

Zirkulierende Tumorzellen als Entscheidungskriterium für palliative Therapien

DETECT-Studien für das metastasierte Mammakarzinom



G. Heinrich, Fürstenwalde, T. Fehm, Düsseldorf, W. Janni, Ulm.

Die DETECT-Protokolle wurden von der gleichnamigen Studiengruppe für Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom aufgelegt. Zur Zeit befinden sich DETECT-III und -IV in der Rekrutierungsphase. Der Sponsor für die beiden Studien ist das Universitätsklinikum Ulm, vertreten durch Prof. Wolfgang Janni. Die Leitung der klinischen Prüfung in beiden Studien obliegt Frau Prof. Tanja Fehm aus dem Universitätsklinikum Düsseldorf. DETECT V/CHEVENDO ist kurz vor dem Start. Im Folgenden möchten wir die 3 Protokolle der DETECT-Studiengruppe näher vorstellen. Der BNGO e.V. ist Kooperationspartner der DETECT-Studien und unterstützt mit seinen Mitgliedern die Durchführung.

Zur Detektion der zirkulierenden Tumorzellen (CTCs) wird das antikörperbasierte CellSearch®-System verwendet. In einer vorangegangenen, prospektiv angelegten Studie (Fehm T. et al., 2010) wurden mit dieser etablierten Methode bei 122 (50%) von 245 Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs mindestens 5 CTCs in 7,5 ml Blut gefunden (cut-off-Level). Das gesamte DETECT-Studienprogramm ist in Abb. 1 dargestellt.

deren Primärtumor initial HER2-negativ getestet wurde, mit HER2-positiven CTCs beträgt ca. 32% (Fehm T. et al.) Nicht in jedem Fall ist aktuelles Gewebe von den (potentiell HER2-positiven) Metastasen zu gewinnen.

Die Rationale von DETECT III besteht in der Ermittlung der Effektivität von Lapatinib bei primär HER2-negativem Primärtumor und HER2-positiven CTCs. Als positiv gelten Patientinnen, die mind. 5 CTCs in 7,5 ml Blut aufweisen, von denen mind. 1 eine starke Immunfluoreszenz für HER2 zeigt. Bei Nachweis von CTCs mit positivem HER2-Status erfolgt eine Standardchemo- oder endokrine Therapie, randomisiert mit oder ohne

Lapatinib. In Abhängigkeit vom Kombinationspartner sind täglich 1.500 mg, minimal 750 mg Lapatinib erlaubt. Die Dauer der Lapatinibtherapie beträgt innerhalb der Studie 12 Monate. Wenn medizinisch indiziert kann Lapatinib über diese Zeit hinaus appliziert werden. Die Standardchemo- und endokrine Therapie dauert abhängig vom verwendeten Schema bis zur Tumorprogression oder bis zum Auftreten anderer Kriterien, die zum Abbruch zwingen. Patientinnen mit Knochenmetastasen erhalten als anti-resorptive, fortlaufende Therapie Denosumab 120 mg s.c. alle 4 Wochen.

Primäres Studienziel ist die Erfassung der Rate von Patientinnen mit mind. 1 CTC in 7,5 ml Blut, wenn vorher keine Evidenz für deren Vorhandensein vorlag.

Sekundäre Studienziele:

- Vergleich des progressionsfreien Überlebens (PFS) in beiden Gruppen
- Ermittlung der Effektivität von Lapatinib hinsichtlich Gesamtansprechrate (ORR), klinischer Benefitrate (CBR), Gesamtüberleben (OS) und Vergleich mit dem Kontrollarm
- Dynamik der CTCs im Verlauf
- Erfassung der Lebensqualität in beiden Behandlungsarmen
- Erfassung der Sicherheit und Tolerabilität von Lapatinib

254

DETECT III

Ehemals HER2-negativ getestete Mammakarzinome können im Krankheitsverlauf HER2-neu überexprimieren. Der Anteil der metastasierten Patientinnen,

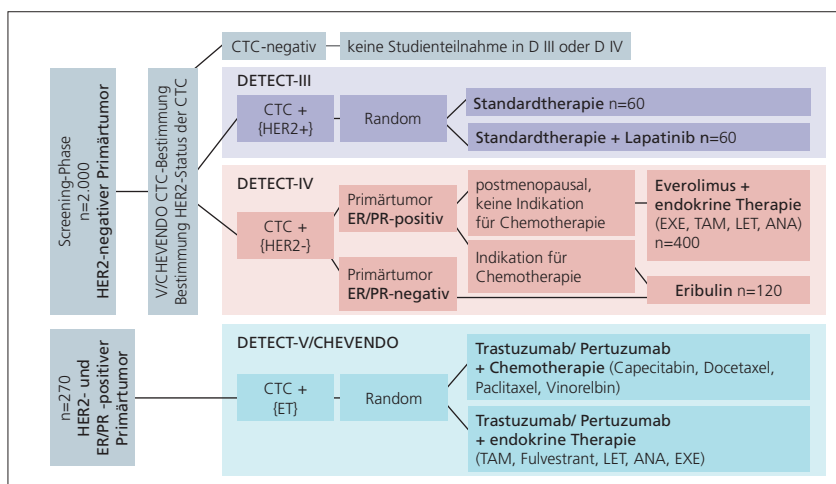


Abb. 1: Flow-Chart der DETECT-Studien bei metastasiertem Mammakarzinom.

ANA=Anastrozol, CTC=zirkulierende Tumorzellen, ER=Östrogenrezeptor, EXE=Exemestan, LET=Letrozol, PR=Progesteronrezeptor, TAM=Tamoxifen.

Eine zielgerichtete Therapie mit Lapatinib bei HER2-positiven CTCs bei initial negativem HER2-Status könnte in dieser

Patientenpopulation eine neue Therapiestrategie des metastasierten Brustkrebs erschließen.

Das ehrgeizige Studienprojekt erfordert eine hohe Zahl der auf Eignung zu prüfenden Teilnehmerinnen. Bei allen metastasierten Patientinnen mit primär HER2-negativen Tumoren (1st- bis 3rd-Line) kann das Screening innerhalb der DETECT-III-Studie erwogen werden. Bisher wurden in DETECT III 1.223 (von 2.000 geplanten) Patientinnen aus 91 aktiven und 109 geöffneten Zentren rekrutiert (Stand 08.05.2015).

DETECT IV

In die 2-armige DETECT-IV-Studie können Patientinnen mit ausschließlich HER2-negativen CTCs aufgenommen werden. In der Everolimus-Kohorte (DETECT IVa) wird die Wirksamkeit der Kombination von Everolimus mit endokriner Therapie (Exemestan, Anastrozol, Letrozol oder Tamoxifen) bei postmenopausalen Patientinnen mit initial Hormonrezeptor-positivem Primärtumor überprüft. In der Eribulin-Kohorte (DETECT-IVb) wird die Wirksamkeit von Eribulin bei Patientinnen mit triple-negativem bzw. Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem Primärtumor mit Indikation zur Chemotherapie untersucht.

Primäres Studienziel ist die Ermittlung des PFS in beiden Kohorten.

Sekundäre Studienziele:

- Allgemeine Ansprechrate: Komplettremission (CR), Teilremission (PR)
- Klinische Erfolgsrate
- Gesamtüberleben
- Dynamik der CTCs
- Evaluation der Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 Fragebögen)
- Toxizitätsanalyse der Prüfsubstanzen Everolimus und Eribulin, Sicherheit und Verträglichkeit
- Sequentielle Analysen des Phänotyps der CTCs vor, unter und nach therapeutischer Intervention
- Compliance

Bisher ist Everolimus nur mit Exemestan nach Vorbehandlung mit einem nichtsteroidalen Aromatasehemmer zugelassen. DETECT IVa ermöglicht die

Kombination von Everolimus mit anderen antihormonellen Therapien und könnte zur Etablierung neuer Kombinationstherapien in der Firstline-Situation des metastasierten, Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinoms führen.

In die DETECT IVa-Studie wurden seit Februar 2014 bisher 12% der geplanten Patientinnen, in die IVb-Studie 8 Patientinnen eingeschlossen.

DETECT V/CHEVENDO

In der internationalen, multizentrischen, randomisierten Phase-III-Studie erfolgt die Randomisierung zu einer Chemo- oder einer endokrinen Therapie jeweils in Kombination mit einer dualen anti-HER2-Therapie mit Trastuzumab und Pertuzumab bei Patientinnen mit HER2- und Hormonrezeptor-positivem, metastasiertem Mammakarzinom.

Für die duale HER2-Rezeptorblockade mit Trastuzumab und Pertuzumab liegen beim metastasierten Mammakarzinom bisher nur Daten für die Kombination mit Docetaxel und Paclitaxel vor (z.B. CLEOPATRA-Studie). Im Rahmen von DETECT V/CHEVENDO erfolgt die Kombination der dualen HER2-Rezeptorblockade mit den etablierten Chemotherapiepartnern Docetaxel und Paclitaxel, darüber hinaus mit Vinorelbin und Capecitabin. Im endokrinen Behandlungsarm sind die Kombinationspartner Tamoxifen, Fulvestrant, Anastrozol, Letrozol oder Exemestan.

Primäres Studienziel ist die Ermittlung der Sicherheit und Rate unerwünschter Nebenwirkungen in beiden Armen.

Sekundäre Studienziele:

- Qualitätsadjustiertes Überleben (Q-TWiST-Methode) und Vergleich in beiden Armen
- Gesamtansprechrate (ORR)
- Häufigkeit von ZNS-Metastasen
- Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 UND QLQ-BR23)
- Vorhandensein und Anzahl der CTCs zu verschiedenen Zeitpunkten, Ermittlung der CTCs als Indikator für einen Therapieerfolg oder Progression
- Ermittlung der DCR (Disease-Control-Rate) in beiden Armen

- Progressionsfreies Intervall in beiden Armen
- Gesamtüberleben in beiden Armen

Die Studie kann eine chemotherapiefreie Therapiealternative mit dualer HER2-Rezeptorblockade eröffnen. DETECT V/CHEVENDO soll im Sommer 2015 mit ca. 100 Zentren deutschlandweit starten. Die Zahl der eingeschlossenen Patientinnen wird 270 betragen.

Fazit

Das DETECT-Studienportal bietet – mit Ausnahme des triple-negativen und CTC-negativen Mammakarzinoms – für alle immunhistochemischen Subtypen die Möglichkeit der Studienteilnahme. Das DETECT-Programm ist weltweit das einzige Konzept, welches die Therapie vom Vorhandensein und Phänotyp zirkulierender Tumorzellen abhängig macht.

Für alle DETECT-Studien sind weitere interessierte Zentren jederzeit willkommen.

Studienleitung DETECT III und -IV:

Herr Prof. Dr. Wolfgang Janni, Ulm
(Sponsorvertreter)
Frau Prof. Dr. Tanja Fehm, Düsseldorf (LKP)

Studiensekretariat Düsseldorf:

Universitätsklinikum Ulm Frauenklinik
Studienzentrale
Prittwitzstr. 43
D-89075 Ulm
Tel.: 0731/500 58520
Fax: 0731/500 58526
E-Mail: studienzentrale.ufk@uniklinik-ulm.de

Weitere Informationen erhalten Sie unter
www.detect-studien.de.

AUTOR

Dr. med. Georg Heinrich

Gynäkologisch-Onkologische
Schwerpunktpraxis
Domgasse 1
15517 Fürstenwalde

Tel.: 03361/343 2017
E-Mail: g.heinrich@bngo.de

