

Biomarker in Rahmen der CAPTOR BC Studie

Dr. Chloë Goossens

Labor für Molekulare Medizin, Lehrstuhl für Geburtshilfe und Frauenheilkunde, Uniklinikum Erlangen

Workshop für Study Nurses – 15.06.2024



Uniklinikum
Erlangen



CAPTOR BC

IFG-01-2022, CLEE011ADE07R, AGO-B-060, EUDRACT NO.: 2022-000637-16

Interessenkonflikte

Ich versichere, dass Inhalte und Darstellungen der folgenden Folien das Ergebnis des Bemühens um größtmögliche Objektivität sind und der Vortrag somit Firmen- und Produktneutralität wahrt!

Bei meinen potenziellen Interessenskonflikten handelt es sich um folgende Verbindungen und Unternehmen innerhalb der letzten 5 Jahre :

Berater- und/oder Referentenhonorare	Novartis Pharma GmbH
Forschungs und/oder Studiengelder	
Patent und/oder Urheberrechte	WO 2018/114309 A1 (Erfinder; Antragsteller = KU Leuven)
Firmenanteile in Form von Aktien und/oder Fonds	
Übernachtungs- und/oder Reisekosten	
Sonstige Zuwendungen	



Biomarker

EMA (European Medicine Agency) Definition Biomarker:

„Eine objektive und quantifizierbare Messung eines physiologischen Prozesses, eines pathologischen Prozesses oder der Reaktion auf eine Behandlung (mit Ausnahme von Messungen, wie sich eine Person fühlt oder funktioniert)“

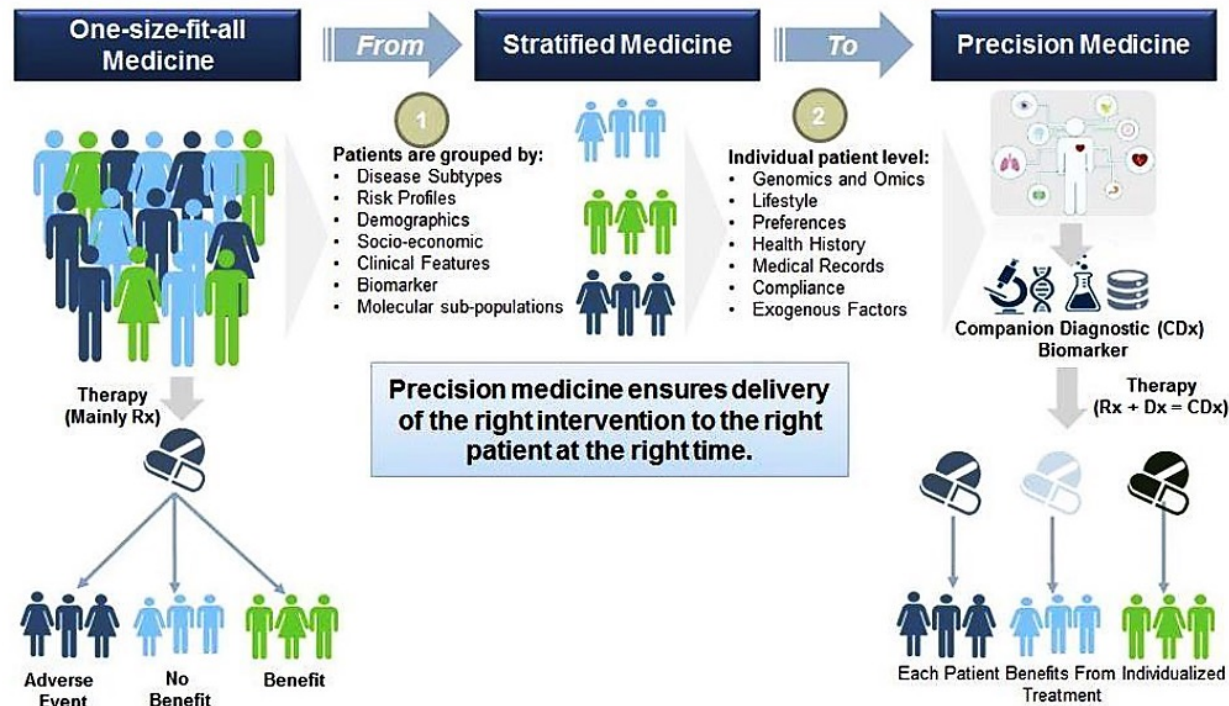
(<https://www.ema.europa.eu/en/glossary/biomarker>)



Biomarker und Präzisionsmedizin

New Paradigm Shift in Treatment

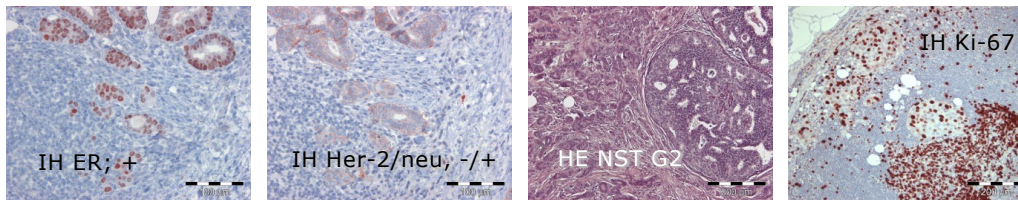
Transitioning From the 'one-size-fits-all' to 'precision medicine' model with multi-level patient stratification.



Klassische Biomarker beim Mammakarzinom

Subtypen

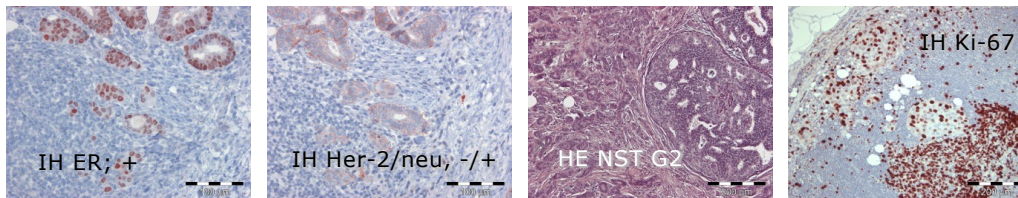
Mammakarzinom Subtyp	Sub-Gruppe	Östrogenrezeptor (ER)	Progesteronrezeptor (PR)	HER2/neu	Grading	Ki-67 (%)
Hormonreceptor-positiv	Luminal A	+	+/-	-	1,2	<14
	Luminal B	+	+/-	-	3	≥14
		+	+/-	+	1,2,3	jeder Wert



Klassische Biomarker beim Mammakarzinom

Subtypen

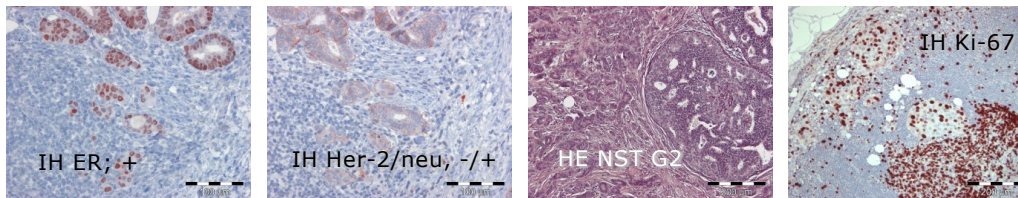
Mammakarzinom Subtyp	Sub-Gruppe	Östrogenrezeptor (ER)	Progesteronrezeptor (PR)	HER2/neu	Grading	Ki-67 (%)
Hormonreceptor-positiv	Luminal A	+	+/-	-	1,2	<14
	Luminal B	+	+/-	-	3	≥14
		+	+/-	+	1,2,3	jeder Wert
HER2-positiv	HER2pos	+/-	+/-	IHC 3+ IHC 2+ und FISH+	1,2,3	jeder Wert
	HER2low	+/-	+/-	IHC 1+ IHC 2+ und FISH-	1,2,3	jeder Wert



Klassische Biomarker beim Mammakarzinom

Subtypen

Mammakarzinom Subtyp	Sub-Gruppe	Östrogenrezeptor (ER)	Progesteronrezeptor (PR)	HER2/neu	Grading	Ki-67 (%)
Hormonreceptor-positiv	Luminal A	+	+/-	-	1,2	<14
	Luminal B	+	+/-	-	3	≥14
		+	+/-	+	1,2,3	jeder Wert
HER2-positiv	HER2pos	+/-	+/-	IHC 3+ IHC 2+ und FISH+	1,2,3	jeder Wert
	HER2low	+/-	+/-	IHC 1+ IHC 2+ und FISH-	1,2,3	jeder Wert
Tripel-negativ		-	-	-	1,2,3	jeder Wert



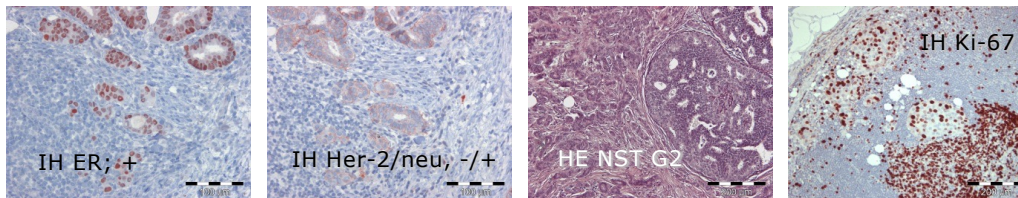
➔ Basis für Therapie



Klassische Biomarker beim Mammakarzinom

Subtypen

Mammakarzinom Subtyp	Sub-Gruppe	Östrogenrezeptor (ER)	Progesteronrezeptor (PR)	HER2/neu	Grading	Ki-67 (%)
Hormonreceptor-positiv	Luminal A	+	+/-	-	1,2	<14
	Luminal B	+	+/-	-	3	≥14
		+	+/-	+	1,2,3	jeder Wert
HER2-positiv	HER2pos	+/-	+/-	IHC 3+ IHC 2+ und FISH+	1,2,3	jeder Wert
	HER2low	+/-	+/-	IHC 1+ IHC 2+ und FISH-	1,2,3	jeder Wert
Tripel-negativ		-	-	-	1,2,3	jeder Wert



➔ Basis für Therapie



Therapieleitlinien metastasiertes, hormonrezeptor-positives Brustkrebs



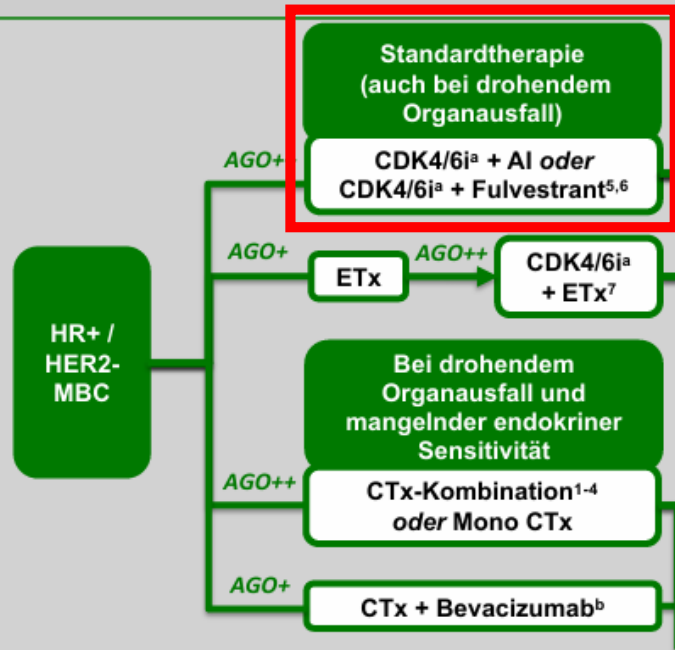
© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2024.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

HR-positives, HER2-negatives, metastasiertes Mammakarzinom: Strategien



AI, Aromataseinhibitor; CDK4/6i, CDK4/6 Inhibitoren; CTx, Chemotherapie; ETx, endokrine Therapie; gBRCA1/2 Mutation, BRCA1/2-Keimbahnmutation; HER2, humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; HR, Hormonrezeptoren; MBC, metastasiertes Mammakarzinom; Mo, Monate; sPIK3CA Mutation, somatischer PIK3CA-Mutation; sPIK3CA/AKT1/PTEN Alteration, somatische PIK3CA/AKT1/PTEN Alteration; T-DXd, Trastuzumab Deruxtecan; ^ain Prämenopause zusätzlich ovarielle Suppression; ^bBevacizumab + Paclitaxel oder + Capecitabin.

FAU

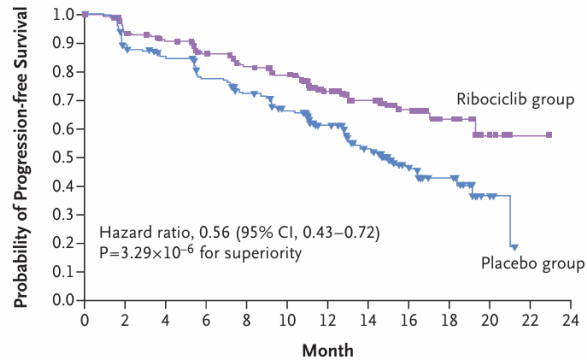
Friedrich-Alexander-Universität
Medizinische Fakultät

<https://www.ago-online.de/leitlinien-empfehlungen/leitlinien-empfehlungen/kommission-mamma>



Ribociclib

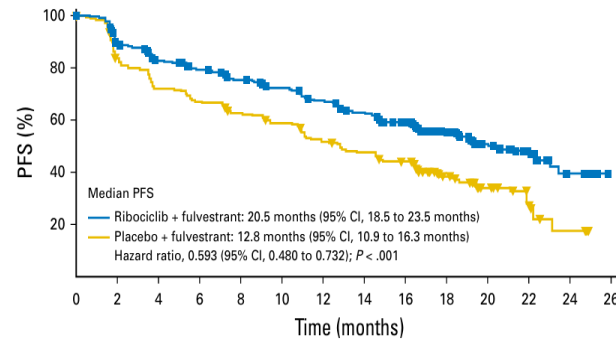
MONALEESA-2



No. at Risk	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24
Ribociclib	334	294	277	257	240	226	164	119	68	20	6	1	0
Placebo	334	279	264	237	217	192	143	88	44	23	5	0	0

Hortobagyi GN et al. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2016;375:1738-1748 DOI: 10.1056/NEJMoa1609709

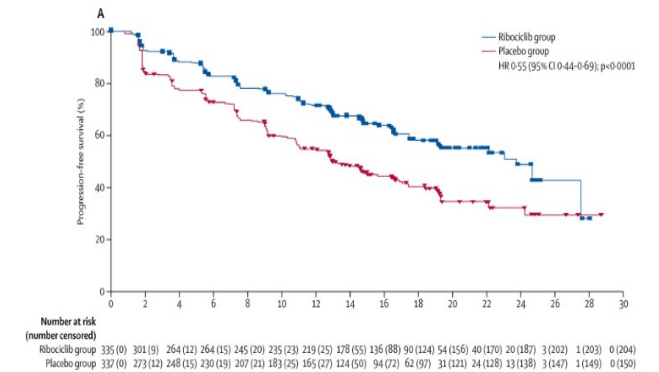
MONALEESA-3



No. at risk:	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26
Ribociclib + fulvestrant	484	403	365	347	324	305	282	259	235	155	78	52	13	0
Placebo + fulvestrant	242	195	168	156	144	134	116	106	95	53	27	14	4	0

Slamon DJ et al., Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor–Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol* 36, 2465-2472(2018).DOI:10.1200/JCO.2018.78.9909

MONALEESA-7



Tripathy D et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2018; 19 (7): 904-915 DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30292-4

Medianes PFS Ribociclib ~ 25 Monate

→ Warum schreitet die Krankheit fort?



Endokrine Resistenz

■ Primäre endokrine Resistenz

- Progress innerhalb von 2 Jahren nach einer adjuvanten endokrinen Behandlung oder während der ersten 6 Monate der Erstlinien-ET bei fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs
- Am häufigsten: Verlust der ER-Expression

■ Sekundäre (erworbene) endokrine Resistenz

- Progress innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss 2 Jahren adjuvante ET, oder >6 Monate nach Beginn der ET bei fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs



Therapieleitlinien metastasiertes, hormonrezeptor-positives Brustkrebs



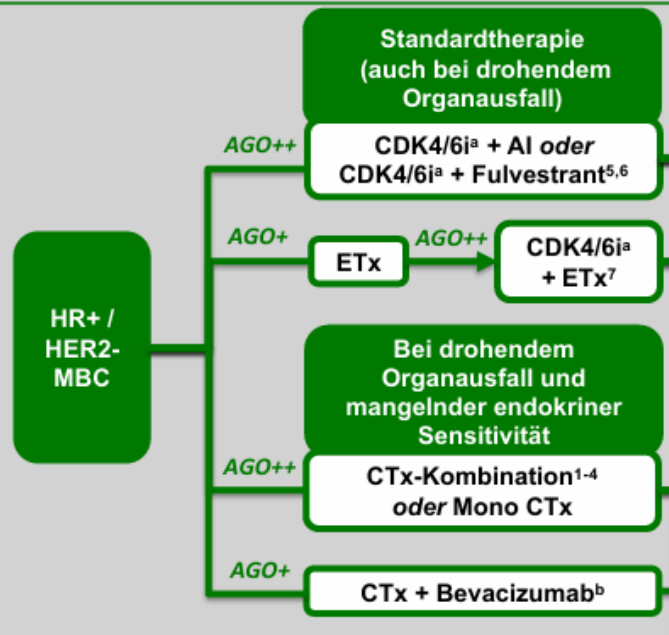
© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DGK e.V.

Guidelines Breast
Version 2024.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

HR-positives, HER2-negatives, metastasiertes Mammakarzinom: Strategien



→ Personalisierte Ansätze

AI, Aromataseinhibitor; CDK4/6i, CDK4/6 Inhibitoren; CTx, Chemotherapie; ETx, endokrine Therapie; gBRCA1/2 Mutation, BRCA1/2-Keimbahnmutation; HER2, humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; HR, Hormonrezeptoren; MBC, metastasiertes Mammakarzinom; Mo, Monate; sPIK3CA Mutation, somatischer PIK3CA-Mutation; sPIK3CA/AKT1/PATEN Alteration, somatische PIK3CA/AKT1/PATEN Alteration; T-DXd, Trastuzumab Deruxtecan; *in Prämenopause zusätzlich ovarielle Suppression; ^bBevacizumab + Paclitaxel oder + Capecitabin.



Friedrich-Alexander-Universität
Medizinische Fakultät

<https://www.ago-online.de/leitlinien-empfehlungen/leitlinien-empfehlungen/kommission-mamma>



Endokrine Resistenz

■ Primäre endokrine Resistenz

- Progress innerhalb von 2 Jahren nach einer adjuvanten endokrinen Behandlung oder während der ersten 6 Monate der Erstlinien-ET bei fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs
- Am häufigsten: Verlust der ER-Expression

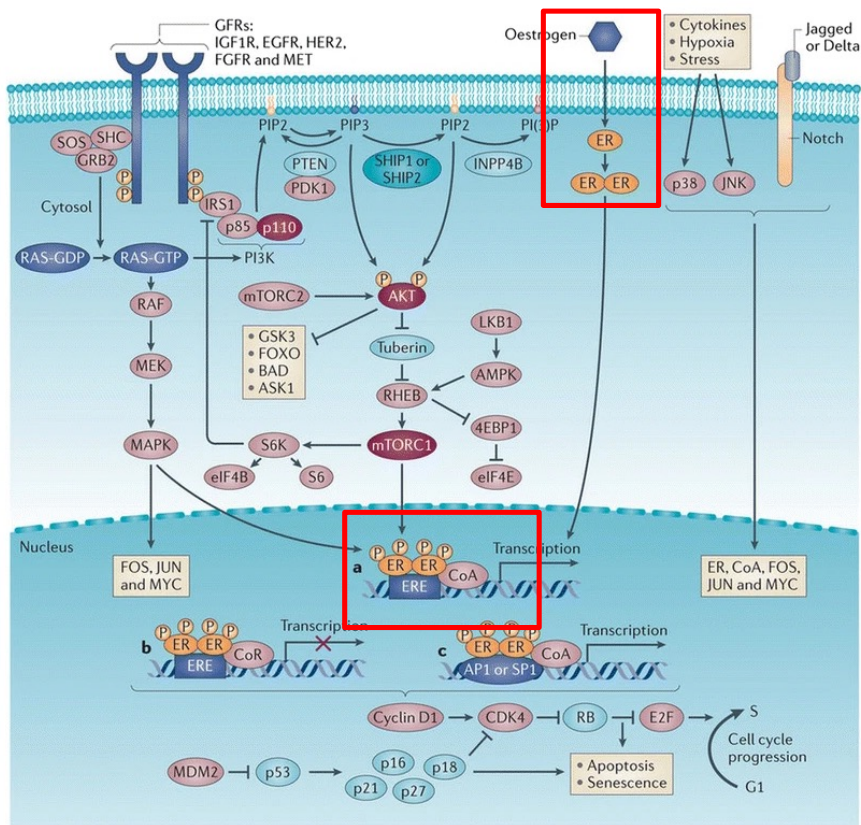
■ Sekundäre (erworbene) endokrine Resistenz

- Progress innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss 2 Jahren adjuvante ET, oder >6 Monate nach Beginn der ET bei fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs
- **ESR1-Mutation**

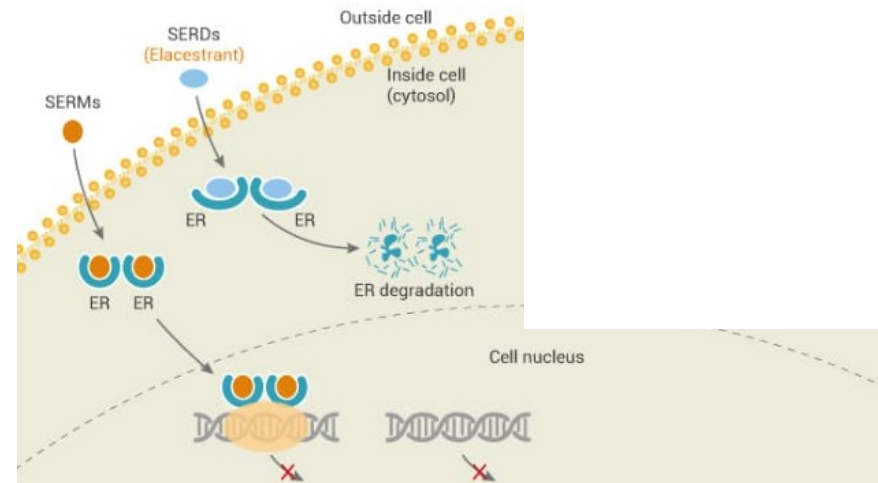


Endokrine Resistenz

ESR1 Mutationen



ESR1 Mutation sorgt dafür, dass die Östrogenrezeptor auch ohne Bindung mit Östrogen aktiv ist



<https://www.cancer-research-network.com/2021/06/08/elacestrant-is-an-orally-available-serd-estrogen-receptor-degrader/>

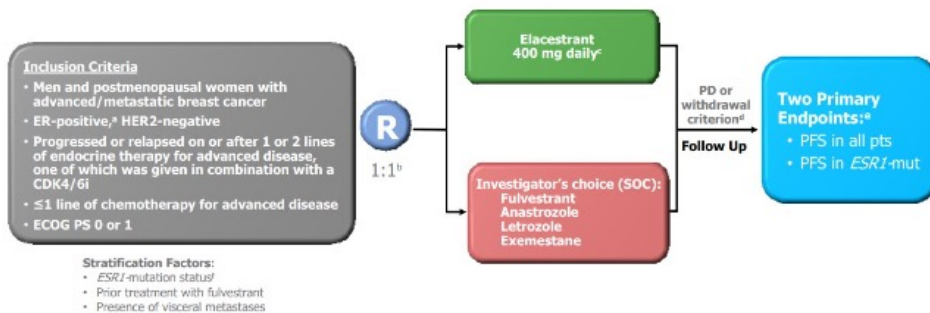
Reinert T, et al. Implications of ESR1 Mutations in Hormone Receptor-Positive Breast Cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2018, 19(5):24 doi:10.1007/s11864-018-0542-0



Endokrine Resistenz

ESR1 Mutationen - Elacestrant

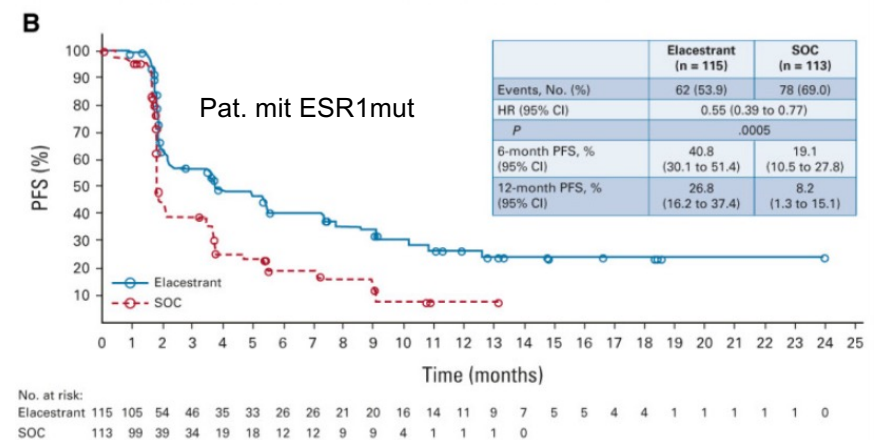
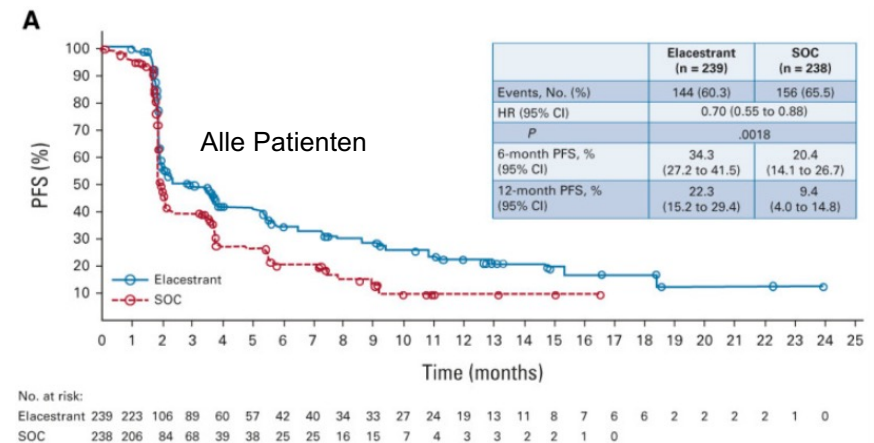
EMERALD Phase 3 Study Design



^aDocumentation of ER+ tumor with ≥ 1% staining by immunohistochemistry; ^bRecruitment from February 2019 to October 2020; ^cProtocol-defined dose reductions permitted; ^dRestaging CT scans every 8 weeks; ^eBlinded Independent Central Review; ^fESR1-mutation status was determined by ctDNA analysis using the Guardant360 assay (Guardant Health, Redwood City, CA).

PFS, progression-free survival; Pts, patients; R, randomized; SOC, standard of care.

Bidard F-C, et al. Elacestrant (oral selective estrogen receptor degrader) Versus Standard Endocrine Therapy for Estrogen Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: Results From the Randomized Phase III EMERALD Trial. *J Clin Oncol* 2022, 40(28):24 DOI:10.1200/JCO.22.00338



Endokrine Resistenz

ESR1 Mutationen

**Mutationsdiagnostik* bei mBC:
„Precision medicine“ für zielgerichtete Therapien**

Alteriertes Gen	Therapierelevanz	Genregion	Ausgangsmaterial	Oxford		AGO
				LOE	GR	
BRCA1, BRCA2	Olaparib, Talazoparib Olaparib	Alle Exons	Keimbahn: Blutzellen	1b	A	++
			Somatisch: Gewebe	2b	B	+
PALB2	Olaparib		Keimbahn: Blutzellen	2b	B	+
PIK3CA	Alpelisib	Exon 7, 9 und 20	Primärtumor, Metastasen, Plasma	1b	A	++
AKT1, PTEN, PIK3CA	Capivasertib		Primärtumor, Metastasen, Plasma	1b	A	+
HER2-Mutation (unabh. vom HER2-Status)	Neratinib, Lapatinib	Kinase- und extrazelluläre Domänen; S310, L755, V777, Y772, A775dup	Primärtumor, Metastasen, Plasma; insbes. lobuläres CA	4	C	+/-
ESR1	Resistenz gegenüber AI Ansprechen Elacestrant	Exon 4, 7 und 8	Metastasen, Plasma Metastasen, Plasma	2b 1b	B B	 ++
NTRK Genfusion	Larotrectinib, Entrectinib	Fusions- und Spleißvarianten	Tumor, bei sekretor. MammaCa	2a	B	+
MSI * idealerweise Paneldiagnostik	Pembrolizumab	Mikrosatelliten- Instabilität	Gewebe	2a	B	+

<https://www.ago-online.de/leitlinien-empfehlungen/leitlinien-empfehlungen/kommission-mamma>



Endokrine Resistenz

■ Primäre endokrine Resistenz

- Progress innerhalb von 2 Jahren nach einer adjuvanten endokrinen Behandlung oder während der ersten 6 Monate der Erstlinien-ET bei fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs
- Am häufigsten: Verlust der ER-Expression

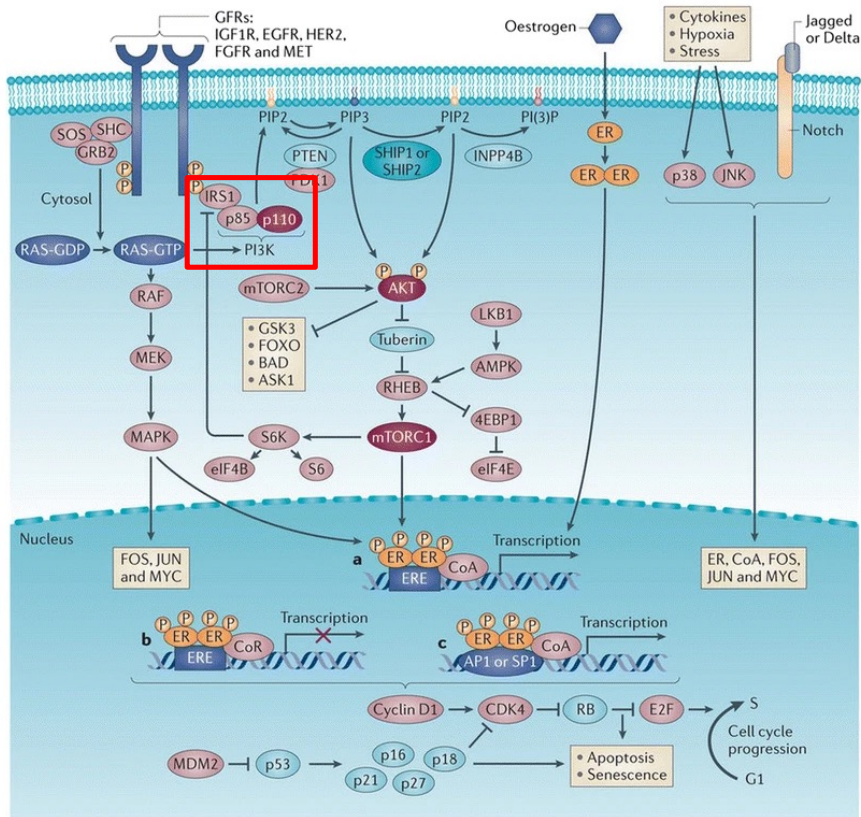
■ Sekundäre (erworbene) endokrine Resistenz

- Progress innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss 2 Jahren adjuvante ET, oder >6 Monate nach Beginn der ET bei fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs
- *ESR1*-Mutation
- **Überaktivierung des PI3K-Akt-mTOR-Signalweges**



Endokrine Resistenz

Phosphoinositid-3-Kinase (PIK3)



Aktivierende Mutationen im *PIK3CA*-Gen, die eine Hyperaktivierung der Alpha-Isoform (p110 α) der Phosphatidylinositol-3-Kinase (PI3K) bewirkt

Reinert T, et al. Implications of ESR1 Mutations in Hormone Receptor-Positive Breast Cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2018, 19(5):24 doi:10.1007/s11864-018-0542-0



Endokrine Resistenz

PIK3CA Inhibitor Alpelisib

SOLAR-1 study design for cohort with a PIK3CA mutation^{1,2}

Inclusion criteria

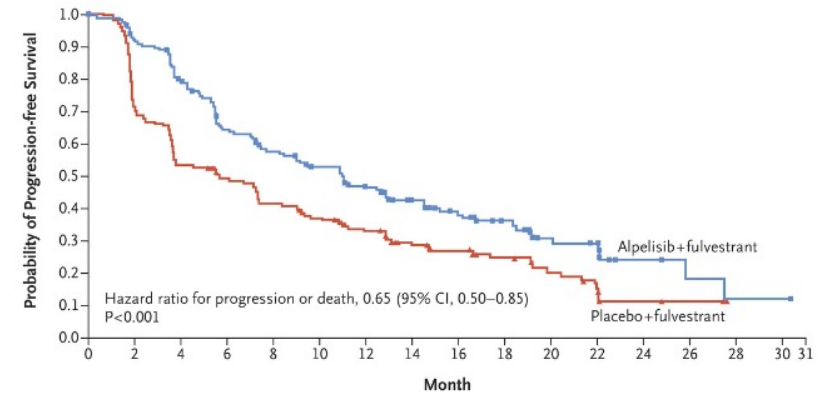
- Postmenopausal women, and men, ≥18 years old
- HR+/HER2- aBC
- Recurrence or progression of breast cancer during or after AI therapy
- ECOG performance status of 0 or 1
- PIK3CA mutation identified



<https://www.piqray-hcp.com/metastatic-breast-cancer/efficacy/study-design>

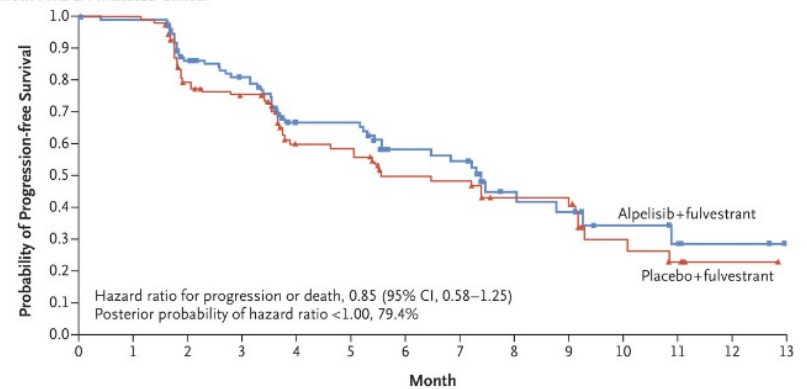
André F, et al. Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2019, 380:1929-1940 doi:10.1056/NEJMoa1813904

A Cohort with PIK3CA-Mutated Cancer



No. at Risk		0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	31
Alpelisib+fulvestrant	169	145	123	97	85	75	62	50	39	30	17	14	5	3	1	1	0	0
Placebo+fulvestrant	172	120	89	80	67	58	48	37	29	20	14	9	3	2	0	0	0	0

B Cohort without PIK3CA-Mutated Cancer



No. at Risk		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Alpelisib+fulvestrant	115	110	86	76	48	48	31	29	14	12	7	5	3	0	0
Placebo+fulvestrant	116	110	79	72	43	42	31	30	20	20	8	5	1	0	0

Frauenklinik Erlangen

Endokrine Resistenz

PIK3CA Mutationen

**Mutationsdiagnostik* bei mBC:
„Precision medicine“ für zielgerichtete Therapien**

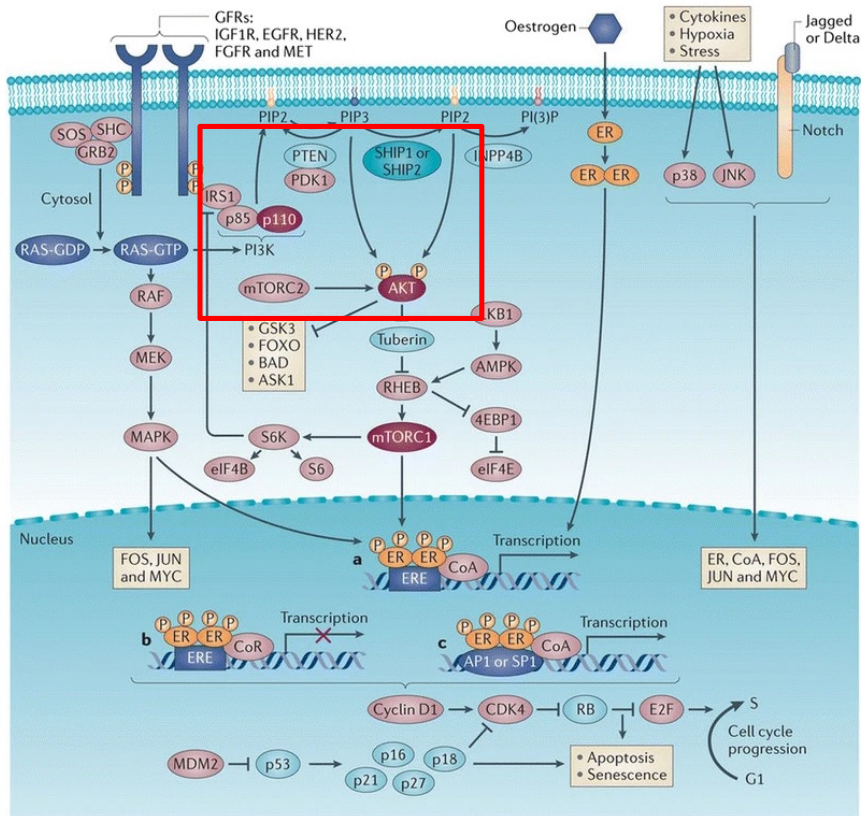
Alteriertes Gen	Therapierelevanz	Genregion	Ausgangsmaterial	Oxford		AGO
				LOE	GR	
BRCA1, BRCA2	Olaparib, Talazoparib Olaparib	Alle Exons	Keimbahn: Blutzellen	1b	A	++
			Somatisch: Gewebe	2b	B	+
PALB2	Olaparib		Keimbahn: Blutzellen	2b	B	+
PIK3CA	Alpelisib	Exon 7, 9 und 20	Primärtumor, Metastasen, Plasma	1b	A	++
AKT1, PTEN, PIK3CA	Capivasertib		Primärtumor, Metastasen, Plasma	1b	A	+
HER2-Mutation (unabh. vom HER2-Status)	Neratinib, Lapatinib	Kinase- und extrazelluläre Domänen; S310, L755, V777, Y772_A775dup	Primärtumor, Metastasen, Plasma; insbes. lobuläres CA	4	C	+/-
ESR1	Resistenz gegenüber AI Ansprechen Elacestrant	Exon 4, 7 und 8	Metastasen, Plasma	2b	B	+
			Metastasen, Plasma	1b	B	++
NTRK Genfusion	Larotrectinib, Entrectinib	Fusions- und Spleißvarianten	Tumor, bei sekretor. MammaCa	2a	B	+
MSI * idealerweise Paneldiagnostik	Pembrolizumab	Mikrosatelliten- Instabilität	Gewebe	2a	B	+

<https://www.ago-online.de/leitlinien-empfehlungen/leitlinien-empfehlungen/kommission-mamma>



Endokrine Resistenz

AKT1-PTEN-PIK3CA Mutationen



Eine Überaktivierung des Signalwegs durch aktivierende Mutationen in *PIK3CA* und *AKT1* und inaktivierende Veränderungen in *PTEN*

Reinert T, et al. Implications of ESR1 Mutations in Hormone Receptor-Positive Breast Cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2018, 19(5):24 doi:10.1007/s11864-018-0542-0

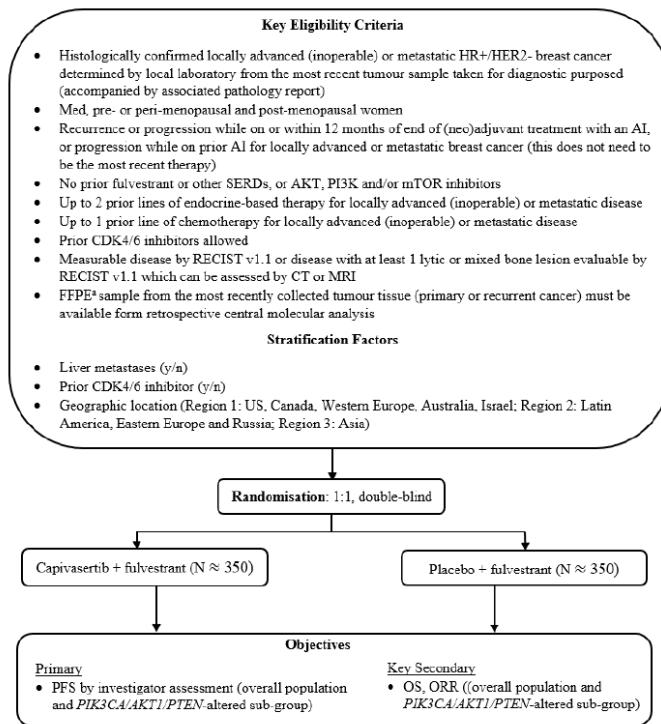
medizinische Fakultät



Endokrine Resistenz

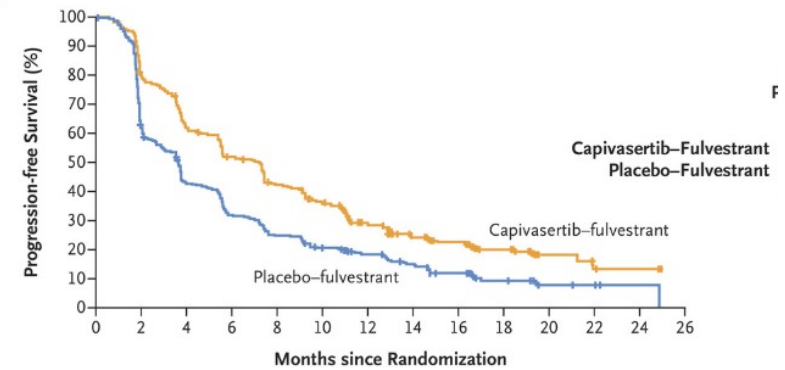
AKT1-PTEN-PIK3CA Mutationen - Capivasertib

CAPItello-291



Turner NC, et al. Capivasertib in Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2023, 388:2058-2070 doi:10.1056/NEJMoa2214131

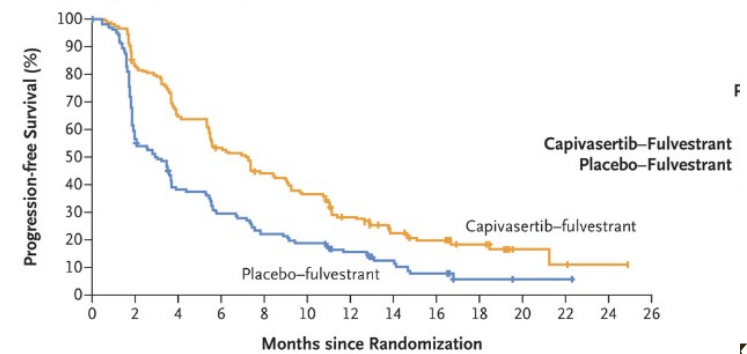
A Overall Population



No. at Risk

Capivasertib-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

B Patients with AKT Pathway-Altered Tumors



No. at Risk

Capivasertib-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



Endokrine Resistenz

AKT1-PTEN-PIK3CA Mutationen

**Mutationsdiagnostik* bei mBC:
„Precision medicine“ für zielgerichtete Therapien**

Alteriertes Gen	Therapierelevanz	Genregion	Ausgangsmaterial	Oxford		AGO
				LOE	GR	
BRCA1, BRCA2	Olaparib, Talazoparib Olaparib	Alle Exons	Keimbahn: Blutzellen	1b	A	++
			Somatisch: Gewebe	2b	B	+
PALB2	Olaparib		Keimbahn: Blutzellen	2b	B	+
PIK3CA	Alpelisib	Exon 7, 9 und 20	Primärtumor, Metastasen, Plasma	1b	A	++
AKT1, PTEN, PIK3CA	Capivasertib		Primärtumor, Metastasen, Plasma	1b	A	+
HER2-Mutation (unabh. vom HER2-Status)	Neratinib, Lapatinib	Kinase- und extrazelluläre Domänen; S310, L755, V777, Y772_A775dup	Primärtumor, Metastasen, Plasma; insbes. lobuläres CA	4	C	+/-
ESR1	Resistenz gegenüber AI Ansprechen Elacestrant	Exon 4, 7 und 8	Metastasen, Plasma	2b	B	+
			Metastasen, Plasma	1b	B	++
NTRK Genfusion	Larotrectinib, Entrectinib	Fusions- und Spleißvarianten	Tumor, bei sekretor. MammaCa	2a	B	+
MSI *	Pembrolizumab idealerweise Paneldiagnostik	Mikrosatelliten- Instabilität	Gewebe	2a	B	+

<https://www.ago-online.de/leitlinien-empfehlungen/leitlinien-empfehlungen/kommission-mamma>



Endokrine Resistenz

■ Primäre endokrine Resistenz

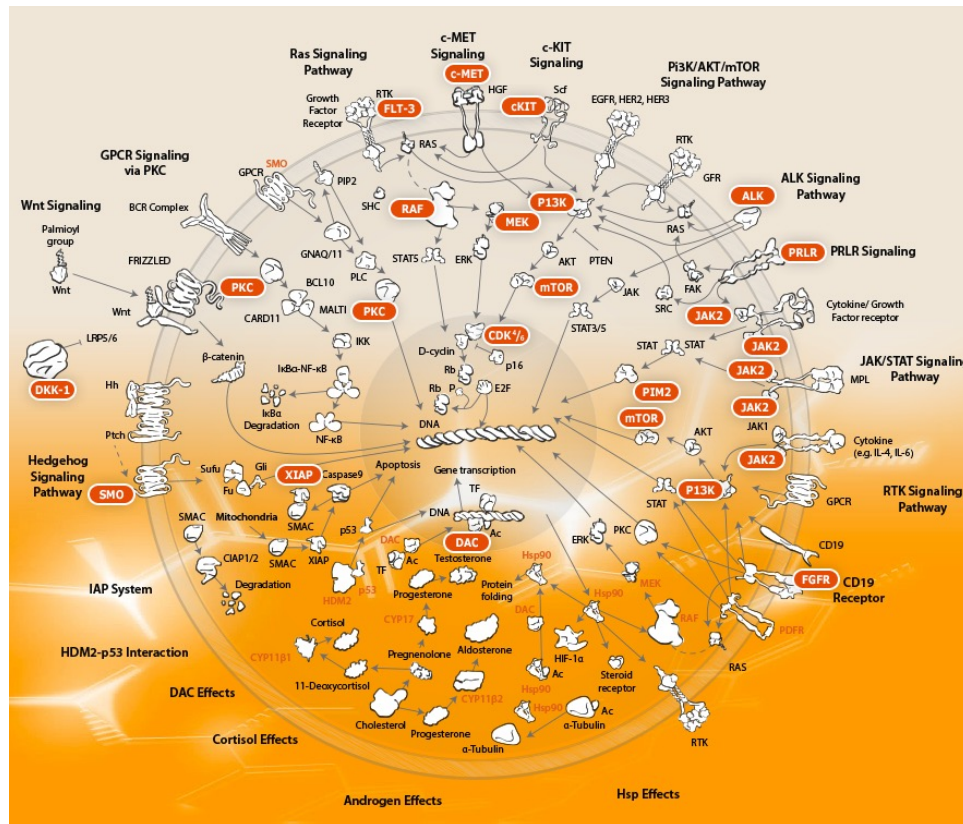
- Progress innerhalb von 2 Jahren nach einer adjuvanten endokrinen Behandlung oder während der ersten 6 Monate der Erstlinien-ET bei fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs
- Am häufigsten: Verlust der ER-Expression

■ Sekundäre (erworbene) endokrine Resistenz

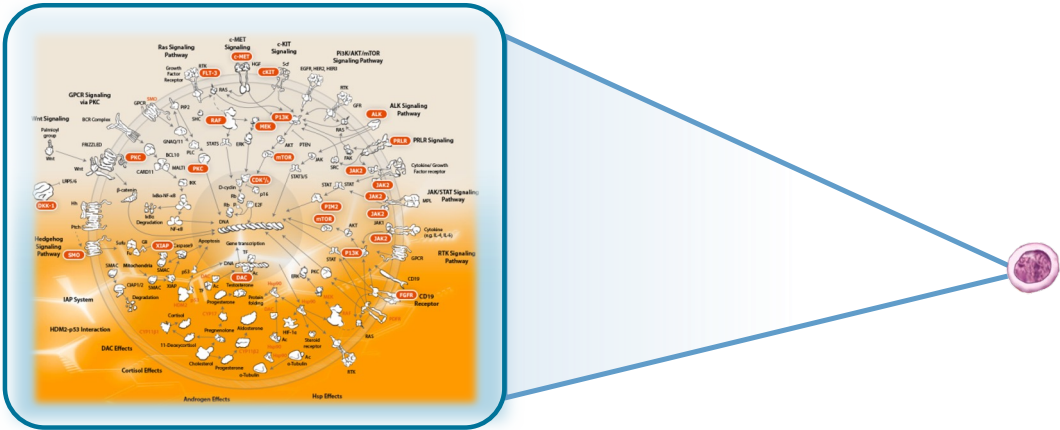
- Progress innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss 2 Jahren adjuvante ET, oder >6 Monate nach Beginn der ET bei fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs
- *ESR1*-Mutation
- Überaktivierung des PI3K-Akt-mTOR-Signalweges
- **Veränderungen im Tumor-Mikromilieu**



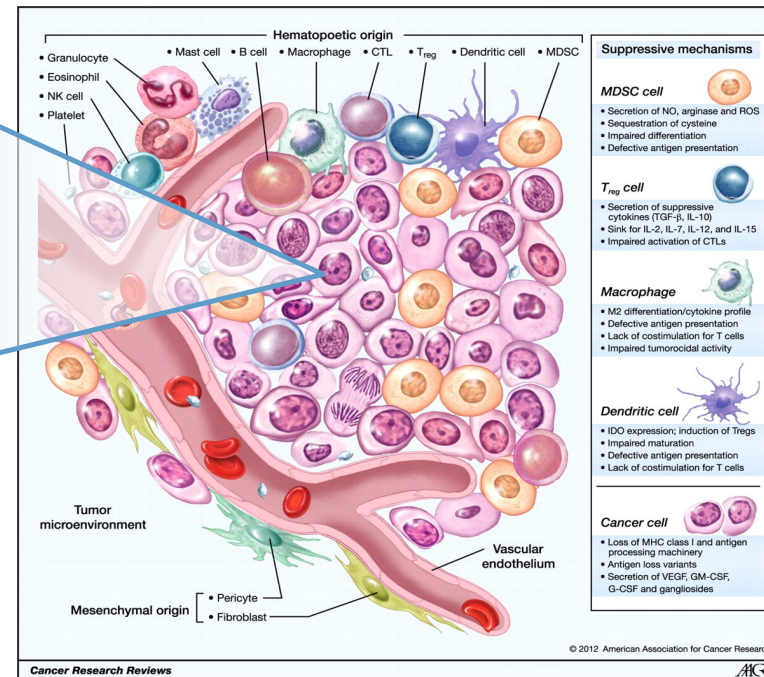
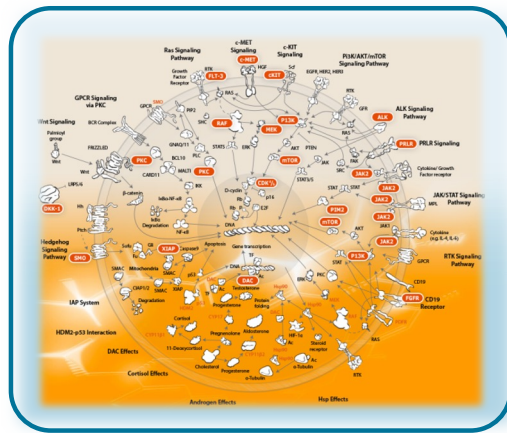
Tumor Zellbiologie



Tumor Zellbiologie



Tumor Mikroenvironment



Kerker, SP et al. Cellular constituents of immune escape within the tumor microenvironment. *Cancer Research* 2012 72:13:3125-30



Therapieleitlinien metastasiertes, hormonrezeptor-positives Brustkrebs



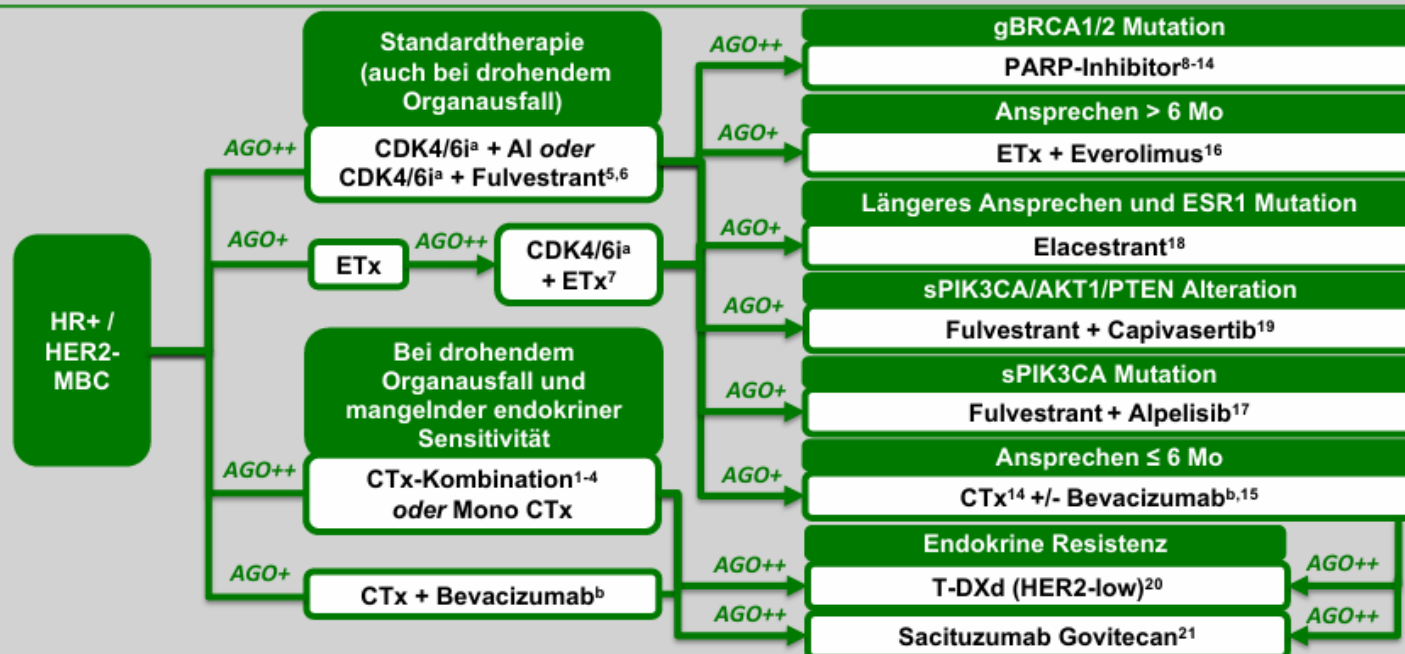
© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2024.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HILFEN

HR-positives, HER2-negatives, metastasiertes Mammakarzinom: Strategien



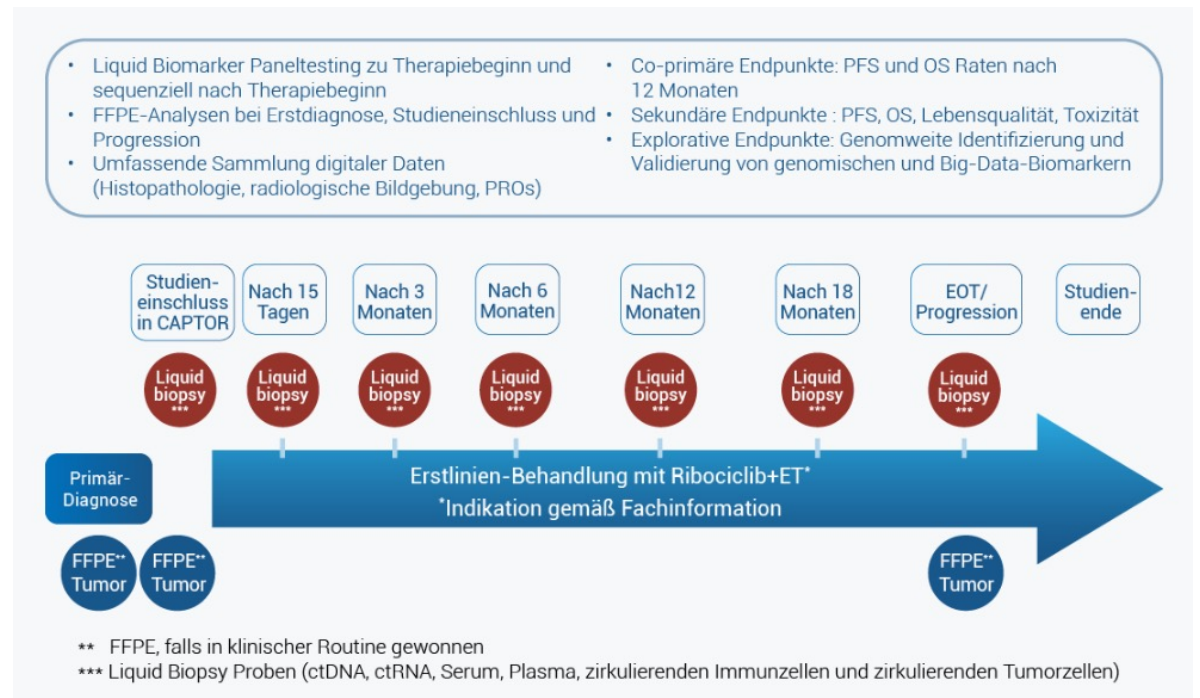
Stand heute → weitere Biomarker für das Therapieansprechen?



CAPTOR BC Studie



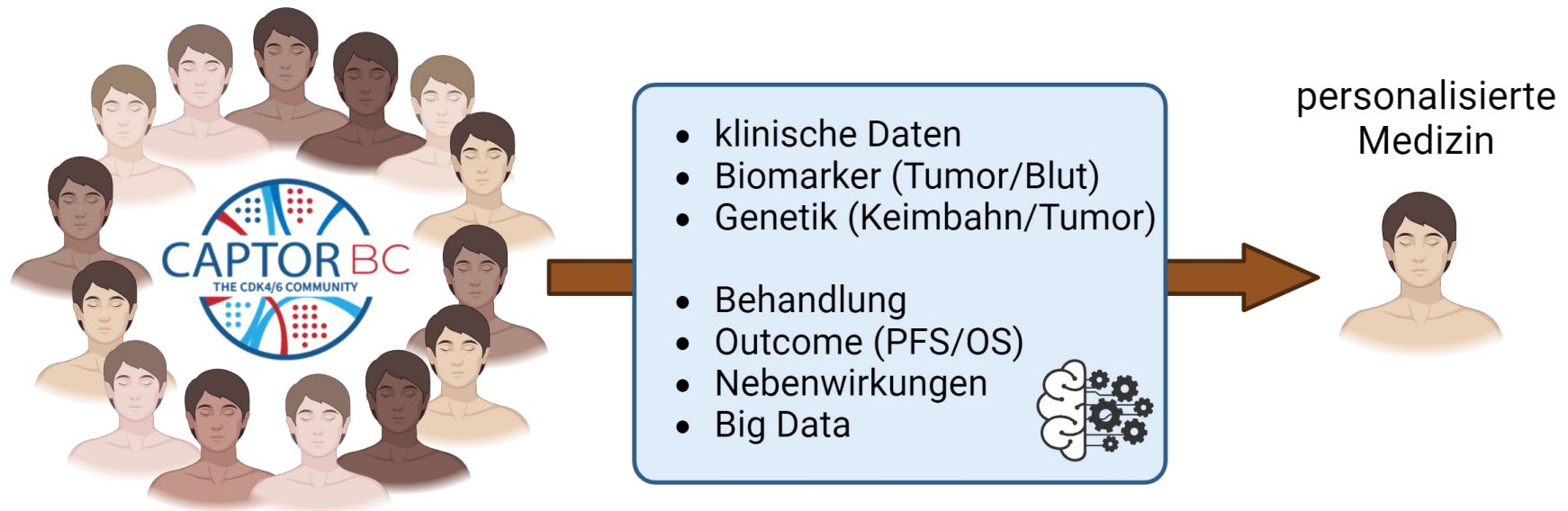
COMPREHENSIVE ANALYSIS OF SPATIAL,
TEMPORAL AND MOLECULAR PATTERNS OF
RIBOCICLIB EFFICACY AND RESISTANCE IN
ADVANCED BREAST CANCER PATIENTS



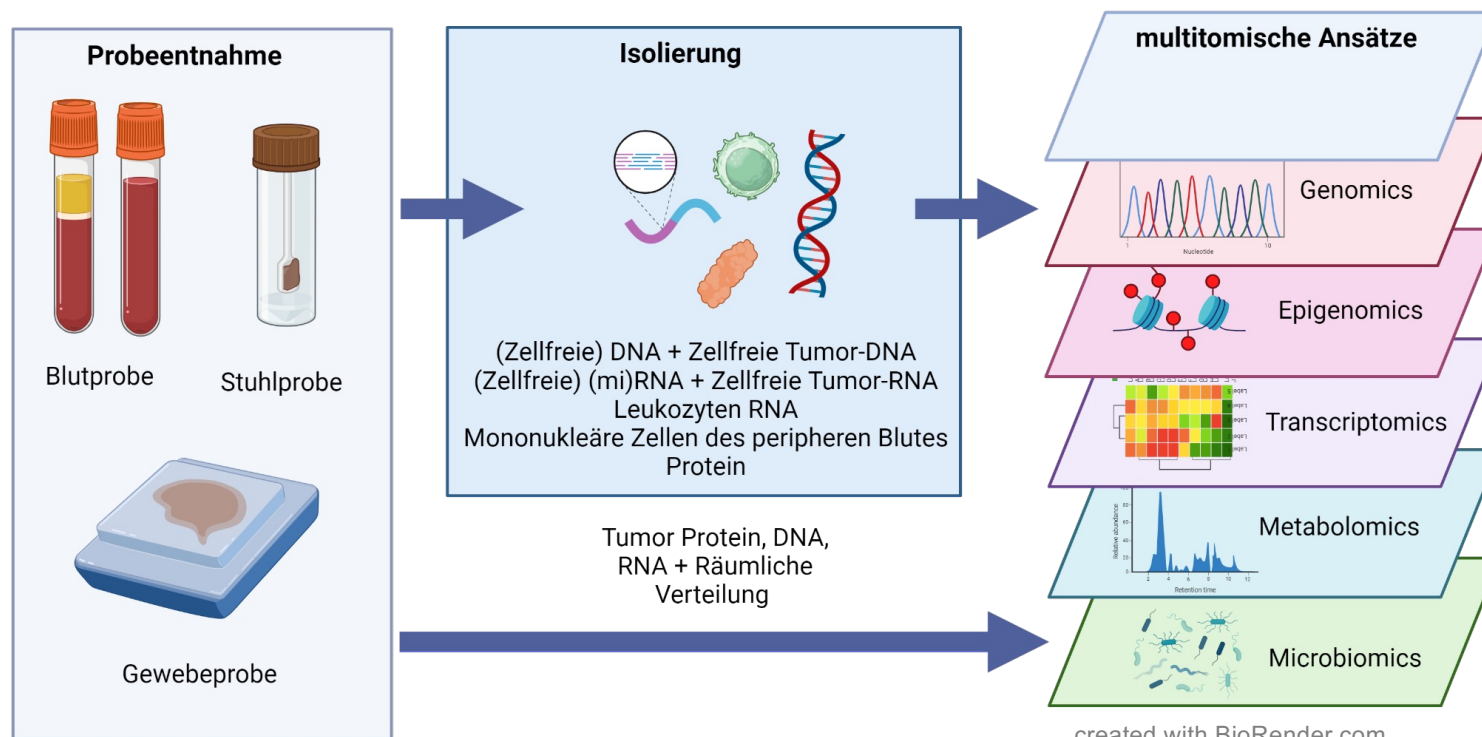
sowohl spatiale als temporale Analyse von Biomarker möglich



CAPTOR BC Studie



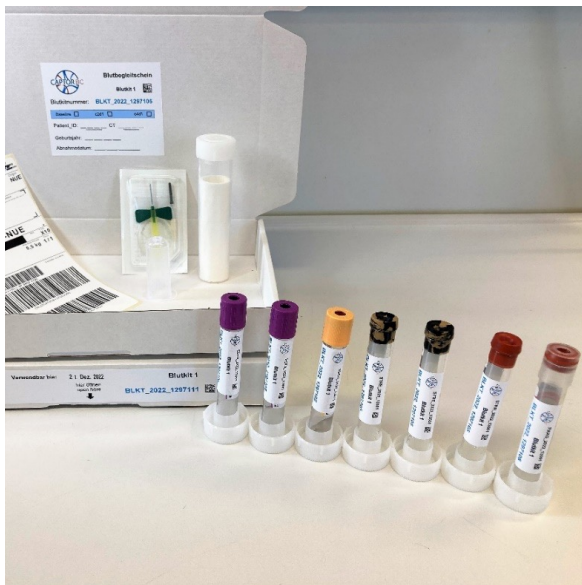
CAPTOR BC Studie



CAPTOR BC Studie

Proben

Blutkit 1



Abnahmezeitpunkte: Baseline, c1d1, c4d1

Blutkit 2



M6, M12, M18, Progress/EoT

Stuhlkit



Baseline, c4d1

Tumorblock

Manual zur Biomaterialsammung und Versand – CAPTOR BC
 COMPREHENSIVE ANALYSIS OF SPATIAL, TEMPORAL AND MOLECULAR PATTERNS OF
 BIODEGRADABLE EFFICACY AND RESISTANCE IN ADVANCED BREAST CANCER PATIENTS

CAPTOR BC Datenblatt zur Tumorbio-
 SPONSOR PROTOCOL NUMBER: PIS-05-2019
 EXTRACT NO.: 200001940-26

*Diese Seite bitte für jeden Tumorbio ausfüllen und
 an das Labor für molekulare Medizin per Mail oder Fax senden!*

Form ausgefüllt von: _____
 (Name)

Telefonnummer: _____
 (der Person, die die Form ausgefüllt hat)

Patientennummer: _____ CT _____
 (Zentrum-Nr.) (Patienten-Nr.)

Geburtsjahr: _____

Anatomische Lokalisation: Brust links Brust rechts
 Andere: _____

Tumorart: Primärtumor Metastase
 Probenart: OP-Material Stanzje Anders

Histoblocknummer: _____

OP/Stanz-Datum: _____
 (Ermittle Daten der Probe)

Kommentar/Ergänzungen: _____

Kontaktadressen der betreffenden Pathologie

Pathologie: _____

Adresse: _____

Datum und Unterschrift (Zentrumspersonal): _____

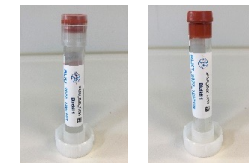
Baseline, Progress/EoT



CAPTOR BC Studie

Sekundäre Studienziele mit Biomarker

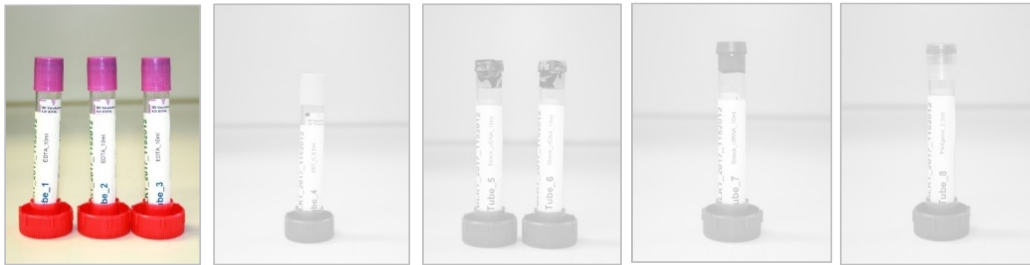
- Compare different biospecimens processing methods with regard to quality control measures for further analysis (Huebner et al. 2021, Lehle et al. 2022)
- Correlation of genome wide genetic biomarkers with progression-free survival and overall survival, quality of life and side effects
- Correlation of genome-wide gene expression biomarkers with progression-free survival and overall survival, quality of life and side effects
- Correlation of genome wide tumor mutational patterns assessed from formalin-fixed paraffin embedded tumor material with progression-free survival and overall survival, quality of life and side effects
- Correlation of genome wide tumor mutational patterns assessed from ctDNA with progression-free survival and overall survival, quality of life and side effects
- Correlation of changes in the genome wide tumor mutational patterns assessed from ctDNA with progression-free survival and overall survival, quality of life and side effects



CAPTOR BC Studie

Bioproben

Blut



K₂EDTA Röhrchen



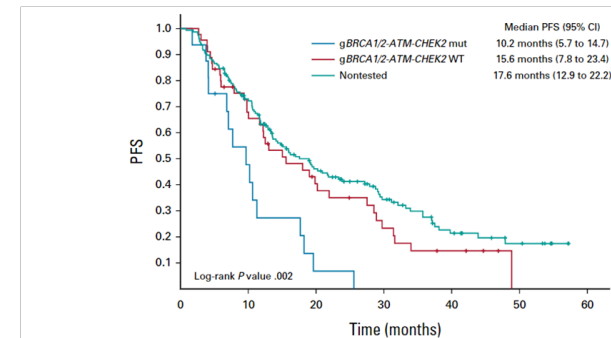
- DNA Keimbahn
- Plasma
- mononukleäre Zellen des peripheren Blutes (PBMCs)



- Sequenzierung
- Genotyping
- Immunmonitoring

Keimbahn-DNA

Effekt von pathogenen Keimbahnvarianten in DNA-Reparatur Genen in Patienten mit HR+/HER2- mBC unter CDK4/6 Inhibitor Behandlung¹



PFS assoziiert mit dem Mutationsstatus von gBRCA1/2-ATM-CHEK2.

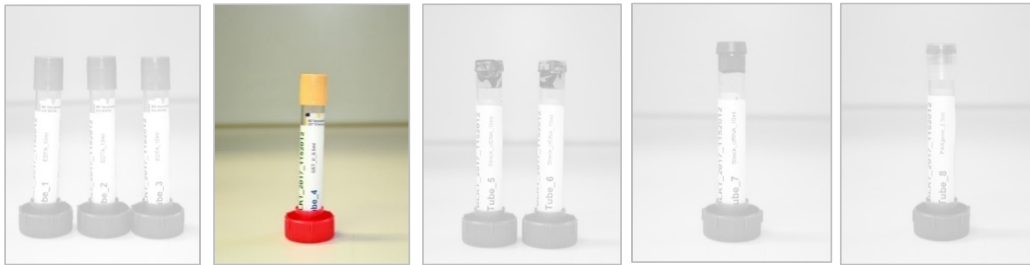
→ Schlechteres PFS / OS bei Patienten mit Mutationen in gBRCA1/2-ATM-CHEK2 unter Behandlung mit CDK4/6 Inhibitoren

¹ Bruno, F. et al., Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitor Outcomes in Patients With Advanced Breast Cancer Carrying Germline Pathogenic Variants in DNA Repair-Related Genes., 2022.

CAPTOR BC Studie

Bioproben

Blut



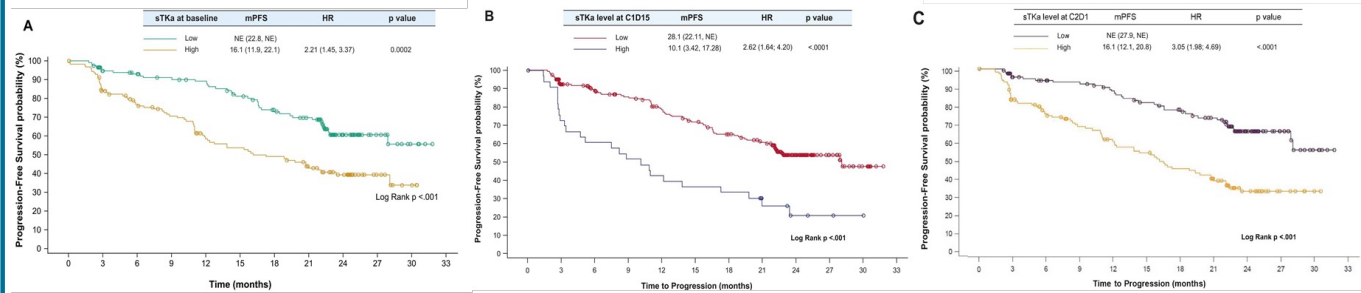
SST II Advance Röhrchen



- Proteinmarker aus dem Serum

Serum

Vorhersage des PFS über Serum Thymidine Kinase 1 Aktivität (sTKa) bei Behandlung mit Ribociclib und Letrozol¹



PFS der Patienten im Zusammenhang mit sTKa. (A) Baseline sTKa. (B) C1D15 sTKa. (C) C2D1 sTKa.

→ Prognose über sTKa: Hohe sTKa korreliert signifikant mit schlechterem PFS zu verschiedenen Therapiezeitpunkten.

¹ Malorni, L. et al., Serum thymidine kinase activity in patients with HR-positive/HER2-negative advanced breast cancer treated with ribociclib plus letrozole: Results from the prospective BioIaLEE trial, 2023.

CAPTOR BC Studie

Bioproben



Streck Cell-Free DNA Röhrchen

- Zellfreie DNA
 - Zellfreie Tumor-DNA
-
- Sequenzierung
 - Therapieansprechen
 - Follow-Up



CAPTOR BC Studie

Bioproben

Blut

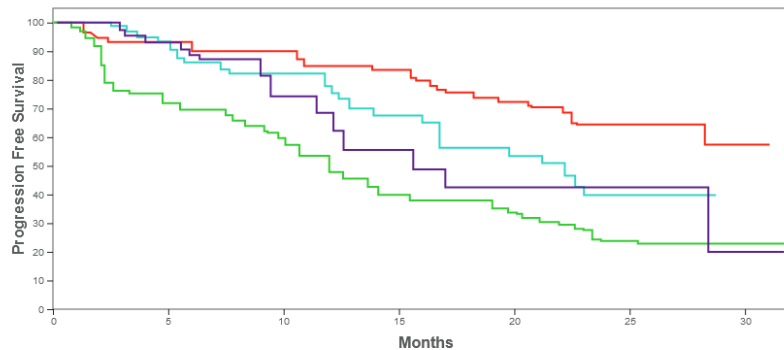


Streck Cell-Free DNA Röhrchen

Zirkulierende Tumor-DNA

BioltaLEE - Study of the Molecular Features of Postmenopausal Women With HR+ HER2-negative aBC on First-line Treatment With Ribociclib and Letrozole and, in Patients With a PIK3CA Mutation, on Second-line Treatment With Alpelisib Plus Fulvestrant

Progression free survival by status at baseline and day 15



Curves	N	Median (95% CI)
Wild type at baseline, mutated at day 15	115	-
Mutated at baseline, wild type at day 15	44	21.85 (15.93- --)
Mutated at baseline, mutated at day 15	60	12.32 (8.8-19.09)
Wild type at baseline, mutated at day 15	19	15.93 (9.03- --)

SABCS 2021 - Circulating tumor DNA (ctDNA) dynamics in patients with hormone receptor positive (HR+)/HER2 negative (HER2-) advanced breast cancer (aBC) treated in first line with ribociclib (R) and letrozole (L) in the BioltaLEE trial

CAPTOR BC Studie

Bioproben



Cell-Free RNA Rörchen



- Zellfreie (mi)RNA
- Zellfreie Tumor-RNA



- Sequenzierung
- Therapieansprechen
- Follow-Up

MicroRNAs	Expression Level/ Prognostic Value	Reference
miR-940	Down-regulated and predictor of worst TNBC prognosis	(77)
miR-34	Down-regulated in TNBC cases vs. healthy controls	(78)
miR-29a, -181a, -223, -652	Decreased level in Luminal A cases compared to healthy controls	(79)
miR-195, -145	Lower in TNBC compared to triple positive cases	(80)
miR-21-5p, -375, -205-5p, -194-5p	Up-regulated in HR+ and TNBC recurrent patients	(52)
376c-3p, -411-5p	Down-regulated in HR+ and TNBC recurrent patients	(81)
miR-195	Decreased level in post-surgery Luminal A and B cases.	(82)
	Significant increase in pre-operative Luminal B	
miR-21	Higher in non-metastatic HER2+ compared to HER2- cases	(82)
miR-373	Higher in TNBC compared to Luminal BC and in HR- compared to HR+	(83)
miR-15a	Lower level in HER2+ vs. HER2- cases of inflammatory BC	(84)
miR-18b, -103, -107, -652	Predictors of tumor relapse and OS in TNBC	(85)

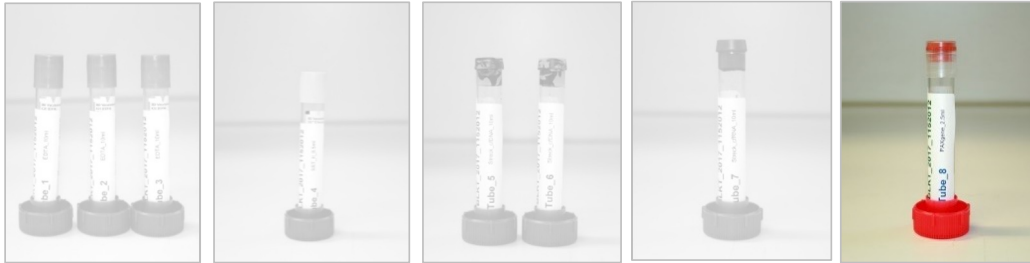
Baylie T, et al. The role of miRNAs as biomarkers in breast cancer. *Front. Oncol.* 2024, DOI:10.3389/fonc.2024.1374821



CAPTOR BC Studie

Bioproben

Blut



PAXgene Blood RNA Röhrchen



- Leukozyten RNA



- Immunphenotyping
- Therapieansprechen
- Immunreaktion



CAPTOR BC Studie

Bioproben

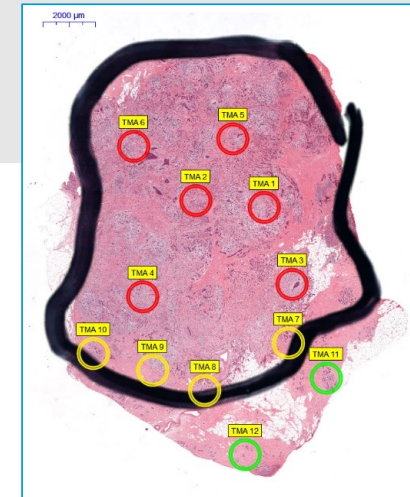
Blut



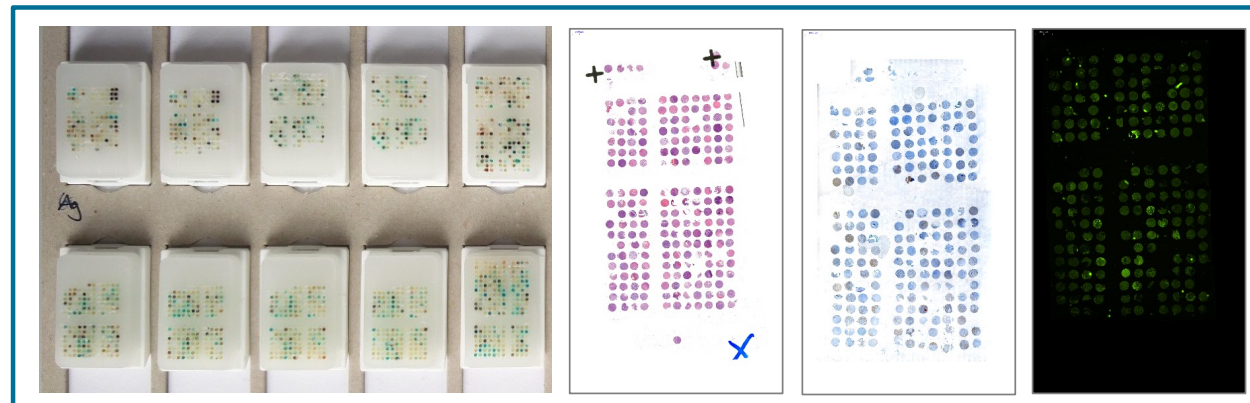
Gewebe



- Tumor: Protein, RNA, DNA
- Räumliche Verteilung (Spatial Transcriptomics, Spatial Genomics, Multimarker Immunfluoreszenz)



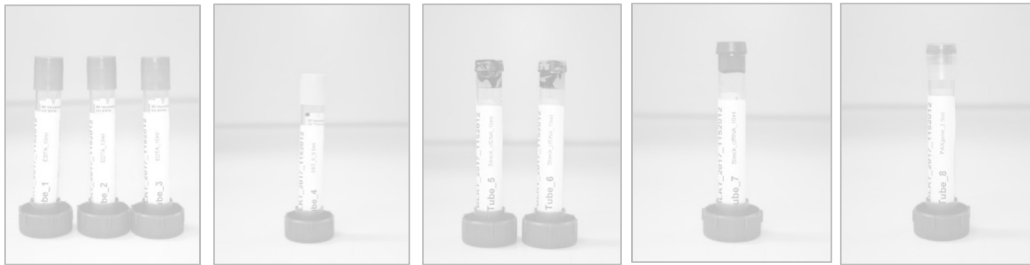
TMAS



CAPTOR BC Studie

Bioproben

Blut



Gewebe

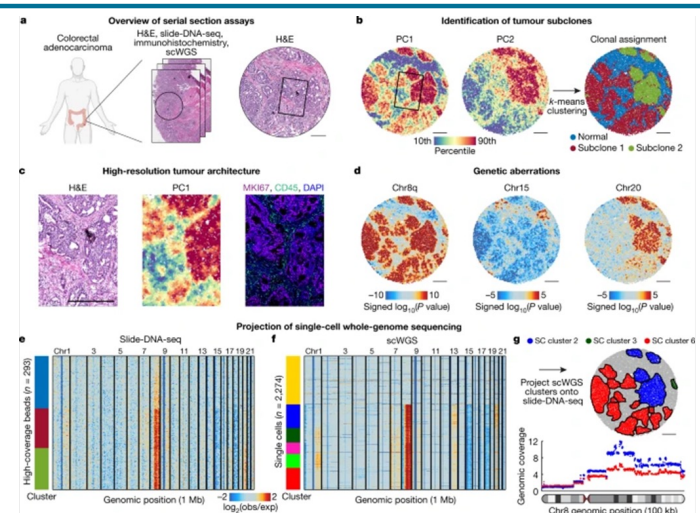


- Tumor: Protein, RNA, DNA
- Räumliche Verteilung (Spatial Transcriptomics, Spatial Genomics, Multimarker Immunfluoreszenz)

Spatial Genomics

De novo Identifikation von sog. *spatial tumor clones* in primären Kolonkarzinomen.

- Charakterisierung der klonalen Heterogenität
- Lokalisation von Einzelzellklonen
- Kombination mit *Spatial Transcriptomics*



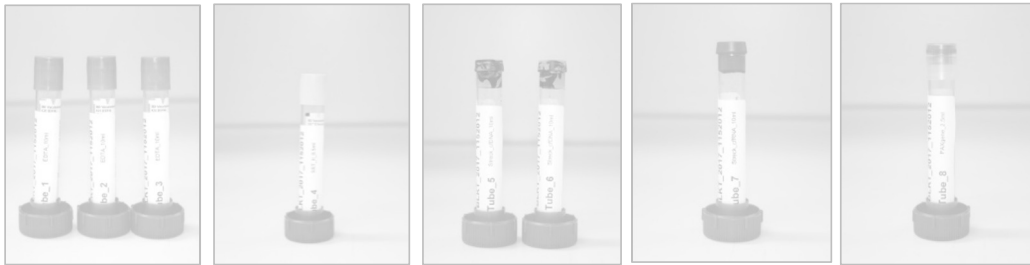
Zhao, T., Chiang, Z.D., Morriss, J.W. et al. Spatial genomics enables multi-modal study of clonal heterogeneity in tissues. *Nature* 601, 85–91 (2022).



CAPTOR BC Studie

Bioproben

Blut



Gewebe

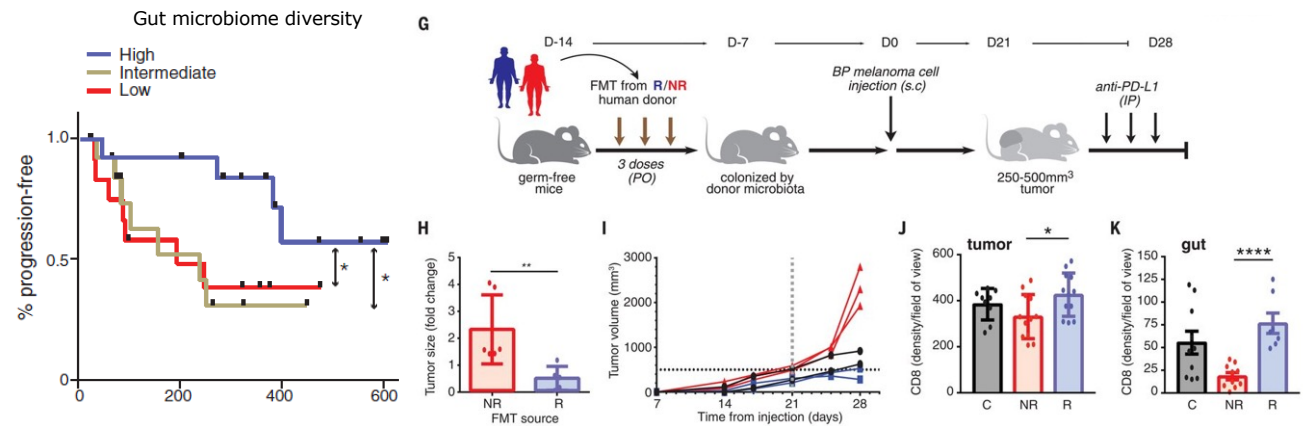


Stuhl



➔ Mikrobiom Analyse

Mikrobiom



- Eine große Mikrobiom-Diversität ist assoziiert mit längerem PFS
- Ein "gutes" Mikrobiom ist assoziiert mit verstärkter anti-Tumor Immunantwort

Gopalakrishnan et al.; Cancer Immunotherapy; 2018

CAPTOR BC Studie

Bioproben – Was zu beachten?

1. Blutkits

Haltbarkeit der Kits prüfen

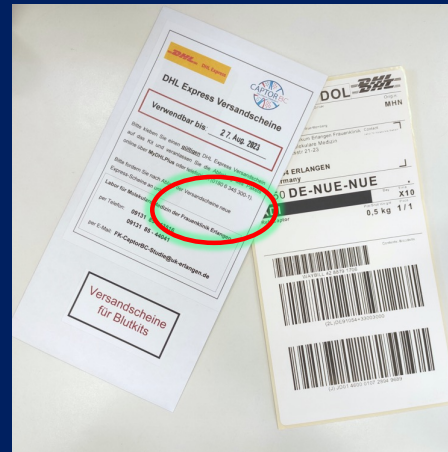
Richtiges Kit zum richtigen Zeitpunkt abnehmen



2. Versandscheine

Haltbarkeit der Versandscheine prüfen

Abholung durch DHL für den Tag der Blutabnahme bestellen

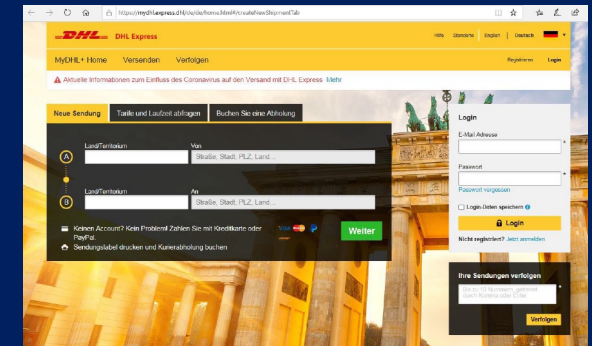


3. Blutabnahme

Blut nur Mo bis Do abnehmen

Blut am Tag der Abnahme versenden

Blutkits zu keinem Zeitpunkt im Kühlschrank lagern



CAPTOR BC Studie

Bioproben – Was zu beachten?

4. Stuhlprobe

Das Stuhlkit kann auch von der Patientin verschickt werden (Posteinwurf)

Bitte vorher den Begleitschein – bis auf das Abnahme-Datum ausfüllen

Bitte Stuhlkit-ID entsprechend vor Weitergabe an die Patientin dokumentieren



5. Tumorblock

Bitte das Datenblatt vollständig ausgefüllt an das Biobanking Labor schicken

Wir fordern den Block direkt beim Pathologen an

Falls der Block am Studienzentrum angefordert werden soll, bitte statt Pathologen das Zentrum eintragen

Kontaktdaten der betreffenden Pathologie

Pathologe: _____

Adresse: _____

Datum und Unterschrift (Zentrumspersonal): _____



CAPTOR BC Studie

Bioproben – Kitanforderung

Manual zur Biomaterialsammung und Versand – Captor BC
COMPREHENSIVE ANALYSIS OF SPATIAL, TEMPORAL AND MOLECULAR PATTERNS OF
RIBOCICLIB EFFICACY AND RESISTANCE IN ADVANCED BREAST CANCER PATIENTS



FAXANFORDERUNG
(FaxNr. 09131 85 36670)

Kits für Captor BC-Studie

Anschrift des Zentrums/Stempel

Zentrumsnummer: _____

Anzahl **Blutkit 1**: _____

Anzahl **Blutkit 2**: _____

Anzahl **Stuhlkit**: _____

Ort, Datum _____

Unterschrift _____

Dokument-ID: Captor BC LabManual Version 2.0 vom 17.10.2022

Seite 20 von 21

Manual zur Biomaterialsammung und Versand – Captor BC
COMPREHENSIVE ANALYSIS OF SPATIAL, TEMPORAL AND MOLECULAR PATTERNS OF
RIBOCICLIB EFFICACY AND RESISTANCE IN ADVANCED BREAST CANCER PATIENTS



Empfangsbestätigung Kits für Captor BC Studie

Hiermit bestätige ich den Empfang der folgenden Kits:

Anzahl Captor BC Blutkit 1:

Anzahl Captor BC Blutkit 2:

Anzahl Captor BC Stuhlkits:

Zentrumsnummer: _____

Absender (Name in Druckbuchstaben): _____

Ort, Datum: _____ Unterschrift: _____

Bitte senden Sie das ausgefüllte Formular an
Das Labor für Molekulare Medizin der Frauenklinik Erlangen:

per Fax an **09131- 85 36670**

per E-Mail an FK-CaptorBC.Studie@uk-erlangen.de

Dokument-ID: Captor BC LabManual Version 2.0 vom 17.10.2022

Seite 21 von 21



CAPTOR BC Studie

Bioproben – Was zu beachten?

Identifizierte Probleme

- Stuhlkit überfüllt → Kirschkerngröße reicht
- Blutröhrchen nicht komplett gefüllt
- Begleitschein nicht vollständig ausgefüllt
- Abnahme am Freitag → keine Möglichkeit PBMCs zu isolieren



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

Kontakt Bioproben i.R.d. CAPTOR BC Studie:

Allgemeiner Kontakt Biobank

FK-CaptorBC-Studie@uk-erlangen.de

Tel.Nr. **09131 85 36669**

Leitung Translationale Biobank

PD Dr. Hanna Hübner

hanna.huebner@uk-erlangen.de

PD Dr. Matthias Rübner

matthias.ruebner@uk-erlangen.de

