Kantonsspital Baselland

05. März 2023

Simply the Breast II

Ain't no mountain high enough

OPTIMISTISCHER BLICK IN DIE ZUKUNFT GOOD NEWS Systemtherapie

Was gibt es Neues in der (Neo) Adjuvanz?

PD Dr. med. Marcus Vetter

Brustzentrum Baselland & Tumorzentrum Baselland

Medizinische Universitätsklinik Baselland

Kantonsspital Baselland, Liestal, Switzerland

marcus.vetter@ksbl.ch

Agenda

Good News (neo)adjuvante Systemtherapie

Einführung

News nach Subtypen

- Hormonrezeptor-positiver Brustkrebs
- Triple-negativer Brustkrebs
- HER2-positiver Brustkrebs

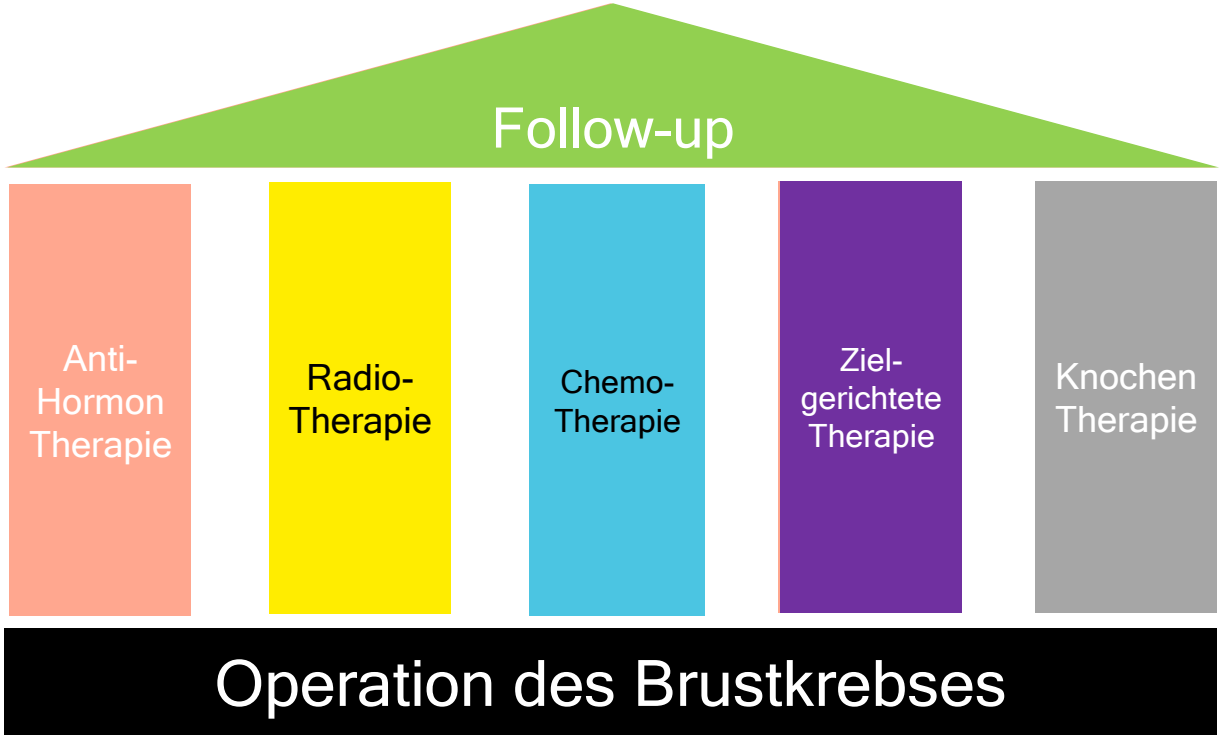
Zusammenfassung & Diskussion

Kantonsspital Baselland

Einführung

Good News (neo)adjuvante Systemtherapie

Einführung: Säulen der Therapie bei Brustkrebs



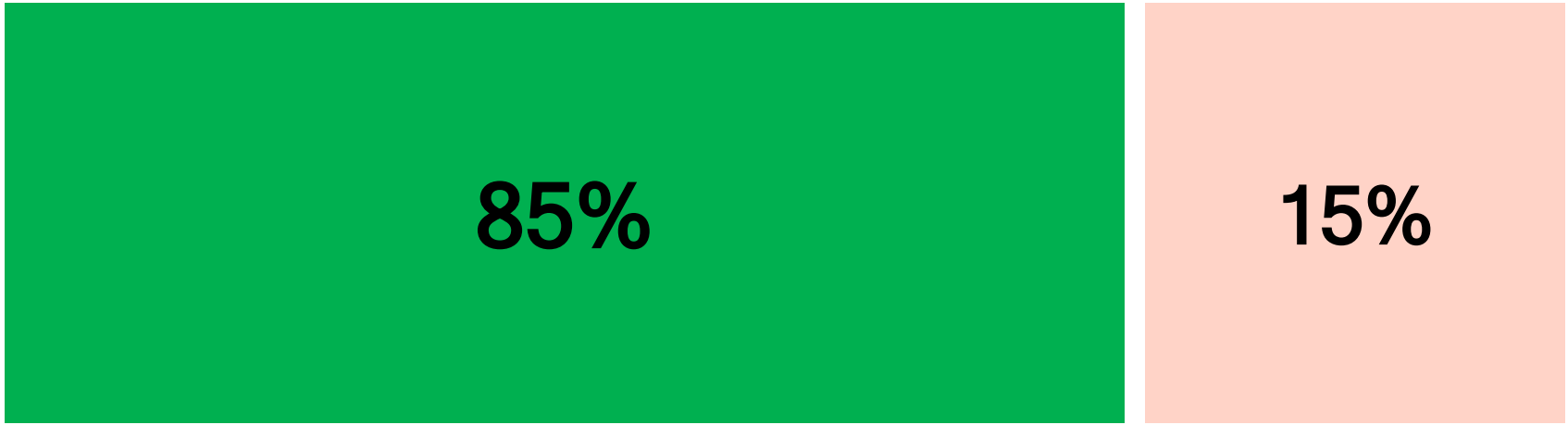
Indikationen der Systemtherapie

Adjuvante Chemotherapie **(nach der Operation)**

Neo-adjuvante Chemotherapie **(vor der Operation)**
-zum Verkleinern der Tumorgrösse
-Inflammatorisches MammaCa
-Tripple negatives MammaCa
-HER2 positives MammaCa
-Ermöglicht in-vivo Testung der Therapie
-Komplett Remission Surrogat für Prognose (pCR)

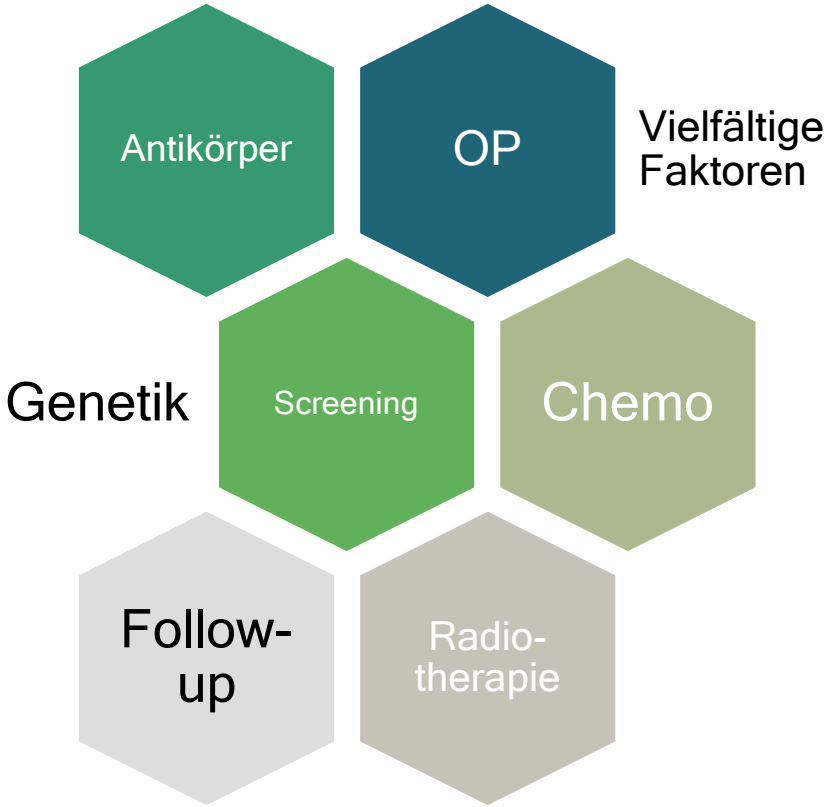
https://www.krebs-und-ich.de/therapie/chemotherapie/chemotherapie-ueber-infusionen/

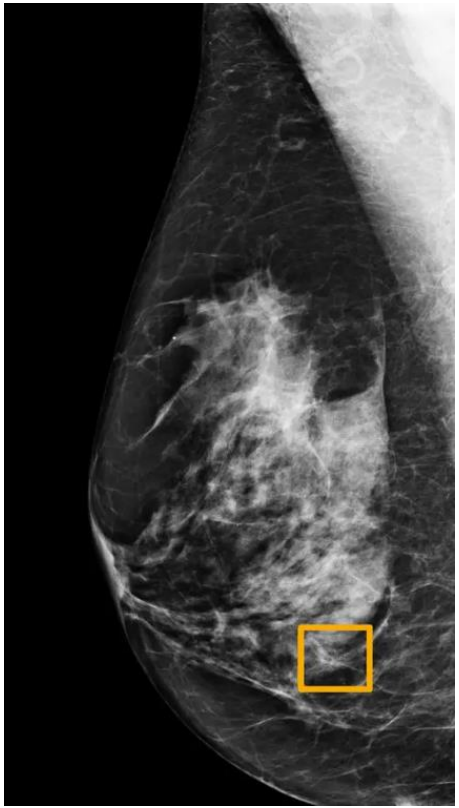
Einführung: Prognose Brustkrebs



Einführung: Verbesserung der Prognose / Beispiele

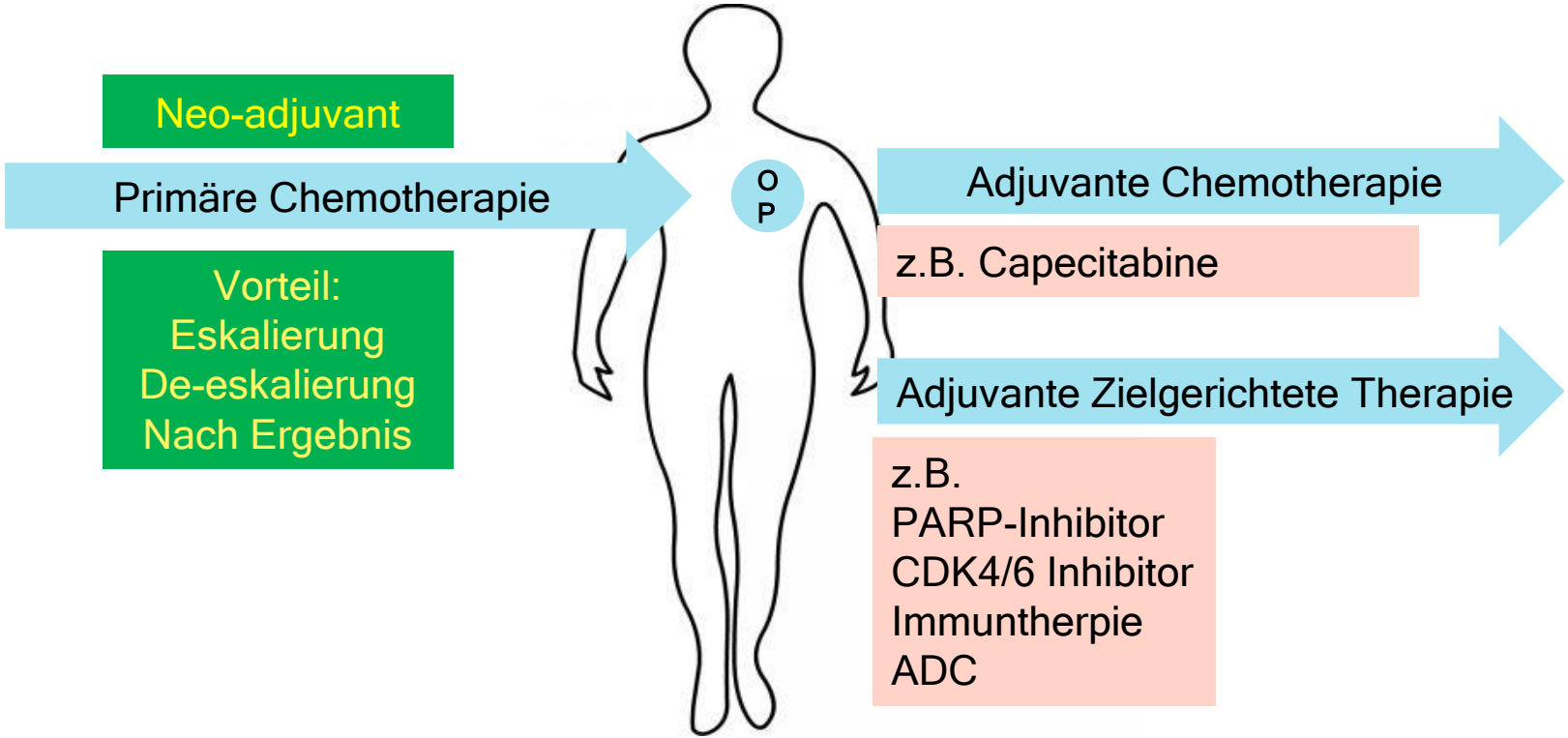
https://www.roche.com/solutions/pharma/productid-b6406929-997b-4565-9ffa-cbe89324bbf5/





https://www.nytimes.com/2020/01/01/health/breast-cancer-mammogram-artificial-intelligence.html

Einführung: Neo-adjuvante und adjuvante Therapie



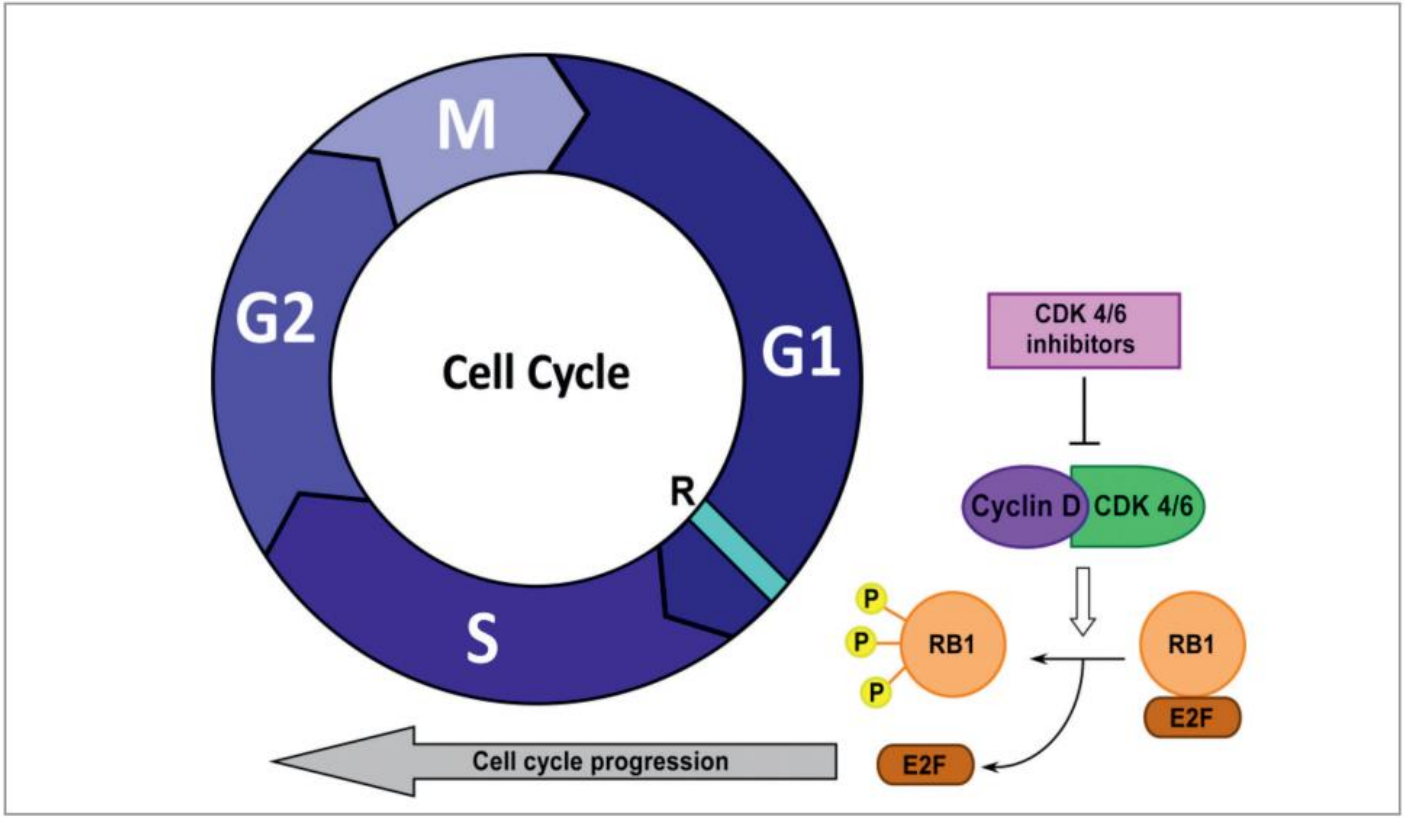
https://bilder.tibs.at/node/233

Kantonsspital Baselland

News nach Subtypen

Hormonrezeptor-positiver Brustkrebs

HR+: CDK4/6 Inhibitoren: Funktion Zell-Zyklus

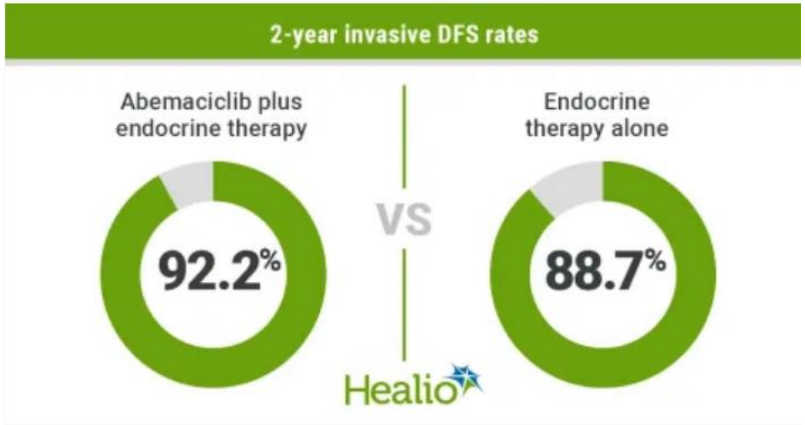


https://www.ariez.nl/wp-content/uploads/2018/08/234-241.pdf

HR+: CDK4/6 Inhibitoren

Eine positive Studie bisher! Mit dem Medikament **Verzenios® Abemacilib**

- Einschluss von Hochrisikotumore, 2 Kohorten (>3 LK, hohes Grading, hohes KI67)
- Einnahme von Abemacilib zusätzlich zur Anti-Hormontherapie über 2 Jahre
- Reduktion des Rückfallrisikos um 6% beim Hormon-Rezeptorpositiven Brustkrebs (42 Monate Verlauf)
- Vergleichbar zur Chemotherapie in manchen Situationen



https://www.medpagetoday.com/hematologyoncology/breastcancer/95163

San Antonio Breast Cancer Symposium – December 6-10, 2022

IBCSG

ETOP·IBCSG PARTNERS
Foundation for International Cancer Research

BIG Breast International Group

ALLIANCE FOR CLINICAL TRIALS IN ONCOLOGY

Pregnancy **O**utcome and **S**afety of **I**nterrupting **T**herapy for women with endocrine respons**IVE** breast cancer

Initial Results from the **POSITIVE Trial**
(IBCSG 48-14 / BIG 8-13 / Alliance A221405)

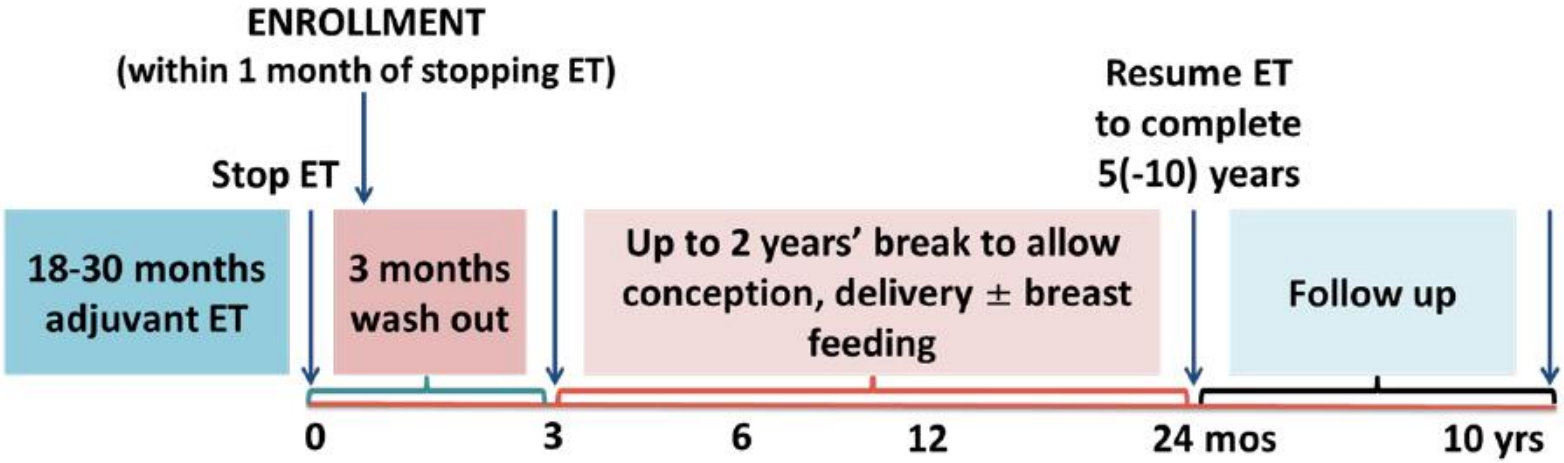
Ann Partridge on behalf of the POSITIVE Consortium

A H Partridge, S M Niman, M Ruggeri, F A Peccatori, H A Azim Jr, M Colleoni, C Saura, C Shimizu, A Barbro Sætersdal, J R Kroep, A Mailliez, E Warner, V F Borges, F Amant, A Gombos, A Kataoka, C Rousset-Jablonski, S Borstnar, J Takei, J Eon Lee, J M Walshe, M Ruíz Borrego, H CF Moore, C Saunders, V Bjelic-Radisic, S Susnjar, F Cardoso, K L Smith, T Ferreiro, K Ribi, K J Ruddy, S El-Abed, M Piccart, L A Korde, A Goldhirsch†, R D Gelber, O Pagani

Schwanger werden nach Brustkrebs

Pause der adjuvanten Anti-Hormontherpie überhaupt möglich?

- Einschluss von Patientinnen unter Hormontherapie nach Brustkrebs mit Kinderwunsch
- 18 Monate Einnahme, dann 2 Jahre Zeit, dann Wiederbeginn



Ergebnisse der POSITIVE Studie, 500 Pat.

- Rund **64% aller Patientinnen hatten eine Lebendgeburt**
- Niedrige Geburtsgebrechen Rate (2% Rate)
- Während des Follow-up 8.9% Rückfälle (**Vergleichbar mit Nicht-Schwangeren** Patientinnen

Fazit

Individueller Entscheid

Längeres Follow-up notwendig

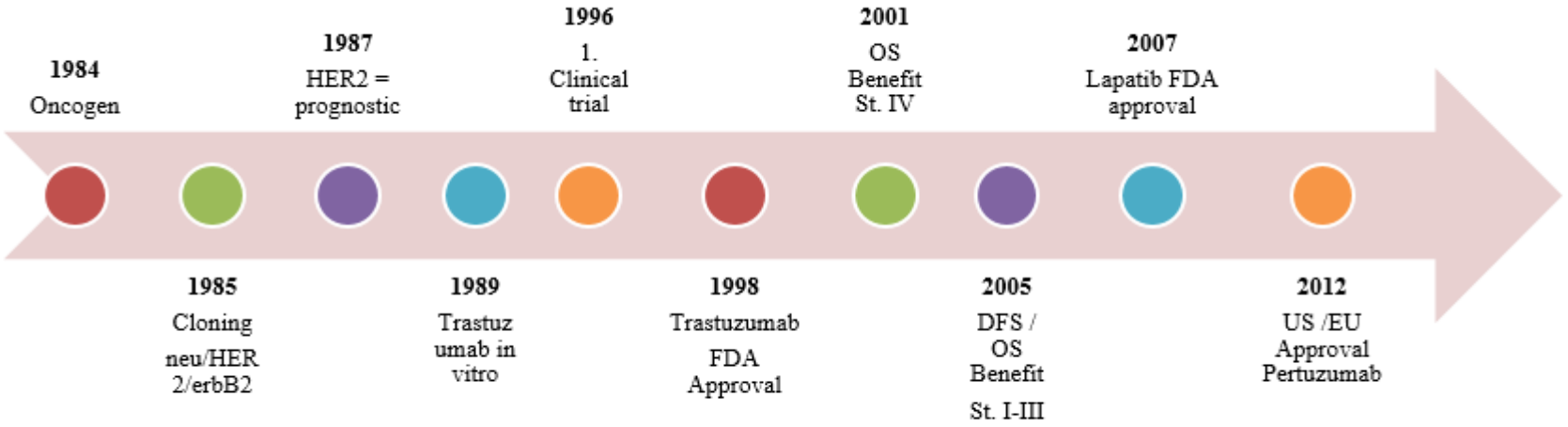
Scheint aber sicher möglich zu sein

Kantonsspital Baselland

HER2 positiver Brustkrebs

Good News (neo)adjuvante Systemtherapie

Entwicklungen beim HER2 positiven Brustkrebs

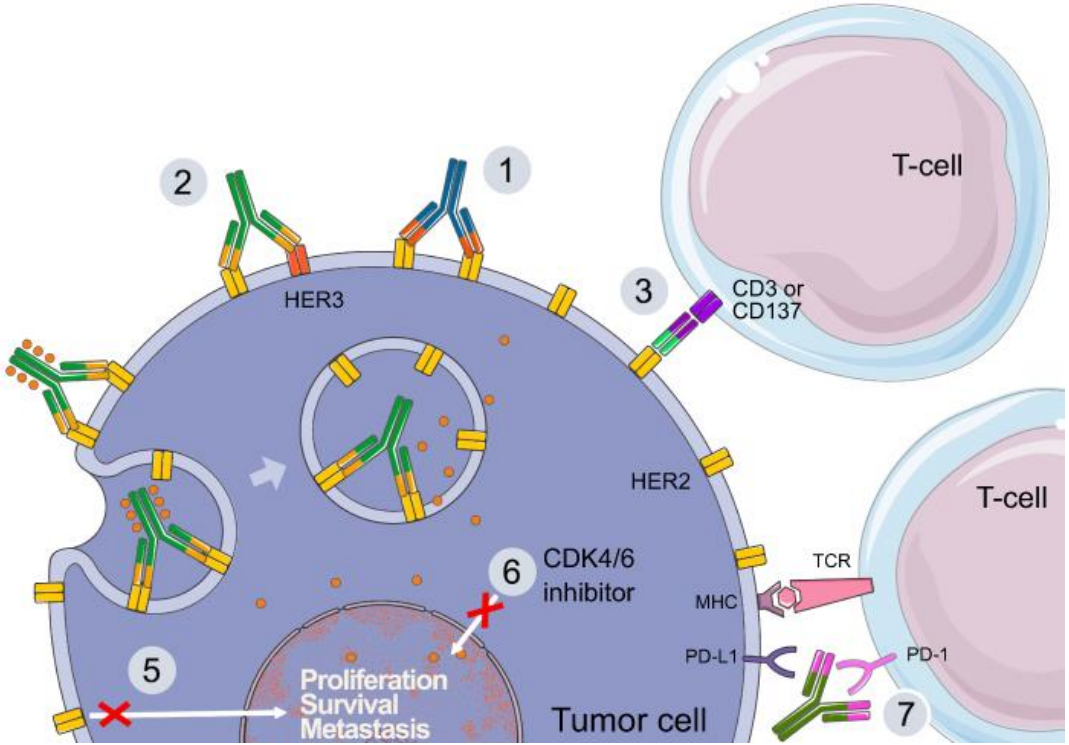


Vetter M, Rochlitz C Info@Onkologie

HER2-positiver Brustkrebs

Es tut sich viel!

1. Novel anti-HER2 antibodies
2. Bispecific antibodies
3. T-cell dependend bispecific antibodies
4. Antibody-drug conjugates (ADC)
5. Tyrosine kinase inhibitors (TKI)
6. CDK 4/6 inhibitors
7. Immune checkpoint inhibitors



https://www.dovepress.com/cr_data/article_fulltext/s235000/235121/img/CMAR_A_235121_O_F0001g.jpg

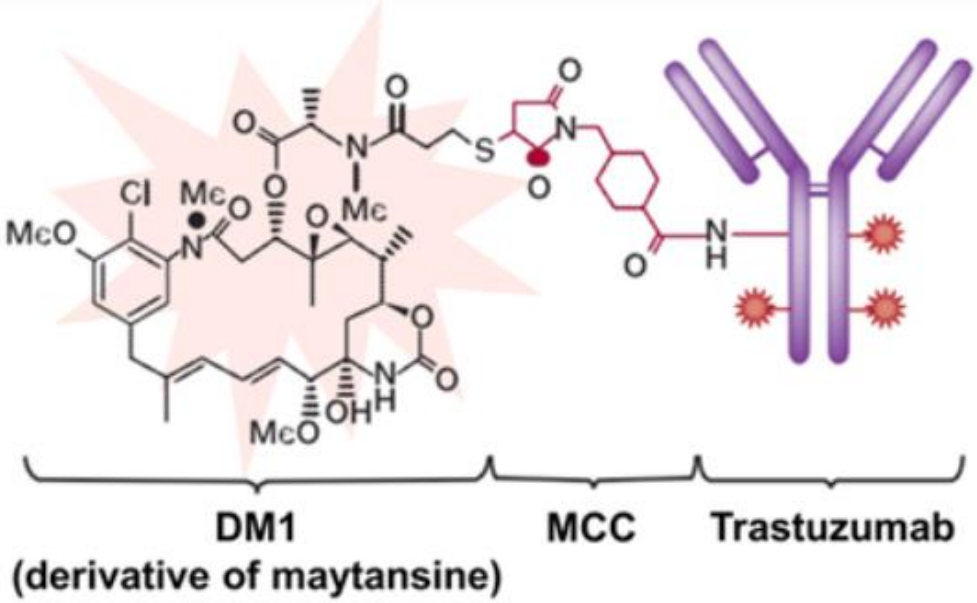
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer

G. von Minckwitz, C.-S. Huang, M.S. Mano, S. Loibl, E.P. Mamounas, M. Untch, N. Wolmark, P. Rastogi, A. Schneeweiss, A. Redondo, H.H. Fischer, W. Jacot, A.K. Conlin, C. Arce-Salinas, I.L. Wapnir, C. Jackisch, M.P. DiGiovanna, P.A. Fasching, J.P. Crown, P. Wülfing, Z. Shao, E. Rota Caremoli, H. Wu, L.H. Lam, D. Tesarowski, M. Smitt, H. Douthwaite, S.M. Singel, and C.E. Geyer, Jr., for the KATHERINE Investigators*

KATHARINE Studie
T-DM1

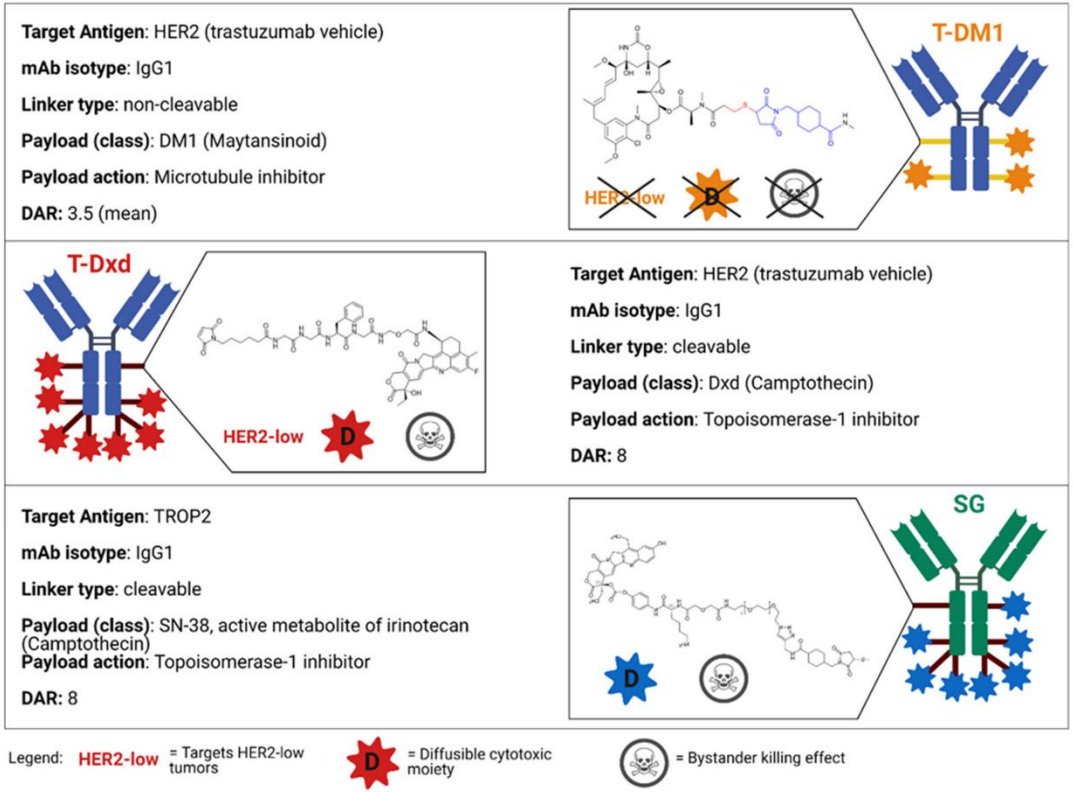


Deutlich weniger Rückfälle
Gute Verträglichkeit

Von Minckwitz, NEJM 2018

Antibody-Drug-Konjugate für Brustkrebs

The Future has started now!



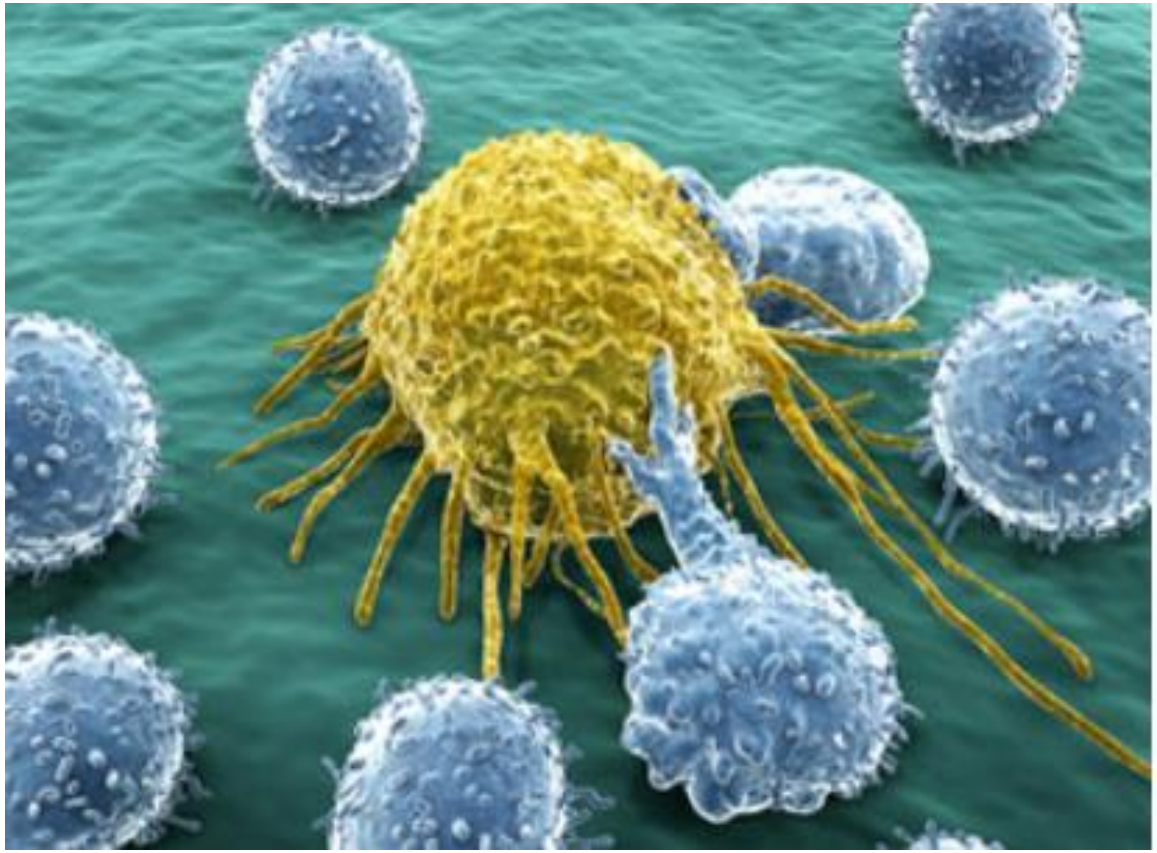
https://www.mdpi.com/cancers/cancers-13-02898/article_deploy/html/images/cancers-13-02898-g002.png

Kantonsspital Baselland

Triple negativer Brustkrebs

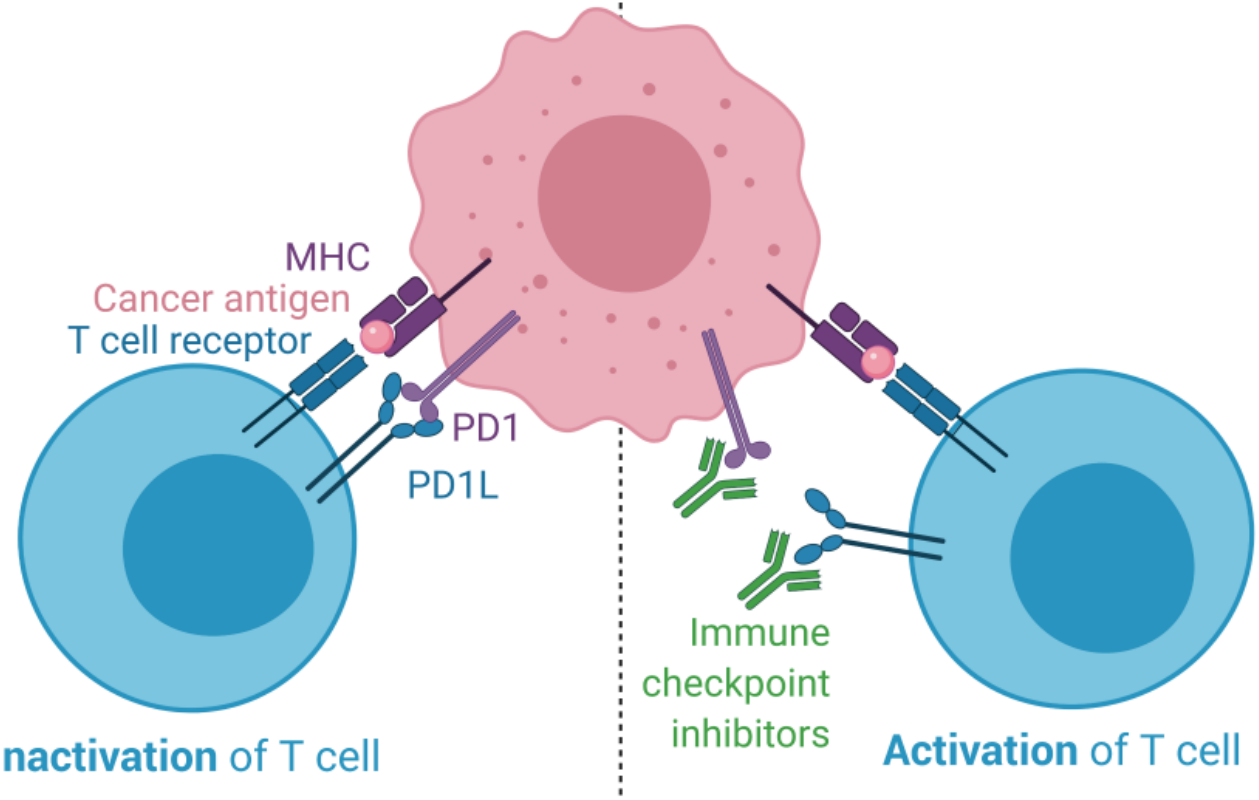
Good News (neo)adjuvante Systemtherapie

Immunsystem & Krebs



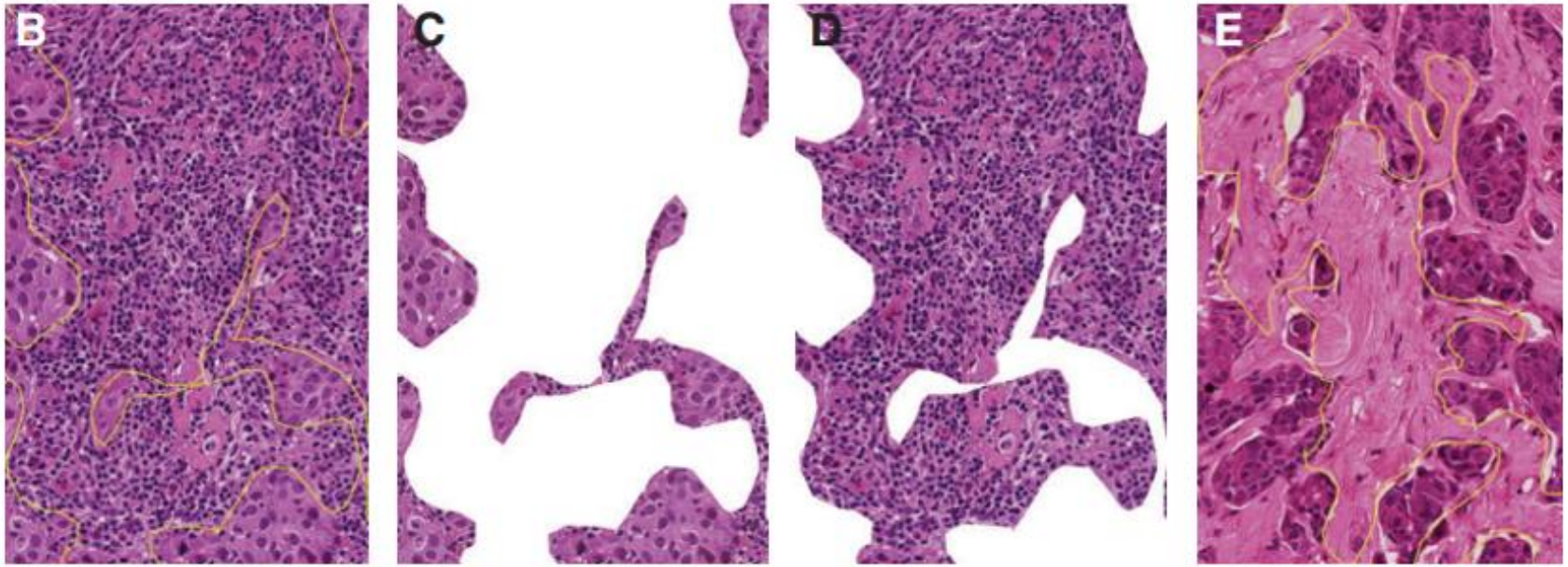
https://www.gesundheitsstadt-berlin.de/warum-die-immuntherapie-nicht-bei-jedem-krebs-wirkt-13073/

Wirkungsweise von Immuncheckpoint-Inhibitoren



https://www.bcgsc.ca/news/whole-genome-and-transcriptome-sequencing-uncovers-biomarkers-predicting-response-immune

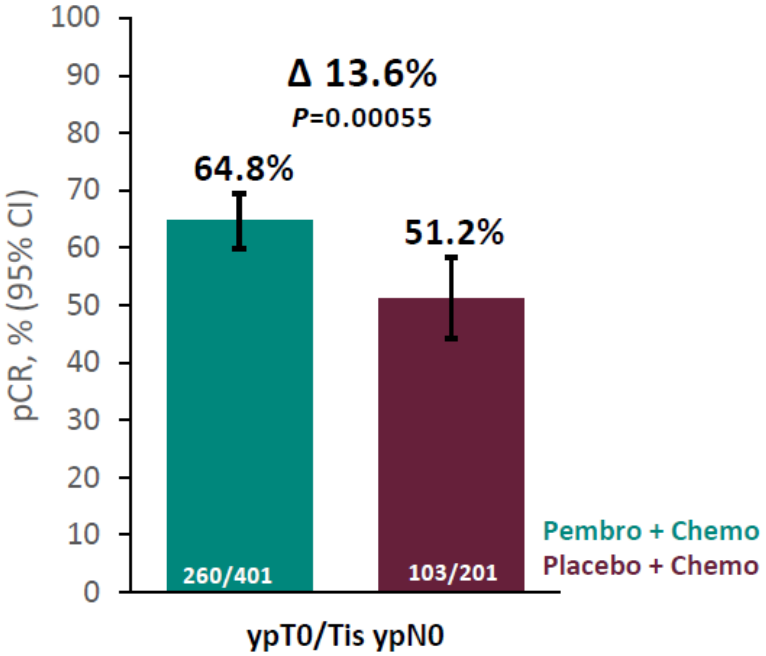
TIL: Tumor Infiltrierende Lymphozyten

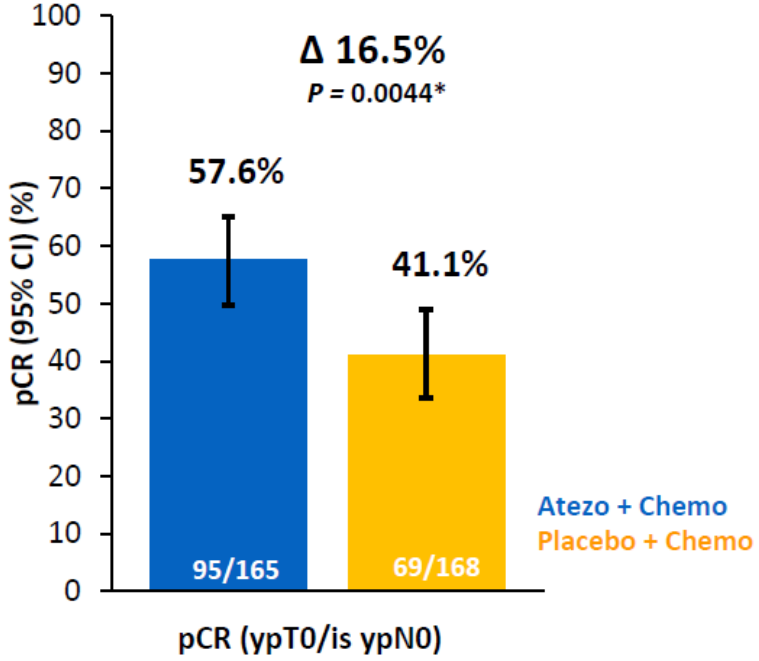


Prädominante Lymphozyteninfiltration , d. h. >60% TILS, LPBC

Denkert C et. al., JCO 2015

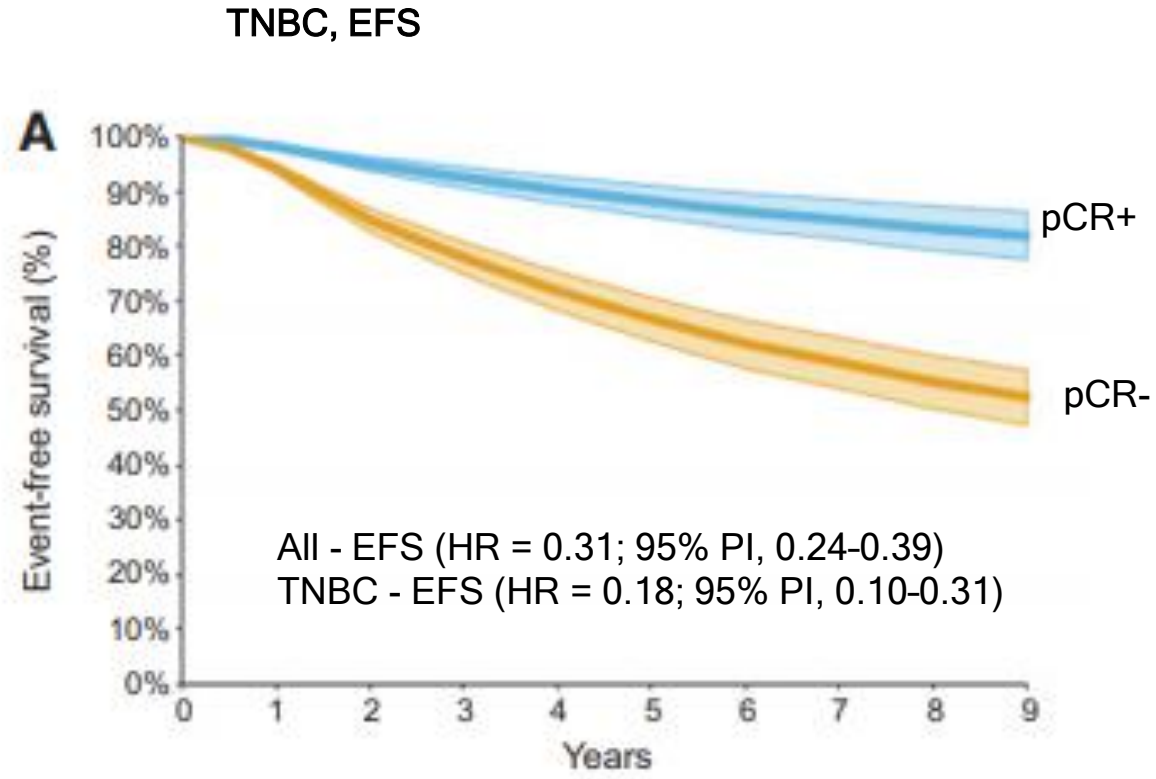
Was passiert bei der Hinzunahme von Immuntherapie





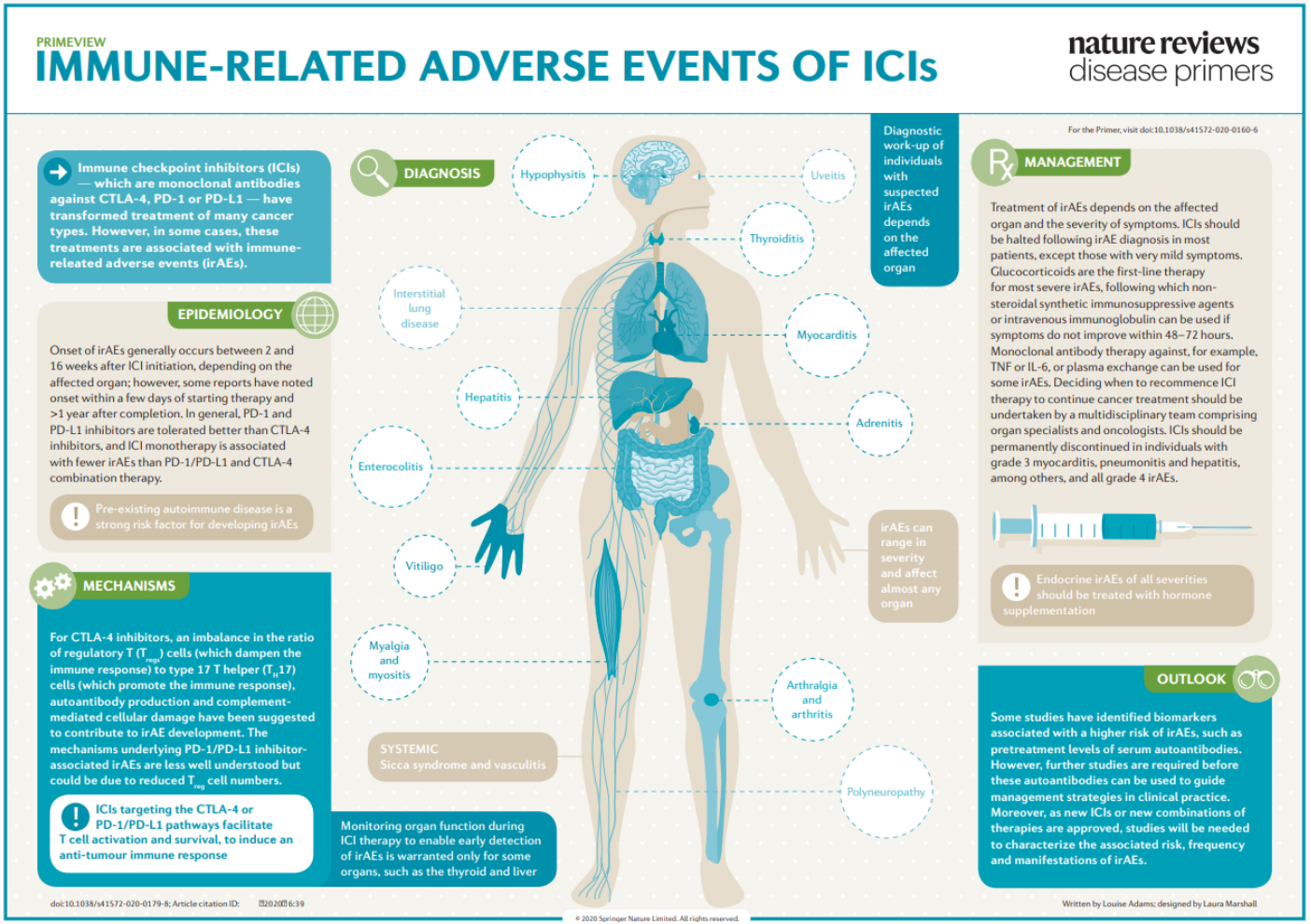
Schmid P, et al. ESMO 2019, Schmid, et al NEJM 2020, Harbeck et al, ESMO 2020

pCR als Marker für die Prognose



Spring LM et. al, Clin Cancer Res. 2020 June

Einführung: ICI Nebenwirkungen Alles auf einen Blick



Vergleich von Immuntherapie zur Chemotherapie

Immuntherapie	Chemotherapie
Direkte Immunstimulation im Patienten um das Karzinom zu bekämpfen.	Tötet Tumorzellen direkt ab, chemischer Effekt
Es kann länger dauern bis eine Immuntherapie wirkt (Mediane Dauer bis Ansprechen)	Tötet schnellst heilende Zellen ab, aber auch gesunde Zellen
Ansprechen kann auch nach Beendigung der Therapie auftreten	Ansprechen ist nur festzustellen während laufender Therapie
Die Interpretation der CT-Bilder kann schwierig sein (iR-Reponse-Criteria)	Nebenwirkungen sind vor allem durch die Zytotoxizität bedingt
Spezifische iR Nebenwirkungen	

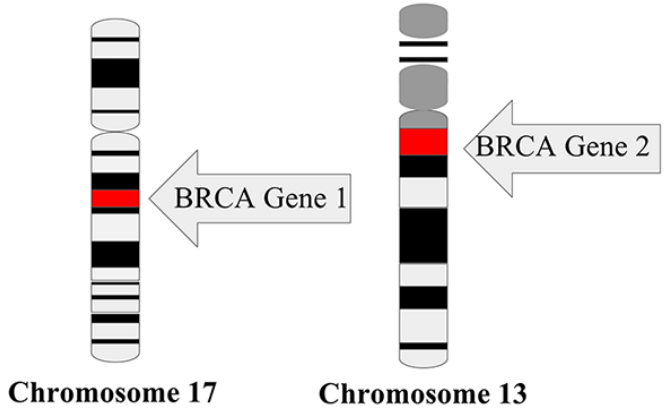
BRCA Gene

Angelina Jolie Effekt: deutlich mehr Testungen heute

https://www.aargauerzeitung.ch/aargau/aarau/jolie-effekt-zahl-der-krebsrisiko-tests-am-kantonsspital-hat-sich-verdreifacht-ld.1592163

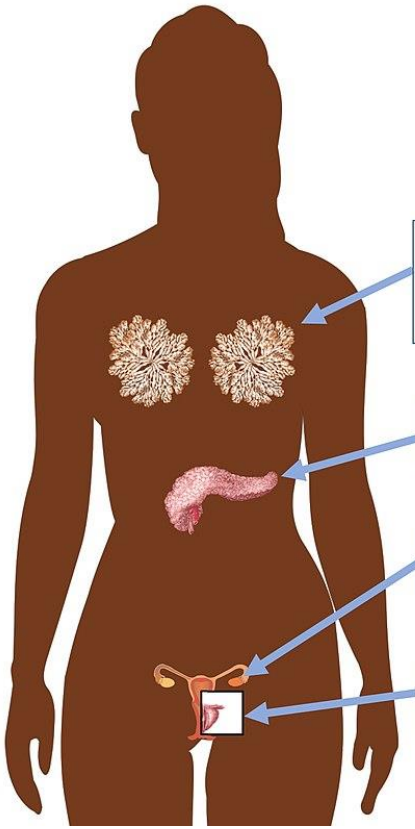
Brustkrebs & BRCA Gene

- Jede 8-10 Frau erkrankt an Brustkrebs in ihrem Leben
- Wenn ein pathologisches Brustkrebsgen BRCA1 oder 2 vorhanden ist, steigt das Risiko auf 40-65%
- Prophylaktisches Vorgehen (Brustentfernung)
- Neue Medikamente bei Brustkrebs : PARP Inhibitoren



https://www.cancer.gov/news-events/cancer-currents-blog/2017/brca-mutation-cancer-risk

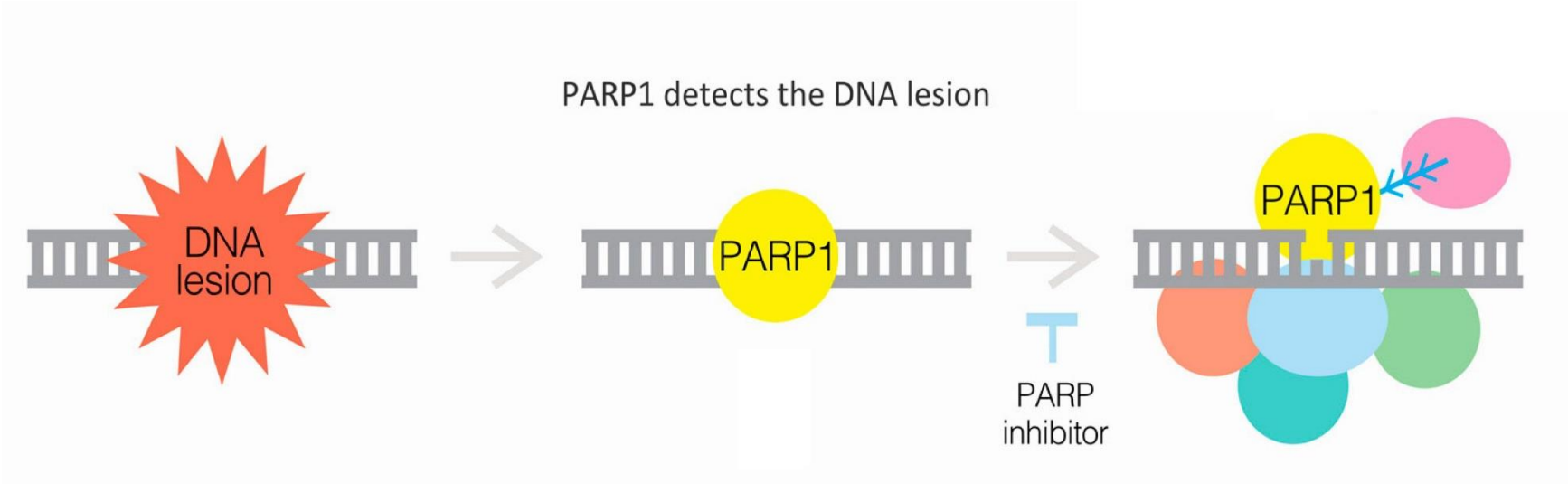
BRCA Gene



	BRCA1	BRCA2
Breast cancer:	**50% to 65%** Males: 1.2%	**40% to 55%** Males: Up to 9%
Pancreas cancer:	1-3%	2-7%
Ovarian cancer:	**40% to 65%**	**15% to 25%**
Prostate cancer:	9%	15%

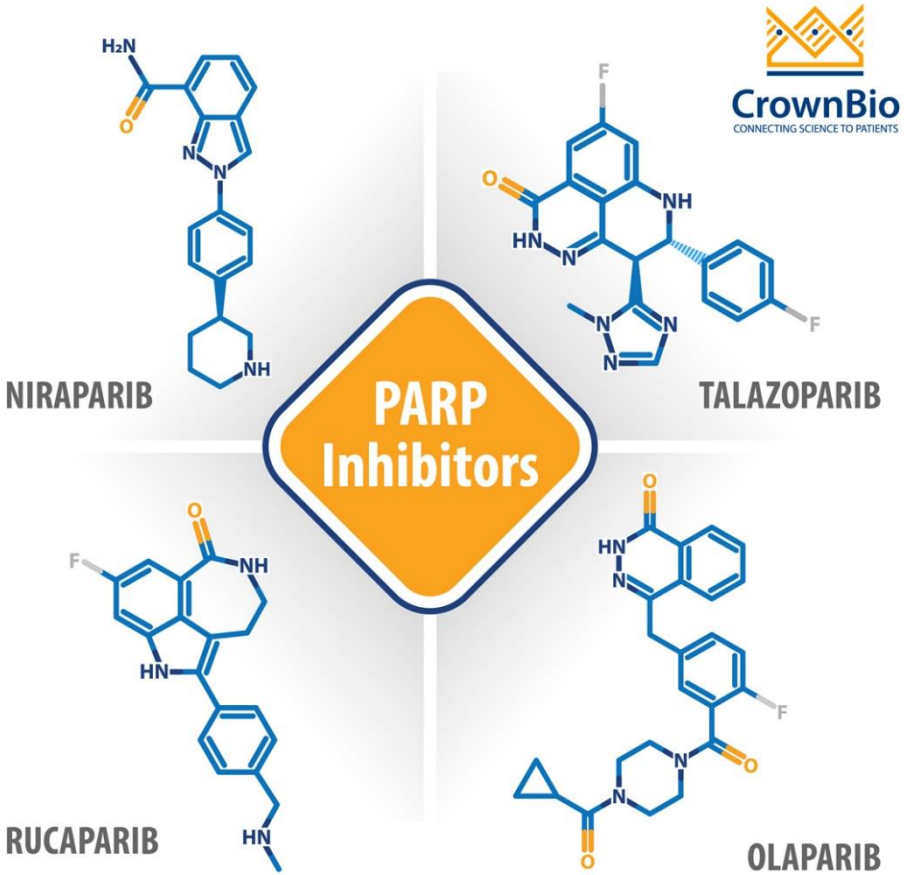
https://en.wikipedia.org/wiki/BRCA_mutation#/media/File:BRCA1_and_BRCA2_mutations_and_absolute_cancer_risk.jpg

PARP Inhibitoren: Mechanismus



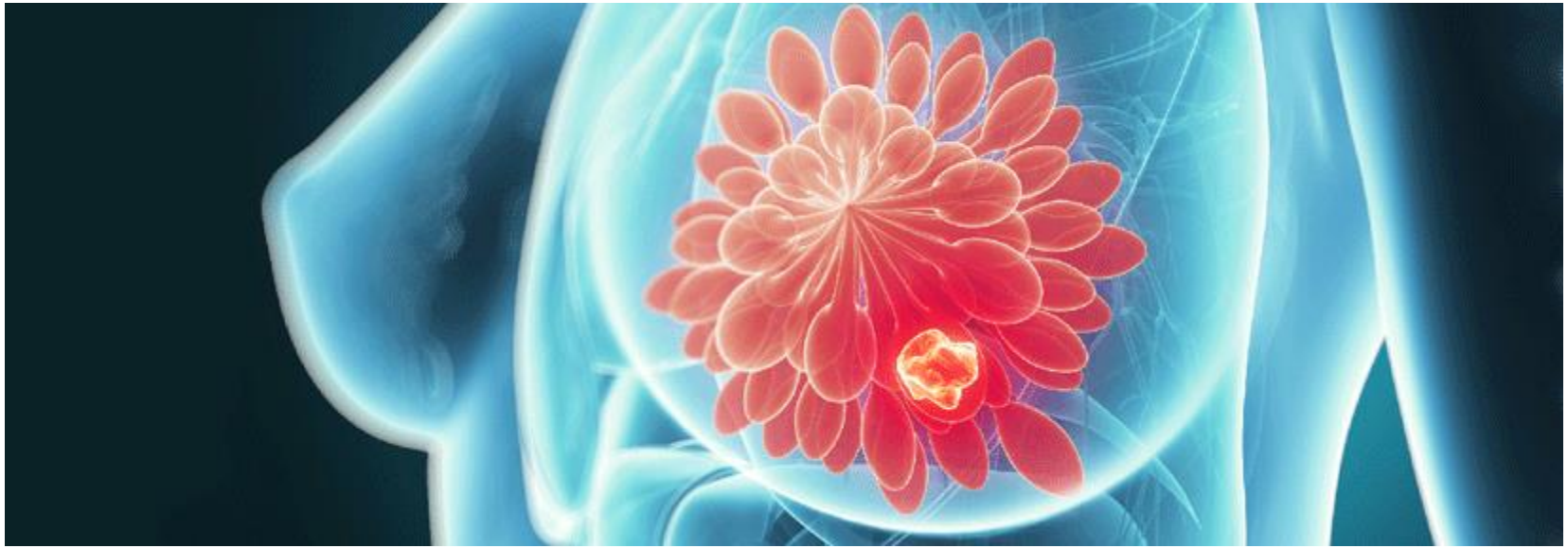
https://www.cancer.gov/sites/g/files/xnrzdm211/files/styles/cgov_enlarged/public/cgov_image/media_image/2020-06/PARP-illustration_0.jpg?h=1d1ae03b&itok=X8noZsge

PARP Inhibitoren
Vier Substanzen



https://blog.crownbio.com/parp-inhibitors-2020

Anwendung bei Brustkrebs, BRCA+



1. **Tripel negatives Mammakarzinom**
2. HR+ Mammakarzinom

https://www.medical-tribune.de/medizin-und-forschung/artikel/brustkrebs-wann-kann-capecitabin-ueberzeugen

BRCA Varianten und Subtyp

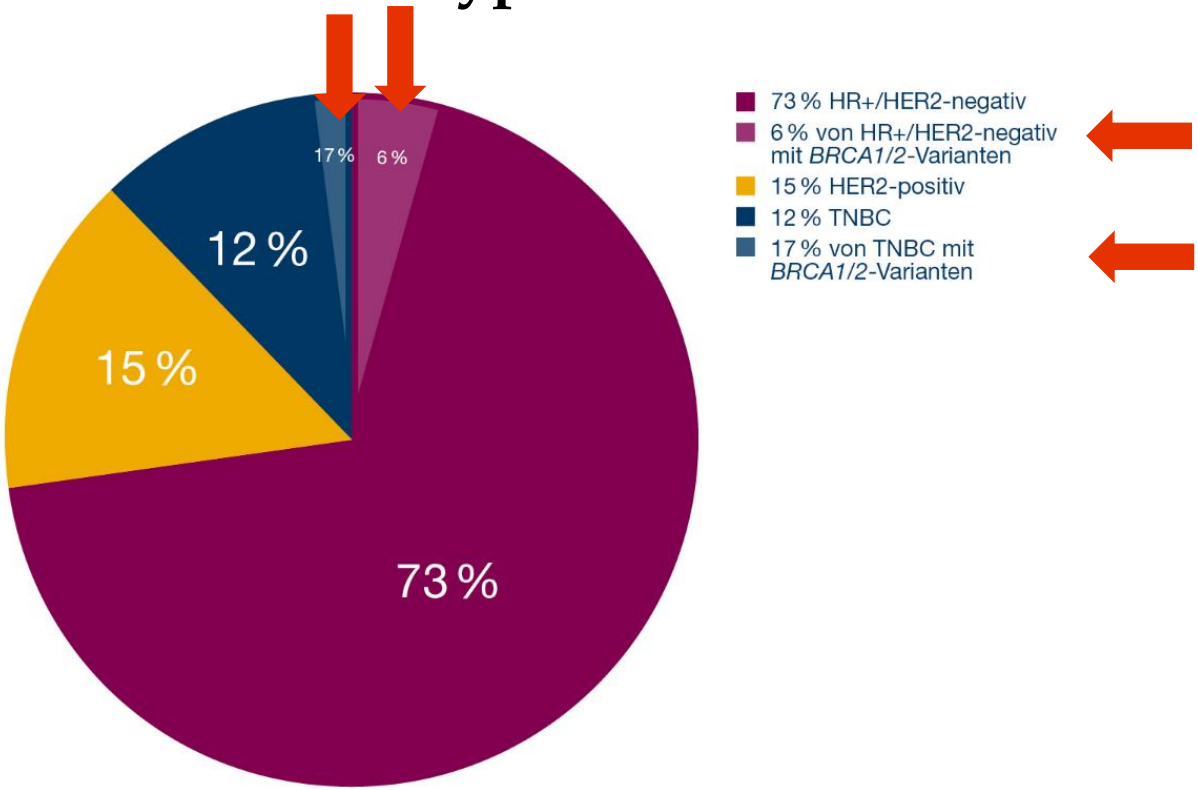


Abb. 1: *BRCA1/2*-Varianten in den Subpopulationen des Mammakarzinoms[4,5]
[**HR+:** Hormonrezeptor-positiv; **HER2:** Humaner Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; **TNBC:** Triple-negatives Mammakarzinom]

https://www.az-diagnostik.de/brca-mutationen-und-mammakarzinom

OlimpiA Studie

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Adjuvant Olaparib for Patients with *BRCA1*- or *BRCA2*-Mutated Breast Cancer

A.N.J. Tutt, J.E. Garber, B. Kaufman, G. Viale, D. Fumagalli, P. Rastogi, R.D. Gelber, E. de Azambuja, A. Fielding, J. Balmaña, S.M. Domchek, K.A. Gelmon, S.J. Hollingsworth, L.A. Korde, B. Linderholm, H. Bandos, E. Senkus, J.M. Suga, Z. Shao, A.W. Pippas, Z. Nowecki, T. Huzarski, P.A. Ganz, P.C. Lucas, N. Baker, S. Loibl, R. McConnell, M. Piccart, R. Schmutzler, G.G. Steger, J.P. Costantino, A. Arahmani, N. Wolmark, E. McFadden, V. Karantza, S.R. Lakhani, G. Yothers, C. Campbell, and C.E. Geyer, Jr., for the OlympiA Clinical Trial Steering Committee and Investigators*

OlympiA Studie

Einschlusskriterien

- Mutation im BRCA1/2 Gen
- Behandlung mit OP/Chemotherapie abgeschlossen
- TNBC: non-PCR oder Tumor >1.9 cm oder Lymphknotenbefall
- HR+: Mindestens 4 pathologische Lymphknoten oder non-PCR
- Studie: 52 Wochen Olaparib 2x300 mg /die oder Placebo

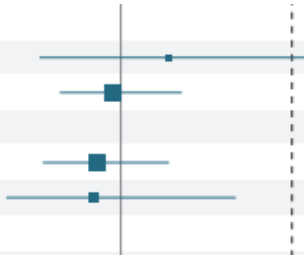
OlympiA Studie: Ergebnisse

3-Jahres Unterschied für Rezidiv (Brust): 8.8% (85.9 versus 77.1% frei von Erkrankung)

3-Jahres Unterschied für Fernmetastasen: 7.1% (87.5 versus 80.4% frei von Metastasen)

Subgruppen-Vergleich

Hormone-receptor status					
HR+ and HER2–	19/168	25/157	83.5	77.2	0.70 (0.38–1.27)
TNBC	87/751	153/758	86.1	76.9	0.56 (0.43–0.73)
Germline *BRCA* mutation					
BRCA1	70/558	126/558	85.0	73.4	0.52 (0.39–0.70)
BRCA2	22/230	38/209	88.6	78.0	0.52 (0.30–0.86)
BRCA1 and *BRCA2*	0/1	0/3	NC	NC	NC



Zusammenfassung

- Die Prognose von Brustkrebs hat sich in den letzten Jahrzehnten erheblich verbessert
- Gründe dafür sind: bessere OP, Radiotherapie, Systemtherapie, Vor- und Nachsorge, Genetik und andere
- CDK4/6 Inhibitoren sind in der Adjuvanz angekommen und verbessern die Prognose erheblich (Vermeidung von Rezidiven & Fernmetastasen)
- Kinderwunsch nach Mammakarzinom ist ein wichtiges Thema und ist aufgrund der Daten der POSITVE Studie auch sicher!
- Die Immuntherapie ist beim Tripel-negativen Brustkrebs mittlerweile Standard und erhöht die pCR Rate um rund 15%
- Nebenwirkungen sind anderes als bei Chemotherapie, «Autoimmunität»
- Olaparib ist ein neues Medikament für die Behandlung von Brustkrebs bei Patientinnen mit BRCA 1 / 2 Mutationen (erbliche) und Hochrisiko Tumore

Kantonsspital Baselland

05. März 2023

Simply the Breast II

MERCI!

PD Dr. med. Marcus Vetter
Brustzentrum Baselland & Tumorzentrum Baselland
Medizinische Universitätsklinik Baselland
Kantonsspital Baselland, Liestal, Switzerland
marcus.vetter@ksbl.ch