Sehr geehrte Kolleginnen und Kollegen,

mehr als 34.000 Teilnehmer aus der ganzen Welt waren vom 1. bis 5. Juni in Chicago während der 48. ASCO-Jahrestagung dazu inspiriert, sich dem Motto „Collaborating to Conquer Cancer“ zu stellen. 5.260 Abstracts waren in diesem Jahr eingereicht worden, von denen 3.000 zur Präsentation entweder in Oral Abstract Sessions, Clinical Science Symposia oder Poster Presentations ausgewählt worden waren – ein Beweis dafür, wie intensiv die Forschung in der ganzen Welt betrieben wird und welche bemerkenswerten Ergebnisse sie hervorbringt.

Bei dieser Fülle von exzellenten Beiträgen haben wir uns bei der Auswahl einzelner Beiträge daran orientiert, die wichtigsten Entwicklungen für die klinische Praxis auszusuchen. Erkenntnisse, die Sie potentiell unmittelbar bei der Behandlung Ihrer Patienten umsetzen können oder die es sich in ihrer weiteren Entwicklung im Auge zu behalten lohnt. Auf vier Indikationsgebiete (Lymphome, Multiples Myelom, Myelodysplastisches Syndrom und Mammakarzinom) haben wir den Schwerpunkt gesetzt und die entsprechenden Veranstaltungen besucht bzw. Poster gesichtet. Darüber berichten wir Ihnen in diesem Newsletter.

Wir wünschen Ihnen Freude beim Lesen der ASCO-Zusammenfassungen und Erkenntnisgewinn für Ihre tägliche Arbeit mit Ihren Patienten.

Mit kollegialen Grüßen

Dr. med. Volkmar Böhme, niedergelassener Onkologe, Onkologie Lerchenfeld, Hamburg

Prof. Dr. med. Michael Clemens, Klinikum Mutterhaus der Borromäerinnen, Trier

Prof. Dr. med. Bertram Glaß, Asklepios-Kliniken, Hamburg

Dr. med. Andreas Günther, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

Multiples Myelom: Kombinationstherapien und neue Substanzen weisen den Weg in die Zukunft

Dr. med. Andreas Günther, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Kiel

Das Multiple Myelom ist – sieht man von der allogenen Stammzelltransplantation als kurativem Therapieansatz ab – zwar immer noch unheilbar, jedoch hat seine Behandlung in den letzten zwei Dekaden, vor allem in den letzten 10 Jahren, enorme Fortschritte gemacht. Dies führte zu einem Paradigmenwechsel: Aktuelle Therapiekonzepte streben eine möglichst weitgehende Remission an, da sich gezeigt hat, dass Patienten von tieferen Remissionen in der Initialtherapie auch klinisch profitieren. Entscheidende Bausteine dieses Fortschritts, der die Lebenserwartung heutiger Patienten deutlich verbessert hat, waren die Etablierung der autologen Stammzelltransplantation (für die sich allerdings nur biologisch jüngere Patienten eignen), der Einsatz des Proteasom-Inhibitors Bortezomib und der Immunmodulatoren Thalidomid und Lenalidomid (sogenannte IMiDs).

Allerdings haben diese Erfolge neue Fragen aufgeworfen, für die auch auf dem diesjährigen ASCO Antworten gesucht wurden.

- Was ist die beste Initialtherapie, sowohl für Transplantatkandidaten als auch bei Patienten, die hierfür nicht in Frage kommen? Wünschenswert ist eine möglichst hohe Ansprechrate mit tiefen Remissionen, die zu einer langen Tumorkontrolle führen. Zudem sollten die Nebenwirkungen vertretbar sein und keine Optionen für die Rezidivtherapie genommen werden.
- Warum gibt es ausgerechnet bei einer Erkrankung, die durch ein monoklonales Immunglobulin charakterisiert ist, keine Antikörpertherapie, die – ähnlich der Rolle von Rituximab bei B-Zell-Lymphomen – Ansprechrate und Dauer erhöht?
- Was ist mit den Patienten, die heute nach einer Behandlung mit den neuen Substanzen rezidivieren? Insbesondere die Patienten, die auf IMiDs und Bortezomib refraktär werden, haben nur eine Lebenserwartung von wenigen Monaten.
- Könnten die neuen Substanzen nicht nur helfen, sondern auch schaden und zu neuen Folgeerkrankungen führen?

Neuer Proteasominhibitor Carfilzomib

In Kürze wird ein zweiter Proteasominhibitor – zunächst für die Rezidivsituation – zugelassen werden: Carfilzomib. Mehrere Gruppen haben versucht, diese Substanz in die Primärtherapie zu integrieren. Die Gruppe aus Nantes [1] orientierte sich am VMP-Protokoll und versuchte, Carfilzomib als Ersatz für Bortezomib zu etablieren. In einem typischen Phase-I/II-Design wurde eine Carfilzomib-Dosis von 36 mg/m² angestrebt und als maximal tolerierte Dosis (MTD) in diesem Protokoll definiert. Zielgruppe waren unbehandelte, symptomatische MM-Patienten über 65 Jahre, die nicht für eine Stammzelltransplantation geeignet waren (medianes Alter 74 Jahre). Die Toxizität dieses Protokolls war moderat (Infektionen 15%, Vorhofflimmern und Beinvenenthrombose je 6%, andere kleiner oder gleich 3%). Bemerkenswert war insbesondere, dass fast keine Polyneuropathien (PNP) beobachtet wurden (ein Fall mit Grad-1-PNP), aber eine Overall-Response-Rate von 89% erzielt werden konnte. Jakubowiak et al. [2] wählten Carfilzomib, um Bortezomib im VRD-Schema (Bortezomib, Lenalidomid, Dexamethason) zu substituieren (allerdings mit "little Dex", also 40 mg/Woche), einem der bisher aktivsten Schemata in der Initialtherapie, das eher bei Transplantationskandidaten eingesetzt wird. Auch in dieser Phase-I/II-Studie wurde eine Carfilzomib-Dosis von 36 mg/m² angestrebt und erreicht. Hier wurden aber sowohl Transplantationskandidaten als auch ältere Patienten eingeschlossen. Nach einer Induktionsphase konnten die Patienten entweder autolog transplantiert werden oder eine Erhaltungstherapie mit Carfilzomib/Lenalidomid/Dexamethason (CRd) erhalten. Auch in

dieser Studie zeigte sich eine nur geringe Neurotoxizität (22% PNP Grad 1), obwohl teilweise eine sehr hohe Zahl an Therapiezyklen (bis 24) gegeben wurde. Beeindruckend ist nicht nur die erreichte ORR von 100%, sondern auch die Tiefe der Remissionen (>= VGPR: 67%). Damit bestätigt sich, dass insbesondere die Kombination von IMiDs und Proteasominhibitoren klinisch zu Synergien führt. Dies wurde im Prinzip auch in einem dritten Ansatz gezeigt, bei dem eine 4-fach-Kombination (Carfilzomib, Cyclophosphamid, Dexamethason und Thalidomid) in Phase I/II bei Transplantationskandidaten evaluiert wurde [3]. Hier wurde eine ORR von 96% (>= VGPR 75%) erreicht.

„Carfilzomib soll das bessere Bortezomib werden: keine Polyneuropathien mit einem besseren Ansprechen." *Dr. Andreas Günther*

So vielversprechend diese Studien auch sind, so ist es dennoch zu früh, jetzt schon auf einen baldigen Einsatz von Carfilzomib in der Primärtherapie außerhalb von Studien zu drängen. Zwar ist inzwischen klar, dass die Neurotoxizität kein Klasseneffekt der Proteasominhibitoren ist, doch muss sich die vermutlich höhere klinische Aktivität im Vergleich zu Bortezomib noch in Phase-III-Studien beweisen. Da auch Carfilzomib-Kombinationen keine Heilung erzielen werden, bleibt die Frage nach der künftigen Rolle der beiden Proteasominhibitoren: Carfilzomib zeigt bei Bortezomib-refraktären Patienten noch Aktivität – ob das umgekehrt auch gilt, ist offen. Da gleichzeitig versucht wird, die Neurotoxizität von Bortezomib durch Applikationsänderungen (1x/Woche, subkutan) zu senken, dürfte eine generelle Wachablösung derzeit nicht im Interesse der Patienten sein. Sollte Carfilzomib bei Wiederbehandlung von nicht refraktären Patienten ähnlich wie Bortezomib eine nahezu unveränderte Ansprechrate zeigen, könnte sich das ändern.

Ein weiterer Proteasominhibitor (MLN9708), der dem Bortezomib sehr ähnlich, aber oral verfügbar ist, könnte sich ebenfalls zu einer Alternative für Bortezomib entwickeln, da auch diese Applikationsform eine verringerte Neurotoxizität zeigte [4]. Die klinische Aktivität scheint aber, anders als bei Carfilzomib, gegenüber Bortezomib nicht verbessert zu sein.

Kombinationstherapie mit Antikörpern – eine vielversprechende neue Option

Ein völlig neuer Ansatz wäre die Einführung von monoklonalen Antikörpern in die MM-Therapie. In jüngster Zeit sind hier mehrere interessante Ansätze entwickelt worden, wobei als Zielantigene auch Moleküle Berücksichtigung fanden, die nicht "myelomspezifisch" im engeren Sinne sind. Die bisher am weitesten fortgeschrittene Entwicklung ist Elotuzumab, ein humanisierter Antikörper, der sich gegen das CS-1-Antigen richtet, eine Struktur, die auf Plasmazellen und NK-Zellen exprimiert wird. Die Entwicklung ist bereits bis in Phase-III-Studien gelangt, obwohl die Einzelsubstanz wenig Ansprechen zeigte. Rationale für die Weiterentwicklung war die Überlegung, dass der Antikörper seine volle Wirkung erst entfalten wird, wenn er mit etablierten Myelomsubstanzen kombiniert wird. Eine logische Konsequenz war, sich zunächst auf Lenalidomid zu konzentrieren, das als derzeit stärkster Immunmodulator am wahrscheinlichsten eine "verstärkende" Wirkung haben dürfte. Vorgestellt wurden die aktualisierten Daten einer Phase-I/II-Studie mit der Kombination Elotuzumab plus Lenalidomid und niedrigdosiertem Dexamethason (Elo+Rd) von Moreau et al. [5]. In der Phase II wurde dabei zwischen zwei Antikörperkonzentrationen randomisiert (10 und 20 mg/kg, zunächst wöchentlich, später alle 2 Wochen). Die Verträglichkeit des Antikörpers war generell gut. Die wenigen Akutreaktionen waren gut beherrschbar und die adverse events scheinen eher bekannte Nebenwirkungen des Rd-Schemas widerzuspiegeln. Beeindruckend waren die Ansprechraten bereits in der Phase I, die in der Phase II bestätigt wurden: Bei Patienten mit nur einer Vortherapie zeigte sich in der Kohorte mit der niedrigeren Antikörperdosis in 100% ein Ansprechen, bei zwei bis drei Vortherapien in 85%; die Gesamtgruppe erreichte eine Ansprechrate von 84% (Tab. 1). Nach einem medianen Follow-up von 17,2 Monaten war das mediane PFS in der Gruppe mit 10 mg/kg Elotuzumab plus Rd noch nicht erreicht (Abb. 1).

Wirksamkeit: Bestes Ansprechen (Studie 1703 , Phase II)

	Elotuzumab 10 mg/kg	Elotuzumab 20 mg/kg	Gesamt
Patienten, n	36	37	73
ORR (≥ PR), n (%)	33 (92)	28 (76)	61 (84)
CR/stringente CR, n (%)	5 (14)	4 (11)	9 (12)
VGPR, n (%)	17 (47)	13 (35)	30 (41)
PR, n (%)	11 (31)	11 (30)	22 (30)
‹ PR, n (%)	3 (8)	9 (24)	12 (16)

ORR = Gesamtansprechrate (overall response rate); CR = komplette Remission (complete remission); VGPR = sehr gute partielle Remission (very good partial remission); PR = partielle Remission (partial remission)

- Mediane Zeit bis zum Ansprechen: **1 Monat** (0,7–19,2 Monate); 1 neues und 3 vertiefende Ansprechen wurden seit dem letzten Daten-Cut off beobachtet (Oktober 2011)
- Mediane Zeit bis zum besten Ansprechen: **2,5 Monate** (0,7–21,4 Monate)
- Mediane Dauer des objektiven Ansprechens: 15 Monate

Tab. 1: Ansprechraten der Kombinationstherapie aus Elotuzumab plus Lenalidomid und low dose Dexamethason bei vorbehandelten MM-Patienten (nach Moreau et al. [5]).

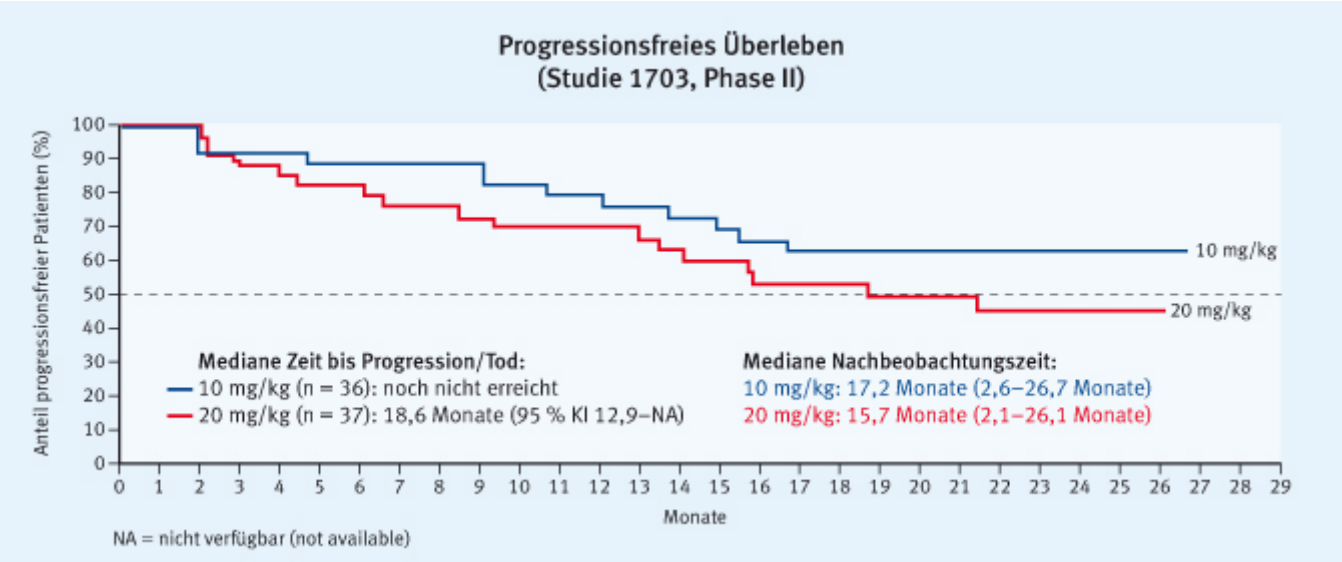

Abb. 1: Progressionsfreies Überleben unter der Kombinationstherapie aus Elotuzumab plus Lenalidomid und low dose Dexamethason bei vorbehandelten Patienten (modifiziert nach Moreau et al. [5]).

Interessant ist, dass die Gruppe mit der höheren Elo-Dosis ein geringeres Ansprechen zeigte (76%). Eine mögliche Erklärung für dieses Phänomen könnte etwa eine nachteilige stärkere Wirkung der höheren Dosis auf die NK-Zellen (die weniger CS-1 exprimieren) sein. Allerdings ist auch möglich, dass es sich um eine statistische Verzerrung handelt, da die schlechtere Kohorte (20 mg/kg) offenbar mehr Patienten mit Hochrisikoprofil aufwies. Die Autoren konnten die Frage bisher nicht klären, jedoch wurde angesichts der guten Daten entschieden, für die Weiterentwicklung des Schemas die Elotuzumab-Dosierung bei 10 mg/kg zu belassen. Derzeit rekrutieren zwei Phase-III-Studien, die jeweils randomisiert Rd mit und ohne Elotuzumab vergleichen, und zwar in der Primärtherapie (Eloquent-1 [6]) und im 1. bis 3. Rezidiv (Eloquent-2 [7]) . Diese Daten werden benötigt, um zu bewerten, ob Elotuzumab die hohen Erwartungen erfüllt, da leider eine geeignete Vergleichsgruppe fehlt. Zwar scheint Elotuzumab das Ansprechen um ca. 15–20% zu erhöhen (im Vergleich zu den Lenalidomid-Zulassungsstudien MM-009 und MM-010), doch ist dies ein Vergleich von Phase-II- zu Phase-III-Daten, und es wird hier Rd mit der Kombination von Lenalidomid und hochdosiertem Dexamethason (4-fache Dosis) verglichen. In der Erstlinientherapie war aber niedrigdosiertes Dexamethason deutlich überlegen, so dass der Effekt von Elotuzumab überschätzt werden könnte. Interessant wird auch ein Vergleich zu Studien, in denen Elotuzumab mit anderen Substanzen (z. B. Bortezomib) kombiniert wird.

„Es fehlt das Rituximab fürs Myelom. Elotuzumab könnte der Kandidat dafür sein.“ *Dr. Andreas Günther*

Ein weiterer Antikörper ist in der Entwicklung deutlich zurück, aber vielversprechend: der CD38-Antikörper Daratumumab. In der laufenden Phase-I-Studie, in der zunächst über 8 Wochen behandelt wurde, zeigte sich bereits ein deutliches Ansprechen (24% PR), das durch Knochenmarkbiopsien bestätigt wurde [8]. Die Nebenwirkungen waren bisher moderat. Allerdings wird bei der Monotherapie relativ viel Dexamethason in der Prämedikation gegeben (ca. 25 mg/Woche), da eine Komplementaktivierung befürchtet wird. Interessant wäre, zukünftig Kombinationen von Daratumumab mit Rd analog der Entwicklung bei Elotuzumab einzusetzen. Ein dritter Antikörper, Siltuximab, der gegen IL-6 gerichtet ist, hat auch bereits die Phase II erreicht (in Kombination mit Bortezomib/Dexamethason), ohne dass ein Vorteil gezeigt wurde [9]. Leider gibt es bisher keine Daten, die erklären können, warum das Konzept bisher keinen Erfolg zeigt. Mögliche Gründe hierfür könnten veränderte Expression von IL-6 , löslichem IL-6-Rezeptor oder anderer gp130-Zytokine sein.

Therapiemöglichkeiten bei schwer erkrankten und multipel vortherapierten Patienten

Patienten, die sowohl gegen die IMiDs Lenalidomid und Thalidomid als auch gegen Bortezomib refraktär sind, befinden sich derzeit in echter klinischer Not. Üblicherweise werden diese Patienten jetzt als "RRMM"-Patienten bezeichnet (Refraktäres/Relapsierendes Multiples Myelom), wobei refraktär nicht nur Progress unter Therapie meint, sondern auch eine unbefriedigende Remissionsdauer (Progress innerhalb von 60 Tagen), was zu einer Inhomogenität in der Gruppe dieser Patienten (mit einer Lebenserwartung von etwa 3 Monaten ohne Behandlung) führt. Hier ruhen derzeit die Hoffnungen auf den vermutlich bald verfügbaren Substanzen Carfilzomib und Pomalidomid. Letzteres ist ein weiteres Thalidomidderivat, das chemisch Ähnlichkeiten zu Thalidomid und Lenalidomid aufweist. Auf dem ASCO wurden aktualisierte Daten aus der MM-002-Studie gezeigt, bei der Pomalidomid in einem randomisiertem Phase-II-Design allein oder mit niedrigdosiertem Dexamethason bei Patienten mit RRMM (zwingend mit Bortezomib und Lenalidomid in der Vortherapie) eingesetzt wurde [10]. Bei dieser sehr problematischen Population beeindruckt die Overall Response Rate (ORR) von 30% im Kombinationsarm, wobei weitere Patienten zumindest eine Krankheitsstabilisierung (35%) oder eine Minor Response (15%) zeigten.

„Ein Nichtansprechen auf eine unmittelbar vorangegangene Lenalidomidtherapie oder eine Lenalidomid/Bortezomib-Kombinationstherapie hatte keinen deutlichen Einfluss auf die ORR (25 bzw. 28%), so dass Pomalidomid eine echte Therapiealternative darstellt." *Dr. Andreas Günther*

Die Nebenwirkungen waren überwiegend hämatologisch (Neutropenie >= Grad 3 bei der Kombination: 38%), daneben zeigten sich Infektionen (Pneumonie größer oder gleich Grad 3: 19%) und Fatigue (10%), wobei die intensive Vorbehandlung des Patientenkollektivs zu berücksichtigen ist. Im Vergleich dazu erreichte eine Carfilzomib-Monotherapie in zwar aus heutiger Sicht suboptimaler Dosis (27 mg/m²) in einem ähnlichen Patientenkollektiv (bei dem der Einsatz von Bortezomib und eines IMiDs in der Vortherapie vorgeschrieben war, aber neben Refraktärität auch Therapie-Unverträglichkeit als Einschlusskriterium galt) nur eine ORR von ca. 23% [11].

Sekundärmalignome – in der Praxis immer häufiger

Ein relativ neues Thema beim Multiplen Myelom ist die Diskussion über Zweitmalignome, was in gewisser Hinsicht auch Folge der Therapieverbesserung ist. Insbesondere Alkylantien wurden für Zweitmalignome verantwortlich gemacht, aber auch unter Lenalidomid zeigten sich in der Erhaltungstherapie nach melphalanhaltigen Therapien in drei Studien mehr Zweitmalignome als bei Kontrollpatienten – wobei die Patienten mit Lenalidomid bezogen auf die Krankheitskontrolle des Multiplen Myeloms jeweils einen erheblichen Benefit aufwiesen. Eine Erklärung konnte angesichts der kleinen Fallzahlen nicht eindeutig gegeben werden: Zufall, kausaler Zusammenhang, Co-Faktoren oder frühere Symptomatik (und Diagnostik) bei betroffenen Patienten? Auf der ASCO-Konferenz wurde erstmals eine umfangreiche Datenbank vorgestellt, die hier Aufklärung bringen soll [12]. Bei dieser Untersuchung an über 1.000 Patienten ließ sich kein eindeutiger Zusammenhang zu einer Behandlungsform finden, so dass eine genetische Disposition für Malignome bei MM-Patienten eine Rolle spielen könnte. Zum jetzigen Zeitpunkt ist es aber noch zu früh, endgültige Schlüsse zu ziehen, und Studien mit Alkylantien und IMiDs ebenso wie mit anderen Substanzen sollten Zweitmalignome unbedingt erfassen.

Literatur

1. Kolb B et al. Phase I/II study of carfilzomib plus melphalan-prednisone (CMP) in elderly patients with de novo multiple myeloma. J Clin Oncol 30, 2012 (suppl; abstr 8009)
2. Jakubowiak AJ et al. Stringent complete response (sCR) in patients (pts) with newly diagnosed multiple myeloma (NDMM) treated with carfilzomib (CFZ), lenalidomide (LEN), and dexamethasone (DEX). J Clin Oncol 30, 2012 (suppl; abstr 8011)
3. Mikhael J et al. A phase I/II trial of cyclophosphamide, carfilzomib, thalidomide, and dexamethasone (CYCLONE) in patients with newly diagnosed multiple myeloma. J Clin Oncol 30, 2012 (suppl; abstr 8010)
4. Lonial S et al. Phase I study of twice-weekly dosing of the investigational oral proteasome inhibitor MLN9708 in patients (pts) with relapsed and/or refractory multiple myeloma (MM). J Clin Oncol 30, 2012 (suppl; abstr 8017)
5. Moreau P et al. A randomized phase II study of elotuzumab with lenalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. J Clin Oncol 30, 2012 (suppl; abstr 8020)
6. Dimopoulos MA et al. ELOQUENT-1: A phase III, randomized, open-label trial of lenalidomide/dexamethasone with or without elotuzumab in subjects with previously untreated multiple myeloma (CA204-006). J Clin Oncol 30, 2012 (suppl; abstr TPS8113)
7. Lonial S et al. ELOQUENT-2: A phase III, randomized, open-label trial of lenalidomide/dexamethasone (Len/Dex) with or without elotuzumab (Elo) in relapsed or refractory multiple myeloma (RR MM) (CA204-004). J Clin Oncol 30, 2012 (suppl; abstr TPS8112)
8. Plesner T et al. Daratumumab, a CD38 mab, for the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma patients: Preliminary efficacy data from a multicenter phase I/II study. J Clin Oncol 30, 2012 (suppl; abstr 8019)

9. Orlowski RZ et al. Phase II, randomized, double blind, placebo-controlled study comparing siltuximab plus bortezomib versus bortezomib alone in pts with relapsed/refractory multiple myeloma. J Clin Oncol 30, 2012 (suppl; abstr 8018^)
10. Vij R et al. Pomalidomide (POM) with or without low-dose dexamethasone (LoDEX) in patients (pts) with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM): Outcomes in pts refractory to lenalidomide (LEN) and/or bortezomib (BORT). J Clin Oncol 30, 2012 (suppl; abstr 8016)
11. Siegel DS et al. Response rates to single-agent carfilzomib in patients refractory or intolerant to both bortezomib and immunomodulators in trial PX-171-003-A1. J Clin Oncol 30, 2012 (suppl; abstr 8035)
12. Rifkin RM et al. Connect MM: The multiple myeloma (MM) disease registry – Incidence of second primary malignancies (SPM). J Clin Oncol 30, 2012 (suppl; abstr 8037)

AML und MDS: Neues zu Risikofaktoren und therapeutischen Optionen

Dr. med. Volkmar Böhme, Hamburg

Die Behandlungsmöglichkeiten für akute myeloische Leukämie (AML) und myelodysplastische Syndrome (MDS) haben sich in den letzten Jahren – zumindest für einzelne Patientensubgruppen – entscheidend verbessert. Nach wie vor stehen jedoch nicht für alle Patienten zufriedenstellende Therapieoptionen zur Verfügung. Einige interessante Ansätze zur Optimierung der Therapie von älteren Patienten mit AML sowie von Patienten mit Niedrigrisiko-MDS (IPSS low oder intermediär-1) wurden auf dem diesjährigen ASCO vorgestellt. Daneben hat die Untersuchung von prognostischen und prädiktiven Markern zum besseren Verständnis der Erkrankungen weiterhin einen wichtigen Stellenwert in der aktuellen wissenschaftlichen Diskussion.

Akute Myeloische Leukämie (AML): Therapieerfolg wird durch Patientenalter und weniger durch Therapieintensität beeinflusst

Die deutsche AML-Studiengruppe „AMLCG“ konnte in einer nachträglichen Analyse der AMLCG-1999 Studie an 1.223 Patienten im Alter zwischen 16 und 59 Jahren und 1.470 Patienten im Alter zwischen 60 und 85 Jahren bestätigen, dass das Alter der Patienten per se einen unabhängigen Risikofaktor darstellt. Dabei zeigte die Analyse, dass das Alter den Erfolg einer intensiven Therapiestrategie nicht nur im höheren Lebensalter, sondern in allen Altersklassen beeinflusst [1].

Die Behandlung randomisierte zwischen einer TAD-HAM (TAD = Thioguanin, AraC, Daunorubicin; HAM = Hochdosis-AraC, Mitoxantron) vs. HAM-HAM-Induktion und nachfolgender TAD-Konsolidierung mit monatlicher Erhaltung vs. autologe Transplantation (upfront-Randomisierung), wobei Patienten › 60 Jahre planmäßig nur einen Induktionszyklus und in der HAM-Therapie anstelle der regulären 3 g nur 1g/m² Cytarabin pro Applikation erhielten. Die älteren Patienten zeigten im Vergleich zu den unter 60-jährigen Patienten ein signifikant schlechteres Ansprechen (CR 53,5% vs. 70,2%), ein deutlich geringeres 5-Jahres-Überleben (12,9% vs. 41,3%) und eine höhere Rezidivrate (72,0% vs. 49,0%). Auch in der Gruppe der ‹ 60-jährigen Patienten (Range 16–59 Jahre) unterschieden sich diejenigen unter- bzw. oberhalb des Medians von 47 Jahren signifikant im Ansprechen, im Gesamtüberleben sowie in der Rezidivrate (Abb. 1).

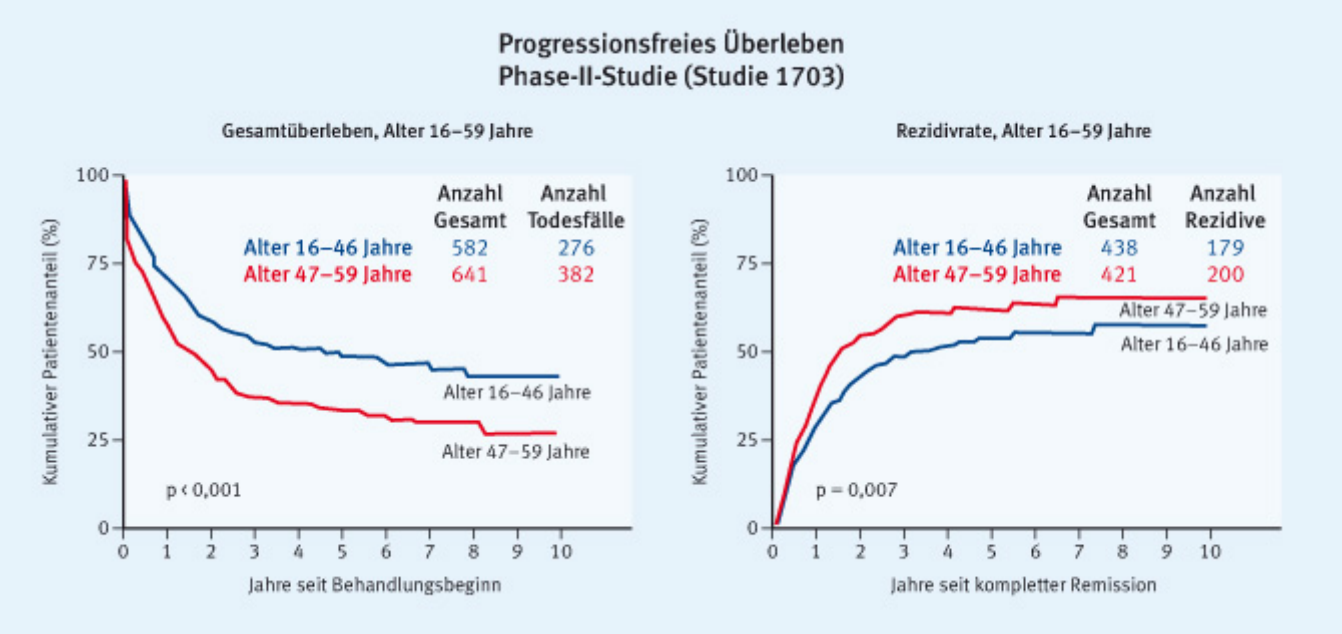

Abb. 1: Prognose der 16- bis 59-jährigen Patienten unter- bzw. oberhalb des Median von 47 Jahren (modifiziert nach Büchner et al. [1]).

Dagegen zeigten sich in der hinsichtlich des Alters und der Baseline-Charakteristika sehr homogenen Patientengruppe „um 60 Jahre“ (57–59 Jahre, n = 172; 60–62 Jahre, n = 261) keine signifikanten Unterschiede im Outcome der Patienten (CR 62% vs. 60%; 5-Jahres-OS 28% vs. 21% (p = 0,25) und RR nach 5 Jahren 73% vs. 73%), obwohl sich die Behandlung zwischen den beiden Subgruppen erheblich unterschied (Faktor 2,9 bezogen auf die kumulative Cytarabin-Dosis). Auch das spricht – quasi im Umkehrschluss – für das Alter als prognostische Variable des Outcomes der Patienten.

Die multivariate Analyse aller Patienten bestätigte, dass das Alter als kontinuierliche Variable, d. h. ohne definierten „Cut-off“, einen negativen Einflussfaktor auf den Therapieerfolg darstellt. Daneben wurden Zytogenetik bzw. Mutationsstatus als vom Alter unabhängige Einflussfaktoren auf den Therapieerfolg identifiziert.

„Auch unter Berücksichtigung unterschiedlicher Therapieintensitäten belegt die Analyse der AMLCG-Daten, dass das Lebensalter über alle Altersklassen einen von anderen Risikofaktoren unabhängigen prognostischen Marker bei der AML darstellt. Ob der Cut-off-Punkt „60 Jahre“ angesichts dieser Ergebnisse Bestand haben sollte, ist daher in Frage zu stellen. Sinnvoller als das numerische Lebensalter könnte die Verwendung eines Scoringsystems sein, wie zum Beispiel die CIRS (= Cumulative Illness Rating Scale) bei der CLL.“ *Dr. Volkmar Böhme, Hamburg*

Differenzierte Prognoseabschätzung bei sekundärer MDS und AML

Ein weiterer bekannter negativer Prognosefaktor für die AML sind maligne Vorerkrankungen. Den Zusammenhang zwischen Art, Häufigkeit und Therapie maligner Vorerkrankungen und der Prognose sekundärer AML und sekundärer myelodysplastischer Syndrome untersuchten Tambaro et al. an über 2.100 Patienten des M.D. Anderson Cancer Centers [2]. In dieser retrospektiven Analyse zeigte sich, dass die Prognose dieser Patienten sehr heterogen ist. So waren unter anderem eine chemotherapeutische Vorbehandlung oder mehr als eine maligne Vorerkrankung mit einer besonders schlechten Prognose assoziiert (Tab. 1).

Einflussfaktoren auf das Überleben bei Patienten mit sekundärer AML oder sekundärem MDS

Variable		sekundäre AML		sekundäres MDS	
		Überleben (Monate)	p	Überleben (Monate)	p
Vorbehandlung	Chemotherapie vs. keine Chemotherapie	10,1 vs. 6,7	0,002	18,3 vs. 11,0	‹ 0,001
Anzahl maligner Vorerkrankungen	1 vs. › 1	8,6 vs. 5,0	0,004	13,5 vs. 10,3	0,012
Art der malignen Vorerkrankung	Niere vs. Lunge	12,0 vs. 4,0	‹ 0,01	19,2 vs. 9,8	‹ 0,001
Hämatologische maligne Vorerkrankung	Nein vs. Ja	8,6 vs. 6,8	0,08	13,6 vs. 11,1	0,03
Karyotyp	Schlecht vs. intermediär vs. gut	4,7 vs. 12,0 vs. 58,6	‹ 0,001	8,9 vs. 21,0 vs. 26,0	–

Tab. 1: Einfluss von Vorbehandlungen, Anzahl maligner Vorerkrankungen und Karyotyp auf das Überleben bei Patienten mit sekundärer AML oder sekundärem MDS (modifiziert nach Tambaro et al. [2]).

Chemotherapie-vorbehandelte Patienten hatten ein fast doppelt so hohes Risiko einer Hochrisikozytogenetik. Diese Analyse bestätigte eine insgesamt schlechte Prognose für Patienten mit sekundärer AML und MDS, die bei Vorbehandlung mit Chemotherapie besonders ungünstig ist.

AML bei älteren Patienten: neue Substanzen – neue Kombinationen

Die Prognose der akuten myeloischen Leukämie (AML) bei älteren Patienten (› 60 Jahre) ist mit einem medianen Überleben von nur wenigen Monaten nach wie vor ungünstig [3]. Weder die Hinzunahme weiterer Substanzen zur klassischen Induktionstherapie noch eine Dosisintensivierung von Cytarabin und Daunorubicin haben das Gesamtüberleben bisher entscheidend verbessern können. Zudem ist eine intensive Induktionsbehandlung bei älteren Patienten mit einer erhöhten therapieassoziierten Morbidität und Mortalität verbunden oder wird aufgrund der klinischen Einschätzung von vornherein als nicht durchführbar erachtet. Daher werden neue Therapieansätze gesucht, die das Outcome dieser Patienten verbessern und zeitgleich eine geringere Toxizität und somit bessere Verträglichkeit mit sich bringen.

Kahn et al. stellten die Ergebnisse einer Azacitidin-Induktionstherapie bei älteren Patienten (› 60 Jahre) mit einer nicht-M3-AML im Rahmen einer prospektiven Phase-II-Untersuchung vor [4]. Nach einer Hydroxyurea-Vorbehandlung bei Hyperleukozytose › 30.000/µl erhielten die Patienten Azacitidin in einer Dosis von 100 mg/m² s.c. an 5 aufeinanderfolgenden Tagen, um die ambulante Durchführung zu erleichtern (Abb. 2).

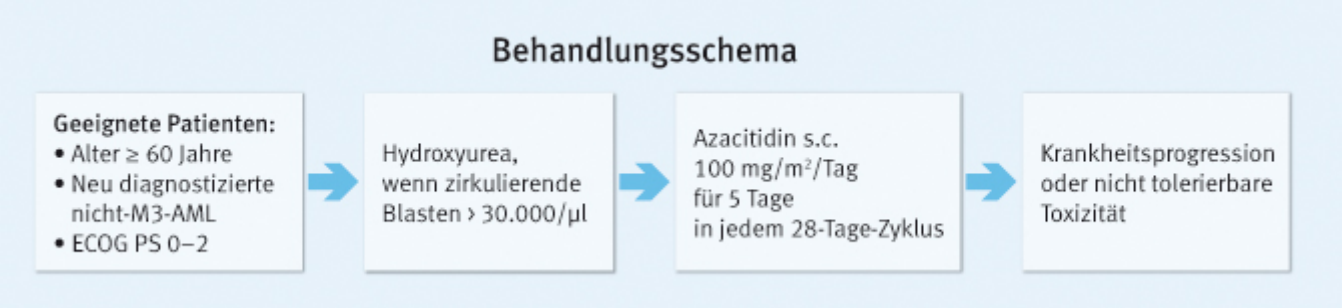

Abb. 2: Azacitidin als Induktionstherapie (modifiziert nach Khan et al. [4]).

In dieser kleinen Patientengruppe (n = 15, mittleres Alter 74 Jahre) wurde ein Gesamtansprechen von 46% (n = 7) mit einer kompletten Remission bei 3 Patienten (20%) beschrieben. Das mittlere Überleben lag bei etwa einem Jahr für alle Patienten, für die ansprechenden Patienten bei knapp 1,5 Jahren. Bei vertretbarer Toxizität war die Therapie gut ambulant durchführbar. Die Autoren sehen in der Durchführung und in den Ergebnissen des 5-tägigen Azacitidin-Applikations-Schemas eine Alternative zur herkömmlichen Standard-Induktionstherapie bei älteren Patienten.

Im Rahmen der Oral Session „Leukämie, Myelodysplasie u. Transplantation“ präsentierte Sucha Nand für die SWOG-Arbeitsgruppe die Ergebnisse eine Phase-II-Untersuchung mit Azacitidin und Gemtuzumab-Ozogamicin zur Induktions- und Postremissionstherapie der AML bei Patienten › 60 Jahre [5]. Rationale dieser Studie war die Kombination von Substanzen mit geringerer Toxizität, unterschiedlichem Wirkmechanismus und möglichen Synergien (Erhöhung der CD33-Expression unter Azacitidin und erhöhte DNA-Bindung von Calicheamicin unter der demethylierenden Wirkung von Azacitidin). Zur Reduktion der Leukozytenzahl auf ‹ 10.000/µl erhielten die Patienten zunächst Hydroxyurea (1.500 mg p.o. 2 x täglich), bevor Azacitidin in der Dosis 75 mg/m² für 7 Tage (s.c. oder i.v.) sowie anschließend Gemtuzumab-Ozogamicin in einer Dosis von 3 mg/m² an Tag 8 gegeben wurde. Die Therapie erfolgte prinzipiell ambulant. Bei Ansprechen wurde ein weiterer Induktionszyklus sowie bei Erreichen einer kompletten Remission (CR) ein nachfolgender Konsolidierungszyklus gegeben, gefolgt von 4 Zyklen Azacitidin 75 mg/m² an den Tagen 1–7 (alle 4 Wochen) als Erhaltung. In der vorgestellten Gruppe von 79 Patienten mit niedrigem Risiko (60–69 Jahre oder ECOG-Performance-Status 0,1) erreichten 35 Patienten eine CR/CRi (44%) (CR = komplette Remission; CRi = komplette Remission mit inkompletter hämatopoetischer Regeneration). Das mediane Überleben wurde mit 11 und das rezidivfreie Überleben mit 8 Monaten angegeben. Als bedeutende Grad-3-Toxizität wurde neutropenisches Fieber bei 27 Patienten dokumentiert. Sechs Patienten (inkl. 3 im Progress) starben innerhalb von 30 Tagen nach Behandlungsbeginn. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass die insgesamt günstigen Ergebnisse weitere Untersuchungen dieser Kombination rechtfertigen.

„Ob die prinzipiell sehr interessant erscheinende Kombination Azacitidin mit Gemtuzumab-Ozogamicin bei fehlender Verfügbarkeit der Substanz (Zulassung für Myelotarg in den USA zurückgezogen, in der EU nicht erteilt) weiter verfolgt werden wird (Phase-III-Studien), erscheint fraglich.“ *Dr. Volkmar Böhme, Hamburg*

Die Arbeitsgruppe von Alattar et al. vom M.D. Anderson Cancer Center stellte eine Untersuchung zur Behandlung relapsierter/refraktärer AML-Patienten mit *FLT3*-ITD-Mutationen mit Azacitidin und Sorafenib vor [6]. Azacitidin wurde in der üblichen Dosierung über 7 Tage appliziert, zusammen mit Sorafenib 200 mg 2 x täglich, Zyklus-Wiederholung ca. alle 28 Tage. Bei den überwiegend zweifach, teilweise auch drei- oder mehrfach vorbehandelten Patienten (n = 34) mit meist diploiden und komplexen zytogenetischen Aberrationen wurde eine CR/CRi-Rate von 41% erreicht. Von den 11 Patienten mit Ansprechen konnten 5 im weiteren Verlauf einer allogenen Stammzelltransplantation zugeführt werden.

„Die Ergebnisse mit Azacitidin und Sorafenib bei refraktären AML-Patienten mit *FLT3*-ITD-Mutation und intensiver Vorbehandlung erscheinen sehr vielversprechend.“ *Dr. Volkmar Böhme, Hamburg.*

Post-hoc-Analysen zu Einflussfaktoren auf Ansprechen unter Decitabin bei AML

Zu der Substanz Decitabin wurden in Posterform mehrere „Post-hoc“-Analysen aus einer Phase-III-Studie mit 485 älteren Patienten mit neu diagnostizierter AML vorgestellt. Weder die initiale Zahl der Leukozyten noch die Leber- und Nierenfunktionsparameter bei Diagnosestellung scheinen einen relevanten Einfluss auf das Ansprechen auf Decitabin vs. best supportive care bzw. niedrig dosiertes AraC (nach Wahl des Arztes) zu haben [7,8].

Phase-I-Studie zur Kombination von Lenalidomid mit Bortezomib bei Patienten mit MDS und refraktärer/relapsierter AML

In einer 23 Patienten umfassenden Phase-I-Untersuchung zur Kombination von Lenalidomid (10 mg/Tag) und Bortezomib (maximal getestete Dosis 1,3 mg/m²) bei Patienten mit MDS und refraktärer/relapsierter AML wurden keine unerwarteten nicht-hämatologischen Toxizitäten beobachtet. Ein Ansprechen fand sich sowohl bei MDS als auch bei Hochrisiko-AML-Patienten [9]. Weitere Untersuchungen zu dieser medikamentösen Kombination sind daher geplant.

Lower-risk-MDS: Kontroverse Ergebnisse zur Kombination von Azacitidin mit Erythropoetin

Zur Rolle von Azacitidin bei Erythropoetin (EPO)-refraktärem, IPSS-niedrig- oder -intermediärem MDS wurden die Ergebnisse einer randomisierten Phase-II-Untersuchung der französischen Myelodysplasie-Arbeitsgruppe in einem Posterbeitrag vorgestellt [10]. 93 Patienten mit fortbestehender Transfusionspflichtigkeit unter einer mindestens 12-wöchigen EPO-Behandlung erhielten entweder Azacitidin mono (75 mg/m² für 5 Tage, alle 28 Tage) oder die gleiche Therapie und 60.000 Einheiten EPO wöchentlich für geplante 6 Zyklen. Das Ansprechen in dieser Patientengruppe (Transfusionsfreiheit (TI) nach 6 Zyklen) war mit 16,7% (8/48) im Azacitidin-mono-Arm deutlich niedriger als erwartet (30–40% TI, Silverman JCO 2002 [11], Lyons JCO 2009 [12]) und konnte durch die zusätzliche Gabe von EPO im zweiten Behandlungsarm der Studie nicht verbessert werden.

„Die niedrigen Ansprechraten für Azacitidin in dieser Patientenpopulation lassen den Einsatz bei EPO-refraktärem, Niedrigrisiko-MDS fraglich erscheinen. Auch für die Kombination mit EPO gibt es in dieser speziellen Konstellation keine überzeugenden Hinweise.“ *Dr. Volkmar Böhme, Hamburg*

Lenalidomid bei del(5q): Ansprechen unabhängig vom Alter

Die Frage einer unterschiedlichen Effektivität und Tolerabilität von Lenalidomid bei transfusionsabhängigen Patienten mit del(5q) und niedrigerem Risiko nach IPSS (low, int-1) unter 75 Jahren vs. Patienten älter als 75 Jahre wurde in einer retrospektiven, kombinierten Analyse aller Patienten der MDS-003- (n = 148) und der MDS-004- (n = 138) Studien vorgenommen [13]. In die Auswertung kamen dementsprechend 286 Patienten, von denen 32% 75 Jahre oder älter waren. Die mittleren Dosierungen waren in den beiden Altersgruppen ähnlich, die Dauer der Behandlung jedoch bei den älteren Patienten kürzer (8,5 vs. 14,4 Monate). Die Raten sowohl der erreichten Transfusionsfreiheit nach 26 Wochen (39% vs. 47%; n.s.) als auch der zytogenetischen Remissionen (64% vs. 54%; n.s.)waren vergleichbar, ebenso das Risiko einer AML-Progression nach 2 Jahren (10% vs. 19%; n.s.). Auch in Bezug auf Dosisreduzierung und Abbrechen der Therapie gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Altersgruppen (Tab. 2). Bei den über 75-jährigen Patienten wurde jedoch eine höhere Infektionsrate (37% vs. 20%) beobachtet.

Lenalidomid: Behandlung, Dosisreduktion, Therapieabbruch

	Alter ≥ 75 Jahre (n = 91)	Alter < 75 Jahre (n = 195)	p-Wert
Mediane Dauer, Monate (Intervall)	8,5 (0,3–56,6)	14,4 (0,1–58,5)	0,009
Mediane Gesamtdosis pro Zyklus, mg (Intervall)	108 (11–280)	126 (23–280)	n. s.
Medianer Anteil der geplanten Dosis in Zyklen 1–4, % (Intervall)	56 (13–100)	56 (12–102)	n. s.
Dosisreduktion, n (%)	77 (85)	173 (89)	n. s.
Neutropenie	23 (25)	64 (33)	n. s.
Thrombozytopenie	27 (30)	33 (17)	0,019
Therapieabbruch, n (%)	54 (59)	96 (49)	n. s.
Alle NW	18 (20)	25 (13)	n. s.
Neutropenie	3 (3)	3 (2)	n. s.
Thrombozytopenie	3 (3)	7 (4)	n. s.
Fehlender therapeutischer Effekt	17 (19)	47 (24)	n. s.
Tod	8 (9)	6 (3)	n. s.

NW = Nebenwirkungen; n. s. = nicht signifikant

- Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Altersgruppen hinsichtlich Behandlungsexposition, Dosisreduktion und Therapieabbruch

Tab. 2: Dosisreduzierung bzw. Therapieabbruch unter Lenalidomid in den verschiedenen Altersgruppen (nach Fenaux et al. [13]).

„Das Alter hat keinen relevanten Einfluss auf die Durchführbarkeit und den Erfolg einer Lenalidomid-Therapie bei transfusionsabhängigen Niedrig- und Intermediär-1-Risiko-Myelodysplasien, allerdings sind wegen der potentiell erhöhten Infektgefahr engmaschige klinische Kontrollen der Patienten unbedingt zu empfehlen.“ *Dr. Volkmar Böhme, Hamburg*

Literatur

1. Büchner T et al. Assessment of age as its own risk factor in AML. J Clin Oncol 2012; 30 (suppl; abstr. 6610)
2. Tambaro FP et al.: Factors associated with outcome of secondary MDS and AML: Review of 2.182 patients at MDACC. J Clin Oncol 2012; 30 (suppl; abstr. 6603)
3. Appelbaum FR et al. Age and acute myeloid leukemia. Blood 2006; 107: 3481–3485
4. Khan C et al. Azacitidine as induction therapy of elderly patients with acute myelogenous leukemia. J Clin Oncol 2012; 30 (suppl; abstr. 6620)
5. Nand S et al. A phase II trial of azacitidine and gemtuzumab ozogamicin as induction and post-remission therapy in patients of age 60 and older with previously untreated non-M3 acute myeloid leukemia: SWOG S0703 protocol – Report on the good-risk patients. J Clin Oncol 2012; 30 (suppl; abstr. 6502)
6. Alattar ML et al. Response rates in patients with relapsed/refractory acute myeloid leukemia with FLT3-ITD mutation using 5-azacitidine plus sorafenib. J Clin Oncol 2012; 30 (suppl; abstr. 6558)

7. Delauny J et al. Post hoc analysis of relationship between baseline white blood cell count and renal and hepatic function and response in a randomized phase III trial of decitabine in patients age 65 or older with acute myeloid leukemia. J Clin Oncol 2012; 30 (suppl; abstr. 6632)
8. Arthur C et al. Post hoc analysis of relationship between baseline white blood cell count and survival outcome in a randomized phase III trial of decitabine in older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. J Clin Oncol 2012; 30 (suppl; abstr. 6559)
9. Amrein P C et al. Phase I dose escalation study of bortezomib in combination with lenalidomide in patients with myelodysplastic syndromes (MDS) and acute myeloid leukemia (AML). J Clin Oncol 2012; 30 (suppl; abstr. 6621)
10. Gardin C et al. Results of a phase II trial of azacitidine (AZA) with or without epoetin beta (EPO) in lower-risk MDS. J Clin Oncol 2012; 30 (suppl; abstr. 6523)
11. Silverman LR et al. Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: a study of the cancer and leukemia group B. J Clin Oncol 2002; 20: 2429–2440
12. Lyons RM et al. Hematologic response to three alternative dosing schedules of azacitidine in patients with myelodysplastic syndromes. J Clin Oncol 2009; 27: 1850–1856
13. Fenaux P et al. Efficacy and Tolerability of Lenalidomide (LEN) in Patients (pts) >= 75 y vs ‹ 75 y with RBC Transfusion-dependant Low-/Int-1-risk MDS and del(5q). J Clin Oncol 2012; 30 (suppl; abstr. 6522)

Lymphome: Auseinandersetzung um Standards und neue Perspektiven

Prof. Dr. med. Bertram Glaß, Asklepios-Kliniken, Hamburg

Sowohl bei der Therapie von Hodgkin-Lymphomen als auch bei aggressiven sowie indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) werden regional verschiedene Therapievarianten angewendet. Große Vergleichsstudien, die während der diesjährigen Tagung der American Society of Clinical Oncology (ASCO) vorgestellt wurden, untersuchen die Effizienz wesentlicher Therapieoptionen. Neue Arzneimittel bzw. Kombinationen weisen eventuell den Weg hin zu einem Paradigmenwechsel: Lymphom-Therapien ohne klassische Zytostatika?

Morbus Hodgkin – die nächste Runde: neue Vergleichsstudie zwischen internationalem und deutschem Standard

Die EORTC verglich in einer prospektiven randomisierten Phase-III-Studie bei zuvor unbehandelten Patienten mit M. Hodgkin die Behandlung mit 6 Zyklen ABVD (Adriamycin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin) mit 4 Zyklen BEACOPP (Bleomycin, Etoposid, Adriamycin, Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbazin, Prednison) eskaliert, gefolgt von 4 Zyklen BEACOPP in Basisdosierung [1] . Eine Strahlentherapie war im Gegensatz zu den Studien HD9 und HD12 der deutschen Hodgkin-Studiengruppe nicht vorgesehen. Dies stellt einen Vergleich des international akzeptierten Standards mit den in Deutschland durch die Studien HD9 und HD12 etablierten Standards dar. Einschlusskriterien waren ein Stadium III/IV, ein internationaler prognostischer Score (IPS) > 3 und ein Alter unter 60 Jahren. Primärer Endpunkt der Studie war das ereignisfreie Überleben (EFS). Von 2002 bis 2010 wurden 549 Patienten randomisiert. Die Risikofaktoren waren zwischen den Gruppen gut balanciert. Insgesamt handelte es sich um ein Hochrisiko-Kollektiv – so wiesen 59% der Patienten einen IPS von 4 oder höher auf. Das Ansprechen war in beiden Armen gleich, mit einer CR-Rate von 83% (CR = komplette Remission). Nach einer mittleren Beobachtungsdauer von 3,8 Jahren zeigte sich kein Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich des primären Endpunktes: Ereignisfreies Überleben nach 4 Jahren: 63,7% vs. 69,3% (HR = 0,86; p = 0,312). Dasselbe gilt für den wichtigen sekundären Endpunkt, das Gesamtüberleben nach 4 Jahren (86,7% vs. 90,3%; HR = 0,71; p = 0,208). Einen signifikanten Vorteil weist das BEACOPP hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens nach 4 Jahren auf (72,8% vs. 83,4%; HR = 0,58; p = 0,005). Generell zeichnete sich das BEACOPP-Schema durch eine bessere Wirksamkeit bei höherer Toxizität aus. Unter den Rahmenbedingungen dieser Studie ergab sich damit insgesamt aber kein Überlebensvorteil für die Patienten. Das ausgewogene Urteil der Autoren ist daher angemessen: Abhängig von den konkreten Behandlungsbedingungen im Einzelfall sollte außerhalb von Studien zwischen den beiden Standards ABVD und BEACOPP eine für den Patienten sinnvolle Auswahl stattfinden.

„Die am folgenden Tag in den 'Highlights of the day' formulierte eindeutige Ablehnung von BEACOPP als Standardbehandlung des fortgeschrittenen M. Hodgkin ist angesichts der Gesamtdatenlage nicht gerechtfertigt.“ *Prof. Dr. Bertram Glaß*

Aggressive NHL in der Erstlinienbehandlung

Die französische Arbeitsgruppe GELA stellte ein Update ihrer Studie LNH03-6B zum Vergleich von 8 x R-CHOP14 mit 8 x R-CHOP21 bei älteren Patienten vor [2]. In dieser Studie konnten die Daten von 600 Patienten ausgewertet werden. Das mediane Alter betrug 70 Jahre. Die mediane Dosisintensität des eskalierten Armes (R-CHOP14) betrug 88% und erreicht damit nicht das Niveau der deutschen Studien. In dieser Studie wurden keinerlei Unterschiede bezüglich aller Endpunkte gesehen:

R-CHOP14 vs. R-CHOP21

- Ansprechrate (CR + CRu): 71% vs. 74%
- 3-Jahres-ereignisfreies Überleben: 56% vs. 60%
- 3-Jahres-progressionsfreies Überleben: 60% vs. 62%
- Krankheitsfreies Überleben 72% vs. 67%
- Gesamtüberleben 69% vs. 72%
- Therapiebedingter Tod: 4,6% vs. 4,7%

Beim Abgleich mit der englischen Studie (Cunningham, ASCO 2009 und 2011 [3,4]) stehen ähnlich wie beim fortgeschrittenen M. Hodgkin zur Behandlung aggressiver B-NHL älterer Patienten mit R-CHOP14 und R-CHOP21 zwei gleichwertige Therapieoptionen zur Auswahl.

Zwei Abstracts der DSHNHL beschäftigten sich mit der Dosierung des Rituximab (R) in der R-CHOP-Kombinationstherapie [5,6]. Bei den Arbeiten handelt es sich um Subgruppenanalysen der Studien RICOVER-60 und SMARTE-R-CHOP14 zu geschlechtsspezifischen Effekten bzw. Fragen der Pharmakokinetik von Rituximab und ihren Auswirkungen auf die Therapieergebnisse. Es zeigte sich, dass Männer (und übergewichtige Frauen) eine höhere Clearance von Rituximab aufweisen, niedrigere Plasmaspiegel aufbauen und bei Standard-Dosierung von Rituximab weniger von dem Medikament profitieren. Die R-Clearance betrug bei älteren Frauen 8,21 ml/h im Vergleich zu 12,68 ml/h (p = 0,003) bei Männern. Die R-Halbwertszeit t1/2ß = 30,7 Tage vs. t1/2ß = 24,7 Tage (p = 0,003) in den beiden Vergleichsgruppen. Entsprechend betrug das 3-Jahres-progressionsfreie Überleben 68% vs. 61% (p = 0,062) und das Gesamtüberleben 74% vs. 68% (p = 0,086). In der multivariaten Analyse zeigte sich, dass das relative Risiko für einen Progress für Männer im Vergleich zu Frauen nur bei R-CHOP (1,6; p = 0,004), nicht aber für CHOP (1,1; p = 0,348) erhöht ist. Bei einer Optimierung des Dosierungsschemas – wie im SMARTE-R-CHOP14 vorgenommen – profitieren ältere Männer mit einer schlechten Prognose (diffuse großzellige B-Zell-Lymphome) dagegen in besonderem Maße [6]. Der Vorteil im Vergleich zu Ricover-60 bezüglich des 3-Jahres-ereignisfreien Überlebens (EFS@3y) betrug für Männer mit Hochrisikoprofil 67% vs. 47% (p = 0,037), bezüglich des progressionsfreien Überlebens (PFS) 71% vs. 53% (p = 0,051) und des Gesamtüberlebens (OS) 80% vs. 60% (p = 0,027). Für Frauen mit Hochrisikoprofil war der Vorteil dagegen klein bzw. nicht vorhanden: EFS 67% vs. 61% (p = 0,354); PFS 71% vs. 67% (p = 0,489) und OS 80% vs. 76% (p = 0,528).

„Diese Untersuchungen zeigen, dass bei der Neuentwicklung von Therapieschemata historisch entstandene Dosierungsschemata nicht unkritisch in die breite Routineanwendung übernommen werden sollten. Erst ausführliche zusätzliche z. B. pharmakokinetische Untersuchungen erlauben, den Vorteil einer neuen Substanz (hier: Rituximab) voll auszuschöpfen.“ *Prof. Dr. Bertram Glaß*

Allogene Stammzelltransplantation nach intensiver Konditionierung bietet neue Chancen beim Hochrisiko-Rezidiv

In einer prospektiven randomisierten Phase-II-Studie untersuchte die Deutsche Studiengruppe Hochmaligner Non-Hodgkin-Lymphome (DSHNHL) die Wirksamkeit einer allogenen Stammzelltransplantation (SCT) bei Patienten mit Hochrisiko-Rezidiv eines aggressiven B- oder T-Zelllymphoms sowie die Effizienz einer Gabe von Rituximab nach der Transplantation zur Prophylaxe der Transplantat-gegen-Wirt-Erkrankung (GVHD) [7]. Einschlusskriterium war die Diagnose eines aggressiven B- oder T-NHL, Alter 18–65 Jahre, letzte Remissionsdauer ‹ 12 Monate und refraktäre Erkrankung oder Rezidiv/Progress nach autologer Stammzelltransplantation. Primäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben nach einem Jahr und die Inzidenz der moderaten und schweren GVHD. Wichtige sekundäre Endpunkte waren PFS, NRM (nicht Rezidiv-bedingte

Mortalität; non-relapse mortality) und Rezidivrate. Die Vorbehandlung (Konditionierung) war intensiv und myeloablativ und bestand aus Fludarabin (5 x 25 mg/m²), Busulfan (3 x 4 mg/kg) und Cyclophosphamid (2 x 60 mg/kg). Nachdem es in einem ersten Studienabschnitt optional gegeben wurde, war ATG im zweiten Abschnitt der Studie obligater Bestandteil der Konditionierung. Die Spender mussten an wenigstens 7/8 loci einen HLA-Match aufweisen. In die Studie wurden 84 Patienten eingeschlossen. 60 Patienten hatten eine refraktäre Erkrankung oder eine vorangegangene Remissionsdauer von weniger als 12 Monaten. Bei einer mittleren Beobachtungsdauer von 4 Jahren betrug das Gesamtüberleben nach 3 Jahren 42%, das PFS 40% und die Rezidivrate 30% (Abb. 1). Die NRM betrug in der Gesamtgruppe 35% nach einem Jahr. Stand ein komplett 10/10 loci HLA-kompatibler Spender zur Verfügung und wurde ATG in der Konditionierung verwendet, so betrug die NRM nur 10,8% und das PFS betrug 64,8% nach drei Jahren. Patienten mit refraktärer Erkrankung oder kurzer vorheriger Remissionsdauer erzielten ein PFS von 33% nach 3 Jahren.

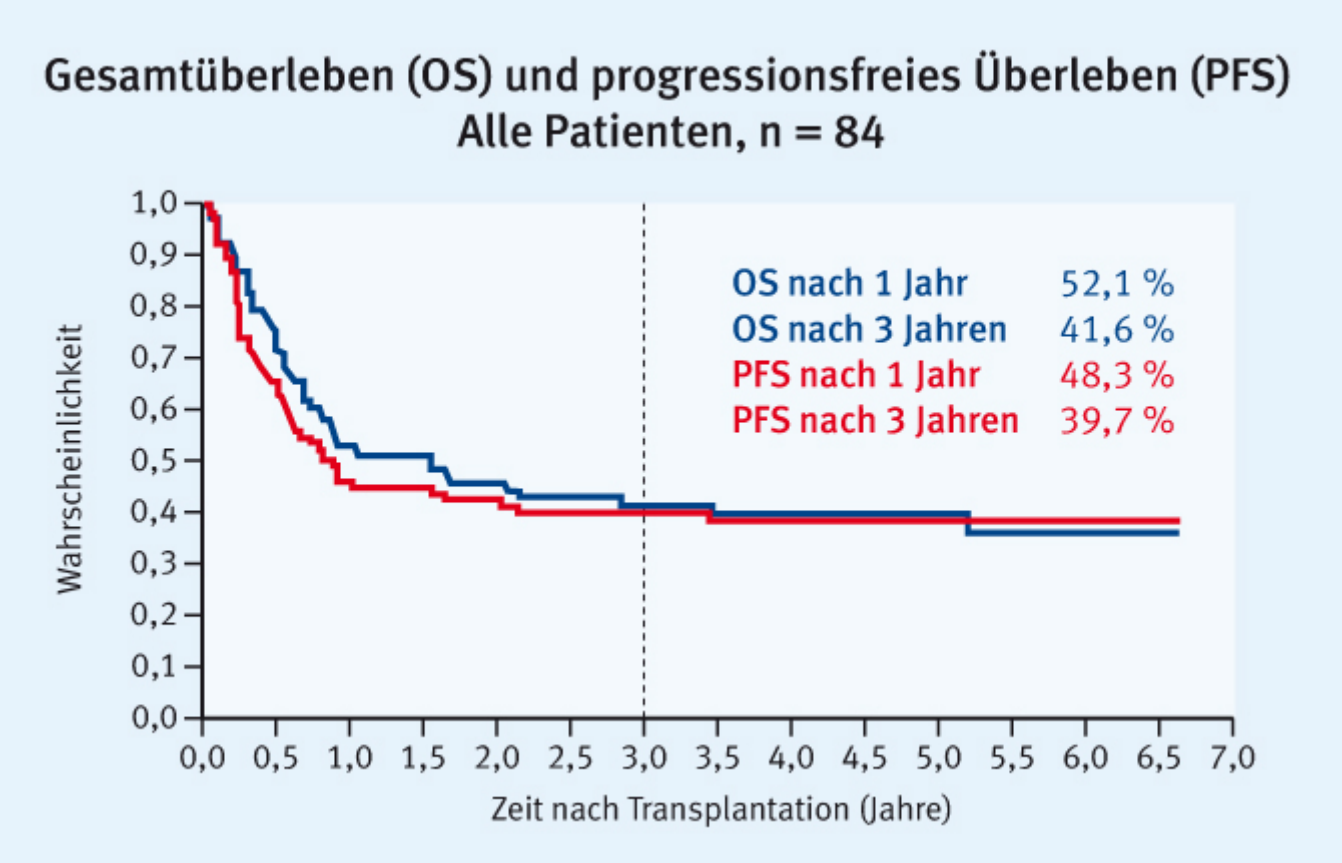

Abb. 1: Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben der allogen transplantierten Hochrisikopatienten (modifiziert nach Glass et al. [7]).

"Zumindest bei Identifikation eines HLA-voll-kompatiblen Spenders scheinen bei Hochrisiko-Rezidiven die Ergebnisse der allogenen SCT nach intensiver Konditionierung denen der autologen SCT und der allogenen SCT nach dosisreduzierter Konditionierung überlegen zu sein. Damit wird potentiell ein neuer Behandlungsstandard etabliert, der aber noch der Bestätigung in Vergleichsstudien bedarf."
Prof. Dr. Bertram Glaß

Die unabhängige Diskussion der Ergebnisse in der „Highlight-of-the-day"-Sitzung am folgenden Tag bestätigte diese Sichtweise im

Wesentlichen.

Indolente Lymphome und CLL: klärende Studienergebnisse und weniger toxische Regime für die 1st-Line und neue Optionen für die 2nd-Line

Zwei wichtige Arbeiten des diesjährigen ASCO beschäftigen sich mit der Identifikation des gegenwärtigen Standardregimes für die Erstlinientherapie indolenter Lymphome [8,9]. Die Studie der italienischen Arbeitsgruppe verglich die Therapien mit den Regimen R-CVP (Rituximab-Cyclophosphamid/Vincristin/Prednison), R-CHOP (Rituximab-Cyclophosphamid/Doxorubicin/Vincristin/Prednison) und R-FM (Rituximab-Fludarabin/Mitoxantron) miteinander [8]. Der primäre Endpunkt der Studie war die Zeit bis zum Therapieversagen (TTF). 504 Patienten mit fortgeschrittenem und aktivem follikulärem Lymphom konnten ausgewertet werden. Der Anteil der Patienten mit einem hohen FLIPI-Score (3–5) betrug 37% (FLIPI = follicular lymphoma international prognostic index) und war gleichverteilt zwischen den Gruppen. Hinsichtlich der Gesamtansprechrate (ORR) gab es keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Gruppen, die Rate betrug 92%. R-CVP war im Vergleich zu den beiden anderen Armen R-CHOP und R-FM hinsichtlich des primären Endpunktes TTF unterlegen, die Raten nach 3 Jahren betrugen 46%, 64% und 61% (Abb. 2). Bei der kurzen Beobachtungsdauer gab es keine Unterschiede hinsichtlich des OS. Die Toxizität von R-FM war größer als die von R-CHOP, auch war hier eine Tendenz zu einer höheren Rate an Sekundärmalignomen zu beobachten. Aus dieser Studie ging somit das R-CHOP als bevorzugtes Therapieprotokoll hervor.

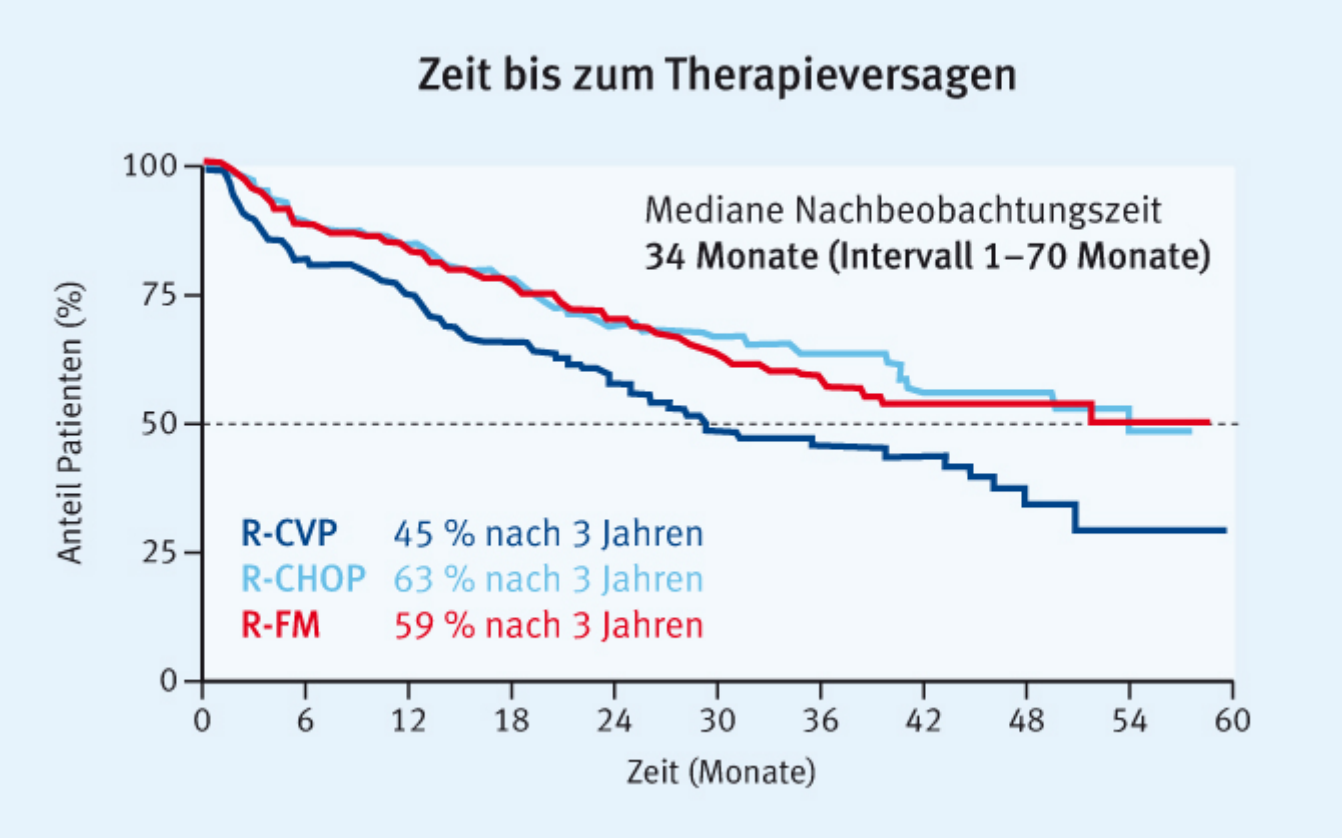

Abb. 2: Zeit bis zum Therapieversagen in den drei Studienarmen (modifiziert nach Federico et al. [8]).

Das Update der deutschen STiL-Studie, das in der Plenary-Session vorgestellt wurde, zeigte allerdings, dass die Therapie mit R-CHOP bezüglich des primären Endpunktes PFS einer Therapie mit Rituximab-Bendamustin (R-B) unterlegen ist. Es wurden 514 auswertbare randomisierte Patienten betrachtet. Bei den Mantelzelllymphomen erfolgte nur der Einschluss von Patienten, die nicht für eine Hochdosistherapie und autologe SZT geeignet waren. Das mediane PFS betrug 31,2 Monate mit R-CHOP versus 69,5 Monate mit R-B. Der Vorteil bestand in allen histologischen Subgruppen der indolenten NHL bis auf das Marginalzellenlymphom.

Das OS unterschied sich bei der bisherigen Beobachtungsdauer (median 45 Monate) nicht und betrug 77,8% bzw. 80,1% nach 5 Jahren. Die Toxizitäten waren durchwegs zugunsten des R-B verteilt. Die Ergebnisse der ersten Präsentation auf dem ASH 2009 wurden bestätigt. Die Therapie mit R-B dürfte somit in vielen Situationen den Standard darstellen. Die Vollpublikation der Ergebnisse bleibt – wie auch in der Diskussion des Abstracts deutlich gemacht – noch abzuwarten.

Zwei Abstracts befassten sich mit der Möglichkeit, durch den Einsatz der neuen Substanz Lenalidomid die Toxizität der Erstlinientherapie von indolenten Lymphomen bzw. CLL bei erhaltener Effektivität zu minimieren [10,11]. In der Phase-II-Studie der Mayo Klinik zur Kombination Lenalidomid (20 mg), Rituximab (375 mg/m²), Cyclophosphamid (250 mg/m²) und Dexamethason (40 mg) wurden 28 Patienten mit unbehandelten indolenten Lymphomen eingeschlossen [10]. Die mediane Anzahl der applizierten Zyklen war 5. Es wurde eine hohe Ansprechrate von 95% mit 19% CR und 76% PR erreicht. Nach der medianen Beobachtungsdauer von 14,7 Monaten betrug das PFS 96%. Die Toxizitäten sind der einer Lenalidomid-Monotherapie – wie man sie vom Multiplem Myelom kennt – vergleichbar und niedrig: Die Raten von Nebenwirkungen des Grades 3 oder höher betrugen:

- Neutropenie: 37,5%
- Leukopenie: 16,7%
- Anämie: 12,5%
- Fatigue: 12,5%

Einen weiteren Weg zur Minimierung von Toxizitäten bei Erkrankungen, bei denen auf einen kurativen Therapieansatz verzichtet werden muss, zeigten Rummel et al. [9] zur Ermittlung der minimal effektiven Dosis von Lenalidomid, hier bei älteren Patienten mit CLL: 18 Patienten mit einem medianen Alter von 70 Jahren wurden behandelt, darunter auch Patienten mit ungünstigen prognostischen Faktoren (4 Patienten mit del17p, 13 Patienten mit unmutierten IgHV). Die Patienten begannen mit einer täglichen Lenalidomid-Dosis von 2,5 mg in 28-Tage-Zyklen. Eine Dosiseskalation war nur bei Krankheitsprogression erlaubt. Die median applizierte Dosis von Lenalidomid betrug 2,5 mg. 11 der 18 Patienten befanden sich in anhaltender Dauertherapie und hatten eine kontrollierte Erkrankung. Bei diesen älteren Patienten in Dauertherapie wurde die Behandlung generell gut toleriert. Bei 11 Patienten kam es zu transienten Neutropenien, bei 5 Patienten zu Grad 3/4-Thrombozytopenien.

„Die Langzeitergebnisse dieser beiden Studien bleiben abzuwarten, aber zusammen mit den bei Rezidiven erzielten Resultaten von Lenalidomid/Rituximab-Kombinationen ([12], siehe unten). eröffnen sich Perspektiven einer ganz neuartigen Therapie, bei der auf klassische Zytostatika weitgehend oder ganz verzichtet werden kann.“ *Prof. Dr. Bertram Glaß*

Indolente Lymphome: Neue Optionen für die 2nd-Line

Eine der interessantesten Arbeiten zum Einsatz neuer Substanzen bei Lymphomen auf dem diesjährigen ASCO ist die Studie 50401 der CALGB. Es handelt sich um eine randomisierte Phase-II-Studie zum Vergleich einer Monotherapie mit Lenalidomid (L) mit einer Kombinationstherapie von Lenalidomid mit Rituximab (LR) bei Patienten mit rezidiviertem follikulärem Lymphom nach einer Rituximab-haltigen Vortherapie [12]. Ein dritter Arm mit einer Rituximab-Monotherapie wurde wegen geringer Rekrutierung geschlossen. 89 Patienten mit mindestens einer applizierten Dosis (45 L und 44 LR) konnten ausgewertet werden. Das mediane Alter betrug 63 Jahre, und immerhin 60% der Patienten hatten ein intermediäres oder hohes FLIPI-Risikoprofil. Das Nebenwirkungsprofil in beiden Armen unterschied sich nicht wesentlich und wurde offensichtlich vom Lenalidomid determiniert: Neutropenie (16% L, 19% LR), Fatigue (9% L, 14% LR) und Thrombose (16% L, 4% LR, p = 0,158). Die komplette vorgesehene Therapie erhielten 33% der Patienten mit Monotherapie und 59% der Patienten mit LR-Kombinationstherapie. Die Wirksamkeit der

Kombination war deutlich besser mit einer ORR von 75% (32% CR) vs. 49% (13% CR). Nach dem medianen Follow-up bestand ein signifikanter Vorteil bezüglich des ereignisfreien Überlebens (EFS) zugunsten der Kombinationstherapie LR: Das mediane EFS betrug 2,0 vs. 1,2 Jahre (p = 0,0063) (Abb. 3). Die Autoren schlussfolgern zu Recht, dass die Therapie mit der Kombination LR eine weitere Entwicklung z. B. auch als Backbone zur Kombination mit weiteren neuen Substanzen verdient.

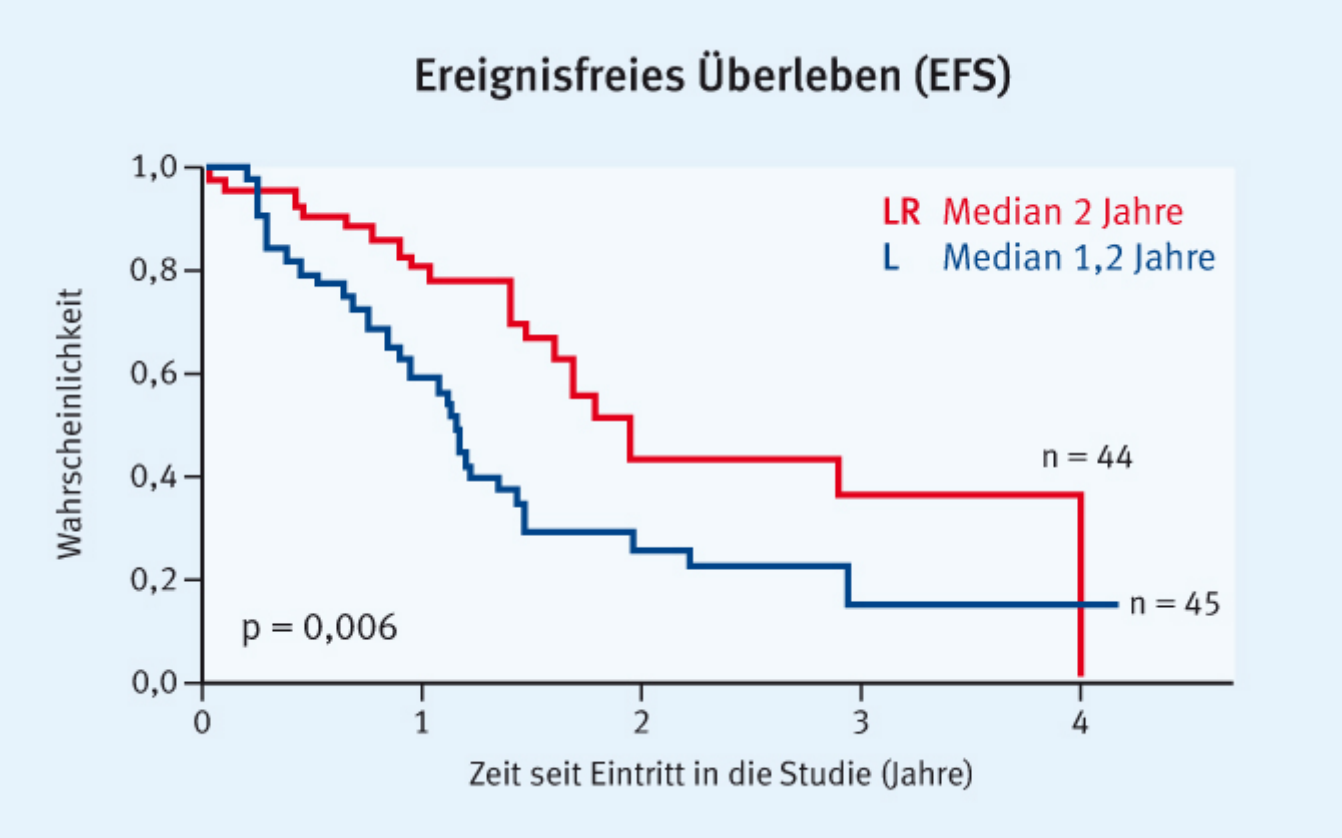

Abb. 3: Medianes ereignisfreies Überleben nach Therapie mit L bzw. LR (modifiziert nach Leonard et al. [12]).

Eine weitere Kombination neuer Substanzen wurde in einer Studie zum Einsatz von Ofatumumab und Lenalidomid bei Patienten mit rezidivierter CLL beschrieben [13]. 36 Patienten erhielten eine Kombinationstherapie mit beiden Substanzen für eine Gesamttherapiedauer von bis zu 24 Monaten. Von den 34 auswertbaren Patienten hatten alle eine intensive Vortherapie mit FCR (Fludarabin/Cyclophosphamid/Rituximab) erhalten und 29% waren per Definition Fludarabin-refraktär. Die Gesamtansprechrate (ORR) war mit 65% erstaunlich hoch, 21% der Patienten erzielten eine komplette Remission. Die mediane Dauer der Response war nach einer Beobachtungsdauer von 13 Monaten noch nicht erreicht. Die verwendete tägliche Lenalidomid-Dosis bewegte sich zwischen 5 und 10 mg. Toxizitäten der Grade 3–4 wurden in dieser Patientengruppe erwartungsgemäß nicht ganz selten beobachtet, so wurden 14 Infektionen des Grades 3 verzeichnet.

„Ofatumumab + Lenalidomid scheinen die gleichen Synergie-Effekte wie Lenalidomid + Rituximab aufzuweisen. Aus meiner Sicht stellt diese Kombination für Patienten mit Fludarabin-refraktärer CLL eine interessante Bridging-Therapie zu einer intensiven weiteren Therapie dar, z. B. der allogenen SZT.“ *Prof. Dr. Bertram Glaß*

In einer Phase-Ib/II-Studie wurde die Kombination von Ofatumumab mit Ibrutinib (PCI-32765), einem Inhibitor der Bruton-Tyrosinkinase (BTK) bei CLL untersucht [14]. Btk ist ein Schlüsselenzym des B-Zell-Rezeptorsignalwegs. Der B-Zell-Rezeptorsignalweg hat eine wesentliche Bedeutung als Überlebens- und Proliferationssignal für physiologische und wohl

auch viele maligne B-Lymphozyten. Inhibitoren von BTK stellen daher eine vielversprechende neue Substanzklasse zur Behandlung von B-Zell-Neoplasien dar. In der Studie wurden 27 Patienten mit einer rezidivierten bzw. refraktären CLL nach mindestens 2 vorherigen Therapielinien mit einer Kombination von Ofatumumab und dem BTK-Inhibitor PCI-32765 behandelt. Das Patientenkollektiv wies ein sehr ungünstiges Risikoprofil auf, so waren 11/27 Patienten refraktär gegen Purinanaloga und 10/27 Patienten wiesen eine del17p auf. Bei vergleichsweise moderater Toxizität (>= Grad 3 Anämie (11%), Pneumonie (11%), Harnwegsinfektionen (7%), Hyponatriämie (7%)) zeigte sich eine hohe Wirksamkeit mit einer Gesamtansprechrate von 100%. Die Beobachtungsdauer ist noch sehr kurz (6,5 Monate), so dass verlässliche Aussagen über die Dauerhaftigkeit des Ansprechens schwierig sind. Dennoch ist die Aussage der Autoren, dass weitere Untersuchungen mit dieser Kombination sinnvoll sind, nachvollziehbar. Die Wirksamkeit von BTK-Inhibitoren bei anderen B-Zellneoplasien ist eine interessante weitere Frage. So zeigte eine erste Wirksamkeitsanalyse einer Phase-Ib-Studie mit dem neuen Bruton's Tyrosinkinaseinhibitor AVL-292 bei CLL und B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen (B-NHL) eine stable disease (SD) bei 10 von 11 auswertbaren Patienten, bei insgesamt guter Verträglichkeit [15].

Literatur

1. Carde P et al. ABVD (8 cycles) versus BEACOPP (4 escalated cycles => 4 baseline) in stage III-IV high-risk Hodgkin lymphoma (HL): First results of EORTC 20012 Intergroup randomized phase III clinical trial. J Clin Oncol 30, 2012 (suppl; abstr 8002)
2. Delarue R et al. R-CHOP14 compared to R-CHOP21 in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): Final analysis of the LNH03-6B GELA study. J Clin Oncol 30, 2012 (suppl; abstr 8021)
3. Cunningham D et al. A phase III trial comparing R-CHOP 14 and R-CHOP 21 for the treatment of patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 27, 2009 (suppl, abstr 8506)
4. Cunningham D et al. R-CHOP14 versus R-CHOP21: Result of a randomized phase III trial for the treatment of patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma. J Clin Oncol 29, 2011 (suppl, abstr 8000)
5. Pfreundschuh M et al. Evidence for rituximab (R) underdosing in subpopulations of elderly patients with DLBC: Results of the RICOVER-60 study of the DSHNH. J Clin Oncol 30, 2012 (suppl; abstr 8024)
6. Murawski N et al. Outcome of elderly DLBCL patients with 6xCHOP-14 and 8 rituximab (R) applications given over an extended period (SMARTE-R-CHOP-14 trial of the DSHNHL). J Clin Oncol 30, 2012 (suppl; abstr 8025)
7. Glass B et al. High-dose chemotherapy followed by allogeneic stem cell transplantation in high-risk relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma: Results of a prospective study of the German high-grade non-Hodgkin lymphoma study group. J Clin Oncol 30, 2012 (suppl; abstr 8004)
8. Federico M et al. R-CVP versus R-CHOP versus R-FM as first-line therapy for advanced-stage follicular lymphoma: Final results of FOLL05 trial from the Fondazione Italiana Linfomi (FIL). J Clin Oncol 30, 2012 (suppl; abstr 8006)
9. Rummel M et al. Bendamustine plus rituximab (B-R) versus CHOP plus rituximab (CHOP-R) as first-line treatment in patients with indolent and mantle cell lymphomas (MCL): Updated results from the StiL NHL1 study. J Clin Oncol 30, 2012 (suppl; abstr 3)
10. Reeder C et al. LR-CD: Lenalidomide combination therapy for untreated low-grade B-cell NHL. J Clin Oncol 30, 2012 (suppl; abstr 8053)
11. Lamanna N et al. A new paradigm in CLL: Minimizing toxicity by using the minimum effective dose (MED) of lenalidomide for older patients with CLL. J Clin Oncol 30, 2012 (suppl; abstr 6609)
12. Leonard J et al. CALGB 50401: A randomized trial of lenalidomide alone versus lenalidomide plus rituximab in patients with recurrent follicular lymphoma. J Clin Oncol 30, 2012 (suppl; abstr 8000)
13. Falchi L et al. Phase II trial of the combination of ofatumumab and lenalidomide in patients with relapsed chronic lymphocytic leukemia (CLL). J Clin Oncol 30, 2012 (suppl; abstr 6516^)
14. Jaglowski S et al. A phase Ib/II study evaluating activity and tolerability of BTK inhibitor PCI-32765 and ofatumumab in patients with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL) and related diseases. J Clin Oncol 30, 2012 (suppl; abstr 6508)

15. Brown JR et al. Phase Ib trial of AVL-292, a covalent inhibitor of Bruton's tyrosine kinase (Btk), in chronic lymphocytic leukemia (CLL) and B-non-Hodgkin lymphoma (B-NHL). J Clin Oncol 30, 2012 (suppl; abstr 8032)

Neue Therapieoptionen bei der neoadjuvanten, adjuvanten und palliativen Therapie des Mammakarzinoms

Prof. Dr. med. Michael Clemens, Klinikum Mutterhaus der Borromäerinnen Trier

Die Einführung früher Diagnostik, das Ausschöpfen vieler Optionen in der endokrinen Therapie und die Weiterentwicklung in der Chemo- und Antikörpertherapie haben dazu geführt, dass das Mammakarzinom jetzt bei rund 50% der Patientinnen geheilt werden kann. Die Therapie von Patientinnen mit HER2-negativem oder sogar triple-negativem Hormonstatus macht allerdings immer noch Probleme und gilt heutzutage als eine ganz besondere Herausforderung. Einige Studien zu diesem Thema wurden während der ASCO-Tagung vorgestellt. Die folgenden Beiträge beschäftigen sich vor allem mit den Neuerungen beim Einsatz von Taxanen und Anti-HER2-Therapien sowie der Behandlung triple-negativer Erkrankungen und dem Einsatz der Analyse des molekularen Profils. Als Alternative zum Paclitaxel wird außerdem das nab-Paclitaxel beleuchtet. Außerdem finden Sie hier eine kurze Zusammenfassung der sechs Educational Sessions, die während der diesjährigen ASCO-Tagung abgehalten wurden.

Neoadjuvante Therapie bei HER2-negativem Rezeptorstatus sinnvoll und erfolgreich

Bei den Taxanen gibt es mit an Albumin gebundenem Nanopartikel-Paclitaxel (nab-Paclitaxel) eine neue Therapiemöglichkeit. Da nab-Paclitaxel besser wasserlöslich ist, kann auf Cremophor EL verzichtet werden. Somit ist unter nab-Paclitaxel auch keine Prämedikation mit Kortikosteroiden und Antihistaminika nötig. Es gibt Hinweise darauf, dass mit nab-Paclitaxel höhere intratumorale Paclitaxelkonzentrationen erzielt werden können. In der metastasierten Situation zeigt sich nab-Paclitaxel bei wöchentlicher Gabe mit 100 mg/m² zumindest gleich effektiv und weniger toxisch als bei 3-wöchentlicher Gabe mit 300 mg/m² nab-Paclitaxel [1]. In einer aktuell auf der ASCO-Tagung vorgestellten Studie von Sinclair et al. wurde nab-Paclitaxel neoadjuvant mit 100 mg/m² wöchentlich bei ER+/HER2-negativen und triple-negativen Patientinnen im Stadium IIA-IIIC in Kombination mit Carboplatin und Bevacizumab eingesetzt [2]. Carboplatin wurde mit AUC 6 und Bevacizumab mit 15 mg/kg alle 3 Wochen dosiert. Die Therapiedauer lag bei 12 Wochen. Zwei Kohorten wurden untersucht: Eine Kohorte wurde zusätzlich mit dosisdichtem Doxorubicin/Cyclophosphamid (AC) 4 x alle 2 Wochen präoperativ behandelt, die andere Kohorte postoperativ, wobei Bevacizumab weiterhin parallel gegeben wurde (Abb. 1).

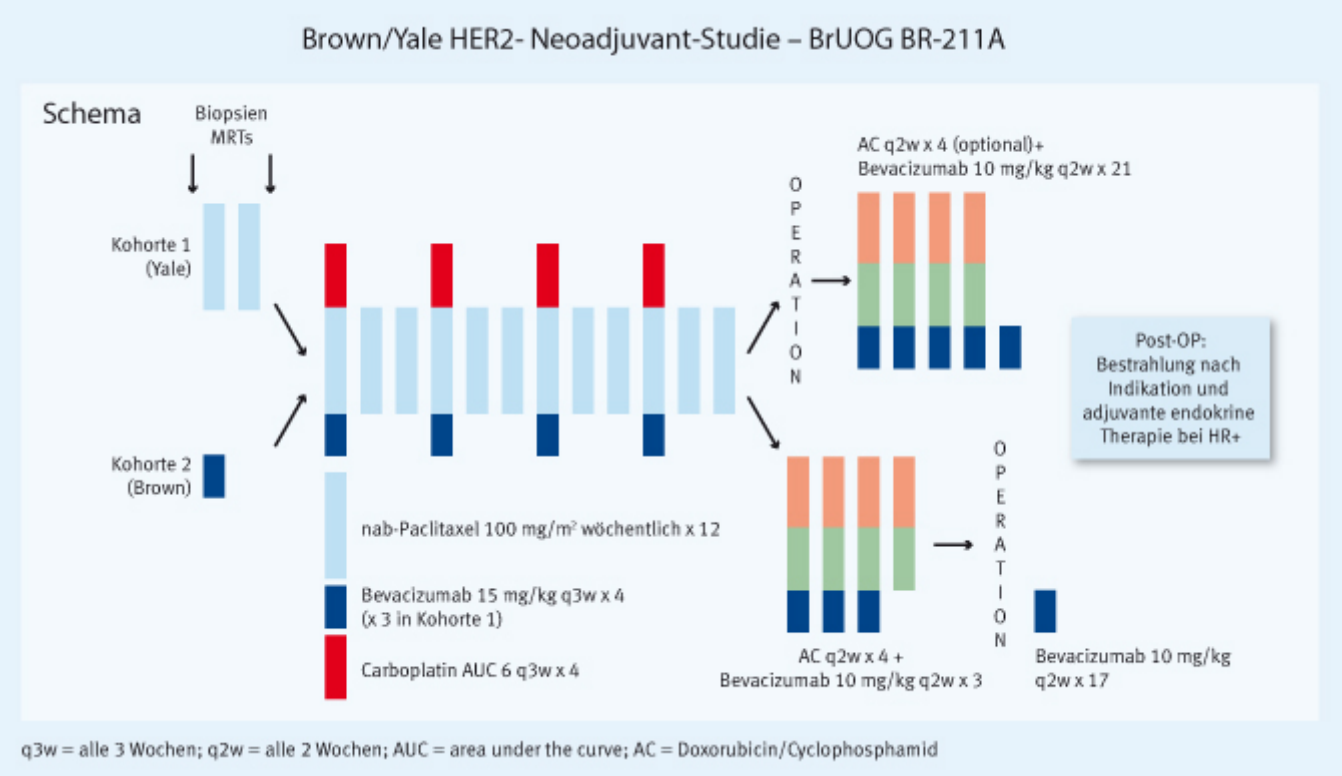

Abb. 1: Neoadjuvante Studie BrUOG BR-211A: Dosierschema (modifiziert nach Sinclair et al. [2]).

26 von 60 Patienten waren Hormonrezeptor-positiv, 17 von 60 Patienten triple-negativ (medianes Alter 47,5 Jahre). Wegen Neutropenie, Thrombopenie und Anämie der Grade III-IV mussten teilweise Dosisreduktionen durchgeführt werden. Zu Polyneuropathien kam es selten (bis maximal Grad II). 55 Patienten waren in Hinblick auf klinische und pathologische Remissionen und der residuellen Tumorlast (RCB = residual tumor burden; MD Anderson Cancer Center Calculator) ausgewertet worden (Tab. 1).

Klinische und pathologische Ansprechdaten

	n	cCR/cPR nach Cb/wA	cCR/cPR nach ddAC	pCR	RCB 0-1	RCB 2-3
Gesamt	**55**	**13/33 (84 %)**		**18 (33 %)**	**28 (51 %)**	**27**
HR+	28	5/17 (79 %)		2 (7 %)	6 (21 %)	22
TN	27	8/16 (89 %)		16 (59 %)	22 (82 %)	5
Kohorte 1	**27**	**4/18 (81 %)**		**3 (11 %)**	**10 (37 %)**	**17**
HR+	16	2/10 (75 %)		0	4 (25 %)	12
TN	11	2/8 (91 %)		3 (27 %)	6 (55 %)	5
Kohorte 2	**28**	**9/15 (86 %)**	**13/11(92%)***	**15 (54 %)**	**18 (64 %)**	**10**
HR+	12	3/7 (83 %)	3/7 (91%)*	2 (17 %)	2 (17 %)	10
TN	16	6/8 (88 %)	10/4 (93%)*	13 (81 %)	16 (100 %)	9

cCR = klinisch komplette Remission; cPR = klinisch partielle Remission; pCR = pathologisch komplette Remission; Cb = Carboplatin; wA = nab-Paclitaxel wöchentlich; ddAC = dosisdichtes Doxorubicin/Cyclophosphamid; RCB = residuelle Tumorlast (residual tumor burden)
* 2 Patienten ohne Restaging, da ausgeschlossen nach ddAC

Tab. 1: Klinische und pathologische Ansprechraten (nach Sinclair et al. [2]).

Insgesamt war die gewählte Therapie gut verträglich. Bei ER(+)-Patientinnen war die pathologische komplette Remission (pCR) selten, bei triple-negativen Tumoren wurden durch die präoperative Hinzunahme des dosisdichten AC-Therapieblocks die Ergebnisse deutlich verbessert.

„Die Ergebnisse sind besser als diejenigen der deutschen GeparQuinto-Studie (Gerber et al. 2011 [3]) bei allerdings begrenzter Vergleichbarkeit, da die Fallzahl der hier referierten Studie für eine abschließende Beurteilung vor allem des Einsatzes von nab-Paclitaxel statt in Cremophor EL gelöstem Paclitaxel zu gering war. Eine große Phase-III-Studie mit nab-Paclitaxel wäre wünschenswert.“ *Prof. Dr. Michael Clemens*

Herausforderung: triple-negativer Rezeptorstatus

Triple-negative Mammakarzinomerkrankungen sind auf der Basis des genomischen Profils dem „basal like“ Subtyp zuzuordnen. Bei diesem Subtyp wurde eine Überexpression des „secreted protein acidic and rich in cysteine“ (SPARC) festgestellt. Die endotheliale Transzytose von nab-Paclitaxel läuft über Albumin-gp60-Caveolin1 (CAV1) ab. SPARC fängt das Albumin ein und führt so zu einer hohen intratumoralen Akkumulation, wodurch eine stärkere Wirkung des nab-Paclitaxels zu erwarten ist als beim Einsatz des herkömmlichen Paclitaxels. Nab-Paclitaxel wird deshalb im Rahmen einer weiteren Studie (Phase II) untersucht, bei der ausschließlich triple-negative Patienten mit einem palpablen und operablen Tumor von mindestens 2 cm eingeschlossen werden [4]. Die pathologisch komplette Remission (pCR) wird bei fehlenden invasiven Tumorzellen bei der histologischen Aufarbeitung angenommen. Primärer Endpunkt der Studie ist die Erreichbarkeit einer pCR. Sekundäre Endpunkte sind pCR in Brust + Lymphknoten und eine pCR + nahezu-pCR (residueller Tumor ‹ 5 mm). Bisher wurden 35 Patienten in die Studie aufgenommen. Sie erhielten 4 Zyklen mit Carboplatin AUC 6 an Tag 1 sowie nab-Paclitaxel 100 mg/m² an den Tagen 1, 8 und 15 bei einem 28-Tage-Zyklus, gefolgt von 4 x dosisdichtem AC. Bevacizumab wurde mit 10 mg/kg alle 2 Wochen jeweils mit der Chemotherapie über 6 Zyklen appliziert. Operation und Strahlentherapie wurden nach den Standards der jeweiligen Institution durchgeführt. Bevacizumab wurde postoperativ weiter gegeben, bis mit diesem Antikörper ein Therapiezeitraum von einem Jahr erreicht wurde. Bei einer Nullhypothese von 25% kompletter pathologischer Remissionen (pCR) müssten bei einer Steigerung der pCR-Rate auf 40% 57 Patienten in die Studie aufgenommen werden – die Rekrutierung von 60 Patienten ist vorgesehen.

Adjuvante Situation

Taxan-haltige adjuvante Chemotherapien sind beim Mammakarzinom als Standard anzusehen. In der MA-21-Studie wurde Doxorubicin + Cyclophosphamid, gefolgt von Paclitaxel, eingesetzt. Diese Kombination war der Therapie mit FEC120 unterlegen [5]. In der Folge wurde die prospektive deutsche sogenannte ADEBAR-Studie konzipiert, mit dem sequentiellen Einsatz von Epirubicin-Docetaxel vs. FEC120. Es handelte sich dabei um eine Multicenter-Phase-III-Studie (n = 1.502), bei der evaluiert werden sollte, ob Patienten mit > 3 Lymphknotenmetastasen von einer sequentiellen Therapie mit einem Anthracyclin-Docetaxelhaltigen Regime (E90C-D = 4 Zyklen Epirubicin [E] 90 mg/m² plus Cyclophosphamid [C] 600 mg/m² alle 21 Tage gefolgt von 4 Zyklen Docetaxel [D] 100 mg/m² q21d) oder besser einer dosisintensiven Anthracyclin-haltigen Polychemotherapie (FE120C = 6 Zyklen E 60 mg/m² Tag 1+8, 5-FU 500 mg/m² Tag 1+8 und C 75 mg/m² Tag 1–14, Wiederholung nach 4 Wochen) profitieren würden. Die mediane Beobachtungszeit war 49,5 (95% KI: 47,4–51,3) Monate. Die finalen Ergebnisse wurden während der ASCO-Tagung vorgestellt [6]. Bei 3,7% der Patienten im E90C-D-Arm und bei 8,0% im FE120C-Arm wurde die Behandlung aufgrund von Toxizitäten vorzeitig beendet (p = 0,0009). Die hämatologische Toxizität (Leukopenie, Neutropenie, Fieber, Thrombozytopenie, Anämie) war ebenfalls im FEC-Arm signifikant erhöht. Eine Antibiotikagabe wurde im E90C-D-Arm bei 10,4% notwendig vs. 19,7% im FE120C-Arm; G-CSF erhielten 39,2% vs. 61,4% der Patienten und Erythropoietin 8,7% vs. 20,0% (p ‹ 0,0001). Zum Zeitpunkt der vorliegenden Analyse waren 369 Rezidive aufgetreten: 166 bei der FE120C-Gruppe und 193 bei der E90C-D-Gruppe; die Hazard ratio (HR) lag bei 0,877 (95% KI: 0,722–1,065; p = 0,3819, log-rank Test). Das krankheitsfreie Überleben in beiden Gruppen unterschied sich nicht signifikant: (131 Tode mit FEC vs. 134 mit E90C-D (HR 0,996, 95% KI: 0,783–1,267; p = 0,9691) (Abb. 2). Die Subgruppenanalyse, stratifiziert nach Tumorgröße, Lymphknotenstatus, Hormonrezeptor- und HER2-neu-Status zeigte keinen

signifikanten Unterschied zwischen den beiden Armen.

Insgesamt kann festgehalten werden, dass Unterschiede im Toxizitätsprofil bestanden, vor allem in Hinblick auf die stärkere Hämatotoxizität in der FE120C-Gruppe im Vergleich zur E90C-D-Gruppe. Im Gegensatz zum AC-P (Doxorubicin/Cyclophosphamid-Paclitaxel) bei früheren Studien stellt EC-Doc doch eine gangbare und effektive Behandlungsoption gegenüber dem FEC120 dar.

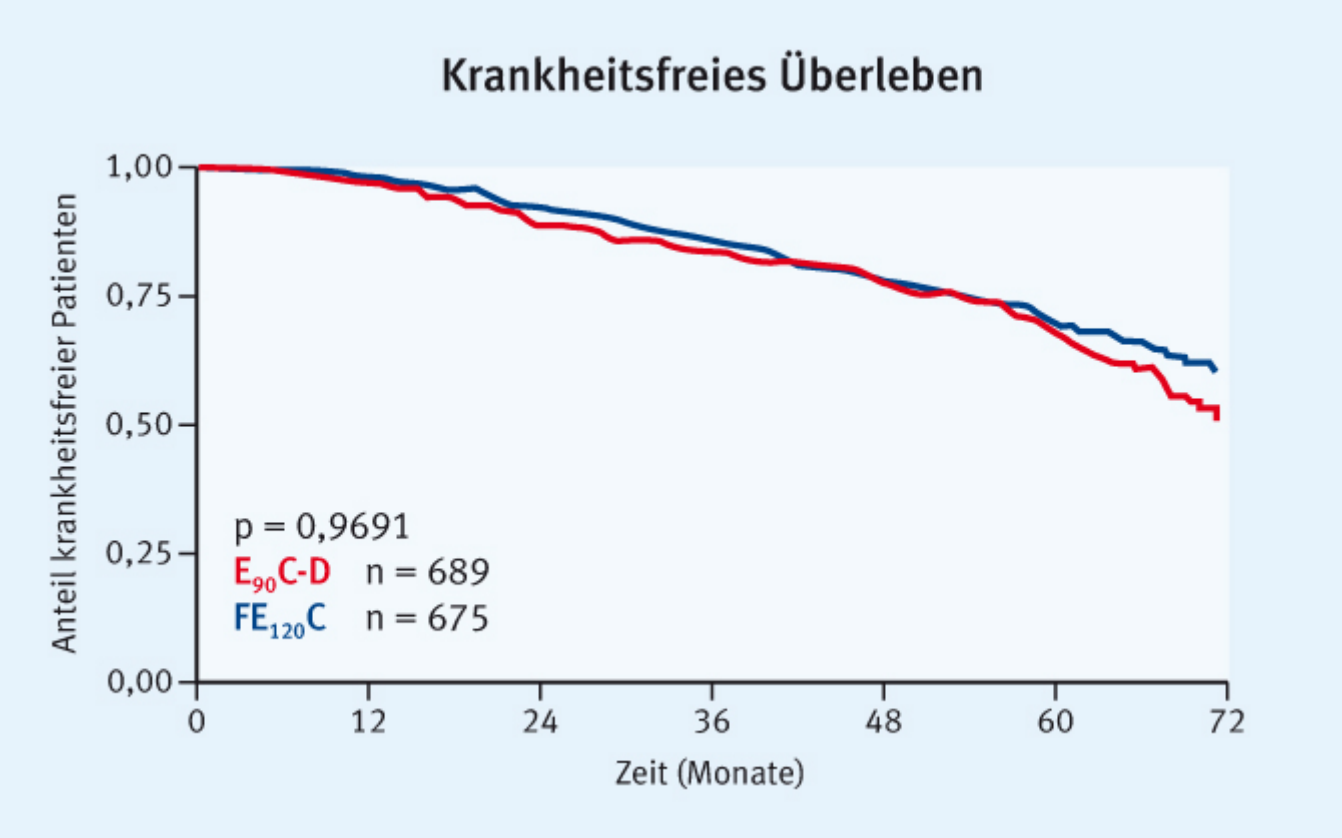

Abb. 2: Krankheitsfreies Überleben in der ADEBAR-Studie (modifiziert nach Janni et al. [6])

Metastasierte Situation: Welches Paclitaxel-Derivat und welches Regime sind beim lokalen Rezidiv oder in der metastasierten Situation am besten geeignet?

Einige Studien haben sich bereits mit dieser Fragestellung beschäftigt. So führten wöchentliche Paclitaxelgaben zu besseren Ergebnissen als 3-wöchentliche Gaben (Seidman et al. [7]). Nimmt man Bevacizumab hinzu, so verbessert sich das progressionsfreie Überleben (Miller et al. [8]). Ixabepilon ist ein potentes Epothilon, das nach dem Auftreten bestimmter mikrotubulärer Inhibitorresistenzen eingesetzt werden kann (Thomas et al. [9], Perez et al. [10]). Mit nab-Paclitaxel konnten gute Ergebnisse bei der Erst- und Zweitlinientherapie des metastasierten Mammakarzinoms erreicht werden (Gradishar et al. [1,11]).

In einer Phase-III-Studie, die während des diesjährigen ASCO-Meetings vorgestellt wurde, sollte nun die Wirksamkeit wöchentlicher Gaben von Ixabepilon oder nab-Paclitaxel mit wöchentlich herkömmlichem Paclitaxel in Kombination mit Bevacizumab bei unvorbehandelten Patienten verglichen werden [12]. Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben. Sekundäre Endpunkte waren die Zeit bis zum Therapieversagen, OS und Toxizität, inklusive peripherer Polyneuropathien vom Grad 3/4. Die Patientencharakteristika zwischen den 3 Armen waren ausgeglichen: über 50% der Patienten waren in der Altersgruppe 40-59 Jahre, mehr als 30% älter als 60 Jahre. Über 70% hatten viszerale Metastasen, ca. 60% Knochenmetastasen. HER2-positiv waren ca. 2%, Hormonrezeptor-positiv über 70%. Es zeigte sich, dass weder nab-Paclitaxel (150 mg/m² wöchentlich) + Bevacizumab noch Ixabepilon (16 mg/m²) + Bevacizumab besser waren als Paclitaxel (90 mg/m² wöchentlich) + Bevacizumab. Die Hämatotoxizität (vor

allem Neutropenien) war mit nab-Paclitaxel höher als in den beiden anderen Armen, die Polyneuropathie vergleichbar mit herkömmlichem Paclitaxel.

„Bei diesen Ergebnissen ist zu berücksichtigen, dass die Studienpopulation heterogen war und zum ersten Mal in einer Phase-III-Studie die Kombination von nab-Paclitaxel mit Bevacizumab getestet wurde. In dieser Kombination wurden in Hinblick auf Toxizität und Wirksamkeit nicht die Ergebnisse erzielt wie mit der nab-Paclitaxel-Monotherapie. Letztere hat zur Zulassung von nab-Paclitaxel in über 40 Ländern geführt. Die CALGB 40502-Studie hat gezeigt, dass die maximal tolerable Dosis von nab-Paclitaxel bei 150 mg/m² liegt und dass die gewählte Dosierung zu einer häufigen Therapieverzögerung oder zu einem Abbruch (47% nach Zyklus 5) führen kann, was die Daten stark beeinflusst haben könnte.“ *Prof. Dr. Michael Clemens*

Als Late Breaking Abstract und dann sogar auf Platz eins der Plenarsitzung gab es eine weitere Studie mit dem Namen EMILIA, die mBC fokussierte und ein neues Medikament getestet hatte [13]: Als T-DM1 wird der Antikörper Trastuzumab mit einem konjugierten Zytotoxin DM1 (trastuzumab emtansine) bezeichnet. Durch den Antikörper wird der Wirkstoff zielgerichtet zu HER2-exprimierenden Zellen gebracht. Hier wird das Zytostatikum wahrscheinlich durch den Abbau von Lysosomen vom Antikörper abgespalten und kann seine zytotoxische Wirkung entfalten. Die antitumorale Wirkung von Trastuzumab scheint in T-DM1 zusätzlich erhalten zu sein und zur Wirkung des Konjugats beizutragen (Abb. 3).

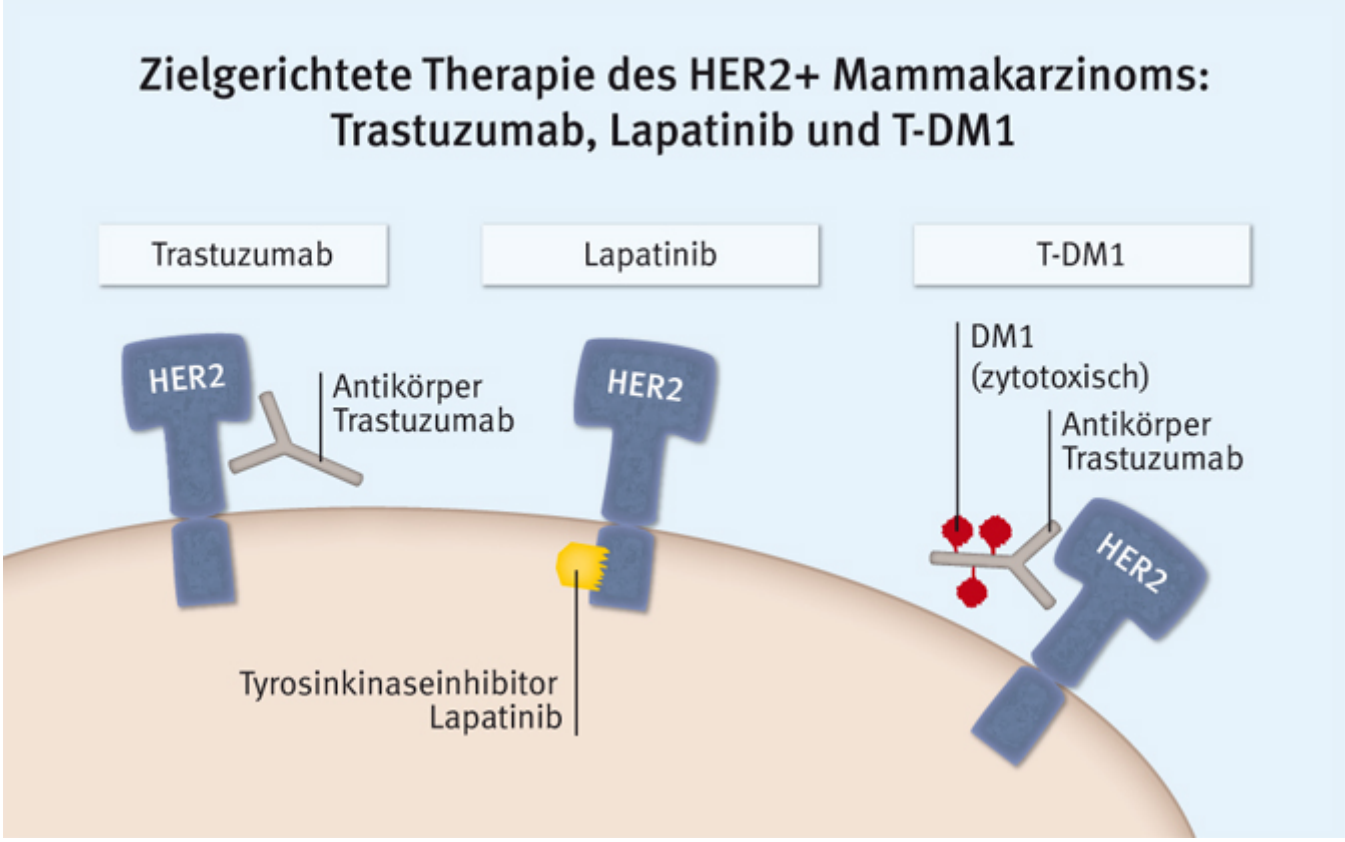

Abb. 3: Wirkmechanismus von T-DM1 = Trastuzumab mit konjugiertem Zytotoxin DM1 (modifiziert nach [13]).

EMILIA ist eine randomisierte Studie, bei der T-DM1 mit der Wirkung von Capecitabin+Lapatinib verglichen wurde. Letzteres ist die einzige für das Trastuzumab-resistente metastasierte Mammakarzinom zugelassene Kombination. Die Patienten erhielten T-DM1 (3,6 mg/kg i.v. alle 3 Wochen) oder Capecitabin (1.000 mg/m² p.o, 2 x täglich an den Tagen 1–14 alle 3 Wochen) + Lapatinib (1.250 mg p.o. täglich) bis zur Progression oder intolerablen Toxizitäten. Die Patienten waren zentral für HER2+ (IHC3+ und/oder FISH+) bestätigt worden und durften als Vortherapie Trastuzumab und ein Taxan erhalten haben. Primäre Endpunkte waren das progressionsfreie Überleben (unabhängige Beurteilung), das Gesamtüberleben und die Sicherheit. 991 Patienten wurden

eingeschlossen, 978 auch behandelt. Die mediane Beobachtungsdauer betrug 12,9 (T-DM1) bzw. 12,4 (Capecitabin+Lapatinib) Monate. Demographische Daten, Vortherapien und Krankheitscharakteristika waren ausgeglichen. Das progressionsfreie Überleben war deutlich länger unter T-DM1 (median 9,6 vs. 6,4 Monate; HR = 0,650 [95% KI: 0,549–0,771]; p ‹ 0,0001) (Abb. 4). T-DM1 war gut verträglich und zeigte keine unerwarteten Nebenwirkungen. Unter T-DM1 kam es häufiger zu hämatologischen Nebenwirkungen der Grade 3/4, so zu Thrombozytopenie (12,9% vs. 0,2%), einer erhöhten AST (4,3% vs. 0,8%) und ALT (2,9% vs. 1,4%). Beim Einsatz von Capecitabin+Lapatinib kam es häufiger zu Diarrhoe (20,7% vs. 1,6%), Hand-Fuß-Syndrom (16,4% vs. 0) und Übelkeit (4,5% vs. 0,8%).

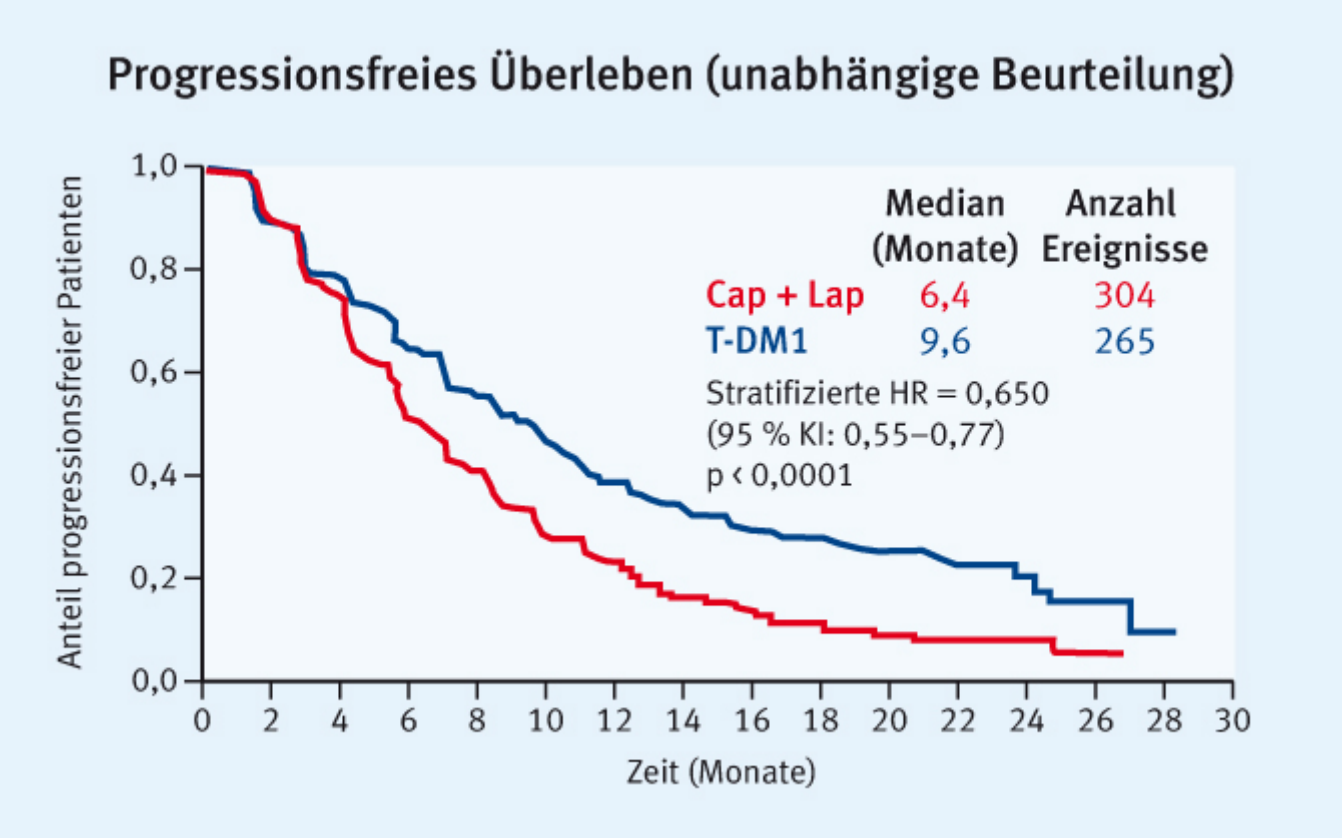

Abb. 4: Progressionsfreies Überleben in der EMILIA-Studie (modifiziert nach Blackwell et al. [13]).

„T-DM1 verbessert das progressionsfreie Überleben gegenüber Capacitabin+Lapatinib deutlich. T-DM1 ist gut verträglich und wird in der Zukunft einen bedeutsamen Stellenwert in der Behandlung des HER2-positiven metastasierten Mammakarzinoms haben."
Prof. Dr. Michael Clemens, Trier

Educational Sessions

6 edukative Sitzungen (Educationals) wurden 2012 auf dem ASCO zur Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms abgehalten.

Die erste Sitzung beschäftigte sich mit der Therapie des metastasierten Mammakarzinoms. Dabei wurde auf die unzweifelhaft bestehenden Fortschritte der Behandlung in den letzten Dekaden hingewiesen, weiterhin wurden die aktuellen Standards festgelegt und die laufenden Verbesserungen erläutert, die sich durch die translationale Forschung ergeben.

Die zweite Sitzung beschäftigte sich mit dem duktalen Carcinoma in situ (DCIS), wobei es sich im Hinblick auf eine schrittweise Entstehung einer malignen Erkrankung um eine Schlüsselerkrankung handelt. Entfernt man DCIS-Gewebe, so werden immer

wieder kleine Foki einer invasiven Erkrankung entdeckt, was einen deutlichen Einfluss auf die konsekutive Therapie und Nachsorge hat.

Die dritte Sitzung beschäftigte sich mit der adjuvanten Therapie kleiner Mammakarzinome (T1a/b N0) und die Auswirkung ungünstiger Prognosefaktoren auf die Therapieentscheidung, wobei z. B. bei HER2-positiven Erkrankungen keine aussagefähigen Studien vorliegen. Zur Behandlung älterer Patientinnen liegen nur eingeschränkte Daten vor, da diese Patientengruppe in die vorliegenden wegweisenden Studien nur wenig einbezogen war. Ältere Patientinnen sollten bei gutem Allgemeinzustand wie jüngere behandelt werden. Sie sollten in zukünftigen Studien stärker einbezogen werden, um hierzu bessere Daten zu generieren. Insgesamt kann nach SEER-Daten festgestellt werden, dass der Tod durch Mammakarzinom in der Altersgruppe von 20–49 um 2,5% pro Jahr sinkt, aber bei 75-jährigen und älteren nur um 1,1% pro Jahr, was mit einer Unterbehandlung älterer Patientinnen erklärt werden könnte. Kontroverses zur endokrinen Therapie des Mammakarzinoms wurde besprochen. Eine Verbesserung wurde durch Aromatasehemmer erzielt, wobei die Knochensituation beachtet werden muss. Bei höheren Risiken für Rückfälle nach 5 Jahren scheint eine längere Therapie besser zu sein, wobei das Nebenwirkungsspektrum zu berücksichtigen ist. Die Dauer der adjuvanten antihormonellen Therapie ist durch Studien noch nicht abschließend belegt. Unsicherheit besteht unverändert bei prämenopausalen Frauen in Hinblick auf eine ovarielle Suppression. Vor allem bei Hormonrezeptor-positiver und HER2-negativer Erkrankung kommt dem molekularen Profil (z. B. Oncotype DX) eine zunehmende Bedeutung zu. Zusammenfassend scheint eine alleinige endokrine Therapie bei Hormonrezeptor-positiver und HER2-negativer Situation vor allem in der T1b-Population ausreichend zu sein. Bei HER2-Positivität (und Hormonrezeptorpositivität) besteht unverändert eine Kontroverse.

Die vierte Sitzung beschäftigte sich mit Schlüsselfragen der lokoregionären Behandlung, welche für das Überleben bedeutsam ist. Beim Einsatz weiterer Therapiemodalitäten wie Strahlen-, Chemo-, Hormon- und Anti-HER2-Therapie ist die Ausdehnung einer operativen Behandlung rückläufig. Auf die fehlende Notwendigkeit der axillären Lymphonodektomie bei positiven Wächterlymphknoten wurde hingewiesen, wobei eine Ganzbrustbestrahlung und eine systemische Therapie obligat sind. Bei ein bis drei befallenen Lymphknoten ist die Bedeutung der Postmastektomiebestrahlung ungeklärt, die partielle Brustbestrahlung zunehmend bedeutsam. Die Hormonrezeptor- und HER2-Situation hat Einfluss auf Prognose und Ergebnis der verschiedenen systemischen Therapieformen, korreliert aber auch mit dem lokoregionären Therapieergebnis. HER2-positive, Hormonrezeptor-negative Erkrankungen profitieren erheblich von der Strahlentherapie, bei triple-negativer Erkrankung reduziert die Strahlentherapie das lokoregionäre Rezidivrisiko unwesentlich, die brusterhaltende Operation ist eine angemessene Therapieoption.

Die fünfte Sitzung beschäftigte sich mit der Bedeutung der Bildgebung für die Diagnosestellung sowie des Einsatzes von MRT, Ultraschall sowie PET. MRT, physikalische Untersuchung und Mammographie haben gemeinsam eine nahezu komplette Sensitivität und hohe Spezifität zur Erkennung eines Rückfalles bei Nachsorge nach brusterhaltender Therapie. Nur die Mammographie kann die Mortalität des Mammakarzinoms senken. Bei mammographisch dichter Brust sind Ultraschall und MRT wichtige zusätzliche Optionen, wobei deren Einsatz zu vermehrten Biopsien benigner Veränderungen sowie kürzeren Kontrollabständen führt. Neuere Verfahren müssen wegen deren Kosten und Strahlenbelastung kritisch beurteilt werden.

Die sechste Sitzung war ein Update des sog. Oxfordreviews von 1984 (große Metaanalyse), wobei auf die zunehmend personifizierte Behandlung des Mammakarzinoms hingewiesen wurde. Taxane reduzieren das Krebstodesrisiko um 14% (2,7% absoluter Gewinn; $p < 0,0005$; verbessertes Gesamtüberleben 2,2%) verglichen mit einer Anthrazyklin-basierten Therapie. Dabei besteht keine signifikante Differenz zwischen Paclitaxel und Docetaxel oder dem parallelen oder sequentiellen Einsatz der Hormontherapie bei Chemotherapie. Es bestehen keine Altersabhängigkeiten im Hinblick auf die Ergebnisse beim Einsatz von Taxanen oder Anthrazyklinen, wobei insgesamt Alter, Hormon- und HER2-Status berücksichtigt wurden. Eine enorme Verbesserung der Therapieergebnisse konnte durch den Einsatz von Trastuzumab bei HER2-positiver Erkrankung erzielt werden.

Literatur

1. Gradishar WJ et al. Significantly longer progression-free survival with nab-paclitaxel compared with docetaxel as first-line therapy for metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2009; 27: 3611-3619
2. Sinclair N et al. Neoadjuvant weekly nab-paclitaxel (wA), carboplatin (Cb) plus bevacizumab (B) with or without dose-dense doxorubicin-cyclophosphamide (ddAC) plus B in ER+/HER2-negative (HR+) and triple-negative (TN) breast cancer (BrCa): A BrUOG study. J Clin Oncol 30, 2012 (suppl; abstr 1045)
3. Gerber B et al. Neoadjuvant bevacizumab and anthracycline–taxane-based chemotherapy in 686 triple-negative primary breast cancers: Secondary endpoint analysis of the GeparQuinto study (GBG 44). J Clin Oncol 29, 2011 (suppl; abstr 1006)
4. Snider J et al. Neoadjuvant bevacizumab with weekly nab-paclitaxel plus carboplatin followed by doxorubicin plus cyclophosphamide (AC) for triple-negative breast cancer. J Clin Oncol 30, 2012 (suppl; abstr TPS1137)
5. Burnell M et al. Cyclophosphamide, epirubicin, and Fluorouracil versus dose-dense epirubicin and cyclophosphamide followed by Paclitaxel versus Doxorubicin and cyclophosphamide followed by Paclitaxel in node-positive or high-risk node-negative breast cancer. J Clin Oncol 2010; 28: 77-82
6. Janni W et al. Sequential treatment with epirubicin/cyclophosphamide, followed by docetaxel versus FEC120 in the adjuvant treatment of node-positive breast cancer patients: Final survival analysis of the German ADEBAR phase III study. J Clin Oncol 30, 2012 (suppl; abstr 1081)
7. Seidman AD et al. Randomized phase III trial of weekly compared with every-3-weeks paclitaxel for metastatic breast cancer, with trastuzumab for all HER-2 overexpressors and random assignment to trastuzumab or not in HER-2 nonoverexpressors: final results of Cancer and Leukemia Group B protocol 9840. J Clin Oncol 2008; 26: 1642-1649
8. Miller K et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. N Engl J Med 2007; 357: 2666-2676
9. Thomas ES et al. Ixabepilone plus capecitabine for metastatic breast cancer progressing after anthracycline and taxane treatment. J Clin Oncol 2007; 25: 5210-5217
10. Perez EA et al. Efficacy and safety of ixabepilone (BMS-247550) in a phase II study of patients with advanced breast cancer resistant to an anthracycline, a taxane, and capecitabine. J Clin Oncol 2007; 25: 3407-3414
11. Gradishar WJ et al. Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with breast cancer. J Clin Oncol 2005; 23: 7794-7803
12. Rugo H et al. CALGB 40502/NCCTG N063H: Randomized phase III trial of weekly paclitaxel (P) compared to weekly nanoparticle albumin bound nab-paclitaxel (NP) or ixabepilone (Ix) with or without bevacizumab (B) as first-line therapy for locally recurrent or metastatic breast cancer (MBC). J Clin Oncol 30, 2012 (suppl; abstr CRA1002)
13. Blackwell et al. Primary results from EMILIA, a phase III study of trastuzumab emtansine (T-DM1) versus capecitabine (X) and lapatinib (L) in HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer (MBC) previously treated with trastuzumab (T) and a taxane. J Clin Oncol 30, 2012 (suppl; abstr LBA1)