UNIKLINIK KÖLN
Zentrum Familiärer Brust- und Eierstockkrebs
Direktorin: Univ.-Prof. Dr. Rita Schmutzler

DEUTSCHES KONSORTIUM für familiären Brust- und Eierstockkrebs
unterstützt durch die Deutsche Krebshilfe e.V.

Erste Präventionsstudie für *BRCA1*-Mutationsträgerinnen

18.01.2020 Köln | PD Dr. Kerstin Rhiem |

13. Brustkrebs Kongress 2020
Köln und Niederrhein

Agenda

BRCA-P: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-Center, International Phase 3 Study to determine the Preventive Effect of Denosumab on Breast Cancer in Women carrying a *BRCA1* Germline Mutation

01 **Wer**
kommt für die Studie in Betracht?

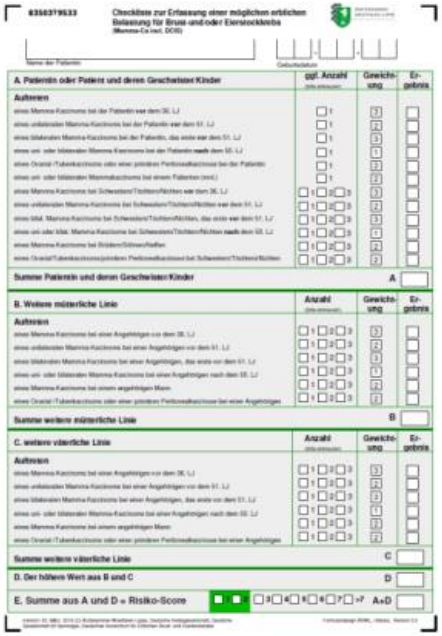
02 **Was und warum**
Denosumab in der Tumorprävention?

03 **Wann**
Studiendesign und Beginn der Studie

Incidence of familial breast cancer

DEUTSCHES KONSORTIUM für familiären Brust- und Eierstockkrebs

unterstützt durch die Deutsche Krebshilfe e.V.



30 %

62 Brustkrebszentren und gynäkologische Krebszentren

- 30 % of all breast cancer cases fulfill familial criteria
- prevalence of *BRCA1/2* mutations: 24%

Checkliste abrufbar unter: http://www.aekwl.de/fileadmin/qualitaetssicherung/Zertifizierungsstelle/FB-erbliche_Belastung_V2016-01-06.pdf und unter: https://www.krebsgesellschaft.de/zertdokumente.html

Referenz: Rhiem K et al., Breast J. 2019 May;25(3):455-460. doi: 10.1111/tbj.13257. Epub 2019 Apr 5.

Evidenzbasierte Kriterien einer familiären Brust- und Eierstockkrebsbelastung des Deutschen Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs, bei denen eine Keimbahntestung indiziert ist

(Kast K et al., J Med Genet 2016;53:465-71)

Eine genetische Untersuchung sollte angeboten werden, wenn eine familiäre bzw. individuelle Belastung vorliegt, die mit einer mindestens 10 %-igen Mutationsnachweiswahrscheinlichkeit einhergeht. Familien- bzw. eigenanamnestische Konstellationen sind:

- mind. drei Frauen mit Mammakarzinomerkrankungen unabhängig vom Alter
- mindestens zwei Frauen mit Mammakarzinomerkrankungen, davon eine vor dem 51. Geburtstag,
- mindestens eine Frau mit Mammakarzinomerkrankung und eine Frau mit Ovarialkarzinomerkrankung unabhängig vom Alter oder eine an Brust- und Eierstockkrebs erkrankte Frau
- mindestens zwei Frauen mit Ovarialkarzinomerkrankungen unabhängig vom Alter,
- mindestens eine Frau mit Mammakarzinomerkrankung vor dem 36. Geburtstag,
- mindestens eine Frau mit einer bilateralen Mammakarzinomerkrankung, die erste vor dem 51. Geburtstag,
- mindestens ein Mann mit Mammakarzinomerkrankung und eine Frau mit Mamma- oder Ovarialkarzinomerkrankung unabhängig vom Alter
- mindestens eine Frau mit triple-negativer Mammakarzinomerkrankung vor dem 50. Geburtstag*
- mindestens eine Frau mit Ovarialkarzinomerkrankung vor dem 80. Geburtstag*

**gelten nur in den Zentren des Dt. Konsortiums Fam. Brust- und Eierstockkrebs*

DEUTSCHES KONSORTIUM Familiärer Brust- und Eierstockkrebs

unterstützt durch die Deutsche Krebshilfe

30% der Brustkrebspatientinnen in Deutschland erfüllen diese Kriterien

Referenz: Rhiem K et al., Breast J. 2019 May;25(3):455-460. doi: 10.1111/tbj.13257. Epub 2019 Apr 5.

Referenz: Deutsches Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs, https://www.konsortium-familiaerer-brustkrebs.de/

Prospektive kumulative 10-Jahres Risiken in Abhängigkeit vom Mutationsstatus und Lebensalter beim Beginn der Früherkennungsuntersuchungen

Erste Brustkrebserkrankung

Table 4. Cumulative 10-year risks of first breast cancer (FBC cohort)

Age (years)	*BRCA1* carriers	*BRCA2* carriers	*BRCA1/2* noncarriers
	Cumulative 10-year risk (95%CI)		
25	15.1 (9.9–22.6)	4.6 (1.5–13.6)	1.1 (0.4–2.9)
30	25.4 (18.7–34.0)	13.6 (7.3–24.6)	3.3 (1.9–5.5)
35	25.0 (18.2–33.7)	18.6 (11.2–29.9)	5.5 (3.8–7.8)
40	19.7 (13.5–28.1)	19.8 (12.4–30.7)	6.9 (5.1–9.3)
45	26.5 (17.9–38.0)	17.9 (10.5–29.6)	9.8 (6.5–14.6)
50	32.8 (21.7–47.7)	18.1 (8.7–35.4)	6.4 (3.5–11.5)

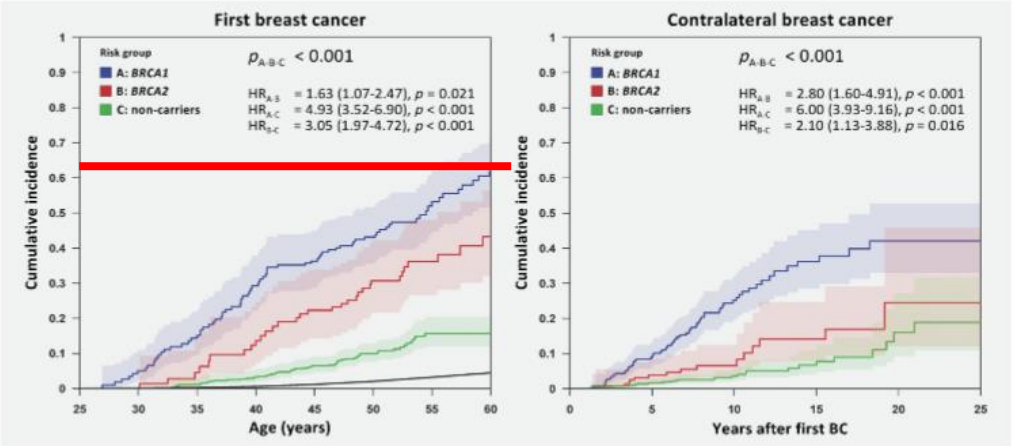


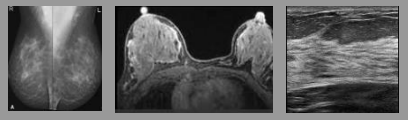
Figure 1. Cumulative risk of first and contralateral breast cancer by risk group. Shaded areas indicate 95% confidence bands.

Referenzen:
Engel C et al., Int J Cancer 2019; doi 10.1002/ijc.32396,

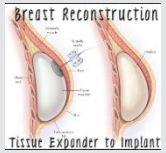
BRCA1/2-Mutation und Optionen im Umgang mit dem Risiko

Derzeit abwarten und nichts tun

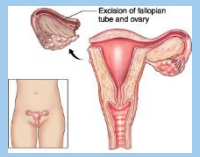
Intensivierte Früherkennung-/nachsorge



Angebote präventiver Optionen bei *BRCA1/2-Mutation*



Risiko-reduzierende bilaterale/kontralaterale Mastektomie

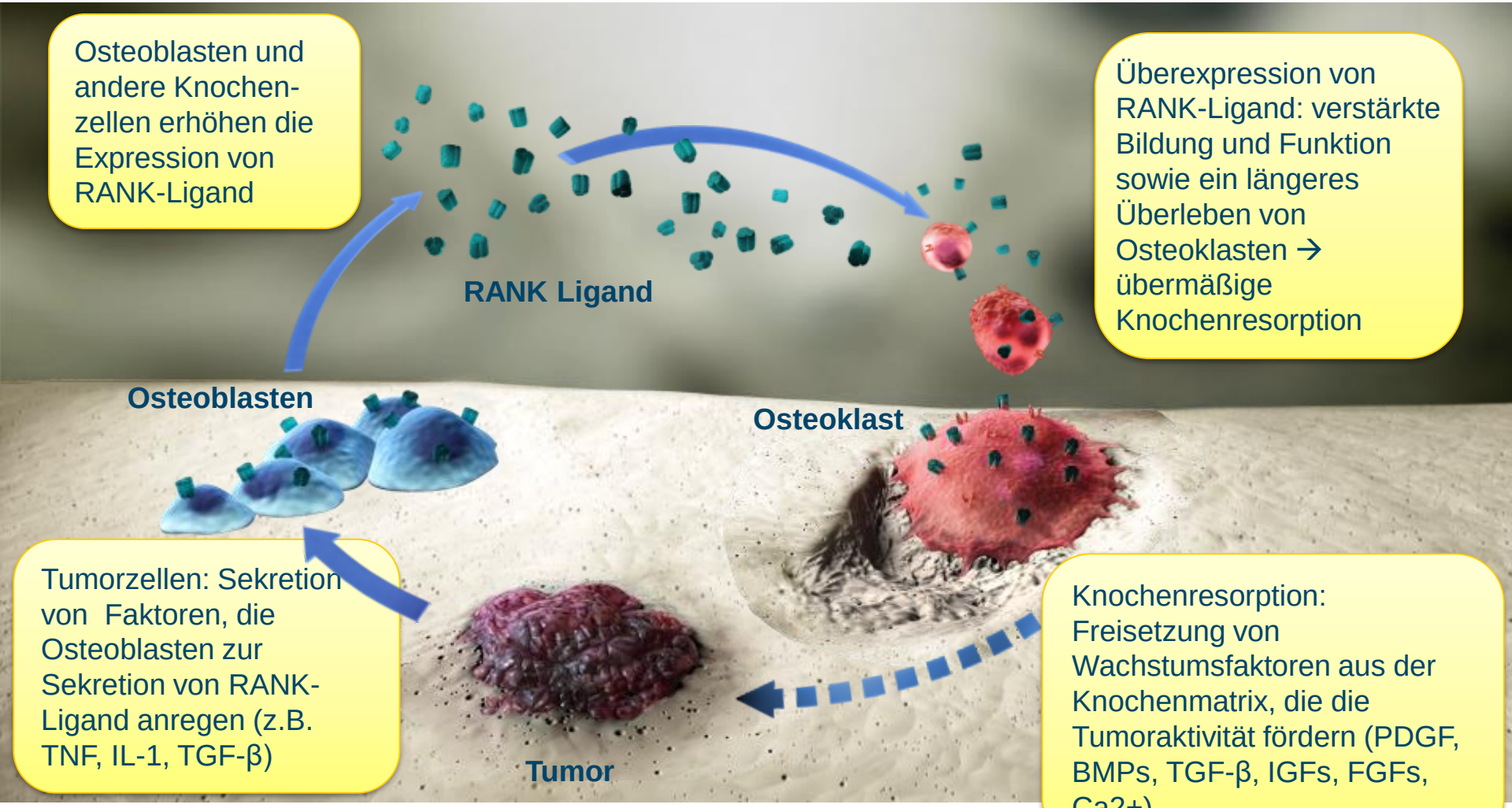


Risiko-reduzierende beidseitige Salpingo-Oophorektomie

Osteoporose

Osteoporose

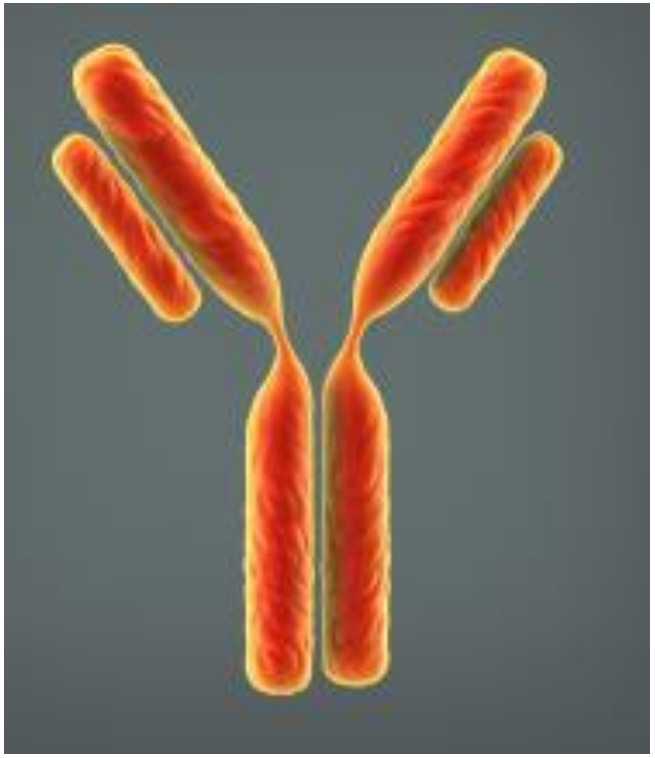
Der Teufelskreis der Knochenzerstörung bei Knochenmetastasen



1. Nach: Boyle WJ, et al. Nature 2003;423:337–42;
2. Roodman GD. N Engl J Med 2004;350:1655–64.

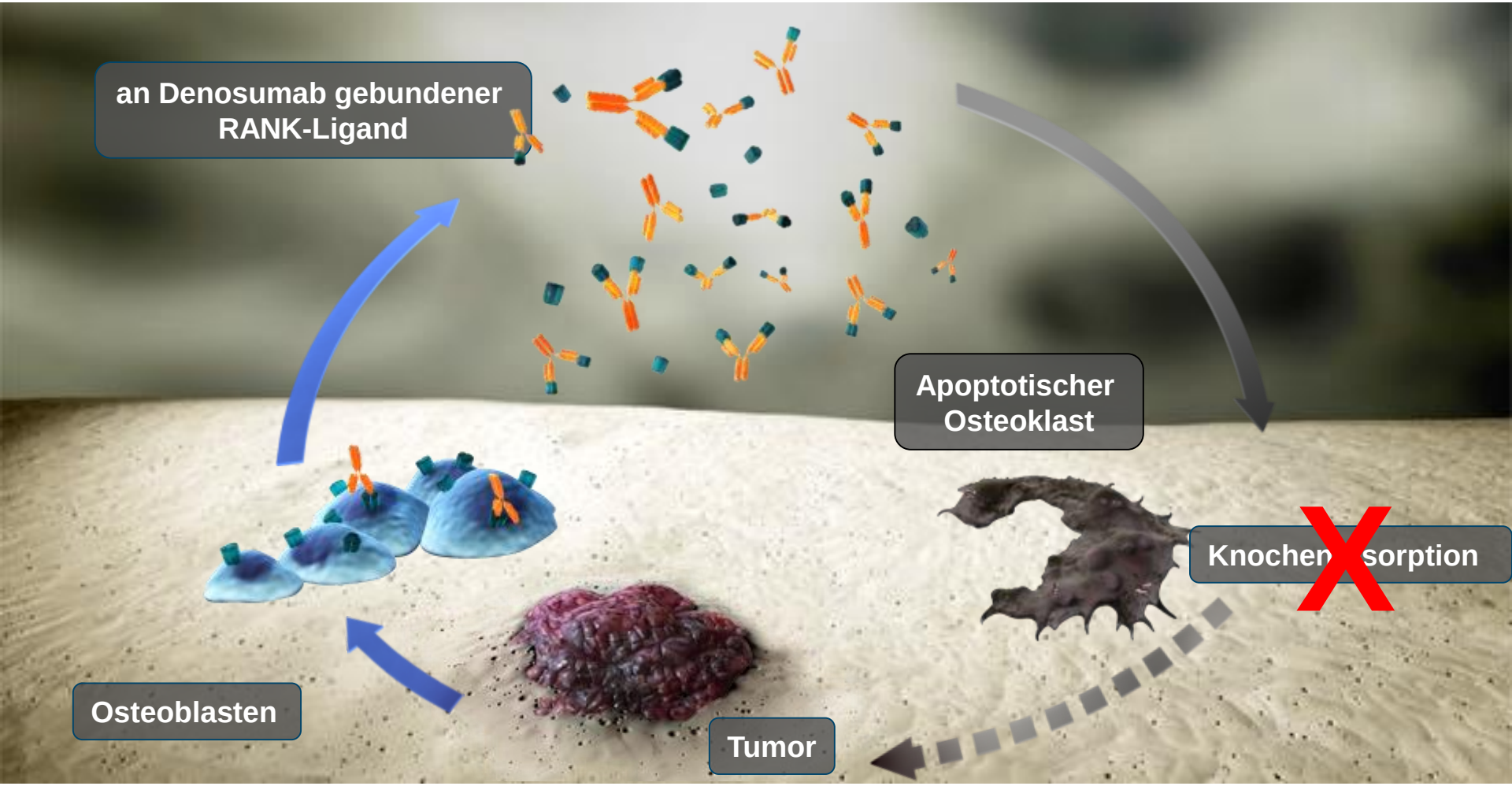
Denosumab hemmt den RANK-Liganden

- Denosumab:
  - vollhumaner monoklonaler Antikörper
  - hohe Affinität und Spezifität für humanen RANK-Ligand[1]
  - Hindert RANK-Ligand an der Aktivierung von RANK auf der Oberfläche von Osteoklasten und -vorläuferzellen[1]
- In klinischen Studien wurden keine neutralisierenden Antikörper gefunden[2–4]



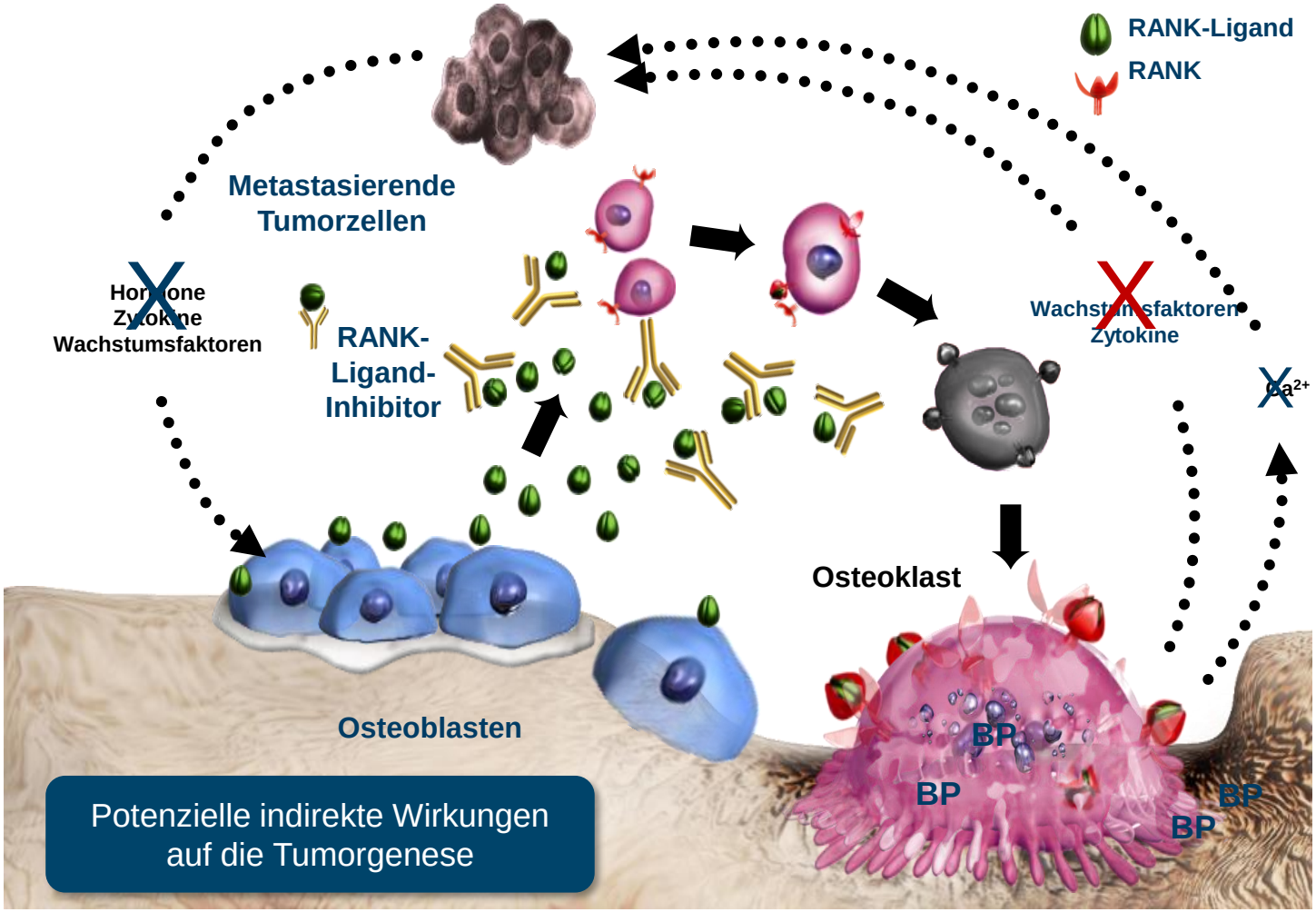
1. McClung MR et al. New Engl J Med 2006;354:821–31;
2. Stopeck AT et al. J Clin Oncol 2010;28:5132–9;
3. Fizazi K et al. Lancet 2011; Lancet 2011;377:813–22;
4. Henry DH et al. J Clin Oncol 2011;29:1125–32.

Denosumab unterbricht den Teufelskreis der Knochenzerstörung



1. Nach: Boyle WJ, et al. Nature 2003;423:337–42;
2. McClung MR, et al. New Engl J Med 2006;354:821–31.

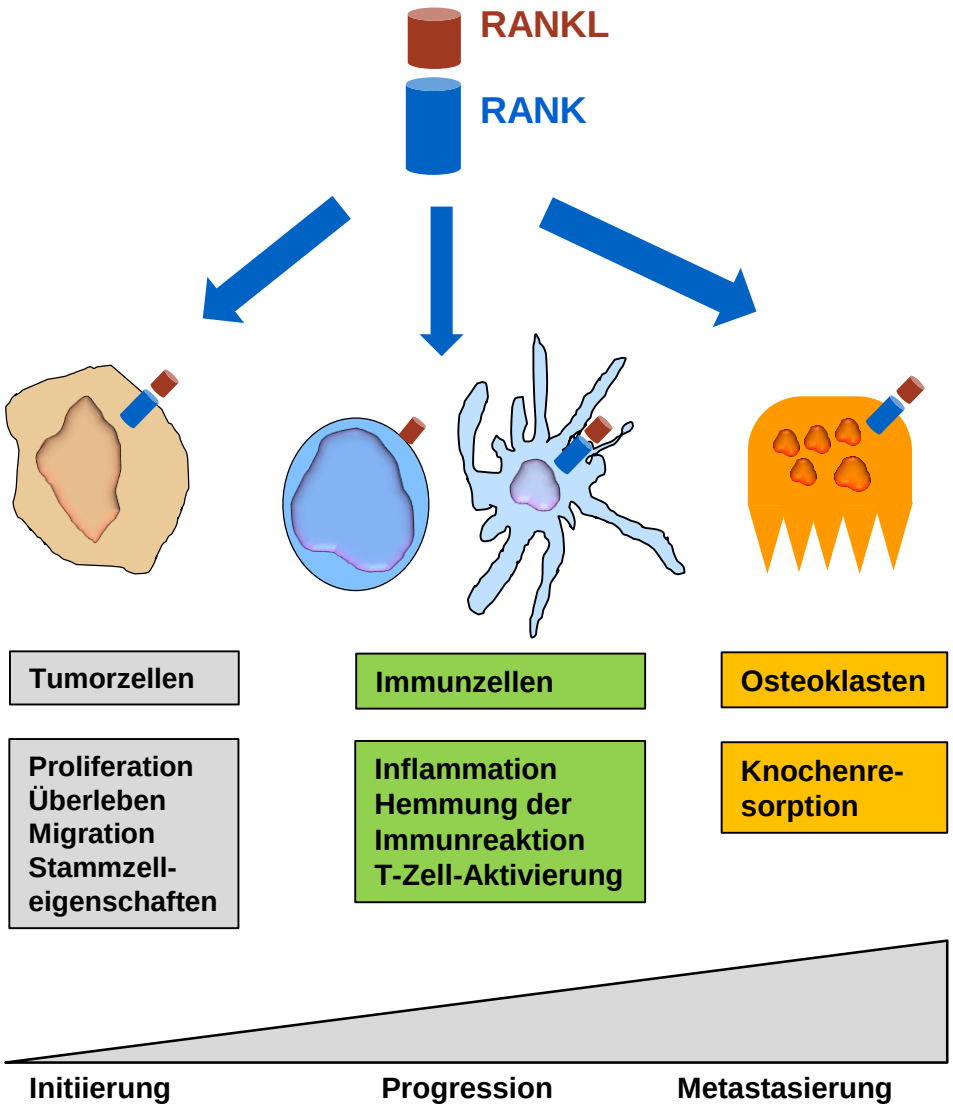
Osteoprotektive Wirkstoffe unterbrechen den „Teufelskreis“ und verändern die Mikroumgebung im Knochen



Nach Boyle WJ, et al. *Nature*. 2003;423:337–42;
Roodman GD. *N Engl J Med*. 2004;350:1655–64;
Roodman GD. *Leukemia*. 2009;23:435–41.

BP, Bisphosphonate

RANK als therapeutisches Tumortarget



Zusammenfassung:

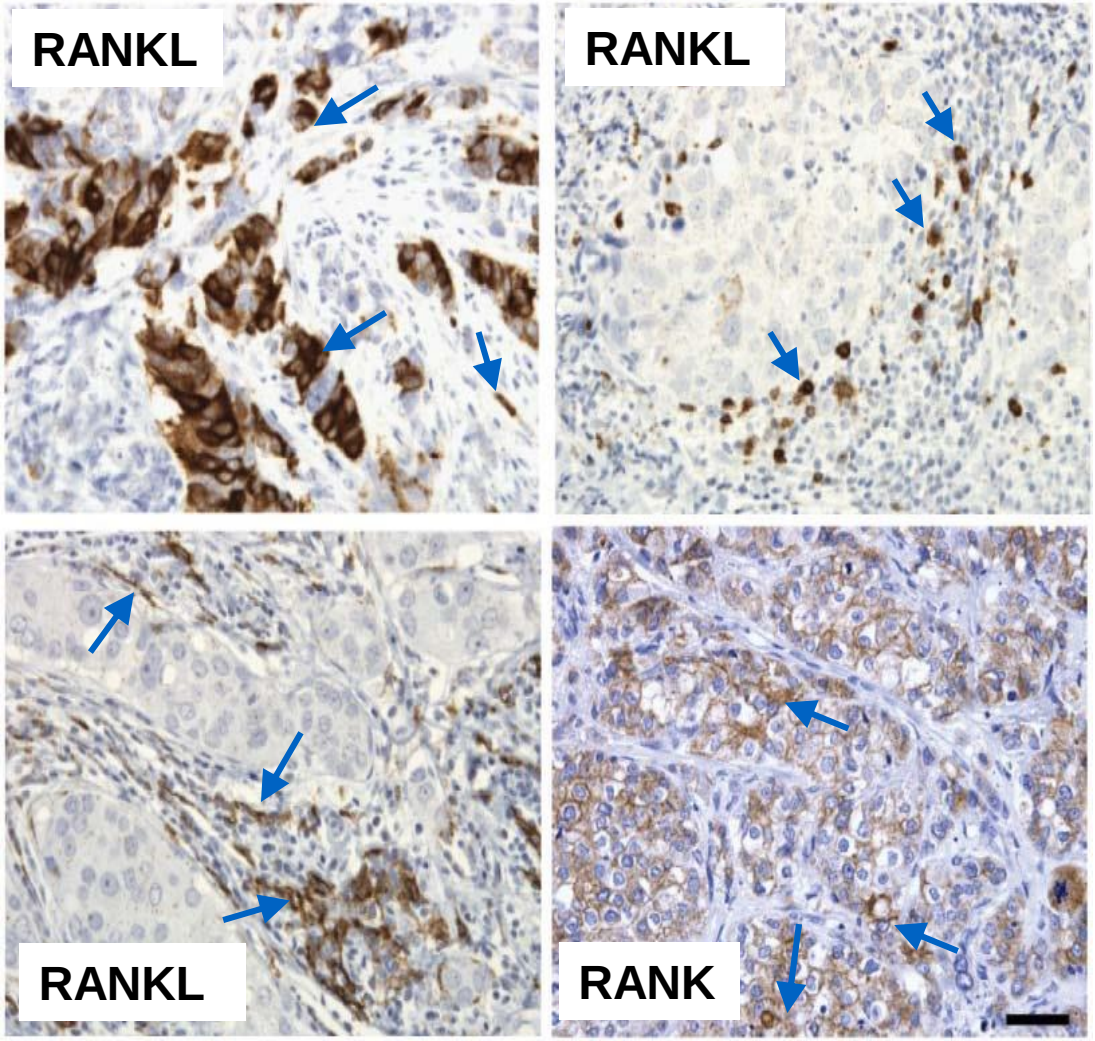
RANK wird vorwiegend in Tumoren mit höheren pathologischen Graden, höherem Proliferationsindex und mit fehlenden Hormonrezeptoren exprimiert.
Hohe RANK-Expression korreliert mit:

- Hoher Metastaseninzidenz
- Schlechtem Ansprechen auf CT

Es bleibt zu prüfen, ob die therapeutische Unterdrückung des RANK-Pathways einen Nutzen über das Management von SRE hinaus hat.
→ Neue klinische Studien und Basisforschung sind wichtig, um die Effekte auf das Gesamtüberleben zu erklären

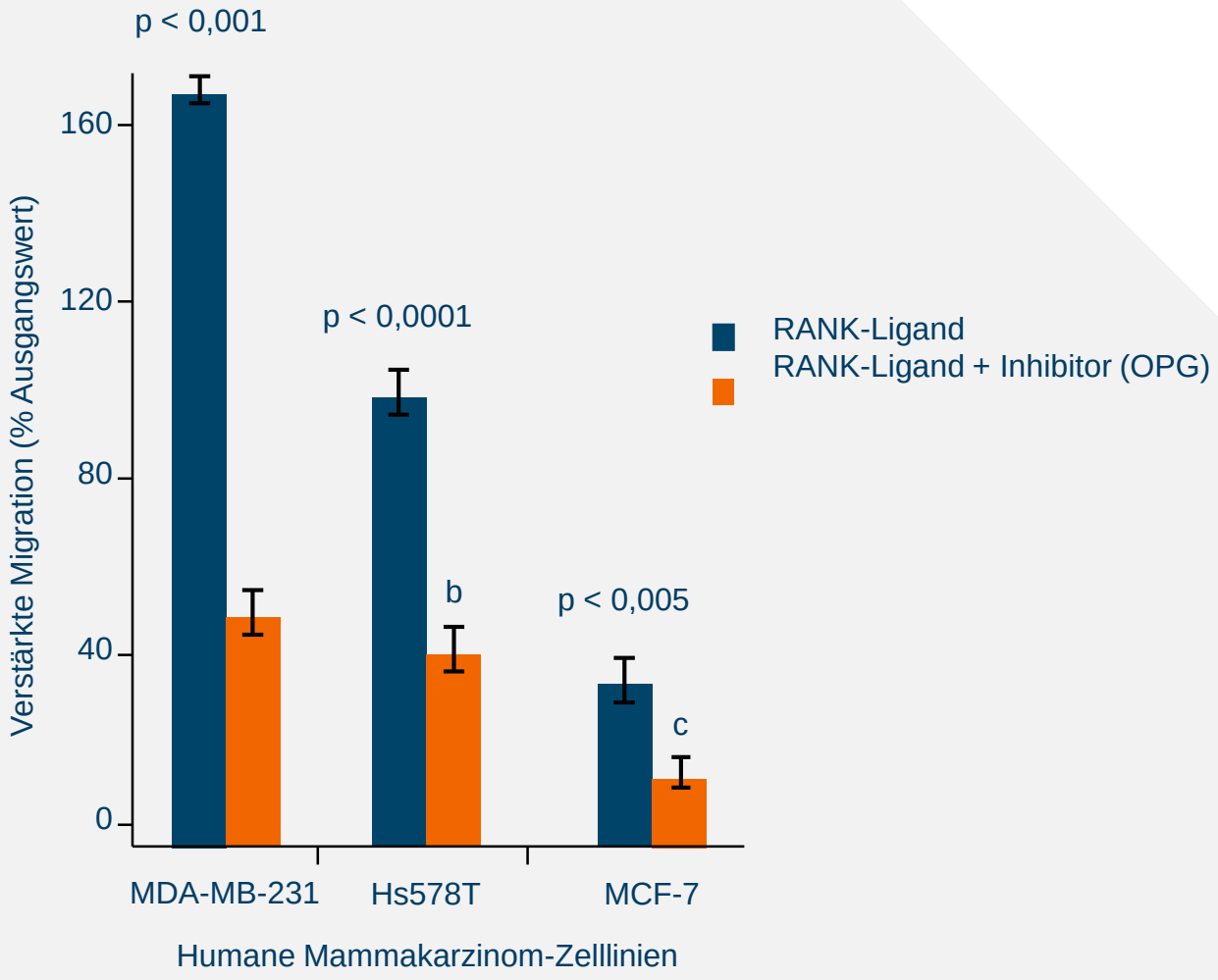
González-Suárez E, Sanz-Moreno A. *The FEBS Journal. 2016; doi* 10.1111/febs.13645.

RANK und RANK-Ligand werden beim Menschen in primären Mammakarzinomen exprimiert



Gonzalez-Suarez E, et al. *Nature*. 2010;468:103-107.

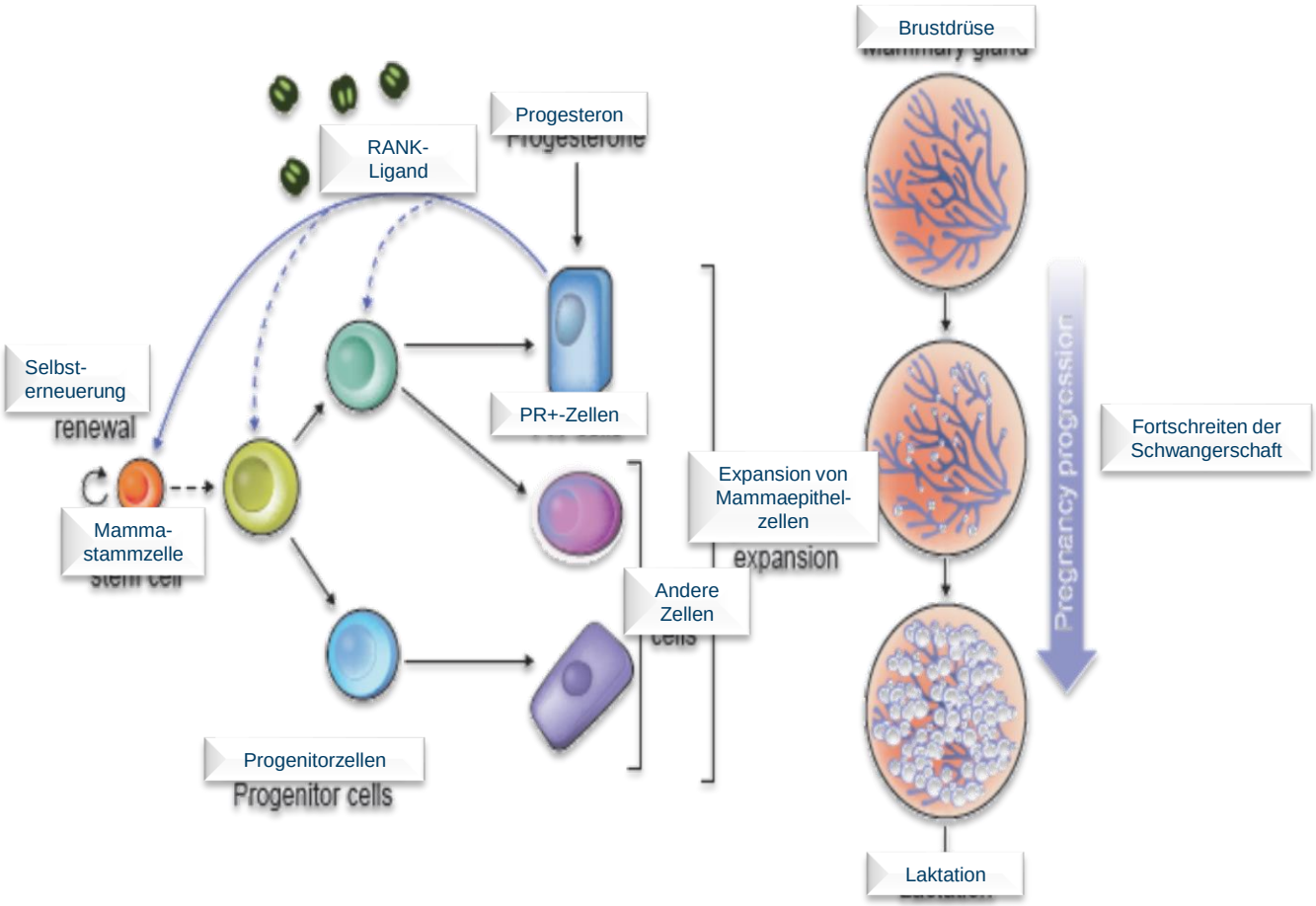
RANK-Ligand fördert, RANK-Ligand-Blockade hemmt die Migration von RANK-exprimierenden Mammakarzinomzellen



OPG, Osteoprotegerin.

Nach Jones DH, et al. *Nature*. 2006;440:692–6.

RANK-Ligand vermittelt in Mausmodellen die Wirkung von Progesteron auf Brust-Stammzellen

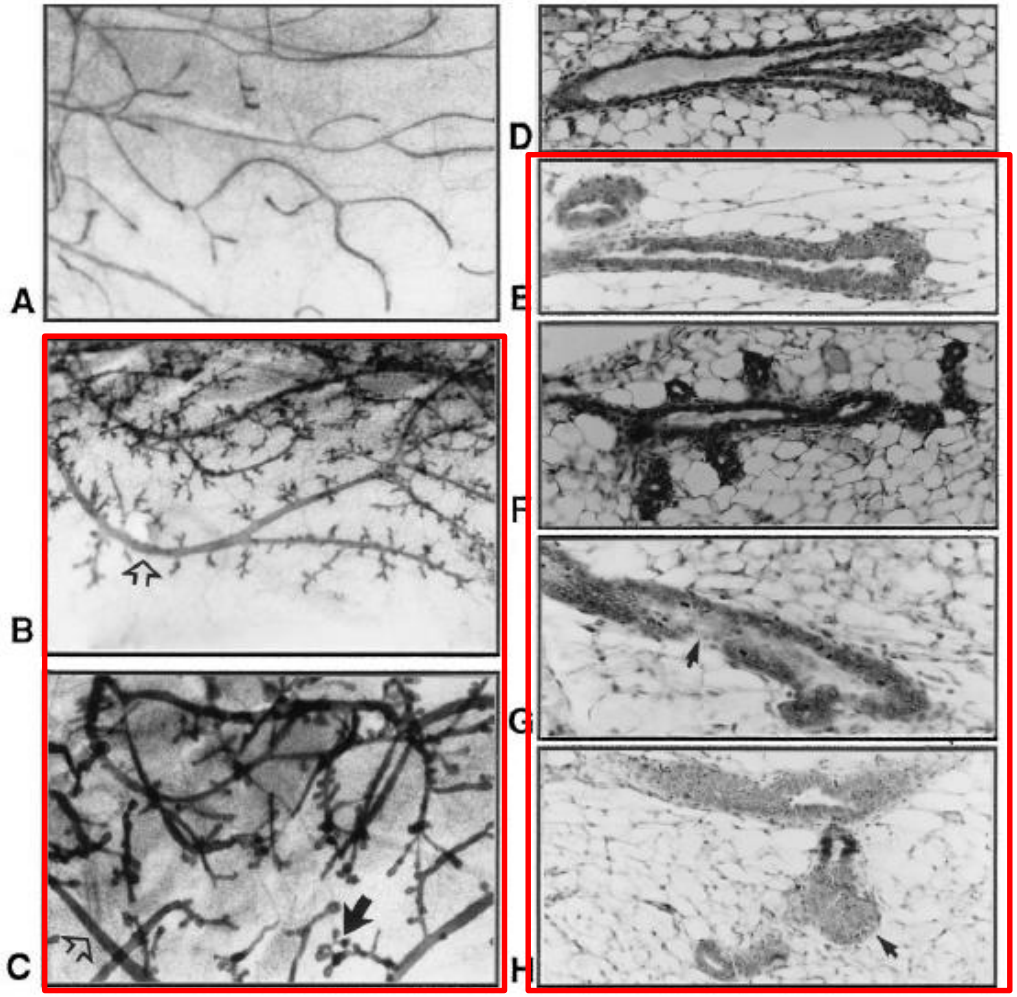


Asselin-Labat ML, et al. *Nature.* 2010;465:798–802;
Joshi PA, et al. *Nature.* 2010;465:803–7.

Proc. Natl. Acad. Sci. USA
Vol. 95, pp. 696–701, January 1998
Medical Sciences

Transgenic mice carrying an imbalance in the native ratio of A to B forms of progesterone receptor exhibit developmental abnormalities in mammary glands

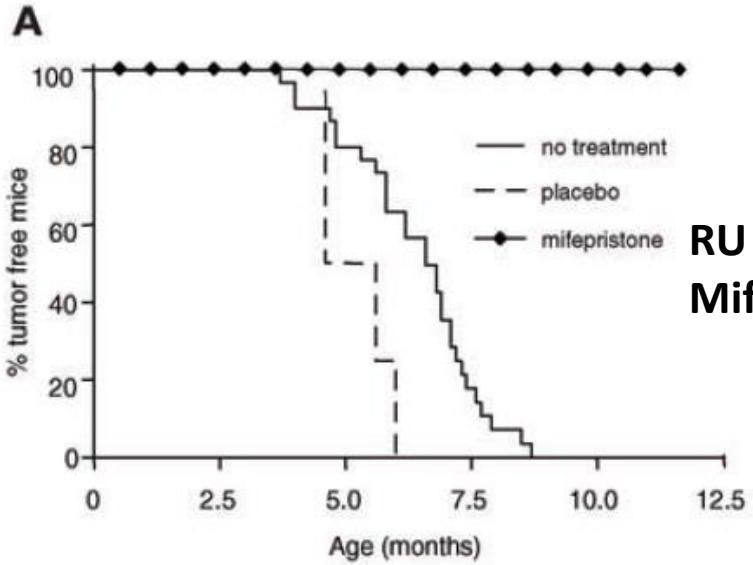
G. SHYAMALA*†, X. YANG*, G. SILBERSTEIN‡, M. H. BARCELLOS-HOFF*, AND E. DALE*



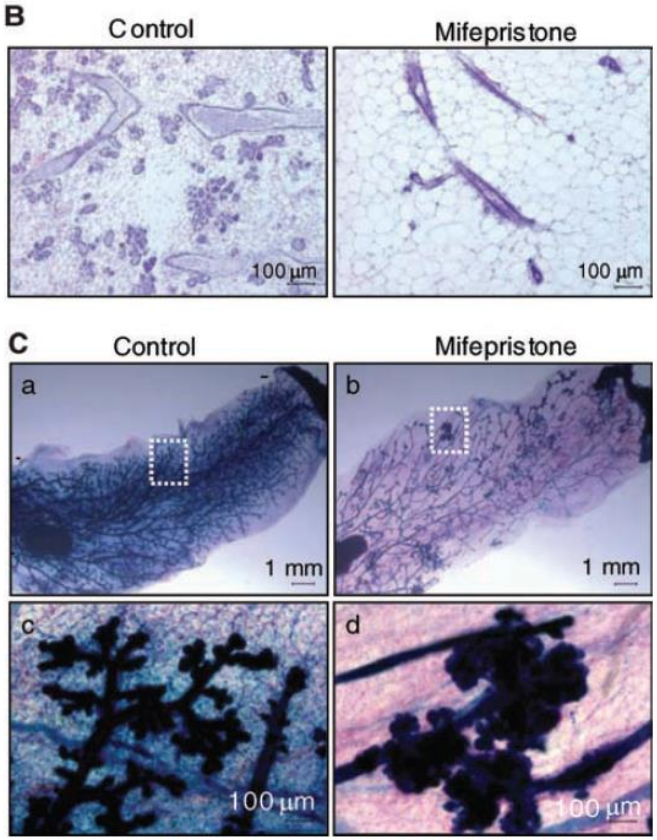
Prevention of *Brca1*-Mediated Mammary Tumorigenesis in Mice by a Progesterone Antagonist

Aleksandra Jovanovic Poole,[1,2]* Ying Li,[1,2]* Yoon Kim,[1,2] Suh-Chin J. Lin,[1,2]†
Wen-Hwa Lee,[1] Eva Y.-H. P. Lee[1,2]‡

SCIENCE VOL 314 1 DECEMBER 2006



RU 486
Mifegyne®



Progesteronspiegel korrelieren mit der Expression von RANK-Ligand-Protein in menschlichem Brustepithel

RANK-Ligand-Expression *in vivo* in Anti-RANK-Ligand-Antikörper- gefärbten (grün) menschlichen Brustgewebsschnitten

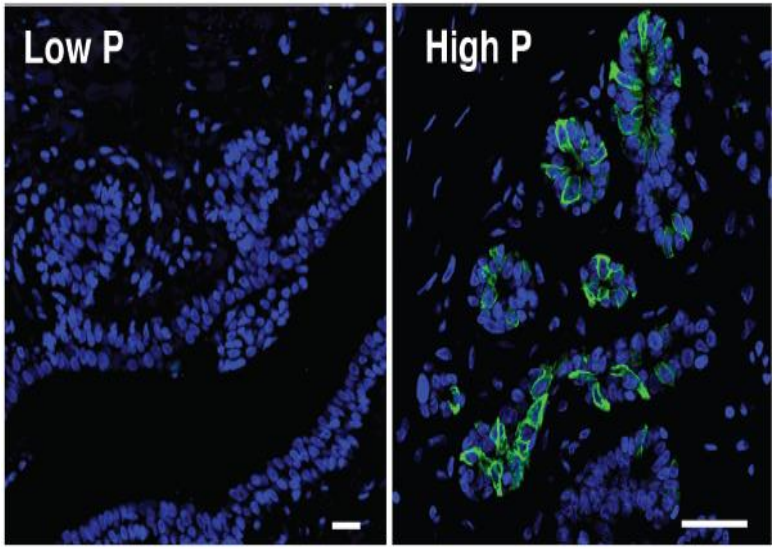


Tabelle: Anteil menschlicher Brustgewebeproben mit nachweisbarer RANK-Ligand-Expression

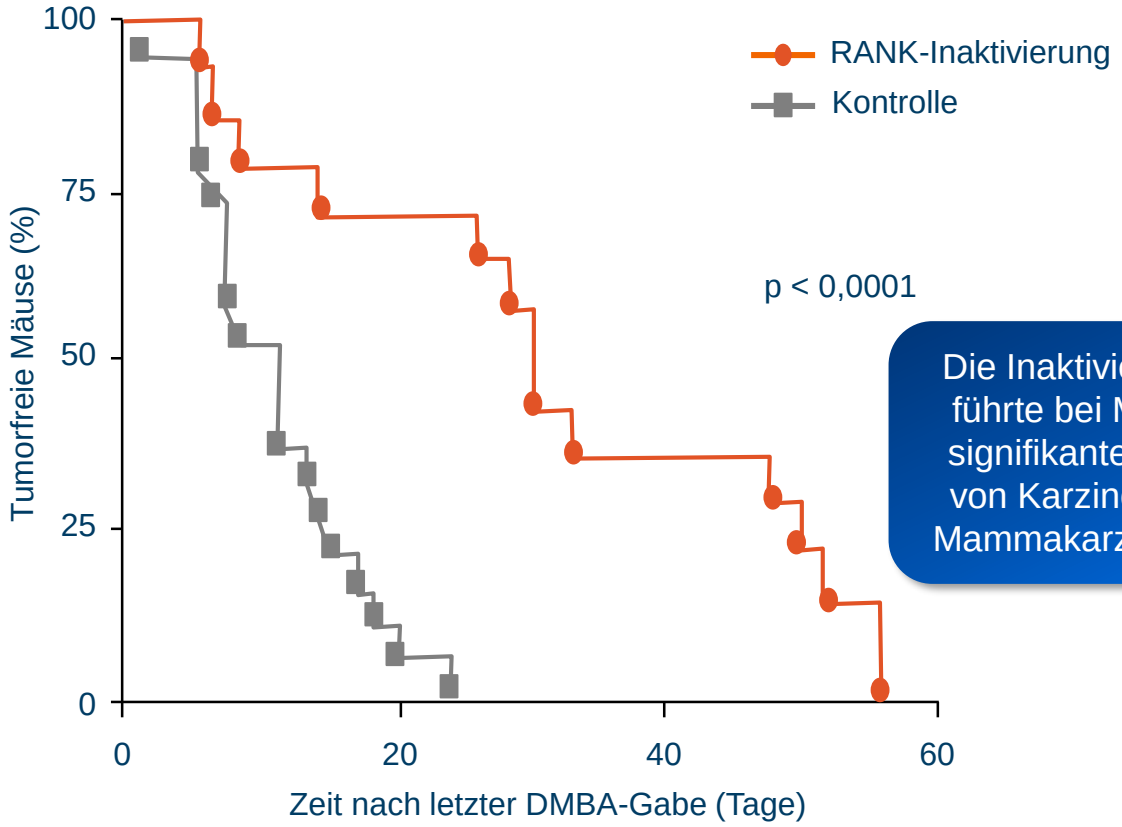
Progesteron-Level	niedrig	hoch
RANKL^{+}-Proben/ Gesamtanzahl Proben	0/10	10/10

Die Daten stützen die Hypothese, dass die RANK-Ligand-Expression im menschlichen Brustepithel *in vivo* durch Progesteron gesteuert wird und dass Progesteron/RANK-Ligand eine wichtige Regulationsachse in der menschlichen Brust darstellt.

P, Progesteron; RANKL^{+}, RANK-Ligand-positiv.

Tanos T, et al. *Sci Transl Med*. 2013;5:182ra55.

RANK-Ligand vermittelt in Mausmodellen die Progestin-induzierte (MPA) Mammakarzinomentstehung

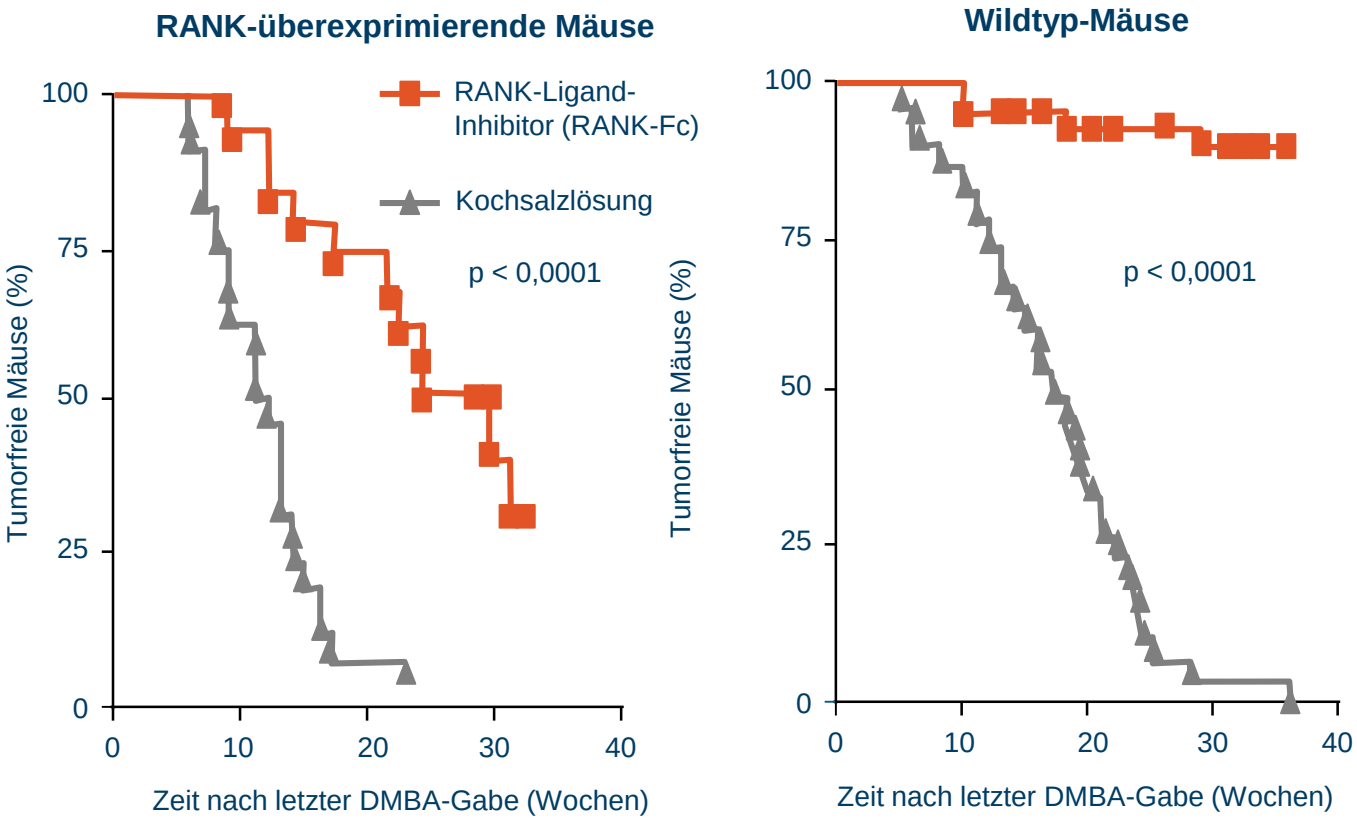


Die Inaktivierung von RANK führte bei Mäusen zu einer signifikanten Verminderung von Karzinogen-induzierter Mammakarzinomentwicklung

DMBA, 2,4-Dimethoxybenzaldehyd.

Schramek D, et al. *Nature*. 2010;468:98–102.

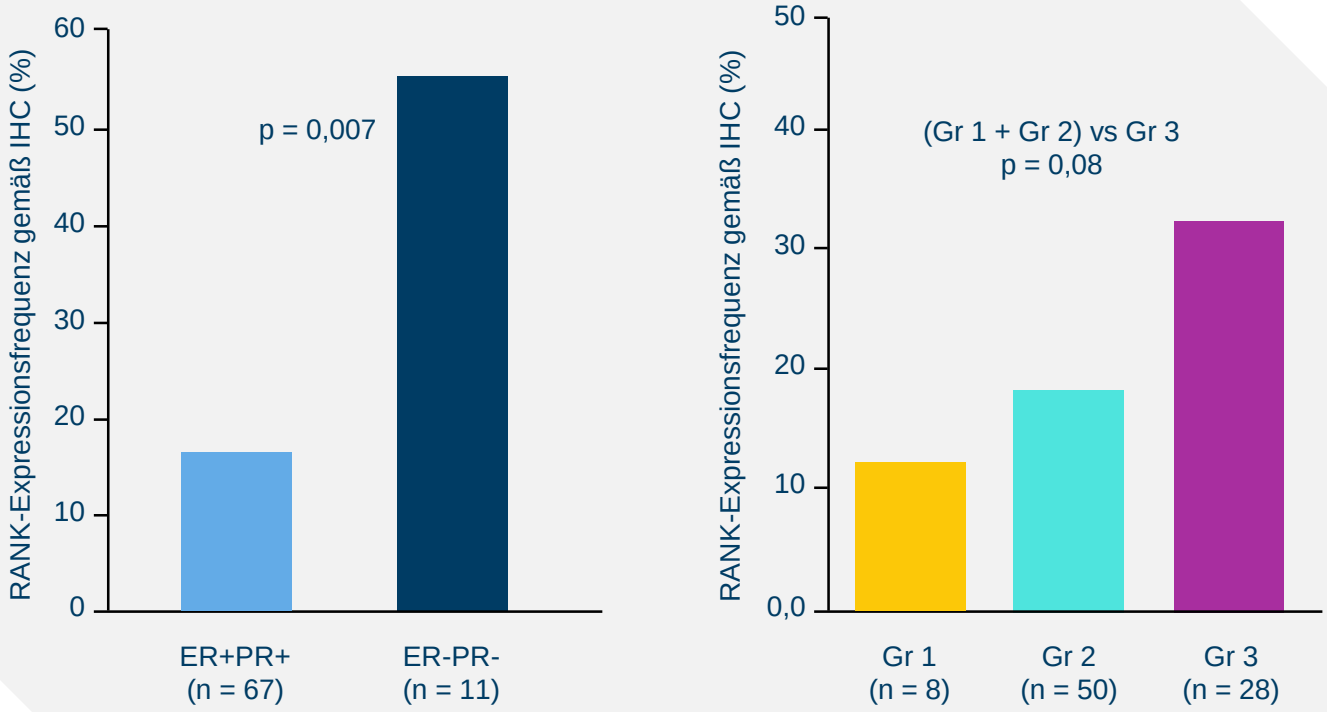
RANK-Ligand vermittelt in Mausmodellen die Progestin-induzierte Mammakarzinomentstehung



RANK-Ligand-Hemmung verzögert bei Karzinogen-behandelten Mäusen die Bildung tastbarer Mammatumoren

González-Suárez E, et al. *Nature*. 2010;468:103–7.

Die verstärkte RANK-Protein-Expression hängt bei Mammakarzinom-Patienten vom Rezeptorstatus und Grading ab



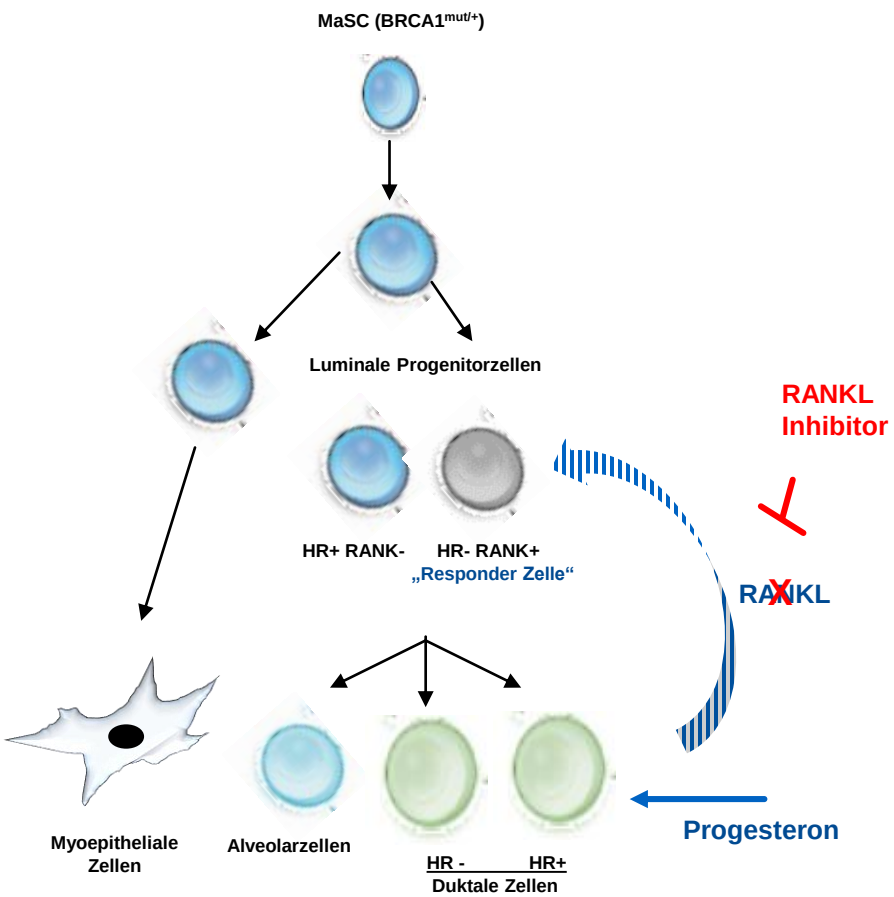
Gr, pathologischer Grad; $ER^{-}PR^{-}$, Östrogen- und Progesteronrezeptor-negativ; $ER^{+}PR^{+}$, Östrogen- und Progesteronrezeptor-positiv.

IHC, Immunhistochemie.

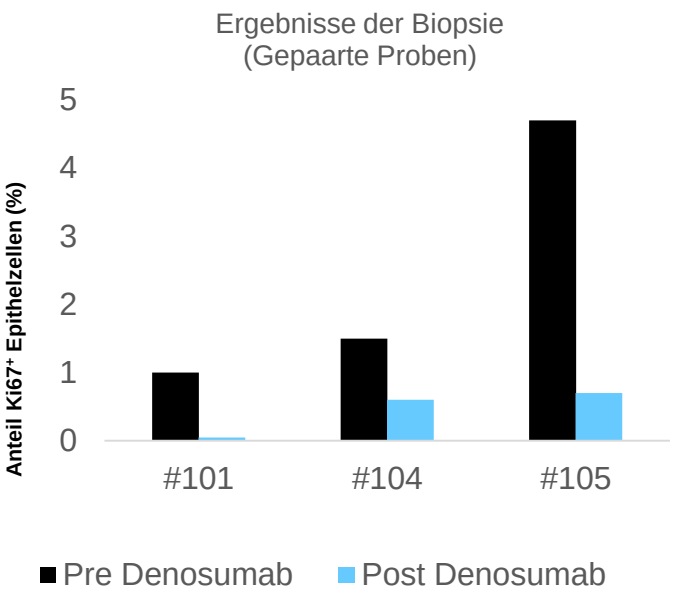
Palafox M, et al. *J Cancer Res.* 2012;72:2879–88.

RANK-Ligand als therapeutisches Target bei der Prävention des Mammakarzinoms bei Mutation des BRCA1-Gens

Die Hemmung von Progenitorzellen als Präventionsstrategie



Bei der BRCA-D Pilot-Studie wurde das Brustgewebe von Patientinnen mit Mutation im *BRCA1*-Gen vor und nach Gabe von Denosumab untersucht.
Dabei wurde das Ki67-Protein als Proliferations-Marker verwendet.



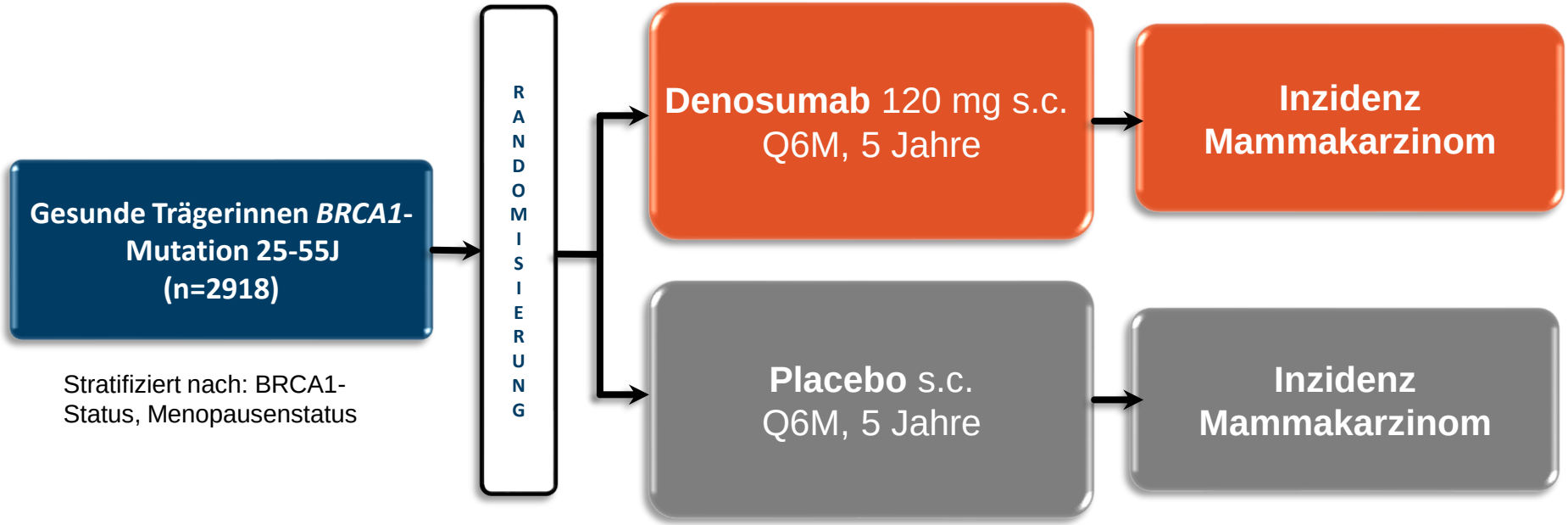
Lindeman GJ, Nolan E, Vaillant F et al. *SABCS.* 2016; Abstract S02-4 und Präsentation

BRCA-P | Collaborative academic study by

BRCA-P: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-Center, International Phase 3 Study to determine the Preventive Effect of Denosumab on Breast Cancer in Women carrying a *BRCA1* Germline Mutation

Study Code/Identifier: ABCSG: ABCSG 50
EudraCT-No: 2017-002505-35

Primäranalyse



Stratifiziert nach: BRCA1-Status, Menopausenstatus

Global Lead: Christian Singer, ABCSG
Deutschland: Rita Schmutzler, Kerstin Rhiem DK-FBEK

GBG GERMAN BREAST GROUP

Stand: Finanzierung durch BMBF
Beginn vorauss. Mitte 2020

Vielen Dank!

UNIKLINIK KÖLN | Zentrum Familiärer Brust- und Eierstockkrebs

Ausblick

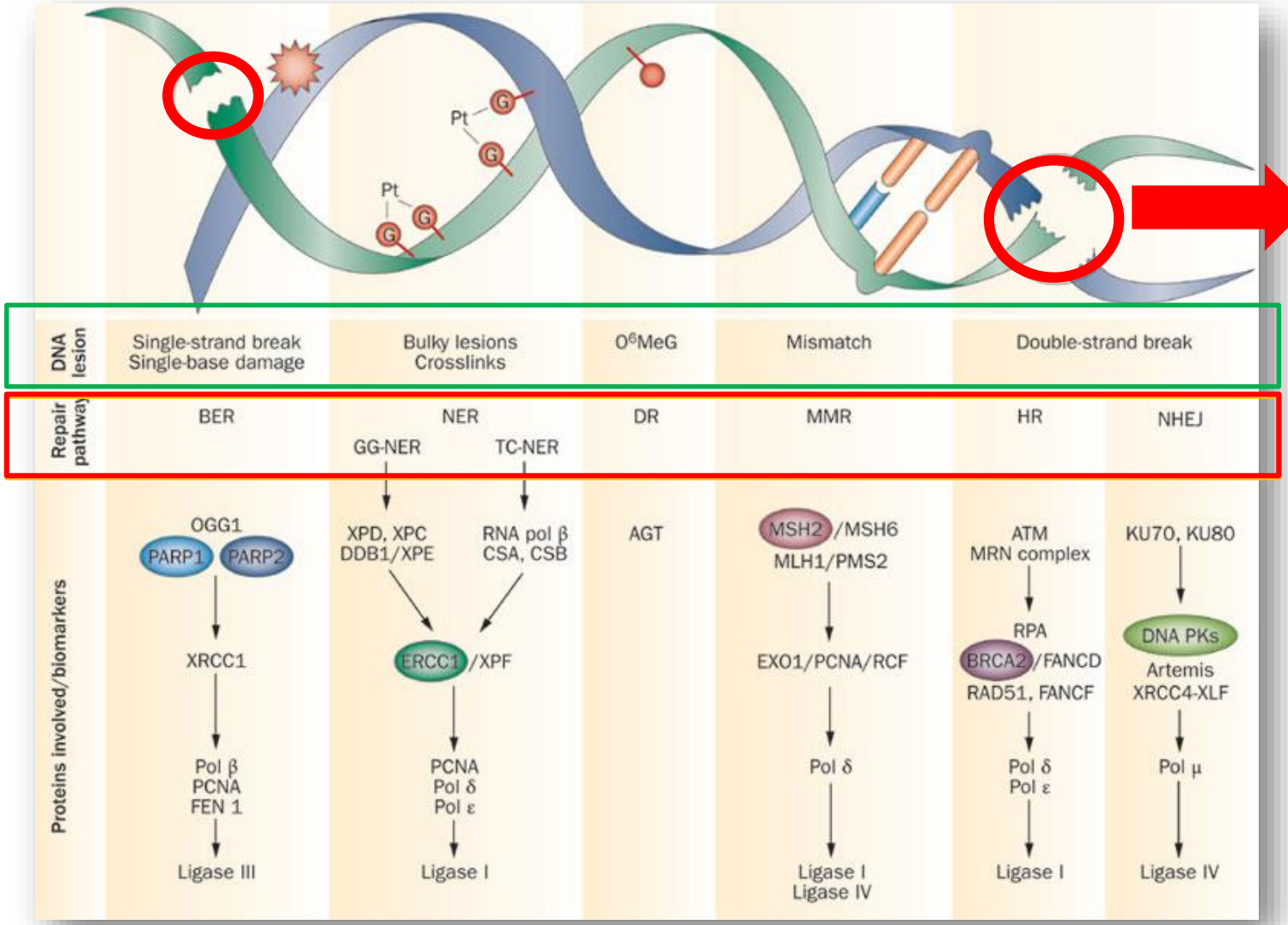
-PARPi in der Primärprävention?

-Prophylaktische kontralaterale Radiation bei BRCA-Mutationsträgerinnen?

DNA-Schädigungen

Einzelstrangbruch **Doppel**strangbruch

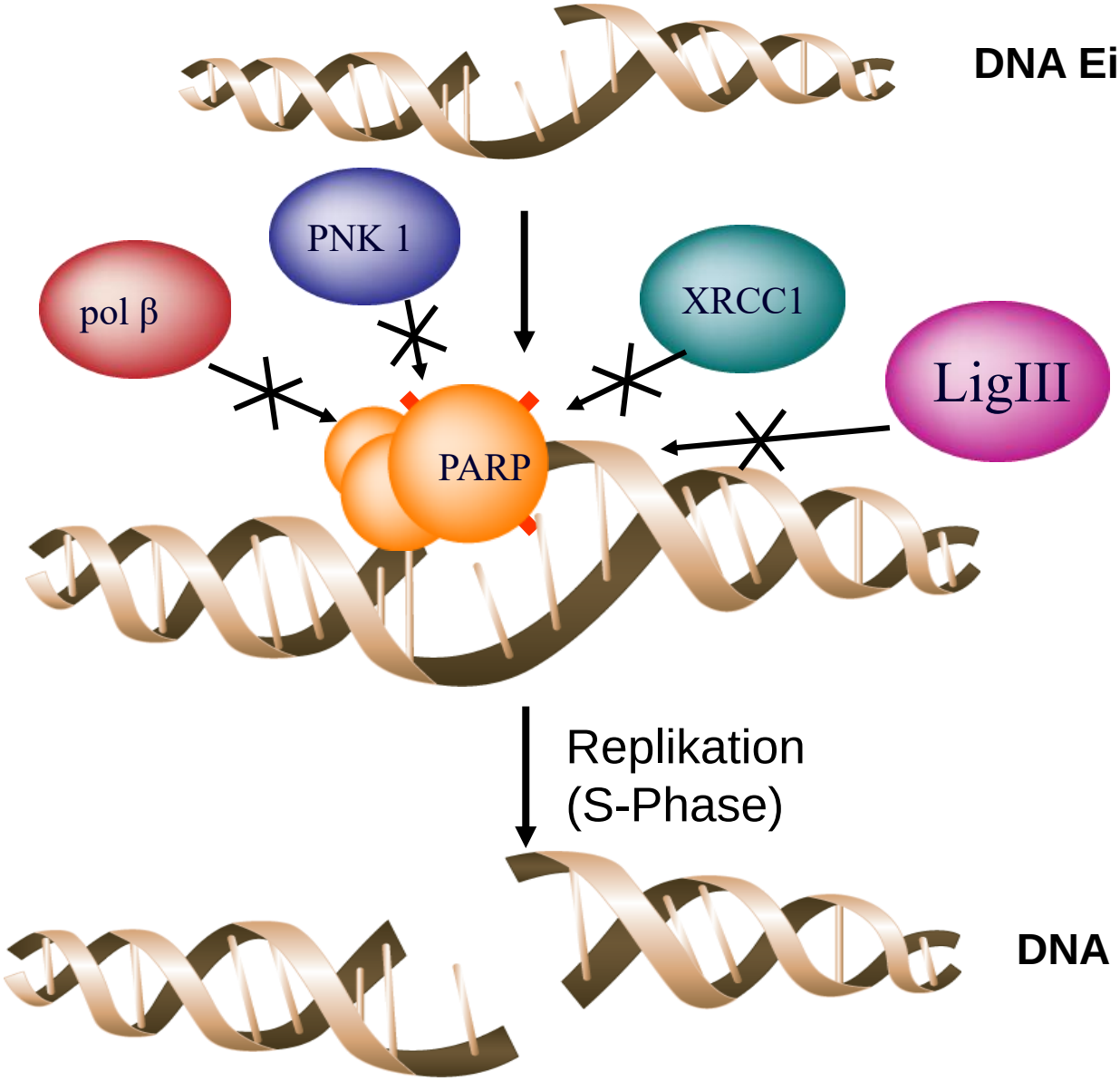
DNA-Reparaturmechanismen



- Gene, die in die DNA-Reparatur involviert sind
- Therapeutika, die DNA-Strangbrüche verursachen

Postel-Vinay, S. *et al.* (2012) *Nat. Rev. Clin. Oncol.*

Reparatur eines DNA-Einzelstrangbruches durch **PARP**

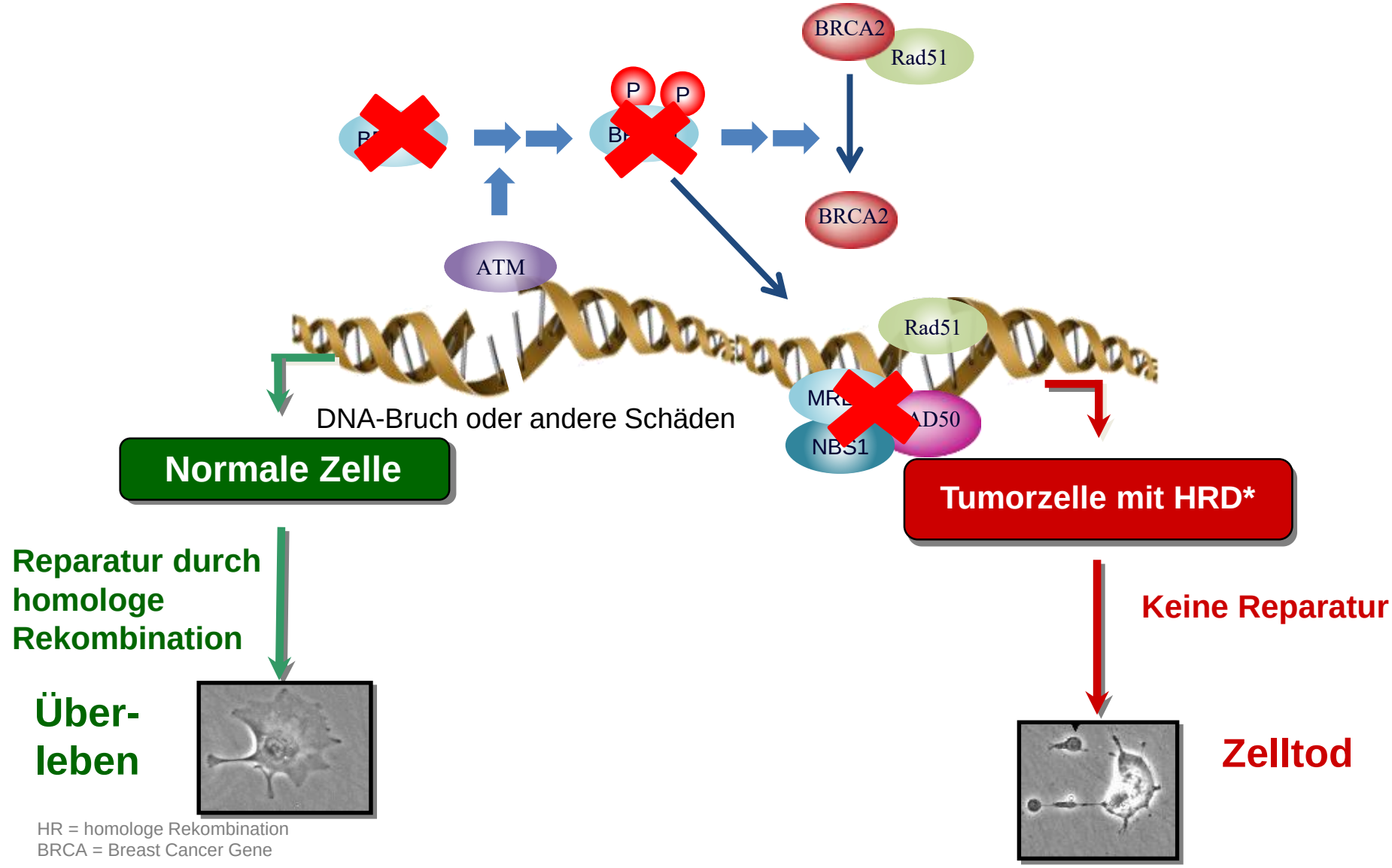


DNA Einzelstrangbruch

Inhibition von PARP-1 verhindert Rekrutierung von Reparaturfaktoren, um Einzelstrang-brüche zu reparieren

DNA Doppelstrangbruch

Reparatur eines DNA-Doppelstrangbruchs durch **Homologe Rekombination**



HR = homologe Rekombination
BRCA = Breast Cancer Gene

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

Guidelines Breast
Version 2018.1D

Therapie des *BRCA1/2*-assoziierten Mammakarzinoms

Es liegen prospektive Kohortenstudien mit begrenzter Nachbeobachtungszeit vor	Oxford LoE	Oxford GR	AGO
▪ Brusterhaltende Operation: Adäquate lokale Tumorkontrolle (~10 Jahre Follow-up)	2a	B	+
▪ Systemische Therapie nach den allgemeinen Standards	3a	B	+
▪ gBRCA1 Mutationsstatus ist ein prädiktiver Faktor für das Ansprechen auf Chemotherapie bei TNBC	2b	B	+
▪ Carboplatin (vs. Docetaxel) bei metastasiertem Mammakarzinom	2b	B	+
▪ PARP-Inhibitor bei metastasiertem Mammakarzinom	1b	A	+

+ Gesamtprognose muss berücksichtigt werden

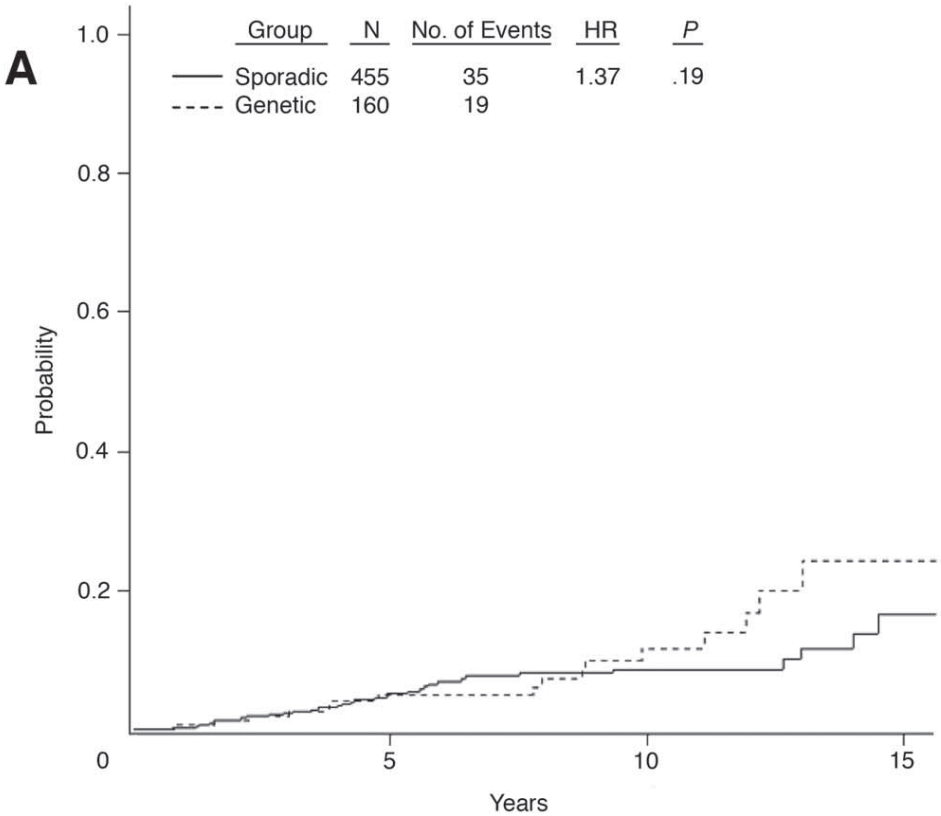
VOLUME 24 · NUMBER 16 · JUNE 1 2006

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

Ten-Year Multi-Institutional Results of Breast-Conserving Surgery and Radiotherapy in *BRCA1/2*-Associated Stage I/II Breast Cancer

Lori J. Pierce, Albert M. Levin, Timothy R. Rebbeck, Merav A. Ben-David, Eitan Friedman, Lawrence J. Solin, Eleanor E. Harris, David K. Gaffney, Bruce G. Haffty, Laura A. Dawson, Steven A. Narod, Ivo A. Olivotto, Andrea Eisen, Timothy J. Whelan, Olufunmilayo I. Olopade, Claudine Isaacs, Sofia D. Merajver, Julia S. Wong, Judy E. Garber, and Barbara L. Weber



Mastektomie bei welchem Risiko?

VOLUME 27 · NUMBER 35 · DECEMBER 10 2009

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

Contralateral Breast Cancer Risk in *BRCA1* and *BRCA2* Mutation Carriers

From the Center of Familial Breast and Ovarian Cancer, Department of Gynecology and Obstetrics, University Hospital Cologne, Cologne; Institute of Medical Informatics, Statistics and Epidemiology; and Institute of Human

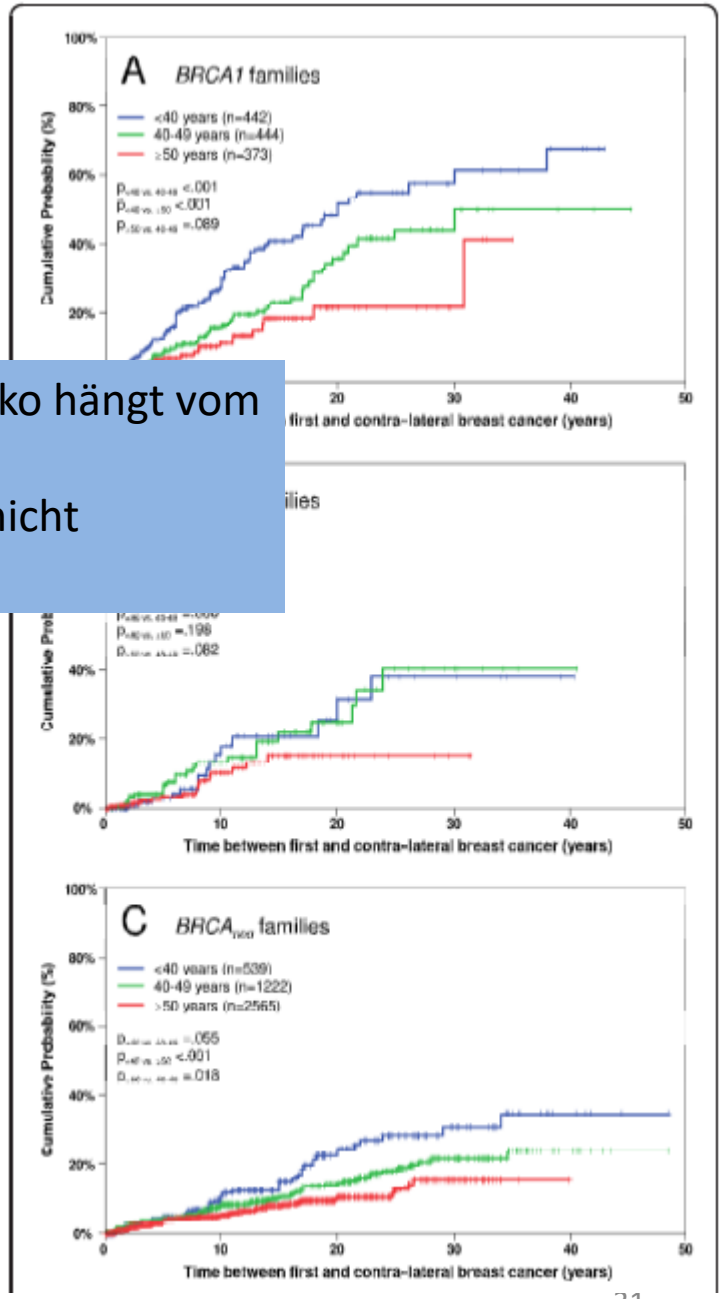
Monika K. Graeser, Christoph Engel, Kerstin Rhiem, Dorothea Gadzicki, Ulrich Bick, Karin Kast, Ursula G. Froster, Bettina Schlehe, Astrid Bechtold, Norbert Arnold, Sabine Preisler-Adams, Carolin Nestle-Kraemling, Mohammad Zaino, Markus Loeffler, Marion Kiechle, Alfons Meindl, Dominic Varga, and Rita K. Schmutzler

See accompanying editorial on page 5862

Table 2. Cumulative Risks and 95% CIs for Contralateral Breast Cancer Depending on Age at First Breast Cancer Observed in Relatives of Index Patients

Evaluation Time After First Breast Cancer According to Age	*BRCA1* (n = 675) Cumulative Risk	95%				
Age at first breast cancer, years						
< 40	n = 282					
5 years	14.2	9.1 t				
10 years	30.7	22.7 t				
15 years	42.6	32.4 t				
25 years	62.9	50.4 t				
40-50	n = 216					
5 years	7.3	3.0 to 11.6	7.9	2.2 to 13.6	7.5	4.2 to 10.8
10 years	10.6	5.1 to 16.1	12.8	5.2 to 20.4	11.5	7.0 to 16.0
15 years	17.7	9.3 to 26.1	18.9	8.1 to 29.7	18.2	11.5 to 24.9
25 years	43.7	24.9 to 62.5	48.8	22.7 to 74.9	45.4	30.1 to 60.7
> 50	n = 177		n = 148		n = 325	
5 years	7.9	2.8 to 13.0	3.1	0.0 to 6.6	5.5	2.4 to 8.6
10 years	7.9	2.8 to 13.0	9.2	1.8 to 16.6	8.4	4.1 to 12.7
15 years	13.4	4.6 to 22.2	16.7	1.0 to 32.4	14.5	6.5 to 22.5
25 years	19.6	5.3 to 33.9	16.7	1.0 to 32.4	19.5	7.3 to 31.7
Overall						
5 years	10.3	7.4 to 13.2	4.9	2.2 to 7.6	8.4	6.2 to 10.6
10 years	18.5	14.2 to 22.8	13.2	7.9 to 18.5	16.6	13.3 to 19.9
15 years	27.3	21.4 to 33.2	17.7	10.4 to 25.0	24.0	19.5 to 28.5
25 years	48.1	38.3 to 57.9	47.1	28.9 to 65.3	47.4	38.8 to 56.0

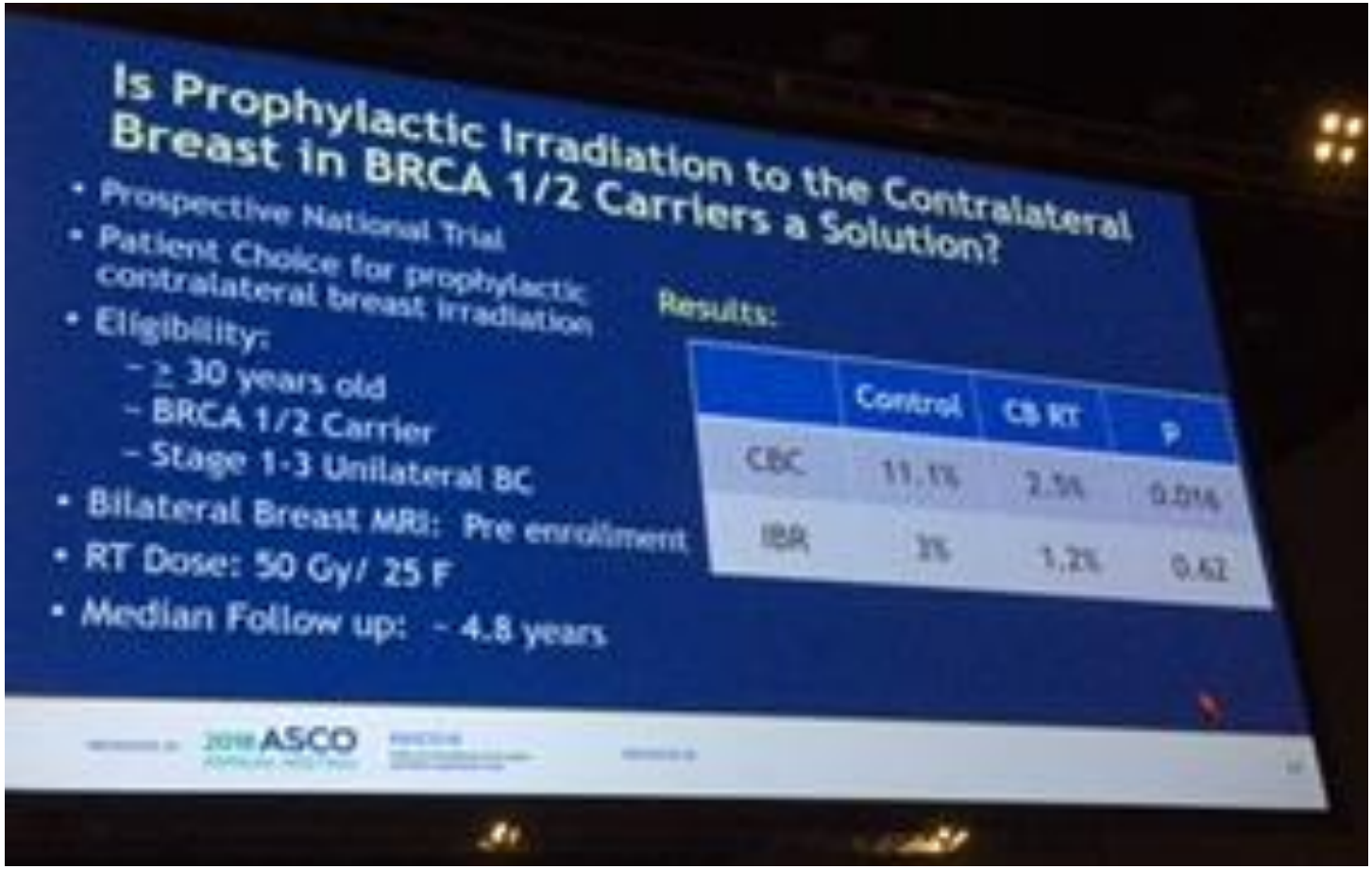
Das kontralaterale Brustkrebsrisiko hängt vom betroffenen Gen und dem Ersterkrankungsalter ab und ist nicht Bestrahlungs-assoziiert.



RESEARCH ARTICLE — Open Access

The risk of contralateral breast cancer in patients from *BRCA1/2* negative high risk families as compared to patients from *BRCA1* or *BRCA2* positive families: a retrospective cohort study

Kerstin Rhiem[1†], Christoph Engel[2†], Monika Graeser[1], Silke Zachariae[2], Karin Kast[3], Marion Kiechle[4], Nina Ditsch[5], Wolfgang Janni[6], Christoph Mundhenke[7], Michael Golatta[8], Dominic Varga[9], Sabine Preisler-Adams[10], Tilman Heinrich[11], Ulrich Bick[12], Dorothea Gadzicki[13], Susanne Briest[14], Alfons Meindl[4] and Rita K Schmutzler[1*]


Is Prophylactic Irradiation to the Contralateral Breast in BRCA 1/2 Carriers a Solution?
• Prospective National Trial
• Patient Choice for prophylactic contralateral breast irradiation
• Eligibility:
– ≥ 30 years old
– BRCA 1/2 Carrier
– Stage 1-3 Unilateral BC
• Bilateral Breast MRI: Pre enrollment
• RT Dose: 50 Gy/ 25 F
• Median Follow up: ~ 4.8 years
Results:
Control
CB RT
P
CBC
11.1%
2.5%
0.014
IBR
3%
1.2%
0.62
2010 ASCO

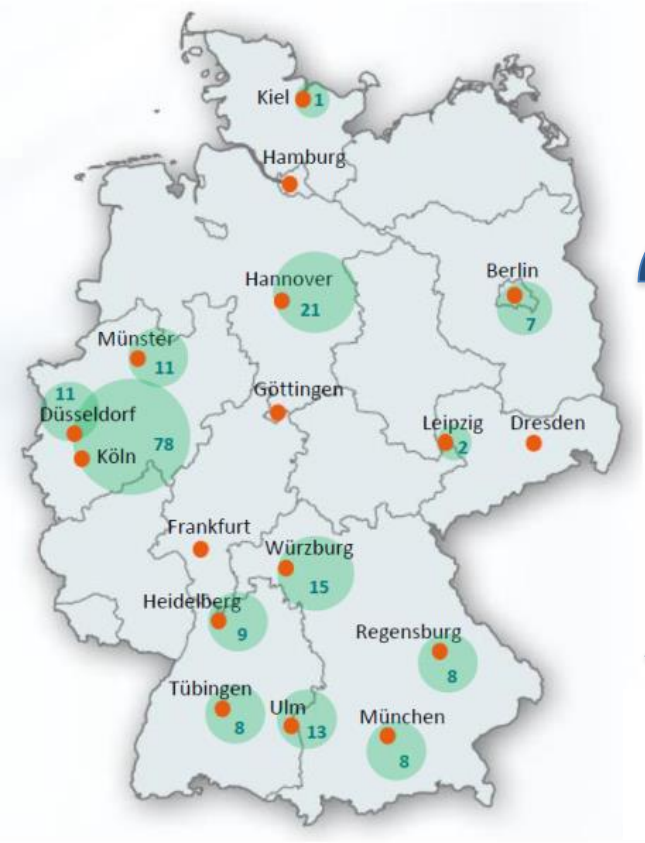
Zusammenfassung

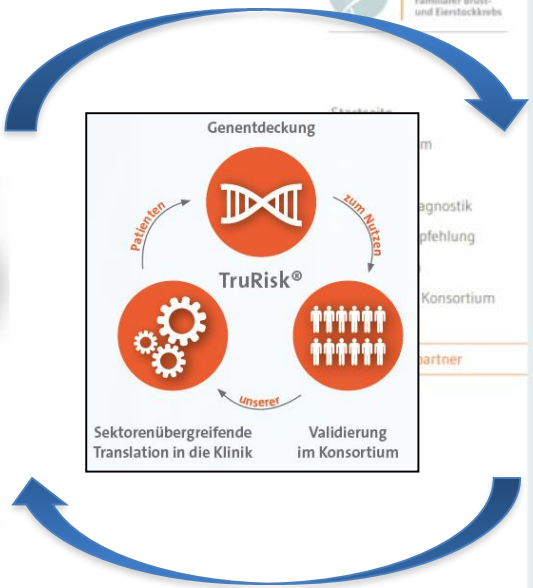
-erste nicht-chirurgische Chemopräventionsstudie für *BRCA1*-Mutationsträgerinnen startet in Kürze

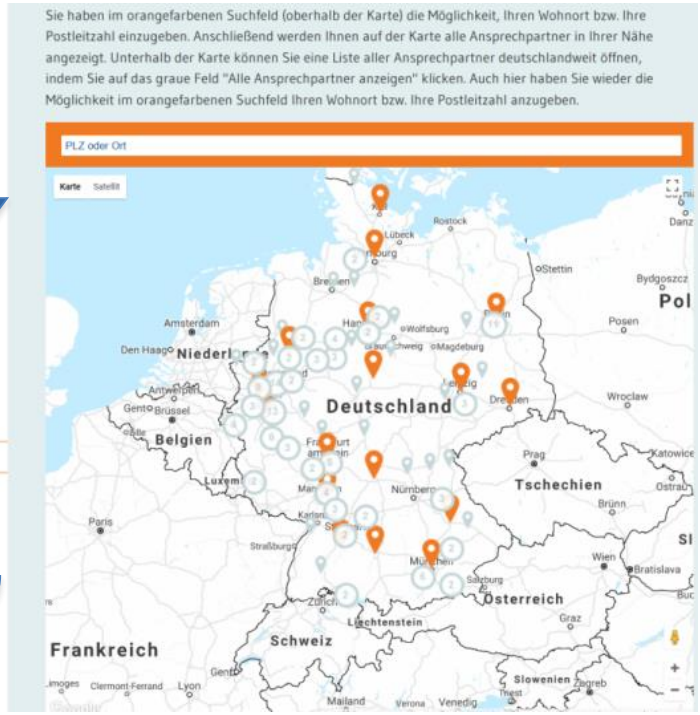
-Chemoprävention mit PARPi – eine mögliche Option? (Cave: AML/ALL-Risiko)

-Präventive Radiatio bei *BRCA*-Mutation? (Cave: Langzeit FU >10 J fehlt)

BRCA-Versorgungsnetz
(www.konsortium-familiaerer-brustkrebs.de)







- GC-HBOC centres
- n The size of the circles represents the count of cooperation partners (certified cancer centres) n= exact number (status: 12/2016)

Centrum für Integrierte Onkologie Köln Bonn

Evidenzbasierte Kriterien einer familiären Brust- und Eierstockkrebsbelastung des Deutschen Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs, bei denen eine Keimbahntestung indiziert ist

(Kast K et al., J Med Genet 2016;53:465-71)

Eine genetische Untersuchung sollte angeboten werden, wenn eine familiäre bzw. individuelle Belastung vorliegt, die mit einer mindestens 10 %-igen Mutationsnachweiswahrscheinlichkeit einhergeht. Familien- bzw. eigenanamnestische Konstellationen sind:

- mind. drei Frauen mit Mammakarzinomerkrankungen unabhängig vom Alter
- mindestens zwei Frauen mit Mammakarzinomerkrankungen, davon eine vor dem 51. Geburtstag,
- mindestens eine Frau mit Mammakarzinomerkrankung und eine Frau mit Ovarialkarzinomerkrankung unabhängig vom Alter oder eine an Brust- und Eierstockkrebs erkrankte Frau
- mindestens zwei Frauen mit Ovarialkarzinomerkrankungen unabhängig vom Alter,
- mindestens eine Frau mit Mammakarzinomerkrankung vor dem 36. Geburtstag,
- mindestens eine Frau mit einer bilateralen Mammakarzinomerkrankung, die erste vor dem 51. Geburtstag,
- mindestens ein Mann mit Mammakarzinomerkrankung und eine Frau mit Mamma- oder Ovarialkarzinomerkrankung unabhängig vom Alter
- mindestens eine Frau mit triple-negativer Mammakarzinomerkrankung vor dem 50. Geburtstag*
- mindestens eine Frau mit Ovarialkarzinomerkrankung vor dem 80. Geburtstag*

**gelten nur in den Zentren des Dt. Konsortiums Fam. Brust- und Eierstockkrebs*

DEUTSCHES KONSORTIUM Familiärer Brust- und Eierstockkrebs

unterstützt durch die Deutsche Krebshilfe

30% der Brustkrebspatientinnen in Deutschland erfüllen diese Kriterien

Referenz: Rhiem K et al., Breast J. 2019 May;25(3):455-460. doi: 10.1111/tbj.13257. Epub 2019 Apr 5.

Referenz: Deutsches Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs, https://www.konsortium-familiaerer-brustkrebs.de/