

GBG
GERMAN
BREAST
GROUP



in Ipsium

2.- 3. März 2023
GBG Jahrestreffen

20 YEARS
ANNIVERSARY

Prävention bei *BRCA1*- Mutationsträgerinnen mit Denosumab

GBG 106- BRCA-P

gefördert durch:



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung

BRCA-P

Collaborative academic study by



BREAST
CANCER
TRIALS



ICO
Institut Català d'Oncologia



MANCHESTER
1824
The University of Manchester





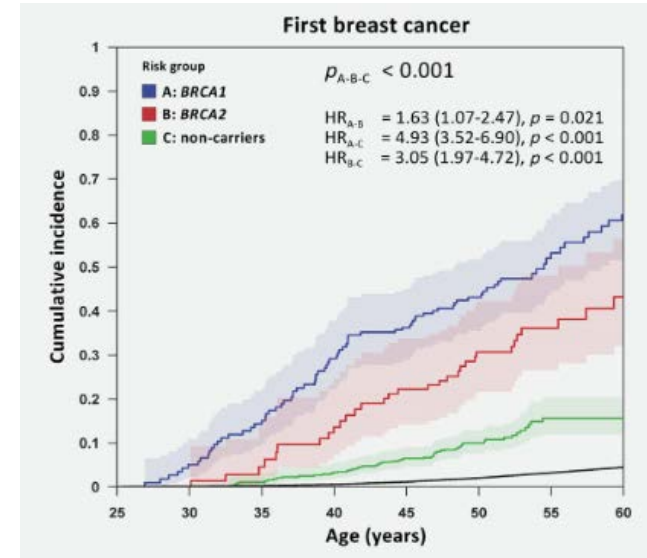
Conflict of Interest

- **Beratung/Vortragshonorare**
 - AstraZeneca, MSD, Amgen, Pfizer, Roche

Brustkrebsinzidenz bei *BRCA1*-Mutationsträgerinnen

<i>BRCA1</i> carriers			
Age group (years)	Incidence rate per 1,000 PY (95%CI)	Cumulative Risk ¹ % (95%CI)	IRR (95%CI)
25 to <30	12.8 (4.7–27.8)	5.1 (2.3–11.0)	122.9 (45.1–267.6)
30 to <35	20.8 (10.8–36.4)	14.3 (9.3–21.8)	70.1 (36.2–122.4)
35 to <40	38.0 (23.2–58.7)	29.2 (22.2–37.8)	62.6 (38.2–96.6)
40 to <45	21.5 (10.7–38.5)	36.3 (28.9–45.0)	18.4 (9.2–33.0)
45 to <50	23.6 (12.2–41.3)	43.1 (35.5–51.6)	13.3 (6.9–23.2)
50 to <55	34.3 (17.1–61.4)	53.1 (44.8–62.0)	13.9 (6.9–24.8)
55 to <60	40.1 (16.1–82.7)	61.8 (52.8–70.9)	15.0 (6.0–30.8)
Total	25.6 (20.3–31.9)	–	23.9 (18.9–29.8)

Inzidenzrate, kumulatives Risiko und Inzidenzraten Ratio (IRR) für die erste Brustkrebserkrankung



kumulatives Brustkrebsrisiko in Abhängigkeit vom Risikostatus

Inzidenz des familiären Mammakarzinoms

Checkliste zur Erfassung einer möglichen erblichen Belastung für Brust- und/oder Eierstock incl. DCIS und Borderline

Name Patientin/Patient: Geburtsdatum:

A. Patientin und deren Geschwister / Kinder

Auftreten bei Patientin/Patient	Anzahl	Gewichtung	Ergebnis
eines Mammakarzinoms bei der Patientin vor dem 36. Geburtstag	3	2	0
eines tripel-negativen Mammakarzinoms bei der Patientin vor dem 60. Geburtstag*	3	3	0
eines unilateralen Mammakarzinoms bei der Patientin vor dem 50./51.* Geburtstag	2	2	0
eines bilateralen Mammakarzinoms bei der Patientin, das erste vor dem 50./51.* Geburtstag	3	3	0
eines uni- oder bilateralen Mammakarzinoms bei der Patientin nach dem 51. Geburtstag	1	1	0
eines uni- oder bilateralen Mammakarzinoms bei der Patientin (männlich) vor dem 50./51.* Geburtstag	2	2	0
eines Ovarial-/Tuben-/primären Peritonealkarzinoms bei der Patientin vor dem 60. Geburtstag*	3	3	0
eines Ovarial-/Tuben-/primären Peritonealkarzinoms bei der Patientin nach dem 60. Geburtstag	2	2	0
Auftreten bei Kindern, Geschwistern und deren Kindern			
eines Mammakarzinoms bei Schwestern/Töchtern/Nichten vor dem 36. Geburtstag	3	3	0
eines unilateralen Mammakarzinoms bei Schwestern/Töchtern/Nichten vor dem 50./51.* Geburtstag	2	2	0
eines bilateralen Mammakarzinoms bei Schwestern/Töchtern/Nichten, das erste vor dem 50./51.* Geburtstag	3	3	0
eines uni- oder bilateralen Mammakarzinoms bei Schwestern/Töchtern/Nichten nach dem 51. Geburtstag	1	1	0
eines uni- oder bilateralen Mammakarzinoms bei Brüdern/Söhnen/Neffen	2	2	0
eines Ovarial-/Tuben-/primären Peritonealkarzinoms bei Schwestern/Töchtern/Nichten	2	2	0
Summe	A		0

B. Mütterliche Linie (incl. Mütter)

Auftreten	Anzahl	Gewichtung	Ergebnis
eines Mammakarzinoms bei einer Angehörigen vor dem 36. Geburtstag	3	3	0
eines unilateralen Mammakarzinoms bei einer Angehörigen vor dem 50./51.* Geburtstag	2	2	0
eines bilateralen Mammakarzinoms bei einer Angehörigen, das erste vor dem 50./51.* Geburtstag	3	3	0
eines uni- oder bilateralen Mammakarzinoms bei einer Angehörigen nach dem 51. Geburtstag	1	1	0
eines Mammakarzinoms bei einem angehörigen Mann	2	2	0
eines Ovarial-/Tuben-/primären Peritonealkarzinoms bei einer Angehörigen	2	2	0
Summe weitere mütterliche Linie	B		0

C. Väterliche Linie (incl. Vater)

Auftreten	Anzahl	Gewichtung	Ergebnis
eines Mammakarzinoms bei einer Angehörigen vor dem 36. Geburtstag	3	3	0
eines unilateralen Mammakarzinoms bei einer Angehörigen vor dem 50./51.* Geburtstag	2	2	0
eines bilateralen Mammakarzinoms bei einer Angehörigen, das erste vor dem 50./51.* Geburtstag	3	3	0
eines uni- oder bilateralen Mammakarzinoms bei einer Angehörigen nach dem 51. Geburtstag	1	1	0
eines Mammakarzinoms bei einem angehörigen Mann	2	2	0
eines Ovarial-/Tuben-/primären Peritonealkarzinoms bei einer Angehörigen	2	2	0
Summe väterliche Linie	C		0

D. Der höhere Wert aus B und C **D** **0**

E. Summe aus A und D = Risiko-Score **A+D** **0**

DKG
KREBSGESELLSCHAFT
Zertifizierung

Ausfüllhinweis

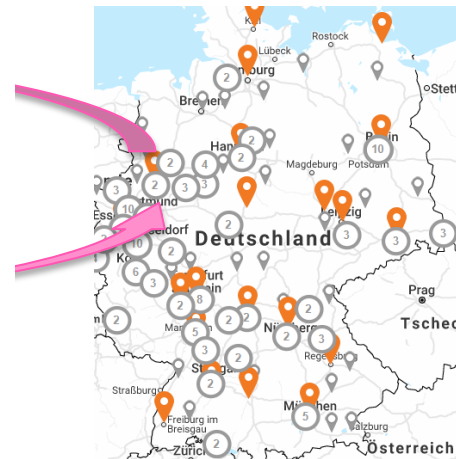
Zunächst wird die Anzahl bekannter Erkrankungsfälle bei den Geschwistern und Kindern, einschließlich der aktuellen Erkrankung der Patientin sowie in der mütterlichen und väterlichen Linie erfragt.


Diese Zahlen werden mit den jeweiligen Gewichtungen multipliziert. Dann wird die Summe aus diesen Ergebnissen errechnet und in die Felder A und B und C eingetragen.

Der höhere der beiden Werte aus den Feldern B und C wird in Feld D eingetragen.

Der Gesamtscore errechnet sich dann aus der Summe der Felder A und D.

Eine Risikoberatung in den ausgewiesenen Zentren ist bei Scores ≥ 3 Punkten zu empfehlen. *Diese Einschlusskriterien gelten nur in Kooperation mit den zertifizierten FBREK-Zentren, die diese im Rahmen der Versorgung gemeterend validieren. Die anderen Einschlusskriterien entsprechen den Vorgaben des ERM. Version: 11. Januar 2022 (C) Ärztekammer Westfalen-Lippe, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Senologie, Deutsches Konsortium für Erlernen Brust- und Eierstockkrebs



 30% der Brustkrebspatientinnen erfüllen die „Testkriterien“

Genetische Testungen

Familiäre Indikation

- mind. drei Frauen mit Mammakarzinom unabhängig vom Alter
- mindestens zwei Frauen mit Mammakarzinom, davon eine vor dem 51. Geburtstag,
- mindestens eine Frau mit Mammakarzinom und eine Frau mit Ovarialkarzinom unabhängig vom Alter oder eine an Brust- und Eierstockkrebs erkrankte Frau
- mindestens zwei Frauen mit Ovarialkarzinom unabhängig vom Alter,
- mindestens eine Frau mit Mammakarzinom vor dem 36. Geburtstag,
- mindestens eine Frau mit einer bilateralen Mammakarzinom, die erste vor dem 51. Geburtstag,
- mindestens ein Mann mit Mammakarzinom*
- mindestens eine Frau mit triple-negativem Mammakarzinom vor dem 60. Geburtstag*
- mindestens eine Frau mit Ovarialkarzinomerkrankung vor dem 80. Geburtstag*

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

Therapeutische Indikation

z.B. Her2 neg. Mammakarzinom



OlympiAD

 Prädiktive Testung gesunder Angehöriger anbieten! (GenDG)

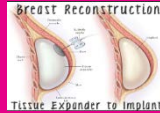
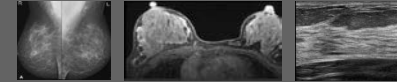
BRCA1/2-Mutation und Präventionsangebote

Derzeit abwarten und nichts tun

Intensivierte Früherkennung-/nachsorge

Medikamentöse
Prävention?

Angebote präventiver
Optionen bei *BRCA1/2-*
Mutation



Risiko-reduzierende
bilaterale/kontralaterale Mastektomie



Risiko-reduzierende beidseitige Salpingo-
Oophorektomie

Osteoporose

Medikamentöse Prävention für *BRCA1/2*-assoziiertes Mammakarzinom?

N=3743 (*BRCA1*= 2343, *BRCA2*= 1400 , 21436 PJ)

	2017			2013		
	Total	CBC	HR (95% CI) p-value	Total	CBC	HR (95% CI) p-value
	N	N		N	N	
BRCA1						
Combined*						
Tam 1st BC						
No	1761	514	1.00	1200	338	1.00
Yes	582	129	0.77 (0.63-0.95) 0.01	383	35	0.38 (0.27-0.55) <0.001
Prospective						
Tam 1st BC						
No	984	132	1.00	481	54	1.00
Yes	369	40	0.82 (0.57-1.20) 0.31	176	12	0.58 (0.29-1.13) 0.1
BRCA2						
Combined*						
Tam 1st BC						
No	636	166	1.00	427	115	1.00
Yes	764	99	0.58 (0.44-0.76) <0.001	454	32	0.33 (0.22-0.50) <0.001
Prospective						
Tam 1st BC						
No	389	46	1.00	191	21	1.00
Yes	497	35	0.68 (0.40-1.15) 0.15	235	13	0.48 (0.22-1.05) 0.07

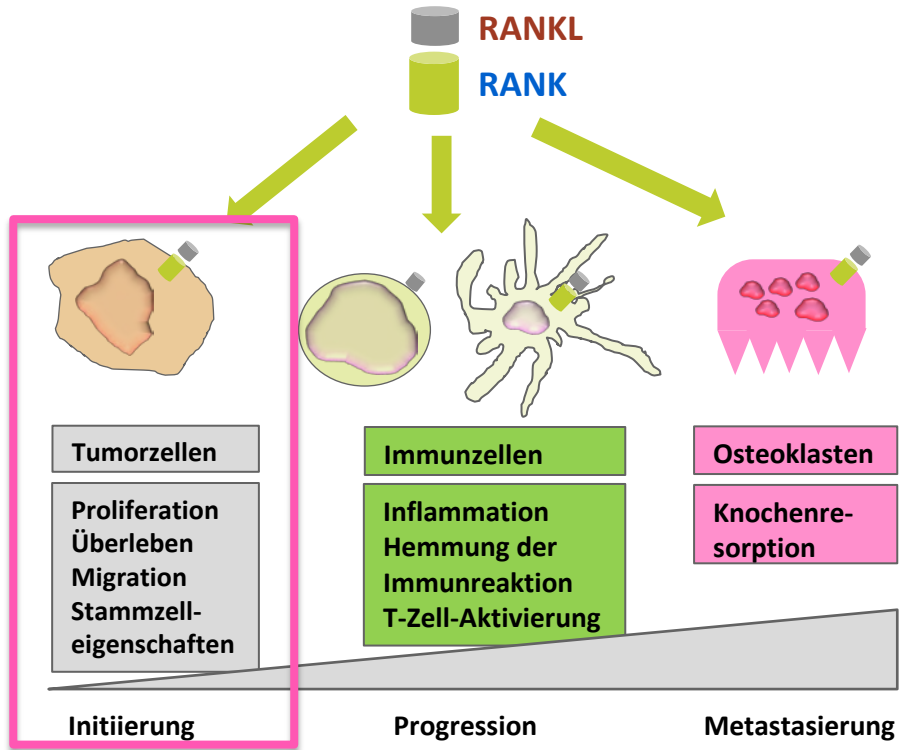
*Combined = retrospective and prospective, N=number, *BRCA1* & *BRCA2*=mutation carriers, Tam 1st BC= Tamoxifen for 1st Breast Cancer

BRCA1 ER pos.: HR 0.45 (95%CI 0.17-1.22), p=0.12
BRCA1 ER neg.: HR 0.87 (95%CI 0.45-1.67), p=0.67

BRCA2 ER pos.: HR 0.33 (95%CI 0.15-0.74), p=<0.007
BRCA2 ER neg.: HR 1.12 (95% CI 0.27-4.70), p=0.88

Tamoxifen bei 1. BC kann das kontralaterale BC Risiko bei ER pos. *BRCA*-assoziiertem BC senken.
 Diese Daten unterstützen keine Empfehlung zur Tamoxifeneinnahme zur Reduktion des CBC Risikos von *BRCA*-Mutationsträgerinnen mit ER neg. BC.

RANK als therapeutisches Tumortarget



Zusammenfassung:

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

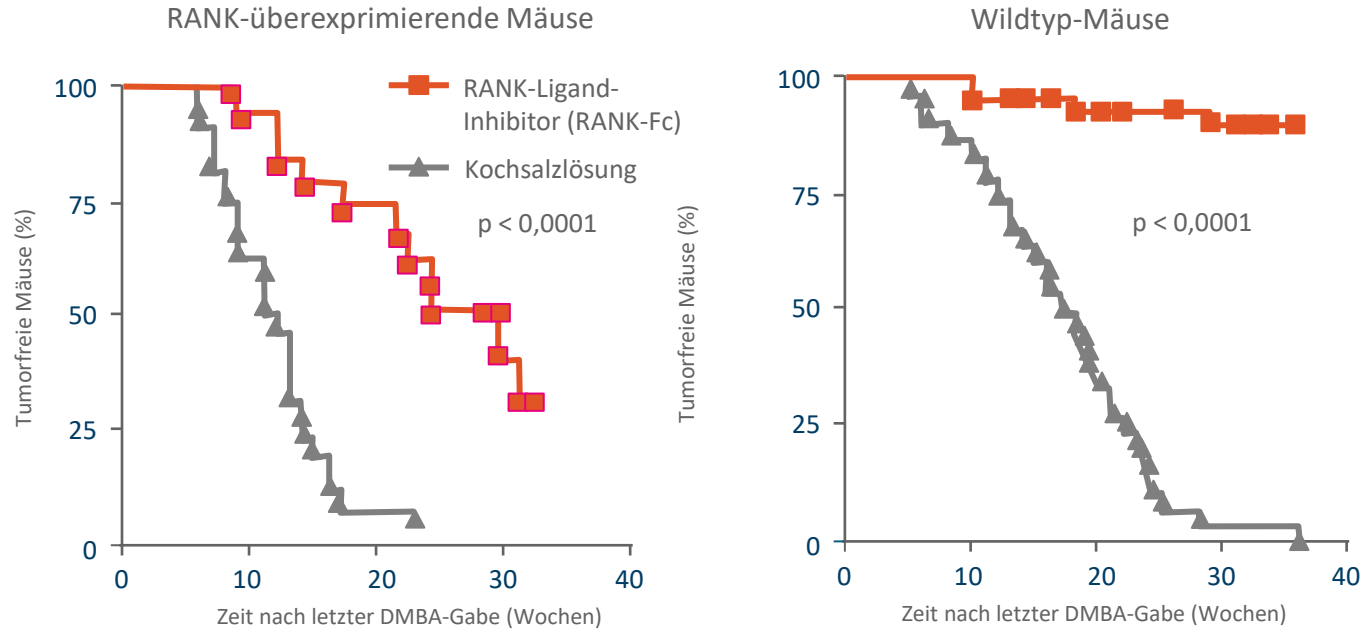
- Hoher Metastaseninzidenz
- Schlechtem Ansprechen auf CT

Denosumab:

- vollhumaner monoklonaler Antikörper
- hohe Affinität und Spezifität für humanen RANK-Ligand

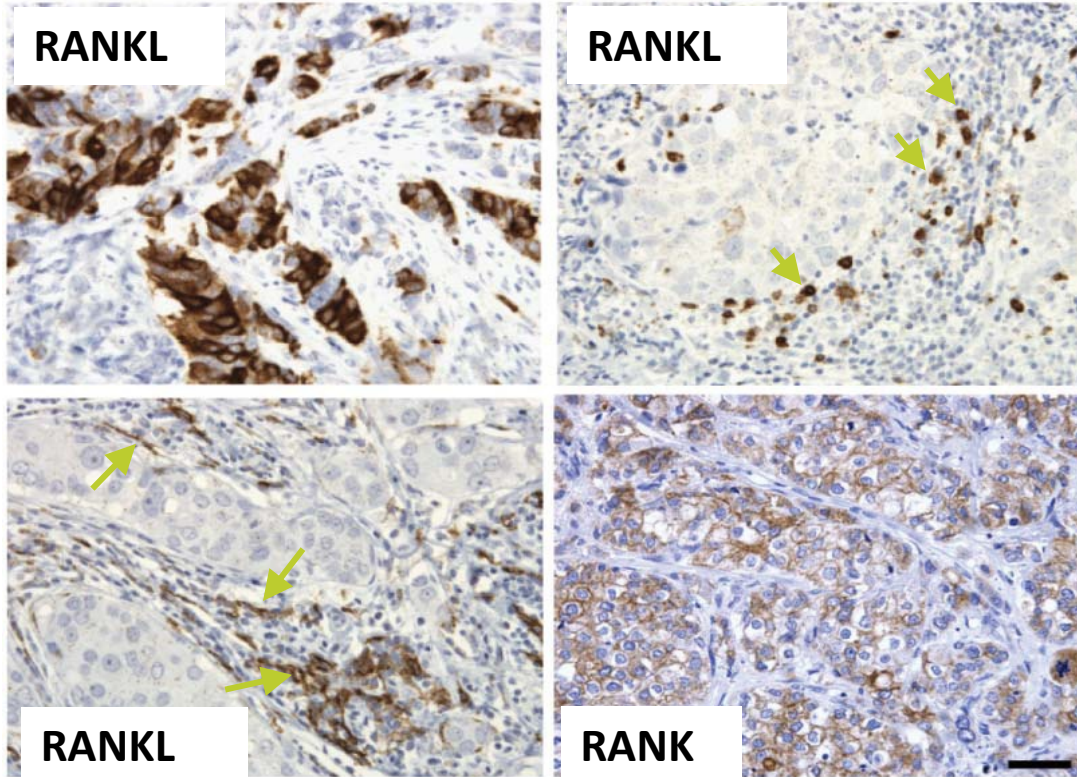


RANK-Ligand vermittelt in Mausmodellen die Progesteron-induzierte Mammakarzinomentstehung



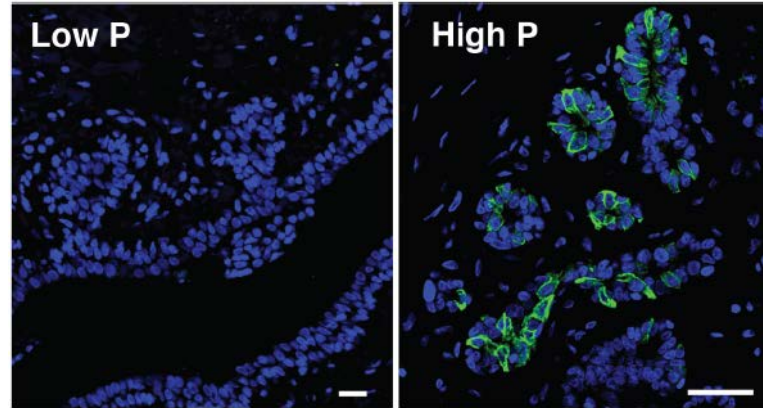
Rank-Ligand-Hemmung verzögert bei Karzinogen-behandelten Mäusen die Bildung von Mammakarzinomen

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



Progesteronspiegel und RANK-Ligand-Protein in menschlichem Brustepithel

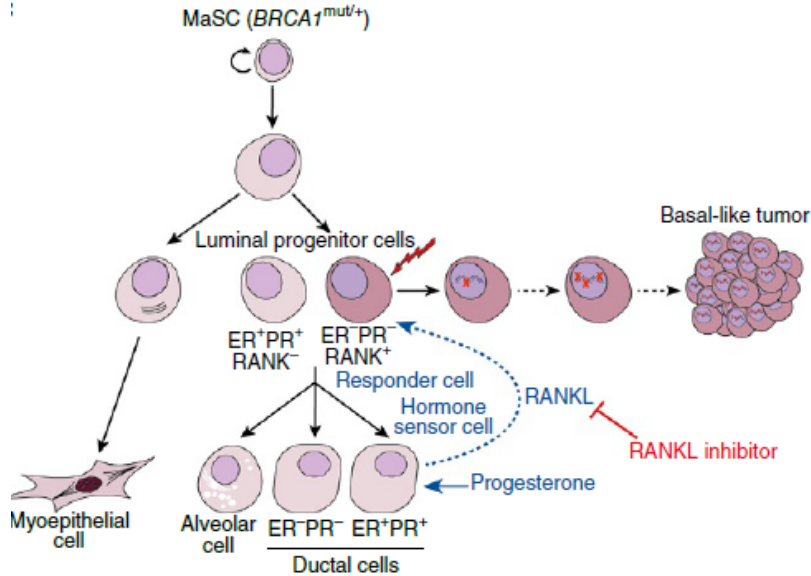
RANK-Ligand-Expression *in vivo* in Anti-RANK-Ligand-Antikörper- gefärbten (grün) menschlichen Brustgewebsschnitten



- Rank-Ligand-Expression im Brustepithel durch Progesteron gesteuert
- Progesteron/Rank-Ligand ist eine wichtige Regulationsachse in der Brust

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

Die Hemmung von Progenitorzellen als Präventionsstrategie



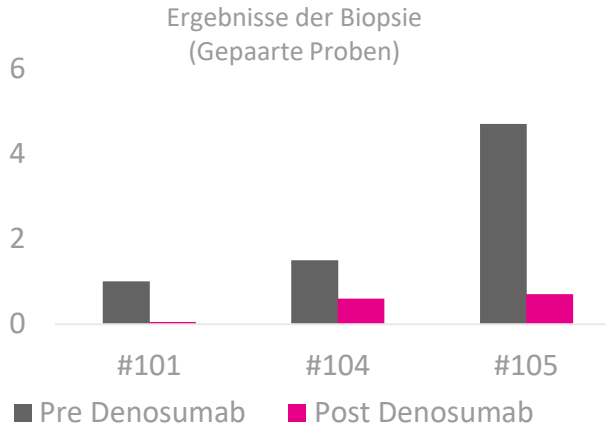
Modell der der Progression von BRCA1mut/+ RANK+ Vorläuferzellen zu einem basalen Brusttumor:

Die BRCA1mut/+-assoziierte Tumorigenese könnte durch den Erwerb genetischer Veränderungen in der proliferativen RANK+ luminalen Vorläuferzellgruppe entstehen.

Die RANKL-Blockade hemmt die mitogene Signalübertragung von reifen duktaalen Zellen (Hormonsensorenzellen) zu RANK+ luminalen Vorläuferzellen (Responderzellen).

RANK-Ligand fördert, RANK-Ligand-Blockade hemmt die Migration/Proliferation

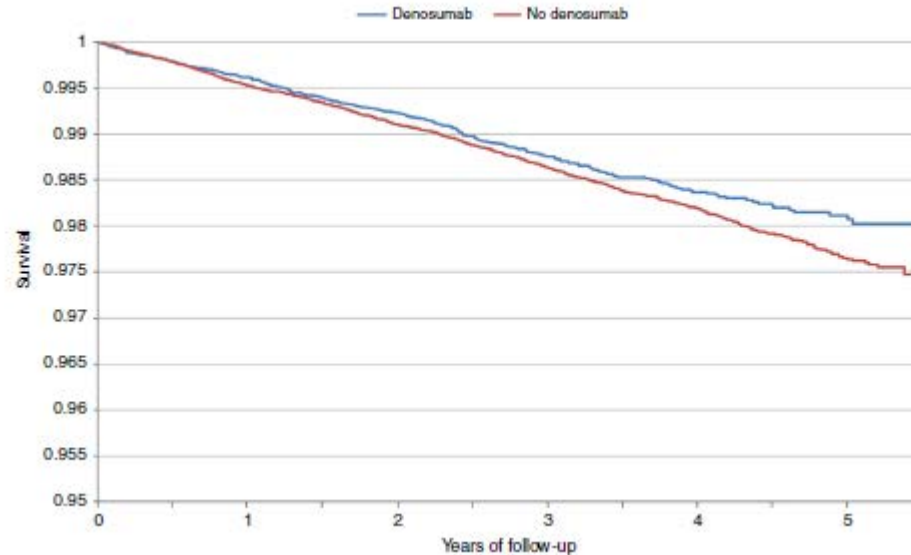
Bei der **BRCA-D Pilot-Studie** wurde das Brustgewebe von Patientinnen mit Mutation im **BRCA1-Gen** vor und nach Gabe von Denosumab untersucht. Dabei wurde das Ki67-Protein als Proliferations-Marker verwendet.



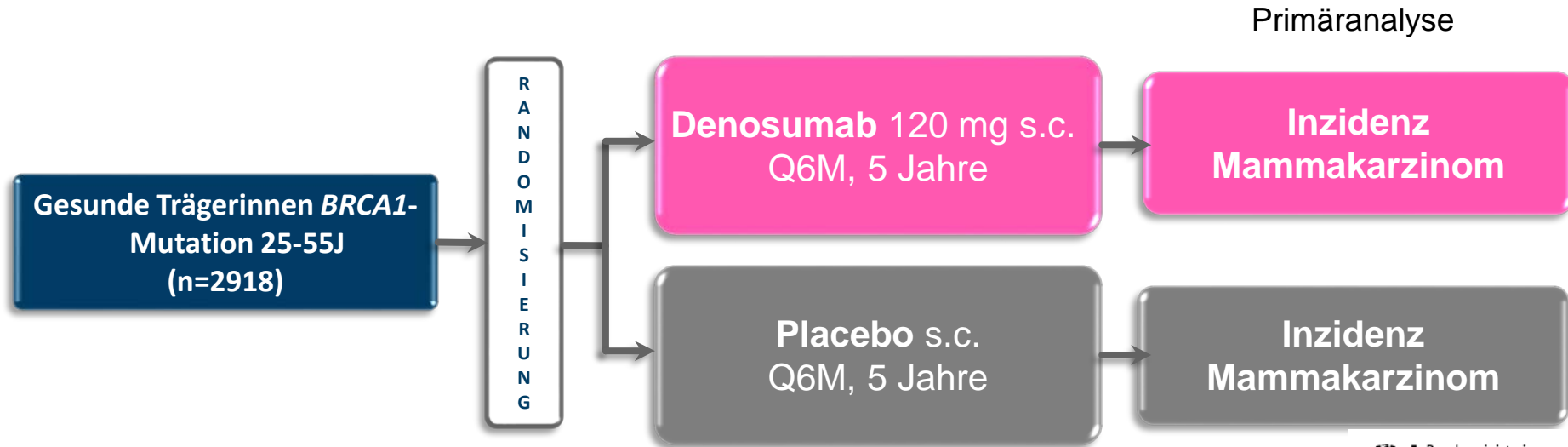
Denosumab und Brustkrebsrisiko

populationsbasierte Kohortenstudie n= 100.368

um 13% reduziertes Brustkrebsrisiko (HR=0.87; 95%CI 0.76-1.00)



Kaplan-Meier curve of breast cancer-free survival over follow-up time by denosumab use



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

Förderung durch



Primäres Studienziel

- Untersuchung der Verringerung des Risikos von DCIS und invasiven Brustkrebs bei Frauen mit *BRCA1*-Mutation, die mit Denosumab im Vergleich zu Placebo behandelt werden
- Endpunkt: Zeit bis zum Auftreten von jeglichem Brustkrebs (invasiv/DCIS)

Sekundäre Studienziele (Auswahl)

- Zeit bis invasiver Brustkrebs
- Zeit bis TNBC
- Zeit bis Ovarial-, Tuben-, Peritonealkarzinom
- Zeit bis zu anderen Malignomen (inkl. *BRCA1*-assoziierte Karzinome außer Mamma- und Ovarialkarzinom)
- Frakturen bei prä- und postmenopausalen Frauen
- Häufigkeit von Mammabiopsien (benigne Läsionen)

Einschlusskriterien (Auswahl)

- Frauen mit bestätigter pathogener Variante in *BRCA1*
- Alter ≥ 25 Jahre und ≤ 55 Jahre zum Zeitpunkt der Randomisation
- Kein Hinweis auf Brustkrebs innerhalb 6 Monaten vor Randomisation und kein klinischer Hinweis auf Ovarialkarzinom
- Keine geplante Brustoperation zum Zeitpunkt der Randomisation
- Frauen, bei denen vorbeugende Medikamente nicht indiziert sind oder die eine Unverträglichkeit haben oder sich dafür entscheiden, diese Medikamente nicht einzunehmen
- Zahnärztliche Untersuchung < 12 Monaten vor der Einschluss, die laut Beurteilung zu keinem erhöhten Risiko für Kieferosteonekrose führt

Ausschlusskriterien (Auswahl)

- Vorhergehende bilaterale Mastektomie
- Vorgeschichte mit Brust-/Ovarial-/Tuben-/Peritonealkarzinom
- Vorgeschichte mit invasiver Krebserkrankung
- Tamoxifen, Raloxifen oder Aromatasehemmer in den letzten 3 Monaten vor Randomisation oder für eine Dauer von mehr als 3 Jahren
- Anamnese einer Kieferosteonekrose/-myelitis oder Zahn-/Kieferbedingungen, die einen oralchirurgischen Eingriff inkl. Zahnextraktion innerhalb von 3 Monaten nach Einschluss benötigt

Zeitplan

Start	Q2 2023
Rekrutierungsphase	24 Monate
Behandlungsdauer	60 Monate
FU	60 Monate (bis zur Erreichung von 167 Events)
März 2022 Februar 2023	Genehmigung PEI erfolgt Genehmigung ffEK

Kontakt

Projektmanagement

operativ: Prof. Dr. med. Kerstin Rhiem
Uniklinik Köln, FBZ
kerstin.rhiem@uk-koeln.de

regulatorisch: GBG Forschungs GmbH, Neu-Isenburg
brcap@gbg.de

Monitoring GBG Forschungs GmbH, Neu-Isenburg
Nadine Jesche, Dr. Christin Wünsche

Internationales Studienkonsortium

Australien, Deutschland, Großbritannien, Israel, Österreich, Spanien, USA



Studienzentren in Deutschland

Klinik	Adresse	Institut	Studienleiter	Kontakt
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden	Fetscherstraße 74, 01307 Dresden	Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe	Prof. Dr. P. Wimberger Dr. C. Meisel	+49 351 458-2864
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf	Martinistraße 52, 20246 Hamburg	Zentrum für familiären Brust- und Eierstockkrebs	Dr. A. V. Rausch Dr. L. J. Steinhilper	+49 40 7410 23880
Universitätsklinikum Köln	Kerpener Str. 62, 50937 Köln	Zentrum Familiärer Brust- und Eierstockkrebs	Prof. Dr. K. Rhiem Prof. Dr. R. Schmutzler	+49 221 478-86509
Klinikum der LMU München	Marchioninistraße 15, 81377 München	Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe	PD Dr. R. Würstlein Dr. A. Hester	+49 89 44007 7572
Universitätsklinikum Würzburg	Josef-Schneider-Straße 4, 97080 Würzburg	Frauenklinik	Prof. Dr. A. Wöckel Dr. J. Salmen	+49 931 31 84084

GBG

GERMAN
BREAST
GROUP



in Ipsium

2.- 3. März 2023

GBG Jahrestreffen

20 YEARS
ANNIVERSARY

www.gbg.de