GBG Forschungs GmbH
Dr. med. Mattea Linder
Prof. Dr. Gunter v. Minckwitz
PD Dr. Sibylle Loibl
 Schleussnerstraße 42
 63263 Neu-Isenburg, Deutschland
 Tel. +49 6102 79874-10, Fax -40
 info@germanbreastgroup.de
 www.germanbreastgroup.de

Bericht vom 6. GBG-Jahrestreffen 19.-20.02.2009

Heilung durch Innovation, Kompetenz und Partnerschaft

Das Jahrestreffen der German Breast Group vom 19.-20.02.2009 in Frankfurt am Main verlief auch dieses Jahr erneut überaus erfolgreich und innovativ. Es trafen sich über 400 Ärzte, Wissenschaftler und wissenschaftliche Mitarbeiter, um sich über den neuesten Stand der Brustkrebstherapien zu informieren, sich auszutauschen, Anregungen auszusprechen und Kontakte zu knüpfen und/oder aufrechtzuerhalten.

Brustkrebs ist nach wie vor die Haupttodesursache der Frauen zwischen 35 und 60 Lebensjahren. Täglich versterben 52 Frauen daran. Mit 50 000 Neuerkrankungen und 19 000 Todesfällen jährlich, stellt der Brustkrebs die Krebserkrankung Nummer 1 unter den Frauen dar. Sobald Brustkrebs metastasiert, gilt er als unheilbar. So ist die Erkrankung daran nicht nur ein großes, persönliches Leid, sondern die Diagnostik und Therapie dieses Krebses stellt auch eine große gesundheitspolitische Herausforderung der Gegenwart dar. Die Durchführungen von multizentrischen, klinischen Studien mit dem Ziel, den Krebs früher zu diagnostizieren sowie nachhaltiger und schonender zu therapieren und damit nicht nur das Überleben, sondern auch die Lebensqualität der Betroffenen während und nach durchgeführter Therapie zu verbessern, ist die Hauptaufgabe der GBG.

Ein besonderer Schwerpunkt ist dabei die Durchführung von neoadjuvanten Studien wie die «Geparden-Studien» (rekrutierend hier zurzeit die GeparQuinto-Studie), aber auch die Neo-ALLTO- oder die Sofia-Studie. Dabei wird die Chemotherapie vor operativer Therapie mit dem Ziel appliziert, die Ansprechraten (quasi in vivo) des Tumors beurteilen und die Rate an brusterhaltenden Therapien erhöhen zu können. Ein weiterer innovativer Ansatz ist der Einsatz von Antikörpern; hier seien vor allem Trastuzumab, Lapatinib, Bevacizumab und Sorafenib genannt. Aber auch der RANK-Ligand-Inhibitor Denosumab, das nab-Paclitaxel sowie Ixapepilon, ein Epothilone-Abkömmling, oder der mTOR-Inhibitor Rad001 stellen hier weitere innovative Angriffspunkte dar, deren Effektivität in weiteren Studien untermauert wird.

Was ist die GBG und wie arbeitet sie?

Im Jahr 2008 nahmen 4253 Patientinnen an Studien der GBG teil. Mehr als 350 nationale und internationale Einrichtungen gehören diesem Netzwerk an, mit Kooperationspartnern in beispielsweise Österreich, der Schweiz, Italien, Spanien, Finnland, England und Skandinavien.

Das Design der Studienkonzepte entsteht durch die intensive Zusammenarbeit führender Brustkrebsexperten aus Deutschland. In entsprechenden palliativen, adjuvanten und neoadjuvanten Sub-Boards werden die verschiedensten Studienkonzepte entwickelt, die sich aus den praktischen Tätigkeiten der Sub-Board-Mitglieder als aktive Ärzte sowie ihrer wissenschaftlichen Expertise ergeben. Eine weitere Innovation ist das 2007 gegründete Sub-Board Translationale Forschung («TraFo») mit dem Ziel, gezielte translationale Subprojekte zu den klinischen Studien zu entwickeln, die das entsprechende Biomaterial miteinbeziehen. An diesem Beispiel wird die enge Verzahnung zwischen praktischer, klinischer Tätigkeit und Grundlagenforschung deutlich. Ziel ist es, hierüber maßgeschneiderte Therapie für die individuelle Patientin zu entwickeln.

Diese innovativen Konzepte finden großen Anklang bei Patientinnen wie auch deren behandelnden Ärzten. So ist es nicht verwunderlich, dass der Leiter der German Breast Group, Prof. Dr. G. von Minckwitz, zur Eröffnung des diesjährigen Jahrestreffens mitteilen konnte, dass bereits 8,5% aller in Deutschland erkrankten Frauen im Rahmen klinischer Studien der GBG therapiert werden!

Schwerpunkte des Jahrestreffens

Die stetige Weiterbildung hat einen hohen Stellenwert bei der GBG. So wurden auch dieses Jahr wieder diverse Workshops angeboten, wie das Management dermatologischer Nebenwirkungen (gerade im Hinblick auf das Management neuerer Substanzen wie Lapatinib und Sorafenib), Hinweise zur Durchführung neoadjuvanter Studien in Kliniken, Prüfarztpflichten aus der rechtlichen Perspektive, ein Workshop zur CRF Online-Erfassung mit MedCODES, dem neuen webbasierten Dokumentationssystem der GBG, und die kostendeckende Durchführung von klinischen Studien. Darüber hinaus wurde als Schwerpunkt eine mehrstündige Schulung der «Good Clinical Practice» angeboten, die den Anforderungen der Behörden Rechnung trägt und vom Leiter der Ethikkommission der Universität Frankfurt und der hessischen Landesärztekammer durchgeführt wurde. Herr Prof. Harder hat in sehr anschaulicher und informativer Weise Hintergründe und Voraussetzungen zur Durchführung klinischer Studien sowie Grundlagen der Statistik erläutert. In weiterführenden Workshops konnte dann das Gelernte interaktiv angewandt werden. Diese Kurse wurden von den Ärztekammern der Länder zusätzlich zur Teilnahme am Jahrestreffen zertifiziert. Ein weiterer Schwerpunkt ist die Translationale Forschung. Hier wurden neben Vorträgen auch Workshops angeboten, die die Arbeit und die Ziele der TraFo verdeutlichten. Sie bildet die Schnittstelle zwischen Grundlagenforschung und Klinik und hat zum Ziel, die Identifizierung von Zielmolekülen sowie individueller Therapiekonzepte und die Entwicklung neuer Therapieansätze zu entwickeln.

Ein Highlight des diesjährigen Treffens war die Anwesenheit von John Forbes. John Forbes ist der Leiter der «Australian and New Zealand Breast Cancer Trials Group» (ANZ BCTG) in Australien. In einem sehr anschaulichen, informativen und überaus eloquenten Vortrag hat er die Strukturen seiner Organisation, die Historie sowie die strukturelle Entwicklung mit der großen logistischen Herausforderung in einem so weitläufigen Land wie Australien dargestellt. Seine Leidenschaft sowie die Notwendigkeit dieser Art der Forschung mit der internationalen Kooperation war für alle Teilnehmer deutlich zu spüren. Wie in jedem Jahr wurden die besten Zentren in puncto Rekrutierung, Organisation, Monitoring und Gewebesammlung durch die entsprechenden Ansprechpartner innerhalb der GBG ausgezeichnet.

Eine weitere Erneuerung des diesjährigen Treffens

war die Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie-Mamma (AGO). Am Samstag, 21.02.2009, wurden durch Mitglieder der AGO Kommission Mamma die Updates der Leitlinie 2009 vorgestellt. Der enge Bezug zueinander und die Möglichkeit, beide Veranstaltungen quasi in «in einem» besuchen zu können, veranlasste die GBG zu dieser Zusammenarbeit. Dass die Idee erfolgreich war und vom Publikum sehr gut aufgenommen wurde, zeigte sich schon an der Teilnehmerzahl von über 400 Besuchern! So wird wohl auch in Zukunft an dieser Zusammenarbeit festgehalten, um diese Synergie sowohl für Vortragende als auch für Teilnehmende zu nutzen.

Neben der reinen Vorstellung der GBG-Studien erfolgte in diesem Jahr erstmalig ein Update über die Art und Wirkungsweise einiger, zum Teil neuerer Prüfmedikamente wie Lapatinib (GeparQuinto, Neo-ALLTO), nab-Paclitaxel (ICE II), Sorafenib (Sofia-Studie), Rad001 (RADAR-Studie), Bevacizumab (GeparQuinto, LEA), Bendamustin (RiTA-Studie), Celecoxib (REACT-Studie), Ixapepilone (Studie in Vorbereitung) und Denosumab (Studie in Vorbereitung). Besonderer Wert wurde dabei auf die kurze und präzise Darstellung der Wirkungsweise und des Nebenwirkungsmanagements bzw. auf die Prävention und das frühzeitige Erkennen dieser gelegt.

Klinische Studien

Geschlossene klinische Studien

1. Neoadjuvante Studien: Die abgeschlossenen, neoadjuvanten Studien wurden von Prof. Huober präsentiert. Zu ihnen gehören die GeparQuattro-, Prepare- und TECHNO-Studien.

Erste Ergebnisse der *GeparQuattro-Studie*, einer randomisierten Phase-III-Studie zur Untersuchung der Effektivität einer simultanen oder sequentiellen Gabe von Capecitabin (X) zu Epirubicin-Cyclophosphamid-Docetaxel (EC-Doc) mit oder ohne Trastuzumab, konnten bereits im letzten Jahrestreffen vorgestellt werden. So zeigte sich, dass EC-DocX bzw. EC-Doc-X tendenziell mehr nichthämatologische Toxizitäten, aber weniger hämatologische Toxizitäten 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 mehrere nichthämatologische Toxizitäten

und verbessert nicht das pathologische Ansprechen im Allgemeinen. Die Verlängerung der neoadjuvanten Chemotherapie reduziert die Compliance, führt zu häufigeren, früheren Tumorprogressionen und verbessert nicht das pathologische Ansprechen. Die Langzeitwirksamkeit ist noch abzuwarten.

Die geschlossene *Prepare-Studie*, eine randomisierte, dosisintensivierte Studie mit Epirubicin, Paclitaxel und CMF (Cyclophosphamid, Methotrexat, Fluorouracil) alle 14 Tage $\pm$ Darbepoetin alpha versus sequentiell applizierter Chemotherapie mit Epirubicin und Cyclophosphamid gefolgt von Paclitaxel in Standarddosierung und Standardintervall $\pm$ Darbepoetin alpha, wurde vorgestellt. Erste Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass die pathologische Komplettremission im dosisintensivierten Arm signifikant höher liegt als im Standardarm, dieses aber auch zu mehr nichthämatologischen Toxizitäten wie Mukositis und Neuropathien führt. Die hämatologischen Toxizitäten sind hingegen in beiden Armen gleich häufig beobachtet worden. Die abschließende Auswertung ist noch abzuwarten.

Ziel der *TECHNO-Studie*, eine von der AGO übernommene Studie, ist die Untersuchung der Wirkung sowie der Sicherheit einer präoperativen Therapie mit Epirubicin/Cyclophosphamid gefolgt von Paclitaxel/Trastuzumab bei Patientinnen mit einem HER2-überexprimierenden Mammakarzinom.

Das primäre Ziel dieser Phase-II-Studie ist die Frage nach der Häufigkeit von histologischen Komplettremissionen, der Anzahl an SAEs und hier vor allem die Rate der aufgetretenen kardialen NYHA-III/IV-Ereignisse.

2. *Adjuvante Studien*: Die abgeschlossenen adjuvanten Studien wurden von Prof. Blohmer präsentiert. Zu ihnen zählen die Studien GAIN, ICE, NNBC3, GABG IV, ARNO, BCIRG005/006 und ZORO.

In der *ICE-Studie* wurden Patientinnen ab dem 65. Lebensjahr zu Ibandronat mit oder ohne Capecitabin randomisiert. 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 ab dem 65. Lebensjahr mit primärem Mammakarzinom ist bis heute unzureichend untersucht. Dieses große Patientinnen-Kollektiv war in den meisten Fällen bei bisherigen Studien unterrepräsentiert. Die Studie hat bis August 2008 insgesamt 1409 Patientinnen rekrutieren können. Erste Auswertungen bezüglich der Toxizität werden im Sommer dieses Jahres erwartet, erste Daten zur Wirksamkeit

im Oktober 2010. Bisher scheint dieser Therapieansatz sinnvoll bezogen auf die Verträglichkeit.

Die in der *NNBC-3-Studie* eingeschlossenen, nodal negativen Frauen werden entsprechend dem klinisch pathologischen Befund oder dem uPA/PAI-1-Status in zwei Risikogruppen eingeteilt; nodal negative Patientinnen mit niedrigem Rezidivrisiko werden endokrin behandelt und beobachtet. Frauen mit hohem Risiko erhalten entweder 6 Zyklen Chemotherapie mit 5-Fluorouracil, Epirubicin und Cyclophosphamid (FEC) oder 3 Zyklen dieser Kombination und danach 3 Zyklen Docetaxel (Doc). Hierbei wird die Wirksamkeit und Bewertung von klinisch-pathologischen und biochemischen Markern als Auswahlkriterium für die Risikobestimmung verglichen. Ein weiteres Studienziel ist der Vergleich von FE100C mit FE100C-Doc bezüglich des krankheitsfreien Überlebens. In dieser Studie, die bis Ende Januar 2009 rekrutierte, wurden 4149 Patientinnen eingeschlossen. Damit stellt sie die erste nun nicht mehr rekrutierende Studie dar, die anhand biologischer Faktoren eine Risikoeinteilung vornimmt.

Die *GAIN-Studie* ist eine Phase-III-Studie zum Vergleich einer der beiden dosisdichten, adjuvanten Chemotherapien ETC und EC-TX 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. Diese Studie rekrutierte bis August 2008 insgesamt 3024 Patientinnen.

Weitere abgeschlossene Studien sind die GABG-IV-, ARNO-, BCIRG- und ZORO-Studien. Hier sind die Publikationen entweder in Bearbeitung oder bereits abgeschlossen.

3. *Palliative Studien*. Die abgeschlossenen palliativen Studien wurden von Dr. Vogel präsentiert. Zu ihnen zählen die Monica- und die TBP-Studien.

Die *Monica-Studie* dient zur Bestimmung der Effektivität von Capecitabin als Monotherapie in der First-line-Behandlung. 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 First-line-Behandlung des Mammakarzinoms.

Die *Treatment-beyond-Progression (TBP)-Studie*, eine multizentrische, randomisierte Phase-III-Studie zum Vergleich von Capecitabin alleine oder in Kombination mit Trastuzumab bei Patientinnen mit HER2-positivem, metastasiertem Mammakarzinom und Progression nach vorheriger Behandlung mit Trastuzumab, ist ebenfalls geschlossen. Eine erste Analyse konnte eine Verbesserung der progressionsfreien Überlebenschance bei Patientinnen zeigen, die mit der Kombination aus Trastuzumab und Lapatinib behandelt wurden. Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin führt zu weniger Tumorprogressionen und Todesfällen als Capecitabin alleine. Die Kombination beider Medikamente erhöht das mediane progressionsfreie Überleben.

Offene klinische Studien

Neoadjuvante Studien wie die Sofia-, GeparQuinto- und NeoALLTO-Studie sind zurzeit rege rekrutierend im neoadjuvanten Setting.

Die *Sofia-Studie* wurde von Frau PD Dr. Loibl vorgestellt. In dieser multizentrischen, Single-arm Phase-II-Studie wird präoperativ Epirubicin, Cyclophosphamid (EC) und Sorafenib gefolgt von Paclitaxel und Sorafenib bei Frauen mit primärem Mammakarzinom, die vorher keine andere Behandlung erfahren haben, gegeben. Die bekannteste Nebenwirkung von Sorafenib ist das Hand-Fuß-Syndrom. Die angegebene Dosierung von 800 mg zeigte sich zunächst bezüglich dieser NW als problematisch. Nach einem Amendment, wonach die Dosierung nun ausgehend von 200 mg eskaliert wird, geht die Toxizität deutlich zurück und die Patientinnen sind gut führbar. Dies zeigt, dass die vielversprechende Substanz Sorafenib trotz anfänglicher Schwierigkeiten in der Verträglichkeit bei entsprechender Vorsicht gut zu verabreichen ist.

Die *GeparQuinto-Studie*, die durch Prof. von Minckwitz vorgestellt wurde, hat im April 2007 mit großem Erfolg die Rekrutierung begonnen. Es ist eine Phase-III-Studien-Konzept zur Kombination von Bevacizumab, Everolimus oder Lapatinib mit einer neoadjuvanten Chemotherapie bei primärem Mammakarzinom. Die Teilnehmerinnen der GeparQuinto-Studie werden entsprechend des HER2-Status der Stanzbiopsie und des Ansprechens nach 4 Zyklen EC 3 unterschiedlichen Settings zugeführt, in der jeweils die experimentellen Behandlungen mit Bevacizumab, Lapatinib und Everolimus (RAD001) mittels Randomisation zugeteilt wird. Bisher konnten über 600 Patientinnen eingeschlossen werden.

Adjuvante Studien sind die BCP-, RADAR-, REACT-, Panther-, LEA-, RiTA-, SOLE- und STP-Studien. Im Folgenden wird nur eine Auswahl genauer skizziert.

Die *Breast Cancer in Pregnancy-Studie (BCP)*, die durch Frau Dr. Schwedler vorgestellt wurde, ist eine Registerstudie, bei der man prospektiv wie auch retrospektiv Patientinnen registrieren kann. Es gibt noch wenige Daten über den Verlauf einer Brustkrebserkrankung während einer Schwangerschaft. Um die Therapie für Mutter und Kind optimieren und die Beratung betroffener Frauen besser gestalten zu können, werden dringend weitere Erfahrungen benötigt. Es können Frauen registriert werden, bei denen während einer Schwangerschaft Brustkrebs diagnostiziert und behandelt wurde. Es sollen der Schwangerschaftsverlauf, eventuelle Akut- und Spätfolgen der Therapie für das Kind sowie die Prognose für die Mutter untersucht werden. Bei entsprechenden Ereignissen in der Schwangerschaft und/oder unter Therapie sollen diese an die GBG gemeldet werden. Bisher wurden über 200 Patientinnen gemeldet. Auch hierfür gibt es ein TraFo-Projekt (Biomaterial des Primärtumors und der Plazenta werden gesammelt).

Die *RADAR-Phase-II-Studie*, vorgestellt durch Herrn Prof. Maass, untersucht prospektiv nach einem randomisierten, diskontinuierlichen Design die Effektivität des RAD001, eines oral verfügbaren und gut verträglichen Rapamycin-Derivats, das ausschließlich bei Patientinnen mit ossär metastasiertem Mammakarzinom das mTOR-Protein blockiert und dadurch einen Einfluss auf die Tumorpherifation und Angiogenese ausübt. Zu betonen ist der innovative Stellenwert dieser Studie im palliativen Setting.

Die *Panther-Studie* wurde mit großem Engagement durch Herrn Prof. Möbus vorgestellt. Dabei handelt es sich um die Nachfolgestudie der mit Erfolg durchgeführten GAIN-Studie. Es ist eine internationale, multizentrische Phase-III-Studie in Kooperation mit Studiengruppen in Schweden, Finnland und Österreich. In der Panther-Studie wird das Standardschema 3-mal FEC 3-wöchentlich (5-Fluorouracil, Epirubicin und Cyclophosphamid) gefolgt von 3-mal Docetaxel 3-wöchentlich mit 3-mal EC (Epirubicin, Cyclophosphamid) gefolgt von 3-mal Docetaxel dosisintensiviert und dosiseskaliert (2-wöchig) verglichen. Dieses vielversprechende Schema für nodal positive, nicht metastasierte Patientinnen ist in Deutschland seit Dezember 2008 zur Rekrutierung offen. International wurden bereits über 520 Patientinnen eingeschlossen.

Breast Care

Neues: In den Sub-Boards werden neue Ideen, neue Erkenntnisse und Ansatzpunkte für innovative Studienkonzepte gesammelt und bearbeitet. In diesem Rahmen ist beispielsweise ein Konzept zur *NaTaN2-Studie* in Kooperation mit der HOG (USA) entstanden. Es handelt sich dabei um eine Add-on-Studie nach vorheriger Taxan-haltiger Chemotherapie. Darin wird entweder zu Aflibercept (ein selektiver VEGF alpha- und beta-Inhibitor) oder zur Standardtherapie/Observation bei nicht metastasierten, Her2-negativen Patientinnen randomisiert. Es ist geplant, die Her2-positiven Patientinnen zu Trastuzumab versus Trastuzumab mit Pertuzumab zu randomisieren (*NaTaN3-Studie*). Die *GAIN2-Studie* ist in Vorbereitung, bei der EC-T dosisintensiviert in Kombination mit Ibandronat versus Denosumab gegeben wird und zusätzlich zu Ixapepilone randomisiert wird. Auch die *Nachsorgestudie* ist in diesem Rahmen entstanden. Hier soll die standardisierte Nachsorge mit einer intensivierten Nachsorge (Tumorzellnachweis im Blut und Tumormarkerkontrolle) verglichen werden.

Anfang 2009 wurde das operative Sub-Board gegründet, um weitere Fragestellungen, auf die in Zukunft Antworten gefunden werden sollen, aus dem operativen Bereich zu bearbeiten. Diese sind folgende:

- Sentinel Node nach Sentinel Node beim Lokalrezidiv.
- Multizentrität – eine absolute Kontraindikation für die BET?
- Begleitendes DCIS – absolute Indikation zur Nachresektion.
- DCIS – Radiatio für alle?
- Bessere präoperative Detektion der pCR.
- Senkung der Mastektomie-Rate nach neoadjuvanter Chemotherapie.

Zusammenfassung

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, Industrie und GBG nicht möglich gewesen wäre.

Alle Vorträge des Jahrestreffens 2008 inklusive Präsentationen zu den Workshops sowie weiterführenden Informationen zu Studien der GBG sind auf der Homepage www.germanbreastgroup.de und www.germanbreastgroup.de/jahrestreffen einzusehen. Das Jahrestreffen in 2010 wird am Freitag, 12., und Samstag, 13. März 2010, stattfinden.

Dank

Ohne die finanzielle Unterstützung aus der Pharmaindustrie wäre das Jahrestreffen der GBG nicht durchführbar gewesen. Es wurde freundlicherweise unterstützt von Roche Pharma AG, GlaxoSmith-Kline, Astra Zeneca und Amgen.

Und nicht zuletzt können solche großen und zukunftsweisenden Studien nicht ohne die Teilnahme aller Patientinnen sowie der unermüdlichen Unterstützung aller Prüfarzte durchgeführt werden – auch dafür dankt die GBG allen Beteiligten!