



Herausforderungen bei jungen Frauen

GBG 029 – BCP



GBG 106 – BRCA-P

BRCA-P

Collaborative academic study by



**BREAST
CANCER
TRIALS**



IGO
International Group of Oncologists



MANCHESTER
The University of Manchester



Conflict of Interest

- Honoraria: AstraZeneca, Novartis, streamed up GmbH

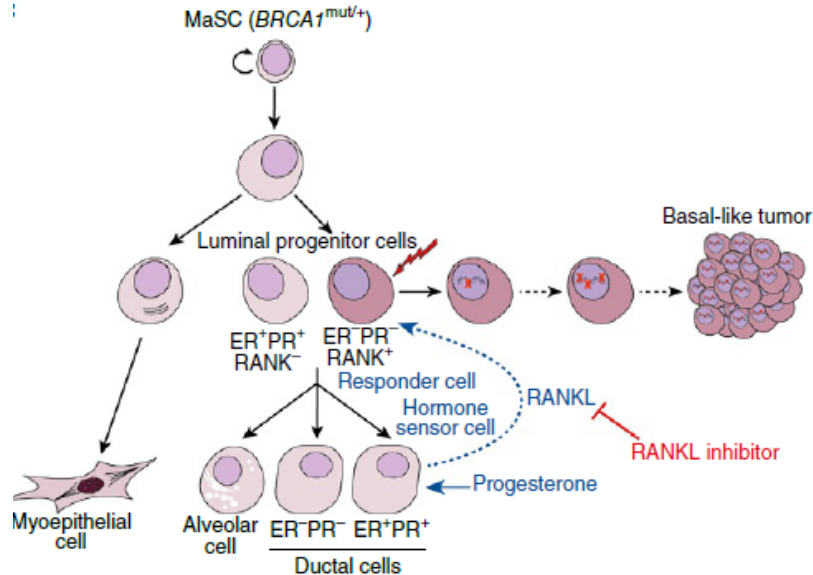
Inzidenzrate, kumulatives Risiko und Inzidenzraten Ratio (IRR) für die erste Brustkrebs Erkrankung

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



RANK-Ligand als Target bei der Prävention des *BRCA1*-assoziierten Mammakarzinoms

Modell der der Progression von *BRCA1*mut/+ RANK+ Vorläuferzellen zu einem basalen Brusttumor



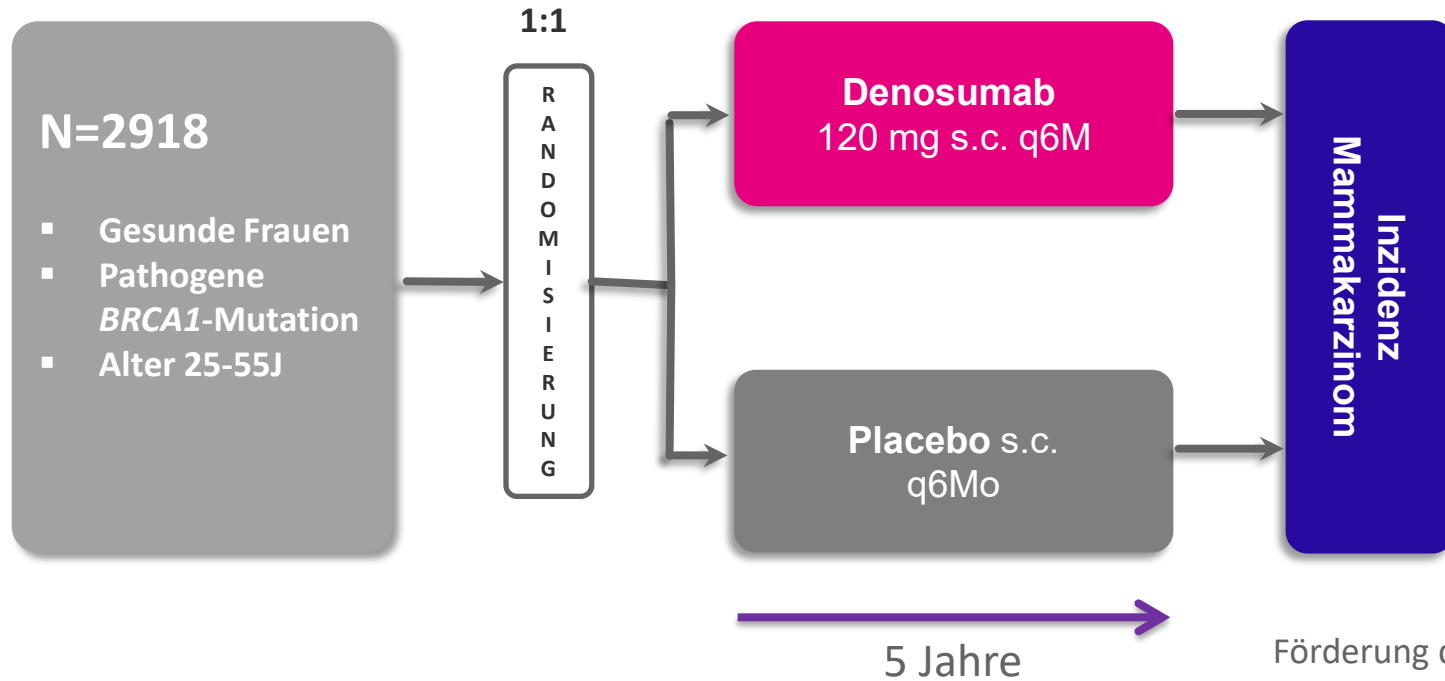
Die *BRCA1*mut/+-assoziierte Tumorigenese könnte durch den Erwerb genetischer Veränderungen in der proliferativen RANK+/ER/PR negativen, luminalen Vorläuferzellgruppe entstehen.

Die RANKL-Blockade hemmt die mitogene Signalübertragung von reifen dukталen Zellen (Hormonesensor cell) zu RANK+ luminalen Vorläuferzellen (Responder cell).

Studiendesign BRCA-P



established by German Cancer Aid



- Auftreten von jeglichem Brustkrebs (invasiv/DCIS)

Ziel: Es soll untersucht werden, ob eine Behandlung mit Denosumab das Risiko für DCIS und invasiven Brustkrebs bei Frauen mit *BRCA1*-Mutation im Vergleich zu Placebo senken kann.

Sekundäre Studienendpunkte (Auswahl)

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

Einschlusskriterien (Auswahl)

- Frauen im Alter von 25 - 55 Jahren bei Randomisierung
- Pathogene *BRCA1*-Variante
- Kein Hinweis auf Brustkrebs innerhalb von 6 Monaten vor Randomisierung
- Kein klinischer Hinweis auf ein Ovarialkarzinom
- Keine geplante Brustoperation zum Zeitpunkt der Randomisierung
- Zahnärztliche Untersuchung ohne Hinweis auf ein erhöhtes Osteonekrose-Risiko des Kiefers <12 Monate vor Einschluss

Ausschlusskriterien (Auswahl)

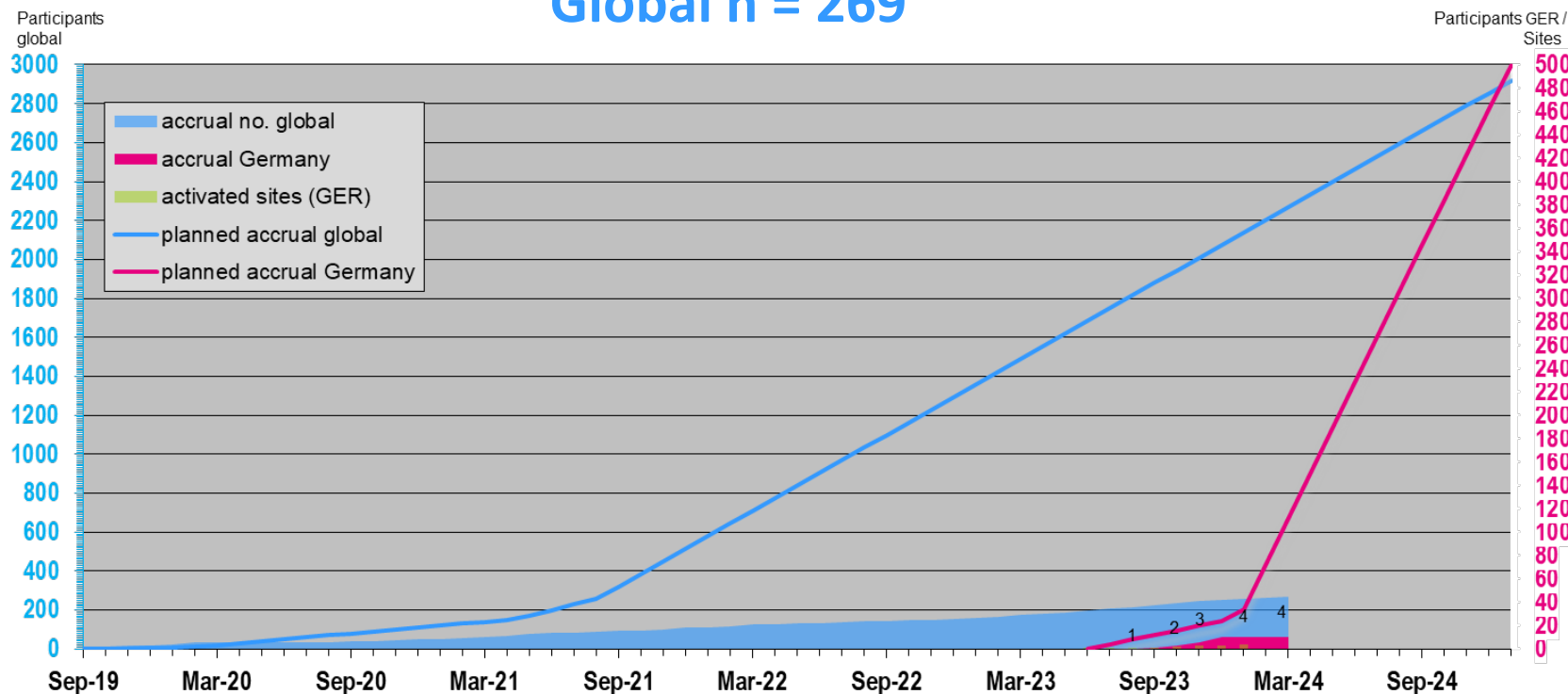
- Beidseitige Mastektomie in der Anamnese
- Brust-/Ovarial-/Tuben-/Peritonealkarzinom
- Vorgeschichte mit invasiver Krebserkrankung
- Tamoxifen, Raloxifen oder Aromatasehemmer in den letzten 3 Monaten vor der Randomisierung oder über einen Zeitraum von mehr als 3 Jahren
- Osteonekrose/Myelitis des Kiefers in der Anamnese
- Zahn-/Kiefererkrankungen, die einen oralchirurgischen Eingriff innerhalb von 3 Monaten nach Einschluss erfordern

Beteiligte Zentren des Deutschen Konsortiums Familiärer Brust- und Eierstockkrebs

DK-FBREK Zentren	STAND
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus TU Dresden	aktiviert
Uniklinik Köln	rekrutiert (N=9)
LMU Klinikum München	rekrutiert (N=1)
Charité Universitätsmedizin Berlin	genehmigt
Universitätsklinikum Münster	in Planung
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf	aktiviert

Rekrutierung BRCA-P (Stand 15.02.2024) n = 10

Global n = 269



Zentrumstatus:	aktiv	Zentrum aktiviert	Zentrum aktiviert	Zentrum initiiert	Summen
Studienzentrum:	Köln	München	Dresden	Hamburg	
Im Zentrum bekannte gesunde BRCA1 Trägerinnen					
Im Pre-Screening kontaktiert:	397	185	76	93	751
davon:					
Ablehnung im Pre-Screening	121	13	39	16	189
Überlegt noch im Pre-Screening	60	5	22		87
Interesse an TN im Pre-Screening	44	2	3	16	65
Status offen	17	1	14		32

Studienzentrum:	Köln	München	Dresden	Hamburg	Summen	
Teilnahme abgelehnt insgesamt:	138	13	32	22	205	
Grund für die Nicht-Teilnahme	Angst vor NW/Placebo/Spritzen	24		8	4	36
	Kinderwunsch/Schwanger/stillt	35	3	5	4	47
	Komorbidität (körperlich/psychisch)	6	1	2		9
	MaCa Neuerkrankung	4	2	2		8
	pMTx erfolgt/gewünscht/geplant	32	4	7	5	48
	Kein Interesse (keine Zeit, zufrieden mit iFE...)	32	2	5	1	40
	Zahnarzt hat abgeraten	2	1	2		5
	Screening Failure	3				3
	Sonstiges			Libre 5	8	8

- First Patient In (global) JUL 2019
- First Patient In (GER) AUG 2023
- Ende Rekrutierung DEZ 2024
- EOS 2034



Herausforderungen bei jungen Frauen

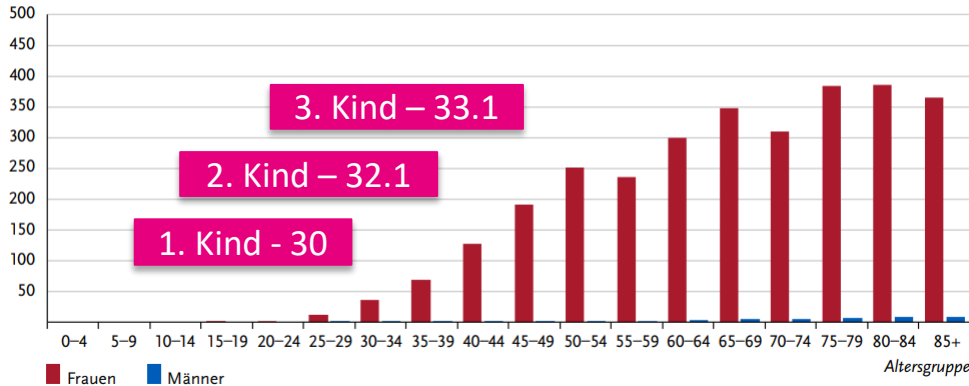
GBG 29- Breast Cancer in Pregnancy



3-4% der Frauen mit BC erkranken < 45 J

Abbildung 3.17.2

Altersspezifische Neuerkrankungsraten nach Geschlecht, ICD-10 C50, Deutschland 2019 – 2020
je 100.000

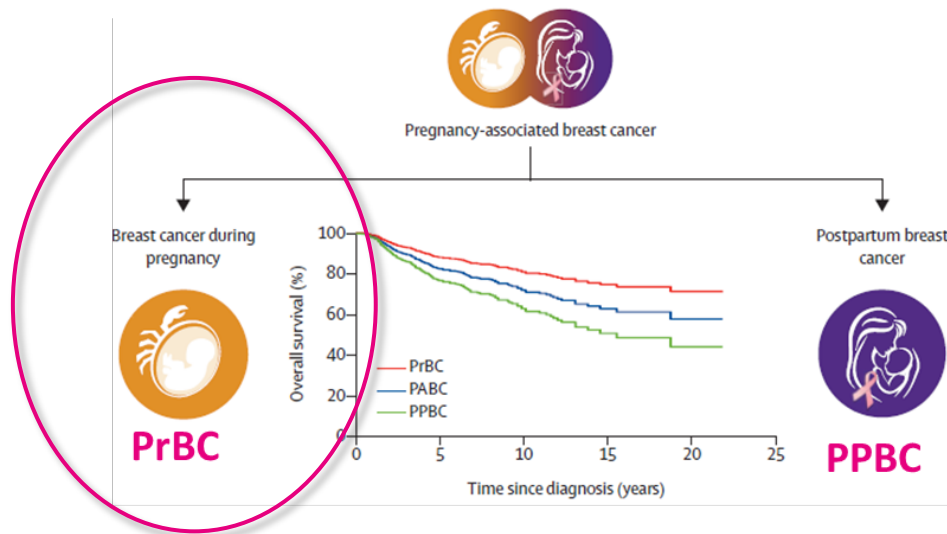


BC bei Schwangeren (n=622) sind verglichen mit BC bei nicht-schwangeren Patientinnen (n=2081):

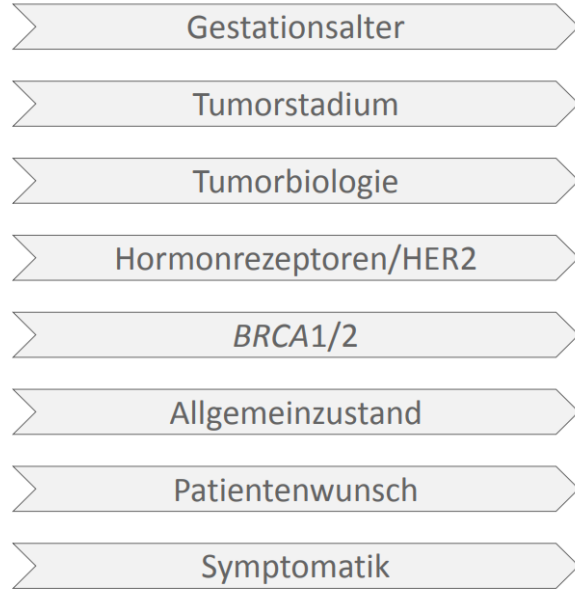
- eher Stadium II
- meist Grad 3 Tumoren
- sind eher HR negativ oder tripel-negativ
- Schwangerschaft hat keinen Einfluss auf die Wirksamkeit der Chemotherapie
- Kein Unterschied im OS (alle mit Chemotherapie behandelt)

Update Definition

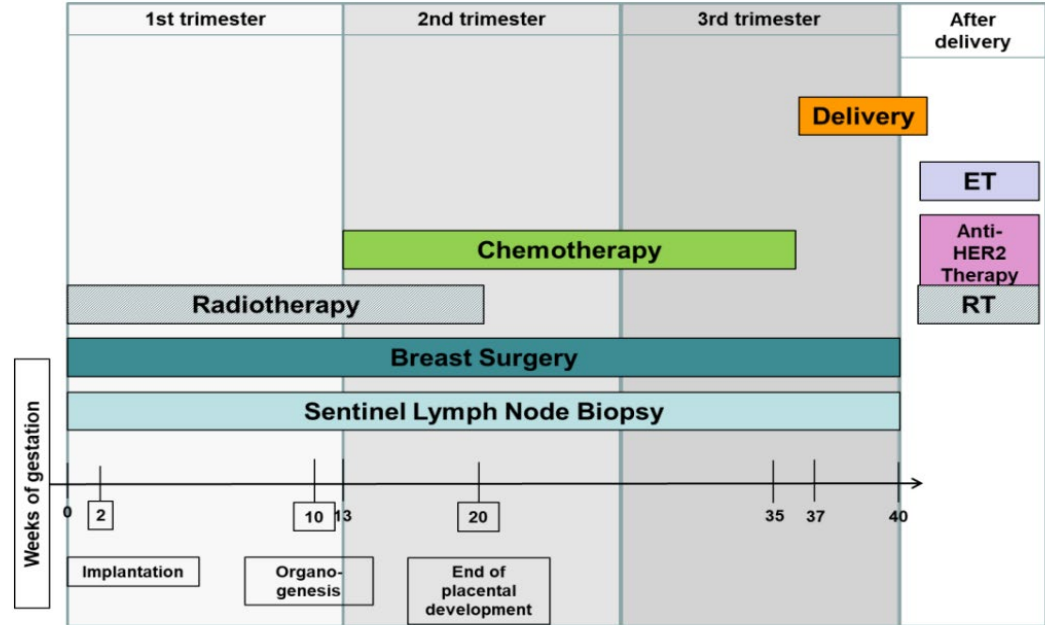
- Breast cancer during pregnancy (PrBC) should be considered as a separate and distinct entity from BC during the postpartum period (PPBC)
- Experts recommend that the classical definition of PABC is no longer used



Einflussfaktoren



Optionen in Abhängigkeit vom SS-Alter



- Ein verstärktes Bewusstsein und Leitlinien für BCP haben in den letzten Jahren zu einer verbesserten Brustkrebsbehandlung während der Schwangerschaft geführt.
- Die Therapie des BCP sollte sich so nah wie möglich an der für junge Brustkrebspatientinnen mit vergleichbarer Tumorbiologie und Erkrankungsstadium orientieren.^{1,2,3}
- Ein Schwangerschaftsabbruch verbessert die Prognose der Mutter im Allgemeinen nicht.
- Je nach Schwangerschaftsalter können viele Therapien und Untersuchungen - einschließlich bildgebender Verfahren, Operation und Chemotherapie- auch während einer Schwangerschaft erfolgen und sollten interdisziplinär geplant werden.^{1,2,3}
- Die meisten Standardchemotherapeutika können nach dem 1. Trimester sicher eingesetzt werden Dosisintensität beibehalten und Dosierung an Gewicht anpassen
- **Trotz dieser neuen Erkenntnisse gibt es immer neue Behandlungsmethoden und es sind noch nicht alle offenen Fragen beantwortet.**

Bitte dokumentieren Sie jedes Karzinom in der Schwangerschaft unabhängig von der erhaltenen Therapie und dem Outcome im Register!

STUDIEN POPULATION

- Histologisch gesicherter Brustkrebs (BC)
 - in der Schwangerschaft oder
 - bei nicht schwangeren Frauen ≤40 Jahre
- Prospektive und retrospektive Datenerhebung

Einwilligung des Patienten*

*bei prospektiver Datensammlung

REGISTRIERUNG

- Multizentrische, internationale Beobachtungsstudie
- Onkologische Behandlung nach lokalem Standard

DATENSAMMLUNG

- Tumoreigenschaften
- Behandlungsdaten der Patientinnen
- Fetales Outcome nach Geburt
- Outcome der Mutter (Geburt und BC)
- Diagnostik
- Nebenwirkungen
- Weitere Schwangerschaften

BIOMATERIAL

- FFPE Gewebe Tumor
- FFPE Gewebe Plazenta

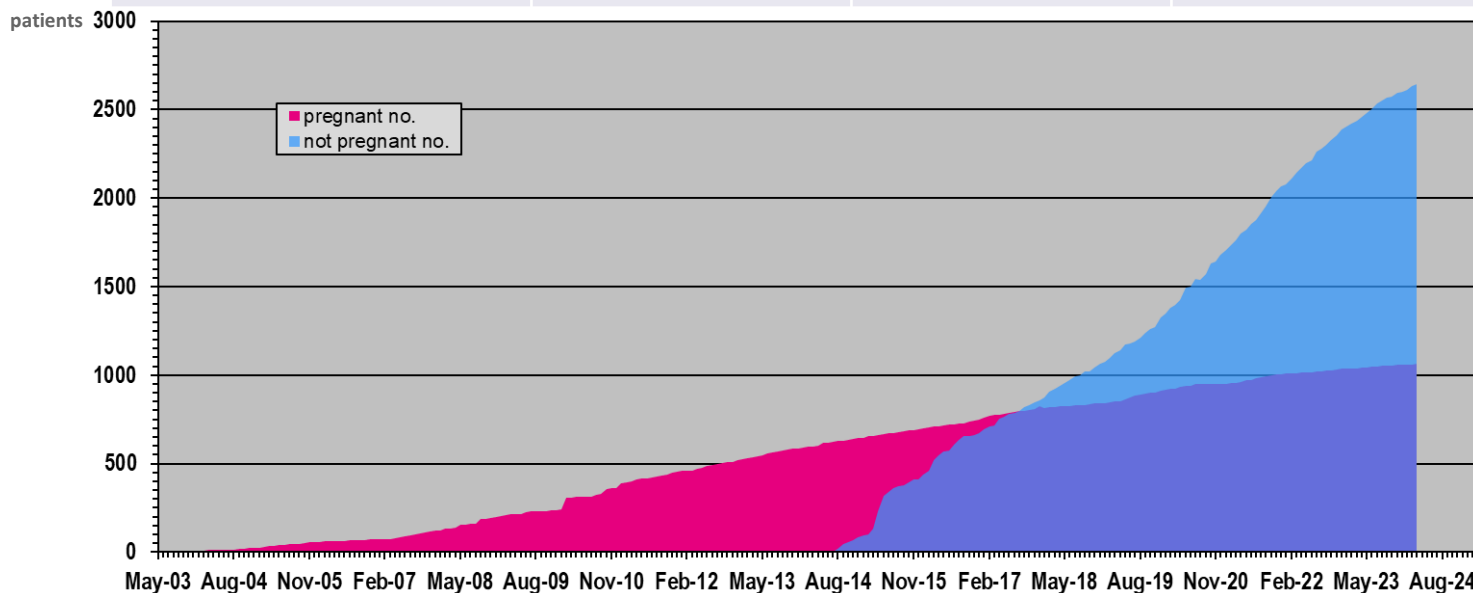
- **Primärer Endpunkt → Fetales Outcome 4 Wochen nach Entbindung**
- **Sekundäre Endpunkte (Auswahl):**
 - Mütterliches Outcome
 - Stadium und biologische Charakteristika der Brustkrebserkrankungen
 - Brustkrebstherapien
 - Sensitivität und Spezifität der diagnostischen Prozeduren
 - NW unter Chemotherapie
 - Outcome des Kindes nach der Therapie
 - Outcome Brustkrebs nach der Diagnose
 - Rate an Schwangerschaften nach Brustkrebs
 - Vergleich der Tumorbiologie BCP vs. junge nicht-schwangere

Einschlusskriterien (Auswahl)

- **Histologisch gesichertes Mammakarzinom in der Schwangerschaft**
- **Nicht schwangere Frauen ≤ 40 Jahre mit histologisch gesichertem Mammakarzinom**
- **Schriftliche Einwilligung zur Datenerhebung (nur prospektiv) und Biomaterialsammlung**

Rekrutierung BCP (Stand 15.02.2024) n = 3690

	Gesamt	Schwanger	Junge Frauen
Deutschland	3318	727	2591
Andere Länder	386	335	51



Top-Rekrutierer Schwangere Frauen DEU

Zentrum	Hauptprüfer/in	Patienten pro Zentrum
Universitätsklinikum Heidelberg	Prof. A. Schneeweiss	38
Universitätsklinikum Frankfurt am Main	Prof. C. Solbach	31
Klinikum der LMU München	PD Dr. R. Würstlein	24
Universitätsklinikum Essen	Prof. R. Kimmig	23
St. Marienhospital Vechta	Dr. D. Seeger	22

Top-Rekrutierer Junge Frauen DEU

Zentrum	Hauptprüfer/in	Patienten pro Zentrum
Elisabeth Krankenhaus Kassel	Dr. S. Schmatloch	263
HSK Wiesbaden	Dr. T. Cordes	120
Klinikum Memmingen	Dr. Chr. Bechtner	92
Brustzentrum der Frauenklinik, Berlin	Dr. A. Kleine-Tebbe	84
Städtisches Klinikum Karlsruhe	Fr. Dr. G. Kaltenecker	72
Krankenhaus Siloah Pforzheim	Dr. I. Thalmann	66
HELIOS Klinikum Pforzheim	Dr. R. Buss-Steidle	63
Apaglesion Diakonieklinikum Rotenburg Wümme	Dr. T. Hesse	61
Vivantes Klinikum Am Urban Berlin	Dr. Paul	54
Ortenau Klinikum Offenburg	Dr. M. Frank	52

Patientin	N	OP-Präparate	Stanzen	Plazenta
Schwanger	1065	211	106	197
Nicht schwanger	2624	361	306	1

■ Geplante Auswertungen:

- *BRCA*-mutierte Patientinnen
- Auswertung schwangere Frauen vs. nicht schwangere Frauen
- Postpartales mütterliches Outcome

Bitte vervollständigen Sie die Dokumentation der bereits angelegten Patientinnen und erfassen Sie das Follow-Up!

BRCA-P | Collaborative academic study



Global Lead:

Christian Singer, ABCSG

National Coord:

Kerstin Rhiem

Zentrum Familiärer Brust- und
Eierstockkrebs, Uniklinik Köln

Projektmanagement:

Dr. Christin Wünsche

GBG Forschungs GmbH, Neu-
Isenburg

E-Mail: BRCAP@gbg.de

Global Lead:

Prof. Dr. med. Sibylle Loibl

E-Mail: Sibylle.Loibl@gbg.de

Projektmanagement:

Dr. Ioannis Gkantiragas

GBG Forschungs GmbH, Neu-
Isenburg

E-Mail: BCP@gbg.de

**Heilung durch Innovation, Kompetenz
und Partnerschaft – führend in der
Brustkrebs-Forschung**

