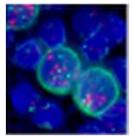
DETECT III

Eine prospektive, randomisierte, zweiarmige, multizentrische Phase III – Studie zum Vergleich Standardtherapie *versus* Standardtherapie mit Lapatinib bei metastasierten Patientinnen mit initial HER2 negativen Primärtumoren aber HER2 positiven CTCs

Studiengruppe DETECT



DETECT III

Studienrationale

HER2 Vergleich Primärtumor - Metastase

Autor	N	Diskordanz
Wilking et al. 2007	61	7%
Gancberg et al. 2002	100	7% 6%
Liedtke et al. 2010	300	12%
Zidan et al. 2005	58	14%
Edgerton et al. 2000	93	25%
Regitnig et al. 2004	31	26%

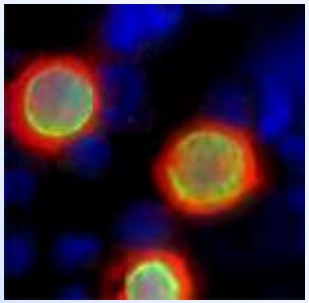
HER2-Status: 7% - 30%!!!!

AGO-Empfehlung

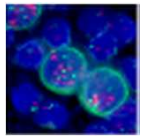
Erkrankung verändern. Falls möglich, sollte eine Histologie der neuen Metastase gewonnen werden

Was ist – wenn keine Biopsie möglich?

Zirkulierende Tumorzellen (ZTZ)

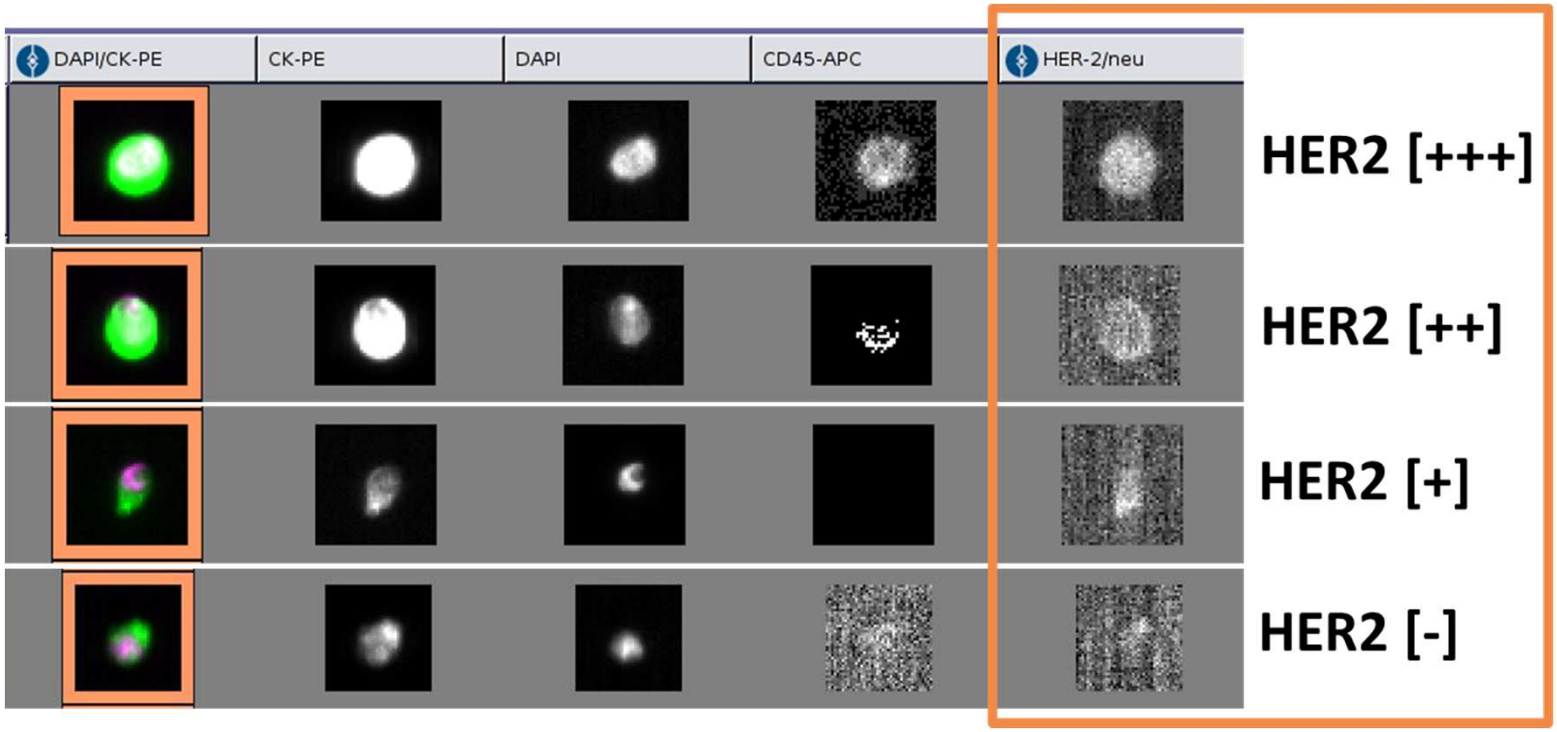


- Blutentnahme für die Patientin gut tolerabel
- reflektiert den Phänotyp der Metastasen
- hohe und damit repräsentative Zahl an CTCs
- wiederholbar

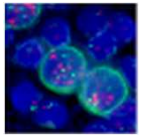


DETECT III

CTC Determination mittels Cell Search



CellSearch® System (Veridex, USA)



DETECT III

Reevaluierung des HER2 Status mittels zirkulierender Tumorzellen

CellSearch: n=243
Positivitätsrate: 133 (54%)
HER2 pos. Fraktion: 54 (41%)

Adnatest: n=225
Positivitätsrate: 88 (39%)
HER2 pos. Fraktion: 41 (46%)

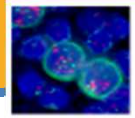
N=120	**Primärtumor**	
CTC	HER2 neg	HER2 pos
HER2 neg	52 (43%)	14 (12%)
HER2 pos	***32 (27%)***	***22 (18%)***

N=79	**Primärtumor**	
CTC	HER2 neg	HER2 pos
HER2 neg	30 (38%)	13 (17%)
HER2 pos	***28 (35%)***	***8 (10%)***

Benefit einer HER2 zielgerichteten Therapie?

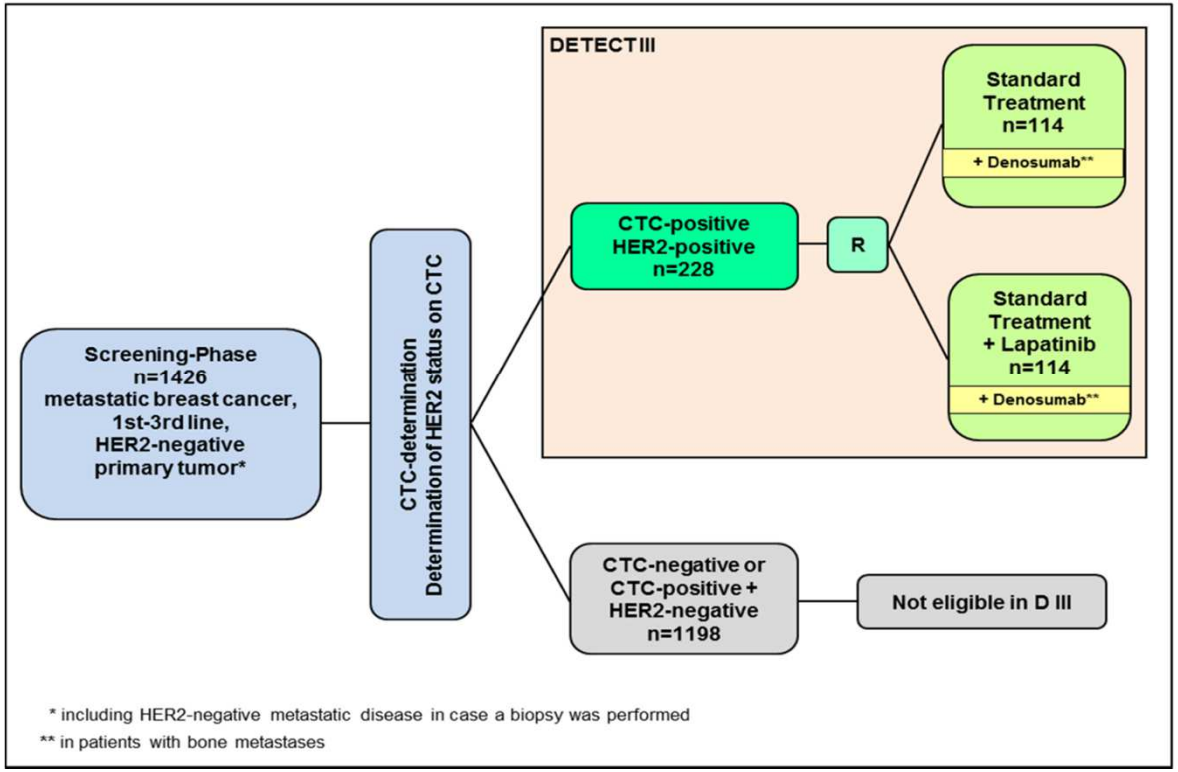
Fehm et al. Breast Cancer Res 2009

Kann HER2 zielgerichtete Therapie HER2 positive CTC eliminieren?



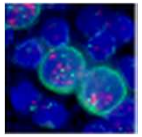
DETECT III

Studiendesign



Treament options

Lapatinib + Monochemotherapy
lapatinib + docetaxel
lapatinib + paclitaxel
lapatinib + capecitabine
lapatinib + vinorelbine
lapatinib + NPLD (non pegylated liposomal doxorubicin)
Lapatinib + Monoendocrine Therapy
lapatinib + aromatase inhibitors



DETECT III

Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien

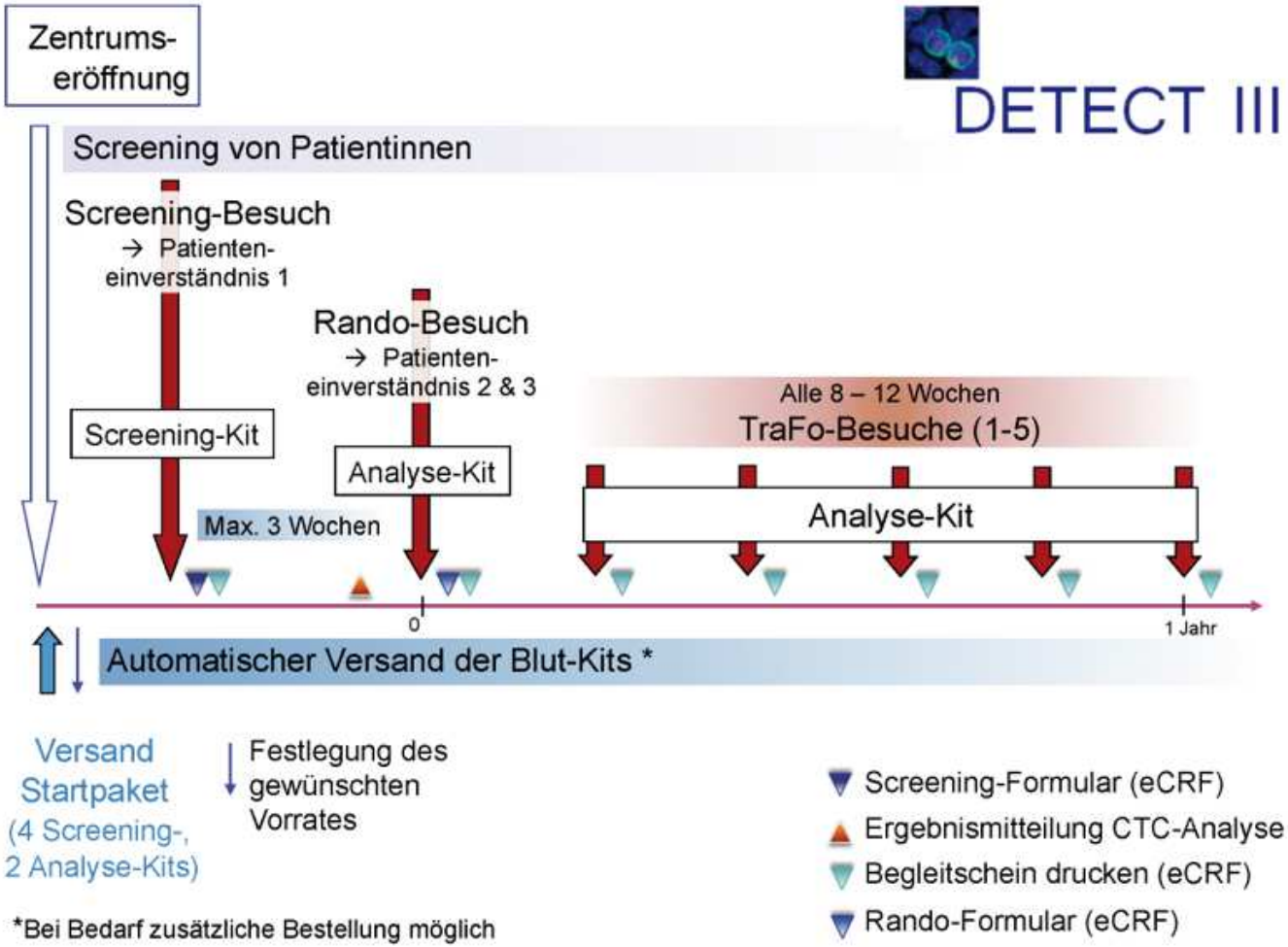
1. Histologisch gesichertes metastasiertes Mammakarzinoms

   ER-, PR, und HER2-Status des Primärtumors bekannt
2. Indikation zur antineoplastischen Therapie
3. Nachweis von mindestens 1 HER2 positiven CTC (Cell Search Verfahren)
4. Mindestens eine nach RECIST-Kriterien messbare Läsion
5. Allgemeinzustand ≤ 2 auf der ECOG-Skala

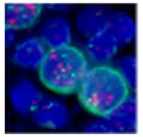
Ausschlusskriterien:

1. Unverträglichkeit gegen Lapatinib
2. Mehr wie drei palliative Chemotherapien
3. Mindestens 4 Wochen Abstand zu einer experimentellen Therapie

DETECT III



*Bei Bedarf zusätzliche Bestellung möglich



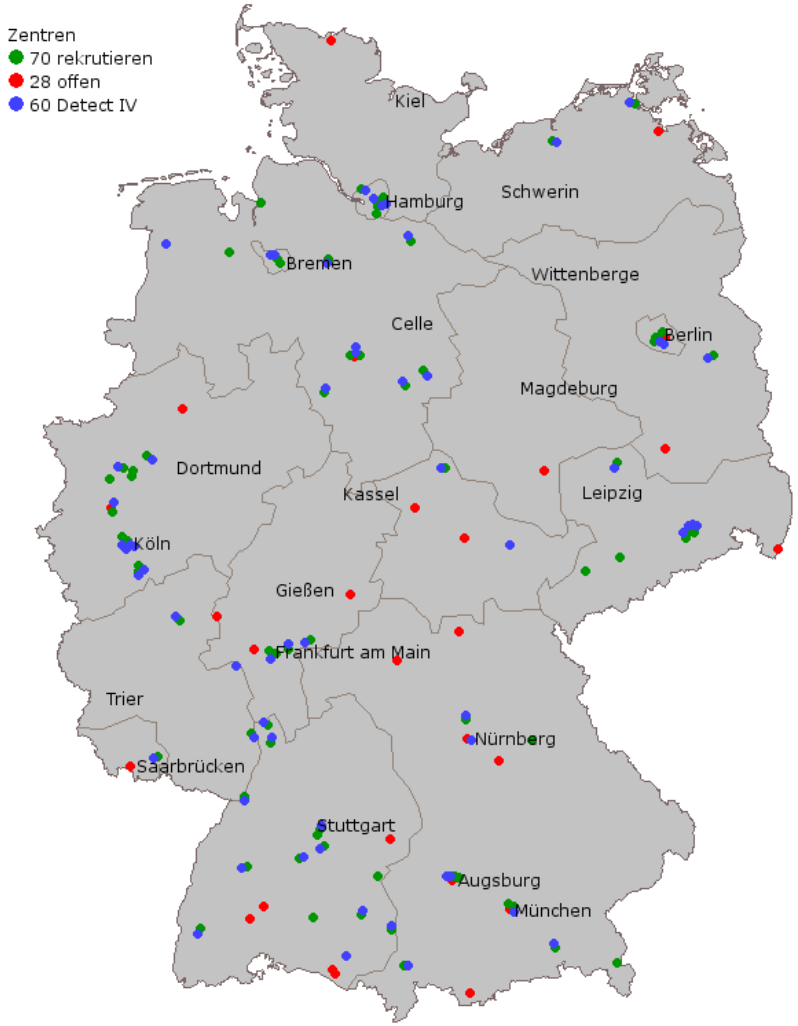
DETECT III

TRAFO-Projekte

- Bestimmung von RANK, RANKL auf CTC mittels Immuncytochemie und PCR
- Nachweis von PI3K-Mutationen auf CTCs
- Isolierung von CTCs und Nachweis der Stammzelleigenschaften im Mausmodell
- Nachweis von EGFR auf CTC mittels Immunfluoreszenz
- Prospektive Validierung der prognostischen Bedeutung von Serum HER2 und CA9/TIMP-1
- Prospektive Untersuchung der Rolle der PTEN-assoziierten miRNAs 214 und 21
- Quantitative Bestimmung der zirkulierenden Her2 DNA und PI3K Mutationen aus zirkulierender DNA
- Etablierung einer Triplefluoreszenzfärbung von CD133 und N-Cadherin auf CK^+ CTC. Korrelation der EMT-Marker mit dem Krankheitsverlauf, der Prognose und dem Verlauf der CTC Anzahl.

Statistik & Fakten

Studienzentren - deutschlandweit



Prüfzentren Detect III	
Overall	97
Open	70
Active	27

Prüfzentren Detect IV	
Overall	60

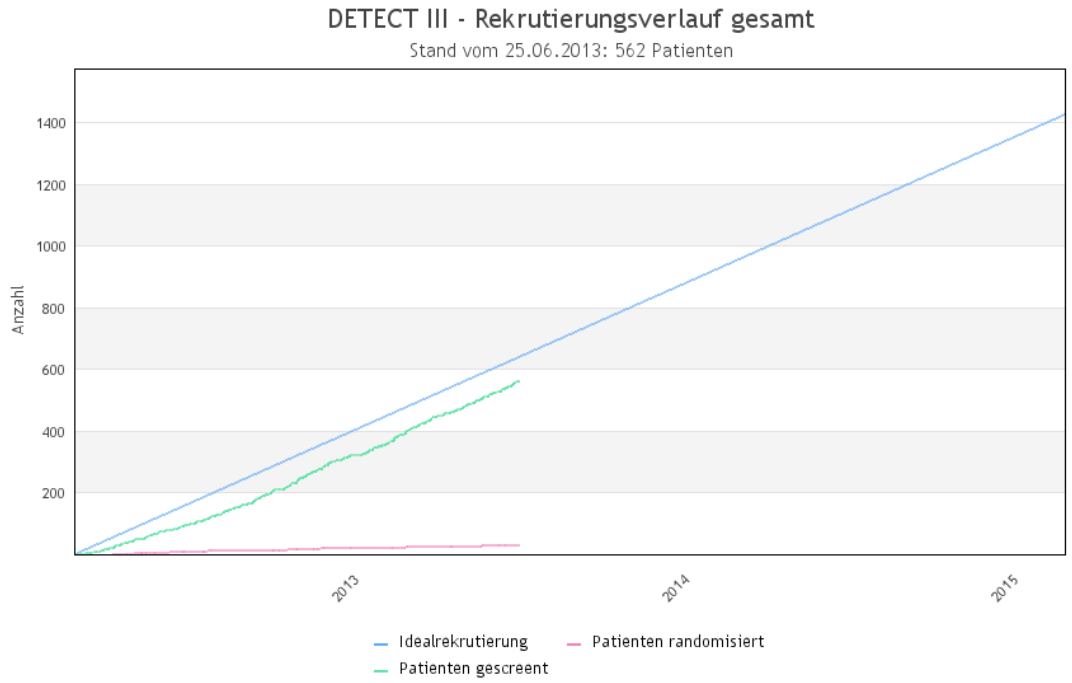
DETECT III

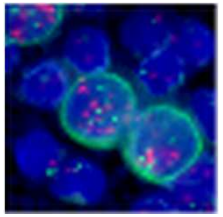
Rekrutierungsübersicht

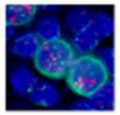
Studienstand gesamt							
Org Nr.	Ort	Organisation	Principal Investigator	Anzahl Patienten (gescreent)	Anzahl Patienten befundet	Anzahl Patienten (CTC/ Her2 positiv)	Anzahl Patienten (randomisiert)
003	Heidelberg	Universitätskliniku m Heidelberg	Prof. Dr. med. Andreas Schneeweiss	71	67	8	4
001	Düsseldorf	Universitätskliniken Düsseldorf	Dr. med. Uta Ortmann	29	29	2	1
052	Essen	Universitätskliniku m Essen	Dr. Bahriye Aktas	29	29	3	0
055	Ulm	Universitätskliniku m Ulm	Prof. Dr. med. Wolfgang Janni	26	26	2	2
019	Bremen	Gemeinschaftsprax is Dres. Doering, Schreiber	Dr. med. Gabriele Doering	21	21	1	0
004	München	Klinikum der Universität München	PD Dr. med. Brigitte Rack	21	21	4	1
088	Essen	Kliniken-Essen-Mitte Evang. Huyssens-Stiftung	Dr. med. Jana Barinoff	20	18	2	1
007	Erlangen	Universitätskliniku m Erlangen	Dr. med. Christian R. Löhberg	20	17	2	1
090	Mannheim	Universitätskliniku m Mannheim	Dr. med. Axel Gerhardt	16	15	2	0
002	Tübingen	Universitätsfrauenkl inik Tübingen	Prof. Dr. med. Tanja Fehm	16	14	4	0
082	Koblenz	InVO - Institut für	PD Dr. med. Rudolf	15	15	1	1

Rekrutierungszahlen (25.06.2013)

1.4.2012	Erste Patientin randomisiert
Screened	562
CTC+	353 (63%)
CTC+[HER2+]	68 (19%)
Randomisiert	29 (42%)







DETECT

Screening-Phase
N ≈ 2000
Metastasiertes Mammakarzinom,
HER2-negativer Primärtumor*

CTC-Bestimmung
Bestimmung des HER2 status der CTCs

DETECT III

CTC+ [HER2+]

R

Standard Behandlung
N = 114
+ Denosumab**

Standard Behandlung + Lapatinib
N = 114
+ Denosumab**

DETECT IV

CTC+ [HER2-]

Primärtumor: Hormonrezeptor positiv

Everolimus
+
Endokrine Therapie
(Exemestan, Tamoxifen, Letrozol, Anastrozol)
N = 400

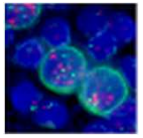
Primärtumor: Hormonrezeptor negativ

Keine Studienteilnahme in D III oder D IV

CTC-negativ

Keine Studienteilnahme in D III oder D IV

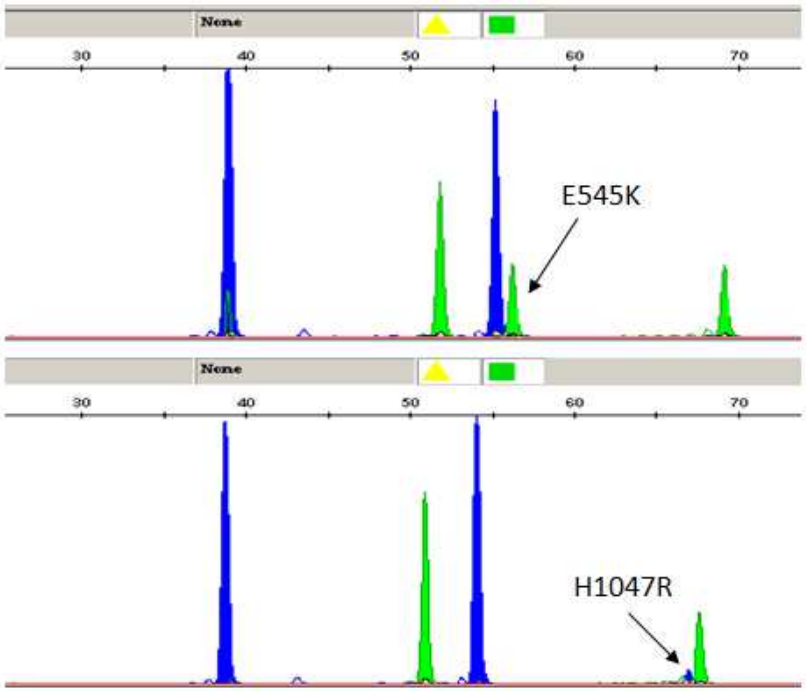
* einschließlich HER2-negative metastatische Läsionen – sofern eine Biopsie durchgeführt wurde; ** in Patientinnen mit Knochenmetastasen



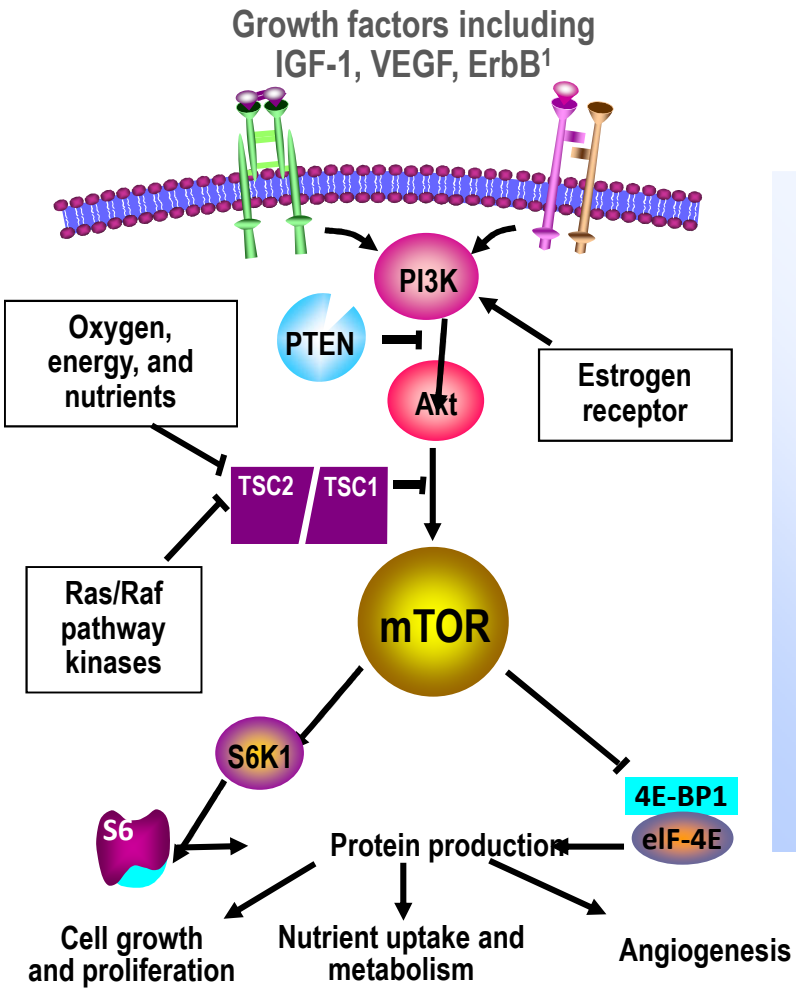
Nachweis von PI3K-Mutationen in CTCs

DETECT-III Patientenprobe

CellSearch
HER2^{pos} CTCs
7 CTCs



PI3K/Akt/mTOR Signaltransduktion



Aktivierung durch HER2, IGFR-1, HER1

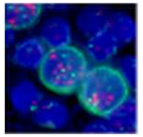
Häufig mutiert:
Loss of pTEN 30-40%
PI3K-Mutationen: 28-47%
Akt1/2-Mutationen: 4%

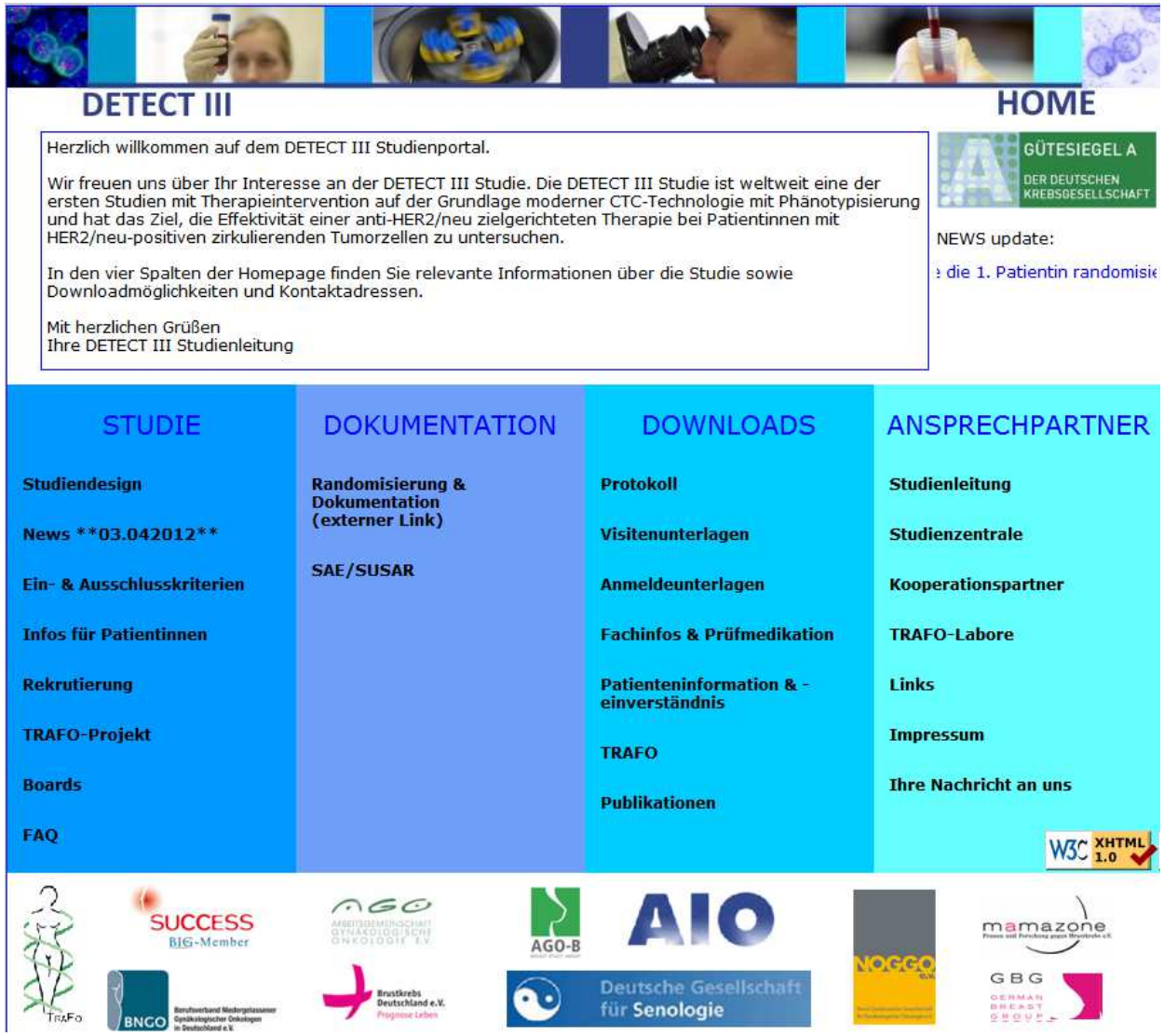
Hyperaktivierung des Pathways bei endokriner Resistenz

mTOR = mammalian target of rapamycin; PI3K/AKT = phosphatidylinositol-3-kinase and protein kinase B; AF-1 = axogenic factor 1

[1]Samuels Y, et al. *Science.* 2004;304(5670):554; [2]Stemke-Hale K, et al. *Cancer Res.* 2008;68:6084; [3]Miller TW, et al. *Clin Invest.* 2010;120(7):2406-2413.

Informationen



DETECT III

www.detect-studien.de