



Behandlung des lobulären Mammakarzinoms mit dem AKT-Inhibitor Capivasertib

LOBSTER (GBG 118)

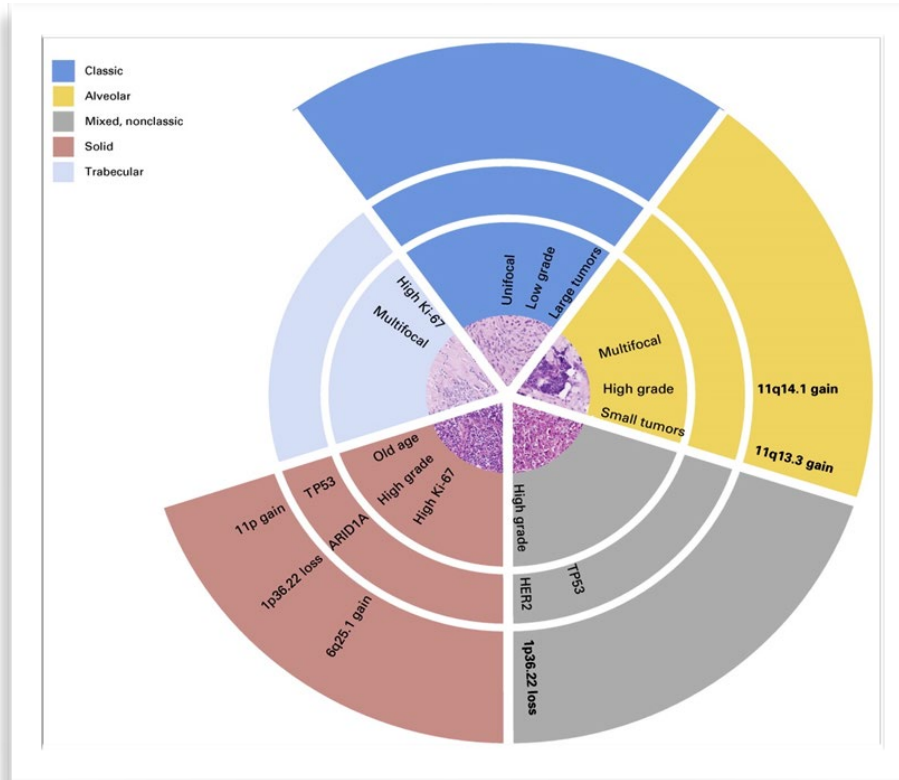
JU Blohmer

Conflict of Interest

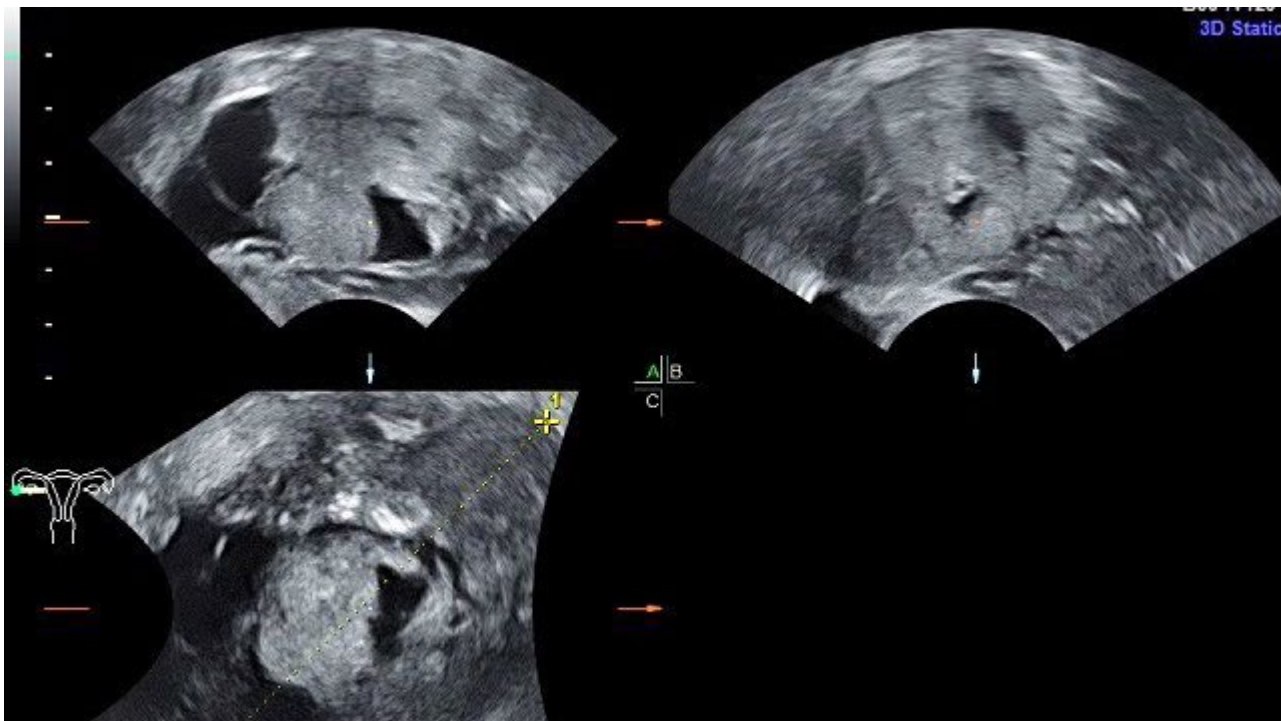
1. Klinikdirektor Gynäkologie mit Brustzentrum Charité
2. Öffentliche Förderungen: BKG, BMBF, GBA, DKH, DKTK
3. Honorare für Vorträge und advisory boards: AstraZeneca, Daiichi Sankyo, Eisai, Gilead, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Seagen

- Etwa 15 % aller Mammakarzinome sind invasiv lobulär (ILC) – höhere Tumorstadien und oft N+¹
- Im Vergleich zu invasiv duktalem Karzinomen signifikant niedrigere pCR-Raten und höhere Raten an Mastektomien nach neoadjuvanter Anthrazyklin-/Taxan-basierter Therapie²
 - Bei wem kann auf Chemotherapie verzichtet werden?
 - Wer spricht nicht auf eine neoadjuvante endokrine Therapie an und hat ein erhöhtes Rezidivrisiko?
- Hohe Raten an *CDH1*-Mutationen und Veränderungen im PI3K-Signalweg (*PIK3CA*, *PTEN*, and *AKT1*)³
- Capivasertib ist ein potenter und selektiver oraler AKT- Inhibitor

Klinisch-pathologische Merkmale und genetische Alterationen bei ILC

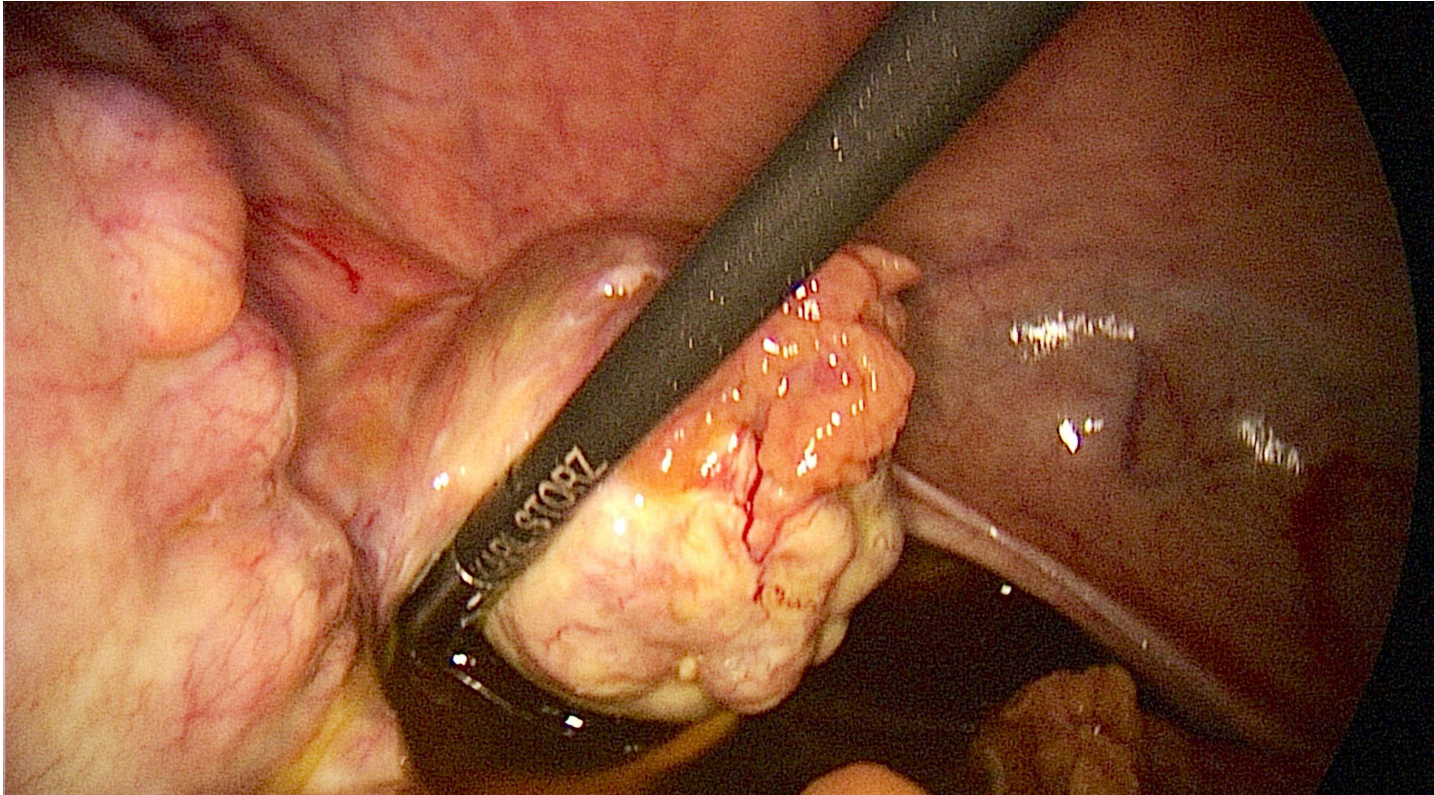


Vaginal US (3D) : ILC metastasis of right ovary with ascites, 60 y. pts.



Blohmer JU et al.

Metastasis of ILC in right ovary and ascites



Blohmer JU et al.

1st International

Invasive Lobular Cancer Symposium

ILC
2016

Ascites in upper abdomen and diffuse peritoneal metastases



Blohmer JU et al.

1st International

Invasive Lobular Cancer Symposium

ILC
2016

A comparison of the metastatic pattern of infiltrating lobular carcinoma and infiltrating duct carcinoma of the breast

M. Harris¹, A. Howell², M. Chrissohou⁴, R.I.C. Swindell³, M. Hudson⁴ & R.A. Sellwood⁴

Departments of ¹Pathology, ²Medical Oncology, and ³Medical Statistics, Christie Hospital, and ⁴Department of Surgery, Withington Hospital, Manchester M20 8LR, UK.

Summary The metastatic sites of infiltrating duct (IDC) and infiltrating lobular carcinoma (ILC) have been compared using both clinical and autopsy data. The following statistically significant differences were found:

1. Lung parenchymal metastases were more common in IDC.
2. Bone trephine biopsies were more likely to be positive in ILC.
3. Carcinomatous meningitis was associated almost exclusively with ILC.
4. Peritoneal/retroperitoneal metastases of distinctive pattern occurred in ILC. There was often associated linitis plastica-like involvement of the stomach wall and diffuse infiltration of the uterus. Hydronephrosis was a common secondary phenomenon.

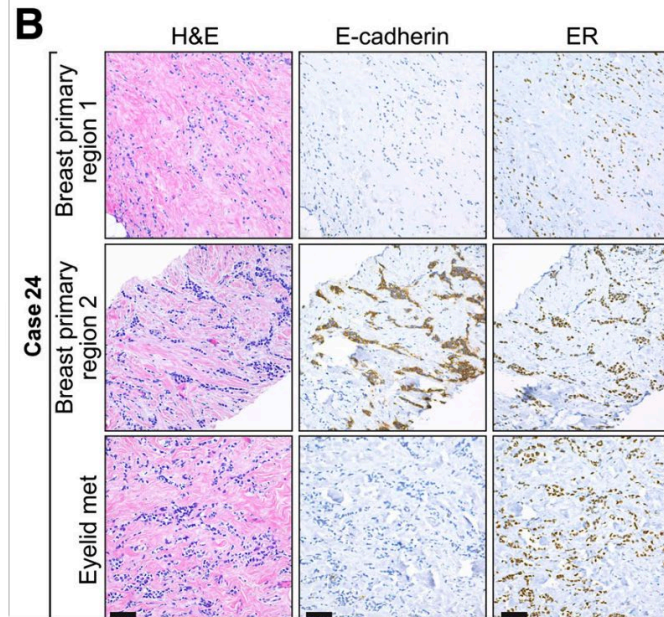
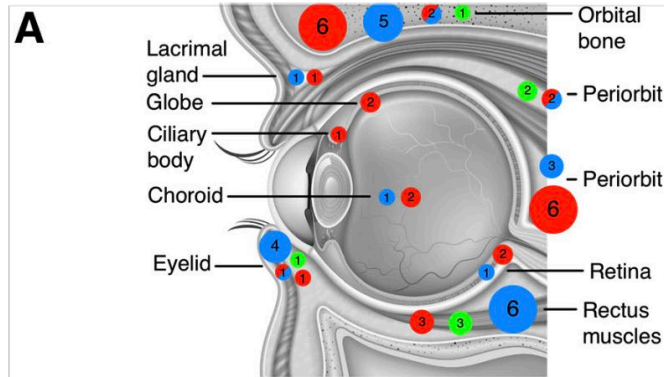
„The most striking ... was widespread involvement of peritoneal surfaces and retroperitoneum...“diffuse“

JAMA Surgery | Original Investigation

Association Between Hereditary Lobular Breast Cancer Due to *CDH1* Variants and Gastric Cancer Risk

Lauren A. Gamble, MD; Alexander Rossi, MD; Grace-Ann Fasaye, ScM; Chimene Kesserwan, MD; Jonathan M. Hernandez, MD; Andrew M. Blakely, MD; Jeremy L. Davis, MD

Published online October 13, 2021



Blohmer M et al. Breast Cancer Research (2020) 22:70

CLINICAL TRIAL

Response and prognosis after neoadjuvant chemotherapy in 1,051 patients with infiltrating lobular breast carcinoma

**Sibylle Loibl · Cristina Volz · Christine Mau · Jens-Uwe Blohmer ·
Serban D. Costa · Holger Eidtmann · Peter A. Fasching · Bernd Gerber ·
Claus Hanusch · Christian Jackisch · Sherko Kümmel · Jens Huober ·
Carsten Denkert · Jörn Hilfrich · Gottfried E. Konecny · Werner Fett ·
Elmar Stickeler · Nadia Harbeck · Keyur M. Mehta · Valentina Nekljudova ·
Gunter von Minckwitz · Michael Untch**

„ ...in 9,020 of 9,197 primary breast cancer patients information on histological type was available (98.1%). ILC was diagnosed in 1051 (11.7%) “

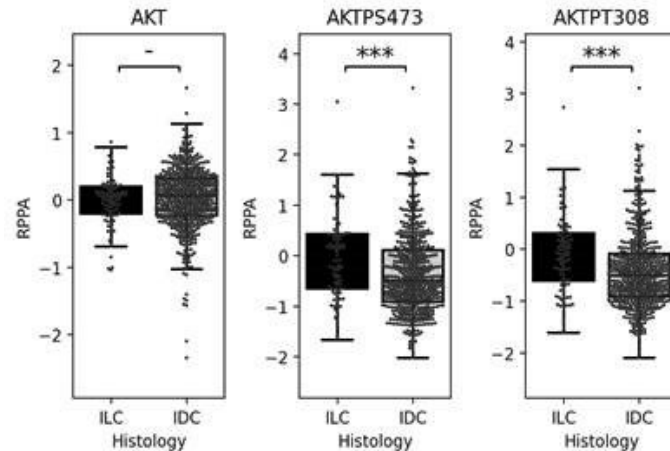
- „ILC was associated with older age ($p < 0.001$), larger tumour size ($p < 0.001$), lymph node neg ($p = 0.001$), lower grade ($p < 0.001$), HR-pos ($p < 0.001$), and HER2-neg ($p < 0.001$).“
- "The pCR rate varied according to HER2/HR biological subtypes: 4.2% in ILC/HR-pos/G1-2, compared with 7.0% in ILC either HR-neg or G3 ($p = 0.36$), and 17.8% in ILC/HR-neg/G3 ($p = 0.004$).“
- „In multivariable analysis age ($p = 0.046$), HR-status ($p = 0.002$) and subtype ($p = 0.001$) predicted pCR in the ILC group.“

Promising ILC Treatments – Targeting PTEN-PI3K-AKT Pathway

Internal analysis: Protein expression of AKT in human ILC (~300 samples) and IDC samples (~1500 samples)

Similar AKT protein levels in ILC vs IDC

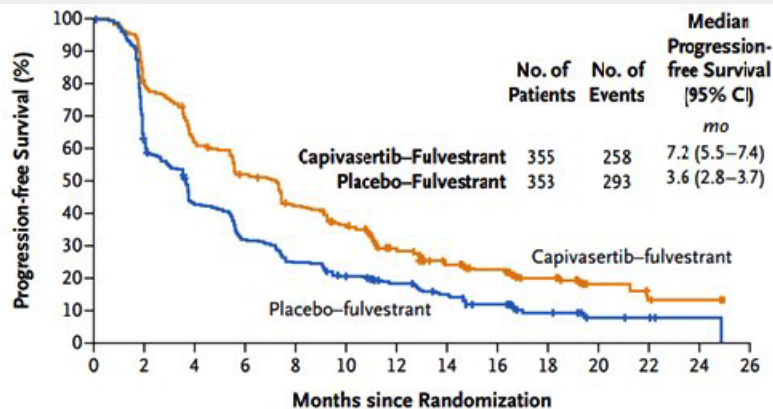
Significantly higher phosphorylation (activation) of p-AKT S473 and p-AKT T308 in ILC.



San Antonio Breast Cancer Symposium®, December 5-9, 2023

Unpublished data; Courtesy of BostonGene

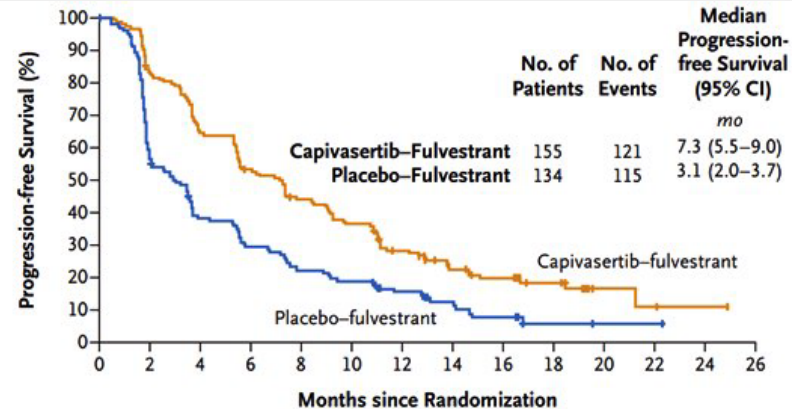
Overall Population



No. at Risk	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26
Capiasertib-fulvestrant	355	266	207	172	138	115	78	55	43	25	8	5	2	0
Placebo-fulvestrant	353	207	142	106	83	66	51	33	23	11	4	3	1	0

HR 0.60 (95% CI, 0.51-0.71)
 p<0.001

AKT Pathway-Altered Tumors

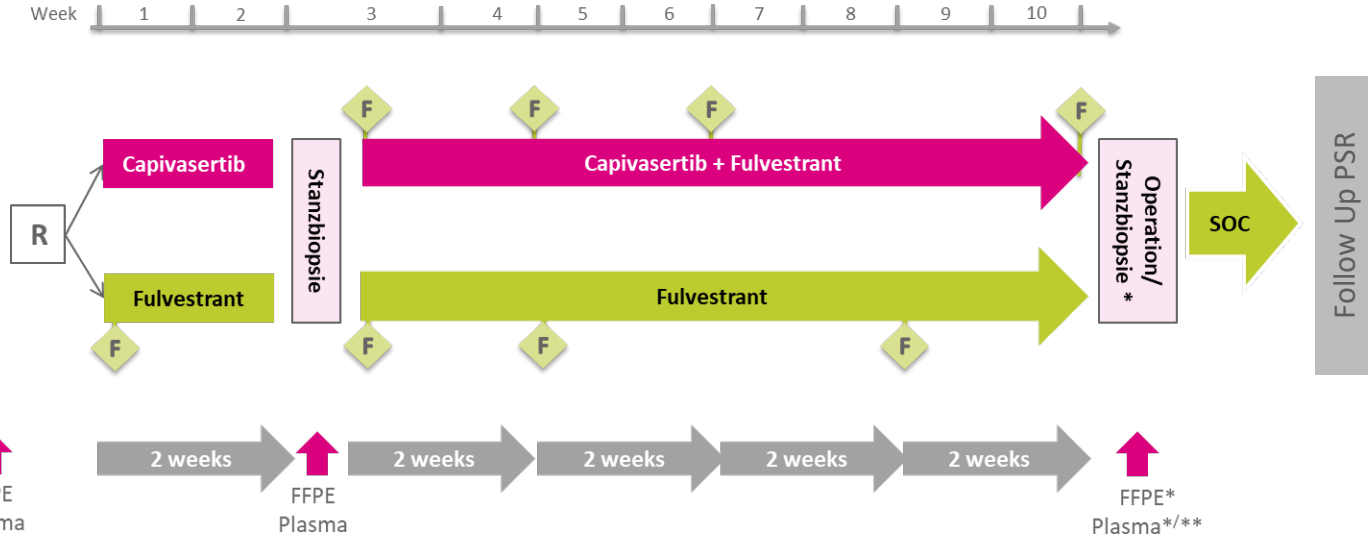


No. at Risk	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26
Capiasertib-fulvestrant	155	127	99	80	65	54	38	26	21	12	3	2	1	0
Placebo-fulvestrant	134	77	48	37	28	24	17	11	6	2	1	1	0	0

HR 0.50 (95% CI, 0.38-0.65)
 p<0.001

N=120

- Frühes, lobuläres Mammakarzinom
- Postmenopausale Frauen
- HR+ (ER/PR \geq 10%), HER2-
- cT1c und cN+ oder \geq cT2
- Ki67 >10%



- Capiasertib 400mg 2x1 PO Tag 1-4 gefolgt von 3 Tagen Pause
- Fulvestrant 500mg IM alle 4 Wochen (+ 500 mg IM 2 Wochen nach erster Gabe)

* innerhalb von 4 Wochen nach letztem Fulvestrant und vor jeglicher neuer Tumortherapie
 ** vor Operation

- **Kompletter Zellzyklus-Arrest (Ki67 \leq 2.7%)**

Ziel: Es soll bestimmt werden, ob die Kombination von Capivasertib und Fulvestrant die CCCA-Rate nach 10 Wochen im Vergleich zu Fulvestrant allein erhöht

Sekundäre Studienendpunkte (Auswahl)

- Pathologische Komplettremission (pCR)
- Invasives krankheitsfreies Überleben (iDFS)
- Gesamtüberleben (OS)
- Brusterhaltungsrate (BCS)
- Sicherheit und Verträglichkeit
- Translationale Forschung: Biomarker-Analysen (z.B. AKT- Pathway Alterationen) für Wirksamkeit

- Postmenopausale Frauen
- Frühes, bisher unbehandeltes, lobuläres, HR+/HER2- Mammakarzinom mit zentraler Bestätigung*:
 - ER-Status, PR-Status (ER/PR $\geq 10\%$), HER2-Status
 - Lobuläre Histologie
 - Ki-67 $> 10\%$
- Die Patienten müssen sich in folgenden Krankheitsstadien befinden: cT1c N+ oder \geq cT2 N0/N+
- ECOG 0-1

* Bilaterales Mammakarzinom:
alle Läsionen müssen lobulär, HR+/HER2- sein

- Tumorektomie oder chirurgisches Axillastaging vor Studieneintritt
- Jegliche vorherige Tumortherapie (Chemotherapie, endokrine Therapie oder Strahlentherapie)
- Therapie mit starken Inhibitoren/Induktoren von CYP3A4 innerhalb von 2 Wochen vor der ersten Dosis der Studienbehandlung
- Patientinnen mit einem Insulin-pflichtigen Diabetes mellitus Typ I oder Typ II
- Schwere und relevante Komorbiditäten (z. B. transitorische ischämische Attacke oder symptomatische Lungenembolie, aktive Infektion)

- Einreichung CTIS 22.02.2024 ✓
- First Patient In Q2/2024
- Last patient In Q2/2026
- Studiendauer Ca. 26 Monate

Co-Ordinating Investigator:

Prof. Dr. med. Jens Uwe Blohmer

Berlin Charité

E-Mail: jens.blohmer@charite.de

Projektmanagement:

Christina Müller-Weisbrod

GBG Forschungs GmbH, Neu-Isenburg

E-Mail: Lobster@gbg.de



Werden Sie Teil des internationalen ILC Registerprojektes



Über 1000 ILC Patientinnen

Bereits 20 teilnehmende Zentren deutschlandweit

Zentrale Biobank

Kooperationen mit



KU LEUVEN



Machen Sie mit – und werden Sie Teil dieses internationalen Forschungsprojektes

Informationen unter https://frauenklinik.charite.de/forschung/ags/ag_karsten_speiser/projekte/ilc_register/

Kontakt unter ILC-registerstudie@charite.de oder 030 450 564 255

**Heilung durch Innovation, Kompetenz
und Partnerschaft – führend in der
Brustkrebs-Forschung**

