

# Neoadjuvant, adjuvant und postneoadjuvant: Spezifische Therapiestrategien bei BRCA-Mutation

**Volkmar Müller**

Klinik für Gynäkologie  
Hubertus Wald Tumorzentrum  
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

# Potentielle Interessenskonflikte

Vortragshonorare: Astra Zeneca, Daiichi-Sankyo, Eisai, GSK, Onkowissen.de, High5md, Pfizer, MSD, Novartis, Roche, Seagen

Beratertätigkeit: Genomic Health, Hexal, Roche, Pierre Fabre, Amgen, ClinSol, Novartis, MSD, Daiichi-Sankyo, Eisai, Lilly, Tesaro, Seagen, Sanofi.

Forschungsunterstützung an den Arbeitgeber: Novartis, Roche, Seagen, Genentech

Reisekosten: Roche, Pfizer, Daiichi Sankyo

# Frühes Mammakarzinom 2023

Ein klares Ziel:

- Verbesserung der Heilungsrate
- Individuellere Therapie

Unsere Fragestellung:

- Vorteil durch spezifische Therapie bei BRCA-Mutation?

# Indikation für eine genetische Testung in den Genen *BRCA 1/2* und ggf. weiteren Risikogenen (Teil 2 von 2 – Testung nach Erkrankung)

**Oxford LoE: 2b    GR: B    AGO: ++**

## ■ Weitere empfohlene Kriterien

- Eigene Erkrankung mit triplenegativem Brustkrebs mit Erkrankungsalter vor dem 60. Geburtstag
- Eigene Erkrankung mit Eierstockkrebs vor dem 80. Geburtstag
- Bei therapeutischer Relevanz (z. B. PARPi; nur BRCA1 und BRCA2; ggf. PALB2)

# Therapie des *Keimbahnmutations*-assoziierten Mammakarzinoms

	Oxford		
	LoE	GR	AG O
▪ <b>Brusterhaltende Therapie nach den allgemeinen Standards (adäquate lokale Tumorkontrolle in Langzeitbeobachtungen, Follow-up ca. 10 Jahre)</b>	2a	B	+
▪ <b>Systemische Therapie nach den allgemeinen Standards</b>	3a	B	+
▪ <i>gBRCA1/2</i> Mut. sind prädiktiv für Ansprechen auf neoadjuvante Chemotherapie bei eTNBC	2b	B	
▪ <i>gBRCA1/2</i> Mut. sind prädiktiv für Carboplatin-Effekt (vs. Docetaxel) beim mBC	1b	B	
<b>PARP-Inhibitor (HER2-negative Karzinome):</b>			
▪ <b>eBC high-risk</b>			
▪ <b>Olaparib (bei <i>gBRCA1/2</i>-Mutation)*</b>	1b	A	++
▪ <b>mBC</b>			
▪ <b>Olaparib, Talazoparib bei <i>gBRCA1/2</i>-Mutation (Keimbahnmutation)</b>	1b	A	++
▪ <b>Olaparib bei <i>sBRCA1/2</i>-Mutation (somatische Mutation)</b>	2b	B	+/-
▪ <b>Olaparib bei <i>PALB2</i>-Keimbahnmutation</b>	2b	B	+/-

# 1. Neoadjuvant

**Vorteil durch spezifische Therapie bei BRCA-Mutation?**

# Neoadjuvante systemische Chemotherapie

## Empfohlene Schemata

Oxford

LoE GR AGO

- |  | LoE | GR | AGO |
|--|-----|----|-----|
| ■ Analog zu adjuvanten Standardschemata*                                   | 1a  | A  | ++  |
| ■ Taxan mono gefolgt von Anthrazyklin (umgekehrte Reihenfolge)             | 4   | D  | +/- |
| ■ Platinsalze beim TNBC (cT1 / cN0) (unabh. des BRCA-Status)               | 1b  | A  | +   |
| ■ Platinsalze beim TNBC (ab cT1 / cN+ o. cT2) (unabh. des BRCA-Status)     | 1a  | A  | +   |
| ■ Nab-Paclitaxel qw anstatt Paclitaxel q1w (bei TNBC)                      | 1a  | A  | +   |
| ■ Pembrolizumab in Kombination mit Carbo / Paclitaxel → 4x EC q3w (TNBC**) | 1b  | B  | +   |

\*

Siehe Kapitel adjuvante Chemotherapie

\*\*

> 2 cm oder cN+, PD-L1 unabhängig

# Germline Mutation Status, Pathological Complete Response, and Disease-Free Survival in Triple-Negative Breast Cancer

## Secondary Analysis of the GeparSixto Randomized Clinical Trial

### CONCLUSIONS AND RELEVANCE

Under the nonstandard GeparSixto polychemotherapy regimen, patients without BRCA1 and BRCA2 germline mutations benefited from the addition of carboplatin and those with BRCA1 and BRCA2 mutations showed superior response rates without additive effects observed for carboplatin

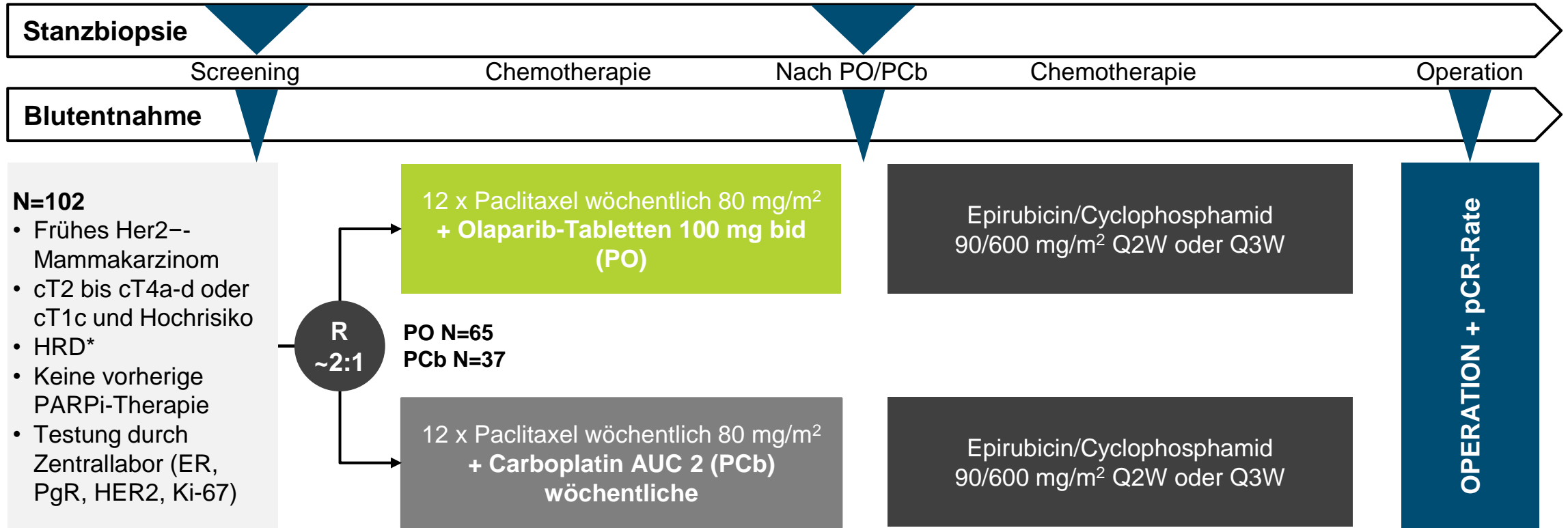


# 1. Neoadjuvant

## Perspektive

# GeparOLA – Olaparib statt Platin als Bestandteil einer Kombinationschemotherapie

## Studiendesign



Stratifizierungsfaktoren:

- Alter (<40 Jahre vs ≥40 Jahre)
- Hormonrezeptorstatus (HR+ vs HR-)

\*Patient:innen mit einer bekannten somatischen oder *BRCA1/2*-Keimbahnmutation oder hohem HRD-Score (definiert als MyChoice™ Score ≥42).<sup>2</sup>

HRD: homologe Rekombinationsdefizienz.

1. Fasching et al., Ann Oncol 2021, 32(1):49-57; 2. Timms et al. Breast Cancer Res 2014;16(6):475.

# GeparOLA – Langzeitüberleben

## Zusammenfassung

- GeparOLA untersuchte den Zusatz von Olaparib zu Paclitaxel als Teil einer neoadjuvanten Chemotherapie bei Patient:innen mit frühem HER2-negativem HRD Mammakarzinom (t/g*BRCA*1/2-Mutation und/oder HRD-Score hoch)
- Die pCR-Raten unterschieden sich nicht zwischen den Behandlungsarmen PO-EC vs PCb-EC
- Das mediane Follow-Up dieser neuen Überlebensanalyse betrug 49,8 Monate (Bereich 0,1; 69,1)
- iDFS, DDFS und OS waren bei PO-EC im Vergleich zu PCb-EC tendenziell unterlegen
- Das iDFS bei Patient:innen mit g/t*BRCA*-Mutation war zwischen PO-EC und PCb-EC vergleichbar

### Es kann angenommen werden:

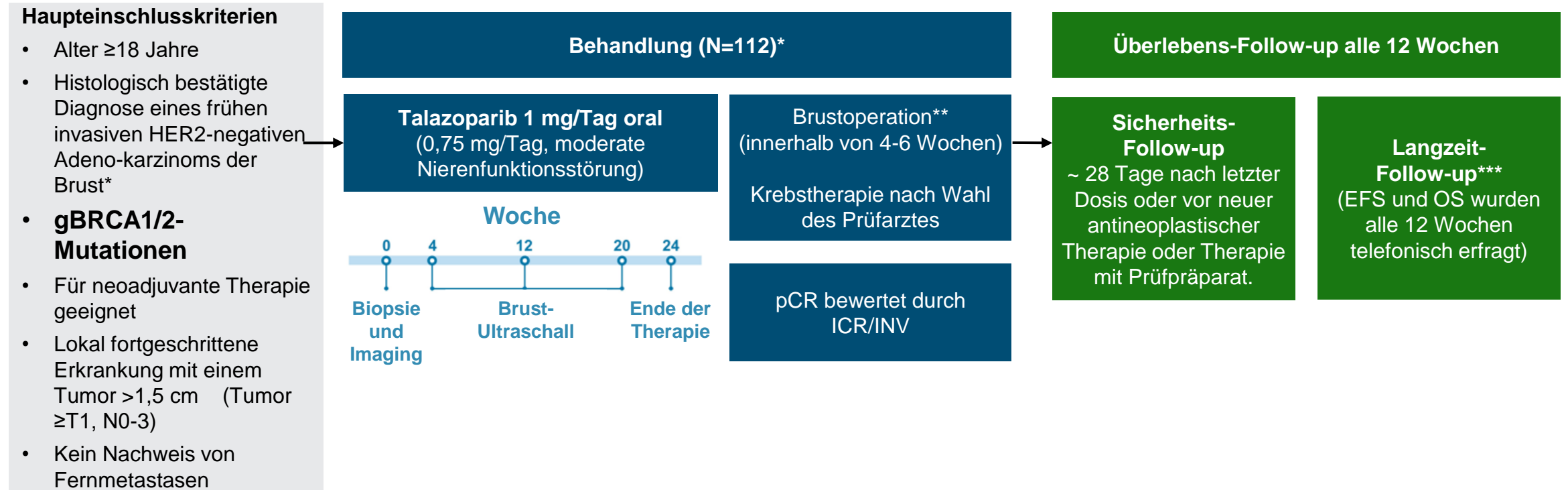
- **Dass Olaparib bei Patient:innen mit HER2-negativem Mammakarzinom und einer g/t*BRCA*-Mutation Carboplatin ersetzen kann**
- **Aber bei Patient:innen mit HRD ohne g/t*BRCA*-Mutation jedoch zu einem schlechteren Ergebnis führt**
- Diese Daten müssen in einer größeren klinischen Studie überprüft werden

HRD: homologe Rekombinationsdefizienz; PCb-EC: Paclitaxel plus Carboplatin gefolgt von Epirubicin und Cyclophosphamid; PO-EC: Paclitaxel plus Olaparib gefolgt von Epirubicin und Cyclophosphamid.

# NEOTALA: Talazoparib als Monotherapie

## Studiendesign

### Nicht-randomisierte, offene, multizentrische, einarmige Phase-II-Studie



EFS: Ereignisfreies Überleben; ICR: Unabhängiger zentraler Review; INV: Prüfarzt; pCR: Pathologisches Komplettansprechen.

\*Das Studiendesign wurde geändert, um HR-positive, HER2-negative Patientinnen mit BC einzuschließen und die Patientinnenzahl wurde von 112 auf 60 reduziert, um die niedriger als erwartete Rekrutierung zu berücksichtigen. \*\*Brust-/Axillargewebe muss entweder durch Lumpektomie oder Mastektomie mit klinisch geeigneter Axillarchirurgie entfernt worden sein. Patientinnen dürfen aufgrund von Krankheitsprogression und Beginn einer neuen Krebstherapie nicht operiert worden sein. \*\*\*Langzeit-Follow-up war geplant für 3 Jahre, beginnend mit OP-Datum für das EFS und nach der ersten Medikamentendosis für das OS. Pfizer entschied sich für eine strategische Änderung des Entwicklungsprogramms für Talazoparib in der neoadjuvanten BC-Behandlung und beschloss die weitere Entwicklung in dieser Indikation nicht weiter zu verfolgen. Die Studie wurde geschlossen, nachdem alle Patientinnen das Sicherheits-Follow-up abgeschlossen hatten und das EFS/OS nicht erreicht wurde.

# NEOTALA

## Zusammenfassung

- **Die Talazoparib-Monotherapie war im neoadjuvantem Setting wirksam.**
  - Die pCR-Rate betrug nach ICR 45,8% (80% KI: 36,42 - 55,22) in der auswertbaren Population.
  - Die pCR-Rate betrug nach ICR 49,2% (80% KI: 40,97 - 57,39) in der ITT-Population.
  - **Die pCR-Raten waren vergleichbar mit denen, die mit kombinierten Anthrazyklin- und Taxan-basierten Chemotherapie-Regimen beobachtet wurden.<sup>1</sup>**
- Talazoparib wurde insgesamt gut vertragen und es gab keine unerwarteten Sicherheitsaspekte.
  - Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse entsprachen dem bekannten Sicherheitsprofil.

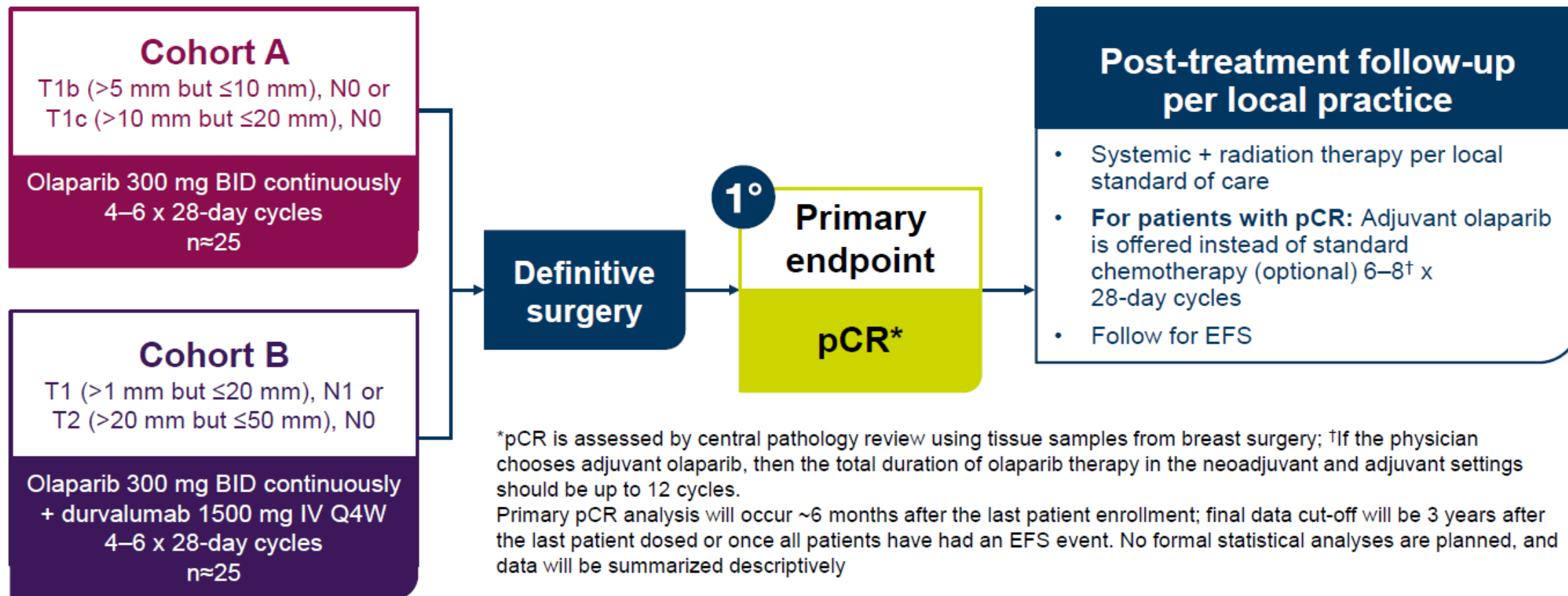
1. Loibl S, et al. Lancet Oncol. 2018;19:497-509.

# Rationale

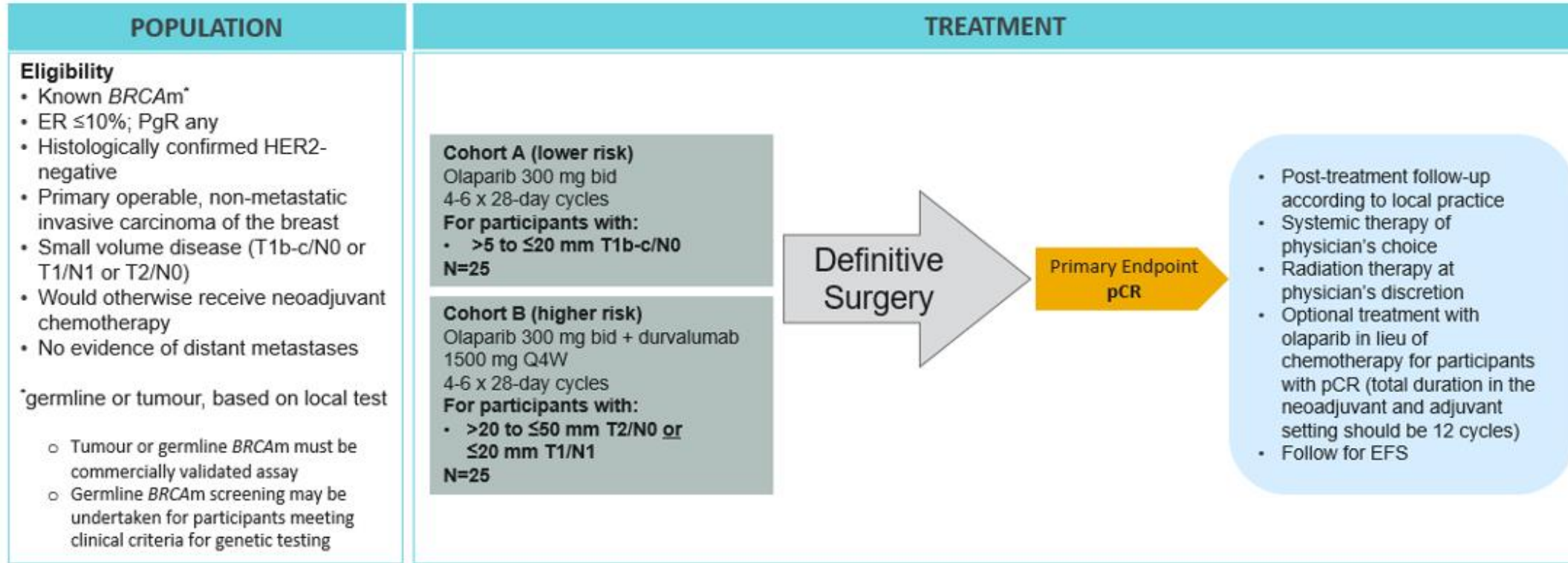
## Rationale für die Kombination aus PARP-Inhibition und Immuncheckpoint-Inhibition in der Neoadjuvanz

- PARP-Inhibition könnte eine chemotherapiefreie, neoadjuvante Therapieoption beim HER2-negativen (HR  $\leq$  10%) Mammakarzinom mit gBRCAm sein. Eine Deeskalation der Therapie wäre in bestimmten Fällen, bei niedrigem Rezidivrisiko, denkbar.
- Präklinische Studien zeigen: PARP-Inhibition kann Tumore für Immuncheckpoint-Inhibitoren sensibilisieren.<sup>1</sup>
- MEDIOLA, Proof-of-concept Phase 1/2 Studie: Olaparib plus der anti-PD-L1 Immuncheckpoint-Inhibitor Durvalumab zeigten beim metastasierenden Mammakarzinom mit gBRCAm akzeptable Toxizität bei guter Antitumor-Aktivität (DCR of 80% and ORR of 63% nach 12 Wochen).<sup>6</sup>
- NEOTALA: PARP-Inhibition im neoadjuvanten Setting kann ähnliche pCR Raten wie eine Anthracycline/Taxan-basierte Chemotherapie beim gBRCAm, frühen Mammakarzinom erreichen.<sup>2</sup>
- GeparOLA: Es kann angenommen werden, dass Olaparib bei Patient:innen mit HER2-negativem Mammakarzinom und einer g/tBRCA-Mutation Carboplatin im neoadjuvanten Setting ersetzen kann
- GeparNUEVO<sup>3</sup>, KEYNOTE-522<sup>4</sup>, IMpassion031<sup>5</sup>: Hinzunahme von Immuncheckpoint-Inhibitoren im neoadjuvanten Setting kann pCR raten und EFS im Vergleich zur Chemotherapie alleine verbessern.

# Study Design



# Study Design



Abbreviations: BID = twice daily; EFS = event-free survival; ER = oestrogen receptor; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; pCR = pathological complete response; PgR = progesterone receptor; Q4W = every 4 weeks.





## **2. Adjuvant / Postneoadjuvant**

**Vorteil durch spezifische Therapie bei BRCA-Mutation?**

---

# Therapie des *Keimbahnmutations*-assoziierten Mammakarzinoms

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

Guidelines Breast  
Version 2023.1D

Oxford

LoE GR AG  
O

- Brusterhaltende Therapie nach den allgemeinen Standards (adäquate lokale Tumorkontrolle in Langzeitbeobachtungen, Follow-up ca. 10 Jahre) 2a B +
- Systemische Therapie nach den allgemeinen Standards 3a B +
  - *gBRCA1/2* Mut. sind prädiktiv für Ansprechen auf neoadjuvante Chemotherapie bei eTNBC 2b B
  - *gBRCA1/2* Mut. sind prädiktiv für Carboplatin-Effekt (vs. Docetaxel) beim mBC 1b B

## PARP-Inhibitor (HER2-negative Karzinome):

- eBC high-risk 1b A ++
  - Olaparib (bei *gBRCA1/2*-Mutation)\*
- mBC 1b A ++
  - Olaparib, Talazoparib bei *gBRCA1/2*-Mutation (Keimbahnmutation)
  - Olaparib bei *sBRCA1/2*-Mutation (somatische Mutation) 2b B +/-
  - Olaparib bei *PALB2*-Keimbahnmutation 2b B +/-

EBC: Early Breast Cancer; MBC: Metastatic Breast Cancer; \* Einsatz gemäß Studieneinschlusskriterien und Zulassung

# Postneoadjuvante Therapie HR+ / HER2-

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

Guidelines Breast  
Version 2023.1D

## HR positiv (pCR und non-pCR)

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
▪ Endokrine Therapie nach Menopausenstatus (s. Kap. 10)	1a	A	++
▪ Abemaciclib für 2 Jahre + endokrine Therapie bei hohem Rezidivrisiko <sup>1</sup>	1b	B	+
▪ Olaparib für 1 Jahr + endokrine Therapie (gBRCA1/2 <sup>MUT</sup> , bei non-pCR und CPS-EG Score ≥ 3) <sup>2</sup>	1b	A	++
▪ Capecitabin (bei non-pCR)	1b	A	+/-

<sup>1</sup> entsprechend Einschlußkriterien der monarchE-Studie

<sup>2</sup> entsprechend Einschlußkriterien der OlympiA-Studie

# Postneoadjuvante Therapie triple-negativ

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
<b><u>pCR</u></b>			
▪ Fortführung Pembrolizumab, wenn neoadj. begonnen (q3w für 9 Kurse)	1b	B	+
<b><u>Non-pCR</u></b>			
▪ Capecitabin (q3w bis zu 8 Kurse)*			
▪ Bei non-pCR nach A-T-haltiger Chemotherapie*	1a	A	++
▪ Bei non-pCR nach Platin +/- Pembrolizumab-haltiger Therapie	5	D	+/-
▪ Platinderivate (Carboplatin oder Cisplatin) q3w	1b	B	+/-
▪ Olaparib ( <i>gBRCA<sup>MUT</sup></i> ) <sup>1</sup>	1b	A	++
▪ Fortführung Pembrolizumab, wenn neoadj. begonnen (q3w für 9 Kurse)	1b	B	++

<sup>1</sup> entsprechend Einschlusskriterien der OlympiA-Studie, Vorteil v.a. bei platin-freier NACT

\* Studienlage bei Stadium II-III ohne Platin/Pembrolizumab-basierte Vortherapie

# OlympiA Studie: Studiendesign<sup>1,2</sup>

## Haupteinschlusskriterien:

- Pathogene *BRCA1* oder *BRCA2* Keimbahnmutation
- Brustkrebs Stadium II-III
- HER2<sup>-</sup> (HR<sup>+o</sup> oder TNBC)
- Abgeschlossene lokale Behandlung und ≥6 Zyklen mit neoadjuvanter oder adjuvanter Chemotherapie bestehend aus Anthracyclinen und/oder Taxanen
- Platinhaltige Chemotherapie war erlaubt

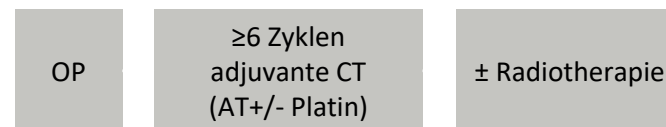
## Neoadjuvante Gruppe

- **TNBC: non-pCR**
- **HR-positiv: non-pCR und CPS+EG Score ≥3**



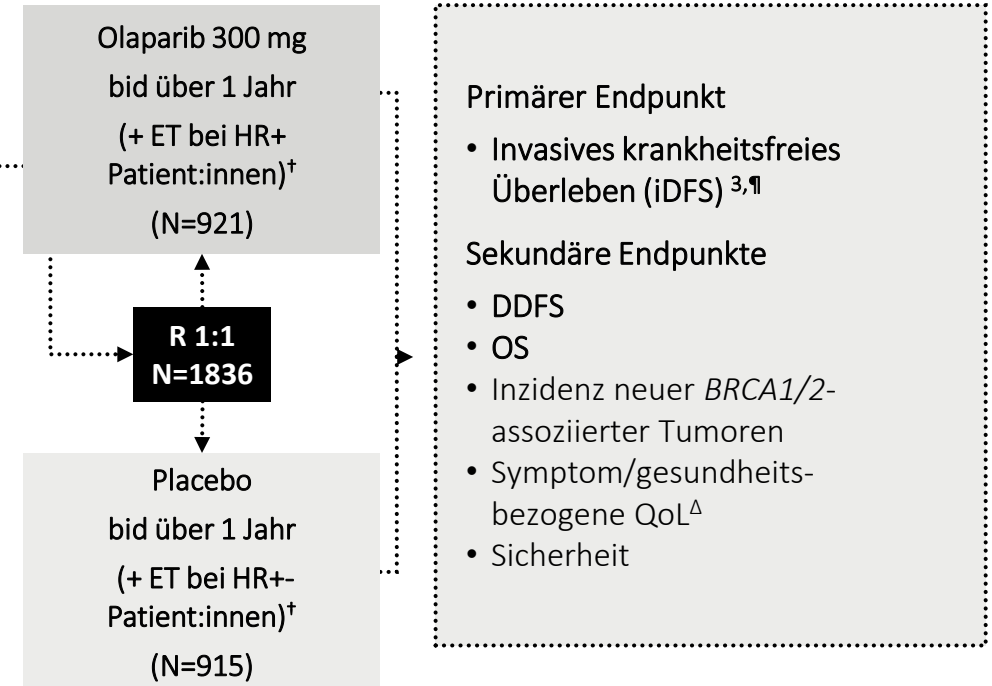
## Adjuvante Gruppe

- **TNBC: ≥pT2 oder ≥pN1**
- **HR-positiv: ≥4 positive Lymphknoten**



## Stratifikationsfaktoren

- HR-positiv vs TNBC
- Neoadjuvante vs adjuvante CTx
- Vorherige platinbasierte CTx (ja vs. nein)



<sup>o</sup> HR+ ist definiert als ER-positiv und/oder PgR-positiv, basierend auf einem Cut-off von ≥ 1% der gefärbten Zellen.

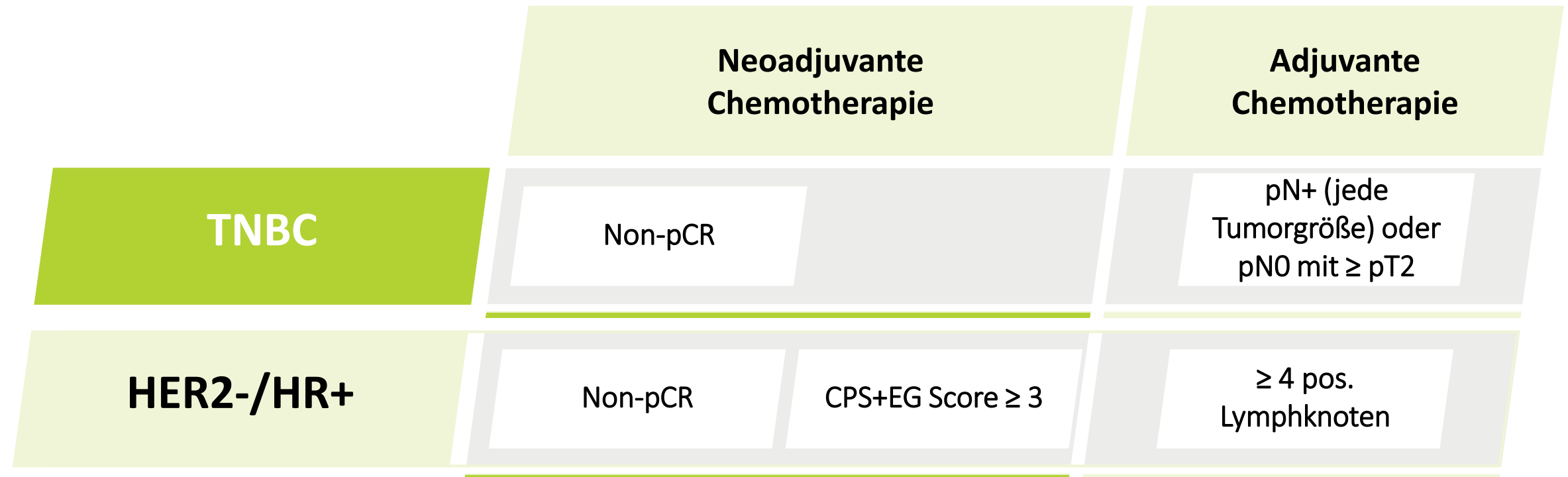
<sup>†</sup> Die adjuvante Behandlung mit einer endokrinen Therapie wurde anhand der internationalen und/oder nationalen Leitlinien festgelegt, die möglicherweise keine endokrine Therapie für Patient:innen mit Tumoren mit einer positiven Östrogenrezeptor-Färbung von 1–9% empfehlen. Dies erklärt den Verzicht auf eine endokrine Therapie bei insgesamt 11,4% der Patient:innen in beiden Behandlungsarmen. <sup>Δ</sup> Die Lebensqualität wurde mit den Fragebögen FACIT-F und EORTC QLQ-C30 erfasst. <sup>¶</sup> iDFS und DDFS wurden definiert entsprechend den STEEP-Kriterien.<sup>3</sup>

**DDFS:** Fernmetastasenfreies Überleben; **ER:** Östrogenrezeptor; **EORTC QLQ:** Fragebogen der Europäischen Organisation für Forschung und Behandlung von Krebs zur Lebensqualität; **FACIT-F:** Funktionelle Bewertung der Therapie chronischer Erkrankungen – Fatigue; **gBRCA1/2m:** *BRCA1/2*-Keimbahnmutation; **HER2:** Humaner-Epidermaler-Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; **HER2-:** Humaner-Epidermaler-Wachstumsfaktor-Rezeptor 2-negativ; **HR+:** Hormonrezeptor-positiv; **iDFS:** Invasives krankheitsfreies Überleben; **MCa:** Mammakarzinom; **OS:** Gesamtüberleben; **PARPi:** Poly (ADP-ribose)-Polymerase-Inhibitor; **PgR:** Progesteronrezeptor; **TNBC:** Triple-negatives Mammakarzinom

**1.** Tutt ANJ et al. N Engl J Med 2021; 384(25): 2394–2405. (inkl. ergänzendem Anhang) | **2.** Tutt ANJ et al. N Engl J Med 2021; 384(25): 2394–2405. Protokoll | **3.** Hudis CA et al. J Clin Oncol 2007; 25(15): 2127–2132.

# OlympiA Studie: Einschlusskriterien für Patient:innen mit hohem Rezidivrisiko<sup>1</sup>

In der OlympiA-Studie wurde das Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko wie folgt definiert:



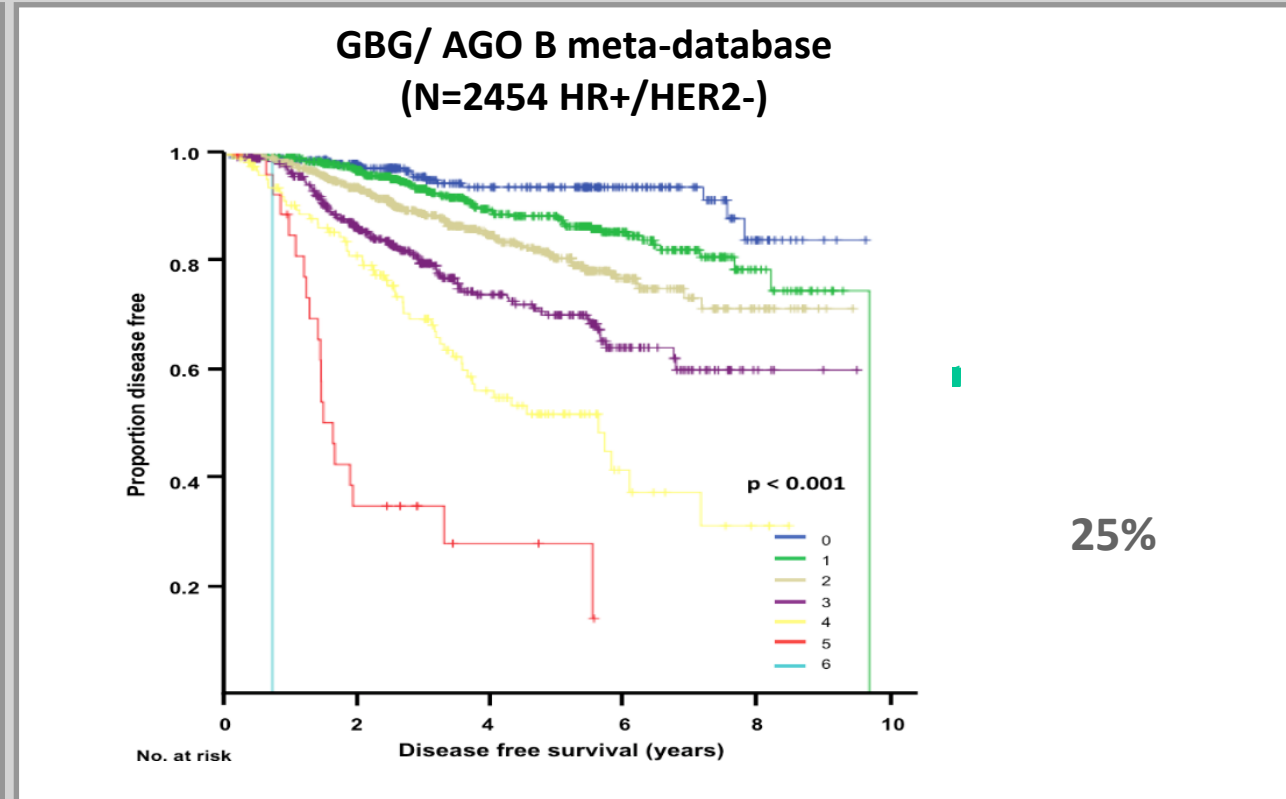
**CPS+EG:** Prognose-Score (0–6) auf Basis des klinischen und pathologischen Stadiums vor bzw. nach neoadjuvanter Chemotherapie, des Östrogenrezeptor-Status sowie des nukleären Gradings; **HER2-:** Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2-negativ; **HR+:** Hormonrezeptor-positiv; **non-pCR:** Keine pathologische Komplettremission; **TNBC:** Triple-negatives Mammakarzinom

# How to calculate CPS+EG Score?

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

Guidelines Breast  
Version 2023.1D

Point assignment for CPS+EG score		
Clinical Stage		
I	0	T1N0; TON1mi, T1N1mi
IIA	0	TON1; T1N1; T2N0
IIB	1	T2N1; T3N0
IIIA	1	T0-2N2
IIIB	2	T4N0-2
Pathologic Stage		
0	0	T0/isN0
I	0	T1N0; TON1mi, T1N1mi
IIA	1	TON1; T1N1; T2N0
IIB	1	T2N1; T3N0
IIIA	1	T0-2 N2
IIIB	1	T4 N0-N2
Tumor Biologic Factors		
ER negative	1	
Nuclear grade 3	1	



# OlympiA Studie: Patientencharakteristika<sup>1</sup>

	Olaparib (N=921)	Placebo (N=915)
<b>Alter in Jahren, Median (Range)</b>	<b>42 (36-49)</b>	<b>43 (36-50)</b>
<b>BRCA-Gene mutiert in Keimbahn</b>		
BRCA1	657 (71,3%)	670 (73,2%)
BRCA2	261 (28,3%)	239 (26,1%)
BRCA1 und BRCA2	2 (0,2%)	5 (0,5%)
<b>BRCA-Test verfügbar</b>		
Lokales und zentrales BCRA-Ergebnis*	550 (59,7%)	540 (59,0%)
Nur lokaler Test	130 (14,1%)	141 (15,4%)
Nur zentraler Myriad-Test	240 (26,0%)	234 (25,6%)
Kein lokaler oder zentraler Myriad-Test verfügbar	1 (0,1%)	0 (0,0%)
<b>Primäre Brustkrebs-OP</b>		
Mastektomie	698 (75,8%)	673 (73,6%)
Nur konservative OP	223 (24,2%)	240 (26,2%)
Fehlend	0 (0%)	2 (0,2%)

	Olaparib (N=921)	Placebo (N=915)
<b>Hormonrezeptor-Status</b>		
Hormonrezeptor ≥1%/ HER2-negativ	168 (18,2%)	157 (17,2%)
Triple negativer Brustkrebs	751 (81,5%)	758 (82,8%)
<b>Menopausaler Status (nur Frauen)</b>		
Prämenopausal	572/919 (62,2%)	553/911 (60,7%)
Postmenopausal	347/919 (37,8%)	538/911 (39,3%)
<b>Vorherige Chemotherapie</b>		
Adjuvant (ACT)	461 (50,1%)	455 (49,7%)
Neoadjuvant (NACT)	460 (49,9%)	460 (50,3%)
Anthracyclin- und Taxan-Regime	871 (94,6%)	849 (92,8%)
Neo(adjuvante) platinbasierte Therapie	247 (26,8%)	239 (26,1%)
<b>Gleichzeitige endokrine Therapie (nur HR-positiv)</b>	146/168 (86,9%)	142/157 (90,4%)

\*Lokal/zentral abweichende Ergebnisse: Olaparib 12 (2,2%), Placebo 10 (0,9%), Gesamt 22 (2,0%)



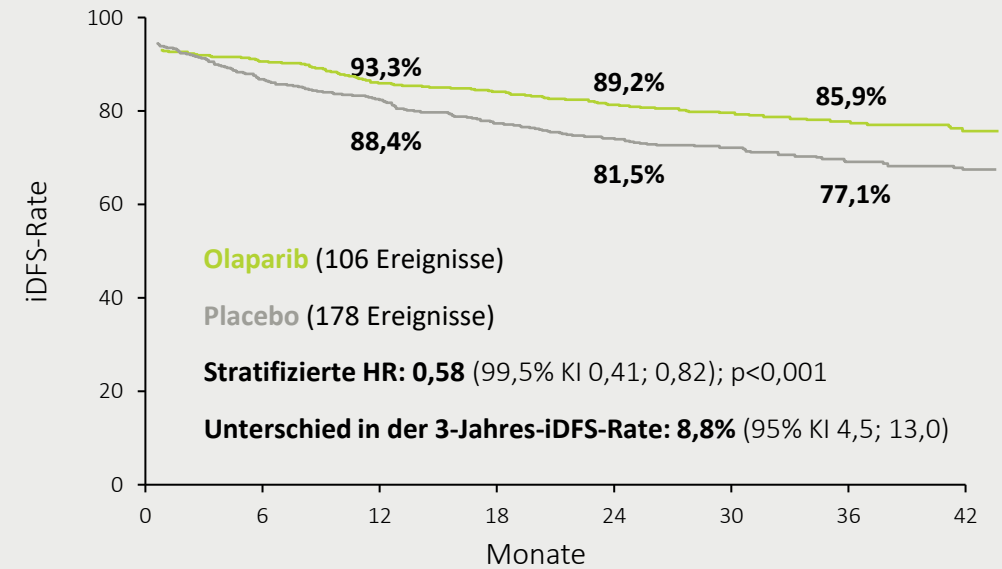
# OlympiA Studie: Studienergebnisse iDFS<sup>1</sup>

iDFS nach einem medianen Follow-up von 2,5 Jahren (ITT-Population)

## Art des ersten iDFS-Ereignisses\*

	Olaparib (N=921)	Placebo (N=915)
Patient:innen mit erstem iDFS-Ereignis	106 (11,5%)	178 (19,5%)
<b>Fernrezidiv</b>	<b>72 (7,8%)</b>	<b>120 (13,1%)</b>
Fernrezidiv im ZNS	22 (2,4%)	36 (3,9%)
Fernrezidiv außerhalb ZNS	50 (5,4%)	84 (9,2%)
Regionales Rezidiv (ipsilateral)	6 (0,7%)	14 (1,5%)
Lokales Rezidiv (ipsilateral)	7 (0,8%)	11 (1,2%)
Kontralaterales invasives Mammakarzinom	8 (0,9%)	12 (1,3%)
Neuer Primärtumor außer BC	11 (1,2%)	21 (2,3%)
Ovarial	1 (0,1%)	4 (0,4%)
Peritoneal	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Eileiter	1 (0,1%)	4 (0,4%)
Andere	9 (1,0%)	13 (1,4%)
Todesfälle ohne vorheriges iDFS-Ereignis**	2 (0,2%)	0 (0,0%)

## Invasives krankheitsfreies Überleben



**Olaparib** (106 Ereignisse)

**Placebo** (178 Ereignisse)

**Stratifizierte HR: 0,58** (99,5% KI 0,41; 0,82); p<0,001

**Unterschied in der 3-Jahres-iDFS-Rate: 8,8%** (95% KI 4,5; 13,0)

Patienten	0	6	12	18	24	30	36	42
<b>Olaparib</b>	921	820	737	607	477	361	276	183
<b>Placebo</b>	915	807	732	585	452	353	256	173

\*Nur ein erstes iDFS-Ereignis pro Person;

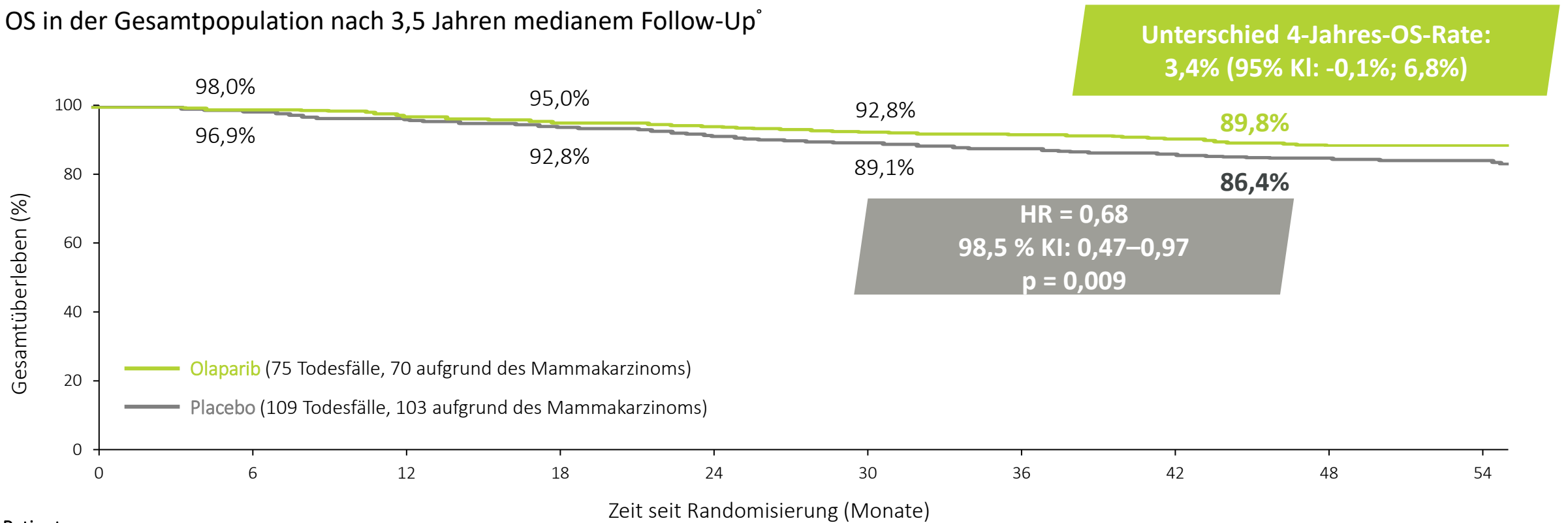
\*\*1 Todesfall aufgrund von Herzstillstand und 1 Patient mit unbekannter Todesursache;

iDFS: invasives krankheitsfreies Überleben

1. Tutt ANJ et al. N Engl J Med 2021; 384(25): 2394–2405 (inkl. ergänzendem Anhang).

# OlympiA Studie: Gesamtüberleben (OS)<sup>1</sup>

OS in der Gesamtpopulation nach 3,5 Jahren medianem Follow-Up<sup>o</sup>



## Patienten

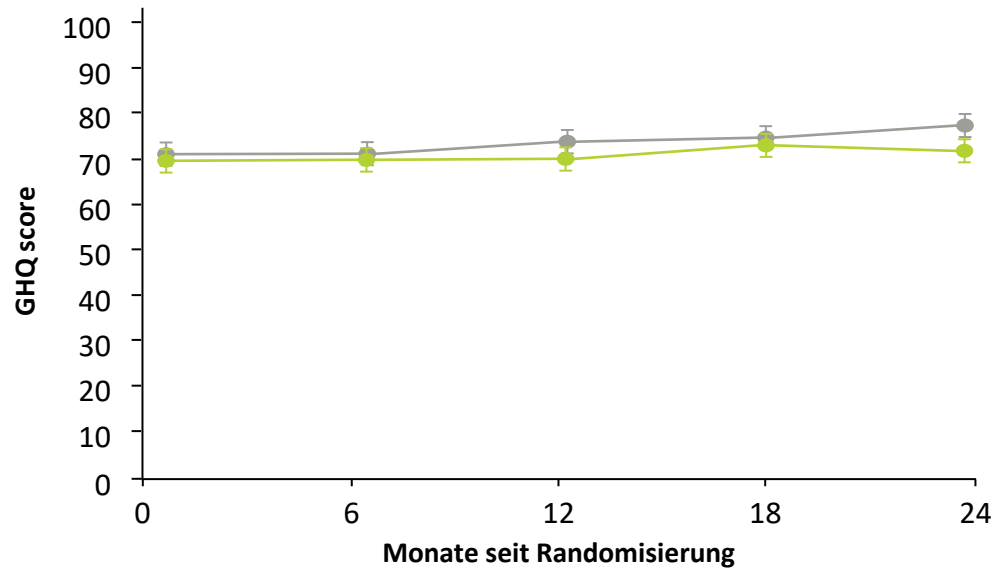
	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54
<b>Olaparib</b>	921	862	844	809	773	672	560	437	335	228
<b>Placebo</b>	915	868	843	808	752	647	530	423	333	218

<sup>o</sup> Zwischenanalyse, bei 10 % Datenreife

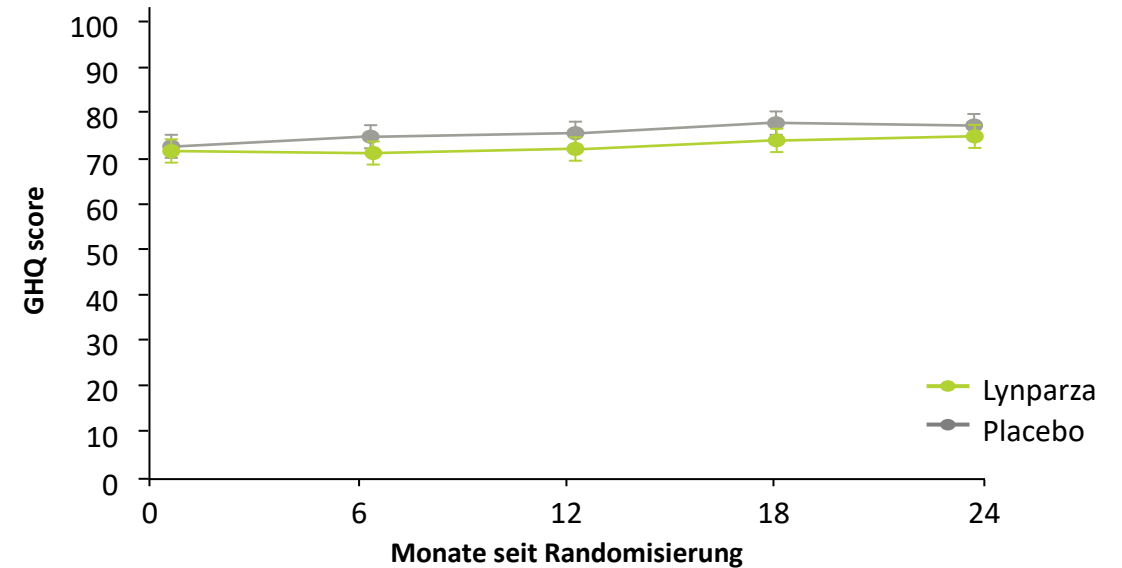
<sup>1</sup> Geyer CE et al. Ann Oncol 2022; 33(12): 1250–1268. (inkl. ergänzendem Anhang)

# OlympiA Studie: Lebensqualität<sup>1,\*</sup>

Patient:innen mit neoadjuvanter Chemotherapie



Patient:innen mit adjuvanter Chemotherapie



Modifiziert nach Tutt ANJ et al. 2021<sup>1</sup>

\* Um die Daten zur Lebensqualität für die Interimsanalyse des primären Outcomes zu erhalten, wurde die 2-Elemente-GHQ-Skala des EORTC-QLQ-C30-Fragebogens analysiert. Der GHQ-Score reicht von 0 bis 100. Ein höherer Wert bedeutet bessere Lebensqualität. Ein klinisch bedeutsamer Unterschied im GHQ-Score wäre größer als 10 Punkte, wobei der Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen klinisch unbedeutend ist.<sup>1</sup>

GHQ: General health questionnaire

1. Tutt ANJ et al. N Engl J Med 2021; 384(25): 2394–2405. (inkl. ergänzendem Anhang).

**Wie sollte operiert werden?**



# Therapie des *Keimbahnmutations*-assoziierten Mammakarzinoms

	Oxford		
	LoE	GR	AG O
<ul style="list-style-type: none"> <li>Brusterhaltende Therapie nach den allgemeinen Standards (adäquate lokale Tumorkontrolle in Langzeitbeobachtungen, Follow-up ca. 10 Jahre)</li> </ul>	2a	B	+
<ul style="list-style-type: none"> <li>Systemische Therapie nach den allgemeinen Standards           <ul style="list-style-type: none"> <li><i>gBRCA1/2</i> Mut. sind prädiktiv für Ansprechen auf neoadjuvante Chemotherapie bei eTNBC</li> <li><i>gBRCA1/2</i> Mut. sind prädiktiv für Carboplatin-Effekt (vs. Docetaxel) beim mBC</li> </ul> </li> </ul>	3a	B	+
<b>PARP-Inhibitor (HER2-negative Karzinome):</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>eBC high-risk           <ul style="list-style-type: none"> <li>Olaparib (bei <i>gBRCA1/2</i>-Mutation)*</li> </ul> </li> </ul>	1b	A	++
<ul style="list-style-type: none"> <li>mBC           <ul style="list-style-type: none"> <li>Olaparib, Talazoparib bei <i>gBRCA1/2</i>-Mutation (Keimbahnmutation)</li> <li>Olaparib bei <i>sBRCA1/2</i>-Mutation (somatische Mutation)</li> <li>Olaparib bei <i>PALB2</i>-Keimbahnmutation</li> </ul> </li> </ul>	1b	A	++
	2b	B	+/-
	2b	B	+/-

# Risiko-reduzierende Interventionen bei erkrankten *BRCA1/2* Mutationsträgerinnen

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

Guidelines Breast  
Version 2023.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
<ul style="list-style-type: none"> <li> <b>Risikoreduzierende Salpingo-Oophorektomie (RRSO, RR-BSO)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>reduziert Eierstockkrebsinzidenz und -mortalität</li> <li>reduziert die Gesamtmortalität (gegensätzliche Ergebnisse bzgl. kontralateraler Brustkrebsinzidenz)</li> </ul> </li> </ul>	2b	B	+*
<ul style="list-style-type: none"> <li> <b>Risikoreduzierende kontralaterale Mastektomie (RRCM)*</b>  reduziert kontralaterale Brustkrebsinzidenz und die Mortalität </li> </ul>	2b	B	+*
<ul style="list-style-type: none"> <li>Tamoxifen (reduziert kontralaterale Brustkrebsinzidenz)</li> </ul>	2b	B	+/-*
<ul style="list-style-type: none"> <li> <b>Indikationsstellung für RRCM sollte Alter, Ersterkrankungsalter und betroffenes Gen berücksichtigen.</b> </li> </ul>	2a	B	++*
<ul style="list-style-type: none"> <li> <b>Risikoreduzierende bilaterale Mastektomie nach Ovarialkarzinom</b> </li> </ul>	4	C	+/-**

\* Gesamtprognose muss berücksichtigt werden, Studienteilnahme empfohlen, \*\* in Abhängigkeit vom Tumorstadium (FIGO I/II), rezidivfreier Zeit (≥ 5 Jahre), Alter

# BRCA-Testung: Alles ganz einfach?



# Indikation für eine genetische Testung in den Genen *BRCA 1/2* und ggf. weiteren Risikogenen (Teil 2 von 2 – Testung nach Erkrankung)

**Oxford LoE: 2b    GR: B    AGO: ++**

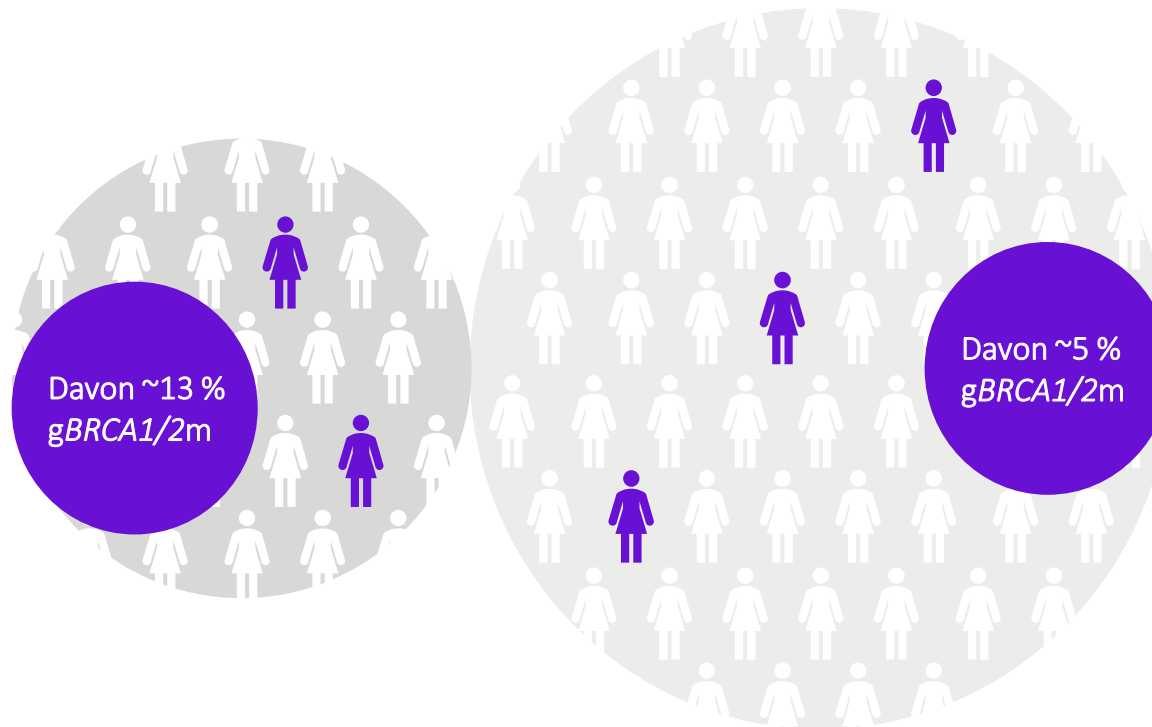
## ■ Weitere empfohlene Kriterien

- Eigene Erkrankung mit triplenegativem Brustkrebs mit Erkrankungsalter vor dem 60. Geburtstag
- Eigene Erkrankung mit Eierstockkrebs vor dem 80. Geburtstag
- Bei therapeutischer Relevanz (z. B. PARPi; nur BRCA1 und BRCA2; ggf. PALB2)



# Numerisch ist der Großteil der *BRCA1/2*-Keimbahnmutationen mit einer HR-positiven Pathologie assoziiert.<sup>1</sup>

Triple-negatives MCa:  
14 %



HR+/HER2- MCa:  
60 %

*gBRCA1/2m*: *BRCA1/2*-Keimbahnmutation; **HR+**: Hormonrezeptor-positiv; **HER**: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; **HER2-**: Humaner-epidermaler-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2-negativ; **HR**: Hormonrezeptor; **TNBC**: Triple-negatives Mammakarzinom; **MCa**: Mammakarzinom; *BRCA1/2m*: *BRCA1/2*-Mutation

1. Fasching PA et al. J Clin Oncol 2021; 39(15): 1619–1630.



*Article*

# ***BRCA1/2* Mutation Testing in Patients with HER2-Negative Advanced Breast Cancer: Real-World Data from the United States, Europe, and Israel**

Reshma Mahtani <sup>1,\*</sup>, Alexander Niyazov <sup>2</sup>, Bhakti Arondekar <sup>3</sup>, Katie Lewis <sup>4</sup>, Alex Rider <sup>4</sup>, Lucy Massey <sup>4</sup> and Michael Patrick Lux <sup>5</sup>

# BRCA1/2-Teststraten nach HR-Status bei Patientinnen mit Her2- aBC

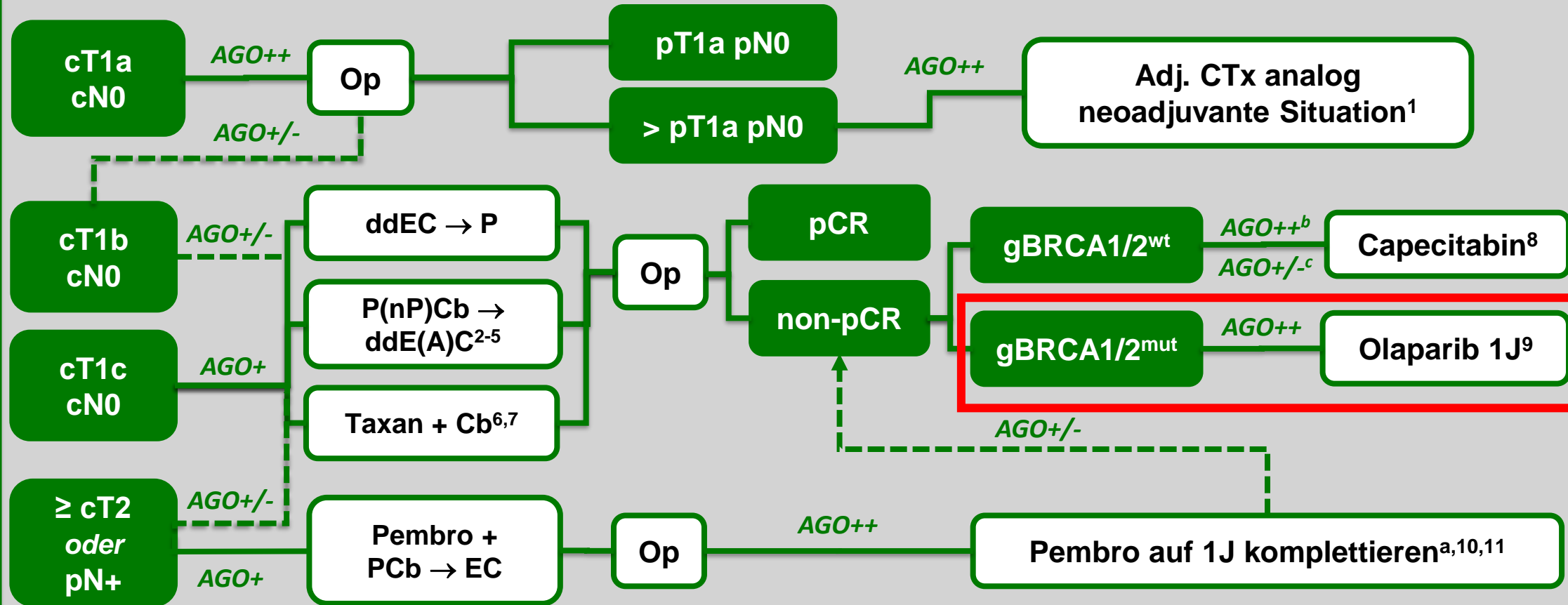
- Oktober 2019 bis März 2020,
- Vereinigte Staaten, EU4 und Israel.

	United States			EU4			Israel		
	HR+/ HER2- (n = 325)	TNBC (n = 82)	p Value	HR+/ HER2- (n = 1703)	TNBC (n = 223)	p Value	HR+/ HER2- (n = 141)	TNBC (n = 53)	p Value
<b>Any BRCA1/2mut testing</b>	<b>222 (68)</b>	<b>76 (93)</b>	<b>&lt; 0.001</b>	<b>631 (37)</b>	<b>174 (78)</b>	<b>&lt; 0.001</b>	<b>139 (99)</b>	<b>53 (100)</b>	<b>&gt; 0.99</b>
<b>g +/- sBRCA1/2mut testing</b>	140 (43)	50 (61)	0.004	401 (24)	127 (57)	< 0.001	135 (96)	51 (96)	> 0.99
<b>sBRCA1/2mut-only testing</b>	59 (18)	16 (20)	0.752	155 (9)	31 (14)	0.029	1 (1)	2 (4)	0.182
<b>Unknown BRCA1/2mut testing</b>	23 (7)	10 (12)	0.171	75 (4)	16 (7)	0.090	3 (2)	0 (0)	0.563
<b>No BRCA1/2mut testing</b>	103 (32)	6 (7)		1072 (63)	49 (22)		2 (1)	0 (0)	

# (Neo)adjuvante Therapie bei triple-negativem Mammakarzinom

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

Guidelines Breast  
Version 2023.1D

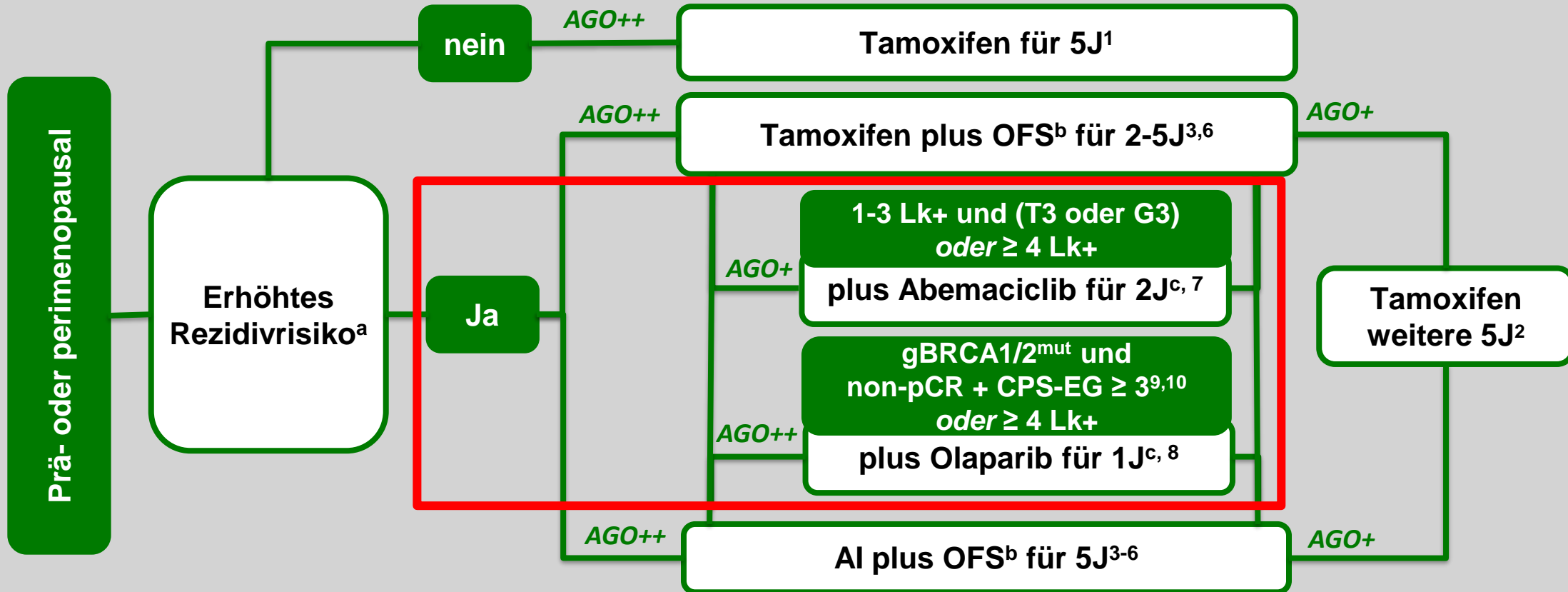


A, Doxorubicin; C, Cyclophosphamid; Cb, Carboplatin; CTx, Chemotherapie; dd, dosisdicht (alle 2 Wochen); E, Epirubicin; J, Jahr; mut, mutiert; nP, nab-Paclitaxel; Op, Operation; Pembro, Pembrolizumab; P, Paclitaxel; wt, wild type; <sup>a</sup> sofern Pembrolizumab neoadjuvant begonnen wurde; <sup>b</sup> nach A/T-haltiger Chemotherapie; <sup>c</sup> nach Chemotherapie mit Platin und/oder Pembrolizumab

# Adjuvante endokrin-basierte Therapie in der Prämenopause

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

Guidelines Breast  
Version 2023.1D



## Vorteil durch spezifische Therapie bei BRCA-Mutation?

- gBRCA-Mutation eröffnet eine neue Therapieoption, von der Patientinnen und Patienten profitieren können
- Perspektive De-Eskalation der Therapie
- Es zeigen sich Herausforderungen bei der Testung  
Patientinnen mit HR positiven Tumor, ältere Patientinnen, Patientinnen ohne familiäres Risiko, und Patientinnen außerhalb akademischer Strukturen...
- Wir müssen dazulernen!

# Vielen Dank



## JAHRESTAGUNG

Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Medizinische Onkologie

[www.jahrestagung-haematologie-onkologie.com](http://www.jahrestagung-haematologie-onkologie.com)

2023  
13.-16. Okt.

Hamburg

# AGO MAMMAKARZINOM STATE OF THE ART

# 02.03.24

**HYBRID VERANSTALTUNG – SAVE THE DATE**

**Steigenberger Airport Hotel Frankfurt & Live-Stream unter [www.ago2024.de](http://www.ago2024.de)**

- Hybrid Veranstaltung Steigenberger Airport Hotel Frankfurt & Live-Stream [www.ago2024.de](http://www.ago2024.de)
- Vorstellung und Diskussion der wichtigsten Änderungen der AGO Empfehlungen
- In den Breakout-Sessions zu verschiedenen Themen können Sie Ihre Fragen stellen und im kleinen Kreis mit uns diskutieren!
- Im Anschluss finden Sie alle Empfehlungsslides und die on-demand Video-Library unter [www.ago2024.de](http://www.ago2024.de)
- Der Live-Stream ist eine zertifizierte CME-Fortbildung.



Universitätsklinikum  
Hamburg-Eppendorf