

IMPAKT 2011 – a Unique International Meeting on Breast Cancer Translational Research

Julian Puppe

Breast Center, Department of Obstetrics & Gynecology, University of Cologne, Cologne, Germany

The 3rd IMPAKT Breast Cancer Conference and the pre-IMPAKT training course, organized by the Breast International Group (BIG) and European Society for Medical Oncology (ESMO), were held on May 4–7, 2011 in Brussels, Belgium. Nearly 600 researchers and oncologists from all over the world attended this annual conference on translational and clinical breast cancer research. This year, the meeting focused on clinically challenging breast cancer subtypes, genomic profiling, tumor microenvironment, preoperative therapies as well as the practical implementation of targeted therapies.

Pre-IMPAKT Training Course

The main meeting was preceded by the Pre-IMPAKT training course especially conceived for young clinicians and researchers. The pre-IMPAKT training course offered a broad teaching program in translational breast cancer research through exposure and interaction with the faculty members. For this course, dedicated leaders in the field provided a comprehensive educational program covering all the important fields of ongoing research. The participants were limited to a group of 50 young oncologists at the beginning of their career. Participants were selected through application on a competitive basis. The training course took place in a conference room where everybody was able to directly interact with the speakers. The training course faculty headed by Mitchell Dowsett, UK, and Nadia Harbeck, Germany, warmly welcomed the participants with a social lunch followed by a presentation about fellowship planning.

The first part of the course was composed of lectures giving an overview on the development and clinical implementation of biomarkers. Nadia Harbeck gave an introductory lecture on strategies and challenges in biomarker development. In the next presentation, Daniel F. Hayes, USA, talked about the clinical utility of tumor markers and how to design a proper trial for the evaluation of a novel tumor marker. A lecture by Mitchell Dowsett gave interesting insights into the

development and establishment of biomarker assays. Lectures on analytical validity of assays by John Bartlett, UK, and statistical traps by Stefan Michiels, Belgium, concluded this educational session. The next session gave an update on the latest developments of targeted drugs and personalized medicine in oncology. Bryan Hennessy, Ireland, presented an interdisciplinary scientific approach in comparison to the current model of reductionism in cancer research. Lajos Pusztai, USA, talked about the applications of next-generation sequencing of breast cancer genomes and Jorge Reis-Filho, UK, followed with a thematically fitting presentation about the opportunities and challenges in massive parallel sequencing.

The next day started with a general introduction into cancer immunology. Guiseppe Curigliano, Italy, presented an overview of immunotherapy and how to design an innovative trial giving an example of HER2 immuno-targeted therapy. Laurence Zitvogel, France, then gave an impressive lecture on the role of the immune system in chemoresistance and the synergies between chemotherapy and immunotherapy. Circulating tumor markers were the topic of the next session. Klaus Pantel from Hamburg, Germany, spoke about the potential benefit of circulating tumor cells (CTSs) as prognostic marker and for real-time therapy monitoring. Additionally, Libero Santarpia, Italy, talked about circulating micro RNAs as novel biomarkers for breast cancer.

After each session the auditorium took the opportunity to discuss the controversies directly with the faculty members. Moreover, the training course offered a unique platform to network in a small group setting during the breaks enabling an easy dialogue between leaders in the field and the next generation of researchers. In summary, this training course provided a comprehensive review of ongoing breast cancer research and was an excellent preparation for the main conference by bridging the gap between fundamental research and clinical implications.

Main IMPAKT Conference

Immediately after the training course, the main IMPAKT meeting 2011, chaired by Mitchell Dowsett and Nadia Harbeck, was opened featuring an impressive list of invited speakers presenting an overview of recent scientific discoveries in translational breast cancer research.

Several keynote lectures focused on approaches to deal with the massive amounts of clinical genomic data by creating bionetworks. An additional keynote lecture discussed the risk integration of new breast cancer genes. Douglas Easton, UK, presented genes involved in hereditary breast cancer and talked about the combination of rare and common variants contributing to breast cancer lifetime risk like the SNP genotype, breast density and mutation position which complicates risk prediction in clinical practice. Rita Schmutzler, Germany, completed this session by presenting data on the Rad51c-gene as proof of principle for the existence of further risk genes that might be clinically useful. Eric Winer, USA, spoke about the clinical use of breast cancer genomics as a prognostic tool and means to determine the appropriate treatment for tumor subtypes. He also stressed the impact of genomic testing on future clinical trials to individualize therapy and predict resistance to targeted therapies like BRAF inhibition.

During the session on clinically challenging subtypes, Sherene Loi from Brussels talked about how to identify poor prognosis in ER-positive disease. She mentioned that the proliferative phenotype is associated with a poor prognosis in ER-positive disease. Moreover, prognostic signatures such as Mammaprint[®] provide useful measurements of proliferation activity. However, a better biological understanding is needed to identify the molecular drivers of this phenotype. Anita Dunbier, UK, investigated the transcriptional effects of aromatase inhibitor (AI) treatment in a neoadjuvant setting and showed that proliferation-associated genes were highly down-regulated. Poor Ki-67 response to anastrozole revealed a higher expression of an inflammatory signature. In addition, lymphocytic infiltration was associated with a poor response to AI.

Further clinically challenging subtypes were discussed in another session. Anne Vincent Salomon, France, concluded that medullary carcinomas are a special histological subtype of the basal-like triple negative spectrum with a favorable prognosis. She highlighted that the stromal nature of those tumors plays an important role for their outcome. The nature of metaplastic breast cancer (MBC) was presented by Bryan Hennessy, Ireland. Interestingly, he presented data showing that MBC has a significant similarity to a 'tumorigenic' signature defined by CD44+/CD24- breast tumor initiating cells and may arise from earlier breast epithelial precursors contributing to chemoresistance and poor outcome.

The session about tumor microenvironment were chaired by Angelo Di Leo, Italy, and Klaus Pantel, Germany. Mina Bissel, USA, gave a fascinating talk about feasible targets within the tumor microenvironment and how to prevent dis-

integration of an exquisitely tuned system. Jonas Bergh, Sweden, discussed the discordance in hormone receptor and HER2 status between the primary cancer and corresponding metastasis. These data strongly indicate that routine biopsy verification of recurrence should be performed to improve quality of care including a better drug target evaluation.

Another session chaired by Philippe Bedard, Canada, and Bryan Hennessy, Ireland, focused on pathway inhibition by drug combinations. Klaus Hoeflich, USA, demonstrated the anti-tumor efficiency by combining MEK and PI3K inhibitors in basal-like cancers. He presented data of a phase 1b study using the MEK inhibitor GDC-0973 and a pan inhibitor of PI3K GDC-0941 in advanced solid tumors showing an impressive response rate of 40% with toxicity similar to single agent therapy. Additionally, inhibitors of p21-activated kinases (PAK) are currently being tested and might be combined with MEK/PI3K-inhibitor in basal-like cells. The talk by Jose Baselga, USA, gave an update about IGF-1R and mTOR inhibition. His group observed in a phase I study with the combination of the IGF-1R inhibitor Ridaforolimus and mTOR inhibitor Dalotuzumab a high antitumor activity in Luminal B tumors. That might provide a new treatment regimen for this aggressive tumor subtype.

In the preoperative session, Martine Piccart, Belgium, reviewed recent neoadjuvant trials like NeoSphere and NeoALTTO, which compared single with dual HER2 blockade. Despite difficulties in cross-trial comparison, a higher pathological complete response was observed with dual anti-HER2 blockade demanding validation in large adjuvant validation trials such as ALTTO or Aphinity.

The session on blood biomarkers was covered by a talk of Anne-Lise Borresen-Dale, Norway. She spoke about the potential of circulating miRNAs, which show aberrant expression in breast cancer. Beside RNA, also analysis of circulating free DNA (cfDNA) could lead to the development of novel blood based tests for early cancer detection. Gerard Brady and colleagues demonstrated the feasibility of cfDNA for PI3KCa-mutation detection in patients with advanced breast cancer. In an excellent talk, Daniel Hayes, USA, summarized the future potential of circulating markers such as CEA, MUC-1 protein and circulating tumor cells (CTC) for cancer detection and monitoring of patients with established disease.

The last conference session covered the clinical application of tumor genotyping. Leif Ellisen, USA, gave an example of high-throughput clinical genotyping performed at the MGH Cancer Center in Boston where they are screening tumor samples for genetic mutations and thus aiding physicians to guide therapeutic decisions. At the Gustave Roussy Cancer Center, France, another way of tumor genotyping is performed according to Fabrice Andre. Arrays CGH in combination with PI3CA/AKT mutation detection could help to select patients for specific clinical trials, which is currently being tested in the phase II study SAFIR01. Wolfgang Janni, Germany, finished this session by summarizing the clinical

utility and problems of molecular typing for treatment individualization.

Taken together, the IMPAKT 2011 conference provided a high scientific standard by inviting leading experts in the field of breast cancer thus making this conference one of the most important ones in translational breast cancer research worldwide. Furthermore, the Pre-IMPAKT training course served

as an ideal platform for social and career networking and was an exiting teaching lesson for young clinicians and scientist interested in translational research. The next IMPAKT Breast Cancer Conference, chaired by Sherene Loi, Brussels, and Fabrice Andre, Paris, will be held in Brussels on May 3–5, 2012. More Information about this conference can be found at: www.impakt.org.

31. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Senologie, Dresden 23.–25.06.2011 – Schwerpunkt Versorgungsforschung

Rachel Wuerstlein Stefan Kraemer

Brustzentrum, Universitäts-Frauenklinik Köln, Germany

Der interdisziplinäre Ansatz stand im Mittelpunkt der 31. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Senologie in Dresden. Unter der Kongresspräsidentschaft von Prof. Schulz-Wendtland zusammen mit Prof. Emons und Prof. Schneeweis kamen an den drei Tagen 300 Referenten, über 100 Aussteller und Sponsoren sowie über 2700 Kongressbesucher nach Dresden, um die Gelegenheit zum interdisziplinären Austausch und zur fächerübergreifenden Diskussion zwischen niedergelassenen, klinisch und wissenschaftlich tätigen Kolleginnen und Kollegen zu nutzen. Ziel ist die bestmögliche Versorgung der Patientin – dafür wächst die Bedeutung von Diagnostik und Therapie in allen beteiligten Disziplinen Chirurgie, diagnostische Radiologie, Gynäkologie/Geburtshilfe, Innere Medizin, Pathologie, plastische Chirurgie, Nuklearmedizin, Radioonkologie sowie Selbsthilfeinitiativen und Netzwerken.

Die Interdisziplinarität, die in der Senologie politisch wie im klinischen Alltag vorbildlich gelebt wird, zeichnet sich dadurch aus, dass Ansätze und Methoden verschiedener Fachrichtungen genutzt werden, die Chancen zur Prognoseverbesserung z.B. durch translationale Forschung optimal implementiert werden und die entsprechenden Strukturen im Gesundheitssystem (unter anderem Brustzentren, Leitlinien, Krebsregister) aufgebaut werden, um hier auch unter Berücksichtigung des Kostenfaktors im Sinne der uns anvertrauten Patientinnen und (selten) Patienten optimal tätig zu werden.

Neben der Grundlagenforschung und der klinischen Forschung spielt die Versorgungsforschung in diesen Netzwerken mit den Schwerpunkten Evidenz, Effizienz und Effektivität eine immer größer werdende Rolle. Auch dem trug die Jahrestagung in mehreren Schwerpunkten mit Diskussionsforen,

Symposien und vielen Einzelbeiträgen Rechnung, nicht zuletzt durch die Aktivitäten der Arbeitsgemeinschaft Zertifizierter Brustzentren unter Leitung von Herrn Prof. Beck sowie durch die spürbare Anwesenheit von Herrn Dr. Bruns stellvertretend für die Deutsche Krebsgesellschaft.

Preisträger des diesjährigen Klaus-Dieter-Schulz-Versorgungsforschungspreises ist Herr PD Dr. M. P. Lux, MBA, aus Erlangen mit seinem Beitrag zur Finanzierung zertifizierter Zentren – eine multizentrische willingness-to-pay Analyse. Vor dem Hintergrund sowohl der fraglichen Gewährleistung der Finanzierung von zertifizierten Brustzentren als auch der Frage nach der Wahrnehmung dieses Sachverhalts durch die Bevölkerung bzw. die Betroffenen wurden Faktoren für die gesellschaftliche Zahlungsbereitschaft im Gesundheitsbereich gesucht – unter Berücksichtigung des kalkulierten Zusatzaufwandes der zertifizierten Zentren und der Limitation durch fehlende Daten zur Ergebnisqualität. In der vorgestellten Umfrage unter mehr als 2000 Patientinnen wissen bereits 66,8% unserer senologischen Patientinnen, was die Definition eines zertifizierten Brustzentrums ist. Zudem informieren sich über die Hälfte der Patientinnen vor einem Besuch im Krankenhaus, ob es sich hierbei um ein zertifiziertes Zentrum handelt. Somit ist die Wahrnehmung dieser Einrichtungen durch die Betroffenen bereits durchaus vorhanden. 78,9% unserer senologischen Patientinnen denken, dass die Leistung von Krankenhäusern bzw. Zentren entsprechend der nachgewiesenen Qualität von Diagnostik und Therapie vergütet werden soll. Generell befürworten senologische Patientinnen einen Zuschlag von 644 € für ein Zentrum, wenn dieses zertifiziert ist und entsprechende Qualität bietet. Dieses ist ein Betrag, der in etwa dem in einigen Brustzentren (z.B. Nordrhein-

Westfalen) zusätzlich zur DRG gezahlten Zuschlag entspricht. 44,2% der Patientinnen würden dafür sogar eine Steigerung der Krankenkassenbeiträge akzeptieren, wenn dafür die Versorgung in zertifizierten Zentrumsstrukturen finanziert werden würde. In der Umfrage wurden Eigenbeiträge bis zu einem Mittelwert von 345,73 € als Selbstzahlerleistung durch die Patientinnen in Erwägung gezogen. Im Fazit werden Zuschläge durch die Kostenträger seitens der Patientinnen befürwortet, wenn nachweislich die Struktur-, Prozess und (!) Ergebnisqualität erhöht ist, und eine leistungsorientierte Vergütung der Behandler wird befürwortet. Somit ist die Unterstützung unserer Patientinnen für zertifizierte Strukturen vorhanden! (Die Daten wurden freundlicherweise von Herrn PD Dr. M. P. Lux zur Verfügung gestellt).

In der gleichen Sitzung und unter Beteiligung der DGGG (Prof. Friese), der DKG (Dr. Bruns) und des Berufsverbandes (Dr. Halfinger) stellte Herr PD Dr. A. Wöckel aus Ulm Daten zur BRENDA-Analyse (Quality of breast cancer care under evidence-based guidelines) vor sowie Dr. R. Würstlein aus Köln ein sektorübergreifendes Modell zur Zusammenarbeit zwischen Brustzentren und Niedergelassenen in NRW. Die BRENDA-Studie zeigt retrospektiv das signifikant bessere rezidivfreie und Gesamtüberleben bei leitlinienkonformer Therapie in der Adjuvanz, wobei zu berücksichtigen ist, dass in den hier erhobenen Daten nur 60% der Patientinnen in allen Bereichen leitlinienkonform behandelt wurden. Prospektiv wurden dann die Faktoren für ein Abweichen bzw. eine Modifikation der Leitlinie identifiziert. Der Qualitätsindikator Leitlinienkonformität könnte bei der Zertifizierung von Brustzentren zu einem Baustein bei der Überprüfbarkeit der Leistungsfähigkeit und Versorgungsqualität werden (Wöckel et al.: Versorgungsforschung – BRENDA und die Folgen. *Senologie* 2011;8:89). Für die Brustzentren in NRW und die niedergelassenen Kolleginnen und Kollegen stellt das sektorübergreifende und von der Ärztekammer Westfalen-Lippe zertifizierte Kölner Modell eine Möglichkeit der überprüfbaren Schnittstellenoptimierung bei der Behandlung von Patientinnen mit Brustkrebs zwischen dem ambulanten und dem stationären Sektor dar (www.aekwl.de/info-zert). Ein Posterpreis in der Versorgungsforschung ging außerdem an A. Bender et al. für den Beitrag «Vergleich von Patientinnen-Charakteristika und Ergebnisqualität zwischen einem urbanen und einem ländlichen Brustzentrum in Hessen».

Informationen zur Bedeutung des Nationalen Krebsplans auch in der Senologie konnten alle Interessenten in einem Diskussionsforum erhalten mit einem Rückblick über die Erfolgsgeschichte der Zertifizierung von Organkrebszentren und Onkologischen Zentren, insbesondere der Brustzentren, sowie den aktuellen Stand durch Prof. Bamberg, Prof. Beckmann und dem Präsidenten der DGS, Prof. Wallwiener. Insbesondere die Problematik der Durchführung und Organisation eines vollständigen Follow-ups beschäftigt derzeit die zertifizierten Brustzentren. Prof. Wallwiener und Prof.

Kreienberg machten in mehreren Sitzungen die Bedeutung der Zertifizierung multidisziplinärer Brustzentren deutlich. Hier stehen die Zentrumsbildung, Spezialisierung und Interdisziplinarität sowie die Rolle der Spezialisierung der Operateurin bzw. des Operateurs im Vordergrund mit dem Ziel, die Qualität der Versorgung flächendeckend und das Outcome der Patienten/-innen zu verbessern (Wallwiener et al., Zertifizierte multidisziplinäre Brustzentren: Ein Implementierungsprojekt der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Senologie in Partnerschaft mit der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. *Senologie* 2011;8:92–95). Aufgrund der hohen Mammakarzinominzidenz hat die etablierte Versorgung der Patientinnen mit Mammakarzinom in den zertifizierten Brustzentren eine zentrale Rolle in der Ausrichtung der DKG und im Nationalen Krebsplan (2010, BMG). Die Vereinheitlichung der Zertifizierung und Qualitätssicherung in den flächendeckenden onkologischen Versorgungsstrukturen sowie die Problematik der Finanzierung (insbesondere zusätzliche materielle und personelle Ressourcen zur Dokumentation der Qualität) sind gesundheitspolitisch relevante Themen. Die Überprüfung der Leitlinien in Kosten-Nutzen- bzw. Kosten-Effektivitätsanalysen ist unabdingbar, um die Therapiesicherheit für unsere Patientinnen aber auch die Therapeuten zu sichern. Die geforderte Ergebnisqualität, die nur schwer flächendeckend in Form des geforderten Follow-ups in den Zentren erhoben werden kann, und die in diesem Zusammenhang geforderten Krebsregister sind ein weiteres Ziel – und dies unter Vermeidung von Doppelstrukturen in der Datenerfassung und -auswertung. Der Nationale Krebsplan stellt, so Prof. Beckmann, eine Chance für die Stärkung der zertifizierten Brustzentren dar (Beckmann et al.: Brustzentren im Nationalen Krebsplan: Versorgung, Leitlinien und Dokumentation; *Senologie* 2011;8:97–98). Die ersten Publikationen zur Ergebnisqualität (Beckmann et al., Quality Assured Health Care in Certified Breast Centers and Improvement of the Prognosis of Breast Cancer Patients. *Onkologie* 2011;34:362–367) bestärken die Beteiligten, auch in den nationalen und internationalen Gremien weiter für die Senologen aktiv mitzuwirken. In dieser Arbeit zeigte sich die Diagnostik und Therapie in einem zertifizierten Brustzentrum als unabhängiger prognostischer Faktor mit einer Verbesserung des Gesamtüberlebens um 30%.

Es ist der Kooperation von interdisziplinär tätigen Senologen zu verdanken, dass die Entwicklung der Versorgung von Brustkrebs-Patientinnen so zielstrebig und weitsichtig angegangen wurde. Die Nutzung dieses Vorsprungs ist die Stärke unseres Fachs im Netzwerk der onkologischen Versorgung. Wir dürfen gespannt sein, was sich im Feld der Versorgung und Versorgungsforschung bis zum nächsten Jahreskongress in Stuttgart 2012 in unserem gesundheitspolitischen Umfeld und Auftrag verändern wird.

Aktuelles vom amerikanischen Krebskongress (ASCO 2011) in Chicago

Susanne Steer

Universitätsfrauenklinik, Halle (Saale)

Die diesjährige ASCO-Tagung stand unter dem Motto «Patients, Pathways and Progress». Zahlreiche Educationals und Präsentationen betrafen auch das Thema Mammakarzinom.

Das Mammakarzinom als heterogene Erkrankung

Wie ein roter Faden zog sich die Betrachtung des Mammakarzinoms als heterogene Erkrankung durch alle Beiträge. Unterschieden werden die Typen Luminal A (low-risk rezeptorpositiv) und B (high-risk rezeptorpositiv), HER2-positiv (HER2-Überexpression) und Basal-like (tripel-negativ). Trotz unzureichender Übereinstimmung zwischen den Methoden wird wegen des leichteren Zugangs häufig die immunhistochemische Charakterisierung an die Stelle der originalen molekularen Typisierung genutzt. Obwohl prospektiv nicht ausreichend getestet, suggeriert diese Form der Untergliederung eine erhebliche Hilfestellung für klinische Entscheidungen.

Prävention

Highlight der diesjährigen ASCO-Konferenz war sicher die Präsentation der aktuellen Daten der NCIC-CTG-MAP.3-Studie zur Prävention des Mammakarzinoms. Diese randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde Studie wurde von Paul E. Goss vorgestellt. Bisher war bekannt, dass Tamoxifen und Raloxifen zur Prävention des Mammakarzinoms wirksam sind. In Europa haben sich diese Substanzen aber wegen der unklaren Nutzen-Risiko-Relation nicht durchgesetzt. In der hier vorgestellten Arbeit wurde erstmals ein Aromatasehemmer, Exemestan, bei 4500 postmenopausalen Frauen mit einem erhöhten Mammakarzinomrisiko im Vergleich zu Placebo untersucht. Einschlusskriterien waren: Alter über 60 Jahre, kumulatives 5-Jahres-Mammakarzinom-Risiko 1,66% (Gail-Modell), vorausgehende Risikoläsionen (ADH, LIN) oder Mastektomie wegen DCIS. Durch die 5-jährige Einnahme von Exemestan konnte nach einem medianen Follow-up von 3 Jahren das Auftreten von invasiven Karzinomen um 65% im Vergleich zur Placebo-Gruppe reduziert werden (0,19 vs. 0,55%; Hazard Ratio 0,35; 95% CI 0,18–0,70; $p = 0,002$). In der Exemestangruppe traten 11 invasive Karzinome auf, in der Kontrollgruppe traten 32 invasive Karzinome auf. Auch das Auftreten nicht-invasiver Läsionen war in der mit Exemestan behandelten Gruppe signifikant seltener (13 vs. 25 Fälle). Nebenwirkungen waren unter Exemestan leicht, aber signifikant erhöht, insbesondere bezüglich Hitzewallungen und Durchfällen. Keine Unterschiede er-

gaben sich hinsichtlich Osteoporose, Frakturen und kardialer Ereignisse.

Die Ergebnisse sind von hohem Interesse, eingeschränkt ist die Aussage jedoch durch die noch zu kurze Beobachtungszeit und durch die Notwendigkeit einer noch besseren Eingrenzung der Risikopatientinnen. Vor Übernahme in die Praxis sollten diese Fragen geklärt und die Ergebnisse laufender Studien (andere Aromatasehemmer, andere Risikogruppen wie z.B. hereditäres Risiko mit BRCA-Mutation) abgewartet werden.

Goss P E. Exemestane for primary prevention of breast cancer in postmenopausal women: NCIC CTG MAP.3 – A randomized placebo-controlled clinical trial. (Abstract#LBA504)

Goss P E. Exemestane for Breast-Cancer Prevention in Postmenopausal Women. NEJM 2011; 364; 25: 2381–2391.

Kontralaterales Mammakarzinom

Das Deutsche Konsortium für Familiären Brust- und Eierstockkrebs hat über einen Zeitraum von 25 Jahren bei 4000 Frauen aus 3000 Hochrisikofamilien Daten zum Auftreten eines kontralateralen Mammakarzinoms erhoben. In der vorgestellten Studie waren die Frauen von Interesse, die zwar ein hohes familiäres Risiko haben, aber nicht BRCA-Mutationsträgerinnen sind. Ein kontralaterales Mammakarzinom trat mit einer Häufigkeit von 19% bei Frauen aus Hochrisikofamilien ohne BRCA-Mutation auf. Bei Frauen unter 40 Jahren lag die Häufigkeit für das Auftreten eines kontralateralen Mammakarzinoms bei 29%. Bei Frauen ab einem Alter von 50 Jahren lag die Häufigkeit bei 15%. Diese Zahlen sind mit denen beim Mammakarzinom ohne familiäres Risiko vergleichbar. Bei Mutationsträgerinnen dagegen liegen die Häufigkeiten für das Auftreten eines kontralateralen Mammakarzinoms bei 46% für BRCA-1, bei 35% für BRCA-2. Schlussfolgerung ist: Bei Frauen mit erhöhtem Mammakarzinomrisiko, die keine BRCA-Mutationsträgerinnen sind, sollte die prophylaktische Mastektomie nicht generell empfohlen werden.

Rhimi K. Contralateral breast cancer risk in patients with familial breast cancer who tested negative for BRCA1 and BRCA2. J Clin Oncol 29: 2011 (suppl; abstr 1013).

Biomarker

Neue Methoden, wie Genexpressionsanalysen, aber auch vereinfachte PCR-basierte Genanalysen wie Oncotype DX oder PAM50 sind in vergleichenden Studien untersucht worden. Demnach kann mit diesen Methoden das Rezidivrisiko oder die Wahrscheinlichkeit des Therapieansprechens abgeschätzt

werden. Ein routinemäßiger Einsatz außerhalb prospektiver Studien kann jedoch noch nicht empfohlen werden. Als Zukunftsoption wurde die Möglichkeit evaluiert, durch Einzelanalysen von Genen und Genpolymorphismen nicht nur die Tumoreigenschaften zu beschreiben, sondern auch Patienteneigenschaften wie das Risiko von Nebenwirkungen, z.B. hinsichtlich der Neuropathien bei Taxantherapie, oder den Metabolismus von Medikamenten, z.B. hinsichtlich der Aromatasehemmer mit vom individuellen Metabolismus abhängigen unterschiedlichen Ansprechraten.

Bastian R R L. Using the PAM50 breast cancer intrinsic classifier to assess risk in ER+ breast cancers: A direct comparison to Oncotype Dx. (Abstract#503)

Multigene predictors developed on breast cancer cell lines to predict patient chemotherapy response: A validation study on the NSABP B-27 trial. (Abstract#1029)

Schneider B P. Genetic associations with taxane-induced neuropathy by genome-wide association study (GWAS) in E5103. (Abstract#1000)

Ingle J N. Genes regulating estradiol and estrogene-conjugate levels in postmenopausal women with resected early-stage breast cancer detected by a genome-wide association study (GWAS). (Abstract#1001)

Zirkulierende Tumorzellen

In der metastasierten Situation kann durch den Nachweis von zirkulierenden Tumorzellen und deren Eigenschaften (Hormonrezeptorstatus, HER2-Status) im Verlauf der Erkrankung die Therapieentscheidung beeinflusst werden. Julia K. Jueckstock stellte eine aktuelle Analyse der Daten von 1247 Patientinnen mit frühem Mammakarzinom, einer Teilkohorte aus der adjuvanten SUCCESS Studie, mit einem Follow-up von im Median 32 Monaten vor. Der Nachweis von zirkulierenden Tumorzellen vor einer adjuvanten taxanhaltigen Chemotherapie war in der hier vorgestellten Untersuchung im Gegensatz zu bisherigen Ergebnissen ohne prognostische Relevanz. Bei 21,1% der Patientinnen war vor Therapiebeginn mindestens eine Tumorzelle in 23 ml peripherem Blut nachweisbar. Die Rezidivrate betrug in der Gruppe mit Nachweis zirkulierender Tumorzellen 9,9%, die Mortalität 5,7%, im Vergleich zu einer Rezidivrate von 7,0% ($p = 0,124$) und Mortalität von 3,4% ($p = 0,11$) in der Gruppe ohne Nachweis zirkulierender Tumorzellen. Die Arbeitsgruppe erklärt den Widerspruch dieser Daten zur vorangehenden Analyse mit der geringen Patientinnenzahl und der noch kurzen Beobachtungszeit.

Jueckstock J K. Prognostic relevance of circulating tumor cells (CTC) before adjuvant chemotherapy in patients with breast cancer: Results of the German SUCCESS trial. (Abstract#1033)

Neoadjuvante Therapie

Der Einsatz der primär systemischen Therapie hat in den letzten Jahren deutlich zugenommen. Bei der Beurteilung der einzelnen Studien müssen die verschiedenen Definitionen der pCR (pathologische Komplettremission) berücksichtigt werden. In den deutschen Arbeitsgruppen wird von einer Komplettremission gesprochen, wenn keine invasiven Karzinome und keine In-situ-Karzinome in der Brust und in der Axilla nachweisbar sind. Patientinnen, bei denen nach der Chemotherapie noch DCIS-Anteile nachweisbar waren, hatten eine schlechtere Prognose als die Patientinnen mit einer

vollständigen pathologischen Komplettremission. Als wichtiges aktuelles Ergebnis aus den deutschen Studien der AGO-B und der GBG präsentierte Gunther von Minckwitz eine Analyse zur Assoziation zwischen pCR-Rate und rezidivfreier Überlebenswahrscheinlichkeit. Die pathologische Komplettremission (pCR) korreliert insbesondere bei den tripel-negativen und HER2-positiven Tumoren mit dem krankheitsfreien Überleben. Im Gegensatz dazu hatte die pCR bei den Luminal-A-Typen keine prognostische Relevanz. Auch ohne pCR haben die Patientinnen mit Luminal-A-Karzinomen eine eher günstige Prognose.

Konsistent mit den in San Antonio vorgestellten Daten sind die guten Ansprechraten bei dualer Blockade des HER2-Rezeptors, z.B. mit Trastuzumab an der extrazellulären Domäne und Lapatinib an der intrazellulären Domäne. Neue Studien sollen die wirksamsten Dosierungen und Kombinationen dieser Substanzen untersuchen. Gefordert wurde, bei zukünftigen Studien der primär systemischen Therapie Biomarker für Ansprechen bzw. Resistenz auf die einzelnen Therapien zu untersuchen.

In mehreren Präsentationen wurde auch auf den Effekt von Bevacizumab beim Mammakarzinom eingegangen. In der deutschen GeparQuinto-Studie (neoadjuvante Therapie) war der Haupteffekt der Hinzunahme von Bevacizumab bei den tripel-negativen Karzinomen zu finden. In der amerikanischen NSABP-B-40-Studie war der Effekt eher bei den HR-positiven Patientinnen zu sehen. Beide Studien unterschieden sich in der Dosierung und Sequenz der einzelnen Substanzen. Anders beim Ovarialkarzinom, wo sich die interessanten Daten zum Einsatz von Bevacizumab in der Erstlinientherapie nun auch in der Rezidivtherapie bestätigten.

Bear H D. The effect on pCR of bevacizumab and/or antimetabolites added to standard neoadjuvant chemotherapy: NSABP protocol B-40. (Abstract#LBA1005)

Gerber B. Neoadjuvant bevacizumab and anthracycline-taxane-based chemotherapy in 686 triple-negative primary breast cancers: Secondary endpoint analysis of the GeparQuinto study (GBG44). (Abstract#1006)

Chang J C N. TBCRC 006: A multicenter phase II study of neoadjuvant lapatinib and trastuzumab in patients with HER2-overexpressing breast cancer. (Abstract #505)

Guarneri V. Final results of phase II randomized trial of neoadjuvant anthracycline-taxane chemotherapy plus lapatinib, trastuzumab, or both in HER2-positive breast cancer (CHER-LOB trial). (Abstract#507)

Minckwitz G V. Correlation of various pathologic complete response (pCR) definitions with long-term outcome and prognostic value of pCR in various breast cancer subtypes: Results from the German neoadjuvant meta-analysis. (Abstract#1028)

Lokoregionäre Therapie

Bereits viel diskutiert wurden die Ergebnisse der NCIC-CTG-MA.20-Studie zur lokoregionären Therapie, vorgestellt von Timothy J Whelan. Prospektiv randomisiert wurden über 1832 Patientinnen in adjuvanten Intention mit brusterhaltend operiertem nodalpositiven oder hochrisiko-nodal-negativen Mammakarzinom einer einfachen Brustbestrahlung (+/- Boost) oder einer zusätzlichen Bestrahlung der regionären Lymphknoten infra- und supraklavikulär, im A.-mammaria-interna-Bereich und im Level III der Axilla zugeführt.

Die Ergebnisse bei einer medianen Beobachtungszeit von 62 Monaten zeigten eine Verminderung des Lokalrezidivrisikos, eine signifikante Verbesserung des fernmetastasenfreien Überlebens (HR = 0,64, p = 0,002; 5-Jahres krankheitsfreies Überleben (DSF): 92,4 vs. 87,0%), und überraschenderweise auch – knapp nicht signifikant – eine deutliche Reduktion der Todesfälle (HR = 0,76; p = 0,07; 5-Jahres-Gesamtüberleben (OS): 92,3% vs. 90,7%) in der Gruppe mit regionärer Lymphknotenbestrahlung. Die Nebenwirkungen (Lymphödem und Pneumonitis) waren mäßiggradig erhöht. Ob diese Daten zu einer Änderung der Bestrahlungsstrategie führen, werden erst die Diskussion dieser Daten und möglicherweise weitere Studien zeigen. Das Ausmaß der Prognoseverbesserung widerspricht jedenfalls der Oxford-Overviewanalyse, so dass diese Ergebnisse mit großer Vorsicht bewertet werden müssen.

Whelan T J. NCIC-CTG MA.20: An Intergroup Trial of Regional Nodal Irradiation in Early Breast Cancer. (Abstract#LBA1003)

KISS-Studie

Bei der operativen Therapie des Mammakarzinoms stellt die Sentinelexzision bei klinisch negativer Axilla die Standardtherapie dar. Auch die jetzt präsentierten 10-Jahres-Follow-up-Daten der deutschen KISS-Studie (klinische interdisziplinäre Sentinel-Studie) bestätigen dieses Vorgehen. 1182 Patientinnen wurden randomisiert einer Standardaxilladisektion nur bei positivem Sentinel-Lymphknoten (LK)-Befund (experimenteller Arm) oder unabhängig vom Sentinel-LK-Status (Standardarm) zugeführt. In Standardarm waren 68% der Sentinel-LK tumorfrei, im experimentellen Arm 71%. Insgesamt zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben (HR = 1,53, p = 0,13, 5 J-OS: 96,1 vs. 94,9%) und allenfalls ein Trend zugunsten der Standardaxilladisektion unabhängig vom Sentinel-LK-Status im rezidivfreien Überleben (HR = 1,44; p = 0,084; 5 J-DFS: 93,3 vs. 91,0%).

Schem C. Observation or standard axillary dissection after sentinel-node biopsy in breast cancer: final results from the German KISS study. (Abstract#1012)

Adjuvante Therapie

In der adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms zählen die taxan- und anthrazyklinhaltigen Chemotherapieregime zu den Standardtherapien. Die vorgestellten Studienergebnisse demonstrierten, dass die Hinzunahme von weiteren Substanzen in der adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms das krankheitsfreie Überleben nicht weiter verbessert. Auch bei der neoadjuvanten Therapie können durch die Hinzunahme von z.B. Gemcitabin oder Capecitabin keine höheren Ansprechraten erzielt werden. Offensichtlich ist in der adjuvanten Standardtherapie ein Optimum erreicht worden.

Im Gegensatz dazu zeigte die Langzeitergebnisse der deutschen AGO-Studie zur adjuvanten dosisintensivierten dosisdichten Chemotherapie ddETC (Epirubicin, Paclitaxel, Cyclophosphamid) bei Hochrisikopatientinnen einen bleibenden günstigen Effekt auf das krankheitsfreie Überleben und das Gesamtüberleben. In dieser Studie wurden 1284 Patientinnen

mit mindestens 4 positiven axillären Lymphknoten randomisiert entweder mit 3 Zyklen Epirubicin 150 mg/m², 3 Zyklen Paclitaxel 225 mg/m² und 3 Zyklen Cyclophosphamid 2500 mg/m² alle 2 Wochen (mit G-CSF-Support) im Vergleich einer Standardtherapie mit 4 Zyklen Epirubicin/ Cyclophosphamid (90/600 mg/m²) und 4 Zyklen Paclitaxel 175 mg/m² alle 3 Wochen behandelt. Nach einem medianen Follow-up von 8 Jahren zeigte sich ein Vorteil sowohl im rezidivfreien Überleben (HR = 0,71; p < 0,0001; 8 J-DFS: 62 vs. 51%) als auch hinsichtlich des Gesamtüberlebens (HR = 0,76; p = 0,0086; 8 J-OS: 71 vs. 65%). Eine Spät-Kardiotoxizität trat nicht auf. 8 Patientinnen im dosisdichten Arm (keine Patientin im Standardarm) entwickelten eine akute myeloische Leukämie oder ein myelodysplastisches Syndrom.

Budd G T. First analysis of SWOG S0221: A phase III trial comparing chemotherapy schedules in high-risk early breast cancer. (Abstract#1004)

Moebus V. Intense dose-dense (idd) sequential chemotherapy with epirubicin (E), paclitaxel (T), and cyclophosphamid (C) (ETC) compared with conventionally scheduled chemotherapy in high-risk breast cancer patients (>3+LN): Eight-year follow-up analysis. (Abstract#1018)

Metastasiertes Mammakarzinom

Capecitabin ist ein häufig eingesetztes Medikament in der Therapie des metastasierten Mammakarzinoms. Aufgrund der Nebenwirkungen, vor allem des Hand-Fuß-Syndroms, ist die Anwendungsdauer jedoch limitiert. In der GEICAM-2009-05-Studie wurde in der Erst-, Zweit- und Drittlinientherapie eine modifizierte Applikation von Capecitabine (kontinuierlichen Gabe von 2× täglich 800 mg/m²) mit der Standarddosierung (2× täglich 1250 mg/m² d1-d14, q3w) verglichen. Hier zeigte sich kein Unterschied in der Häufigkeit des Hand-Fuß-Syndroms. Mukositis, Diarrhoe und Fatigue traten in der Gruppe, die kontinuierlich Capecitabin einnahm, seltener auf. Da die Effektivität bei kontinuierlicher Gabe signifikant schlechter war, sollte von der Standardapplikationsform (Intervalltherapie) nicht abgewichen werden (progressionsfreies Überleben Median 187 vs. 244 Tage).

Sorafenib, ein Multikinaseinhibitor, der das Tumorwachstum und die Angiogenese hemmt, wird bisher zur Therapie des fortgeschrittenen Nierenzell- und Leberzellkarzinoms eingesetzt. In der vorgestellten Studie mit 160 Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom zeigte die Hinzunahme von Sorafenib in Ergänzung zu einer Chemotherapie (Gemcitabin oder Capecitabin) nach Bevacizumabvorthherapie einen geringen aber signifikanten Vorteil für das progressionsfreie Überleben (3,4 vs. 2,7 Monate; p = 0,01; HR = 0,65). Begleitet ist dies allerdings von erheblichen Nebenwirkungen: In der Sorafenibgruppe fand sich ein schweres Hand-Fuß-Syndrom (Grad 3/4) in 39% der Fälle, in der Kontrollgruppe nur in 5%.

Durch Pressemeldungen angekündigt und gespannt erwartet waren die Daten zur Therapie mit dem PARP-Inhibitor Iniparib beim metastasierten tripel-negativen Mammakarzinom. Die Phase-2-Daten hatte ja vielversprechende Ergebnisse gezeigt, so dass der Einsatz der PARP-Inhibitoren als

eine der interessantesten Zukunftsoptionen diskutiert worden war. Die von Joyce O'Shaughnessy jetzt vorgestellten Phase-3-Daten zur Therapie mit Iniparib, welches zusätzlich zu einer Chemotherapie mit Carboplatin und Gemcitabin gegeben wurde, zeigte keinen Vorteil für die Iniparib-Kombination. Das Gesamtüberleben betrug 11,8 Monate in der Iniparibgruppe und 11,1 Monate in der Kontrollgruppe (HR = 0,876; p = 0,284), das mediane progressionsfreie Überleben in der Iniparibgruppe 5,1 Monate und in der Kontrollgruppe 4,1 Monate (HR = 0,794; p = 0,027). Die Daten der kürzlich veröffentlichten Phase-2-Studie konnten somit nicht bestätigt werden.

Hirnmetastasen sind ein großes Problem bei HER2-positiver Erkrankung. Für die Therapie mit Capecitabin und Lapatinib könnte nach Hirnbestrahlung eine gewisse Effektivität gezeigt werden. In der LANDSCAPE-Studie wurden 49 Patientinnen mit neu aufgetretenen Hirnmetastasen ohne Ganzhirnbestrahlung mit Capecitabin, 2000 mg/m² d1–14

q21d und Lapatinib 1250 mg/m² per die behandelt. Bei 29 von 43 auswertbaren Patientinnen konnte eine volumetrische Remission ohne Radiotherapie beobachtet werden (67,5%; 95%-C.I. 52–81%). Der Beginn der Radiotherapie konnte im Median um 7,8 Monate (95%-C.I. 5,4–9,1) verzögert werden. Als Nebenwirkungen wurden beobachtet Diarrhoe (20% G3/4), Hand-Fuss-Syndrom (20% G3/4) und Fatigue (13,5% G3/4).

Martin M. Randomized, phase II trial comparing continuous versus intermittent capecitabine (X) monotherapy for metastatic breast cancer (MBC): Results from the GEICAM 2009–05 study. (Abstract#1008)

Hudis C. Sorafenib (SOR) plus chemotherapy (CRx) for patients (pts) with advanced (adv) breast cancer (BC) previously treated with bevacizumab (BEV). (Abstract#1009)

O'Shaughnessy J. A randomized phase III study of iniparib (BSI-201) in combination with gemcitabine/carboplatin in metastatic triple-negative breast cancer. (Abstract#1007)

Bachelot T D. LANDSCAPE: An FNCLCC phase II study with lapatinib and Capecitabine in patients with brain metastases from HER2-positive metastatic breast cancer before whole-brain radiotherapy. (Abstract#509)