≥ 1% der Tumorzellen exprimiert; b, positiv = HER2_{IHC} 3+ oder HER2_{IHC} 2+/^{ISH}-positiv;
c, Ausnahme: Bei hohem Rezidivrisiko, z. B. ≥ 4 befallene, axilläre LK, sollte eine Ctx diskutiert werden;
d, bei Hochrisiko-Situation und *gBRCA* 1/2-Mutation zusätzlich Olaparib über 1 Jahr.

Ctx, Chemotherapie; *BRCA* 1/2, Brustkrebs-Gen 1/2; ER, Östrogen-Rezeptor; Et^x, endokrin-basierte Therapie; *gBRCA* 1/2-Mutation, Keimbahn-*BRCA* 1/2-Mutation; HER2, humaner, epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; HR, Hormon-Rezeptor; IHC, Immunhistochemie; ISH, in-situ-Hybridisierung; LK, Lymphknoten; P, Pertuzumab; Pem, Pembrolizumab; PgR, Progesteron-Rezeptor; Tras Trastuzumab.

Adjuvante endokrin-basierte Therapie in der Prämenopause

© AGO e. V.
in der DGGO e.V.
sowie
in der DKG e.V.

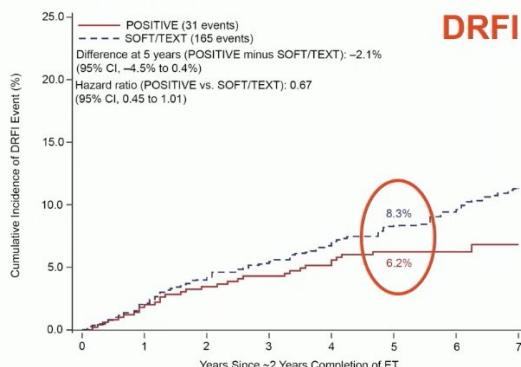
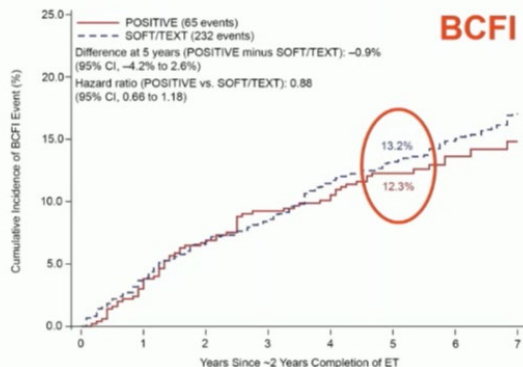
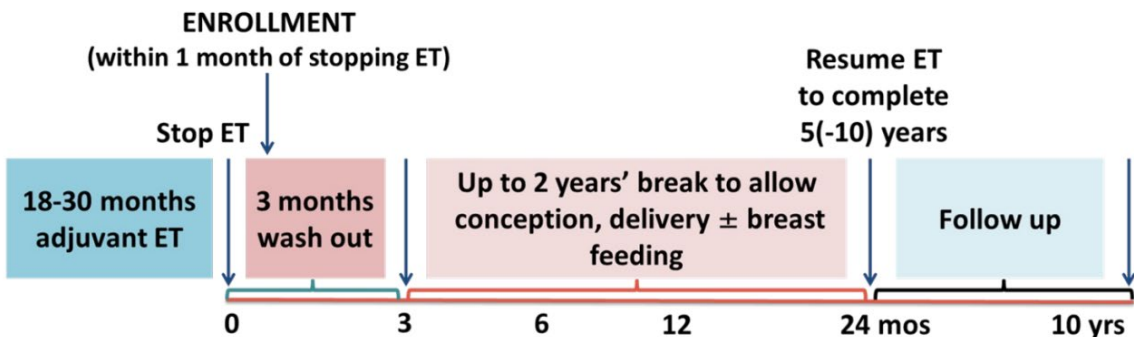
Guidelines Breast
Version 2025.1D



AI, Aromataseinhibitor; CPS-EG, Clinical-Pathological Stage + Estrogen receptor status and Grade Score; gBRCA1/2^{mut}, Keimbahn BRCA1/2 Mutation; GEP, Genexpressionsprofil; J, Jahre;

^eUnterbrechung der adjuvanten endokrinen Therapie nach 18 Monaten für max. 2 Jahre bei Kinderwunsch ohne Überlebensnachteil mit einem medianen F/U von nur 3,5 Jahren möglich (AGO+)

POSITIVE (N=516, F/U 71 Mo): Unterbrechung der adjuvanten Etx bei Pat. ≤ 42 Jahre mit Kinderwunsch nach einem HR+ eBC (gematcht mit N=1499 SOFT/TEXT Pat.)



Gleiches Bild in HER2-neg. Kohorte (N=382, 74% der Pat.)

Nur POSITIVE-Kohorte:

- Bessere Prognose bei **ET-Wiederaufnahme**
- Höchste **5-Jahre Ereignisraten:**

– pN+ 1-3LK:	16,7%
– pN+ 4-9LK:	23,2%
– pT >5cm:	20,2%

- **Kein Unterschied im BCFI bei Stimulation der Ovarien vor Therapiebeginn**

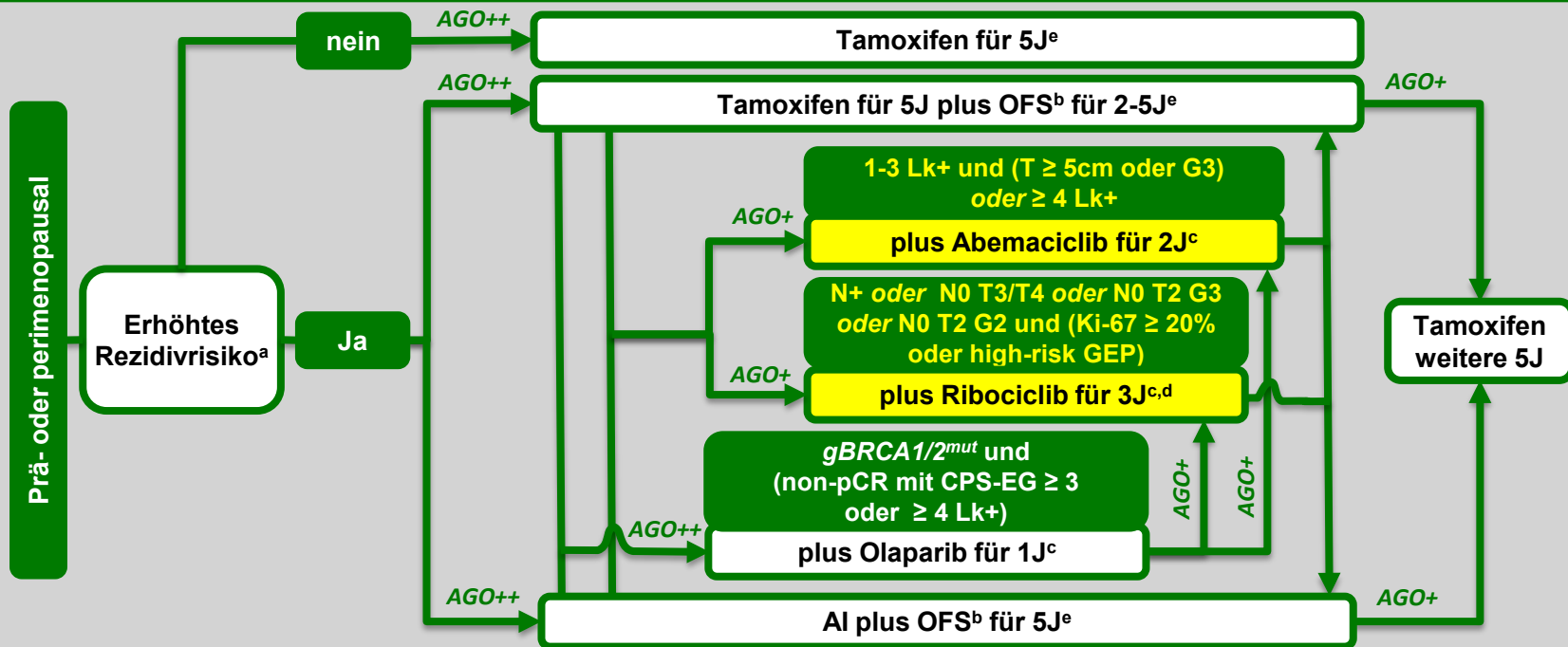
- **Schwangerschaften:**

- **76%** der Pat. (91% ≥ 1 lebend)
- Häufiger bei Embryotransfer (OR 2,41)
- **67%** zeitgerechte Geburt
- **1,8%** Missbildungen

Adjuvante endokrin-basierte Therapie in der Prämenopause

© AGO e. V.
in der DGGO e.V.
sowie
in der DKG e.V.

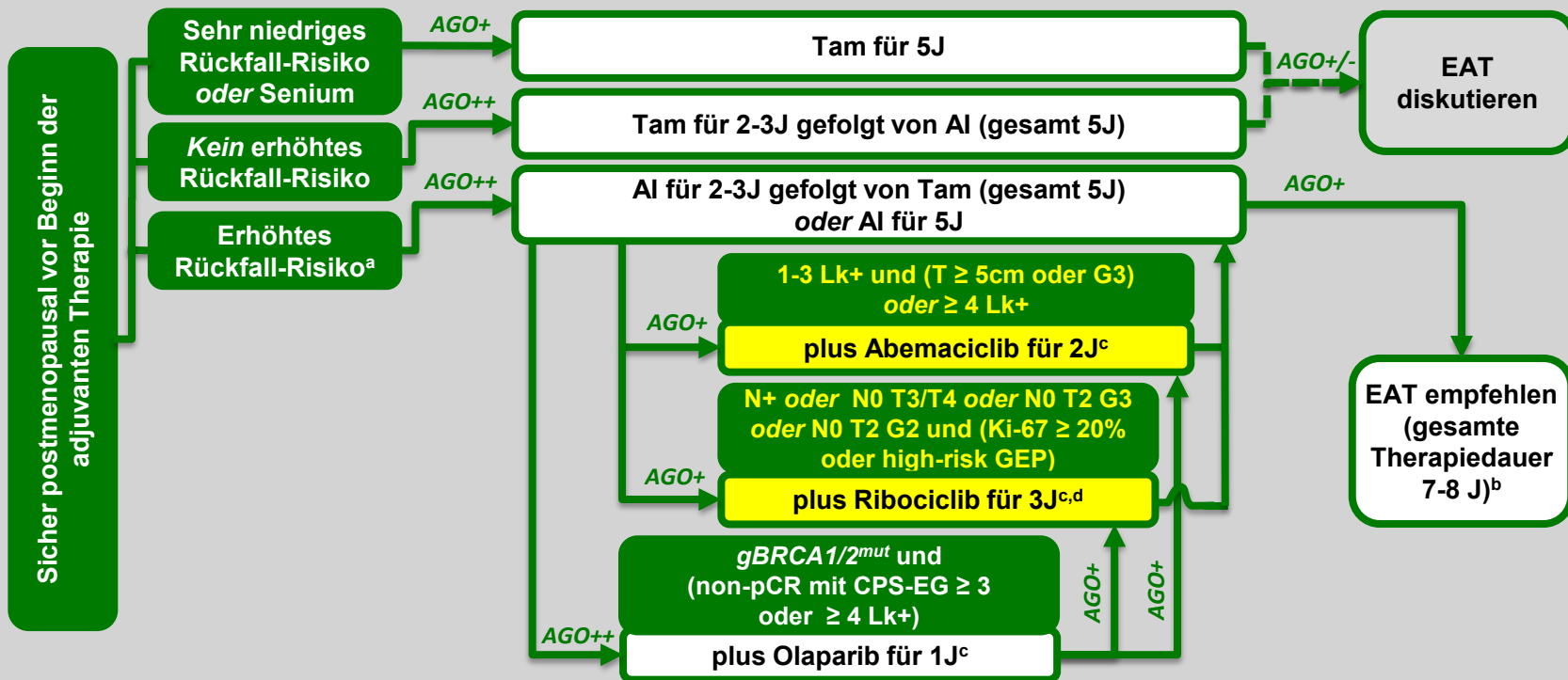
Guidelines Breast
Version 2025.1D



www.ago-online.de

AI, Aromataseinhibitor; CPS-EG, Clinical-Pathological Stage + Estrogen receptor status and Grade Score; gBRCA1/2^{mut}, Keimbahn BRCA1/2 Mutation; GEP, Genexpressionsprofil; J, Jahre; Lk, Lymphknoten; non-pCR, keine pathologische Komplettremission; OFS, ovarian function suppression; ^aDie Applikation einer Chemotherapie war in den Studien ein Surrogatmarker für ein höheres Rezidivrisiko; ^bOFS bei erhaltener Ovarialfunktion bzw. Wiedereintritt der Ovarialfunktion innerhalb von 24 Monaten nach Chemotherapie-induzierter Ovarialinsuffizienz; ^cnur HER2-negativ; ^dnur in Kombination mit AI + OFS; ^eUnterbrechung der adjuvanten endokrinen Therapie nach 18 Monaten für max. 2 Jahre bei Kinderwunsch ohne Überlebensnachteil mit einem medianen F/U von nur 3,5 Jahren möglich (AGO+).

Adjuvante endokrin-basierte Therapie in der Postmenopause



AI, Aromataseinhibitor; CPS-EG, Clinical-Pathological Stage + Estrogen receptor status and Grade Score; EAT, erweiterte adjuvante endokrine Therapie; gBRCA1/2^{mut}, Keimbahn BRCA1/2 Mutation; GEP, Genexpressionsprofil; J, Jahre; Lk, Lymphknoten; Tam, Tamoxifen; ^aEntscheidungskriterien können sein: Z. n. Chemotherapie, positiver Lymphknotenstatus, Tumoren ≥ T2, hohes Rückfallrisiko nach immunhistochemischen Kriterien oder Multigen-Assays, für EAT zusätzlich erhöhter CTS5-Score; ^bkein Einfluss auf das Gesamtüberleben; ^cnur HER2-negativ; ^dnur in Kombination mit AI.

© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

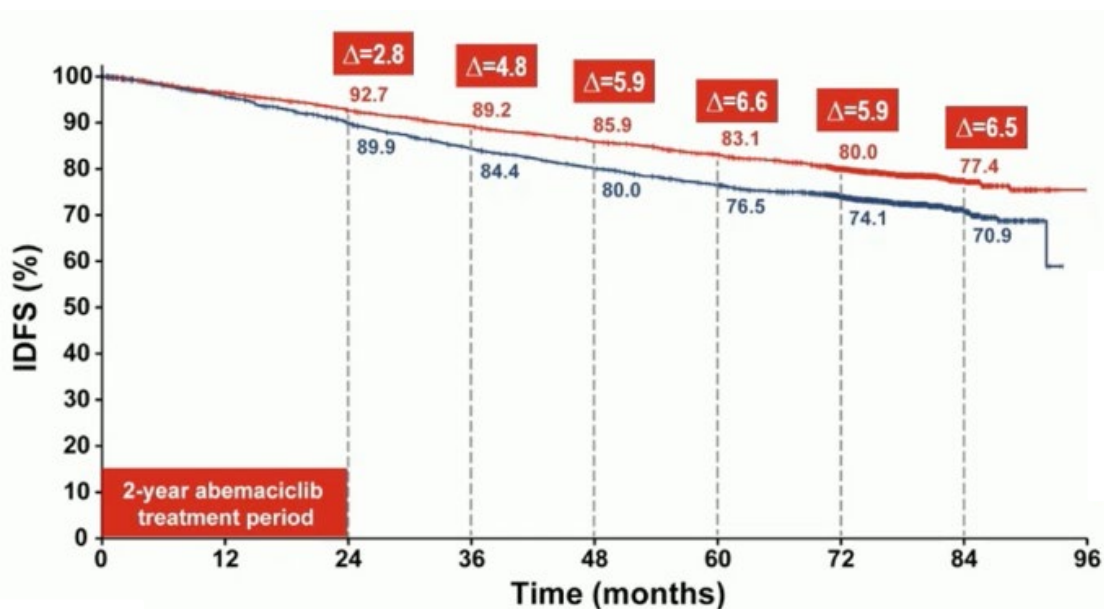
Guidelines Breast
Version 2025.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

monarchE (Phase III): Abemaciclib (2 Jahre) + ET vs. Standard-ET beim high-risk N+ HR+/HER2- EBC (N=5637, mFU 76,0 Mo)

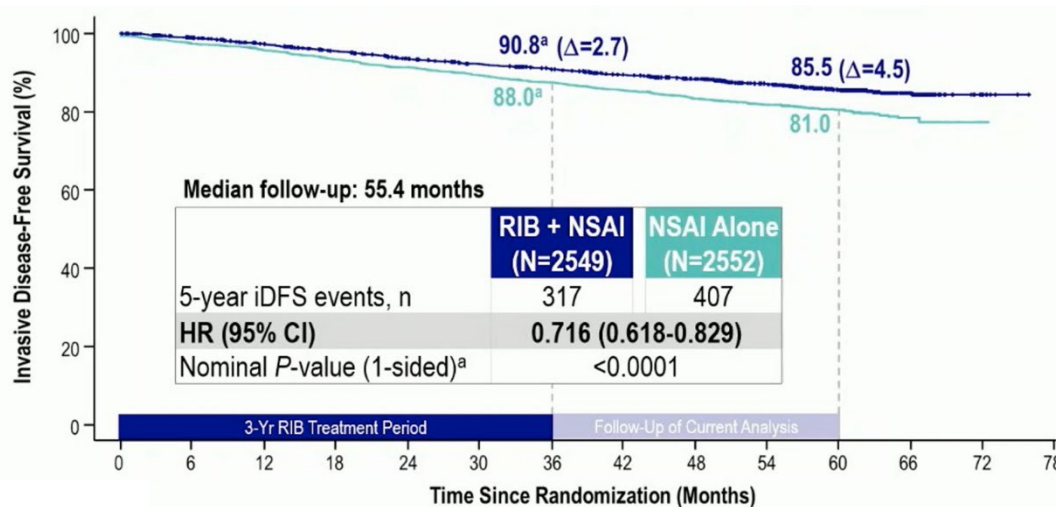
Δ 7J-IDFS 6,5% (HR 0,74)



- Effekt **unabhängig** von
 - Menopausenstatus
 - Tumor-Stadium
 - Neoadj. vs. adjuvante CT
- **7-Jahres OS** ↑ Δ **1,8%**
HR 0,84 (95% KI: 0,72-0,98)
- **7-Jahres DRFS** ↑ Δ **5,1%**
HR 0,75 (95% KI: 0,66-0,84)
- Mehr Pat. nach Standard-ET leben mit MBC (10,5% vs. 7,9%)
- **Kein** Unterschied in der Langzeittoxizität

NATALEE (Phase III): Ribociclib (3 Jahre) + nsAI vs. nsAI beim high-risk N0/N+ HR+/HER2- EBC (N=5101, mFU 55,4 Mo)

Δ 5J-IDFS 4,5% (HR 0,72)



- Effekt **unabhängig** von
 - Menopausenstatus
 - Tumor-Stadium
 - Nodal-Status
- **5-Jahres DRFS $\uparrow$ Δ 4,0%**
HR 0,70 (95% KI: 0,59-0,82)
- **5-Jahres OS $\uparrow$ Δ 1,6%**
HR 0,80 (95% KI: 0,64-1,00, nicht signifikant)
- Mehr Pat. nach Standard-ET leben mit MBC (6,6% vs. 4,5%)
- **Kein** Unterschied in der Langzeittoxizität

lidERA (Phase III): Adjuvant Giredestrant vs. Standard-ET beim high-risk ER+/HER2- EBC (N=4170) – Studiendesign

Key eligibility criteria

- Participants with ER+, HER2-negative early breast cancer
- Stage I–III disease (anatomical)
 - pN0 and pT > 1 cm with Grade 3, or Ki67 ≥ 20%, or high score on genomic assay,* or pT4N0
 - Node-positive
- Pre- or post-menopausal†
- Breast cancer surgery within 12 months
- (Neo)adjuvant chemotherapy if indicated

Stratification factors

- Risk: Medium-‡ vs high-risk§ Stage I–III breast cancer
- Region: USA/Canada/Western Europe vs Asia–Pacific vs RoW
- Previous chemotherapy: No vs yes
- Menopausal status: Pre-menopausal vs post-menopausal

N = 4170

R
1:1

At least 5-year treatment duration

Giredestrant (30 mg PO QD)

SOC ET

Tamoxifen/anastrozole/letrozole/exemestane

5-year follow-up

**Long-term
follow-up**

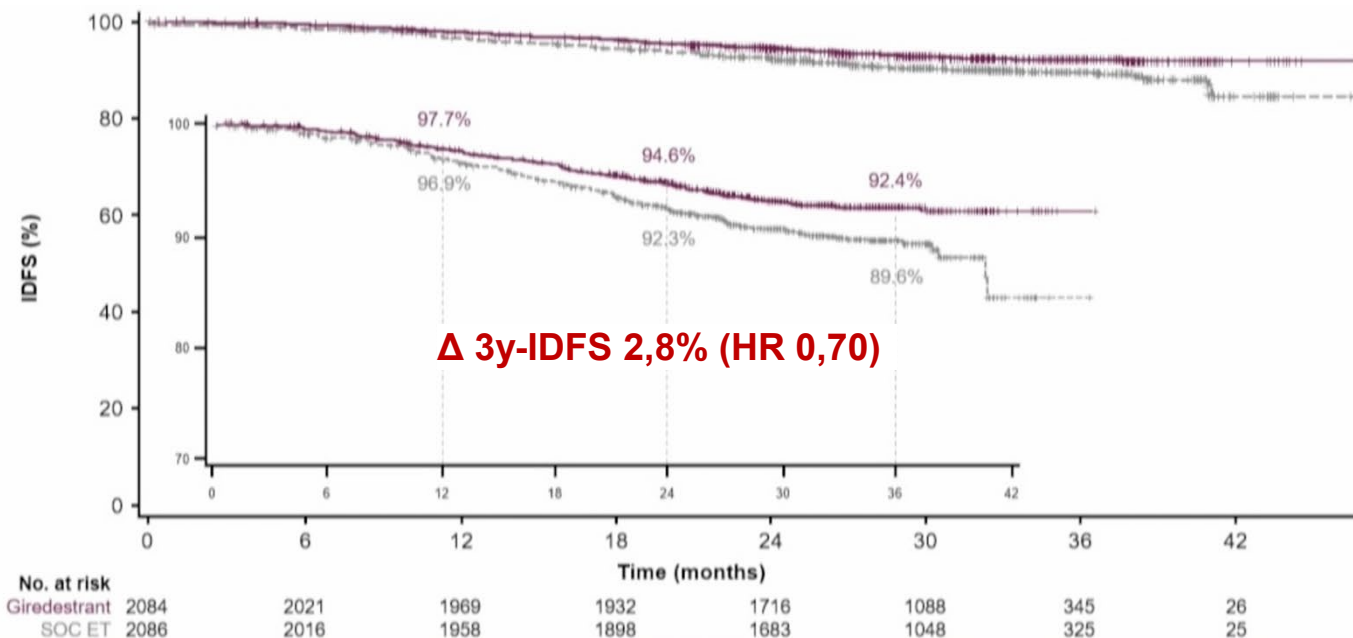
Primary endpoint

- IDFS (excluding second primary non-breast cancer)

Key secondary endpoints

- DFS, DRFI, IDFS (including second primary non-breast invasive cancer with exception of non-melanoma skin cancers and *in situ* carcinomas of any site), LRRFI, OS, safety

IdERA (Phase III): Adjuvant Giredestrant vs. Standard-ET beim high-risk ER+/HER2- EBC (N=4170, mF/U 32,3 Mo) – IDFS



Δ 3y-IDFS 2,8% (HR 0,70)

	Giredestrant n = 2084	SOC ET n = 2086
Events, n (%)	140 (6.7)	196 (9.4)
Stratified HR (95% CI)	0.70 (0.57, 0.87); p = 0.0014*	

Exploratory analysis: IDFS by SOC ET

	Total, n	Stratified HR (95% CI)
AI	1745	0.73 (0.58, 0.92)
Tamoxifen	326	0.53 (0.35, 0.80)

0.3 0.8

Giredestrant better SOC ET better

Median follow-up: 32.3 months

**Statistically significant and clinically meaningful improvement in IDFS:
Giredestrant reduced the risk of invasive disease recurrence or death by 30% compared with SOC ET**

Neue adjuvante Therapieoptionen beim HR+/HER2- EBC im Vergleich (Phase III)

	Abemaciclib (monarchE) ^{1,2}	Ribociclib (NATALEE) ^{3,4}	Giredestrant (IidERA) ⁵
Anzahl Patienten	5637	5101	4170
Einschluss-kriterien	≥ 4 befallene LK <i>oder</i> 1-3 befallene LK, G3 <i>oder</i> 1-3 befallene LK, Tumor ≥ 5cm	N+ <i>oder</i> pN0, Tumor ≥ 5cm <i>oder</i> pN0, Tumor 2-5cm, G3 <i>oder</i> pN0, Tumor 2-5cm, G2, Ki-67 ≥ 20% <i>oder</i> pN0, Tumor 2-5cm, G2, high-risk GES	N+ <i>oder</i> pN0, pT4 <i>oder</i> pN0, Tumor ≥ 1cm, G3 <i>oder</i> pN0, Tumor ≥ 1cm, Ki-67 ≥ 20% <i>oder</i> pN0, Tumor ≥ 1cm, high-risk GES
Anteil	ca. 15-20% aller HR+/HER2- EBC	ca. 30-35% aller HR+/HER2- EBC	ca. 40-45% aller HR+/HER2- EBC
Therapie	über 2 Jahre plus Tam oder AI	über 3 Jahre plus nsAI	über 5 Jahre als Monotherapie
Abbruchrate wg. NW	19% (Diarrhoe, Neutropenie)	19% (Neutropenie, Lebertox.)	5% (Hypertonus, Arthralgie)
IDFS	HR 0,74; Δ nach 7 Jahren 6,5%	HR 0,72; Δ nach 5 Jahren 4,5%	HR 0,70; Δ nach 3 Jahren 2,8%
OS	HR 0,84 (0,72-0,98, P=0,027); Δ nach 7 Jahren 1,8%	HR 0,80 (0,64-1,00, P=0,026, ns); Δ nach 5 Jahren 1,6%	HR 0,79 (0,56-1,12, P=0,186, ns); Δ nach 3 Jahren 1,4%

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit



NATIONALES CENTRUM
FÜR TUMORERKRANKUNGEN
HEIDELBERG

