Breast Care

German Breast Group

Dr. Cristina Pirvulescu
PD Dr. Sibylle Loibl
Prof. Dr. Gunter von Minckwitz
GBG Forschungs GmbH
Schleussnerstr. 42, 63263 Neu-Isenburg
Tel. +49 6102 79874-10, Fax -40
E-Mail info@germanbreastgroup.de
www.germanbreastgroup.de

Bericht vom 5. GBG-Jahrestreffen 07.–08.03.2008

Heilung durch Innovation, Kompetenz und Partnerschaft – German Breast Group

Jeden Tag sterben in Deutschland 52 Frauen an Brustkrebs. Brustkrebs ist eine der Haupttodesursachen für Frauen zwischen 35 und 60 Jahren. Bei 50.000 Neuerkrankungen und 19.000 Todesfällen ist der Kampf gegen Brustkrebs eine der größten gesundheitspolitischen Herausforderungen der Gegenwart. Jede Patientin möchte mit der besten verfügbaren Therapie behandelt werden. Sie möchte, dass die neuesten Erkenntnisse aus der medizinischen Forschung genutzt werden, um ihr zu helfen und sie möchte, dass zuverlässig und intensiv an neuen, noch besseren Therapieverfahren geforscht wird. Dank klinischer Studien wurden in den letzten Jahren bei der Behandlung von Brustkrebs spektakuläre Fortschritte erzielt.

Anlässlich des 5. Jahrestreffens der German Breast Group (GBG), 07.–08. März 2008 in Frankfurt/Main informierten Ärzte und Wissenschaftler zum aktuellen Studienstand der GBG auf dem Gebiet des Mammakarzinoms, bundesweit und international. Weiterhin wurden die internationale Erfahrung auf dem Gebiet der klinischen Studien und gemeinsame Kooperationen dargestellt.

Brustkrebs ist die häufigste Krebserkrankung (ca. 25%) bei Frauen in Deutschland. Das mittlere Lebenszeitriski-

ko von Frauen an Brustkrebs zu erkranken, beträgt in Deutschland 9,2%, d.h. ca. jede 10. Frau erkrankt im Lauf ihres Lebens an Brustkrebs. Im Vergleich zu den anderen EU-Ländern nimmt Deutschland sowohl bei der Brustkrebssterblichkeit als auch bei der Neuerkrankungsrate eine mittlere Position ein (Robert Koch Institut (RKI) 2007). Die Altersgipfel liegen zwischen dem 45. und 50. und zwischen dem 60. und 65. Lebensjahr. Die Prognose von Brustkrebspatientinnen hat sich dank verbesserter Therapien und neuerer Therapieoptionen in den letzten Jahren verbessert. Insgesamt versterben 50% der Frauen, die an einem Mammakarzinom erkranken, an den Folgen der Erkrankung. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei 80% und ist damit günstiger als bei anderen Tumorerkrankungen, wie z.B. Lungenkrebs mit 15% oder Magenkrebs mit 31% (RKI 2007). Die relative 5-Jahres-Überlebensrate reicht jedoch zur Beurteilung der Überlebensaussichten von Patientinnen mit Brustkrebs alleine nicht aus. Wesentliche Prognosefaktoren, wie Tumorgroße, Anzahl befallener Lymphknoten, Hormonrezeptorstatus und feingewebliche Stadieneinstufung, beeinflussen das Gesamt- und progressionsfreie Überleben.

Die Therapie des Mammakarzinoms beruht auf drei Säulen. Grundsätzlich stehen als Behandlungsmöglichkeiten die Operation, die Strahlentherapie und die medikamentöse Therapie (Zytostatika, Hormontherapie, zielgerichtete Therapien) zur Verfügung. Ausschlaggebend sind Tumorgroße, histologische Eigenschaften des Tumors, Hormonrezeptorstatus, Metastasierung sowie Menopausen-Status. Um die Verbesserung der Prognose und Optimierung von Prävention, adjuvanten und neoadjuvanten sowie palliativen Behandlungsformen des Brustkrebses durch neue Therapieansätze untersuchen zu können, werden Patientinnen deutschlandweit und international im Rahmen von Studien behandelt.

Das diesjährige Treffen bot wieder einen breiten Überblick über die aktuellen medikamentösen Möglichkeiten in der Behandlung von Brusterkrankungen auf höchstem Niveau. Die Experten vermittelten neue medizinisch-wissenschaftliche Erkenntnisse im Kampf gegen Brustkrebs. In insgesamt 25 wissenschaftlichen Vorträgen, von Mitgliedern der GBG-Subboards gehalten, wurden die Fortschritte in der Therapie des Mammakarzinoms präsentiert.

Auch in diesem Jahr haben internationale Gäste das GBG-Jahrestreffen mit ihrer Anwesenheit bereichert. Herr Prof. Martin von der «Spanish Breast Cancer Research Group» aus Madrid (Geicam) stellte die GEICAM

als Studiengruppe vor und präsentierte die Palliativstudie, die demnächst in Kooperation mit der GBG anlaufen wird. Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem und HER-2-negativen Mammakarzinom werden entweder mit Letrozol oder mit der Kombination aus Letrozol und Bevacizumab behandelt. Herr Prof. Dr. Bergh von der «Scandinavian Breast Cancer Group-Stockholm» (SBG) konnten durch seinen Vortrag Einblicke in die Arbeitsweise und das Studienspektrum geben. Ferner ging er auf das Konzept der sogenannten tailored Therapie, also der maßgeschneiderten Therapie, ein. Die GBG plant die Teilnahme an der von der SBG und der österreichischen ABCSG (Austrian Breast & Colorectal Cancer Study Group) initiierten Studie zur tailored Therapie mit Epirubicin, Cyclophosphamid und Docetaxel (EC-Doc) im Vergleich zur Standardtherapie mit 5-Fluorouracil plus EC-Doc (FEC-Doc) bei Hochrisikopatientinnen im Anschluss an das Ende der GAIN-Studie. Herr Prof. Dr. Coombes von der «International Collaborative Cancer Group» (ICCG) aus London stellte in seiner Präsentation die Schwerpunkte der ICCG, insbesondere den Stellenwert und die Wirkungsweise der COX-2 (Cyclooxygenase)-Hemmer beim Mammakarzinom dar. In diesem Zusammenhang wurde die REACT-Studie (Randomised European Celecoxib Trial) als eine Kooperation der ICCG mit der GBG vorgestellt. Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie der Phase III zum Vergleich von Celecoxib 400 mg über 2 Jahre versus Placebo bei Patientinnen mit primärem Mammakarzinom, die in Großbritannien und Deutschland multizentrisch und prospektiv durchgeführt wird. In Großbritannien hat die Studie mittlerweile 100 Patientinnen rekrutiert. In Deutschland startet die Studie in den kommenden Wochen.

Das Jahrestreffen bildete wie bereits in den vergangenen Jahren ein Forum für Fortbildung und Informationsaustausch und ein besseres Kennenlernen für die über 300 teilnehmende Ärzte, Dokumentare, Study-Nurses und Vertreter der Pharmaindustrie.

Da Weiterbildung einen besonderen Stellenwert bei der GBG hat, wurden an beiden Tagen mehrere Workshops angeboten, die von den Teilnehmern sehr interessiert und aktiv angenommen wurden. Neben Themen wie GCP/AMG-zertifizierte Schulung, rechtliche Aspekte im Rahmen der Planung und Durchführung klinischer Studien und aktuelles Nebenwirkungsmanagement im klinischen Alltag wurden Strategien zur Kommunikation mit Tumorpatientinnen, Organisation bzw. Außendarstellung einer Studienzentrale und Biometrie angeboten.

Eine bedeutende, anspruchsvolle Mission der Kommission «Translationale Forschung» (TraFo) der GBG ist, die Forschung auf dem Gebiet des Mammakarzinoms zu fördern sowie die Kommunikation zwischen Klinikern und Forschern zu verbessern. Diesbezüglich wurden bereits zahlreiche begleitende Forschungsprojekte im Rahmen der GBG-Studien etabliert. Insgesamt 5 Universitätskliniken und 3 Forschungszentren aus dem In- und Ausland sind involviert. Jedes an den klinischen Studien beteiligte Zentrum verwendet die gleichen Standard Operating Procedures, um Biomaterialien, wie Blut- und Tumorgewebsproben zu asservieren. Im Rahmen des diesjährigen Jahrestreffens wurden die Grundprinzipien und die komplexen interdisziplinären Aktivitäten, sowie erste interessante Ergebnisse molekularbiologischer Untersuchungen in einem interaktiven Workshop dargestellt.

Zum Einstieg in das Abendprogramm zeichneten Herr Prof. von Minckwitz und Herr Werner die besten sechs Zentren in puncto Rekrutierung und Dokumentationsqualität der GBG im Zeitraum 2002–2007 im Bereich der palliativen und adjuvanten Studien mit einem Preis aus. Die sechs Top-Zentren waren das Universitätsklinikum Mainz (Herr Dr. Schmidt und Mitarbeiter), das Brustzentrum des Elisabeth-Krankenhauses in Kassel (Fr. Dr. Conrad und Mitarbeiter), das Klinikum rechts der Isar in München (Frau Prof. Dr. Harbeck und Mitarbeiter), das Universitätsklinikum in Kiel (Herr Dr. Eidtmann, Prof. Dr. Maass und Mitarbeiter) und das Universitätsklinikum Mannheim (Herr Prof. Dr. Sütterlin und Mitarbeiter). Anschließend gab es ein nettes Beisammensein bei einem Abendessen und Live-Musik.

Aufgaben der GBG

Die GBG ist eine akademische Forschungsorganisation, die aus der 1981 gegründeten German Adjuvant Breast Cancer Group (GABG) hervorgegangen ist. Mittlerweile sind über 50 Studien mit mehr als 25.000 Teilnehmerinnen durchgeführt und publiziert worden oder befinden sich noch in Durchführung. In 2007 nahmen 3774 Patientinnen an Studien der GBG teil. Mehr als 350 nationale und internationale Einrichtungen gehören zu diesem Netzwerk. Die Zentren-Struktur sorgt für eine enge Verzahnung von Grundlagenforschung und praktischer medizinischer Arbeit in den medizinischen Einrichtungen, wodurch der Weg vom Studienergebnis in den klinischen Alltag verkürzt wird.

Klinische Studien der GBG

Geschlossene klinische Studien

Die Nachfolgestudie der erfolgreich abgeschlossenen Gepar-Trio-Studie, die zur Publikation der Non-Responder und Responder im renommierten Journal of the National Cancer Institute angenommen wurde, Gepar-Quattro, ist eine randomisierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Effektivität einer simultanen oder sequentiellen Gabe von Capecitabin zu EC-Doc mit oder ohne Trastuzumab als neoadjuvante Behandlung beim primären Mammakarzinom. Von August 2005 bis Dezember 2006 wurden in dieser Studie 1510 Patientinnen rekrutiert. Hierbei waren die Hauptfragestellungen, ob die Sequenz oder die Kombination der Gaben sich für die Patientinnen vorteilhaft auswirkt und ob die Dauer der Chemotherapie entscheidend ist. Auf dem Jahrestreffen konnten die Auswertungen zur Toxizität vorgestellt werden, die zu den Schlussfolgerungen führen, dass EC-DocX (Epirubicin, Cyclophosphamid, Docetaxel und Capecitabin) bzw. EC-Doc-X (Epirubicin, Cyclophosphamid, Docetaxel gefolgt von Capecitabin) tendenziell mehr nicht-hämatologische Toxizitäten, aber weniger hämatologische Toxizität verursachen und dass keine erhöhte Kardiotoxizität unter Verabreichung von Trastuzumab parallel zum Anthrazyklin festzustellen ist. Die Behandlung mit Capecitabin zusätzlich zu EC-Doc erlaubt nicht die Gabe von Doc und X in voller Dosierung, verursacht häufigere nicht-hämatologische Toxizitäten und verbessert nicht das pathologische Ansprechen, außer bei Patientinnen mit cT4-Erkrankung. Die Verlängerung der neoadjuvanten Chemotherapie reduziert die Compliance, führt zur häufigeren und früheren Tumorprogression und verbessert nicht das pathologische Ansprechen. Die Langzeitwirksamkeit ist noch abzuwarten.

Die TBP Studie (eine multizentrische, randomisierte Studie der Phase III zum Vergleich von Capecitabin alleine oder in Kombination mit Trastuzumab bei Patientinnen mit HER2-positivem, metastasiertem Mammakarzinom und Progression nach vorheriger Behandlung mit Trastuzumab) wurde bereits geschlossen. Eine erste Überlebensanalyse konnte eine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens bei Patientinnen, die mit der Kombination behandelt wurden, zeigen. Herr Prof. Dr. von Minckwitz präsentierte die ersten Ergebnisse der TBP-Studie, die Endauswertung wird zum ASCO 2008 vorgestellt. Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin führt zu weniger Tumorprogressionen (48 vs. 53) und

Todesfällen (26 vs. 31) als Capecitabin alleine. Die Kombination beider Medikamente erhöht das mediane progressionsfreie Überleben auf 8,5 Monate und das mediane Gesamtüberleben auf 20,3 Monate. Die Ansprechrate der Kombination lag bei 48,9%.

Außer den oben beschriebenen Studien wurden weitere bereits geschlossene Studien vorgestellt: die Zoro-, Zofast-, ARNO- und RiTa-Studie.

Offene klinische Studien

Auf der diesjährigen Jahrestagung der GBG wurden die aktuellen Übersichten aller offenen Studien der GBG präsentiert. In der neoadjuvanten Situation ist die GeparQuinto-Studie (ein Phase III-Studienprogramm zur Kombination von Bevacizumab, Everolimus (RAD001) oder Lapatinib mit einer neoadjuvanten Chemotherapie bei primärem Mammakarzinom), in der 2500 Patientinnen behandeln werden sollen, zu erwähnen. Die Teilnehmerinnen der GeparQuinto-Studie werden entsprechend des HER2-Status der Stanzbiopsie und des Ansprechens nach 4 Zyklen EC auf 3 experimentelle Behandlungen mit Bevacizumab, Lapatinib und Everolimus (RAD001) randomisiert. Bisher wurden 64 Patientinnen in der Run-In-Phase, in der nur Patientinnen mit lokal fortgeschrittenen T3- und T4-Karzinomen eingeschlossen werden können, rekrutiert, davon 42 HER2-negative und 22 HER2-positive.

Die Sofia-Studie ist eine Phase-II-Studie einer neoadjuvanten Behandlung mit Epirubicin, Cyclophosphamid (EC) und Sorafenib gefolgt von Paclitaxel und Sorafenib bei primärem Brustkrebs von Frauen, die vorher keine andere Behandlung erfahren haben. Die Rekrutierung hierzu begann Ende 2007. Bisher konnten 7 Patientinnen eingebracht werden. Frau PD Dr. Loibl wies auf die Haut-Toxizitäten unter Sorafenib hin, die führbar und reversibel sind und kein Grund zum übereilten Therapieabbruch sein sollten. Zu bevorzugen ist die protokollgemäße Dosisreduktion. Im Rahmen dieser Studie wird eine prospektive, translationale Blut- und Gewebesammlung für pharmakokinetische Analysen durchgeführt.

Von großer Wichtigkeit in der adjuvanten Situation ist die NNBC-3 Studie (randomisierter Vergleich adjuvanter Chemotherapieschemata (6x FEC vs. 3x FEC → 3x Docetaxel) bei Patientinnen mit nodal-negativem Mammakarzinom und hohem Rezidivrisiko; in Kooperation mit AGO und EORTC Receptor and Biomarker Group). Diese Studie untersucht die Therapieoptimierung bei Patientinnen mit einem erhöhten Risiko und

die Wirksamkeit und Bewertung von klinisch-pathologischen und biochemischen Markern (uPA und PAI-1) als Auswahlkriterium für die Risikobestimmung. Frau Prof. Dr. Harbeck stellte die aktuellen Daten zum Rekrutierungsstand vor und ging auf die Wichtigkeit der Studie im internationalen Kontext von TAILORx und MIN-DACT ein. Von den geplanten 4000 Patientinnen wurden bisher 2546 eingeschlossen, davon 2302 in Deutschland und 244 in Frankreich. Bei 1810 Fällen wurde das Risiko nach den klinisch-pathologischen Selektionskriterien beurteilt und bei 736 anhand biochemischen Kriterien.

Die GAIN-Studie, die von Prof. Möbus vorgestellt wurde, ist eine Phase-III-Studie zum Vergleich einer der beiden dosisdichten adjuvanten Chemotherapien ETC (Epirubicin, Paclitaxel und Cyclophosphamid) und EC-TX (Epirubicin, Cyclophosphamid gefolgt von Paclitaxel und Capecitabin) jeweils in Kombination mit Ibandronat oder Beobachtung bei Patientinnen mit nodal positivem Mammakarzinom. Diese Studie ist geeignet für Patientinnen, deren Brustkrebs im Frühstadium erfolgreich operiert wurde und bei denen aufgrund eines Lymphknoten-Befalls das Risiko für ein Wiederauftreten des Tumors erhöht ist, so dass eine adjuvante dosisdichte Chemotherapie sinnvoll ist. In dieser Studie, die seit Juli 2004 läuft, sind bisher 2647 Patienten rekrutiert. Eine Übersicht aller registrierten unerwünschten Ereignisse und eine Zusammenfassung der Todesfälle (insgesamt 7 gemeldet) wurden ausführlich dargestellt. Von den 103 gemeldeten Thrombosefällen waren ca. 40% auf die Portkammer bezogen. Es wurde darauf hingewiesen, dass eine Portexplantation nicht indiziert ist, es aber auch keine Rationale für eine Thromboseprophylaxe gibt [1]. Weiterhin wurde auf die Prüfplanänderungen, die im Laufe der Studie implementiert wurden und das neue Amendment zur Gabe von Pegfilgrastim im ETC-Arm entweder an Tag 2 oder 4 hingewiesen.

In der ICE-Studie, die von Herrn PD Dr. Reimer präsentiert wurde, werden die alleinige adjuvante Behandlung älterer Patientinnen mit Ibandronat und die Gabe von Ibandronat in Kombination mit einer Mono-Chemotherapie (Capecitabin) miteinander verglichen [2]. Das primäre Studienziel hierbei ist der Vergleich der krankheitsfreien Überlebenszeiten bei älteren Patientinnen in den beiden Studienarmen nach lokaler Behandlung. Die Wirksamkeit adjuvanter Behandlungen bei älteren Patientinnen (≥ 65 Jahre) mit primärem Mammakarzinom ist bis heute unzureichend untersucht [3]. Dieses große Patientinnen-Kollektiv war in den meisten

Fällen bei bisherigen Studien unterrepräsentiert. In dieser Studie, die seit April 2004 läuft, sind 1271 Patienten rekrutiert. Damit stellt sie die bisher größte Studie mit älteren Patientinnen dar. Weiterhin wurde auch die ICE-Nachfolgestudie vorgestellt, die das gleiche Design und Einschlusskriterien wie die ICE-Studie aufweisen wird, jedoch eine Kombination von Capecitabin und nab-Paclitaxel (nanopartikel-verpacktes Paclitaxel) im Vergleich zur Monotherapie mit Capecitabin überprüft.

Die Breast Cancer in Pregnancy-Studie, die von Frau PD Dr. Loibl vorgestellt wurde, ist eine Registerstudie. Es gibt noch wenige Daten über den Verlauf einer Brustkrebserkrankung während einer Schwangerschaft. Um die Therapie für Mutter und Kind optimieren zu können, werden somit dringend weitere Erfahrungen benötigt. Es können Frauen registriert werden, bei denen während einer Schwangerschaft Brustkrebs diagnostiziert wurde. Es sollen der Schwangerschaftsverlauf, eventuelle Akut- und Spätfolgen der Therapie für das Kind sowie die Prognose für die Mutter untersucht werden. Bisher sind 135 Patientinnen in die Studie aufgenommen worden, eine weitere Registrierung ist europaweit (UK, Niederlande, Tschechien, Belgien, Deutschland) sowohl prospektiv als auch retrospektiv möglich.

Die Monica-Studie, die von Herrn Dr. Bauerschlag präsentiert wurde, dient zur Bestimmung der Effektivität von Capecitabin als Monotherapie in der Erstlinientherapie. Capecitabin besitzt als Monotherapie ein sehr günstiges Toxizitäts- und Effektivitätsprofil. An der prospektiven, offenen Phase-II-Studie konnten Patientinnen mit metastasiertem, HER2-negativem Brustkrebs teilnehmen. Bisher gibt es nur wenige Daten zur Effektivität von Capecitabin in der Erstlinienbehandlung des Mammakarzinoms. Hierbei wurde auch die Monica-Nachfolgestudie vorgestellt, die die gleichen Einschlusskriterien wie die Monica-Studie aufweisen wird, jedoch eine Kombination von Docetaxel und Bevacizumab mit und ohne Capecitabin überprüft. Im März 2008 wurde die letzte Patientin eingeschlossen und somit die Endzahl von 165 erreicht. Damit ist die Studie die größte Phase-II-Studie zur Erstlinientherapie des metastasierten Mammakarzinoms mit Capecitabin.

Die RADAR-Studie (Phase II) untersucht prospektiv nach einem randomisierten, diskontinuierlichen Design die Effektivität des RAD001, eines oral verfügbaren und gut verträglichen Rapamycin-Derivates, das das mTOR-Protein blockiert und dadurch einen Einfluss auf die Tumorpheriferation und Angiogenese aufweist, ausschliesslich bei Patientinnen mit ossär metastasiertem Mamma-

karzinom. Herr Dr. Kümmel betonte den Stellenwert dieser Studie in der palliativen Situation und appellierte an die initiierten Zentren, aktiv an dieser Studie teilzunehmen, da die aktuelle Rekrutierung nur 15 Patientinnen beträgt.

Außer diesen näher beschriebenen Studien wurden weitere offene Studien vorgestellt: die NaTan-, ALTTO- und NeoALTTO-Studie sowie die IBIS-Studie.

Für nähere Informationen zu allen Studien der GBG können auf der Webseite www.germanbreastgroup.de Daten eingesehen und die Vorträge des 5. Jahrestreffens 2008 heruntergeladen werden.

Neue Studien der GBG

Als neue adjuvante Studien wurden von Herrn Prof. Dr. von Minckwitz unter anderem die Studien ICE II, Soft und Text (Kombination von Exemestan mit GnRH-Analoga im Vergleich zum Tamoxifen) mit und ohne Chemotherapie bei prämenopausalen Patientinnen, Sole (Wirksamkeit von Letrozol bei postmenopausalen Patientinnen, nach abgeschlossener adjuvanten, endokrinen Therapie, 4–6 Jahre postoperativ), das «Nachsorge»-Projekt (Stellenwert des Tumorzellennachweises im Blut und des Tumormarkeranstiegs in der Nachsorge; AGO,

GBG) und als neue palliative Studien «L vs. LB» (die Kombination von Letrozol mit Bevacizumab bei metastasiertem, HER2-negativem, ER/PR-positivem Mammakarzinom; eine Kooperation mit Geicam) und «TX vs. TXB» (Wirksamkeit der Polychemotherapie mit Bevacizumab) präsentiert.

Das Jahrestreffen der GBG war auch in diesem Jahr ein zentraler Treffpunkt zum Erfahrungs- und Wissensaustausch, bei dem neben dem aktuellen Geschehen auch benachbarte und übergreifende Themen präsentiert wurden und das ohne die Zusammenarbeit aller Beteiligten aus Klinik und Industrie sowie von der GBG nicht möglich gewesen wäre.

Weiterführende Literatur

- 1 Vescia S, Baumgartner A, Jacobs V, Kiechle-Bahat M, Rody A, Loibl S, Harbeck N: Management of venous port systems in oncology: a review of current evidence. *Ann Oncol* 2007;19:9-15.
- 2 Reimer T, Nitz U, Potenberg J, Conrad B, Schürer U, Raab G, Elling D, Möbus V, von Minckwitz G: Capecitabin as adjuvant treatment in elderly patients with early breast cancer – an interim safety analysis of the ICE Study. *SABCS 2006* (abstr. 2094).
- 3 Loibl S, von Minckwitz G, Elling D, Janni W, Kaufmann M, Eggemann H, Harbeck N, Nekljudova V, Sommer H, Kümmel S: Taxane specific toxicities in elderly patients with primary breast cancer: combined analysis of four randomized trials. *SABCS 2006* (abstr. 2088).