

# Aktuelle Studien der SAKK zum Mamma-Karzinom

Die Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung (SAKK) hat zurzeit zwei Studien beim fortgeschrittenen Mammakarzinom offen, für welche sie Patientinnen rekrutiert. Die SAKK ist eine Non-Profit-Organisation, die klinische Studien in der Onkologie durchführt. Bei Interesse für eine der hier vorgestellten Studien, oder falls Sie eine Patientin zuweisen möchten, kontaktieren Sie bitte den Studienleiter oder die Studienkoordinatorin.

(Annik Steiner, Kommunikationsbeauftragte SAKK)



**Prof. Dr. med.  
Beat Thürlimann**  
St. Gallen  
SAKK President  
beat.thuerlimann@sakk.ch

 **Weitere Informationen zur SAKK**  
[www.sakk.ch](http://www.sakk.ch)

SAKK 21/08: fortgeschrittener Brustkrebs nach Hormonbehandlung

## Fulvestrant alleine oder in Kombination mit AZD6244

Die sequentielle Anwendung von Krebstherapien, wie Chemotherapie, Hormontherapie oder HER-2-Inhibitoren, erlaubt, das Tumorwachstum für eine gewisse Zeit unter Kontrolle zu halten und die Überlebenszeit sowie die Lebensqualität von Patientinnen mit Metastasen zu verbessern. Zwei Drittel aller Mammakarzinome weisen Hormonrezeptoren auf und sprechen somit potenziell auf Hormontherapien an. Es gibt zwei hauptsächliche Arten der Hormontherapie: Östrogenrezeptoren-Hemmer und Aromatase-Hemmer, welche die Synthese von Östrogen blockieren.

Fulvestrant ist ein reiner Östrogenrezeptor-Antagonist. Seine Wirksamkeit ist in mehreren Studien bei Patientinnen, deren Krankheit nach Hormontherapie mit einem Aromatasehemmer fortgeschritten ist, erwiesen worden. Präklinische Studien haben aber verschiedene Resistenzmechanismen aufgezeigt. Einer der wichtigsten Signalwege heisst MAPK (mitogen-activated protein kinase) und fördert unabhängig vom Östrogenrezeptor die Vermehrung und das Überleben der Krebszellen.

AZD6244 ist ein selektiver und potenter MEK1/2-Hemmer und hemmt den MAPK-Signalweg. Randomisierte Phase-II-Studien, welche die Kombination von AZD6244 mit Chemotherapien untersuchen, sind derzeit bei verschiedenen Tumorerkrankungen im Gange.

Fulvestrant ist also ein wirksames Medikament, das den Östrogenrezeptor unterdrückt, und AZD6244 blockiert den MAPK-Resistenzweg. Da AZD6244 die Resistenz des Tumors gegenüber

der Hormontherapie aufhalten oder verlangsamen und somit die Prognose der Patientinnen verbessern könnte, ist die Kombination der beiden Substanzen von grossem Interesse.

Das Hauptziel der Studie SAKK 21/08 ist, die Wirksamkeit der Kombination von AZD6244 und Fulvestrant bei Patientinnen mit fortgeschrittenem, hormonempfindlichem Brustkrebs nach einer Behandlung mit einem Aromatasehemmer zu untersuchen. Der primäre Endpunkt ist die sogenannte «Krankheitskontrolle», definiert als Summe der Patientinnen mit einem kompletten oder teilweisen Ansprechen des Tumors und der Patientinnen mit einer Stabilisierung des Tumors während mindestens sechs Monaten.

In dieser Studie werden Proben, die zu einem früheren Zeitpunkt entnommen worden sind (z.B. bei der Operation des Primärtumors oder bei einer neuerlichen Biopsie bei der Einweisung) zu Forschungszwecken gesammelt. Um einen Überblick über das zur Verfügung stehende Material zu gewinnen, ist eine «virtuelle Tumorbank» geschaffen worden.

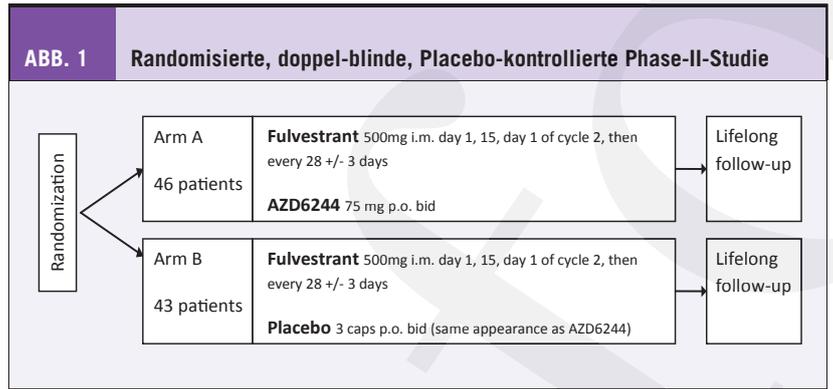
**Studiendesign:** s. Abb. 1

### Studiename:

Fulvestrant with or without AZD6244, a mitogen-activated protein kinase (MEK) 1/2 inhibitor, in advanced stage breast cancer progressing after aromatase inhibitor: a randomized placebo-controlled double-blind phase II trial.

**Teilnehmende Zentren:**

CHUV, Lausanne; Kantonsspital, Aarau; Kantonsspital, Baden; Unispital, Basel; Bruderholz, Basel; Claraspital, Basel; Kantonsspital, Liestal; Inselspital, Bern; Spitalzentrum, Biel; Kantonsspital, Chur; Hôpitaux universitaires de Genève; Kantonsspital, Luzern; Kantonsspital, St. Gallen; Ospedale Beata vergine, Mendrisio; Kantonsspital, Winterthur; Kantonsspital, Frauenfeld; Triemli, Zürich; Onkzentrum Hirslanden, Zürich; Onkzentrum Klinik im Park, Zürich; University Hospital Gasthuisberg, Leuven (B).



**Studienverantwortlicher in der Schweiz:**

Dr. med. Khalil Zaman, Centre pluridisciplinaire d'oncologie, CHUV Lausanne, khalil.zaman@chuv.ch

**Studienkoordinatorin in der Schweiz:**

Dr. Catherine Berset, SAKK Coordinating Centre, catherine.berset@sakk.ch

SAKK 24/09: Vergleich der Verträglichkeit und Sicherheit der Behandlung mit Bevacizumab und Paclitaxel gegenüber einer Behandlung mit Bevacizumab, Cyclophosphamide und Capecitabine

**Behandlung für Patientinnen mit inoperablem oder metastasierendem Brustkrebs**

Die Studie SAKK 24/09 ist eine randomisierte, multizentrische Phase-III-Studie, um die Verträglichkeit und Sicherheit der Behandlung mit Bevacizumab und Paclitaxel gegenüber einer Behandlung mit Bevacizumab, Cyclophosphamide und Capecitabine bei Patientinnen mit inoperablem oder metastasierendem Brustkrebs zu vergleichen.

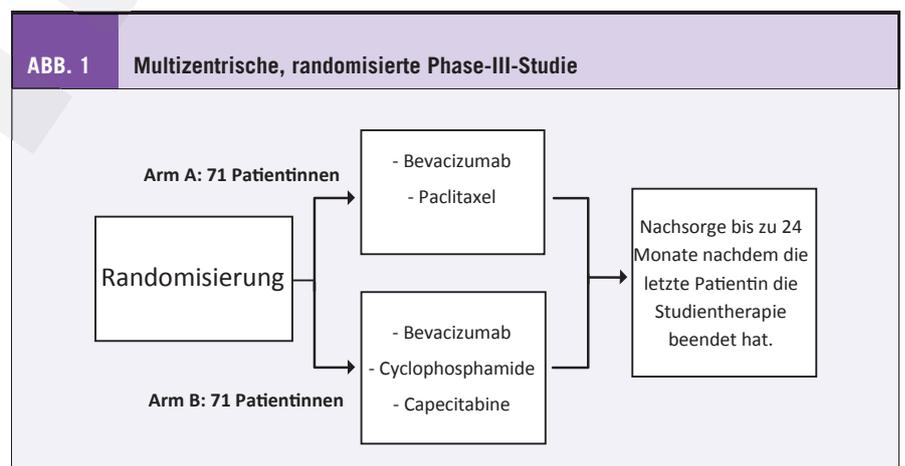
Eine der Therapieoptionen zur Behandlung des inoperablen oder metastasierten HER2-negativen Brustkrebses ist die Kombinationstherapie mit Bevacizumab und einer Chemotherapie, zum Beispiel mit dem Medikament Paclitaxel. Da solche Kombinationstherapien mit erheblichen Nebenwirkungen verbunden sein können, erscheinen besser verträgliche Therapien erwünscht. Daher soll in dieser Studie die Verträglichkeit und Sicherheit der metronomischen Kombinationstherapie bestehend aus Cyclophosphamid und Capecitabine sowie Bevacizumab mit Bevacizumab plus Paclitaxel verglichen werden. Der Vergleich der Wirksamkeiten ist ein sekundärer Endpunkt dieser Studie.

In diese Studie werden 142 Patientinnen aufgenommen und 71 Patientinnen in jeden Behandlungsarm eingeschlossen. Die Patientinnenzahl wurde so bestimmt, dass mit einer Wahrscheinlichkeit von 80% (Power) die erwarteten Häufigkeiten

der unerwünschten Ereignisse im Standardarm (30%) im Vergleich zur metronomischen Therapie (10%) als signifikante Unterschiede erkannt werden.

Die Studie wurde am ASCO 2011 während einer Bildungsveranstaltung als sehr wichtig erwähnt. Es wurde erklärt, diese Kombinationstherapie mit Bevacizumab und metronomischer Chemotherapie sei gemäss den aktuell bekannten Daten ein für die Zukunft zur anti-angiogenetischen Behandlung von Brustkrebs viel versprechender Therapieansatz.

**Studiendesign:** s. Abb. 1



**Studienname:**

Protocol SAKK 24/09

Safety and tolerability of bevacizumab plus paclitaxel vs. bevacizumab plus metronomic cyclophosphamide and capecitabine as first-line therapy in patients with HER2-negative metastatic or locally recurrent breast cancer. A multicenter, randomized phase III trial.

**Teilnehmende Zentren in der Schweiz:**

Unispital, Basel; Kantonsspital, Bruderholz; Kantonsspital, Liestal; St. Claraspital, Basel; Inselspital, Bern; Spital STS AG, Thun; Spitalzentrum, Biel; Hôpitaux universitaires de Genève; Kantonsspital, Chur; Kantonsspital, St. Gallen; IOSI, Mendrisio; CHUV, Lausanne; Hirslanden Klinik, Zürich; Kantonsspital, Winterthur; Stadtpital Triemli, Zürich; Universitätsspital, Zürich; Kantonsspital, Luzern; Kan-

tonsspital, Aarau; Kantonsspital, Baden; Kantonsspital, Olten; Spital Hirslanden Klinik, Aarau; Spitalzentrum, Wallis; Brustzentrum Thurgau, Frauenfeld.

**Studienverantwortlicher und Referenzen:**

Prof. Dr. med. Christoph Rochlitz, Universitätsspital Basel, crochlitz@uhbs.ch

Dellapasqua, S., et al., Metronomic cyclophosphamide and capecitabine combined with bevacizumab in advanced breast cancer. J Clin Oncol, 2008. 26(30): p. 4899–4905.

**Studienkoordinatorin in der Schweiz:**

Bettina Cliffe, SAKK Coordinating Centre, bettina.cliffe@sakk.ch

**KRITISCH GELESEN**

Metaanalyse mit 1,9 Millionen Menschen zeigt:

# Vollkorn und Cerealien schützen vor Darmkrebs

**Wer reichlich Ballaststoffe und Vollkornprodukte zu sich nimmt, reduziert sein Kolonkarzinom-Risiko um 10–20%, so das Ergebnis einer grossen Metaanalyse. Protektiv sind v.a. Cerealien und Vollkornprodukte, weniger Obst und Gemüse.**

Kolorektale Karzinome sind der dritthäufigste Tumor. Weltweit erkrankten 1,2 Millionen Menschen im Jahr 2008. Jedes zehnte Malignom entwickelt sich im Darm, Tendenz steigend.

Man vermutet, dass Ernährungsfaktoren für diesen Trend eine wichtige Rolle spielen. Sicher ist, dass reichlicher Konsum von Alkohol und rotem Fleisch das Dickdarmkrebs-Risiko erhöhen. In ländlichen Regionen Afrikas hingegen, wo sich sehr ballaststoffreich ernährt wird, ist der Krebs selten.

Mehrere Schutzmechanismen werden diskutiert. Möglich ist, dass Ballaststoffe und Vollkornprodukte das Krebsrisiko vermindern, indem sie die Darmpassage beschleunigen, sowie zu grossen Stuhlmengen führen, wodurch Karzinogene verdünnt werden. Eventuell spielt auch die bakterielle Fermentation von Faserstoffen zu kurzkettigen Fettsäuren eine Rolle.

Doch viele epidemiologische und Kohortenstudien zeigen unterschiedliche Ergebnisse bezüglich des Zusammenhangs zwischen gesunder Ernährung und Darmkrebsrisiko. Die meisten Fallkontrollstudien sprechen für einen protektiven Effekt. In den letzten Jahren ist eine Reihe von neuen Studien publiziert worden, so dass sich eine britisch-holländische Studiengruppe zu ei-



ner systematischen Metaanalyse sämtlicher vorhandenen prospektiven Daten entschlossen hat. Sie fanden insgesamt 25 Arbeiten mit mehr als 1,9 Millionen Personen, unter denen 14'000 an Darmkrebs erkrankten.

**Risikosenkung um 10% bis 20%**

Im Ergebnis bestätigt die Metaanalyse einen definitiven protektiven Effekt, der allerdings etwas schmaler ausfiel als in einer früheren Metaanalyse. Pro 10 Gramm am Tag Fasern aus Ballaststoffen und Cerealien sinkt das Darmkrebsrisiko um 10%. Drei Portionen Vollkorn täglich / (90g/d) senken das Darmkrebsrisiko um 20%, höherer Konsum entsprechend mehr. Als besonders protektiv erwiesen sich Getreidefasern und Vollkorn. Für Obst und Gemüse hingegen liess sich kein signifikanter positiver Effekt erhärten. Da Vollkornprodukte und Cerealien auch das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen, Diabetes und Übergewicht reduzieren, raten die Autoren dringend dazu, diese Produkte häufiger auf den Speisezetteln zu setzen.

▼ WFR

Quelle: Aune D. et al.; Dietary fibre, whole grains, and risk of colorectal cancer: systemic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. BMJ 2011; 343: d6617