

Low-Risk Stadium bei High-Risk Karzinomen – Was hilft bei der Entscheidung über die adjuvante Chemotherapie?

Prof. Dr. Elmar Stickeler
Klinik für Gynäkologie und Geburtsmedizin
CIO Aachen
Uniklinik Aachen

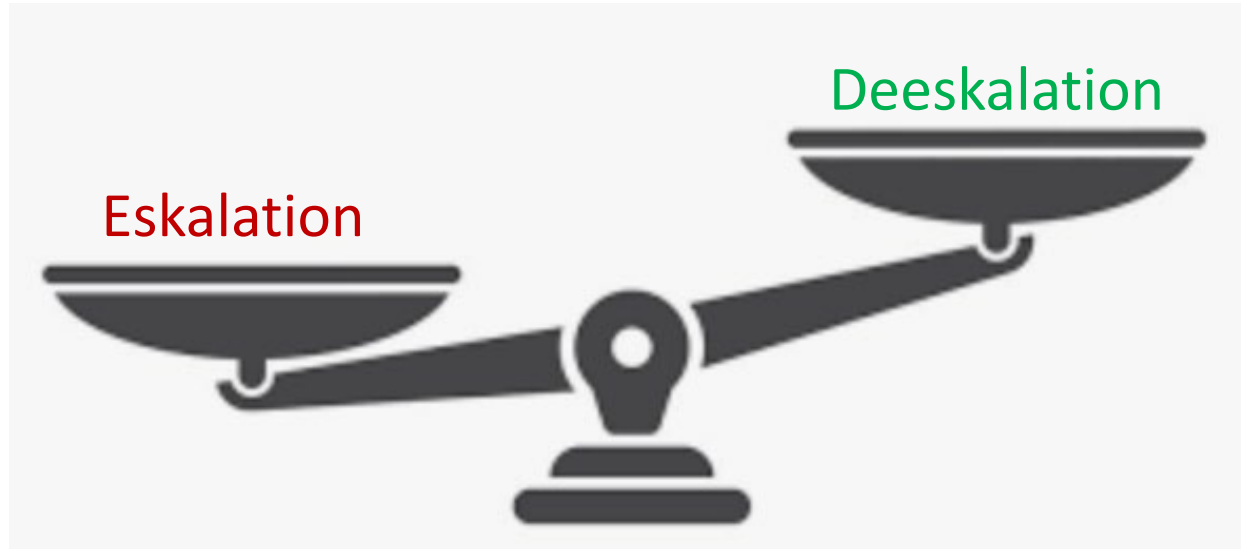


Conflict of Interest

- Angestelltenverhältnis oder Führungsposition
Klinikdirektor UKA, RWTH Aachen, Stellvertr. Direktor, CIO Aachen, Vorstand
- Beratungstätigkeit
Novartis, Pfizer, Fa. Astra Zeneca, Roche, MSD, Lilly
- Aktienbesitz
keine
- Honorare
Novartis, Pfizer, Fa. Astra Zeneca, Roche, MSD, Lilly, Onkowissen, ClinSol, Steamline, Daiichi Sankyo
- Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen
keine
- Gutachtertätigkeit
keine
- Andere finanzielle Beziehungen
keine

Trends im adjuvanten Setting

Notwendige Abwägung von Nutzen und Risiko



Können wir ctDNA oder TILs nutzen, um Chemotherapie zu de-eskalieren?



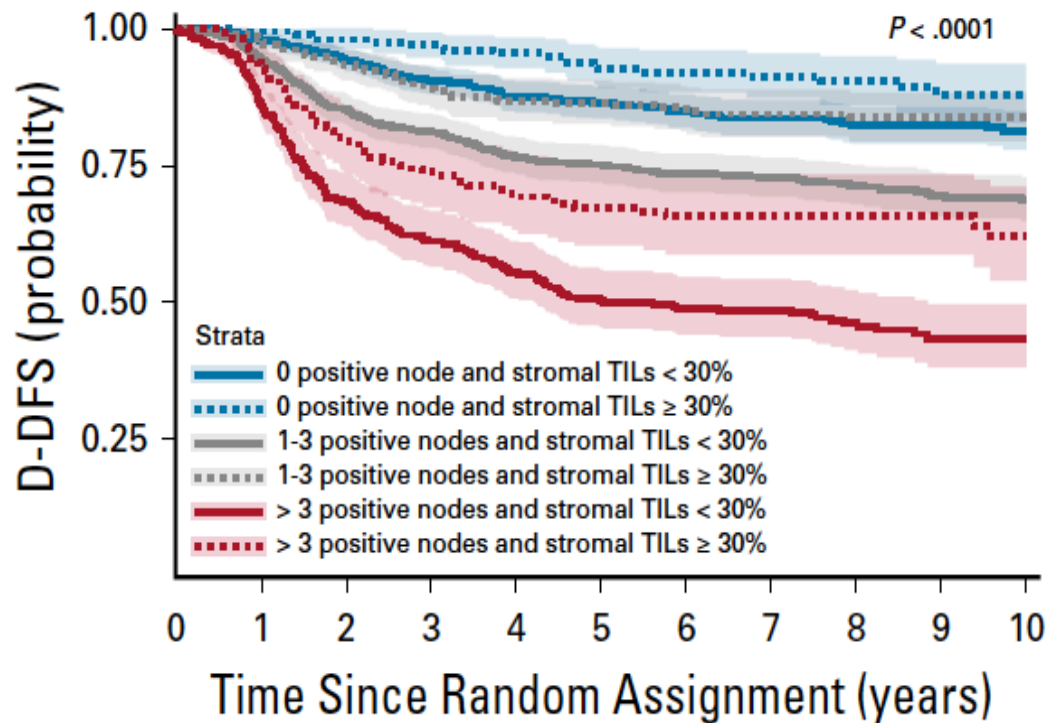
Hintergrund

- Die meisten Patientinnen, bei denen Brustkrebs im Stadium 1 diagnostiziert wird, können allein durch eine lokale Therapie geheilt werden.
- Bei HER2-positivem Brustkrebs im Stadium 1 (pT1N0) ohne Chemotherapie liegt die 7-Jahres-Überlebensrate bei 96,4 %¹.
- Bei TNBC im Stadium 1 mit hohen TILs ohne Chemotherapie beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate ohne Fernmetastasen und Rezidive 97 %²
- Bei Patientinnen, bei denen HER2-positiver und dreifach negativer Brustkrebs im Stadium 1 diagnostiziert wurde, erhält jedoch eine sehr große Mehrheit der Patientinnen eine (neo)adjuvante Chemotherapie

1 Waks, A. G. e. a. Outcomes according to treatment received for small node-negative HER2+ breast tumors in the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database, 2010-2019. ASCO annual meeting Abstract 517 (2023).

2 Park, J. H. et al. Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in patients with early-stage triple-negative breast cancers (TNBC) who did not receive adjuvant chemotherapy. Ann Oncol 30, 1941-1949 (2019). <https://doi.org:10.1093/annonc/mdz395>

TNBC Outcome abhängig von stromalen TILs



5-year distant DFS in TNBC

97% relapse free survival for node-negative with high TILs

Verzicht auf adjuvante CHT beim TNBC im Stadium 1

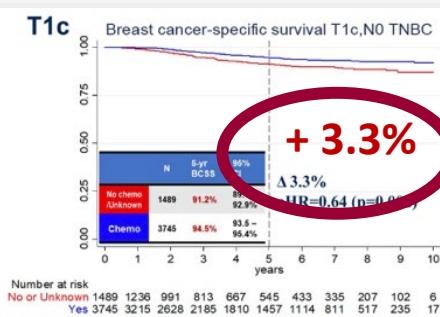
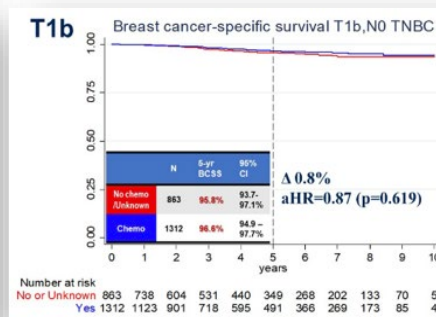
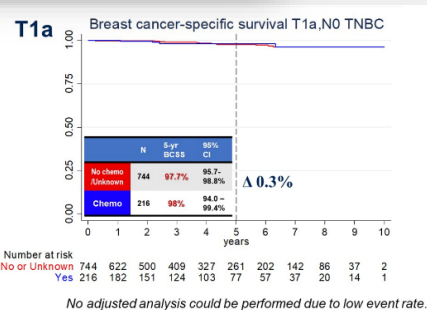
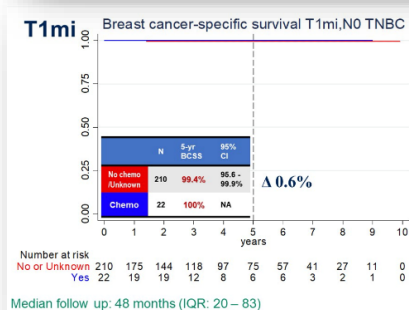
Das frühe/kleine TNBC

■ TNBC

Real Word Daten

Prognosis and Treatment Outcomes for Patients with Stage IA Triple-negative Breast Cancer:
A Population-based Study

Study Population
N=8,601



Fazit:

CHT verbessert signifikant das BCSS beim TNBC ab >1cm,
aber nicht < 1 cm (pT1b)

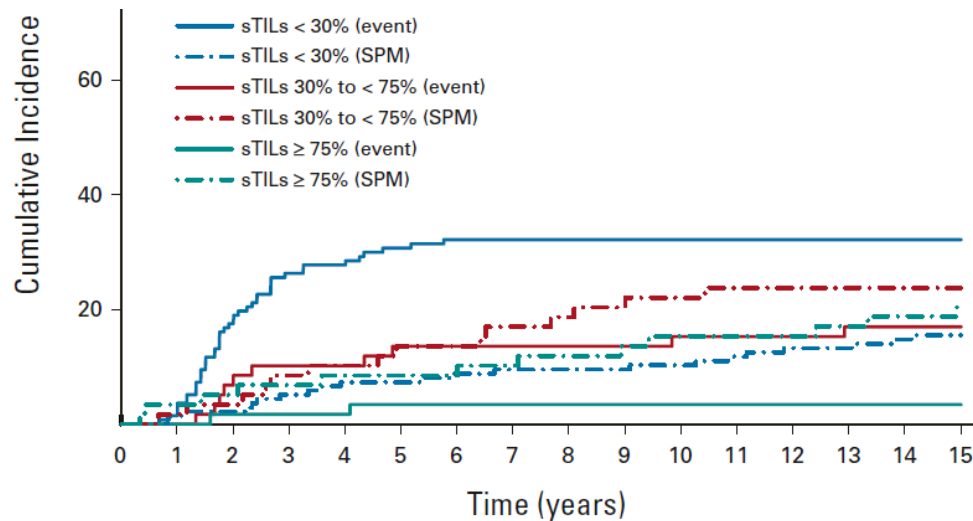
Tarantino ET AL. #510 ASCO 2023

TNBC und keine adjuvant CHT – PARADIGM Observations-Studie

sTILs Level	No.	Distant Metastasis or Death at 3 Years (95% CI)	Second Primary Malignancy at 3 Years (95% CI)	Distant Metastasis or Death at 10 Years (95% CI)	Second Primary Malignancy at 10 Years (95% CI)
< 30%	136	26.7 (19.3 to 34.1)	4.4 (1.0 to 7.9)	32.6 (24.5 to 40.6)	9.7 (4.6 to 14.8)
30% to < 75%	57	10.5 (2.5 to 18.5)	8.8 (1.4 to 14.2)	15.8 (6.2 to 25.4)	22.8 (11.8 to 33.8)
≥ 75%	59	1.7 (0 to 5.0)	6.8 (0.3 to 13.3)	3.4 (0 to 8.1)	15.3 (6.1 to 24.5)

Characteristic	Overall N = 441 (100%)
Age, years, median (IQR)	35 (32-38)
sTILs, median % (IQR)	20 (5-70)
T stage, No. (%) ^a	
1 ^b	4 (0.9)
1a	2 (0.5)
1b	32 (7.2)
1c	218 (49.4)
2	175 (39.7)
3	10 (2.3)
Tumor grade, No. (%) ^c	
1	3 (0.7)
2	59 (13.4)
3	379 (85.9)

DMFS events (event) &
Second primary Malignancies (SPM)



Sehr niedrige Rate an Fernmetastasen bei Pat unter 40 Jahren mit pT1,pN0 und high TILs

Verzicht auf adjuvante CHT beim TNBC ?

TILs als prognostischer Marker insbes. beim TNBC Stadium I

JAMA | Original Investigation

Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Triple-Negative Breast Cancer

Roberto A. Leon-Ferre, MD; Sarah-Flora Jonas, PhD; Roberto Salgado, MD, PhD; Sherene Lo, MBBS, PhD; Vincent de Jong, MD; Jodi M. Carter, MD, PhD; Torstein O. Nafstad, MD, PhD; Samuel Leung, MSc; Nazia Riaz, MD, PhD; Stephen Chia, MD; Gerdine Jules Clement, MS; Giuseppe Cangelosi, MD, PhD; Carmen Cruchette, MD, PhD; Vincent Cockcroft, MD; Matteo Lambertini, MD, PhD; Vera J. Suman, PhD; Bartol Linderholm, MD, PhD; John W. M. Martens, MD, PhD; Carsten H. M. van Duynhoven, MD, PhD; A. Marie Timmermans, BSc; Tatsunori Shono, MD; Shu Suzuki, MD; Masayuki Yoshida, MD, PhD; Sung Bae Kim, MD, PhD; Hye Jin Lee, MD, PhD; Maria Vittoria Di Leo, MD; Guillaume Bataillon, MD; Vincent Salomon, MD, PhD; Fabrice André, MD, PhD; Marleen Kok, MD, PhD; Sabine C. Linn, MD, PhD; Matthew P. Goetz, MD; Stefan Michiels, PhD; for the International Immuno-Oncology Biomarker Working Group

This Issue Viewers 3,198 Citations 3 Altmetrics 72

Original Investigation

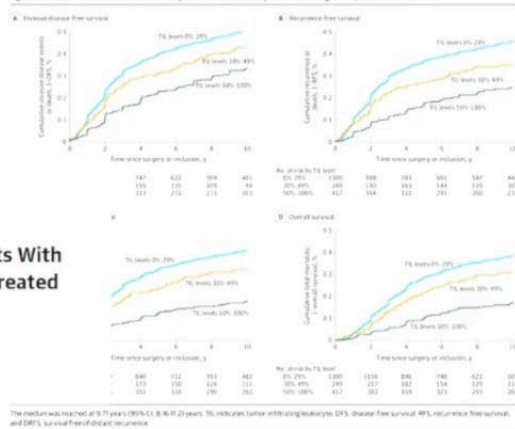
June 27, 2024

Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Patients With Stage I Triple-Negative Breast Cancer Untreated With Chemotherapy

Vincent C. M. Geurts, MD¹; Sara Ridaizoz, PhD²; Tessa G. Steenbruggen, MD, PhD^{3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43,44,45,46,47,48,49,50,51,52,53,54,55,56,57,58,59,60,61,62,63,64,65,66,67,68,69,70,71,72,73,74,75,76,77,78,79,80,81,82,83,84,85,86,87,88,89,90,91,92,93,94,95,96,97,98,99,100,101,102,103,104,105,106,107,108,109,110,111,112,113,114,115,116,117,118,119,120,121,122,123,124,125,126,127,128,129,130,131,132,133,134,135,136,137,138,139,140,141,142,143,144,145,146,147,148,149,150,151,152,153,154,155,156,157,158,159,160,161,162,163,164,165,166,167,168,169,170,171,172,173,174,175,176,177,178,179,180,181,182,183,184,185,186,187,188,189,190,191,192,193,194,195,196,197,198,199,200,201,202,203,204,205,206,207,208,209,210,211,212,213,214,215,216,217,218,219,220,221,222,223,224,225,226,227,228,229,230,231,232,233,234,235,236,237,238,239,240,241,242,243,244,245,246,247,248,249,250,251,252,253,254,255,256,257,258,259,260,261,262,263,264,265,266,267,268,269,270,271,272,273,274,275,276,277,278,279,280,281,282,283,284,285,286,287,288,289,290,291,292,293,294,295,296,297,298,299,300,301,302,303,304,305,306,307,308,309,310,311,312,313,314,315,316,317,318,319,320,321,322,323,324,325,326,327,328,329,330,331,332,333,334,335,336,337,338,339,340,341,342,343,344,345,346,347,348,349,350,351,352,353,354,355,356,357,358,359,360,361,362,363,364,365,366,367,368,369,370,371,372,373,374,375,376,377,378,379,380,381,382,383,384,385,386,387,388,389,390,391,392,393,394,395,396,397,398,399,400,401,402,403,404,405,406,407,408,409,410,411,412,413,414,415,416,417,418,419,420,421,422,423,424,425,426,427,428,429,430,431,432,433,434,435,436,437,438,439,440,441,442,443,444,445,446,447,448,449,450,451,452,453,454,455,456,457,458,459,460,461,462,463,464,465,466,467,468,469,470,471,472,473,474,475,476,477,478,479,480,481,482,483,484,485,486,487,488,489,490,491,492,493,494,495,496,497,498,499,500,501,502,503,504,505,506,507,508,509,510,511,512,513,514,515,516,517,518,519,520,521,522,523,524,525,526,527,528,529,530,531,532,533,534,535,536,537,538,539,540,541,542,543,544,545,546,547,548,549,550,551,552,553,554,555,556,557,558,559,560,561,562,563,564,565,566,567,568,569,570,571,572,573,574,575,576,577,578,579,580,581,582,583,584,585,586,587,588,589,590,591,592,593,594,595,596,597,598,599,600,601,602,603,604,605,606,607,608,609,610,611,612,613,614,615,616,617,618,619,620,621,622,623,624,625,626,627,628,629,630,631,632,633,634,635,636,637,638,639,640,641,642,643,644,645,646,647,648,649,650,651,652,653,654,655,656,657,658,659,660,661,662,663,664,665,666,667,668,669,670,671,672,673,674,675,676,677,678,679,680,681,682,683,684,685,686,687,688,689,690,691,692,693,694,695,696,697,698,699,700,701,702,703,704,705,706,707,708,709,710,711,712,713,714,715,716,717,718,719,720,721,722,723,724,725,726,727,728,729,730,731,732,733,734,735,736,737,738,739,740,741,742,743,744,745,746,747,748,749,750,751,752,753,754,755,756,757,758,759,760,761,762,763,764,765,766,767,768,769,770,771,772,773,774,775,776,777,778,779,780,781,782,783,784,785,786,787,788,789,790,791,792,793,794,795,796,797,798,799,800,801,802,803,804,805,806,807,808,809,810,811,812,813,814,815,816,817,818,819,820,821,822,823,824,825,826,827,828,829,830,831,832,833,834,835,836,837,838,839,840,841,842,843,844,845,846,847,848,849,850,851,852,853,854,855,856,857,858,859,860,861,862,863,864,865,866,867,868,869,870,871,872,873,874,875,876,877,878,879,880,881,882,883,884,885,886,887,888,889,890,891,892,893,894,895,896,897,898,899,900,901,902,903,904,905,906,907,908,909,910,911,912,913,914,915,916,917,918,919,920,921,922,923,924,925,926,927,928,929,930,931,932,933,934,935,936,937,938,939,940,941,942,943,944,945,946,947,948,949,950,951,952,953,954,955,956,957,958,959,960,961,962,963,964,965,966,967,968,969,970,971,972,973,974,975,976,977,978,979,980,981,982,983,984,985,986,987,988,989,990,991,992,993,994,995,996,997,998,999,1000}

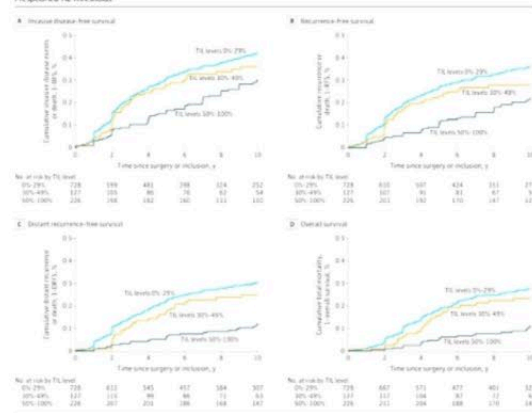
JAMA Oncol. 2024;10(6):807-816. doi:10.1001/jamaoncol.2024.197

Figure 3. Cumulative Rates of Cancer and Mortality Events for the Entire Population According to Prespecified TIL Thresholds



The median was reached at 9.7 years (95% CI, 8.16-11.2 years). TIL indicates tumor-infiltrating lymphocytes; DFS, disease-free survival; RFS, recurrence-free survival; and DRFS, survival free of distant recurrence.

Figure 4. Cumulative Rates of Cancer and Mortality Events for the Subset of Patients With Stage I Triple-Negative Breast Cancer According to Prespecified TIL Thresholds



TIL indicates tumor-infiltrating lymphocytes; DFS, disease-free survival; RFS, recurrence-free survival; and DRFS, survival free of distant recurrence.

Roberto A et al, JAMA 2024

Retrospective study across countries with 1966 TNBC patients
Median TIL level 15% with 21% having TIL level of 50% or more
With a median FU of 18 years, it has shown that patients with early stage TNBC who did not undergo neoadjuvant or adjuvant chemotherapy, those with high abundance of TILs is associated with better survival.

The Netherlands group also showed from the Netherlands Cancer Registry that patients with stage I TNBC and high level of TILs who did not receive neoadjuvant or adjuvant chemotherapy had excellent 10-year BC specific survival.

TIL abundance is a prognostic factor for patients with early TNBC, a potential biomarker for prospective clinical trials.

Tsang SABCS 2024

Empfehlungen der AGO und anderer Fachgesellschaften



© AGO e. V.
in der DGGG e. V.
sowie
in der DKG e. V.
Guidelines Breast
Version 2025.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEBEN
HEILEN

Indikation zur Chemotherapie +/- Checkpointinhibitorthherapie (TNBC)

Oxford
LoE GR AGO

■ Klinisch nodal-positiv

- Neoadjuvante Chemotherapie in Kombination mit Pembrolizumab

1b A ++

■ Klinisch nodal-negativ

- $\geq T2 \rightarrow$ Neoadjuvante Chemotherapie in Kombination mit Pembrolizumab

1b A ++

- T1c $\rightarrow$ Neoadjuvante Chemotherapie bevorzugt

2b B ++

- T1b $\rightarrow$ Neoadjuvante oder adjuvante Chemotherapie

2b B +

- T1a $\rightarrow$ Adjuvante Chemotherapie

2b B +/-

	pT1a	pT1b	pT1c
ESMO Loibl Ann Oncol 2024	Consider no chemotherapy	Chemotherapy	Chemotherapy
NCCN Version 1.2026	Consider Chemotherapy in selected high-risk cases	Consider Chemotherapy	Chemotherapy
St Gallen 2025	Chemotherapy in some cases	Chemotherapy	Chemotherapy
Niederlande	No Chemotherapy	No Chemotherapy	Chemotherapy



Deeskalation bei HER2-positiven Patientinnen ?

Studiendaten

- Her2+

APT-Trial – Finale 10-Jahres Analyse

HER2+ EBC, any ER
Node negative
T ≤ 3 cm

N=406

Zusätzliche Analysen

HER2DX-Test: OS und RFI

PAM50: Suptyp-Testung

TILs



Weekly Paclitaxel 80 mg/m² + Trastuzumab 2 mg/kg x 12



Followed by 13 Q3W doses of Trastuzumab 6 mg/kg

10-Jahres-RFI

- 96.3% Total population
- 96.2% HR+
- 96.4% HR-
- 96.1% T ≤ 1cm
- 96.5% T > 1cm

10-Jahres-OS

- 94.3% Total population

10-Jahres-BCSS

- 98.8% Total population

Exzellentes Überleben (BCSS) 98.8% bei N0 Situation.
Unabh. von HR Status und Tumorgöße bis 3cm

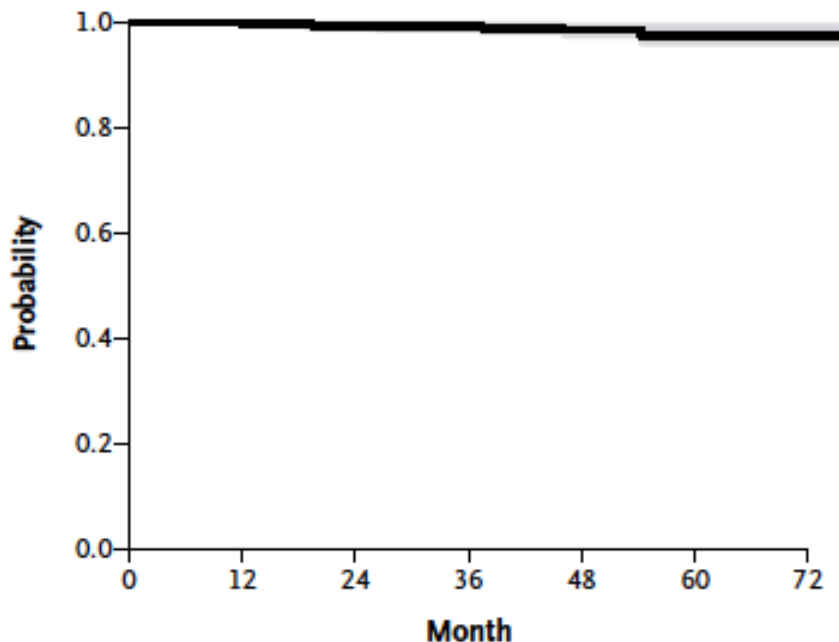
Monochemotherapie und Mono anti-Her2 Therapie mit exzellentem Outcome

Tolaney SM et al. SABCS 2022, Spotlight Poster Discussion 18, Abstract No. PD18-02

Verzicht auf adjuvante Therapie Her2 pos EBC?

APT study – de-escalated therapy

B Recurrence-free Interval



HER2 positive

91% stage 1

weekly paclitaxel and trastuzumab

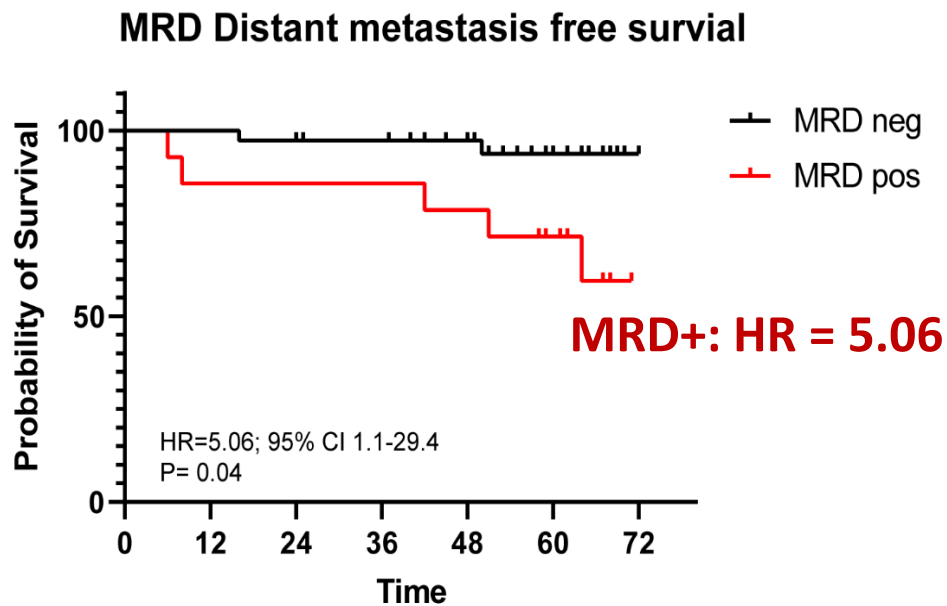
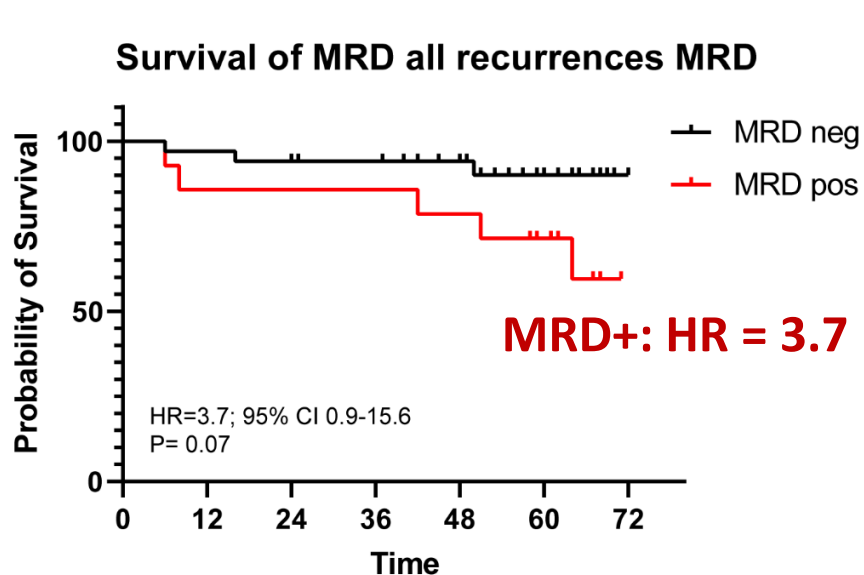
7 year RFI 97.5%

Tolaney *et al* NEJM 2015

Minimale Resterkrankung (MRD)– single post surgery assessment

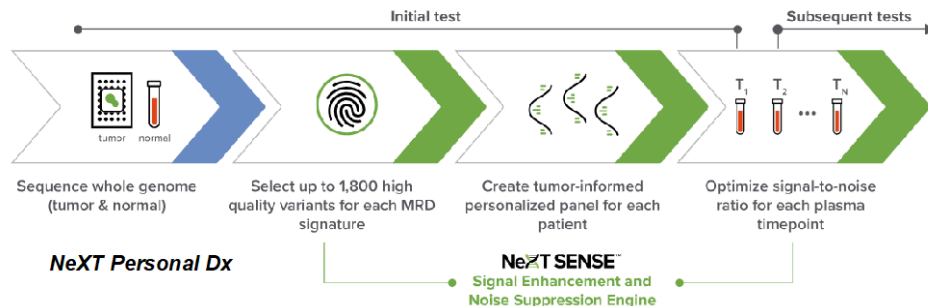
Kleine Kohorte des Royal Marsden - 48 Patienten

Bewertung der ctDNA zu einem einzigen Zeitpunkt nach der Operation (und vor der Chemotherapie)



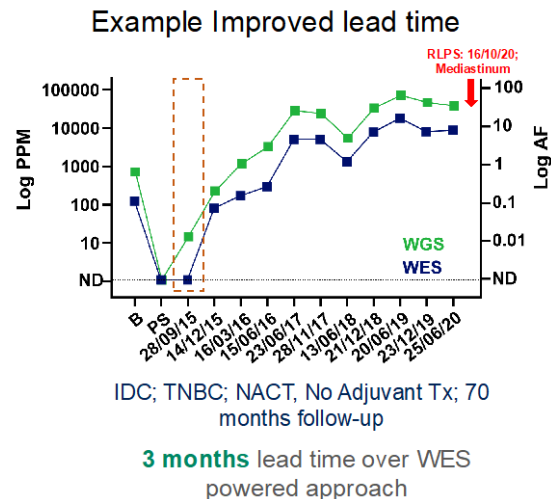
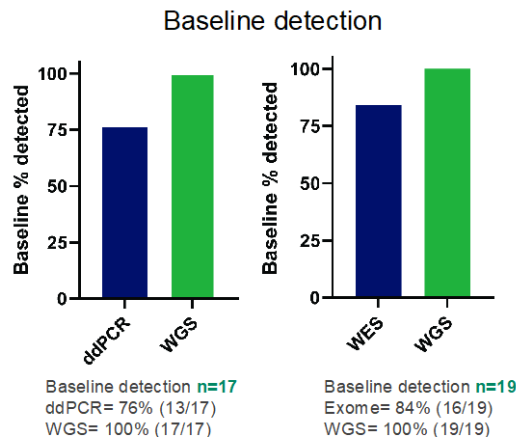
Cutts *et al* ESMO open 2024

Personalisierte (tumor-informed) Whole Genome powered MRD Detektion



Whole Genome Sequencing: mehr Varianten können in höherer Qualität erfasst werden

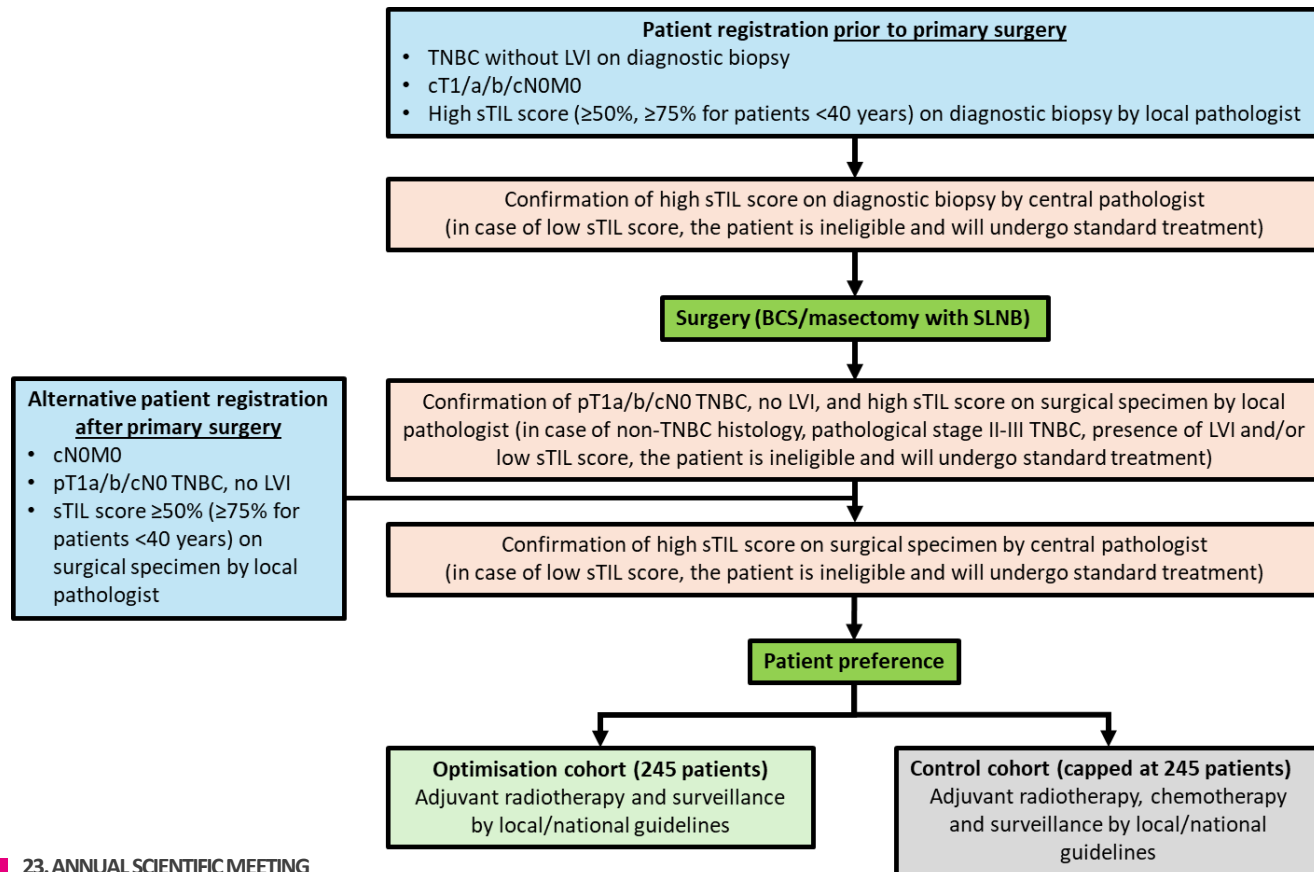
analytische Sensitivität verbessert gegenüber Exom-basierten Ansätzen



OPTimal

Optimisation of treatment for patients with low stage triple-negative breast cancer with high stromal tumor-infiltrating lymphocytes.

Studiendesign OPTImal Studie



Primäres Studienziel

- Es soll untersucht werden, ob auf eine adjuvante Chemotherapie bei Patientinnen mit pathologischem Stadium I TNBC und einem hohen sTIL-Score in Bezug auf die Inzidenz von Fernmetastasen oder Tod durch Brustkrebs sicher verzichtet werden kann.



Sekundäre Studienziele

- Fernrezidiv-freies Intervall (DRFI)
- Invasives krankheitsfreies Überleben (IDFS)
- Fernrezidiv-freies Überleben (DRFS)
- Rezidiv-freies Überleben (RFS)
- Gesamtüberleben
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Angst vor einem Rezidiv
- Kosteneffizienz hinsichtlich des Verzichts auf eine adjuvante Chemotherapie

Haupt- Einschluss-/Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien

- Pathologisches Stadium I TNBC (pT1a/b/c, pN0)
- hoher sTIL Score
 - $\geq 50\%$ für Patienten ≥ 40 Jahre
 - $\geq 75\%$ für Patienten < 40 Jahre
- Keine Hinweise auf Lymphknoten- oder Fernmetastasen (cNOM0) in prä- und/oder postoperativen bildgebenden Untersuchungen

Ausschlusskriterien

- Vorgeschichte oder laufende Behandlung von invasivem und/oder nicht-invasivem Brustkrebs
- Multifokaler, multizentrischer oder bilateraler Brustkrebs zum Zeitpunkt des Screenings
- Verabreichung einer neoadjuvanten systemischen Therapie
- Vorliegen einer LVI in der diagnostischen Biopsie und/oder der Operationsprobe
- Andere invasive Malignome innerhalb von 5 Jahren vor der Aufnahme, mit Ausnahme von adequat behandeltem Nicht-Melanom-Hautkrebs, lokalisierter Gebärmutterhalskrebs, lokalisierter Prostatakrebs mit Gleason-Score ≤ 6

Kontakt

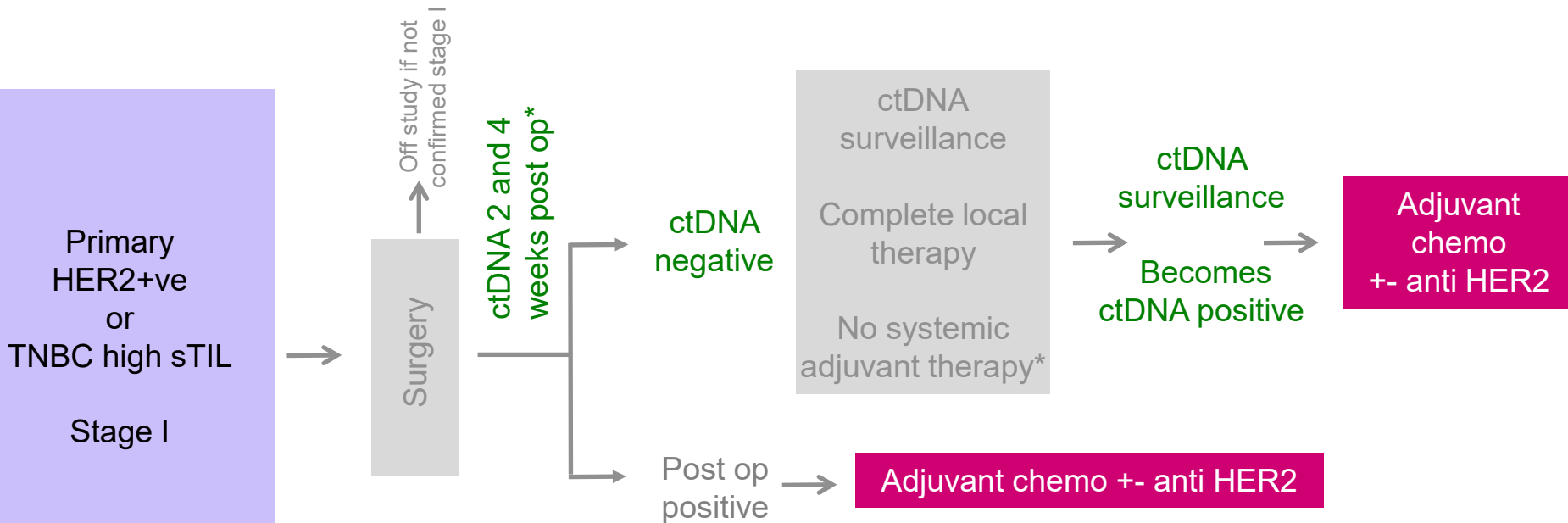
- GBG Projektmanager:
Kirsten Muster
Optimal@gbg.de

Safe-DE

Safe de-escalation of chemotherapy for stage 1 breast cancer



Safe-DE Part B



Co-Primary endpoint

Distant relapse free interval in patients ctDNA negative post-op
HER2 positive and TNBC high sTIL

Recruitment 295 evaluable HER2 positive and TNBC patients

Primäre Studienziele

- A) Prospektive Bewertung der Raten von zirkulierender Tumor-(ct)DNA bei Patientinnen, die wegen HER2-positivem oder dreifach negativem Brustkrebs (TNBC) im Stadium 1 operiert wurden. Anschließend Nachuntersuchung der Patientinnen, um festzustellen, ob es einen Unterschied in den Ergebnissen zwischen ctDNA-positiven und ctDNA-negativen Patientinnen gibt.
- B) Bereitstellung praxisverändernder Belege dafür, dass der Nachweis molekularer Restkrankheit (MRD) mittels ctDNA als Leitfaden für die Chemotherapie bei Patientinnen mit HER2-positivem Brustkrebs im Stadium 1 und TNBC im Stadium 1 mit hohem Anteil an tumorinfiltrierenden Lymphozyten (TILs) dienen kann, wobei eine adjuvante Chemotherapie +/- gezielte Therapie nur bei Patientinnen mit ctDNA-nachgewiesener MRD durchgeführt wird.

Sekundäre Studienziele

Sekundäre Fragestellung:

- Invasives krankheitsfreies Überleben (IDFS)
- Rezidiv-freies Intervall
- Fernrezidiv-freies Überleben (DRFS)
- Brustkrebs-spezifisches Überleben (BCSS)
- Gesamtüberleben

Haupt- Einschluss/Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien

- HER2-positiv
 - pT1N0
- TNBC
 - pT1N0
 - Hohe sTILs >30%
- Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of 0,1 or 2
- Fit für Chemotherapie
- Nicht schwanger
- Gewebe steht für Sequenzierung zur Verfügung

Ausschlusskriterien

- Keine vorherige Brustkrebs-Behandlung außer OP
- Multifokale Tumore
- Mikro- oder Makrometastasen in axillären Lymphknoten
- pT1a invasiver Tumor <5mm
- Fernmetastasen in bildgebenden Untersuchungen
- Geplante Teilnahme an einer anderen Studie
- Diagnose einer anderen Krebserkrankung innerhalb der letzten 5 Jahre, außer angemessen behandeltem Basalzell- oder Plattenepithelkarzinom der Haut oder in-situ Karzinom der Brust oder des Gebärmutterhalses
- HIV-Positivität
- HBV- oder HCV-Positivität

Kontakt

- GBG Projektmanagement
safe-de@gbg.de





Heilung durch Innovation, Kompetenz
und Partnerschaft – führend in der
Brustkrebs-Forschung

23. ANNUAL SCIENTIFIC MEETING

Der Inhalt ist urheberrechtlich geschützt und liegt in der Verantwortung des Autors. Eine Weiterverwendung ist nur mit Genehmigung zulässig.
Content of this presentation is copyright and responsibility of the author. Permission is required for re-use. / 2026

