

Patientenseminar am Brustzentrum des Universitätsklinikums Leipzig 2019

Prof. Dr. med. Bahriye Aktas

Universitätsklinikum Leipzig

Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde

Leipzig 06.02.2019





**Blitzlicht –
Was gibt es Neues aus San Antonio zu berichten?**

2018

DECEMBER 4-8

HENRY B. GONZALEZ CONVENTION CENTER,
SAN ANTONIO, TEXAS, USA





Year	Year No.	Registrations	Papers Accepted	Exhibitors	No. of Countries
1990	13th	526	201	15	24
1991	14th	685	237	23	25
1992	15th	749	218	23	25
1993	16th	763	240	23	26
1994	17th	1056	264	28	29
1995	18th	1283	301	20	38
1996	19th	1533	303	22	42
1997	20th	1980	365	40	43
1998	21st	2530	433	40	47
1999	22nd	2749	218	23	25
2000	23rd	3796	438	40	61
2001	24th	3320	432	38	52
2002	25th	4876	543	56	67
2003	26th	5820	590	68	82
2004	27th	6810	721	84	86
2005	28th	7666	805	106	89
2006	29th	8017	893	97	83
2007	30th	8503	813	105	86
2008	31st	8936	1064	98	92
2009	32nd	8493	1169	102	93
2010	33rd	7913	1035	91	93
2011	34th	7724	1264	79	103
2012	35th	7584	1432	68	96
2013	36th	7625	1298	65	107
2014	37th	7913	1333	74	94
2015	38th	7576	1367	82	93
2016	39th	7470	1398	77	93
2017	40th	7453	1250	88	85

-  Geyer et al: KATHERINE
-  Emens et al: IMpassion130
-  Hartkopf et al: PADDY

-  **Geyer et al: KATHERINE**
-  Emens et al: IMpassion130
-  Hartkopf et al: PADDY

Phase III Study of Trastuzumab Emtansine (T-DM1) vs Trastuzumab as Adjuvant Therapy in Patients with HER2-Positive Early Breast Cancer with Residual Invasive Disease after Neoadjuvant Chemotherapy and HER2-Targeted Therapy Including Trastuzumab: Primary Results from KATHERINE (NSABP B-50-I, GBG 77 and Roche BO27938)

Charles E. Geyer, Jr., Chiun-Sheng Huang, Max S. Mano, Sibylle Loibl, Eleftherios P. Mamounas, Michael Untch, Norman Wolmark, Priya Rastogi, Andreas Schneeweiss, Andrés Redondo, Hans H. Fischer, William Jacot, Alison K. Conlin, Claudia Arce-Salinas, Irene L. Wapnir, Christian Jackisch, Michael P. DiGiovanna, Peter A. Fasching, John P. Crown, Pia Wülfing, Zhimin Shao, Elena Rota Caremoli, Haiyan Wu, Lisa H. Lam, David Tesarowski, Melanie Smitt, Hannah Douthwaite, Stina M. Singel, and Gunter von Minckwitz, on behalf of the KATHERINE investigators

GBG
GERMAN
BREAST
GROUP



NSABP
Foundation, Inc.
Partners In Cancer Research

Roche
Genentech

This presentation is the intellectual property of Charles E. Geyer Jr. Contact him at cegeyer@vcu.edu for permission to reprint and/or distribute.

Studiendesign

- cT1-4/N0-3/M0 (ct1a-b/N0 ausgeschlossen)
- Zentral bestätigtes HER2-positives Mammakarzinom
- Neoadjuvante Therapie musste enthalten haben:
 - mindestens 6 Zyklen Chemotherapie:
 - mindestens 9 Wochen Taxan
 - Anthracycline und alkylierende Substanzen waren erlaubt
 - Chemotherapie vor Operation abgeschlossen
 - Mindestens 9 Wochen Trastuzumab
 - Zweite HER2-gerichtete Substanz erlaubt
- Invasiver Rest-Tumor in der Mamma oder axillären Lymphknoten
- Randomisierung innerhalb 12 Wochen nach OP

R
1:1

Primärer Endpunkt: IDFS

T-DM1

3,6 mg/kg i.v. alle 3 Wochen, 14 Zyklen

Trastuzumab

6 mg/kg i.v. alle 3 Wochen, 14 Zyklen

Radiation und endokrine Therapie nach
Protokoll und lokalen Leitlinien

Stratifikationsfaktoren:

- Klinik bei der Vorstellung: inoperabel (Stadium cT4 oder cN2-3) vs operabel (Stadien cT1-3N0-1)
- Hormonrezeptor: ER oder PR positiv vs ER negativ und PR negativ/unbekannt
- Präoperative Therapie: Trastuzumab vs Trastuzumab plus andere HER2-gerichteter Therapie
- Nodalstatus nach der adjuvanten Therapie: positiv vs negativ/nicht erhoben

	Trastuzumab (N=743)	T-DM1 (N=743)
Randomisiert ITT (Wirksamkeitsanalyse)	743	743
Behandelt (Sicherheitsanalyse)	720	740
Mediane Beobachtungsdauer (Monate)	40,9	41,4

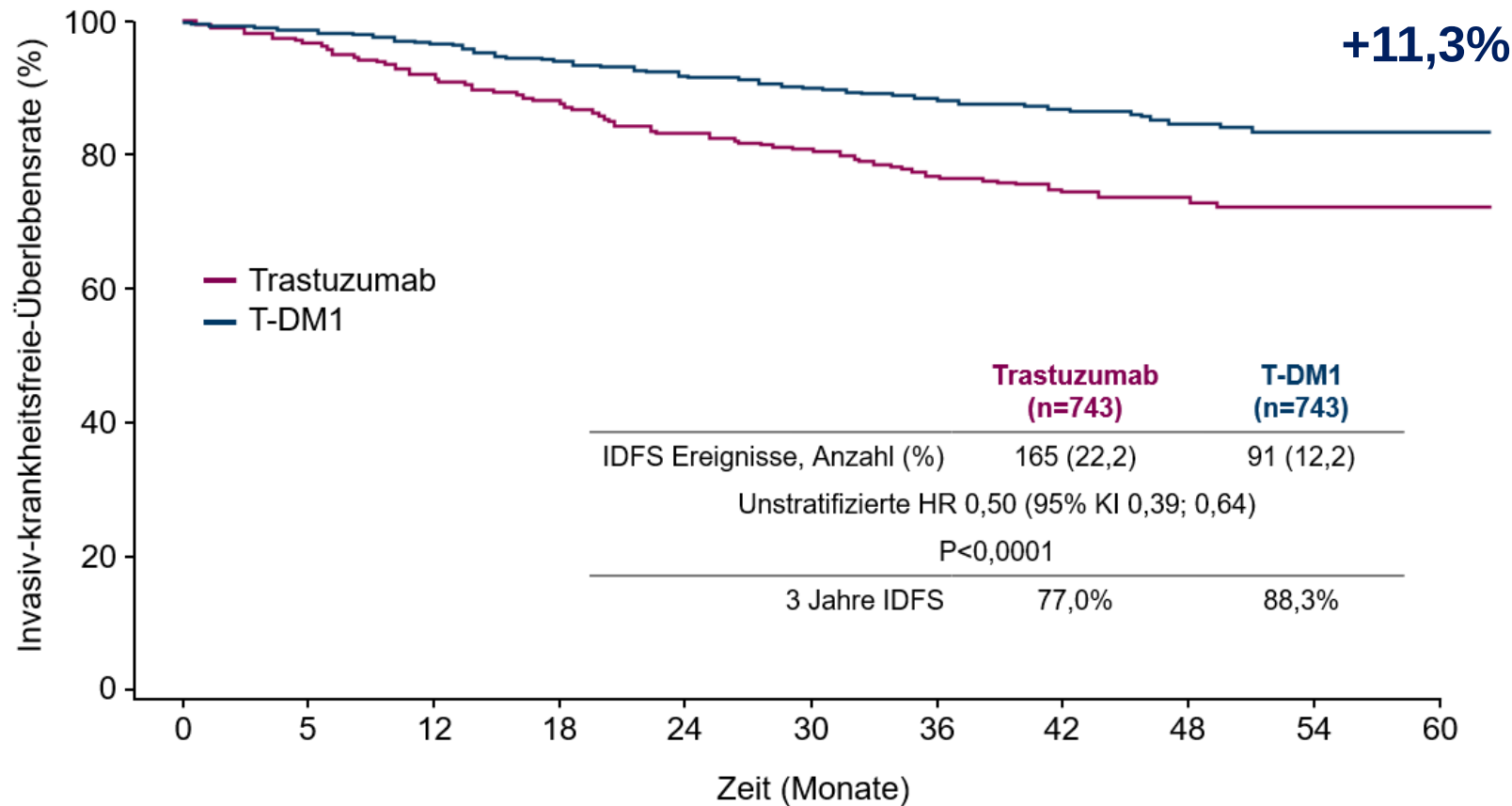
Aufnahme der ersten Patientin: 03. April 2013

Aufnahme der letzten Patientin: 31. Dezember 2015

Datenschnitt: 25. Juli 2018

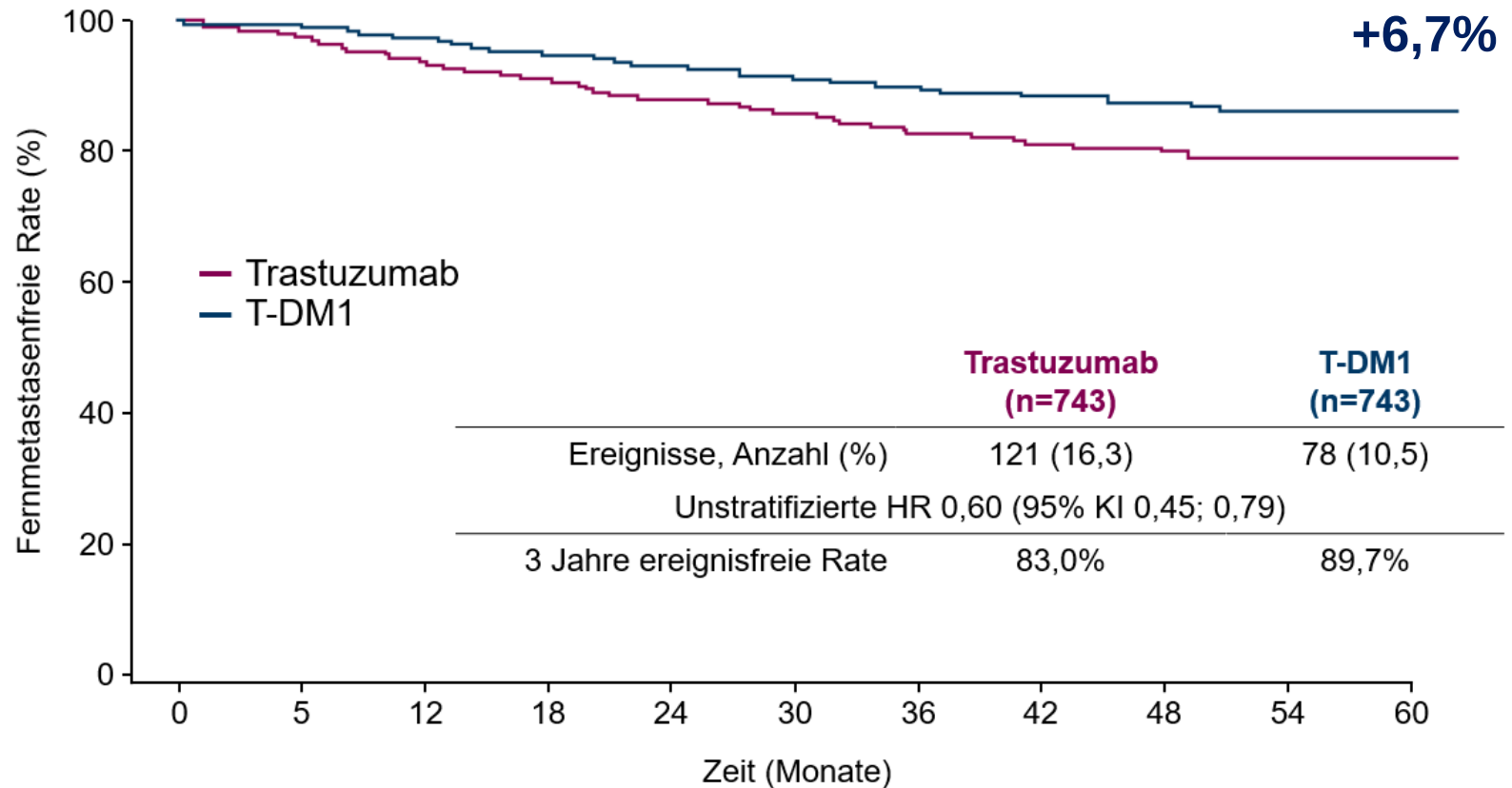
IDMC Review der Interim-Analyse: 28. September 2018

Invasiv-Krankheitsfreies Überleben (IDFS)



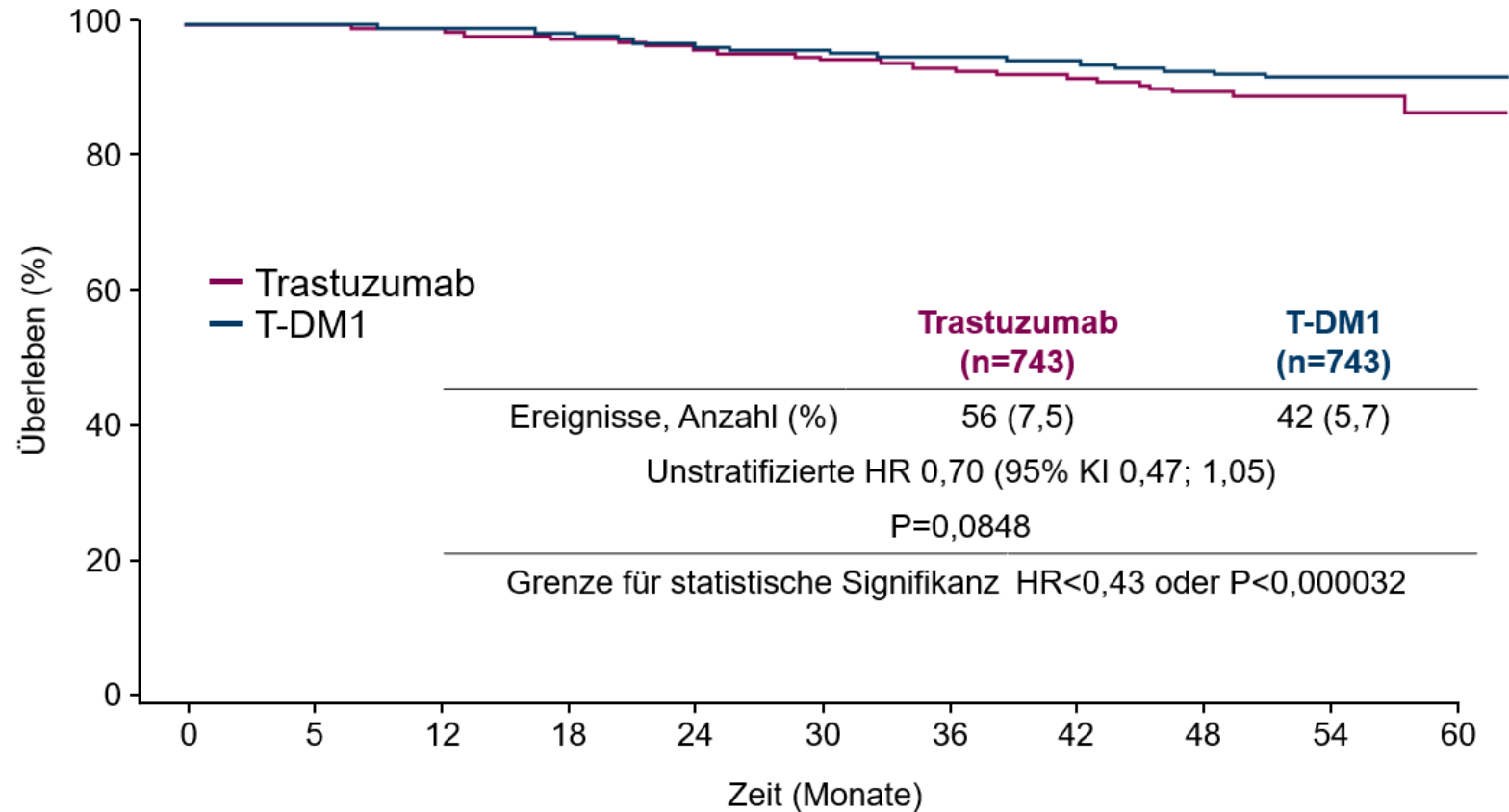
Anzahl Patientinnen

Trastuzumab	743	676	635	594	555	501	342	220	119	38	4
T-DM1	743	707	681	658	633	561	409	255	142	44	4



Anzahl Patientinnen

Trastuzumab	743	679	643	609	577	520	359	233	126	41	4
T-DM1	743	707	682	661	636	564	412	254	143	45	4



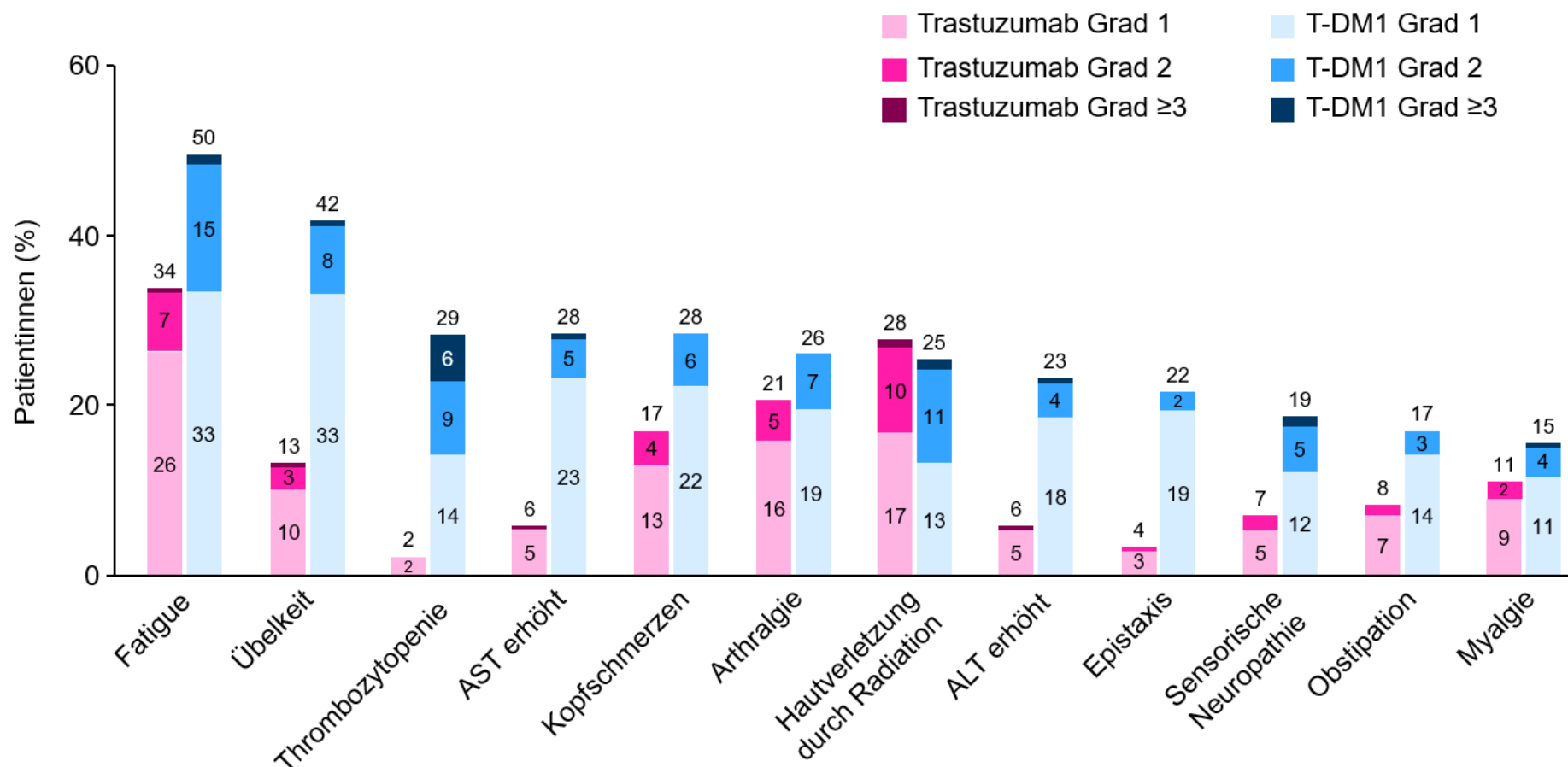
Anzahl Patientinnen

Trastuzumab	743	695	677	657	635	608	471	312	175	71	8
T-DM1	743	719	702	693	668	648	508	345	195	76	12

Anzahl Patientinnen mit ≥ 1 Ereignis, N (%)	Trastuzumab N=720	T-DM1 N=740
CTCAE Grad ≥ 3	111 (15,4)	190 (25,7)
Schwerwiegendes UE	58 (8,1)	94 (12,7)
UE, welches zum Therapieabbruch führte	15 (2,1)	133 (18,0)
UE mit Todesfolge*	0	1 (0,1)

*Beim unerwünschten Ereignis mit Todesfolge handelte sich um eine intracraniale Blutung (nach Thrombozytopenie mit 55.000 Thrombozyten)

Alle Grad AEs $\geq 15\%$ Ereignisse in mindestens einem der beiden Arme



Fazit: KATHERINE

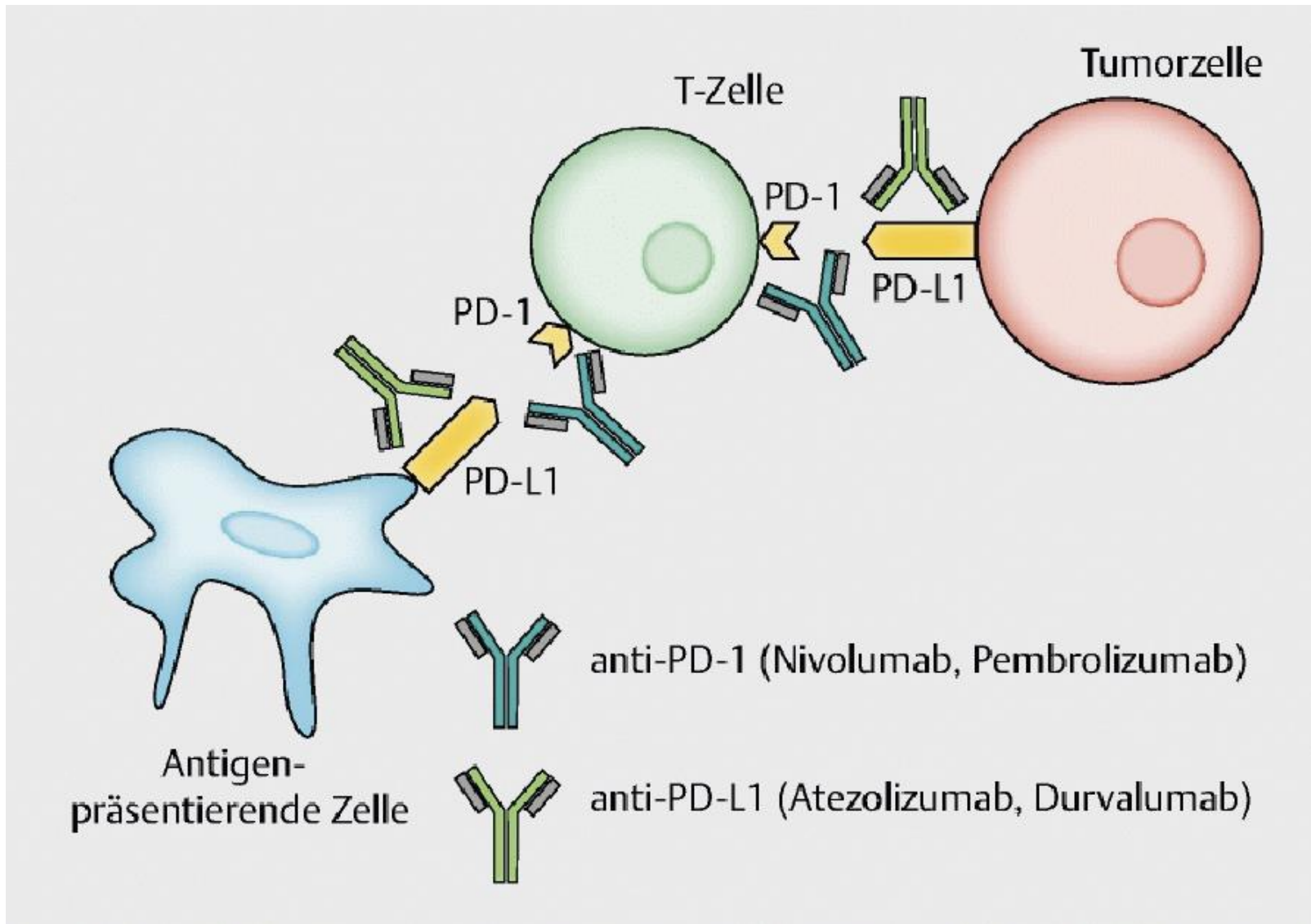
- Adjuvantes T-DM1 versus Trastuzumab bei non pCR □ 3-Jahres IDFS Rate verbesserte sich von 77,0% versus 88,3% (11,3% Differenz)
- Der Benefit in allen Haupt- Subgruppen ist konsistent (inkl. HR-Status, Ausmaß des invasiven Rest-Tumors, einfache oder duale HER2-gerichtete neo-adjuvante Therapie)
- Weitere Nachbeobachtung ist zur Evaluation des Effektes von T-DM1 auf das Gesamtüberleben nötig
- Mögliche neue Standardtherapie in dieser Population + „neoadjuvante Therapie Pflicht“ bei der frühen HER2-positiven Brustkrebserkrankung

T-DM1 ist der neue Therapiestandard bei HER2+ nach neoadjuvanter
Chemotherapie und Tumorrest (=non pCR)

The Standard of Care Has Changed:

*T-DM1 should be recommended to the vast majority
of patients with residual disease after a taxane-based
neoadjuvant regimen*

- ☞ Geyer et al: KATHERINE
- ☞ Emens et al: IMpassion130
- ☞ Hartkopf et al: PADDY



IMpassion130: Efficacy in immune biomarker subgroups from the global, randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase III study of atezolizumab + *nab*-paclitaxel in patients with treatment-naïve, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer

Leisha A. Emens,¹ Sherene Loi,² Hope S. Rugo,³ Andreas Schneeweiss,⁴ Véronique Diéras,⁵ Hiroji Iwata,⁶ Carlos H. Barrios,⁷ Marina Nechaeva,⁸ Luciana Molinero,⁹ Anh Nguyen Duc,¹⁰ Roel Funke,⁹ Stephen Y Chui,⁹ Amreen Husain,¹⁰ Eric P. Winer,¹¹ Sylvia Adams,¹² Peter Schmid¹³

¹UPMC Hillman Cancer Center, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA; ²Peter MacCallum Cancer Centre, Melbourne, VIC, Australia;

³University of California San Francisco Comprehensive Cancer Center, San Francisco, CA; ⁴University Hospital Heidelberg, Heidelberg, Germany;

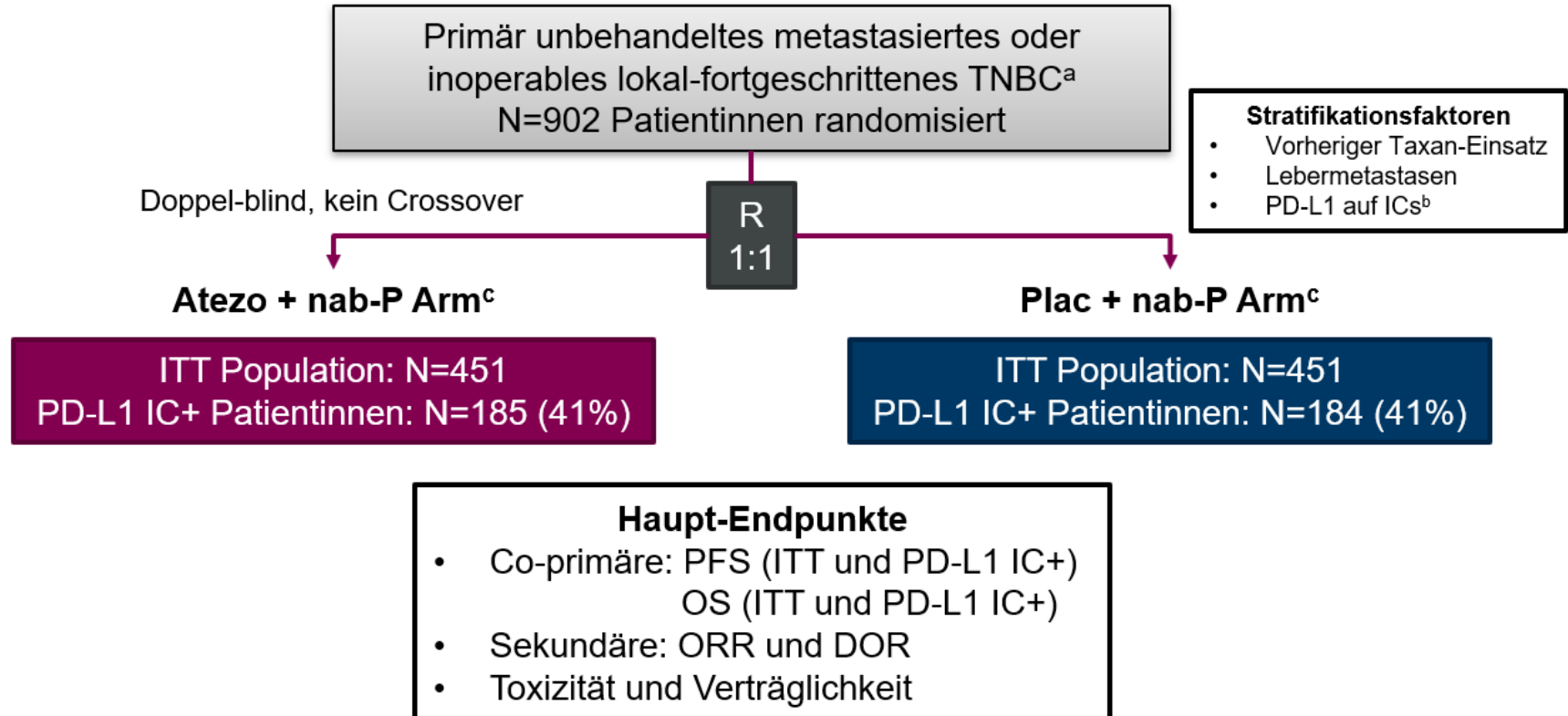
⁵Department of Medical Oncology, Centre Eugène Marquis, Rennes, France; ⁶Aichi Cancer Center Hospital, Aichi, Japan;

⁷Department of Medicine, PUCRS School of Medicine, Porto Alegre, Brazil; ⁸Arkhangelsk Regional Clinical Oncology Dispensary, Arkhangelsk, Russia; ⁹Genentech, Inc., South San Francisco, CA; ¹⁰F. Hoffmann-La Roche AG, Basel, Switzerland; ¹¹Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA;

¹²New York University Langone Medical Center, New York, NY; ¹³Barts Cancer Institute, Queen Mary University of London, London, UK

Emens LA, et al. IMpassion130 biomarkers.
SABCS 2018 (program #GS1-04)

Prä-spezifizierte Analyse in der ITT und PD-L1 IC+ Population



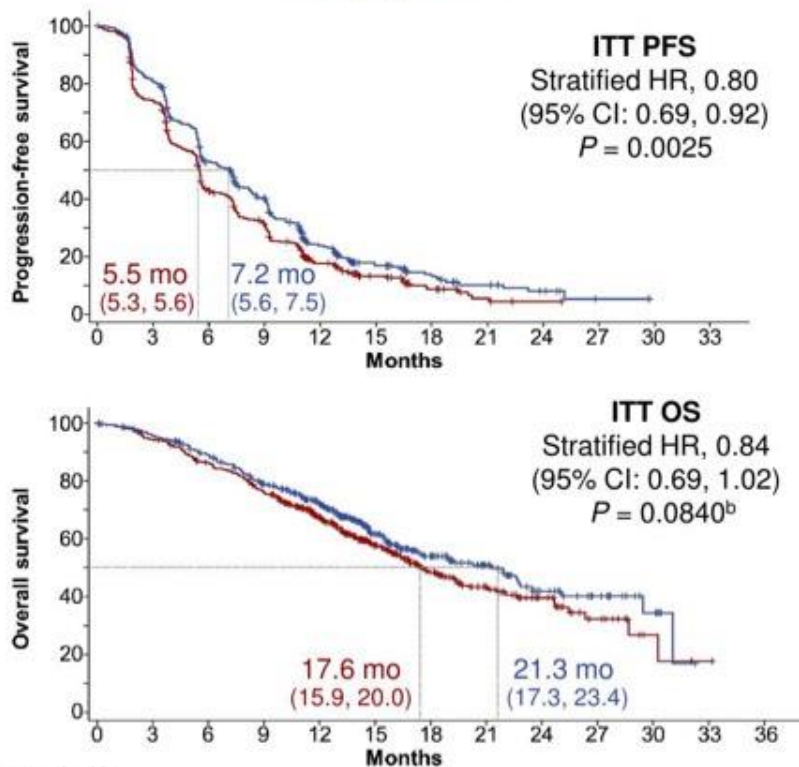
^aLokal-fortgeschritten nach ASCO-CAP Guidelines. Vorherige Chemotherapie in kurativem Setting (inkl. Taxane) erlaubt, wenn behandlungsfreies Intervall ≥ 12 Mo. ^bZentral evaluiert mit VENTANA SP142 IHC Assay (doppel-blind für PD-L1 Status, PD-L1+: PD-L1 auf $\geq 1\%$ der ICs. ^cAtezolizumab oder Placebo 840 mg IV an Tag 1 und 15 + nab-Paclitaxel 100 mg/m² IV an Tag 1, 8 und 15 eines 28-Tage-Zyklus bis RECIST v1.1 PD 1 Schmid, NEJM 2018

IMpassion130 primary analysis^{1,2}:

Clinically meaningful PFS and OS benefit in the PD-L1+ population

San Antonio Breast Cancer Symposium®
December 4-8, 2018

ITT population



NE, not estimable.

Median follow-up (ITT): 12.9 months.

^a PD-L1+: PD-L1 in $\geq 1\%$ of IC. ^b Not significant. ^c Not formally tested per hierarchical study design.

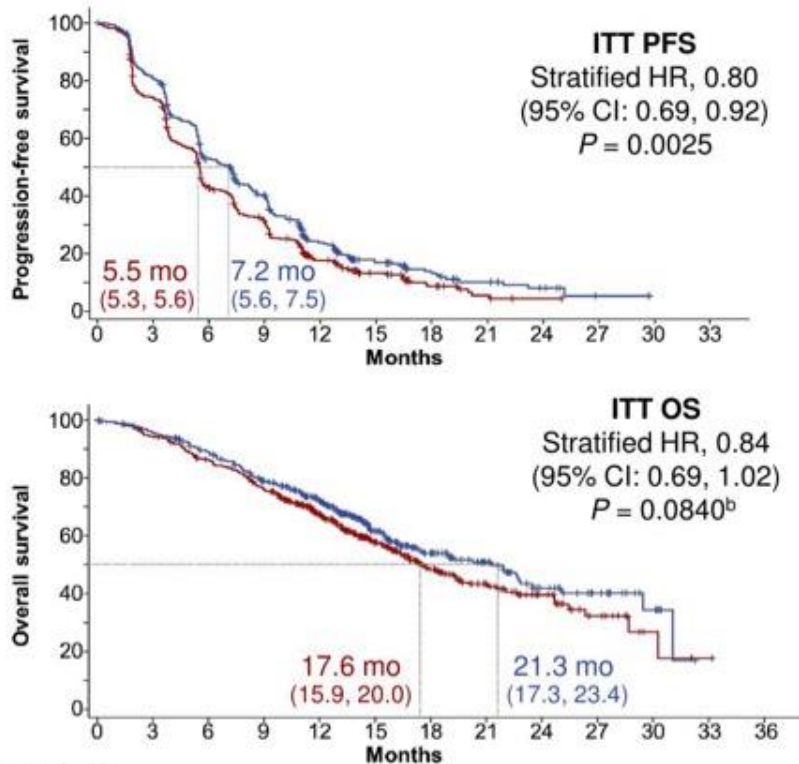
1. Schmid *N Engl J Med* 2018. 2. Schmid ESMO 2018 [LBA1_PR].

IMpassion130 primary analysis^{1,2}:

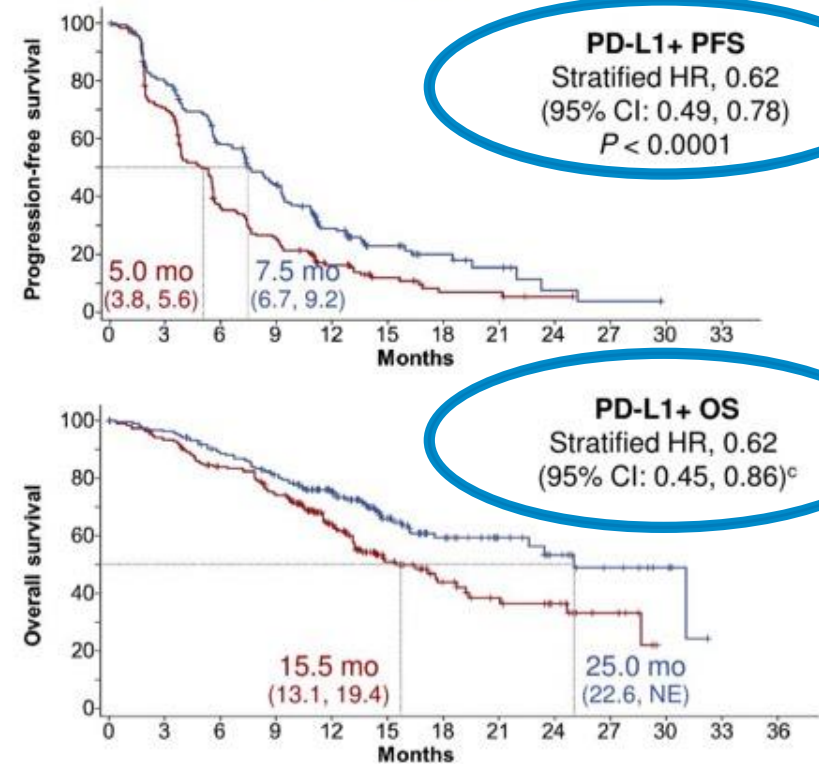
Clinically meaningful PFS and OS benefit in the PD-L1+ population

San Antonio Breast Cancer Symposium®
December 4-8, 2018

ITT population



PD-L1+ population^a



NE, not estimable.

Median follow-up (ITT): 12.9 months.

^a PD-L1+: PD-L1 in $\geq 1\%$ of IC. ^b Not significant. ^c Not formally tested per hierarchical study design.

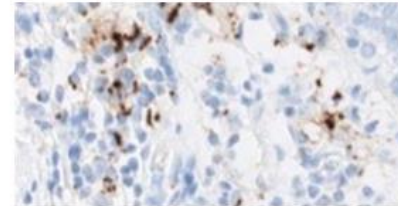
1. Schmid *N Engl J Med* 2018. 2. Schmid ESMO 2018 [LBA1_PR].

Emens LA, et al. IMpassion130 biomarkers.
SABCS 2018 (program #GS1-04)

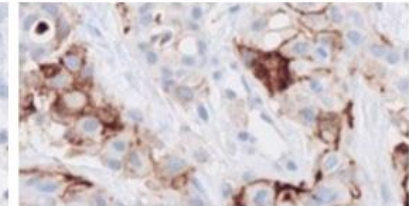
- PD-L1 auf IC und TC (VENTANA SP142 IHC Assay)^a
- Intratumorale CD8+ T-Zellen (IHC Dako clone C8/144B)
- Stroma-TILs (H&E)^b
- BRCA1/2-Mutationsstatus (FoundationOne Assay)

PD-L1 IHC (SP142) Assay von VENTANA Medical Systems

PD-L1 auf IC



PD-L1 auf TC

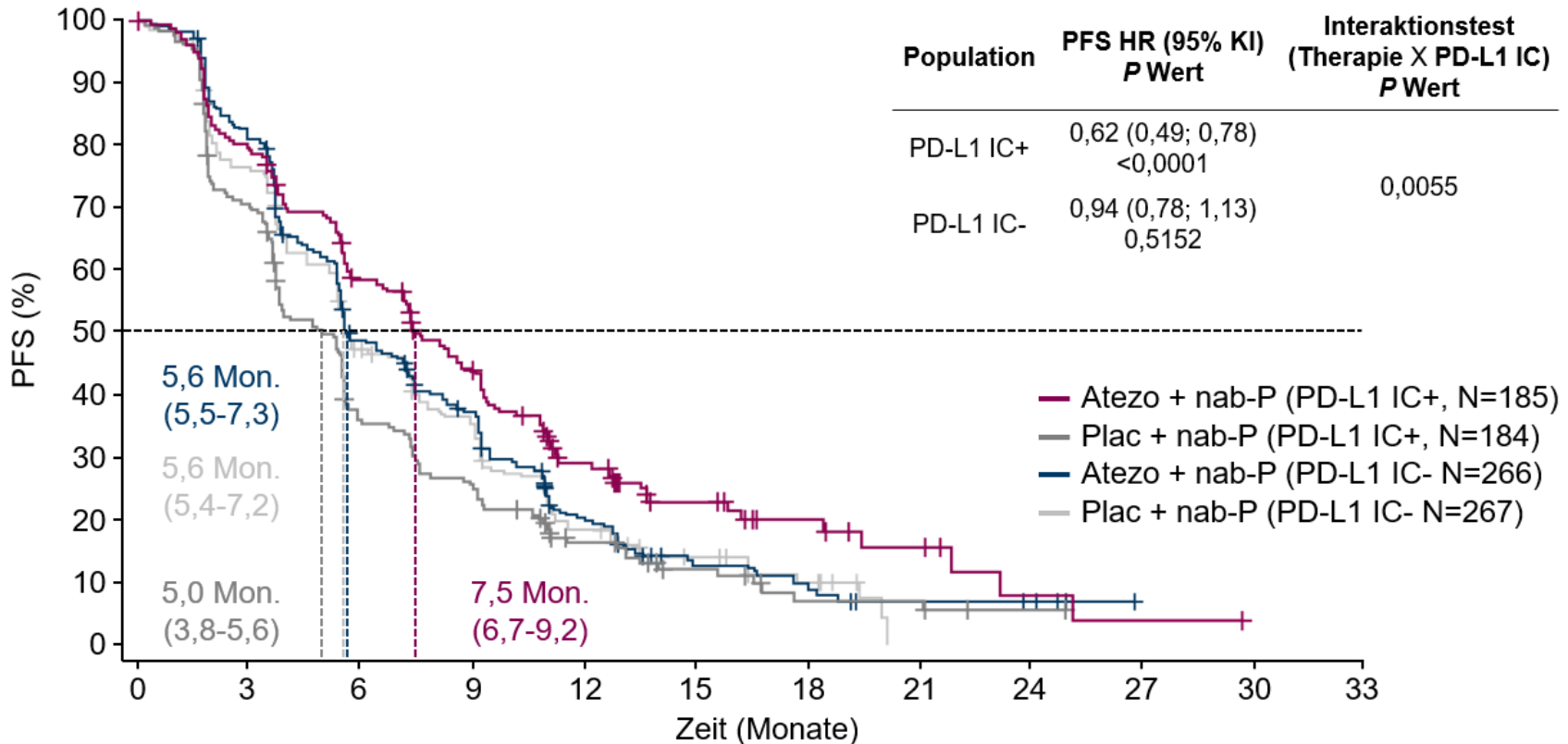


2/3 Primärtumor
1/3 Metastase

^aPD-L1 Scoring: IC0: <1%, IC1: ≥1% und <5%, IC2: ≥5% und <10%, IC3: ≥10%; TC-: <1%, TC+: ≥1% PD-L1 auf Tumorzellen

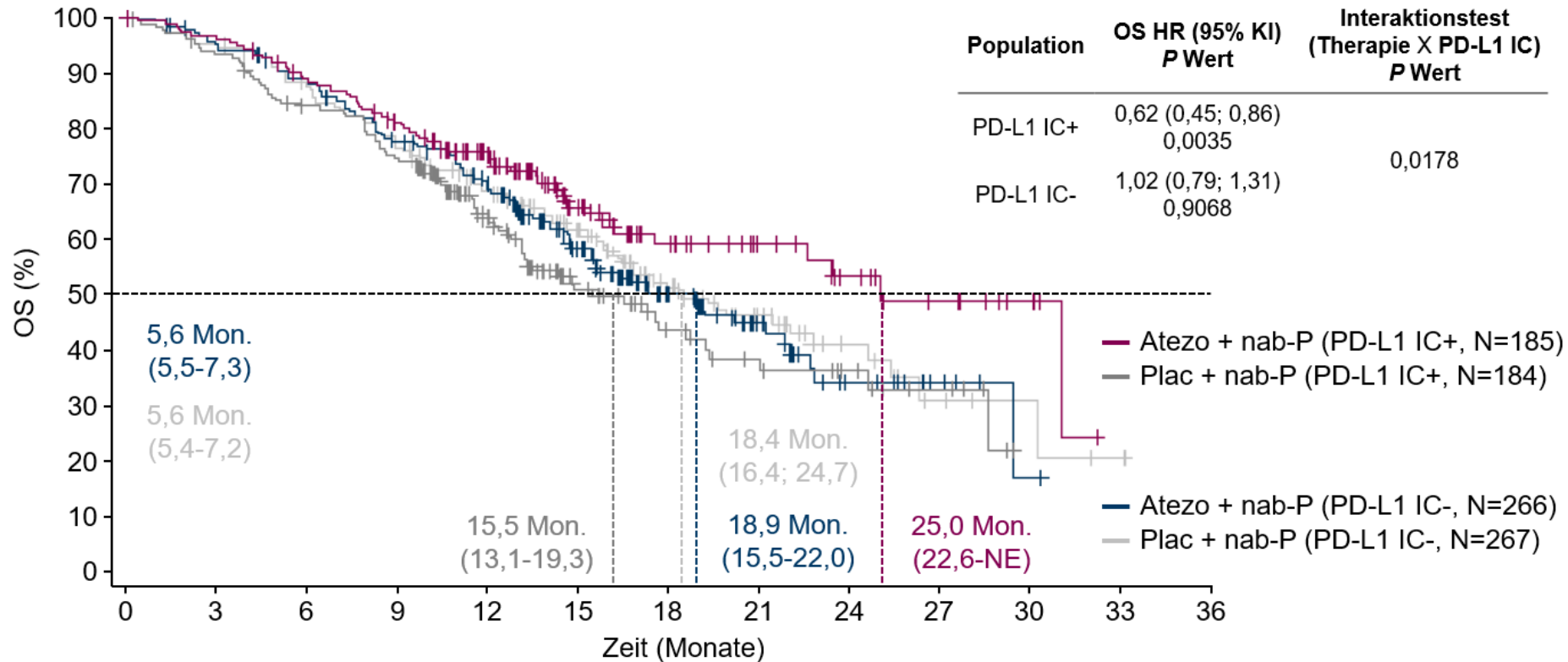
^bPrä-spezifizierte Cut-Offs für CD8 IHC und Stroma-TILs basierend auf Referenz 1 und 2

PD-L1 IC Status (positiv vs negativ) prognostiziert PFS-Benefit mit Atezolizumab + nab-Paclitaxel



- PD-L1 IC Positivität prognostiziert PFS-Benefit mit Atezolizumab + Nab-Paclitaxel

PD-L1 IC Status (positiv vs negativ) prognostiziert OS-Benefit mit Atezolizumab + nab-Paclitaxel

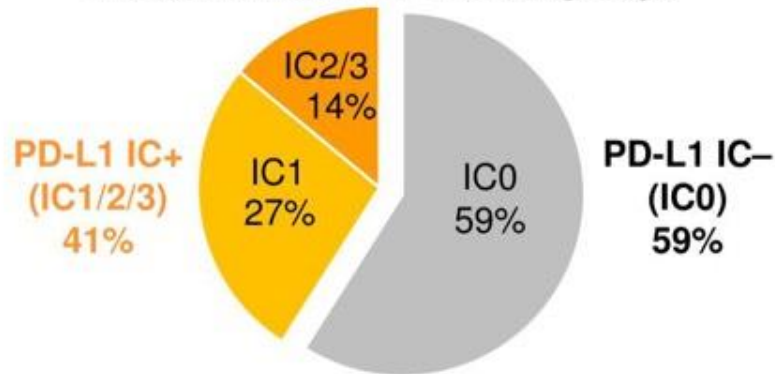


- PD-L1 IC Positivität prognostiziert OS-Benefit mit Atezolizumab + Nab-Paclitaxel

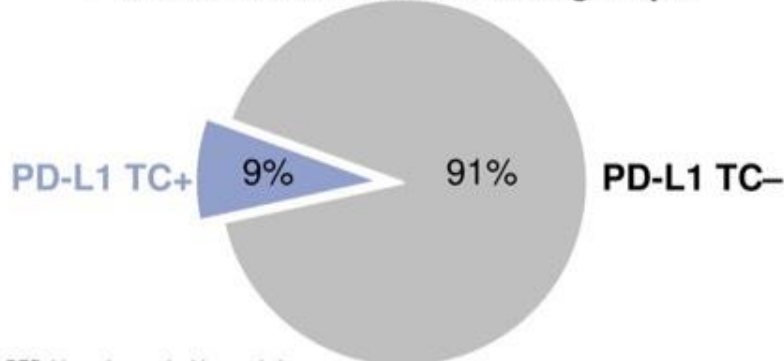
In IMpassion130, PD-L1 in TNBC is expressed mainly on tumor-infiltrating immune cells

San Antonio Breast Cancer Symposium®
December 4-8, 2018

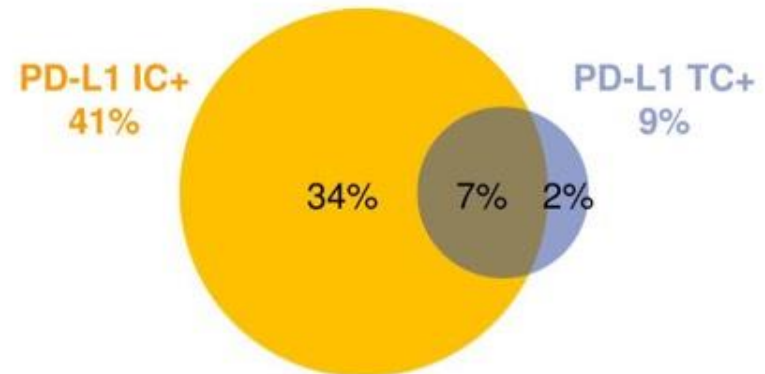
Prevalence of PD-L1 IC subgroups



Prevalence of PD-L1 TC subgroups



The majority of patients with expression of PD-L1 on TC are included within the PD-L1 IC+ population

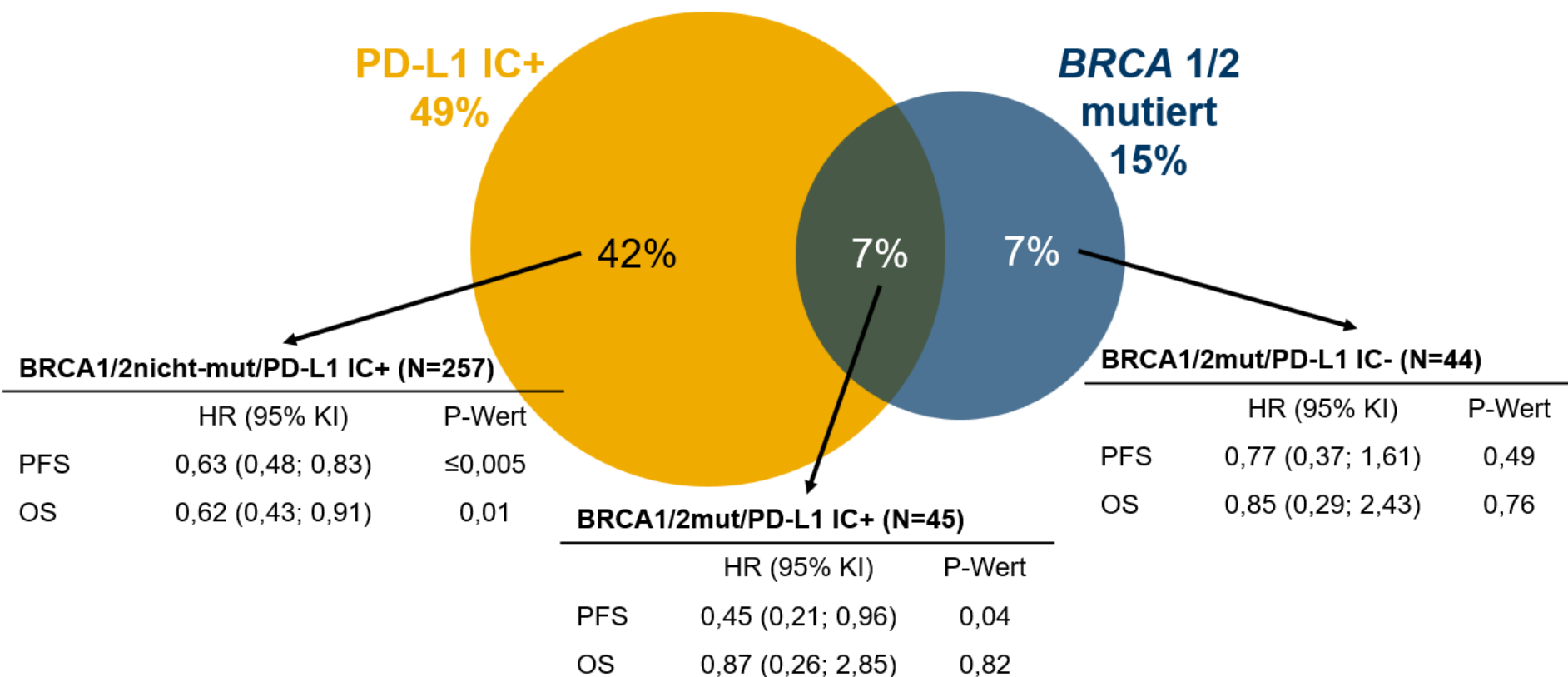


BEP, biomarker-evaluable population.

BEP (TC): n = 900. PD-L1 scoring: IC0: < 1%; IC1: ≥ 1% and < 5%; IC2: ≥ 5% and < 10%; IC3: ≥ 10%; TC-: < 1% PD-L1 on tumor cells; TC+: ≥ 1% PD-L1 on tumor cells.

Emens LA, et al. IMpassion130 biomarkers.
SABCS 2018 (program #GS1-04)

Der klinische Benefit bei PD-L1 IC+-Tumoren war unabhängig vom BRCA1/2-Status



- BRCA 1/2-Mutationen und PD-L1 IC+ sind unabhängig von einander (P=ns)^a
- **Bei Patientinnen mit BRCA 1/2-mutierten Tumoren zeigte sich nur dann ein klinischer Benefit (PFS/OS), wenn diese Tumore auch PD-L1 IC+ waren^b**

BEP (BRCA 1/2): N=612, FoundationOne BRCA1/2-Tests, BRCA1/2-mutiert: bekannte und wahrscheinliche Mutation, alle gezeigten P-Werte sind nominal

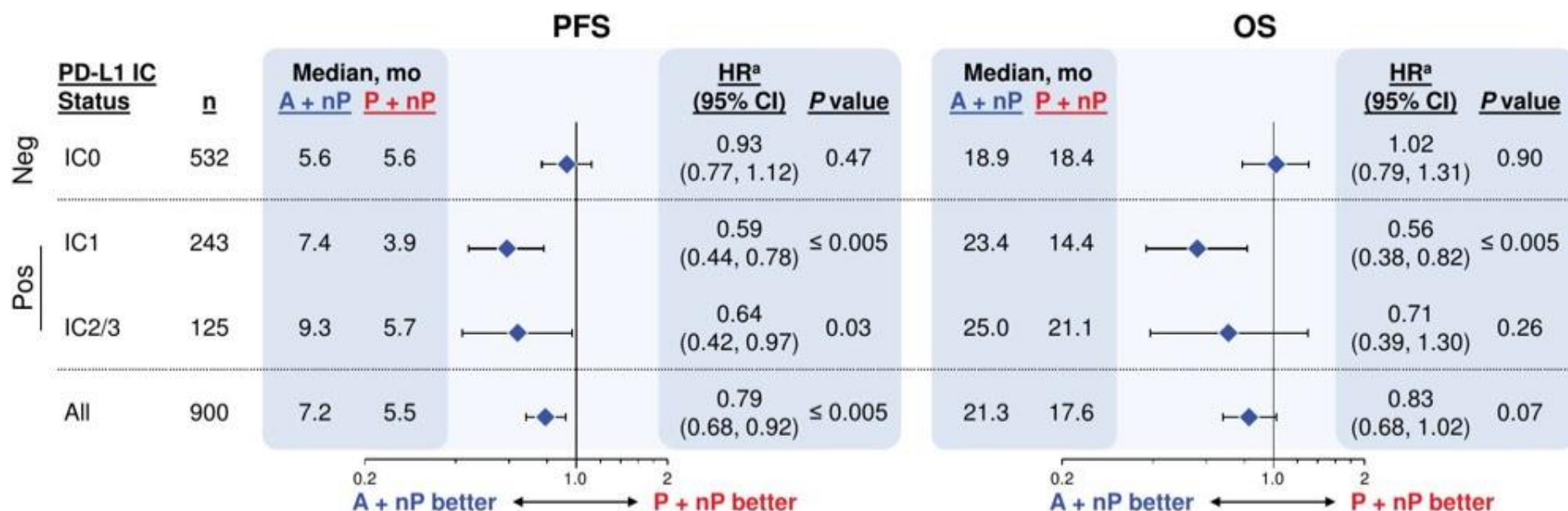
^aDaten aus Kontingenztafel mit Fisher Exakt-Tests

^bDateninterpretation limitiert aufgrund geringer Anzahl Patientinnen mit BRCA 1/2-Mutationen.

Subgruppenanalyse nach PD-L1 Status

Consistent clinical benefit with atezolizumab + *nab*-paclitaxel was observed across all PD-L1 IC+ subgroups

San Antonio Breast Cancer Symposium®
December 4-8, 2018



* Adjusted for prior taxane treatment and liver metastases.

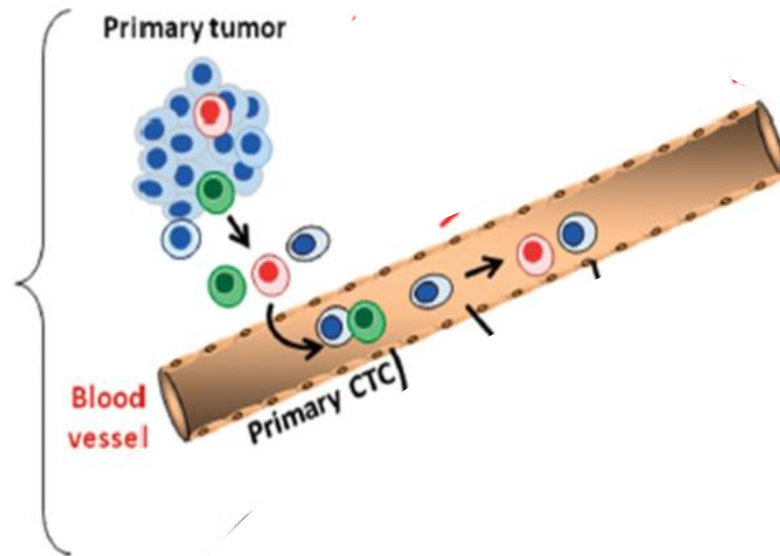
A multivariate analysis was performed to account for imbalances in baseline characteristics between PD-L1 IC-expressing subgroups (IC1, IC2 and IC3). IC0: < 1% PD-L1; IC1: ≥ 1% and < 5% PD-L1; IC2/3: ≥ 5% PD-L1. All P values are nominal. Data cutoff: April 17, 2018.

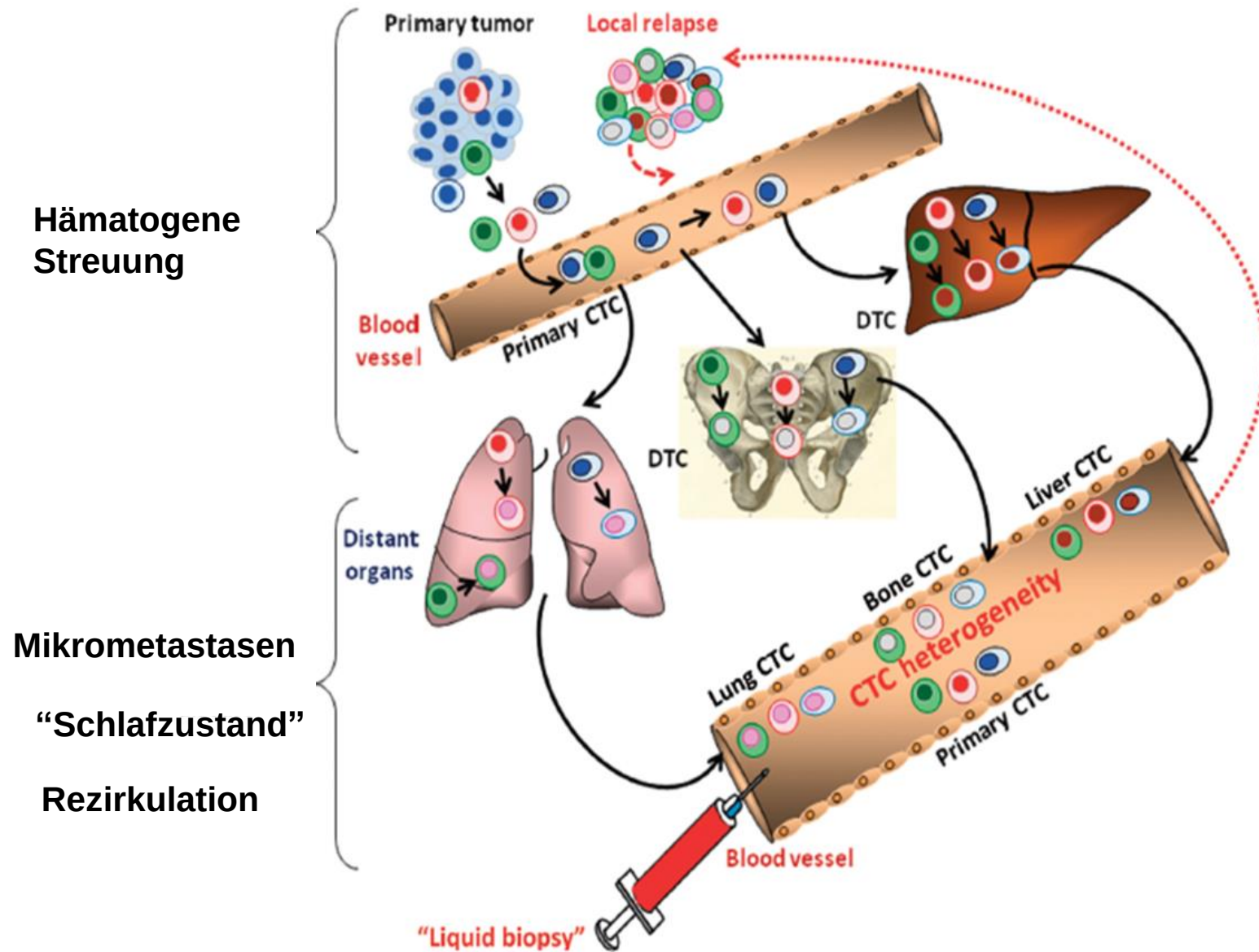
Emens LA, et al. IMpassion130 biomarkers.
SABCS 2018 (program #GS1-04)

Fazit: Impassion130

- PD-L1-Expression auf Immunzellen ist ein prädiktiver Biomarker zur Selektion von Patientinnen mit klinischem Benefit (PFS und OS) von Atezolizumab + nab-Paclitaxel bei 1-Linien mTNBC.
 - Keine Wirksamkeit bei Zugabe von Atezolizumab zur Chemotherapie in der PD-L1-negativen Subgruppe.
- Die PD-L1-Expression auf Tumorzellen (TC) lieferte keine zusätzlichen Informationen
 - Geringe Prävalenz von PD-L1-Expression auf TCs, und die meisten dieser Tumore exprimierten PD-L1 auch auf den Immunzellen (IC).
- Die PFS- und OS-Ergebnisse waren unabhängig vom BRCA1/2-Status konsistent.
- Bei Patientinnen mit neu diagnostiziertem, metastasiertem und inoperablem, lokal fortgeschrittenem TNBC sollte routinemäßig der PD-L1-Status bestimmt werden, um zu ermitteln, ob sie von Atezolizumab + nab-Paclitaxel profitieren könnten.

- ☞ Geyer et al: KATHERINE
- ☞ Emens et al: IMpassion130
- ☞ Hartkopf et al: PADDY

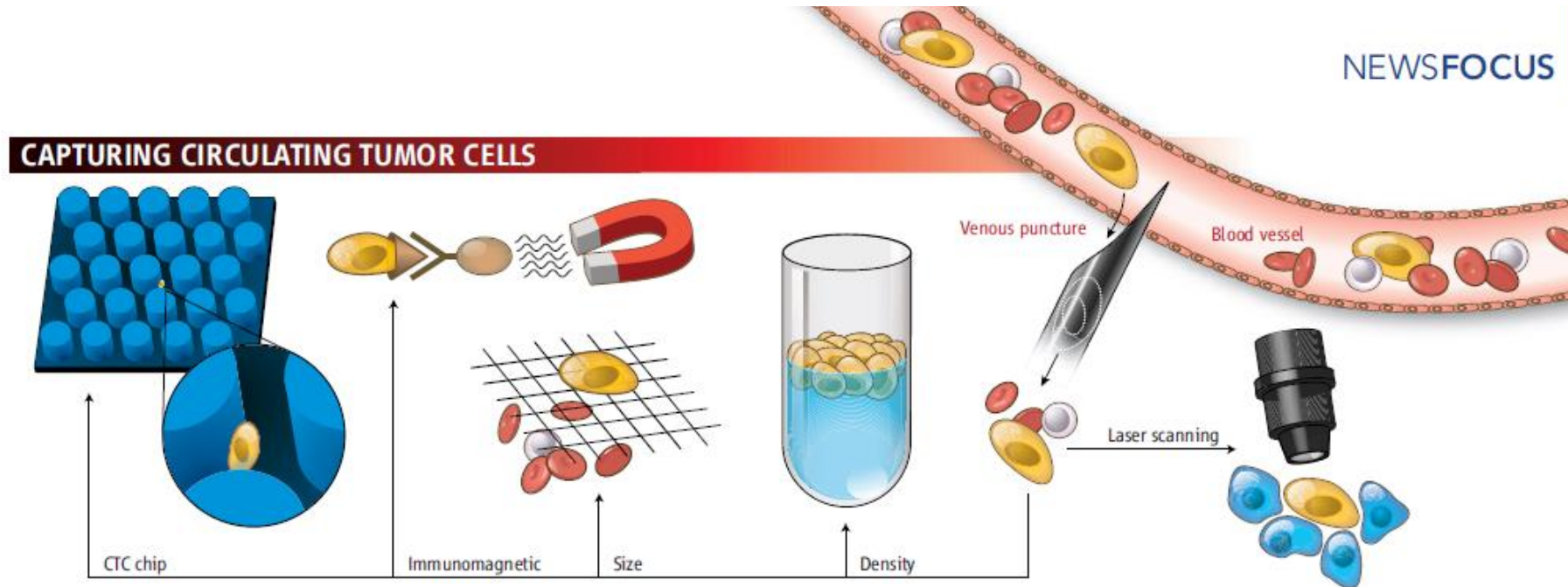




Circulating Tumor Cells: Not All Detected Cells Are Bad and Not All Bad Cells Are Detected

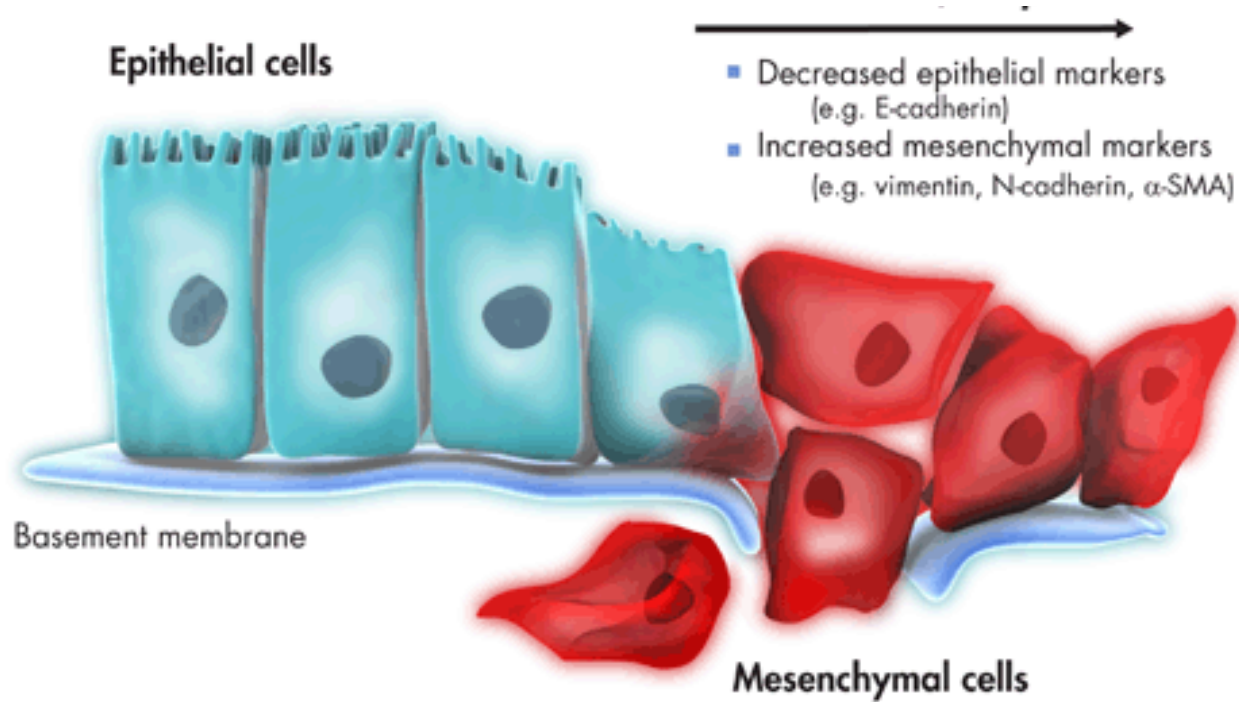
Max S. Wicha and Daniel F. Hayes, *The University of Michigan Comprehensive Cancer Center, Ann Arbor, MI*

See accompanying articles on pages 1547 and 1556



- vielfältige zuverlässige Detektionsmethoden
- Kein Standard
- Bisher nur CellSearch zugelassen durch FDA (EpCAM; CK, CD45)

Epithelial-Mesenchymal Transition



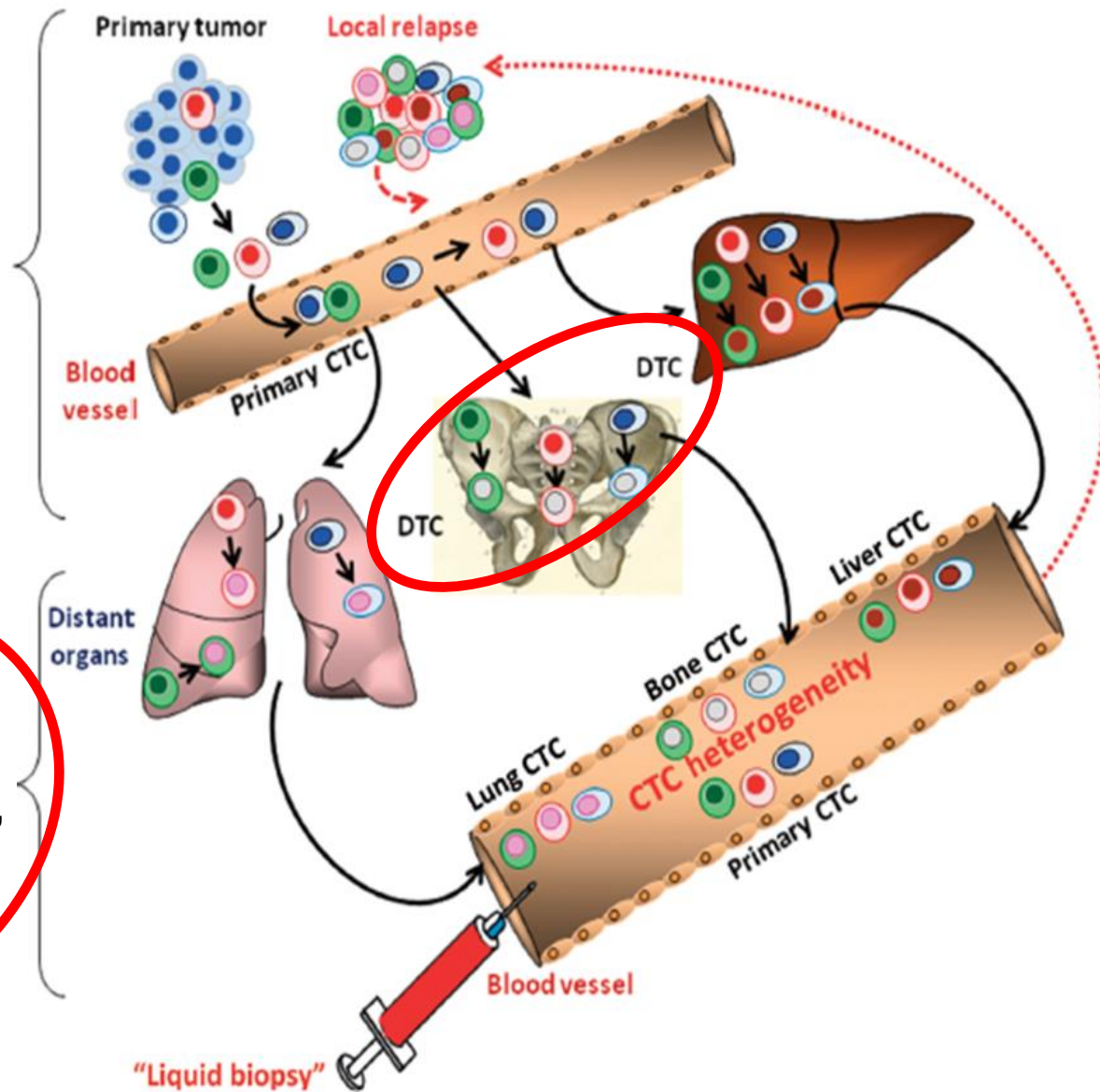
© 2012 QIAGEN Inc.

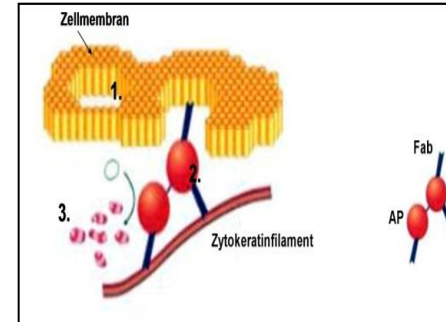
Hämatogene
Streuung

Mikrometastasen

“Schlafzustand”

Rezirkulation





Automatic DTC identification



30%

International pooled analysis of the prognostic impact of disseminated tumor cells from the bone marrow in early breast cancer: Results from the PADDY study

Andreas D. Hartkopf, Sara Y. Brucker, Florin-Andrei Taran, Nadia Harbeck, Alexandra von Au, Bjørn Naume, Jean-Yves Pierga, Oliver Hoffmann, Matthias W. Beckmann, Lisa Rydén, Tanja Fehm, Rebecca Aft, Solà Montserrat, Vincent Walter, Brigitte Rack, Florian Schuetz, Elin Borgen, Minh-Hanh Ta, Ann-Kathrin Bittner, Peter Fasching, Mårten Fernö, Natalia Krawczyk, Katherine Weilbaecher, Mireia Margelí, Markus Hahn, Julia Jueckstock, Christoph Domschke, Francois-Clement Bidard, Sabine Kasimir-Bauer, Birgitt Schoenfisch, Ayse G. Kurt, Markus Wallwiener, Gerhard Gebauer, Diethelm Wallwiener, Wolfgang Janni, Klaus Pantel

This presentation is the intellectual property of the author/presenter. Contact andreas.hartkopf@med.uni-tuebingen.de for permission to reprint and/or distribute.

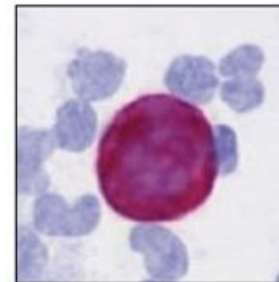
Background

Disseminated tumor cells (DTCs) from the bone marrow (BM)

- Detectable in early breast cancer
- Detection is associated with poor prognosis
Braun et al., New Engl J Med 2005
- Regarded as early precursors of
metastatic disease
Hosseini et al., Nature 2016



Bone marrow
aspiration from
iliac crest



Cytokeratin staining
of mononuclear cells

Primärer Endpunkt:

Overall Survival , OS

Sekundär:

Disease Free Survival , DFS

Distant Disease Free Survival, DDFS

Locoregional Relapse Free Survival , LRFS

Tumor-Subtypen

Auswahl:

Internationale Studienzentren mit ≥ 100 Datensets

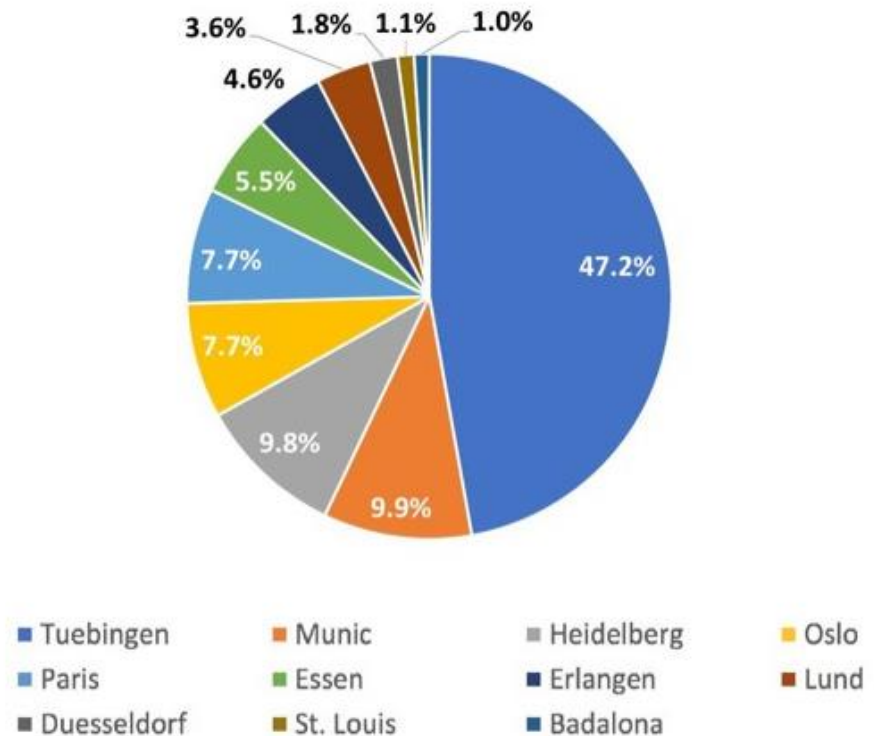
Einschlusskriterien

- KMP bei Erstdiagnose bzw. Primär-OP
- Frühes Mamma-Ca (T1-4, N0-3, M0)
- DTC Detektion mit CK-Färbung
- Keine systemische Therapie vor KMP

Data collection

- 10,811 individual data sets were received until 06/2018
- **11 centers** from Europe and the US
- Bone marrow sampling was performed between 01/1986 and 08/2017
- After quality control, data from **n = 10,307** patients was included
- 2,590 of these patients were part of the pooled analysis from 2005*

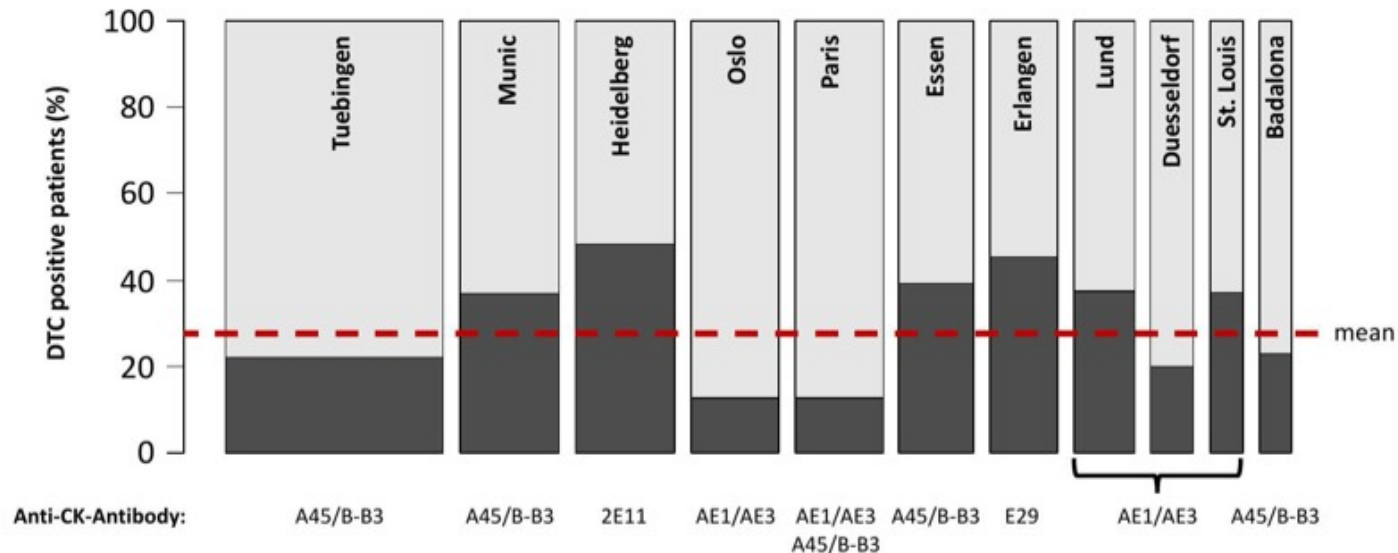
* Braun et al. New Engl J Med 2005



San Antonio Breast Cancer Symposium® – December 4-8, 2018

Results: DTC detection rate by center

2,814 (**27.3 %**) of 10,307 patients were DTC positive

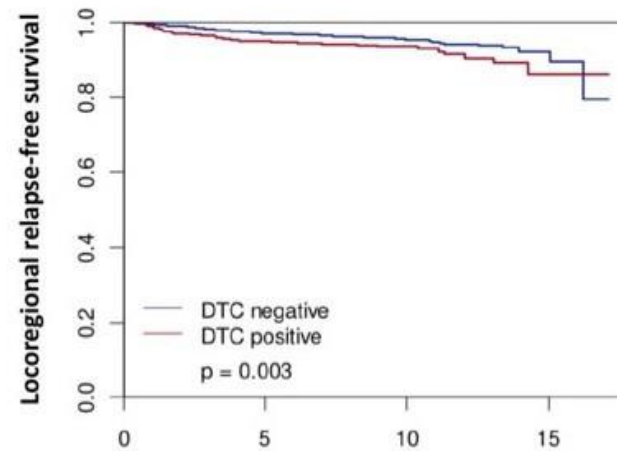
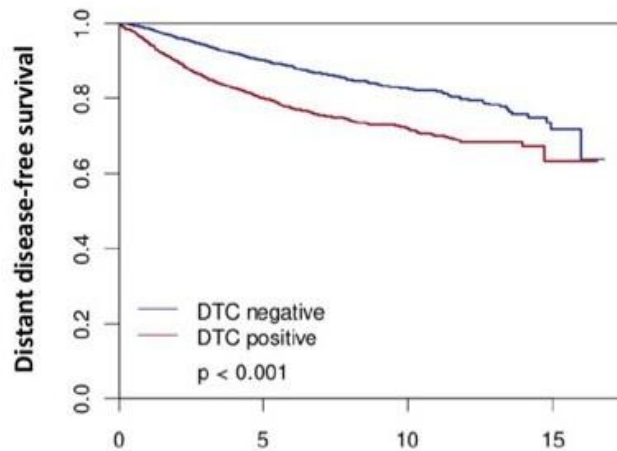
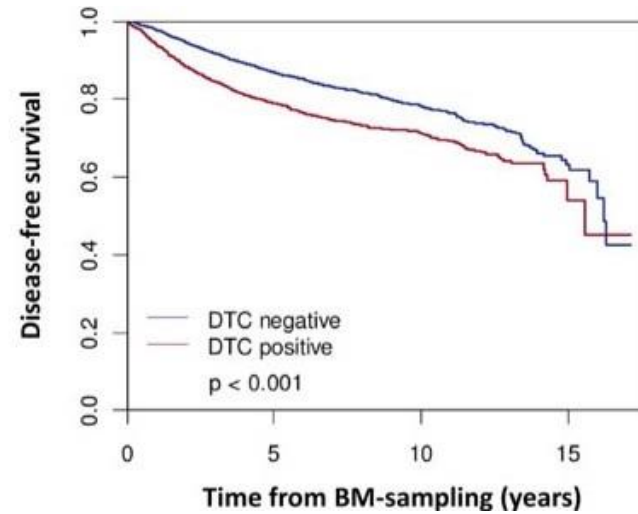
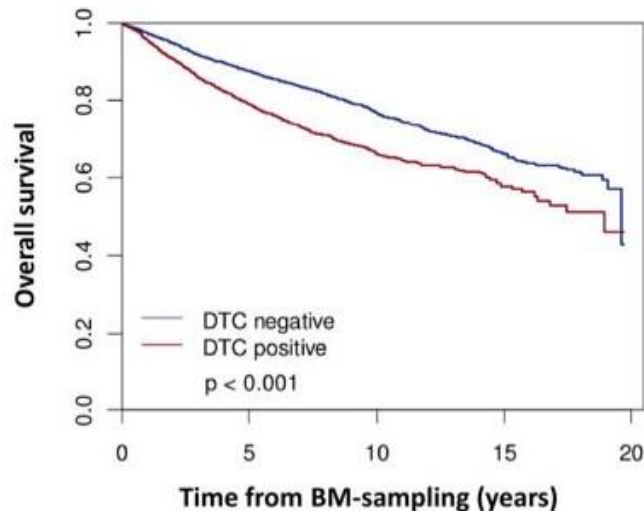


		n	DTC negative	DTC positive	p-value (chi ²)
All patients (median age 57 years)		10,307	72.7 %	27.3 %	
Menopausal state	premenopausal	3,417	73.2 %	26.8 %	0.323
	postmenopausal	6,458	72.3 %	27.7 %	
Histology	invasive ductal	7,526	73.2 %	26.8 %	0.133
	invasiv lobular	1,828	71.1 %	28.9 %	
	other	713	71.4 %	28.6 %	
Grading	G1	1,490	78.9 %	21.1 %	< 0.001
	G2	5,719	72.8 %	27.2 %	
	G3	2,491	70.1 %	29.9 %	

		n	DTC negative	DTC positive	p-value (chi ²)
All patients (median age 57 years)		10,307	72.7 %	27.3 %	
Tumor size	T1	6,324	75.3 %	24.7 %	< 0.001
	T2	3,293	70.3 %	29.7 %	
	T3	403	63.0 %	37.0 %	
	T4	175	54.3 %	45.7 %	
Nodal state	negative	6,414	75.6 %	24.4 %	< 0.001
	positive	3,590	68.8 %	31.2 %	

		n	DTC negative	DTC positive	p-value (chi ²)
All patients (median age 57 years)		10,307	72.7 %	27.3 %	
ER status	positive	7,680	75.2 %	24.8 %	< 0.001
	negative	1,729	69.8 %	30.2 %	
PR status	positive	6,638	75.7 %	24.3 %	< 0.001
	negative	2,626	69.9 %	30.1 %	
HER2 status	negative	6,526	76.8 %	23.2 %	< 0.001
	positive	1,012	70.4 %	29.6 %	

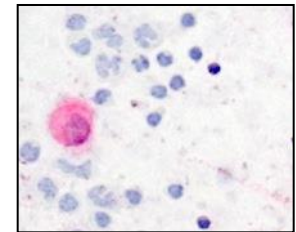
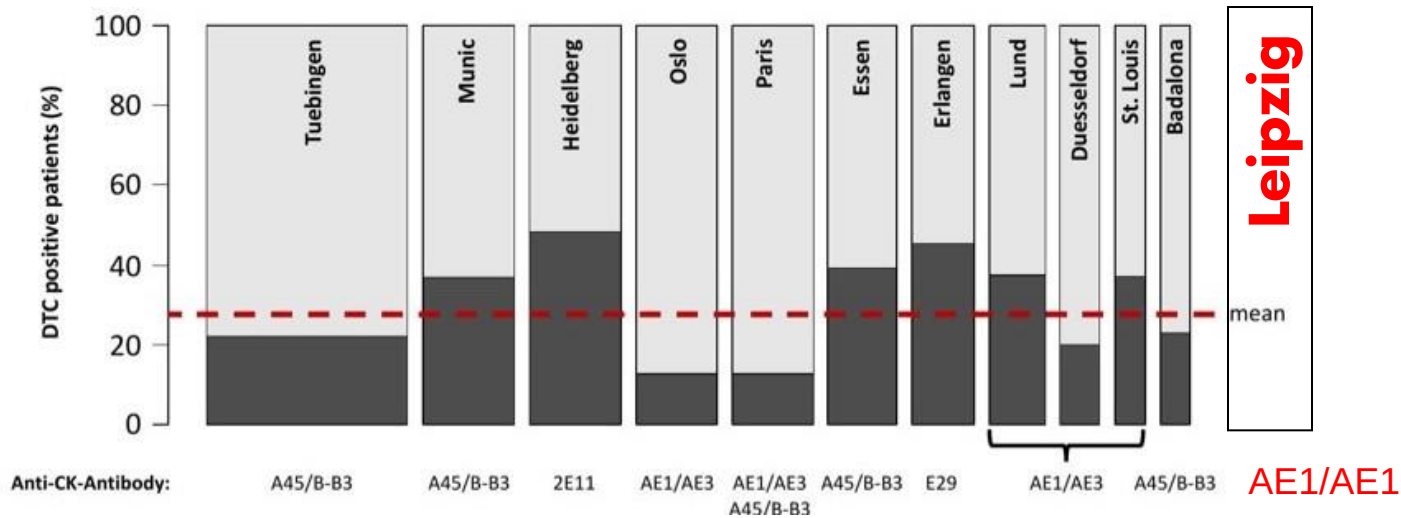
Ergebnisse nach 7,5Jahren medianer Beobachtungszeit



OS (n = 7.071)		DFS (n = 6.950)		DDFS (n = 6.255)		LRFS (n = 2.309)	
HR [95%-CI]	p-value	HR [95%-CI]	p-value	HR [95%-CI]	p-value	HR [95%-CI]	p-value
1.23 [1.06; 1.43]	0.006	1.30 [1.12; 1.52]	< 0.001	1.30 [1.08; 1.56]	0.006	1.21 [0.68; 2.16]	0.512

DTC detection is an independent factor for metastatic relapse and poor OS

- DTCs sind mit Tumorlast und biologischen Subtyp assoziiert
- DTCs bei der Erstdiagnose kann als unabhängiger prognostischer Faktor für Überleben
- Zusammenhang zwischen DTCs und Metastasierung



- ☞ TDM1 dürfte neuer Standard werden für Patientinnen mit Tumorrest nach neoadjuvanter Chemotherapie bei HER-2 positivem Brustkrebs!
 - Damit sollte die neoadjuvanter Chemotherapie bei HER-2 positivem Brustkrebs definitiv Standard sein!

- ☞ Atezolizumab+nab-Paclitaxel neuer Standard in der Erstlinientherapie beim metastasiertem Triple negativem Brustkrebs!
 - PD-L1-Status muss routinemäßig bestimmt werden!

- ☞ DTC haben eine relevante klinische Relevanz für das Überleben, Studien sind dringend erforderlich!

Danke für Ihre Aufmerksamkeit!

