

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

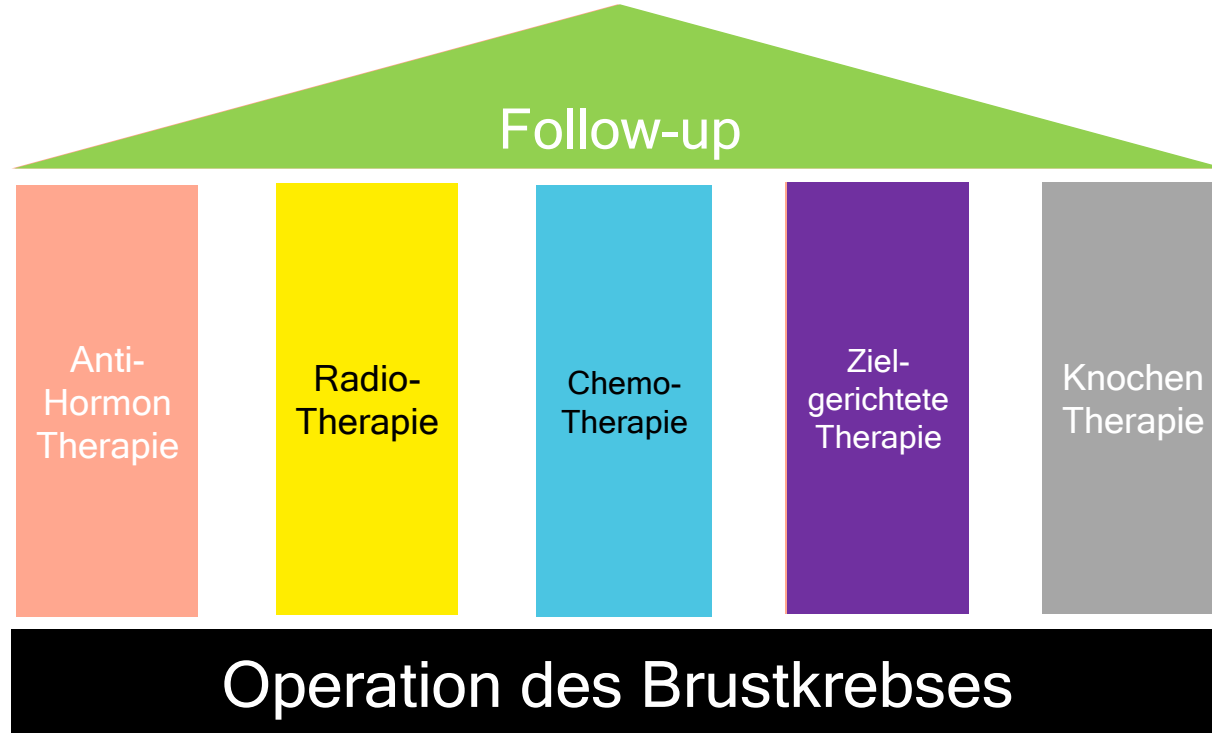
- Hormonrezeptor-positiver Brustkrebs
- Triple-negativer Brustkrebs
- HER2-positiver Brustkrebs

Zusammenfassung & Diskussion

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 Tumorgrosse
- Inflammatorisches MammaCa
- Triple negatives MammaCa
- HER2 positives MammaCa
- Ermöglicht in-vivo Testung der Therapie
- Komplett Remission Surrogat für Prognose (pCR)



Einführung: Prognose Brustkrebs



85%

Heilungsrate

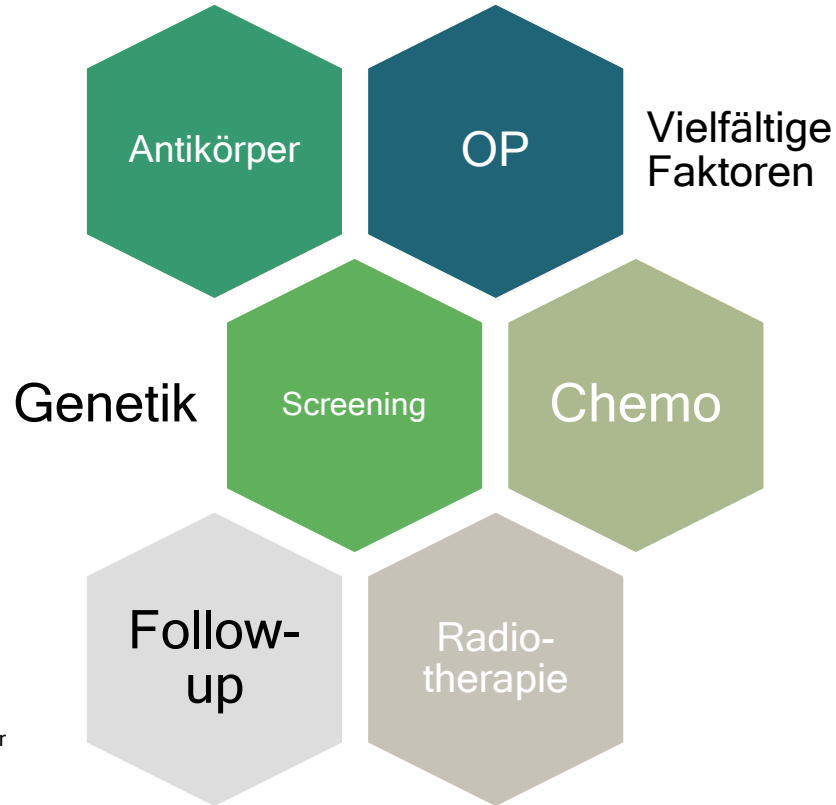
15%

Rezidive

Einführung: Verbesserung der Prognose / Beispiele

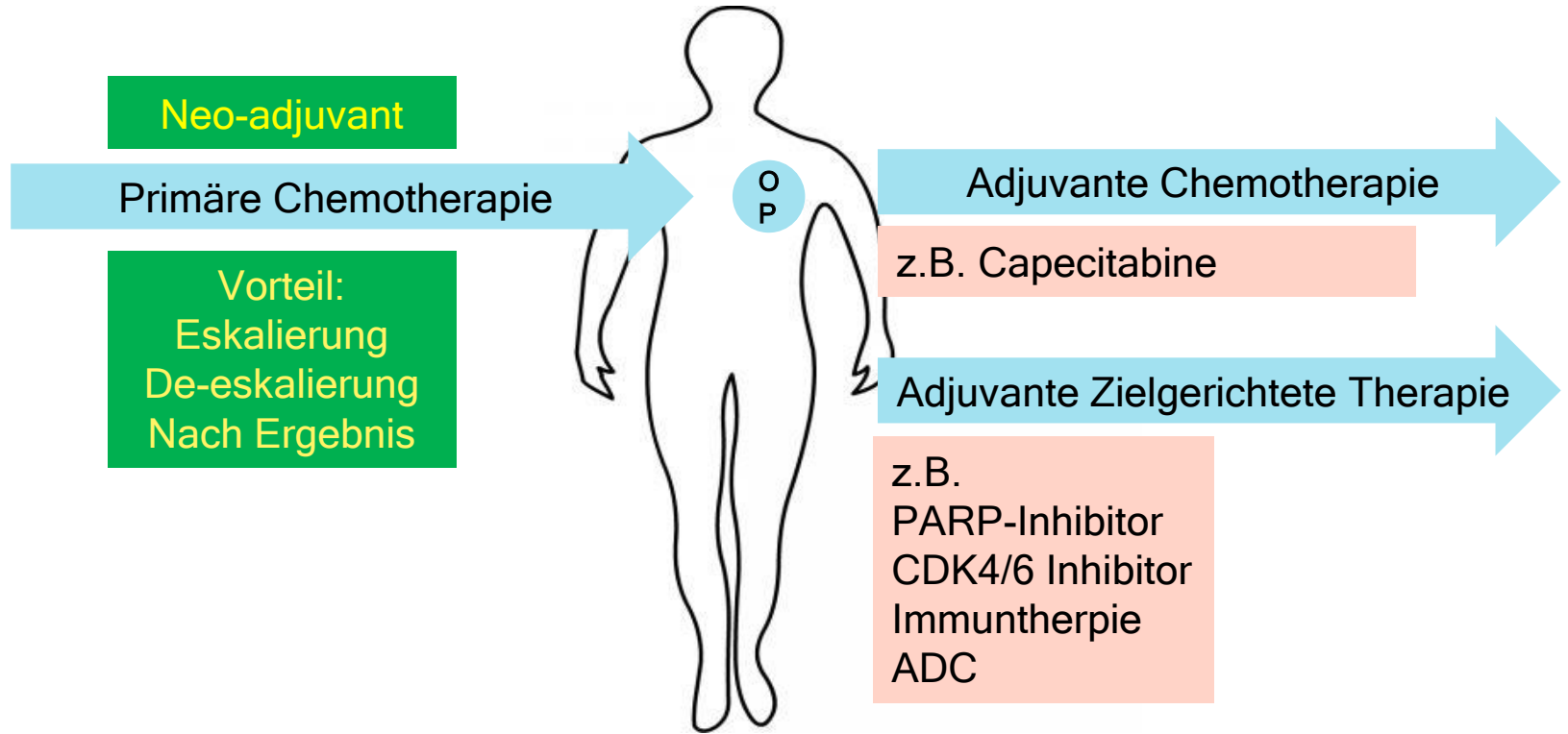


<https://www.roche.com/solutions/pharma/productid-b6406929-997b-4565-9ffa-cbe89324bbf5/>



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

Einführung: Neo-adjuvante und adjuvante Therapie

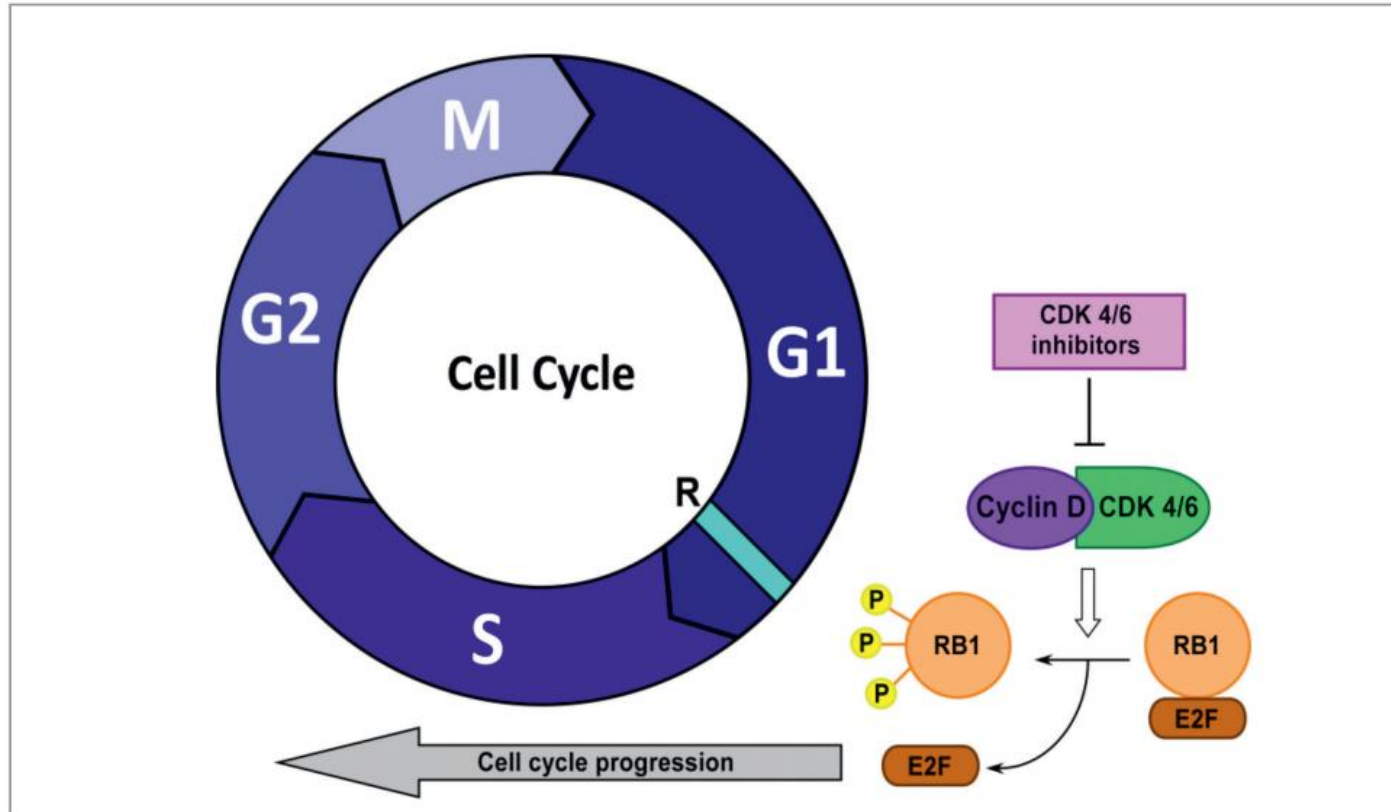


<https://bilder.tibs.at/node/233>

News nach Subtypen

Hormonrezeptor-positiver Brustkrebs

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



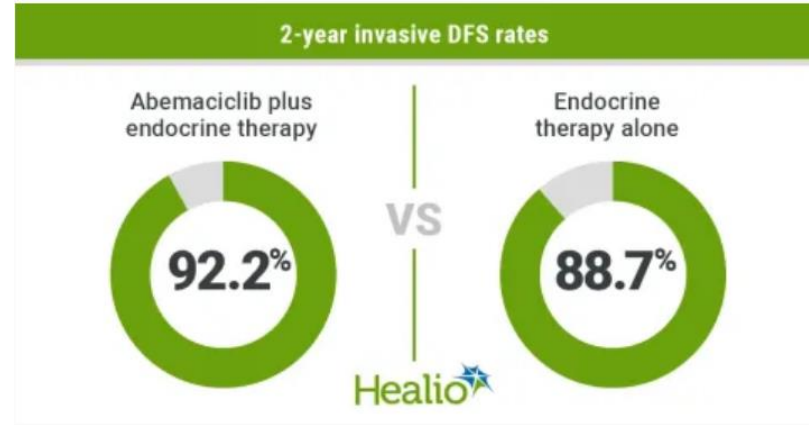
<https://www.aries.nl/wp-content/uploads/2018/08/234-241.pdf>

HR+: CDK4/6 Inhibitoren

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

- Einschluss von Hochrisikotumore, 2 Kohorten (>3 LK, hohes Grading, hohes KI67)
- Einnahme von Abemaciclib 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>



Pregnancy Outcome and Safety of Interrupting Therapy for women with endocrine responsive 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 Ruiz Borrego, H CF Moore, C Saunders, V Bjelic-Radistic, S Susnjar, F Cardoso, K L Smith, T Ferreiro, K Ribí, K J Ruddy, S El-Abed, M Piccart, L A Korde, A Goldhirsch†, R D Gelber, O Pagani

This presentation is the intellectual property of the author/presenter. Contact opagani@bluewin.ch for permission to reprint and/or distribute

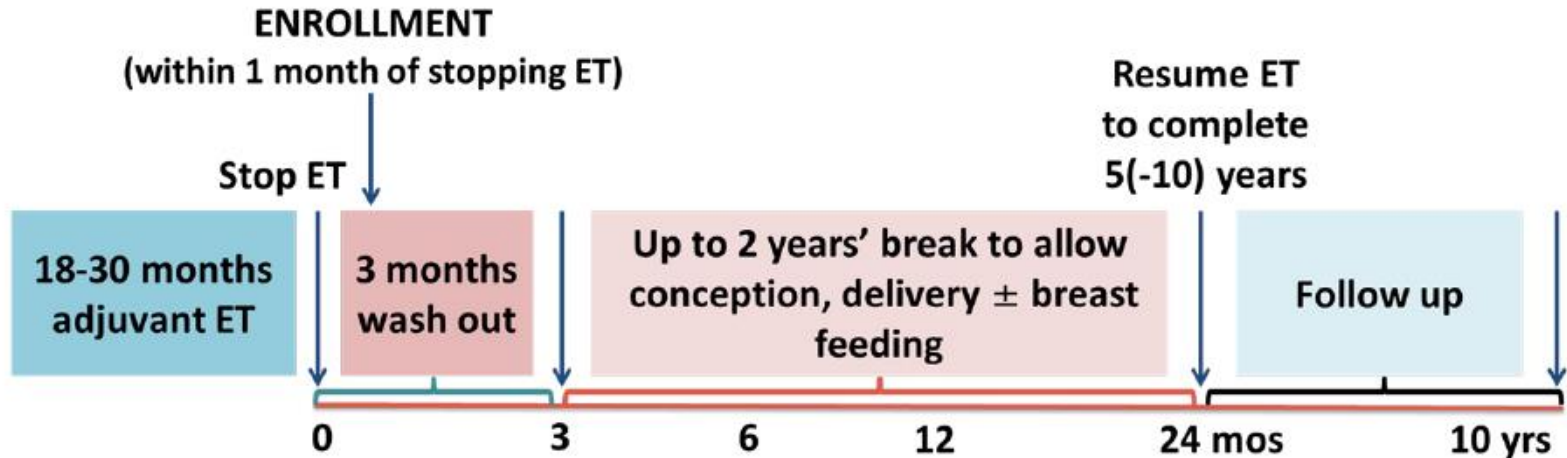
| 1



Schwanger werden nach Brustkrebs

Pause der adjuvanten Anti-Hormontherapie 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

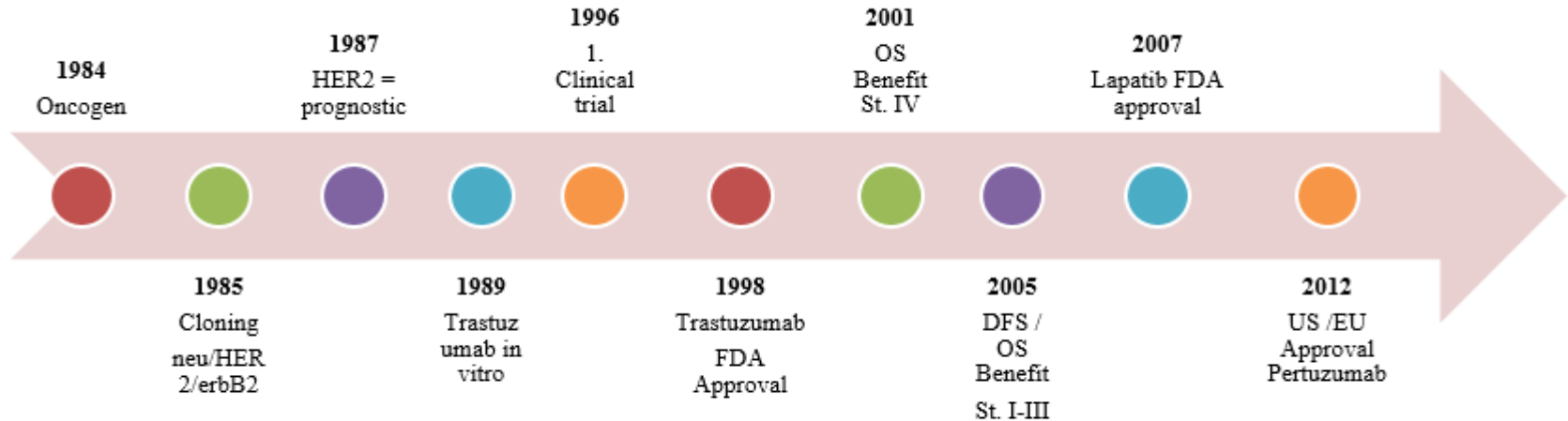
Längeres Follow-up notwendig

Scheint aber sicher möglich zu sein

HER2 positiver Brustkrebs

Good News (neo)adjuvante Systemtherapie

Entwicklungen beim HER2 positiven Brustkrebs

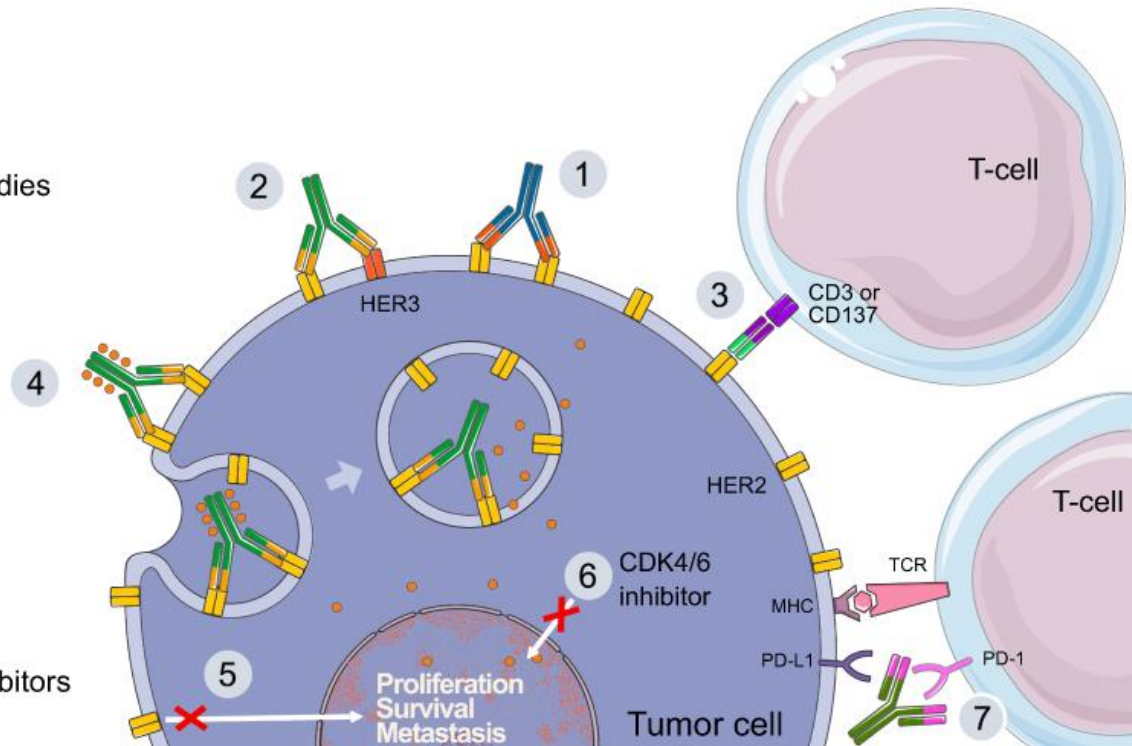


Vetter M, Rochlitz C Info@Onkologie

HER2-positiver Brustkrebs

Es tut sich viel!

- 1 Novel anti-HER2 antibodies
- 2 Bispecific antibodies
- 3 T-cell dependent 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

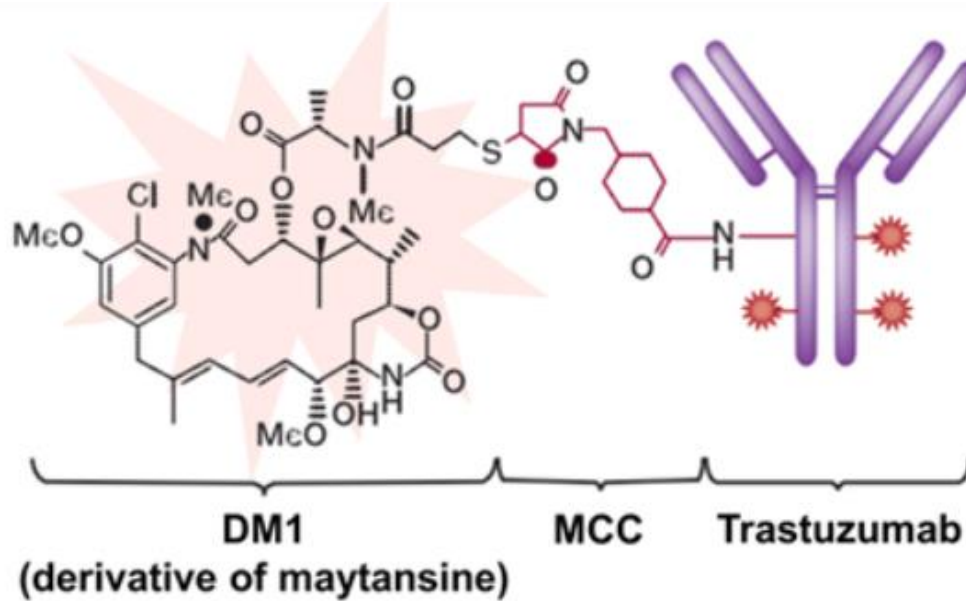
ORIGINAL ARTICLE

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

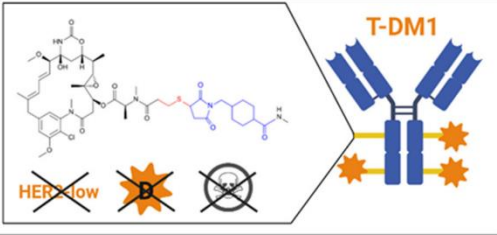
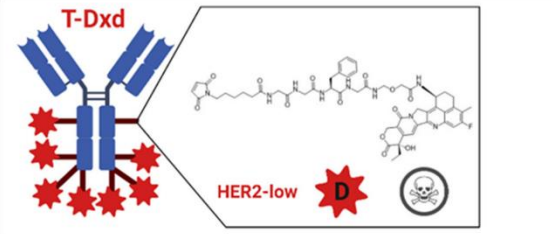

T-DM1



Deutlich weniger Rückfälle
Gute Verträglichkeit

Antibody-Drug-Konjugate für Brustkrebs

The Future has started now!

<p>Target Antigen: HER2 (trastuzumab vehicle)</p> <p>mAb isotype: IgG1</p> <p>Linker type: non-cleavable</p> <p>Payload (class): DM1 (Maytansinoid)</p> <p>Payload action: Microtubule inhibitor</p> <p>DAR: 3.5 (mean)</p>	 <p>T-DM1</p>
 <p>T-Dxd</p>	<p>Target Antigen: HER2 (trastuzumab vehicle)</p> <p>mAb isotype: IgG1</p> <p>Linker type: cleavable</p> <p>Payload (class): Dxd (Camptothecin)</p> <p>Payload action: Topoisomerase-1 inhibitor</p> <p>DAR: 8</p>
<p>Target Antigen: TROP2</p> <p>mAb isotype: IgG1</p> <p>Linker type: cleavable</p> <p>Payload (class): SN-38, active metabolite of irinotecan (Camptothecin)</p> <p>Payload action: Topoisomerase-1 inhibitor</p> <p>DAR: 8</p>	 <p>SG</p>

Legend: **HER2-low** = Targets HER2-low tumors

 = Diffusible cytotoxic moiety

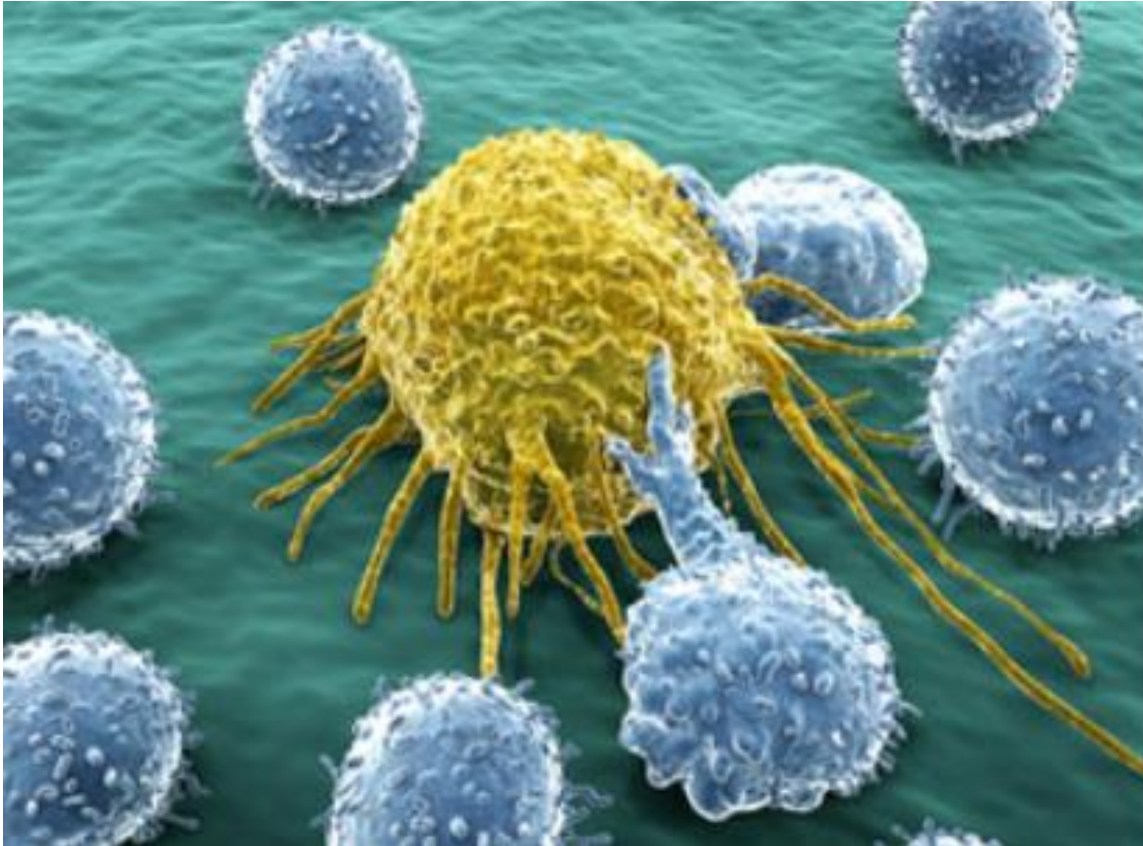
 = Bystander killing effect

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

Triple negativer Brustkrebs

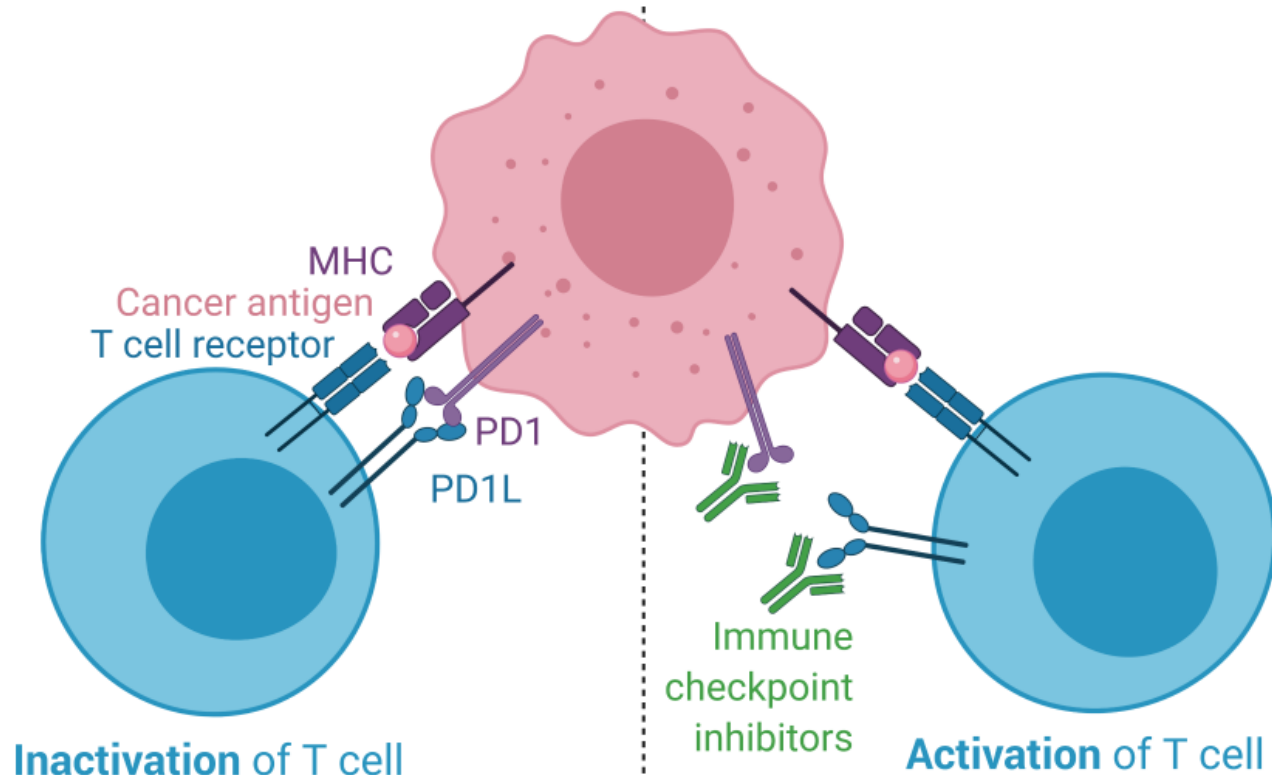
Good News (neo)adjuvante Systemtherapie

Immunsystem & Krebs



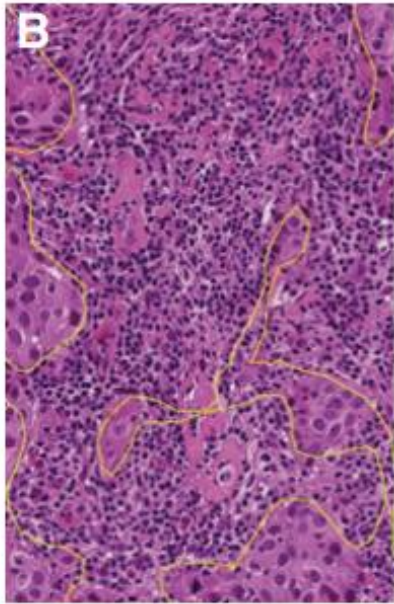
<https://www.gesundheitsstadt-berlin.de/warum-die-immuntherapie-nicht-bei-jedem-krebs-wirkt-13073/>

Wirkungsweise von Immuncheckpoint-Inhibitoren



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

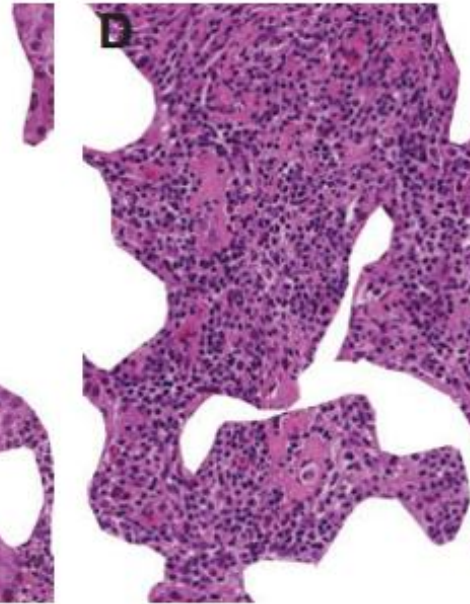
TIL: Tumor Infiltrierende Lymphozyten



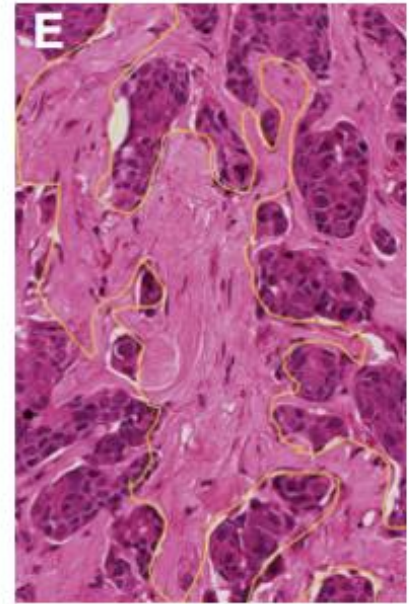
LPBC



Epitheliale
TILS



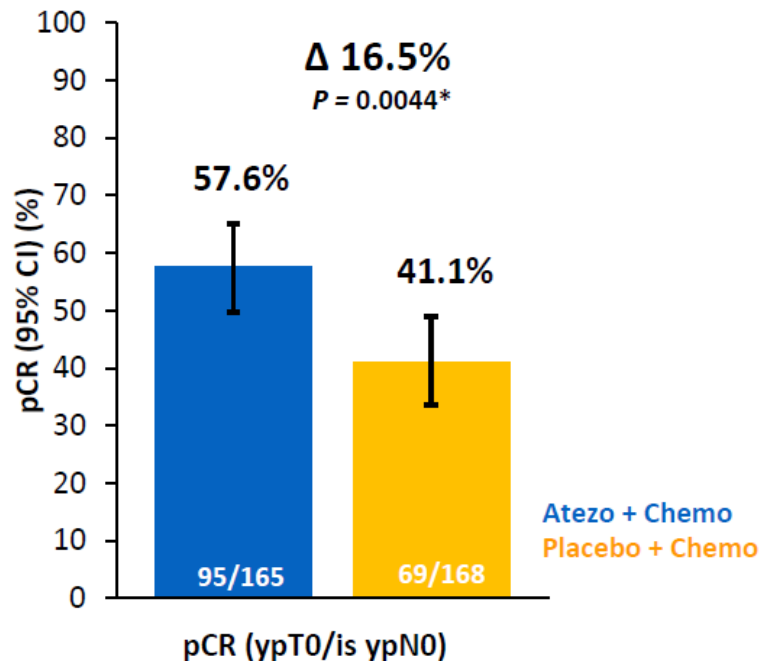
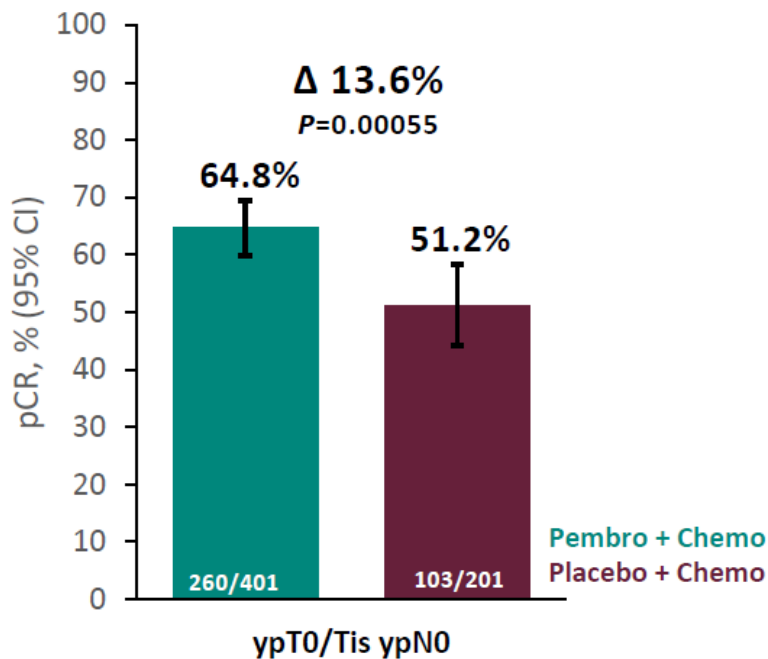
Stromale
TILS



- sTILS

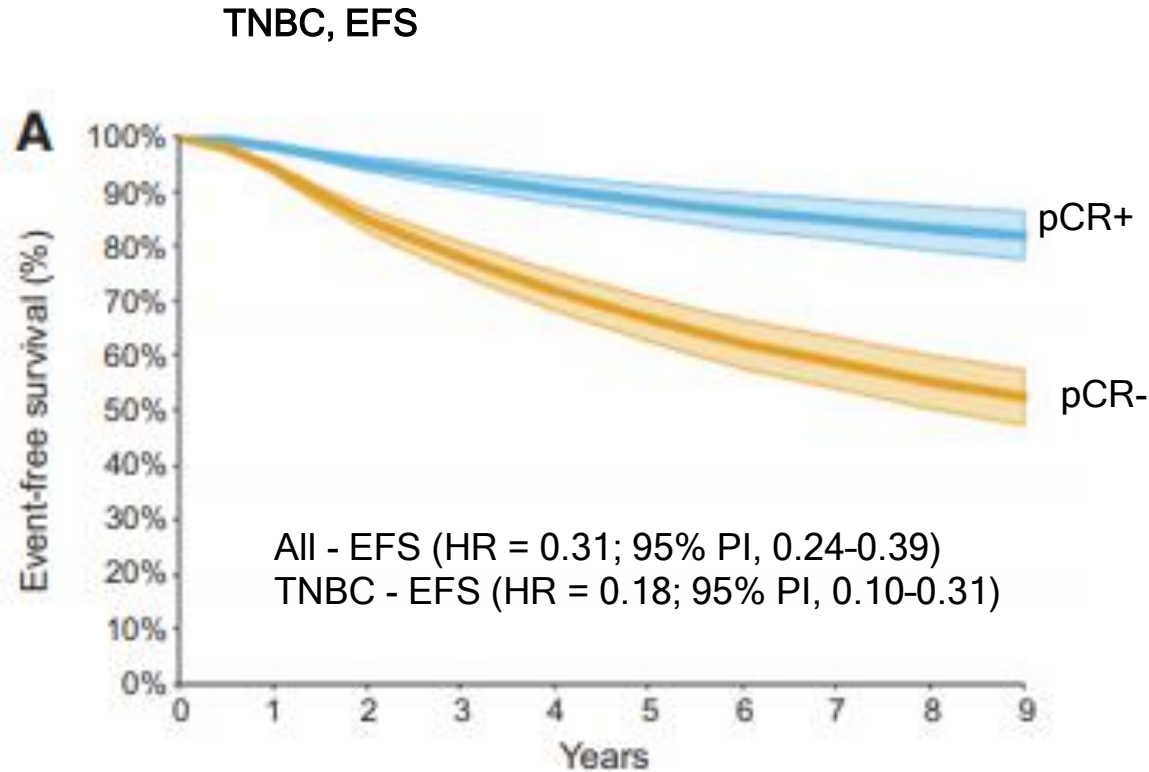
Prädominante Lymphozyteninfiltration , d. h. >60% TILS, LPBC

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

→ Immune checkpoint inhibitors (ICIs) — which are monoclonal antibodies against CTLA-4, PD-1 or PD-L1 — have transformed treatment of many cancer types. However, in some cases, these treatments are associated with immune-related adverse events (irAEs).

EPIDEMIOLOGY

Onset of irAEs generally occurs between 2 and 16 weeks after ICI initiation, depending on the affected organ; however, some reports have noted onset within a few days of starting therapy and >1 year after completion. In general, PD-1 and PD-L1 inhibitors are tolerated better than CTLA-4 inhibitors, and ICI monotherapy is associated with fewer irAEs than PD-1/PD-L1 and CTLA-4 combination therapy.

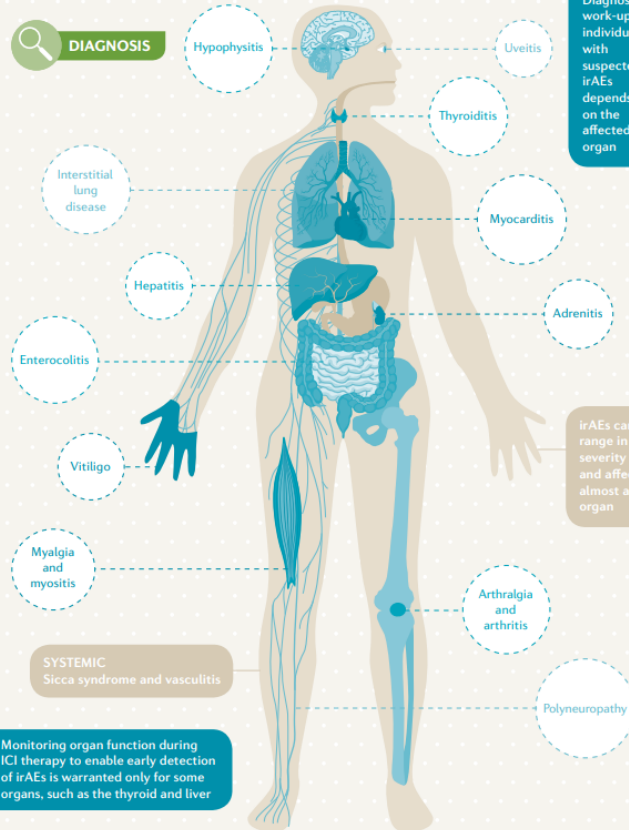
! Pre-existing autoimmune disease is a strong risk factor for developing irAEs

MECHANISMS

For CTLA-4 inhibitors, an imbalance in the ratio of regulatory T (T_{reg}) cells (which dampen the immune response) to type 17 T helper (T_{H17}) cells (which promote the immune response), autoantibody production and complement-mediated cellular damage have been suggested to contribute to irAE development. The mechanisms underlying PD-1/PD-L1 inhibitor-associated irAEs are less well understood but could be due to reduced T_{reg} cell numbers.

! ICIs targeting the CTLA-4 or PD-1/PD-L1 pathways facilitate T cell activation and survival, to induce an anti-tumour immune response

DIAGNOSIS



Diagnostic work-up of individuals with suspected irAEs depends on the affected organ

MANAGEMENT

Treatment of irAEs depends on the affected organ and the severity of symptoms. ICIs should be halted following irAE diagnosis in most patients, except those with very mild symptoms. Glucocorticoids are the first-line therapy for most severe irAEs, following which non-steroidal synthetic immunosuppressive agents or intravenous immunoglobulin can be used if symptoms do not improve within 48–72 hours. Monoclonal antibody therapy against, for example, TNF or IL-6, or plasma exchange can be used for some irAEs. Deciding when to recommence ICI therapy to continue cancer treatment should be undertaken by a multidisciplinary team comprising organ specialists and oncologists. ICIs should be permanently discontinued in individuals with grade 3 myocarditis, pneumonitis and hepatitis, among others, and all grade 4 irAEs.



! Endocrine irAEs of all severities should be treated with hormone supplementation

irAEs can range in severity and affect almost any organ

OUTLOOK

Some studies have identified biomarkers associated with a higher risk of irAEs, such as pretreatment levels of serum autoantibodies. However, further studies are required before these autoantibodies can be used to guide management strategies in clinical practice. Moreover, as new ICIs or new combinations of therapies are approved, studies will be needed to characterize the associated risk, frequency and manifestations of irAEs.

Monitoring organ function during ICI therapy to enable early detection of irAEs is warranted only for some organs, such as the thyroid and liver

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

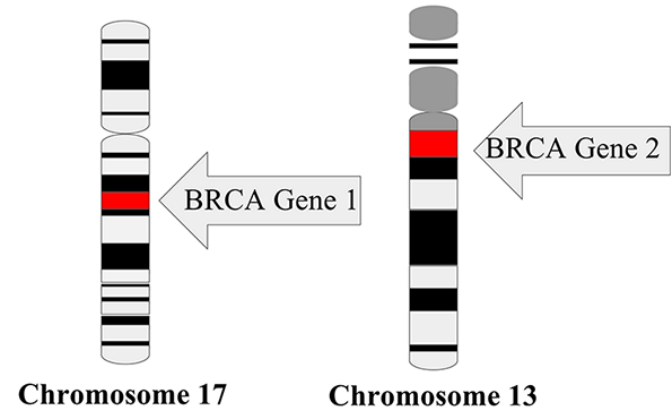
Angelina Jolie Effekt: deutlich mehr Testungen heute



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

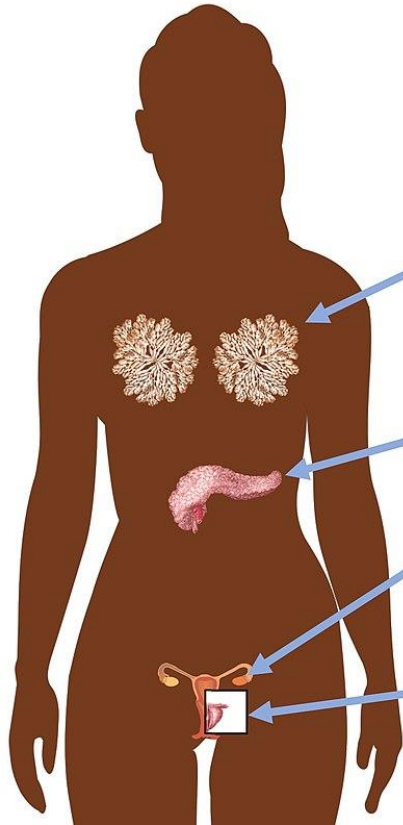
Brustkrebs & BRCA Gene

- 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>

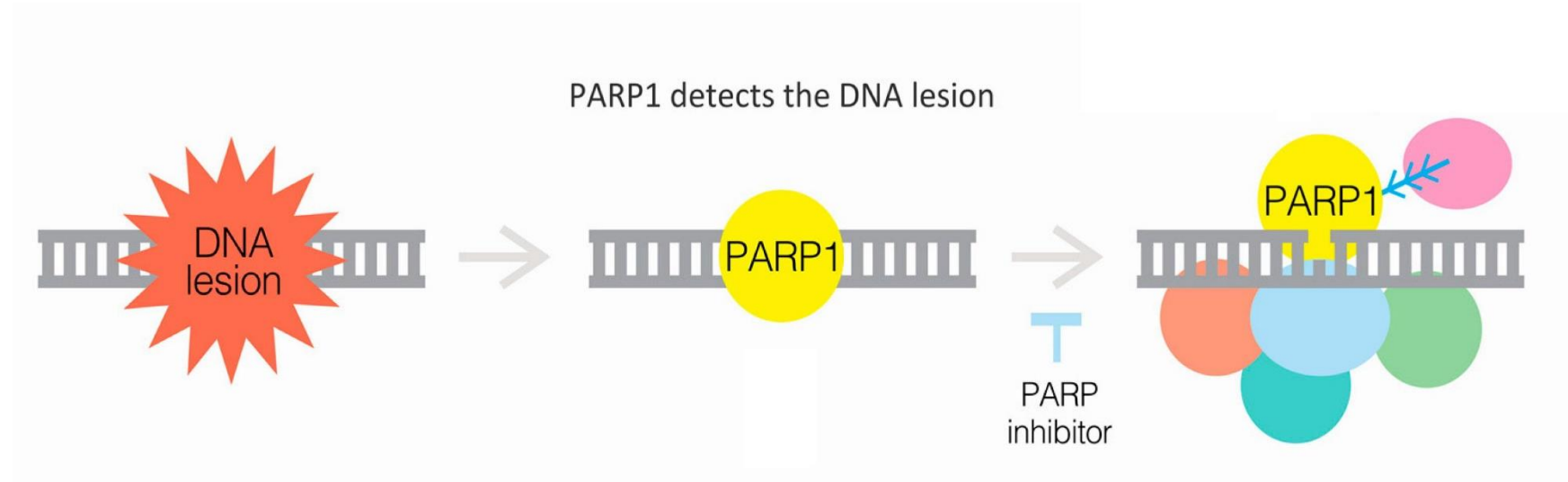
BRCA Gene



	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%

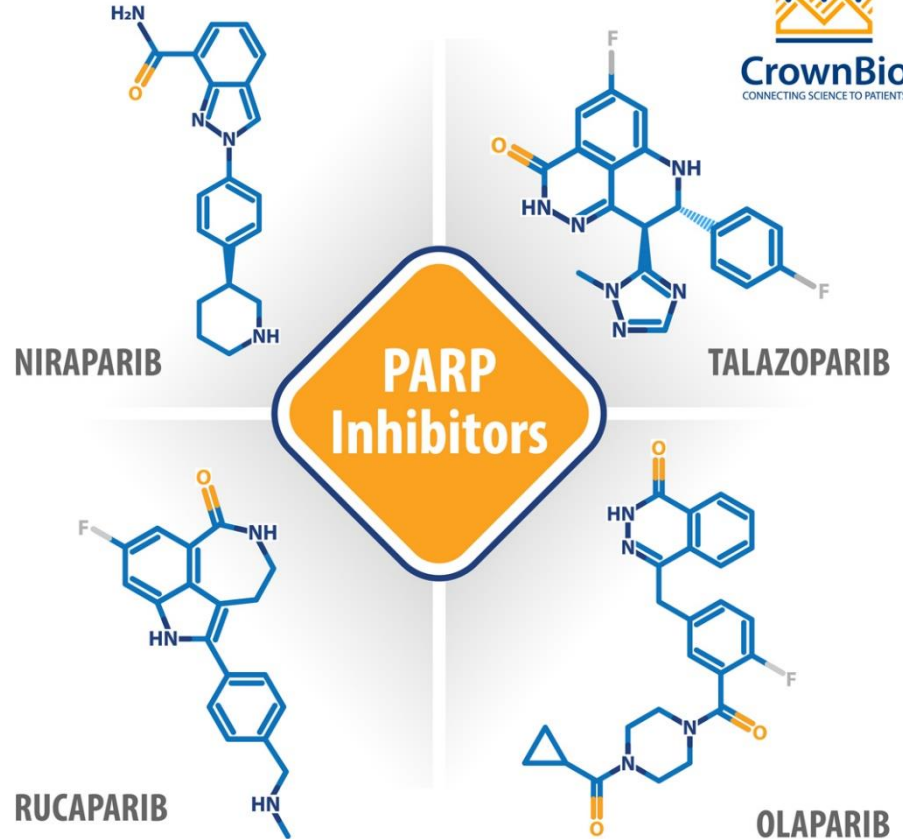
https://en.wikipedia.org/wiki/BRCA_mutation#/media/File:BRCA1_and_BRCA2_mutations_and_absolute_cancer_risk.jpg

PARP Inhibitoren: Mechanismus



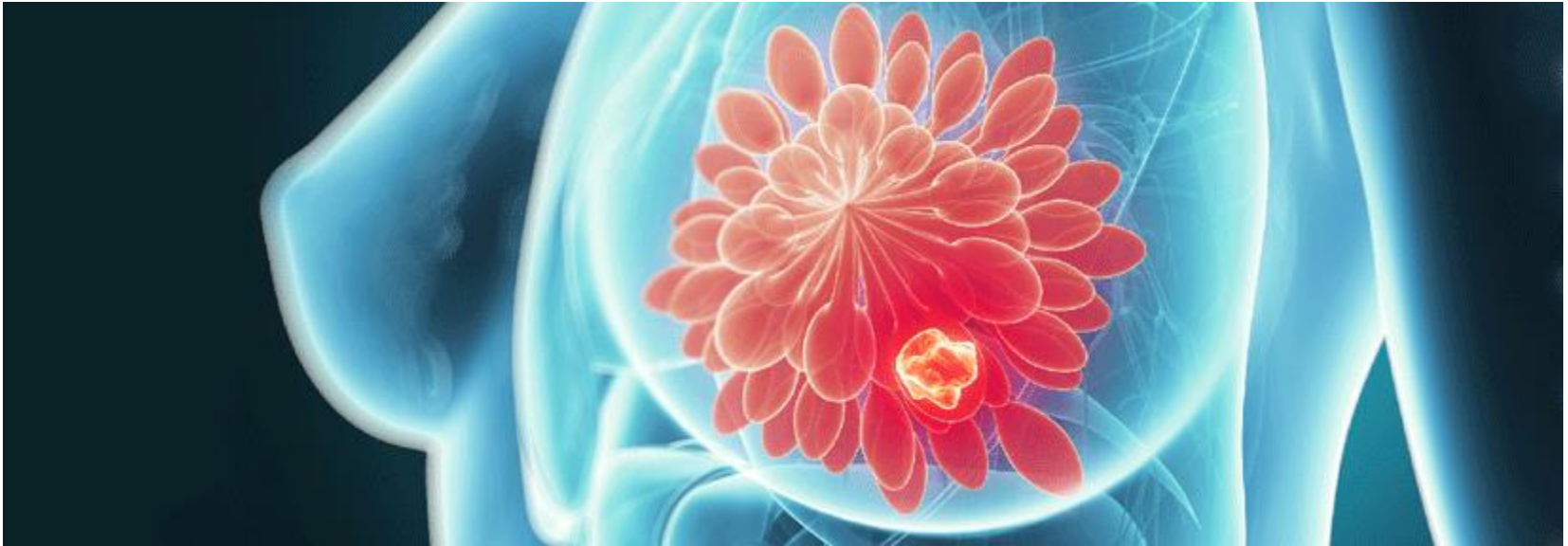
https://www.cancer.gov/sites/g/files/xnrzdm211/files/styles/cgov_enlarged/public/cgov_image/media_image/2020-06/PARP-illustration_0.jpg?h=1d1ae03b&itok=X8noZsge

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

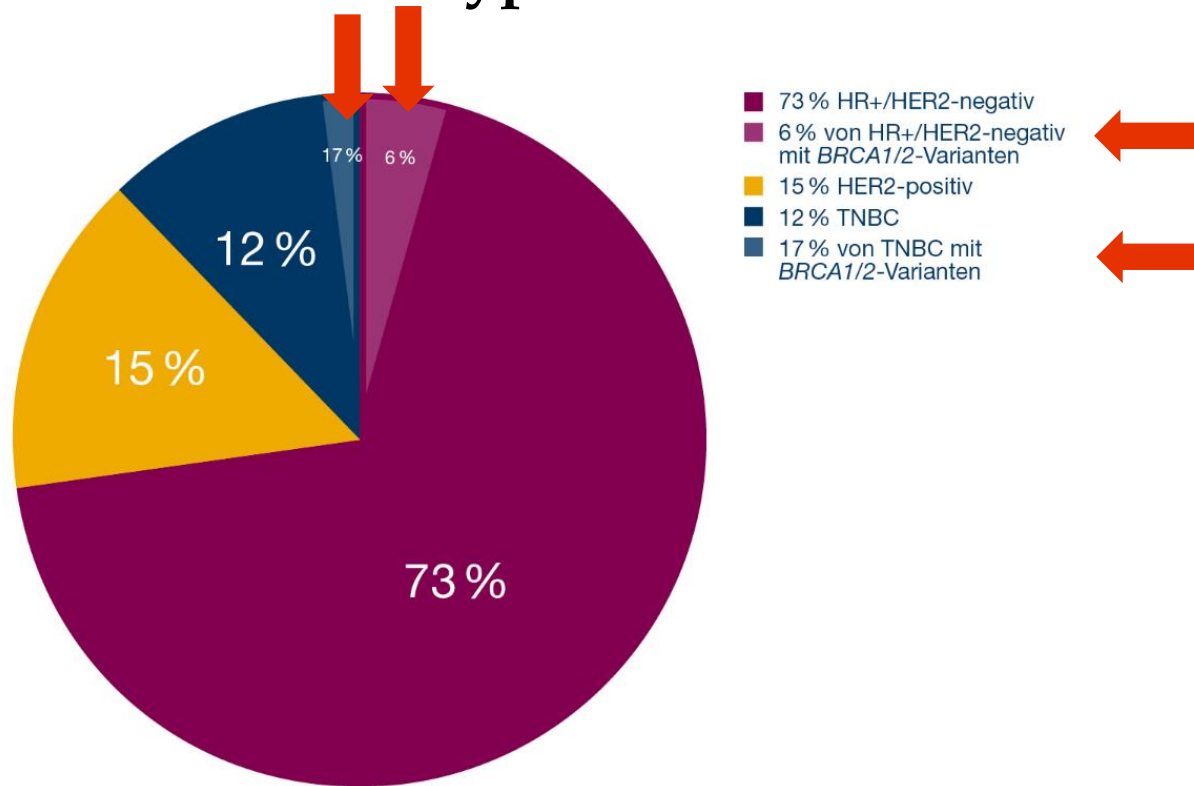


Abb. 1: *BRCA1/2*-Varianten in den Subpopulationen des Mammakarzinoms^{4,5}

[**HR+**: Hormonrezeptor-positiv; **HER2**: Humaner Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; **TNBC**: Triple-negatives Mammakarzinom]

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

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

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