

Entwicklung von Resistenzmechanismen verstehen

Dr. Niklas Gremke

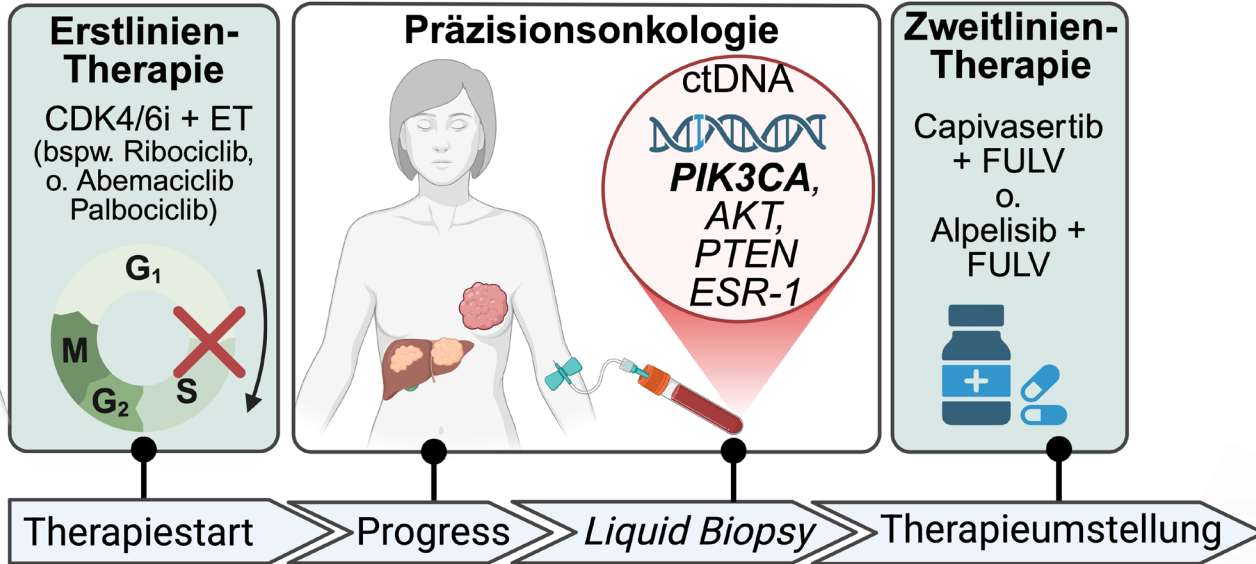
Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

Universitätsklinikum Marburg



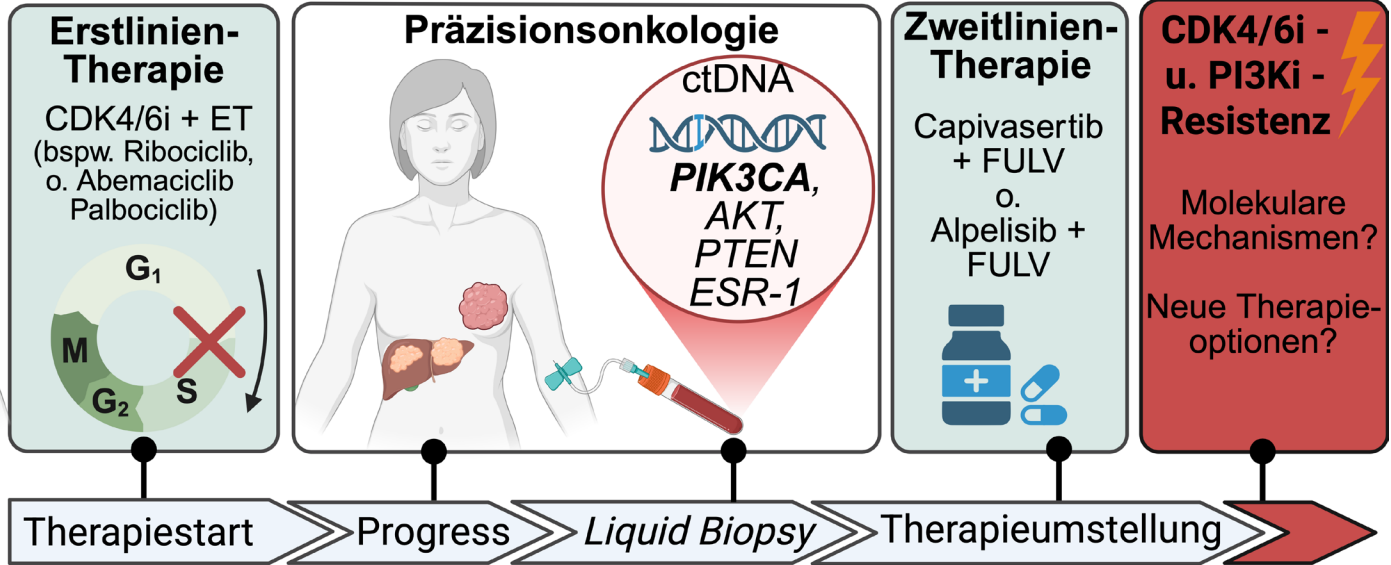
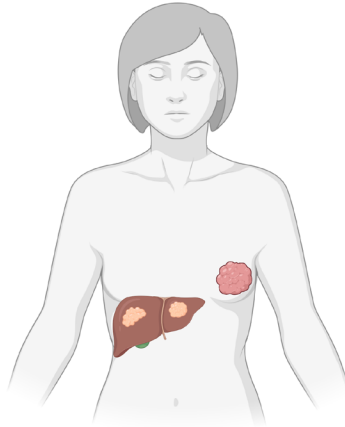
Therapiealgorithmus beim mHR⁺/HER2⁻- MaCa

Patientin mit
einem
metastasierten
HR⁺/HER2⁻-
Mammakarzinom



Adaptive Resistenzen limitieren den Therapieerfolg

Patientin mit
einem
metastasierten
HR⁺/HER2⁻
Mammakarzinom





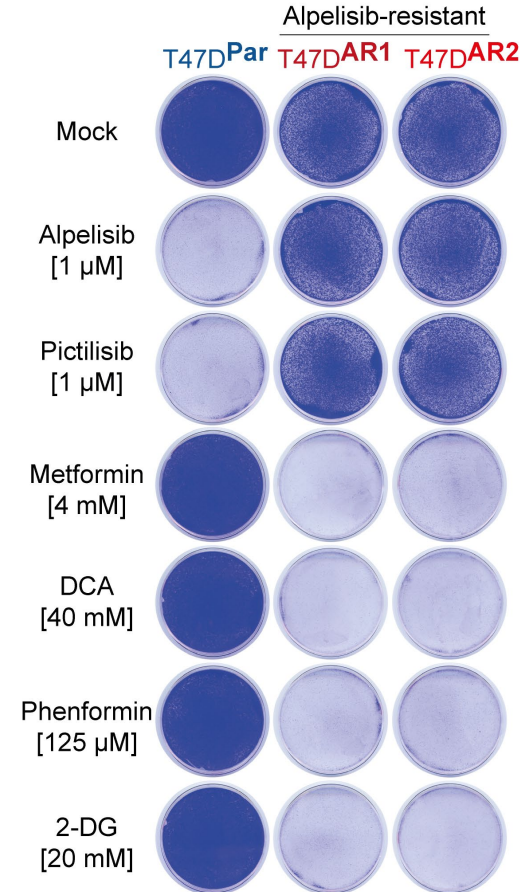
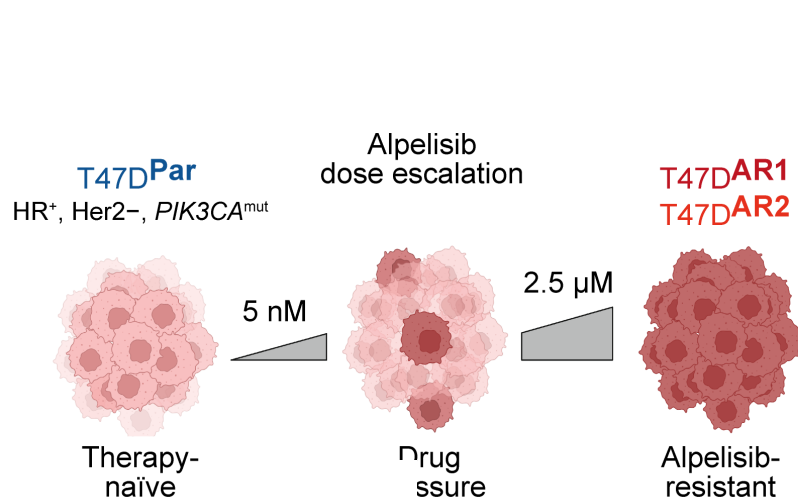
ARTICLE OPEN

Targeting PI3K inhibitor resistance in breast cancer with metabolic drugs

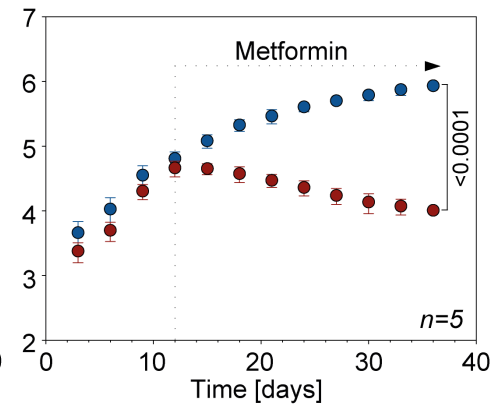
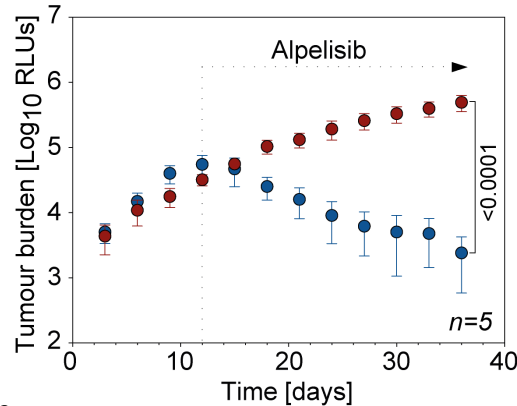
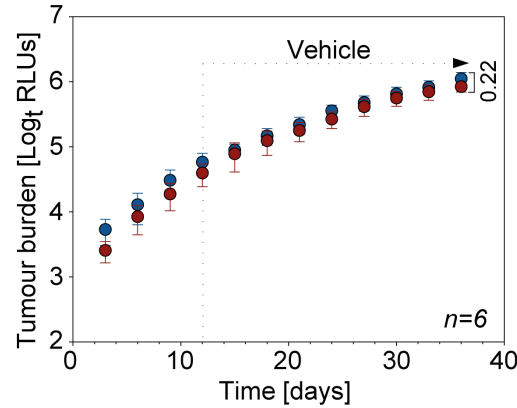
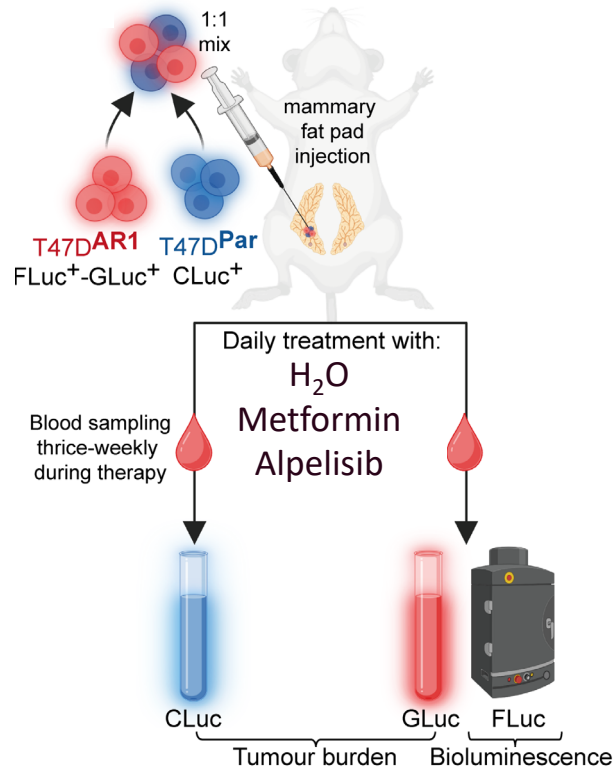
Niklas Gremke^{1,2}  , Isabelle Besong^{1,2}, Alina Stroh^{1,2}, Luise von Wichert^{1,2}, Marie Witt^{1,2}, Sabrina Elmshäuser¹, Michael Wanzel¹, Martin F. Fromm^{3,4}, R. Verena Taudte⁵, Sabine Schmatloch⁶, Thomas Karn⁷ , Mattea Reinisch^{8,9} , Nader Hirmas¹⁰, Sibylle Loibl¹⁰, Thomas Wündisch¹¹, Anne-Sophie Litmeyer¹², Paul Jank¹² , Carsten Denkert¹², Sebastian Griewing², Uwe Wagner² and Thorsten Stiewe^{1,13,14} 



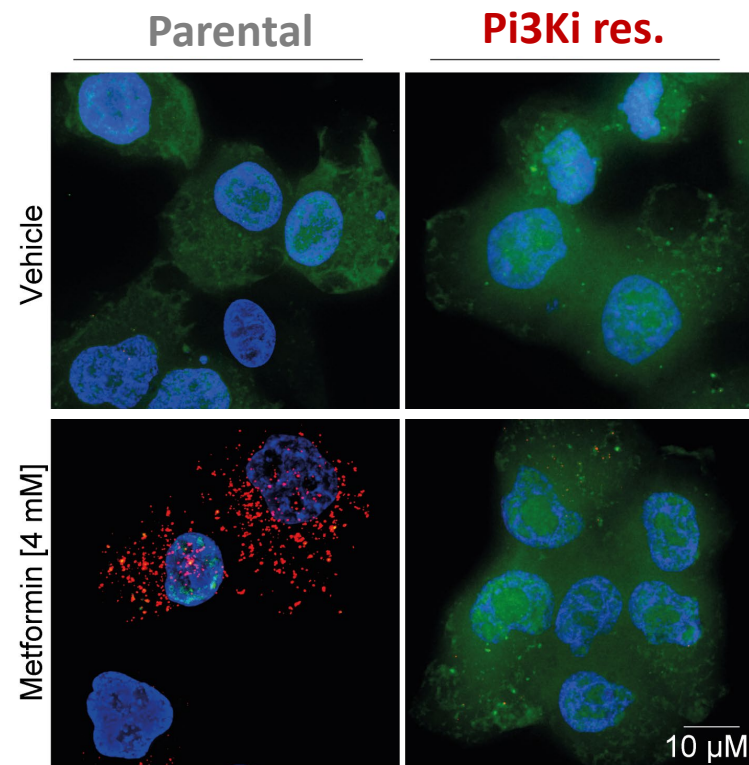
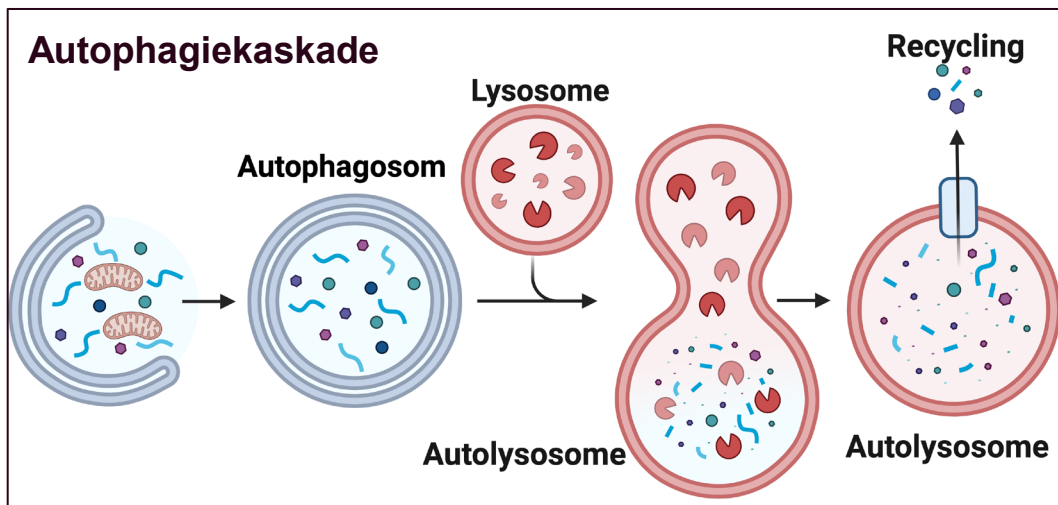
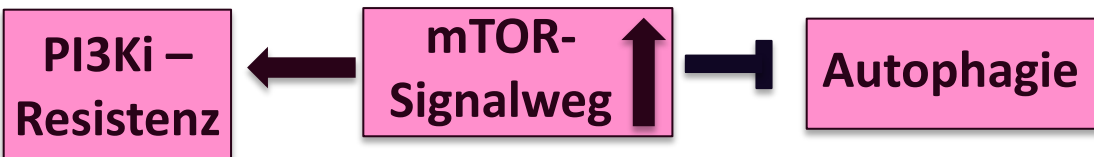
PI3Ki Resistenz führt zu einer metabolischen Vulnerabilität



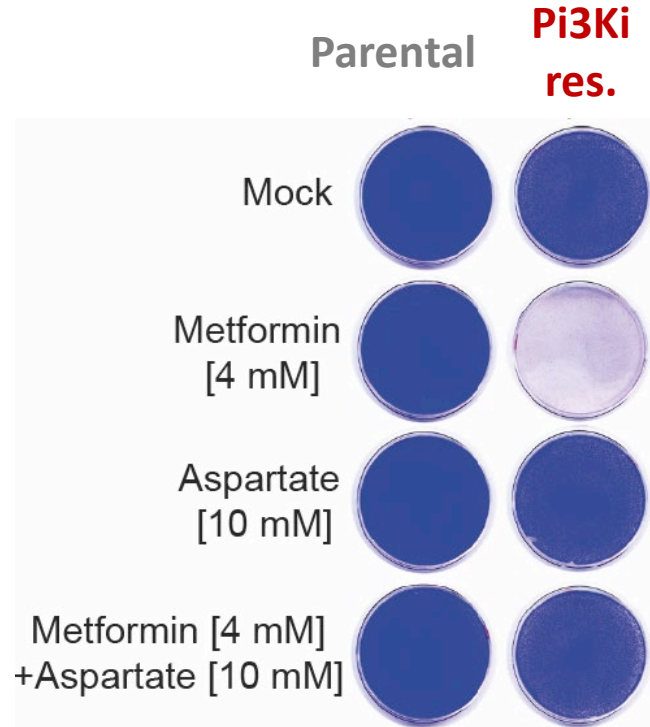
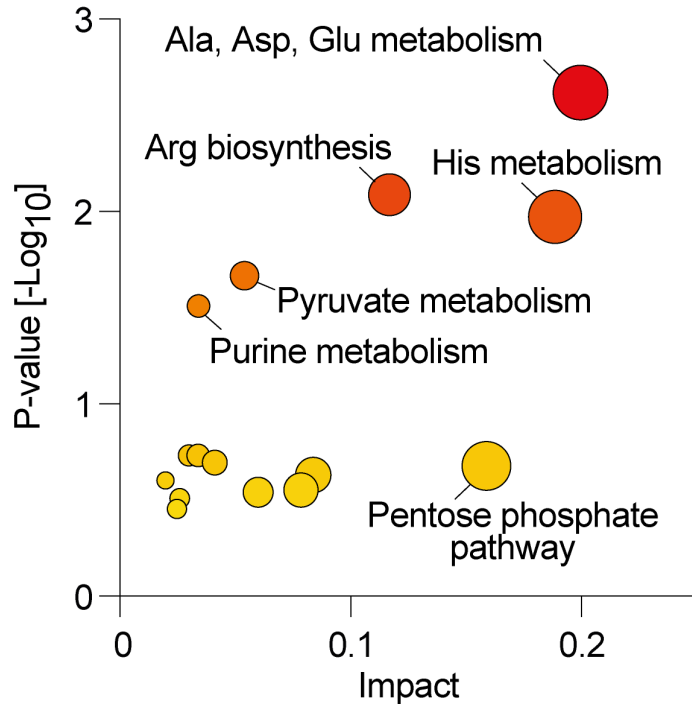
Metformin überwindet PI3Ki Resistenz *in vivo*



Duale Rolle von mTOR – PI3Ki Resistenz und Autophagiehemmung



Aspartat als kritische Aminosäure in PI3Ki res. Zellen

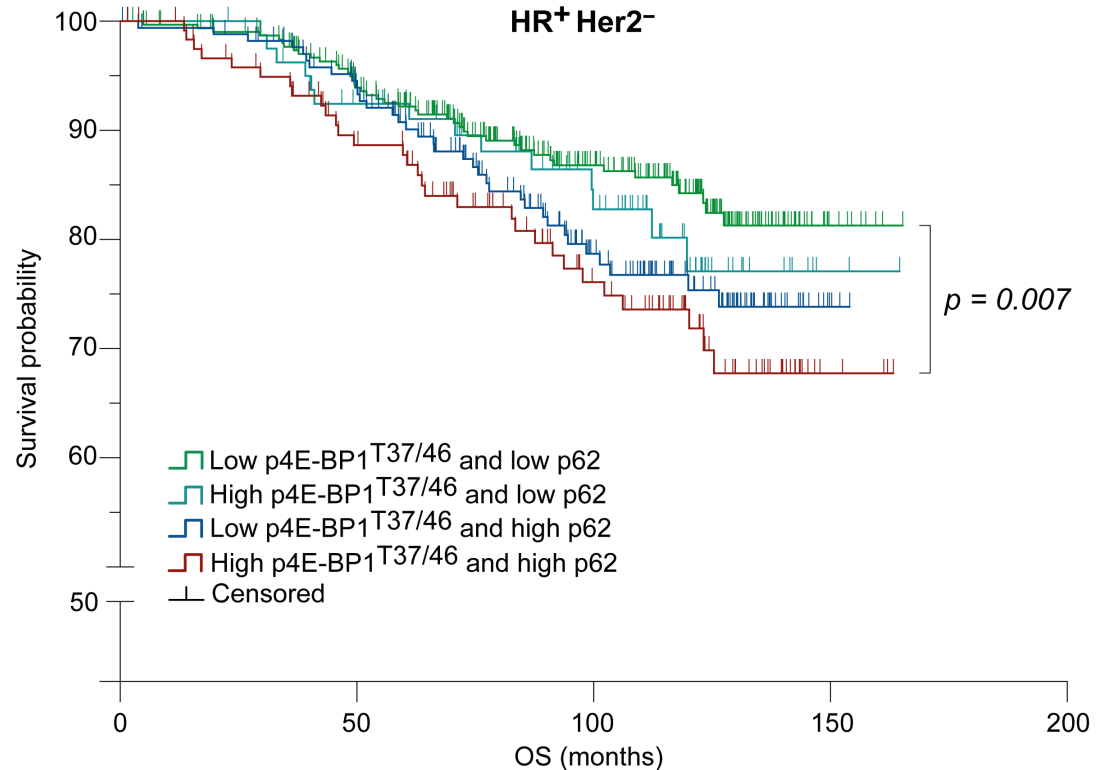


Prognostische Rolle von p62 und p4EBP1

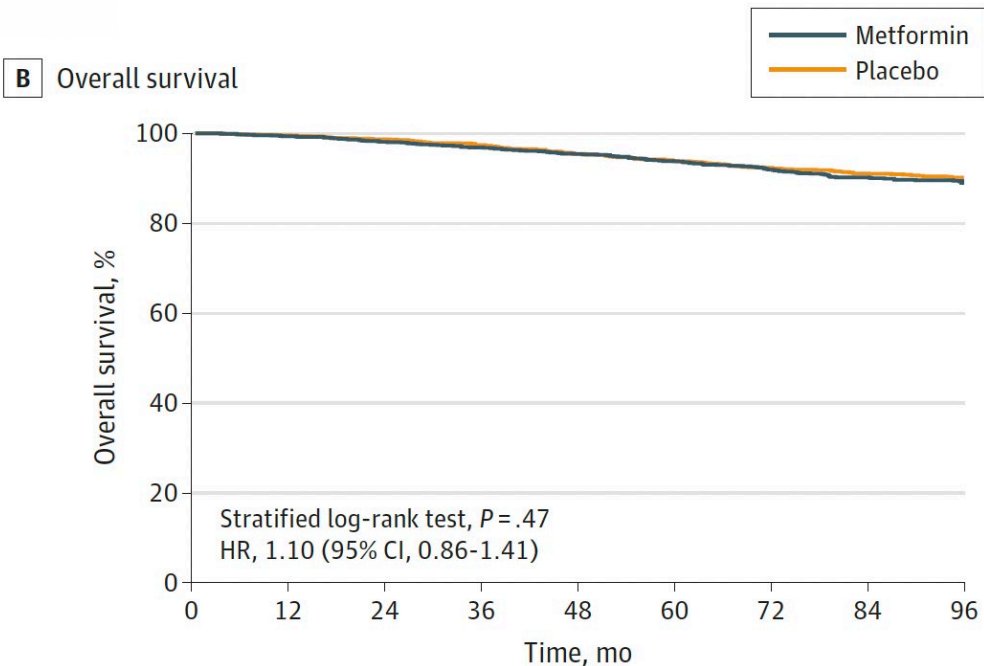
→ p4EBP1 als Marker für mTORC1 Aktivität

→ p62 als Marker für Autophagie-Hemmung

→ MaCa Patientinnen mit einer **erhöhten mTOR Aktivität** und **Autophagiehemmung** haben ein **schlechteres OS**



Metformin in der Adjuvanz – MA.32 Ergebnisse



→ Laufende TMA Subgruppenanalyse (p62 und p4EBP1)

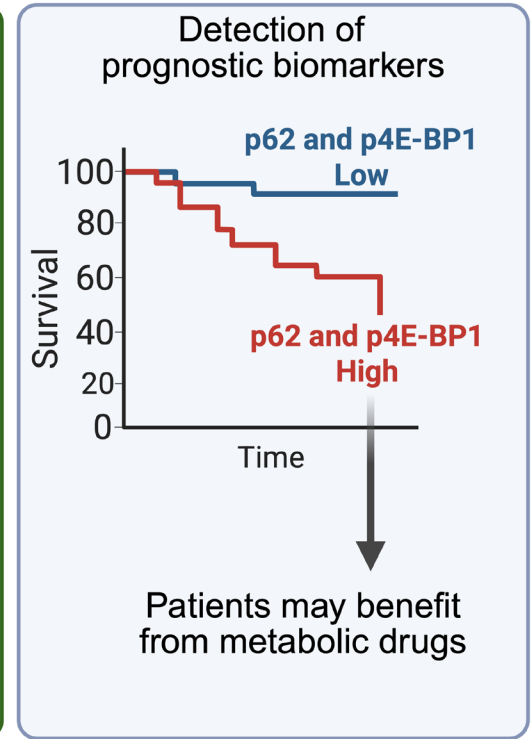
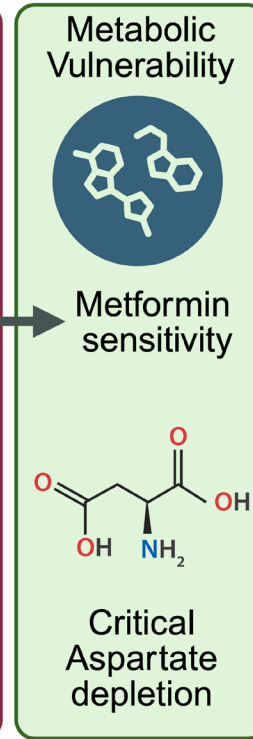
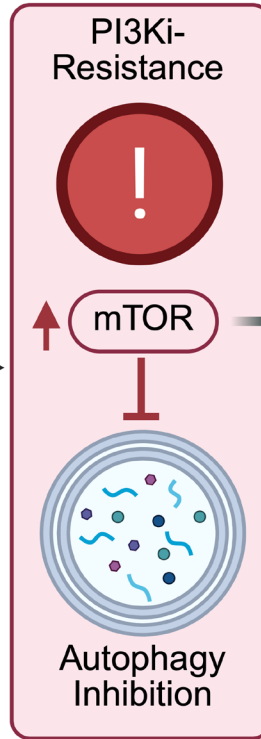
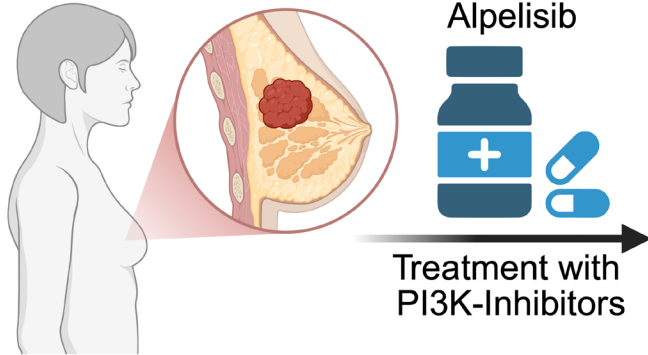
→ Eignen sich p62 und p4EBP1 als prädiktive Biomarker?

No. at risk									
Metformin	1268	1224	1182	1144	1101	1061	1014	941	576
Placebo	1265	1231	1187	1148	1104	1064	1031	949	602

Goodwin et al, JAMA, 2022

Zusammenfassung

HR⁺, Her2⁻ and *PIK3CA*^{mut}
Breast Cancer





MOMENTUM

Molecular Mechanisms of Therapy resistant breast cancer
Prospektive, nicht interventionelle Registerstudie mit integrierter
Biomaterialsammlung

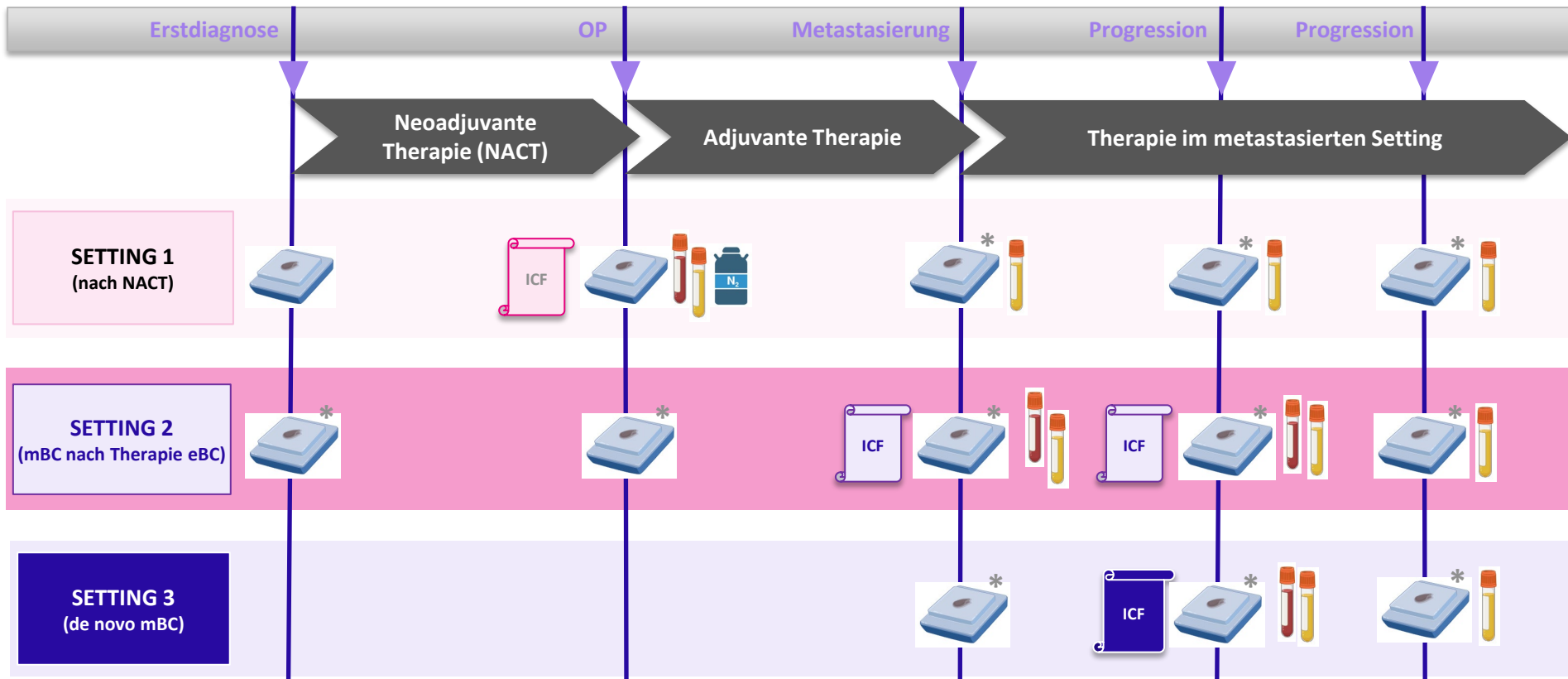


Rationale

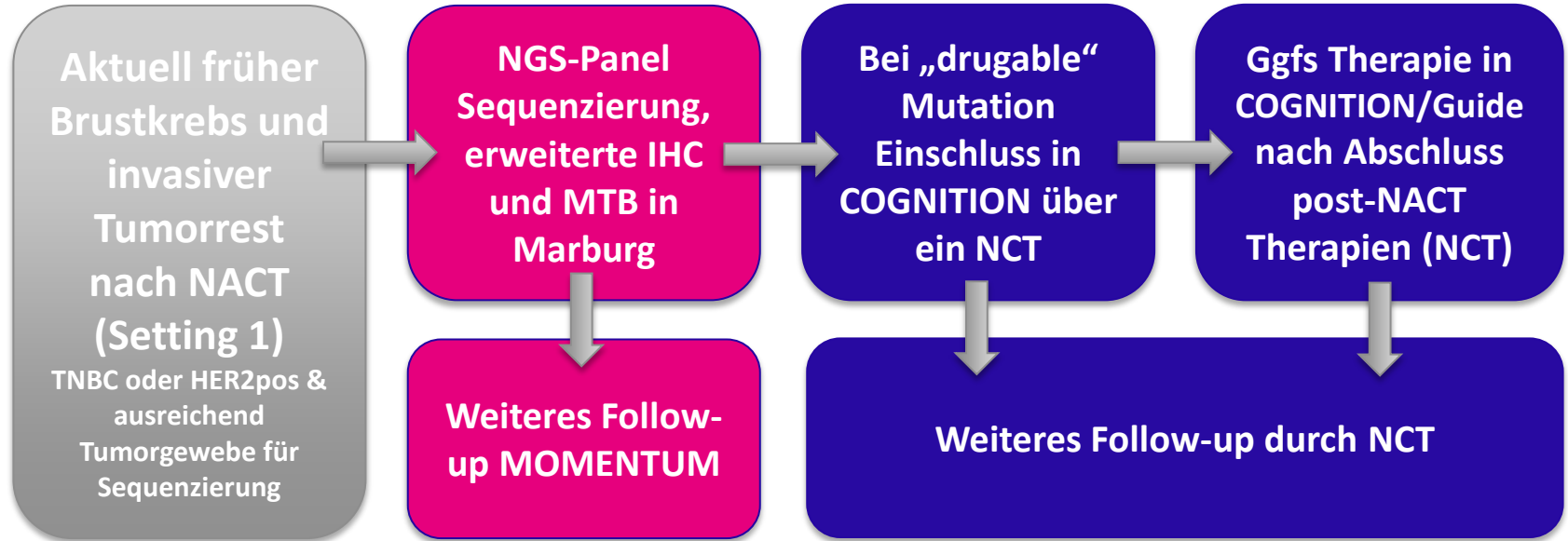
- Registerstudie mit longitudinaler Biomaterialsammlung im Langzeit follow-up als Grundlage für Translationale Forschung
- Ziele:
 - Erforschung der molekularen Ursachen von Resistenzentwicklung
 - Entwicklung & Validierung neuer prädiktiver Biomarker



Studiendesign



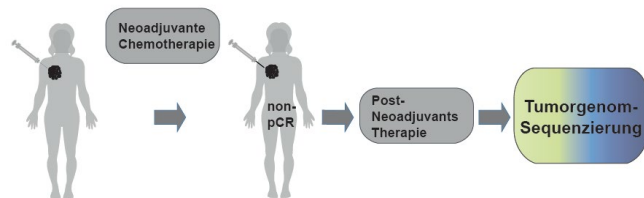
Setting 1: Verzahnung MOMENTUM – COGNITION/Guide



Therapiestudie „COGNITION-Guide“

COGNITION
-GUIDE
Therapie eBC

Genomics guided targeted post-neoadjuvant therapy in patients with early breast cancer – a multicenter, open-label, umbrella phase-II study
- COGNITION-GUIDE – Modul Therapie



Studien-Typ: offene, multizentrische, Phase II Umbrella Studie

Sponsor: Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)

Indikation: Früher, Hochrisiko-Brustkrebs mit non-pCR nach NACT und abgeschlossener Primärbehandlung (incl. OP und post-neoadjuvanter Standardtherapie)

Ziel der Studie: Verbesserung des invasiven krankheitsfreien Überlebens (iDFS) durch zusätzliche, zielgerichtete post-neoadjuvante Therapie

- ✓ Brustkrebs Stadium I - III
- ✓ Tumormaterial (nach NACT)
- ✓ TNBC oder HER2-pos. BC mit non-pCR (nicht ypT0/is ypN0) oder ≥ 3 und ypN0 oder
- ✓ ≥ 2 und ypN+ (jedoch nur, wenn für adj. CDK4/6i Therapie nicht möglich)

MTB

Atezolizumab (PD-L1)

Inavolisib (PI3K)

Ipatasertib (AKT)

Olaparib (PARP)

Sacituzumab Gov. (TROP2)

Tras. / Per. (HER2)

Observation*

*Biomarker-negative or inability to conduct molecular profiling



Leiter der klinischen Studie

Prof. Dr. Andreas Schneeweiss

Prof. Dr. Peter Lichter

Prof. Dr. Richard F. Schlenk

→ Patients with an indication for a CDK4/6 inhibitor as part of adjuvant treatment are **not** eligible.

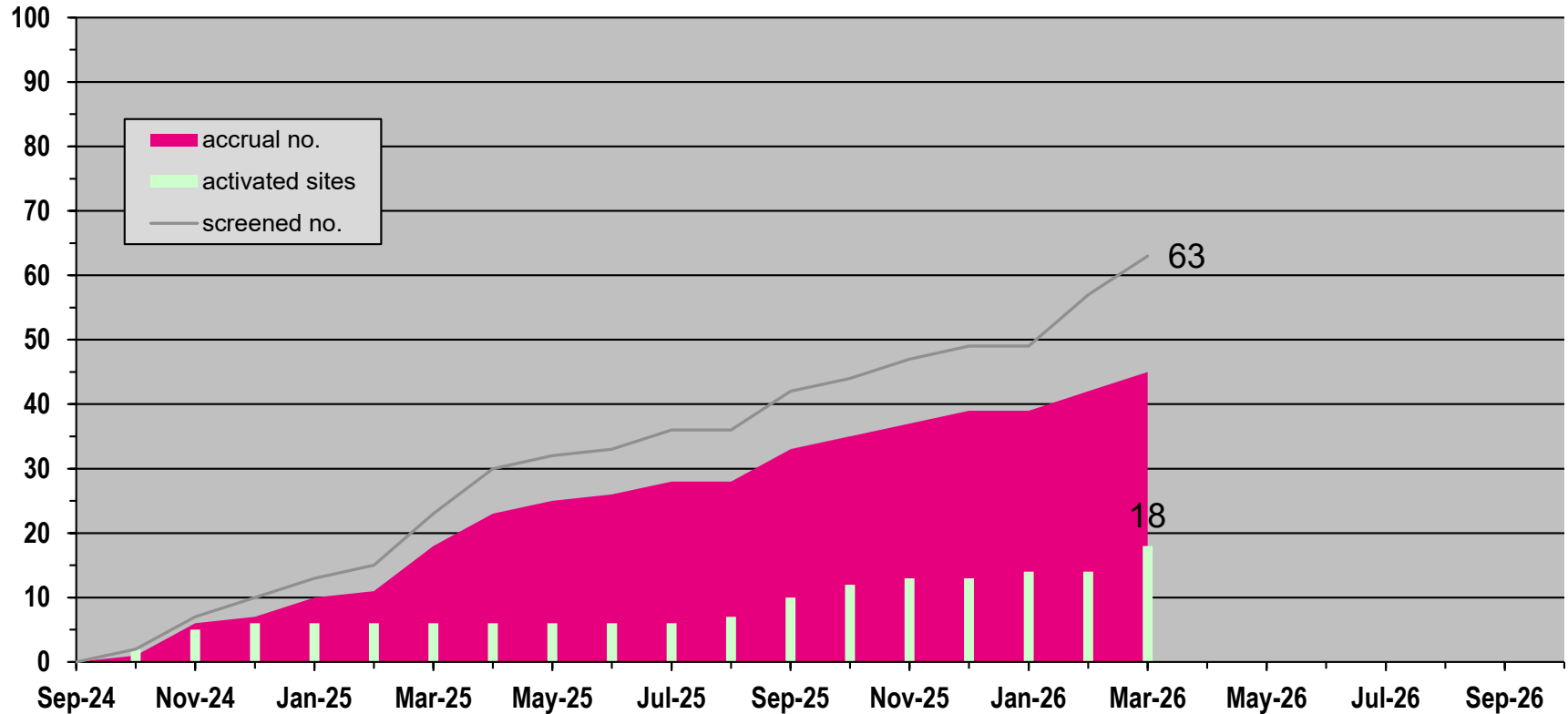
Studiendesign – Einschlusskriterien

- Männer und Frauen
- Alle Subtypen erlaubt
- Krankheitsstadium:
 - Early Breast Cancer + Residualtumor nach NACT oder Fernrezidiv unter/nach (neo)adjuvanter Therapie*oder*
 - primär mBC und Progress nach mindestens einer Therapielinie
- Vorhandensein von **mind. zwei Gewebeproben** (eine vor & eine nach Therapie)
- Retrospektiver Einschluss verstorbener Patienten möglich

Ausschlusskriterien (Auswahl)

- Keine histologische Sicherung der Brustkrebsdiagnose
- Keine Systemtherapie für die Brustkrebserkrankung durchgeführt
- Entnahme von Gewebeproben nicht möglich
- Physische/psychische Beeinträchtigungen oder Komorbiditäten, die eine adäquate Studienteilnahme nicht zulassen

Rekrutierung (Stand 01.03.2026)



Top-Rekrutierer

Zentrum	Hauptprüfer/in	Patienten pro Zentrum
Klinikum Fichtelgebirge, Frauenklinik	Fr. Dr. Deuerling	15
Hochwaldkrankenhaus, Gesundheitszentrum Wetterau gGmbH	Hr. Dr. Groh	8
Klinikum Landkreis Neumarkt, Frauenklinik	Hr. Prof. Scholz	7
St. Vincenz Krankenhaus, Frauenklinik	Fr. Ober	6
RoMed Klinikum Rosenheim	Hr. PD Dr. Schnelzer	3
Agaplesion Markus KH Frankfurt	Hr. Prof. Thill	3
Uniklinik Marburg	Hr. Dr. Gremke	2
Hochtaunus-Kliniken	Fr. Dr. Schindelin	1

Kontakt

Studienleitung

Prof. Dr. med. Sibylle Loibl

GBG Forschungs GmbH, Neu-Isenburg

Projektmanagement

Jan Steffen

E-Mail: momentum@gbg.de

TraFo, Biomaterial

Dr. Bärbel Felder

E-Mail: trafo@gbg.de



<https://www.gbg.de/studien/momentum>



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

