



Übersichtsvortrag

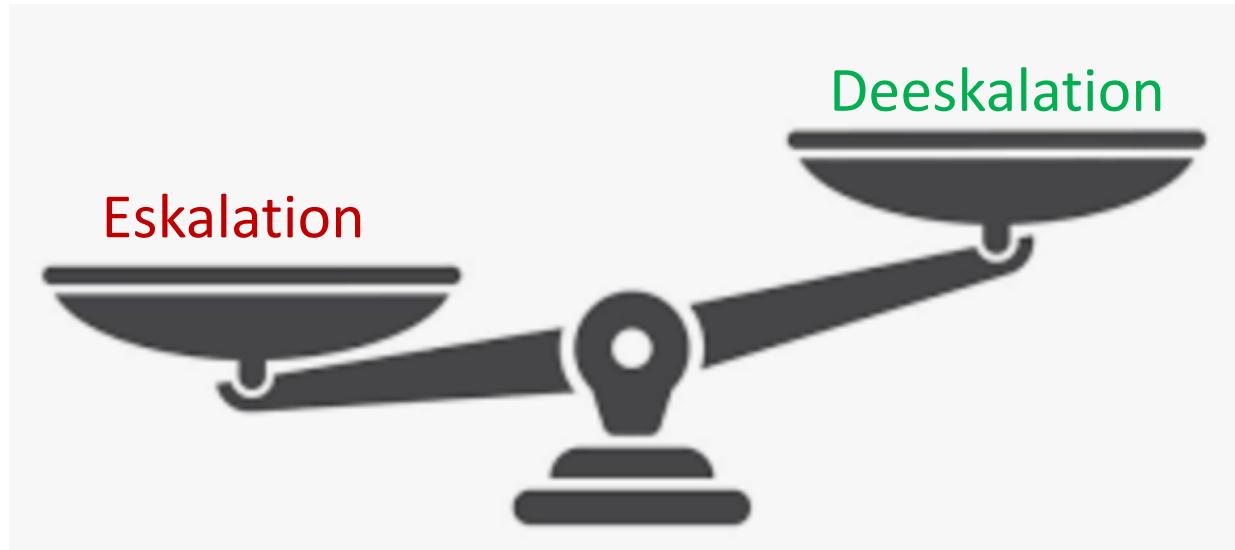
Zukünftige Studien und Trends im adjuvanten Setting

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
- Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen
keine
- Gutachtertätigkeit
keine
- Andere finanzielle Beziehungen
keine

Spannungsfeld des therapeutischen Procederes

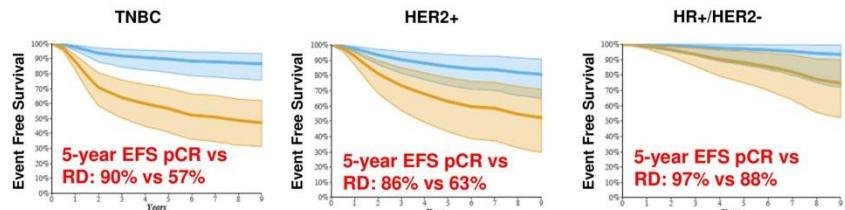


Postneoadjuvante Konzepte (insbes. Her2+/TNBC)

Treatment Tailoring

San Antonio Breast Cancer Symposium®, December 4-8, 2018

Results: EFS and OS by Subtype



Blue: pCR group

Orange: Residual disease (RD) group

Similar results seen with OS

This presentation is the intellectual property of the author/presenter. Contact them at LSpring@mgh.harvard.edu for permission to reprint and/or distribute.

Spring LM et al., SABCS 2018, GS2-03

Detektion von Hochrisiko durch resistente Tumore/Klone

- hoher „medical Need“
- Molekulares Profiling
- Innovative Substanzen/Konzepte

Detektion von Niedrigrisiko

- Potential zur Deeskalation

(Postneo)-adjuvante IcPi bei TNBC

A-BRAVE
SWOG S418/
NRG BR006

Neonadi Chemo

Surg

Non
pCR

±Adj IO

Escalation in poor prognosis group

- Suboptimal Antigen release/Immune interaction
- Single CIT agent efficacy limited

OPTIMICE pCR

Neoadj Chemo

Surg

pCR

±Adj IO

De-escalation

in good prognosis group



Among patients with early-stage TNBC who do NOT achieve a pCR after neoadjuvant chemo + IO, can we improve outcomes with better adjuvant treatments?

Ongoing post-neoadjuvant clinical trials with ADCs:

- **SASCIA** (ER+/HER2- and TNBC): Sacituzumab govitecan x 8 vs. TPC (NCT04595565)
- **Optimize RD/ASCENT-05**: Sacituzumab govitecan + pembrolizumab x 8 vs. pembrolizumab +/- capecitabine (NCT05633654)
- **Tropion Breast03**: Dato-DXd +/- durvalumab vs. capecitabine and/or pembrolizumab (NCT05629585)

Huppert, ASCO 2024

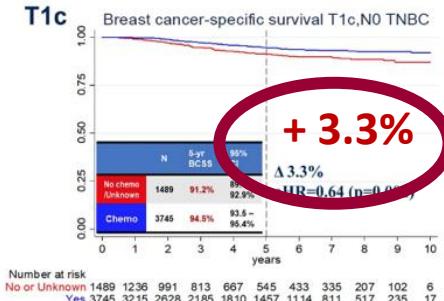
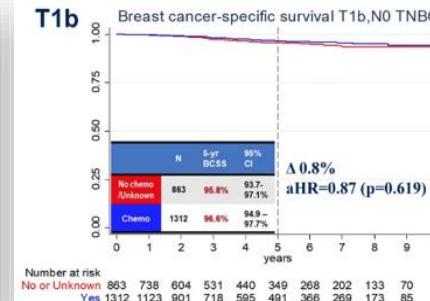
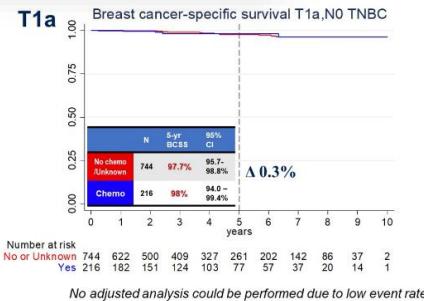
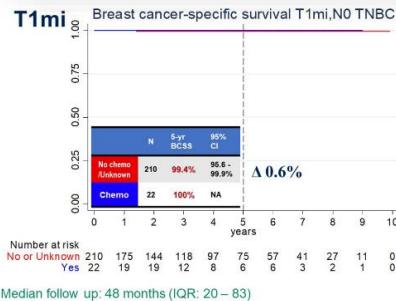
Verzicht auf adjuvante CHT beim TNBC?

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



FAZIT RWD:

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

Tarantino ET AL. #510 ASCO 2023

Verzicht auf adjuvante CHT beim TNBC?

TIL's als prognostischer Marker insbes. beim TNBC Stadium I

JAMA | Original Investigation

Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Triple-Negative Breast Cancer

Roberto A. Leon-Ferrari, MD; Sarah Flora-Jonas, PhD; Roberto Salgado, MD, PhD; Sherene Loi, MBBS, PhD; Vincent de Jong, MD; Joël M. Carlier, MD, PhD; Tonja M. Nieuwen, MD, PhD; Samira Leung, MD, PhD; Vincent J. Pohl, PhD; Daniel G. M. van der Velde, PhD; Joost G. J. van der Velde, PhD; Carmen Crockett, MD, PhD; Vincent Cockerton, MD; Muriel Lamberton, MD; PhD; Vera J. Suman, PhD; Barbara Linderholm, MD, PhD; John W. Martens, MD, PhD; Caroline H. M. van Deurzen, MD, PhD; A. Meike Timmermans, RSC; Tatsunori Shimo, MD, PhD; Shu Yasaki, MD; Masayuki Imamura, MD, PhD; Sung-Bae Kim, MD, PhD; Hee Jin Lee, MD, PhD; Maria Vittoria Diaco, MD; Guillaume Batallou, MD; Anne-Vincent Salomon, MD, PhD; Fabrice Andre, MD; PhD; Marleen Kok, MD, PhD; Sabine C. Linn, MD, PhD; Matthew P. Goetz, MD; Stefan Michaels, PhD; for the International Immuno-Oncology Biomarker Working Group

This Issue | Views 3398 | Citations 3 | Altmetric: 72

Original Investigation

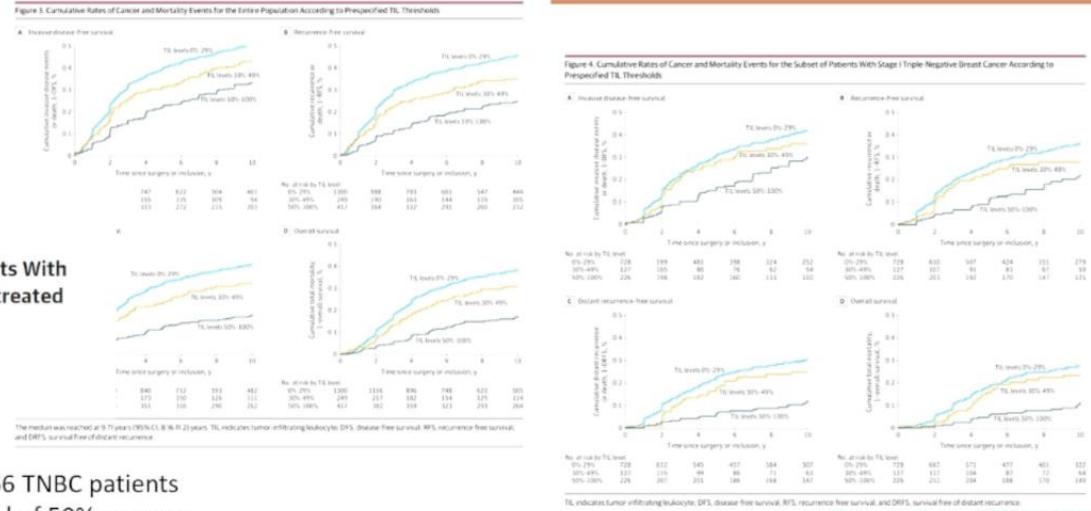
June 27, 2024

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

Vincent C. M. Geurts, MD¹; Sara Blatckoff, PhD²; Tessa G. Steenbrugge, MD, PhD^{1,3,4}; et al

3 Author Affiliations

JAMA Oncol. 2024;10(6):1077-1086. doi:10.1002/jamaoncol.20241997



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.

Roberto A et al, JAMA 2024

Tsang SABCS 2024



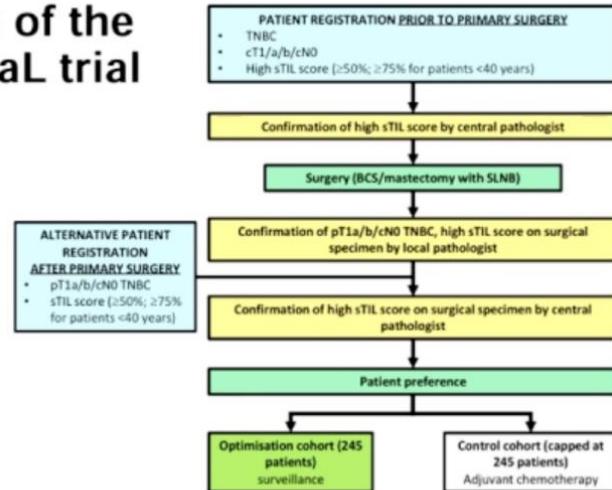
OPTImaL trial – for further optimization of tailored treatment for stage I TNBC



AACR
American Association for Cancer Research

OPTIMAL

Design of the OPTImaL trial



International, pragmatic, patient-preference, to evaluate whether adjuvant chemotherapy can be safely omitted in patients with stage I TNBC and high sTILs (>=50% for patients >40 years; >=75% for patients <40 years)

Sponsor: NKI
PI: M Kok
Lead pathologist: R Salgado
To be opened in
Netherlands
Belgium
Germany
Ireland
Italy
Sweden

Courtesy of Marleen Kok

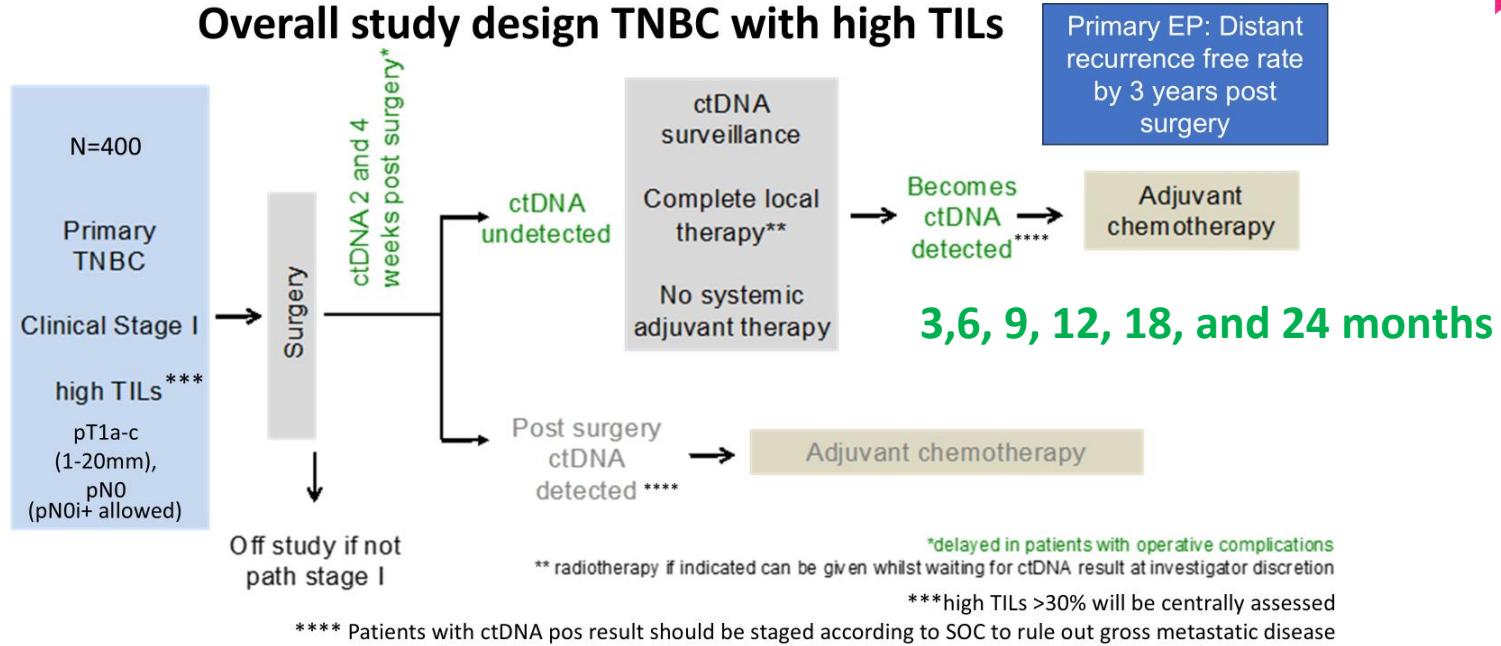
Safe-DE

Safe de-escalation of chemotherapy for stage I HER2-positive or triple-negative breast cancer

ClinicalTrials.gov ID NCT05058183

To determine the rate of ctDNA detection in patients with stage I HER2-positive or TNBC following curative surgery and to estimate the distant recurrence-free interval (DRFI) in patients with undetectable ctDNA (MRD-negative) post-surgery.

Overall study design TNBC with high TILs

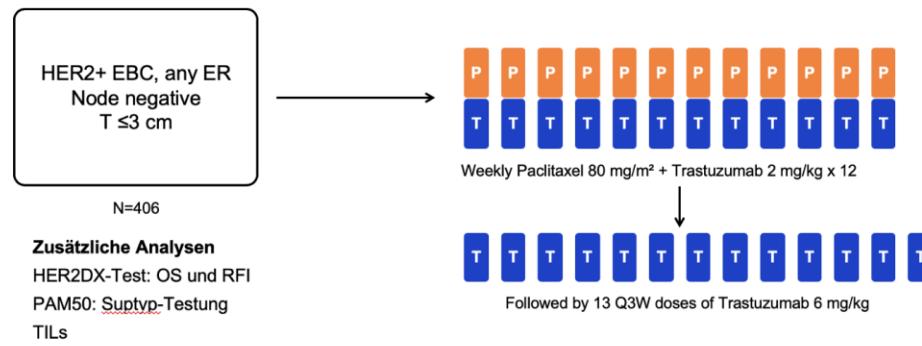


Verzicht auf adjuvante Therapie Her2 pos EBC?

Studiendaten

- Her2+

APT-Trial – Finale 10-Jahres Analyse



**Exzellentes Überleben (BCSS) 98.8% bei N0 Situation.
Unabh. von HR Status und Tumorgröße 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?

Frühes kleines Mammakarzinom Her2 pos. N0

- Her2+

Real Word Daten

Outcomes According to Treatment Received for Small Node-negative HER2+ Breast Tumors in the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Database, 2010-2019

Adrienne G. Waks,¹ Paolo Tarantino,¹ Rachel A. Freedman,¹ Nancy U. Lin,¹ Nabihah Tayob,² Carlos T. Vallejo,² Julieta Leone,² Sara M. Tolane,¹ Jose Pablo Leone¹, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA; 2. Grupo Oncologico Cooperativo del Sur (GOCS)

HER2neu+ Kleine Karzinome | Ergebnisse (5-Jahres BCSS für Stadium IA HER2+ EBC)

HR+ / HER2+	Gesamt n=9513	pT1mi n=503	pT1a n=1477	pT1b N=2439	pT1c N=5094
Chemo: Ja	99,0%	100%	99,8%	99,3%	98,7%
Chemo: Nein/unbekannt	97,5%	99,1%	98,9%	97,6%	95,9%
Bereinigte HR / p-Wert	0,60/0,009	-	-	0,67/0,421	0,60/0,02

HR- / HER2+	Gesamt N=3348	pT1mi N=492	pT1a N=729	pT1b N=712	pT1c N=1415
Chemo: Ja	97,6%	100%	98,4%	98,9%	96,7%
Chemo: Nein/unbek	97,3%	99,6%	98,3%	98,6%	92,1%
Bereinigte HR / p-Wert	0,70/0,19	-	-	-	0,61/0,137

BCSS: breast cancer specific survival

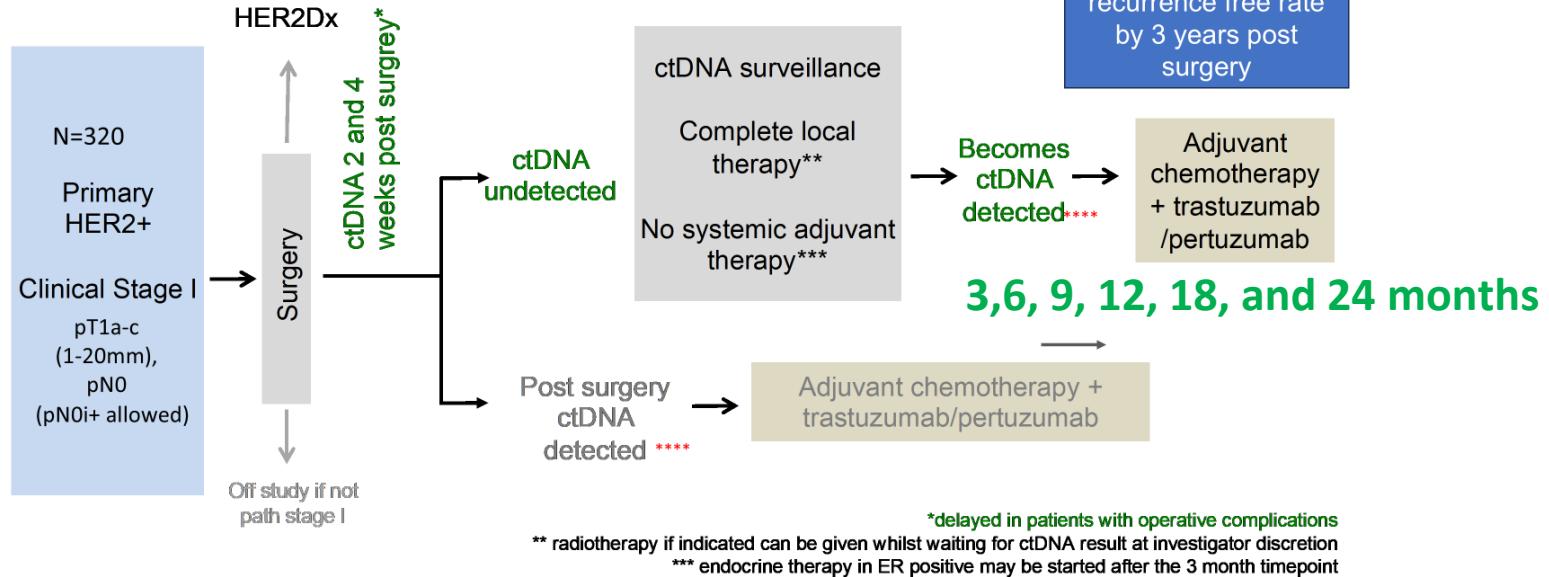
FAZIT
Adjuvante CHT
Verbessert BCSS

Aber:
HR+/HER2+ < 1 cm
exzellente Prognose
ohne CHT

Waks, Tarantino, Friedmann et al. #517 ASCO 2023

Studiendesign Safe-DE

Overall study design HER2+



HR positives Mammakarzinom



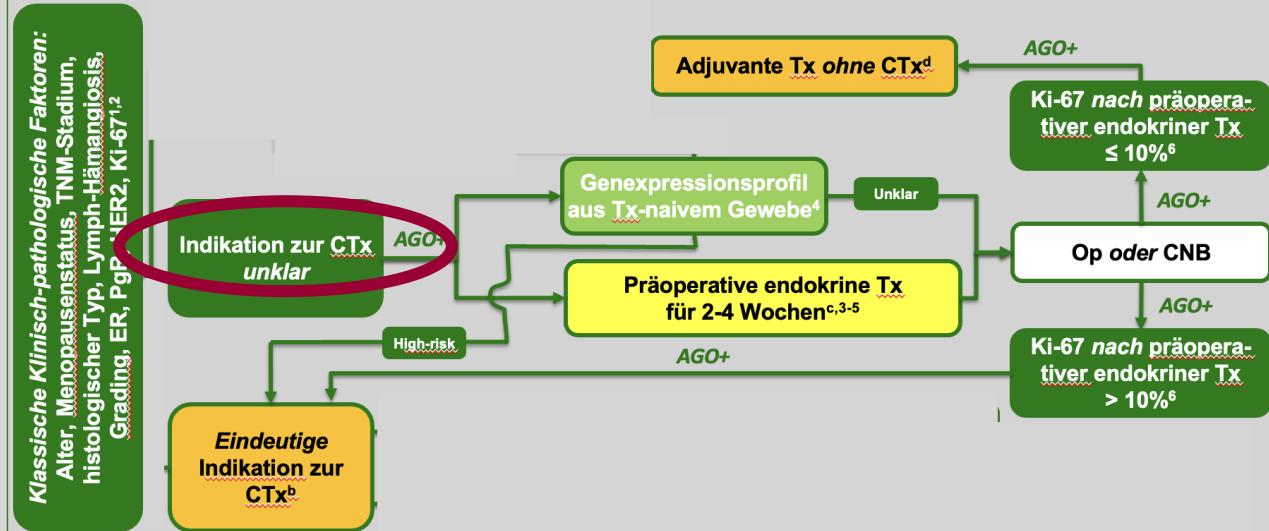
© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2024.1D



www.ago-online.de
FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

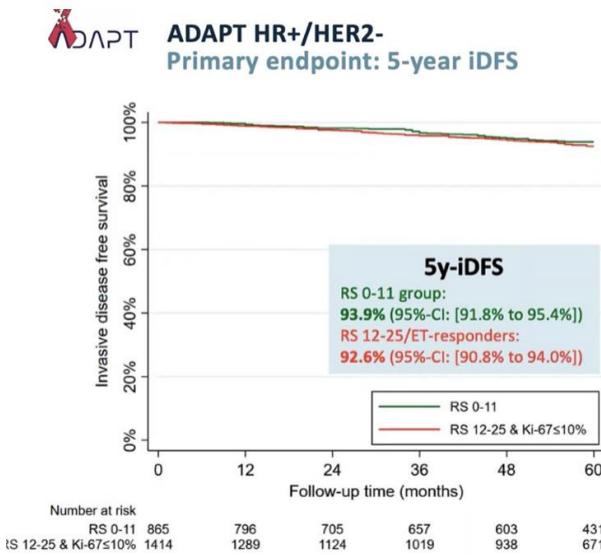
Therapie beim frühen HR-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom: Strategien



CNB, Stanzbiopsie (core needle biopsy); CTx, Chemotherapie; ER, Östrogen-Rezeptor; PgR, Progesteron-Rezeptor; HER2, humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; HR, Hormonrezeptor; Op, Operation; Tx, Therapie; ^az.B. ScT1c cN0-1 G1-2 Ki-67 ≤ 10% oder – bei unklarer Situation- Genexpressionsprofil low-risk; ^bz.B. primär inoperabler Tumor oder ≥ 4 klinisch befallene axilläre Lymphknoten oder G3 und Ki-67 ≥ 35% oder – bei unklarer Situation- Genexpressionsprofil high-risk; ^cendokrine Standardtherapie; ^dsofern postoperativ keine Änderung in Prognosefaktoren; ^esofern noch nicht erfolgt.

Deeskalation durch Kombination RS Score + dyn. Ki-67

Bedeutung des dynamischen Ki-67% für Prognose bei intermediärem Risiko RS 12-25



Prognose
Niedriges Risiko (RS 0-11)
=
Intermediäres Risiko (12-25) +
Ki-67-Abfall unter 10%

Ki-67%-Dynamik als Tool zur
Identifizierung von Patientinnen, die
mit alleiniger ET trotz Risikofaktoren
ausreichend therapiert sind.

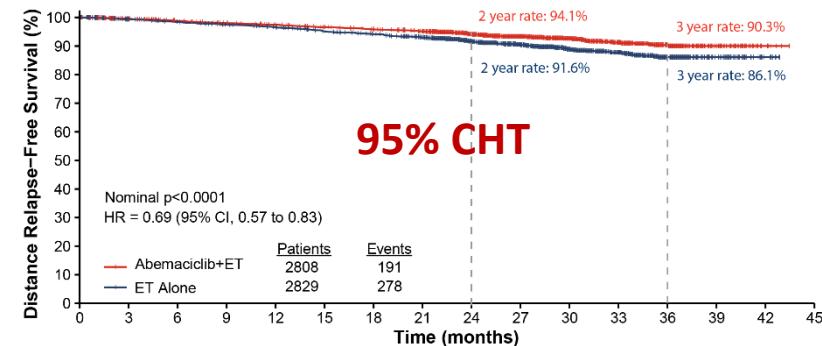
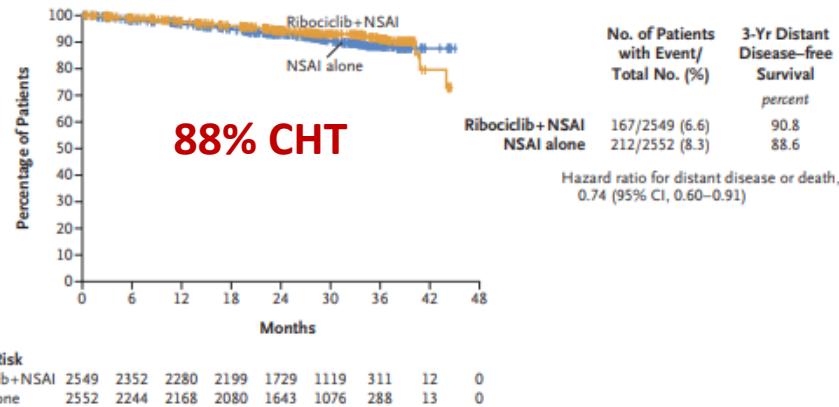
Harbeck N et al. SABCS 2020 GS4-04

CAVE: IMMER KOMBINATION aus Multigenassay und dyn. Ki-67

Eskalation durch Kombinations ET mit CDK4/6i

- Signifikanter Vorteil bei 3-Jahre DDFS Raten mit CDK4/6i + ET im Vergleich zu ET allein^{1,2}

A Distant Disease-free Survival



Natalee Studie

MonarchE Studie

1. Slamon et al. NEJM 2024; 2. Harbeck et al. Ann Oncol 2021

Weitere Deeskalationskonzepte beim HR+ EBC ?

No chemotherapy in intermediate-risk HR+ HER2- early breast cancer treated with Ribociclib (LEE-011) in the adjuvant setting, a non-inferiority Phase III trial

NoLEEta Unicancer UCBG227



This study is a non-inferiority randomized, controlled, multicentric, open-label, phase III trial conducted in patients with HR+ HER2- early breast cancer at intermediate risk of relapse and eligible for adjuvant chemotherapy. It aims to evaluate if adjuvant treatment with ribociclib allows forgoing adjuvant chemotherapy

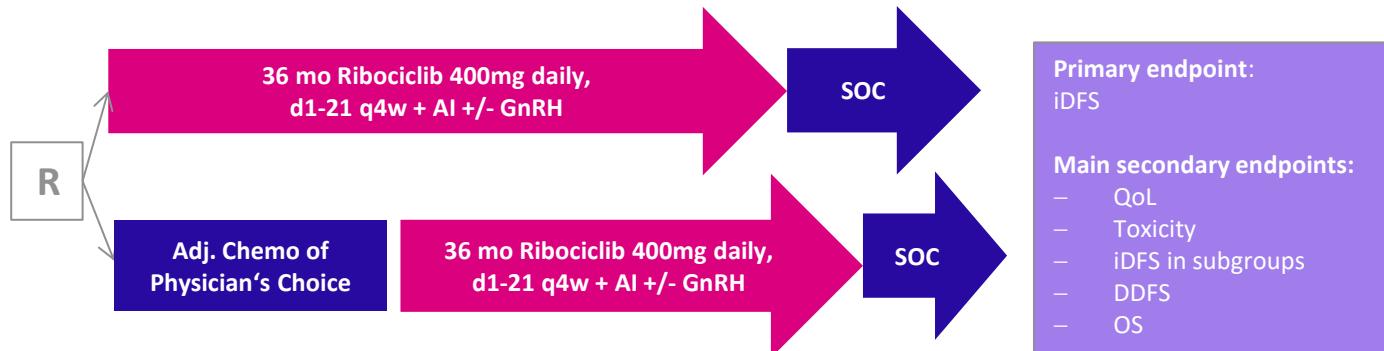
N=3700

ER>10%/Her2neg

- pT2pN0 (G3, G2, or with Ki67>20%),
- pT0-2pN1 or pT3-4pN0

AND

Indication for adj. Chemo as per Investigator decision according to clinicopathol. parameters and guidelines or genomic signature



Stratification factors:

- menopausal status
- Stage IIA vs IIB/T4N0
- Genomic test use

Weitere Konzepte beim HR+ EBC

Kombination CDK4/6 mit SERDS

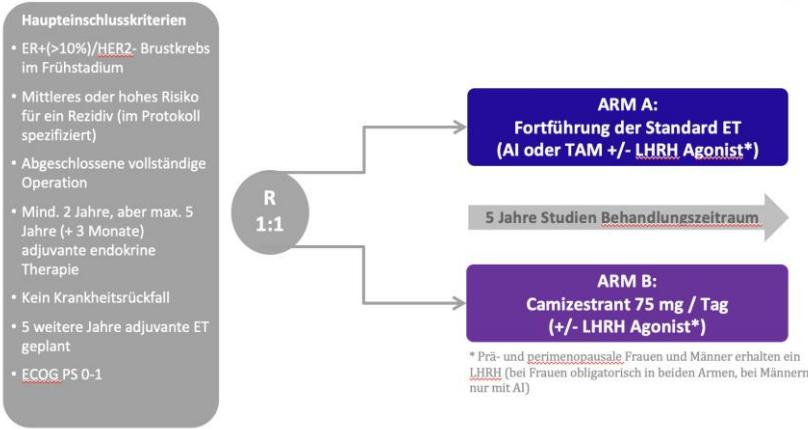
- Stärkere endokrine Aktivität von SERDs versus AIs auch bei Kombination mit CDK4/6i ¹
- Adjuvante CDK4/6i mit Verbesserung der Überlebensraten aber relevanten Therapieabbruchraten ^{2,3}

	Abbruch wegen AE	Abbruch nicht aufgrund von Rückfall, Tod oder LFU	Mediane Zeit bis zum CDK4/6i Abbruch
Natalee (Ribociclib)²	18,7%	29,2%	4 Monate
MonarchE (Abemaciclib)³	6,5%	12,5%	Keine Angaben

- Kombination CDK4/6i + AI kann Entstehung von *ESR1* Mutationen begünstigen⁴
- optimaler endokriner Backbone mit verbesserter Effektivität und besserer Adhärenz

1. Hurvitz S et al. Lancet Oncol 2023; 2. Slamon et al. NEJM 2024;
3. Harbeck et al. Ann Oncol 2021; 4. Chaudhary et al. NPJ Breast Cancer 2024

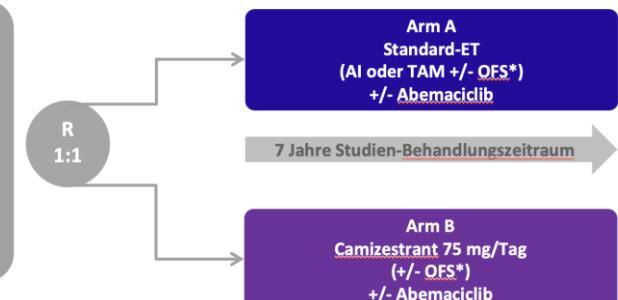
Aktuelle
Standard ET x 2-5 Jahre
(AI oder TAM +/- LHRH
Agonist)
+/- CDK4/6-Inhibitor



Studiendesign CAMBRIA-2

Haupt einschlusskriterien

- ER+ (>10%), HER2- Mammakarzinom im Frühstadium
- Mittleres oder hohes Rezidivrisiko (im Protokoll spezifiziert)
- Abgeschlossene vollständige lokoregionale Therapie (Operation +/- Radiotherapie) mit oder ohne (neo-) adjuvanter Chemotherapie
- Kein Hinweis auf eine invasive Erkrankung
- ECOG PS 0-1



*Prä- und perimenopausale Frauen und Männer erhalten ein LHRH (bei Frauen obligatorisch in beiden Armen, bei Männern nur mit AI)



Thinking
the future.

22. ASM
FRANKFURT / MAIN


Vielen Dank!



22. Annual Scientific Meeting 06. – 07. März 2025

CIO
Centrum für Integrierte Onkologie
Aachen Bonn Köln Düsseldorf



MAMMAKARZINOM STATE OF THE ART

08.03.2025



Jetzt QR-Code
scannen und
registrieren!



Hybrid Veranstaltung
Hilton Frankfurt Flughafen im
The Squaire & Live-Stream
www.ago2025.de.



Vorstellung und Diskussion
der wichtigsten Änderungen
der AGO Empfehlungen.



Mit Breakout-Sessions
zur Diskussion im
kleinen Kreis.



On-demand Video-Library
und Empfehlungsslides sind
im Anschluss verfügbar unter
www.ago2025.de.



Für die Veranstaltung
sind CME-Punkte
beantragt.

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