

Liebe SUCCESS-Teilnehmer und -Interessierte,

zwischen ASCO Meeting und Sommerpause senden wir Ihnen wieder den SUCCESS-Newsletter, der Sie in bewährter Form über die neuen Kongressergebnisse und unsere Studienaktivitäten informieren soll. Mit dem erfolgreichen Abschluss der SUCCESS^B und ^C Studien können wir Ihnen im Moment in der adjuvanten Situation die EORTC-Treat-CTC-Studie anbieten, die von München aus koordiniert wird. Als erstes großes Projekt beim metastasierten Mammakarzinom hat die DETECT-III-Studie kräftig Fahrt aufgenommen.

Wir möchten uns sehr herzlich bei Herrn Professor Lichtenegger für die jahrelange hervorragende Kooperation und intensive Unterstützung bedanken. In seiner Nachfolge freuen wir uns, dass Herr Prof. Gerber als Vertreter der NOGGO diese Zusammenarbeit der Studiengruppen fortsetzen wird.

Auch diesmal werden wir Sie mit einer Kurzzusammenfassung von gynäkologischen Highlights des ASCO Annual Meetings versorgen, das vom 01.06. – 05.06.2012 in Chicago stattfand.

Wir wünschen Ihnen und Ihren Familien schöne und erholsame Sommerwochen, viel Sonne von Außen und Innen, freuen uns auf ein Wiedersehen beim QUADRIGA-Studientreffen auf der Senologietagung in Stuttgart, und verbleiben mit herzlichen Grüßen,

Prof. Dr. W. Janni

Prof. Dr. M. W. Beckmann

Prof. Dr. B. Gerber

Prof. Dr. H. Sommer

Prof. Dr. T. Fehm

Aktive Zentren	Ort	Pat.
Nationales Centrum für Tumorerkrankungen, Universitätsklinikum Heidelberg	Heidelberg	32
Universitätskliniken Düsseldorf	Düsseldorf	16
Universitätsklinikum Essen	Essen	9
St. Elisabeth-Krankenhaus GmbH	Köln	8
Universitätsfrauenklinik Tübingen	Tübingen	7
Klinikum der Universität München Innenstadt	München	5
Gemeinschaftspraxis Dr. Lorenz, Hecker, Wesche	Braunschweig	4
Marienhospital Bottrop	Bottrop	4
Gemeinschaftspraxis Dr. Illmer, Dr. Jacobasch, Dr. Freiberg-Richter, Dr. Wolf	Dresden	3

Aktive Zentren	Ort	Pat.
Praxis Dr. Heinrich	Fürstenwalde	2
MVZ MOP Dr. Abenhardt, Dr. Bojko, Dr. Bosse	München	2
Medizinisches Zentrum – Praxis PD Dr. med. Kurbacher	Bonn	2
Gemeinschaftspraxis Dr. Brudler/Dr. Heinrich/Prof. Dr. Bangerter	Augsburg	2
Universitätsklinikum Freiburg	Freiburg	1
Sana Klinikum Hameln-Pyrmont	Hameln	1
Klinikum Memmingen	Memmingen	1
Kreiskliniken Esslingen – Klinik Nürtingen	Nürtingen	1
Klinikum Hanau GmbH	Hanau	1

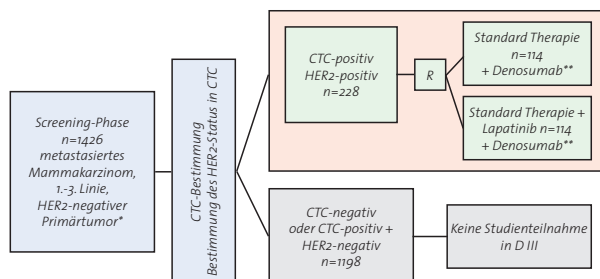
DETECT-III – Erfolgreicher Start der Therapieinterventionsstudie beim metastasierten Mammakarzinom und HER2/neu-positiven zirkulierenden Tumorzellen

Seit Anfang Februar 2012 ist die DETECT-III-Studie für die Rekrutierung geöffnet! Bisher konnten 101 Patientinnen mit primär HER2/neu-negativer Tumorhistologie auf das Vorhandensein von HER2/neu-positiven zirkulierenden Tumorzellen im Blut gescreent werden. Davon wiesen 14 Patientinnen diese speziellen Tumorzellen auf und 8 wurden in einen der Therapiearme (Standardbehandlung +/- HER2/neu-zielgerichtete Therapie mit Lapatinib) randomisiert.

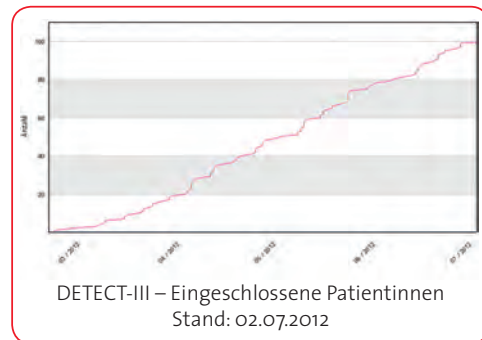
Wenn Sie im Rahmen einer Online-Initiierung geschult wurden, die Prüfarztordner mit allen erforderlichen Unterlagen sowie die Blutabnahme-Kits erhalten haben, können Sie mit dem Screening beginnen. Gerne möchten wir Ihnen auch unsere Internetseite www.detect-studien.de vorstellen. Hier finden Sie alle wichtigen Studienunterlagen zum Herunter-laden sowie aktuelle Informationen rund um die Studie. Außerdem gelangen Sie über einen Link zu dem elektronischen Dokumentationssystem.

Wir freuen uns auf eine gute und konstruktive Zusammenarbeit bei dieser innovativen Studie!

Ihr DETECT-III-Studenteam



*einschließlich HER2-negative metastatische Läsionen – sofern eine Biopsie durchgeführt wurde** bei ossären Metastasen



- Am 1.2.2012 ist die DETECT-III-Studie für Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom startete.
- Wir möchten Sie herzlich zum Quadriga-Studientreffen einladen, das am 6.7.2012 auf der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Senologie in Stuttgart stattfindet.
- Die Kongressbeiträge vom ASCO 2012 finden Sie wie gewohnt auf unserer Homepage zum Nachlesen.



Beiträge der Studiengruppe beim ASCO Annual Meeting 2012

Bereits einer gewissen Tradition folgend, war auch dieses Jahr unsere Studiengruppe mit Beiträgen auf dem ASCO Annual Meeting vertreten. 7 Poster mit Ergebnissen der **SUCCESS^{A,B,C}** und **ADEBAR**-Studie konnten in den General Poster Sessions gezeigt werden, wobei ein Thema erfreulicherweise mit dem ASCO Merit-Award ausgezeichnet wurde.

HER2 expression on circulating tumor cells (CTC) in patients with early HER2-positive breast cancer: Results of the German SUCCESS^B trial. (Abstract # 10540)

B. Jäger, B. Rack, J. Neugebauer, U. Andergassen, C. Melcher, D. Mouarrawy, G. Ziemendorff, M. Clemens, E. von Abel, G. Heinrich, K. Schüller, A. Schneeweiss, W. Lichtenegger, M. W. Beckmann, K. Pantel, H. Sommer, K. Friese, W. Janni;
Wie frühere Untersuchungen anderer Autoren vermuten ließen, zeigt sich bereits in der Blutanalyse vor Chemotherapie eine Diskordanz des Her2/neu-Status zirkulierender Tumorzellen in 42,8% der Fälle bei initial Her2-positiven Patientinnen im Rahmen der **SUCCESS^B**-Studie. Der von Frau Dr. Jäger vorgestellte Abstract wurde mit dem „ASCO Merit Award for Fellows and Junior Faculty“ ausgezeichnet.

Weitere Themen:

Sequential treatment with epirubicin/cyclophosphamide, followed by docetaxel versus FEC120 in the adjuvant treatment of node-positive breast cancer patients:

Final survival analysis of the German ADEBAR phase III study. (Abstract # 1081)

W. Janni, N. Harbeck, H. Sommer, B. Rack, D. Augustin, W. Simon, J. Jückstock, A. Wischnik, K. Annecke, K. Friese, M. Kiechle, **SUCCESS**-Study Group;

Correlation of BMI with tumor stage in early breast cancer patients: Pooled analysis of the German SUCCESS^{A,B} and C trials. (Abstract # 1602)

C. Melcher, U. Ortman, C. Scholz, T. Zwingers, A. Schneeweiss, W. Lichtenegger, R. Lorenz, C. Hagenbeck, H. Forstbauer, H. Ulmer, N. Kasprowicz, G. Heinrich, B. Jäger, T. Fehm, M. W. Beckmann, W. Janni, B. Rack;

DETECT-III: A multicenter, randomized, phase III study to compare standard therapy alone versus standard therapy plus lapatinib in patients with initially HER2-negative metastatic breast cancer but with HER2-positive circulating tumor cells (CTC). (Abstract # TPS1146)

C. Hagenbeck, C. Melcher, W. Janni, A. Schneeweiss, P. Fasching, B. Aktas, K. Pantel, E. Solomayer, U. Ortman, B. Jäger, V. Müller, T. Fehm;

Correlation of high body mass index and circulating tumor cell positivity in patients with early-stage breast cancer. (Abstract # 1600)

U. Ortman, W. Janni, U. Andergassen, T. Beck, M. W. Beckmann, W. Lichtenegger, J. Neugebauer, J. Salmen, C. Schindlbeck, A. Schneeweiss, C. Scholz, J. Schreier, F. Spickhoff, T. Zwingers, B. Rack;

Prognostic impact of weight change during chemotherapy. (Abstract # 1072)

N. Kasprowicz, P. Hepp, U. Andergassen, C. Scholz, K. Annecke, A. Wischnik, W. Simon, H. Forstbauer, D. Augustin, T. Zwingers, N. Harbeck, H. Sommer, K. Friese, M. Kiechle, W. Janni, B. Rack;

Chemotherapy-induced amenorrhea in premenopausal breast cancer patients treated with adjuvant anthracycline and taxane based chemotherapy within the SUCCESS-study. (Abstract # 554)

J. Neugebauer, B. Rack, M. Kupka, C. Dinkel, B. Jäger, U. Ortman, A. Schneeweiss, I. Schrader, H. Tesch, M. Rezaei, U. Söling, S. Noeding, F. Zabel, H. Sommer, K. Friese, M. W. Beckmann, W. Janni;

Alle Beiträge finden Sie wie immer auch auf unserem Internetauftritt unter www.success-studie.de/portal/publikationen.html

Untersuchungen zur Dysfunktion des PI3 Kinasesignalweges beim Mammakarzinom

Der PI3 Kinasesignalweg ist häufig bei onkogenen Mutationen verschiedener Tumorentitäten aktiviert und war aufgrund dieser Bedeutung ein Schwerpunkt des diesjährigen ASCO Meetings. Da eine veränderte Aktivität der PI3 Kinase offensichtlich eine wichtige Rolle in der Tumorbiologie spielt, wird vermutet, dass die Hemmung des PI3 Kinasesignalweges zukunftsweisend für die zielgerichtete Tumorthherapie sein könnte.

Prof. Carlos L. Arteaga von der Vanderbilt Universität, diskutierte anhand der Beiträge von Dr. Sherene Loi und Dr. Ian E Krop den möglichen Einsatz von PI3 Kinaseinhibitoren bei Patientinnen mit HER2 positivem Brustkrebs. Er erläuterte, dass PI3 Kinaseinhibitoren nicht als alleinige Therapie eingesetzt werden sollten, da damit die Wahrscheinlichkeit einer Resistenzentwicklung erhöht sei. Der PI3 Kinasesignalweg sollte mit mehreren Inhibitoren, die an verschiedenen Stellen des Signalweges angreifen, geblockt und in Kombination mit anderen zielgerichteten Therapien (wie einer HER2-zielgerichteten oder einer endokrinen Therapie) eingesetzt werden.

Im Anschluss wurden die Beiträge von Dr. M. Oliveira und Dr. I. A. Mayer durch Prof. Stephan R.D. Johnston vom Royal Marsden Hospital diskutiert. In diesen Arbeiten lag der Schwerpunkt auf dem Einsatz von PI3 Kinaseinhibitoren bei ER-positivem Brustkrebs. Prof. Johnston erklärte, dass ein Nachweis einer Dysregulation des PI3 Kinasesignalweges alleine vermutlich nicht ein Therapieansprechen auf eine endokrine Therapie vorhersagen kann. Jedoch sollten Mutationen dieses Signalweges weiter untersucht und bestimmt werden, beispielsweise auch durch eine „real time biopsy“ von Metastasen oder zirkulierender Tumorzellen. Da die Aktivierung des PI3 Kinasesignalweges möglicherweise auch Reaktion auf eine endokrine Therapie sein kann, ist laut Prof. Johnston die kombinierte Gabe von PI3 Kinaseinhibitoren und einer endokrinen Therapie am sinnvollsten.

Neuigkeiten zur neoadjuvanten Therapie

Auch wenn die neoadjuvante Therapie in aller Regel eine zytotoxische Substanz bedeutet, so hat eine retrospektive Studie von Ambros et al. zeigen können, dass bei postmenopausalen Patientinnen mit hormonrezeptorpositivem, Her2-negativem Brustkrebs hinsichtlich pCR und rezidivfreiem Überleben durchaus auch eine neoadjuvante Hormontherapie gleichwertig sein kann.

Im Rahmen der NSABP-B41-Studie wurde der Einsatz von Lapatinib bei Her2-positivem Brustkrebs weiter untersucht. Bei gleichzeitiger Chemotherapie führte Lapatinib zu vergleichbaren pCR-Raten wie Trastuzumab, jedoch war die Kombination dieser beiden zielgerichteten Substanzen der Monotherapie nicht überlegen. Insbesondere ist im klinischen Alltag die höhere Toxizität, z.B. Grad3 Diarrhoe, zu beachten.

Nach den widersprüchlichen Ergebnissen der Studien NSABP-B40 und GEPARQUINTO hinsichtlich der Rolle des Bevacizumabs in der neoadjuvanten Situation wird diese aktuell im Rahmen weiterer Studien anhaltend diskutiert. Neben zwei kleineren Studien, die für Bevacizumab in Kombination mit Paclitaxel weekly und Trastuzumab bzw. Docetaxel und Carboplatin pCR-Raten von 44% und 42,2% erreicht haben, läuft aktuell die ARTemis-Studie, bei der 400 Patientinnen mit frühem Her2-negativem Mammakarzinom mit Standardchemotherapie +/- Bevacizumab behandelt werden.

Als innovativer und vielversprechender Ansatz wurde schließlich im Rahmen einer „window of opportunity-Studie“ der neoadjuvante Einsatz von Metformin vorgestellt. Hintergrund ist die Hypothese, dass Metformin durch direkte oder indirekte Mechanismen anti-karzinogene Effekte haben kann. In der Studie von Niraula und Kollegen zeigte sich nach einer mindestens zweiwöchigen präoperativen Metformineinnahme in einer Gruppe von 39 Patientinnen sowohl eine signifikante Verbesserung des Gewichts und BMI wie auch eine Reduktion des Ki67 als Ausdruck der Proliferation und Steigerung des Apoptosemarkers TUNEL.

HER2-positives metastasiertes Mammakarzinom – Bewährte Strategien und neue Substanzen

Dr. Karen Gelmon vom Vancouver Cancer Centre präsentierte die Ergebnisse der Phase III Studie NCIC CTG MA.31. Diese Studie vergleicht bei HER2-positivem metastasiertem Mammakarzinom die taxanbasierte Erstlinientherapie kombiniert mit entweder Trastuzumab oder Lapatinib. Das progressionsfreie Überleben war mit 11.4 Monaten im Trastuzumab-Arm signifikant länger gegenüber 8.8 Monaten im Lapatinib-Arm ($p=0.003$). Das Nebenwirkungsprofil wies im Lapatinib-Arm häufiger Hautausschläge und Diarrhoen auf, wohingegen LVEF-Reduktionen $>20\%$ lediglich im Behandlungsarm mit Trastuzumab auftraten. Interessanterweise zeigte sich aber in einem vergleichbaren neoadjuvanten Konzept (NSABP B-41, s.a. dort) kein Unterschied zwischen beiden her2-zielgerichteten Substanzen.

Fazit: Die Ergebnisse der MA.31 Studie identifizieren Trastuzumab verglichen mit Lapatinib als effektivere HER2-zielgerichtete Erstlinientherapie in Kombination mit taxanbasierter Chemotherapie (Abstract Nr. LBA671).

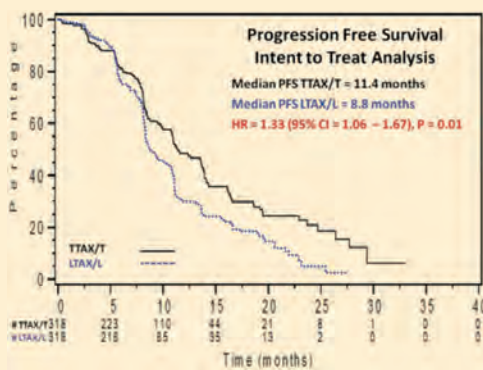


Abb. 1: Überlegenheit der Taxan-Trastuzumab Kombination in der MA.31-Studie

Die Wirksamkeit von T-DM1 wurde in der EMILIA-Studie untersucht. Dr. Kimberly Blackwell vom Duke Cancer Institute in Durham (USA) präsentierte die Ergebnisse der Phase III Studie, die bei Trastuzumabvorbehandelten Patientinnen mit metastasiertem HER2-positivem Mammakarzinom T-DM1 mit der Kombinationstherapie aus Capecitabin und

Lapatinib vergleicht. T-DM1 ist ein Konjugat aus dem Antikörper Trastuzumab und dem Zytostatikum DM1 (Maytansin-Derivat). Das mediane progressionsfreie Überleben war mit 9.6 Monaten im T-DM1 Arm signifikant länger gegenüber 6.4 Monaten im Vergleichsarm Capecitabin/Lapatinib ($p < 0.0001$). Die Therapie mit T-DM1 hatte mit einer Inzidenzrate von 40,8% der \geq Grad 3 Toxizitäten weniger Nebenwirkungen als die Kombinationstherapie mit 57,0%. Insgesamt wurde keine erhöhte kardiale Toxizität beobachtet.

Fazit: T-DM1 erweist sich als überlegene Therapieoption verglichen mit Capecitabin/Lapatinib hinsichtlich Wirksamkeit und Nebenwirkungsprofil bei trastuzumabvorbehandelten Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom (Abstract Nr. LBA1).

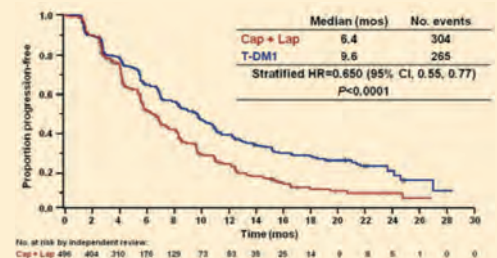


Abb. 2: Verlängertes PFS durch T-DM1 in der EMILIA-Studie

2012 ASCO Annual Meeting

BMI und Brustkrebs – Gibt es eine prognostische Bedeutung?

Auch in diesem Jahr gab es interessante Beiträge zum Thema Übergewicht und Adipositas. Zwei Studien untersuchten den Zusammenhang von BMI und der Höhe des Oncotype Dx Recurrence Scores (RS). Ridolfi et al. konnten keine Korrelation des Oncotype DX-RS mit Übergewicht und Adipositas bei 482 Patientinnen mit hormonrezeptorpositivem Brustkrebs finden. Zum selben Ergebnis führten die Untersuchungen von Lohrsh et al. bei 196 Patientinnen mit hormonrezeptorpositivem und nodalnegativem Brustkrebs. Dies lässt vermuten, dass nicht die Tumorgenetik, sondern andere Faktoren, wie z.B. höhere Serum-Estradiol-Level, eine geringere Effektivität der endokrinen Therapie oder die höhere Komorbidität die Prognose von übergewichtigen und adipösen Patientinnen mit hormonrezeptorpositivem Brustkrebs negativ beeinflussen. Bei fortgeschrittenem Brustkrebs zeigten Andretta et al. in einer retrospektiven Analyse von 400 Patientinnen, dass Übergewicht zu Therapiebeginn mit einem besseren progressionsfreien Überleben nach firstline endokriner Therapie einhergeht. Eine große

geschlechterübergreifende Kohortenstudie (N=8645) von Taghizadeh et al. zeigte, dass Übergewicht (BMI > 30 kg/m²) mit einer erhöhten Mortalität aller untersuchten Krebsarten (Lungen-, Prostata-, Mammakarzinom und kolorektale Karzinome) einhergeht (KI 95%; HR 1,22; 1,00-1,48), jedoch die Brustkrebs spezifische Mortalität nicht erhöht ist. In einer mexikanischen Kohorte von 1.799 Patientinnen mit frühem Mammakarzinom gingen Übergewicht und Adipositas bei prämenopausalen Patientinnen mit einem schlechteren Gesamtüberleben einher (HR 1.6, $p=50.037$). Dies wurde bei den postmenopausalen Patientinnen nicht gesehen (Aguilar et al.). Die prognostische Relevanz von Übergewicht und Adipositas wird weiterhin heterogen interpretiert. Bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Brustkrebs zeigten die Daten einen möglichen protektiven Effekt des Übergewichts. Multiple Faktoren scheinen jedoch das Gesamtüberleben bei Patientinnen mit frühem Brustkrebs zu beeinflussen.

2012 ASCO Annual Meeting

Neues zum adjuvanten Einsatz der Bisphosphonate?

L. Shepherd präsentierte eine Auswertung der MA.27-Studie, die bei Patientinnen mit Osteoporosetherapie ein signifikant längeres EFS (HR 0,81, $p=0.04$) und DDFS (HR 0,71, $p=0.04$) fand (Abstr. 501). In einer großen Metaanalyse von 7 Studien konnte eindeutig ein Vorteil der bisphosphonatbehandelten Patientinnen mit einer Risikoreduktion von 18% bzgl. des DFS bestätigt werden ($2P=0,00075$, Abstr. 513). Während die AZURE-Studie im Gesamtkollektiv negative blieb, profitierten Frauen, die mehr als 5 Jahre postmenopausal waren, von der Zoledronattherapie (HR=0,75; $p=0.02$). Bei jungen Frauen < 40 LJ wurde jedoch ein negativ Effekt beobachtet. G. Hortobagyi schloss in seiner Diskussion, dass derzeit bei allen Frauen mit Osteoporose eine antiresorptive Therapie erfolgen sollte, verwies aber für den adjuvanten onkologischen Einsatz auf die Ergebnisse zukünftiger Studien.

Lokale Therapie beim frühen Mammakarzinom und DCIS: zu aggressiv?

In einer retrospektiven Auswertung des MD Anderson Cancer Center wurden lokale Rezidivraten (LRR) bei Patientinnen mit unifokalen (LRR 98%), multifokalen (99%) und multizentrischen Mammakarzinomen (96%) verglichen ($n=3722$, $p=0.44$). Auch die Analyse bzgl. des lokalen Therapievorgehens zeigte keinen Unterschied zwischen brusterhaltender Therapie ($p=0,67$), Mastektomie ($p=0,37$) und Mastektomie gefolgt von Radiatio ($p=0,29$). Diese Daten bestätigen die brusterhaltende Therapie als sichere Option beim multifokalen Mammakarzinom (AGO+) (Abstr. 1029).

B. McCormick stellte Daten der RTOG9804 vor, bei der Patientinnen mit DCIS G1/2, Größe $< 2,5$ cm und Resektionsrändern ≥ 3 mm zwischen Radiatio und Observation randomisiert wurden ($n=636$). Nach einer medianen Nachbeobachtung von 6,46 Jahren beobachteten die Autoren eine höhere Rate an Lokalrezidiven im Beobachtungsarm (RT 0,4% vs. O 3,2%, $p=0.0023$, HR [95%CI]=0.14 [0.03, 0.61]). Bezüglich der anderen Endpunkte DFS and OAS fand sich kein Unterschied. (Abstr. 1004)

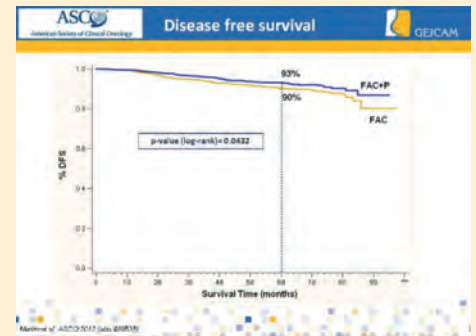
2012 ASCO Annual Meeting

Chemotherapie in der adjuvanten Situation

In der GEICAM 2003-02 Studie, die von M. Martin aus Madrid vorgestellt wurde (Abstrakt # 1001), wurden in der adjuvanten Situation 6 Zyklen FAC q3w in der konventionellen Dosierung mit 4 Zyklen FAC, gefolgt von 8 Gaben Paclitaxel 100 mg wöchentlich bei nodalnegativen Patientinnen verglichen. Ähnlich wie bereits in einer früheren GEICAM-Studie mit Docetaxel war auch in dieser Studie der Taxanarm beim rezidivfreien Überleben signifikant überlegen ($p=0,043$), die Hazard Ratio war ebenfalls vergleichbar. Die Studie bestätigt damit die aktuellen AGO-Empfehlung einer Antrazyklin- und Taxanhaltigen Chemotherapie bei nodalnegativen- und positiven Patientinnen.

In der NSABP B-38 Studie, die von S. Swain et al. vorgetragen wurde, wurden bei knapp 5000 nodalpositiven Patientinnen 6 Zyklen TAC mit zwei dosisdichten Schemata verglichen: 4 Zyklen AC q2w, gefolgt von 4 Zyklen Paclitaxel q2w, oder 4 Zyklen AC q2w, gefolgt von 4 Zyklen Paclitaxel-Gemcitabine q2w. Im rezidivfreien Überleben fand sich kein Unterschied zwischen den drei Therapiearmen, allenfalls ein statistischer Trend einer Überlegenheit des dosisdichten AC-P gegenüber TAC ($p=0,07$). Ein Vergleich zur deutschen ETC-Studie ist allerdings weder bezüglich des Risikokollektivs, noch hinsichtlich der Chemotherapie sinnvoll.

2012 ASCO Annual Meeting



Rezidivfreies Überleben in der GEICAM 2003-02 Studie

4EVER – Eine offene, multizentrische Studie der Phase IIIB, mit einer Kombinationstherapie von Everolimus (RAD001) und Exemestan bei postmenopausalen Frauen mit Östrogenrezeptor-positivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs.

Steering Committee: Prof. Hans Tesch (LKP), PD Dr. Diana Lüftner, Prof. Peter Fasching, Prof. Peyman Hadji, Prof. Wolfgang Janni, PD Dr. Michael P. Lux (MBA), Prof. Andreas Schneeweiss

Sponsor: Novartis Pharma GmbH, Nürnberg

Methode/Rationale

Die nationale, multizentrische, offene, einarmige 4EVER-Studie untersucht Everolimus plus Exemestan bei postmenopausalen Patientinnen mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen metastasierten Mammakarzinom nach Versagen einer NSAI-Therapie. Diese Kombinationstherapie zeigte in der BOLERO-2-Studie eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens von 3,2 auf 7,4 Monate vs. einer Exemestan-Monotherapie und verringerte das Risiko für eine Progression der Krebserkrankung um 56% (Hortobagyi, 2011).

Studienziele

Untersucht werden die Wirksamkeit, Sicherheit, Lebensqualität und die Pharmakoökonomie der Kombination von Everolimus und Exemestan in einer erweiterten Patientenpopulation verglichen mit BOLERO-2, d.h. ohne Begrenzung der Anzahl der vorangegangenen Chemotherapielinien, des Zeitpunktes der Progression nach NSAI-Therapie oder der vorangegangenen endokrinen Therapie. Subgruppenanalysen sollen Aufschluss darüber geben, in welchen Therapiesituationen Everolimus am effektivsten wirkt. Zusätzlich wird die Studie explorativ ein breites translationales Forschungsprogramm beinhalten. Dieses

umfasst u.a. die Veränderung von Serummarkern des Knochenstoffwechsels, die Korrelation von Interleukin-6 mit Angst und Depression, die Präsenz und molekulare Charakteristika von zirkulierenden Tumorzellen, die Korrelation des Ansprechens auf Exemestan plus Everolimus mit der Pharmakogenetik oder Veränderungen im Proteom, sowie PIK3CA-Mutationen in zirkulierender, freier DNA als prädiktive Biomarker für Therapieansprechen und zirkulierende miRNAs als prädiktive und prognostische Marker.



Die 4EVER Studie wird von Juni 2012 – Mai 2014 an ca. 120 Zentren durchgeführt. Die Studie wird unterstützt vom Arbeitskreis klinische Studien (AKS), der Kommission für translationale Forschung der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO TraFo), der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) und der Deutschen Gesellschaft für Senologie (DGS).

Kontakt:

Leiter der klinischen Prüfung (LKP)

Prof. Dr. med. Hans Tesch, Onkologische Tagesklinik,
Im Prüfling 21-25, 60389 Frankfurt/Main
Hans.Tesch@chop-studien.de

Medical Advisor

Dr. Julia Kreuzeder, Novartis Pharma GmbH,
Roonstrasse 25, 90429 Nürnberg,
julia.kreuzeder@novartis.com

Clinical Research Manager

Dr. Erik Belleville, Clin Sol – Clinical Research Solutions GmbH,
Sanderstr 27, 97070 Würzburg
belleville@clin-sol.com

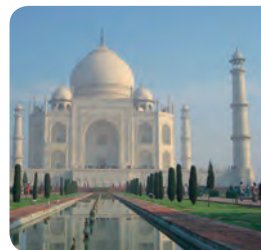
Zunahme des Mammakarzinoms in Schwellenländern – schlechtere Prognose als in Industrienationen

Indien ist ein typisches Beispiel dafür, dass das Mammakarzinom in Schwellenländern immer häufiger in Erscheinung tritt, eine im letzten Jahr veröffentlichte Studie zeigte eine 2,3 fache Zunahme zwischen 1995 und 2005. Dennoch ist die Inzidenz immer noch weitaus geringer als in den westlichen Industrienationen: nur 19 von 100.000 Frauen (USA: 130) erkranken pro Jahr. Die Mortalität ist in Indien allerdings weitaus höher, vermutlich weil die Krankheit zu spät erkannt und unzureichend behandelt wird.

Screening-Programme fehlen weitgehend, Epidemiologen gehen von einer tatsächlichen Zunahme der Erkrankung aus, wobei der rasche Anstieg gegen eine genetische Ätiologie spricht. Die Ursachen werden in einer Änderung der Lebensbedingungen vermutet, denn Wirtschaftswachstum mit zunehmender Urbanisation lassen indische Frauen immer mehr eine westliche Lebensweise annehmen. Dies bedeutet einen späteren Beginn des Sexuallebens, weniger Kinder, geringere Stillzeiten, aber auch eine „Diet goes West“, was wiederum Übergewicht begünstigt und zu einer höheren Alkoholauf-

nahme führt – unschwer ist hier ein Anstieg der Risikofaktoren zu erkennen!

Für die erhöhte Mortalität finden sich verschiedenste Gründe. Frauen suchen in Indien oft erst spät medizinische Hilfe, brechen nicht selten empfohlene Therapien ab und vertrauen traditionsgemäß gerne auf alternative Heilmethoden. Dahinter verbergen sich finanzielle Gründe, aber auch eine gesellschaftliche Wahrnehmung, in der das gesundheitliche Befinden der Frauen hinter dem der Männer zurücksteht. Darüber hinaus fehlt es an Spezialisten mit fokussierter chirurgischer und therapeutischer Erfahrung sowie an apparativen Möglichkeiten (z.B. Mammographie, Radiatio). Angesichts dieser drohenden Entwicklung können auch Schwellenländer künftig von Lebensstil-Präventions-Programmen profitieren.



Quelle: Shetty P. India faces growing breast cancer epidemic. Lancet 2012 Mar 17; 379 (9820):992-3.

Axilladisektion – ein operativer Dinosaurier?

Zwei Jahre sind vergangen, seitdem die Ergebnisse der NSABP B-32 Studie zur Sentinellymphknoten-Exzision veröffentlicht wurden: Keine axilläre Dissektion bei negativem Sentinelbefund. Der Verzicht gilt gleichermaßen bei Detektion isolierter Tumorzellen (<0.2mm).

Wie ist jedoch das Vorgehen bei Mikrometastasen (0.2-2mm)?

Auf dem San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS) 2011 wurden zu diesem Thema die Ergebnisse der IBCSG-23-01-Studie vorgestellt. Die Durchführung der axillären Dissektion bringt weder einen Vorteil im krankheits-

freien Überleben noch im Gesamtüberleben. Diese Daten stimmen mit den Ergebnissen der ACOSOG-Z001-Studie überein. Hier zeigte sich schon bei Patientinnen mit weniger als 3 befallenen Lymphknoten in der Sentinel-biopsie kein Überlebensvorteil durch eine Axilladisektion.

Die aktuelle Datenlage findet auch Berücksichtigung in der Neuauflage der diesjährigen AGO-Leitlinien, wenn auch nur zum Teil. Im Gegensatz zu der im Vorjahr noch kontroversen Meinung (+/-) wird nun von der axillären Dissektion bei Mikrometastasen im Sentinellymphknoten abgeraten (-).

Prognostische Relevanz zirkulierender Tumorzellen in der Adjuvanz

Während der diesjährigen 8. Europäischen Brustkrebskonferenz vom 21.03.2012 bis 24.03.2012 in Wien wurde ein Beitrag der SUCCESS-Studiengruppe besonders hervorgehoben. Unter insgesamt 600 Einreichungen wurde der Abstract „Survival in Early Breast Cancer Patients is Influenced by Circulating Tumor Cells“ ausgewählt und bei einer deutschsprachigen Pressekonferenz unter Leitung von Herrn Prof. Gnant (Medizinische Universität Wien) und Frau Prof. Harbeck (Ludwig-Maximilians-Universität München) am Mittwoch den 21.03.2012 von Frau Dr. Jäger der Öffentlichkeit vorgestellt. Im Anschluss folgte ein Interview über die Ergebnisse mit der Wissenschaftsredaktion des Radiosenders Ö1.

Wissenschaftlich beleuchtet wurden die wichtigsten Daten in Form einer Posterdiskussion unter Leitung von Herrn Prof. Hayes (University of Michigan) am 22.03.2012.

In der SUCCESS^A-Studie wurde Blut für das translationale Forschungsprojekt zu 4 verschiedenen Zeitpunkten abgenommen. Zirkulierende Tumorzellen (CTCs) wurden vor Beginn der Chemotherapie bei 21,5% der Patientinnen nachgewiesen. Es konnte gezeigt werden, dass Patientinnen mit CTCs ein schlechteres krankheitsfreies ($p < 0.0001$), metastasenfreies ($p < 0.001$) und Gesamtüberleben ($p=0.0002$) aufweisen. Künftig sollen CTCs als früher Marker zur Therapieüberwachung etabliert (Treat CTC-Studie) und eine personalisierte Therapieentscheidung auf Grundlage einer weiteren Phänotypisierung von CTCs getroffen werden (DETECT-III-Studie). Die DETECT-

III-Studie, die weltweit erste Studie zur Therapieintervention auf der Grundlage des CTC-Phänotypus ist im März 2012 angelaufen und rekrutiert bereits sehr erfolgreich.



Dr. B. Jäger

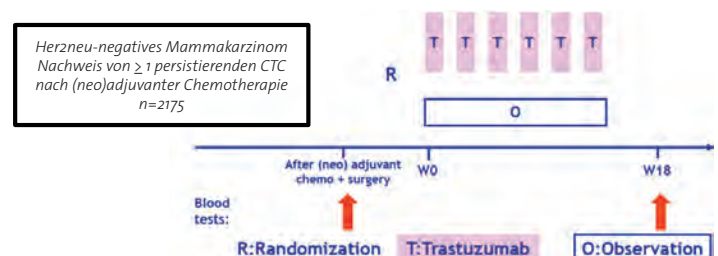
TREAT CTC Studie – Trastuzumab bei HER2/neu-negativem primärem Brustkrebs als adjuvante Therapie für zirkulierende Tumorzellen (CTC)

Die TREAT CTC Studie ist eine randomisierte Phase II Studie, die sich an Patientinnen mit primärem HER2/neu-negativem Brustkrebs und zirkulierenden Tumorzellen (CTCs) im Blut richtet. Untersucht wird die Effektivität von Trastuzumab zur Elimination von CTCs und Verbesserung der Prognose bei Patientinnen mit hohem Rezidivrisiko. Sie wird von der EORTC in mehreren europäischen Ländern durchgeführt. Als Ergänzung zur DETECT-III-Studie beim frühen Mammakarzinom wird die SUCCESS-Studiengruppe die TREAT CTC Studie in Deutschland unterstützen.

Hintergrund: Aktuelle Daten, u.a. aus der SUCCESS-Studiengruppe, zeigen, dass CTCs bei Patientinnen mit primärem Brustkrebs prognostisch ungünstig sind und mit einem verkürztem krankheitsfreiem und Gesamtüberleben einhergehen. Erste Pilotstudien deuten auf die Effektivität einer Trastuzumab-Therapie – unabhängig vom HER2/neu-Status des Primärtumors – zur Elimination von Tumorzellen aus dem peripheren Blut hin. Vermutlich basiert dieser Effekt auf immunologischen Mechanismen, so dass CTCs mittels antikörperabhängiger Zelltoxizität eliminiert werden können.

Studiendesign: Nach Abschluß einer neo- oder adjuvante Chemotherapie werden Patientinnen mit HER2/neu-negativem primärem Mammakarzinom

auf CTCs im peripheren Blut untersucht. Bei Nachweis von persistierenden CTCs zu diesem Zeitpunkt erfolgt eine 1:1 Randomisierung zwischen einer Trastuzumabgabe über 18 Monate versus der klinischen Verlaufsbeobachtung. Eine erneute CTC-Analyse findet nach Ende der Trastuzumabtherapie nach 18 Wochen statt.



Sollten Sie Fragen zur TREAT CTC Studie haben oder sich gerne als Prüfzentrum beteiligen wollen, können Sie sich gerne an die SUCCESS-Studienzentrale in München wenden (Tel.: 089/5160-4170, Fax: 089/5160-4715, success@med.uni-muenchen.de).

Quadriga Meeting - Senologiekongress – Stuttgart, 6. Juli 2012 – 14:15-16:45 Uhr – Von Elbflorenz ins Neckartal

Nach dem erfolgreichen Treffen im letzten Jahr im Rahmen des Senologiekongresses in Dresden mit über 250 Teilnehmern wollen wir auch in diesem Jahr die Gelegenheit zu studienübergreifender Information und kollegialem Austausch nutzen.

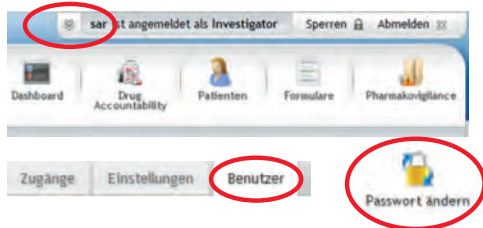
Eine breites Angebot haben wir auch für Stuttgart zusammengestellt: Die **SUCCESS**-Studien und PREFACE befinden sich nun in der Follow-Up Phase und können erste Ergebnisse aus ihren translationalen Forschungsprogrammen präsentieren, die DETECT-III-Studie hat im März die Rekrutierung

begonnen, in der 4-EVER Studie können Patientinnen eingebracht werden und die Online-Plattform **senopedia.de** hat sich stark entwickelt. Es gibt also zum einen viel zu berichten – zum anderen die Gelegenheit, Ihre Fragen an die Studiengruppen zu stellen sowie die Möglichkeit der offenen Diskussion. So freuen wir uns, Ihnen auch auf dem kommenden **Quadriga Meeting 2012** eine facettenreiche, interaktive Veranstaltung zu bieten. Das detaillierte Programm des Quadrigameetings können Sie unter **www.success-studie.de** einsehen.

DETECT-III-Dokumentation – was ist zu beachten?

An dieser Stelle möchten wir Ihnen einige Hinweise zur Dokumentation der DETECT-III-Studie geben:

Passwörter können wie folgt geändert werden:



Laboreinheiten und Grenzwerte:

Bevor eine Patientin randomisiert werden kann, müssen die Laboreinheiten und Grenzwerte angelegt werden! Dies erfolgt über das Dashboard und den Link „Laboreinheiten und Grenzwerte“.

Datumsangaben:



Da es sich in DETECT-III um metastasierte Patientinnen handelt, kann es vorkommen, dass einige Datumsangaben in der Krankengeschichte nicht genau bekannt sind. In diesen Fällen ist das Datum wie folgt zu dokumentieren:

- Tag unbekannt:** Bitte den 1. des Monats angeben.
- Monat unbekannt:** Tag und Monat bitte als 01.Juli angeben.

Dokumentation SUCCESS-Studien

Nach dem Rekrutierungsende in **SUCCESS^B** und **C** steht jetzt die Vervollständigung und Aktualisierung sowohl der Therapie- als auch der Follow-up-Daten an:

Was muss vorliegen?	SUCCESS ^A	SUCCESS ^B	SUCCESS ^C
Abschluss der Chemotherapie	x	x	x
Follow up 3 Monate	x	x	x
54 Monate Zometa	x		
54 Monate Follow up	x		

Hilfestellung: Der Report „Patienten validieren“ zeigt Rückfragen oder offene Felder in Formularen an.

Wichtig: Arztunterschrift setzen!

Zeitnahes Dokumentieren und Unterschreiben verhindert, dass in **SUCCESS^C** die automatischen Erinnerungsmails angestoßen werden.

Nächster Honorierungstermin: Juni/Juli 2012.

Studienspezifische Punkte/Trafo-Blutproben:

Zeitpunkt Blutabnahme	SUCCESS ^A	SUCCESS ^B	SUCCESS ^C
2 Jahre Follow up			x
5 Jahre Follow up	x		
Bei Auftreten eines Rezidivs		x	x

■ Nicht randomisierte Patientinnen: im Formular „Registrierung“ die Angabe „Keine Studienteilnahme möglich“ auswählen und einen Grund angeben, im Formular „Randomisierung“ Unterschrift des Prüfers setzen. Ansonsten werden auch zu diesen Patientinnen Erinnerungsmails verschickt.

■ Bitte bei Umzug oder Änderung der Telefondaten die Adress- und Kontaktdaten der Patientinnen aktualisieren. Nur bei aktuellen Daten kann der Lebensstil-Part durchgeführt werden.

Fragen zum Monitoring und zur Dokumentation? Bitte wenden Sie sich an Ihr Alcedis Team, Tel.: 0641/944360

Und ... bitte nicht vergessen :

**Patientinnen immer ohne Schuhe und in Unterwäsche wiegen!
Nüchtern-Blutentnahmen bei den Patientinnen (reminder im e-CRF)!
Kontaktdaten der Patientinnen überprüfen!**



Impressum

Herausgeber:

Dr. med. B. Rack,
Frauenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität
München, Klinikum Innenstadt

Studienleiter:

Prof. Dr. med. H. Sommer
Prof. Dr. med. M. W. Beckmann
Prof. Dr. med. W. Lichtenegger
Prof. Dr. med. W. Janni
Prof. Dr. med. T. Fehm

Studienzentrale München:

Dr. B. Jäger, Dr. A. Pestka, Dr. B. Rack,
S. Döring, S. Kambylis, F. Stahl, G. Bölling

Studienzentrale Düsseldorf:

Dr. C. Melcher, C. Hagenbeck, N. Katzorke,
B. Schmitt

Ludwig-Maximilians-Universität München

**Klinik & Poliklinik für Frauenheilkunde
und Geburtshilfe
Campus Innenstadt
Maistr. 11, 80337 München
Tel.: +49 (0)89/5160-4170
Fax: +49 (0)89/5160-4715
success@med.uni-muenchen.de**

In Kooperation mit der NOGGO
und dem BNGO, empfohlen von der AGO