

Therapie des HR-positiven, metastasierten Mammakarzinoms – Bedeutung der zirkulierenden Tumorzellen (STIC-CTC-Trial)

PD Dr. Thomas Friedl
Universitätsfrauenklinik Ulm

Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome

Endokrine und zielgerichtete Therapie des metastasierten Mammakarzinoms



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

Guidelines Breast
Version 2019.1D

◀ START

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Endokrine Therapie des metastasierten Mammakarzinoms

Indikation

Oxford LoE: 1a

GR: A

AGO: ++

Die endokrin-basierte Therapie ist die erste Therapieoption in der Behandlung des metastasierten hormonrezeptor-positiven (oder -unbekannten) Mammakarzinoms

- **Ausnahme: drohender Organausfall**
- **Cave: Der HR-Status kann sich im Laufe der Erkrankung verändern. Falls möglich, sollte eine Histologie der neuen Metastase gewonnen werden**



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

Guidelines Breast
Version 2019.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Endokrine Therapie Allgemeine Überlegungen

- **Therapieentscheidungen aller Behandlungslinien sollten die Vortherapien, Alter und Komorbiditäten sowie den jeweiligen Zulassungsstatus berücksichtigen.**
- **Eine prämenopausale Patientin unter GnRH-A-Therapie oder nach Ovariectomie kann analog zur postmenopausalen Patientin behandelt werden.**



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

Guidelines Breast
Version 2019.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Endokrine Mono-Therapie der postmenopausalen Patientin mit HER2-negativem, metastasiertem Mammakarzinom

- **Fulvestrant 500 mg**
- **Aromataseinhibitor (dritte Generation)***
- **Tamoxifen**
- **Fulvestrant 250 mg + Anastrozol**
- **Frühere Behandlungslinien wiederholen**

Oxford		
LoE	GR	AGO
1b	B	++
1a	A	++
1a	A	+
1b	B	+/-
5	D	+/-

- * Keine Hinweise für die Überlegenheit eines einzelnen Aromataseinhibitors.
Um eine spätere Therapie nach Zulassungsstatus mit Everolimus zu ermöglichen, sollte in der Erstlinientherapie bevorzugt ein nicht-steroidaler AI eingesetzt werden.



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

Guidelines Breast
Version 2019.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Endokrin-basierte Therapie der postmenopausalen Patientin mit HER2-negativem metastasiertem Mammakarzinom

- **CDK4/6-Inhibitor (Abemaciclib, Palbociclib, Ribociclib)**
 - + nicht-steroidaler AI
 - + Fulvestrant
- **Abemaciclib Monotherapie**
- **Everolimus**
 - + Exemestan
 - + Tamoxifen
 - + Letrozol
 - + Fulvestrant
- **CDK4/6i beyond progression**

Oxford		
LoE	GR	AGO
1b	B	++
1b	B	++
3	C	+/-
1b	A	+
2b	B	+
2b	B	+/-
2b ^a	B	+
5	D	-



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

Guidelines Breast
Version 2019.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Endokrine Resistenz bei metastasiertem Mammakarziom

Primäre endokrine Resistenz:

- Rezidiv innerhalb der ersten zwei Jahre unter einer adjuvanten endokrinen Therapie (ET)
- Progress innerhalb der ersten 6 Monate unter einer laufenden endokrinen first-line-Therapie beim metastasierten Mammakarzinom

Sekundäre (erworbene) endokrine Resistenz:

- Rezidiv unter einer adjuvanten ET, aber erst nach den ersten 2 Jahren oder innerhalb 12 Monate nach abgeschlossener adjuvanter ET
- Progression ≥ 6 Monate nach Initiierung einer ET in der metastasierten Situation



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

Guidelines Breast
Version 2019.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Chemotherapie des metastasierten Mammakarzinoms Ziele

Oxford LoE: 1b

GR: A

AGO: ++

■ **Monochemotherapie**

- **Günstiger therapeutischer Index**
- **Indiziert bei**
 - **langsamere, nicht lebensbedrohliche Progression**
 - **Resistenz oder Progression unter endokriner Therapie**

■ **Polychemotherapie:**

- **Ungünstiger therapeutischer Index**
- **Indiziert zum Erzielen einer schnellen Remission bei**
 - **ausgeprägten Symptomen**
 - **viszeraler Krise (ABC 4 Definition)**
- **Überlebensvorteil im Vergleich zur sequenziellen Gabe der gleichen Substanzen ist nicht bewiesen**

Der therapeutische Index berücksichtigt Effektivität, Toxizität, und Lebensqualität



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

Guidelines Breast
Version 2019.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

mBC – HER2-negativ/HR-positiv Chemotherapie Erstlinienbehandlung*

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
<ul style="list-style-type: none"> ■ Monochemotherapie <ul style="list-style-type: none"> ■ Paclitaxel (q1w) (T), Docetaxel (q3w), ■ Doxorubicin, Epirubicin, Mitoxantron (A), Peg-liposomales Doxorubicin(A_{lip}) ■ Vinorelbin ■ Capecitabin ■ Nab-Paclitaxel 	1a	A	++
	1b	A	++
	3b	B	+
	2b	B	+
	2b	B	+
<ul style="list-style-type: none"> ■ Polychemotherapie: <ul style="list-style-type: none"> ■ A + T ■ Paclitaxel + Capecitabin ■ Docetaxel + Capecitabin nach adj. A ■ T + Gemcitabin nach adj. A ■ A + C oder A_{lip} + C 	1b	A	++
	2b	B	+
	1b	A	+
	2b	B	++
	1b	B	++

Berücksichtigung der Vorbehandlung:

*bei ER pos. Erkrankung nur indiziert, wenn eine endokrine Therapie nicht oder nicht mehr in Frage kommt



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

Guidelines Breast
Version 2019.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN



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

Guidelines Breast
Version 2019.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

mBC HER2-negativ / HR-positiv Chemotherapie nach Anthrazyklin-Vorbehandlung*

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ Paclitaxel (q1w)	1a	A	++
■ Docetaxel q3w	1a	A	++
■ Capecitabin	2b	B	++
■ Nab-Paclitaxel	2b	B	++
■ Peg-liposomales Doxorubicin*	2b	B	+
■ Eribulin	1b	B	+
■ Vinorelbin	2b	B	+
■ Docetaxel + Peg-liposomales Doxorubicin	1b	B	+/-

* Unabhängig davon, ob Anthrazykline in der adjuvanten oder first line metastasierten Situation verwendet wurden

mBC HER2-negativ / HR-positiv Chemotherapie nach Taxan- und Anthrazyklin-Vorbehandlung

- **Capecitabin**
- **Eribulin**
- **Vinorelbin**
- **(Peg)-liposomales Doxorubicin**
- **Taxan Re-Challenge***
- **Anthrazyklin Re-Challenge***
- **Metronomische Therapie (z.B. Cyclophos. und MTX)**
- **Gemcitabin + Cisplatin / Carboplatin**
- **Gemcitabin + Capecitabin**
- **Gemcitabin + Vinorelbin**

Oxford		
LoE	GR	AGO
2b	B	++
1b	B	++
2b	B	++
2b	B	+
2b	B	+
3b	C	+
2b	B	+
2b	B	+/-
2b	B	+/-
1b	B	-

* Mindestens 1 Jahr rezidivfrei nach adjuvanter Gabe



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

Guidelines Breast
Version 2019.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN



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

Guidelines Breast
Version 2019.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Definition

Ein **prognostischer Faktor*** ist ein Parameter, der zu einem interessierenden Zeitpunkt z.B. bei Erstdiagnose vorliegt und, sofern keine weitere Therapie erfolgt, mit dem krankheitsfreien oder dem Gesamtüberleben d.h. mit dem natürlichen Krankheitsverlauf korreliert.

Ein **prädiktiver Faktor** ist ein Parameter, der das Ansprechen auf eine bestimmte Therapie definiert.

* Im Sinne dieser Leitlinie gemeint sind Faktoren, die mit einem Krankheitsrezidiv assoziiert sind.

Prognosefaktoren – Metastasiertes Mammakarzinom

Faktor	LoE ₂₀₀₉	CTS	AGO
<ul style="list-style-type: none"> ■ Zirkulierende Tumorzellen (CTC im Blut, Cell Search®) <ul style="list-style-type: none"> ■ Prognose ■ Frühes Therapieansprechen (3 Wo.) ■ Therapieentscheidungen basiert auf CTC-Anzahl oder CTC-Phänotypen <ul style="list-style-type: none"> ■ Cell-free DNA (cfDNA im Blut) 	I	A	+
	I	B	+
	I	A	-*
	I	A	+/-

* Studienteilnahme empfohlen



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

Guidelines Breast
Version 2019.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Therapie des metastasierten Mammakarzinoms – Prädiktive Faktoren



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

Guidelines Breast
Version 2019.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Therapie	Faktor	Oxford		
		LoE	GR	AGO
Endokrine Therapie	ER/PR Rezeptorstatus (Primärtumor, Metastase)	1a	A	++
	vorheriges Ansprechen	2b	B	++
Chemotherapie	vorheriges Ansprechen	1b	A	++
Anti-HER2-zielgerichtete Therapie	HER2 (Primärtumor, besser Metastase)	1a	A	++
Checkpoint-Inhibitoren (Atezolizumab)	PD-L1 IC# Positivität beim TNBC	1b	B	+
PARP-Inhibitoren	gBRCA1/2-Mutation	1a	A	++
Bone modifying drugs	Knochenmetastasen	1a	A	++
Beliebige Therapie	CTC monitoring	1b	A	+*

* In klinischen Studien

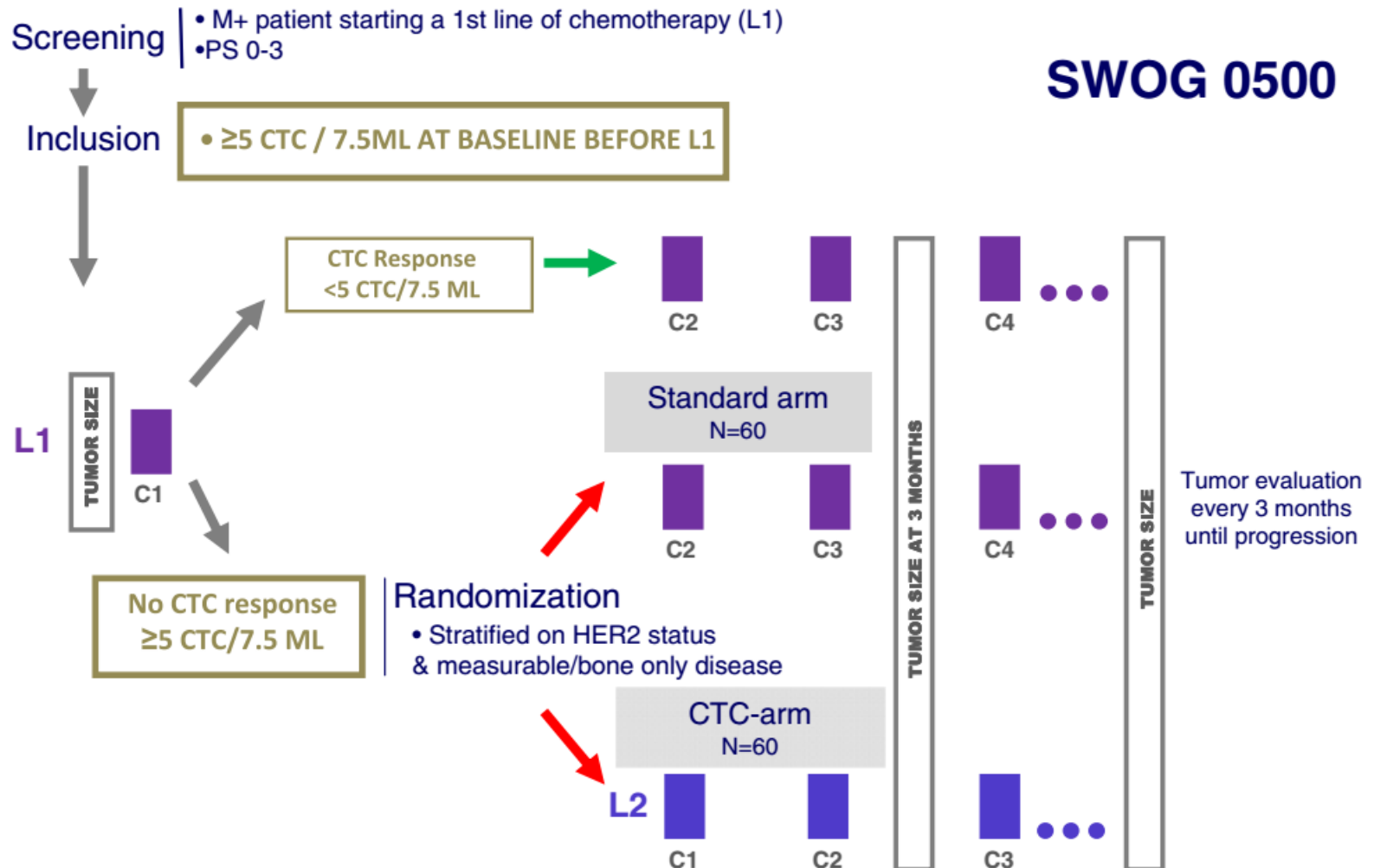
≥ 1% bestimmt auf Immunzellen (IC) (siehe Kapitel „Pathologie“)

(andere potenzielle biologische Faktoren: siehe Kapitel „Prädiktive Faktoren“)

Klinische Studien, in denen die CTC-Anzahl für eine Therapieentscheidung herangezogen wird:

- SWOG 0500
- STIC CTC

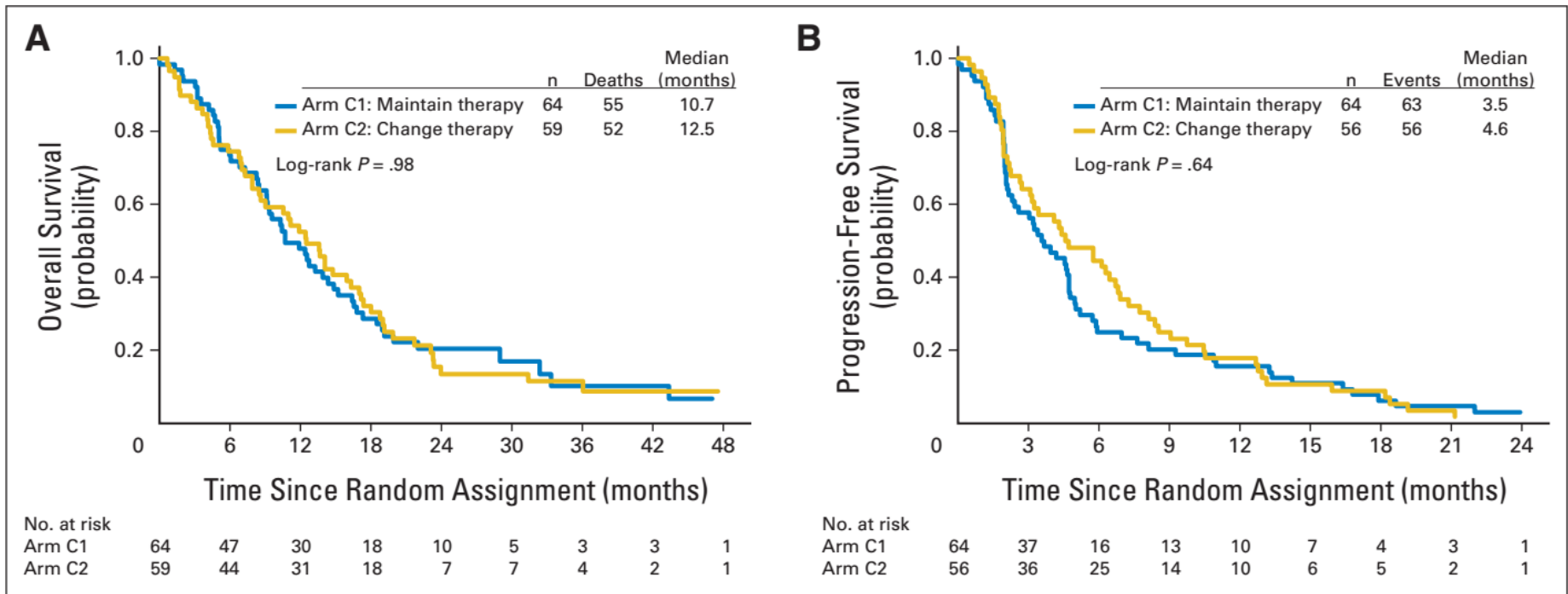
SWOG 0500 trial



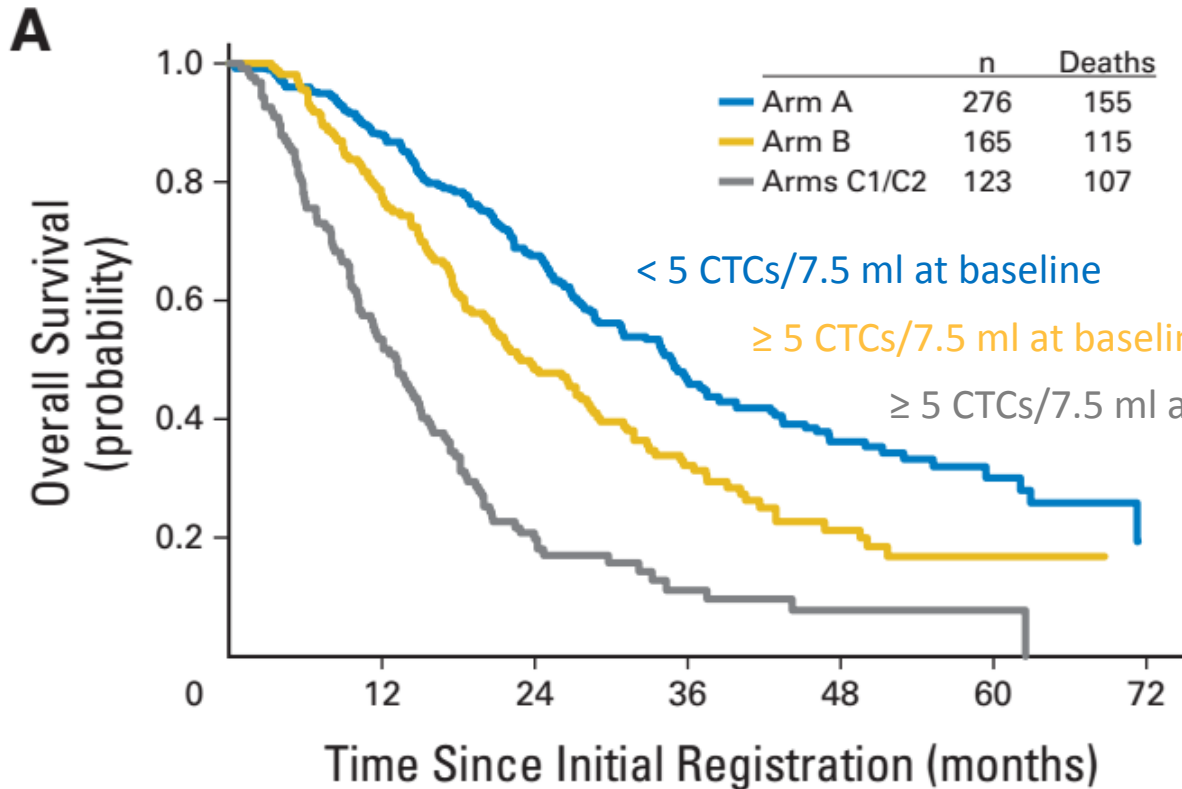
SWOG 0500 trial

Ein früher Wechsel der Chemotherapie bei Patientinnen mit persistierend erhöhter CTC Anzahl im Blut nach 21 Tagen einer Erstlinien-Chemotherapie führt nicht zu besserem progressionsfreiem Überleben oder Gesamtüberleben

➔ dieses Patientinnenkollektiv scheint auf Standard-Chemotherapie nicht anzusprechen



SWOG 0500 trial



No. at risk	0	12	24	36	48	60	72
Arm A	276	240	166	87	42	17	2
Arm B	165	123	70	38	16	7	0
Arm C	123	65	21	7	3	2	0

- Prognose
- Frühes Therapieansprechen

**Clinical utility of Circulating Tumor Cells (CTC) count
to choose between 1st line hormone therapy & chemotherapy
in ER+ HER2- metastatic breast cancer**

Results of the phase III STIC CTC trial (NCT01710605)

FC Bidard, W Jacot, S Dureau, E Brain, T Bachelot,
H Bourgeois, A Goncalves, S Ladoire, H Naman, F Dalenc,
J Gligorov, M Espie, C Levy, JM Ferrero, D Loirat, P Cottu,
V Dieras, C Simondi, F Berger, C Alix-Panabières, JY Pierga



STIC CTC: inclusion & workup

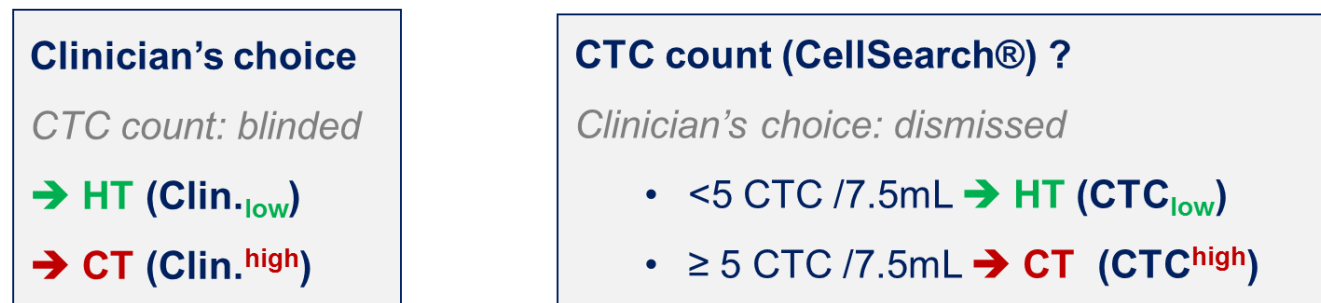
San Antonio Breast Cancer Symposium®
December 4-8, 2018

Aim: to compare CTC-driven vs clinician's choice for 1st line therapy in HR+ MBC

Main inclusion criteria

- HR+ HER2- MBC
- No prior therapy for MBC
- Condition compatible with HT or CT
- PS 0-3
- Evaluable disease
- Informed consent

1:1 randomization stratified on PS / center / disease-free interval



The study protocol did not specify which HT or CT to use (best physician's choice)

!!! maintenance HT (after CT) was allowed in patients treated with CT

Primary endpoint: PFS non-inferiority between clinically-driven and CTC-driven arms

Secondary endpoints:

- OS
- pre-specified subgroups analyses

Trial opened from 02/2012 to 07/2016 in 17 centers
N= 778 pts randomized

Median follow-up: 30 months
N= 605 PFS events
N= 230 OS events

Results: patients characteristics by arm

	All N=778	Control Arm N=387	CTC arm N=391
Median age [IQR]	63 [55-70]	63 [55-70]	64 [54-70]
PS ≥2	7.7 %	7.9 %	7.6 %
Post-menopausal	87.2 %	87.4 %	86.9 %
PR-negative	21.1 %	23.5 %	18.7 %
Liver metastasis	20.5 %	19.7 %	21.3 %
Bone-only disease	26.3 %	28.7 %	24.0 %
Synchronous stage IV	26.7 %	25.1 %	28.4 %
LDH > normal value	29.5 %	28.9 %	30.1 %
Endocrine-sensitive	71.0 %	70.5%	71.4%
II ^{IV} endocrine resistance	26.6 %	27.7 %	25.5 %
I ^{IV} endocrine resistance	2.4 %	1.8 %	3.1 %

Clin._{low} / CTC_{low}

47.5%

46.5%

48.6%

← Concordant estimates: HT in both arms

Clin._{low} / CTC_{high}

25.2%

26.1%

24.3%

← Discordant estimates: HT or CT

Clin._{high} / CTC_{low}

13.8%

13.4%

14.0%

Clin._{high} / CTC_{high}

13.5%

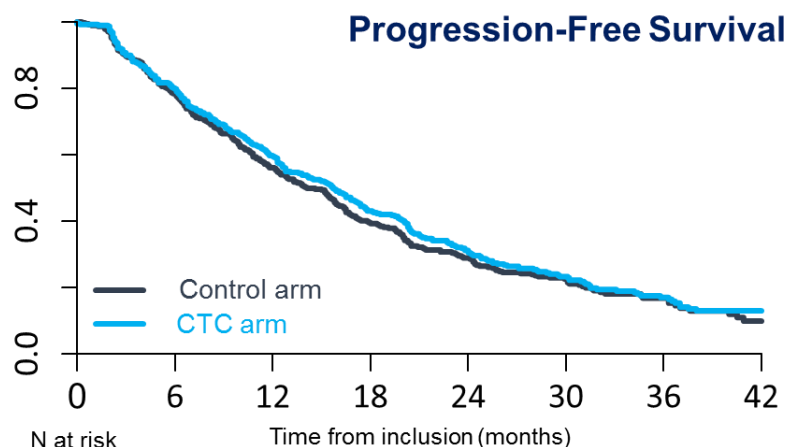
13.9%

13.0%

← Concordant estimates: CT in both arms

Primary endpoint: PFS in the two arms

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



Primary objective met:

PFS HR=0.92, 90%CI[0.80-1.06]

No significant interaction with patient characteristics

Median PFS

CTC arm : 15.6 months [12.8-17.3]

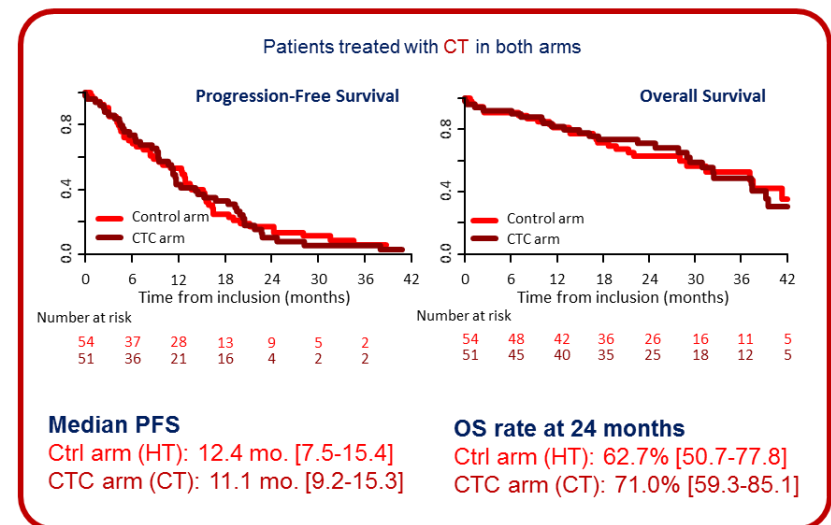
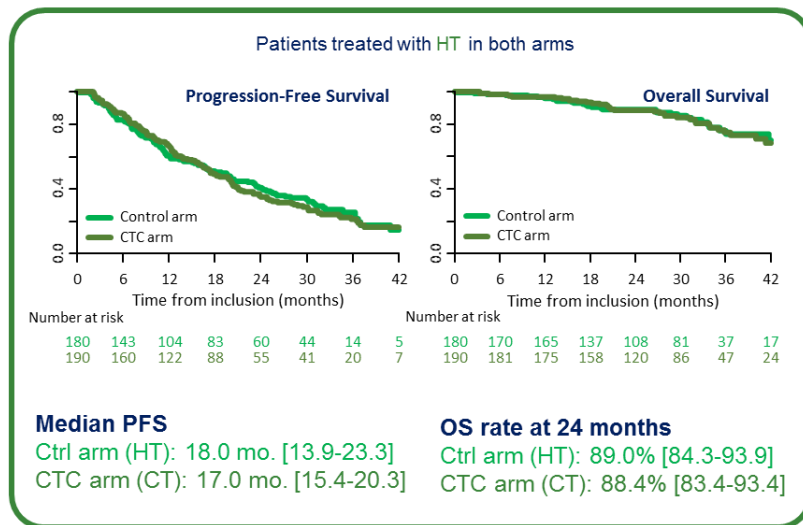
Control arm : 14.0 months [12.2-16.0]

STIC CTC trial - SABCS 2018 Oral presentation GS3-07

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

Planned subgroups analyses: (1) concordant groups

	Clin. _{low} /CTC _{low}	Clin. _{low} /CTC _{high}	Clin. _{high} /CTC _{low}	Clin. _{high} /CTC _{high}
Control arm	HT	HT	CT	CT
CTC arm	HT	CT	HT	CT
N pts total (%)	370 (47.5%)			105 (13.5%)



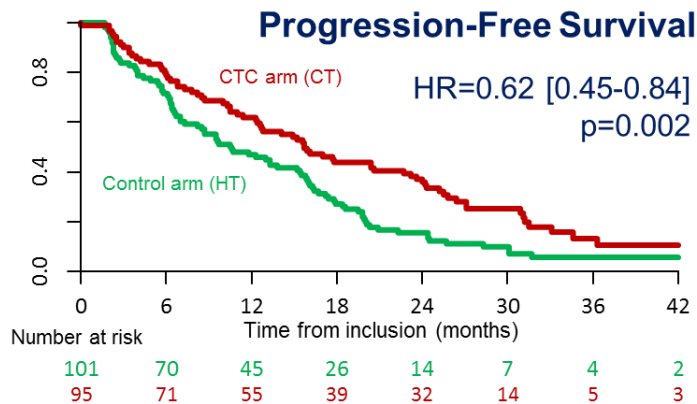
→ CTC count complements the prognostic estimate and isolate patients with excellent / poorer outcome

STIC CTC trial - SABCS 2018 Oral presentation GS3-07

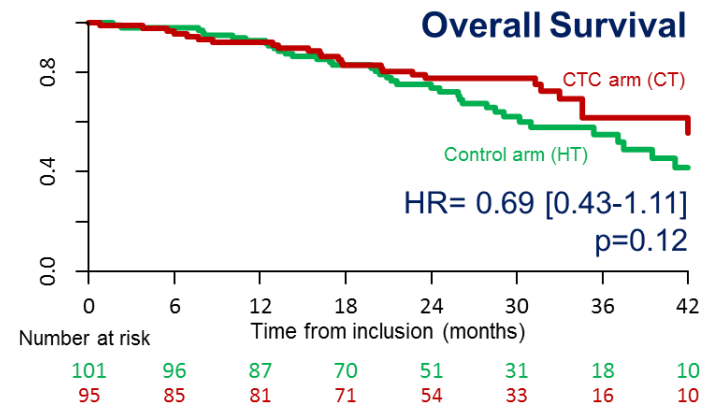
San Antonio Breast Cancer Symposium®
December 4-8, 2018

Planned subgroups analyses: (2) discordant groups

	Clin. _{low} /CTC _{low}	Clin. _{low} /CTC ^{high}	Clin. _{high} /CTC _{low}	Clin. _{high} /CTC ^{high}
Control arm	HT	HT	CT	CT
CTC arm	HT	CT	HT	CT
N pts total (%)	370 (47.5%)	196 (25.2%)	105 (13.5%)	



Median PFS
 CTC arm (CT): 15.6 mo. [12.2-22.7]
 Control arm (HT): 10.5 mo. [7.3-15.4]



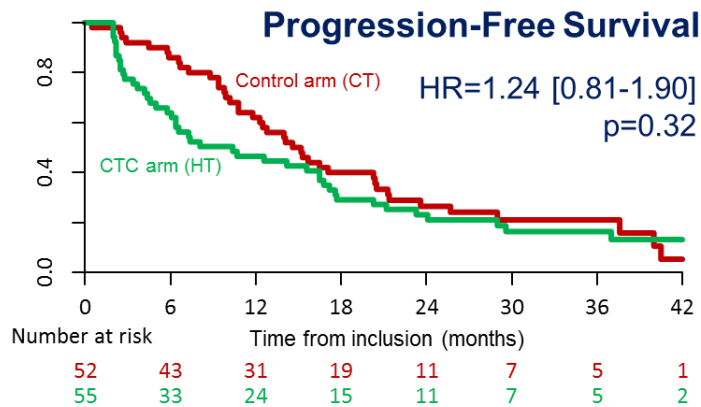
OS rate at 24 months
 CTC arm (CT): 77.6% [69.2-87.1]
 Control arm (HT): 73.7% [64.9-83.7]

STIC CTC trial - SABCS 2018 Oral presentation GS3-07

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

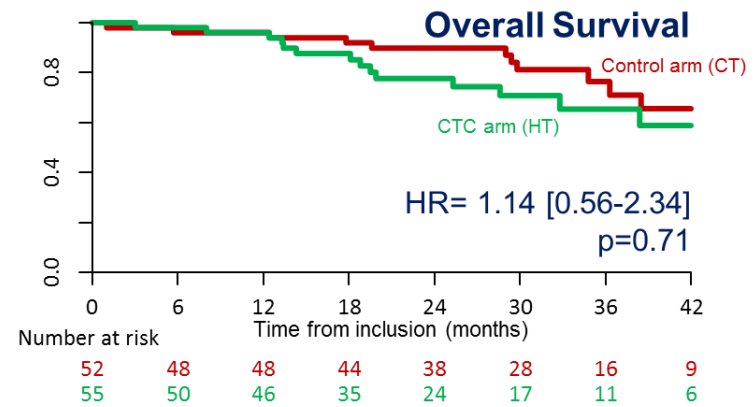
Planned subgroups analyses: (2) discordant groups

	Clin. _{low} /CTC _{low}	Clin. _{low} /CTC _{high}	Clin. _{high} /CTC _{low}	Clin. _{high} /CTC _{high}
Control arm	HT	HT	CT	CT
CTC arm	HT	CT	HT	CT
N pts total (%)	370 (47.5%)	196 (25.2%)	107 (13.5%)	105 (13.5%)



Median PFS

CTC arm (HT): 8.1 mo. [6.1-16.8]
Control arm (CT): 14.6 mo. [10.8-20.4]



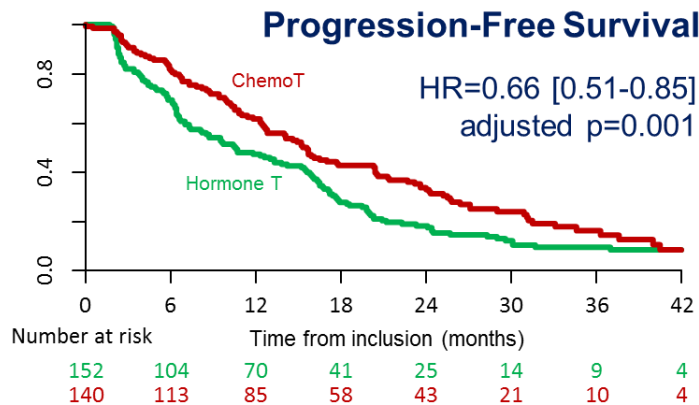
OS rate at 24 months

CTC arm (HT): 77.7% [66.3-91.1]
Control arm (CT): 89.8% [81.7-98.7]

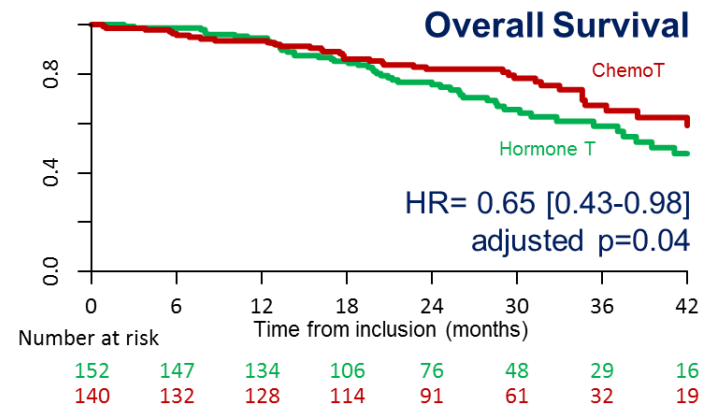
Exploratory analysis: discordant groups pooled

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

	Clin. _{low} /CTC _{low}	Clin. _{low} /CTC ^{high}	Clin. ^{high} /CTC _{low}	Clin. _{high} /CTC ^{high}
Control arm	HT	HT vs CT		CT
CTC arm	HT			CT
N pts total (%)	370 (47.5%)	303 (38.9%)		105 (13.5%)



Median PFS
HT: 10.5 mo. [7.3-15.4]
CT: 15.6 mo. [12.2-22.7]



OS rate at 24 months
HT: 74.4% [67.5-82.7]
CT: 82.9% [75.6-88.8]

STIC CTC: conclusions

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

- **CTC count was tested as a standalone biomarker vs clinicians' estimate**

In the overall population, this reproducible biomarker is clinically reliable

Room for improvement: combination / integration into multiparametric decision tools

- **In patients with ≥ 5 CTC/7.5mL, chemotherapy is better than single agent endocrine therapy**

Further studies are worthy, especially with CDK4/6 inhibitors added to maintenance therapy

- **Looking further into discordant subgroups, this is the first contemporary study reporting a significant reduction in the risk of death with frontline chemotherapy**

This result was obtained in #300 patients randomized between HT and CT and challenges current standards

- **CTC count should be included in the decision algorithm for HR+ HER2- MBC patients**

Klinische Studien, in denen der CTC-Phänotyp (HER2-Status) für eine Therapieentscheidung herangezogen wird:

- DETECT III
- CirCe T-DM1

Es bleibt spannend....

**Vielen Dank für Ihre
Aufmerksamkeit**