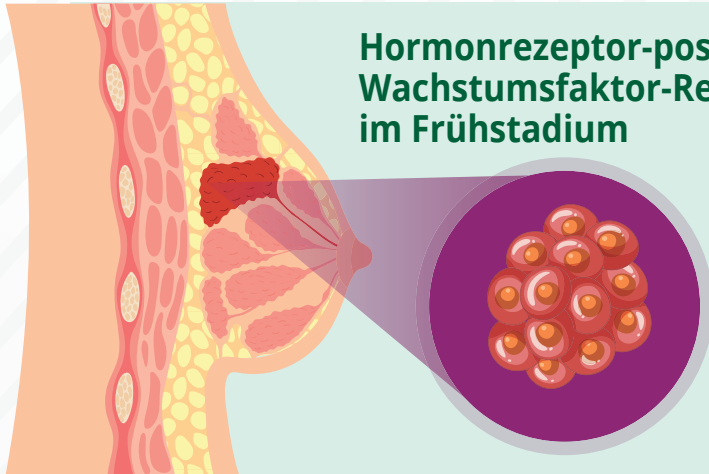


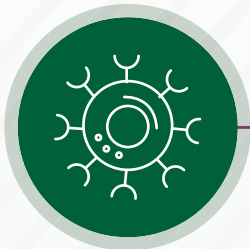
# Hormonrezeptor-positiver (HR+)/ humaner-epidermaler-Wachstumsfaktor- Rezeptor-2-negativer (HER2-) Brustkrebs im Frühstadium

## Risikofaktoren und Behandlung

### Hormonrezeptor-positiver (HR+)/humaner-epidermaler- Wachstumsfaktor-Rezeptor-2-negativer (HER2-) Brustkrebs im Frühstadium

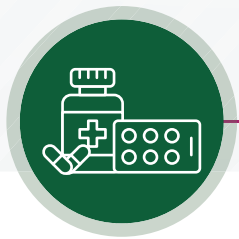
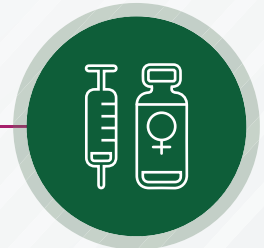


EBC ist eine heilbare Form von Brustkrebs, die auf die Brust begrenzt ist oder sich nur auf die Achsellymphknoten ausgebreitet hat<sup>1</sup>



Brustkrebszellen können sowohl Estrogen- als auch Progesteronrezeptoren exprimieren, ihnen fehlen jedoch HER2-Rezeptoren<sup>1,2</sup>

Tumoren können Resistenz gegen endokrine Therapie (ET) zeigen und Fernrezidive ausbilden<sup>3</sup>



Die Behandlung muss multidisziplinär erfolgen, da sie sich je nach molekularem Subtyp unterscheidet<sup>1</sup>

### Warum ist eine Risikobewertung notwendig?<sup>1</sup>

Risikobewertung muss erfolgen, um Folgendes zu ermitteln:

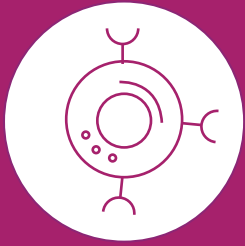


Patientinnen, die neben der ET auch Chemotherapie benötigen



Optimale ET und deren Dauer

# Verschiedene Risikofaktoren beeinflussen die Prognose und Behandlung von HR+/HER2- EBC



## ER+

Nur wenige Patientinnen (ca. <5 % aller HR+ Patientinnen) zeigen eine sehr niedrige ER-Expression (1–9 %); diese Tumoren weisen schlechte Sensitivität für eine ET auf und sollten als HR- behandelt werden

## Klinisch-pathologische Faktoren<sup>5</sup>

- Tumorgrad
- Nodaler Status



## Rezidivrisiko<sup>5</sup>

- Beeinflusst direkt die Therapiewahl
- Korreliert stark mit dem nodalen Status des Primärtumors

## Recurrence-Score (RS)<sup>6,7</sup>

Die Studien TAILORx und RxPONDER haben gezeigt, dass der langfristige Nutzen einer Chemotherapie stark vom RS der Patientinnen abhängt

↑Score ∞ ↑Rezidiv ∞ ↑Chemotherapienutzen

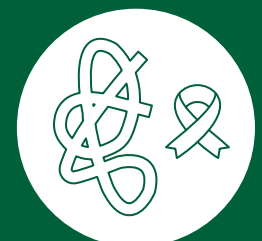


## Genomisches Risiko (bestimmt anhand des 70-Gene-Signatur-Tests)<sup>8</sup>

- Spezifisch für den jeweiligen Tumor
- Teilt Tumoren in Risikotypen mit niedrigem und hohem genomischen Risiko ein
- Beeinflusst direkt die Chemotherapieentscheidung

## Dynamisches Ki-67-Protein<sup>9,10,11</sup>

- Wichtiger Proliferationsmarker
- Ki-67/MIB-1 ↑ ∞ Rezidivrisiko ↑
- Prädiktor für die Ergebnisse der adjuvanten Therapie: POETIC-Studie
- Kein optimierter, klinisch relevanter Schwellenwert verfügbar
- Vielversprechende Ergebnisse bei Kombination mit RS



# Verschiedene Risikofaktoren beeinflussen die Prognose und Behandlung von HR+/HER2- EBC

**CPS+EG-Score – das Staging-System aus klinisch-pathologischem Stadium, Estrogenrezeptorstatus und Grad für krankheitsspezifisches Überleben<sup>12,13</sup>**

- Kategorisiert Patientinnen basierend auf den Ergebnissen der neoadjuvanten Therapie
- Kann für die Auswahl von Kandidatinnen für post-neoadjuvante klinische Studien genutzt werden
- Berücksichtigt folgende Kriterien:
  - Klinisch-pathologisches Stadium
  - Estrogenrezeptorstatus
  - Grad



## Behandlungsstrategien

Zwei Säulen der EBC-Behandlung<sup>1</sup>

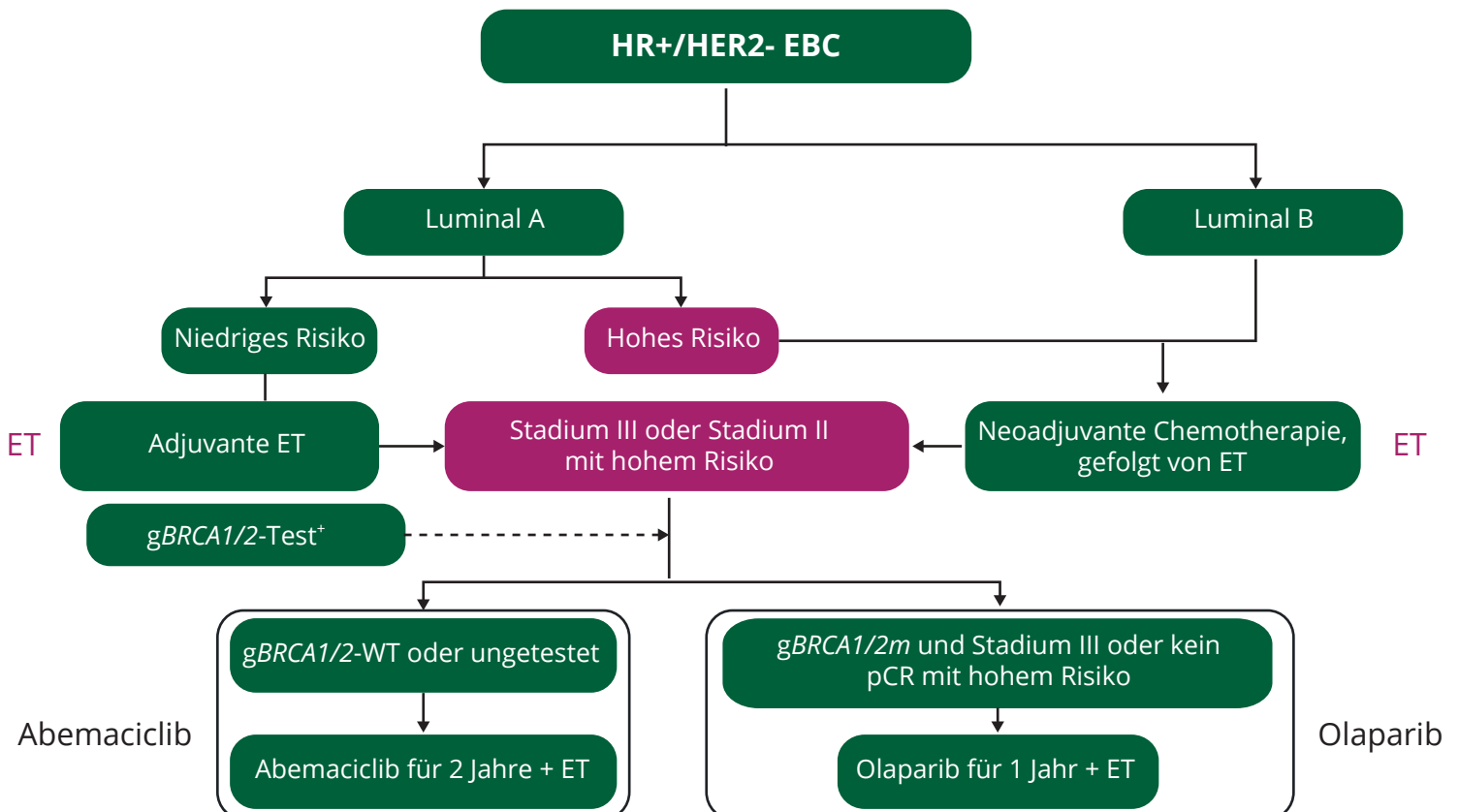


Lokoregionale Behandlung  
(Operation + Bestrahlung)



Systemische Therapie

## Praxisleitlinien der European Society for Medical Oncology für die systemische Therapie bei HR+/HER2- EBC<sup>14</sup>





## CDK-(Cyclin-Dependent Kinase-) 4/6-Inhibitoren

### Abemaciclib<sup>15,16</sup>

- Zugelassene adjuvante Standardbehandlung
- Hemmt das Tumorwachstum
- MonarchE-Studie (2 Jahre): ET + Abemaciclib > ↑ Invasiv-krankheitsfreies Überleben (IDFS) und fernrezidivfreies Überleben (DRFS)

### Ribociclib<sup>17</sup>

- NATALEE-Studie (3 Jahre)
  - Ribociclib + ET vs. nur ET
  - 400 mg Ribociclib/Tag
  - ↑ IDFS und DRFS
  - Weitere Untersuchungen laufen

### PARP-(Poly-[ADP-Ribose]-Polymerase-)Inhibitoren

#### Olaparib<sup>18</sup>

- Zielt mit dem Konzept der synthetischen Letalität auf Tumoren mit Defekten in der homologen Rekombinationsreparatur
- Soll Rezidive bei Patientinnen mit BRCA-Keimlinienmutation(en) reduzieren
- OlympiA-Studie (3 Jahre): Olaparib vs. Placebo
  - ↑ Nutzen für das Gesamtüberleben
  - Managebare Toxizität

### Axilläre Lymphknotendisektion<sup>19</sup>

- Diskutiert auf der 18. St. Gallen International Breast Cancer Conference in Wien (Österreich) im März 2023
- Mehre Studien laufen zur Validierung

## Kernbotschaft

**Eine sorgfältige Risikobewertung und Beurteilung der klinisch-pathologischen Kriterien muss vorgenommen werden, bevor eine Entscheidung zu den besten systemischen Therapien bei HR+/HER2- Brustkrebs im Frühstadium getroffen werden kann**

## Literatur

1. Harbeck, N., Penault-Llorca, F., Cortés, J., Gnant, M., Houssami, N., Poortmans, P., ... & Cardoso, F. (2019). Breast cancer. *Nature Reviews Disease Primers*, 5(1).
2. Shaw, G. (2008, December 4). Types of breast cancer. WebMD. <https://www.webmd.com/breast-cancer/breast-cancer-types-er-positive-her2-positive>.
3. Jin, X., Zhou, Y., Ma, D., Zhao, S., Lin, C., Xiao, Y., ... & Shao, Z. (2023). Molecular classification of hormone receptor-positive HER2-negative breast cancer. *Nature Genetics*, 55(10), 1696–1708.
4. Iwamoto, T., Booser, D. J., Valero, V., Murray, J. L., Koenig, K., Esteva, F. J., ... & Pusztai, L. (2012b). Estrogen receptor (ER) mRNA and ER-related gene expression in breast cancers that are 1% to 10% ER-positive by immunohistochemistry. *Journal of Clinical Oncology*, 30(7), 729–734.
5. Pan, H., Gray, R., Braybrooke, J., Davies, C., Taylor, C., McGale, P., Petó, R., Pritchard, K. I., Bergh, J., Dowsett, M., & Hayes, D. F. (2017). 20-year risks of breast-cancer recurrence after stopping endocrine therapy at 5 years. *The New England Journal of Medicine*, 377(19), 1836–1846.
6. JNCCN 360 - Breast - SABCS 2022: Long-term update from TAILORx in early-stage breast cancer. (n.d.). <https://jnccn360.org/breast/news/sabcs-2022-long-term-update-from-tailorx-in-early-stage-breast-cancer/>.
7. Kalinsky, K., Barlow, W. E., Gralow, J. R., Meric-Bernstam, F., Albain, K. S., Hayes, D. F., ... & Hortobágyi, G. N. (2021). 21-Gene assay to inform chemotherapy benefit in node-positive breast cancer. *The New England Journal of Medicine*, 385(25), 2336–2347.
8. Cardoso, F., Veer, L. J. V., Bogaerts, J., Slaets, L., Viale, G., Delalage, S., ... & Piccart, M. (2016). 70-Gene Signature as an aid to treatment decisions in early-stage breast cancer. *The New England Journal of Medicine*, 375(8), 717–729.
9. De Azambuja, E., Cardoso, F., De Castro, G., Colozza, M. A., Mano, M. S., Durbecq, ... & Paesmans, M. (2007). Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12 155 patients. *British Journal of Cancer*, 96(10), 1504–1513.
10. Smith, I., Robertson, J. F. R., Kilburn, L., Wilcox, M., Evans, A., Holcombe, C., ... & Dowsett, M. (2020). Long-term outcome and prognostic value of Ki67 after perioperative endocrine therapy in postmenopausal women with hormone-sensitive early breast cancer (POETIC): an open-label, multicentre, parallel-group, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncology*, 21(11), 1443–1454.
11. Mengel, M., Von Wasielewski, R., Wiese, B., Rüdiger, T., Müller-Hermelink, H. K., & Kreipe, H. (2002). Inter-laboratory and inter-observer reproducibility of immunohistochemical assessment of the Ki-67 labelling index in a large multi-centre trial. *The Journal of Pathology*, 198(3), 292–299.
12. Mittendorf, E. A., Jeruss, J. S., Tucker, S. L., Kolli, A., Newman, L. A., González-Angulo, A. M., ... & Hunt, K. K. (2011). Validation of a novel staging system for disease-specific survival in patients with breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*, 29(15), 1956–1962.
13. Marmé, F., Lederer, B., Blohmer, J., Costa, S. D., Denkert, C., Eidtmann, H., ... & Schneeweiß, A. (2016). Utility of the CPS+EG staging system in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *European Journal of Cancer*, 53, 65–74.
14. ESMO. (2022, May 18). Clinical practice guidelines on breast cancer. ESMO. <https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/breast-cancer>.
15. Torres-Guzmán, R., Calsina, B., Hermoso, A., Baquero, C., Álvarez, B. A., Amat, J., ... & Lallena, M. J. (2017). Preclinical characterization of abemaciclib in hormone receptor positive breast cancer. *Oncotarget*, 8(41), 69493–69507.
16. Sheffield, K. M., Peachey, J., Method, M., Grimes, B. R., Brown, J., Saverno, K., ... & Lee, K. (2022). A real-world US study of recurrence risks using combined clinicopathological features in HR-positive, HER2-negative early breast cancer. *Future Oncology*, 18(21), 2667–2682.
17. Slamon, D. J., Fasching, P. A., Hurvitz, S. A., Chia, S., Crown, J., Marín, M., ... & Hortobágyi, G. N. (2023). Rationale and trial design of NATALEE: a phase III trial of adjuvant ribociclib + endocrine therapy versus endocrine therapy alone in patients with HR+/HER2- early breast cancer. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, 15.
18. Tutt, A., Garber, J. E., Kaufman, B., Viale, G., Fumagalli, D., Rastogi, P., ... & Geyer, C. E. (2021). Adjuvant olaparib for patients with BRCA1- or BRCA2-mutated breast cancer. *The New England Journal of Medicine*, 384(25), 2394–2405.
19. Curigliano, G., Burstein, H. J., Gnant, M., Loibl, S., Cameron, D., Regan, M. M., ... & Thürlimann, B. (2023). Understanding breast cancer complexity to improve patient outcomes: The St. Gallen International Consensus Conference for the Primary Therapy of Individuals with Early Breast Cancer 2023. *Annals of Oncology*, 34(11), 970–986.

