



Neoadjuvante, adjuvante und postneoadjuvante Therapiestrategien beim frühen Mammakarzinom zur Eskalation und Deeskalation

TNBC, HER2+ sowie ER+/PR+/HER2–

Tanja Fehm¹ · Elmar Stickeler²

¹ Universitätsfrauenklinik Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland

² Universitätsfrauenklinik Aachen, Aachen, Deutschland

In diesem Beitrag

- **Allgemeine Prinzipien bei der Wahl der Systemtherapie**
- **Triple-negatives Mammakarzinom**
Immuncheckpointinhibitoren • Postneoadjuvante Therapiestrategien
- **Her2-positives Mammakarzinom**
Post(neo)adjuvante Therapiestrategien
- **HR-positiv Patientinnen**
Endokrine Therapie in der Prämenopause • Stellenwert des GnRH-Analogons • Endokrine Therapie in der Postmenopause • Erweiterte endokrine Therapie • CDK-4/6-Inhibitoren zur Eskalation der endokrinen Therapie in der post(neo)adjuvanten Situation

Zusammenfassung

Die Systemtherapie des frühen Mammakarzinoms ist durch zunehmend individualisierte, risikoadaptierte und subtypenspezifische Strategien gekennzeichnet. Im Fall einer Indikation zur Chemotherapie stehen die neoadjuvanten Konzepte stark im Vordergrund, da diese durch die Beurteilung der Effektivität der Behandlung anhand des Parameters pathologische Komplettremission die Möglichkeit zur Therapieeskalation im Rahmen von postneoadjuvanter Behandlung ermöglichen. So haben sich bei den überwiegend neoadjuvant zu behandelnden triple-negativen Mammakarzinomen das Capecitabin und bei Her2-positiven Mammakarzinomen das Trastuzumab-Emtansin (T-DM1) als postneoadjuvante Behandlungskonzepte im Fall einer nicht erreichten pathologischen Komplettremission (pCR) etabliert. Für die luminalen Tumoren wird die Indikation zur Chemotherapie anhand des Rückfallrisikos gestellt und bei bereits präoperativer eindeutiger Indikation präferentiell neoadjuvant appliziert. Auch für diese Subgruppe werden post(neo)adjuvante Eskalationsmöglichkeiten z. B. mit CDK4/6-Inhibitoren untersucht. Die 5-jährige endokrine Therapie sollte risikoadaptiert eingesetzt werden. So hat die Hinzunahme von GnRH-Analogon zu Tamoxifen in der Hochrisikosituation in der Prämenopause ihren Stellenwert, während in der Postmenopause in der Niedrigrisikosituation auf den Einsatz der standardmäßigen Aromatasehemmer zugunsten einer reinen Tamoxifentherapie verzichtet werden kann. Eine weitere Eskalationsmöglichkeit in einer höheren Risikosituation besteht in der verlängerten Gabe einer endokrinen Therapie um weitere 2–5 Jahre.

Schlüsselwörter

Tamoxifen · Aromataseinhibitoren · Chemotherapie · Menopause · Triple-negatives Mammakarzinom



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Hintergrund

„One size fits all“ gilt schon seit langem nicht mehr bei der Wahl der Systemtherapie beim Mammakarzinom. Basierend auf dem Rückfallrisiko und dem Subtyp werden mittlerweile individualisierte Therapieentscheidungen in den Tumorboards getroffen. Im Fall einer Niedrigrisikositua-

tion steht die Deeskalation der Systemtherapie im Vordergrund. Besteht ein hohes Risiko, kann diesem durch z. B. eine erweiterte adjuvante endokrine Therapie oder im Fall einer neoadjuvanten Chemotherapie durch postneoadjuvante Therapiekonzepte Rechnung getragen werden. Im Nachfolgenden werden die Therapiestrategien vorgestellt und diskutiert.

Hier steht eine Anzeige.



Allgemeine Prinzipien bei der Wahl der Systemtherapie

Für die Art und Wahl der Systemtherapie ist der Subtyp entscheidend. Die Chemotherapie ist allerdings für alle Patientinnen – unabhängig vom Hormonrezeptorstatus – eine wichtige Option, die sorgfältig abgewogen werden muss. Beim triple-negativen Mammakarzinom besteht die Indikation zur Chemotherapie ab 5 mm. Die HER2-positiven Mammakarzinompatientinnen sollten ebenfalls ab 5 mm eine Chemotherapie mit einer HER2-zielgerichteten Therapie erhalten. Für hormonrezeptorpositive Patientinnen spielt das Rezidivrisiko eine maßgebliche Rolle bei der Entscheidung für eine Chemotherapie. Bei Low-risk-Patientinnen ist eine alleinige endokrine Therapie ausreichend. Bei High-risk-Tumoren ist hingegen eine Chemotherapie indiziert. Sofern die etablierten prognostischen Faktoren (z. B. Tumorgroße, Nodalstatus, Grading, Ki-67) keine Einschätzung des Rückfallrisikos ermöglichen sollten, können Multigenassays mit Genexpressionsprofilen (Oncotype DX®, Genomic Health, Redwood City, CA, USA; Mammaprint®, Agendia Laboratories, Amsterdam, Niederlande; Prosigna®, Nanostrings technologies; Seattle, WA, USA oder Endopredict®, Myriad Genetics, Lake City, UT, USA) herangezogen werden.

Die Chemotherapie sollte dosisdicht erfolgen, da dies gegenüber konventionell dosierten Schemata (q3w) mit einer verringerten Rückfall- und Mortalitätsrate verbunden ist [1]. In **Tab. 1** sind die empfohlenen Chemotherapieregime zusammengefasst. Ebenso sollten – bei Indikation zu

einer Chemotherapie – neoadjuvante Konzepte bevorzugt werden, da sie – im Fall fehlender pathologischer Komplettremission (non-pCR) – die Möglichkeit bieten, die Therapie postneoadjuvant zu eskalieren.

Triple-negatives Mammakarzinom

Die Standardchemotherapie beim triple-negativen Mammakarzinom ist dosisdicht und anthrazyklin-/taxanbasiert (**Tab. 1**). Der zusätzliche Einsatz von Carboplatin stellt eine wichtige Option zur Eskalation dar. Mittlerweile gibt es mehrere Metaanalysen und systemische Reviews, die zeigen konnten, dass die Hinzunahme von Carboplatin mit signifikant verbesserten pCR-Raten einhergehen [2, 3]. Ebenso konnte im Rahmen der GeparSixto-Studie belegt werden, dass Carboplatin zusätzlich zum Standardregime insgesamt zu einem verbesserten 3-Jahres-DFS führt (86 % vs. 76 %; Hazard-Ratio [HR] 0,56, 95 %-Konfidenzintervall [95 %-KI] 0,34–0,93). Für das 3-Jahres-OS zeigte sich allerdings lediglich ein Trend (92 % vs. 86 %, HR 0,60 95 %-KI 0,32–1,12; [4]). Interessanterweise profitierten in dieser Studie vor allem die nicht-*BRCA1/2*-mutierten Patientinnen sowohl bezüglich der pCR-Rate als auch des DFS von einer zusätzlichen Carboplatin-Gabe. Aus diesem Grund sollte der *BRCA*-Mutationsträgerstatus nicht zur Therapieentscheidung für eine Carboplatin-Gabe herangezogen werden. Insgesamt muss beim Einsatz von Carboplatin mit einer höheren Grad-3/4-Hämatotoxizität sowie vermehrten Therapieabbrüchen gerechnet werden. Dies sollte mit der Patientin reflektiert werden.

Immuncheckpointinhibitoren

Beim metastasierten Mammakarzinom ist der Einsatz von Immuncheckpointinhibitoren (ICPi) beim TNBC und positiven PDL-1-Status in der klinischen Routine implementiert. Mittlerweile liegen auch die Studienergebnisse aus der neoadjuvanten Situation vor. Im Rahmen der Phase-III-Studie IMpassion031 konnte gezeigt werden, dass die zusätzliche Gabe von Atezolizumab zu Nab-Paclitaxel gefolgt von Epirubicin plus Cyclophosphamid (EC) zu einer signifikanten Verbesserung der pCR-Rate um 17 % führt [6]. Der Effekt auf die pCR-

Rate war unabhängig vom PDL-1-Status. Auch mit dem ICP Pembrolizumab wurden in der Keynote-522-Studie ähnliche Effekte sowohl für PDL-1-positive als auch PDL-1-negative Patientinnen beobachtet. Durch die zusätzliche Gabe von Pembrolizumab zu wöchentlich Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von EC konnte die pCR-Rate insgesamt um 14 % gesteigert werden [7]. In der Keynote-522-Studie zeigte sich auch ein verbessertes EFS. Überlebensdaten liegen allerdings zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht vor. Zudem müssen die zusätzlichen immunologischen Nebenwirkungen der ICPi bedacht werden (z. B. Thyreoiditis, Hepatitis). Die Zulassung für Pembrolizumab und Atezolizumab in der neoadjuvanten Situation stehen derzeit in Deutschland aus. Aus diesem Grund sollten ICPi zur Eskalation der neoadjuvanten Chemotherapie nur im Rahmen von Studien eingesetzt werden. In **Tab. 2** sind die Ergebnisse zusammengefasst.

Postneoadjuvante Therapie-strategien

Falls Patientinnen mit TNBC nicht optimal auf eine neoadjuvante Chemotherapie ansprechen, kann diesen derzeit zur Eskalation postneoadjuvant Capecitabin für 8 Zyklen basierend auf den Daten der CREATE-X-Studie angeboten werden. Die zusätzliche Gabe von Capecitabin war bei triple-negativen Patientinnen mit non-pCR mit einem signifikanten Benefit sowohl für das DFS (69,8 % vs. 56,1; HR 0,58; 95 %-KI: 0,39–0,87) als auch für das OS (78,8 % vs. 70,3 %; HR 0,52; 95 %-KI: 0,30–0,90) verbunden [8]. Wichtigste Nebenwirkung ist hier das Hand-Fuß-Syndrom.

Her2-positives Mammakarzinom

Die Standardtherapie beim HER2 positiven Mammakarzinom ist die anthrazyklin-/taxanhaltige Chemotherapie in Kombination mit einer zielgerichteten Therapie. Mittlerweile werden die anthrazyklinfreien Schemata äquieffektiv zur anthrazyklinhaltigen Chemotherapie aufgrund der umfangreichen Studienlage gesehen [9]. Die Eskalation bzw. Deeskalation der Systemtherapie erfolgt anhand der Tumorgroße sowie des Nodalstatus (**Abb. 1**). Bei Tumoren ≤ 2 cm bzw. klinisch positivem No-

Abkürzungen

AI	Aromataseinhibitor
DFS	„Disease-free survival“
EFS	„Event-free survival“
GnRH-a	Gonadotropin-Releasing-Hormon-Analogon
HR	Hormonrezeptor
HR	Hazard-Ratio
ICPi	Immuncheckpointinhibitoren
IDFS	„Invasiv disease-free survival“
KI	Konfidenzintervall
OS	„Overall survival“
pCR	Pathologische Komplettremission
Tam	Tamoxifen
TNBC	Triple-negatives Mammakarzinom („triple-negative breast cancer“)

Tab. 1 Empfohlene dosisdichte, sequenzielle adjuvante Chemotherapieregime [5]	
Chemotherapieregime ^a	AGO-Empfehlung
A ₆₀ × 4 → PaC ₁₇₅ × 4 → C ₆₀₀ × 4 q2w	++
A ₆₀ C q2w × 4 → PaC ₁₇₅ q2w × 4	++
E ₉₀ C q2w × 4 → PaC ₁₇₅ q2 w × 4	++
E ₉₀ C q2w × 4 → PaC ₈₀ q1w × 12	++
NabPaC ₁₂₅ × 8–12 → E ₉₀ C q2(3)w × 4	+
E ₁₅₀ → PaC ₂₂₅ → C ₂₀₀₀ q2w ^b	++

AGO Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie, A Doxorubicin, C Cyclophosphamid, E Epirubicin, PaC Paclitaxel, NabPaC Nab-Paclitaxel, q1w wöchentlich, q2w jede 2. Woche, q3w jede 3. Woche

^aDie tiefgestellten Zahlen entsprechen der jeweiligen Dosierung in mg.

^bDosisdicht und dosiseskaliert (N ≥ 4+)

Tab. 2 Einsatz von Immuncheckpointinhibitoren (ICPi) im neoadjuvanten Setting im Rahmen von Studien		
–	IMpassion 031	Keynote 522
Phase	III	III
N	333	602
Primärer Endpunkt	pCR	pCR
ICPi (Dauer)	Atezolizumab (1 Jahr)	Pembrolizumab (1 Jahr)
Chemotherapie	Nab-P → ddAC	Pac+Carboplatin → AC oder EC
PDL-1 positiv	46 %	83 %
pCR ITT	58 % vs. 41 % Δ17 % (p < 0,01)	65 % vs. 51 % Δ14 % (p < 0,001)
pCR PDL-1 positiv	69 % vs. 49 %	69 % vs. 55 %
pCR PDL-1 negativ	48 % vs. 34 %	45 % vs. 30 %
Follow-up (Monate)	20	18
Hazard-Ratio „event-free survival“	0,76 (nicht signifikant)	0,63

pCR pathologische Komplettremission, Nab-P Nab-Paclitaxel, PaC Paclitaxel, A Doxorubicin, C Cyclophosphamid, E Epirubicin, dd dosisdicht

dalstatus ist die neoadjuvante Chemotherapie zu bevorzugen. Die duale Blockade mit Trastuzumab und Pertuzumab ist im Rahmen der neoadjuvanten Chemotherapie der Standard unabhängig vom Nodalstatus im Gegensatz zur adjuvanten Therapiesituation und wird parallel zum Taxan gegeben [10]. Bei Tumoren kleiner 2 cm und klinischer Nodalnegativität sollte zunächst über eine operative Therapie nachgedacht werden. Diese erlaubt den Low-risk-Status der Patientin histologisch zu bestätigen und ermöglicht die Deeskalation der Chemotherapie mit 12-mal Paclitaxel wöchentlich und Trastuzumab als Monotherapie [11]. Sollte der Tumor sich größer herausstellen, kann die Standardchemotherapie mit Trastuzumab-Monotherapie verabreicht werden. Im Fall von positiven Lymphknoten muss aufgrund der Daten der APHINITY-Studie die HER2-zielgerichtete Therapie um Pertuzumab ergänzt werden [12].

Post(neo)adjuvante Therapie-strategien

Bei adjuvanten Therapiekonzept wird die initial gestartete HER2-zielgerichtete Therapie für die Dauer von 12 Monaten fortgesetzt. Im Fall einer neoadjuvant verabreichten Systemtherapie sollten der Patientin in Abhängigkeit vom Therapieansprechen unterschiedliche Therapiekonzepte angeboten werden.

Vorgehen bei pCR

Bei pCR gilt – analog zur adjuvant behandelten Patientin – die Fortführung der zielgerichteten Therapie. War die Patientinnen initial nodal-negativ, besteht diese nur aus Trastuzumab-Monotherapie. Bei initial positivem Lymphknotenstatus wird analog zur adjuvanten Situation basierend auf den Daten der APHINITY-Studie die duale Blockade fortgeführt.

Vorgehen bei non-pCR

Patientinnen mit einer non-pCR sollten postneoadjuvant auf 14 Zyklen Trastuzumab-Emtansin (T-DM1) basierend auf den Daten der KATHERINE-Studie umgestellt werden [14]. Patientinnen, die im Rahmen dieser Studie postneoadjuvant mit T-DM1 behandelt wurden, wiesen im Vergleich zu Patientinnen mit Trastuzumab-Monotherapie ein signifikant besseres 3-Jahres-DFS (88,3 % vs. 77,0 %; HR 0,50; 95 %-KI: 0,39–0,64) auf. Ebenso zeigten sich innerhalb dieses Zeitraums signifikant weniger Fernmetastasen (10,5 % vs. 15,9 %).

Post(neo)adjuvante Therapie mit Neratinib für HR-positiv Patientinnen

Für HR-positiv, HER2-positiv Patientinnen besteht zusätzlich die Möglichkeit, innerhalb eines Jahr nach Abschluss der 12-monatigen trastuzumabbasierten Therapie mit dem Tyrosinkinaseinhibitor Neratinib für weitere 12 Monate – analog zur EXTENET-Studie – zu eskalieren [15]. Im Rahmen dieser randomisierten Studie wurden 2840 Patientinnen nach Abschluss der Chemotherapie und einjährigen Trastuzumabgabe entweder mit 240 mg Neratinib pro Tag oder Placebo behandelt. Die Neratinibgabe war mit einem verbesserten 5-Jahres-DFS verbunden (90,2 % vs. 87,7 %; HR 0,73, 95 %-KI: 0,57–0,92). In der Subgruppenanalyse profitierten allerdings nur die HR-positiven Patientinnen von Neratinib. Die häufigste Nebenwirkung war mit 40 % die Diarrhö. Deshalb sollte eine Diarrhöprophylaxe mit Loperamid angeboten werden.

Während diese Therapieoption allen HR- und HER2-positiven Patientinnen mit einer adjuvanten Chemotherapie angeboten werden kann, sollten neoadjuvant behandelte Patientinnen nur bei non-pCR Neratinib erhalten. Hintergrund ist, dass Patientinnen mit pCR von der EXTENET-Studie ausgeschlossen waren und somit keine Wirksamkeitsdaten für diese Patientinnen vorliegen [16]. Darüber hinaus muss man kritisch anmerken, dass die Patientinnen im Rahmen der Studie nur mit Trastuzumab vorbehandelt waren. Da heute viele HER2-positiv Patientinnen eine duale Blockade erhalten oder im Fall von non-pCR mit T-DM1 vorbehandelt sind, kann über die Wirksamkeit einer

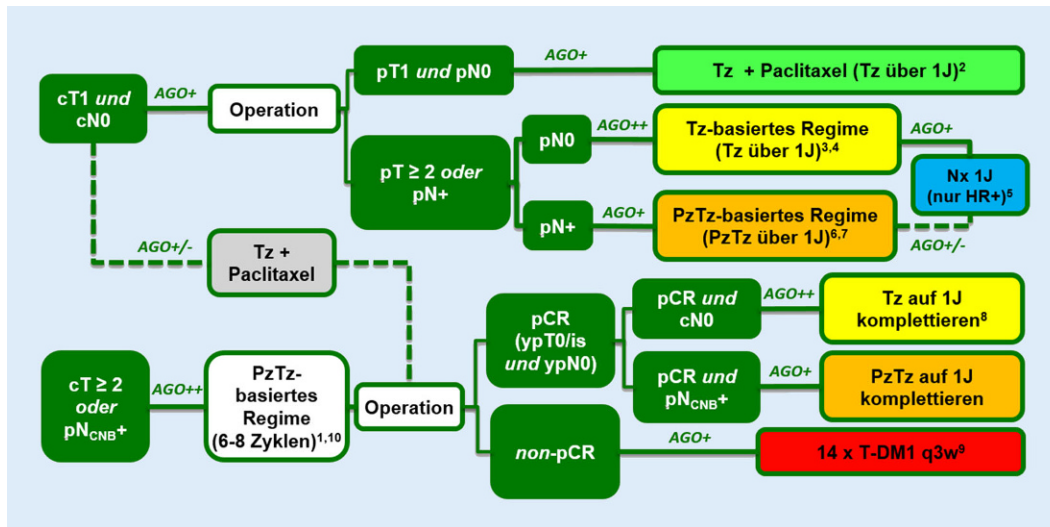


Abb. 1 ◀ Therapiealgorithmus beim HER2-positivem Mammakarzinom gemäß der Mamma-Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO). [13]. CNB „core needle biopsy“, pCR pathologische Komplettremission, Tz Trastuzumab, Pz Pertuzumab, HR Hormonrezeptor, T-DM1 Trastuzumab-Emtansin, J Jahr, Nx Neratinib, q3w alle 3 Wochen

Neratinibtherapie nach diesen Vortherapien keine verlässliche Aussage getroffen werden. Dies sollte im Rahmen des Aufklärungsgesprächs mit der Patientin reflektiert werden.

HR-positive Patientinnen

Bei HR-positiven Patientinnen muss die Indikation zur Chemotherapie basierend auf dem Rückfallrisiko getroffen werden. Auch hier gilt, dass dosisdichte Schemata aufgrund des Benefits für das klinische Outcome bevorzugt zum Einsatz kommen sollten. Sofern bereits präoperativ die Indikation zur Chemotherapie besteht, sollte diese neoadjuvant erfolgen. Im Gegensatz zum HER2-positiven und triple-negativen Mammakarzinom gibt es derzeit allerdings noch keine fest etablierten Eskalationsstrategien mit zusätzlichen Substanzen für die post(neo)adjuvante Situation. Alle HR-positiven Patientinnen sollten eine endokrine Therapie erhalten. Die Wahl der Therapie ist vor allem abhängig vom Menopausenstatus und dem Rückfallrisiko.

Endokrine Therapie in der Prämenopause

In der Prämenopause sollten Patientinnen zunächst 5 Jahre Tamoxifen erhalten. Bei erhöhtem Risiko ist die zusätzliche Gabe von GnRH-Analogen für 2–5 Jahre als Eskalationsstrategie zu diskutieren. In diesem Fall kann auch ein AI mit einem GnRH-Analogen (für die gesamte Dauer der AI-Gabe) als Therapieoption angebo-

ten werden. In der TEXT-Studie war die Kombination AI + GnRH-Analogen dem Tamoxifen + GnRH-Analogen bezüglich des 8-Jahres-DFS überlegen (86,8 % vs. 82,8 %; HR 0,77; 95 %-KI: 0,67–0,90). Für das 8-Jahres-OS ergab sich kein Unterschied zwischen den beiden endokrinen Optionen (93,4 % vs. 93,3 %; HR 0,98; 95 %-KI: 0,79–1,22). Allerdings zeigte sich in der SOFT-Studie ein verbessertes 8-Jahres-OS nur für die Kombination Tamoxifen + GnRH-Analogen im Vergleich zu alleinigem Tamoxifen (93,3 % vs. 91,5 %; HR 0,67; 95 %-KI 0,48–0,92; $P = 0,01$), nicht aber für die Kombination AI + GnRH-Analogen (92,1 % vs. 91,5 %; HR 0,85; 95 %-KI: 0,62–1,15; [17]). Aus diesem Grund bewertet die AGO Mamma in der High-risk-Situation Tamoxifen + GnRH-Analogen mit „++“ und AI + GnRH-Analogen mit „+“ [13].

Stellenwert des GnRH-Analogs

Bis vor kurzem war die GnRH-Gabe nur denjenigen prämenopausalen Frauen mit Zustand nach Chemotherapie und erhaltener Ovarialfunktion vorbehalten. Mittlerweile sollte der GnRH-Einsatz lediglich abhängig vom Rückfallrisiko gemacht werden, da GnRH-Analoga in Kombination mit einer endokrinen Therapie unabhängig von einer verabreichten Chemotherapie auch zur Reduktion des Rückfallrisikos und Verbesserung des Gesamtüberlebens beitragen, wie die kürzlich publizierte Cochrane-Metaanalyse zeigte [18].

Endokrine Therapie in der Postmenopause

In der Postmenopause sollte die endokrine Therapie einen AI aufgrund des verbesserten rezidivfreien und des Gesamtüberlebens gegenüber einer alleinigen Tamoxifentherapie enthalten [19]. Dies kann im Rahmen der Switch-Therapie (2–3 Jahre Tamoxifen → 2–3 Jahre AI oder umgekehrt) erfolgen oder als alleinige AI-Therapie („upfront“). Bei Kontraindikationen gegenüber AI oder ausgeprägten Nebenwirkungen ist Tamoxifen immer noch eine wertvolle Therapieoption.

Erweiterte endokrine Therapie

Falls ein erhöhtes Rückfallrisiko vorliegt, kann die Erweiterung der endokrinen Therapie als Eskalationsstrategie erfolgen. In **Tab. 3** findet sich eine Übersicht über mögliche Entscheidungskriterien für eine Eskalierung der endokrinen Therapie. In der Prämenopause wird die Tamoxifentherapie für weitere 5 Jahre fortgeführt. Basierend auf einer Metaanalyse von Petrelli et al. ist diese mit einem verbesserten rezidivfreien und Gesamtüberleben assoziiert [20].

In der Postmenopause ist die endokrine Vortherapie entscheidend. Falls die Patientin bis dato nur Tamoxifen erhalten hatte, sollte ein AI für 2–5 Jahre angeboten werden, da dieser basierend auf den Daten der Metaanalyse von Gray et al. [21] signifikant sowohl zur Reduktion des Rezidiv- als auch Fernmetastasenrisiko beiträgt.

Falls die Patientin bereits im Rahmen der initialen Therapie einen AI erhalten hat, kann bei erhöhtem Risiko ein AI für weitere 2–5 Jahre diskutiert werden. Der Benefit liegt vor allem in der Reduktion des Lokalrezidivrisikos bzw. in der Vermeidung eines kontralateralen Mammakarzinoms. Einen Einfluss auf die Brustkrebsmortalität konnte unabhängig von der endokrinen Vortherapie nicht für die erweiterte adjuvante Therapie in der Postmenopause gezeigt werden. Dies muss mit den Patientinnen auch im Rahmen des Beratungsgesprächs – neben den Nebenwirkungen – reflektiert werden.

CDK-4/6-Inhibitoren zur Eskalation der endokrinen Therapie in der post(neo)adjuvanten Situation

Im metastasierten Setting ist die endokrine Kombinationstherapie mit CDK-4/6-Inhibitoren ein etablierter Standard, der zu einem verbesserten Gesamtüberleben führt. Aus diesem Grund wurde in den letzten Jahren intensiv die Bedeutung der CDK-4/6-Inhibitoren in der

post(neo)adjuvanten Therapie bei High-risk-Patientinnen als mögliche Eskalationsstrategie untersucht. Die endokrine Kombinationstherapie führte in Abhängigkeit vom CDK-4/6-Inhibitor zu unterschiedlichen Ergebnissen. Im Rahmen der monarchE-Studie wurden insgesamt 5600 High-risk-Patientinnen eingeschlossen [23]. Sie erhielten entweder eine alleinige endokrine Therapie oder eine endokrine Kombinationstherapie mit Abemaciclib. Im Kombinationsarm wiesen die Patientinnen ein signifikant besseres 2-Jahres-DFS (93 vs. 89%; HR 0,75; 95 %-KI: 0,60–0,93) sowie ein fernmetastasenfreies 2-Jahres-Intervall (94% vs. 90%; HR 0,72; 95 %-KI: 0,56–0,92) auf. Wichtigste Nebenwirkungen waren Diarrhö, Neutropenie und Fatigue. Im Gegensatz dazu konnte weder in der PALLAS- noch in der Penelope-B-Studie ein Nutzen für die endokrine Kombinationstherapie mit Palbociclib nachgewiesen werden [24, 25]. Die Daten für Ribociclib aus der NATALEE-Studie (NCT03701334) stehen noch aus. Die Unterschiede im Ansprechen sind derzeit noch unklar und könnten auch im

unterschiedlichen Follow-up oder in den Patientinnenkohorten liegen (■ Tab. 4).

Fazit für die Praxis

- Falls eine Chemotherapie indiziert ist, sollte diese neoadjuvant erfolgen, um je nach Therapieansprechen die postneoadjuvante Behandlung anzupassen.
- Im Fall von fehlender pathologischer Komplettremission (non pCR) kann beim triple-negativen Mammakarzinom die Therapie postneoadjuvant mit 8 Zyklen Capecitabin eskaliert werden.
- Für das HER2-positive Mammakarzinom sollte im Fall einer non-pCR der Patientin 14 Zyklen Trastuzumab-Emtansin (T-DM1) angeboten werden.
- Eine zusätzliche Eskalationsstrategie beim Hormonrezeptor(HR)-positiven, HER2-positiven Mammakarzinom ist die postneoadjuvante Gabe von Neratinib (innerhalb eines Jahrs nach der letzten Trastuzumabgabe). Diese Option kann diesen Patientinnen – mit Ausnahme der neoadjuvant behandelten Patientinnen mit pCR – angeboten werden.
- Beim HR-positiven Mammakarzinom steht zur Eskalation der endokrinen Therapie in der Prämenopause die zusätzliche Gabe von GnRH-Analoga zur Verfügung.

Hier steht eine Anzeige.

Tab. 3 Klinische Entscheidungskriterien für eine erweiterte adjuvante endokrine Therapie [22]
Kriterien, die auf einen klinischen Benefit hinweisen
Alleinige adjuvante Therapie mit Tamoxifen
Zustand nach Chemotherapie (höheres Risiko)
Positiver Lymphknotenstatus
T2/T3-Tumoren
Hohes Rückfallrisiko nach immunhistochemischen Kriterien oder Multi-Gen-Assays
Erhöhter „Clinical Treatment Score post-5 years“ (CTS5)
Breast Cancer Index (BCI) HOXB13-Interleukin17BR-Ratio (H/I)
Weitere Entscheidungsfaktoren:
Patientenwunsch
Bisherige gute Verträglichkeit der Aromataseinhibitortherapie bzw. Nebenwirkungen
Knochengesundheit
Jüngerer Alter
Adhärenz

Tab. 4 Post(neo)adjuvante Studien zu endokrinen Kombinationstherapien mit einem CDK-4/6-Inhibitor	monarchE	Pallas	Penelope B
N	5637	5600	1250
Kohorte	≥ 4 positive LK oder 1–3 positive LK und Tumorgroße ≥ 5 cm, G3 oder Ki-67 ≥ 20 %	Stadium II /III	Keine pCR CPS-EG-Score ≥ 3 oder CPS-EG-Score ≥ 2 mit ypN+
Vortherapie	(Neo)adjuvant	(Neo)adjuvant	Nur neoadjuvant
CDK-4/6-Inhibitor	Abemaciclib	Palbociclib	Palbociclib
Therapiedauer	24 Monate	24 Monate	12 Monate
Follow-up	19 Monate	24 Monate	43 Monate
Abbruchrate	28 %	42 %	20 %
IDFS-HR (95 %-Konfidenzintervall)	0,713 (0,583–0,871) p = 0,0009	0,93 (0,76–1,15) p = 0,51	0,93 (0,74–1,16) p = 0,525
2-Jahres-IDFS	92 % vs. 89 %	N.r.	88 % vs. 84 %
3-Jahres-IDFS	N.r.	88 % vs. 89 %	81 % vs. 78 %
4-Jahres-IDFS	N.r.	N.r.	73 % vs. 72 %
N.r. „not reported“, LK Lymphknoten, pCR pathologische Komplettremission, IDFS „invasiv disease-free survival“, CSP „pretreatment clinical stage“, EG „estrogen receptor status and tumor grade“, CPS-EG score „pretreatment clinical stage and post-treatment pathologic stage, estrogen receptor status and tumor grade“			

- In der Postmenopause enthält die Standardtherapie einen Aromataseinhibitor. Zur Deeskalation kann bei Low-Risk-Situation auch Tamoxifen angeboten werden.
- Sowohl in der Prä- als auch Postmenopause kann bei hohem Rückfallrisiko die endokrine Therapie um 2–5 Jahre erweitert werden.

Korrespondenzadresse



Prof. Dr. Tanja Fehm
 Universitätsfrauenklinik Düsseldorf
 Moorenstraße 5, 40225 Düsseldorf,
 Deutschland
 tanja.fehm@med.uni-duesseldorf.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. T. Fehm gibt an, Mitglied der AGO Mamma zu sein. Das Universitätsklinikum Düs-

seldorf erhielt für Vorträge bzw. Beratungstätigkeit durch T Fehm Honorare von den Firmen Roche, Pfizer, Novartis, AstraZeneca, TEVA, MSD, Daichii Sankyo, und Onkowissen. E. Stickeler gibt an, Honorare für Vorträge bzw. Beratertätigkeit von den Firmen Novartis, Pfizer, AstraZeneca, Roche und Tesarot erhalten zu haben. E Stickeler ist außerdem Mitglied der AGO Mamma.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) (2019) Increasing the dose intensity of chemotherapy by more frequent administration or sequential scheduling: a patient-level meta-analysis of 37 298 women with early breast cancer in 2 6 randomised trials. *Lancet* 393(10179):1440–1452
2. Poggio F, Bruzzone M, Ceppi M, Pondé NF, La Valle G, Del Mastro L, de Azambuja E, Lambertini M (2018) Platinum-based neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol* 29(7):1497–1508
3. Petrelli F, Coiru A, Borgonovo K, Cabiddu M, Ghilardi M, Lonati V, Barni S (2014) The value of platinum agents as neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancers: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 144(2):223–232
4. Loibl S, Weber KE, Timms KM, Elkin EP, Hahnen E, Fasching PA, Lederer B, Denkert C, Schneeweiss A, Braun S et al (2018) Survival analysis of carboplatin added to an anthracycline/taxane-based neoadjuvant chemotherapy and HRD score as predictor of response-final results from GeparSixto. *Ann Oncol* 29(12):2341–2347

5. https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2021/Einzeldateien/2021D_11_Adjuvante_zytostatische_und_zielgerichtete_Therapien_MASTER_final_20210302.pdf. Zugegriffen: 16. Juli 2021
6. Mittendorf EA, Zhang H, Barrios CH, Saji S, Jung KH, Hegg R, Koehler A, Sohn J, Iwata H, Telli ML et al (2020) Neoadjuvant atezolizumab in combination with sequential nab-paclitaxel and anthracycline-based chemotherapy versus placebo and chemotherapy in patients with early-stage triple-negative breast cancer (IMpassion031): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 396(10257):1090–1100
7. Schmid P, Cortes J, Pusztai L, McArthur H, Kümmel S, Bergh J, Denkert C, Park YH, Hui R, Harbeck N et al (2020) Pembrolizumab for early triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 382(9):810–821
8. Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, Im YH, Lee ES, Yokota I, Kuroi K, Im SA, Park BW, Kim SB et al (2017) Adjuvant capecitabine for breast cancer after preoperative chemotherapy. *N Engl J Med* 376(22):2147–2159
9. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, Harvey V, Eniu A, Hegg R, Tausch C, Seo JH, Tsai YF, Ratnayake J et al (2013) Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol* 24(9):2278–2284
10. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Roman L, Tseng LM, Liu MC, Lluch A, Staroslawska E, de la Haba-Rodriguez J, Im SA et al (2012) Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 13(1):25–32

11. Tolaney SM, Barry WT, Dang CT, Yardley DA, Moy B, Marcom PK, Albain KS, Rugo HS, Ellis M, Shapira I et al (2015) Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 372(2):134–141
12. von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, Zardavas D, Benyunes M, Viale G, Suter T, Arahmani A, Rouchet N, Clark E et al (2017) Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 377(2):122–131
13. https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2021/Einzeldateien/2021D_26_Therapiealgorithm_20210301.pdf. Zugegriffen: 16. Juli 2021
14. von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M, Wolmark N, Rastogi P, Schneeweiss A, Redondo A et al (2019) Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 380(7):617–628
15. Martin M, Holmes FA, Ejlertsen B, Delaloge S, Moy B, Iwata H, von Minckwitz G, Chia SKL, Mansi J, Barrios CH et al (2017) Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer (ExteNET): 5-year analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 18(12):1688–1700
16. Chan A, Moy B, Mansi J, Ejlertsen B, Holmes FA, Chia S, Iwata H, Gnani M, Loibl S, Barrios CH et al (2021) Final efficacy results of neratinib in HER2-positive hormone receptor-positive early-stage breast cancer from the phase III ExteNET trial. *Clin Breast Cancer* 21(1):80–91.e87
17. Francis PA, Pagani O, Fleming GF, Walley BA, Colleoni M, Láng I, Gómez HL, Tondini C, Ciruelos E, Burstein HJ et al (2018) Tailoring adjuvant endocrine therapy for premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 379(2):122–137
18. Bui KT, Willson ML, Goel S, Beith J, Goodwin A (2020) Ovarian suppression for adjuvant treatment of hormone receptor-positive early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013538>
19. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) (2015) Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet* 386(10001):1341–1352. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)61074-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)61074-1)
20. Petrelli F, Coiu A, Cabiddu M, Ghilardi M, Lonati V, Barni S (2013) Five or more years of adjuvant endocrine therapy in breast cancer: a meta-analysis of published randomised trials. *Breast Cancer Res Treat* 140(2):233–240
21. Group EBCTC (2018) Effects of prolonging adjuvant aromatase inhibitor therapy beyond 5 years on recurrence and cause-specific mortality: An EBCTCG meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials including 24,912 women. *San Antonio Breast Cancer Symposium 2018: Abstract GS3-03*.
22. https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2021/Einzeldateien/2021D_10_Adjuvante_Endokrine_Therapie_MASTER_final_20210302.pdf. Zugegriffen: 16. Juli 2021
23. Johnston SRD, Harbeck N, Hegg R, Toi M, Martin M, Shao ZM, Zhang QY, Martinez Rodriguez JL, Campone M, Hamilton E et al (2020) Abemaciclib combined with endocrine therapy for the adjuvant treatment of HR+, HER2-, node-positive, high-risk, early breast cancer (monarchE). *J Clin Oncol* 38(34):3987–3998

Neoadjuvant, adjuvant and postneoadjuvant strategies for escalation and de-escalation in early breast cancer treatment. TNBC, HER2+ and ER+/PR+/HER2–

Systemic treatment of early breast cancer is characterized by increasingly individualized, risk-adapted, and intrinsic subtype-specific strategies. In case of an indication for chemotherapy, the neoadjuvant application should be preferred, since the evaluation of treatment efficacy by the determination of the pathological complete response (pCR) offers the option of therapy escalation by postneoadjuvant treatment. For example, for the mainly neoadjuvant treated TNBC- and Her2-positive breast cancer, the postneoadjuvant application of capecitabine and T-DM1, respectively, in the case of non-pCR are well established. For luminal tumors, the risk of recurrence determines the need for chemotherapy which should also be preferably applied in a neoadjuvant setting. For this subgroup the post(neo)adjuvant escalation strategy with, for example, CDK4/6 inhibitors is also under investigation. The 5-year endocrine treatment should be given in a risk-adapted manner. For example in high-risk premenopausal patients, the addition of GnRH-agonist to tamoxifen is a valuable therapeutic escalation, while in the low-risk postmenopausal situation the omission of aromatase inhibitors for 5 years in favor of tamoxifen alone is a reasonable de-escalation strategy. An additional option for escalation in a higher risk situation is extending the adjuvant endocrine therapy for another 2–5 years.

Keywords

Tamoxifen · Aromatase inhibitors · Chemotherapy · Menopause · Triple negative breast neoplasms

24. Mayer EL, Dueck AC, Martin M, Rubovszky G, Burstein HJ, Bellet-Ezquerria M, Miller KD, Zdenkowski N, Winer EP, Pfeiler G et al (2021) Palbociclib with adjuvant endocrine therapy in early breast cancer (PALLAS): interim analysis of a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* 22(2):212–222
25. S L: Phase III study of palbociclib combined with endocrine therapy (ET) in patients with hormone-receptor-positive (HR+), HER2-negative primary breast cancer and with high relapse risk after neoadjuvant chemotherapy (NACT): First results from PENELOPE-B. *San Antonio Breast Cancer Symposium 2020 2020, GS1-02*