Medscape
Oncology Global

Implementierung einer therapeutischen Intervention bei HR-positivem/HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium mit hohem Risiko: Die prognostischen Implikationen verstehen

Unterstützt durch eine unabhängige Fortbildungsförderung von Lilly

www.medscape.org/spotlight/hrebc-german

Zielgruppe

Diese Schulung wendet sich an FachärztInnen für Onkologie und Gynäkologie sowie ChirurgInnen und andere medizinische Fachkräfte (HCPs), die an der Versorgung von Patientinnen mit Hormonrezeptor-(HR-)positivem/Humaner-epidermaler-Wachstumsfaktorrezeptor-2-(HER2-)negativem Brustkrebs im Frühstadium (EBC) mit hohem Risiko beteiligt sind.

Zielbeschreibung

Im Rahmen dieser Schulung sollen die Teilnehmenden die am besten geeignete Therapie für eine Patientin mit HR-positivem/HER2-negativem EBC nach der Bestimmung ihres Rezidivrisikos besser auswählen können.

Lernziele

In der Schulung werden die folgenden Inhalte vermittelt:

- Vergleich der unterschiedlichen Prognosen für Patientinnen mit HR-positivem/HER2-negativem EBC mit hohem Risiko, die orale Krebstherapien erhalten
- Auswahl geeigneter therapeutischer Maßnahmen zur Verringerung des Rezidivrisikos bei Patientinnen mit HR-positivem/HER2-negativem EBC mit hohem Risiko
- Bestimmung der Herausforderungen im Zusammenhang mit dem Einsatz einer adjuvanten Therapie bei Patientinnen mit HR-positivem/HER2-negativem EBC

Joyce O'Shaughnessy, MD
Celebrating Women Chair in
Breast Cancer Research
Baylor University Medical Center
Direktorin
Brustkrebsforschungsprogramm
Texas Oncology
USA Oncology
Dallas, Texas, USA

Javier Cortés, MD, PhD
Leiter, International Breast Cancer Center (IBCC)
Medica Scientia Innovation Research (MedSIR)
Barcelona, Spanien

Aditya Bardia, MD, MPH
Direktor
Brustkrebsforschungsprogramm
Allgemeines Krankenhaus Massachusetts
Harvard Medical School
Boston, Massachusetts, USA

Kapitel 1: ERÖRTERUNG DER NUANCEN EINES HOHEN REZIDIVRISIKOS BEI HR-POSITIVEM/HER2-NEGATIVEM BRUSTKREBS IM FRÜHSTADIUM

Hormonrezeptor-(HR-)positiver/Humaner-epidermaler-Wachstumsfaktorrezeptor-2-(HER2-)negativer Brustkrebs im Frühstadium (EBC) ist eine heterogene Erkrankung, bei der das Rezidivrisiko sehr unterschiedlich sein kann.[1] Bei etwa 20 % der Patientinnen mit HR-positivem/HER2-negativem EBC kommt es trotz optimaler lokoregionärer und systemischer Therapie innerhalb der ersten 10 Jahre zu einem Rezidiv.[2] Dies veranschaulicht die Notwendigkeit, die Rezidivraten bei Patientinnen mit HR-positivem/HER2-negativem EBC zu senken, insbesondere bei Patientinnen mit einer Hochrisiko-Erkrankung.

Beurteilung des Rezidivrisikos bei Patientinnen mit EBC
Bei der Bestimmung des Rezidivrisikos bei einer Patientin sind mehrere Faktoren zu berücksichtigen.

Patientinnenanamnese und Untersuchung. Die persönliche und familiäre Krebsanamnese sollte erfasst werden, gefolgt von einer körperlichen Untersuchung. ÄrztInnen sollten die Größe der Raumforderung beurteilen, tastbare Lymphknoten (LK) identifizieren und nach Hautbeteiligung wie Rötung oder Schwellung untersuchen. Es ist wichtig, auf klinische Anzeichen einer aggressiven Erkrankung (z. B. signifikante Schwellung, ulzerierte Haut) oder einer LK-Beteiligung (z. B. unerklärliche Armschmerzen) zu achten. Mithilfe der Bildgebung der Brust, einschließlich Ultraschall, werden die Raumforderung und die regionalen, inneren Brust- und supraklavikulären LK beurteilt. In ausgewählten Fällen kann auch eine Magnetresonanztomographie (MRT) in Betracht gezogen werden.[3,4]

Tumorpathologie. Kernnadelbiopsate müssen entnommen werden, um die Tumorhistologie (z. B. lobuläre, duktale, gemischte Histologie) und den Grad genau zu bestimmen. Es sollte eine quantitative Beurteilung des Östrogenrezeptors (ER), des Progesteronrezeptors (PgR) und des HER2 mittels Immunhistochemie (IHC) und/oder Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) durchgeführt werden. Brustkrebs-Biomarker helfen bei der Vorhersage des Verhaltens des Krebses, wobei eine aggressive Erkrankung im Allgemeinen mit einer niedrigeren oder fehlenden ER/PgR- und HER2-Amplifikation und einem höheren Ki-67-Wert assoziiert ist.[3,4] Ki-67 ist ein Biomarker für die Tumorproliferation. Allerdings müssen Abweichungen zwischen den Laboren beachtet werden und Diskussionen über angemessene Cutoff-Punkte sind wichtig, wenn die Verwendung von Ki-67-Tests für das Rezidivrisiko in Betracht gezogen werden.[5] Obwohl die Ki-67-Bewertung in den Leitlinien der European Society of Medical Oncology (ESMO) empfohlen wird, empfiehlt das National Comprehensive Cancer Network (NCCN®) keine Ki-67-Tests mehr zur Risikobewertung.[3,4]

Aggressive, schneller wachsende Karzinome entwickeln typischerweise eher eine mikrometastatische Erkrankung, obwohl dies nicht immer der Fall ist. Eine retrospektive Analyse von Frauen mit nodal-positivem EBC zeigte, dass Virulenz (schnelles oder langsames Wachstum) und Metastasierungsfähigkeit (Tendenz zur Entwicklung einer mikrometastatischen Erkrankung) zwei separate prognostische Merkmale waren.[6] Zum Beispiel könnte ein invasives lobuläres Karzinom langsam wachsen, aber bei der Vorstellung immer noch 10 beteiligte LK und Fernmetastasen aufweisen.

Wenn sich Patientinnen einer Operation unterziehen, bestimmt man anhand der pathologischen Beurteilung der definitiven chirurgischen Probe die Tumorgröße, den Grad und den Biomarkerstatus für den gesamten Krebs und das Vorhandensein einer lymphovaskulären Invasion.

Genexpressionsanalyse. Bei einigen Patientinnen kann man über die Analyse der klinischen Merkmale und der Pathologie eindeutig bestimmen, ob eine adjuvante Chemotherapie erforderlich ist. Wenn jedoch weiterhin Unsicherheit besteht, kann die Genexpressionsanalyse zusätzlich Einblicke in das Rezidivrisiko einer Person liefern. Es stehen derzeit mehrere Genexpressionsanalyse-Assays zur Verfügung, einschließlich des 21-Gen-Rezidiv-Score-Assays (Oncotype DX) und des 70-Gen-Signatur-(MammaPrint-)Assays.[3,7] Diese Assays können über Chemotherapieentscheidungen hinaus auch verwendet werden, um Patientinnen zu identifizieren, die ein sehr geringes Rezidivrisiko haben und für die endokrine Therapie (ET) über kürzere Zeiträume in Betracht gezogen werden könnten, wenn die Verträglichkeit ein Problem ist.

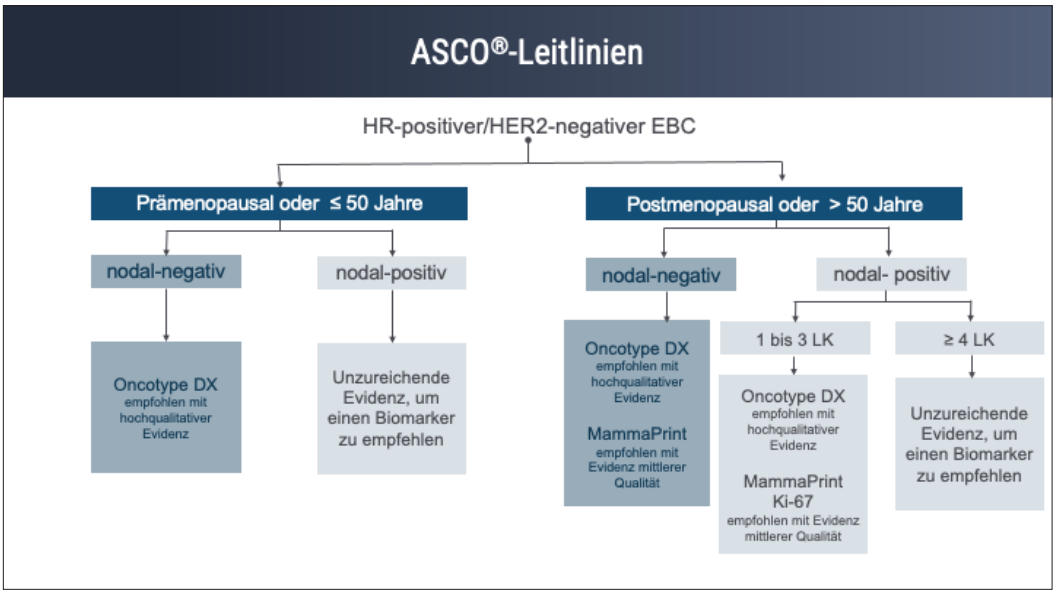
Mit dem 80-Gen-BluePrint-Assay wird der intrinsische Subtyp eines einzelnen Brustkrebses untersucht. Er kann bei der Bestimmung helfen, wie Krebsarten am besten behandelt werden können, die nicht zum typischen klinischen Profil passen.[8] Wenn beispielsweise ein Brustkrebs schwach ER-positiv, PgR-negativ und einen hohen Ki-67-Wert aufweist, kann man mit molekularen Tests feststellen, ob der Tumor ein luminaler B- oder basaler Subtyp ist, um Entscheidungen zu nachfolgenden Behandlungen zu treffen.

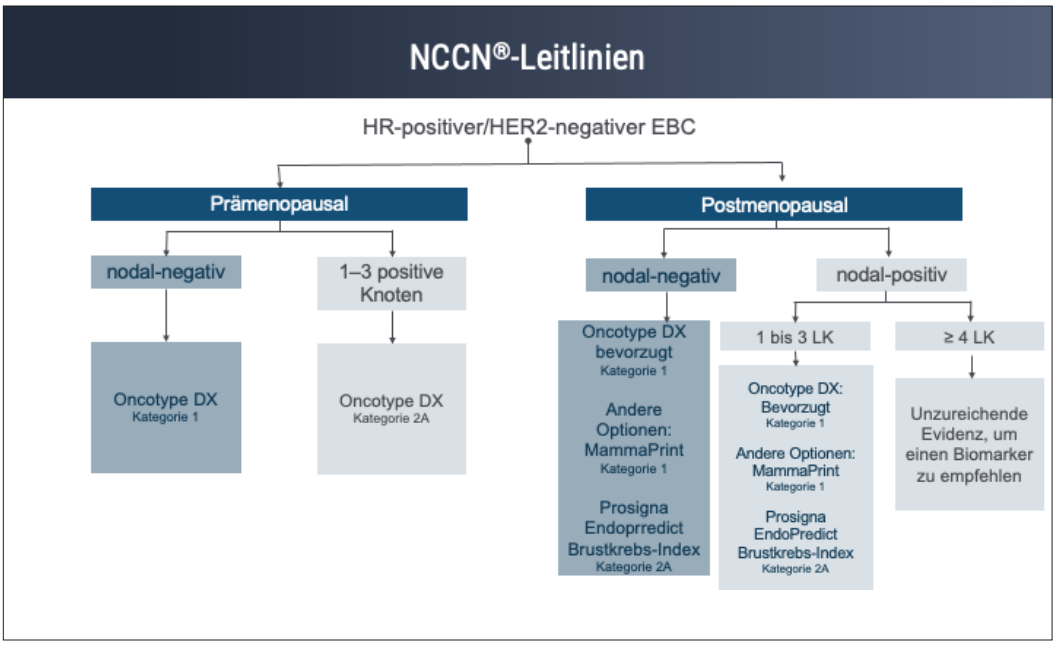
Zusätzliche zu berücksichtigende Beurteilungen. Computertomographie (CT) und Knochenscans sollten für die Stadieneinteilung in Betracht gezogen werden, um auf Fernmetastasen oder andere beteiligte regionale LK zu untersuchen. Positronen-Emissions-Tomographie-(PET)-Aufnahmen können auch in ausgewählten Fällen von Vorteil sein. Eine genaue Stadieneinteilung ist entscheidend, um sicherzustellen, dass nachfolgende Operationen, Bestrahlung und systemische Therapien angemessen bestimmt werden. Keimbahntests auf *BRCA1/2*- oder *PALB2*-Mutationen können ebenfalls durchgeführt werden, insbesondere wenn eine Behandlung mit einem Poly(ADP-Ribose)-Polymerase-(PARP-) Inhibitor in Betracht gezogen wird.[3]

Definition der Hochrisiko-Erkrankung: Was besagen die Leitlinien?

Die Kriterien für HR-positiven/HER2-negativen Brustkrebs mit hohem Risiko unterscheiden sich basierend auf der verwendeten Leitlinie und den zu berücksichtigenden klinischen Entscheidungen. Um über die Notwendigkeit einer adjuvanten Chemotherapie zu entscheiden, empfehlen die Brustkrebsleitlinien die Verwendung von Genexpressionsprofil-Assays. Die Leitlinien der American Society of Clinical Oncology (ASCO®) und des NCCN® sind in Abbildung 1 zusammengefasst. Beide empfehlen Tests für nodal-negative Patientinnen (unabhängig vom menopausalen Status) und für postmenopausale Patientinnen mit 1 bis 3 positiven LK.[3,7] Die NCCN®-Leitlinien empfehlen auch die Berücksichtigung von Oncotype-DX-Tests für prämenopausale Patientinnen mit 1 bis 3 positiven LK.[3] Die ESMO-Leitlinien besagen, dass bei Patientinnen mit HR-positivem/HER2-negativem EBC ein Genexpressionsprofil in Betracht gezogen werden kann, um prognostische und/oder prädiktive Informationen zu erfassen und somit Behandlungsentscheidungen zu unterstützen.[4] In den Leitlinien der European School of Oncology (ESO)/ESMO wird die Anwendung dieser Assays bei Patientinnen unter 40 Jahren aufgrund fehlender klinischer Studiendaten in dieser Altersgruppe nicht empfohlen.[9]

Abbildung 1. Richtlinien zu Biomarkern für HR-positiven/HER2-negativen EBC[3,7]





Bei Entscheidungen über die Anwendung eines Inhibitors der Cyclin-abhängigen Kinase (CDK) 4/6 im adjuvanten Setting wird eine Hochrisiko-Erkrankung basierend auf der Anzahl der positiven LK, dem histologischen Grad, der Tumorgröße und/oder dem Ki-67-Wert bestimmt. Sowohl in den ASCO®- als auch den NCCN®-Leitlinien wird ein hohes Risiko in diesem Setting als ≥ 4 positive LK oder 1 bis 3 positive LK mit ≥ 1 der folgenden Kriterien definiert: Erkrankung Grad 3 oder Tumorgröße ≥ 5 cm. Die ASCO®-Leitlinien umfassen auch Ki-67 ≥ 20 % als Risikofaktor für Patientinnen mit 1 bis 3 positiven LK, während bei kürzlichen Aktualisierungen der NCCN®-Leitlinien die Ki-67-Expression als Marker für Hochrisikoerkrankungen entfernt wurde.[3,10]

Unterstützende Daten für die Zugabe einer zielgerichteten Therapie bei HR-positivem/HER2-negativem Hochrisiko-EBC
Das anhaltende Risiko für ein Rezidiv der Erkrankung bei Patientinnen mit HR-positivem/HER2-negativem EBC mit hohem Risiko führt dazu, dass man sich auf die Prüfung von Kombinationsansätzen zur Steigerung der Wirksamkeit im Vergleich zu ET allein konzentriert.

Abemaciclib. Der CDK-4/6-Inhibitor Abemaciclib wurde im adjuvanten Setting in der Phase-III-Studie monarchE beurteilt, in der Hochrisiko-EBC als ≥ 4 positive LK oder 1 bis 3 positive LK mit entweder Tumor 3. Grades, Tumorgröße ≥ 5 cm oder Ki-67 ≥ 20 % definiert wurde. Die Patientinnen erhielten eine standardmäßige ET mit oder ohne Abemaciclib über 2 Jahre.[11] Nach einer medianen Nachbeobachtung von 42 Monaten zeigte die Zugabe von adjuvantem Abemaciclib einen anhaltenden Nutzen beim invasiven krankheitsfreien Überleben (iDFS) (Hazard Ratio 0,664; $p < 0,0001$) und beim fernrezidivfreien Überleben (DRFS) (Hazard Ratio 0,659; $p < 0,0001$) mit einer absoluten Verbesserung des 4-Jahres-iDFS von 6,4 % und des 4-Jahres-DRFS von 5,9 % (Tabelle 1).[11] Die Daten zum Gesamtüberleben (OS) sind noch nicht ausgereift, obwohl es wesentlich weniger Patientinnen gab, die im Abemaciclib-Arm eine metastatische Erkrankung entwickelt hatten (125 vs. 249 unter ET allein). Eine weitere Nachbeobachtung ist notwendig, um festzustellen, ob dies zu weniger krebsbedingten Todesfällen führt.[12]

Der iDFS-Nutzen war über alle untersuchten Patientinnen-Subgruppen hinweg konsistent. Der Ki-67-Index war bei dieser Patientenpopulation prognostisch, obwohl der Nutzen von adjuvantem Abemaciclib unabhängig vom Ki-67-Score konsistent war.[12] Die Analyse nach Alter zeigte auch einen konsistenten Nutzen und eine konsistente Sicherheit bei Patientinnen < 65 und ≥ 65 Jahren, die Abemaciclib erhielten. Obwohl die Raten unerwünschter Ereignisse (UE) in den zwei Altersgruppen ähnlich waren, hatten ältere Patientinnen höhere Raten der Dosisanpassung. Patientinnen, bei denen die Dosis unterbrochen oder reduziert werden musste, hatten einen ähnlichen Nutzen von Abemaciclib wie Patientinnen, bei denen keine Dosisanpassung erforderlich war, was darauf hindeutet, dass ältere Patientinnen besser über das UE-Management und die Überwachung beraten werden müssen, um unnötige Behandlungsabbrüche zu vermeiden.[13]

Die häufigsten UE im Zusammenhang mit Abemaciclib waren gastrointestinale Ereignisse (z. B. Durchfall, Übelkeit), Infektionen, Fatigue und Zytopenien. Ereignisse des Grades 3/4 im Abemaciclib-Arm umfassten Neutropenie (19,6 %), Diarrhö (7,8 %), Infektionen (5,6 %) und Fatigue (2,9 %). Venöse thromboembolische Ereignisse traten bei 2,5 % und interstitielle Lungenerkrankung jeden Grades trat bei 3,2 % der Patientinnen auf.[14]

Basierend auf diesen Daten wurde Abemaciclib von der US-amerikanischen Lebens- und Arzneimittelbehörde (FDA) und der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) in Kombination mit ET für die adjuvante Behandlung von Patientinnen mit HR-positivem/HER2-negativem, nodal-positivem EBC mit hohem Rezidivrisiko zugelassen.[15,16] Die anfängliche behördliche FDA-Zulassung erforderte auch, dass Tumoren einen Ki-67-Score von ≥ 20 % aufweisen, aber diese Anforderung wurde am 23. März entfernt.[15] Aktualisierte Leitlinien von ASCO®, NCCN® und ESMO befürworten die Intent-to-Treat-Definition von Hochrisiko-Erkrankungen aus der monarchE-Studie.[3,9,10]

Tabelle 1. Wirksamkeit von zielgerichteten Wirkstoffen bei HR-positivem/HER2-negativem EBC

Studie	MonarchE[12]		NATALEE[17]		OlympiA[18,19]	
Wirkstoffe	**Abemaciclib + ET**	**nur ET**	**Ribociclib + ET**	**nur ET**	**Olaparib + ET**	**nur ET**
n	2808	2829	2549	2552	168	157
4-J.-iDFS, %	85,8	79,4	NR	NR	80,1	76,6
	Hazard Ratio 0,664; $p < 0,0001$		-		-	
3-J.-iDFS, %	89,2	84,4	90,4	87,1	83,5	77,2
	NR		Hazard Ratio 0,748; $p = 0,0014$		Hazard Ratio 0,70	
4-J.-DRFS, %	88,4	82,5	NR	NR	82,1	77,7
	Hazard Ratio 0,659; $p < 0,0001$		-		NR	
3-J.-DRFS oder DDFS, %	DRFS: 90,8	DRFS: 86,6	DDFS: 90,8	DDFS: 88,6	NR	NR
	NR		Hazard Ratio 0,739; $p = 0,0017$		-	

NR: nicht angegeben.

Ribociclib. In der laufenden Phase-III-Studie NATALEE wird ein nichtsteroidaler Aromatasehemmer (mit Goserelin für prämenopausale Patientinnen) entweder allein oder in Kombination mit Ribociclib über 3 Jahre in einer Dosis von 400 mg pro Tag über 21 Tage eines 28-tägigen Zyklus verglichen. Diese Dosis wurde ausgewählt, um die Verträglichkeit im Vergleich zur 600-mg-Dosis bei Metastasen zu verbessern. Die Eignungskriterien unterscheiden sich von denen der monarchE-Studie und umfassen Patientinnen mit HR-positiver/HER2-negativer EBC-Erkrankung im Stadium III, im Stadium II mit positiven Knoten (N1) oder im Stadium II mit nodal-negativer Erkrankung mit Grad 3, einem hohen 21-Gen-Rezidiv-Score, einer 70-Gen-Signatur mit hohem Risiko und/oder Ki-67 ≥ 20 %.[17]

Mit einer medianen Nachbeobachtung von 27,7 Monaten war der primäre Endpunkt von iDFS mit der Zugabe von Ribociclib signifikant höher (Hazard Ratio 0,748; $p = 0,0014$), mit einem absoluten iDFS-Nutzen von 3,3 % nach 3 Jahren (Tabelle 1). Der Nutzen war über die Patientinnensubgruppen hinweg konsistent, einschließlich bei Patientinnen mit Erkrankung im Stadium II und negativen LK. Das Fernmetastasen-freie Überleben (Distant Disease-Free Survival, DDFS) wurde unter Ribociclib ebenfalls verbessert (Hazard Ratio 0,739; $p = 0,0017$), mit einem absoluten Nutzen von 2,2 % nach 3 Jahren.[17]

Die zusätzliche Gabe von Ribociclib erhöhte die Raten von Neutropenie im Grad 3/4 (43,8 % vs. 0,8 %), leberbedingten UE (8,3 % vs. 1,5 %) und QT-Intervallverlängerung (1,0 % vs. 0,5 %). Die häufigsten UE jeglichen Grades im Kombinationsarm waren Neutropenie (62,1 %), Arthralgie (36,5 %), leberbezogene UE (25,4 %), Übelkeit (23,0 %), Kopfschmerzen (22,0 %) und Fatigue (21,9 %).[17] Basierend auf diesen Daten wird Ribociclib derzeit aufsichtsbehördlich geprüft.

Olaparib. In der Phase-III-Studie OlympiA wurde der PARP-Inhibitor Olaparib über ein Jahr mit Placebo bei Patientinnen mit BRCA1/2-mutiertem, HER2-negativem Hochrisiko-EBC verglichen. Patientinnen mit HR-positiver Erkrankung erhielten gleichzeitig eine ET. Patientinnen mit HR-positiver Erkrankung mussten ≥ 4 positive LK aufweisen, wenn sie sich vorher einer Operation unterzogen, und Patientinnen, die eine neoadjuvante Chemotherapie erhielten, mussten bei der Operation eine Resterkrankung aufweisen und einen CPS+EG-Score (klinisches und pathologisches Stadium und ER-Status und histologischen Grad) von ≥ 3 aufweisen.

Nach einer medianen Nachbeobachtung von 2,5 Jahren waren iDFS und DDFS unter Olaparib in der Gesamtpopulation signifikant verbessert. Insbesondere in der HR-positiven/HER2-negativen Kohorte betrug das 3-Jahres-iDFS 83,5 % vs. 77,2 % (Hazard Ratio 0,70).[18] Nach einer medianen Nachbeobachtung von 3,5 Jahren betrug das 4-Jahres-OS 88,1 % unter Olaparib vs. 86,3 % in der Kontrollgruppe (Hazard Ratio 0,897). Das 4-Jahres-iDFS und das DDFS stimmten mit dem vorherigen Bericht überein, was auf einen anhaltenden Nutzen im Laufe der Zeit hinweist.[19]

Die häufigsten UE im Grad 3/4 im Olaparib-Arm waren Anämie (8,7 %), Neutropenie (4,8 %) und Leukopenie (3,0 %). Die häufigsten UE jeglichen Grades waren Übelkeit (56,9 %), Fatigue (40,1 %), Anämie (23,5 %), Erbrechen (22,6 %) und Kopfschmerzen (19,8 %).[18] Basierend auf diesen Daten ist Olaparib von der FDA und der EMA im adjuvanten Setting für Patientinnen mit Keimbahn-*BRCA1/2*-[*gBRCA1/2*-]mutiertem, HER2-negativem EBC mit hohem Risiko nach vorheriger Chemotherapie zugelassen.[20,21]

Risiko eines Rezidivs unter ET allein

Die Kontrollarme aus randomisierten Studien mit CDK4/6-Inhibitoren im adjuvanten Setting können dabei helfen, das Rezidivrisiko für Patientinnen zu bestimmen, die nur eine adjuvante ET für HR-positiven/HER2-negativen EBC mit hohem Risiko erhalten. In der monarchE- und NATALEE-Studie betrugen die geschätzten 4-Jahres- und 3-Jahres-iDFS-Raten in den ET-Mono-Armen 79,4 % bzw. 87,1 %.[11,17] Die Phase-III-Studie PENELOPE-B zu adjuvantem Palbociclib bei HR-positivem/HER2-negativem Hochrisiko-EBC berichtete 3-Jahres-iDFS von 77,7 % und 4-Jahres-iDFS von 72,4 % im ET-Arm.[22] Zusammen verdeutlichen diese Daten ein unmittelbares und anhaltendes Rezidivrisiko bei Patientinnen, die eine ET ohne Zugabe eines CDK-4/6- oder PARP-Inhibitors erhalten.

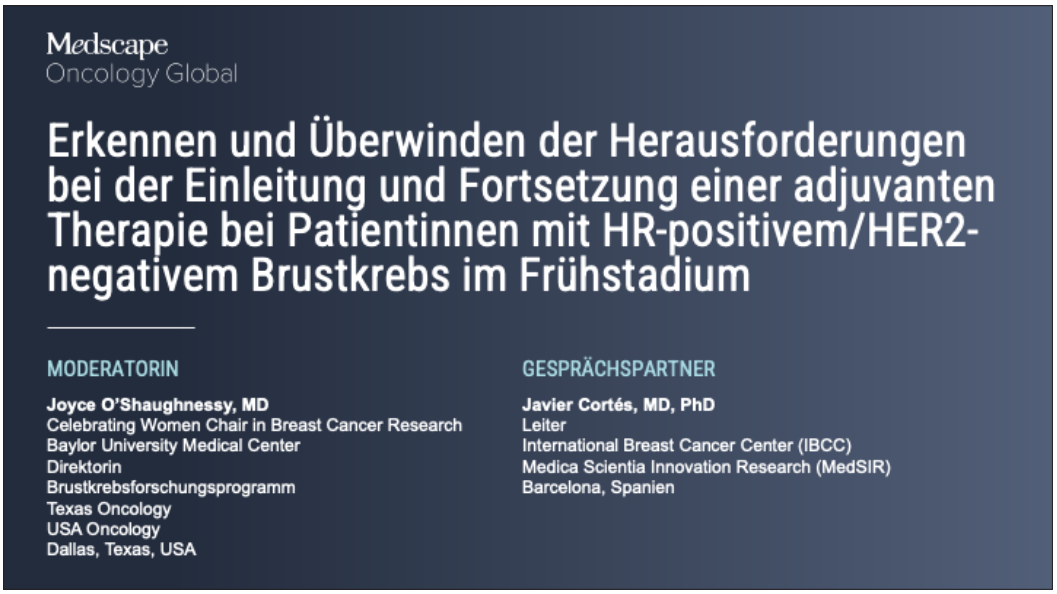
In einer kürzlich durchgeführten retrospektiven Analyse wurden Daten aus der Praxis von einer Kohorte mit mehr als 3000 Patientinnen mit HR-positivem/HER2-negativem EBC im Stadium II/III, die eine Operation plus adjuvante ET erhielten, untersucht. Die 5- und 10-Jahres-iDFS-Raten betrugen 77,3 % bzw. 59,5 % für die Erkrankung im Stadium II und 59,6 % bzw. 37,1 % für die Erkrankung im Stadium III. Dies deutet darauf hin, dass das Rezidivrisiko in der Praxis noch höher ist als in randomisierten klinischen Studien.[23]

Das Risiko eines späten Rezidivs muss ebenfalls berücksichtigt werden. In einer Metaanalyse der Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) wurden Patientinnen untersucht, die 5 Jahre ET wegen nodal-negativem EBC erhielten. Bei Patientinnen, bei denen nach dem Jahr 2000 Brustkrebs diagnostiziert wurde, betrug das Rezidivrisiko für die Jahre 5 bis 10 3 % bei der T1N0-Erkrankung und 5 % bei der T2N0-Erkrankung. Die prognostizierten Rezidivraten nach 20 Jahren betrugen 8 % bzw. 14 %.[24]

Klinische Implikationen und wichtige Kernpunkte

- Patientinnen mit HR-positivem/HER2-negativem EBC mit hohem Risiko benötigen eine optimale multidisziplinäre Versorgung, die mit qualifizierten FachärztInnen für Bildgebung, Pathologie, Strahlenonkologie, chirurgische Onkologie und medizinische Onkologie beginnt. Dadurch wird eine genaue Risikobewertung und -behandlung des Primärtumors und aller beteiligten axillären LK sichergestellt.
- Als Nächstes müssen Patientinnen, die von einer adjuvanten Chemotherapie profitieren, bestimmt werden, da eine Hochrisiko-Erkrankung nicht unbedingt auf eine Chemotherapie-Empfindlichkeit hindeutet. Der potenzielle Nutzen der Chemotherapie kann basierend auf klinisch-pathologischen Merkmalen und genomischen Analyse-Assays beurteilt werden. Die aktuellen Leitlinien sollten befolgt werden, um die Therapie basierend auf den Assay-Scores auszuwählen.
- Basierend auf den Daten der TEXT- und SOFT-Studien ist auch eine optimale ET erforderlich, einschließlich der Anwendung von Aromatase-Inhibitoren bei postmenopausalen Patientinnen, der Ovarialsuppression bei prämenopausalen Patientinnen und der Erwägung einer Aromatase-Inhibitor-Therapie gegenüber Tamoxifen bei prämenopausalen Hochrisikopatientinnen, um das Risiko eines Fernrezidivs zu reduzieren.[25]
- Für Patientinnen, die die Kriterien für die monarchE-Studie erfüllen, bietet Abemaciclib einen klinisch signifikanten Nutzen in Bezug auf iDFS im Vergleich zu ET allein. Wenn Ribociclib auch im adjuvanten Setting zugelassen ist, bietet dies eine zusätzliche Option und könnte bei nodal-negativen Patientinnen nach sorgfältiger Besprechung der Vorteile und Risiken in Betracht gezogen werden.
- Bei Patientinnen mit BRCA1/2-Mutationen sollte Olaparib in Betracht gezogen werden, um das iDFS zu verbessern, insbesondere bei Patientinnen mit nodal-positiver Erkrankung oder anderen Hochrisikomerkmalen.

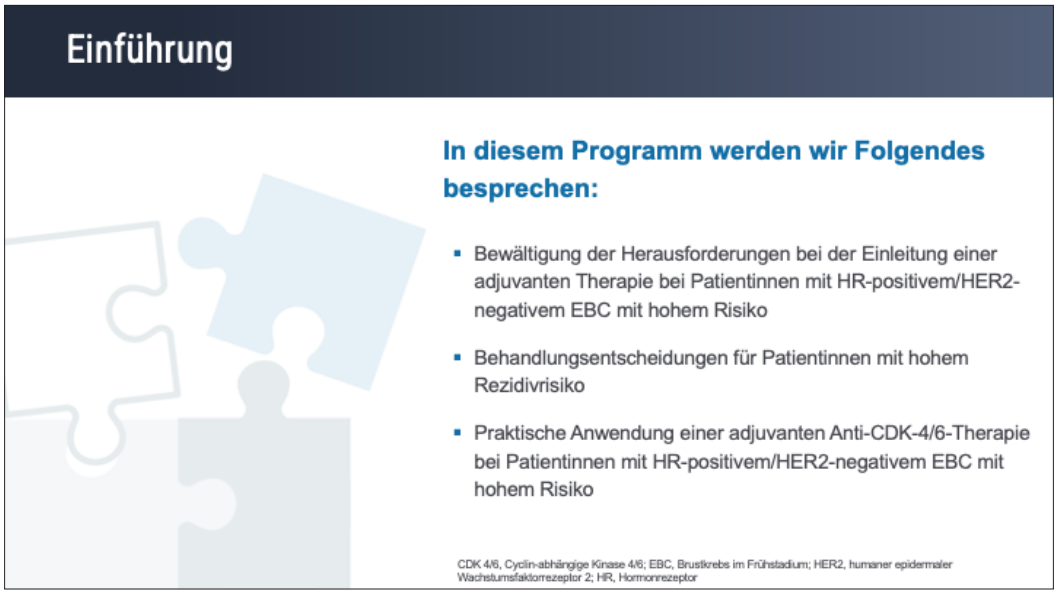
Kapitel 2: ERKENNEN UND ÜBERWINDEN DER HERAUSFORDERUNGEN BEI DER EINLEITUNG UND FORTSETZUNG EINER ADJUVANTEN THERAPIE BEI PATIENTINNEN MIT HR-POSITIVEM/HER2-NEGATIVEM EBC



Joyce O'Shaughnessy, MD: Hallo, ich bin Joyce O'Shaughnessy. Ich bin Celebrating-Women-Lehrstuhlinhaberin in der Brustkrebsforschung am Baylor University Medical Center, Texas Oncology und US Oncology in Dallas, Texas. Mein Gesprächspartner heute ist Dr. Javier Cortez, Leiter des International Breast Cancer Center, Medica Scientia Innovation Research in Barcelona, Spanien.

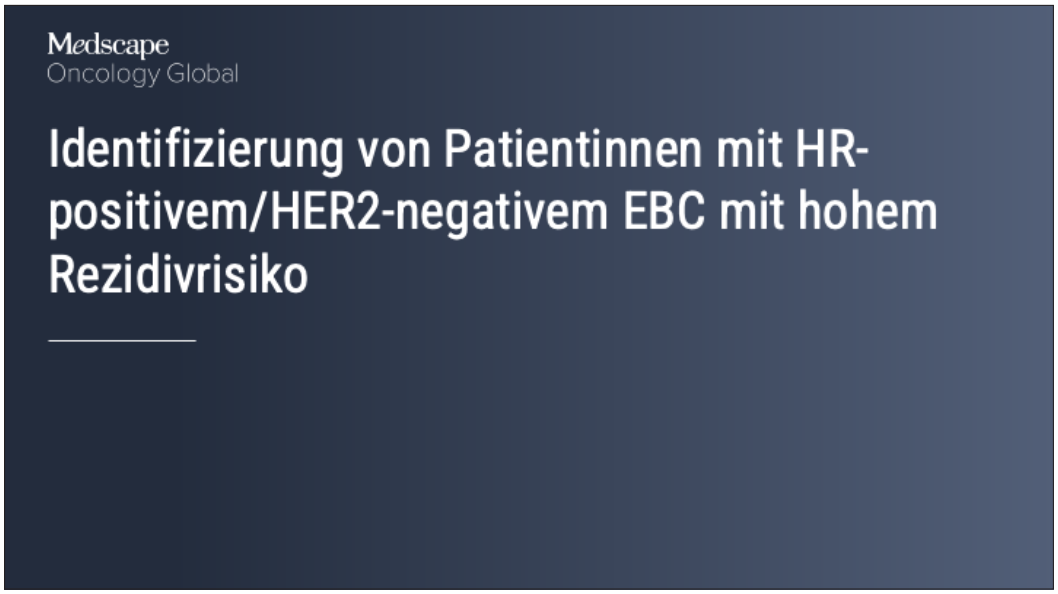
Hallo Javi, vielen Dank für Ihre Teilnahme heute.

Javier Cortés, MD, PhD: Hallo Joyce, mein Vergnügen. Vielen Dank.



Dr. O'Shaughnessy: Dies ist das zweite Segment in dieser Schulung mit dem Titel „Erkennen und Überwinden der Herausforderungen bei der Einleitung und Fortsetzung einer adjuvanten Therapie bei Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem/HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium".

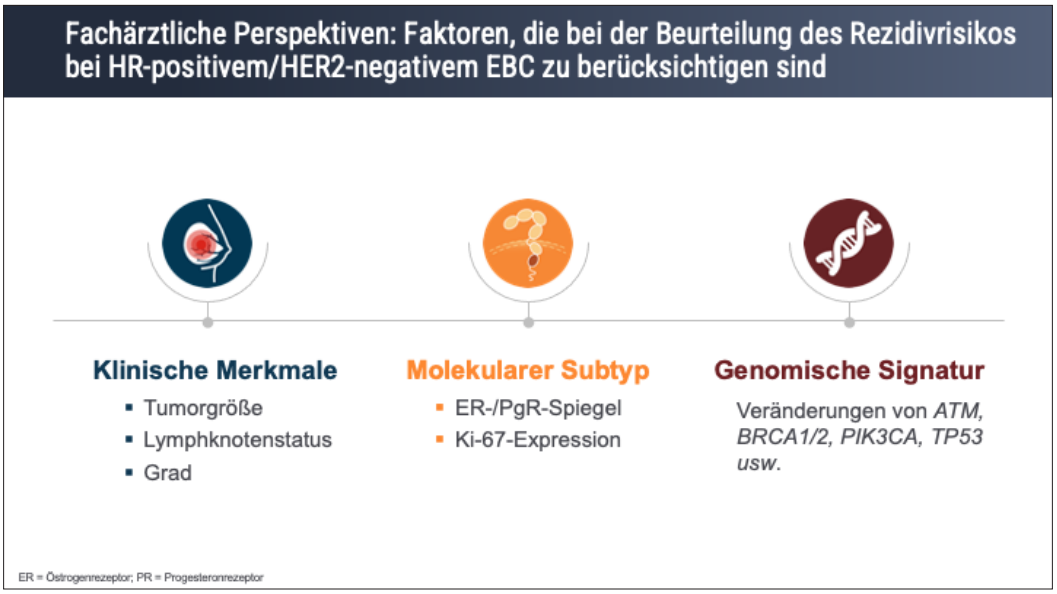
In diesem Segment werden wir die Herausforderungen bei der Einleitung einer Therapie bei Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem/HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium besprechen und wie man diese Herausforderungen angeht. Wir werden uns auf die Entscheidungsfindung konzentrieren, wie die Therapie bei Frauen mit hohem Risiko einzuleiten ist. Daher werden wir nur einige der praktischen Punkte besprechen, mit denen wir in unserer Praxis konfrontiert werden.



Ich denke, das erste Problem ist, wie man Patientinnen mit hohem Rezidivrisiko für HR-positiven/HER2-negativen Brustkrebs identifiziert, bei denen man befürchtet, dass die Standardoperation, Bestrahlung, manchmal Chemotherapie, Optimierung der endokrinen Therapie, Zoledronsäure usw. für diese Patientinnen nicht ausreichen.

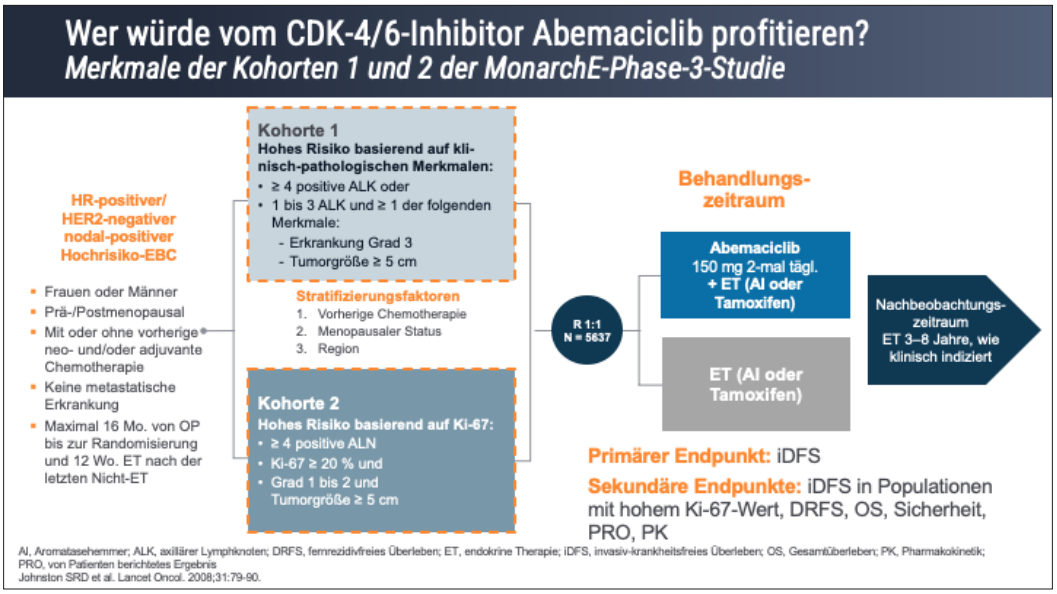
Was sind das für Patientinnen, über die Sie sich Sorgen machen, Javi, die immer noch ein hohes Rezidivrisiko haben?

Dr. Cortés: Zunächst einmal vielen Dank, Joyce, dass Sie mich heute eingeladen haben, an dieser großartigen Diskussion teilzunehmen.

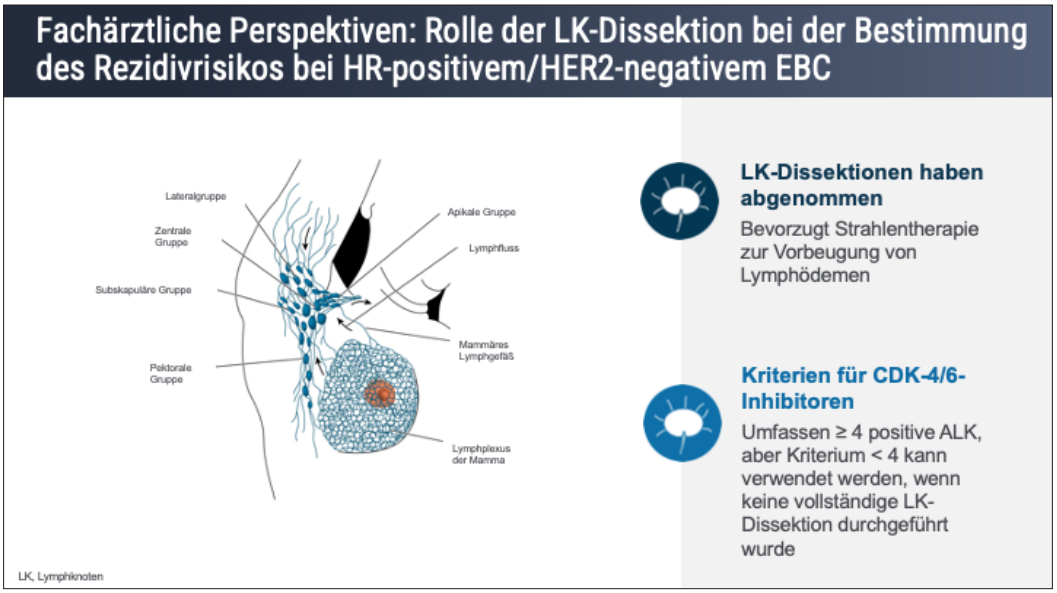


Zunächst einmal vielen Dank, Joyce, dass Sie mich heute eingeladen haben, an dieser großartigen Diskussion teilzunehmen. Ich denke, man berücksichtigt generell noch die Tumorgröße und den Lymphknotenstatus. Das sollte meiner Meinung nach natürlich das Erste sein, das untersucht wird. Zusammen mit den molekularen Subtypen ist es nicht dasselbe, eine niedrige Östrogenrezeptor- oder Progesteronrezeptorexpression im Vergleich zu einer hohen ER-Expression zu haben. Ki-67 und der Grad könnten ebenfalls helfen, und es ist sehr wichtig, zu berücksichtigen, dass die vielen verschiedenen genomischen Plattformen auch zur Entscheidung beitragen können, welche Patientinnen Chemotherapie benötigen oder bei welchen Patientinnen man möglicherweise die Chemotherapiemittel weglassen oder deren Gabe hinauszögern kann. Alle diese Punkte tragen zur Entscheidung bei, wie man diese Patientinnen behandeln sollte. Daher ist die Tumorgröße wichtig, der Lymphknotenstatus ist wichtig, der Spiegel des Östrogenrezeptors und des Progesteronrezeptors sind wichtig, neben HER2 natürlich der Grad und Ki-67. Und manchmal zieht man die Untersuchung mit Genomplattformen hinzu, um eine endgültige Entscheidung zu treffen. Ich weiß nicht, ob Sie dem zustimmen, Joyce, oder vielleicht wird man in den Vereinigten Staaten anders vorgehen.

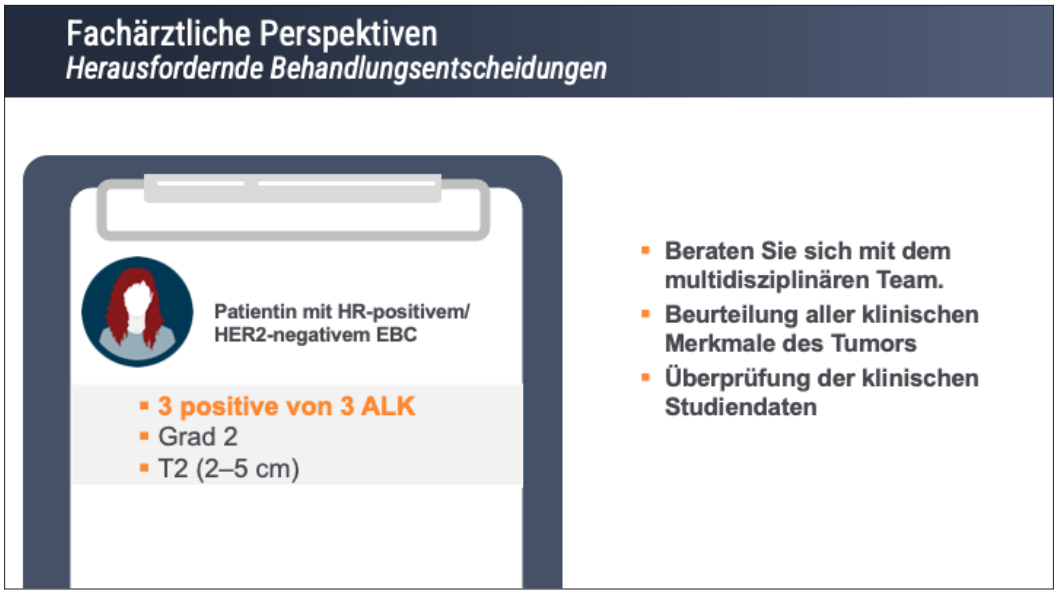
Dr. O'Shaughnessy: Genau, wie Sie sagten, die klinisch-pathologischen Merkmale, der molekulare Subtyp, der Subtyp, im Wesentlichen der quantitative ER, PgR, HER2, Ki-67 und dann oft eine der genomischen Signaturen, obwohl ich das manchmal nicht brauche, wie Sie sagten, wenn es hochgradig ist, großer Tumor, nodal-positiv, brauche ich keine genomische Signatur. Ich weiß, dass die Patientin eine adjuvante oder neoadjuvante Chemotherapie benötigt. Ich denke, man muss Patientinnen mit einem besonders hohen Rezidivrisiko identifizieren und sich überlegen, welche Patientinnen zusätzlich von einem oralen CDK4/6-Inhibitor profitieren könnten, nachdem diese mit einer optimalen Standardtherapie behandelt wurden.



Im Moment steht uns natürlich das adjuvante Abemaciclib zur Verfügung. Wir betrachten Patientinnen mit 4 oder mehr positiven Lymphknoten oder 1 bis 3 positiven Lymphknoten mit einer Krebserkrankung vom Grad 3 und/oder einer T3/T4-Krebserkrankung. Ich habe also diese Kriterien im Kopf, während ich die Patientinnen untersuche und denke, okay, was können wir jetzt tun? Was erhöht nachweislich die Wahrscheinlichkeit, dass sie rezidivfrei bleiben?



Das sind die wichtigsten Punkte, die ich bedenke, und eines der Probleme, die auftreten, Javi, ist, dass man nicht mehr so viele axilläre Lymphknotendissektionen durchführt wie früher, da wir im Allgemeinen viele Strahlentherapien durchführen, und bei nodal-positiven Patientinnen können wir eine axilläre Strahlentherapie durchführen. Man weiß, dass das genauso gut ist wie eine vollständige Dissektion. Bei adjuvanten oralen Therapien wie Abemaciclib und Olaparib für HR-positive/HER2-negative Patientinnen sind einige der Kriterien, um diese Behandlungen für die Patientinnen zu empfehlen, 4 oder mehr positive Lymphknoten. Aber es liegen nicht immer 4 oder mehr Lymphknoten vor, die positiv sind. Es liegen möglicherweise 2 oder 3 Lymphknoten vor, die positiv sind, und eine vollständige Dissektion wurde nicht durchgeführt, weil die Patientin eine Strahlentherapie erhält. Es erspart der Patientin Lymphödeme.



Wie gehen Sie also damit um, Javi, als Chirurg, wenn Sie eine Patientin mit 3 Lymphknoten haben, bei denen diese drei positiv sind, aber es sich um Brustkrebs Grad 2 handelt. Es ist ein T2-Brustkrebs. Wie denken Sie darüber? Denn unsere ChirurgInnen sind etwas zögerlich, weitere axilläre Operationen durchzuführen, rund um die Idee, vier weitere positive Lymphknoten zu definieren.

Dr. Cortés: Das ist eine großartige Frage. Manchmal gibt es darauf keine einfache Antwort, wenn Sie Patientinnen in der klinischen Praxis sehen. Es stimmt, dass wir versuchen, einige Behandlungen auf die eine Weise zu deeskalieren, aber danach benötigt man diese Informationen, um zu wissen, ob man Behandlungen eskalieren muss.

Ich denke also, dass auch der gesunde Menschenverstand wichtig ist. Es ist nicht dasselbe, wie bei einem positiven Lymphknoten im Vergleich zu 3 positiven von 3 Lymphknoten. Ich denke, man muss mit der Patientin sprechen, man muss mit dem Chirurgen sprechen, man muss manchmal mit jedem sprechen und man muss die Entscheidungen treffen.

Wenn alle 3 Lymphknoten positiv sind und zusätzlich vielleicht noch Grad 3 vorliegt, dann ist die Entscheidung ganz klar, aber wenn es vielleicht Grad 2 ist oder der Tumor vielleicht 2, 2,5 cm groß ist und damit nicht nur ein kleiner T2 sondern etwas mehr. Vielleicht kann ich auch von den genomischen Plattformen wie dem Oncotype oder was auch immer die Plattform ist, profitieren, und vielleicht hilft mir dies bei der Entscheidung, den CDK-4/6-Hemmer wie Abemaciclib zu forcieren und weiter zu verwenden. Meiner Meinung nach ist es nicht nur schwarz oder weiß.

Ich finde, die klinischen Studien sind großartig, um solche Entscheidungen anzuleiten. Aber danach müssen wir in der klinischen Praxis manchmal einige Variationen haben.

Abemaciclib bei älteren erwachsenen Patientinnen

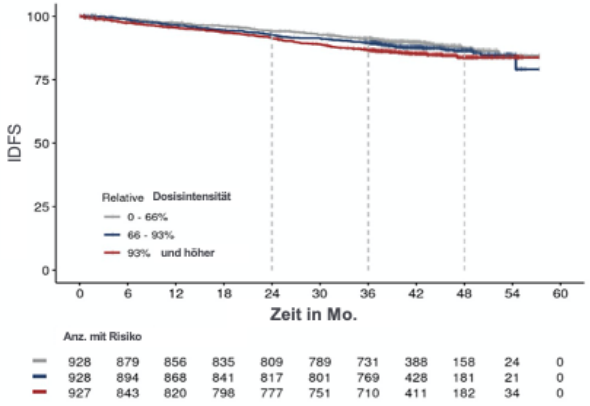
Abemaciclib-Dosisanpassungen aufgrund von UE in %	Abemaciclib + ET		
	Insgesamt n = 2791	< 65 J. n = 2361	≥ 65 J.* n = 430
Unterbrechung	62	60	68
Reduzierung	44	42	55
Absetzen	18	15	38
Absetzen ohne vorherige Dosisreduzierung	10	8	19

* Patientinnen ≥ 75 Jahre hatten höhere Raten von Abemaciclib-Dosisanpassungen und -Absetzen aufgrund von UE.
UE, unerwünschtes Ereignis.
Hamilton E et al. J Clin Oncol. 2023;41(suppl 16):501.

Können wir zum Beispiel CDK 4/6, z. B. Abemaciclib, bei Patientinnen über 70, 75 Jahre anwenden? Wir erfahren von Erica Hamilton auf der ASCO®, dass diese Patientinnen den gleichen Nutzen hatten.

Abemaciclib bei älteren erwachsenen Patientinnen (Forts.)

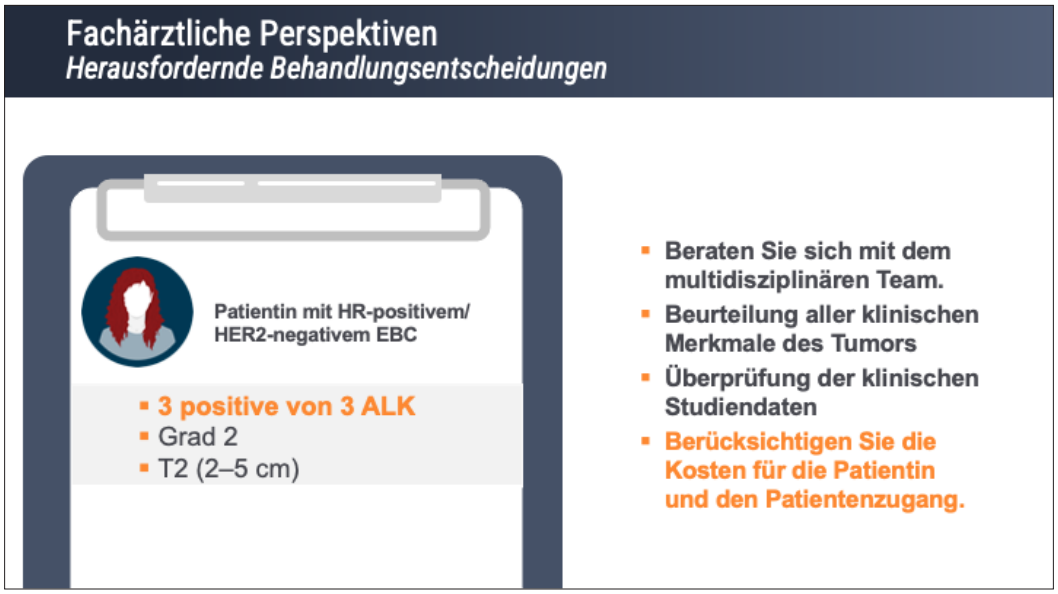
iDFS gemäß RDI bei mit Abemaciclib behandelten Patientinnen (alle Altersgruppen)



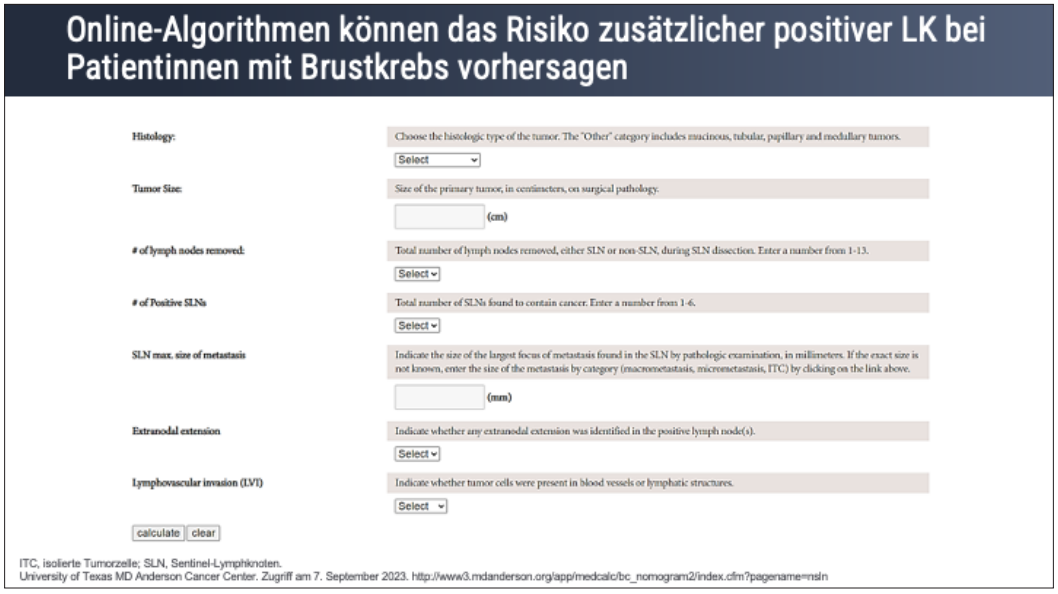
- **Dosisanpassungen führen zu einer niedrigeren RDI.**
- **Die 4-J.-iDFS-Raten waren im Allgemeinen konsistent (87,1 % vs. 86,4 % vs. 83,7 % von der niedrigsten bis zur höchsten RDI-Gruppe)**

RDI, relative Dosisintensität.
Hamilton E et al. J Clin Oncol. 2023;41(suppl 16):501.

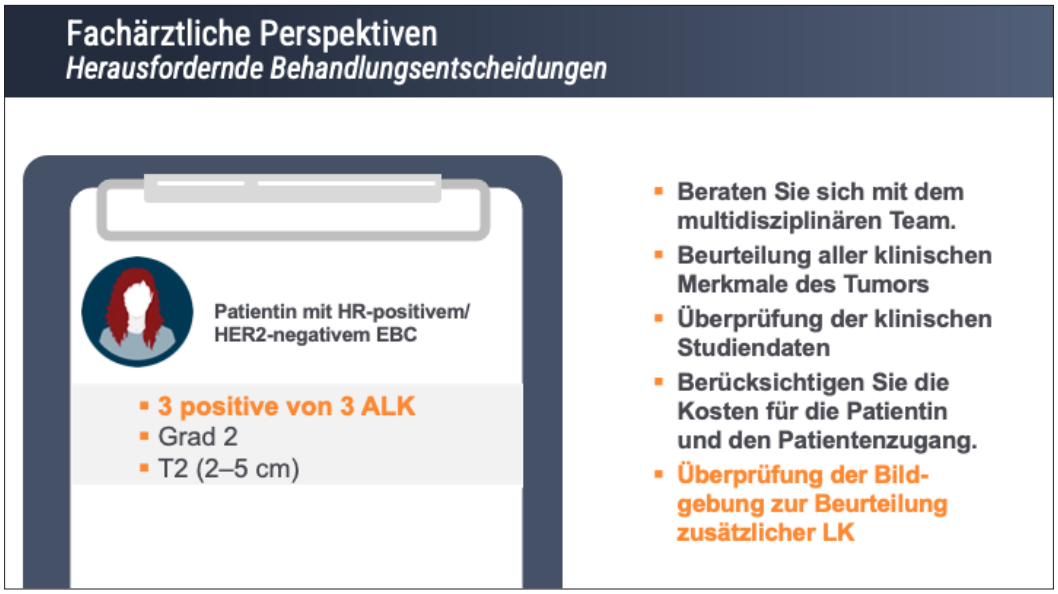
Und es stimmt, dass es vielleicht mehr Patientinnen gibt, die die Dosis der Behandlung deeskalieren können, aber wir wissen, dass wir die Wirksamkeit aufrechterhalten. Ich denke also, dass wir immer mehr lernen, und die klinische Praxis ist manchmal viel komplexer als das, was man in der Studie sieht. Ich denke also, dass ich bei einer bestimmten Patientin, bei der ich aus irgendeinem Grund nicht zur Dissektion der Achselhöhle übergehen kann, die anderen Merkmale in Betracht ziehen würde, um zu entscheiden, ob ich den CDK-4/6-Hemmer gebe. Ich weiß nicht, wie das in den Vereinigten Staaten gehandhabt wird. Es ist eine schwierige Frage. Es ist schwierig zu beantworten.



Dr. O'Shaughnessy: Ja, das ist es. Und manchmal spielt es auch eine Rolle in Bezug auf die Kostenerstattung in verschiedenen Ländern, also auch Zugangsprobleme. Da stimme ich Ihnen vollkommen zu.

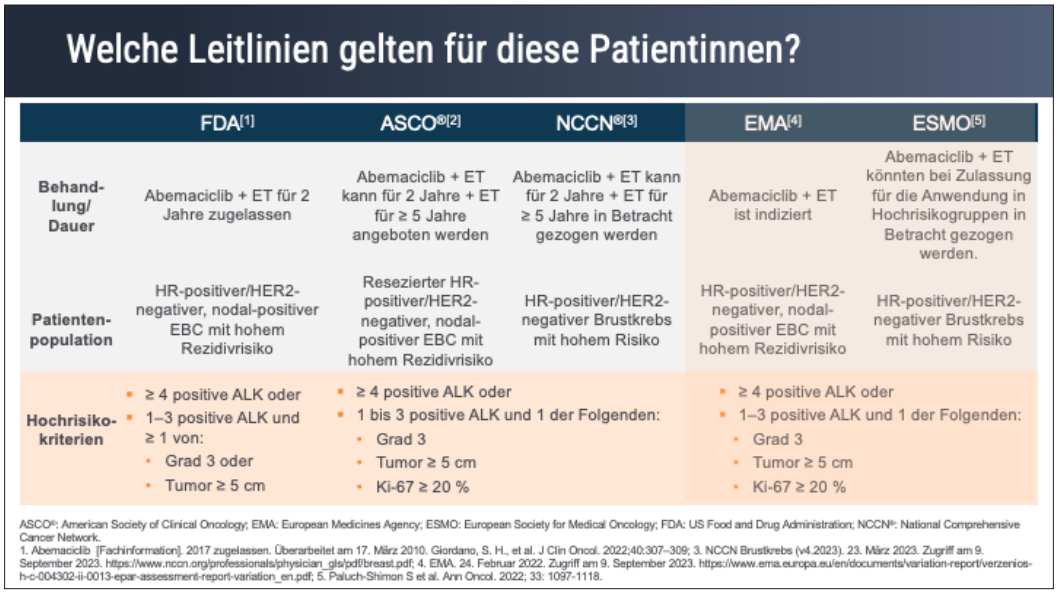


Und ich denke, es gibt Online-Algorithmen, die vorhersagen würden, wie hoch das Risiko ist, dass eine Patientin einen zusätzlichen positiven Lymphknoten hat, oder 1 oder mehrere positive Lymphknoten, Sie rechnen die Größe des Tumors ein, wie viele Lymphknoten entfernt wurden, wie viele von den entfernten positiv waren,



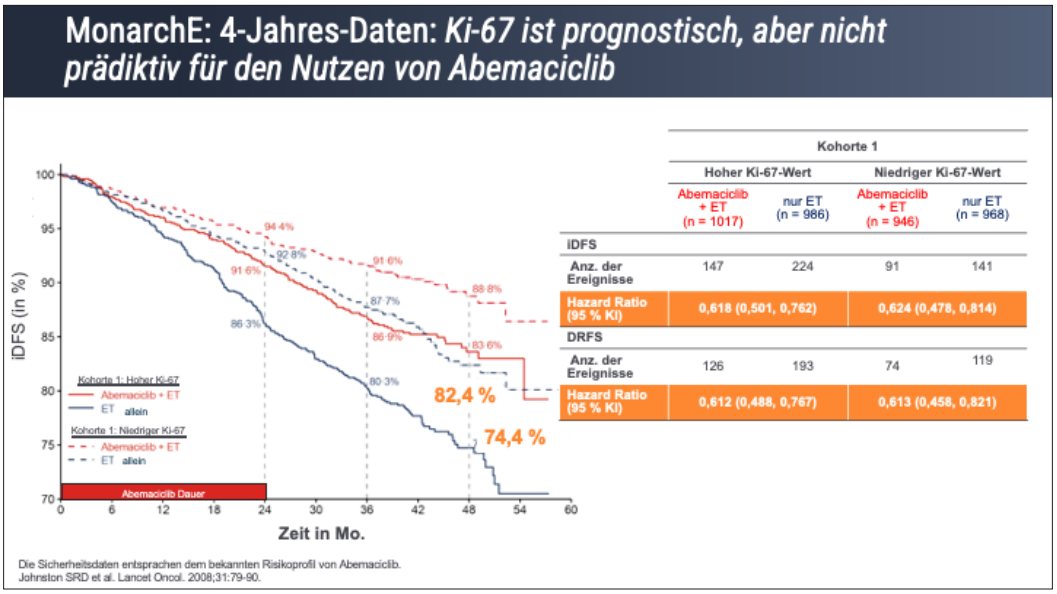
und ich denke, in diesem Fall sprachen wir über 3 von 3 Lymphknoten wie bei T2, Grad 2. Die Wahrscheinlichkeit, dass ein zusätzlicher Lymphknoten vorhanden ist, einer oder mehrere positiv. Ja. Das wäre immens. Ich denke, das wäre ein weiterer Faktor, aber ich stimme vollkommen zu. Ein multidisziplinärer Ansatz bei der Bildgebung, bei dem eine MRT der Achselhöhle oder eine Ultraschalluntersuchung der Achselhöhle durchgeführt wurde, manchmal haben sie mehrere positive Knoten oder verdächtig aussehende Knoten oder vergrößerte Lymphknoten. Manchmal kann man ein Gefühl dafür bekommen, auch wenn man dem nicht komplett nachgehen kann. Kann sicher Brustkrebs und die Lymphknoten haben; es zeigt sich nicht in der Bildgebung. Es gibt also eine Reihe von Faktoren, wie Sie sehen, aber ich neige am Ende des Tages dazu, mich auf die Behandlung für Patientinnen zu konzentrieren, wenn sie wirklich eine Hochrisikoerkrankung haben. Im Allgemeinen sind 3 von 3 Knoten ein hohes Risiko, und deshalb stimme ich Ihnen vollkommen zu. Wir müssen wirklich den gesunden Menschenverstand nutzen und manchmal die Patientinnen nur auf Grundlage der Daten, die wir haben, behandeln.

Ein anderes Szenario könnte eine Patientin sein, Javi, die, sagen wir mal, 2 oder 3 positive Knoten hat, aber sie hatte 6 oder 7 Knoten, also sind die anderen negativ. Wir fühlen uns also selbstbewusster. Es sind wirklich 2 bis 3 positive Knoten, aber es ist T2 und es ist ein Grad 2. Sie hat also ein hohes Risiko, aber ein grenzwertig hohes Risiko in Bezug auf die Eignung für die monarchE-Studie mit adjuvantem Abemaciclib, zum Beispiel.



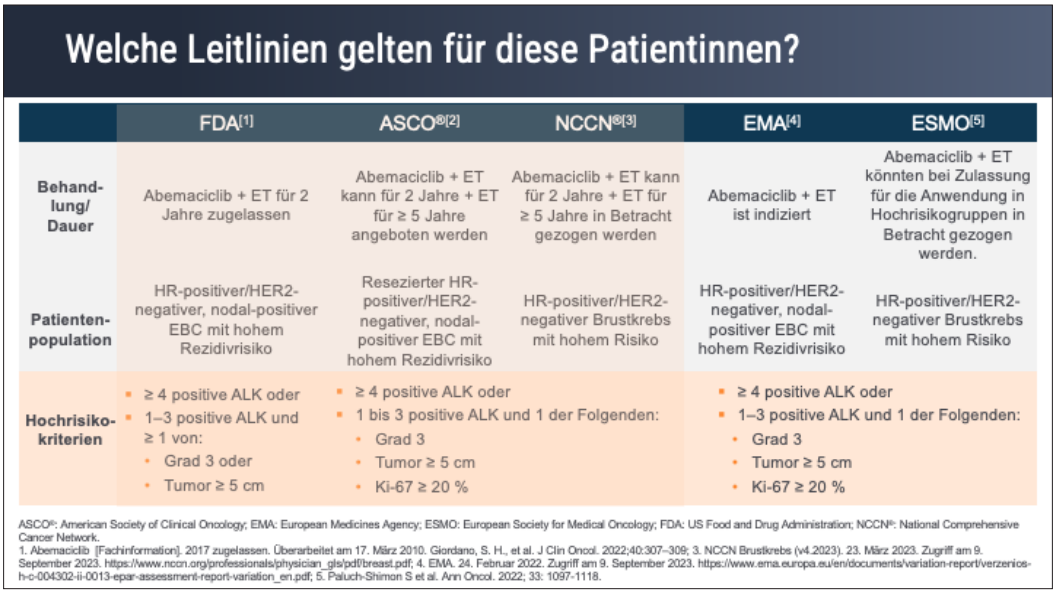
Sehen Sie sich den Ki-67 jemals an? Wie läuft das jetzt in Spanien und Europa? Offensichtlich waren jene Patientinnen in Kohorte 2 mit dem hohen Ki-67, einem positiven Grad 2, T2, 2 bis 3 Lymphknoten, sie waren für monarchE geeignet, wenn sie ein Ki-67 von über 20 % aufwiesen. Sehen Sie sich jemals ein zusätzliches pathologisches Merkmal an, wie z. B. Ki-67 in einem grenzwertigen Fall, in dem Sie versuchen, eine Entscheidung für die Patientin zu treffen?

Dr. Cortés: Ki-67 wird in Europa im Allgemeinen routinemäßig herangezogen. Wir verwenden ihn von Anfang an, und unabhängig vom Grad oder anderen Tumormerkmalen.

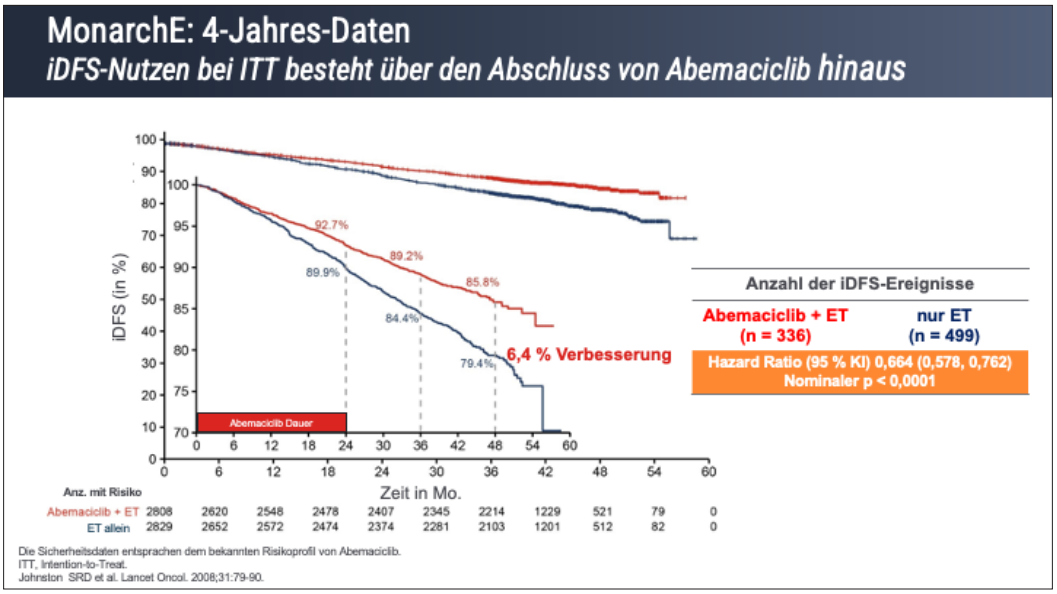


Wir wissen, dass es große Unterschiede zwischen ÄrztInnen und PathologInnen gibt, aber es stimmt, dass dies eine andere Möglichkeit darstellt, die uns bei der Entscheidung bezüglich der Vorgehensweise hilft. Auch wenn ein Grad 1 vorliegt und der Ki-67 höher als 20 ist, ist dies natürlich etwas, das wir für die Anwendung von Abemaciclib in Betracht ziehen.

Dr. O'Shaughnessy: Mir geht es genauso.

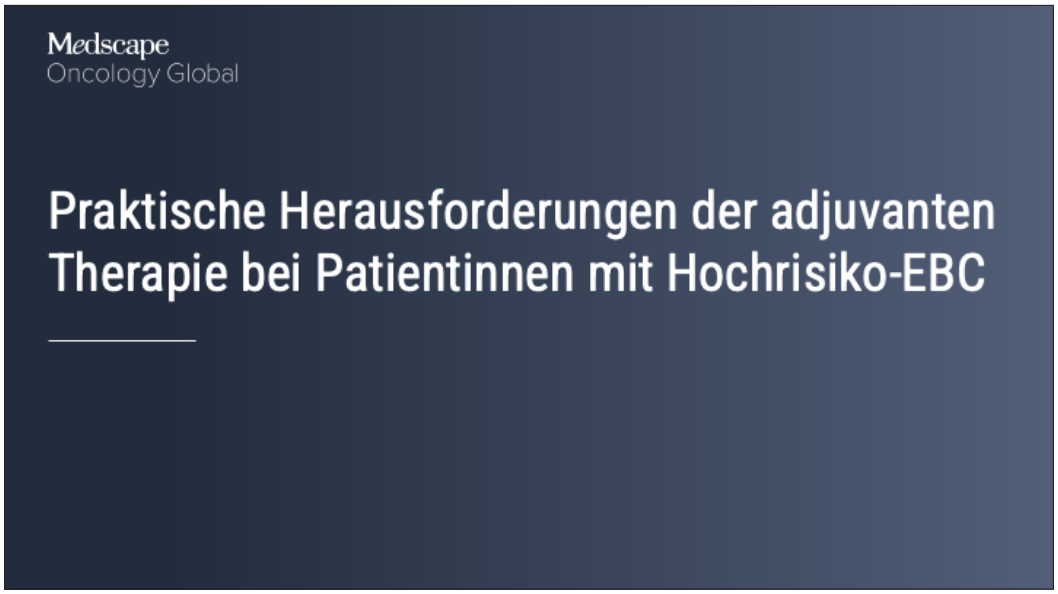


Die Verwendung von Ki-67 ist weder auf dem FDA-Etikett noch in den Leitlinien enthalten.

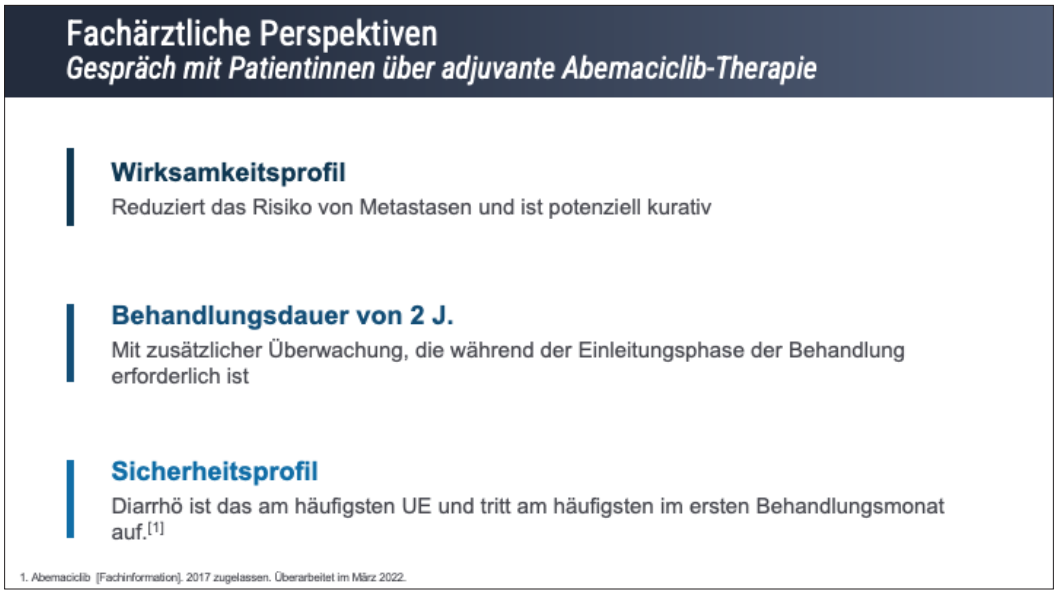


Aber er war Teil der Intent-to-Treat-Analyse für monarchE, die natürlich eine insgesamt positive Studie ist, und darüber hinaus sind es nur 500 Patientinnen, wenn man sich die Daten von Kohorte 2 ansieht. Dies ist noch früh, etwas zu sagen. Es gibt sehr wenige Ereignisse. Dennoch tendieren die Dinge in die richtige Richtung hinsichtlich des invasiven krankheitsfreien Überlebens. Wenn ich also eine Patientin mit T2, 2 bis 3 positive Lymphknoten, einem Hochrisiko-Krebs und Ki-67 von 30 % hätte, würde ich wahrscheinlich dazu neigen, Abemaciclib zu empfehlen und zu sehen, ob ich dafür Kostendeckung erhalten könnte. Ja, ich bin geneigt, zuzustimmen.

Dr. Cortés: Dem kann ich nur zustimmen. Ich meine, Sie haben völlig Recht. Ich denke, dass die Hazard Ratio für die Patientinnen mit höherem oder niedrigerem Ki-67 identisch ist. Das Risiko ist unterschiedlich. Aber der Nutzen ist gleich. Ich kann Ihnen nur zustimmen.



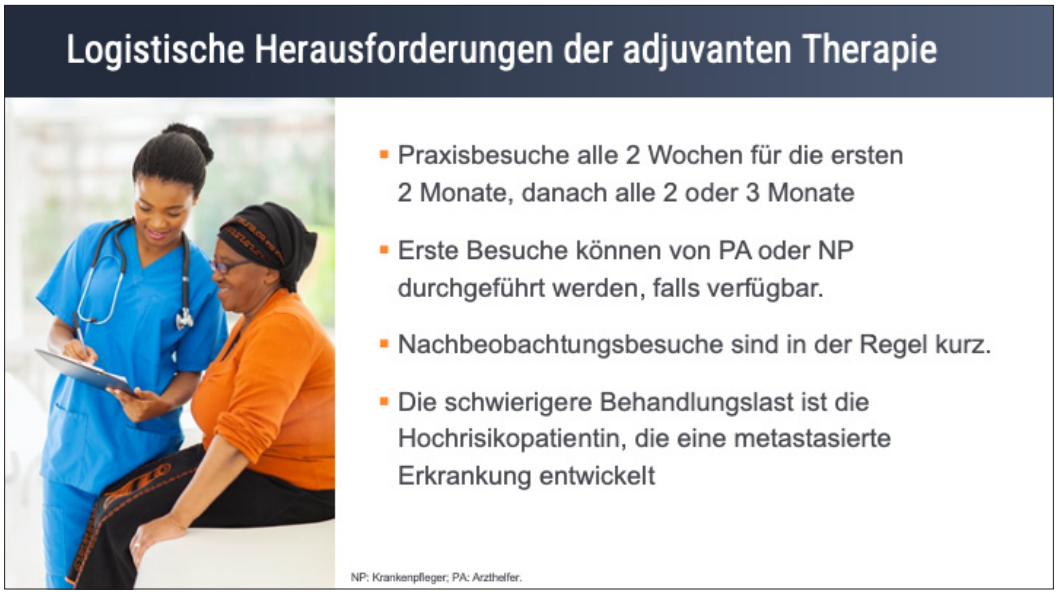
Dr. O'Shaughnessy: Genau. Lassen Sie uns jetzt über die Art der praktischen Anwendung sprechen, einige dieser oralen Therapien wie Abemaciclib in unserer Praxis für die Hochrisiko-Frau zu empfehlen. Mit welchen Herausforderungen werden Sie in Ihrer Praxis im Allgemeinen konfrontiert oder könnten konfrontiert werden, wenn Sie einer Patientin die adjuvante Einnahme von Abemaciclib verordnen und sie auch davon überzeugen müssen, sich an Einnahme zu halten?



Dr. Cortés: Ich denke, Joyce, dass die große Mehrheit dieser Patientinnen zuvor eine Chemotherapie erhalten hat. Ich denke also, dass die Empfehlung, ein gutes Medikament anzuwenden, das die Wahrscheinlichkeit erhöht, dass diese Patientinnen geheilt werden, angenommen wird. Zumindest verringerten sie deutlich die Möglichkeit von Metastasen. Ich denke, es ist nicht so schwierig, sie zu überzeugen.

Es stimmt, dass die Einnahmedauer ziemlich lang ist, es sind ein paar Jahre. Aber wenn Sie mit ihnen darüber sprechen, dass man im Grunde genommen nur während der ersten 2 bis 3 Monate etwas vorsichtiger wegen Durchfall vorgehen muss und dass sie ins Krankenhaus kommen müssen, um diese Blutanalyse alle zwei Wochen zwei Monate lang durchführen zu lassen, und Sie besprechen mit ihnen die vorliegenden Daten, dann denke ich, dass die große Mehrheit der Patientinnen im Allgemeinen darüber erfreut ist, dass die Chance auf Heilung erhöht wird. Ich sehe hier keine Herausforderungen, außer diesen 2 oder 3 Blutanalysen. Aber wir sprechen wieder über eine Hochrisikopatientin. Und wenn Sie diese Option anbieten, denke ich, dass die Patientinnen im Allgemeinen wirklich sehr glücklich sind. Und der Durchfall kann kontrolliert werden. Ich finde, dass das Toxizitätsprofil ansonsten in Ordnung ist. Ich sehe also keine großen Probleme. Wir müssen die Dosis verringern. Wir können es schaffen. Ich sehe also keine Probleme damit voraus.

Dr. O'Shaughnessy: Ja, ich stimme vollkommen zu. Und ich versuche, es am Anfang schon zu erklären, wenn ich eine Frau zum ersten Mal als neue Patientin sehe. Ich versuche, Abemaciclib direkt auf den Behandlungsalgorithmus zu setzen. Sie weiß dann, was sie erwartet, aber ich stimme vollkommen zu, wenn die Patientinnen eine Chemotherapie erhalten haben und sie wissen, dass sie ein hohes Risiko haben, wollen sie alles tun, was sie können. Zudem sind die Nebenwirkungen von Abemaciclib für diese 2 Jahre behandelbar. Dem kann ich nur zustimmen. Ich glaube, dass Patientinnen den Vorschlag einer anderen Strategie begrüßen, um ihre Chancen zu erhöhen, kein Rezidiv zu erleiden.



Aber die Patientinnen, wie Sie bereits erwähnt haben, müssen 2 Monate lang alle 2 Wochen ins Krankenhaus kommen und danach in der Regel jeden Monat. Und schließlich kann man es auf alle 2 Monate verteilen, gelegentlich sogar alle 3 Monate, je nachdem, wie es ihnen geht. Aber das sind einfach mehr Besuche, um die Ärztin zu sehen oder wegen der Laborarbeit usw. Ist das eine Herausforderung für Ihre Praxis, für Ihr Krankenhaus, nur in Bezug auf die Logistik, die Arbeitskraft?

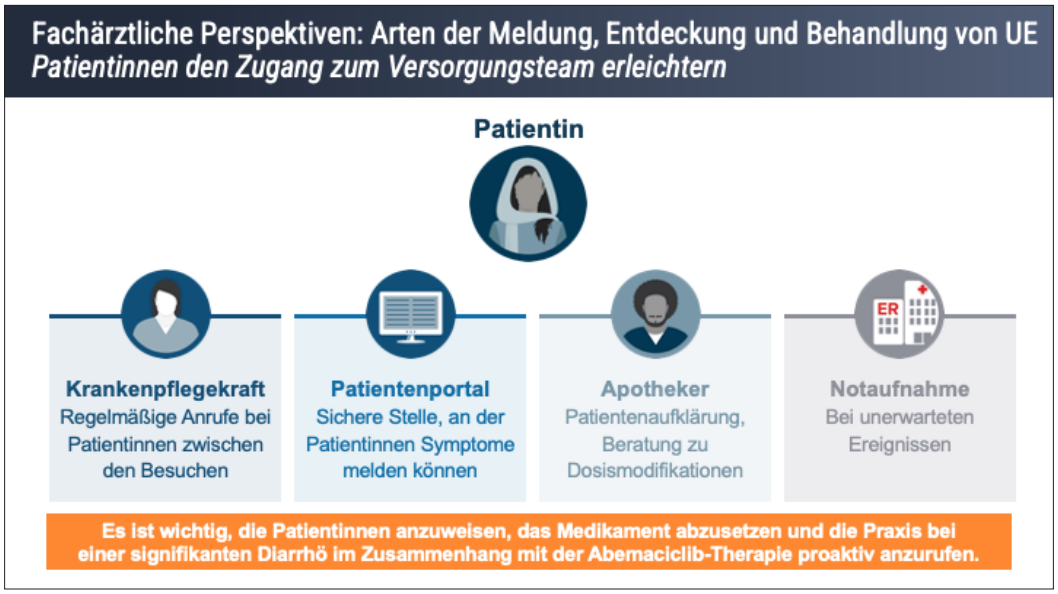
Dr. Cortés: Ja, natürlich immer. Je mehr Besuche Patientinnen haben, desto anstrengender ist es, weil wir auch viele Patientinnen in der Klinik haben. Das Hauptproblem, das wir in der Klinik haben, ist jedoch, wenn wir danach eine Patientin mit Metastasen haben. Das ist die schlimmste Situation. Wir verstehen also, dass wir im Grunde genommen Metastasen verhindern.

Uns ist bewusst, dass wir es tun müssen. Und in der Regel sind diese Nachbeobachtungsbesuche schnell. Sie sehen sich nur die MRT oder die Blutanalyse an, Sie sehen sich die Symptome an, eine schnelle körperliche Untersuchung alle 3 Monate, etwas in der Art, nicht mehr als das. Ich denke also, ein kurzer Besuch kann leicht verkraftet werden. Ich denke, dass wir keine Probleme mit den möglichen zusätzlichen Besuchen haben. Wir haben Probleme, wenn die Patientin Metastasen entwickelt.

Dr. O'Shaughnessy: Gutes Argument. Und wir haben auch Krankenpflegekräfte, ärztliche AssistentInnen, die helfen und somit den Anfang erleichtern. Ich versuche, die Patientinnen jedes zweite Mal selbst zu sehen, und lasse sie die Pflegekraft oder die ärztliche Assistentin das nächste Mal sehen. Und das geht meistens gut. Es geht uns gut. Okay mit --

Dr. Cortés: Es tut mir leid, Sie zu unterbrechen. Das hat man in den USA und auch an manchen Orten in Europa. An anderen Orten haben wir das leider nicht. Es ist etwas, das für die Zukunft der Patientenversorgung sehr hilfreich sein könnte.

Dr. O'Shaughnessy: Ja, wie Sie gesagt haben, wir probieren jede Option im kurativen Setting, damit die Anzahl der Patientinnen im metastasierten Setting verringert wird, da dies intensiver ist. Besonders am Anfang wollen wir sicherstellen, dass die Frauen das Medikament wirklich vertragen und in der Lage sind, es beizubehalten.



Sprechen wir von der letzten Herausforderung. Das ist die allgemeine Frage, wie Meldung, Entdeckung und das Management von unerwünschten Ereignissen im Allgemeinen aus logistischer Sicht behandelt werden. Wie berichtet die Patientin, dass sie vor ihrem Besuch eine Nebenwirkung hat? Welche Strategien haben Sie, um unerwünschte Ereignisse zu erkennen und zu behandeln, und zwar wen ruft die Patientin an, wer spricht mit der Patientin, wer klärt die Patientin auf und wer hilft der Patientin außerhalb ihres üblichen Besuchs?

Dr. Cortés: Es hängt von der Art der klinischen Praxis ab, der Privatpraxis im Vergleich zur öffentlichen. In der Privatpraxis gibt es manchmal Krankenpflegekräfte. Wer kann die Patientin vielleicht einmal alle zwei Wochen oder einmal im Monat anrufen, um zu sehen, wie es ihr geht. Das ist also sehr einfach. Und wenn diese etwas feststellen, können sie ins Krankenhaus kommen.

Aber es stimmt, dass wir im Allgemeinen diesen Service nicht haben und die Patientinnen regelmäßig kommen müssen. Beim Nachbeobachtungsbesuch fragen wir also sorgfältig nach den wichtigsten unerwünschten Ereignissen, also nach Durchfall, Thrombose oder jeglichen Anzeichen oder Symptomen im Zusammenhang mit diesen beiden Ereignissen. Die allgemeine Mehrheit unserer Patientinnen berichtet über die Symptome, wenn sie in die Klinik kommen.

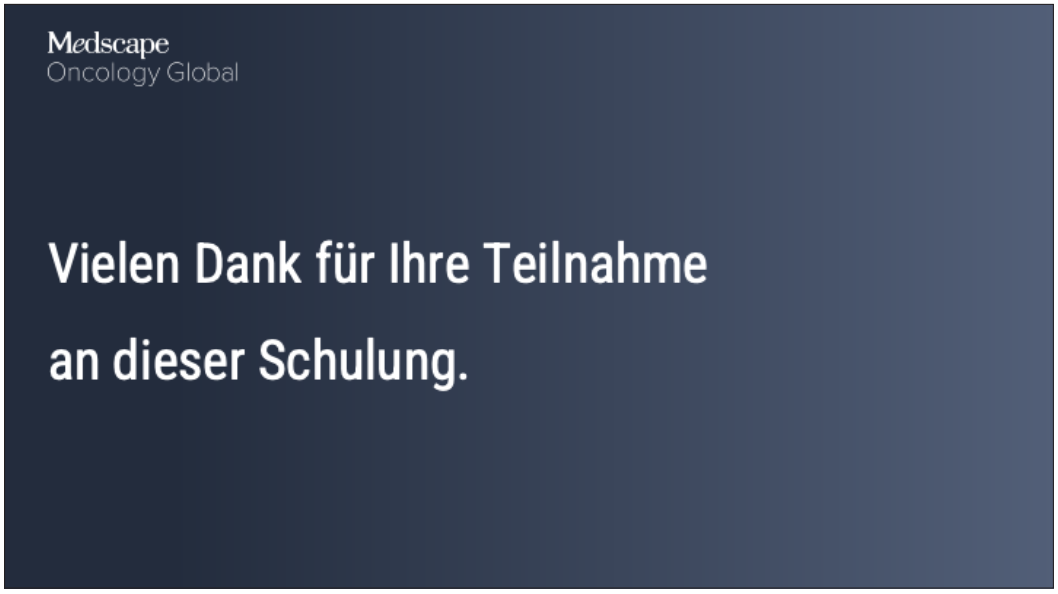
Wir haben auch gute Notfallstationen, die diese bei einem unerwarteten Dosierungs- oder einem anderen Problem aufsuchen können, wo sie versorgt werden.

Dr. O'Shaughnessy: Ja. Das hört sich großartig an. Und bei uns ist es sehr ähnlich. Insbesondere in meiner Praxis gibt es nicht genügend Pflegepersonal, um die Patientinnen anzurufen, was ideal wäre, alle 2 Wochen nach Beginn oder eine Woche nach Beginn oder in regelmäßigen Abständen zusätzlich zu ihren regulären Besuchen alle 2 Wochen. Es sind die ersten 2, 3 Monate, wie Sie gesagt haben, Javi, die wirklich der Schlüssel zur Kommunikation sind.

Manche Patientinnen benötigen eine Dosisanpassung, Dosisreduktion. In einigen Praxen in den Vereinigten Staaten verfolgen die ApothekerInnen einen sehr proaktiven Ansatz in Bezug auf die Aufklärung über ein orales Krebsmedikament und rufen die Patientin an oder die Apotheke ist der Kontaktpunkt für die Familie oder die Patientin. Wenn eine Frage auftaucht, informieren wir vorab über die Notwendigkeit, proaktiv anzurufen, und ich sage auch immer, wenn Zweifel bestehen, sollten die PatientInnen ihr Medikament absetzen und anrufen. Wenn der Durchfall wirklich zunimmt, weil dies bei etwa 5 % der Patientinnen vorkommt, sage ich einfach, bei Zweifel absetzen und anrufen. Aber ich betone, dass sie es nicht einfach nur absetzen bis zum nächsten Besuchstermin. Wir stellen also sicher, dass sie im Notfall versorgt werden. Wir haben Triage-Pflegekräfte, die das Telefon annehmen können. Außerdem haben wir ein Patientenportal auf unserer Website, die Patientinnen greifen auf das sichere HIPAA-Portal zu und können dann ein Problem melden, das noch andauert. Und das wird auch immer von unseren Triage-Pflegekräften überwacht.

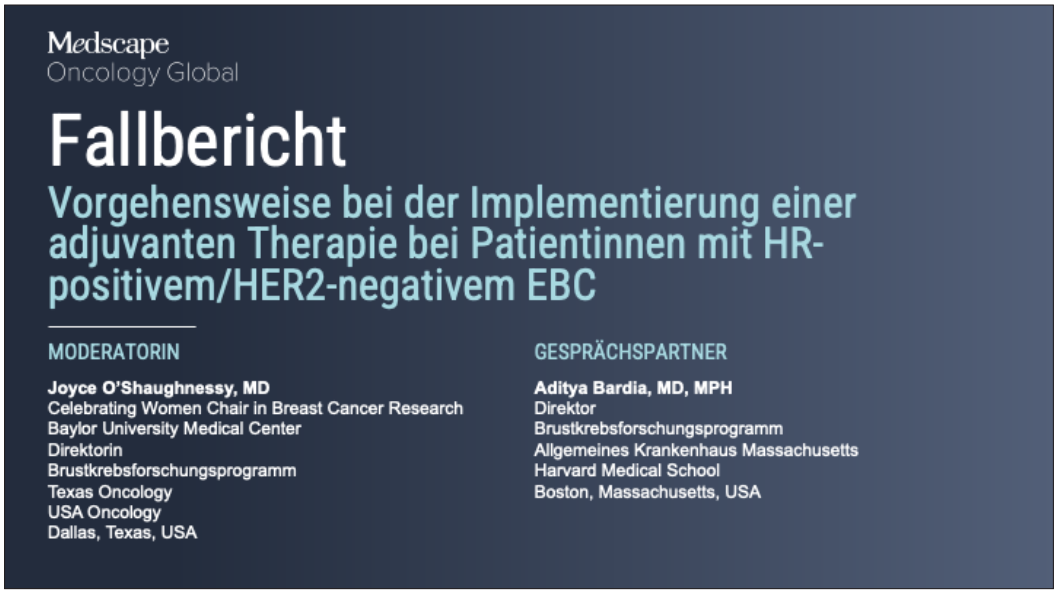
Ich denke, es gibt genug Gelegenheit zur Kommunikation. Wir haben nicht genügend Mitarbeitende, um so proaktiv zu sein, wie wir es möchten, aber wir machen den Zugang wirklich ganz einfach. Grundsätzlich.

Dr. Cortés: Wir müssen daran arbeiten und versuchen, dies auch in Europa zu optimieren.



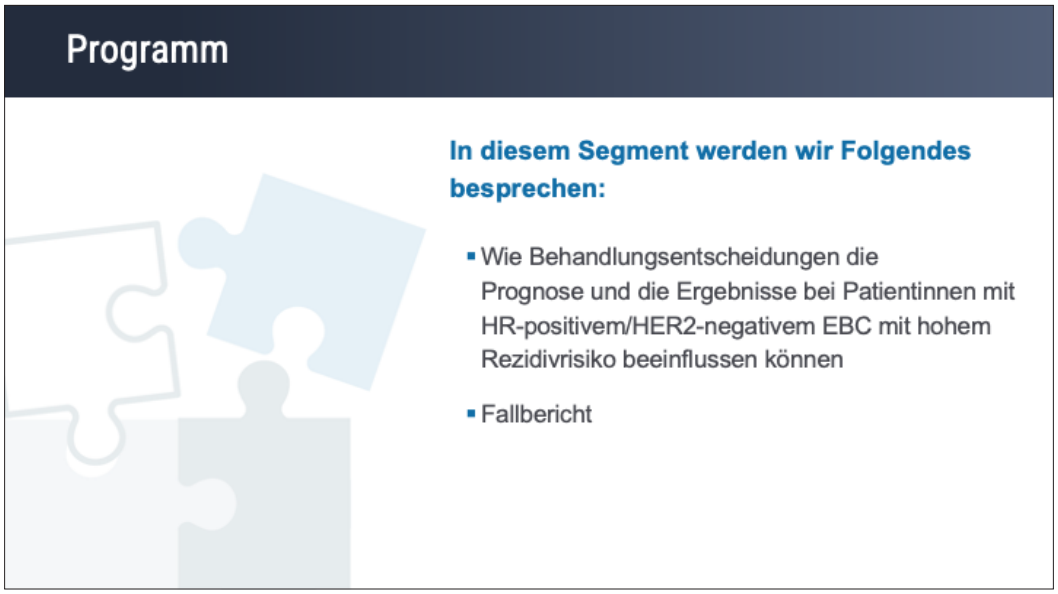
Dr. O'Shaughnessy: Javi, vielen Dank für das Gespräch. Wie immer freut es mich sehr, mit Ihnen zu sprechen, und vielen Dank an das Publikum für die Teilnahme. Um diese Aktivität abzuschließen, fahren Sie bitte mit dem nächsten Segment fort.

Kapitel 3: VORGEHENSWEISE BEI DER IMPLEMENTIERUNG EINER ADJUVANTEN THERAPIE BEI PATIENTINNEN MIT HOCHRISIKO-, HR-POSITIVEM/HER2-NEGATIVEM EBC

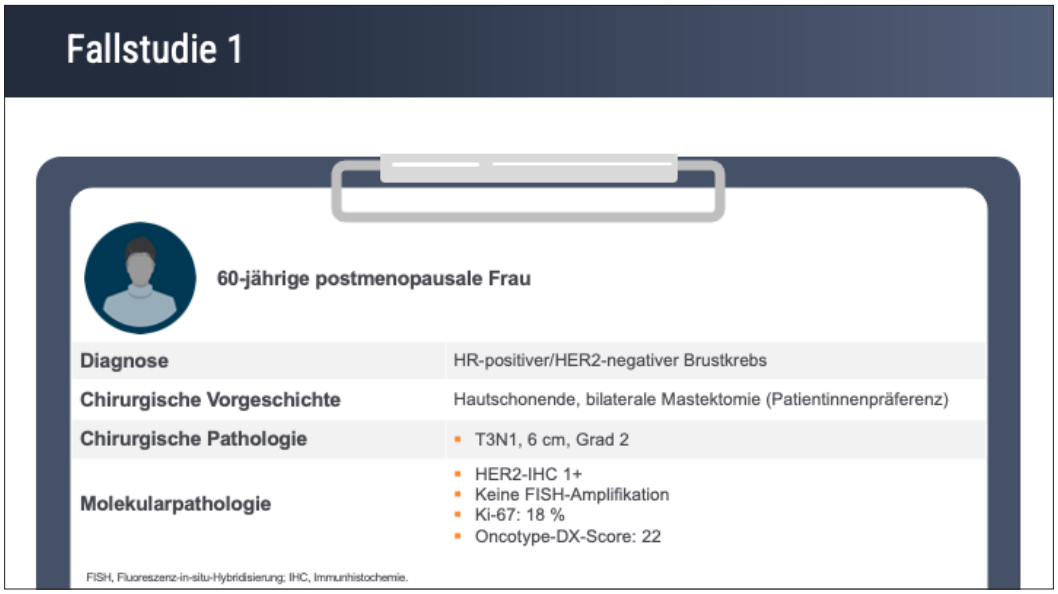


Joyce O'Shaughnessy, MD: Hallo zusammen, ich bin Joyce O'Shaughnessy. Ich leite die Brustkrebsforschung am Baylor University Medical Center, Texas Oncology, US Oncology, und leite das Brustkrebsprogramm gemeinsam mit dem Sarah Cannon Research Institute. Es ist mir eine große Freude, heute hier zu sein. Dr. Aditya Bhardia, Leiter der Brustkrebsforschung am Massachusetts General Hospital Harvard Medical School in Boston, Massachusetts, USA, ist mein Gesprächspartner. Hallo, Aditya.

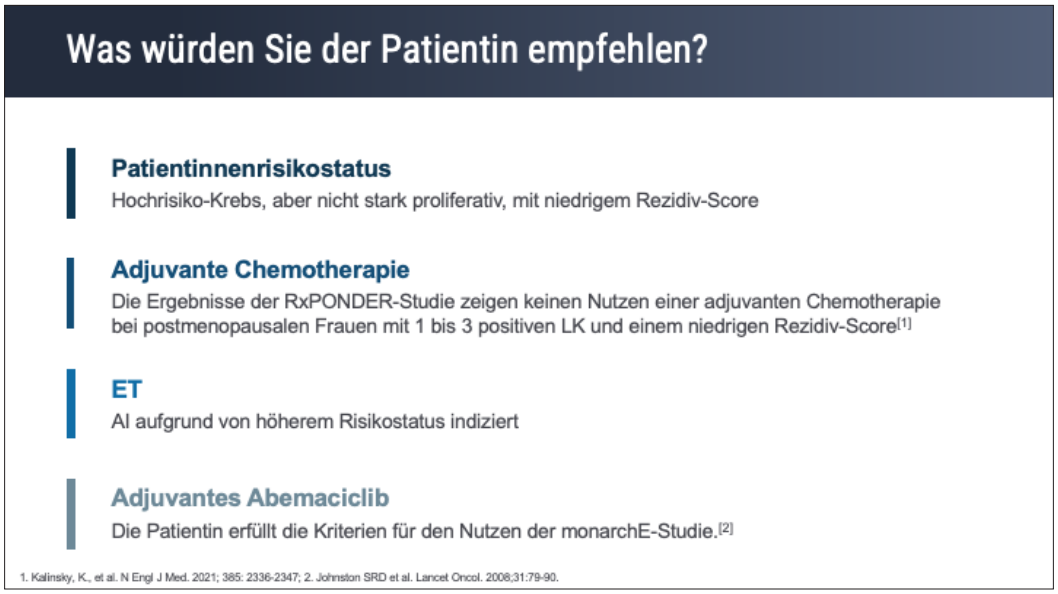
Aditya Bardia, MD, MPH: Danke, dass ich hier sein darf.



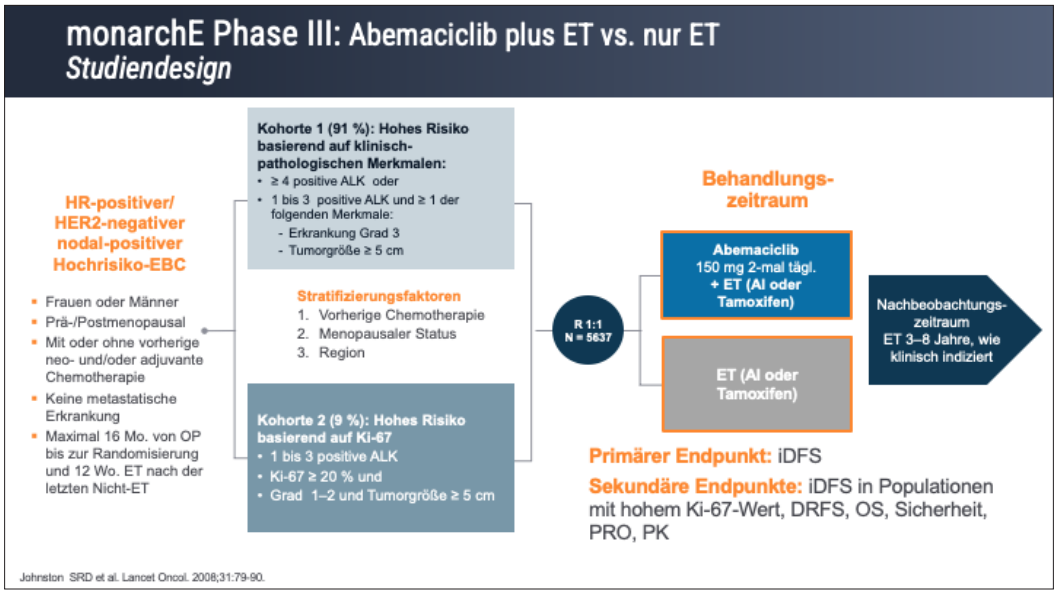
Dr. O'Shaughnessy: Sehr gut. Dies ist das dritte Segment in dieser Schulung, ein Fallbericht, bei dem die Implementierung einer adjuvanten Therapie bei Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium dargelegt wird. In diesem Segment werden wir besprechen, wie Behandlungsentscheidungen die Prognose und die Ergebnisse bei Patientinnen mit HR-positivem/HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium beeinflussen können, bei denen ein hohes Rezidivrisiko besteht. Wir haben also zwei Fälle, die wir heute besprechen. Ich denke, Aditya, Sie haben einen Fall einer HR-positiven Hochrisikopatientin, den Sie präsentieren möchten.



Dr. Bardia: Dies ist eine meiner Patientinnen, die mich vor einigen Monaten aufgesucht hat, eine 60-jährige postmenopausale Frau. Die Patientin bemerkte einen Knoten in ihrer rechten Brust, suchte ihren Arzt auf, unterzog sich einem Mammogramm, einem Ultraschall und einer Biopsie, die bestätigte, dass es sich um einen HR-positiven/HER2-negativen Brustkrebs handelte. Sie wurde dann einer beidseitigen Mastektomie unterzogen, das war ihre Präferenz. In der zum Zeitpunkt der Mastektomie durchgeführten chirurgischen Pathologie zeigte sich, dass es sich um einen T3-Tumor handelte, der 6 cm groß war. Einer der drei zentralen Lymphknoten war positiv und der Tumor war Grad 2, HR-positiv/HER2-negativ mit einer HER2-Immunhistochemie 1+ und ohne Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierungsamplifikation. Der Pathologe untersuchte auch den Ki-67-Wert, der 18 % betrug. Bei der Patientin wurde ein Oncotype-DX durchgeführt. Die Punktzahl betrug 22. Also stellt sich die Frage, was wäre das angemessene Management bei dieser Patientin? Und was ist die Prognose dieser Patientin, die mit einer endokrinen Monotherapie vs. einer endokrinen Therapie plus einer zusätzlichen Therapie behandelt wurde? Joyce, was würden Sie der Patientin empfehlen?



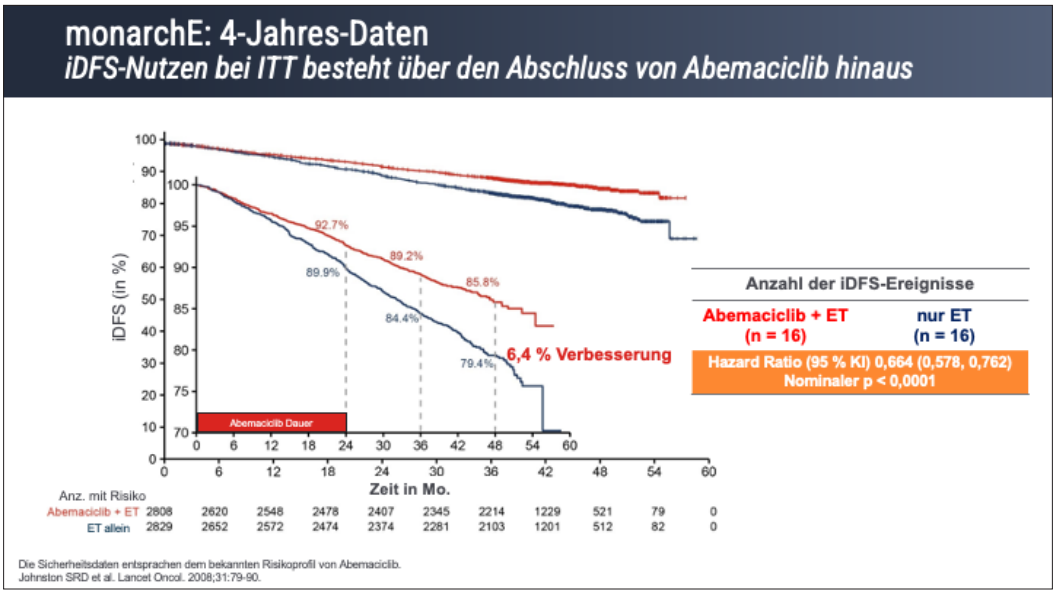
Dr. O'Shaughnessy: Dies ist ein sehr interessanter Fall, weil sie eine Hochrisiko-Krebserkrankung hat – T3N1, aber biologisch gesehen ist es ein Krebs, der nicht sehr stark proliferativ ist; es ist nicht Grad 3, und dann wurde der Oncotype DX ausgewertet und zeigte eine Kategorie mit geringem Risiko. Aufgrund des RxPONDER weiß man, dass sie wirklich nicht von einer Chemotherapie profitieren würde. Sie hat also eine schlechte Prognose, aber sie wird nicht von einer Chemotherapie profitieren. Man muss wirklich alle bewährten Therapien für sie optimieren, die ihr Rezidivrisiko reduzieren. Die endokrine Therapie wäre natürlich meine Wahl. Ich würde sicher wollen, dass sie einen Aromataseinhibitor erhält, da ihr Risikostatus höher ist. Ich würde mit ihr über Zoledronsäure sprechen, aber sie entspricht eher den Kriterien für den Nutzen von adjuvantem Abemaciclib in der adjuvanten monarchE-Studie. Ich denke, das ist der Versorgungsstandard. Ich würde gleich direkt mit ihr darüber sprechen, wie man mit Abemaciclib beginnt.



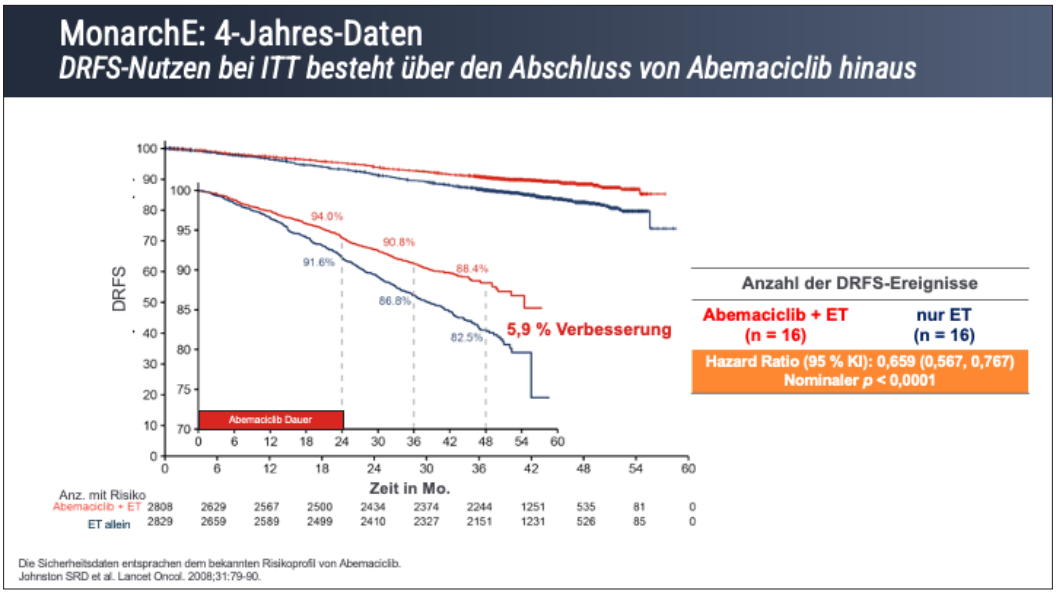
Sehen wir uns also kurz die jüngsten Daten aus der monarchE-Studie an, die von Dr. Steven Johnston auf dem San Antonio Breast Cancer Symposium 2022 vorgestellt wurden. Jetzt sind wir in der Lage, ausgereifte 4-Jahres-Daten für invasiv-krankheitsfreies Überleben zu betrachten, und alle Patientinnen haben jetzt ihre Therapie wirklich abgeschlossen, und viele Patientinnen erhalten seit bis zu 2 Jahren keine Therapie.

In der monarchE-Studie mussten die Patientinnen nodal-positiv, entweder 4 oder mehr positive Lymphknoten oder 1 bis 3 positive Lymphknoten mit entweder Erkrankung des Grades 3 oder T3/T4-Erkrankung sein. Es handelte sich um eine kleinere Kohorte von Patientinnen mit 1 bis 3 positiven Knoten, die nicht Grad 3 waren, sie waren Grad 1 oder 2, die nicht T3/T4 waren, sie waren T1 oder T2, aber einen hohen Ki-67-Wert von über 20 % hatten.

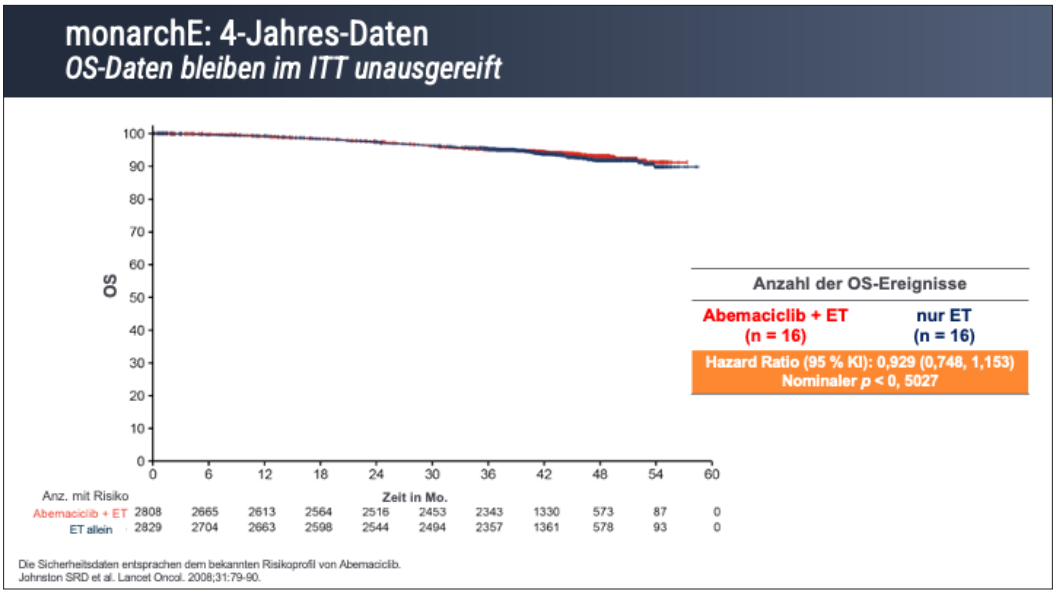
Wir warten immer noch auf die weitere Nachbeobachtung aus Kohorte 2, daher ist es wirklich Kohorte 1, die die FDA für das adjuvante Abemaciclib vollständig zugelassen hat. Diese Patientin weist 1 bis 3 Lymphknoten und eine T3-Erkrankung auf, sodass sie zur monarchE-Eignung passt. Die Patientinnen erhielten eine ET und wurden zu Abemaciclib, Volldosis, 150 mg zweimal täglich 2 Jahre lang ohne Unterbrechung vs. nur ET allein randomisiert.



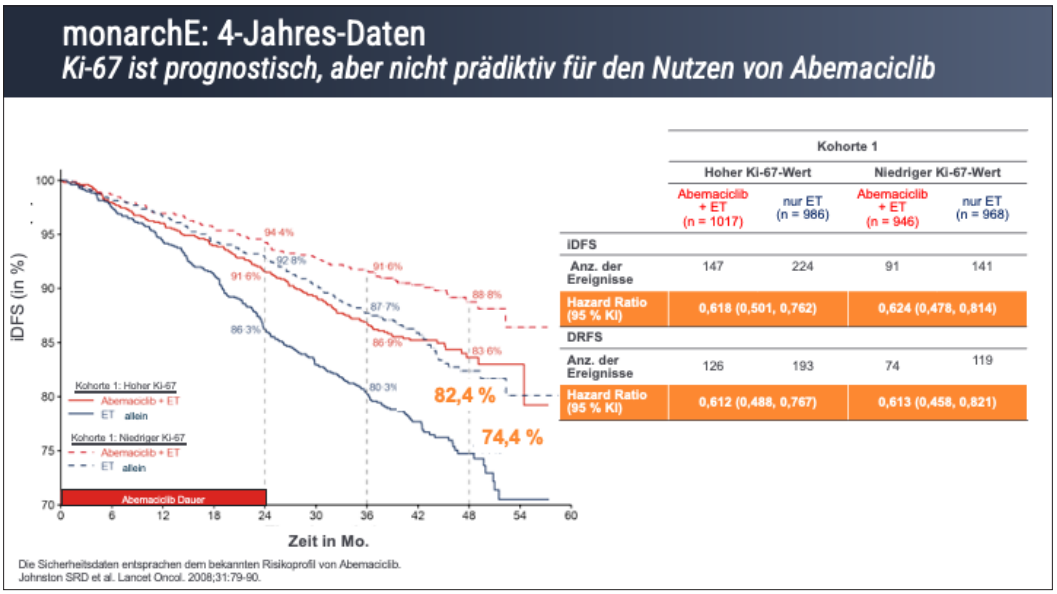
Der primäre Endpunkt von iDFS: Wir sehen uns jetzt die ausgereiften 4-Jahres-Daten an und sehen eine absolute Verbesserung von 6,4 %, und diese Kurven gehen weiterhin auseinander. Die Patientinnen erhielten nur 2 Jahre lang die Therapie, aber das Delta zwischen der ET allein vs. der Zugabe von Abemaciclib wird jedes Jahr größer und größer – sehr überzeugende Daten mit einer Hazard Ratio von 0,66, die hochsignifikant ist.



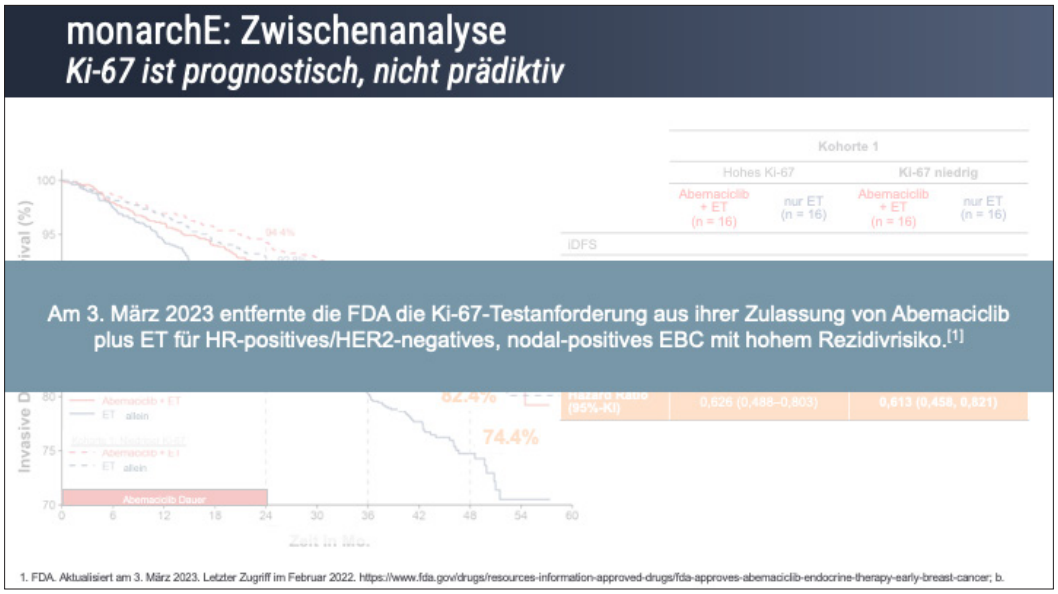
Und dann das sehr wichtige fernrezidivfreie Überleben: Wir haben eine absolute Verbesserung von 5,9 %. Auch hier wird sie mit jedem Jahr der Nachbeobachtung größer und ist wiederum sehr signifikant.



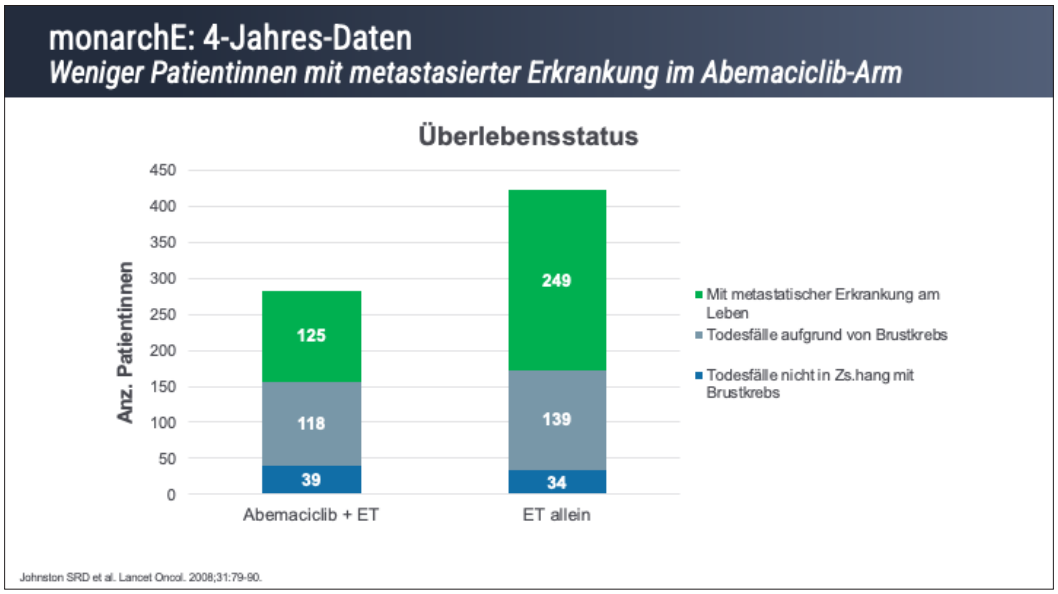
Die Daten zum Gesamtüberleben sind noch nicht ausgereift. Es handelt sich um sehr frühe Daten, und es gibt nur eine kleine Anzahl von Patientinnen, die zu diesem Zeitpunkt verstorben sind. Aber zum Glück tendieren die Dinge numerisch in die richtige Richtung zugunsten des adjuvanten Abemaciclibs.



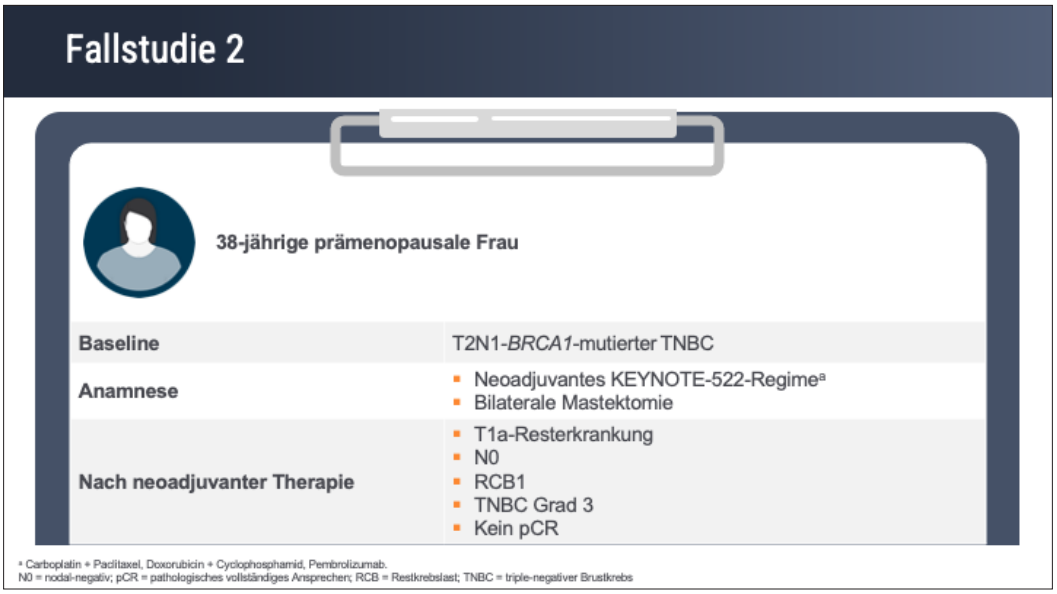
Wenn eine Patientin die Eignungskriterien für die monarchE-Kriterien erfüllt hatte, hat es keinen Unterschied gemacht, ob der Brustkrebs einen hohen Ki-67- oder einen niedrigen Ki-67-Wert aufwies – jede profitierte davon. Die gestrichelte Linie oben ist niedriger Ki-67-Wert, man sieht die gleiche proportionale Verbesserung beim iDFS mit dem niedrigen Ki-67, aber sie haben nur eine bessere Prognose, aber er sagt keinen Nutzen für Abemaciclib voraus.



Die FDA strich die Notwendigkeit, einen hohen Ki-67-Wert zu haben. Jetzt kommen Patientinnen unabhängig von Ki-67 für die adjuvante Gabe von Abemaciclib infrage, wobei die FDA die Kohorte-1-Population vollständig zugelassen hat.

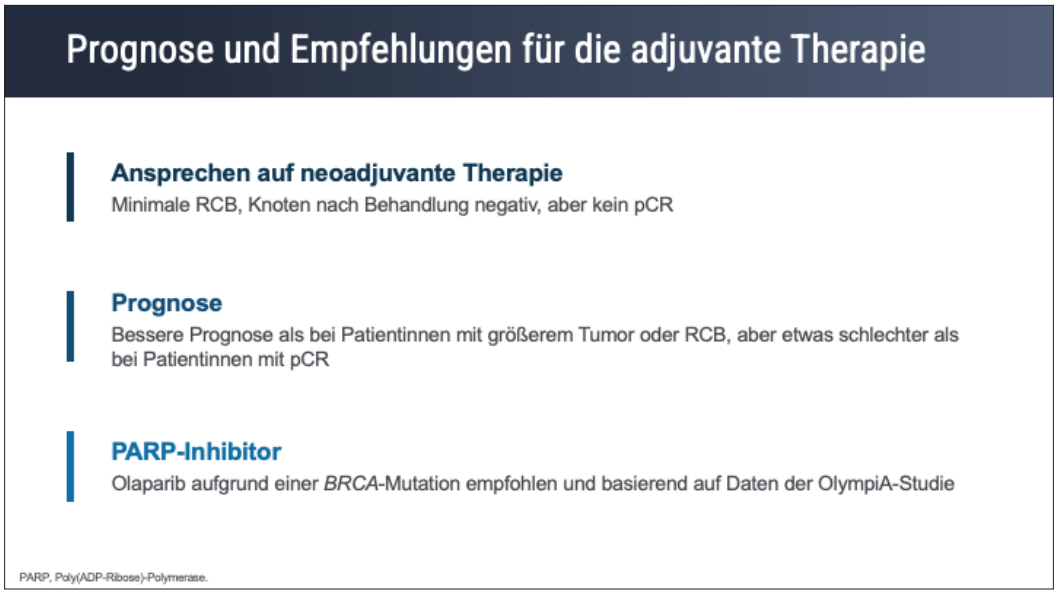


Ein weiteres wichtiges Element war, dass es 50 % weniger Frauen in der monarchE gab, die mit einer metastasierten Erkrankung lebten. Und wir glauben, dass dies letztendlich zu weniger Todesfällen aufgrund der Zugabe von Abemaciclib führen wird. Sehr wichtige Daten.



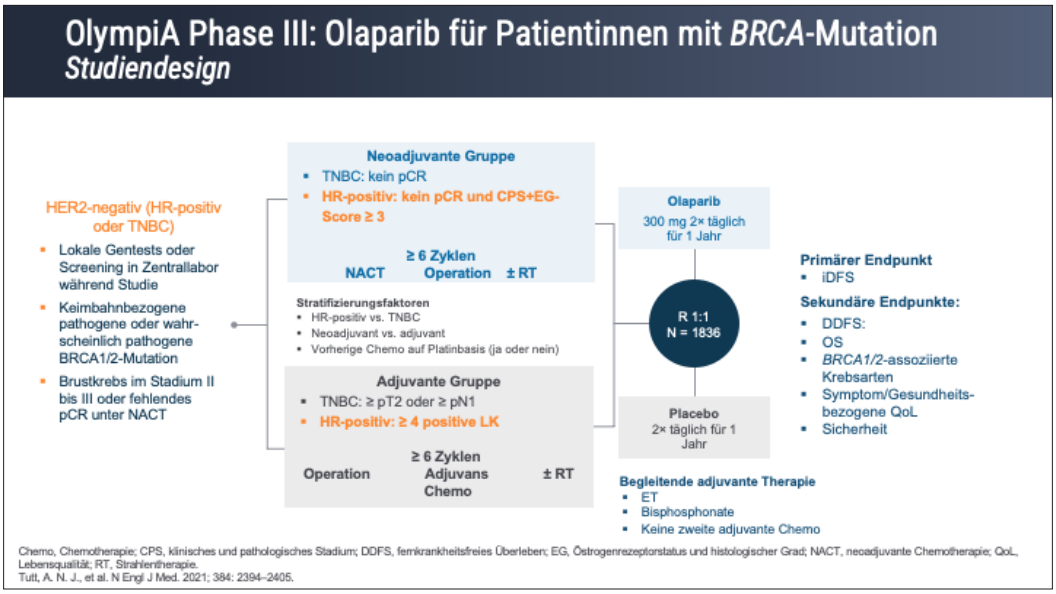
Ich möchte Aditya nach einem anderen Fall fragen. Dies ist eine Patientin, zu dem ich Ihren Beitrag gerne hören würde. Sie ist 38 Jahre alt, prämenopausal und hat eine bekannte *BRCA*-Keimbahnmutation. Sie hat einen triple-negativen Brustkrebs (TNBC). Es handelt sich um eine *gBRCA1*-Mutation, die sich klinisch als T2N1-Brustkrebs präsentiert. Die Patientin erhielt das KEYNOTE-522-Regime mit präoperativem Paclitaxel, Carboplatin, Pembrolizumab, gefolgt von Doxorubicin-Cyclophosphamid (AC) mit Pembrolizumab. Sie unterzieht sich einer bilateralen Mastektomie. Sie hat Resttumorlast 1. Es ist immer noch ein triple-negativer Grad 3. Der Tumor ist pathologisch nodal-negativ, aber es besteht eine T1A-Resterkrankung. Sie weist also kein pathologisch vollständiges Ansprechen (pCR) auf. Aditya, was ist ihre Gesamtprognose? Und was würden Sie ihr jetzt empfehlen?

Dr. Bardia: Ich glaube, es gibt einige interessante Dinge zu diesem Fall. Das erste ist, dass die Patientin eine *gBRCA*-Mutation hat, also wird bei ihr eine Mastektomie durchgeführt, was oft unserer Vorgehensweise entspricht. Und dann auch die Anwendung des KEYNOTE-522-Regimes; das ist ziemlich der Versorgungsstandard für jede Patientin mit nodal-positivem TNBC oder sogar T2 und größeren Tumoren. Sie hat also das richtige Regime bekommen.



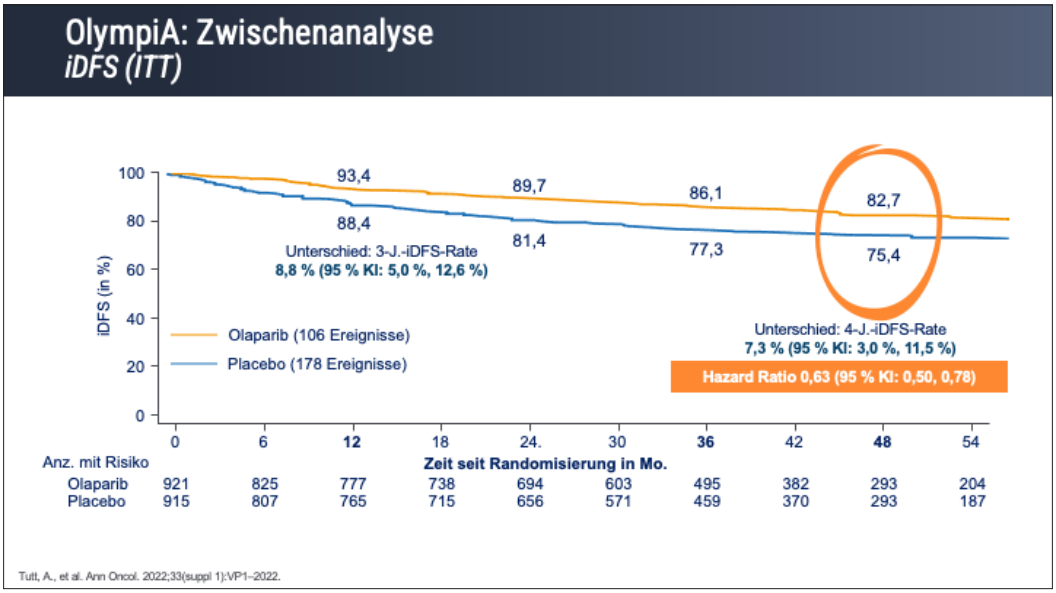
Es sieht aus, als ob es funktioniert hat – ihre Erkrankung bei Baseline, es war T2N1 und zum Zeitpunkt der Operation waren die Lymphknoten negativ und es gab nur eine geringe Resterkrankung, also Restkrebslast 1 (RCB1). Es sieht also so aus, als hätte die Patientin auf das neoadjuvante KEYNOTE-522-Regime angesprochen. Ihre Prognose ist besser als die einer Patientin, die größere Tumoren oder RCB-Tumoren haben würde. Vielleicht ist es etwas schlimmer als bei einer Patientin, die unter diesem Regime pCR erzielt.

Aber zum Glück haben wir jetzt Medikamente, die auf BRCA abzielen können, ein Beispiel sind Poly(ADP-Ribose)-Polymerase-Inhibitoren. Das würde ich dieser Patientin empfehlen, unter Berücksichtigung von adjuvantem Olaparib, da diese Patientin trotz neoadjuvanter Chemotherapie mit Immuntherapie eine Resterkrankung hatte.

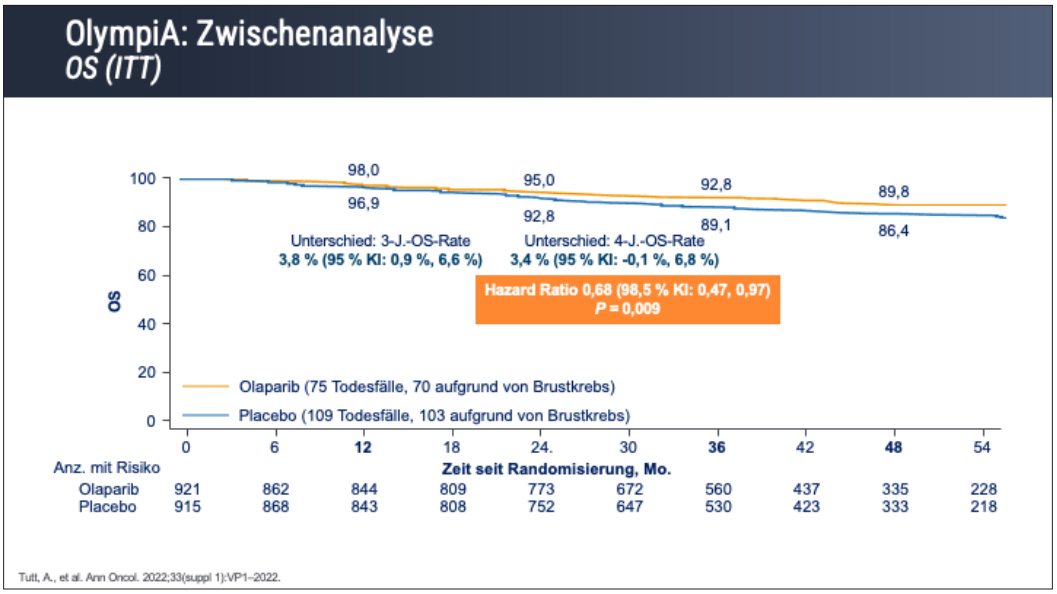


Dr. O'Shaughnessy: Was ist mit den OlympiA-Daten? Was überzeugt Sie an diesen Daten, Aditya?

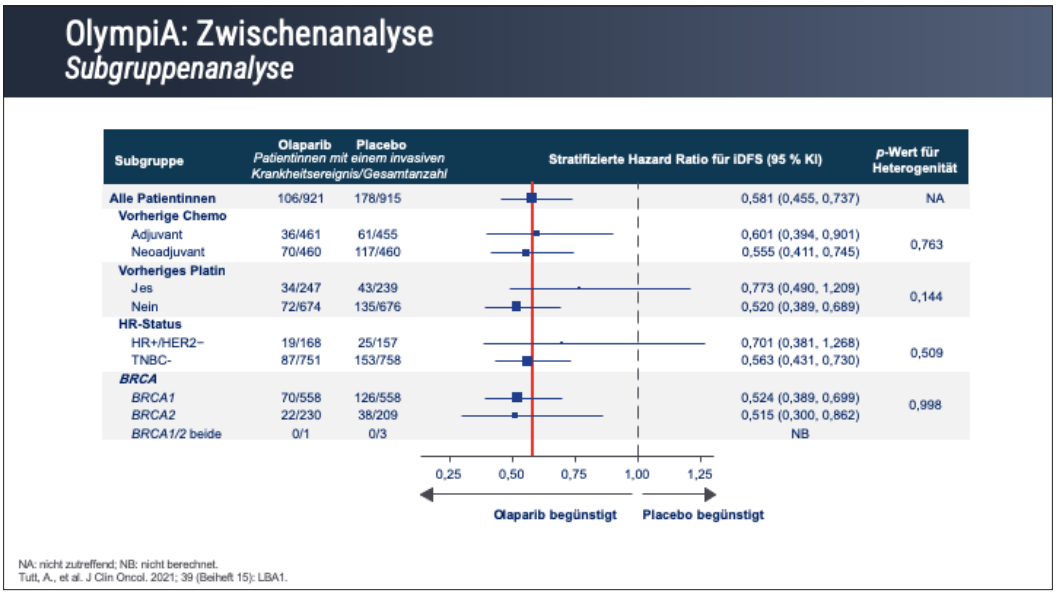
Dr. Bardia: Zur Erinnerung: OlympiA war eine randomisierte Phase-III-Studie, in der Olaparib im Vergleich zu Placebo untersucht wurde. Es umfasste sowohl Patientinnen mit HR-positiver Erkrankung als auch triple-negative Patientinnen. Bei Patientinnen mit HR-positiver Erkrankung waren es diejenigen, die eine neoadjuvante Therapie erhalten hatten, kein pCR aufwiesen. Es wurden auch das klinische und pathologische Stadium sowie der Östrogenrezeptorstatus und der histologische Grad-Score untersucht. Das waren drei oder mehr. Die andere Gruppe war TNBC, was im Wesentlichen die Ergebnisse vorangetrieben hat. Eingeschlossen wurden Patientinnen, die nach neoadjuvanter Therapie kein pCR aufwiesen (wie diese Patientin). Diese Patientinnen erhielten 300 mg Olaparib zweimal täglich ein Jahr lang.



Der primäre Endpunkt war iDFS, und die Studie erreichte ihren primären Endpunkt nach 4 Jahren eindeutig mit 82 % unter Olaparib vs. 75 % unter Placebo. Also eine Verbesserung des 4-Jahres-iDFS um etwa 7 %.

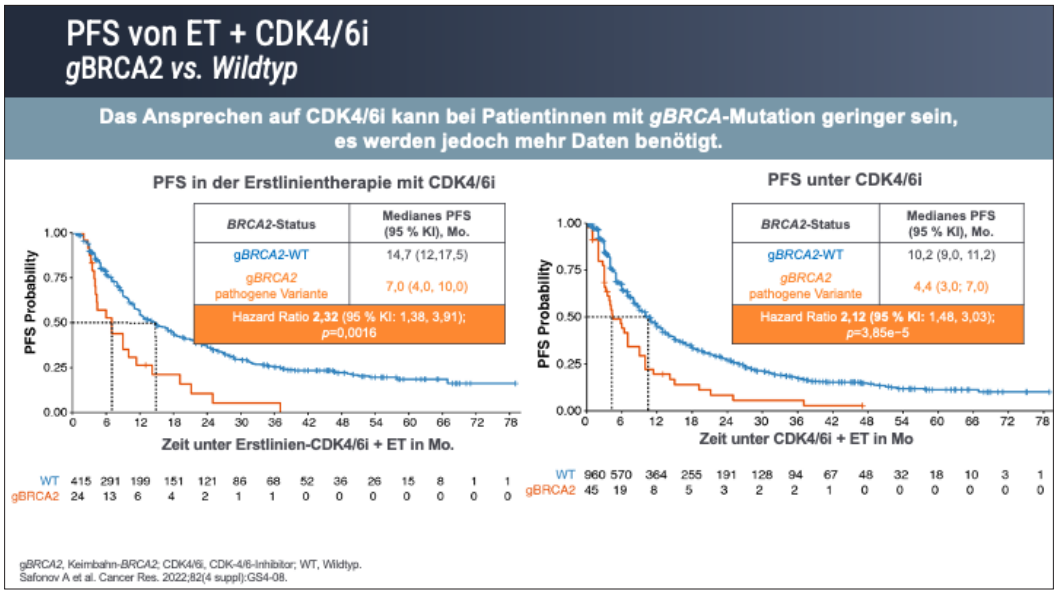


Das Team betrachtete auch das OS und es gab eine Verbesserung um 8 %. Wir benötigen mehr Nachbeobachtung, aber Sie können eine Hazard Ratio von 0,68 sehen, die statistisch signifikant zugunsten von Olaparib war. Es gibt also sowohl eine Verbesserung beim iDFS als auch beim OS.



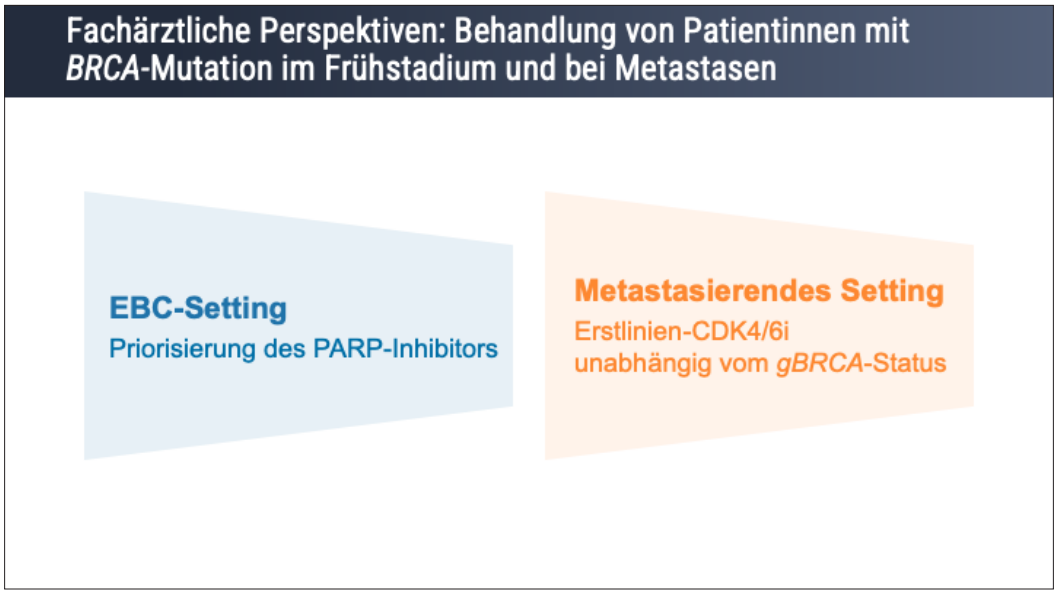
In Bezug auf die Subgruppenanalyse betrachtete das Team verschiedene Subgruppen, und im Wesentlichen leiteten alle Subgruppen einen Nutzen ab. Es gab einen Vorschlag in Bezug auf Patientinnen, die zuvor Platin erhalten hatten, die Konfidenzintervalle überschritten 1, aber dies sind niedrige Zahlen. In der Klinik würden wir das Medikament bei Patientinnen anwenden, die trotz einer standardmäßigen neoadjuvanten Therapie eine Resterkrankung aufweisen.

Daher würde ich Olaparib für diese Patientin auf der Grundlage der Daten empfehlen.



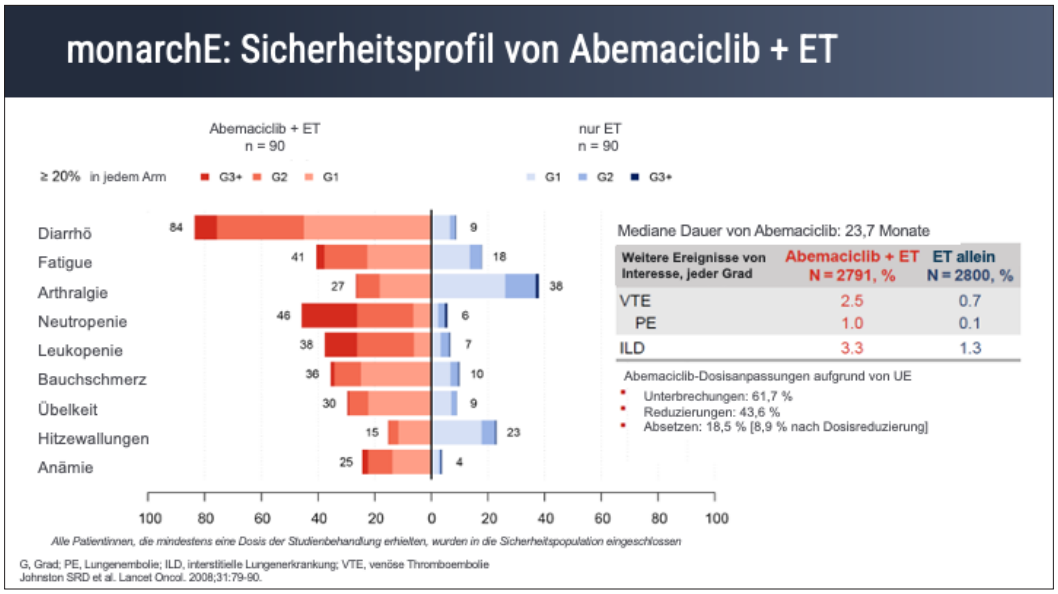
Was, wenn die Patientin eine HR-positive Erkrankung hatte? Was wissen wir über Cyclin-abhängige Kinase 4/6 im Vergleich zu einem PARP-Inhibitor? Es gibt keinen Direktvergleich, aber es gab eine Studie, in der Patientinnen mit *gBRCA*-Mutation und progressionsfreiem Überleben (PFS) unter Endokrin- plus CDK4/6-Inhibitor als Erstlinientherapie untersucht wurden. Diese Studie zeigte, dass unter dem CDK4/6-Inhibitor das PFS bei Patientinnen mit gBRCA-Mutation kürzer war, etwa 7 Monate, gegenüber etwa 14 Monaten, wenn Sie keine *gBRCA*-Mutation aufwiesen.

Es gibt einige Hinweise darauf, dass das Ansprechen auf einen CDK4/6-Inhibitor bei Patientinnen mit *gBRCA*-Mutation geringer ist, aber wir benötigen mehr Daten, bevor wir dies in die klinische Praxis integrieren können.

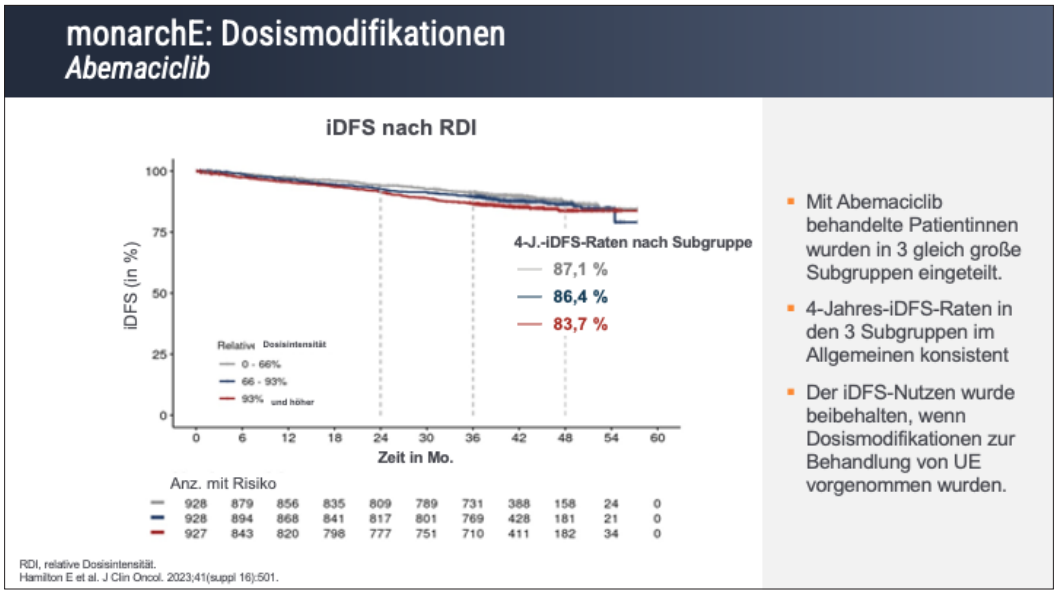


Meine persönliche Praxis ist, bei Brustkrebs im Frühstadium eher PARP-Inhibitoren zu priorisieren. Im metastasierten Setting, selbst bei Patientinnen mit gBRCA-Mutation, verwende ich den CDK4/6-Inhibitor im Allgemeinen als Erstlinientherapie, da sich das OS verlängert. Joyce, was ist Ihre Präferenz und was sind einige der Herausforderungen, die Ihnen bei der Anwendung dieser oralen Wirkstoffe Abemaciclib und Olaparib aufgefallen sind?

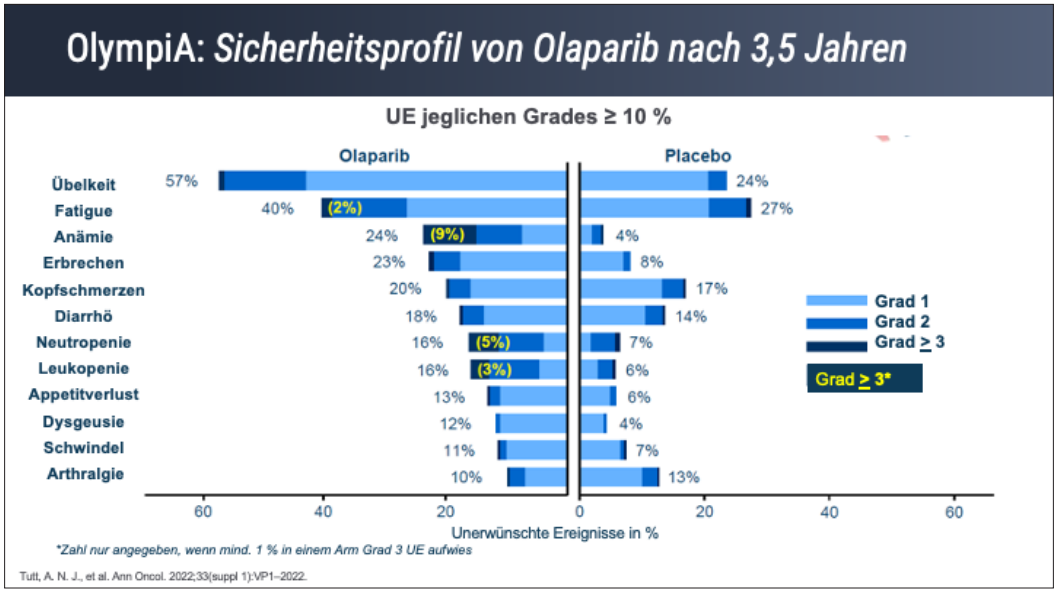
Dr. O'Shaughnessy: Ich stimme Ihnen bei einer *gBRCA*-2-Patientin absolut zu, zum Beispiel bei hohem Risiko und HR-positiv/HER2-negativ, und sie benötigt eine adjuvante Therapie, weil kein pCR mit präoperativer Therapie erzielt wurde. Ich priorisiere auch Olaparib. Es handelt sich um einen so gezielten, synthetischen, letalen Wirkstoff mit der Verlängerung des Überlebens im adjuvanten Setting. Ich priorisiere das also gegenüber einem CDK4/6-Inhibitor im kurativen Setting. Da stimme ich Ihnen vollkommen zu. Im Zweifel für den Angeklagten – Erstlinienbehandlung, Metastasen, CDK-4/6-Inhibitor unabhängig vom Keimbahnstatus. Und ich denke, Ihr Standpunkt ist gut aufgenommen.



Es geht darum, wie wir die Toxizitäten von adjuvantem Abemaciclib und adjuvantem Olaparib behandeln, um sicherzustellen, dass die Patientinnen von diesen profitieren können. Ich sage allen meinen Patientinnen, dass 5 % der Patientinnen unter adjuvantem Abemaciclib schweren Durchfall haben werden, nicht in der Lage sein werden, vom Klo aufzustehen. Ich sage es ihnen gleich vorab. Sie müssen das Medikament absetzen und mich anrufen, da sie eindeutig eine Dosisreduktion auf 100 mg zweimal täglich benötigen. Aber die meisten Patientinnen können dies in den ersten 6 bis 8 Wochen mit einer milden Diät durchstehen. Dann haben sie nur noch ein paar weiche Stühle pro Woche. Und ich sage den Patientinnen, dass sie ein halbes Loperamid pro Tag für die 2 Jahre benötigen, in denen sie das adjuvante Abemaciclib einnehmen. Dann ist es so. Das ist vollkommen in Ordnung. Und eine ballaststoffarme Ernährung in den ersten 2 Monaten, weil hohe Ballaststoffe den Durchfall verursachen.



Aber wir hatten dieses Jahr großartige Neuigkeiten auf der ASCO® von Dr. Erica Hamilton. Sie und ihre KollegInnen untersuchten erneut die monarchE-Daten und zeigten uns, dass Patientinnen, die eine Dosisreduktion benötigten, was etwa 40 % der Patientinnen in der monarchE-Studie entspricht, am Ende des Tages das gleiche Ergebnis in Bezug auf das iDFS hatten wie Patientinnen, die keine Dosisreduktion hatten. Das ist großartig. Ich beginne immer noch mit 150 mg zweimal täglich, außer bei gebrechlichen und sehr älteren Frauen, bei denen ich mit 100 mg zweimal täglich beginne. Wenn Patientinnen jedoch eine Dosisreduktion benötigen, wird sich dies nicht negativ auf ihr Ergebnis auswirken.



Wir haben diese Daten meines Wissens nach von der OlympiA-Studie noch nicht gesehen, aber das adjuvante Olaparib wird gut vertragen. Die Patientinnen haben manchmal bis zu ein paar Monate lang einen geringen Grad an Übelkeit, die dann magischerweise verschwindet. Hier haben leichte Antiemetika wirklich geholfen. Es traten einige Anämien und Fatigue auf, aber nicht zu schlimm. Eine erneute Dosisreduktion ist aber, wenn nötig, sehr hilfreich. Wir können also wirklich diese Patientinnen gut durch diese Therapie bringen.

Wie steht es bei Ihnen, Aditya? Was haben Sie aus praktischer Sicht gefunden, um Patientinnen bei diesen Best Practices zu halten?

Dr. Bardia: Ganz richtig. Ich denke, für eine ER-positive Hochrisikopatientin wird die adjuvante Gabe von Abemaciclib empfohlen. In Zukunft haben wir möglicherweise ein anderes Medikament, Ribociclib, und es wird eine andere Wahl hinsichtlich der Optionen für die Diarrhö unter Abemaciclib geben, das wichtigste unerwünschte Ereignis. Manchmal beginne ich bei einer Patientin, wenn ich mir wirklich Sorgen mache, mit einer niedrigeren Dosis von 100 mg zweimal täglich und eskaliere dann auf 150 zweimal täglich. Oder umgekehrt, Sie beginnen mit 150 mg zweimal täglich, und wenn Probleme auftauchen, können Sie die Dosis reduzieren. Die hauptsächliche Behandlung von Nebenwirkungen ist von Durchfall, die, wie Sie zu Recht gesagt haben, in den ersten Monaten erfolgt. Wichtig ist, dass die Patientin das Medikament in den ersten Monaten nicht absetzt. Danach wird es viel einfacher.

Dr. O'Shaughnessy: Richtig. Und ich denke, Aufklärung ist wichtig. Ich sehe die Patientin alle 2 Wochen in den ersten Monaten, überprüfe die Laborwerte und sehe wirklich, wie es ihr geht. Und ich sage ihr gleich im Vorfeld, dass, wenn eine Dosisreduktion benötigt wird, sie sich keine Gedanken darüber machen muss. Dasselbe gilt für Olaparib. Auch bei diesem Medikament sehe ich die Patientinnen häufig in den ersten Monaten, um sicherzugehen, dass sie es nicht absetzen. Danach wird jede niedriggradige Übelkeit viel, viel besser. Die Therapie ist gut zu managen.

Aditya, vielen Dank für diese großartige Diskussion und vielen Dank an die Teilnehmenden. Bitte fahren Sie mit der Beantwortung der folgenden Fragen fort und nehmen Sie die Bewertung vor. Danke, dass Sie heute teilgenommen haben.

Diese Mitschrift wurde im Original nicht redigiert.

Quellenangaben

1. Burstein HJ. Systemic therapy for estrogen receptor-positive, HER2-negative breast cancer. N Engl J Med. 2020;383:2557-2570.
2. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. Lancet. 2015;386:1341-1352.
3. National Comprehensive Cancer Network Guidelines (NCCN Guidelines). Breast Cancer (Version 4.2023). 23. März 2023. Zugriff erfolgte am 18. Juni 2023. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf
4. Cardoso F, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2019;30:1194-1220.
5. Nielsen TO, et al. Assessment of Ki67 in breast cancer: updated recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer Working Group. J Natl Cancer Inst. 2021;113:808-819.
6. Quiet CA, et al. Natural history of node-positive breast cancer: the curability of small cancers with a limited number of positive nodes. J Clin Oncol. 1996;14:3105-3111.
7. Andre F, et al. Biomarkers for adjuvant endocrine and chemotherapy in early-stage breast cancer: ASCO guideline update. J Clin Oncol. 2022;40:1816-1837.
8. Mittempergher L, et al. Performance characteristics of the BluePrint breast cancer diagnostic test. Transl Oncol. 2020;13:100756.
9. Paluch-Shimon S, et al. ESO-ESMO Fifth International Consensus Guidelines For Breast Cancer in young women (BCY5). Ann Oncol. 2022;33:1097-1118.
10. Giordano SH, et al; Optimal Adjuvant Chemotherapy and Targeted Therapy Guideline Expert Panel. Abemaciclib with endocrine therapy in the treatment of high-risk early breast cancer: ASCO optimal adjuvant chemotherapy and targeted therapy guideline rapid recommendation update. J Clin Oncol. 2022;40:307-309.
11. Johnston SRD, et al. Abemaciclib plus endocrine therapy for hormone receptor-positive, HER2-negative, node-positive, high-risk early breast cancer (monarchE): results from a preplanned interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2023;24:77-90.
12. Johnston SRD, et al. Abemaciclib plus endocrine therapy for HR+, HER2-, node-positive, high-risk early breast cancer: results from a pre-planned monarchE overall survival interim analysis, including 4-year efficacy outcomes. Cancer Res. 2023;83(suppl):GS1-09.
13. Hamilton E, et al. Efficacy and safety results by age in monarchE: adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy (ET) in patients with HR+, HER2-, node-positive, high-risk early breast cancer (EBC). J Clin Oncol. 2023;41(suppl 16):501.
14. Rugo HS, et al. Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy for high-risk early breast cancer: safety and patient-reported outcomes from the monarchE study. Ann Oncol. 2022;33:616-627.
15. Abemaciclib [Verschreibungsinformationen]. Zulassung 2017. März 2023 überarbeitet.
16. Abemaciclib. EPAR-Produktinformation der Europäischen Arzneimittel-Agentur. Überarbeitet 24. Februar 2023. Zugriff erfolgte am 9. September 2023. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/verzenios-h-c-004302-ii-0013-epar-assessment-report-variation_en.pdf
17. Slamon DJ, et al. Ribociclib and endocrine therapy as adjuvant treatment in patients with HR+/HER2− early breast cancer: primary results from the phase III NATALEE trial. J Clin Oncol. 2023;41(suppl 17):LBA500.
18. Tutt ANJ, et al. Adjuvant olaparib for patients with *BRCA1*- or BRCA2-mutated breast cancer. N Engl J Med. 2021;384:2394-2405.
19. Geyer CE Jr, et al. Overall survival in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib in patients with germline pathogenic variants in *BRCA1/2* and high-risk, early breast cancer. Ann Oncol. 2022;33:1250-1268.
20. Olaparib [Verschreibungsinformationen]. Zulassung 2014. November 2020 überarbeitet.
21. Olaparib. EPAR-Produktinformation der Europäischen Arzneimittel-Agentur. Überarbeitet November 2022. Zugriff erfolgte am 9. September 2023. https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/lynparza-epar-medicine-overview_en.pdf
22. Loibl S, et al. Palbociclib for residual high-risk invasive HR-positive and HER2-negative early breast cancer-the Penelope-B trial. J Clin Oncol. 2021;39:1518-1530.
23. O'Shaughnessy J, et al. Risk of recurrence with adjuvant endocrine therapy in real world patients with hormone receptor positive/human epidermal growth factor receptor-negative early breast cancer: a US database analysis. Cancer Res. 2023;83(suppl):P3-03-12.
24. Pan H, et al. Improvements in long-term outcome for women with estrogen receptor positive (ER+) early stage breast cancer treated with 5 years of endocrine therapy: analyses of 82,598 women in the Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) database. Cancer Res. 2019;80(suppl):GS2-04.
25. Regan MM, et al. Randomized comparisons of adjuvant exemestane + ovarian function suppression (OFS) vs tamoxifen + OFS vs tamoxifen in premenopausal women with HR+ early breast cancer: update of the TEXT and SOFT trials. Cancer Res. 2019;80(suppl):GS2-05.

Informationen über AutorInnen/Fakultätsmitglieder und Offenlegungserklärungen

Medscape, LLC, verlangt von jeder Person, die an Fortbildungsangeboten beteiligt ist und deren Inhalt beeinflussen kann, alle finanziellen Beziehungen zu nicht förderfähigen Unternehmen der vergangenen 24 Monate offenzulegen. Nicht förderfähige Unternehmen sind Organisationen, deren Hauptgeschäft die Herstellung, Vermarktung, der Verkauf, Wiederverkauf oder Vertrieb von Gesundheitsprodukten ist, die von oder bei PatientInnen angewendet werden.

Alle relevanten finanziellen Beziehungen von jeder Person mit Beteiligung an den Inhalten dieser Schulung sind nachstehend aufgeführt und wurden abgeschwächt. Andere bei der Planung dieser Schulung beteiligte Personen unterhalten keine relevanten finanziellen Beziehungen mit nicht förderfähigen Unternehmen.

Joyce O'Shaughnessy, MD
Celebrating Women Chair in Breast Cancer Research
Baylor University Medical Center
Direktorin
Brustkrebsforschungsprogramm
Texas Oncology
USA Oncology
Dallas, Texas, USA
Dr. med. Joyce O'Shaughnessy weist die folgenden relevanten finanziellen Beziehungen aus:
Beratende Tätigkeit für: AbbVie Inc. Agendia; Amgen, Inc.; Aptitude Health; AstraZeneca Pharmaceuticals LP; Bayer; Bristol Myers Squibb Company; Carrick Therapeutics; Celgene Corporation; Daiichi Sankyo, Inc.; Eisai Inc. Fishawack Health; G1 Therapeutics; GlaxoSmithKline; Genentech; Genzyme Corporation; Gilead Sciences, Inc.; Immunomedics, Inc.; Incyte Corporation; Lilly; Merck; Novartis; Ontada; Pfizer, Inc.; Pharmacyclics, Inc.; Pierre Fabre; Puma Biotechnology; Roche; Samsung Bioepis; Sanofi; Seagen Inc.; Stemline Therapeutics; Theralink; Synthon BV

Aditya Bardia, MD, MPH
Direktor
Brustkrebsforschungsprogramm
Allgemeines Krankenhaus Massachusetts
Harvard Medical School
Boston, Massachusetts, USA
Aditya Bardia, MD, MPH, weist die folgenden relevanten finanziellen Beziehungen aus:
Beratende Tätigkeit für: AstraZeneca Pharmaceuticals LP; Daiichi Sankyo, Inc.; Genentech; Gilead Sciences, Inc.; Immunomedics, Inc.; Lilly; Merck; Mersana; Novartis; Pfizer, Inc.; Philips; Radius Health, Inc.; Sanofi
Forschungsfinanzierung von: AstraZeneca Pharmaceuticals LP; Daiichi Sankyo, Inc.; Genentech; Gilead Sciences, Inc.; Immunomedics, Inc.; Lilly; Merck; Novartis; Pfizer, Inc.; Radius Health, Inc.

Javier Cortés, MD, PhD
Leiter, International Breast Cancer Center (IBCC)
Medica Scientia Innovation Research (MedSIR)
Barcelona, Spanien
Javier Cortés, MD, PhD, weist die folgenden relevanten finanziellen Beziehungen aus:
Beratende Tätigkeit für: Novartis; Pfizer, Inc.; Sun Pharmaceutical Industries, Ltd.; Takeda
Forschungsfinanzierung von: Novartis; Pfizer, Inc.; Sun Pharmaceutical Industries, Ltd.; Takeda

Informationen über und Offenlegungserklärungen von MED/SCM/HerausgeberInnen/AutorInnen

Victoria Phoenix, BS
Medical Education Director, WebMD Global, LLC
Es liegen keine Angaben zu Interessenkonflikten vor.

Tristin Abair, PhD
Senior Medical Writer, WebMD Global, LLC, USA
Es liegen keine Angaben zu Interessenkonflikten vor.

Yoji Yamaguchi, MA, ELS
Scientific Content Manager, WebMD Global, LLC, USA
Es liegen keine Angaben zu Interessenkonflikten vor.

Informationen über und Offenlegungserklärungen von weiteren Fortbildungsplanungsverantwortlichen/PrüferInnen

Compliance-Prüfer

Amanda Jett, PharmD, BCACP
Associate Director, Accreditation and Compliance, Medscape, LLC
Es liegen keine Angaben zu Interessenkonflikten vor.

Haftungsausschluss

Dieses Dokument ist ausschließlich zu Schulungszwecken bestimmt. Für die reine Lektüre dieses Dokuments werden keine Continuing Medical Education (CME) Credits vergeben. Wenn Sie an dieser Schulung teilnehmen möchten, gehen Sie bitte zu www.medscape.org/viewarticle/996904

Bei Fragen zum Inhalt dieses Schulungsangebots kontaktieren Sie bitte den Schulungsträger für diese CME-Schulung unter CME@webmd.net.

Wenn Sie technische Unterstützung benötigen, wenden Sie sich an CME@medscape.net.Die angebotene Schulung kann nachgestellte fallbasierte Szenarien beinhalten. Die in den Szenarien beschriebenen PatientInnen sind erfunden und Ähnlichkeiten mit lebenden Personen sind nicht beabsichtigt und sollten nicht abgeleitet werden.

Die hier angebotenen Inhalte reflektieren nicht zwangsläufig die Ansichten von Medscape, LLC, oder von Unternehmen, die Fortbildungsprogramme auf medscape.org fördern. Es werden möglicherweise therapeutische Produkte, die nicht von der US-amerikanischen Lebensmittel- und Arzneimittelbehörde (Food and Drug Administration, FDA) zugelassen sind, oder die Verwendung von Produkten außerhalb der zugelassenen Indikation besprochen. Vor der Verwendung der hier besprochenen therapeutischen Produkte sollte ein Arzt konsultiert werden. Vor der Behandlung von Patientinnen und Patienten oder der Anwendung einer der in diesem Fortbildungsangebot beschriebenen Therapien sollten die Leserinnen und Leser alle Informationen und Daten überprüfen.

Medscape Education © 2023 Medscape, LLC