

Moderne Substanzen in der präoperativen endokrinen Therapie

Prof. Dr. med. Maria Margarete Karsten
Brustzentrum
Charité Berlin



23. ANNUAL SCIENTIFIC MEETING

- Vortragshonorare von Roche, Astra Zeneca, Sysmex, Pfizer;
- Projektförderung: Gilead
- Öffentliche Förderung durch: EU Horizon Health, Gemeinsamer Bundesausschuss, Stiftung Charité, Berlin Institute of Health (BIH),
- Friedrich-Baur-Stiftung, L. Weigandsche Stiftung, B. Braun Stiftung





LOBSTER

Phase II neoadjuvant study evaluating capivasertib plus fulvestrant vs fulvestrant in patients with primary high-risk lobular breast cancer



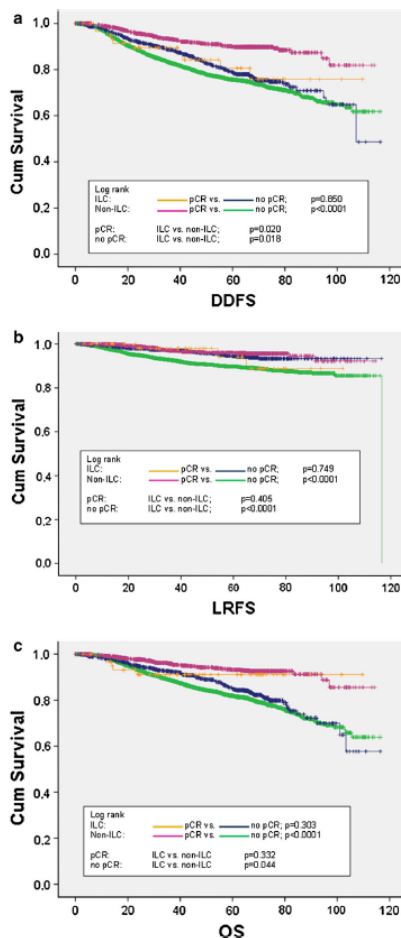
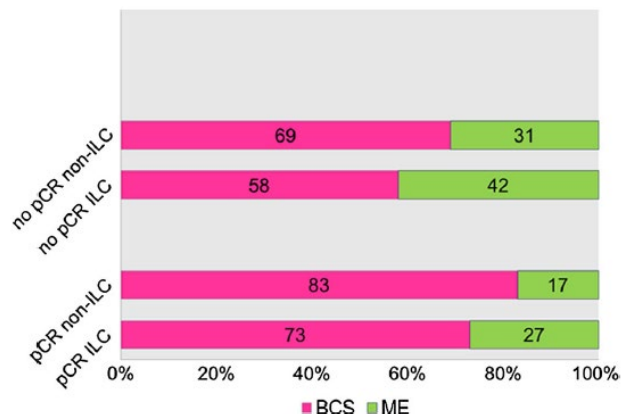
Response and prognosis after neoadjuvant chemotherapy in 1,051 patients with infiltrating lobular breast carcinoma

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

Received: 23 January 2014 / Accepted: 23 January 2014 / Published online: 7 February 2014
© Springer Science+Business Media New York 2014

Abstract Invasive lobular carcinoma (ILC) show better clinical behaviour compared with other histological types, but significantly lower pathological complete response (pCR) rates after neoadjuvant chemotherapy (NACT). We investigated whether factors influencing pCR rate in ILC after NACT can be identified and whether clinical outcome is different. 9,020 breast cancer patients from nine German neoadjuvant trials with known histological type were pooled. 11.7 % of tumours were ILC. Endpoints were: pCR rate, surgery type and survival. ILC was associated with

older age, larger tumour size, lymph node negativity, lower grade and positive hormone-receptor-status (HR). Patients with ILC achieved a significantly lower pCR rate compared with non-ILC patients (6.2 vs. 17.4 %, $P < 0.001$). The pCR rate was 4.2 % in ILC/HR+/G1-2, 7.0 % in ILC with either HR- or G3, and 17.8 % in ILC/HR-/G3. Mastectomy rate was higher in ILC compared with non-ILC patients irrespective of response to NACT (pCR: 27.4 vs. 16.6 %, $P = 0.037$ and non-pCR: 41.8 % vs. 31.5 %, $P < 0.0001$). Age and HR independently predicted pCR in ILC. In ILC patients, pCR did not predict distant disease



Rationale I

- ILC haben eine geringere Ansprechrate auf NACT und höhere Mastektomie-Raten, verglichen mit IDC.

Loibl S et al. Breast Cancer Res Treat. 2014;

Genomic Characterization of Primary Invasive Lobular Breast Cancer

Christine Desmedt, Gabriele Zoppoli, Gunes Gundem, Giancarlo Pruneri, Denis Larionov, Marco Fermi, Debora Fumagalli, David Brown, Françoise Rothé, Delphine Vincent, Naima Khaddoumi, Ghizlane Rouas, Samira Majaj, Sylvain Brehé, Peter Van Looy, Patrick Maisonneuve, Roberto Salgado, Thomas Van Brussel, Dieter Lambrechts, Ron Rose, Otto Metzger, Christine Galant, François Bertucci, Martine Piccini-Gebhart, Giuseppe Viale, Elia Bignardi, Peter J. Campbell, and Christos Sotiriou

See accompanying editorial on page 1838

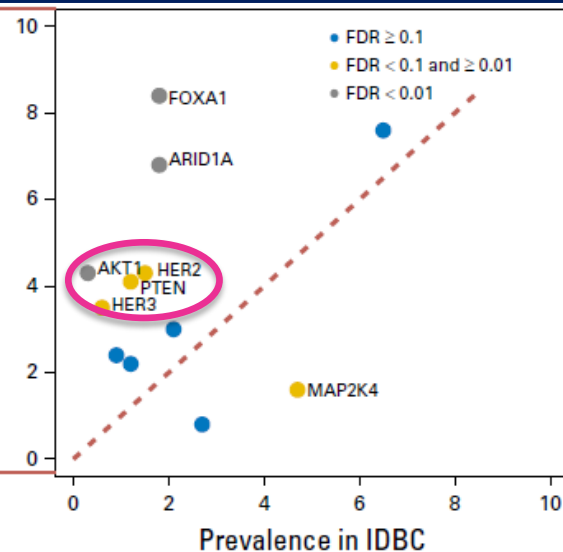
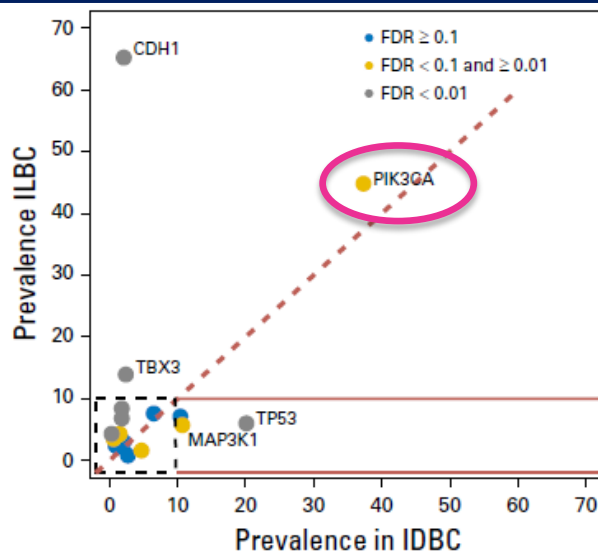
ABSTRACT

Purpose

Invasive lobular breast cancer (ILBC) is the second most common histologic subtype after invasive ductal breast cancer (IDBC). Despite clinical and pathologic differences, ILBC is still treated as IDBC. We aimed to identify genomic alterations in ILBC with potential clinical implications.

Methods

From an initial 630 ILBC primary tumors, we interrogated oncogenic substitutions and insertions and deletions of 300 cancer genes and genome-wide copy number alterations in 413 and 170 ILBC samples, respectively, and correlated those findings with clinicopathologic and outcome features.



Rationale I

- Bei der Mehrheit der ILC-Tumore liegt eine Alteration im PIK3/AKT1/PTEN Signalweg vor.

Desmedt C et al.
J Clin Oncol. 2016

ORIGINAL ARTICLE

Capivasertib in Hormone Receptor–Positive Advanced Breast Cancer

N.C. Turner, M. Oliveira, S.J. Howell, F. Dalenc, J. Cortes, H.L. Gomez Moreno, X. Hu, K. Jhaveri, P. Krivorotko, S. Loibl, S. Morales Murillo, M. Oker, Y.H. Park, J. Sohn, M. Toi, E. Tokunaga, S. Yousef, L. Zhukova, E.C. de Bruin, L. Grinstead, G. Schiavon, A. Foxley, and H.S. Rugo, for the CAPitello-291 Study Group*

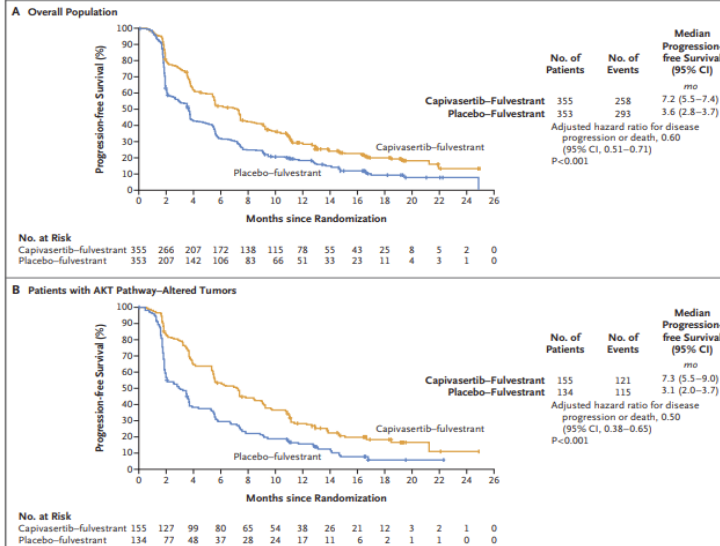


Figure 1. Investigator-Assessed Progression-free Survival in the Overall Population and in Patients with AKT Pathway-Altered Tumors.

The median duration of follow-up for the primary analysis of progression-free survival in the overall population was 13.0 months (range, 0.0 to 25.0) in the capivasertib–fulvestrant group and 12.7 months (range, 0.0 to 22.3) in the placebo–fulvestrant group. Patients in the AKT pathway–altered population were those with a *PIK3CA*, *AKT1*, or *PTEN* alteration in tumor. The hazard ratio was estimated with the use of the Cox proportional-hazards model with stratification according to the presence or absence of liver metastases, previous use of an inhibitor of cyclin-dependent kinases 4 and 6 (CDK4/6; yes or no), and geographic region in the overall population and according to the presence or absence of liver metastases and previous CDK4/6 inhibitor use in the population of patients with AKT pathway–altered tumors. Tick marks indicate censored data.

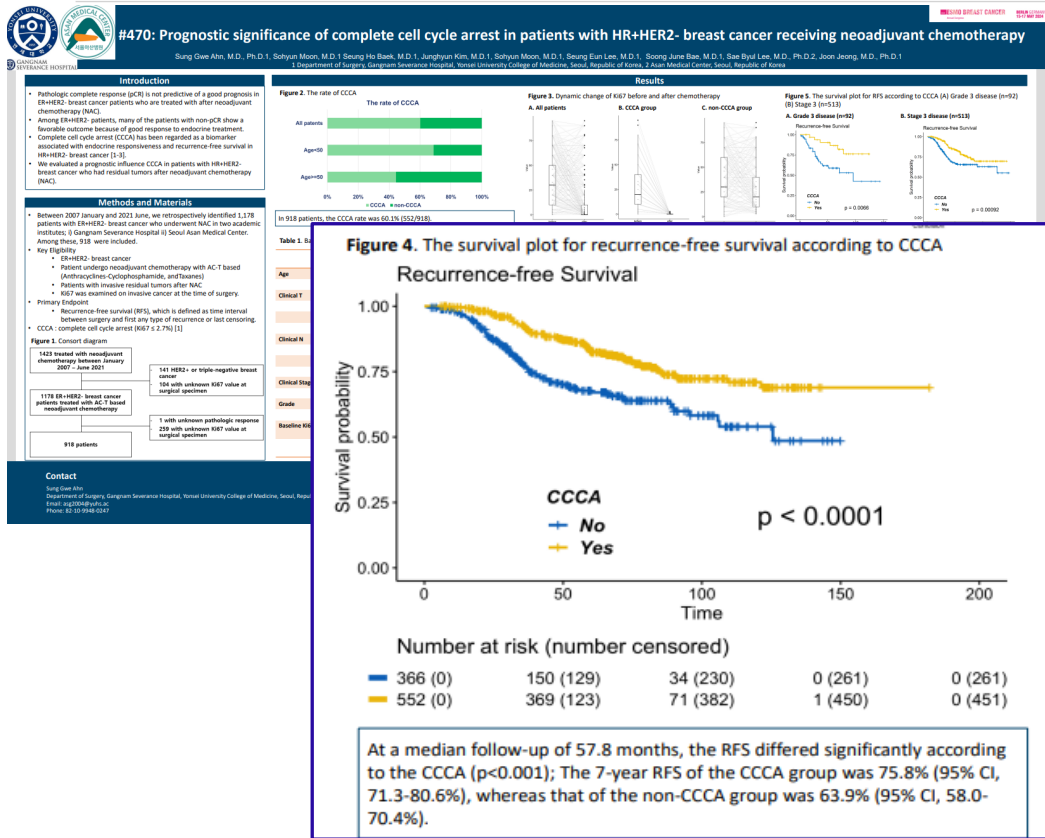
Rationale II

Capitello 291 Studie - Capivasertib bei mBC1

- 708 Ptn mBC, ER + double-blind
- 489 Ptn previous CDK 4/6i
- 289 Ptn , mBC , ER+ mit AKT-Alteration
- Capivasertib + Fulvestrant vs Fulvestrant mono
- PFS: 7.3 Monate vs 3.1 Monate
- (HR 0.50; 95% CI, 0.38-0.65; P ≤ .001)
- 06/2024 Zulassung Capivasertib + Fulvestrant ER+ mBC mit Alteration im PIK3/AKT1/PTEN Signalweg

Turner NC et al. N Engl J Med. 2023

Rationale III

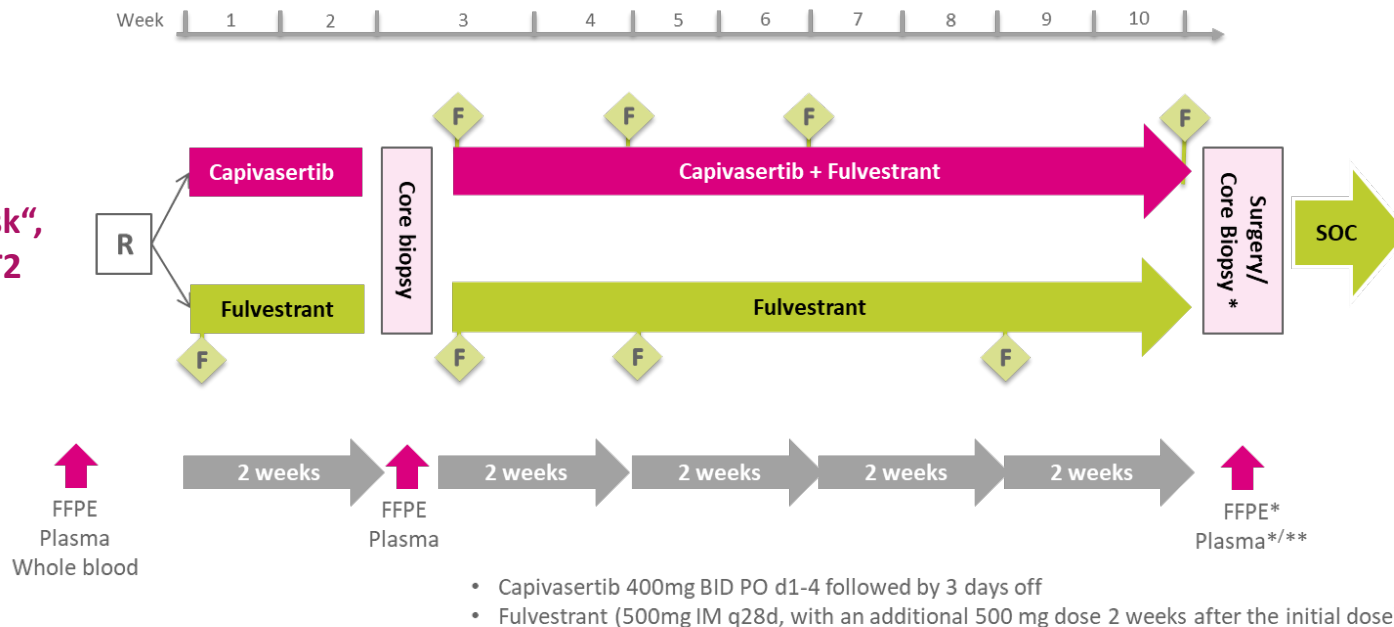


- Patienten mit einem CCCA* unter neoadjuvanter Therapie haben eine günstigere Prognose.¹
- Angesichts der hohen Rate an Veränderungen im PI3K/AKT/PTEN-Signalweg bei ILC wird ein verbessertes Ansprechen durch die Hinzunahme von Capivasertib zu einer ET mit Fulvestrant erwartet.

*Kompletter Zellzyklus-Arrest (CCCA: Complete Cell Cycle Arrest)

LOBSTER Studiendesign

ILC „high risk“,
cT1c, N+; cT2

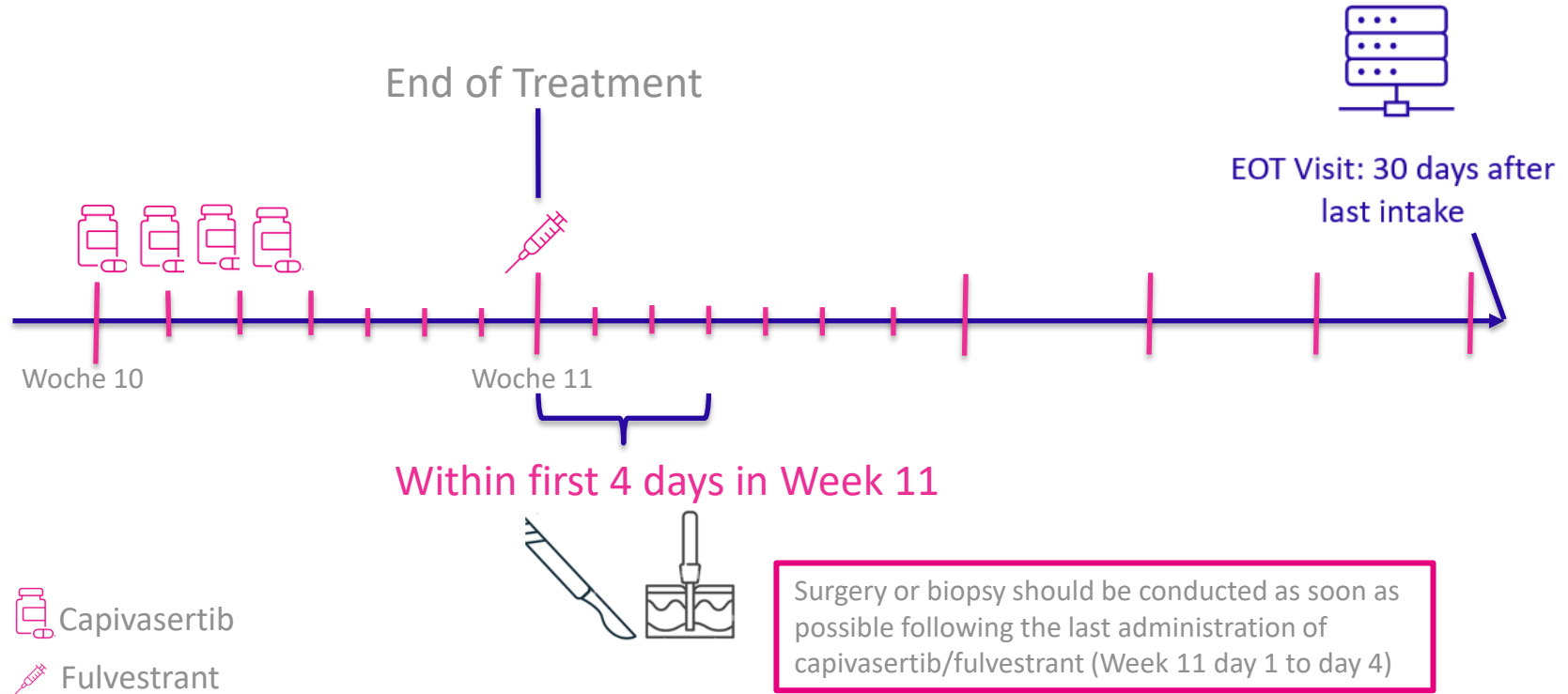


* Innerhalb von 4 Wochen nach der letzten Gabe von Fulvestrant, ** vor der Operation

*** CCA ist definiert als ein Abfall des Ki67-Werts auf $\leq 2,7\%$



Zeitfenster OP/Biopsie nach Capivasertib Therapie



Primäre und Sekundäre Studienziele

- **Primäres Studienziel**

Bewertung des kompletten Zellzyklus-Arrests

Komplette Zellzyklus-Arrest-Rate (CCCA) - Ki-67 auf $\leq 2,7\%$ nach 10 Wochen

- **Sekundäre Studienziele**

Bewertung

- Sicherheit und Verträglichkeit
- Rate der brusterhaltenden Chirurgie
- der Rate von pCR nach verschiedenen Definitionen
- der Rate von iDFS & OS

Translationale Ziele

- Behandlungseffekt auf AKT/PIK3/PTEN-Signalweg-Veränderungen
- CCCA nach 2 Wochen

Veränderungen

- im Genexpressionsprofil und in der Proteomik
 - in Östrogen- und Progesteron-Rezeptor-Expression
 - in Tumordinfiltrierenden Lymphozyten (TILs)
 - in der FOXO3A-Expression
-
- Bewertung der Mutationsraten durch Next-Generation Sequencing (NGS)

Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien (Auswahl)

- Postmenopausale Frauen
- Unilaterales oder bilaterales primär unbehandeltes, HER2-/HR+, ILC
- Zentrale Bestätigung HER2-/HR+ Subtyp (>10% ER oder >10% PR)
- Zentrale Bestätigung Ki67 >10% und lobuläre Histologie
- Hohes Rezidivrisiko definiert als cT1c mit cN+ oder $\geq$ cT2

Ausschlusskriterien (Auswahl)

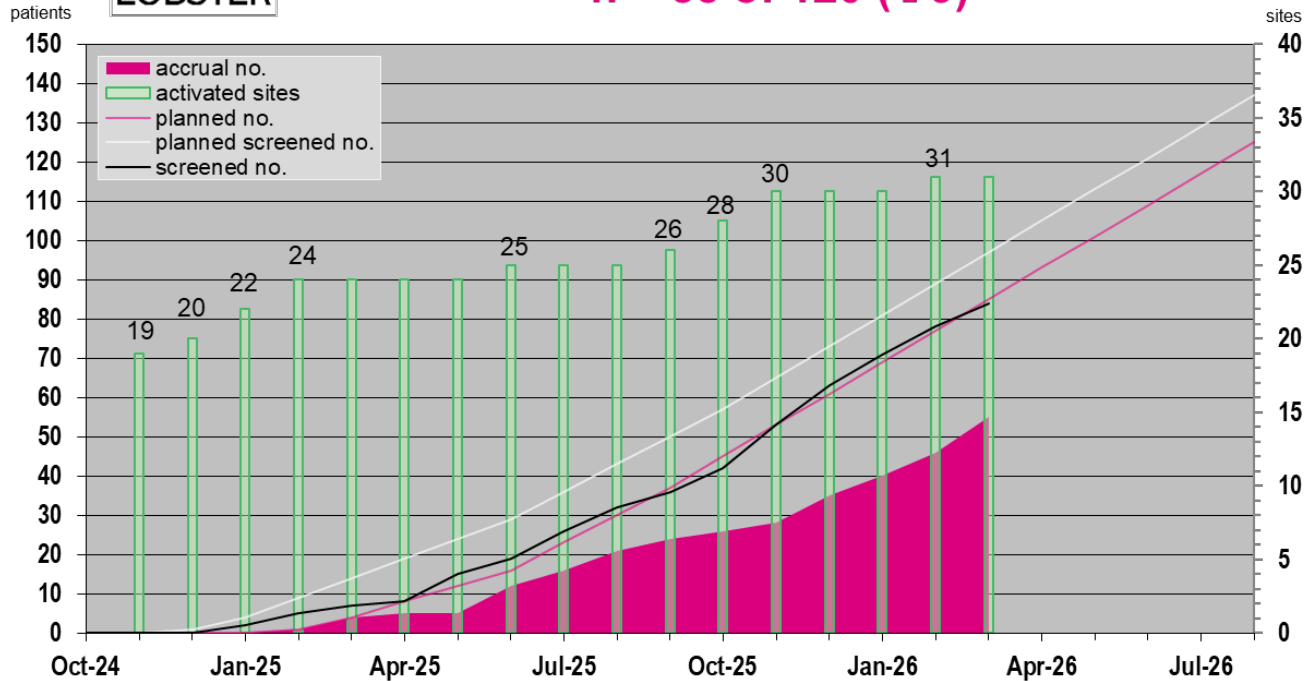
- Frühere ET, CTX, Irrad - oder zielgerichtete Therapie
- Erfolgte TE oder OP axilläres Staging
- Insulinpflichtiger Diabetes Typ I oder II
- HbA1c >8%
- Herzerkrankung mit Risiko für QTc-Verlängerung oder Arrhythmien
- Klinische Hinweise auf Fernmetastasen



Rekrutierung (01.03.2026)



Lobster - Recruitment on 01.03.2026 n = 55 of 120 (↑9)



Patientenfeedback

Von: Maria I [REDACTED]

Gesendet: Donnerstag, 5. März 2026 12:40

An: Kreuzer, Stefanie <stefanie.kreuzer@charite.de>; Neeb, Caroline <caroline.neeb@charite.de>; Karsten, Maria Ma

Betreff: [ext] Weiter mit Brief

Ich war noch nicht fertig mit dem Brief und aus Versehen gesendet .

Wenn die Behandlung vorbei ist . nochmal vielen Dank für alle und ein großes Lob für LOBSTER Studie.

Ich wünsche Ihnen und Lobster Team alles Gute und viel Erfolg.

Maria R [REDACTED]

Top-Rekrutierer

Zentrum	Hauptprüfer/in	Patienten pro Zentrum
876 Wuppertal	Prof. Dr. med. C. Bjelic- Radisic	9
400 Essen	Prof. Dr. med. A.- K. Bittner	6
274 Tübingen	Prof. Dr. A. Hartkopf	4
229 Worms	Dr. E. Werner	3
416 Leipzig	Dr. D. Langanke	3
348 Frankfurt	Prof. Dr. J. Rom	3
411 Witten	Prof. Dr. M. Gräser	3



SAEs nach SOC (Stand 27.02.2026)

SOC	Anzahl: 5 (3 Patientinnen)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2
Gastrointestinal disorders	1
Skin and subcutaneous tissue disorders	2

Zeitplan

- Aktivierung der letzten beiden Zentren (Gesamt 33 Zentren aktiv)
- Rekrutierung abschließen bis Ende 2026 (Ziel 120 Patientinnen)
- Einreichung des Protokoll Amendments mit dem ‚Austausch‘ von Fulvestrant gegen Camizestrant

Kontakt

- GBG Projektmanager
Christina Müller-Weisbrod
LOBSTER@gbg.de



PREcoopERA

Eine Window-of-Opportunity-Studie zur Hormontherapie bei prämenopausalen Frauen mit ER-positivem/HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium

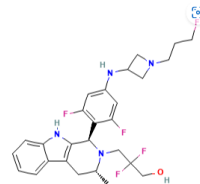
Rationale- Giredestrant

- potenter, selektiver Östrogenrezeptor (ER)- Antagonist & Degrader (SERD).

- Verlangsamt ER nuclear translocation
- Steigert Rezeptor turnower
- Verringert die Transkription von ER-regulierten Genen
- bessere Antiproliferationsaktivität als andere SERDs¹

- ± Palbociclib im LABC/mBC (Phase I/II, GO39932)²

- gut verträglich
- eine vielversprechende Anti-Tumor-Aktivität²



Pts (%) unless specified	10 mg n=6	30 mg n=41	90/100 mg ± LHRH n=51	250 mg ± LHRH n=9
AEs, pts with ≥1:				
Grade ≥3	1 (17)	4 (10)	14 (27)	1 (11)
Serious	0	2 (5)	6 (12)	0
Leading to dose reduction	0	1 (2)	2 (4)	0
Activity				
Median progression-free survival, mo (95% CI)	5.3 (1.7–15.6)	7.2 (3.5–13.6)	7.9 (5.3–16.7)	5.4 (1.7–not evaluable)
CB rate: complete + partial response (PR) + SD ≥6 mo	1/6 (17)	13/27 (48)	27/51 (53)	3/9 (33)
PR	1 (17)	2 (5)	5 (10)	0
SD	2 (33)	20 (49)	28 (55)	5 (56)

1. Liang J, et al. J Med Chem 2021; 2. Jhaveri KL, et al. JCO 2021;

Rationale- Giredestrant

■ CoopERA :

- erste neoadjuvante klinische Studie mit Giredestrant
- Postmenopause, eBC, ER+/HER2 neg, cT1c-cT4a
- Giredestrant + Palbo vs Anastrozol + Palbo, 2w Giredestrant (insg. 16w präoperativ)

■ Resultate:

- relative Ki-67 Reduktion: 80% vs 67% , CCCA 25% vs 5% (pts with Ki67 score 2.7%)
- AEs : 28% vs 38%

■ Zusammenfassung:

- “Interim analysis data demonstrated superior anti-proliferative activity of giredestrant compared with A. Safety was consistent with the known giredestrant profile.”

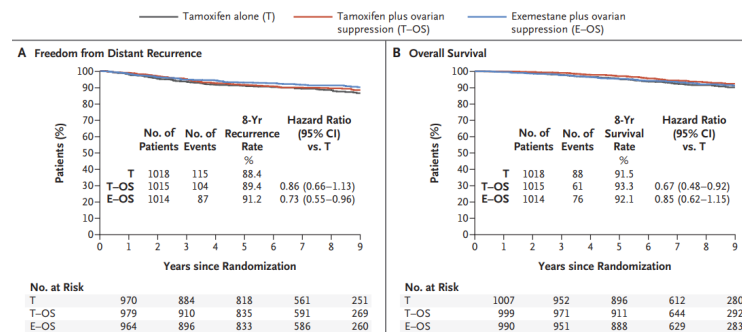
1. Hurvitz SA, et al. Ann Oncol 2021

Rationale- Prämenopause

- Kombinationstherapie Tam + OFS /AI + OFS besser als Tam alleine.¹

- DFS (8y, %): 89.4 vs 91.2 vs 88.4

- OS (8y, %): 93.3 vs 92.1 vs 91.5



- OFS in der Prämenopause führt zu schwerwiegenderen Nebenwirkungen.²

VOLUME 34 · NUMBER 14 · MAY 10, 2016

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

Adjuvant Tamoxifen Plus Ovarian Function Suppression Versus Tamoxifen Alone in Premenopausal Women With Early Breast Cancer: Patient-Reported Outcomes in the Suppression of Ovarian Function Trial

Karin Ribb, Weixia Luo, Jörg Bernhard, Prudence A. Francis, Harold J. Harteis, Eva Cirades, Meredith Bellis, Lorenzo Pavesi, Ana Lluch, Mariela Viteri, Vani Parmar, Carlo Tondini, Pierre Kerbrat, Antonia Perillo, Patrick Nèves, Roberto Torres, Davide Lombardi, Fabio Puglisi, Per Karlsson, Thomas Rahnuldes, Marco Giletti, Alan S. Coates, Aron Goldhirsch, Karen N. Pritchard, Richard D. Gelber, Meredith M. Regan, and Gini F. Fleming

Conclusion

Overall, OFS added to tamoxifen resulted in worse endocrine symptoms and sexual functioning during the first 2 years of treatment, with variable magnitudes of treatment differences. Short-term

1. Francis et al, N Eng J, ; 2. Hurvitz SA, et al. Ann Oncol 2021;

3. Colleoni M, et al. Ann Oncol 2010,

Rationale- Prämenopause

- Giredestrant könnte eine vollständige Unterdrückung des ER-Signals ermöglichen und daher möglicherweise bei prämenopausalen Frauen auch ohne einen LHRH-Agonisten die gleiche antiproliferative Wirkung haben.

Giredestrant alleine ohne LHRH-Agonisten in der
Prämenopause?

Rationale II

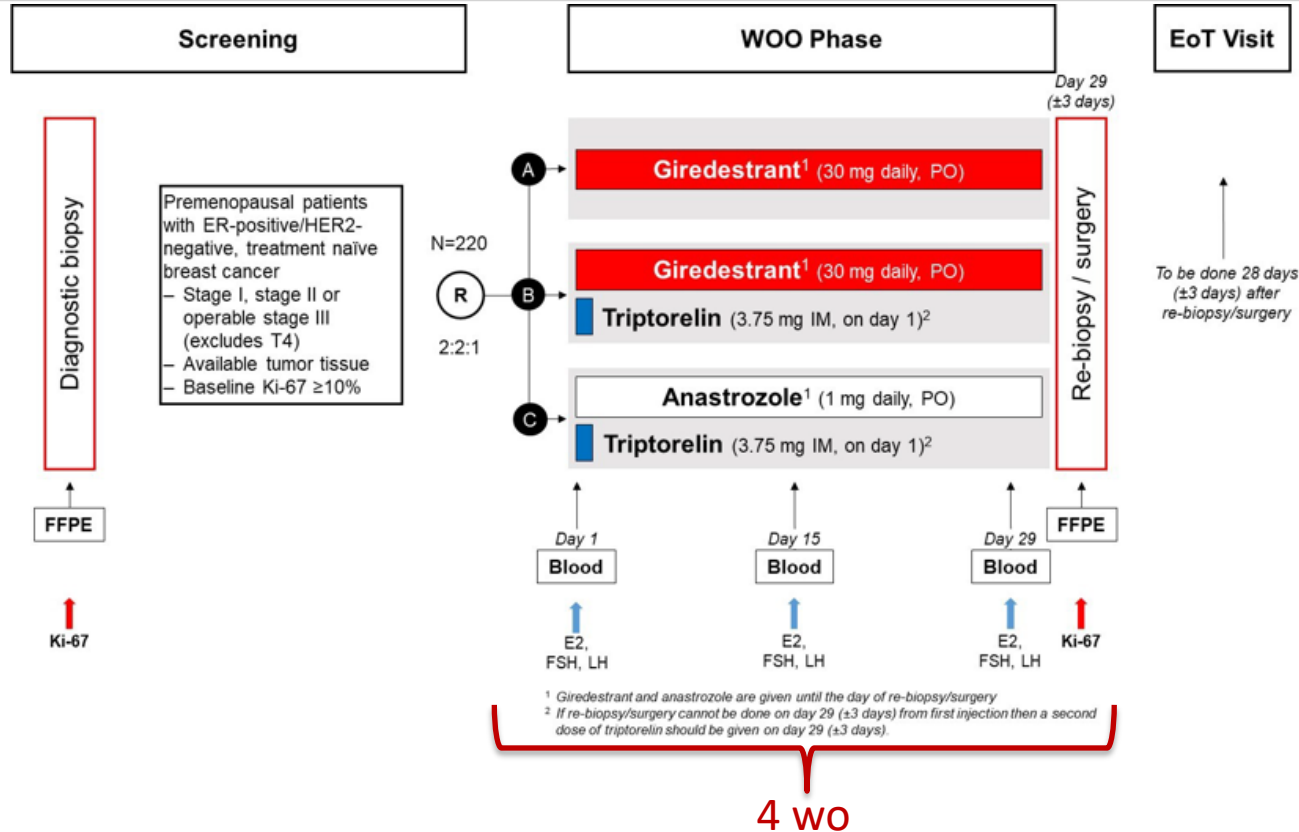
- Prämenopausale Patientinnen mit erhöhtem Rezidivrisiko sollen eine adjuvante endokrine Therapie (ET) inklusive ovarielle Funktionssuppression (OFS) erhalten.¹
- Ob eine zusätzliche OFS erforderlich ist für prämenopausale Patientinnen mit SERD- Therapie ist unbekannt.
- OFS ist mit regelmäßiger Injektion sowie Substanz-spezifischen Nebenwirkungen verbunden, was die Adhärenz für ET beeinträchtigt.²
- Eine potente und ggfs überlegene adjuvante ET die keine OFS erfordert für prämenopausale Patientinnen mit erhöhtem Rückfallrisiko, wäre besonders wünschenswert.

1. Francis PA et al. N Engl J Med. 2018;

2. Saha P. et al. J Clin Oncol 2017



Studiendesign



Primäres Studienziel

- Durchschnittliche, geometrische Veränderung in Ki-67 von Baseline bis EOT
- Es soll geprüft werden:
 - ob eine 4-wöchige Behandlung mit Giredestrant mit Triptorelin eine höhere antiproliferative Aktivität als Anastrozol mit Triptorelin hat
 - ob eine 4-wöchige Behandlung mit Giredestrant ohne Triptorelin eine ähnliche antiproliferative Aktivität als Giredestrant plus Triptorelin hat

Sekundäre Studienziele

- Beurteilung, ob 4 Wochen Giredestrant ohne Triptorelin eine stärkere antiproliferative Wirkung zeigt als Anastrozole plus Triptorelin
- Sicherheit und Verträglichkeit von 4 Wochen Giredestrant mit oder ohne Triptorelin

Teilnehmende Länder

■ IBCSG

- SWITZERLAND (7/8 SITES)
- ITALY (5/12 SITES)
- SWEDEN (1 SITE)
- HUNGARY (1 SITE)
- FRANCE (1 SITE)

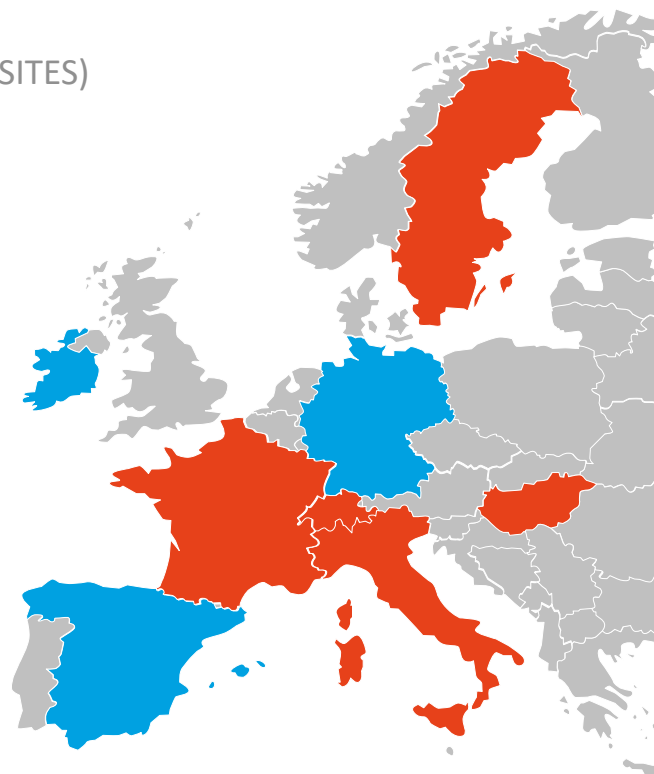
■ Collaborative groups

- GERMANY- GBG (10/10 SITES)
- SPAIN- SOLTI (8/8 SITES)
- IRELAND- CTI (3 SITES)

Insgesamt 44 Zentren /8 Ländern

Global: 220 Patienten

Deutschland: Ca. 35 Patienten, 10 Zentren

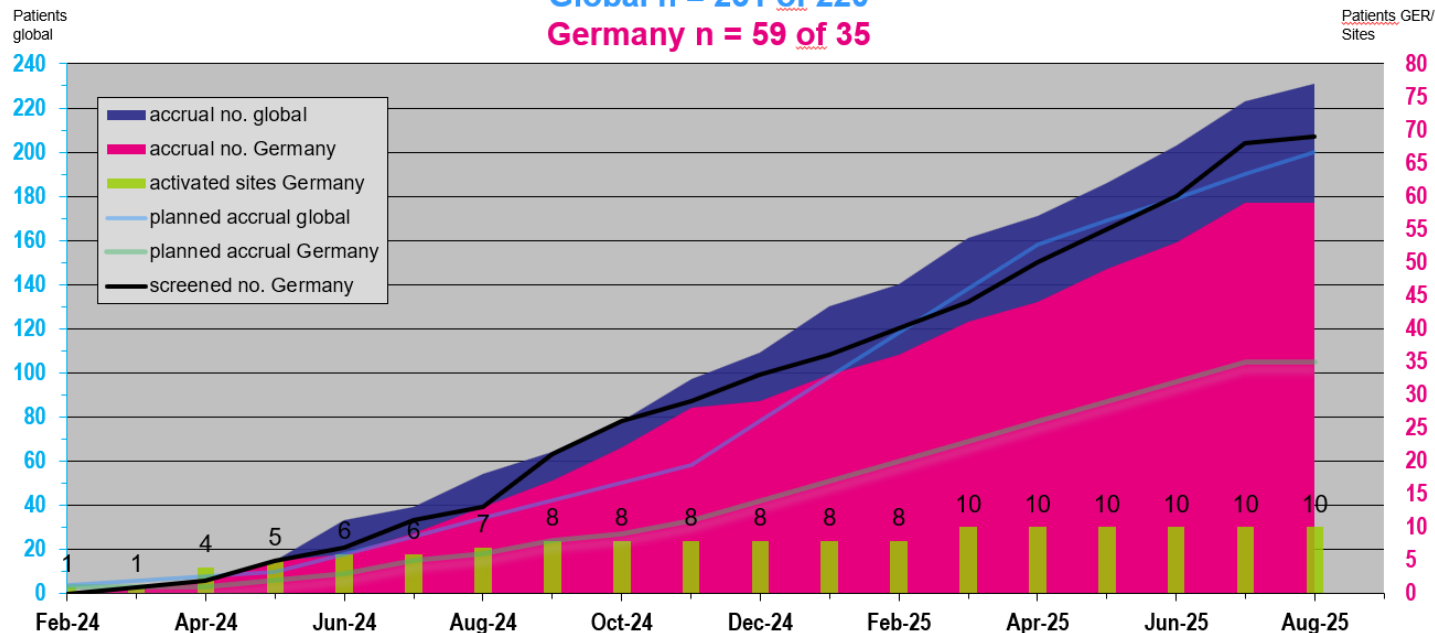


Rekrutierung (Stand 15.08.2025)

PREcoopERA - Recruitment on 15.08.2025

Global n = 231 of 220

Germany n = 59 of 35



Top-Rekrutierer

Zentrum	Hauptprüfer/in	Patienten pro Zentrum
Helios Klinikum Wuppertal GmbH	Bjelic-Radisic, Vesna	16
St. Elisabeth Krankenhaus Leipzig	Langanke, Dagmar	10
Kliniken Essen-Mitte	Frindte, Johanna	9
HELIOS Klinikum Berlin Buch	Untch, Michael	7
Universitätsklinikum Mannheim GmbH	Marmé, Frederik	7
Klinikum Südstadt	Reimer, Toralf	4
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein	van Mackelenbergh, Marion Tina	3
Praxisklinik Krebsheilkunde	Oskay-Öczelik, Gülten	2

Zeitplan

- Rekrutierung im Juli 2025 abgeschlossen
 - Global: 231 Patientinnen randomisiert (220 geplant)
 - DEU: 59 Patientinnen randomisiert (35 geplant)
- Finale Analyse erfolgte im Jahr 2025, DBL am 15-Dec-2025
- Studie wurde bereits bei CTIS abgemeldet
- COVs werden durchgeführt
- Die Studienergebnisse werden auf der ESMO Breast vorgestellt
- Ein Manuskript wurde eingereicht

Kontakt

- GBG Projektmanager
Dr. Daria Vokhminova
PREcoopERA@gbg.de





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

23. ANNUAL SCIENTIFIC MEETING

Der Inhalt ist urheberrechtlich geschützt und liegt in der Verantwortung des Autors. Eine Weiterverwendung ist nur mit Genehmigung zulässig.
Content of this presentation is copyright and responsibility of the author. Permission is required for re-use. / 2026

