NEWS success

Newsletter der SUCCESS-Studien

Ausgabe 18
September 2014

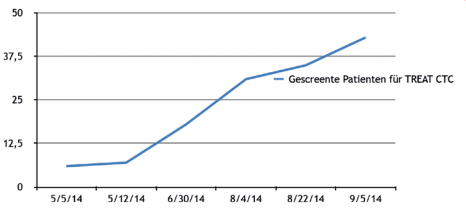
Liebe SUCCESS-Teilnehmer und -Interessierte,

die Sommerpause neigt sich ihrem Ende zu und wir senden Ihnen wieder den SUCCESS-**Newsletter**, der Sie in bewährter Form über die neuen Kongressergebnisse und unsere Studienaktivitäten informieren soll. Wenn Sie diesen Newsletter in den Händen halten, werden wir bereits die 1.000. Patientin für die **Detect-Studien** gescreent haben! Das ist eine eindrucksvolle Leistung, die uns die Grundlage bietet, das Detect-Studienprogramm schrittweise auszudehnen. Bereits gestartet hat neben der **Detect III Studie** nun auch die **Detect IV Studie** für hormonrezeptorpositive Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom und HER2-negativem CTC-Befund. Wir werden in Kürze diese Studie noch um eine Chemotherapie-Option ergänzen. Für Anfang 2015 planen wir bereits mit Hochdruck die **Detect V Studie**, welche Patientinnen mit einem HER2-positiven, HR-negativen metastasierten Brustkrebs einschließen wird. Bereits jetzt sind die Detect-Studien das größte Studienprogramm für Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs in Europa. Mit der schrittweisen Ergänzung der Studienprogramme können wir Ihnen bald die Möglichkeit bieten, einen großen Teil Ihrer Patientinnen mit fortgeschrittenem Brustkrebs in eine der Detect Studien einzubringen. Ebenso erfolgreich ist in Deutschland die **Treat CTC Studie** für Patientinnen mit adjuvanter oder neo-adjuvanter Chemotherapie gestartet. Deutschland arbeitet sich in puncto Rekrutierung blitzschnell an die Spitze der europäischen Länder vor. Auch diesmal werden wir Sie mit einer Kurzzusammenfassung von gynäkologischen Highlights des **ASCO Annual Meetings** versorgen, das vom 30.05. bis 03.06.2014 in Chicago stattfand. Obwohl die großen Highlights beim Mammakarzinom fehlten, gibt es interessante Studienergebnisse, die uns die nächsten Jahre vermutlich begleiten werden.

Wir wünschen Ihnen und Ihren Familien noch schöne und erholsame Spätsommerwochen, viel Sonne von Außen und Innen, und verbleiben mit herzlichen Grüßen,

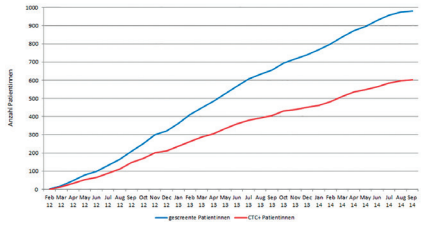
Prof. Dr. W. Janni | Prof. Dr. M. W. Beckmann | Prof. Dr. B. Gerber | PD Dr. B. Rack | Prof. Dr. T. Fehm

Zentren der Detect-Studien	Ort	Pat.
Universitätsklinikum Heidelberg	Heidelberg	76
Universitätsklinikum Ulm	Ulm	63
Universitätsklinikum Erlangen	Erlangen	57
Universitätskliniken Düsseldorf	Düsseldorf	41
Kliniken-Essen-Mitte Evang. Huyssens-Stiftung	Essen	38
Universitätsklinikum Essen	Essen	38
Gemeinschaftspraxis Dres. Doering, Schreiber	Bremen	32
Klinikum der Universität München	München	31
Universitätsklinik Carl Gustav Carus der Technischen Universität Dresden	Dresden	31
Universitätsklinikum Mannheim	Mannheim	24
Gemeinschaftspraxis Dr. Lorenz, Hecker, Wesche	Braunschweig	18
Universitätsfrauenklinik Tübingen	Tübingen	18
Gemeinschaftspraxis Dr. Brudler, Dr. Heinrich, Dr. Bangerter	Augsburg	17
InVO – Institut für Versorgungsforschung in der Onkologie GbR	Koblenz	17
Marienkrankenhaus Hamburg	Hamburg	17
Medizinisches Zentrum – Praxis PD Dr. med. Kurbacher	Bonn	17
GRN-Klinik Weinheim	Weinheim	16
Kreiskliniken Esslingen – Klinik Nürtingen	Nürtingen	16
Gemeinschaftspraxis Dr. Goldmann, Dr. Ebert	Lüneburg	15
Gemeinschaftspraxis Dr. Illmer, Dr. Jacobasch, Dr. Freiberg-Richter, Dr. Wolf	Dresden	15
Onkologische Schwerpunktpraxis Leer	Leer	15
St. Elisabeth-Krankenhaus GmbH	Köln	15
Kommunalunternehmen Klinikum Augsburg	Augsburg	13
MVZ MOP Dr. Abenhardt, Dr. Bojko, Dr. Bosse	München	13
Agaplesion Diakonieklinikum Rotenburg gGmbH	Rotenburg	12
Klinikum Bremen Mitte gGmbH	Bremen	12
Klinikum Frankfurt Höchst GmbH	Frankfurt a. M.	12
Klinikum Südstadt Rostock	Rostock	12
Praxis Dr. Heinrich	Fürstenwalde	12
Sana Klinikum Offenbach	Offenbach	12
Klinikum Hanau GmbH	Hanau	11
Kreiskliniken Esslingen	Ostfildern	11
Gemeinschaftspraxis Dr. med. Mohm & Dr. med. Prange-Krex	Dresden	10
Hämatologisch-Onkologische Praxis Altona	Hamburg	10
Klinikum Memmingen	Memmingen	9
Marienhospital Bottrop	Bottrop	9
Onkologie Ravensburg - Studienzentrum	Ravensburg	9
Universitätsklinikum des Saarlandes	Homburg/Saar	9
Ev. Waldkrankenhaus Spandau	Berlin	8
Gemeinschaftspraxis Dr. Hornberger/Dr. Tanzer	Bad Reichenhall	8
Gynäkologische Praxisklinik Drs. Mattner/Kressin/Windscheid/Glashoff	Hamburg	8
Main-Kinzig-Kliniken gGmbH	Gelnhausen	7
Universitätsklinikum Köln	Köln	7
Gemeinschaftspraxis Dr. Göhler/Dörfel	Dresden	6
Klinikum Chemnitz gGmbH	Chemnitz	6
Klinikum St. Marien Lehrkrankenhaus der Universität Erlangen-Nürnberg	Amberg	6
Universitätsklinikum Freiburg	Freiburg	6
Evangelisches Diakonissenkrankenhaus Karlsruhe	Karlsruhe	5
Gemeinschaftspraxis Lenk	Zwickau	5
MVZ Nordhausen gGmbH	Nordhausen	5
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf	Hamburg	5
Gemeinschaftspraxis Dr. Dietz/Witte-Dietz	Salzgitter-Lebenstedt	4
Kliniken Landkreis Sigmaringen GmbH	Sigmaringen	4
Kreiskrankenhaus Torgau „Johann Kentmann" gGmbH	Torgau	4
Medizinische Hochschule Hannover	Hannover	4
Onkologische Praxis Oldenburg	Oldenburg	4
Praxis für Hämatologie und Onkologie	Köln	4
Praxis für interdisziplinäre Onkologie & Hämatologie GbR	Freiburg	4
Sana Klinikum Hameln-Pyrmont	Hameln	4
Gemeinschaftspraxis Dr. Wolter, Dr. Esser	Bonn	3
Kliniken der Stadt Köln gGmbH	Köln	3
Kreiskrankenhaus Freudenstadt	Freudenstadt	3
Onkologische Praxis Pinneberg	Pinneberg	3
Praxis Dr. Widing	Berlin-Tempelhof	3
Praxis Prof. Dr. med. Lück, Dr. Schrader	Hannover	3
Schwarzwald-Baar Klinikum Villingen-Schwenningen GmbH	Villingen-Schwenningen	3
Universitätsklinikum Greifswald	Greifswald	3
Charité – Universitätsmedizin Berlin	Berlin	2
Gemeinschaftspraxis Dres. Hiller, Bauer, Kraus, Steinfeld-Birg	Augsburg	2
Klinikum Bremerhaven Reinkenheide gGmbH	Bremerhaven	2
Klinikum Esslingen	Esslingen	2
Oncologianova GmbH	Recklinghausen	2
Praxis an der Kreisklinik Biberach	Biberach	2
RoMed Klinikum Rosenheim	Rosenheim	2
Selbach und Anhuf, Dres.	Duisburg	2
g.SUND Gynäkologie Kompetenzzentrum	Stralsund	2
Diakoniekrankenhaus Friederikenstift gGmbH Hannover	Hannover	1
Internistische Gemeinschaftspraxis/ Dr. Euchenhofer	Friedrichshafen	1
Klinikum Kempten-Oberallgäu	Kempten	1
Klinikum Neumarkt	Neumarkt	1
Klinikum St. Georg gGmbH	Leipzig	1
Onkologische Gynäkologie am St. Gertrauden Krankenhaus	Berlin	1
Praxis Dr. Busch	Mühlhausen	1
Praxis Dr. Schilling, Dr. Till	Berlin	1
Praxis Dr. Schulze	Zittau	1
St. Vincentius Kliniken gAG Karlsruhe	Karlsruhe	1



TREAT CTC – Patientinnen im Screening
Stand: September 2014: 42 Patientinnen

Zentren der TREAT CTC-Studie	Ort	Pat.
Universitätsfrauenklinik Erlangen	Erlangen	6
Gemeinschaftspraxis Dr. Brudler/ Dr. Heinrich/Prof. Dr. Bangerter	Augsburg	6
Marienhospital Bottrop gGmbH	Bottrop	6
RoMed Klinikum Rosenheim	Rosenheim	5
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf	Hamburg	3
Universitätskliniken Düsseldorf	Düsseldorf	2
Universitätsklinikum Essen	Essen	2
Klinikum der Universität München Innenstadt	München	2
Universitätsfrauenklinik Tübingen	Tübingen	2
Studienzentrum Onkologie Ravensburg	Ravensburg	2
Gemeinschaftspraxis Dr. Pourfard/Dr. Uleer	Hildesheim	2
Klinikum Augsburg	Augsburg	1
Gemeinschaftspraxis Dr. Forstbauer & Dr. Ziske	Troisdorf	1
Praxis PD Dr. med. Kurbacher	Bonn	1
Diakonie-Klinikum Schwäbisch Hall gGmbH	Schwäbisch Hall	1
Kliniken Landkreis Sigmaringen GmbH	Sigmaringen	1



DETECT – Patientinnen im Screening
Stand: September 2014: 985 Patientinnen

DETECT und
TREAT CTC Zentren

- **Im Mai diesen Jahres konnten wir die prognostische Relevanz der zirkulierenden Tumorzellen basierend auf den Daten der SUCCESS[A]-Studie erfolgreich im Journal of the National Cancer Institute publizieren: JNCI J Natl Cancer Inst (2014) 106(5). Den Artikel finden Sie auch zum Download auf unserer Homepage.**
- **Auf dem diesjährigen ASCO konnten wir die finale Überlebensanalyse der Chemotherapie in SUCCESS[A] präsentieren (s.a. Beiträge der Studiengruppe in diesem Newsletter). Herzlichen Dank allen, die im Vorfeld zum erfolgreichen Abschluss des Projektes beigetragen haben.**
- **Die Kongressbeiträge unserer Studiengruppe vom ASCO bzw. dem Kongress der Gesellschaft für Senologie 2014 sowie die aktuellen Publkikationen finden Sie wie gewohnt auf unserer Homepage zum Nachlesen.**

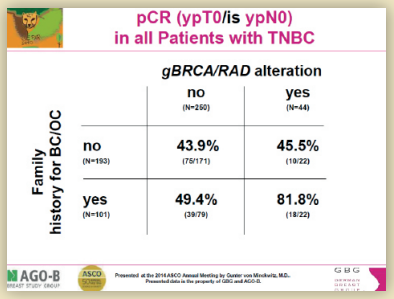
Starke Studien aus Deutschland – Neues zur Chemotherapie

Die deutschen Studiengruppen waren in mehreren Beiträgen zur Chemotherapie beim frühen Mammakarzinom stark vertreten.

Prof. W. Janni konnte als Vertreter der SUCCESS Studiengruppe die finale Effektivitätsanalyse der Chemotherapiefragestellung der SUCCESS[A]-Studie präsentieren (s.a. Beiträge der Studiengruppe).

Als weitere große deutsche Studie wurde die finale Analyse der GAIN-Studie von Prof. V. Möbus vorgestellt. Hier wurde in einer großen Studie mit 3.023 nodalpositiven Patientinnen eine dosisdichte Therapie mit ETC mit einer durch Capecitabine erweiterten Anthrazyklin-Taxan-Sequenz (EC-TX) verglichen. Allerdings konnte auch in dieser Studie die Hinzunahme von Capecitabine als vierte Substanz nicht zu einer Verbesserung der Effektivität im Vergleich zu einer dosisdichten Therapie beitragen (DFS: HR 0,95, 95% CI 0,81-1,11; p=0,494; OS: HR 0,85, 95% CI 0,69-1,04; p=0,105). Erwartungsgemäß zeigte sich jedoch eine deutlich höhere Hämatotoxizität im dosisdichten Arm, während im EC-TX-Arm therapieassoziierte Todesfälle häufiger waren (11 vs. 3). (Abstr. 1009)

Mehrere Studien weisen inzwischen auf eine Steigerung der Chemotherapieeffektivität bei triple-negativen Patientinnen durch die Hinzunahme von Platinderivaten hin. Eine Auswertung der Gepar-Sixto-Studie versuchte nun, dieses Kollektiv mit gesteigertem Benefit klarer zu definieren. Prof. G. v. Minckwitz konnte eine erhöhte pCR-Rate im Vergleich zu Patientinnen ohne Risikofaktoren (40%) bei Patientinnen zeigen, bei denen entweder eine positive Familienanamnese für ein Mamma-/Ovarialkarzinom (49%) oder eine BRCA/Rad-Mutation (55%) vorlag, während bei gleichzeitigem Vorliegen beider Risikofaktoren die pCR-Rate am höchsten war (64%). Damit könnten diese Informationen zu einer besseren Selektion der Patientinnen beitragen, die von einer Hinzunahme von Platinderivaten profitieren. (Abstr. 1005)



Beiträge der Studiengruppe auf dem diesjährigen amerikanischen Krebskongress

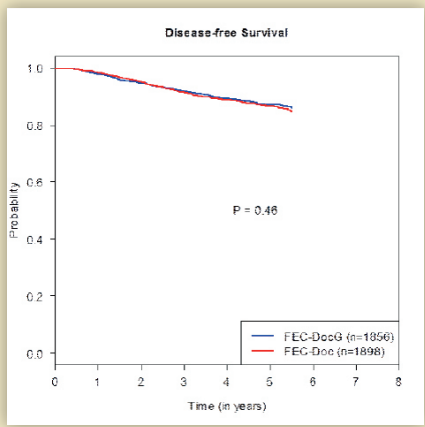
Dieses Jahr war unsere Studiengruppe auf dem ASCO mit einer Posterdiskussion und einem Posterbeitrag vertreten.

Die aus der SUCCESS[A]-Studie stammenden endgültigen Überlebensdaten der Chemotherapieoptimierung durch Gemcitabine konnten dabei von Prof. Janni als Posterdiskussion präsentiert werden:

Adjuvant gemcitabine for high-risk breast cancer (BC) patients: Final survival results of the randomized phase III SUCCESS[A]-study (#1010). Janni, Schneeweiss, Haeberle, Fasching, Sommer, Rezai, Hilfrich, Tesch, Heinrich, Forstbauer, Friedl, Schochter, Albrecht, Jaeger, Jueckstock, Friese, Lichtenegger, Beckmann, Rack.

Hintergrund ist, dass Gemcitabine als Monotherapie beim fortgeschrittenen Brustkrebs eine relevante Aktivität zeigt und durch die Hinzunahme von Gemcitabine das Ansprechen auf eine taxanhaltige Chemotherapie verbessert werden kann.

Durch die Kombination einer adjuvanten Chemotherapie mit FEC-Doc und Gemcitabine konnte bei der Datenauswertung der 3754 randomisierten Hochrisiko-Brustkrebspatientinnen im Rahmen der SUCCESS[A]-Studie jedoch keine



verbesserte Wirksamkeit erzielt werden. Es zeigte sich weder eine Verbesserung des rezidivfreien Überlebens (HR = 0.93, 95% CI: 0.78-1.12, p = 0.46) noch des Gesamtüberlebens (HR = 0.94, 95% CI: 0.74-1.19, p = 0.60).

Bezüglich der therapieassoziierten Toxizität erlitten Patientinnen im FEC-DocG Arm signifikant mehr Grad 3/4 Nebenwirkungen in den Zyklen 4 bis 6, insbesondere Leukopenie, Nausea, Anämie, SGPT Erhöhung und Thrombopenie. Patientinnen im FEC-Doc Arm hatten häufiger Grad 3/4 Neuropathien und Knochenschmerzen. Im Hinblick auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis kann demnach Gemcitabine für die adjuvante Behandlung von Hochrisiko-Brustkrebspatientinnen nicht empfohlen werden.

Lifestyle und neue Agentien

Ein sehr diskutiertes Thema beim ASCO 2014 war die Rolle von Adipositas und Lifestyle rund ums Mammakarzinom. In einer Analyse von 70 Studien mit über 80.000 Patientinnen mit frühem Mammakarzinom konnten Pan et al. zeigen, dass Adipositas direkt mit den Überlebensparametern und der brustkrebsspezifischen Mortalität bei prämenopausalen Frauen mit ER+ Tumoren assoziiert ist. Dieser negative Effekt durch die Adipositas war therapieunabhängig und konnte als unabhängiger prognostischer Parameter unterstrichen werden. Weitere Arbeiten beschäftigten sich mit den molekularen Veränderungen bedingt durch die Adipositas. So konnte eine lokale Inflammation im Fettgewebe der Brustdrüse mit der Adipositas und dem Menopausenstatus in Zusammenhang gebracht werden (Iyengar et al.). In einer weiteren Arbeit konnte gezeigt werden, dass vor allem das viscerale intraabdominale Fettgewebe die Prognose und auch die pCR Rate signifikant negativ beeinflusst (Dalai et al.). Auch beim metastasierten Mammakarzinom wurden Daten präsentiert, die einen negativen Einfluss der Insulinresistenz als Surrogatmarker für das metabolische Syndrom und die Adipositas auf das Überleben zeigten (Gennari et al.). Die wirklich noch offene Frage rund um Adipositas und die Beeinflussung der Prognose beim Mammakarzinom bleibt, ob gezielte Interventionen zur Gewichtsreduktion oder Lifestyleänderungen mit einer Verbesserung im Outcome einhergehen. Einen Beitrag dazu wird voraussichtlich durch die adjuvante SUCCESS[C]-Studie geliefert werden.

Auch die endokrine Resistenz war im Fokus dieses Annual Meetings. So wurden interessante Daten zur PI3K-alpha Inhibition gezeigt (Mayer et al.), einem pathway, der neben der mTor Inhibition einen möglichen zukünftigen Einsatz im klinischen Alltag erlangen könnte. Auch zur CDK4/6-Inhibition, die bereits in Kombination mit Letrozol signifikante Aktivität zeigte, wurden Phase I Daten in der Kombination mit Paclitaxel weekly vorgestellt. Innerhalb der Grenzen der Beurteilbarkeit einer Phase I Studie erlauben diese die Spekulation, dass die CDK4/6-Inhibition auch bei anderen intrinsischen Subtypen Aktivität haben könnte.

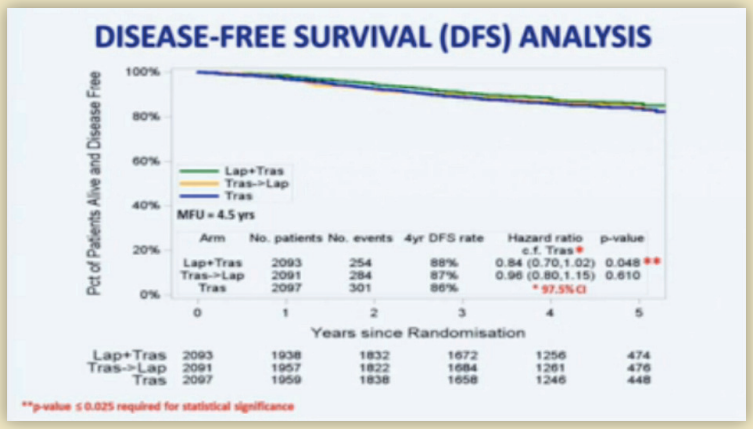
Durchwegs negative Daten wurden zum Einsatz von Bevacizumab gezeigt. So waren die Ergebnisse der adjuvanten Therapie mit Bevacizumab vorgestellt von Miller et al. analog zur BETH und BEATRICE Studie negativ und zeigten keinen Vorteil durch die Antineoangiogenese.

Überraschende Neuigkeiten im Bereich der adjuvanten HER2-gerichteten Therapie beim frühen HER2-positiven Brustkrebs

Mit Spannung wurden beim diesjährigen ASCO die Ergebnisse der ALTTO-Studie (The Adjuvant Lapatinib and/or Trastuzumab Treatment Optimisation Trial) erwartet, die bisher größte adjuvante Studie im Her2-positiven Bereich (946 Zentren in 44 Ländern)(Abstract LBA4).

Von Juni 2007 bis Juli 2011 konnten insgesamt 8.381 Patientinnen mit HER2-positivem frühen Brustkrebs rekrutiert und nach erfolgter Operation in einen der vier Behandlungsarme randomisiert werden: alleinige Trastuzumab-Therapie (2097 Patientinnen), alleinige Lapatinib-Therapie (2.100 Patientinnen), eine Therapie mit Trastuzumab gefolgt von Lapatinib (2.091 Patientinnen) oder eine Kombinationstherapie mit Trastuzumab und Lapatinib (2.093 Patientinnen). Alle Regime wurden zusätzlich zu einer Chemotherapie über ein Jahr verabreicht – die Chemotherapie konnte entweder vor oder mit der anti-HER2-gerichteten Therapie durchgeführt werden.

Überraschenderweise widerlegte diese große Phase III Studie die Hypothese, dass die duale HER2-gerichtete Therapie mit Trastuzumab und Lapatinib im adjuvanten Setting bei Patientinnen mit frühem HER2-positiven Brustkrebs zu einer Verbesserung des Outcomes führt: Es zeigte sich hier kein signifikanter



Unterschied bzgl. des primären Endpunkts Disease-free survival (DFS) nach 4 Jahren zwischen der zeitgleich verabreichten dualen HER2-Blockade und der alleinigen Trastuzumab-Gabe (Hazard Ratio 0.84; 97.5 % CI 0.70-1.02; p-Wert 0.048; Grenzwert für statistische Signifikanz p < 0.025). Auch für die sequentielle Gabe von Trastuzumab und Lapatinib konnte keine Überlegenheit im Vergleich zur alleinigen Trastuzumabgabe nachgewiesen werden (Hazard Ratio für DFS 0.96; 97.5 % CI 0.80-1.15; p-Wert 0.610). Diese Ergebnisse sind damit nicht mit den Ergebnissen der NeoALLTO Studie vergleichbar, die im neoadjuvanten Setting eine Verdopplung der pathologischen Komplettremission für die duale HER2-Blockade mit Lapatinib und Trastuzumab vs. alleiniger Trastuzumab Therapie zeigen konnte.

Schon im Verlauf der Studie kam es im August 2011 nach Anordnung des Independent Data Monitoring Committees zur Schließung des Lapatinib-Monotherapiearms, da eine geplante Zwischenanalyse eine geringe Wahrscheinlichkeit für die Nicht-Unterlegenheit des Lapatinib-Monotherapiearms im Vergleich zum Trastuzumab-Monotherapiearm bzgl. DFS ergeben hatte. Zudem zeigte sich eine erhöhte Rate an Nebenwirkungen wie Diarrhoe (75 % vs. 20 %), Hautausschlag (55 % vs. 20 %) und hepatobiliären Nebenwirkungen (23 % vs. 16 %) bei Patientinnen, welche Lapatinib entweder zeitgleich oder sequentiell mit Trastuzumab erhalten hatten. Trotz dieses schlechten Abschneidens von Lapatinib zeigte sich Martine J. Piccart-Gebhart, die diese Ergebnisse vorstellte, sehr zuversichtlich, da die alleinige Trastuzumabtherapie bei Patientinnen mit frühem HER2-positiven Brustkrebs doch insgesamt sehr gute Ergebnisse bezogen auf das 4-Jahres-Überleben erbracht hat (86 % DFS und 94 % Gesamtüberleben).

Metastasiertes Mammakarzinom – Neuigkeiten für die Praxis

In einer französischen Phase 3 Studie (Arobase) wurden 98 Patientinnen mit HER2 negativem hormonrezeptorpositivem metastasierten Mammakarzinom, welche keine Progression nach 16-24 Wochen Paclitaxel und Bevacizumab hatten, zu einer Weiterführung dieser Therapie oder zu einer endokrinen Therapie (Exemestan) in Kombination mit Bevacizumab randomisiert. Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben. Um eine Verbesserung des 6 Monats-progressionsfreien Überlebens von 50 % auf 65 % mit einer Power von 80% durch die Kombination aus ET und Bev zu zeigen waren 141 Ereignisse erforderlich und der Einschluss von 198 Patientinenn geplant. Das 6 Monats-progressionsfreie Überleben war in einer geplanten Zwischenanalyse besser mit 70 % mit P und Bev als mit ET+Bev (54%), die Wahrscheinlichkeit allerdings, einen signifikanten Unterschied im PFS zu zeigen, war bei 7 %, so dass diese Studie vorzeitig beendet wurde. Einige Studien suggerieren, dass das Weiterführen einer Chemotherapie bis zum Progress von Vorteil sein könnte. Daten der Arobase Studie lassen den Schluss zu, dass bei der Möglichkeit einer endokrinen Erhaltungstherapie ein Weiterführen der Chemotherapie bis zum Progress nicht unbedingt von Vorteil sein muss.

In der Optimize 2 Studie wurde eine 4 wöchentliche mit einer 3-monatlichen Bisphosphonattherapie mit Zoledronsäure (Zol) bei Patientinnen mit ossär metastasiertem Mammakarzinom, welche zumindest 9 Gaben Zol schon hatten, untersucht. Primärer Endpunkt war die Anzahl der Patientinnen mit zumindest einem knochenassoziierten Ereignis in der Studie (Non-inferiority Studie mit einem akzeptierten 10% Unterschied). Insgesamt wurden 412 Patientinnen randomisiert. Nach median 11,9 Monaten ergab sich keine signifikante Unterlegenheit des längeren Intervals im Vergleich zur 4-wöchigen Dosierung (23,2% SRE vs 22% SRE; Unterschied 1,2 %, CI -7,5-9,8 %, p=0,724). Auch der Zeitraum bis zum ersten SRE ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Therapien. Kieferosteonekrosen wurden 2 im 4-wöchentlichen Arm und keine im 3-monatlichen Arm gesehen. Eine Verlängerung des Intervals von Zoledronsäre ist durchaus eine Option für Patientinnen mit ossär metastasiertem Mammakarzinom nach einer 4-wöchentlichen Vorbehandlung über mindestens 9 Gaben Zoledronsäure.

TREAT CTC läuft an

Neuerungen und was man sonst noch wissen sollte

Wir freuen uns berichten zu können, dass TREAT CTC in Deutschland nun zum Durchstarten bereit ist und einem regen Screening nichts mehr im Wege steht. Von den 52 deutschen Zentren konnten bereits 40 geöffnet werden.

Die open label Phase-II Studie TREAT CTC schließt Patienten mit High Risk HER2-negativem, frühem Mammakarzinom nach adjuvanter oder neoadjuvanter Chemotherapie ein und bietet diesen Patientinnen ein Screening für zirkulierende Tumorzellen (CTCs) an. Wie schon in unseren SUCCESS-Studien gezeigt, deutet ein Nachweis von CTCs auf eine schlechtere Prognose hin (J Natl Cancer Inst 2014 May 15;106(5)). Im Rahmen von TREAT CTC werden diese High-Risk-Patienten mit positivem CTC Befund in einen Observations- oder einen Behandlungsarm mit 6 Zyklen Trastuzumab q3w randomisiert.

Nach erfolgter Therapie mit Trastuzumab soll mittels einer zweiten CTC Bestimmung eine Senkung der CTC-Last des Behandlungsarms im Vergleich zum Observationsarm demonstriert werden. Die Fähigkeit von Trastuzumab, CTCs zu eliminieren, konnte bereits in Pilotstudien beobachtet werden und es fanden sich konkordant hierzu auch deutliche Hinweise auf einen Vorteil im PFS der Patienten, was mit einer Besserung der Prognose assoziiert ist.

Im April dieses Jahres konnten wir im Zuge eines Amendments die Einschlusskriterien für TREAT CTC etwas weiter fassen, um so noch mehr Patienten die Chance auf eine Studienteilnahme zu ermöglichen. Im Hinblick auf das Screening möchten wir nun die Gelegenheit nutzen und die Neuerungen kurz vorstellen:

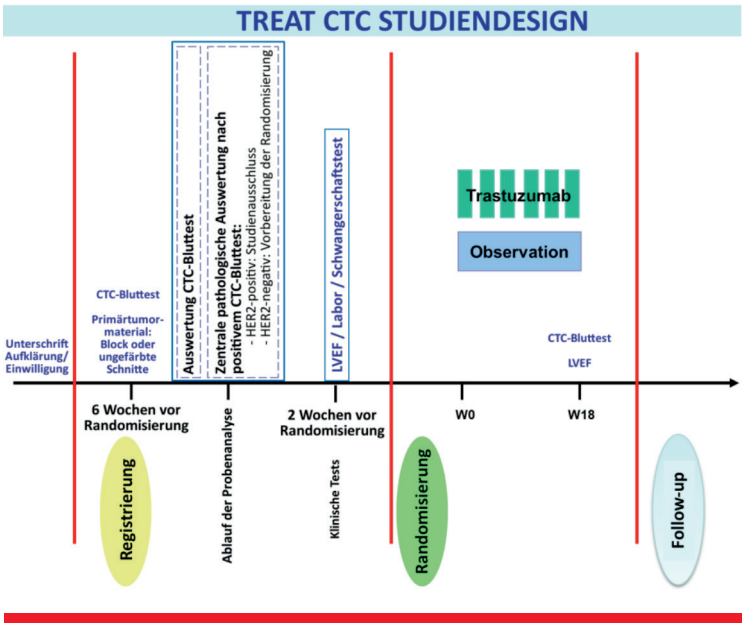
Neue Einschlusskriterien

Adäquat operativ entferntes, nicht rezidiviertes, nicht fernmetastasiertes, HER2-negatives primäres invasives Adenokarzinom der Mamma mit Zustand nach:

- **neoadjuvanter** Chemotherapie mit **non-pCR**
- **adjuvanter** Chemotherapie bei pN+

Nachweis von mindestens einer CTC in 15 ml peripherem Blut

- **Tumoren aller Größen und jeden Gradings erlaubt**
- **Frühere Bisphosphonattherapie nun möglich, muss jedoch pausiert werden**
- **Screening-Window 3 Wochen bis 24 Stunden nach Operation bei neoadjuvanter Therapie bzw. letztem Zyklus der adjuvanten Chemotherapie**
- **Nun auch männliche Patienten erlaubt**



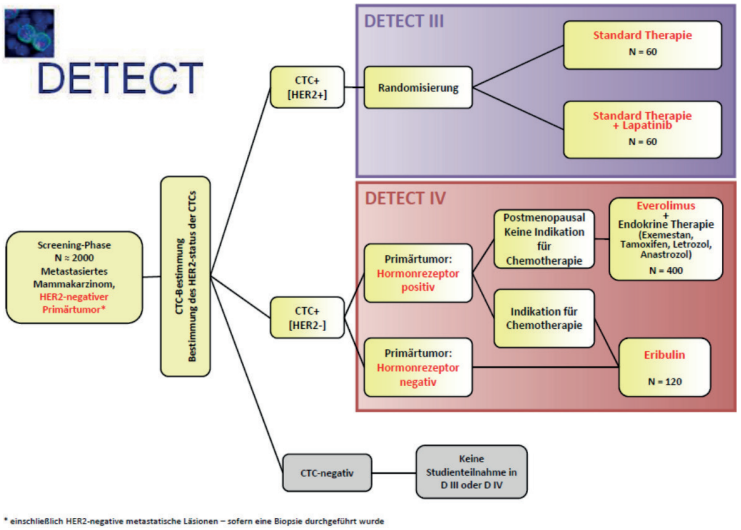
Neues zu den DETECT-Studien

DETECT IVb bei den Behörden eingereicht.

Die **DETECT**-Studienzentrale freut sich, Ihnen die neueste Erweiterung des **DETECT**-Studienkonzeptes ankündigen zu dürfen. Momentan begutachten das BfArM und die Ethikkommission die vorgeschlagene Erweiterung für Patienten mit HER2-negativen zirkulierenden Tumorzellen und Indikation zur Chemotherapie.

Hierbei erhalten Patientinnen mit zirkulierenden Tumorzellen, die entweder einen hormonrezeptor-negativen Primärtumor aufweisen oder eine Indikation zur Chemotherapie bei hormonrezeptor-positivem Primärtumor haben, Eribulin 1,23 mg/m² an Tag 1 und 8 eines 21-tägigen Zyklus. In diesen Arm sollen 120 Patienten eingeschlossen werden.

Eine Initiierung der Ergänzungsstudie soll baldmöglichst nach Erhalt der Voten stattfinden. Zudem befindet sich eine neue Studie in Planung, in die Patientinnen mit HER2–positiven metastasiertem Brustkrebs eingeschlossen werden sollen.



Gute Gründe an den DETECT-Studien teilzunehmen:

- Translationale Forschungsergebnisse führen direkt in die klinische Umsetzung
- Einfache Studienlogistik
- Einfaches Screening
- Frühe Ergebnisse durch CTC-Verlauf
- Kostenloser CTC-Test für alle Patientinnen
- D III: Weltweit erste Studie zur Therapieintervention auf der Grundlage moderner CTC-Technologie mit HER2-Phänotypisierung

Dank Ihrer Mithilfe konnten bereits 945 Patientinnen im **DETECT** Studienkonzept gescreent werden. Und es konnten auch schon die ersten Patientinnen in **DETECT** IVa (Everolimus-Kohorte) eingeschlossen werden. Wir freuen uns weiterhin auf Ihre Mithilfe und stehen für Rückfragen jederzeit gerne zur Verfügung.
Ihre DETECT-Studienzentrale

NEU: Unser DETECT III/IV-Screeningkit wird bald GRÜN

Brustkrebs: bereits leichtes Übergewicht erhöht die Mortalität

Eine aktuelle **Metaanalyse von 82 Follow-Up-Studien** (über 200.000 Brustkrebsüberlebende mit 41.477 Todesfällen, davon 23.182 brustkrebsspezifisch) **bestätigte erneut die Wichtigkeit des Körpergewichts für die Prognose bei Frauen mit Mammakarzinom**. Die Metaanalyse ist Teil des anstehenden aktuellen Continuous Update Project (CUP) des World Cancer Research Fund (WCRF), der in regelmäßigen Abständen die Gewichtung von Einflussfaktoren für verschiedene Krebserkrankungen vornimmt.

Bereits leichtes Übergewicht (BMI 25.0 – < 30.0 kg/m²) führt zu einer Zunahme der Gesamtmortalität um 7% (RR 1.07, 95% CI 1.02–1.12). Brustkrebsüberlebende mit **Adipositas (BMI > 30 kg/m²) haben ein um 41% größeres Gesamtmortalitätsrisiko** gegenüber Normalgewichtigen (RR 1.41, 95% CI 1.29–1.53), was sowohl für Frauen vor der Menopause (RR 1.75, 95% CI 1.26–2.41) als auch nach der Menopause (RR 1.34, 95% CI 1.18–1.53) zutrifft. **Auch die brustkrebsspezifische Mortalität ist bereits bei leichtem Übergewicht erhöht** (RR 1.11, 95% CI 1,06-1,17) und steigt im ersten Jahr nach Diagnose um **14% pro BMI-Anstieg um 5 kg/m².**

Quelle: Chan DS, Vieira AR, Aune D, Bandera EV, Greenwood DC, McTiernan A, Navarro Rosenblatt D, Thune I, Vieira R, Norat T. Body mass index and survival in women with breast cancer--systematic literature review and meta-analysis of 82 follow-up studies. Ann Oncol. 2014 Apr 27.

SUCCESS^{C}-Studie: Bitte Gewicht und Taillenumfang regelmäßig messen und ins e-CRF eintragen! Vielen Dank für Ihre Kooperation

Bitte beachten Sie unsere geänderten Kontaktdaten der Studienzentrale München:
Tel.: +49 (0)89/4400-54170
Fax: +49 (0) 89/4400-54715

Aktuelles aus den SUCCESS-Studien...

SUCCESS^{B}: Dokumentation aktualisieren

Im Rahmen der SUCCESS^{A}-Studie erfolgen zurzeit die letzten Abschlussbesuche, womit die Studie im September 2014 endgültig beendet sein wird. Auch in der SUCCESS^{B}-Studie erfolgen die letzten Abschlussbesuche. Hier ist es aber so, dass das Follow up der Patienten noch dokumentiert werden muss. Wir möchten daher die Gelegenheit nutzen und Sie daran erinnern, die Dokumentation zu vervollständigen und zu aktualisieren. Im Rahmen der SUCCESS^{B}-Studie wird voraussichtlich ab Herbst 2014 das Datenmanagement erfolgen. Wir werden hierfür auf Sie zurückkommen.

SUCCESS^{C}: Vertragsaddenden

In SUCCESS^{C} erfolgte zum 15.01.2014 der Sponsorwechsel von der Universität Düsseldorf zur Universität Ulm. In diesem Zusammenhang machen wir Sie darauf aufmerksam, dass es hierzu notwendig ist ein Vertragsaddendum aufzusetzen. Wir sind dabei, dieses Vertragsaddendum mit allen beteiligten Parteien zu erstellen und werden es dann an Sie versenden. Sollte seit dem Sponsorwechsel ein Prüferwechsel bei Ihnen am Zentrum stattgefunden haben, haben Sie bereits einen aktuellen Vertrag und werden kein Vertragsaddendum mehr erhalten.

Allgemeiner Hinweis: Einwilligungserklärungen

Es ist bei den letzten Monitorbesuchen aufgefallen, dass **Einwilligungserklärungen nicht** oder **nicht vollständig** im Prüfarztordner abgelegt waren. Wir möchten daher an dieser Stelle noch einmal darauf hinweisen, dass folgende Punkte beachtet werden müssen:

- Einwilligungserklärungen werden vor dem Einschluss in eine Studie, d.h. vor Beginn der studienspezifischen Untersuchungen (wie z.B. Screening oder Voruntersuchungen), datiert und unterschrieben.
- Idealerweise liegen zwischen dem Aufklärungsgespräch und der Unterschrift des Patienten mindesten 24 h.
- Einwilligungserklärungen werden vom Patienten und vom Arzt eigenhändig datiert und unterschrieben.
- Ein Exemplar wird dem Patienten mitgegeben, das zweite Exemplar wird im Prüfarztordner an der entsprechenden Stelle abgelegt.
- Es ist darauf zu achten, ob neben der Einwilligungserklärung noch eine zusätzliche Datenschutzerklärung zu unterschreiben ist (SUCCESS$^{A/B}$, DETECT) oder ob diese in der Einwilligungserklärung enthalten ist (SUCCESS^{C}).

Bitte wenden Sie sich gerne an uns, wenn Fragen auftauchen, die wir gemeinsam mit Ihnen klären können.
Ihr Alcedis Team, Tel. 0641/944 36 36

Impressum

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

Studienleiter:
Prof. Dr. med. M. W. Beckmann
Prof. Dr. med. W. Lichtenegger
Prof. Dr. med. W. Janni
Prof. Dr. med. T. Fehm
PD Dr. med. B. Rack
Prof. Dr. med. H. Sommer

Studienzentrale München: (SUCCESS$^{A/B}$, Treat CTC, Detect TraFo): Dr. E. Trapp, J. Koch, PD Dr. B. Rack, Dr. M. Alunni-Fabbroni, S. Döring, S. Eckhardt, S. Melzner, F. Stahl, G. Bölling

Studienzentrale Ulm (DETECT, SUCCESS^{C}):
Dr. S. Albrecht, Dr. B. Jäger, Dr. F. Schöchter, PD Dr. T. Friedl, Prof. Dr. J. Huober J. D'Andrea, E. Jäckel, S. Krohn

Studienzentrale Düsseldorf (DETECT):
Dr. P. Hepp, C. Hagenbeck, Dr. T. Kaleta, Dr. N. Katzorke, Dr. C. Melcher, A. Großsteinbeck

Ludwig-Maximilians-Universität München
Klinik & Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Campus Innenstadt
Maistr. 11 , 80337 München
Tel.: +49 (0)89/4400-54170
Fax: +49 (0) 89/4400-54715
success@med.uni-muenchen.de

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