



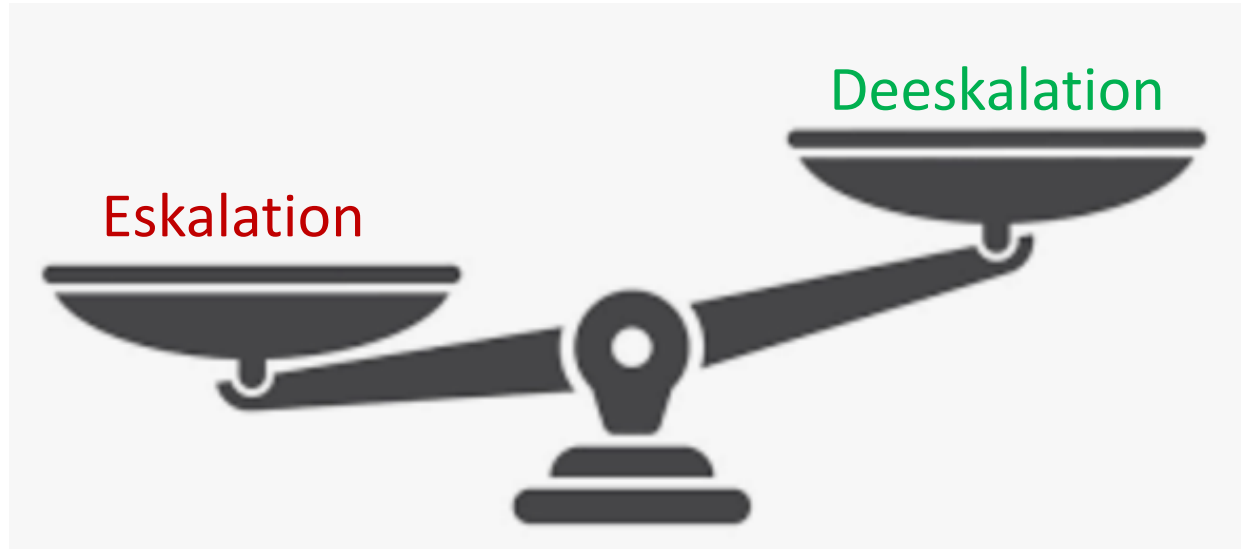
Übersichtsvortrag

# Zukünftige Studien und Trends im adjuvanten Setting

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

- **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

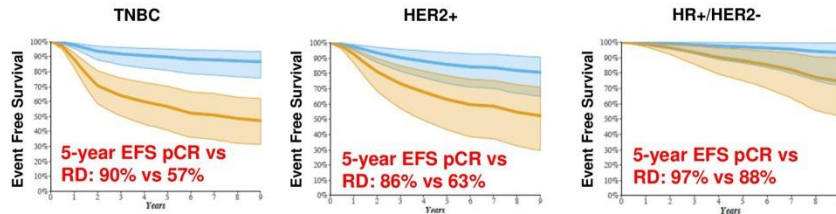


## Postneoadjuvante Konzepte (insbes. Her2+/TNBC)

### 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](mailto: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

22. ASM  
FRANKFURT /MAIN



A-BRAVE  
SWOG S418/  
NRG BR006

Neonadj 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

Neonadj IO

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?

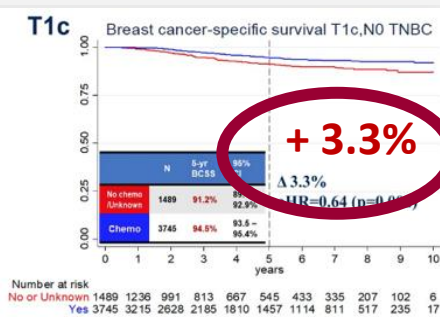
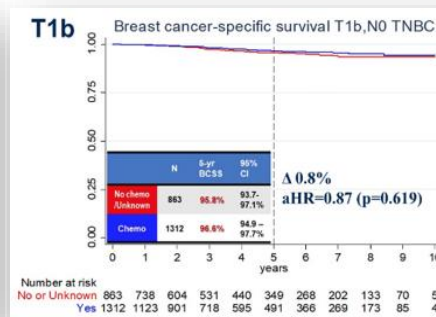
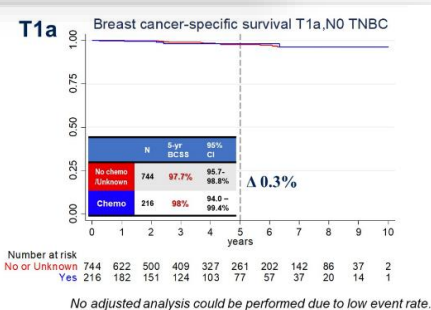
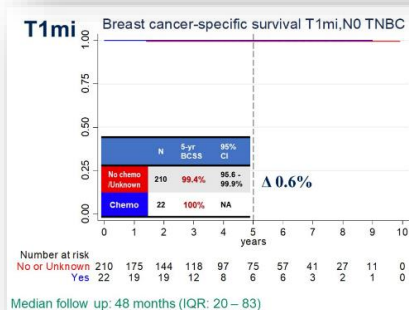
## Das frühe/kleine TNBC

### ■ TNBC

## Real Word Daten

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

Study Population  
N=8,601



## 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-Fernandez, MD, Sarah-Flora Jonas, PhD, Roberto Salgado, MD, PhD, Sherene Loi, MBBS, PhD, Vincent de Jong, MD, Jodi M. Carter, MD, PhD, Torsten O. Nielsen, MD, PhD, Samuel Leung, MSc, Nabza Riaz, MD, PhD, Stephen Chia, MD, Geroline Jules Clement, MS, Giuseppe Cangelosi, MD, PhD, Carmen Cruchetelli, MD, PhD, Vincent Cockcroft, MD, Matteo Lambertini, MD, PhD, Vera J. Suman, PhD, Bartol Linderholm, MD, PhD, John W. M. Martens, MD, PhD, Caroline M. M. van der Burgt, MD, PhD, A. Mark Timmermans, BSc, Tatsunori Shono, MD, PhD, Shu Takaki, MD, Masayuki Yoshida, MD, PhD, Sung-Bae Kim, MD, PhD, Hee Jin Lee, MD, PhD, Maria Vittoria Diaco, MD, Guillaume Bataillon, MD, Anne Vincent Salomon, MD, PhD, Fabrice André, MD, PhD, Marleen Kik, MD, PhD, Sabine C. Lens, MD, PhD, Matthew P. Goetz, MD, Stefan Michiels, PhD, for the International Immuno-Oncology Biomarker Working Group

**This Issue** Views 3,198 Citations 3 Altmetric 72  
Original Investigation  
June 27, 2024

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

Veerle C. M. Geurts, MD<sup>1</sup>, Sara Blaudzus, PhD<sup>2</sup>, Tessa G. Steenbruggen, MD, PhD<sup>3,4</sup>, et al

See Author Affiliations

JAMA Oncol. 2024;10(8):1037-1046. doi:10.1001/jamaoncol.2024.1987

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

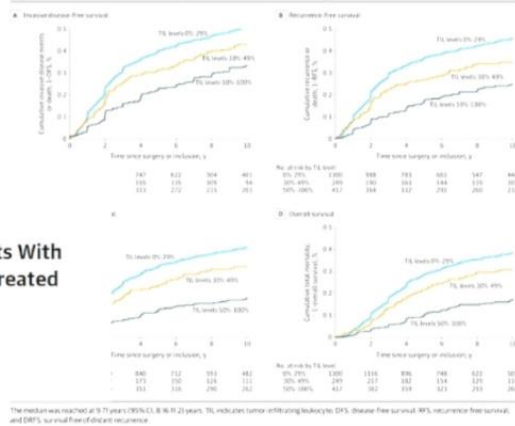
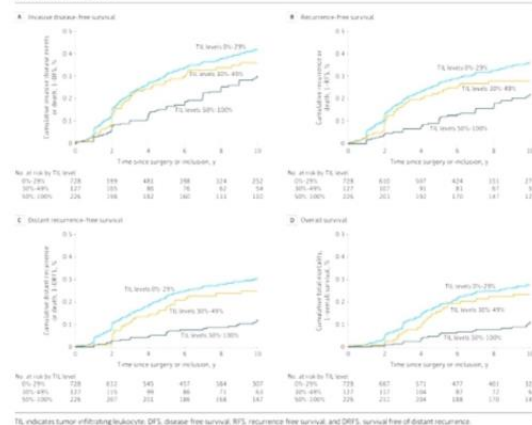


Figure 4. Cumulative Rates of Cancer and Mortality Events for the Subset of Patients With Stage I Triple-Negative Breast Cancer According to Prespecified TIL Thresholds



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



# Verzicht auf adjuvante CHT beim TNBC?

22. ASM  
FRANKFURT/MAIN

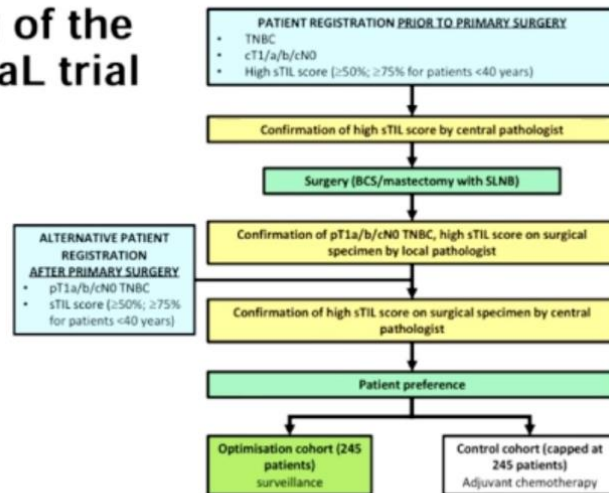


## OPTImaL trial – for further optimization of tailored treatment for stage I TNBC



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



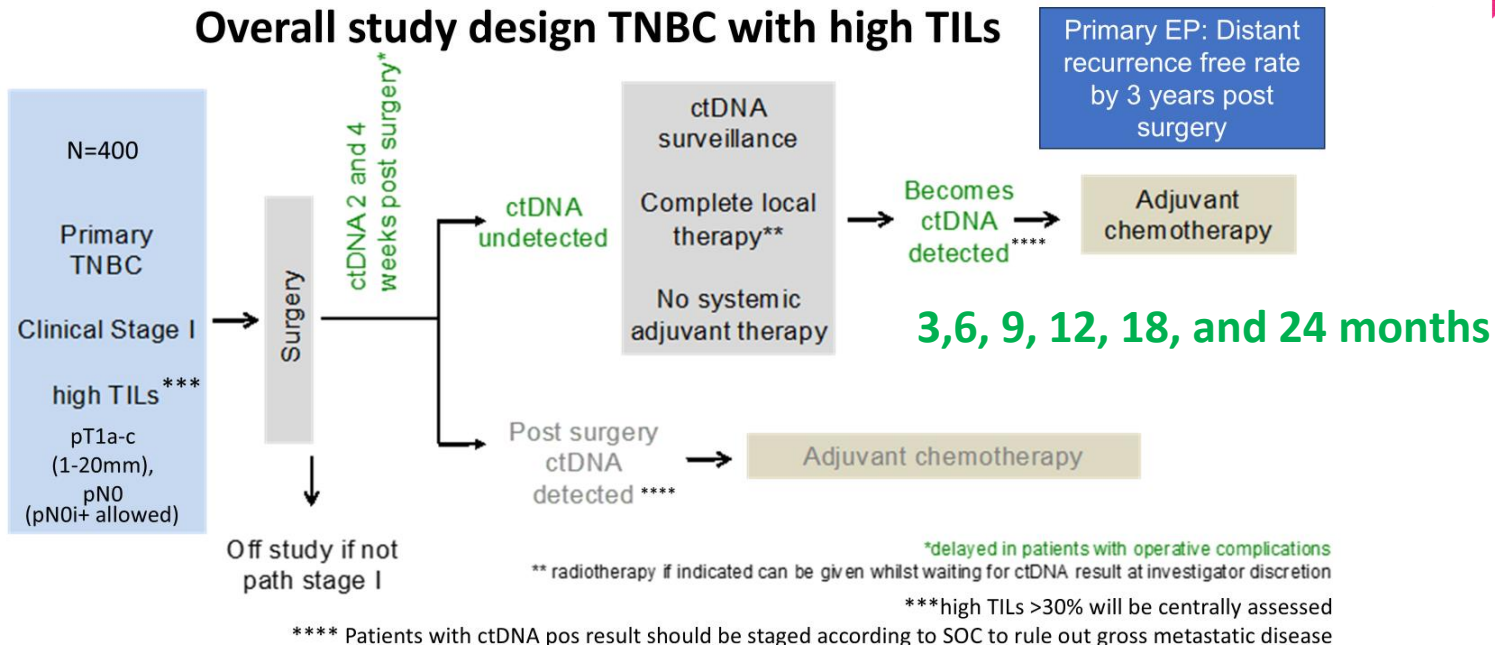
## Safe de-escalation of chemotherapy for stage I HER2-positive or triple-negative breast cancer

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

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/m<sup>2</sup> + 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**

# 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,<sup>1</sup> Paolo Tarantino,<sup>1</sup> Rachel A. Freedman,<sup>1</sup> Nancy U. Lin,<sup>1</sup> Nabihah Tayob,<sup>1</sup> Carlos T. Valjejo,<sup>2</sup> Julieta Leone,<sup>2</sup> Sara M. Tolaney,<sup>1</sup> Jose Pablo Leone<sup>1</sup> 1. 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<br>n=9513 | pT1mi<br>n=503 | pT1a<br>n=1477 | pT1b<br>N=2439 | pT1c<br>N=5094 |
|--------------------------------|------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| Chemo: <u>Ja</u>               | 99,0%            | 100%           | 99,8%          | 99,3%          | 98,7%          |
| Chemo: <u>Nein/unbekannt</u>   | 97,5%            | 99,1%          | 98,9%          | 97,6%          | 95,9%          |
| <u>Bereinierte</u> HR / p-Wert | 0,60/0,009       | -              | -              | 0,67/0,421     | 0,60/0,02      |

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

BCSS: breast cancer specific survival

### FAZIT

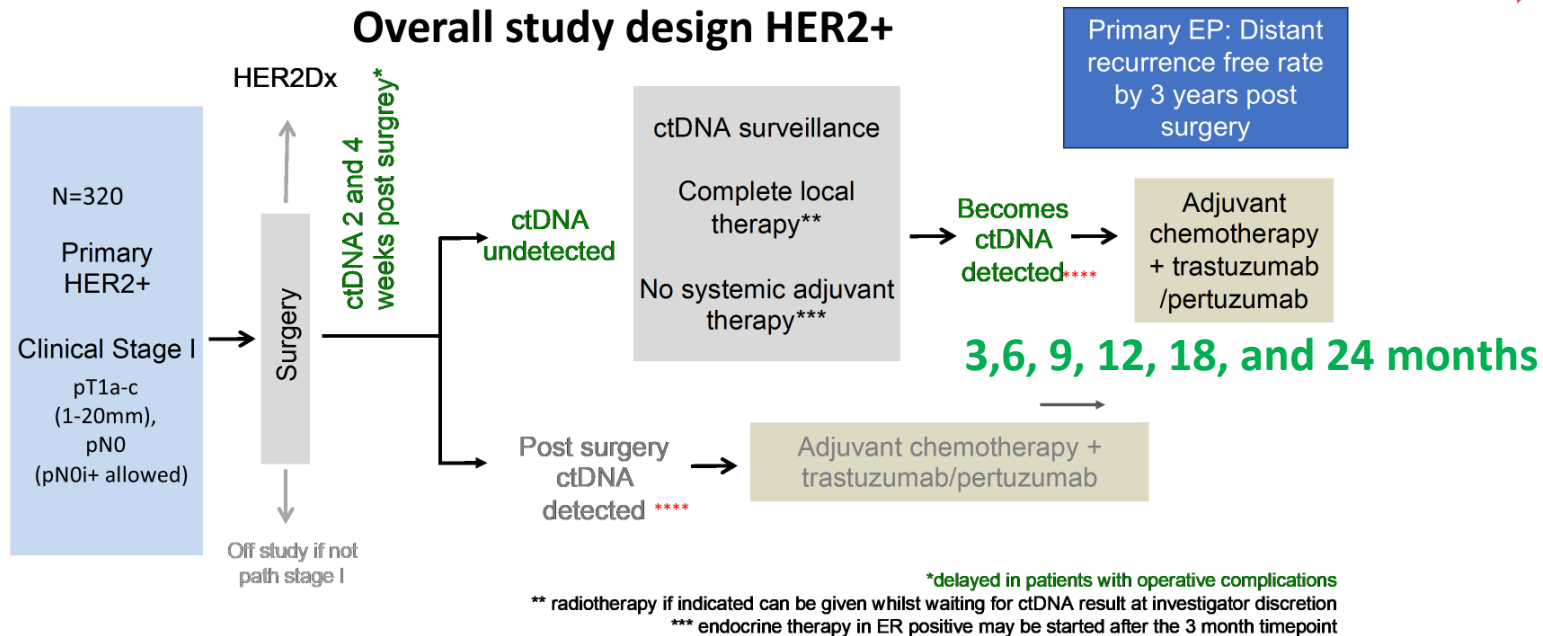
Adjuvante CHT  
**Verbessert BCSS**

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

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



## Overall study design HER2+



T1a (1-5mm) to be capped at 20% of recruitment

Patients ideally enroll prior to surgery, to start design of ctDNA tests early

\*\*\*\* Patients with ctDNA pos result should be staged according to SOC to rule out gross metastatic disease



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

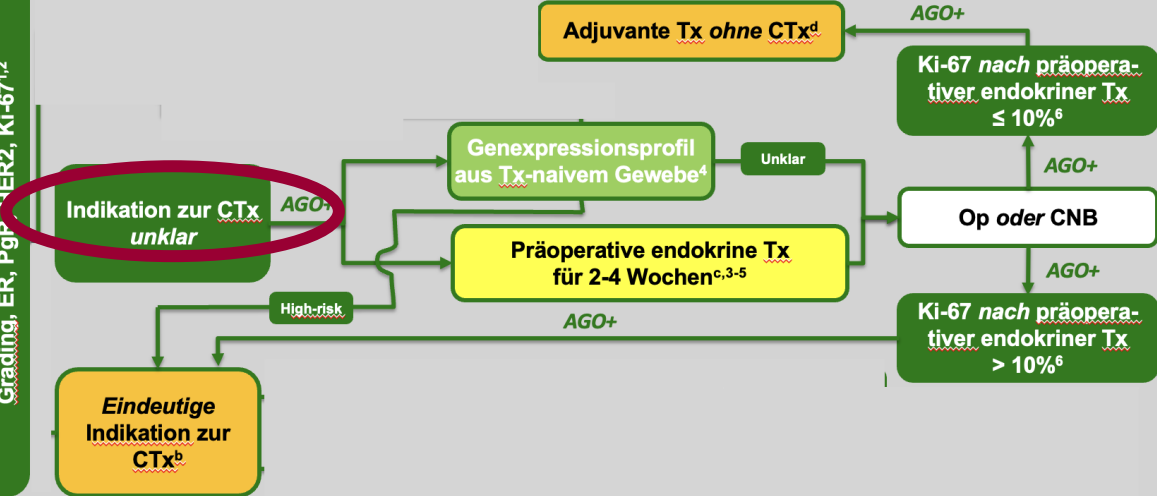
Guidelines Breast  
Version 2024.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN  
LEHREN  
HEILEN

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

**Klassische Klinisch-pathologische Faktoren:**  
Alter, Menopausenstatus, TNM-Stadium,  
histologischer Typ, Lymph-Hämangiosis,  
Grading, ER, PgR, HER2, Ki-67<sup>1,2</sup>

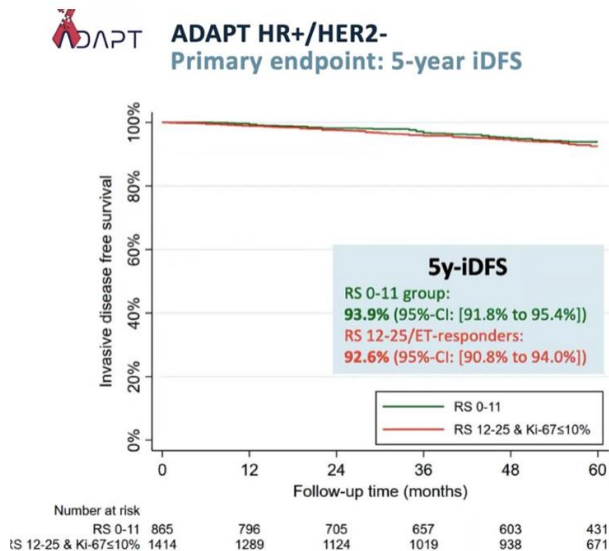


CNB, Stanzbiopsie (core needle biopsy); CTx, Chemotherapie; ER, Östrogen-Rezeptor; PgR, Progesteron-Rezeptor; HER2, humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; HR, Hormonrezeptor; Op, Operation; Tx, Therapie; <sup>1</sup>z.B. scT1c cN0-1 G1-2 Ki-67 ≤ 10% oder –bei unklarer Situation- Genexpressionsprofil low-risk; <sup>2</sup>z.B. primär inoperabler Tumor oder ≥ 4 klinisch befallene axilläre Lymphknoten oder G3 und Ki-67 ≥ 35% oder –bei unklarer Situation- Genexpressionsprofil high-risk; <sup>3</sup>endokrine Standardtherapie; <sup>4</sup>sofern postoperativ keine Änderung in Prognosefaktoren; <sup>5</sup>sofern noch nicht erfolgt.





## 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

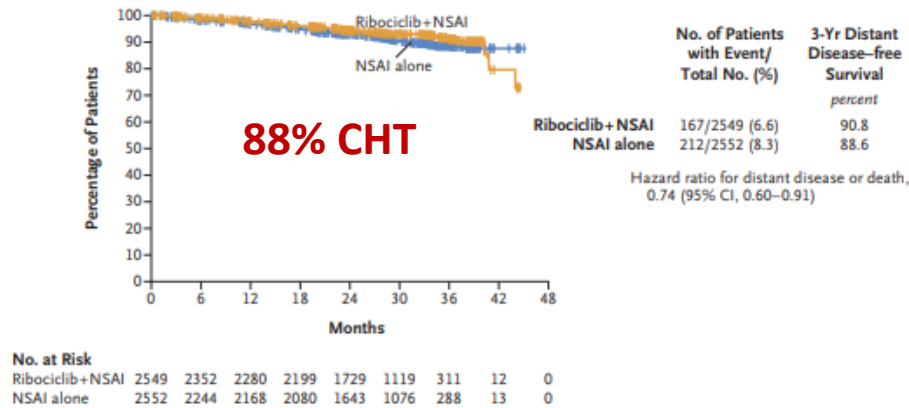
**CAVE: IMMER KOMBINATION aus Multigenassay und dyn. Ki-67**



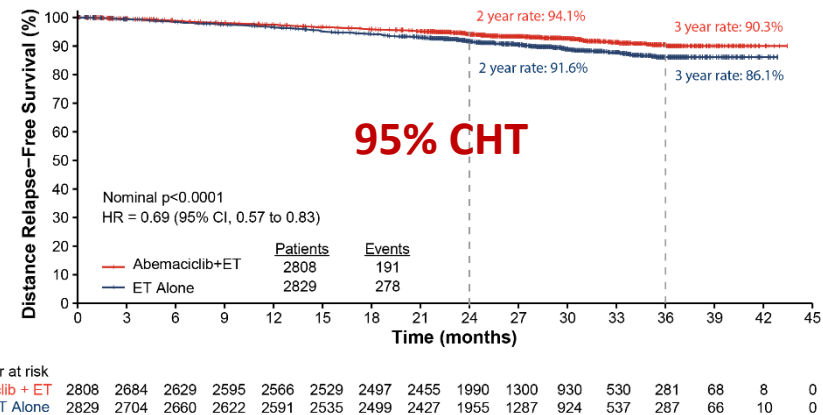
# Eskalation durch Kombinationen ET mit CDK4/6i

- Signifikanter Vorteil bei 3-Jahre DDFS Raten mit CKD4/6i + ET im Vergleich zu ET allein<sup>1,2</sup>

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

22. ASM  
FRANKFURT /MAIN



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

R

36 mo Ribociclib 400mg daily,  
d1-21 q4w + AI +/- GnRH

SOC

Adj. Chemo of  
Physician's Choice

36 mo Ribociclib 400mg daily,  
d1-21 q4w + AI +/- GnRH

SOC

Primary endpoint:  
iDFS

Main secondary endpoints:

- QoL
- Toxicity
- iDFS in subgroups
- DDFS
- OS

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 <sup>1</sup>
- Adjuvante CDK4/6i mit Verbesserung der Überlebensraten aber relevanten Therapieabbruchraten <sup>2,3</sup>

|                                     | Abbruch wegen AE | Abbruch nicht aufgrund von Rückfall, Tod oder LFU | Mediane Zeit bis zum CKD4/6i Abbruch |
|-------------------------------------|------------------|---|--------------------------------------|
| Natalee (Ribociclib) <sup>2</sup>   | 18,7%            | 29,2%   | 4 Monate                             |
| MonarchE (Abemaciclib) <sup>3</sup> | 6,5%             | 12,5%   | Keine Angaben                        |

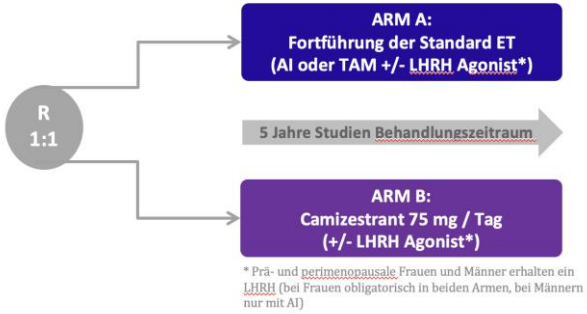
- Kombination CDK4/6i + AI kann Entstehung von *ESR1* Mutationen begünstigen<sup>4</sup>
- optimaler endokriner Backbone mit verbesserter Effektivität und besserer Adhärenz

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

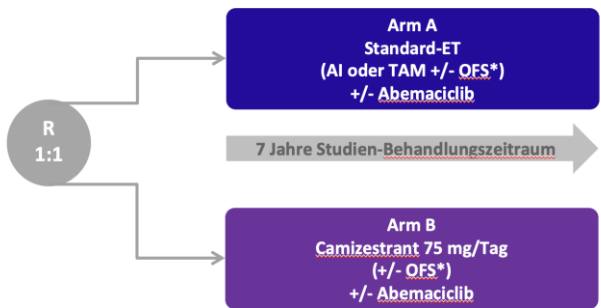
Aktuelle  
Standard ET x 2-5 Jahre  
(AI oder TAM +/- LHRH  
Agonist)  
  
+/- CDK4/6-Inhibitor

- Haupteinschlusskriterien
- ER+(>10%)/HER2- Brustkrebs im Frühstadium
  - Mittleres oder hohes Risiko für ein Rezidiv (im Protokoll spezifiziert)
  - Abgeschlossene vollständige Operation
  - Mind. 2 Jahre, aber max. 5 Jahre (+ 3 Monate) adjuvante endokrine Therapie
  - Kein Krankheitsrückfall
  - 5 weitere Jahre adjuvante ET geplant
  - ECOG PS 0-1



Studiendesign CAMBRIA-2

- Haupteinschlusskriterien
- 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!**



**RWTH**AACHEN  
UNIVERSITY



Centrum für Integrierte Onkologie  
Aachen Bonn Köln Düsseldorf



AGO

MAMMAKARZINOM  
STATE OF THE ART

08.03.2025



SCAN ME!

Jetzt QR-Code  
scannen und  
registrieren!



HYBRID VERANSTALTUNG – SAVE THE DATE

Hilton Frankfurt Flughafen im The Squire &  
Live-Stream unter [www.ago2025.de](http://www.ago2025.de)



Hybrid Veranstaltung  
Hilton Frankfurt Flughafen im  
The Squire & Live-Stream  
[www.ago2025.de](http://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](http://www.ago2025.de).



Für die Veranstaltung  
sind CME-Punkte  
beantragt.

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

