

gyn konkret 2018
Winterfortbildung unter südlicher Sonne
18. - 25.02.2018, Gran Canaria, Spanien



Neoadjuvante Behandlung beim Mammakarzinom – Wann und Wie?

Prof. Dr. G. Gebauer, MBA

Chefarzt Asklepios Frauenkliniken Hamburg Barmbek und Hamburg Nord-Heidberg

Behandeln Sie die Patientin so, wie sie es in der Adjuvanz machen würden....

... nur vor der OP !

... eine Erfolgsgeschichte !!!

Mammakarzinom – Epidemiologische Daten

3.14 Brustdrüse

Tabelle 3.14.1

Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für Deutschland, ICD-10 C50

Inzidenz	2013		2014		Prognose für 2018	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Neuerkrankungen	670	70.820	650	69.220	700	71.900
rohe Erkrankungsrate ¹	1,7	172,0	1,6	167,7	1,8	173,0
standardisierte Erkrankungsrate ^{1,2}	1,1	118,3	1,1	114,6	1,1	116,5
mittleres Erkrankungsalter ³	72	64	71	64		

Mortalität	2013		2014		2015	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Sterbefälle	156	17.853	134	17.670	159	18.136
rohe Sterberate ¹	0,4	43,4	0,3	42,8	0,4	43,7
standardisierte Sterberate ^{1,2}	0,2	23,6	0,2	23,0	0,3	23,0
mittleres Sterbealter ³	74	74	73	74	75	75

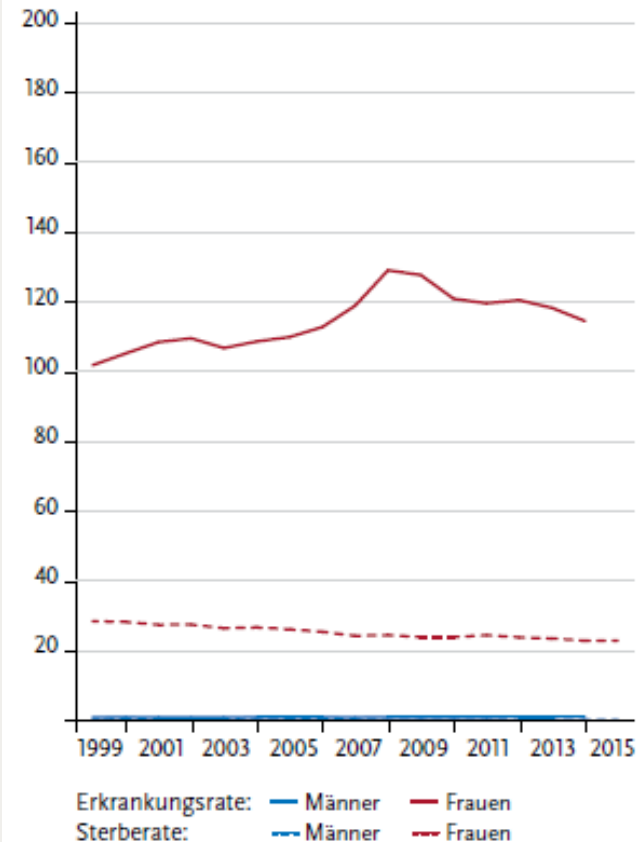
¹ je 100.000 Personen ² altersstandardisiert nach alter Europabevölkerung ³ Median

Prävalenz und Überlebensraten	5 Jahre		10 Jahre	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Prävalenz	2.400	311.400	3.800	559.900
absolute Überlebensrate (2013–2014) ⁴	60	79 (79–81)	45	66 (64–68)
relative Überlebensrate (2013–2014) ⁴	73	88 (87–88)	69	82 (81–83)

⁴ in Prozent (niedrigster und höchster Wert der einbezogenen Bundesländer)

Abbildung 3.14.1a

Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten, nach Geschlecht, ICD-10 C50, Deutschland 1999–2014/2015 je 100.000 (Europastandard)



69.000 Neuerkrankungen / Jahr

Zudem 6.000 in situ Erkrankungen / Jahr

Jede 8. Frau erkrankt im Laufe ihres Lebens am Mammakarzinom

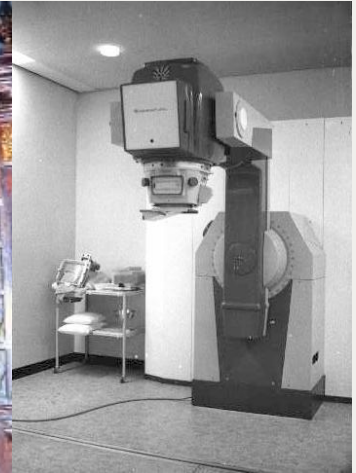
Robert-Koch-Institut 2015



Operation



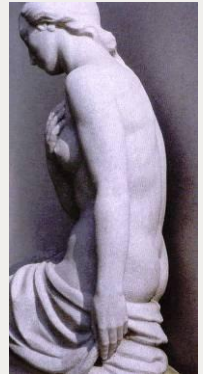
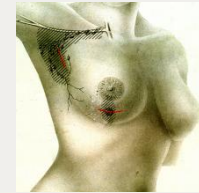
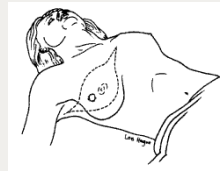
Pharmakotherapie



Radiatio

**Früher: Histopathologische Parameter
als Entscheidungsparameter für Therapie**

Brustkrebs – Wandel der operativen Strategie



1864, Radikale Mastektomie
William Halsted, NY

1948, Mod. Rad. Mastektomie
David Patey

1980, Brusterhaltende Operation
Veronesi

1994, Sentinel LNE
Giuliano

2006, Onkoplastik, IORT,
molekulares Staging?

5JÜR

5-10%

36%

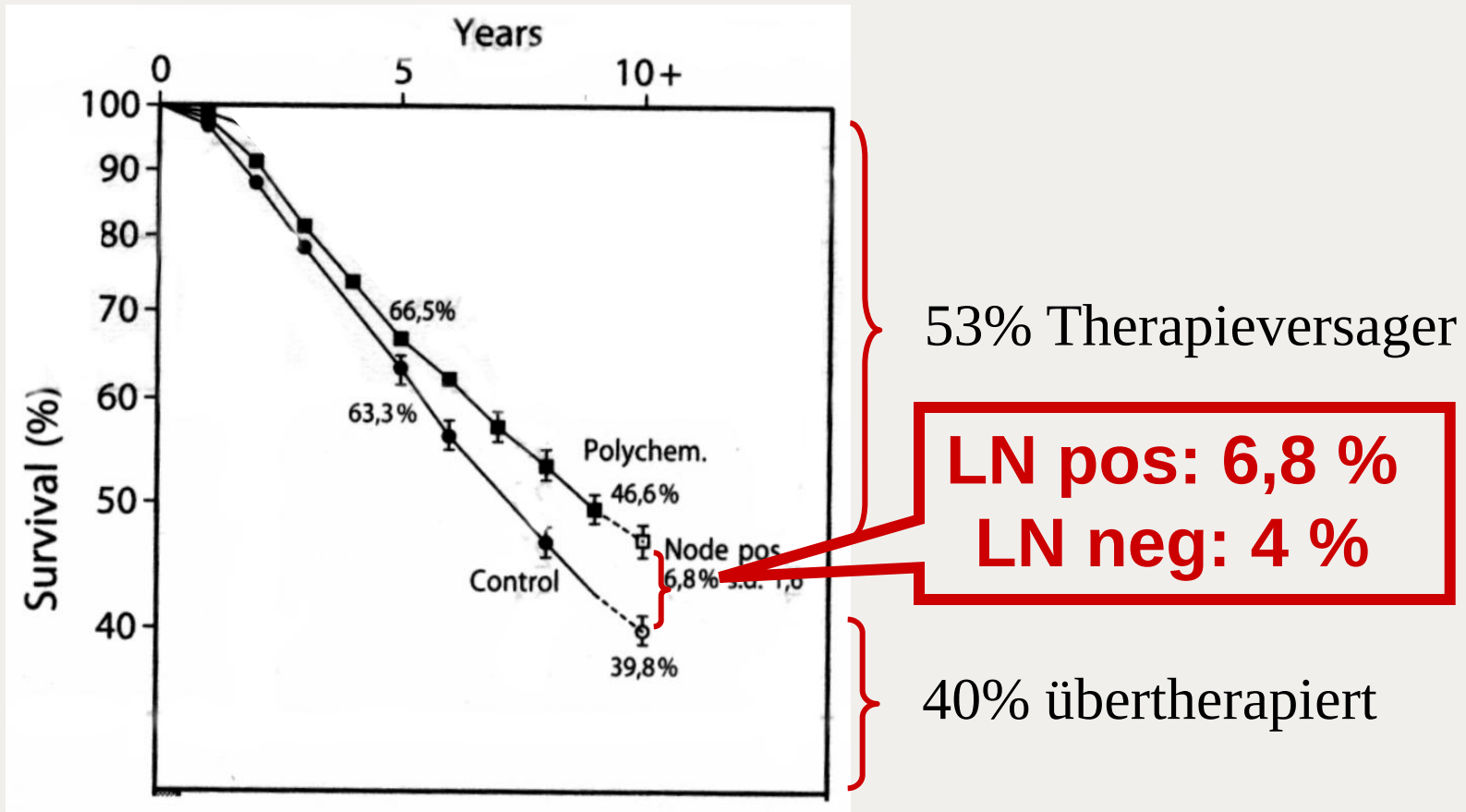
40%

70%

80-90%

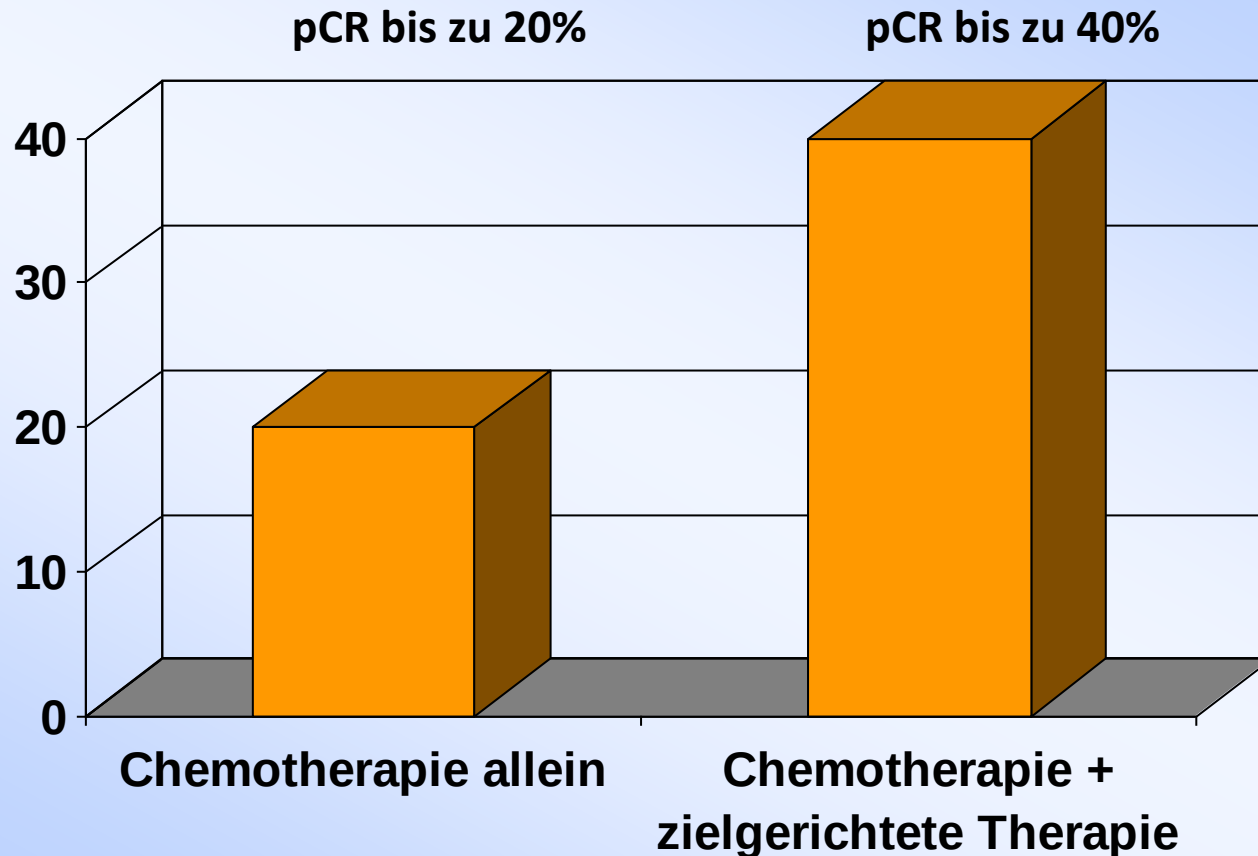
?

Adjuvante CTx des Mammakarzinoms



Überleben nach adjuvanter Therapie
Early Breast Cancer Trialist's Collaborative Group

Zielgerichtete Therapie - HER2 positive Tumoren werden allein durch HER2 zielgerichtete Therapie eliminiert



Chang JCN et al. ASCO 2011 (abs. 505), oral presentation

1. Wann ist Neoadjuvanz indiziert?
2. Wie kann man das Ansprechen vorhersagen?
3. Was versteht man unter pCR?
4. Welche Rolle spielt die pathologische Komplettremission?
5. Welche Ansätze ergeben sich aus einer pCR für die weitere Therapie
6. Welches Regimen?
7. Welches Regimen beim HER2 –positiven MammaCA?
8. Welches Regimen beim triple negativen MammaCA?
9. Frühes Ansprechen und Therapieversagen - Wie gehen wir damit um?
10. Postneoadjuvanz
11. Endokrine Neoadjuvanz



Neoadjuvante systemische Chemotherapie Indikationen

4.58.	Konsensbasierte Empfehlung/Statement
EK	Neoadjuvante systemische Therapie a.) Eine neoadjuvante (primäre, präoperative) systemische Therapie wird als Standardbehandlung bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenen, primär inoperablen oder inflammatorischen Mammakarzinomen im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzeptes angesehen. Starker Konsens
EK	b.) Wenn die gleiche postoperative, adjuvante Chemotherapie indiziert ist, sollte eine neoadjuvante systemische Therapie bevorzugt werden. Starker Konsens

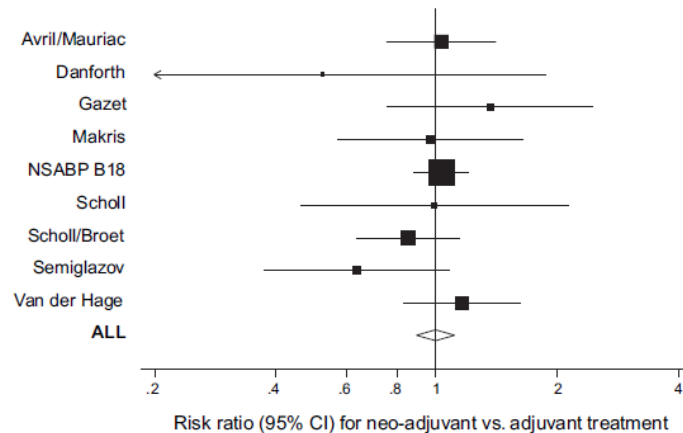
1a B +

1b A +

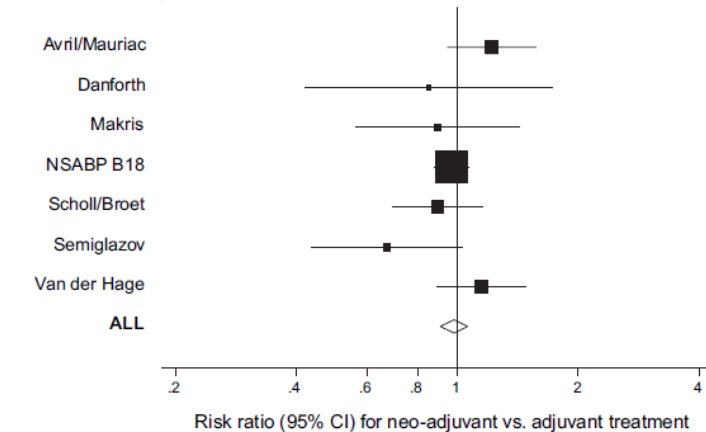
Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Langversion 4.0 – Dezember 2017

Metaanalyse: Adjuvanz versus Neoadjuvanz: kein Unterschied n=3946

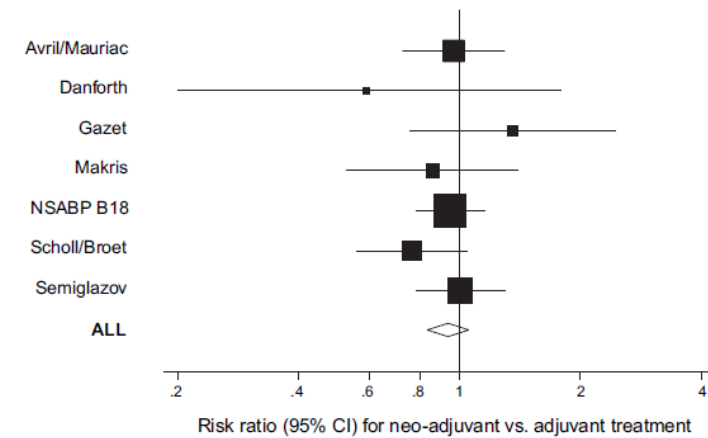
A Death



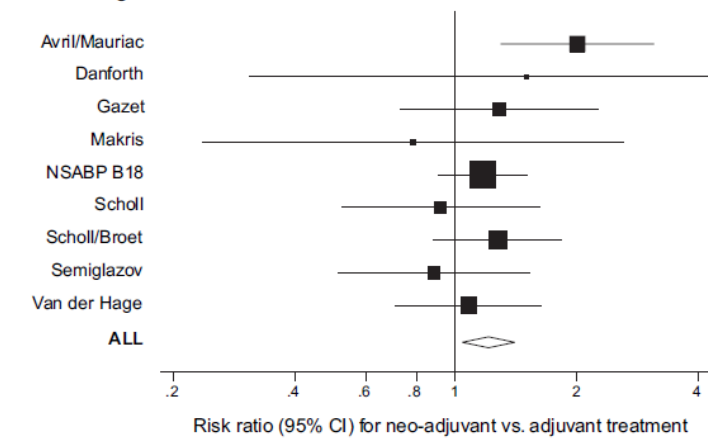
B Disease progression



C Distant recurrence



D Loco-regional recurrence





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

Guidelines Breast
Version 2017.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Neoadjuvante systemische Chemotherapie – Klinischer Benefit

Oxford / AGO
LoE / GR

- | | | | |
|---|-----------|----------|-------------|
| <ul style="list-style-type: none"> ➤ Überleben ist gleich nach neoadjuvanter (präoperativer, primärer) und adjuvanter systemischer Therapie (bei gleichem Regime und gleicher Zyklenzahl) | 1a | A | |
| <ul style="list-style-type: none"> ➤ Pathologische Komplettremission ist mit einem besseren Überleben assoziiert, besonders in Subgruppen (HR+/HER2neg/Grade3, HER2-pos und TNBC) | 1b | A | |
| <ul style="list-style-type: none"> ➤ Kann Operabilität bei primär inoperablen Tumoren erreichen | 1b | A | ++ |
| <ul style="list-style-type: none"> ➤ Verbessert die Optionen für eine brusterhaltende Operation | 1b | A | ++ |
| <ul style="list-style-type: none"> ➤ Erlaubt Individualisierung der Therapie nach dem Interims-Ansprechen | 1b | B | +* |
| <ul style="list-style-type: none"> ➤ Erlaubt Individualisierung der post-neoadjuvanten Behandlung | 2b | B | +/-* |

* Studienteilnahme empfohlen

- **Neoadjuvantes Therapiekonzept in der Routine angekommen**
- **Vorteile: viel Spekulatives, relativ wenig „harte“ Evidenz (Targeting ?!?)**
- **Nachteile: Aufwand, wenig zur De-Eskalation bekannt**

4.55.	Evidenzbasierte Empfehlungen
	Indikationen für eine adjuvante Chemotherapie
Empfehlungsgrad B	a.) Eine Indikation für eine adjuvante Chemotherapie sollte gestellt werden bei: • HER2-positiven Tumoren (ab pT1b, N0; pT1a, N0 wenn weiteres Risiko: G3, ER/PR neg., Ki67 hoch) • Triple negative Tumoren (ER- und PgR-negativ, HER2-negativ) • Luminal-B-Tumoren mit hohem Rezidivrisiko (Ki-67 hoch, G 3, high risk multigen assay, junges Erkrankungsalter, Lymphknotenbefall)
Level of Evidence 1a	Quellen: [180, 363, 751-754]
	Starker Konsens
Empfehlungsgrad A	b.) Eine Chemotherapie soll in den empfohlenen Dosierungen verabreicht werden. Bei Unterdosierung oder Reduktion der Zyklen droht ein Effektivitätsverlust.
Level of Evidence 1a	Quellen: [753, 755-759]
	Starker Konsens

**Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms
Langversion 4.0 – Dezember 2017**

4.56.	Evidenzbasierte Empfehlung
	Verabreichung der Zytostatika
Empfehlungsgrad B	Zytostatika können zeitlich simultan oder sequenziell verabreicht werden (entsprechend evidenzbasierter Protokolle). Bei hohem tumorbedingtem Mortalitätsrisiko und dafür geeigneten Patientinnen sollten dosisdichte Therapien eingesetzt werden.
Level of Evidence 1b	Quellen: [760-762] [763-765]
	Starker Konsens

4.57.	Evidenzbasierte Empfehlung
	Anthrazyklin/Taxanhaltige adjuvante Standard-Chemotherapie
Empfehlungsgrad	
B	Die adjuvante Chemotherapie sollte ein Taxan und ein Anthrazyklin enthalten.
	Starker Konsens
O	6 Zyklen TC (Docetaxel/Cyclophosphamid) können bei einem mittleren klinischen Risiko (≤ 3 befallene Lymphknoten) eine Alternative darstellen.
	Konsens
A	Eine adjuvante Standard-Chemotherapie soll 18–24 Wochen dauern.
	Konsens
Level of Evidence	Quellen: [751, 761, 766-774]
1a	

Neoadjuvante systemische Chemotherapie

Prädiktion des Ansprechens I

Faktor	CTS	LoE _{Ox2001}	GR	AGO
➤ Jüngeres Alter	B	1a	A	+
➤ cT1 / cT2-Tumore o. N0 o. G3	B	1a	A	++
➤ Negativer Hormonrezeptorstatus	B	1a	A	++
➤ Triple negatives Mammakarzinom	B	1a	A	++
➤ Positiver HER2 Status	B	1a	A	++
➤ Nicht-lobuläre Histologie	B	1a	A	+
➤ Frühes klinisches Ansprechen	B	1b	A	+

pCR-Raten nach dualer HER2-Antikörperblockade

Studie	Phase	n	Regime	Anthrazyklin-haltig	pCR (ypT0/Is ypN0)
NeoSphere ¹	II	107	Doc/PH	nein	39
TRYPHAENA ²	II	73	FEC-Doc/PH	Ja	50,7
		75	FEC-Doc/PH		45,3
		77	Cb/Doc/PH		51,9
GeparSepto ³	III	395	Pac-EC/PH nabPac-EC/PH	ja	62,9 69,3
GeparOcto ⁴	III	317	E-TC/PH Pac/NPLD/Cb/PH	ja	62 58,4
ADAPT HR- ⁵	II	92 42	PH Pac/PH	nein	34,4 90,5
BERENICE ⁶	II	400	FEC-Doc/PH ddAC-Pac/PH	ja	60,7 61,8
KRISTINE ⁷	III	432	Doc/Cb/PH Kad/P	nein	56 44
TRAIN-2 ⁸	III	438	FEC-Pac/Cb/PH	ja	67
			Pac/Cb/PH	nein	68

1. Gianni L et al. Lancet Oncol. 2016;17(3):345-56; 2. Schneeweiss et al. Ann Oncol. 2013;24(9):2278-84; 3. Loibl et al. Ann Oncol. 2017;28(3):497-504; 4. Schneeweiss et al., ASCO 2017, abstract 518; 5. Nitz et al., ASCO 2016, abstract 518; 6. Swain et al. SABCS 2016, abstract P4-21-41; 7. Hurvitz SA, et al. ASCO 2016, abstract 500; 8. van Ramshorst MS, et al. ASCO 2017, abstract 507

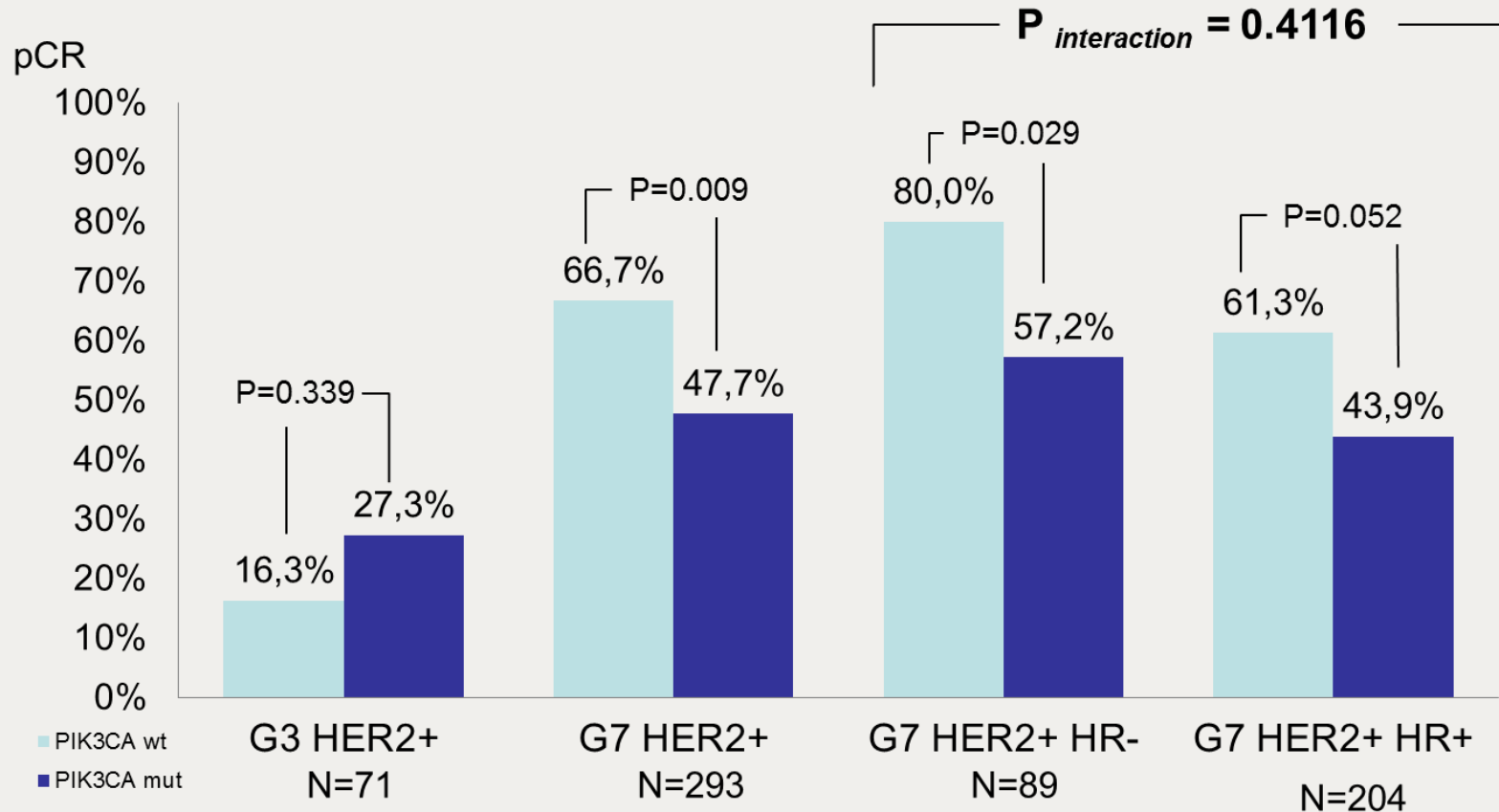
Neoadjuvante systemische Chemotherapie

Prädiktion des Ansprechens II

Faktor	LoE ₂₀₀₉	CTS	GR	AGO
➤ Multigensignaturen	III	C	B	+/-
➤ Ki-67	I	B	A	+
➤ Tumor infiltrierende Lymphozyten*	I	B	B	+
➤ PIK3CA Mutation bei HER2+	I	B	B	+/-
➤ gBRCA in TNBC	II	B	B	+

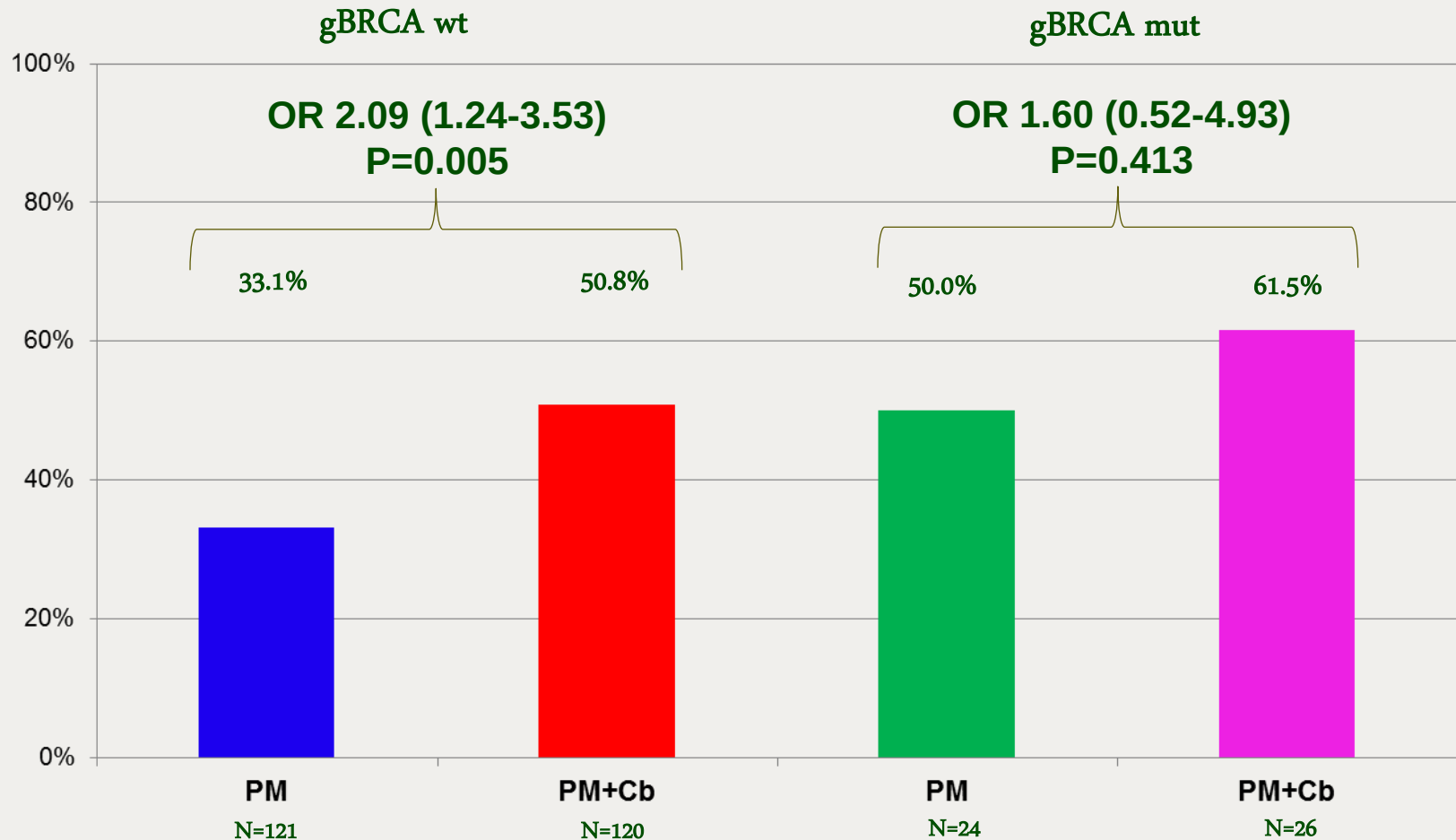
* LPBC ist definiert als dichtes lymphozytenreiches, die Tumorzellen umgebendes Binnenstroma außerhalb der Randzone (Lymphozyten >50% der Stromafläche)

PIK3CA Mutation beim HER2+ Ma-Ca mit dualer Blockade mit T und P



PIK3CA mutations predict resistance to trastuzumab/pertuzumab and nab-paclitaxel in primary HER2-positive breast cancer – massive parallel sequencing analysis of 293 pretherapeutic core biopsies of the GeparSepto study

pCR Rates by gBRCA Status and Carboplatin in TNBC



von Minckwitz G et al., ASCO 2014, updated data; E. Hahnen in prep.

Was versteht man unter pCR?

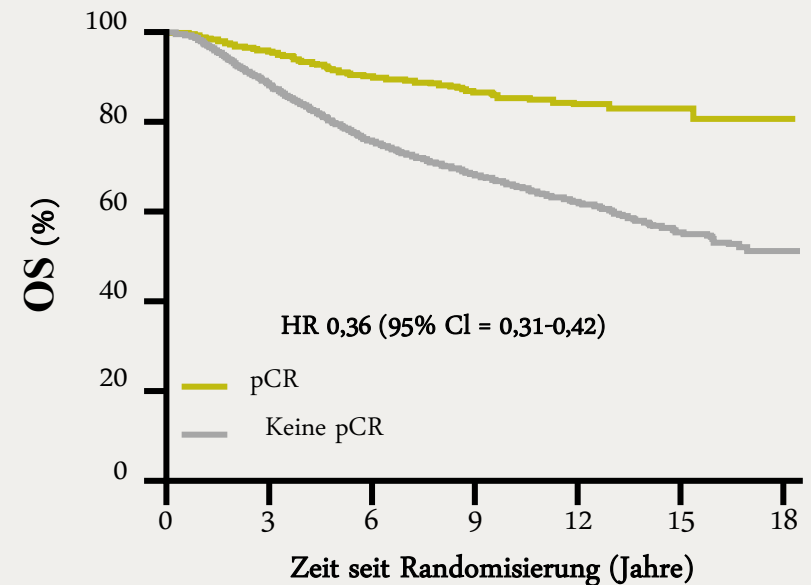
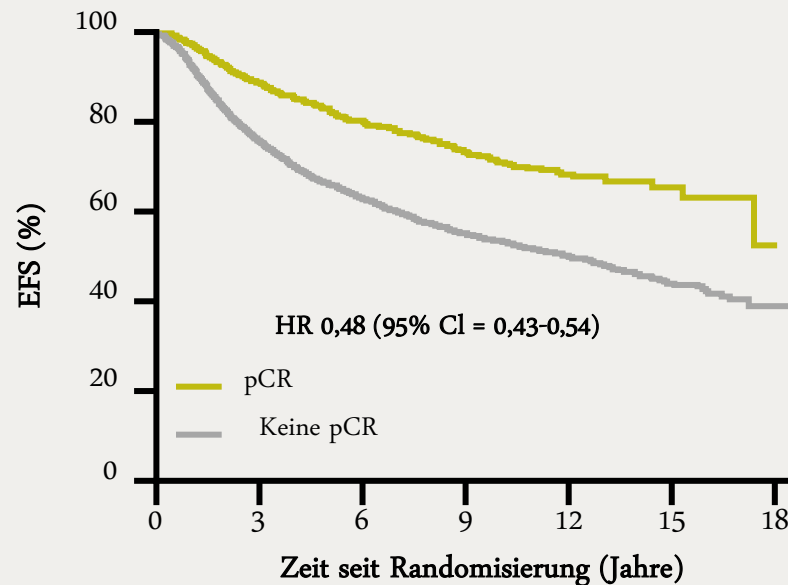
ypT0/is (bpCR)	ypT0/is ypN0 (tpCR)	ypT0 ypN0 (GBG pCR)
Kein invasiver Krebs in der Brust	Kein invasives Karzinom in der Brust oder den axillären Lymphknoten	Weder invasives noch <i>in situ</i> Karzinom in der Brust oder den axillären Lymphknoten
unberücksichtigt bleiben ein duktales <i>in situ</i> Karzinom oder Lymphknotenbefall	eventuell noch vorhandenes duktales <i>in situ</i> Karzinom	

- Höhe der pCR beeinflusst durch Definition der pCR (bpCR > tpCR > GBG pCR) sowie Dauer und Art der neoadjuvanten Therapie
- Eine Eradikation des Tumors aus **Brust und Lymphknoten** (ypT0 ypN0 oder ypT0/is ypN0) ist mit besserem Langzeit-Benefit assoziiert als die alleinige Eradikation des Tumors aus der Brust (ypT0/is).

bpCR = breast pCR ; GBG = German Breast Group; pCR = pathologische Komplettremission; tpCR = totale pCR
 Ogston et al., *The Breast* 2003; Cortazar et al., *Lancet* 2014; von Minckwitz et al., *J Clin Oncol* 2012

Zusammenhang *pCR* und *EFS/OS*

Patienten mit pCR (Definition ypT0/is ypN0) hatten ein längeres EFS und OS als Patienten ohne pCR

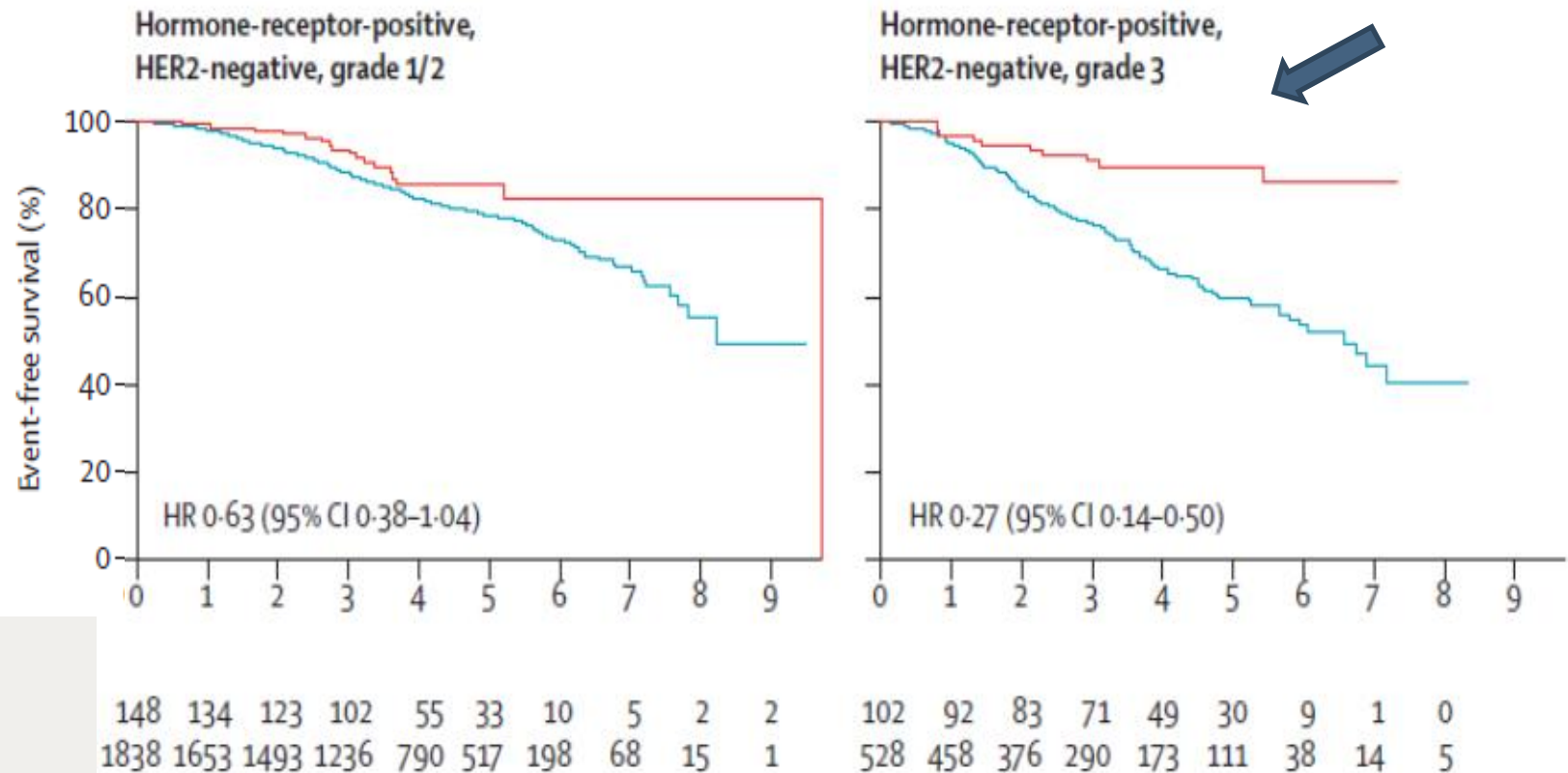


pCR	2131	1513	583	337	124	35	2
Keine pCR	9824	6169	2674	1523	525	165	1

	2131	1618	640	383	145	43	3
	9824	7119	3173	1859	659	209	3

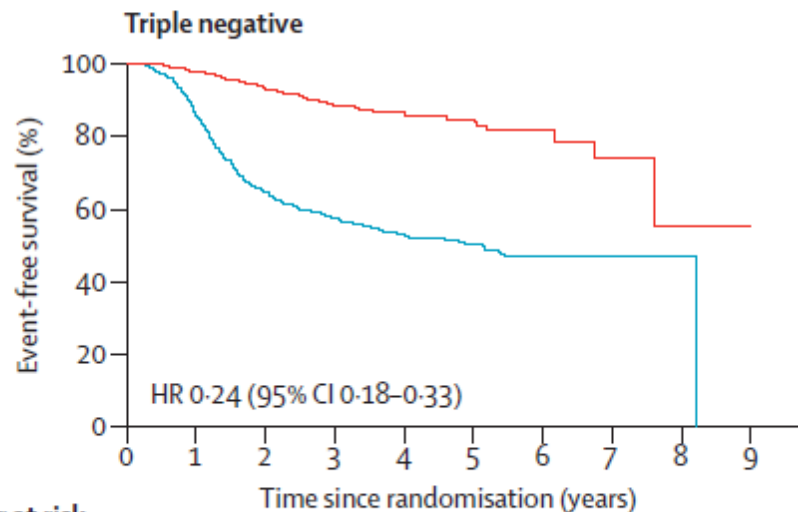
Cortazar *et al.*, Lancet 2014

Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis



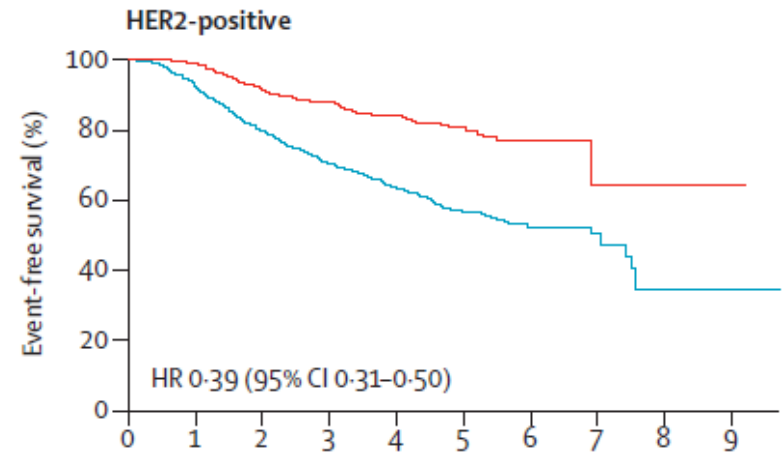
www.thelancet.com Published online February 14, 2014 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62422-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62422-8)

Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis



Number at risk

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
pCR	389	349	310	250	166	88	29	11	1	
No pCR	768	604	429	317	198	125	50	13	1	

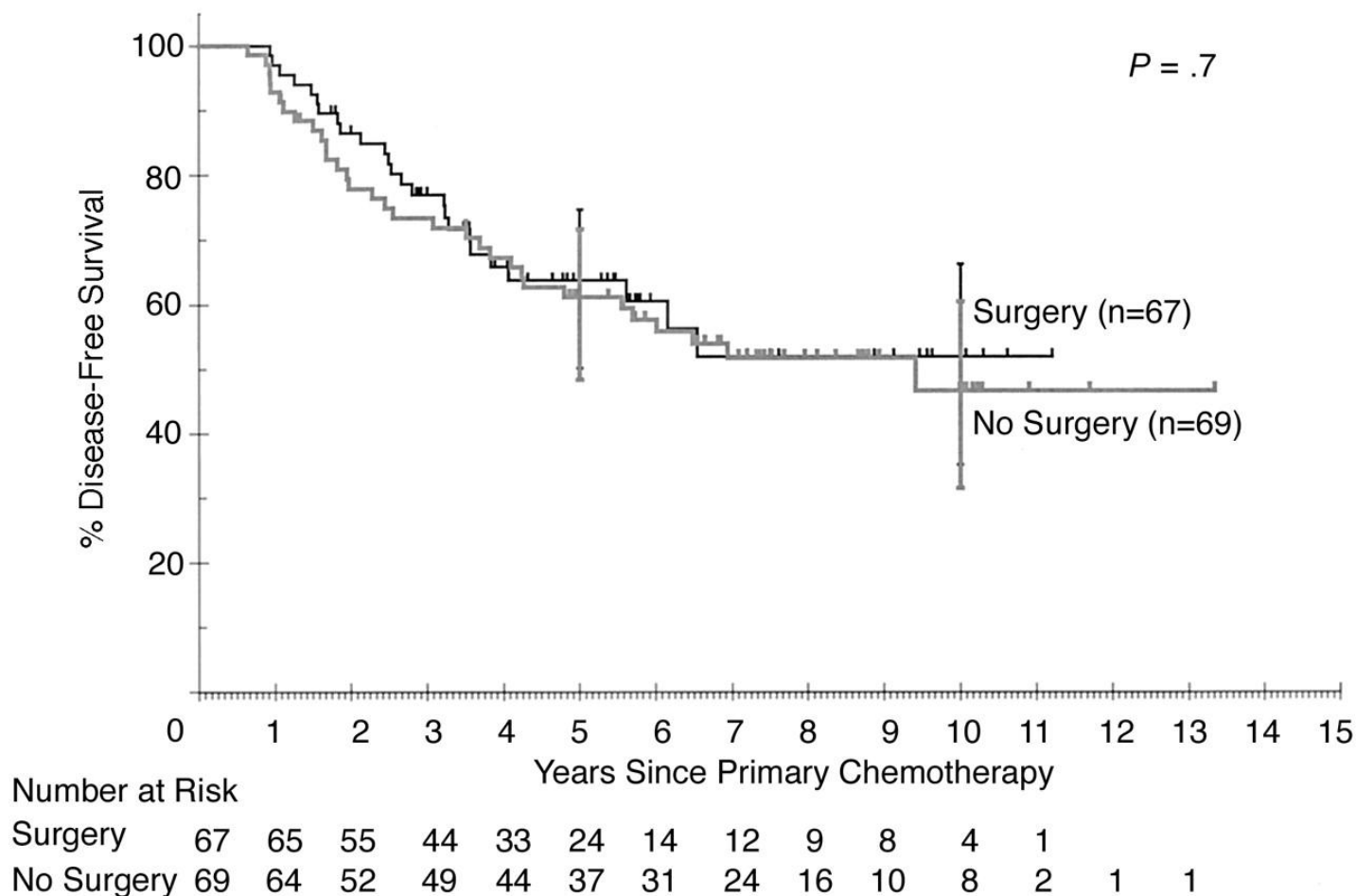


Number at risk

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
pCR	586	527	454	371	212	120	37	4	2	1
No pCR	1403	1157	918	713	436	269	106	33	3	1

www.thelancet.com Published online February 14, 2014 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62422-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62422-8)

Disease-free survival in patients undergoing surgery (with or without radiotherapy) compared with those not undergoing surgery (radiotherapy alone).



A. Ring et al. JCO 2003;21:4540-4545

- **Prospektiv, multizentrisch**
- **Konfirmatorische Biometrie: FNR $\leq$ 5%**
- **600 Patientinnen, 21 Zentren**
- **1,5 Jahre Rekrutierung**
- **VAB Steuerung: Ultraschall und Stereotaxie**
- **Pathologisches Subprojekt zur Beurteilung der Repräsentativität**

Allgemeine Überlegungen zur Systemtherapie in Abhängigkeit von Subtyp

Bei bestehender Indikation zur Chemotherapie sollte unbedingt die Möglichkeit der neoadjuvanten Chemotherapie erwogen werden.

++ AGO

HR+/HER2- und “niedriges Risiko”:

Endokrine Therapie ohne Chemotherapie ++

HR+/HER2- und “hohes Risiko”

Konventionell dosierte AT-basierte Chemotherapie ++

Dosisdicht und dosiseskaliert in Fällen mit hoher Tumorlast +

Sequentielle endokrine Therapie ++

HER2+

Trastuzumab plus ++

- Sequentiell A/T-basierte Protokolle mit T + H ++

- Anthrazyklin-frei, mit Carboplatin +

- Anthrazyklin-freies, taxan-haltiges Regime bei geringer Tumorlast +

- Dosisdicht und dosiseskaliert in Fällen mit hoher Tumorlast +

TNBC

Konventionell dosierte AT-basierte Chemotherapie ++

Dosisdicht und dosiseskaliert +

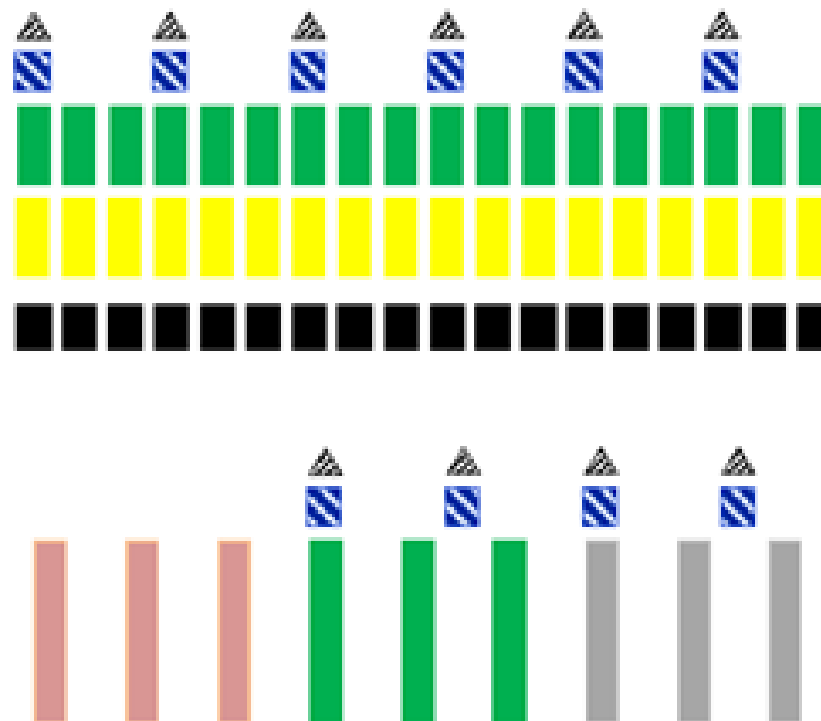
Neoadjuvante Platin-haltige Chemotherapie +



N=950

Triple neg.
or
Her2-pos.
or
High risk
HR+/HER2-

R



Surgery

Paclitaxel 80 mg/m², q1w
or 225 mg/m² q2 w

NPLD 20 mg/ m², q1w

Epirubicin 150 mg/ m², q2w

Triple-neg.:

Carboplatin AUC 1.5, q1w

Cyclophosphamide 2 g/m², q2w

Her2-pos: ▴ Trastuzumab (8),6 mg/kg q3w (for 1y) ▢ Pertuzumab (840), 420 mg absolute dose q3 w

Nab-paclitaxel versus solvent-based paclitaxel in neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer (GeparSepto—GBG 69): a randomised, phase 3 trial

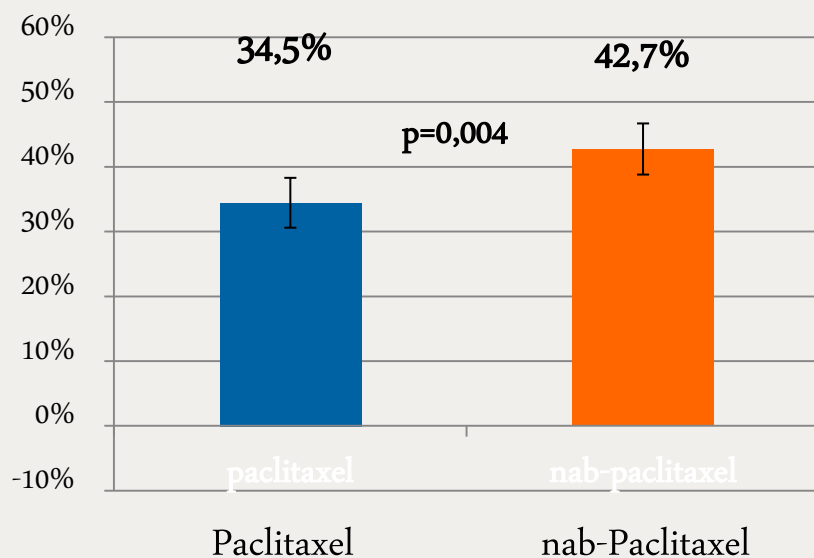


Michael Untch, Christian Jackisch, Andreas Schneeweiss, Bettina Conrad, Bahriye Aktas, Carsten Denkert, Holger Eidtmann, Hermann Wiebringhaus, Sherko Kümmel, Jörn Hilfrich, Mathias Warm, Stefan Paepke, Marianne Just, Claus Hanusch, John Hackmann, Jens-Uwe Blohmer, Michael Clemens, Silvia Darb-Esfahani, Wolfgang Daniel Schmitt, Serban Dan Costa, Bernd Gerber, Knut Engels, Valentina Nekljudova, Sibylle Loibl, Gunter von Minckwitz, for the German Breast Group (GBG) and the Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie—Breast (AGO-B) Investigators

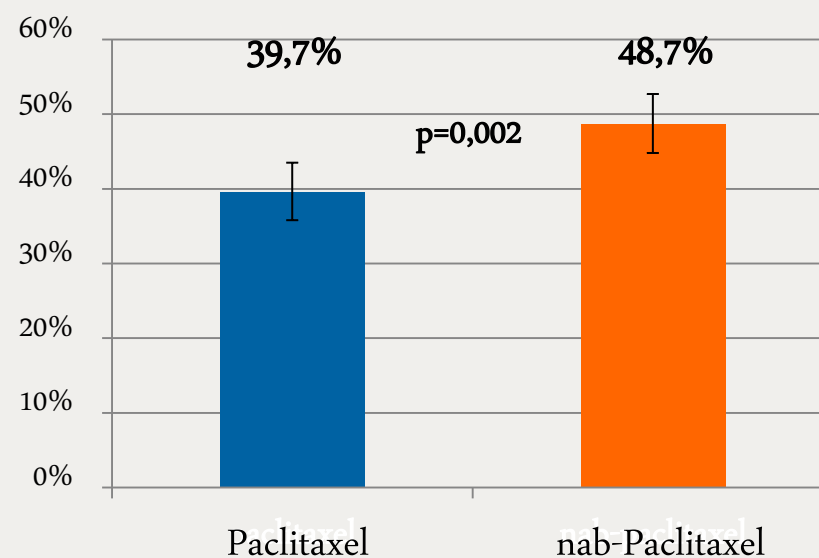
Interpretation Substituting solvent-based paclitaxel with nab-paclitaxel significantly increases the proportion of patients achieving a pathological complete response rate after anthracycline-based chemotherapy. These results might lead to an exchange of the preferred taxane, solvent-based paclitaxel, for nab-paclitaxel in therapy for primary breast cancer.

Sekundäre Endpunkte: pCR-Raten gemäß anderer Definitionen

pCR (ypT0/is ypN0)



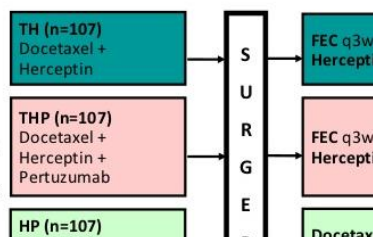
pCR (ypT0/is ypN0/+)



NeoSphere: Study

Patients with operable or locally advanced /inflammatory* HER2-positive BC

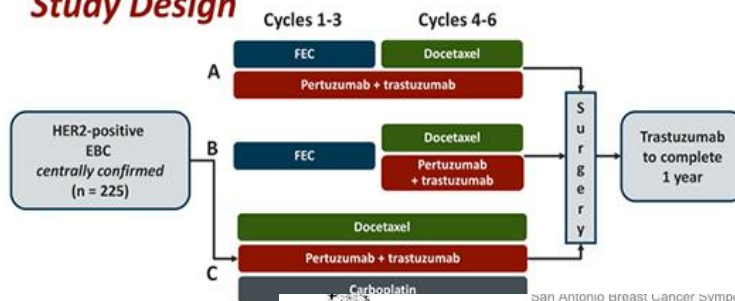
Chemo-naïve & primary tumours >2cm (N=417)



Studiendesign: HER2+/HR-



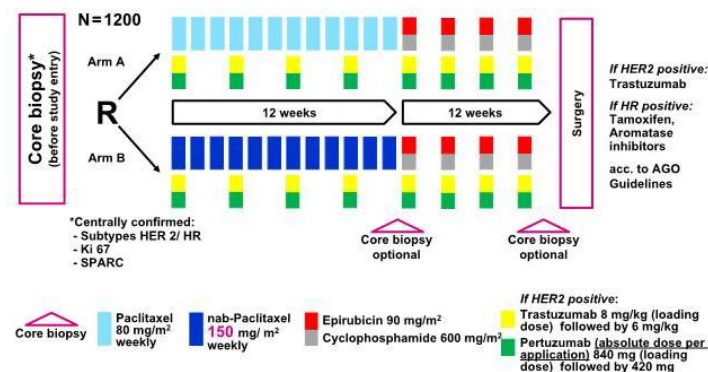
TRYPHAENA Study Design



- * All dosing q3w:
 - FEC: 500 mg/
 - Carboplatin: AUC 6
 - Trastuzumab: 8 mg/kg
 - Pertuzumab: 840 mg l
 - Docetaxel: 75 mg/n

San Antonio breast Cancer Symposium, December 9-13, 2014

Initial Study Design



AGO-B
BREAST STUDY GROUP

GBG
GERMAN BREAST GROUP

Neoadjuvante zielgerichtete Therapie bei HER2-positiven Tumoren

Oxford / AGO LoE / GR

Trastuzumab in Kombination mit

Chemotherapie

1b A ++

Pertuzumab + Trastuzumab in Kombination

mit Chemotherapie

2b B ++

Lapatinib in Kombination mit

Chemotherapie

1a B -

Lapatinib + Trastuzumab in Kombination

mit Chemotherapie

1a B +/-

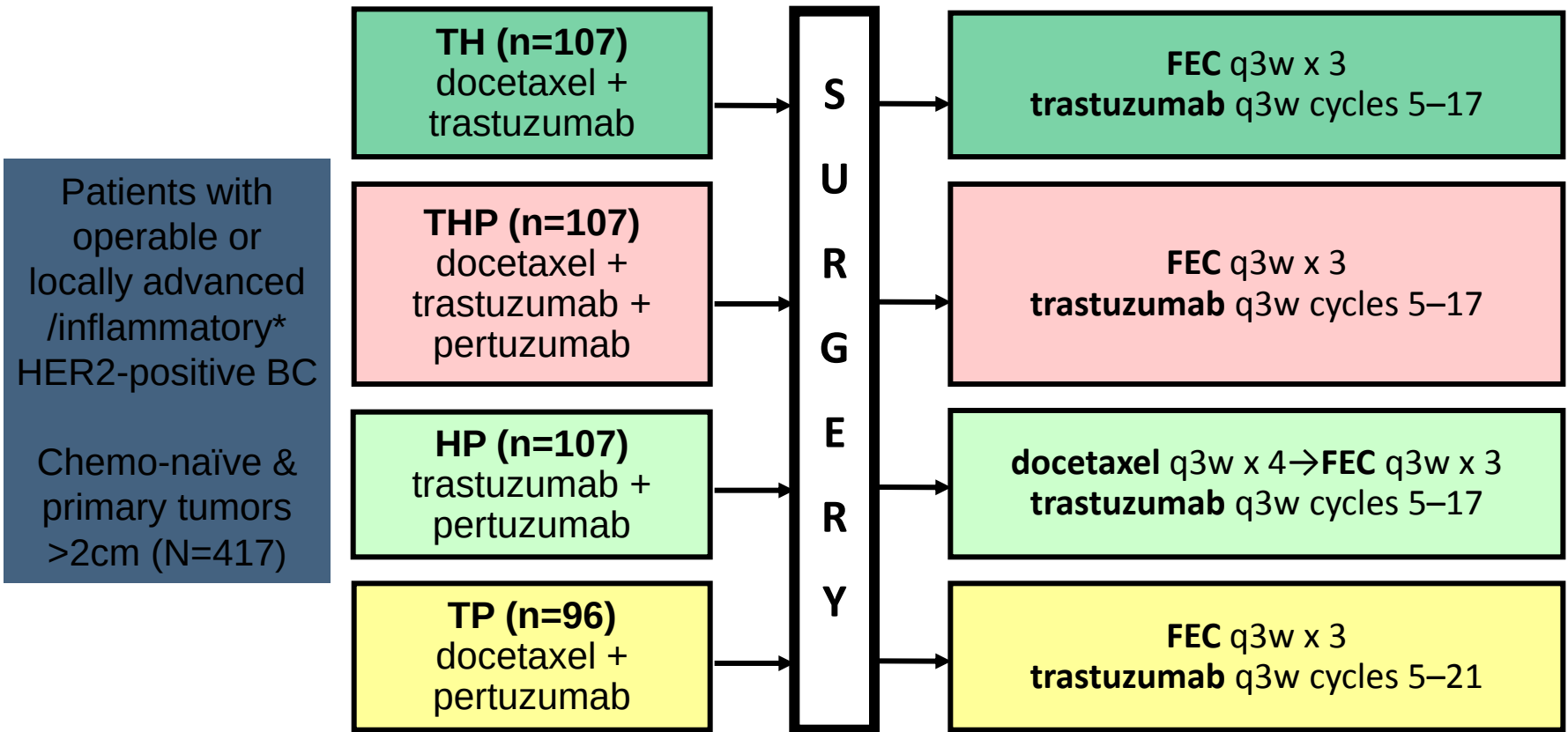
Zwei gegen HER2 gerichtete Substanzen

ohne Chemotherapie

2b B +/-



Trastuzumab + Pertuzumab: NeoSphere

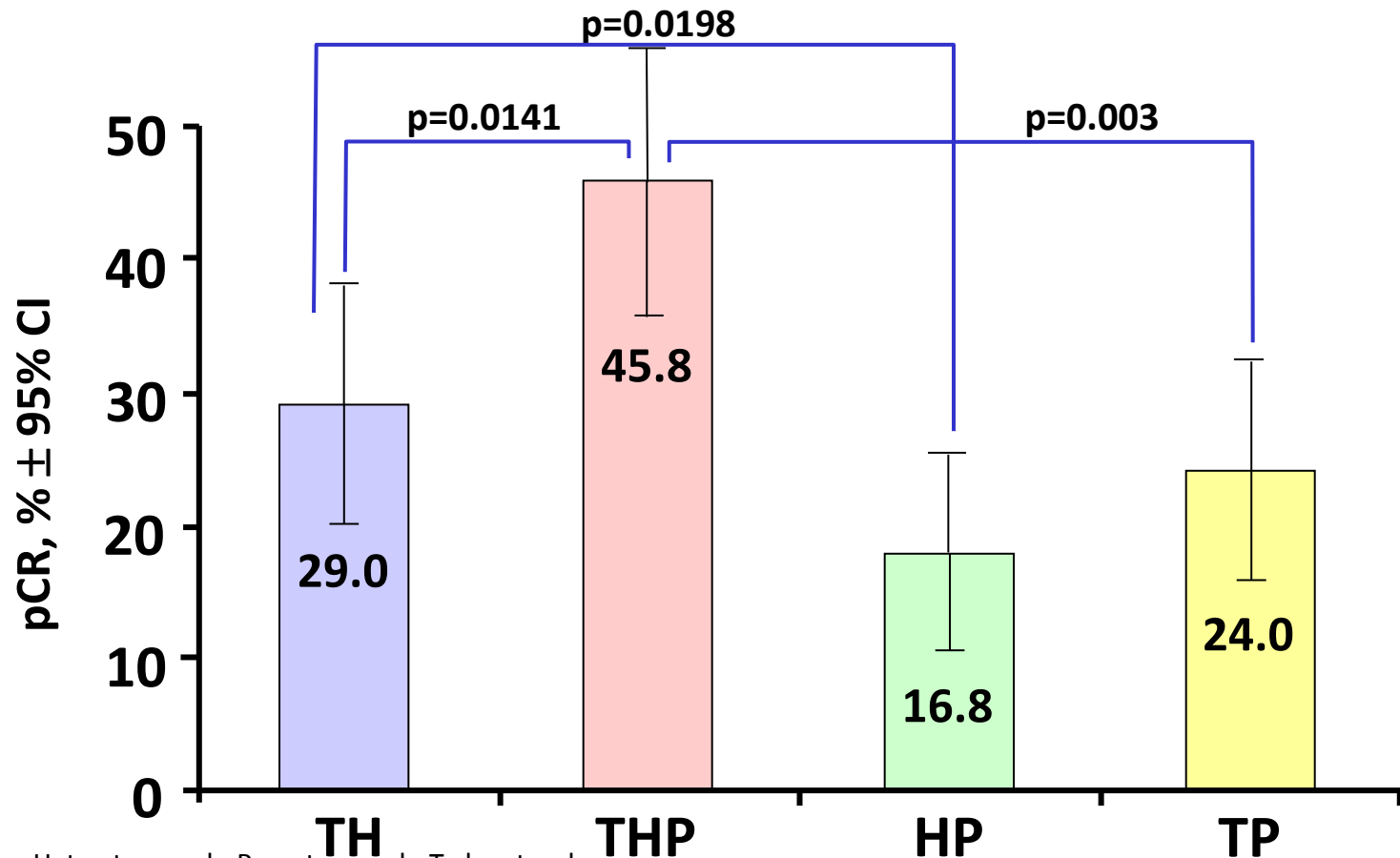


Study dosing: q3w x 4

BC, breast cancer; FEC, 5-fluorouracil, epirubicin and cyclophosphamide

*Locally advanced=T2–3, N2–3, M0 or T4a–c, any N, M0; operable=T2–3, N0–1, M0; inflammatory = T4d, any N, M0
H, trastuzumab; P, pertuzumab; T, docetaxel

NeoSphere Primary endpoint: pathologic complete response



H, trastuzumab; P, pertuzumab; T, docetaxel

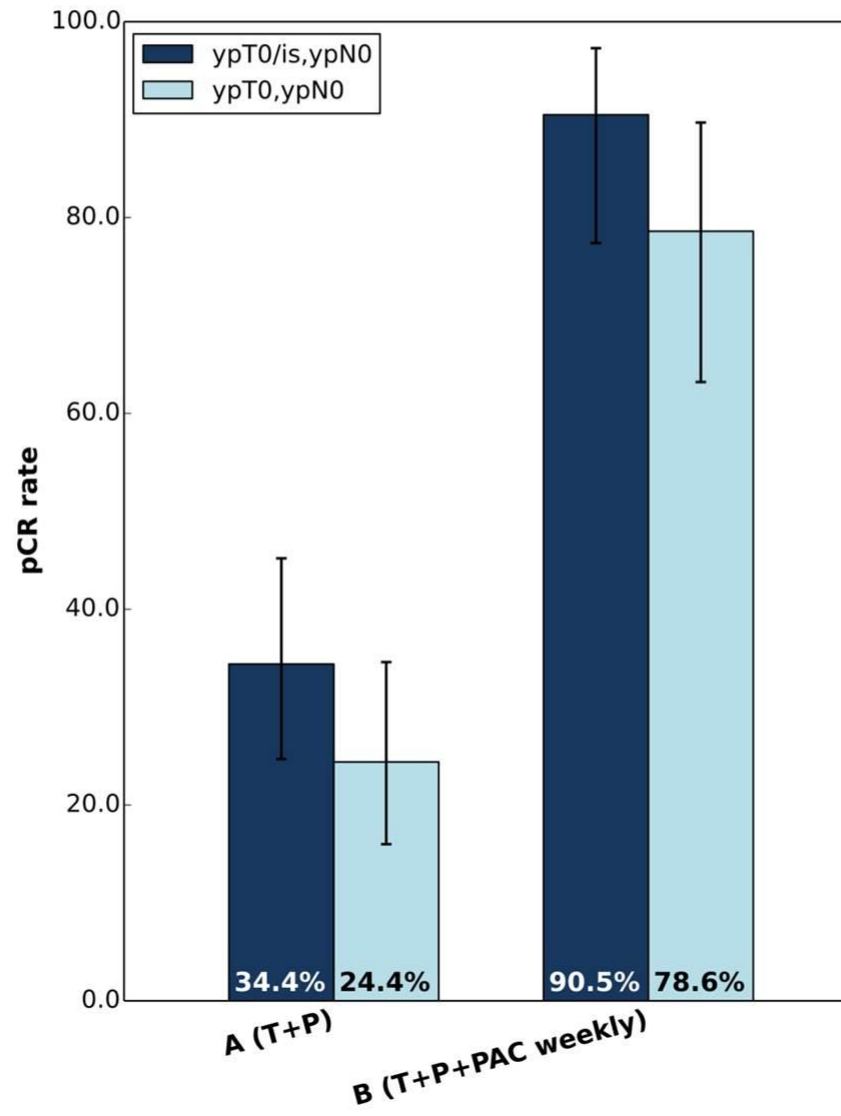
Gianni L, et al. *Lancet Oncol* 2011 DOI:10.1016/S1470-2045(11)70336-9

p values from Cochran-Mantel-Haenszel test and adjusted for multiplicity

ADAPT HER2+/HR+: pCR (no invasive tumor in breast and nodes)



WOMEN'S
HEALTHCARE
STUDY GROUP



Mögliche carboplatinhaltige Regime in der neoadjuvanten Situation

Author	Study	Regimen	pCR rate	3-yr EFS rates
Sikov WM, et al. JCO 2015 SABCS 2015	CALGB 40603 Phase II	Paclitaxel 80mg/m ² qw x12 + Carboplatin AUC 6 q3w x4 – dd AC q2w x4	TNBC ± Cb: 54% vs 41% (ypT0/is ypN0)	TNBC ± Cb: 72% vs. 77% (HR 0.84 (95%CI 0.58-1.22))
von Minckwitz G, et al. Lancet Oncol 2014 SABCS 2015	Gepar Sixto Phase II	NPLD 20mg/m ² qw x18 + Paclitaxel 80mg/m ² qw x18 + Carboplatin AUC 1.5 qw x18 + Bev 15mg/kg q3w x6	TNBC ± Cb: 53% vs. 37% (ypT0 ypN0)	TNBC ± Cb: 76% vs. 86% (HR 0.56 (95%CI 0.33-0.96))
Ando M, et al. BCRT 2014	Phase II	Paclitaxel 80mg/m ² qw x12 + Carboplatin AUC 5 q3w x4 – FEC q3w x4	TNBC ± Cb: 61% vs. 26%	



Studiendesign

N=600

Triple neg.

or

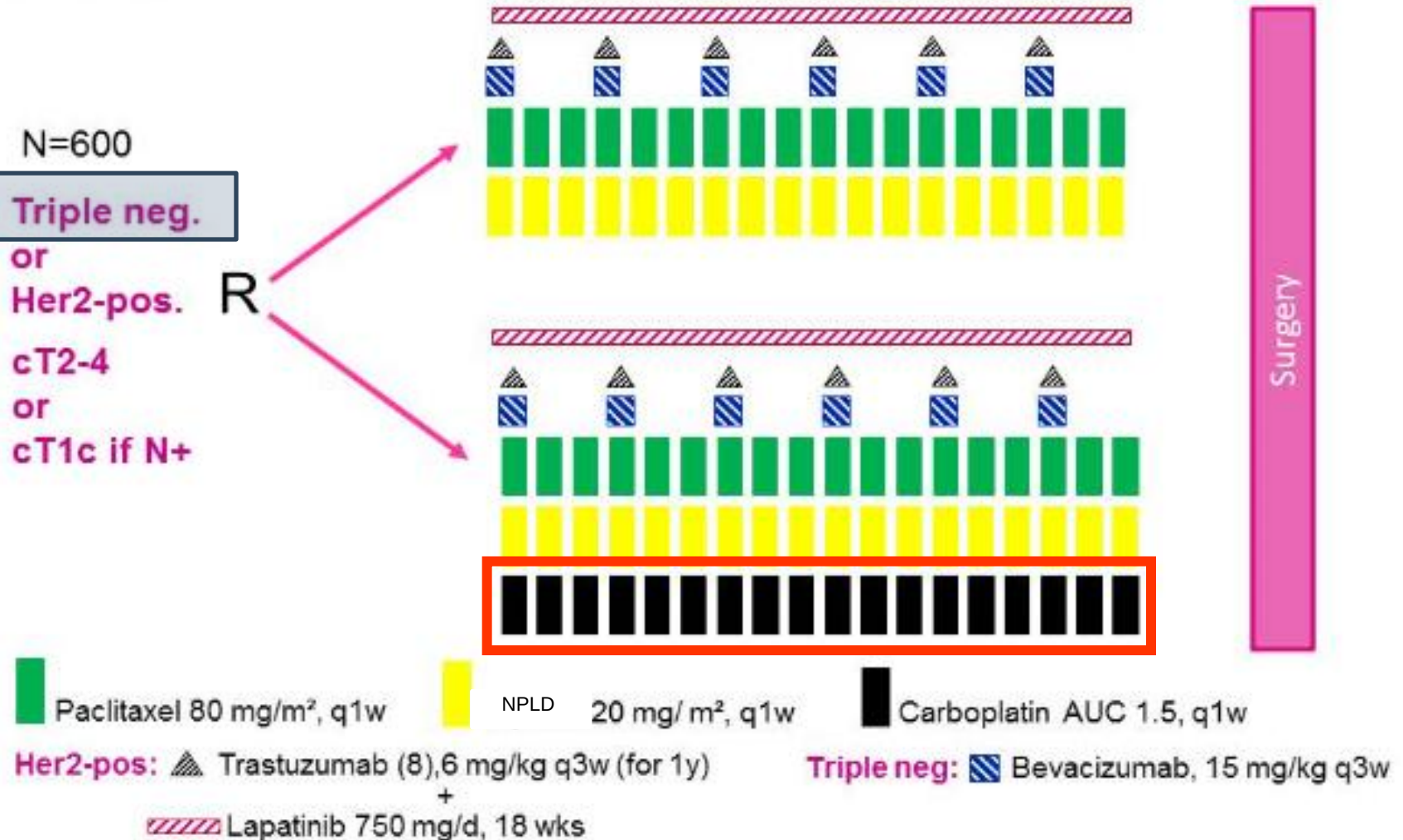
Her2-pos.

cT2-4

or

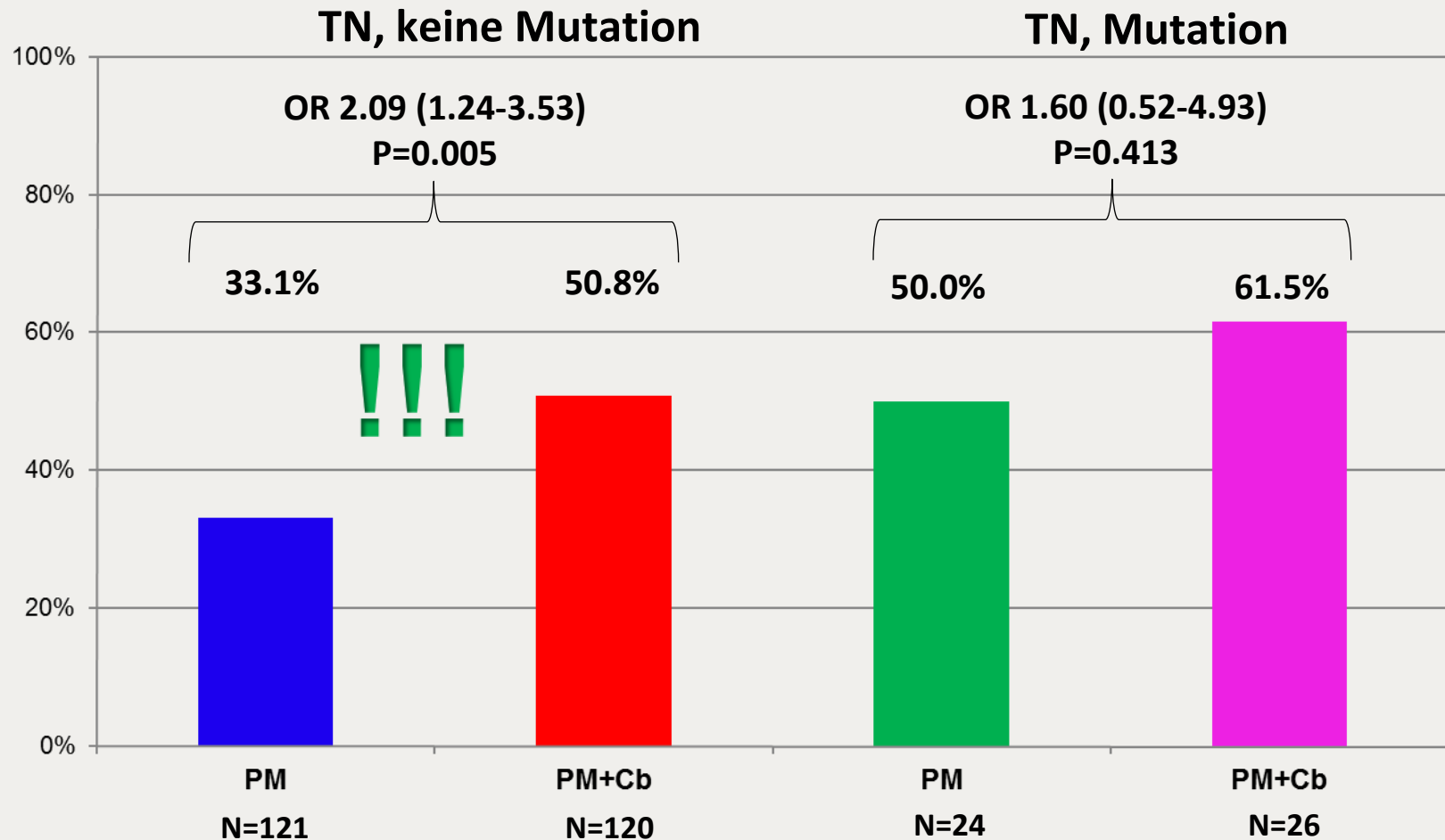
cT1c if N+

R



pCR Rates by gBRCA Status and Carboplatin in TNBC (Neoadjuvanz)

ypT0 ypN0



von Minckwitz G et al., ASCO 2014, updated data; E. Hahnen in prep.

Neoadjuvante systemische Chemotherapie

Empfohlene Regime und Schedules

Adjuvante Standardregime mit einer Dauer von
mindestens 18 Wochen

**Oxford / AGO
LoE / GR**

1a A ++

AC oder EC → D q3w oder P q1w

2b A ++

DAC

2b B ++

Taxan gefolgt von Anthrazyklin

1a A +

Dosisdichte Protokolle (z. B. E -P-CMF, E-P-C)

1b B +*

Platinsalze beim TNBC (unabh. des BRCA-Status)

2b B +

Nab-Paclitaxel qw anstatt Paclitaxel qw

1b B +/-

Neoadjuvante systemische Chemotherapie

Empfohlene Methoden Überprüfung des Ansprechens



	Oxford / AGO LoE / GR		
➤ Mammasonographie	2b	B	++
➤ Palpation	2b	B	++
➤ Mammographie	2b	B	++
➤ MRT	2b	B	+
➤ PET(-CT)*	2b	B	+/-
➤ Clipmarkierung der Tumorregion	5	D	++
➤ Clipmarkierung des pN+	3	C	+/-

* Studienteilnahme empfohlen

Neoadjuvante systemische Therapie

Vorgehen bei einem frühen Ansprechen



Oxford / AGO
LoE / GR

Bei frühem Ansprechen nach 6 bis 12 Wochen

einer neoadjuvanten Chemotherapie:

Komplettierung der gesamten Chemotherapie vor
der Operation d.h. ≥ 18 Wochen Behandlung

1b A ++

Beim Ansprechen nach 2 Zyklen TAC beim

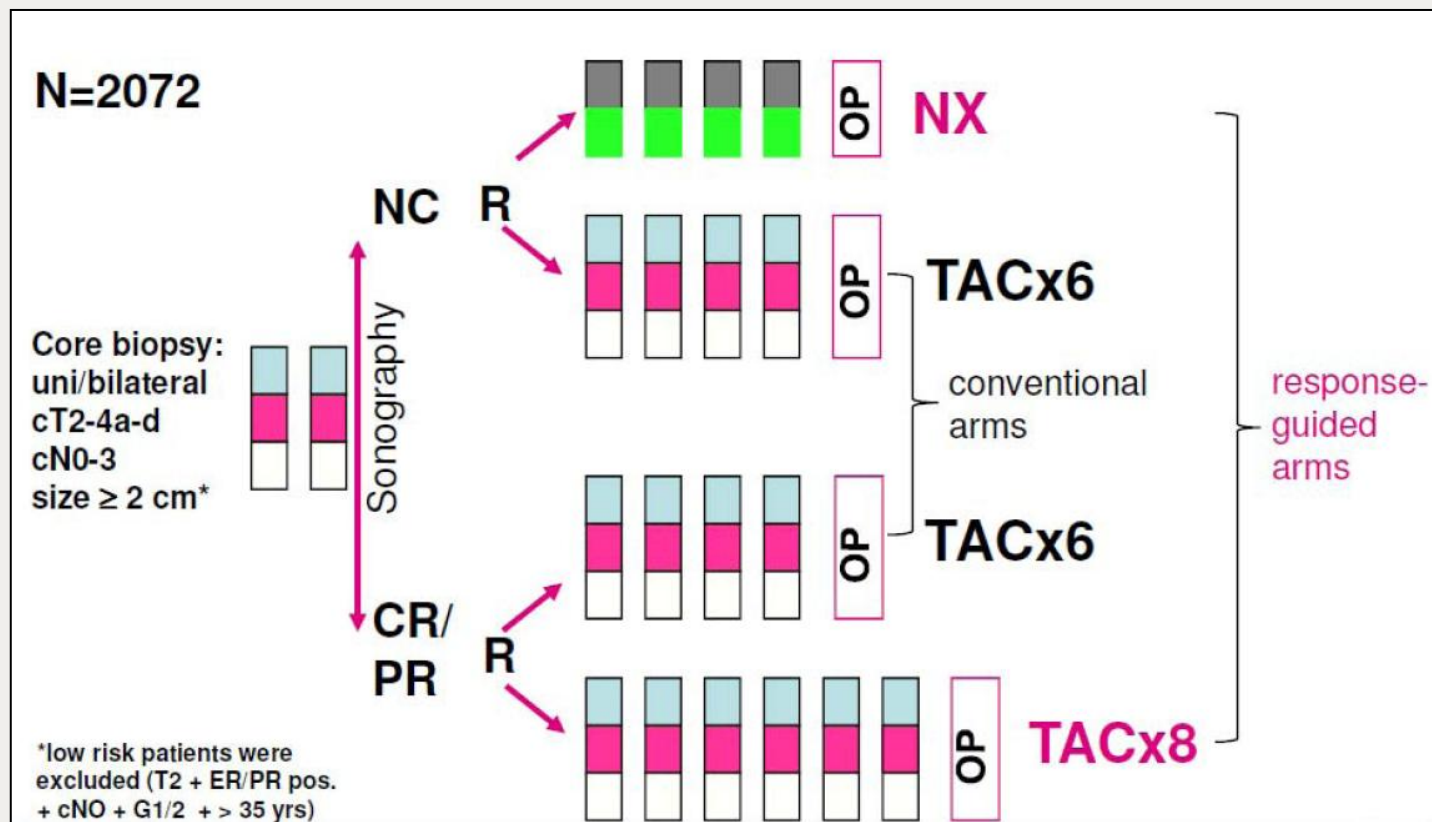
HR-positiven Mammakarzinom 8 statt 6 Zyklen TAC erwägen

2b C +

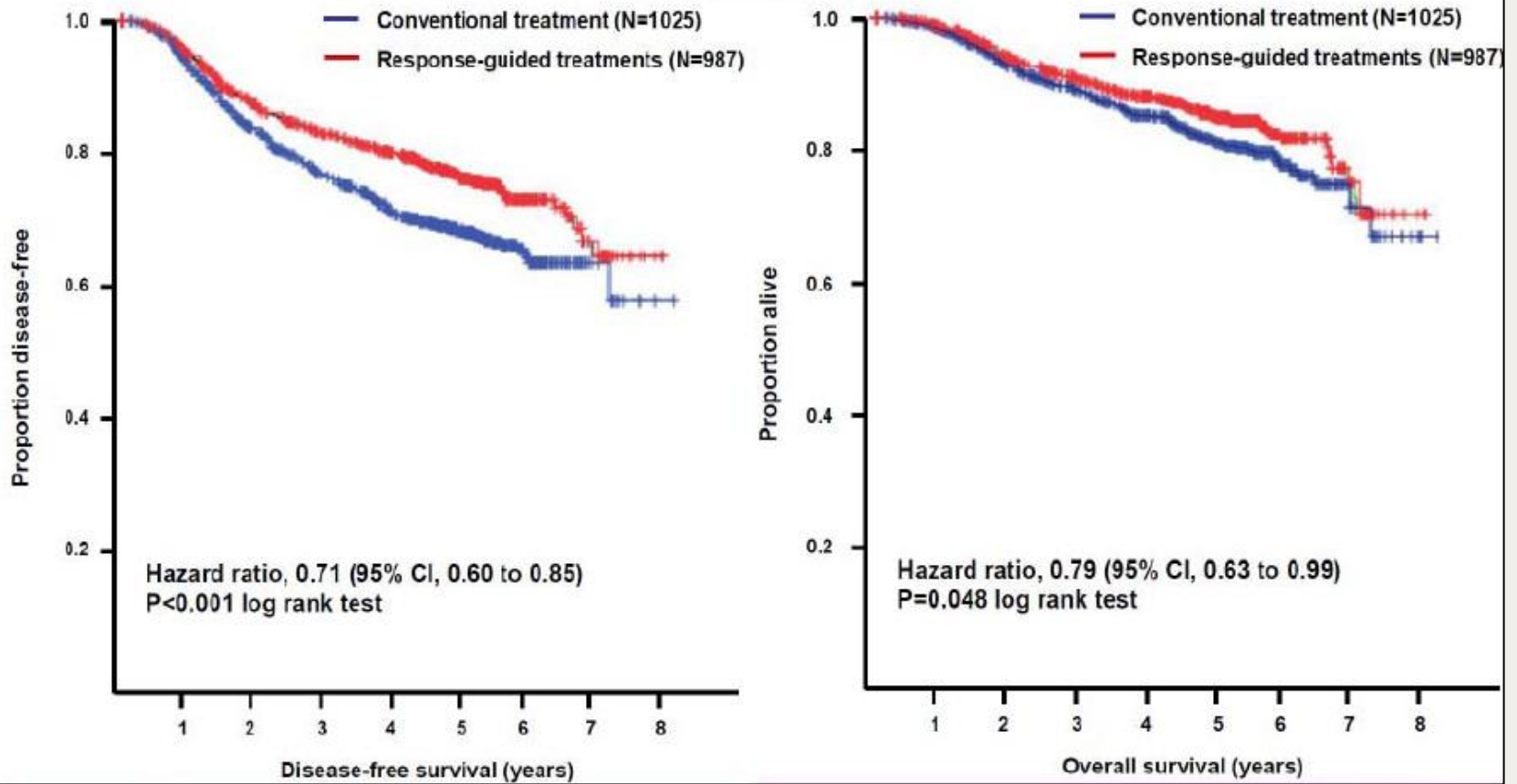
Neoadjuvante systemische Therapie Vorgehen bei **keinem** frühen Ansprechen

	Oxford / AGO LoE / GR		
Bei keiner Änderung:			
Komplettierung der NST, anschl. Operation	2b	C	++
Fortsetzen der NST mit einem nicht-kreuzresistentem Regime	2b	B	+
AC oder EC x 4 → D x 4 oder Pw x 12	2b	B	+
DAC x 2 → NX x 4	1b	B	+
Bei Progression:			
Abbruch der NST und Operation oder Bestrahlung	4	D	+++*
Zusätzliche adjuvante Chemotherapie mit nicht-kreuzresistenten Regimen	4	D	+/-*
	*Studienteilnahme empfohlen		

Am frühen Ansprechen orientierte Behandlung und Überleben (GeparTrio)



**DFS and OS after
conventional (TACx6) vs. response-guided (TACx8/TAC-NX)
treatment**



Neoadjuvante systemische Therapie

Lokoregionäre Operationen

Intraoperative Clipmarkierung
der Tumorregion

Oxford / AGO
LoE / GR

5 D ++

Adäquate Operation nach NST

2b C ++

Mikroskopisch freie Absetzungsränder

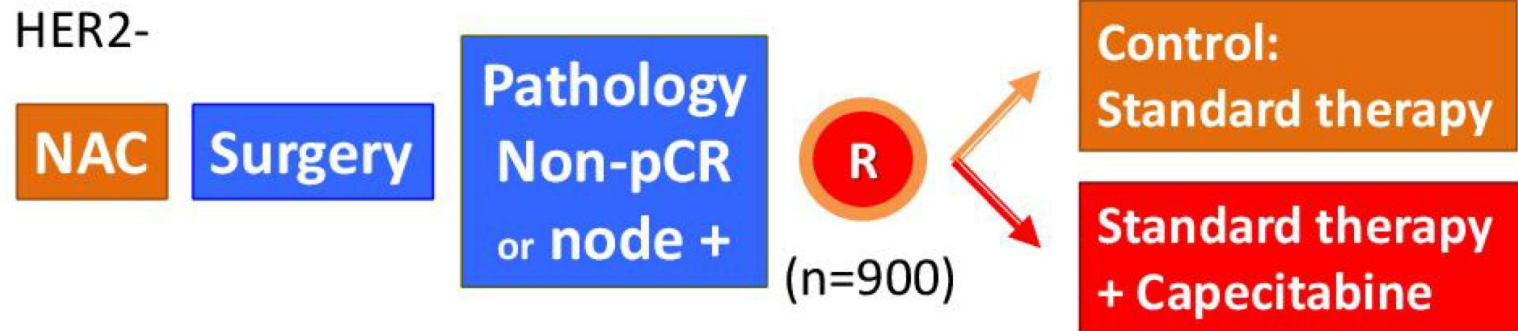
5 D ++

Exzision innerhalb neuer Grenzen
nach aktueller Bildgebung

3b C +

CREATE-X: Trial Design

IS



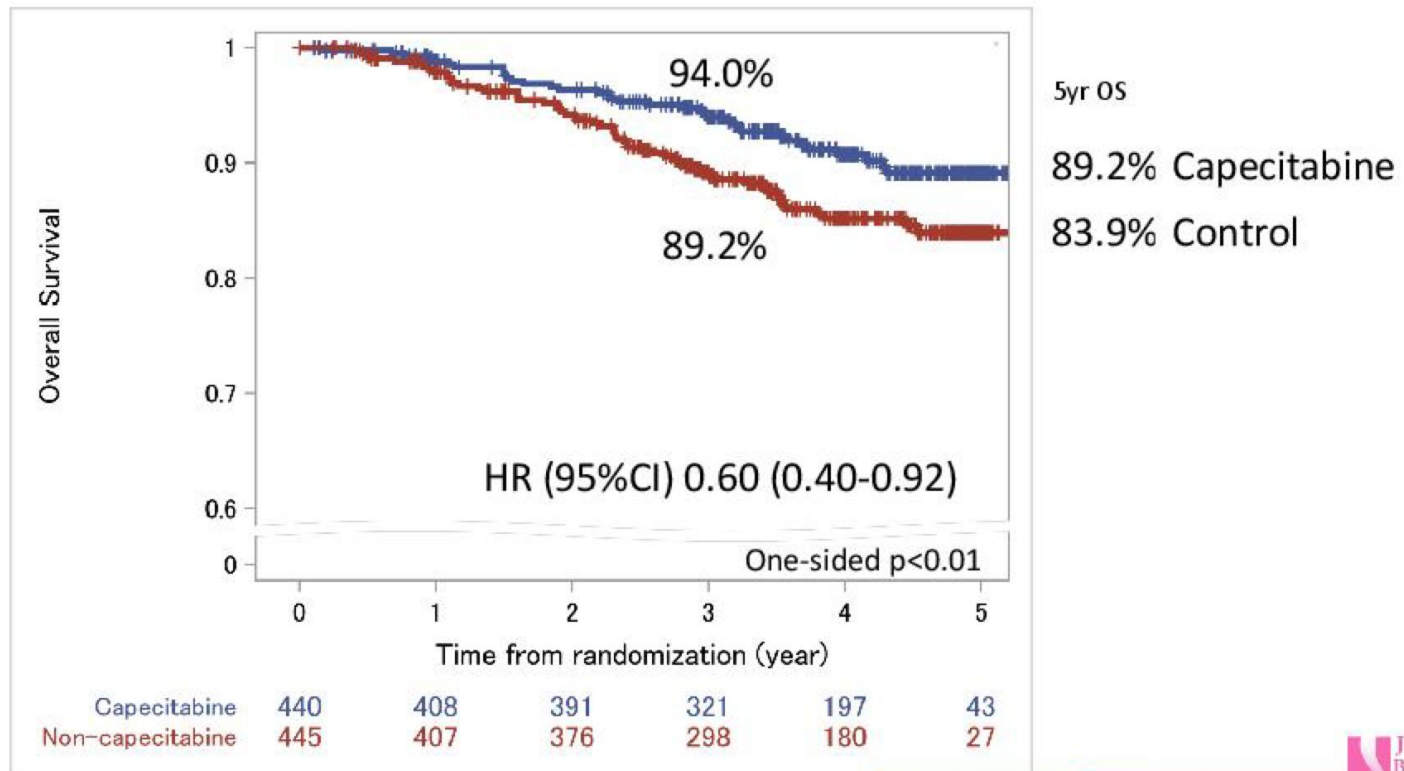
Stratification factors:
ER, Age, NAC, ypN,
5FU and institution

Standard therapy:
HR+: Hormone therapy
HR-: No further systemic treatment

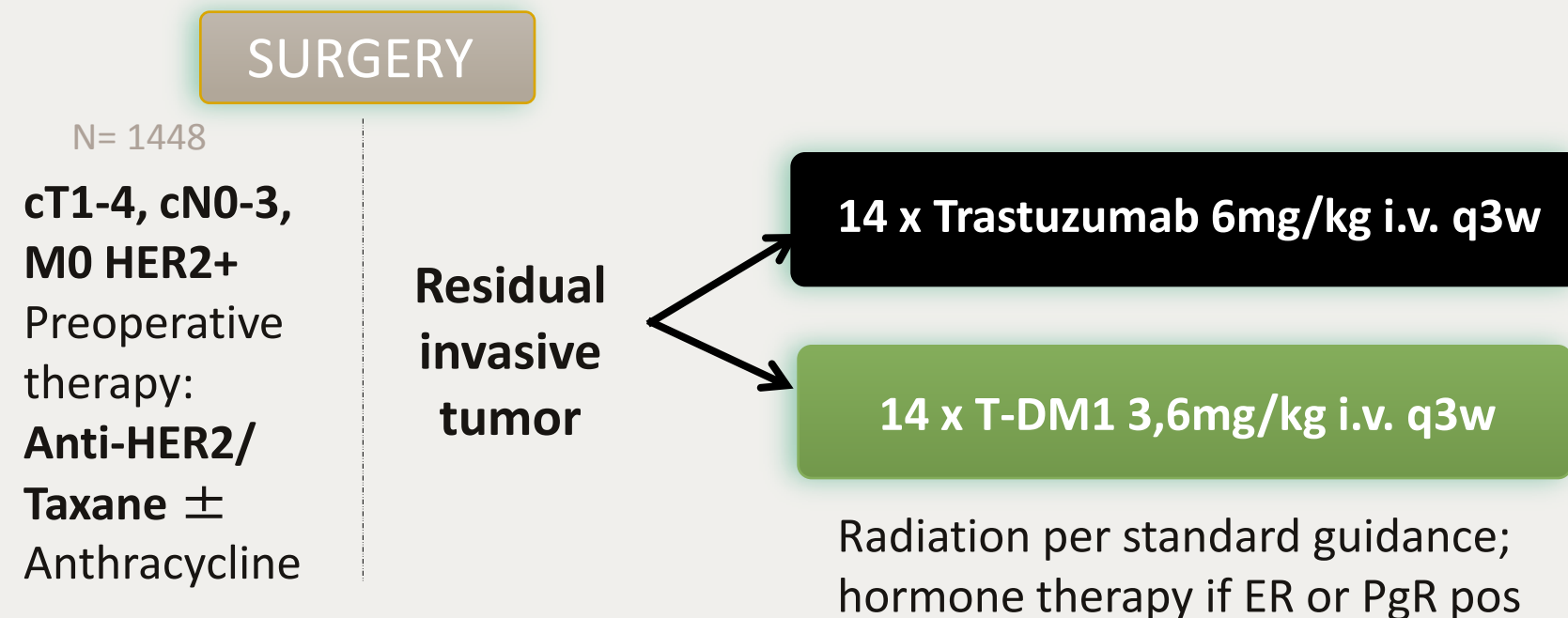
Capecitabine Therapy

Capecitabine (X): 2,500 mg/m²/day, po, day 1-14
Repeat every 3 weeks for 8 cycles

Overall Survival



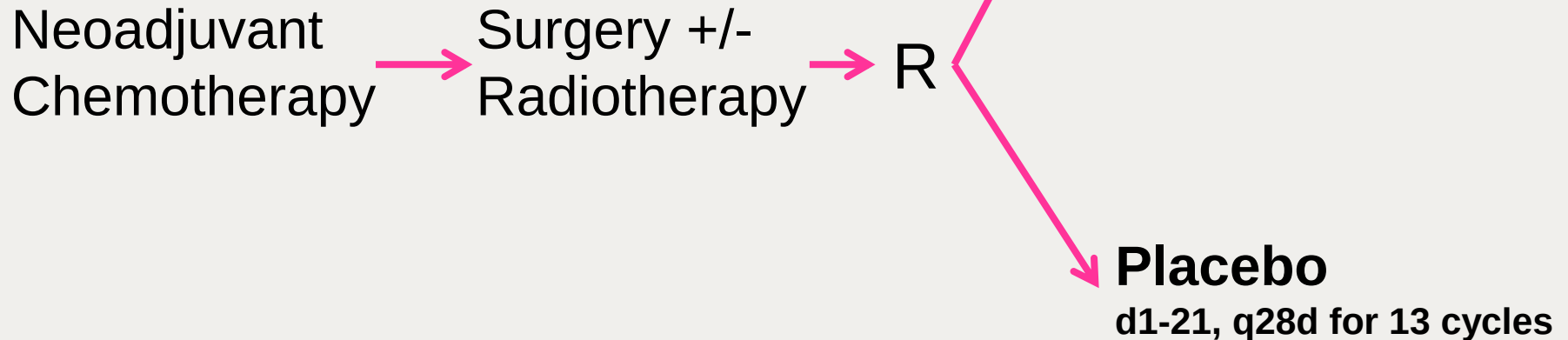
Adäquate Neoadjuvanz? Metabolismus anders?



Primary Efficacy Objective: Invasive disease-free survival (IDFS);
3y-IDFS 70%→76,5% (HR 0,75)

Secondary Efficacy Objectives: IDFS, including second non-breast cancers;
DFS; OS; distant recurrence-free interval (DRFI)

**N=800 pts. with
HR+/HER2- breast cancer
no pCR and
CPS-EG score ≥ 3 :**



All patients will receive concomitantly endocrine therapy according to local standards

Neoadjuvante endokrine Therapie

Postmenopausale Patienten

Mit endokrin sensiblen Mammakarzinomen, die inoperabel sind und keine Chemotherapie möchten / haben können

Verbessert die Optionen für brusterhaltende Operationen bei postmenopausalen Frauen mit endokrin sensiblen Mammakarzinomen

Aromataseinhibitoren (für > 3 Monate)

Aromataseinhibitor + Lapatinib (HER2+)

Oxford / AGO LoE / GR

2a B +

1b A +

1a^a B +

2b B +/-

Prämenopausale Patientinnen

Mit endokrin sensiblen Mammakarzinomen, die inoperabel sind und keine Chemotherapie möchten / haben können

Tamoxifen

Aromataseinhibitoren + LHRH

5 C +

2b C +

1b C +/-

Simultane chemo-endokrine Therapie

1b A -

Prognostische Faktoren während/nach NST: Quantitative

ER-Expression, Expression von Ki-67, N-Status, T-Status (PEPI)

1b B +

Optimale Dauer der neoadjuvanten endokrinen Therapie ist unbekannt.

Keine Langzeitergebnisse zur neoadjuvanten endokrinen Therapie (vs. adjuvante endokrine Therapie).

Behandeln Sie die Patientin so, wie sie es in der Adjuvanz machen würden....

... nur vor der OP !

... zusätzlich Pertuzumab bei HER2+ !

... and keep updated !



VIELEN DANK !

PROF. DR. G. GEBAUER, MHM, MBA

Chefarzt Asklepios Frauenkliniken
Hamburg Barmbek und Hamburg Nord-Heidberg
g.gebauer@asklepios.com, www.asklepios.com

