Early breast cancer der jungen Patientin

- Was ist anders ?!

Bild: Hans-Peter Maag

Dr. Nikola Bangemann

Chefärztin für Senologie und gynäkoonkologische Systemtherapie

Meine Disclosures:

Keine!!!

Mammakarzinom der jungen Patientin

Epidemiologie: Was sind die Fakten, was sind die Mythen?

Lebensphase: Fertiprotect, Psychosoziale Aspekte
Familie, Partnerschaft, Beruf, Finanzen

Diagnostik: Besonderheiten

Therapie: Grundsätzliches unter besonderer
Berücksichtigung der neuen Erhaltungstherapien

Nachsorge: Besonderheiten

Schwangerschaft?! 2. Vortrag....

Eigene Pat. mit frdl. Genehmigung

“Brustkrebs der jungen Frau“- wie ist jung definiert ?

Jung-
Frage des
Standpunktes oder
klare Definition?!

Literatur: Erkrankung vor dem 40. LJ bzw. vor dem 45. LJ
Sinnvoll: Definition über Menopausenstatus: FSH > 12, E2 < 30ng/l
Häufigkeit von Brustkrebs bei jungen Frauen : 7% aller Brustkrebsfälle
CTK: 15% < 45 Jahre.....

Text: S Paluch-Shimon, AH Patridge ESMO consensus guidelines for young women 2020
Bild: WWW sehtestbilder von William Ely Hill

Mammakarzinom der jungen Frau
-Echte Besonderheiten-

- Inzidenz **BRCA1/2**:

12 % vs. 5-6% im Kollektiv der Brustkrebserkrankten.. Beratung!

- Erkennung der Erkrankung häufiger **in späteren Stadien**:

52% der Patientin bei Erstdiagnose nodal positiv

- Immunhistochemie **häufiger aggressiv**:

36% (15) TnBC, 13%-25% HER 2 3+, häufig G3, L1, basal like

- Häufiger Lokalrezidive- auch ohne nachgewiesene Mutation

29% (13%), besonders bei Luminal A und B (*Adherenz ?! Abbruch 40% d. Pat...)*

- Primäre Chemotherapie: Ansprechen besser, als bei postmenopausalen Patienten. Aber: Indikation nicht "nur" wegen des Alters

Carl-Thiem-Klinikum Cottbus
AKADEMISCHES LEHRKRANKENHAUS DER CHARITÉ

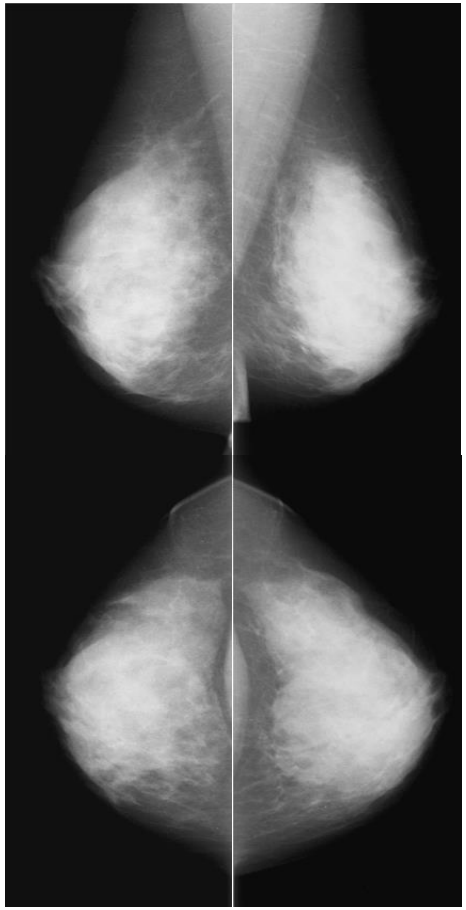
Text aus : ESMO 4th international consenus guidelines Ann Oncol 4 S Paluch-Shimon 2020/22
Management of young women ESMO open 2018, Paggio F Lambertini M
Bild: Eigene Patientinnen mit freundlicher Erlaubnis

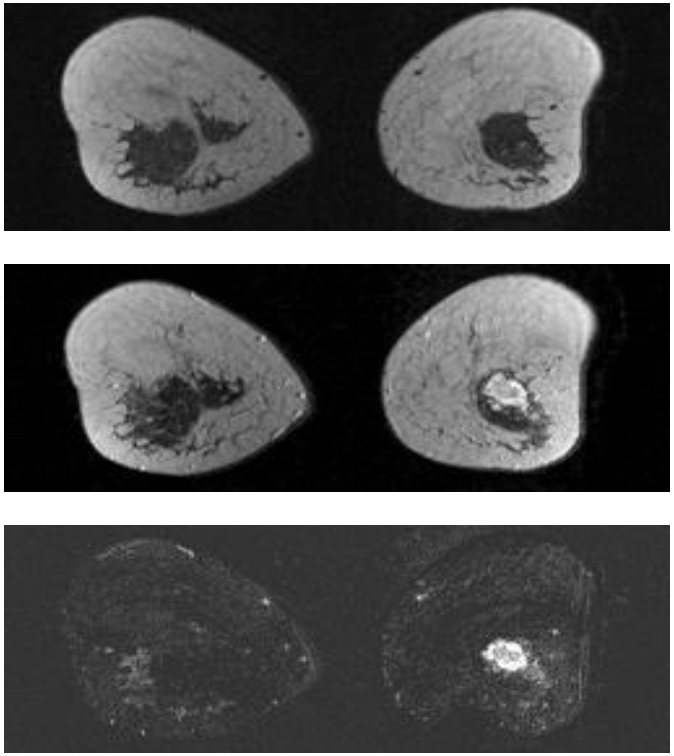
Mammakarzinom der jungen Frau
-Psychosozial zu bedenken-

- Kinderwunsch häufig nicht abgeschlossen
- Therapie- / krankheitsbedingte Berufsunfähigkeit:
  drohende Verarmung, besonders Alleinerziehender
  Frühzeitig Sozialberatung! Schwerbehindertenausweis! (u.a. Steuerermäßigung)
- Partnerschaftsprobleme:
  Kommunikationsstörungen, sexuelle Störungen, Überlastungssyndrome
- Erblicher Brustkrebs- Angst vor weiteren Erkrankungen, ggf. Schuldgefühle
- Ausgeprägte Differenz zu „normaler Altersgruppe" : Therapiebedingte Einschränkungen von Kraft, Ausdauer, Denken und Konzentration und Körperbildveränderungen ... Frustration

Aussagen resultieren aus eigenen Daten 2009-2021 Charite´u. CTK
Bild: Berliner Morgenpost, 03.11.2013, Uta **Keseling**

Diagnostik bei jungen Frauen: Mammographie bringt oft nichts... Was bleibt?!





2 cm großes Karzinom links
(mammographisch nicht erkennbar)

Bilder: freundlicherweise von Prof. U. Bick, Charite´zur Verfügung gestellt

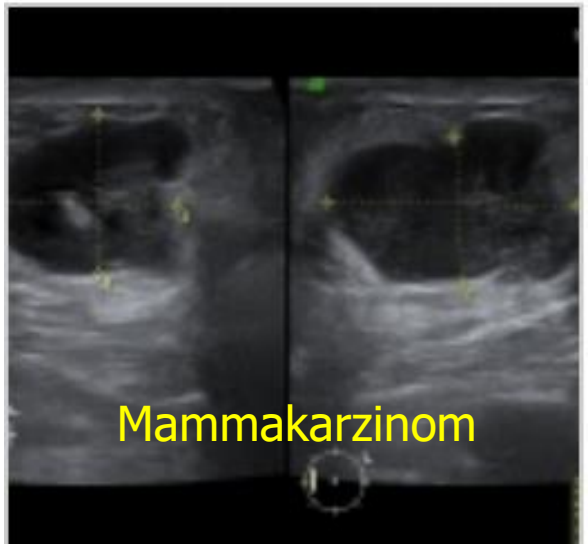
Bei unklarer Veränderung der Brust:

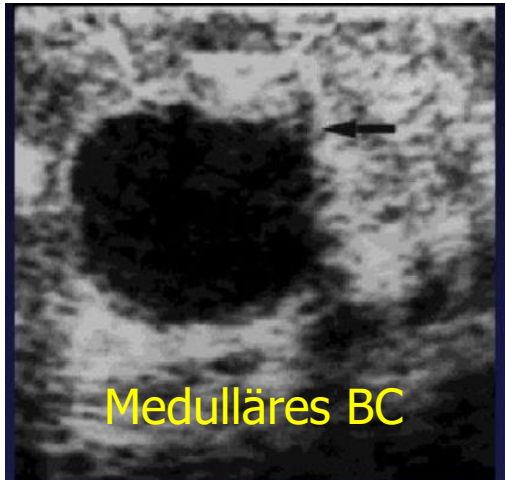
Ernst nehmen! Mastitits non puerperalis? Fibroadenom?!

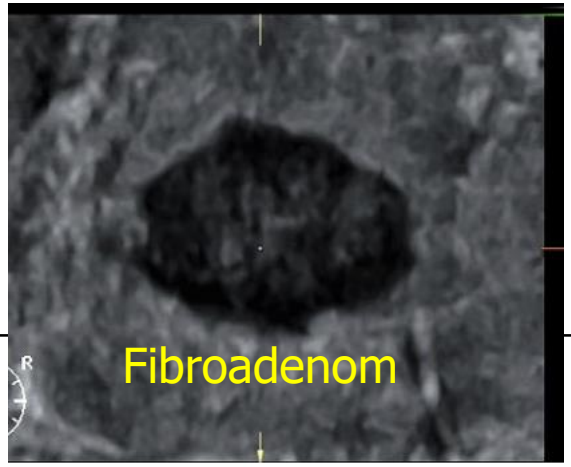
Tastbefunde und sonographische Befunde junger Frauen sind **überwiegend gutartig,** z.B. haben 34% aller Fertilen Fibroadenome.

Aber: 4-6% aller als Fibroadenom imponierende Befunde sind histologisch Karzinome.
CAVE bei genetischer Belastung!

Immer:
Bei V.a. Fibroadenom Stanzbiopsie oder Kontrolle Nach 2 Monaten

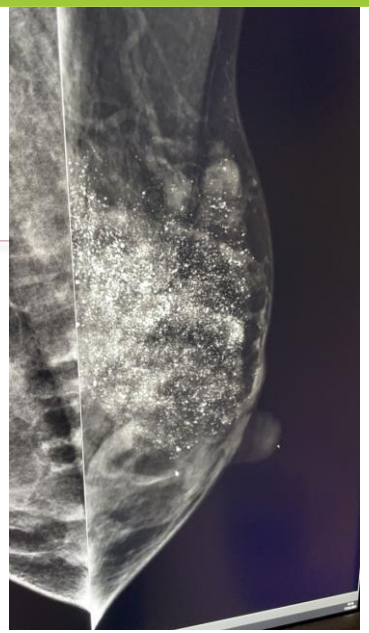






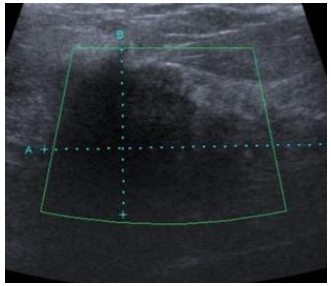
Bilder aus: Cheung et al J. Clin Ultrasound 2000
Foto: mit frdl. Genehmigung meiner Patientin

Bei Verdacht auf Brustkrebs:



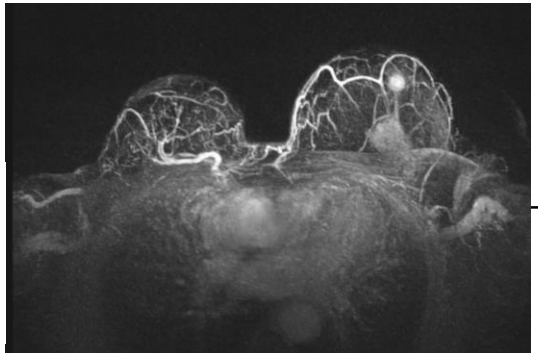
Mammographie/ Tomosynthese
Vakuumstanzbiopsie

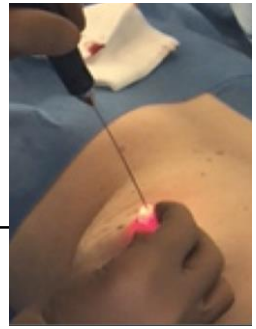
Mammasonographie und
Sonographisch gestützte Stanzbiopsie



Duktoskopie und Duktektomie

MRT bei CUP, ggf.
MRT gestützte Biopsie





Bilder:
eigene Aufnahmen, MG und MRT mit freundlicher Genehmigung Dr. A. Nobis, CTK

Staging bei High risk Mammakarzinom u/o geplanter Mastektomie

ARBEITSGEMEINSCHAFT GYNÄKOLOGISCHE ONKOLOGIE E.V.

MAMMA

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

Guidelines Breast
Version 2022.1D

Prätherapeutisches Staging

	Oxford LoE	Oxford GR	AGO
▪ Anamnese und klinische Untersuchung	5	D	++
Nur bei hohem Risiko für Fernmetastasen und/oder Symptomen und/oder Indikation zur (neo-)adjuvanten Chemo- / Antikörpertherapie:			
▪ CT Thorax / Abdomen	2a	B	+
▪ Skelettszintigraphie	2b	B	+
▪ Röntgen-Thorax	5	C	+/-
▪ Lebersonographie	5	D	+/-
▪ Weiterführende Diagnostik je nach Befund (z. B. Leber-MRT / CEUS* / Biopsie etc.)	2a	B	+
▪ FDG-PET oder FDG-PET-CT**	2b	B	+/-
▪ Ganzkörper MRT	4	C	+/-

* Contrast enhanced ultrasound
** vorzugsweise bei hohem Stadium (III), wenn verfügbar

www.ago-online.de

FORSCHEN LEHREN HEILEN

bei jung Erkrankten: ***frühzeitig genetische Beratung und Testung!!***

Bild: mit freundlicher Genehmigung, eigene Patientin

Optimale Therapie von Brustkrebs junger Frauen:

Wie ? Entsprechend der AGO Leitlinie in Abhängigkeit von TNM und Immunhistologie unter Berücksichtigung von genetischen Mutationen

Womit? Systemtherapie- Lokaltherapie - **postneoadjuvante Systemtherapie**

Wann? Nach Klärung Kinderwunsch und ggf. Fertiprotekt-Maßnahmen....

Fertilitätsbehandlung, Schwangerschaft trotz Brustkrebs ?!

Bild: mit frdl. Genehmigung meiner Pat)

2018/20 International Conference of Breast Cancer in Young Women

"Jung Erkrankte sind oft noch kinderlos

- Für viele Betroffene steht die Möglichkeit, ein eigenes Kind zu bekommen, auf Platz 1 ihrer Wünsche
- Manchmal ist der Wunsch so groß, dass auf eine optimale Therapie zugunsten des Kinderwunsches verzichtet wird".

Zitat: M. LAMBERTINI

KINDERWUNSCH UND SCHWANGERSCHAFT NACH BRUSTKREBS

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

	LoE	GR	AGO
▪ Nach einer Mammakarzinomerkrankung kann mit Hilfe reproduktionsmedizinischer Verfahren eine Schwangerschaft angestrebt werden.*	5	D	++
▪ Die Erfolgsaussichten für eine intakte Schwangerschaft bzw. ein Kind sind bei autologer Eizellverwendung bei Mammakarzinompatientinnen geringer als bei Nicht-Karzinompatientinnen.	5	D	++
▪ Mammakarzinompatientinnen im gebärfähigen Alter sollten eine Beratung über Fertilität und Fertilitätserhalt vor Therapiebeginn erhalten.	5	D	++
▪ Von einer Schwangerschaft soll nach einer Mammakarzinomerkrankung nicht abgeraten werden. Dies gilt grundsätzlich unabhängig vom Hormonrezeptorstatus.	5	D	++

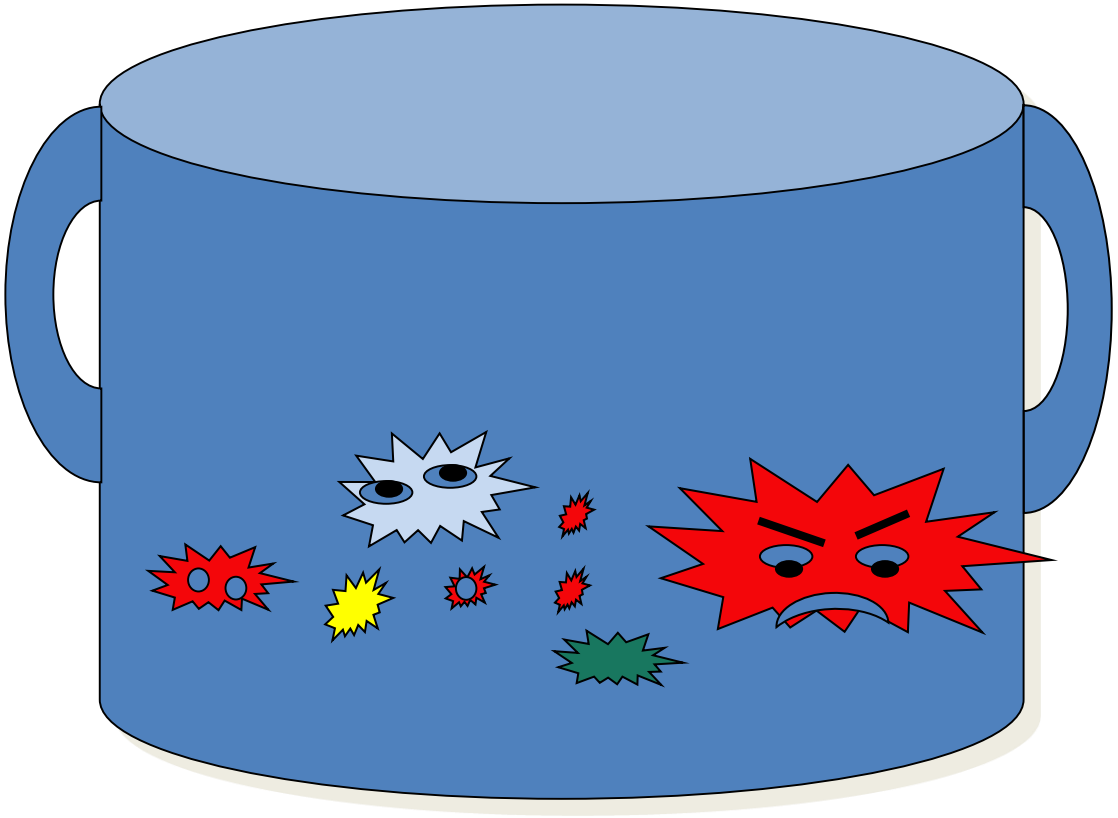
AGO 2022 Loibl: Fertiprotect auch bei BRCA1 / 2 Mutation

GnRH Analoga eigenen sich zur Verzögerung der Menopause unter CT, für die Protektion der Fertilität werden sie nicht empfohlen

Für Frauen über dem 40. LJ steht der Aufwand der Fertilitätsmaßnahmen und der mögliche Erfolg in keinem akzeptablen Verhältnis

www.ago-online.de
FORSCHEN
LEHREN

MEDIKAMENTÖSE THERAPIE- WAS WANN WIE !?



- **TNM**
- **Patientinnenwunsch**
- **Patientinnenbefinden**

- Estrogrenrezeptor
- Progesteronrezeptor
- Ki 67 Verlauf

- Tumorgenetik

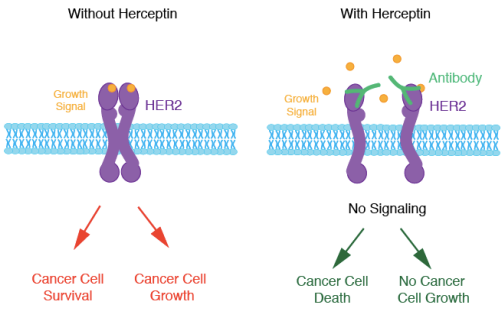
- Grading

- HER2 Status

- Triple-negativität (PDL1)

Therapiewahl- abhängig von der Immunhistochemie

HER2 Überexpression



- **Taxan/ Carboplatin + duale AK neoadjuvant, möglichst dosisdicht**
  - Bei Therapiefähigkeit und Nodalpositivität immer indiziert
  - Bei Nodalnegativität und Tumor < 1 cm "sollte"

"Dieses Foto" von Unbekannter Autor ist lizenziert gemäß CC BY-SA-NC

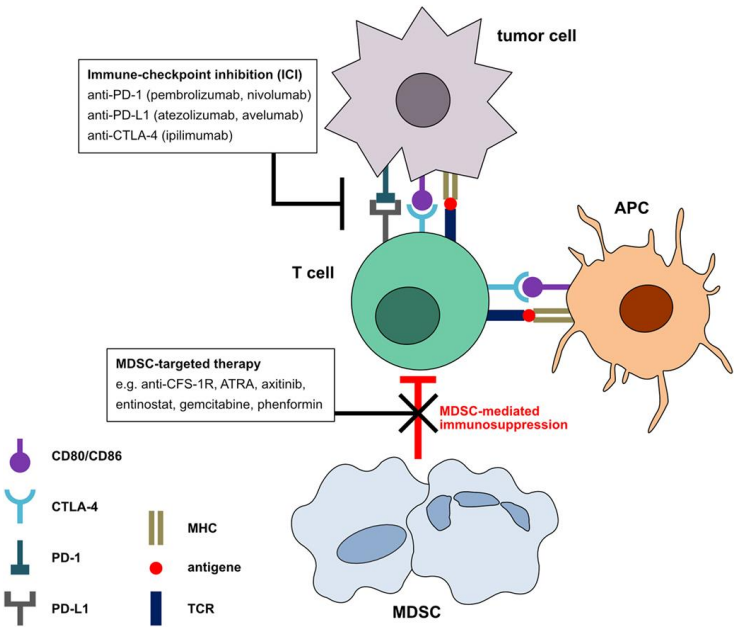
  - Bei Nodalnegativität und Tumor <0,5 cm: Individuell

Frei nach: Leitlinie AGO 2022
Bild: Online Powerpoint- free

Therapiewahl- abhängig von der Immunhistochemie

Triple negativ

- **Chemotherapie +/ - Pembrolizumab neoadjuvant, möglichst dosisdicht**
  - Bei Therapiefähigkeit und Nodalpositivität immer indiziert
  - Bei Nodalnegativität und Tumor < 2 cm kein Pembrolizumab
  - Bei Nodalnegativität und Tumor <0,5 cm: Individuelle Therapie-planung



"Dieses Foto" von Unbekannter Autor ist lizenziert gemäß CC BY

Frei nach: Leitlinie AGO 2022

Therapiewahl- Hormonrezeptor positiv HER2 negativ

Besonders wichtig:

Eine Übertherapie ist genauso wie eine

Untertherapie zu vermeiden!

Lösung:

Individualisierte Systemtherapie!

Therapiewahl- Hormonrezeptor positiv HER2 negativ

Optimale Therapieplanung:
Welche Informationen brauchen wir?

TNM Status + IHC:

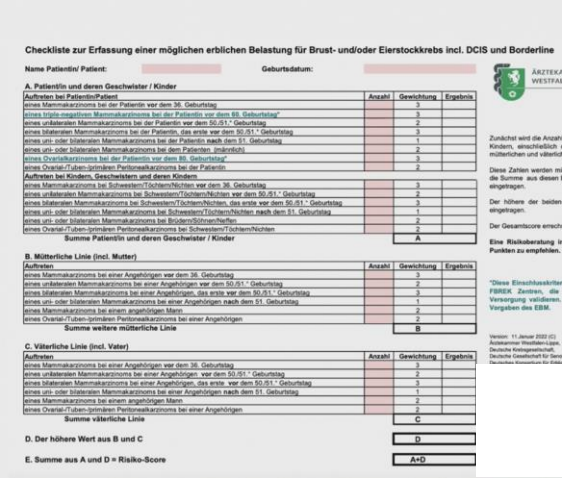
Stanzbiopsie Primarius u. ggf. LK axillär
CT Staging u. Knochenszintigraphie wenn > low risk
Ggf Komplettierung fehlender Untersuchungen inkl. Echokardiographie, Labor

Körperlicher-, psychischer-, u. psychosozialer Status:

BMI, ECOG, ß-HCG, bestehende Diagnosen und Medikationen, (Pille? IUD?)
Menopausenstatus
Bestehender Kinderwunsch, Fertiprotect ? Lebenssituation, Kinderbetreuung?
Psychoonkologische Belastung
Eigene Vorstellungen bzgl der Therapie

Familiäre Anamnese

BRCA1/2, PALB2 o.ä. bekannt?
Sonst fasttrack Beratung/ Testung gemäß Checkliste



Checkliste zur Erfassung einer möglichen erblichen Belastung für Brust- und/oder Eierstockkrebs incl. DCIS und Borderline

Name Patientin/ Patient: **Geburtsdatum:**

A. Patientin und deren Geschwister / Kinder

Auftreten bei Patientin/Patient	Anzahl	Gewichtung	Ergebnis
eines Mammakarzinoms bei der Patientin vor dem 36. Geburtstag		3	
eines triple-negativen Mammakarzinoms bei der Patientin vor dem 69. Geburtstag*		3	
eines unilateralen Mammakarzinoms bei der Patientin vor dem 50./51.* Geburtstag		2	
eines bilateralen Mammakarzinoms bei der Patientin, das erste vor dem 50./51.* Geburtstag		3	
eines uni- oder bilateralen Mammakarzinoms bei der Patientin nach dem 51. Geburtstag		1	
eines uni- oder bilateralen Mammakarzinoms bei dem Patienten, (männlich)		2	
eines Ovarialkarzinoms bei der Patientin vor dem 80. Geburtstag*		3	
eines Ovarial-/Tuben-/primären Peritonealkarzinoms bei der Patientin		2	
Auftreten bei Kindern, Geschwistern und deren Kindern			
eines Mammakarzinoms bei Schwestern/Töchtern/Nichten vor dem 36. Geburtstag		3	
eines unilateralen Mammakarzinoms bei Schwestern/Töchtern/Nichten vor dem 50./51.* Geburtstag		2	
eines bilateralen Mammakarzinoms bei Schwestern/Töchtern/Nichten, das erste vor dem 50./51.* Geburtstag		3	
eines uni- oder bilateralen Mammakarzinoms bei Schwestern/Töchtern/Nichten nach dem 51. Geburtstag		1	
eines uni- oder bilateralen Mammakarzinoms bei Brüdern/Söhnen/Neffen		2	
eines Ovarial-/Tuben-/primären Peritonealkarzinoms bei Schwestern/Töchtern/Nichten		2	
Summe Patientin und deren Geschwister / Kinder		**A**	

B. Mütterliche Linie (incl. Mutter)

Auftreten	Anzahl	Gewichtung	Ergebnis
eines Mammakarzinoms bei einer Angehörigen vor dem 36. Geburtstag		3	
eines unilateralen Mammakarzinoms bei einer Angehörigen vor dem 50./51.* Geburtstag		2	
eines bilateralen Mammakarzinoms bei einer Angehörigen, das erste vor dem 50./51.* Geburtstag		3	
eines uni- oder bilateralen Mammakarzinoms bei einer Angehörigen nach dem 51. Geburtstag		1	
eines Mammakarzinoms bei einem angehörigen Mann		2	
eines Ovarial-/Tuben-/primären Peritonealkarzinoms bei einer Angehörigen		2	
Summe weitere mütterliche Linie		**B**	

C. Väterliche Linie (incl. Vater)

Auftreten	Anzahl	Gewichtung	Ergebnis
eines Mammakarzinoms bei einer Angehörigen vor dem 36. Geburtstag		3	
eines unilateralen Mammakarzinoms bei einer Angehörigen, vor dem 50./51.* Geburtstag		2	
eines bilateralen Mammakarzinoms bei einer Angehörigen, das erste vor dem 50./51.* Geburtstag		3	
eines uni- oder bilateralen Mammakarzinoms bei einer Angehörigen nach dem 51. Geburtstag		1	
eines Mammakarzinoms bei einem angehörigen Mann		2	
eines Ovarial-/Tuben-/primären Peritonealkarzinoms bei einer Angehörigen		2	
Summe väterliche Linie		**C**	

D. Der höhere Wert aus B und C **D**

E. Summe aus A und D = Risiko-Score **A+D**

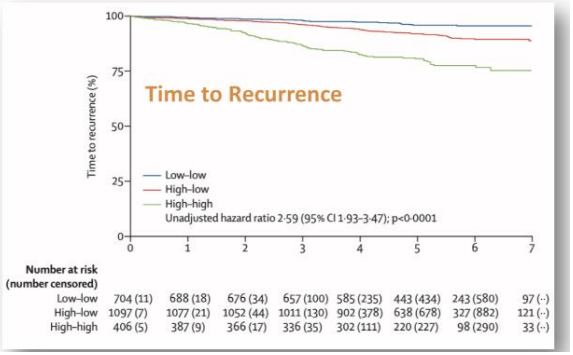
Carl-Thiem-Klinikum Cottbus
AKADEMISCHES LEHRKRANKENHAUS DER CHARITÉ
Der Gesundheits-Campus

Empfehlung: Modifiziert nach AGO 2022
Bild: eigene Pat. mit Genehmigung

Therapiewahl- Hormonrezeptor positiv HER2 negativ

Additive Chemotherapie: wann indiziert?

- Perioperative Dynamik des Ki-67 nach 14 Tagen ARI



Die Indikation zur Chemotherapie sollte bei jungen Frauen mit ER PR positiven Mammakarzinom

- unter Berücksichtigung des endokrinen Ansprechens und
- unter Berücksichtigung der klinischen Risikokonstellation
- und –ggf- unter Berücksichtigung des molekulargenetischen Risikos

gestellt werden

Die Prüfung der endokrine Response ist bei ALLEN Frauen für 2-3 Wochen vor der weiteren Therapie möglich

Empfehlung: Modifiziert nach AGO 2022
Abb: Jakisch C, State of the art 2021, medscape

Konkretes Vorgehen: Hormonrezeptor positiv HER2 negativ

- 2-3 Wochen vor der Therapie Tamoxifen +/- GnRH Analoga beginnen und endokrine Response über Ki67 Verlauf prüfen

- Nach Ausschluss einer low risk Konstellation und bei unsicheren Risikostatus: Additiv tumorgenetische Testung favorisieren

- **Chemotherapie** dosisdicht 4x EC gefolgt von Taxan: bei high risk-Konstellation:
  (z.B. N2-3, Onkotype DX > 25 + fehlender endokrine Response)

- Bei prämenopausalen Patientinnen mit 0-3 positiven LK und Oncotype Recurrence-Score (RS <25) ist die Datenlage zum Nutzen einer zusätzlichen Chemotherapie zur endokrinen Therapie nicht eindeutig.* Was hilft bei der Indikationstellung ? **Studien!!! !**

Empfehlung: enstprechend AGO 2022
*O.Gluz, Präsentation ESMO 2022

Bild: Schw. Anni

ADAPT +Adaptcycle Studie: Beurteilung Vorhersage Ki67 Verlauf plus Tumorgenetische Testung, Beurteilung CT vs. Ribociclib + ET bei kl. Risiko

Mammakarzinome, adjuvant | Studiendesign

Patientinnen mit klinischem Hochrisiko-HR+/HER2-EBC vor der Operation oder Stanzbiopsie (CNB)

↓

Prä- und postoperative Therapie

↓

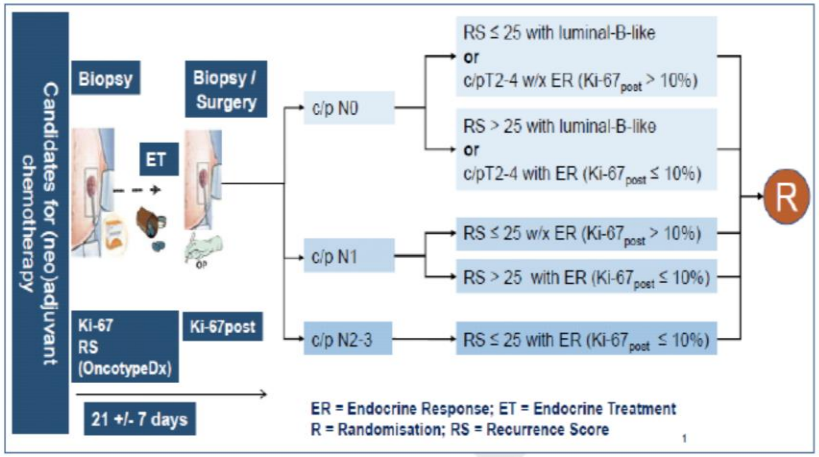
ADAPT-Cycle (n=5000)

- Patienten N0-1$_{(1\text{-}3\ LK+)}$ mit
  - RS>25 und Ki67postoperative <10%
  - Patienten N2-3 mit RS <25 und ET-Ansprechen
- Randomisierung (neo)adjuvante CT oder AI+Ribociclib

→

Behandlung:

- **Präoperativ:** 3-wöchige Induktions-Standard-ET
- **Postoperativ:**
  - ET allein, wenn:
    - ✓ N0 -1 und RS 0-11
    - ✓ RS 12-25 + postendokrine Ki67$_{post}$ < 10%
  - CT, wenn Ki67post > 10%ff



ESMO today 2022: O. Gluz *et al.*, LBA14: Impact of age, Recurrence Score (RS) and ovarian function suppression (OFS) on endocrine response to short preoperative endocrine therapy (ET): Analysis of ADAPT and ADAPTcycle trials.

Adaptcycle: Einschluss von G3 od Ki>20% od N1-3 od. T2-4
Abbildung frei nach C. Jakisch, Medscape, Esmo 2022

Erste praktisch relevante Ergebnisse für unsere Entscheidungsfindung

ADAPT & ADAPT-CYCLE STUDIE

sana

Altersgruppen	RS 0-25 ADAPT/A-Zyklus Endokrines Ansprechen Ki67-post ≤ 10%				RS > 25 ADAPT/A-Zyklus Endokrines Ansprechen Ki67-post ≤ 10%			
	TAM	TAM + OFS	AI + OFS	AI	TAM	TAM + OFS	AI + OFS	AI
< 50 Jahre und Prämenopausal	45,1 (37,6%)	65,0%	**76,5%**	-	14,3 (19,5%)	48,0%	**77,8%**	-
<40 Jahre	37,7 (41,7%)	72,2%	**84,6%**	-	3,9 (14,3%)	44,4%	**69,2%**	-
41-50 Jahre	46,8 (36,8%)	61,9%	**74,6**	-	17,8 (21,8%)	52,2%	**82,6%**	-
> 50 Jahre alt oder postmenopausal	61,7 (49,7%)	-		88,6 (85,8%)	21,5 (15,2%)	-	-	44,6 (64,7%)

© C. JACKISCH 2022

Gluz O et al., LBA14 – ESMO 2022

SANA KLINIKEN AG

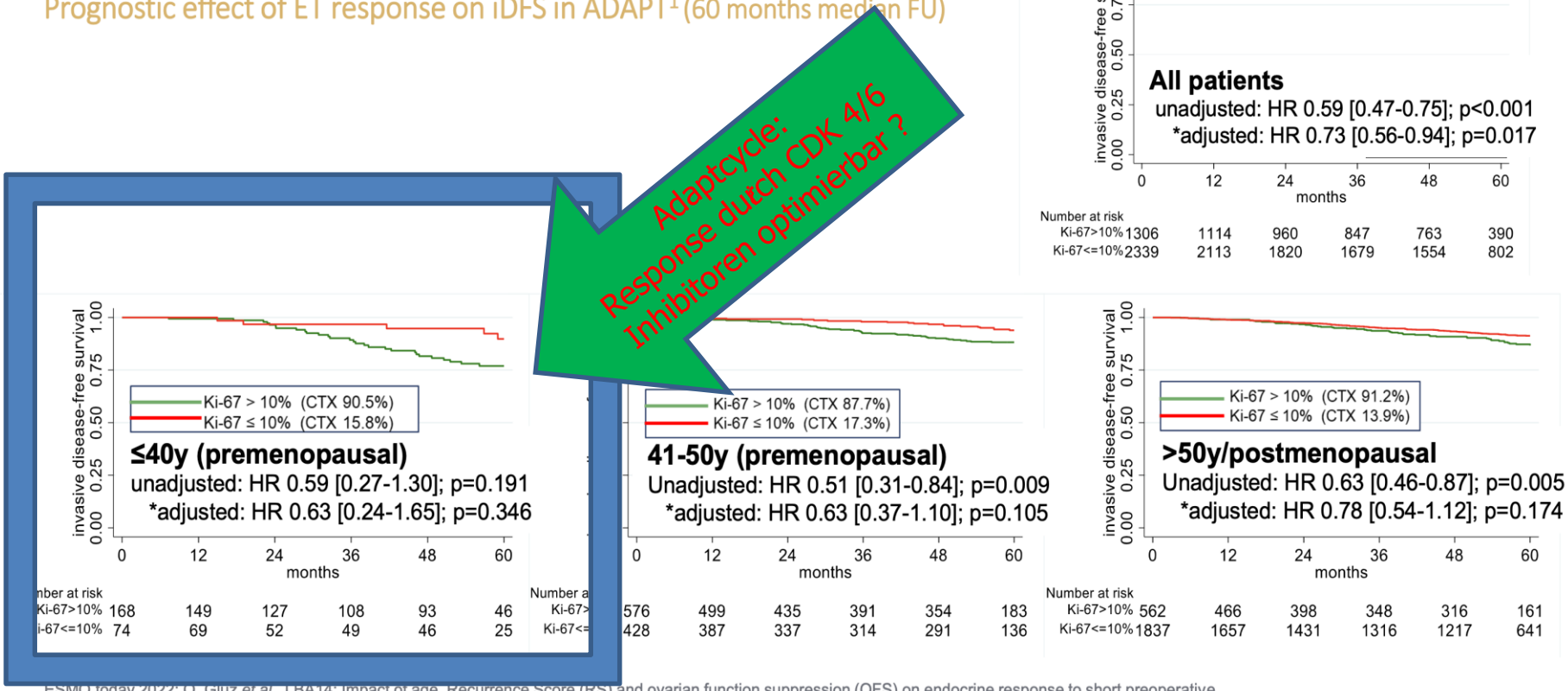
1. Erkenntnis: Das endokrine Ansprechen wird unabhängig vom RS durch GnRH Analoga signifikant verbessert (s.a.: Soft, Text, ABCSG 12)

Adaptcycle: Einschluss von G3 od Ki>20% od N1-3 od. T2-4
Abbildung frei nach C. Jakisch, Rheinmain-Symposium, Post-Esmo 2022

Prognostische Relevanz des Ki67 Abfalls bei RS 12-25

Mammakarzinome, adjuvant | Ergebnisse

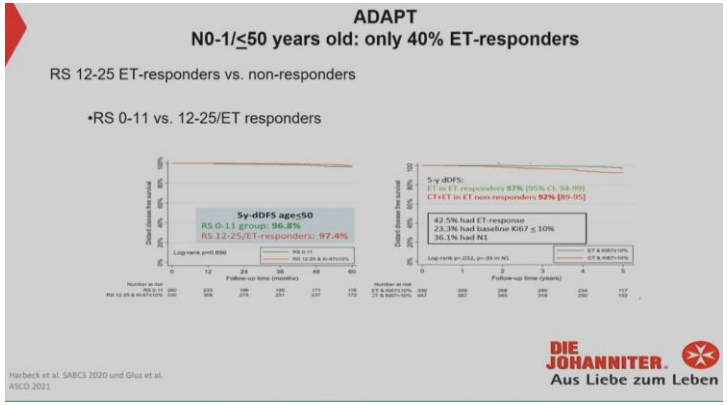
Prognostic effect of ET response on iDFS in ADAPT[1] (60 months median FU)



ESMO today 2022: O. Gluz *et al.*, LBA14: Impact of age, Recurrence Score (RS) and ovarian function suppression (OFS) on endocrine response to short preoperative endocrine therapy (ET): Analysis of ADAPT and ADAPTcycle trials.

Aus: ADAPT- Trial, Präsentation Esmo 22 O Gluz
Abbildung frei nach C. Jakisch, Medscape, Esmo 2022

Hormonrezeptor positiv , HER2 negativ- was machen wir Montag ?!



IMMER endokrine Responsetestung !!!
Bei unklaren Risiko: Molekulargenetische Testung!! Möglichst Studienteilnahme!

Low risk: Tamoxifen 20mg 5 Jahre

High risk: Chemotherapie, dann Tam und GnRH (AI und GnRH) antihormonelle Therapie für 7 Jahre

Intermediate
- Möglichst Adaptcycle
  Solange keine validen Daten da sind:
- Tam (AI) plus GnRH Analoga
- Additiv Chemotherapie: bei fehlender endokriner Response u./o. molekulargenetischen Risiko u./o.
  N2-3 bzw. N plus G3 u./o T2.
- Adjuvante Erhaltungstherapie prüfen

Empfehlung modifiziert nach AGO

Junge Frau mit interdiszplinären Risiko: Wie entscheiden wir heute ?

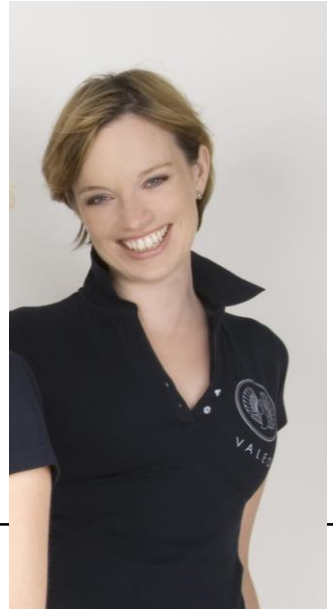
44 jährige prämenopausale Patientin mit Tastbefund links oben außen
cT 19mm cNx Staging: o.B.
Stanzbiopsie: NST, ER und PR 100%, G2 HER2 0, WF 15%

3 Wochen antihormonelle Therapie mit Tamoxifen gefolgt von BET und Sent:
pT1c (18mm) pN 1/3 sn G2, WF 5%

Und nun?!

Adaptcycle: Onkotype DX 15%, Ki67 bestätigt 5%

Low risk: Antihormonelle Therapie und Bestrahlung



Fiktiver Fall; Bild: mit frdl. Genehmigung, eigene Patientin

Junge Frau mit interdiszplinären Risiko: Wie entscheiden wir heute ?

44 jährige prämenopausale Patientin mit Tastbefund links oben außen
cT 19mm cNx, Staging: o.B.
Stanzbiopsie: NST, ER und PR 100%, G2, HER2 0, WF 40%

3 Wochen antihormonelle Therapie mit Tamoxifen gefolgt von BET und Sent:
pT1c (18mm) pN 0/3 sn G2, WF 40%

Und nun?!

Adaptcycle: Onkotype DX 15 %, Ki67 40%

intermediäres Risiko: Randomisation Chemotherapie oder
Ribociclib + GnRH u. Aromatasehemmer

Standardarm: dosidichte Chemotherapie, im Verlauf evtl. Adaptlate anbieten

Fiktiver Fall; Bild: mit frdl. Genehmigung, eigene Patientin

Postneoadjuvante/ postadjuvante Intensivierung

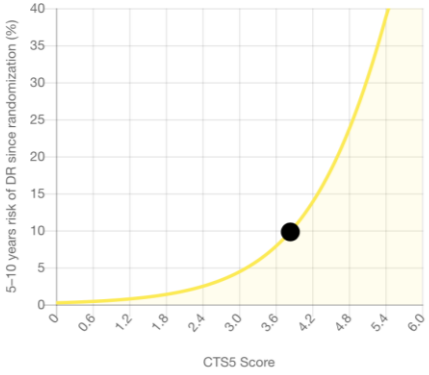
Was- Wann- Wie ?!

Clinical Stage		
I	0	T1N0; T0N1mi, T1N1mi
IIA	0	T0N1; T1N1; T2N0
IIB	1	T2N1; T3N0
IIIA	1	T0-2N2
IIIB	2	T4N0-2
IIIC	2	Any T N3
Pathologic Stage		
0	0	T0/isN0
I	0	T1N0; T0N1mi, T1N1mi
IIA	1	T0N1; T1N1; T2N0
IIB	1	T2N1; T3N0
IIIA	1	T0-2 N2
IIIB	1	T4 N0-N2
IIIC	2	Any T N3
Tumor Biologic Factors		
ER negative	1	
Nuclear grade 3	1	

Aus: AGO: CPS-EG Sore 2022

Wann: in High risk Konstellationen
z.B. N2-3
nach PST: hoher CPS-EG Score (>=3)
adjuvant: hoher CTS5 Score > 10%

Womit:
- Antihormonell plus Abemaciclib
- Olaparib plus/minus ET
- Pembrolizumab
- Trastuzumab +/- Pertuzumab od. TDM-1 +/- ET
- Capecitabin
- Studie: SASCIA od ADAPTlate

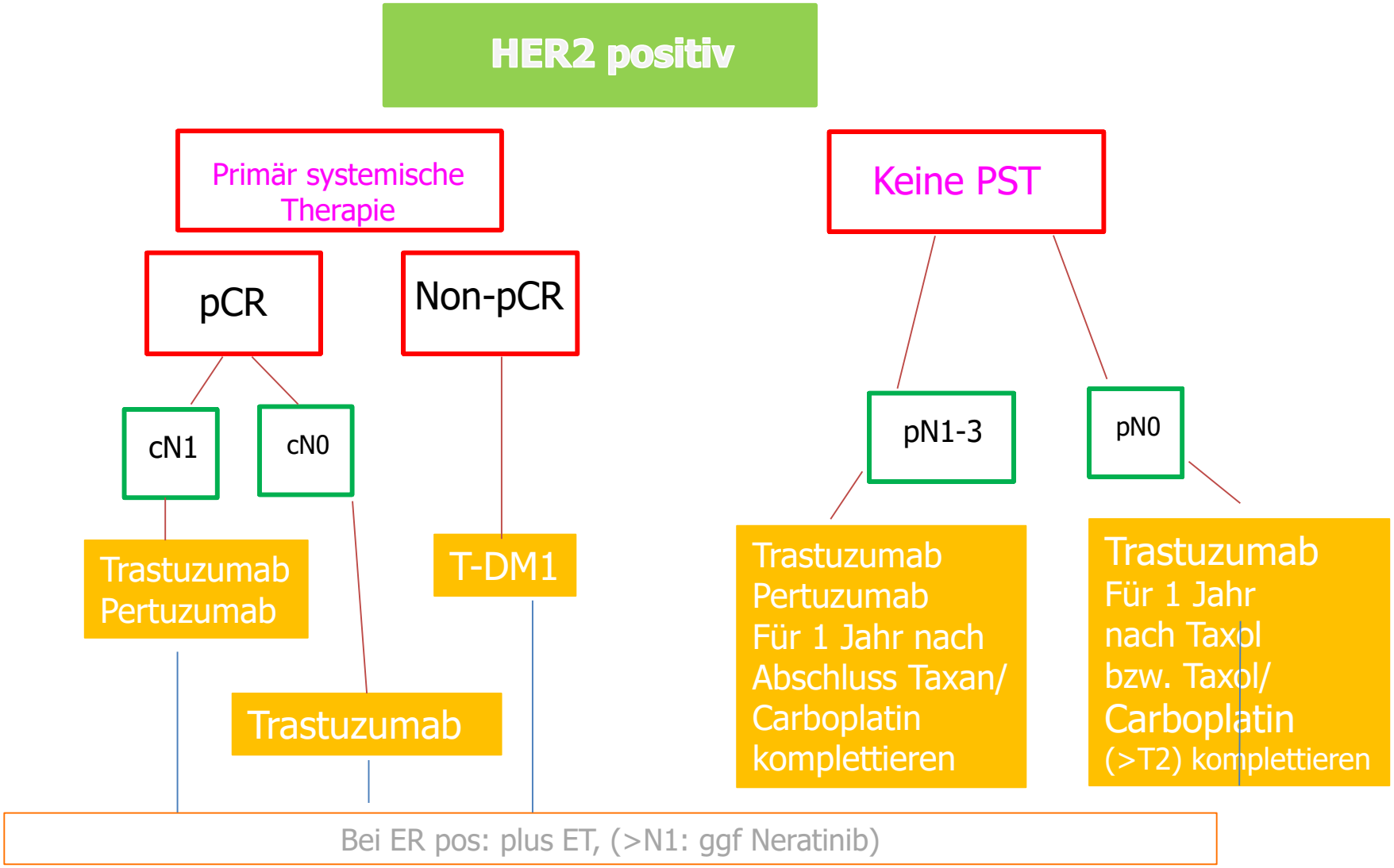


CTS5 SCORE	5–10 YEAR RISK	CTS5 RISK GROUP
3.84	9.8%	Intermediate

Zulassung Abemaciclib im frühen Mammakarzinom:
In Komb. mit einer endokrinen Therapie
angezeigt für die adjuvante Behandlung von erw. Pat. mit HR-positivem, HER2-negativem, nodal-positivem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko.
Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Aromatasehemmer-Therapie mit einem LHRH-Agonisten kombiniert werden

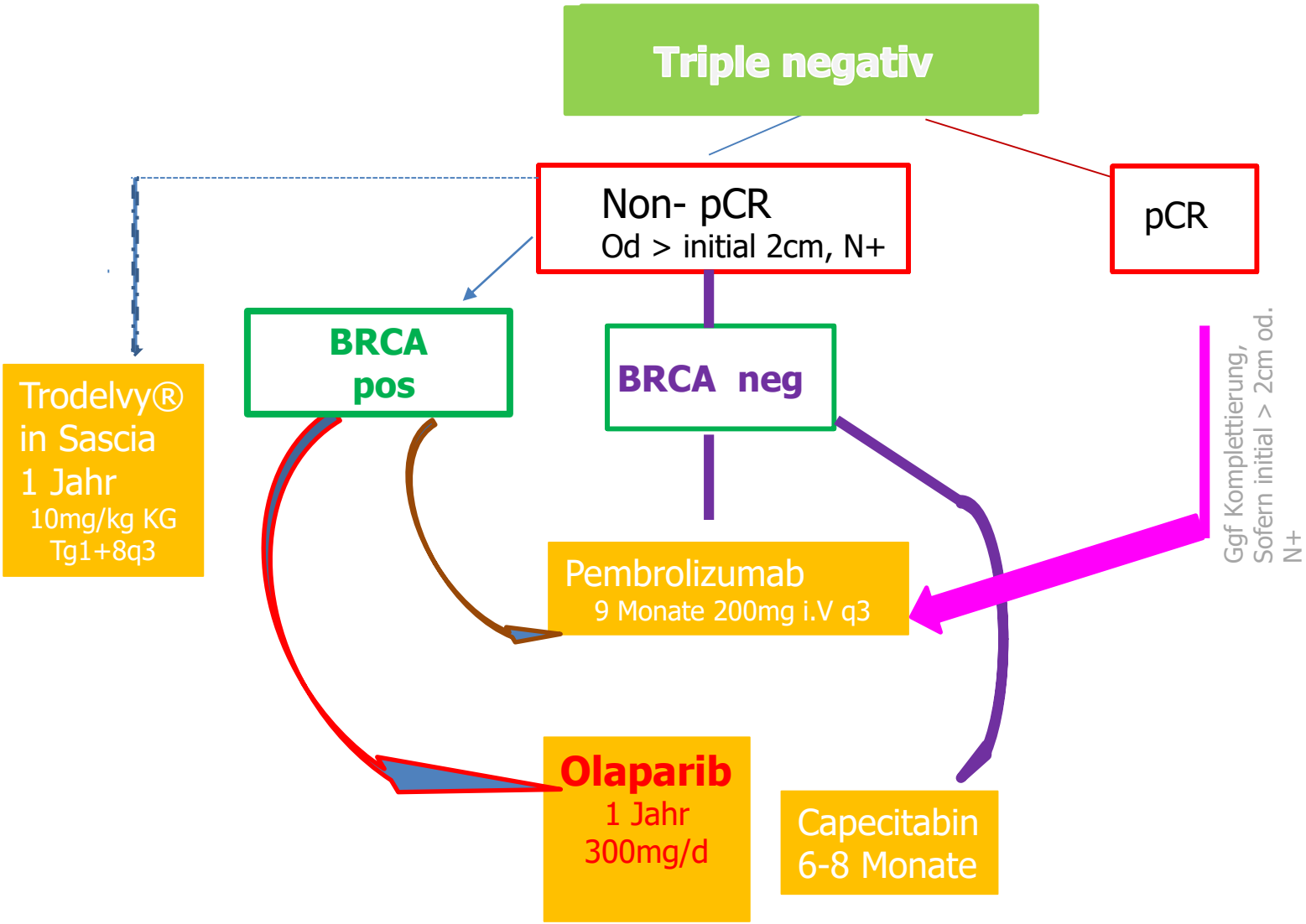
www.cts5-calculator.com: Risiko Fernmetastasen nach 5 Jahren endokriner Therapie. CPS high risk: > 10%

Das Einfache zuerst: Erhaltungstherapie bei HER2 Positivität



AGO 2022

Postneoadjuvante Intensivierung



Modifiziert nach AGO 2022

Rationale für Pembrolizumab: Kenyote 522

Schmid KN522 ESMO Virtual Plenar

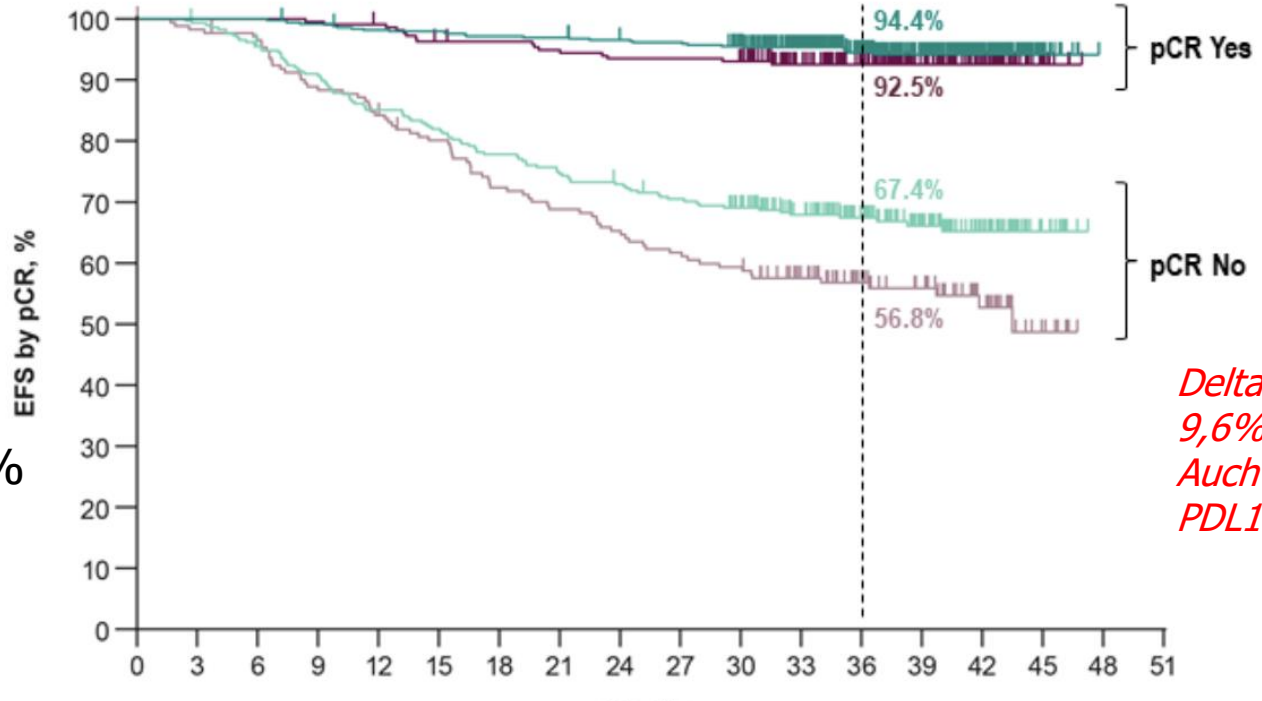
EFS by pCR (ypT0/Tis ypN0)

pCR: 85,3 vs. 91,3%

EFS: 76,8 vs. 84,5%

D-PFS: 80,7 vs. 87%

3J OS: 86,9 vs. 89,7%

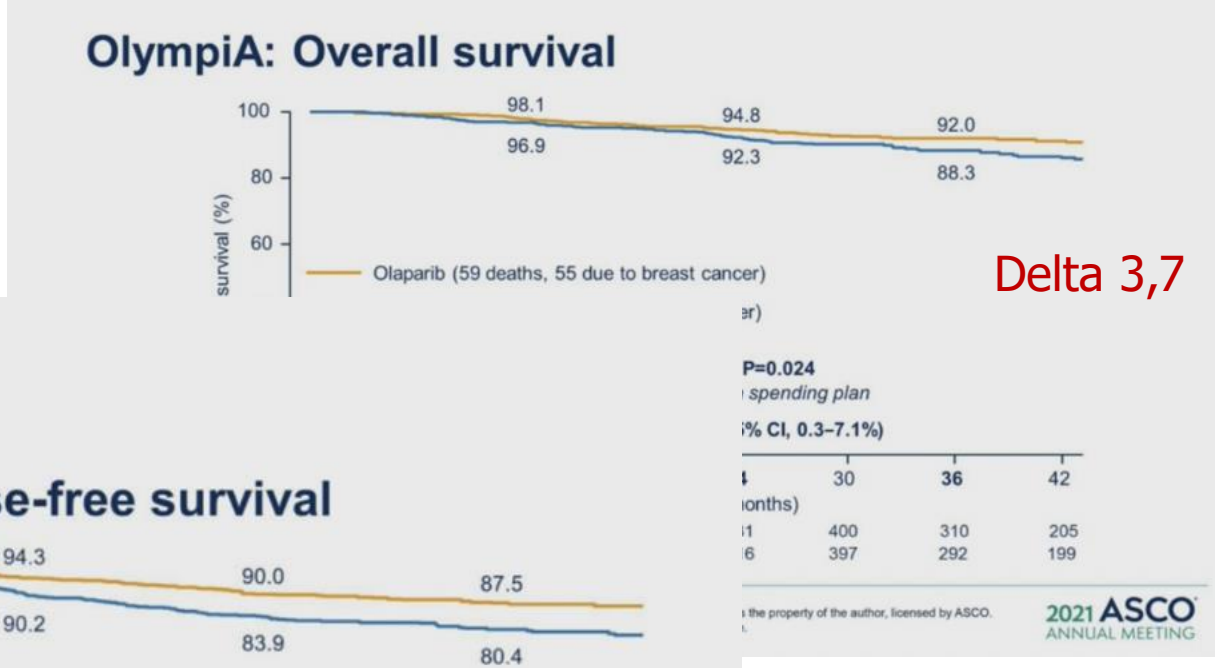


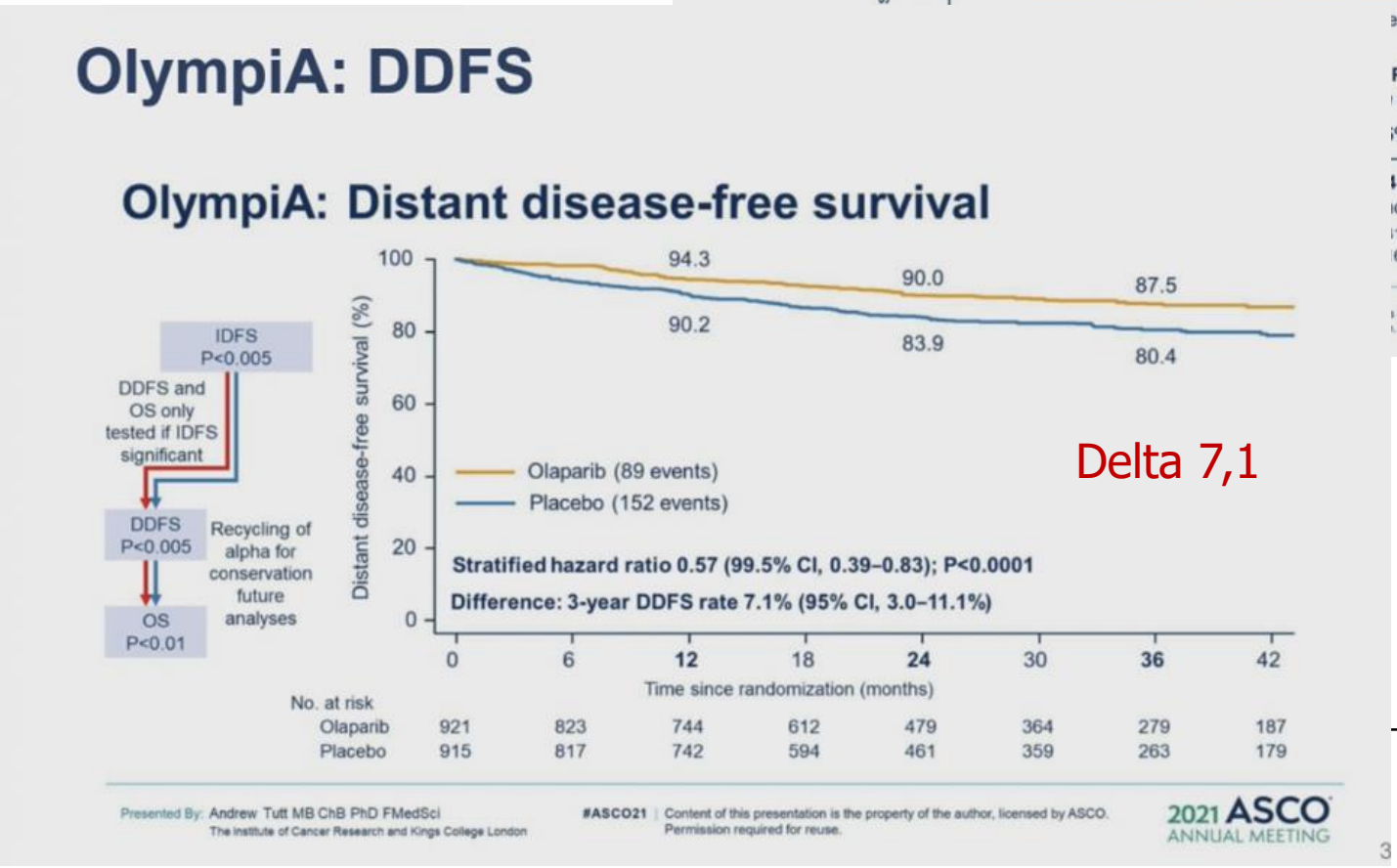
No. at Risk																		
Pembro + Chemo/Pembro Responder	494	494	494	489	483	482	478	477	472	470	460	387	307	220	122	18	0	0
Pbo + Chemo/Pbo Responder	217	217	217	216	214	207	206	203	200	200	197	165	130	87	56	9	0	0
Pembro + Chemo/Pembro Non-Responder	290	287	275	262	245	236	224	215	209	201	192	164	126	83	43	10	0	0
Pbo + Chemo/Pbo Non-Responder	173	169	165	152	144	135	122	116	110	104	100	85	65	53	27	8	0	0

Delta: 9,6%! - Auch bei PDL1 neg!

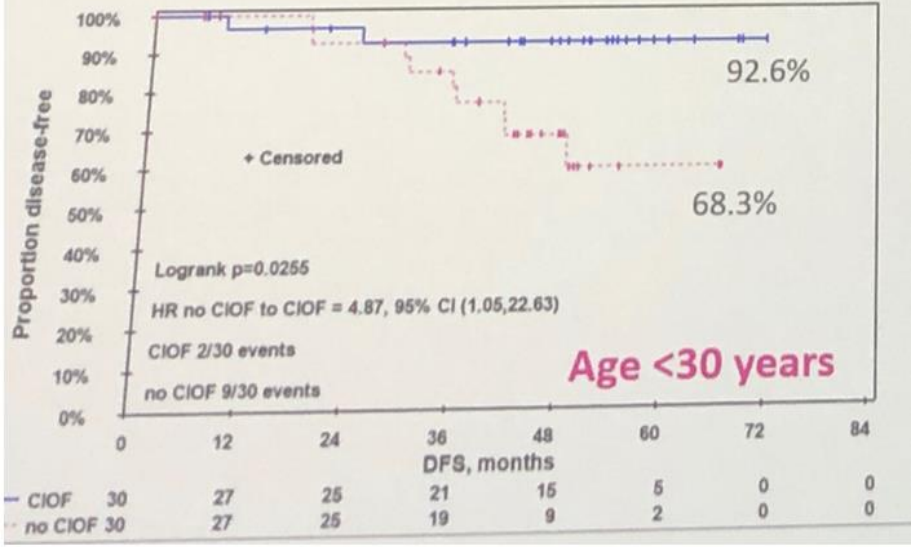
PD-L1 status			
Positive	98/656 (14.9)	68/317 (21.5)	0.67 (0.49 to 0.92)
Negative	25/128 (19.5)	25/69 (36.2)	0.48 (0.28 to 0.85)
Age category			

Rationale für die Erhaltungstherapie mit Olaparib bei BRCA1/2 Mutation (PALB2?): Olympia trial





Therapieintensivierung
Bei ER pos HER2 neg



Bei höheren Rezidivrisiko:

(G3, N1-3, T2-3, HER2 pos , < 35. LJ, Ki > 20%, hohes Risiko in Tumorgenetik...)

- **Ovarielle Suppression** für 2-5 Jahre,
  GnRH - Analoga auch erwägen, wenn Mens innerhalb von 24 Mo nach CT wieder einsetzt

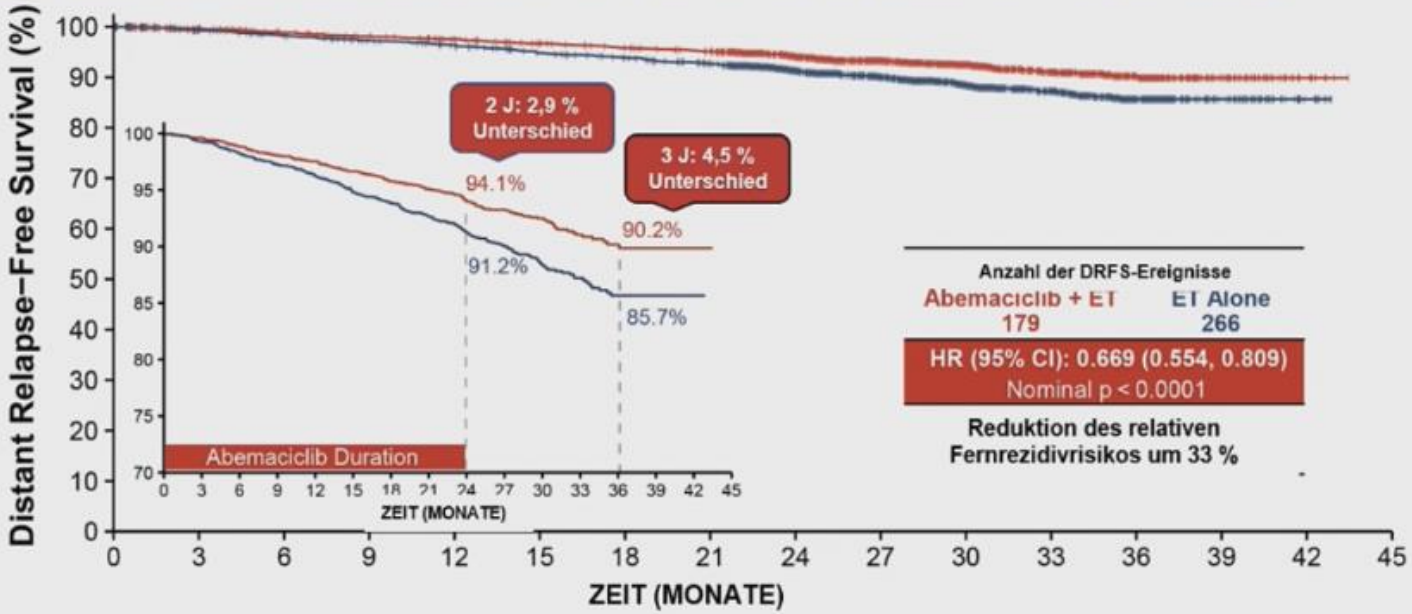
- **Aromatasehemmer**?! DFS um 15% besser – muss aber gegen NW abgewogen werden.
  Zudem OS nicht besser...

- **CDK 4/6 Inhibitor?!**

Altersgruppen	RS 0-25 ADAPT/A-Zyklus Endokrines Ansprechen Ki67-post ≤ 10%			
	TAM	TAM + OFS	AI + OFS	AI
< 50 Jahre und Prämenopausal	45,1 (37,6%)	65,0%	**76,5%**	-

Oberes Bild aus:
Präsentation von GBG, Furlanetto, ESMO 2019
Tabelle: s.a. Dia 22: O.Gluz, ESMO 2022

Abemaciclib + ET: Effektiv bei HR+, HER2- EBC* mit hohem Rezidivrisiko# (monarchE) Klinisch bedeutsamer DRFS-Vorteil in Kohorte 1



Patientinnen und Patienten unter Risiko

Abemaciclib+ET	2555	2445	2396	2367	2339	2303	2273	2246	1848	1236	899	530	281	68	8	0
ET alone	2565	2453	2412	2377	2346	2294	2260	2211	1809	1219	889	536	287	66	10	0

Reinisch et al. Adjuvant Abemaciclib Combined with Endocrine Therapy (ET): Efficacy Results in monarchE Cohort 1. ESMO Breast Cancer Con, May 3-5th 2022

PP-AL-DE-1328 April 2022

Modifizierte Abbildung: frdl. Genehmigung M. Reinisch; S. Paluch-Shimon et al., MonarchE, ESMO 5/2022

Entscheidungsfindung.....

		Bei High risk	*Bei High risk + BRCA mut*
	Tamoxifen ? Aromatasehemmer? GnRH Analoga ?	Endokrine Therapie + Abemaciclib für 2 Jahre 150-0-150mg / Tag	ET plus Olaparib 300-0-300mg Über 1 Jahr
	Abhängig vom NW – Profil, vorbestehenden Erkrankungen UND Wunsch d. Patientin GnRH 2-3 J, wenn kein low risk Im Verlauf: möglichst Tam/AI	Rezidivreduktion **5,7%** in 3 Jahren <u>Fernmetastasen</u> reduziert um **4,6%** in 3 Jahren	Verbessert DFS um 8,8 %, OS um 3,4% nach 4 Jahren FU
Contra	***20%*** *der HR positiven Patientinnen haben innerhalb von 10 J. ein Rezidiv unter Standardtherapie* ***High risk*** *Patienten sind vermutlich unterbehandelt*	***Diarrhoe 82 vs 7%*** *Fatigue 38 vs 15%* *Neutropenie 45 vs 5%* *Anämie 23 vs 3%* *Arthralgie 20 vs. 31%(!)* *Hot flashes 14 vs. 21% (!)* *Bauchschmerz 34 vs. 8%* *Übelkeit 28 vs. 8%*	Fatigue 40% Bauchschmerzen 15% Anämie 23% Geschmacks-störung 12% Kopfschmerz 20% Übelkeit v 57% Erbrechen 23% Appetitstörung 13%

Modifiziert nach AGO 2022

Postneoadjuvante/ adjuvante Intensivierungstherapie

Hormonrezeptor positiv

Low risk

Mittleres Risiko

High risk
-> 4 LK
1-3 LK u. T3 u/o G3

BRCA pos

Non PCR u. CPS-EP >3
od. > 4LK adj

Tamoxifen 5 bis 10 Jahre
GnRH für 2 bis 5 Jahre
Individuell Wechsel von Tamoxifen auf AI möglich

Abemaciclib für 2 Jahre in Adapt-late
Nach 1 Jahr ET wenn N2-3
od
N0 -1 + CTS5 hoch od
G3 u. non pCR od. RS >18

Abemaciclib für 2 Jahre + ET

Olaparib + ET

Modifiziert nach AGO 2022

Intensivierte Erhaltungstherapie kann bei jungen Frauen die Prognose bessern

– aber nur bei guter Adherence...

Therapieabbruch unter alleiniger antihormoneller Therapie: > 50% in 4 Jahren.....

- Aromataseinhibitor assoziiertes Arthralgiesyndrom:
  30-40% aller Pat. betroffen
- Klimakterische Beschwerden
- Leistungsabfall
- Depression
- Alibidinie
- **Bestehender Kinderwunsch**
- Gewichtszunahme, Haarausfall, Verlust der Hautspannung u.s.w.
- Last not least: Auswirkungen auf Knochen, Gefäße, Hirnleistung
- Bei Intensivierung: Diarrhoe, Rush, Bauchschmerz, Fatigue....

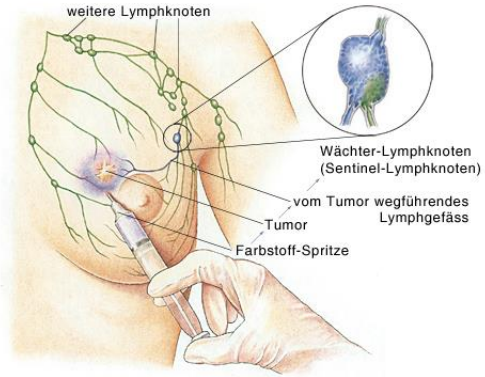
Carl-Thiem-Klinikum Cottbus
AKADEMISCHES LEHRKRANKENHAUS DER CHARITÉ

ADHERENCE: Hershman et al., BCRT 2011
Bild: https://pro.healthdataspace.org/zugang-gesundheitsdaten-arzt-patient-beziehung

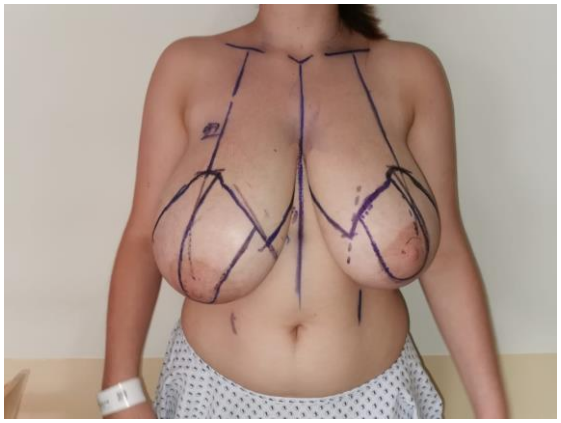
Operation des Mammakarzinoms bei jungen Frauen

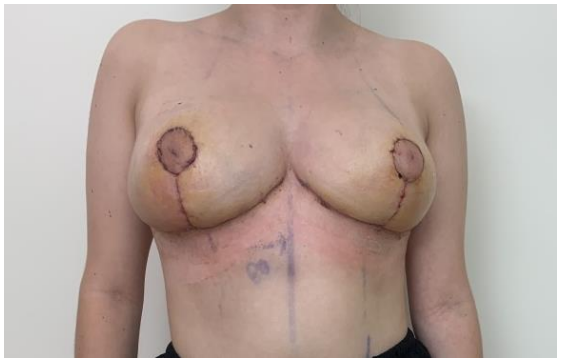
Rhiem et al, Breast cancer research 2012

Auch bei jungen Frauen ist die Brusterhaltung und Sentinellymphnodebiopsie grundsätzlich 1. Wahl



Beim **Sentinel-Verfahren** wird ein Farbstoff in den Tumor gespritzt, um zu sehen, auf welchem Weg die Lymphflüssigkeit aus dem Gebiet des Tumors abfliesst. Falls im ersten angefärbten Lymphknoten, dem sogenannten Wächter- oder Sentinel-Lymphknoten, Krebszellen gefunden werden, müssen alle anderen Lymphknoten der Region ebenfalls entfernt werden.





Brusterhaltung: in 80% der Fälle möglich

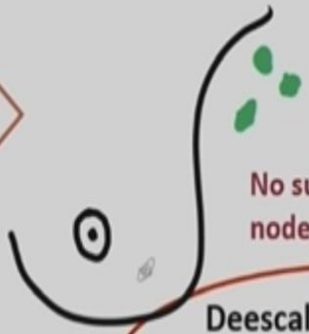
Bei initial cN1: Sicherung des LK, Clipmarkierung und sekundär Entfernung des TAD LK- auch bei jungen Frauen!

KEM.

The targeted axillary dissection: what we used to do ...

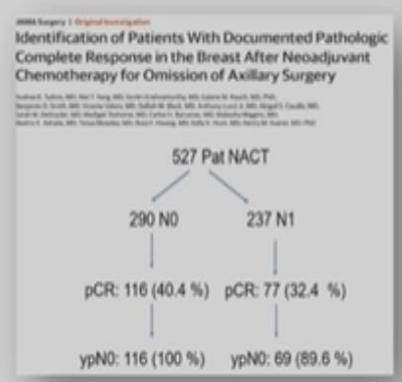
Positive Lymphknoten prior Chemo (cN+)

NACT



No suspicious lymph node (ycN0)

Deescalation of axillary treatment is of high medical need



89% of the pts received axillary dissection with no evidence of tumor infiltration (ypN0).

Tadros A. et al., JAMA Surg. 2017

KEM | Evang. KLINIKEN ESSEN-MITTE Evang. Huyssens-Stiftung Essen-Huttrop · Evang. Krankenhaus Essen-Werden · Evang. Krankenhaus Essen-Steele 3

M. Reinisch Essen hat mit „Senta" Validität Von TAD bestätigt!

MASTER OF DISASTER

Zur Op-Planung:

Eine Untersuchung auf genetische High risk Mutationen sollte erfolgt sein!

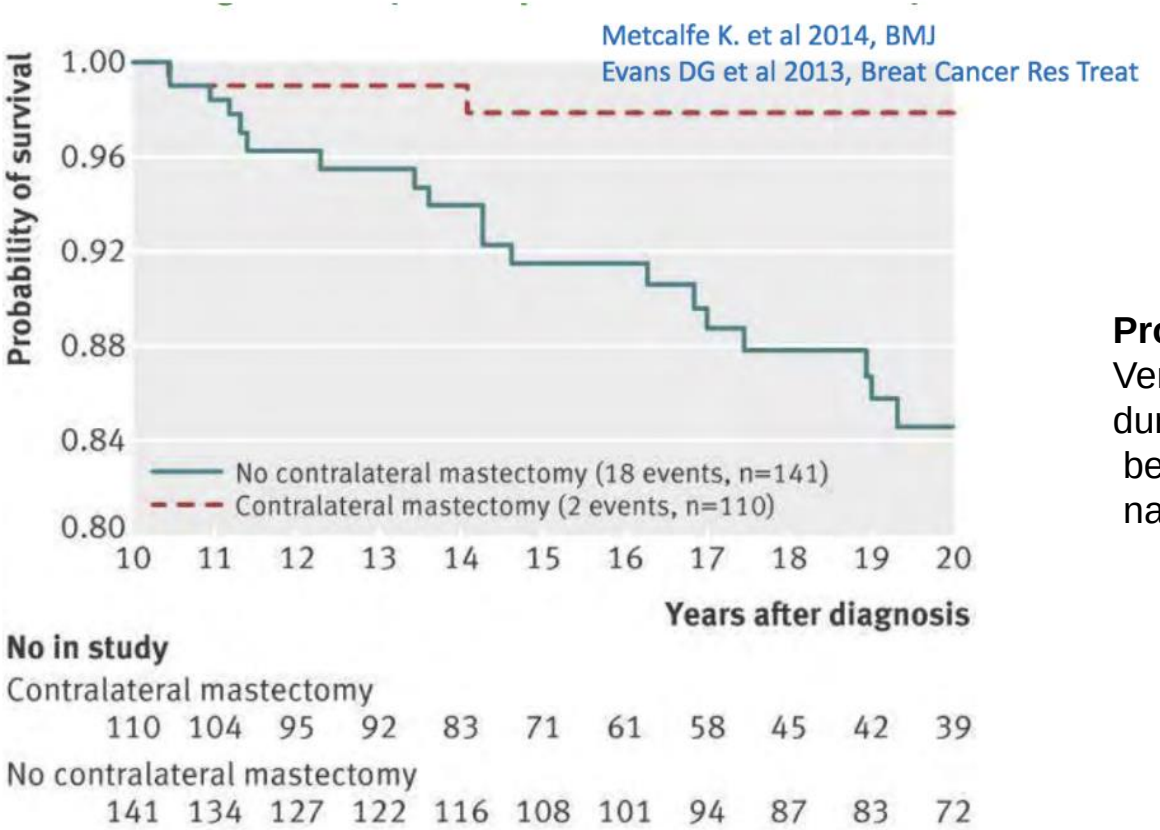
Auch bei bestehender high risk Mutation ist die brusterhaltende Therapie und Bestrahlung möglich

Aber:

Das Risiko für ein kontralaterales Mammakarzinom ist bei high risk Mutation mit 50% anzugeben, das Risiko für ein ipsilaterales Zweitkarzinom ist deutlich erhöht.

Wenn eine high risk Mutation nachgewiesen wurde:

Über die Option einer beidseitigen Mastektomie muss wegen der Auswirkungen auf das Überleben gesprochen werden



Retrospektive

Prospektive Daten:
Verbesserung des Überlebens durch kontralaterale Mastektomie bei Z.n. einseitigen Mammakarziom nach 15 Jahren um **11% absolut**

Heemskerk-Gerritsen B et al., Internat. J. Cancer Vol 136, 2014 668-667
Bild: frdl Einverständnis meiner Patientin

Aber:
Indikation zur "sekundärprophylaktischen" Mastektomie ist individuell!

Beachtung von:

- **Lebenssituation und Wunsch der Patientin**
- **!! Tumorstadium des vorhanden Mammakarzinoms- Prognose ?!**
- **Alter (verbliebenes Lebenszeitrisiko?)**
- **Konstitution der Patientin**
- **Nebendiagnosen der Patientin (OC FIGO IIIC? , HI? DM?)**

Auch wichtig:
Nicht jede Patientin wünscht die Rekonstruktion!
Eingehende Aufklärung über das Für und Wider-,
Über verschiedene Methoden und über denkbare Nachteile

Bei Mastektomie: Information über Rekonstruktion

Keine Rekonstruktion – sekundäres Implantat- Eigengewebe- primär subcutanes Implantat

Eigene Patientinnen, mit freundlicher Genehmigung

Nachsorge-
dank des Langzeitüberlebens heute noch wichtiger als gestern!!

Nachsorge bei jung Erkrankten: Langfristige Therapiefolgen

- Risiko Herzinsuffizienz (EC >4 - 10%)
- Risiko Zweitkarzinome (0,3-3%), anaplastisches großzelliges Lymphom
- Risiko persistierende periphere Polyneuropathie 3.-4. Grades
  (bis 6%... Lithium? Prepare-Studie!)
- Risiko Schlaganfall, Herzinfarkt
- Demenz, Osteoporose
- Langfristiger Arbeitsausfall wegen zahlreicher Re- Operationen bei Komplikationen nach Rekonstruktion
- Anhaltende NW der Erhaltungstherapie
- Kinderwunsch?

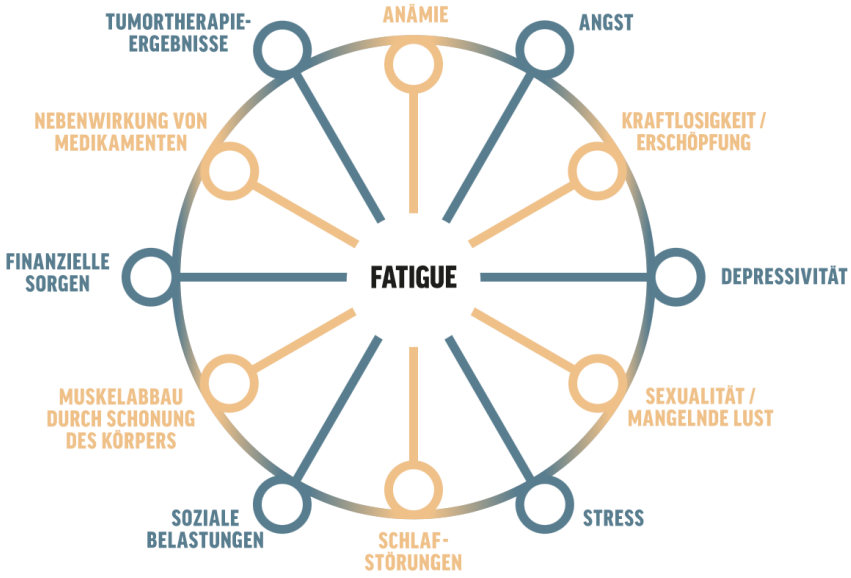


Abb.: Deutsche Fatigue-gesellschaft.de

Take home message

- Auch bei jungen Frauen sollte man an die Möglichkeit "Brustkrebs" denken- selbst bei fehlender familiäer Belastung Inzidenz: Jede 7.-10. Frau im fertilen Alter (S. Loibl et al.)

- Die Diagnose BC ist bei jungen Frauen oft verzögert, auch wegen der Brustdichte

- Die Indikation zur Chemotherapie sollte sich auch bei jung Erkrankten in erster Linie nach den allgemeingültigen Kritierien richten

- Vor der Operationsplanung ist die Abklärung einer high risk Mutation zu empfehlen- vor allem bei triple Negativität oder familiärer Belastung

– Auch nach Brustkrebs sind Schwangerschaften und Fertilitätsbehandlungen möglich

– Brustkrebs in der Schwangerschaft: keine Kompromisse bei der Therapie

– Langfristige Folgen der Therapie junger Frauen sind weitgehend unerforscht

– Die besonderen Auswirkung der Brustkrebserkrankung auf das Leben einer jungen Frau sollten in der Nachsorge Beachtung finden

Links für junge Patientinnen – aktuell zudem Pink!

Wichtige Links

- Leitlinien der AGO: www.ago-online.de
- S3-Leitlinie und Liste zertifizierter Brustzentren und Veranstaltungen: www.senologie.org
- Wichtige Daten zum Mammakarzinom: www.krebsdaten.de
- Informationsblätter u. a. zur genetischen Beratung: www.krebsinformationsdienst.de
- Allgemeine und (sozial)rechtliche Beratungsangebote: www.bayerische-krebsgesellschaft.de oder www.brustkrebsdeutschland.de
- Kinderwunsch bei und nach Mammakarzinom: www.fertiprotekt.de
- Selbsthilfegruppe für junge Patientinnen: www.brca-netzwerk.de
- Register für Mammakarzinom in und unmittelbar nach Schwangerschaft: www.germanbreastgroup.de
- Selbsthilfegruppe für Partner brustkrebskranker Frauen: www.frauenselbsthilfe.de
- Spezielle Angebote für junge Mütter mit Mammakarzinom: www.rvfs.de
- Spezielle Angebote für die Kinder betroffener Mütter: www.verbund-kinder-krebskranker-eltern.de

PFLICHTTEXT VERZENIOS®

- **Zusammensetzung**: *arzneilich wirksamer Bestandteil*: Jede Filmtablette enthält entsprechend der Bezeichnung 50 mg, 100 mg bzw. 150 mg Abemaciclib; *sonstige Bestandteile:* Tablettenkern: Croscarmellose-Natrium, Lactose-Monohydrat, Mikrokristalline Cellulose, Siliciumdioxid-Hydrat, Natriumstearylfumarat; Filmüberzug: Poly(vinylalkohol) (E1203), Titandioxid (E171), Macrogol (E1521), Talkum (
- E553b), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H2O (E172) [nur bei 50 mg und 150 mg Tabletten], Eisen(III)-oxid (E172) [nur bei 50 mg Tabletten].
- **Anwendungsgebiete**:
- •Brustkrebs im frühen Stadium: Verzenios ist in Kombination mit einer endokrinen Therapie angezeigt für die adjuvante Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2)-negativem, nodal-positivem Brustkrebs im frühen Stadium mit einem hohen Rezidivrisiko (siehe Fachinformation Abschnitt 5.1).
  Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Aromatasehemmer-Therapie mit einem LHRH-Agonisten (LHRH= Luteinising Hormone Releasing Hormone) kombiniert werden.
- •Fortgeschrittener oder metastasierter Brustkrebs: Verzenios ist angezeigt zur Behandlung von Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie.
  Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten kombiniert werden.
- **Gegenanzeigen**: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.
- **Nebenwirkungen**:
- *Sehr häufig*: Infektionen, Neutropenie, Leukopenie, Anämie, Thrombozytopenie, Lymphopenie, verminderter Appetit, Kopfschmerzen, Dysgeusie, Schwindel, Diarrhö, Erbrechen, Übelkeit, Stomatitis, Alopezie, Pruritus, Ausschlag, Pyrexie, Fatigue, und ALT- und AST-Erhöhung
- *Häufig*: erhöhter Tränenfluss, venöse Thromboembolie, interstitielle Lungenerkrankung (ILD) / Pneumonitis, Dyspepsie, Störungen im Bereich der Nägel, trockene Haut, Muskelschwäche,
- *Gelegentlich*: febrile Neutropenie
- **Warnhinweise**: Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren. Enthält Lactose. Weitere Warnhinweise siehe Fachinformation.
- **Verschreibungspflichtig**
- **Zulassungsinhaber**: Eli Lilly Nederland B.V.; Papendorpseweg 83; 3528 BJ Utrecht; Niederlande.
  Ansprechpartner in Deutschland: Lilly Deutschland GmbH, Werner-Reimers-Straße 2-4, D-61352 Bad Homburg
- **Stand der Information: April 2022**