

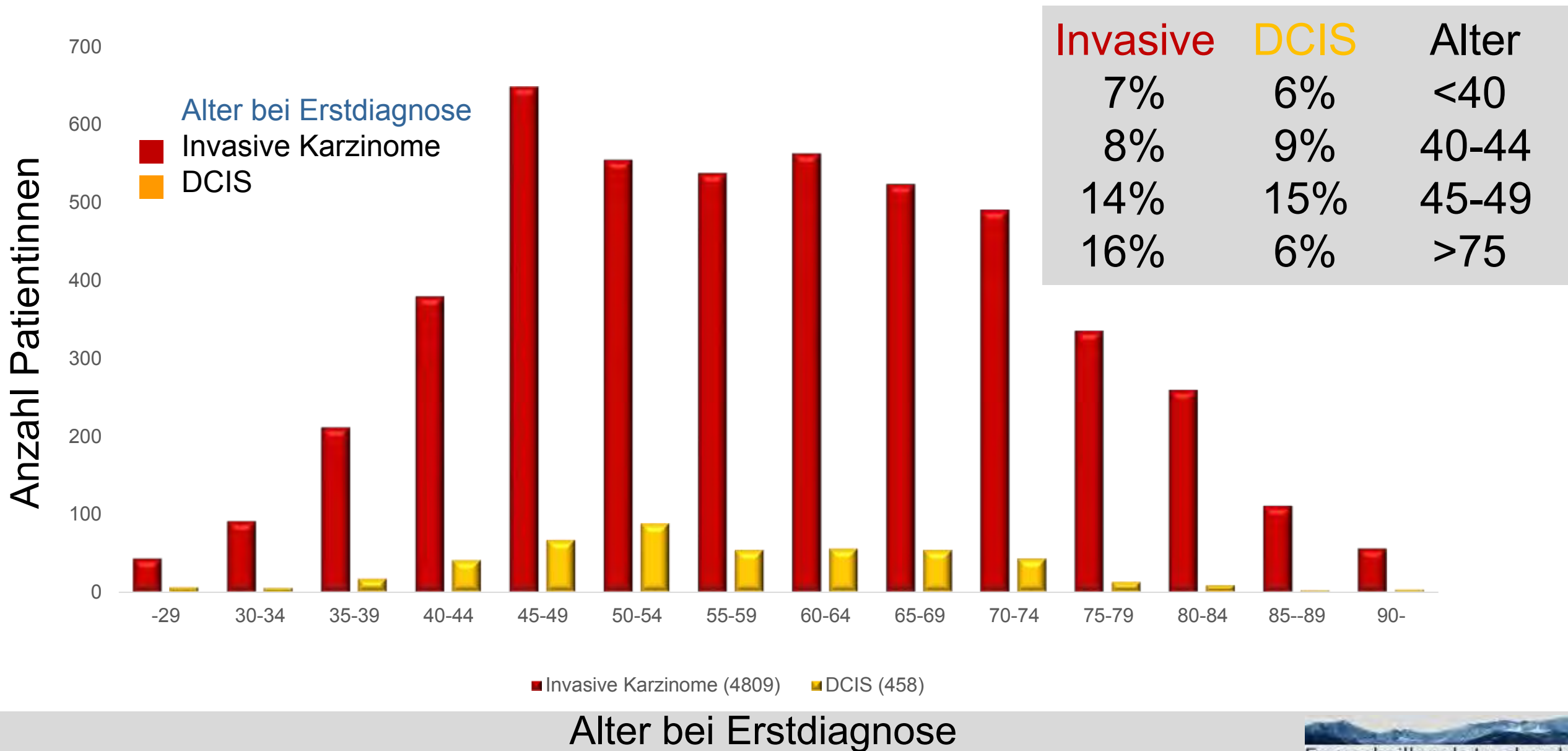


# Wie bösartig ist der Triple Negative Brustkrebs wirklich?

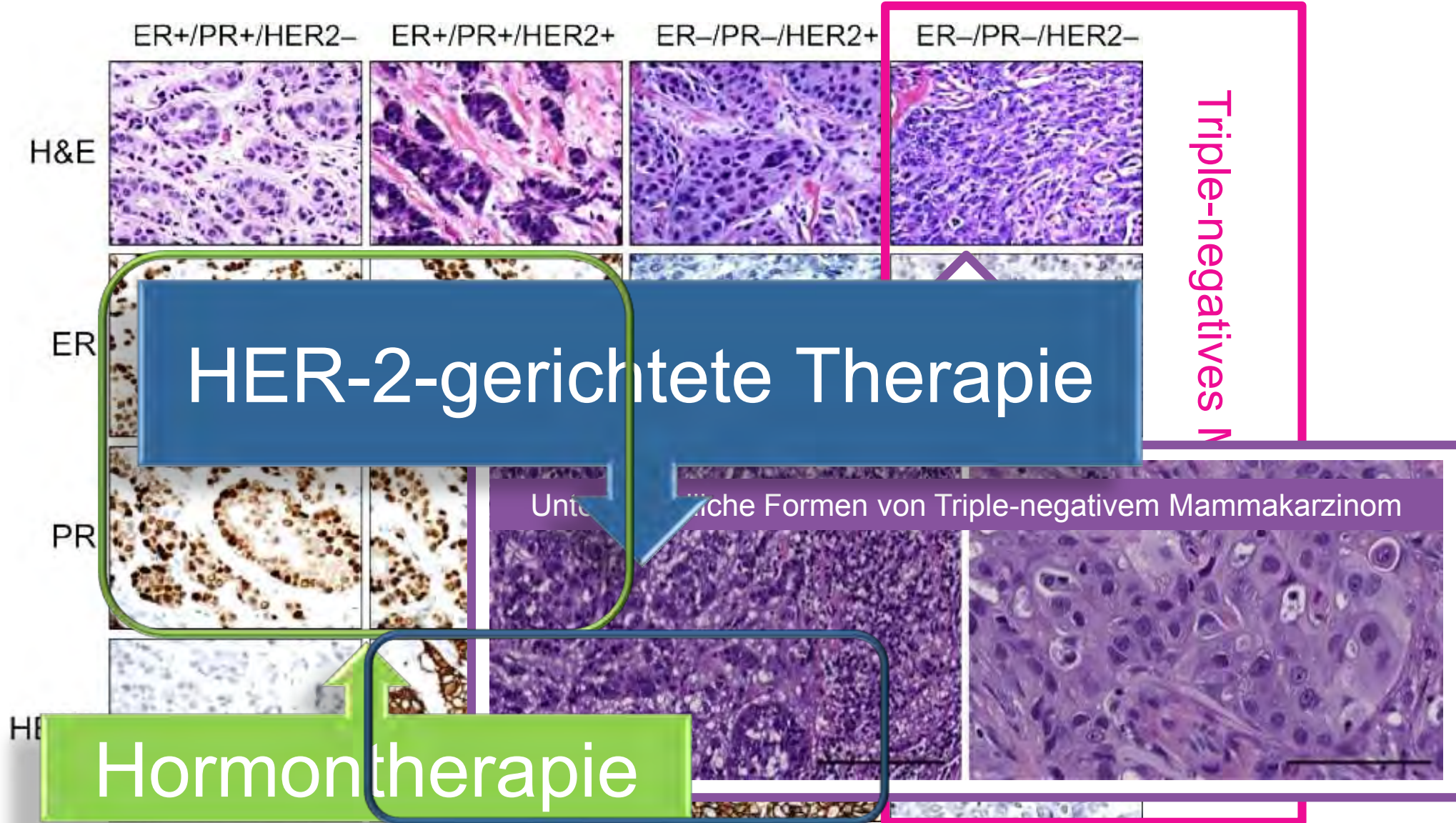
Christian Marth

Universitätsklinik für Frauenheilkunde Innsbruck  
Erstes Zertifiziertes Brustgesundheitszentrum in Österreich  
gemeinsam mit Meran und Brixen  
Unterstützer der Mamazone

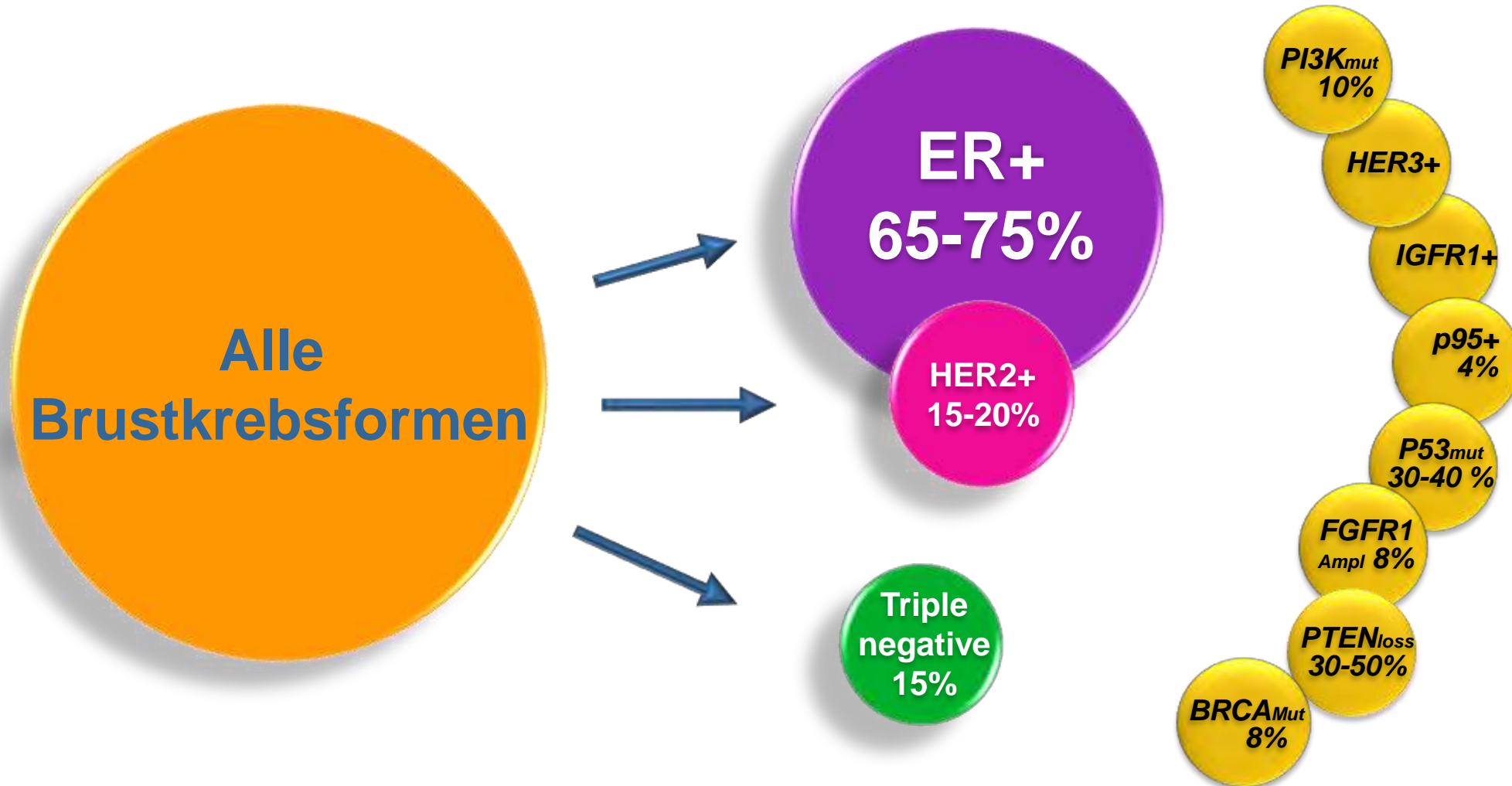
# Mammakarzinom BGZ Tirol 2002-2021



# Typen von Brustkrebs



# Brustkrebs

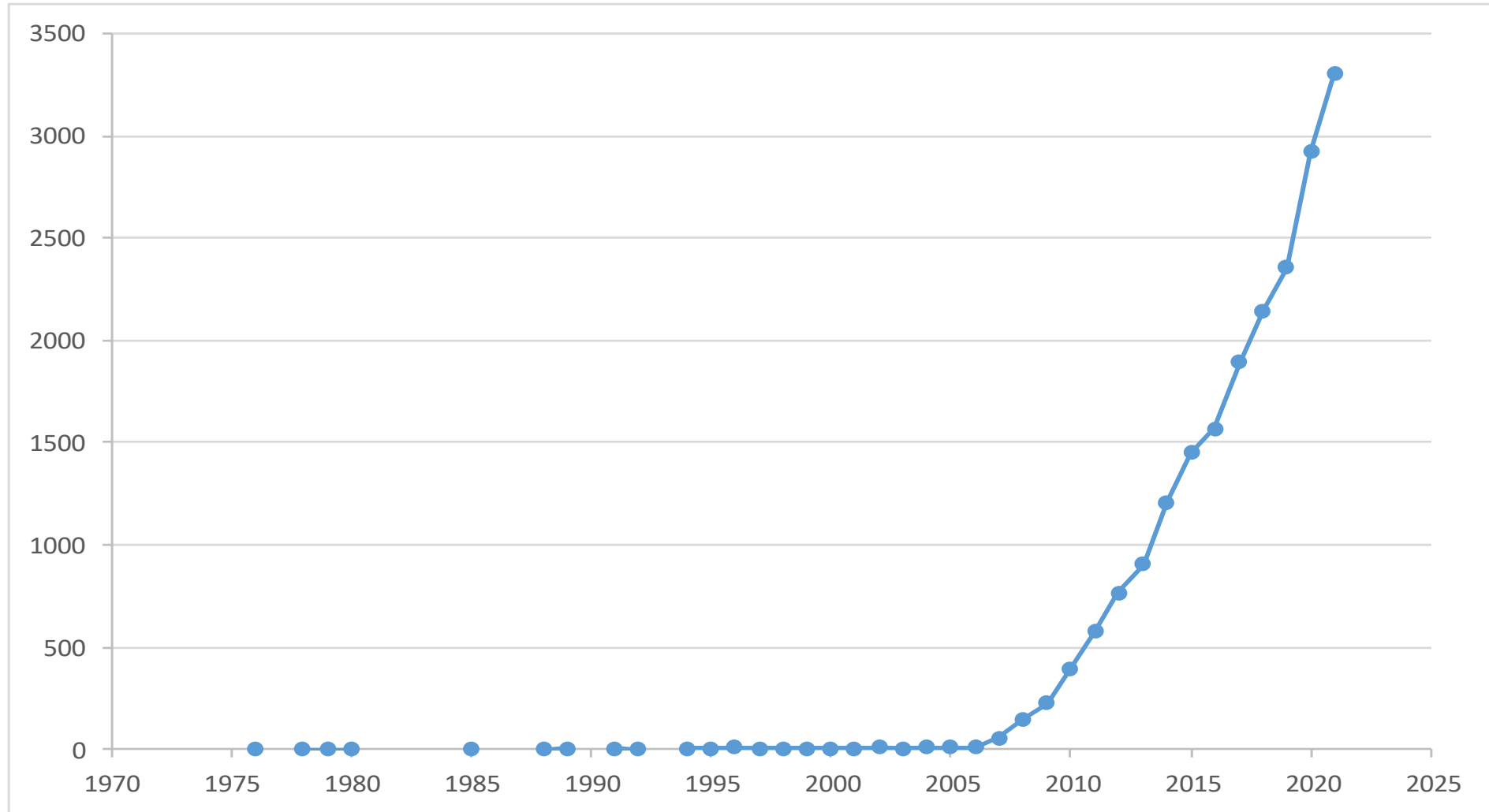


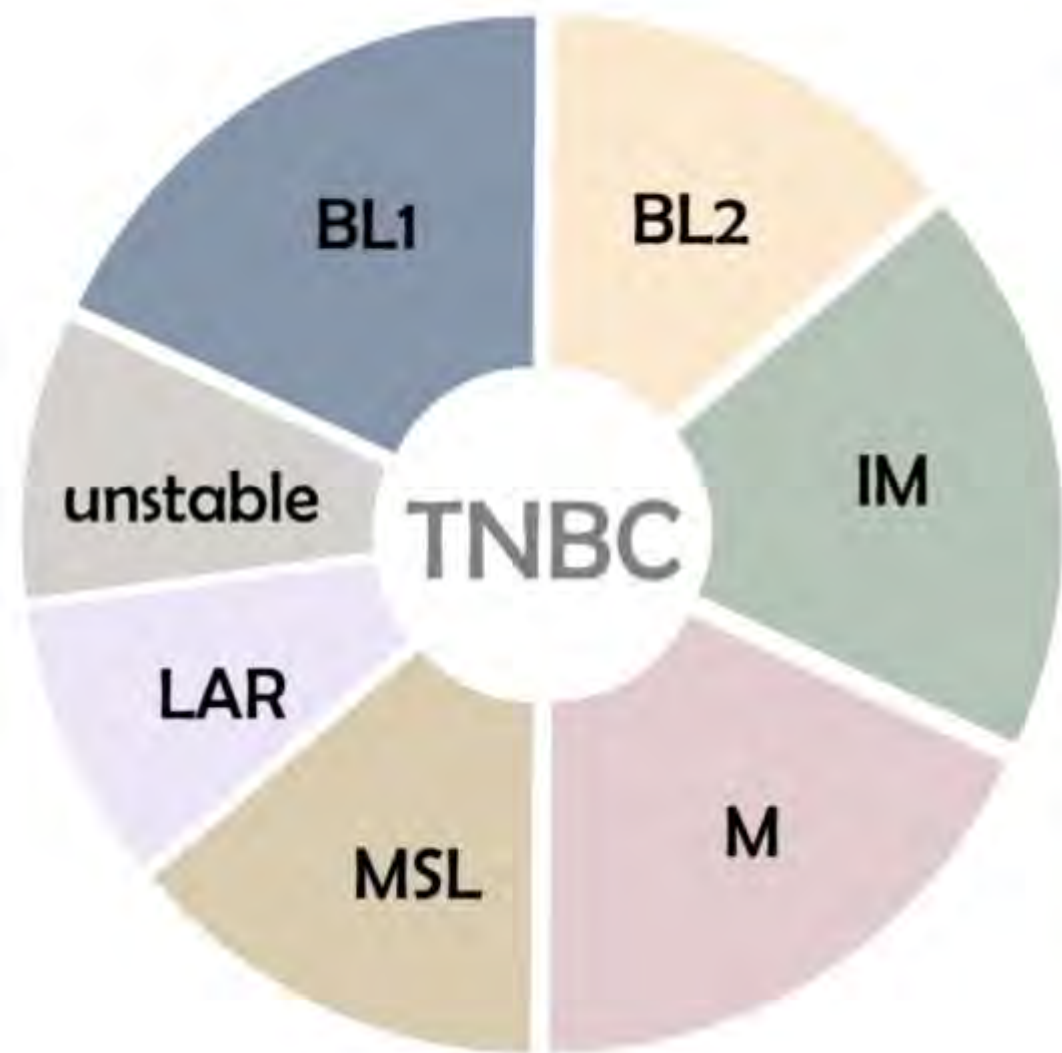
# Personalisierte Medizin



# Triple-Negatives Mammakarzinom

Anzahl Publikationen pro Jahr über Triple-Negativem Mammakarzinom





Types	Characteristics
BL1	Basal-like-1
BL2	Basal-like-2
IM	Immun-modulatorisch
M	Mesenchymal
MSL	Mesenchymal-Stammzell-ähnlich
LAR	Luminal Androgenrezeptor

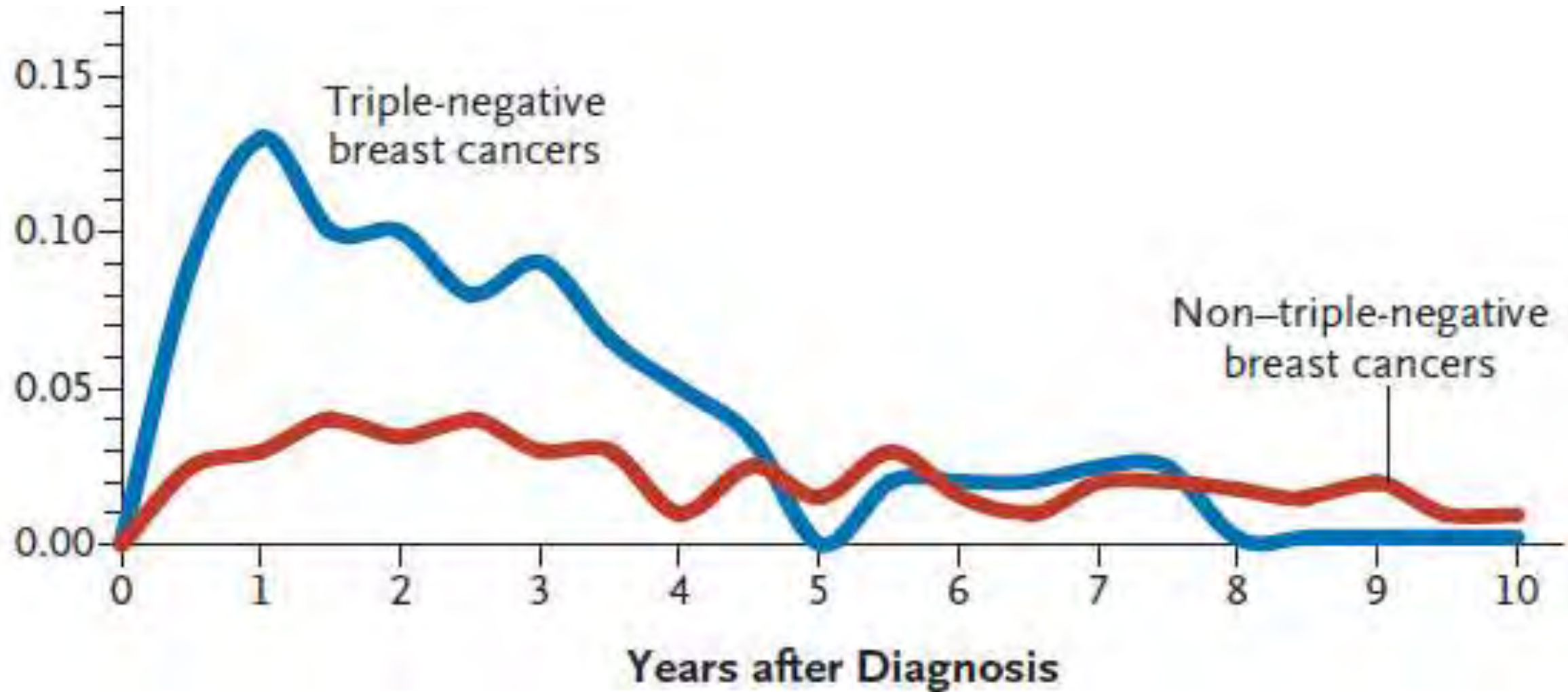
# Screening-Mammographie und Triple-Negatives Mammakarzinom

<b>Triple-negative Mammakarzinome:</b>	<b>Überleben nach 4 Jahren</b>
Durch Screening entdeckt	88%
Durch Symptome entdeckt	75%

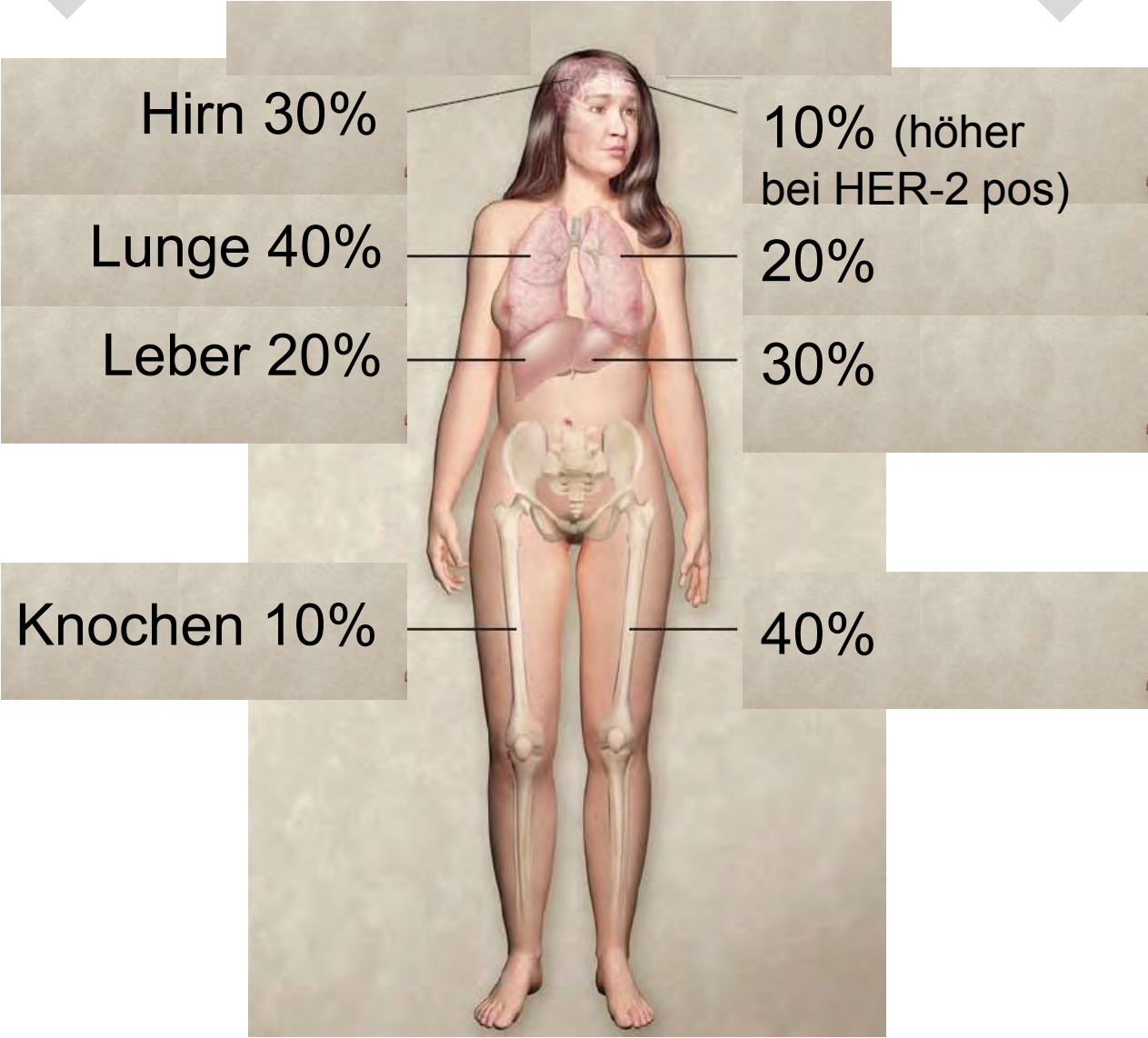


# Triple-Negatives Mammakarzinom: Risiko für die Entwicklung von Fernmetastasen

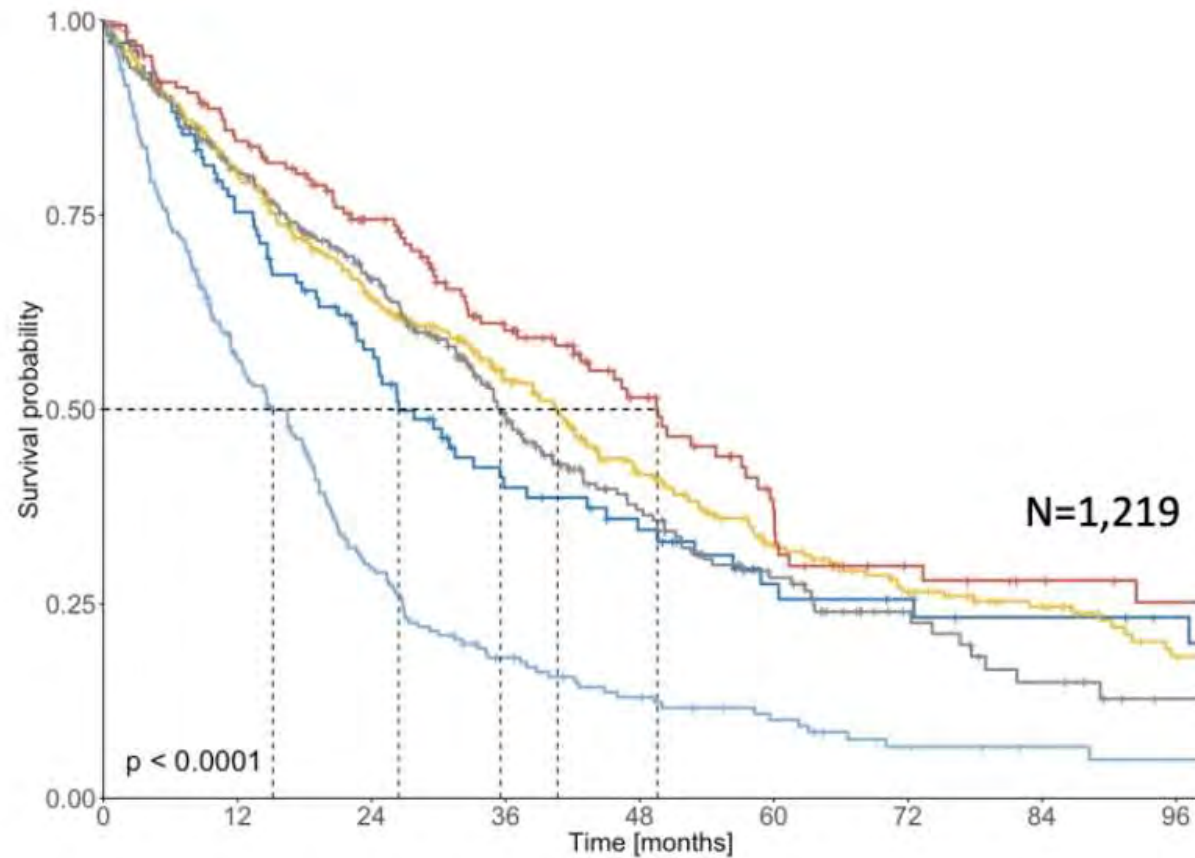
Rückfallrisiko



# Triple-negatives Mammakarzinom    Andere Mammakarzinom-Typen



# Gesamtüberleben nach Metastasierung



Subtype	Medianes OS (95% CI)	5-Jahres OS Rate (95% CI)
<b>Overall*</b>	<b>32.9</b> (29.7-35.7)	<b>28.6%</b> (25.6-31.8)
<b>HR+ / HER2+</b> (13%)	<b>49.6</b> (40.4-58.5)	<b>37.0%</b> (27.3-46.7)
<b>Luminal A</b> (34%)	<b>40.6</b> (34.9-44.3)	<b>32.2%</b> (26.7-37.8)
<b>Luminal B</b> (26%)	<b>35.5</b> (32.3-40.2)	<b>28.4%</b> (21.9-35.2)
<b>HR- / HER2+</b> (9%)	<b>26.4</b> (22.6-35.8)	<b>27.6%</b> (18.0-37.9)
<b>Triple-negative</b> (18%)	<b>15.2</b> (11.8-18.5)	<b>10.1%</b> (6.1-15.3)

# Triple-Negatives Mammakarzinom

1. Chemotherapie
2. PARP-Inhibitoren
3. Antikörper-Wirkstoff-Konjugate (ADC)
4. Immuntherapie

# Transition zur Neoadjuvantwn Therapie

- Behandlungsziel:**
- Tumorgöße reduzieren
    - brusterhaltende OP
  - chirurgischen Eingriff minimieren (zB. Axilladissektion)
  - In-vivo Ansprechen
  - Genetische Beratung

Neoadjuvant

Operation

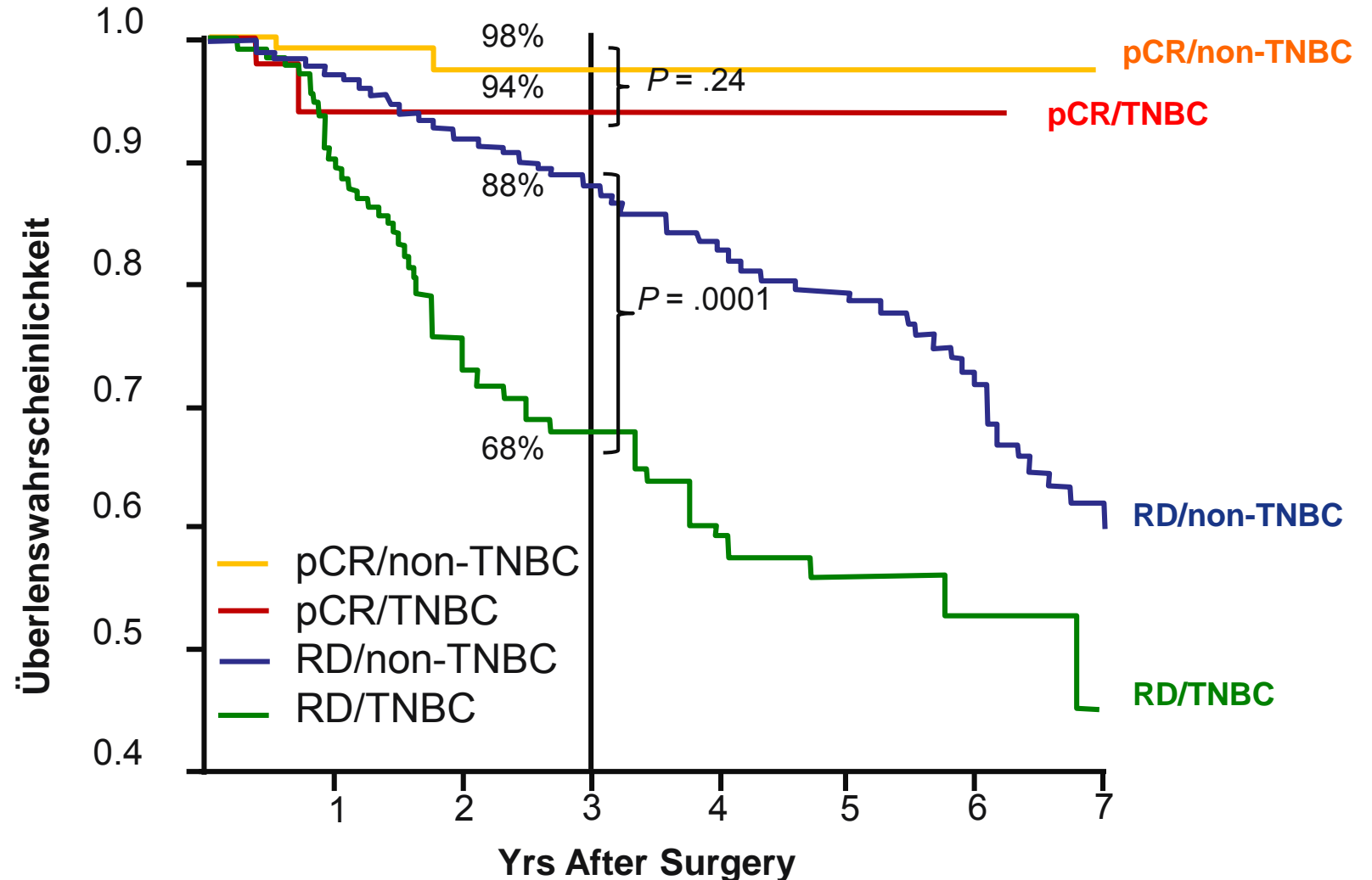
Adjuvant

**Behandlungsziel:**

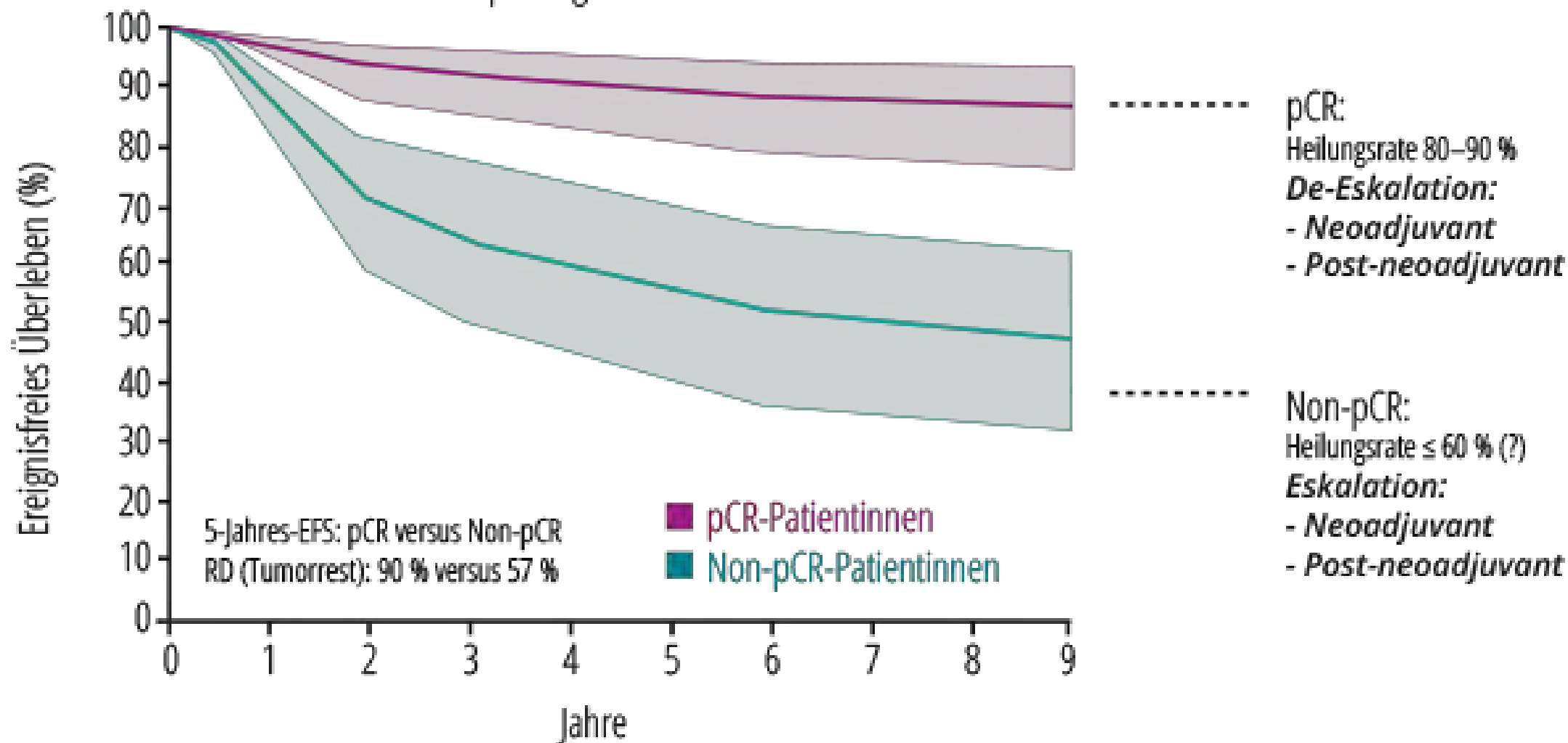
- Eliminierung der verbliebenen /mikro-metastatischen Erkrankung um das Wiederauftreten der Erkrankung zu unterbinden

# Ansprechen auf Neoadjuvante Chemotherapie

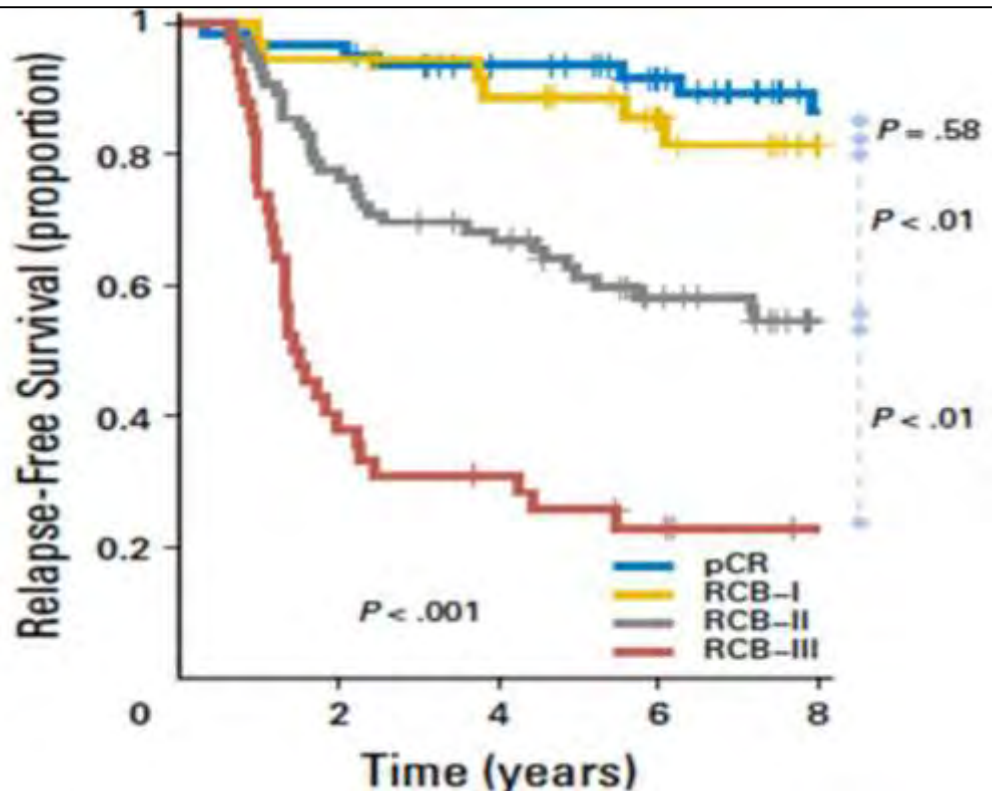
- TNBC spricht oft auf Chemotherapie an und erreicht bei kompletter Rückbildung ähnlich gute Ergebnisse wie bei anderen Typen
- Bei fehlender kompletter Rückbildung: schlechte Prognose



## TNBC = Triple-negatives Mammakarzinom



# TNBC: Neoadjuvante Therapie ohne komplettem Verschwinden des Mammakarzinoms



- Rückfallrate hängt mit Residualtumor zusammen

RCB-0	35%
-------	-----

RCB-1	16%
-------	-----

RCB-2	33%
-------	-----

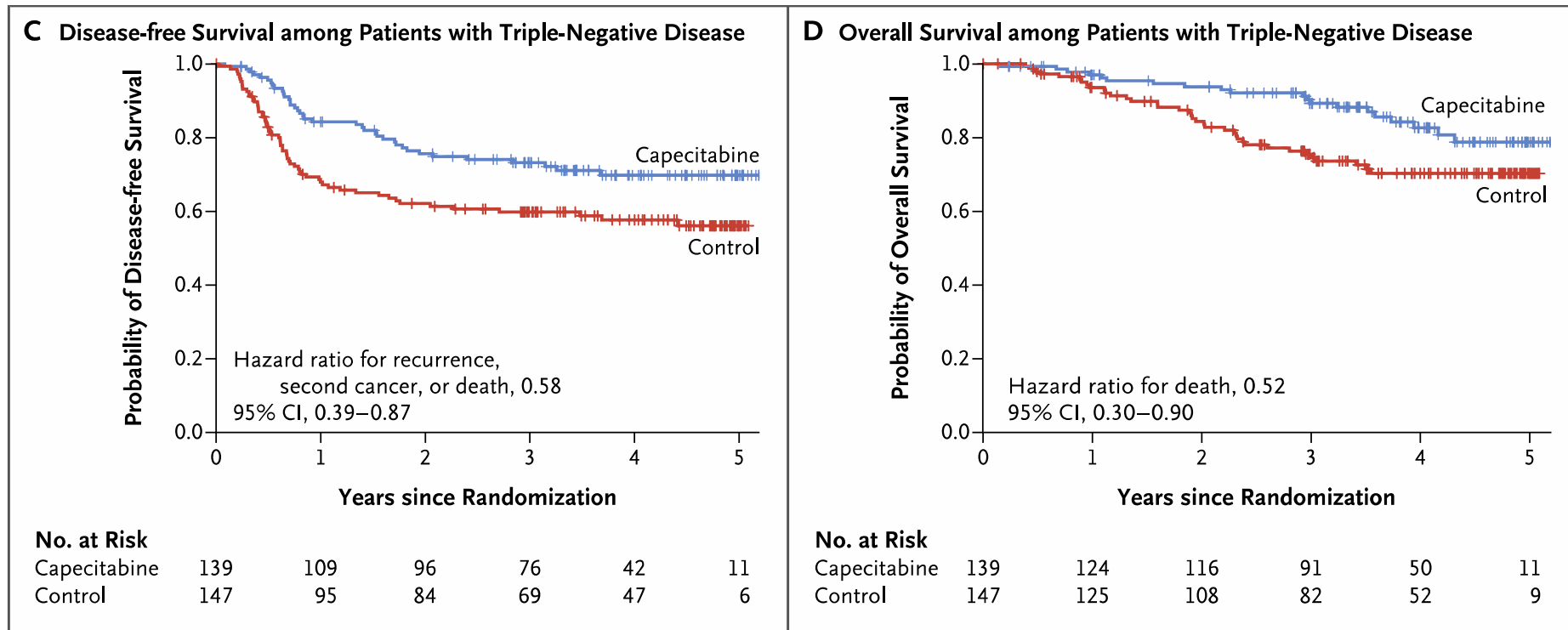
RCB-3	17%
-------	-----

} **50%**

- Zusätzliche Chemotherapie?



# TNBC: Weiter adjuvante Chemotherapie nach neoadjuvanter Behandlung und Operation



5 Jahre Krankheitsfrei 70% Capecitabine  
56% Kontrolle

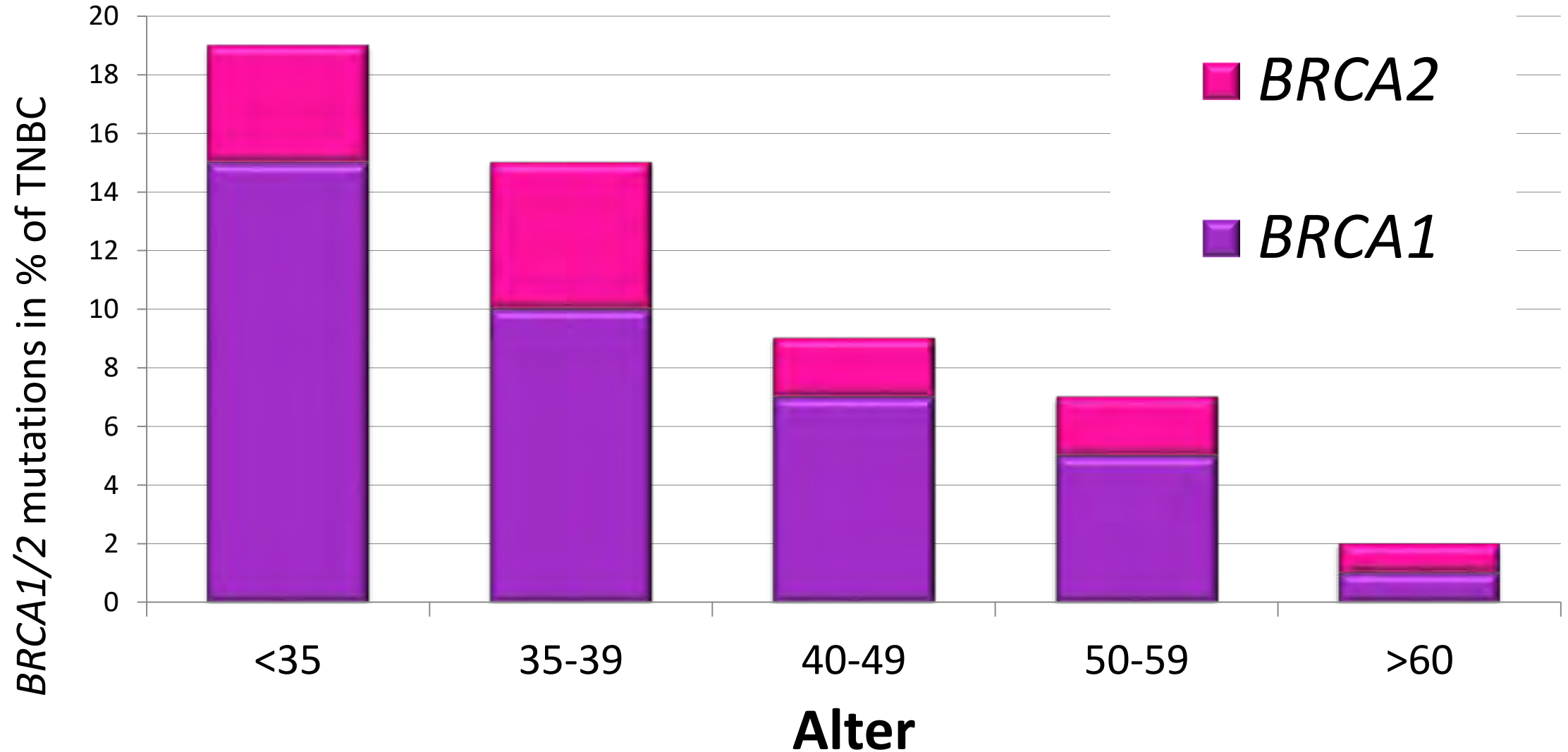
5 Jahre Überleben 79% Capecitabine  
70% Kontrolle

- Adjuvante Capecitabine-Therapie nach neoadjuvanter Chemotherapie verbessert die Ergebnisse
- Klare Empfehlung

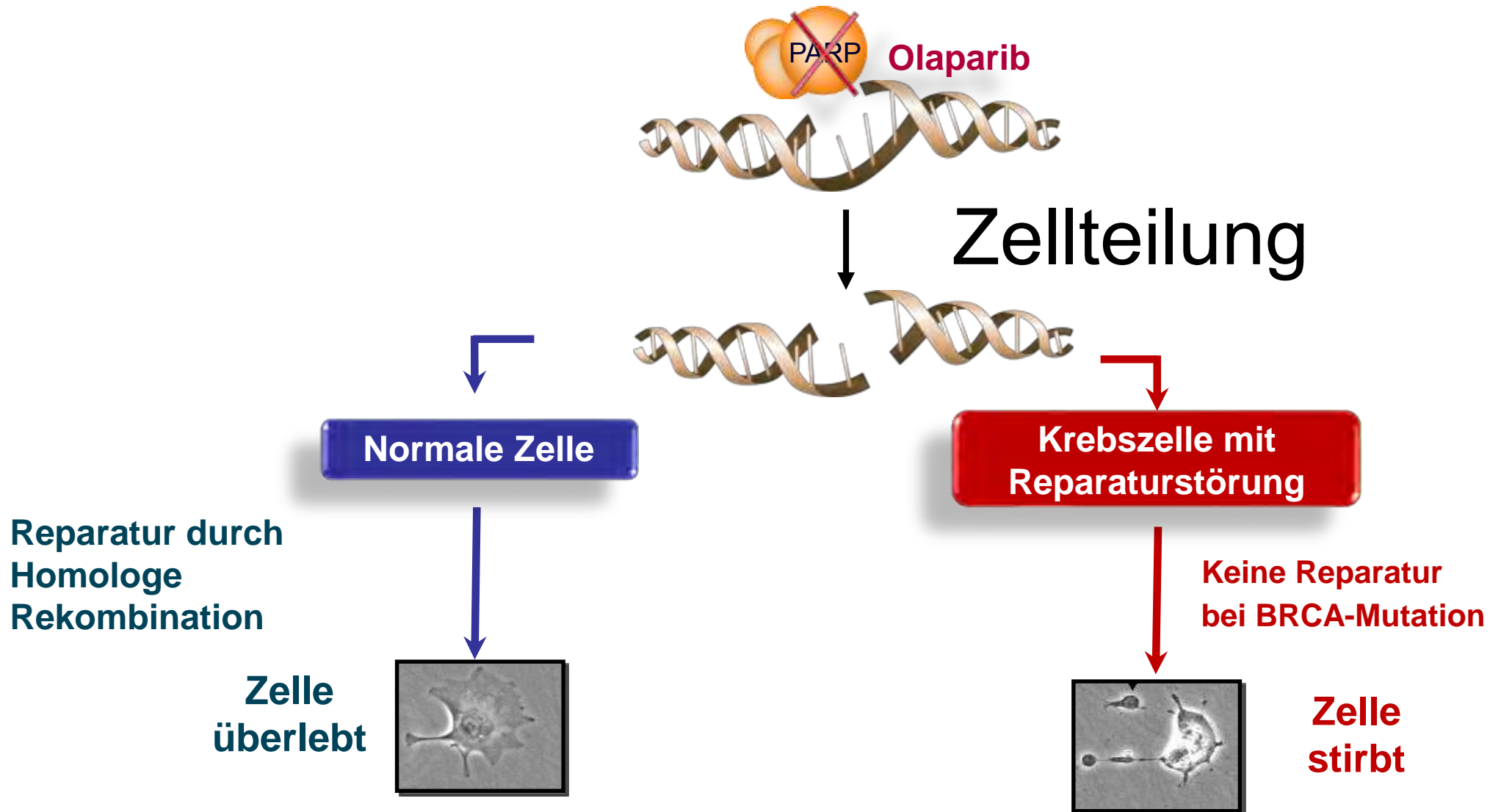
# Status quo Adjuvant

- Die neoadjuvante Therapie stellt in der Behandlung des frühen Triple Negativen Mammakarzinoms den aktuellen Standard dar<sup>1</sup>
- Komplettes Verschwinden des Tumors in Brust und Lymphknoten gilt als Surrogatmarker für eine gute Prognose<sup>2</sup>
- Neoadjuvanter Ansatz bietet auch das entsprechende Zeitfenster für genetische Beratung
- Platine sind eine Option die pCR-Raten steigern kann (BRIGHTNESS-Trial)<sup>3</sup>, aber kein Standard<sup>4</sup>
- Capecitabine adjuvant bei Residualtumor stellt im individuellen Fall eine Option dar

# BRCA-Keimbahnmutationen bei Triple negativem Mammakarzinom



# Mechanismus der PARP-Inhibitoren



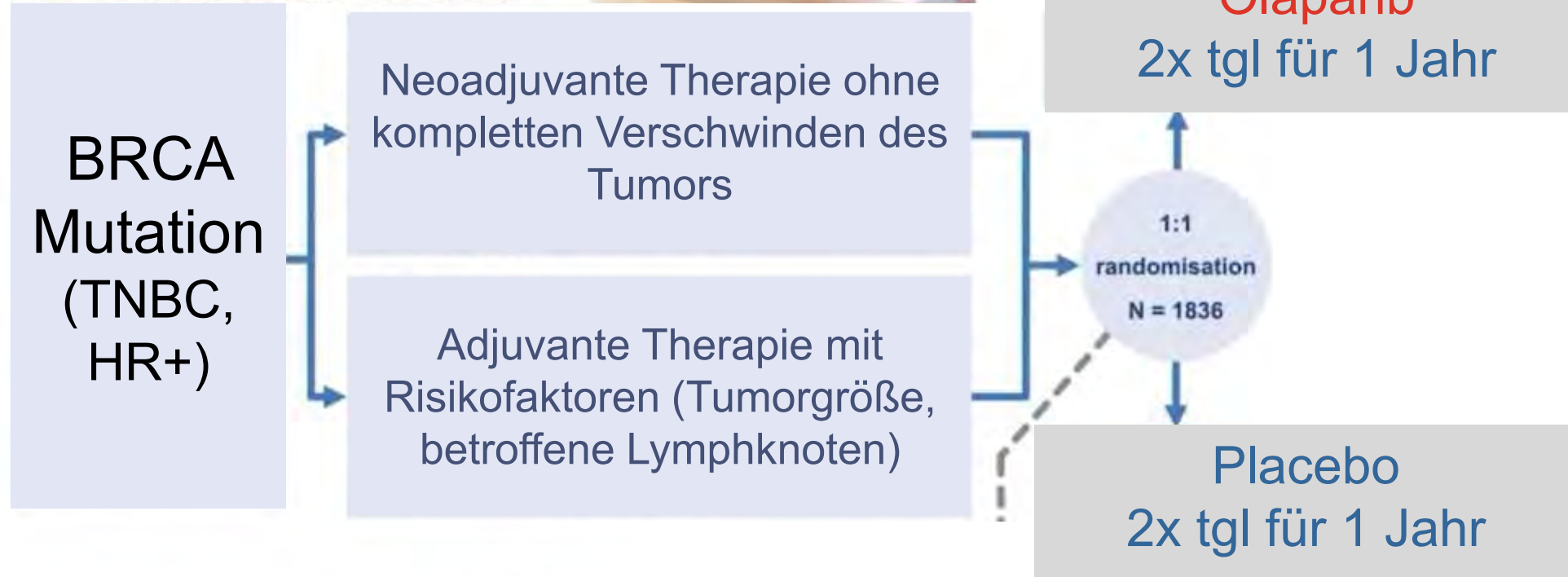
# PARP-Inhibitors: Mechanism of action



# PARPi Olaparib in adj. Therapie gBRCAmt

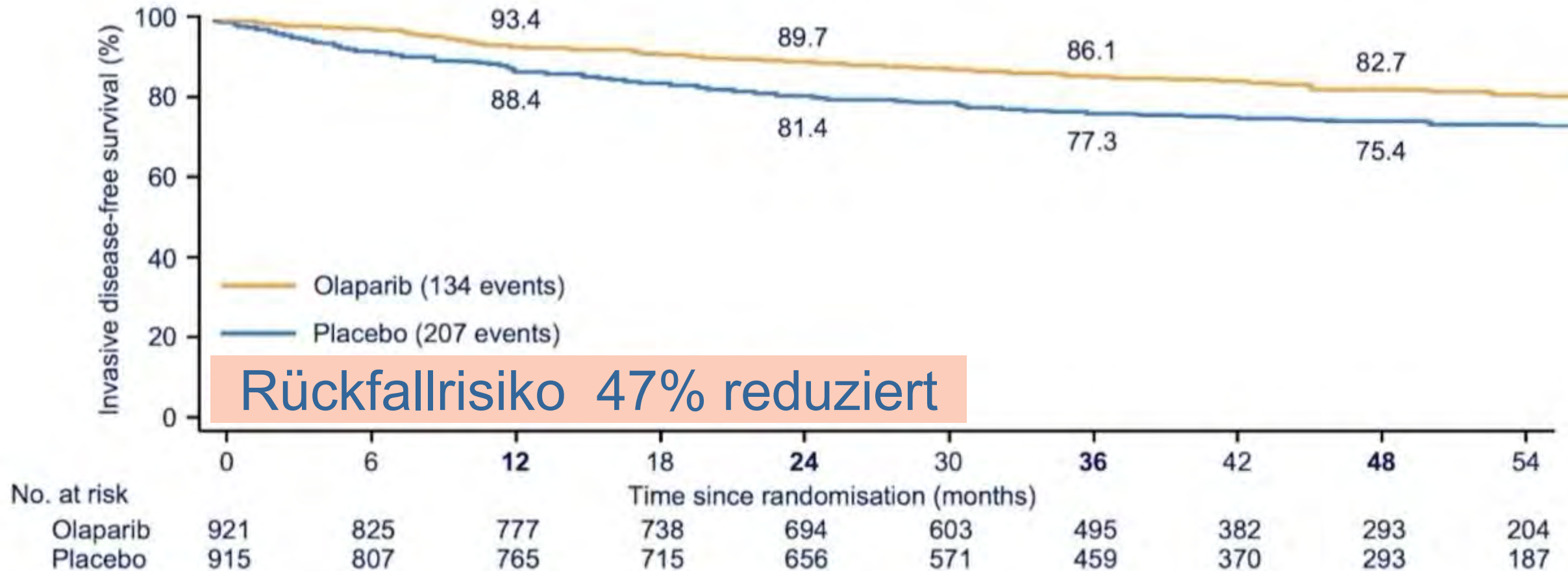
## ESMO VIRTUAL PLENARY

PRE-SPECIFIED EVENT DRIVEN ANALYSIS OF OVERALL SURVIVAL (OS) IN THE OLYMPIA PHASE III TRIAL OF ADJUVANT OLAPARIB (OL) IN GERMLINE *BRCA1/2* MUTATION (*gBRCAm*) ASSOCIATED BREAST CANCER



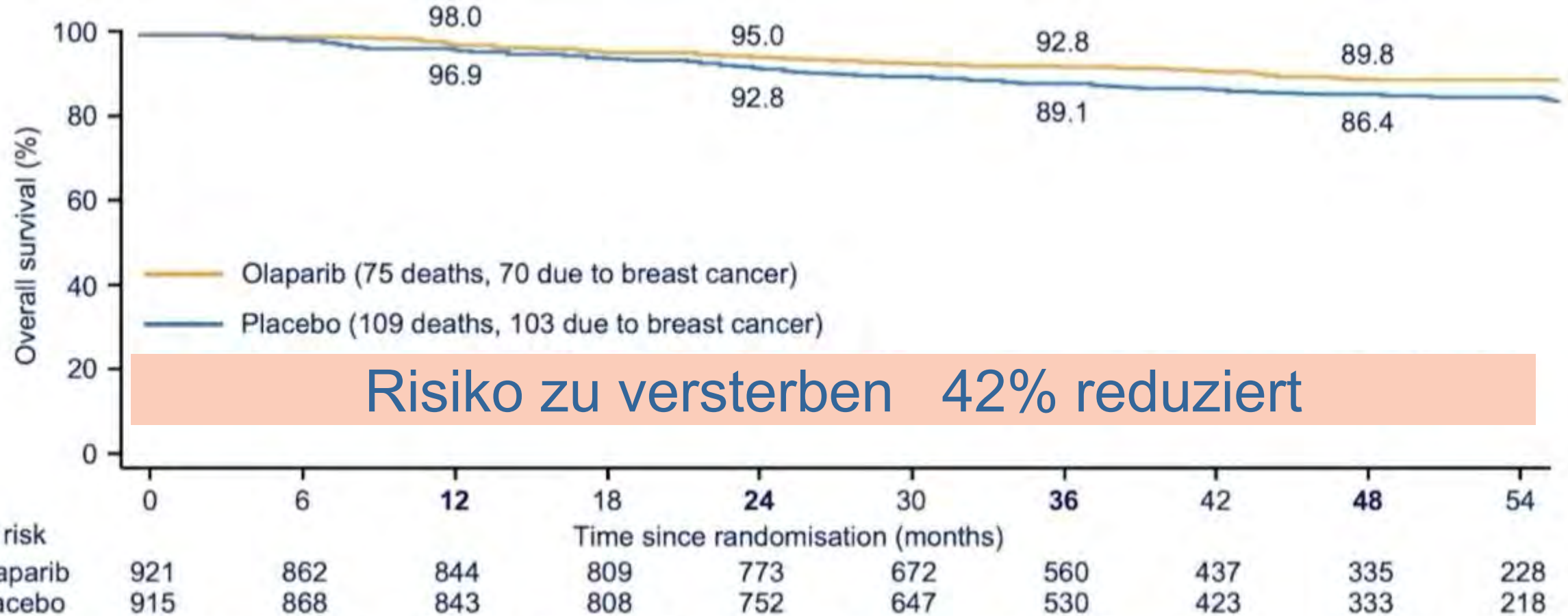
# Analyse Überleben ohne Rückfall

- Konstanter Vorteil in der IDFS Analyse bestätigt sich auch mit verlängertem Follow Up



# Gesamtüberleben

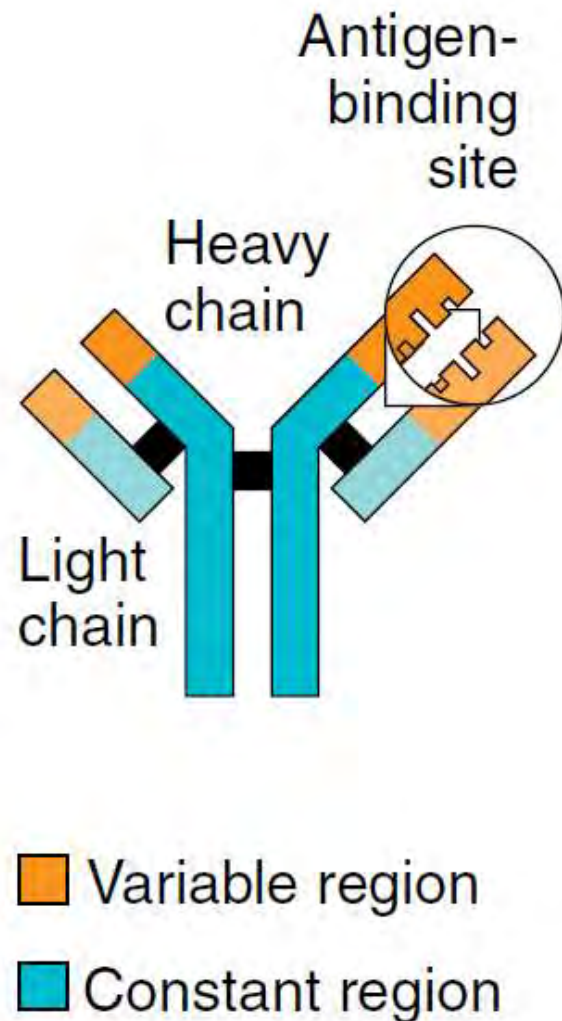
- Mit einem medianen Follow Up von nun 3,5 Jahren zeigt sich ein signifikanter OS Vorteil  $p=0.009$
- Absoluter Unterschied nach 4 Jahren von 3,4%



98.5% confidence intervals are shown for the hazard ratio because  $P < 0.015$  is required for statistical significance



# Antikörper

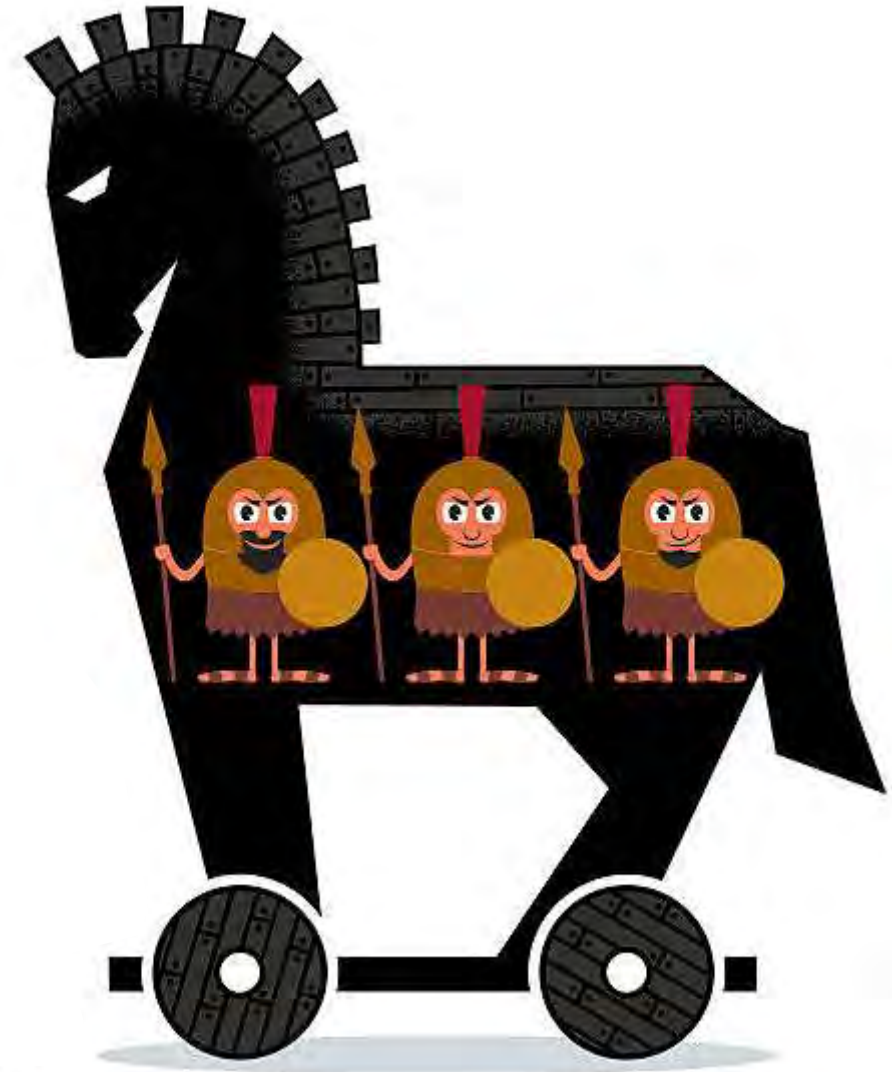


Ein Antikörper besteht aus Ketten mit fixen und variable Anteilen. Mit den variablen Ketten können die Antikörper an die Oberflächenmarker binden und damit erkennen. Die konstante Kette kann an Immunzellen andocken

# Antikörper-Wirkstoff-Konjugate (ADC)

## Wirkprinzip von ADCs

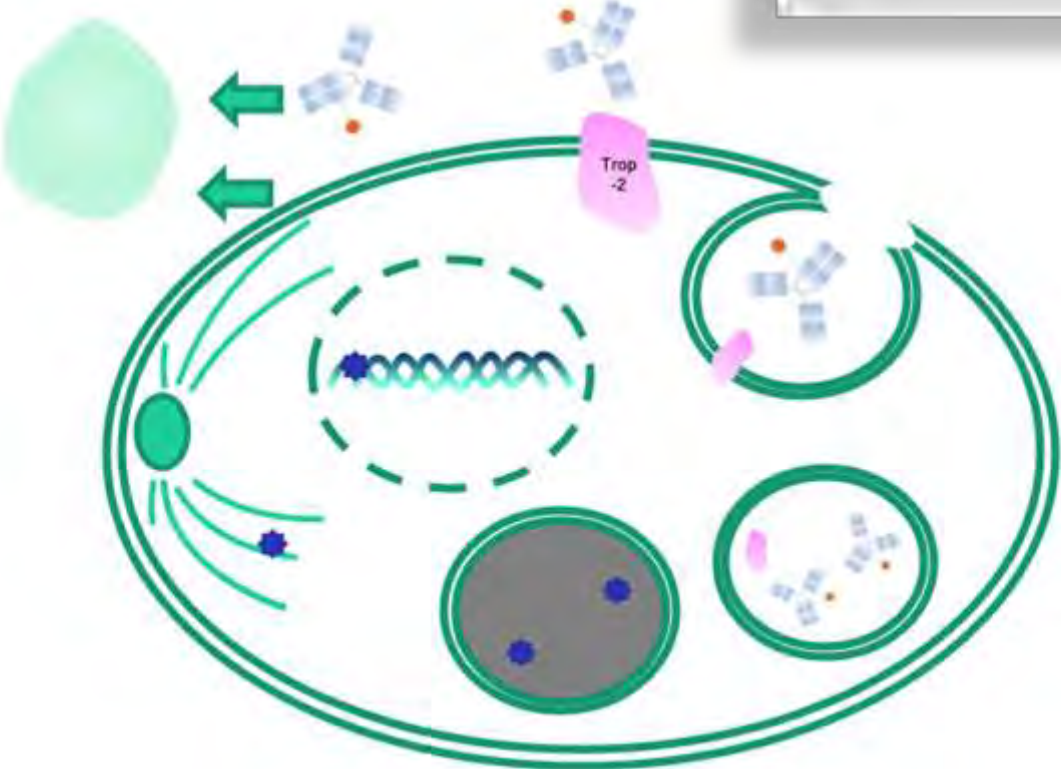
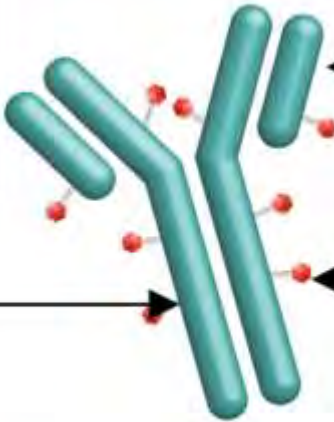
- Die ADC-Technologie besteht darin, spezifische Antikörper durch eine chemische Verbindung (Linker) mit einem Toxin zu verbinden.
- Die Antikörper transportieren das Toxin spezifisch zur Krebszelle, wo das Toxin internalisiert wird. Damit wird das Toxin wie bei einem Trojanischen Pferd in die Krebszelle geschleust
- In der erkrankten Zelle kann das Toxin seine Wirkung maximieren und die Zelle zerstören.
- Damit sind die systemischen Auswirkungen minimiert und Nebenwirkungen können vermieden werden.



**Linker:**  
Verbindung Antikörper mit  
Zytostatikum

**Antikörper gegen Trop-2:**  
Erkennt eine Oberflächenstruktur die  
häufig auf Krebszellen zu finden ist

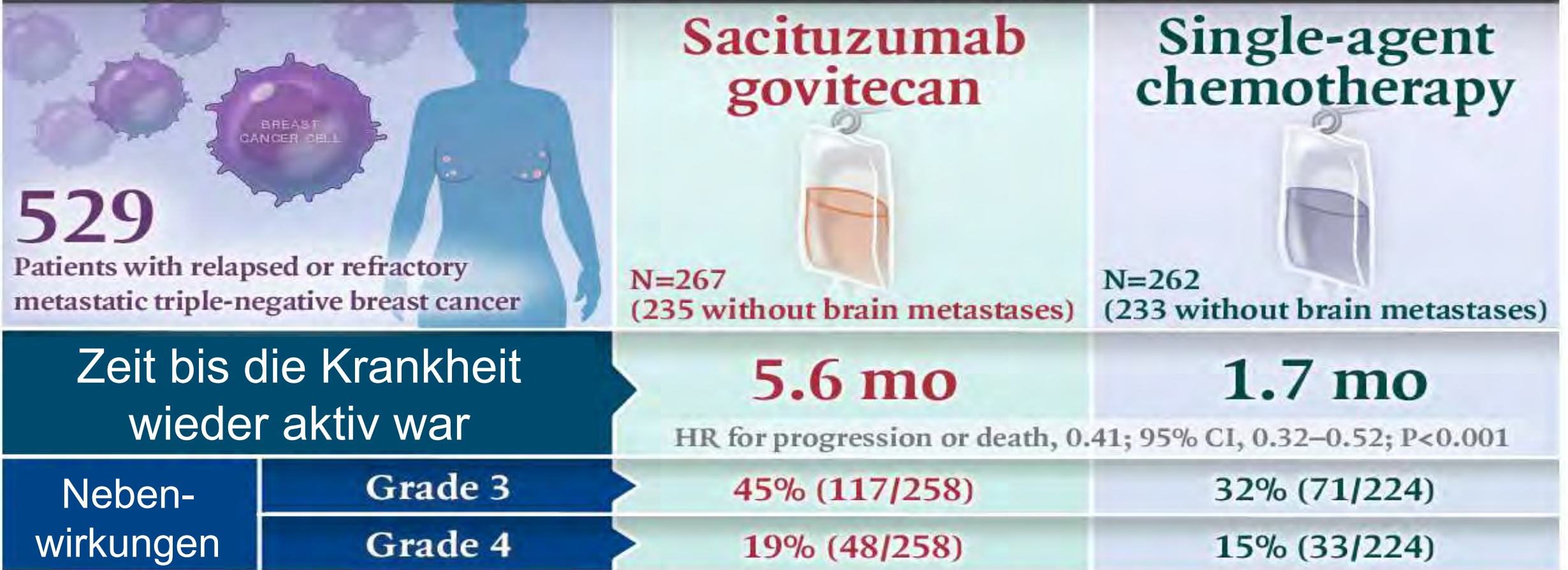
**Payload:**  
Hochwirksames Zytostatikum das  
intravenös nicht gegeben werden kann



**TROP-2:** trophoblast  
cell-surface antigen 2

# Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer

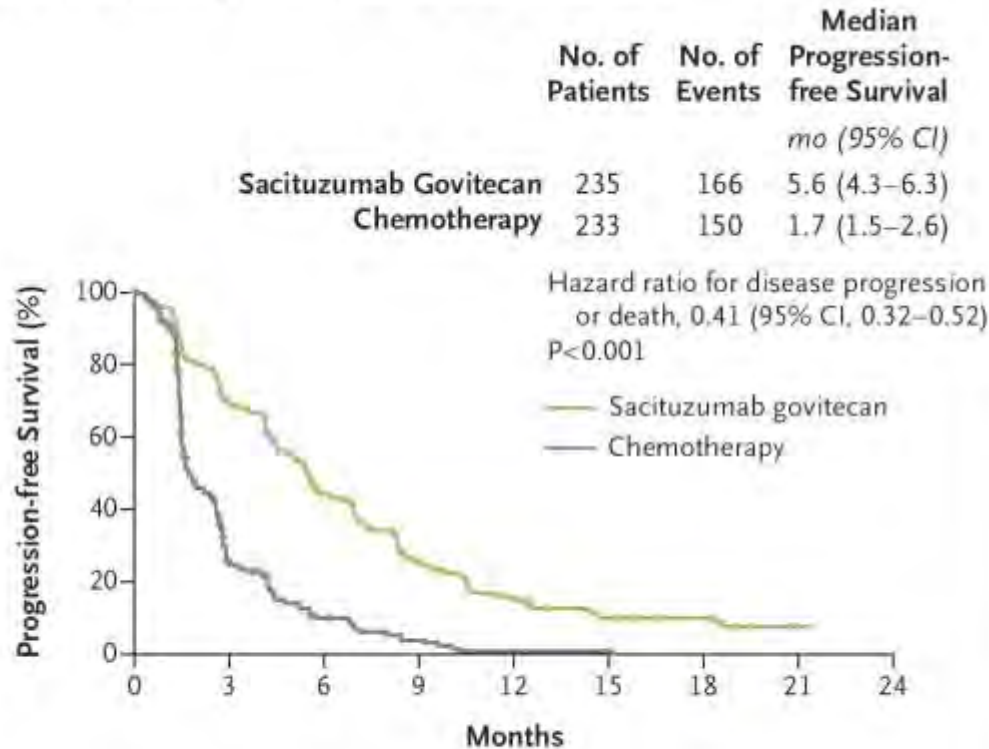
ASCENT, A PHASE 3, OPEN-LABEL, RANDOMIZED TRIAL



Sacituzumab govitecan verlängert die Zeit ohne Tumorprogression und Überlebenszeit

# Sacituzumab Govitecan bei Triple-Negativem Brustkrebs mit Metastasen

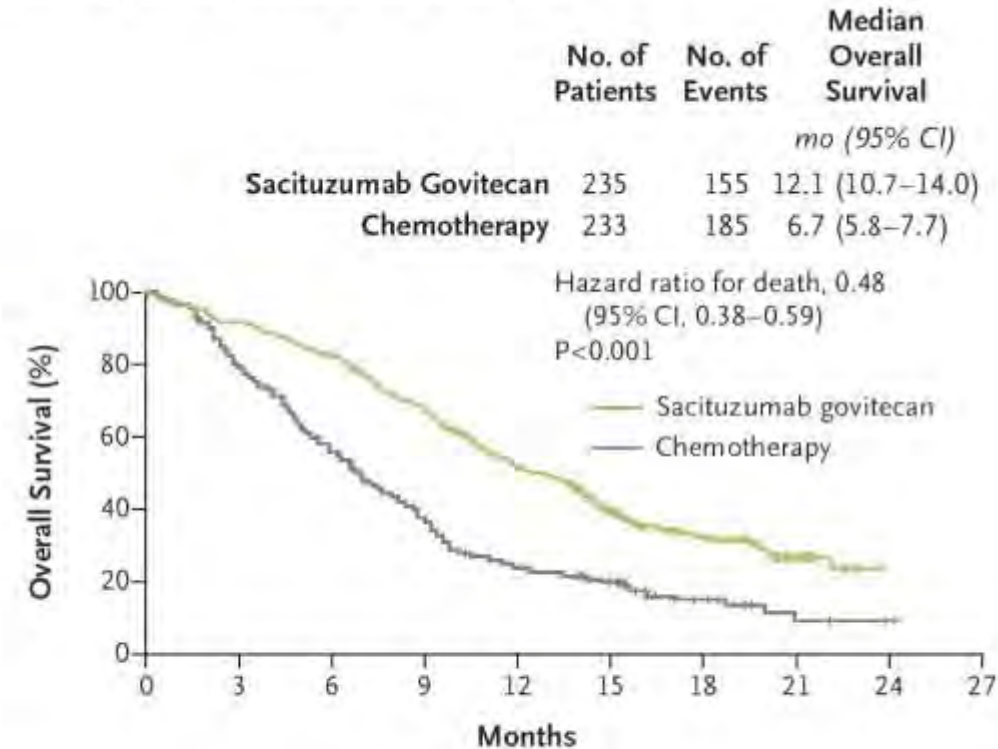
**A** Progression-free Survival among Patients without Brain Metastases



No. at Risk  
Sacituzumab govitecan  
Chemotherapy

Rückfallrisiko 59% reduziert

**B** Overall Survival among Patients without Brain Metastases

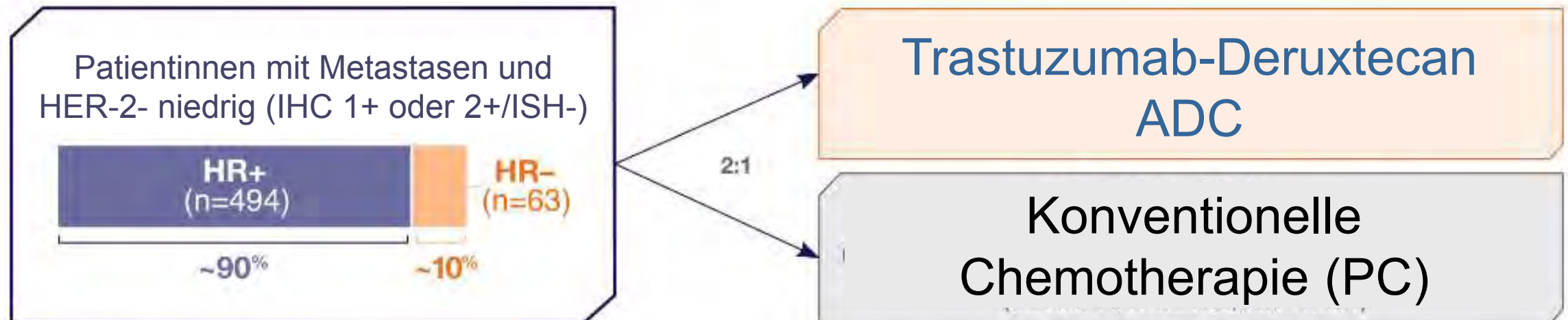


No. at Risk  
Sacituzumab govitecan  
Chemotherapy

Rückfallrisiko 52% reduziert

## ENHERTU was investigated in DESTINY-Breast04—a landmark phase 3, international trial designed to evaluate a HER2-directed therapy in HER2-low mBC (IHC 1+ or IHC 2+/ISH-) <sup>1-3</sup>

- A phase 3, multicenter, randomized, open-label trial that included patients with <sup>1,3,a</sup>:
  - Unresectable or metastatic HER2-low (HER2 IHC 1+<sup>b</sup> or IHC 2+/ISH-) breast cancer
  - Tumors previously not classified as HER2-positive on any prior pathology testing<sup>2</sup>



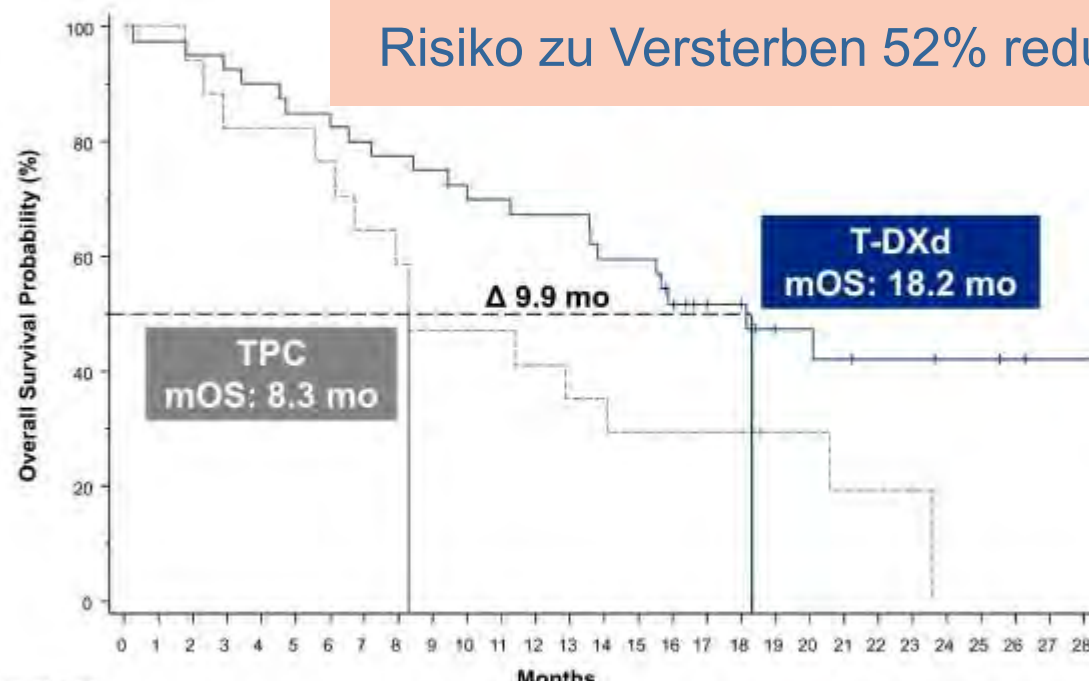
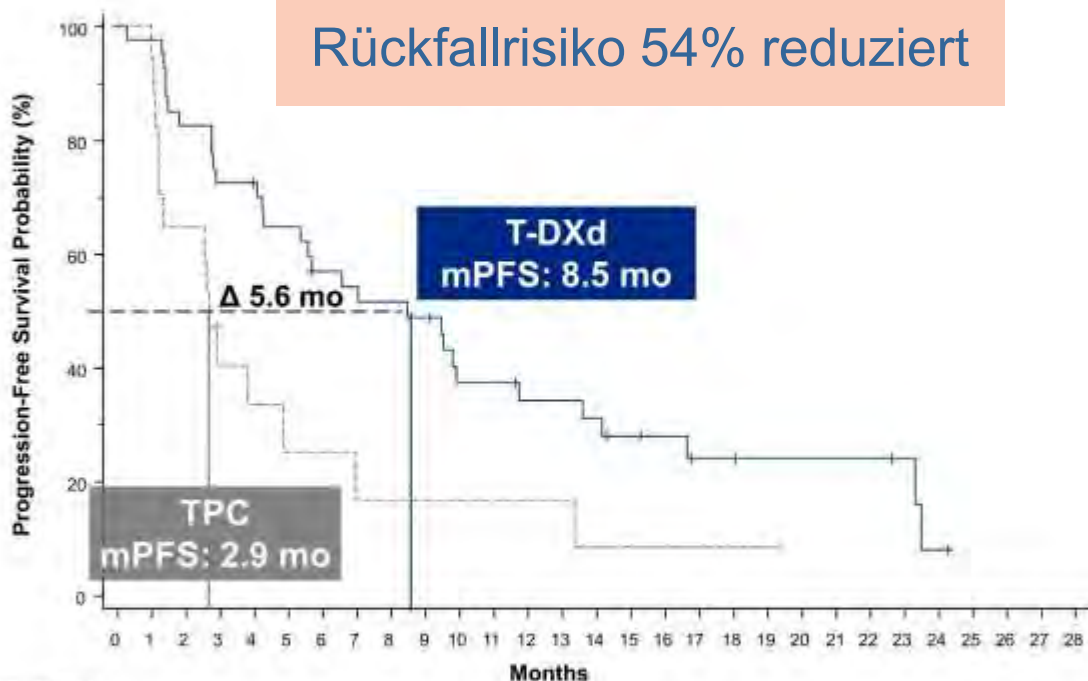
# PFS and OS in HR- (Exploratory Endpoints)

## PFS

## OS

Rückfallrisiko 54% reduziert

Risiko zu Versterben 52% reduziert



No. at Risk

T-DXd (n = 40)	40	39	33	29	28	25	21	20	19	18	13	13	11	11	10	8	7	5	5	4	4	4	4	3	1	0
TPC (n = 18)	18	17	11	7	6	4	3	2	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0

No. at Risk

T-DXd (n = 40)	40	39	38	37	36	34	34	32	31	30	28	27	26	26	23	23	19	14	13	9	9	8	7	7	6	6	5	4	4
TPC (n = 18)	18	17	16	14	14	14	3	11	10	8	8	8	7	6	6	5	5	5	5	3	3	2	2	2	2	0	0	0	0

HR, hormone receptor; mOS, median overall survival; mPFS, median progression-free survival; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; T-DXd, trastuzumab deruxtecan; TPC, treatment of physician's choice. For efficacy in the hormone receptor–negative cohort, hormone receptor status is based on data from the electronic data capture corrected for misstratification.

- > Gammabeschuss von der Sonne
- > Algorithmus geht Lernschwierigkeiten bei Schülern auf den Grund
- > Mysteriöse Teilchenschauer im ewigen Eis

TITELTHEMA: MEDIZIN-NOBELPREIS 2018

## Entfesselte Immunzellen gegen Krebs

Zwei Forscher machten den Weg frei für eine Immuntherapie gegen Krebs – und zwar indem sie eine fein justierte Balance mit Antikörpern einfach aushebelten.



PHYSIK-NOBELPREIS 2018

Physiker auf der Spur von »Star Trek«



ASTEROIDENMISSION »MASCOT«

Kleiner Hüpfher mit großer Mission

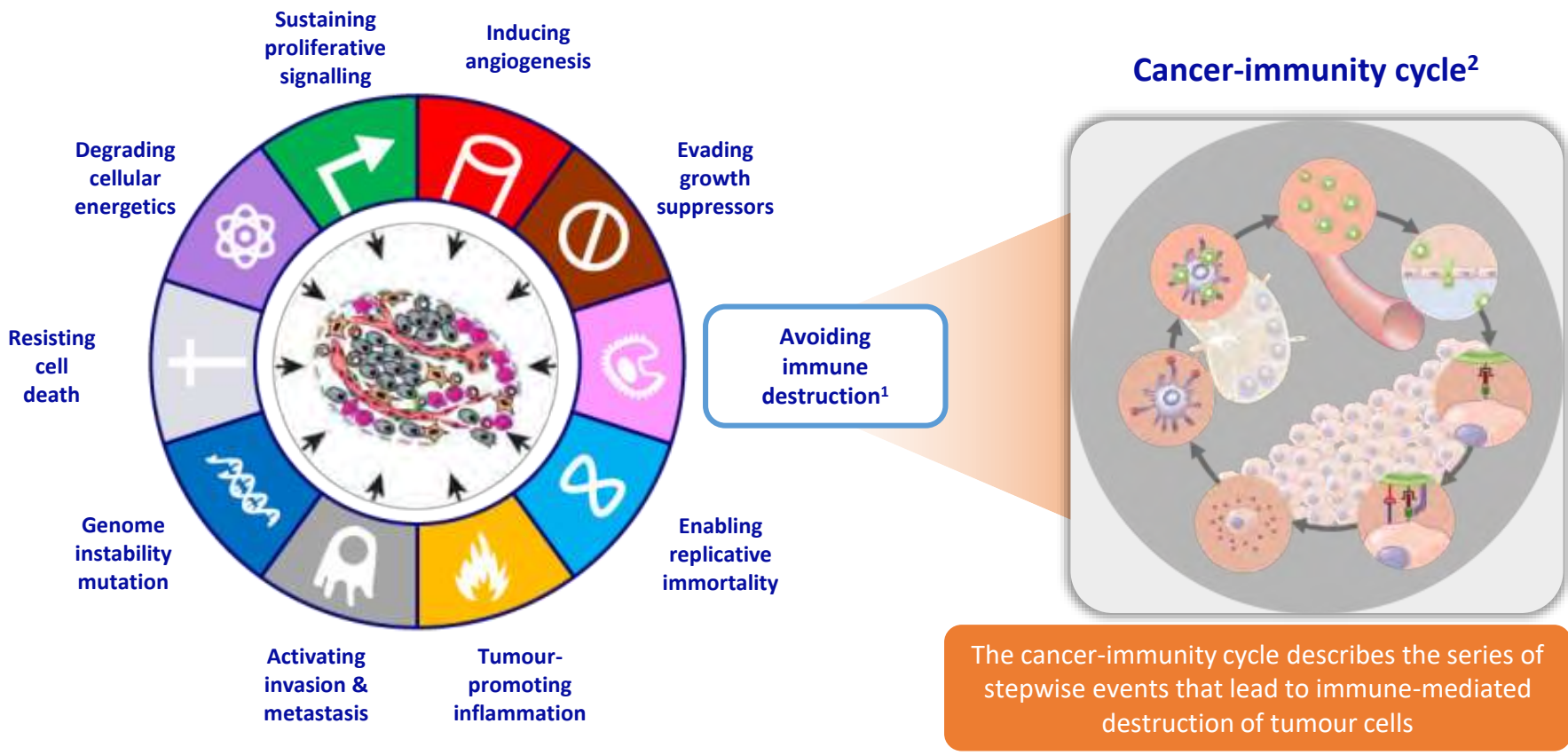


KERNFUSION

»Wir haben noch keine Patentlösung für das Energieproblem«



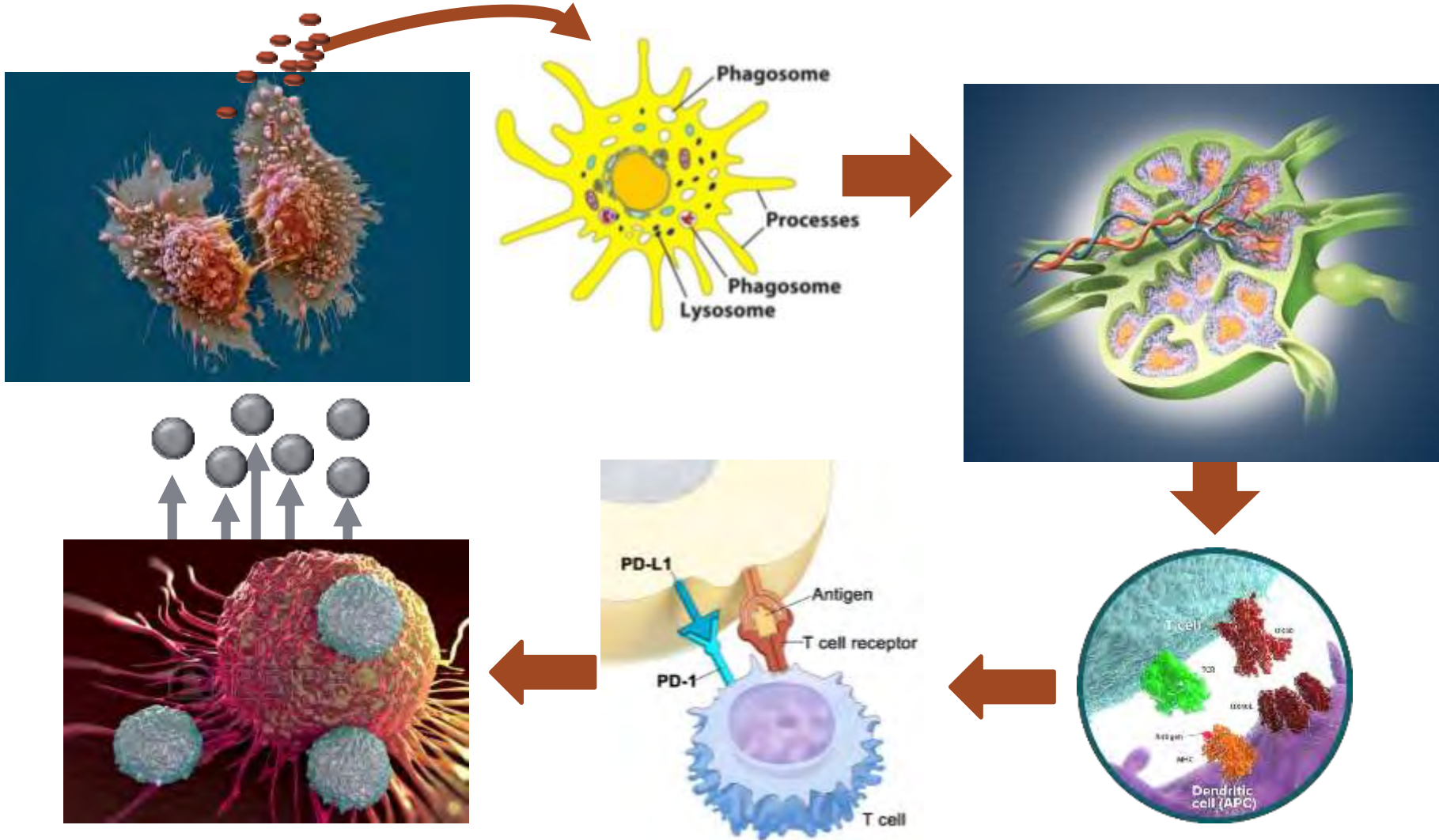
# Avoiding immune destruction is a hallmark of cancer



Tumours can escape immune-mediated destruction by disrupting the cancer-immunity cycle by altering expression of immune checkpoint molecules or releasing immunosuppressive factors

1. Hanahan and Weinberg. Cell 2011; 2. Chen and Mellman. Immunity 2013

# Der Krebs-Immunsystem Zyklus



Monday, June 4, 2018

New approach to immunotherapy leads to complete response in breast cancer patient unresponsive to other treatments



LIVING

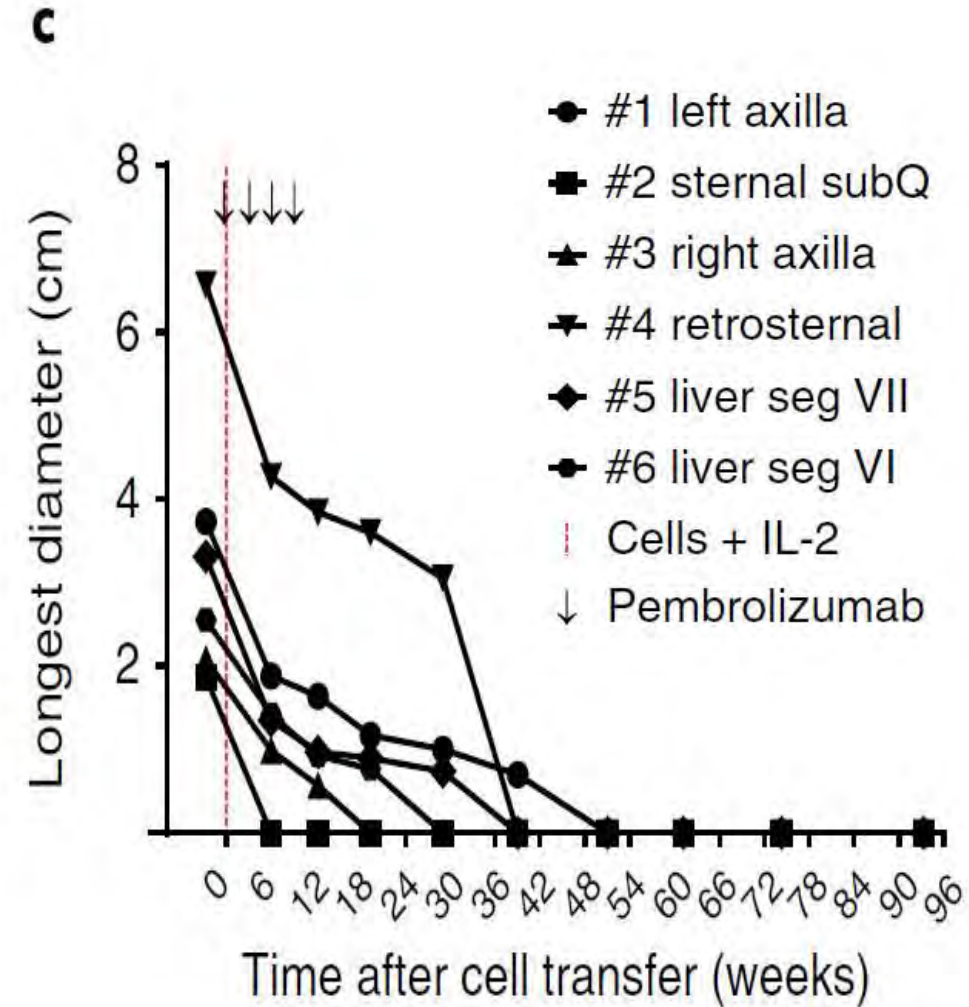
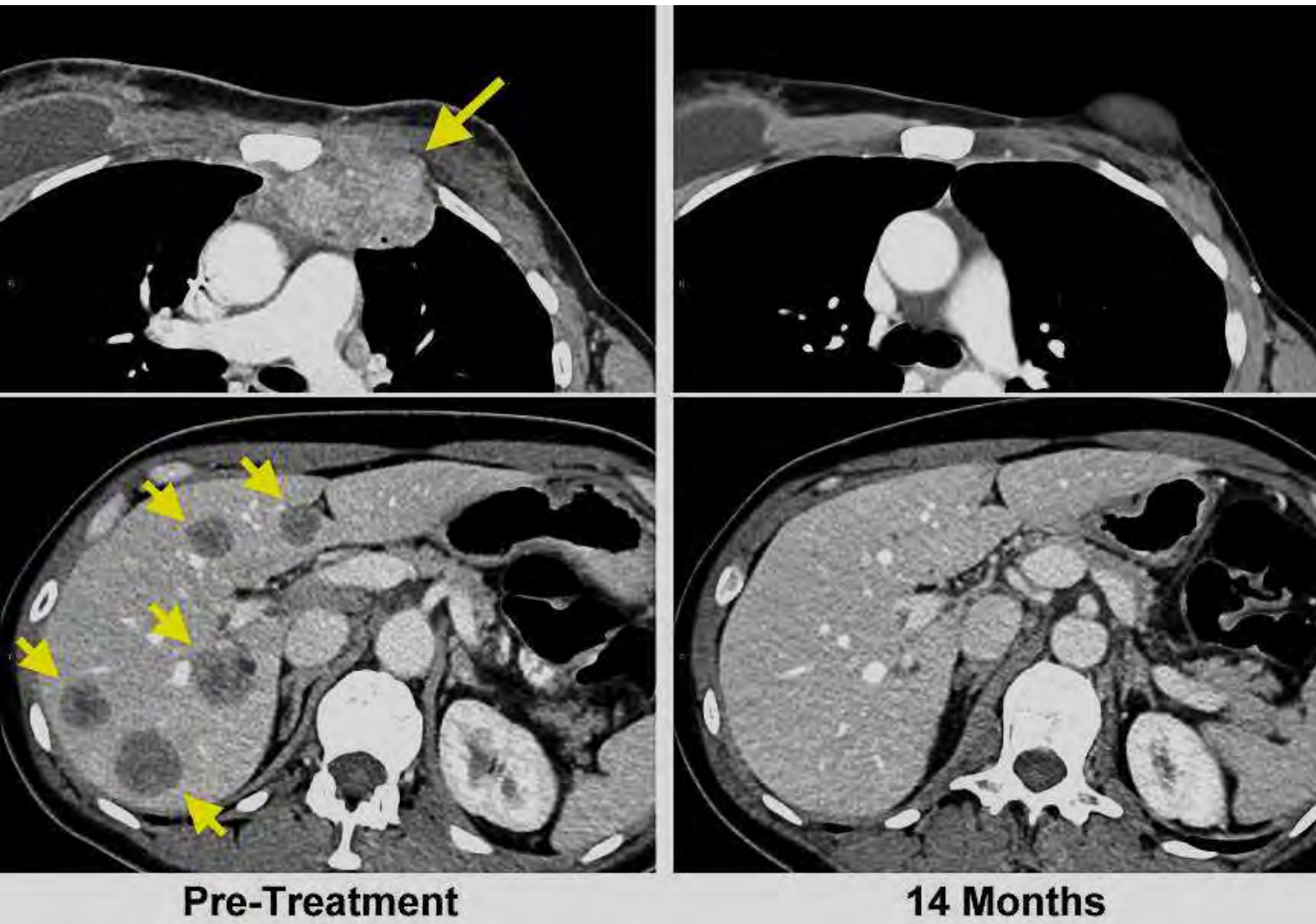
# Cancer patient given just 3 months to live is cured by experimental treatment

By Alexandra Klausner

June 6, 2018 | 10:12am | Updated



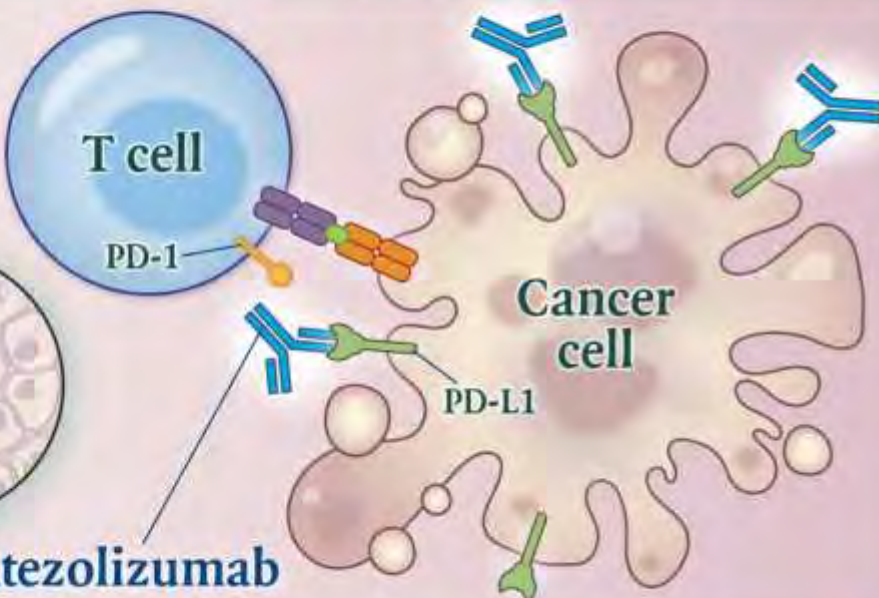
# Immuntherapie bei Metastasen von Brustkrebs mit langem, komplettem Ansprechen



# Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Breast Cancer

DOUBLE-BLIND, PHASE 3 CLINICAL TRIAL

902 Patients  
with advanced  
triple-negative  
breast cancer



Atezolizumab  
+  
Nab-Paclitaxel



Placebo  
+  
Nab-Paclitaxel



Zeit bis die Krankheit wieder aktiv geworden ist (Monate)

Alle Patientinnen

N=451

7.2

P=0.002

5.5

N=451

PD-L1 positive Patientinnen

N=185

7.5

P<0.001

5.0

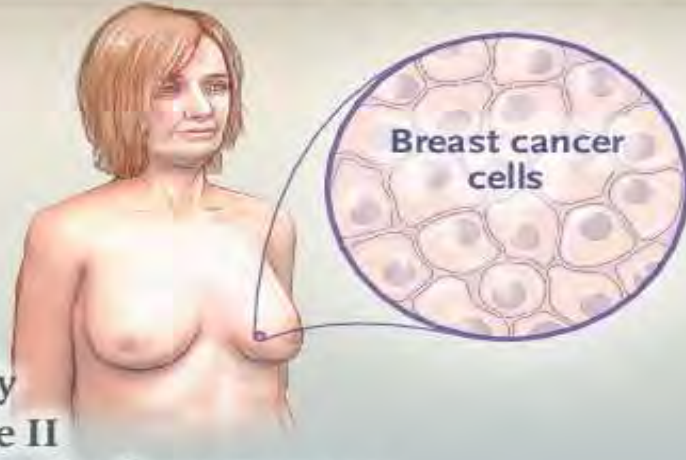
N=184

# Pembrolizumab beim frühen triple-negativen Mammakarzinom

PHASE 3, DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED, CONTROLLED TRIAL

**1174  
Adults**

with previously  
untreated stage II  
or III triple-negative breast cancer



Neoadjuvant  
**Pembrolizumab** plus  
Chemotherapie  
gefolgt von Operation und  
**Pembrolizumab** adjuvante Therapie

(N=784)



Neoadjuvant  
**Placebo** plus  
Chemotherapie  
gefolgt von Operation und  
**Placebo** adjuvante Therapie

(N=390)



Überleben ohne Rückfall  
nach 3 Jahren

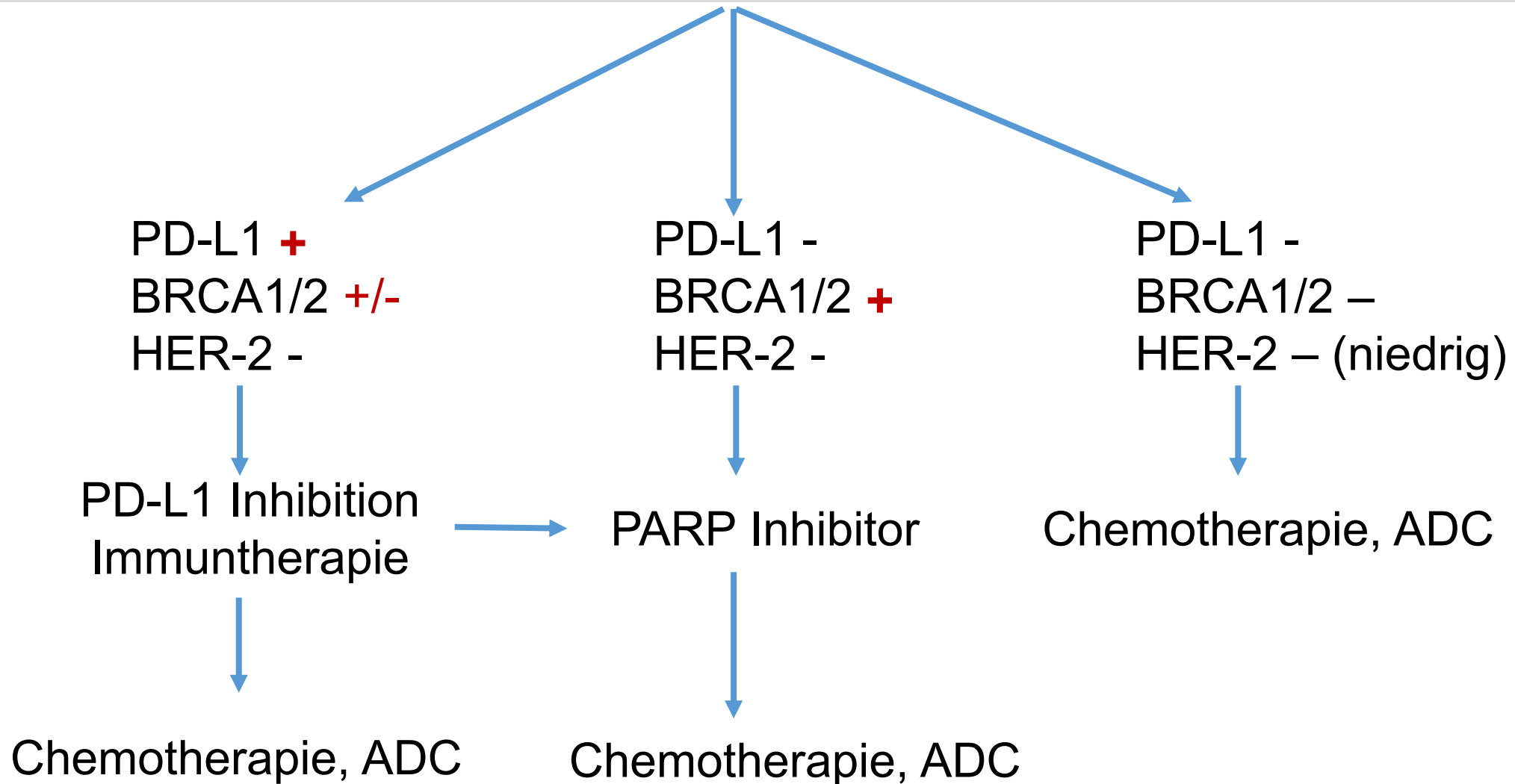
**84.5%**

**76.8%**

HR for event or death, 0.63; 95% CI, 0.48–0.82; P<0.001

**Neoadjuvant pembrolizumab + chemotherapy followed by adjuvant pembrolizumab after surgery significantly prolonged event-free survival.**

# Triple-negatives Mammakarzinom mit Metastasen



# Triple-Negatives Mammakarzinom



Anstelle von  
„one fits all“ und  
Blockbuster-  
Medikamente

Molekular  
zielgerichtete  
Therapien die ein  
hohes Maß an  
Individualisierung  
verlangen

Warten auf die  
Pipelines



