

**Liebe Kollegen und Kolleginnen,**

wenn Sie selbst auf dem ASCO in Chicago vor Ort waren, dann wissen Sie, dass wieder viele interessante Neuigkeiten aus allen Gebieten der Onkologie präsentiert und diskutiert wurden.

Falls Sie keine Gelegenheit hatten, sich selbst auf den Weg zu machen, laden wir Sie ein, sich auf dieser Seite über die Highlights zu den Themen Pankreaskarzinom und Mammakarzinom zu informieren. Beide Themen können unmöglich erschöpfend dargestellt werden. Deshalb war unser Bestreben, Schwerpunkte zu setzen, die Ihnen in Ihrem klinischen Alltag am hilfreichsten für die Behandlung Ihrer Patienten sein können. Wir hoffen, das ist uns gelungen und wünschen Ihnen ein anregendes Lesevergnügen.

Mit kollegialen Grüßen



Prof. Dr. med.  
Stephan Kanzler,  
Leopoldina-  
Krankenhaus,  
Schweinfurt



Dr. med. Oliver  
Tomé, St. Vincentius-  
Kliniken gAG,  
Karlsruhe

## Pankreaskarzinom 2014 – Neues zur Therapie in der metastasierten Situation

Prof. Dr. med. Stephan Kanzler, Leopoldina-Krankenhaus, Schweinfurt



Die Therapieergebnisse beim Pankreaskarzinom haben sich in den letzten Jahren in Deutschland nur unwesentlich verbessert: Es treten etwa 15.000 Neuerkrankungen pro Jahr auf und wir beobachten weiterhin eine sehr schlechte 5-Jahres-Überlebensrate von 7 % – trotz umfangreicher therapeutischer Bemühungen. Die wichtigsten Gründe für diese ungewöhnlich schlechte Prognose sind fehlende

Screeningmöglichkeiten zur Früherkennung, eine häufig primär metastasierte Situation und damit fehlende operative Optionen, ein häufig aggressives Tumorwachstum, hohe Rezidivraten trotz R0-Resektion sowie limitierte chemotherapeutische Möglichkeiten. Die Einführung von nab-Paclitaxel+Gemcitabin und FOLFIRINOX in die Chemotherapie bei metastasierter Situation hat in neuerer Zeit Anlass zur Hoffnung gegeben, dass Überlebensdaten in der palliativen Situation substantiell verbessert werden können [1, 2]. In naher Zukunft werden Studien zu multimodalen Therapiekonzepten folgen (neoadjuvante sowie intensivierete adjuvante Konzepte), wie sie bereits beim Rektum-, Ösophagus- und Magenkarzinom fest etabliert sind und zu beachtlichen Verbesserungen des Therapieerfolgs geführt haben.

### ❖ Neues zur Kombinationsbehandlung mit nab-Paclitaxel+Gemcitabin

Anfang 2013 wurden auf dem Gastrointestinal Cancer Symposium die Daten der MPACT-Studie vorgestellt. Mittlerweile liegt die Studie als Vollpublikation vor [2]. Mit dem Nachweis eines Überlebensvorteils unter nab-Paclitaxel+Gemcitabin im Vergleich zu einer Gemcitabin-Monotherapie wurde der primäre Endpunkt erreicht (Gesamtüberleben in der primären Auswertung 8,5 vs. 6,7 Monate;  $p < 0,001$ ). Die Autoren dieser Studie gaben nun ein aktuelles Update zu den Überlebensdaten und zu Subgruppenanalysen von Patienten mit den ungünstigen Prognosemarkern „Neutrophilen/Lymphozyten-Ratio (NLR)“ und „erhöhtes CA 19-9“ bei Diagnosestellung [3]. Nach Versterben von 92 % der Patienten im Gemcitabinarm und 88 % im nab-Paclitaxelarm sind die Überlebensdaten nun als sehr robust einzustufen. Der Unterschied im Gesamtüberleben zwischen beiden Therapiearmen ist weiterhin hochsignifikant vorteilhaft zugunsten der Kombinationstherapie mit nab-Paclitaxel+Gemcitabin (8,7 Monate vs. 6,6 Monate;  $p < 0,001$ ; HR = 0,72). Auch die Zahl der Langzeitüberlebenden war im Kombinationsarm höher, wenngleich dies insgesamt nur sehr wenige Patienten betrifft. Für Patienten mit prognostisch ungünstigen Markern (NLR und CA 19-9) zeigten sich unter der Kombinationstherapie bessere Überlebensdaten im Vergleich zur Monotherapie (signifikant für

CA 19-9; Tab. 1), sodass auch diese Patienten von einer Behandlung mit nab-Paclitaxel+Gemcitabin profitieren.

### Aktualisiertes Gesamtüberleben (OS) – 09. Mai 2013

	nab-P+ Gem n = 431	Gem n = 430	HR	p
<b>ITT-Population</b>				
Medianes OS (Monate)	8,7	6,6	0,72	< 0,001
<b>Gesamtüberlebensraten nach Monaten (%)</b>				
6	66	55		
12	35	22		
24	10	5		
36	4	–		
40	3	–		
42	3	–		
<b>Subgruppen mit Markern für schlechte Prognose</b>				
NLR > 5 (n = 309)	5,6	4,3	0,81	0,079
CA 19-9 ≥ 59 × ULN (n = 392)	8,4	5,7	0,61	< 0,001

Tab. 1: MPACT-Studie: Update zu den Überlebensdaten und Subgruppenanalyse von Patienten mit ungünstigen Prognosemarkern (aus [3]).

ITT = intention to treat; NLR = Neutrophilen/Lymphozyten-Ratio; ULN = oberer Normwert (upper limit of normal)

Die MPACT-Studie belegt, dass nab-Paclitaxel+Gemcitabin beim metastasierten Pankreaskarzinom im Vergleich zur Gemcitabin-Monotherapie zu einem signifikanten Überlebensvorteil führt – auch bei Patienten mit ungünstigen prognostischen Markern (z. B. deutlich erhöhtes CA 19-9).“ Prof. Dr. Stephan Kanzler

Eine amerikanische Studiengruppe stellte die Ergebnisse einer Phase-I-Studie zur Toxizität und Wirksamkeit einer Kombinationsbehandlung von nab-Paclitaxel mit einem FOLFOX-Regime vor [4]. Für diese Kombination, die mit 25 Patienten in verschiedenen Dosisstufen getestet wurde, lag die MTD (maximal tolerierte Dosis) von nab-Paclitaxel bei 150 mg/m<sup>2</sup> alle 2 Wochen (zusammen mit FOLFOX). Hauptnebenwirkung war eine Neuropathie, der durch eine Reduktion der Oxaliplatinosis auf 68 mg/m<sup>2</sup> begegnet werden konnte. In einer ersten Auswertung der ersten 15 Patienten berichteten die Autoren über ein partielles Ansprechen von 53 %, sodass diese Kombination sehr vielversprechend erscheint.

### Fazit

- nab-Paclitaxel+Gemcitabin führt beim metastasierten Pankreaskarzinom zu einem signifikanten Überlebensvorteil im Vergleich zur Gemcitabin-Monotherapie – auch bei Patienten mit ungünstigen Prognosemarkern.
- Erste Daten zum Ansprechen auf eine Kombinationsbehandlung mit nab-Paclitaxel plus FOLFOX-Regime sind vielversprechend.

### ❖ Versorgungsrealität zur Behandlung mit FOLFIRINOX oder nab-Paclitaxel+Gemcitabin

In einer retrospektiven Analyse wurde die Versorgungsrealität hinsichtlich der palliativen Erstlinientherapie im ambulanten Bereich in den USA untersucht [5]. Von 2.422 Patienten, die in diesem Register untersucht wurden, erhielten 27 % eine FOLFIRINOX- und 73 % eine Gemcitabin-basierte Erstlinientherapie (nab-Paclitaxel+Gemcitabin 7,8 %). Hierbei zeigte sich ab Juni 2011 eine Zunahme der FOLFIRINOX-Therapie für Patienten in sehr gutem Allgemeinzustand und ab April 2013 eine Zunahme für nab-Paclitaxel+Gemcitabin – jeweils unmittelbar nach den entsprechenden Veröffentlichungen. Das adjustierte Gesamtüberleben lag in der FOLFIRINOX-Gruppe bei 11,2 Monaten vs. 7,2 Monate in der Gemcitabingruppe. In der nab-Paclitaxel+Gemcitabin-Gruppe wurde ein Gesamtüberleben von 10,2 Monaten beobachtet. Diese Daten aus der ambulanten Breitenversorgung zeigen für nab-Paclitaxel+Gemcitabin mit 10,2 Monaten ein deutlich besseres Gesamtüberleben als die aktuellen Zahlen aus der MPACT-Zulassungsstudie (8,7 Monate, siehe oben [3]). Auch in einer populationsbasierten Untersuchung mit 3.796 konsekutiven Patienten wurde die Versorgungsrealität bei der Behandlung des metastasierten Pankreaskarzinoms über die letzten 9 Jahre untersucht [6]. Tab. 2 und Abb. 1 fassen den Trend zu einer intensivierten und effektiveren Therapie mit FOLFIRINOX oder nab-Paclitaxel+Gemcitabin zusammen.

#### Entwicklung bei der Erstlinienchemotherapie des metastasierten Pankreaskarzinoms (2005 – 2013)

	2005 – 2009	2010 – 2011	2012	2013*
Anzahl Patienten	1.694	1.111	604	387
Gem (%)	57,6	48,1	33,0	28,4
Gem-basierte Zweifachtherapie** (%)	16,1	8,6	11,4	9,3
Gem + nab-P (%)	0,2	2,1	4,0	20,4
FOLFOX (%)	2,3	5,8	8,9	2,3
FOLFIRINOX (%)	0,1	11,8	23,3	20,7
FU (%)	9,5	9,0	8,4	11,9
Andere (%)	14,2	14,6	11,0	7,0

Gem = Gemcitabin; nab-P = nab-Paclitaxel; FU = Fluoropyrimidin

\* bis 31.08.2013; \*\* ohne Gem + nab-P

Tab. 2: Entwicklung der Erstlinienchemotherapieregime beim metastasierten Pankreaskarzinoms: Trend zu einer intensivierten und effektiveren Therapie mit FOLFIRINOX oder nab-Paclitaxel+Gemcitabin (aktualisierte Zahlen aus [6]).

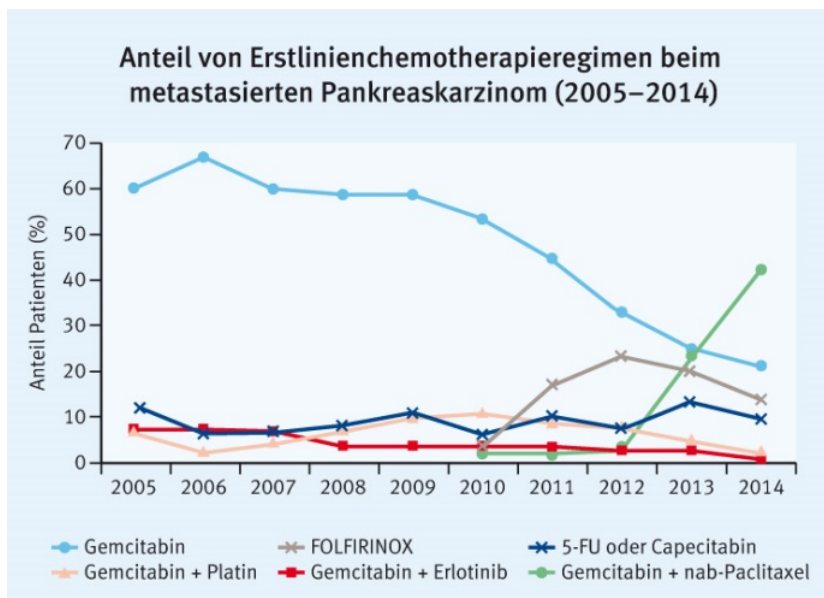


Abb. 1: Anteil von Erstlinienchemotherapieregimen beim metastasierten Pankreaskarzinom: Trend zu FOLFIRINOX oder nab-Paclitaxel+Gemcitabin (modifiziert nach [6]).

„Für Patienten mit sehr gutem Allgemeinzustand ist die FOLFIRINOX-Chemotherapie der Therapiestandard in der Erstlinientherapie des metastasierten Pankreaskarzinoms. Für alle anderen sollte nab-Paclitaxel+Gemcitabin als Erstlinientherapie erwogen werden.“ *Prof. Dr. Stephan Kanzler*

## Fazit

Der Trend bei der Erstlinienchemotherapie des metastasierten Pankreaskarzinoms geht hin zu einer intensivierten und effektiveren Therapie mit FOLFIRINOX bei Patienten in sehr gutem Allgemeinzustand bzw. zu einer Behandlung mit nab-Paclitaxel+Gemcitabin.

## ❖ CA 19-9 als Surrogatmarker für das Therapieoutcome

Die Rolle des Tumormarkers CA 19-9 als früher Surrogatmarker für progressionsfreies Überleben (PFS), Gesamtüberleben (OS) und Gesamtansprechraten (ORR) wurde in einer retrospektiven Auswertung der Phase-III-Studien ACCORD11 und PRODIGE4 (FOLFIRINOX vs. Gemcitabin) untersucht [7]. Von insgesamt 342 Patienten hatten 283 bei Therapiebeginn erhöhte CA 19-9-Werte. Von diesen gingen 160 Patienten, bei denen regelmäßige CA 19-9-Bestimmungen vorlagen, in die Auswertung ein. Einerseits zeigte sich auch in dieser Subgruppe die Überlegenheit des FOLFIRINOX-Regimes gegenüber der Gemcitabin-Monotherapie mit besserem PFS (6,7 vs. 3,9 Monate;  $p < 0,001$ ) und OS (12,0 vs. 7,6 Monate;  $p = 0,001$ ). Andererseits waren sowohl ein bester CA 19-9-Abfall  $\geq 20\%$  als auch ein CA 19-9-Abfall  $\geq 20\%$  bis Woche 8 hochsignifikant mit PFS und OS korreliert (CA 19-9-Abfall  $\geq 20\%$  bis Woche 8: PFS 6,1 vs. 3,0 Monate;  $p = 0,001$  und OS 10,3 vs. 7,8 Monate;  $p = 0,002$ ). Zudem hatten Patienten im FOLFIRINOX-Arm häufiger einen besten CA 19-9-Abfall von  $\geq 20\%$

und einen CA 19-9-Abfall von  $\geq 20\%$  bis Woche 8 und damit einhergehend bessere ORR- und OS-Raten (Tabelle 3).

	FOLFIRINOX n = 85	Gem n = 75
<b>Bester CA 19-9-Abfall <math>\geq 20\%</math>, n (%)</b>	<b>60 (70,6)</b>	<b>42 (56,0)</b>
ORR (%)	45,0	21,4
Medianes OS (Monate)	13,7	8,6
1-Jahres-OS (%)	59,6	31,5
Hazard Ratio (95 % KI)	0,49 [0,31–0,79]	
p	0,003	
<b>CA 19-9-Abfall <math>\geq 20\%</math> bis Woche 8, n (%)</b>	<b>50 (58,8)</b>	<b>39 (52,0)</b>
ORR (%)	44,0	23,1
Medianes OS (Monate)	13,5	8,6
1-Jahres-OS (%)	54,4	30,0
Hazard Ratio (95 % KI)	0,55 [0,33–0,91]	
p	0,021	

Gem = Gemcitabin; ORR = Gesamtansprechrte (overall response rate); OS = Gesamtüberleben (overall survival); KI = Konfidenzintervall

Tab. 3: FOLFIRINOX vs. Gemcitabin: CA 19-9-als Surrogatmarker für ORR und OS (aus [7]).

## Fazit

Als früher Surrogatmarker könnte CA 19-9 das Therapieansprechen einer FOLFIRINOX- und Gemcitabin-Chemotherapie vorhersagen.

## ❖ Zweitlinienchemotherapie beim metastasierten Pankreaskarzinom

Nach einer Gemcitabin-Monotherapie gibt es bislang keinen etablierten Standard für die Zweitlinientherapie beim metastasierten Pankreaskarzinom. Die CONKO-003-Studie konnte einen geringen Überlebensvorteil für Oxaliplatin/5-FU (OFF) zeigen [8]. Eine Bestätigung dieser Daten steht aus. In der PANCREOX-Studie wurden 108 Patienten nach Gemcitabin-Monotherapie mit mFOLFOX6 vs. intravenösem 5FU/LV behandelt (ECOG Performance-Status  $< 2$ ) [9]. Als unerwartetes Ergebnis zeigte sich dabei in der mFOLFOX6-Gruppe ein schlechteres Gesamtüberleben als in der 5FU/LV-Gruppe. Für PFS und ORR wurde kein signifikanter Unterschied beobachtet (Tab. 4). Nach diesen Ergebnissen liegt der Stellenwert einer oxaliplatinbasierten Chemotherapie beim metastasierten Pankreaskarzinom wohl vorwiegend in der Erstlinientherapie.

	mFOLFOX6 n = 54	5FU/LV n = 54	HR (95 % KI)	P
Medianes PFS (Monate)	3,1	2,9	1,00 (0,66 – 1,53)	0,99
Medianes OS (Monate)	6,1	9,9	1,78 (1,08 – 2,93)	0,02
ORR (%)	13,2	8,5		0,36

HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; PFS = progressionsfreies Überleben (progression free survival); OS = Gesamtüberleben (overall survival); ORR = Gesamtansprechrare (overall response rate)

Tab. 4: Outcome bei Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms: kein Vorteil von mFOLFOX6 vs. 5FU/LV (Daten aus [9])

In einer weiteren interessanten Phase-II-Zweitlinienstudie nach Gemcitabin-Monotherapie wurde der Stellenwert von Capecitabin mit oder ohne dem JAK1/JAK2-Inhibitor Ruxolitinib untersucht [10]. Ruxolitinib greift in lokale und systemische Entzündungsprozesse ein, die bei vielen Tumorerkrankungen eine wichtige Rolle spielen. Insbesondere Patienten mit einem erhöhten CRP-Wert (> 13 mg/l) als Ausdruck einer systemischen Entzündungsreaktion profitierten deshalb von einer zusätzlichen Therapie mit Ruxolitinib. Bei diesen Patienten waren in der Ruxolitinibgruppe nach 3 bzw. 6 Monaten noch 48 % bzw. 42 % am Leben, verglichen mit 29 % bzw. 11 % in der Placebogruppe. Der Vorteil im Gesamtüberleben für die Patienten mit erhöhter Entzündungsaktivität war signifikant ( $p = 0,01$ ), sodass dieses Konzept weiterverfolgt werden wird.

„Der Stellenwert einer Oxaliplatintherapie in der Zweitlinientherapie ist ungewiss.“ Prof. Dr. Stephan Kanzler

## Fazit

- In der PANCREOX-Studie zeigt sich für die Zweitlinientherapie des metastasierten Pankreaskarzinoms kein Vorteil einer oxaliplatinbasierten Chemotherapie.
- Patienten mit Pankreaskarzinom und erhöhter Entzündungsaktivität können in der Zweitlinientherapie möglicherweise von einer Unterdrückung inflammatorischer Prozesse mit dem JAK1/JAK2-Inhibitor Ruxolitinib profitieren.

## ❖ HENT1-Expression als prädiktiver Marker?

Eine erhöhte Expression von HENT1 (human equilibrative nucleosid transporter 1) gilt als potentieller prädiktiver Marker, um krankheitsfreies Überleben (DFS) und Gesamtüberleben (OS) nach adjuvanter Gemcitabin-Chemotherapie vorherzusagen. Um diese Hypothese zu überprüfen, wurden 156 Tumorpräparate aus der CONKO-001-Studie von einem erfahrenen Pathologen immunhistochemisch auf die Expression von HENT1 untersucht (88 Patienten mit adjuvanter Gemcitabin-Therapie und 68 Patienten ohne adjuvante Therapie) [11]. Eine hohe HENT1-Expression wurde definiert als „HENT1-Expression in mehr als 50 % der Tumorzellen“. Bei den Gemcitabin-Patienten bzw. in der Kontrollgruppe betrug das mediane DFS 12,9 bzw. 6,2 Monate, das mediane Gesamtüberleben 22,7 bzw. 19,1 Monate und war somit mit der

Gesamtpopulation der Studie vergleichbar. Allerdings wurde keine Korrelation zwischen der Höhe der HENT1-Expression und dem DFS oder OS beobachtet, sodass die prädiktive Wertigkeit einer HENT1-Überexpression weiter offen bleibt bzw. eher unwahrscheinlich ist.

---

„Eine routinemäßige HENT1-Bestimmung zur Prädiktion des Ansprechens einer adjuvanten Chemotherapie beim Pankreaskarzinom kann außerhalb von Studien nicht empfohlen werden.“  
*Prof. Dr. Stephan Kanzler*

---

## Fazit

Die HENT1-Expression scheint kein geeigneter Prädiktor für das Behandlungsergebnis bei der Therapie des Pankreaskarzinoms zu sein.

## ❖ Geplante Studienkonzepte

In der adjuvanten Situation ist nach R0- oder R1-Resektion bislang eine 6-monatige Gemcitabin-Therapie Standard. Die APACT-Studie untersucht, ob die Hinzunahme von nab-Paclitaxel zu einer Verbesserung von DFS und OS führt (Phase III, randomisiert, n = 800) [12].

In einem ambitionierten Phase-II-Konzept wird in der NEONAX-Studie eine neoadjuvante und adjuvante Chemotherapie mit nab-Paclitaxel+Gemcitabin im Vergleich zur alleinigen adjuvanten Chemotherapie mit nab-Paclitaxel+Gemcitabin beim primär operablen Pankreaskarzinom untersucht (n = 162) [13].

Die RAINIER-Studie untersucht den Einfluss einer Inhibition von HSP27 (heat shock protein 27) in der metastasierten Situation [14]. Pankreaskarzinompatienten weisen signifikant höhere HSP27-Spiegel auf als Gesunde. OGX-427 (Apatorsen) ist ein Antisense-Oligonukleotid, welches HSP27-mRNA bindet und somit die HSP27-Synthese unterdrückt. Chemotherapiebackbone ist in dieser hochinteressanten Studie nab-Paclitaxel+Gemcitabin (randomisiert, doppelblind, placebokontrolliert; n = 130).

## Fazit

Aktuelle Studien untersuchen interessante Aspekte der Therapie von Patienten mit Pankreaskarzinom. Dazu gehören:

- Hinzunahme von nab-Paclitaxel zu Gemcitabin in der adjuvanten Situation nach R0- oder R1-Resektion
- Neoadjuvanter Einsatz von nab-Paclitaxel+Gemcitabin
- Inhibition von HSP27 (heat shock protein 27) durch das Antisense-Oligonukleotid OGX-427 (Apatorsen)



## ❖ Literatur

1. Conroy T, Desseigne F, Ychou M et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011; 364: 1817-1825.
2. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med* 2013; 369: 1691-1703.
3. Goldstein D, El-Maraghi R, Hammel P et al. Analyses of updated overall survival (OS) and prognostic effect of neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and CA 19-9 from the phase III MPACT study of nab-paclitaxel (nab-P) plus gemcitabine (Gem) versus Gem for patients (pts) with metastatic pancreatic cancer (PC). *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl; abstr 4027^).
4. Safran H, Perez K, Charpentier K et al. Nab-paclitaxel (nab-P) combined with FOLFOX for advanced pancreatic cancer: A phase I study. *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl; abstr 4123).
5. Cartwright T, Ginsburg A, Wilfong L et al. Use of first-line chemotherapy for advanced pancreatic cancer: FOLFIRINOX versus gemcitabine-based therapy. *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl; abstr 4132).
6. Abrams T, Meyer G, Moloney J et al. Patterns of chemotherapy (CT) use in a population-based US-wide cohort of patients (pts) with metastatic pancreatic cancer (MPC). *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl; abstr 4131).
7. Robert M, Jarlier M, Conroy T et al. Retrospective analysis of CA19-9 decrease in patients with metastatic pancreatic carcinoma (MPC) treated with FOLFIRINOX or gemcitabine (gem) in a randomized phase III study (ACCORD11/PRODIGE4). *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl; abstr 4115).
8. Pelzer U, Schwaner I, Stieler J et al. Best supportive care (BSC) versus oxaliplatin, folinic acid and 5-fluorouracil (OFF) plus BSC in patients for second-line advanced pancreatic cancer: a phase III-study from the German CONKO-study group. *Eur J Cancer* 2011; 47: 1676-1681.
9. Gill S, Ko Y, Dhesy-Thind S et al. PANCREOX: A randomized phase 3 study of 5FU/LV with or without oxaliplatin for second-line advanced pancreatic cancer (APC) in patients (pts) who have received gemcitabine (GEM)-based chemotherapy (CT). *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl; abstr 4022).
10. Hurwitz H, Uppal N, Wagner S et al. A randomized double-blind phase 2 study of ruxolitinib (RUX) or placebo (PBO) with capecitabine (CAPE) as second-line therapy in patients (pts) with metastatic pancreatic cancer (mPC). *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl; abstr 4000).
11. Sinn M, Sinn B, Stieler J et al. Hent1 expression in patients with pancreatic cancer treated with gemcitabine after curative intended resection: Results from the CONKO-001 trial. *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl; abstr 4124).
12. Tempero M, Cardin D, Biankin A et al. AFACT: A phase 3 randomized, open-label, multicenter trial evaluating the use of adjuvant nab-paclitaxel (nab-P) plus gemcitabine (G) versus G alone in patients (pts) with surgically resected ductal pancreatic adenocarcinoma (PDA). *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl; abstr TPS4162^).
13. Ettrich T, Berger A, Mucic R et al. NEONAX: Neoadjuvant plus adjuvant or only adjuvant nab-paclitaxel plus gemcitabine for resectable pancreatic cancer—A phase II study of the AIO Pancreatic Cancer Group. *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl; abstr TPS4158).
14. Bendell J, Peyton J, Sommers S et al. A randomized, double-blinded, placebo-controlled phase II trial of gemcitabine (gem) plus nab-paclitaxel (n-pac) combined with OGX-427 (apatorsen) or placebo in patients (pts) with metastatic pancreatic cancer (mPaCa): The Rainier Trial. *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl; abstr TPS4163).

## Mammakarzinom: Neoadjuvante und adjuvante Therapie; Optionen für die metastasierte Situation

*Dr. med. Oliver Tomé, St. Vincentius-Kliniken gAG, Karlsruhe*

**Die Suche nach neuen Prädiktoren für das Therapieansprechen, die Entwicklung innovativer Behandlungsschemata mit Variationen der Dosierung oder des Therapiezeitpunkts sowie Möglichkeiten der Reduktion von Nebenwirkungsrisiken waren einige Schwerpunkte auf dem diesjährigen ASCO. Einige der interessantesten Ergebnisse zur neoadjuvanten und adjuvanten Therapie sowie zu Optionen in der metastasierten Situation stellen wir Ihnen hier vor.**

### ❖ Neoadjuvante Therapie

Die Prädiktion des Therapieansprechens einer neoadjuvanten Therapie bei Patientinnen mit Mammakarzinom unter Berücksichtigung genetischer Parameter gewinnt zunehmend an Bedeutung. In der neoadjuvanten Phase-II-Studie GeparSixto konnte bei Patientinnen mit triple-negativem Mammakarzinom (TNBC) gezeigt werden, dass die zusätzliche Gabe von Carboplatin zu wöchentlichem Paclitaxel plus nicht-pegyliertem liposomalem Doxorubicin die Wahrscheinlichkeit für ein pathologisch komplettes Ansprechen (pCR) erhöht (36,9 % vs. 53,2 %) [1]. Minckwitz et al. stellten nun auf dem ASCO 2014 eine Studie mit Patientinnen der GeparSixto-Studie vor, die einen möglichen Zusammenhang zwischen Vorliegen einer Keimbahn-BRCA-Mutation (gBRCA = germline BRCA) oder einer positiven Familienanamnese auf die pCR-Rate untersuchte [2]. Die Ergebnisse zeigten, dass dieser Zusammenhang existiert: Die pCR-Rate erhöhte sich von 40,4 % bei Patienten ohne identifizierte Risiko auf 44,3 % bei Patienten mit nur positiver Familienanamnese, auf 45,5 % bei Patienten mit nur gBRCA-Mutation sowie auf 63,6 % bei positiver Familienanamnese und gBRCA-Mutation.

---

„Die aktuellen Ergebnisse unterstreichen die Notwendigkeit, anhand eines Risk-Assessments, das beispielsweise mit dem [Fragebogen der Ärztekammer Nordrhein](#) erhoben werden kann, Risikopatientinnen zu identifizieren und eine Mutationsanalyse durchzuführen. So kann Carboplatin in der Neoadjuvanz gezielt eingesetzt werden, um bei entsprechender Risikokonstellation höhere pCR-Raten zu erreichen.“ *Dr. Oliver Tomé*

---

Auch die Frage nach dem Einsatz von nab-Paclitaxel in der neoadjuvanten Therapie des Mammakarzinoms war ein Thema auf dem diesjährigen ASCO-Kongress. In einer Phase-II-Studie mit 54 Patienten untersuchten Masumoto et al. die Ansprechraten einer nab-Paclitaxel-haltigen neoadjuvanten Therapie [3]. Die Patientinnen erhielten dreiwöchentlich nab-Paclitaxel und Cyclophosphamid (TRI-ABC), gefolgt von 5-Fluorouracil/Epirubicin/Cyclophosphamid (FEC) alle drei Wochen für 4 Zyklen. HER2-positive Patientinnen erhielten zudem dreiwöchentlich Trastuzumab, gemeinsam mit TRI-ABC. Es zeigte sich eine pCR-Rate von 36,5 %, bei

Patientinnen mit HER2-positivem oder triple-negativem Mammakarzinom wurde eine höhere pCR-Rate beobachtet (59 % bzw. 57 %) als bei Patientinnen mit ER-positivem/HER2-negativem Mammakarzinom (4 %). Insbesondere bei Patientinnen mit chemosensitivem Karzinom zeigte sich damit ein gutes Ansprechen, was Anlass zu weiteren Studien mit nab-Paclitaxel in der neoadjuvanten Situation gibt. So wurde von Khasraw et al. eine aktuell laufende Studie vorgestellt, in der nab-Paclitaxel in Kombination mit Epirubicin und Cyclophosphamid (plus Trastuzumab bei HER2-positiven Patientinnen) untersucht wird [4]. Eine Publikation dieser Daten ist im Jahr 2015 zu erwarten.

### Fazit

- Die Bestimmung von Risikokonstellationen wie gBRCA-Mutation oder positive Familienanamnese können die Therapieentscheidung in der neoadjuvanten Situation erleichtern.
- Vor allem Patientinnen mit HER2-positivem oder triple-negativem Mammakarzinom können von einer nab-Paclitaxel-haltigen neoadjuvanten Therapie profitieren.

### ❖ Adjuvante Therapie

#### Bevacizumab

Miller et al. präsentierten die finalen Ergebnisse der Eastern Cooperative Oncology Group E5103 [5]. Darin war der Frage nachgegangen worden, ob eine Hinzunahme von Bevacizumab (Bv) zu einer adjuvanten Therapie mit Anthrazyklinen (AC) und Taxanen (T) bei HER2-negativem Mammakarzinom zu einem Vorteil hinsichtlich invasiv-krankheitsfreiem Überleben (IDFS) führt. In die Studie waren 4.994 Patientinnen eingeschlossen worden. Das mediane Alter lag bei 52 Jahren; 64 % der Patientinnen waren ER-positiv, 27 % nodal negativ. Die Patientinnen wurden in drei Gruppen randomisiert:

- Gruppe A: AC => T (kein Bevacizumab)
- Gruppe B: BvAC => BvT (Bevacizumab während der Chemotherapie)
- Gruppe C: BvAC => BvT => Bv (Bevacizumab während der Chemotherapie plus 10 Zyklen als Monotherapie)

Das Ergebnis zeigte einerseits weder hinsichtlich des IDFS noch des Gesamtüberlebens (OS) einen Vorteil der Behandlung mit Bevacizumab (Tab. 1). Andererseits wurde zwar unter Bevacizumab eine höhere Rate an Nebenwirkungen beobachtet, ohne aber Hinweise auf bislang unbekanntes Toxizitäten zu geben.

	Arm A	Arm B	Arm C	Arm A vs. Arm C
<b>Überleben</b>				
5-Jahres-IDFS gesamt	77%	76%	80%	HR 0,87 (0,70 – 1,08); p = 0,17
5-Jahres-IDFS HR+				HR 0,93 (0,77 – 1,22); p = 0,61
5-Jahres-IDFS TNBC				HR 0,77 (0,57 – 1,03); p = 0,08
Gesamtüberleben	90%	86%	90%	HR 0,89 (0,68 – 1,17); p = 0,41
<b>Toxizität – kein Hinweis auf neue Toxizitäten</b>				
Grad-3-Hypertonie	2%	8%	7–11%	
Herzinsuffizienz	1,0%	1,9%	3,0%	
<b>Behandlungsabbruch</b>				
Chemotherapie	11,3%	16,8%	17,4%	
Bevacizumab		24,4%	55,7%	

IDFS = invasiv-krankheitsfreies Überleben; HR = Hormonrezeptor; TNBC = triple-negatives Mammakarzinom

Tab. 1: Hinzunahme von Bevacizumab zu einer adjuvanten Chemotherapie mit Anthrazyklinen und Taxanen: Keine Verbesserung von invasiv-krankheitsfreiem Überleben (IDFS) und Gesamtüberleben (OS) (Daten aus [5])

## Fazit

- Das Hinzufügen von Bevacizumab zu Anthrazyklinen und Taxanen zu einer adjuvanten Therapie verbessert nicht das IDFS und OS bei Patientinnen mit HER2-negativem Mammakarzinom.
- Die Resultate bestätigen die Ergebnisse der Beatrice- [6] und BETH-Studie [7].
- Es wurden keine neuen Toxizitäten identifiziert.
- Es zeigte sich eine hohe Rate an Therapieabbrüchen (55,7 % im Arm C brachen die Therapie ab)

„Die Ergebnisse aus den bereits vorliegenden negativen Studien werden jetzt auch durch eine US-amerikanische Studie bestätigt. Bemerkenswert ist die hohe Rate an Therapieabbrüchen. Im Arm C der Studie brachen 55,7 % der Patientinnen die Therapie wegen Nebenwirkungen ab. Eine Praktikabilität dieses Behandlungskonzeptes ist deshalb nicht gegeben.“ *Dr. Oliver Tomé*

## Trastuzumab

In einer Metaanalyse randomisierter Trastuzumab-Studien untersuchten O'Sullivan et al. die Wirksamkeit von Trastuzumab (T) in Kombination mit einer adjuvanten Chemotherapie bei Patientinnen mit HER2-positiven Mammakarzinomen, die 2 cm oder kleiner waren [8]. In die Auswertung gingen 5 randomisierte kontrollierte Studien ein, in denen insgesamt 11.200 Patientinnen randomisiert wurden (HERA, NCCTG N9831, NSABP B31, PACS 04 und

FinHER). In 4.220 Fällen war die Tumorgöße  $\leq 2$  cm und es lagen Informationen zu Lymphknoten- und Rezeptorstatus vor. Die Auswertung zeigte eine deutliche Verbesserung von krankheitsfreiem Überleben (DFS) und OS bei den Patientinnen mit HER2-positivem nodal positivem Mammakarzinom  $\leq 2$  cm, die adjuvant mit Trastuzumab behandelt worden waren. Dieser Vorteil zeigte sich sowohl für HR-positive als auch für HR-negative Patientinnen (Abb. 1).

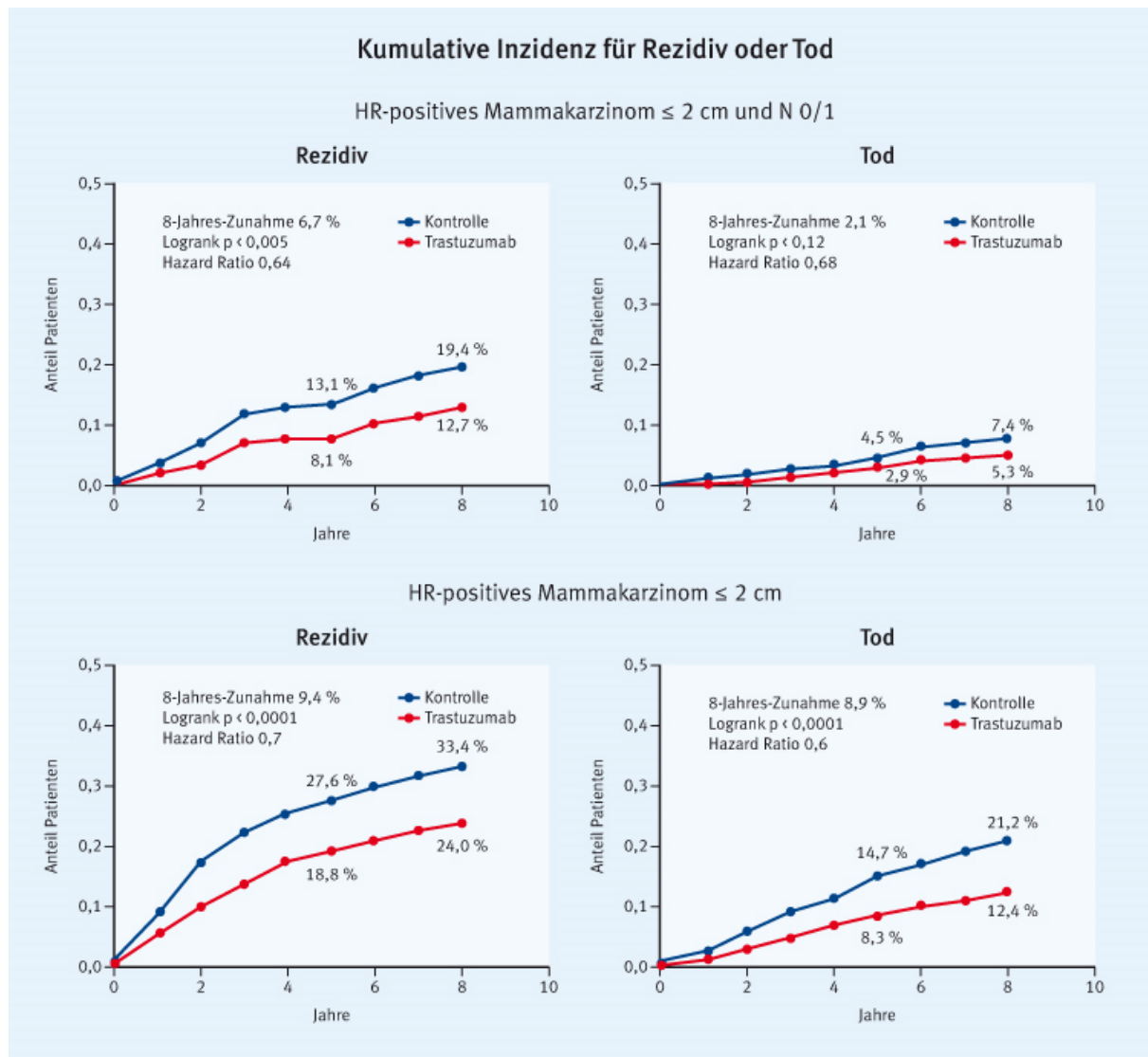


Abb. 1: Trastuzumab bei der adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms  $\leq 2$  cm: Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens (modifiziert nach [8]).

„Die Ergebnisse bestätigen die Behandlungsempfehlungen in den bestehenden Leitlinien und werden im Wesentlichen von den T1c nodal positiven Patientinnen bestimmt.“ *Dr. Oliver Tomé*

### **Intensive dosisdichte adjuvante Chemotherapie bei Hochrisikopatienten**

Mit dem intensiven dosisdichten (IDD) adjuvanten Behandlungsschema mit Epirubicin (E), Paclitaxel (T) und Cyclophosphamid (C) (IDD-ETC) lässt sich bei Patientinnen mit primärem Mammakarzinom und  $\geq 4$  befallenen Lymphknoten ein besseres DFS und OS erreichen als mit konventionell dosiertem EC-T [9]. Die von Möbus et al. vorgestellte GAIN-Studie untersuchte nun den Effekt einer Hinzugabe von Capecitabin auf das DFS [10]. Das oben beschriebene IDD-ETC-Schema wurde verglichen mit einem Regime aus EC, gefolgt von T plus Capecitabin (X) (IDD-EC-TX).

3.023 Patienten wurden von Juni 2004 bis August 2008 randomisiert. Die Ergebnisse zeigten ein 5-Jahres-DFS von 80 % im IDD-ETC und 82 % im IDD-EC-TX-Arm.

#### **Fazit**

- Beide dosisdichten Regime erzielten sehr gute 5-Jahres-DFS.
- Das Hinzufügen der vierten Substanz führte zu einer deutlich gesteigerten Toxizität.
- Die zusätzliche Gabe von Capecitabin verbesserte die Wirksamkeit nicht.

---

„Mit dem IDD-ETC-Schema steht uns ein sehr effektives Behandlungskonzept in der Hochrisikosituation zur Verfügung.“ *Dr. Oliver Tomé*

---

### **Aromataseinhibitor Exemestan bei prämenopausalen Patientinnen**

Eine adjuvante endokrine Therapie mit Aromataseinhibitoren (AI) verbessert bei postmenopausalen Frauen mit Hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom das Behandlungsergebnis im Vergleich zu einer Therapie mit Tamoxifen (T). Die TEXT- und die SOFT-Studie gehen der Frage nach, ob diese Beobachtung auch bei prämenopausalen Frauen unter Suppression der Ovarfunktion (OFS) gemacht werden kann. Pagani et al. stellten die gemeinsamen Ergebnisse beider Studien vor [11]. In die beiden Studien wurden von November 2003 bis April 2011 insgesamt 4.096 prämenopausale Frauen mit Hormonrezeptor-positivem frühem Mammakarzinom randomisiert. Die Patientinnen erhielten eine endokrine Therapie mit Exemestan + OFS oder Tamoxifen + OFS über 5 Jahre. In der SOFT-Studie durfte eine Chemotherapie optional gegeben werden.

Es zeigte sich eine signifikante Verbesserung des DFS unter Exemestan + OFS im Vergleich zu Tamoxifen + OFS (5-Jahres-DFS 91,1 % vs. 87,3 %;  $p = 0,0002$ ). Insbesondere die Häufigkeit lokoregionärer und kontralateraler Rezidive wurde reduziert. Ein signifikanter Unterschied im OS wurde nicht beobachtet.

---

„Da die Ergebnisse der SOFT-Studie erst in San Antonio vorgestellt werden, führen die vorgestellten Daten noch zu keiner Änderung der bestehenden Therapieempfehlung, Aromatasehemmer in der Prämenopause nicht einzusetzen.“ *Dr. Oliver Tomé*

---

## Lapatinib

Piccart-Gebhart et al. stellten erste Ergebnisse der Phase-III-Studie ALTTO vor [12], in der folgende einjährige Anti-HER2-Therapien verglichen wurden:

- Lapatinib (L)
- Trastuzumab (T)
- Trastuzumab, gefolgt von Lapatinib (T => L)
- Kombination aus Lapatinib und Trastuzumab (T+L)

Alle Patientinnen hatten zuvor eine (neo)adjuvante Chemotherapie erhalten. Der primäre Endpunkt „krankheitsfreies Überleben“ wurde nach einem medianen Follow-up von 4,5 Jahren nicht erreicht, Vorteile einer Therapie mit Lapatinib zeigten sich bislang nicht, wohl aber ein Anstieg der Wahrscheinlichkeit für Nebenwirkungen unter Lapatinib (Diarrhoe 75 % vs. 20 %, Exanthem 55 % vs. 20 %, hepatobiliäre NW 23 % vs. 16 %)

---

„Die Ergebnisse zeigen eine deutliche Verbesserung des DFS schon allein durch den Einsatz einer Trastuzumab-Monotherapie. In dieser sehr guten Ausgangssituation konnte das duale Wirkprinzip von Trastuzumab und Lapatinib keine zusätzliche Verbesserung zeigen. Die translationale Forschung muss zeigen, welche Patientinnen ggf. doch von diesem Konzept profitieren könnten.“ *Dr. Oliver Tomé*

---

## Chemotherapie-induzierte vorzeitige Ovarialinsuffizienz (POF)

Die vorzeitige Ovarialinsuffizienz (POF) ist eine allgemeine Toxizität von Chemotherapien. Das Risiko hängt unter anderem von Art und Menge der Chemotherapie sowie dem Alter der Patientin ab. Die von Moore et al. vorgestellte POEMS-Studie ist eine SWOG-koordinierte randomisierte Phase-III-Studie zur Evaluation, ob die Behandlung mit dem LHRH-Analogen Goserelin (GN) parallel zur Chemotherapie die POF-Rate reduzieren kann [13].

In die Auswertung gingen 135 Patientinnen ein. Die Ergebnisse zeigten eine POF-Rate von 22 % im Standardarm und 8 % im GN-Arm (OR = 0,30; 95 % KI 0,10–0,87; p = 0,03 [unbereinigte Analyse]; OR = 0,36; 95 % KI 0,11–1,14; p = 0,08 [bereinigte logistische Regressionsanalyse]).

Im Standardarm kam es zu 13 Schwangerschaften, im GN-Arm wurden 22 Schwangerschaften beobachtet (OR = 2,22; 95 % KI 1,00–4,92; p = 0,05). Auch wurden im GN-Arm bessere DFS-

und OS-Raten beobachtet als im Standardarm (HR = 0,49; 95 % KI 0,24–0,97; p = 0,04; HR = 0,43; 95 % KI 0,18–1,00; p = 0,05).

## Fazit

Die Gabe von LHRH-Analoga (hier: Goserelin) parallel zur Chemotherapie führt bei Patientinnen mit HR-negativem Mammakarzinom zu einer geringeren POF-Rate.

POEMS ist die erste Studie, die unter ovarieller Protektion mit Goserelin eine höhere Schwangerschaftsrate zeigt.

„Bei der Interpretation der POEMS-Studie sollte beachtet werden, dass sie nicht zu Ende rekrutiert werden konnte und 38 % der Patientinnen nicht ausgewertet wurden, da das Sponsoring für Goserelin nicht ausgereicht hat.“ *Dr. Oliver Tomé*

## Einfluss von Adipositas auf die Prognose beim frühen Mammakarzinom

Es gibt Hinweise, dass Adipositas (BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) mit einer schlechten Prognose beim frühen Mammakarzinom assoziiert ist. Dabei wird ein Zusammenhang mit einem positiven Hormonrezeptorstatus (HR) und der Ovarialfunktion vermutet. Die britische Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) erfasst anonymisierte Daten aus Studien zum frühen Mammakarzinom, inklusive des BMI. Die von Pan et al. präsentierten Daten umfassen etwa 80.000 Patientinnen aus 70 Studien [14]. Die Auswertung zeigte nach Adjustierung für den Tumordurchmesser bei etwa 20.000 prä-/perimenopausalen Patientinnen mit HR-positivem Mammakarzinom eine positive Korrelation zwischen BMI und Mortalität (RR = 1,34; 95 % KI 1,22–1,47; 2p < 0,00001; 95 % KI 1,22–1,47; 2P < 0,00001) (Abb. 2).

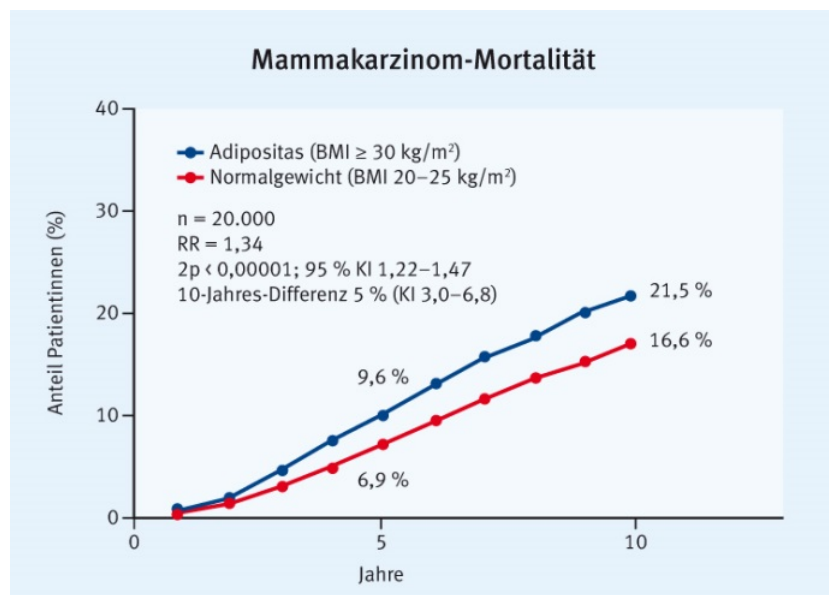


Abb. 2: Adipositas als Risikofaktor für Mortalität bei peri-/prämenopausalen Patientinnen mit frühem HR-positivem Mammakarzinom (modifiziert nach [14])



**Fazit**

- Übergewicht hat einen negativen Einfluss auf das Überleben von prämenopausalen Frauen mit HR-positivem Mammakarzinom.
- Es wurde kein Zusammenhang für postmenopausale Frauen gefunden.

---

„Der Zusammenhang zwischen Adipositas und Mammakarzinom-Mortalität ist eine wichtige Information für die Beratung prämenopausaler HR-positiver Mammakarzinom-Patientinnen in der Nachsorge. Sie sollten darauf hingewiesen werden, dass eine Gewichtsreduktion einen positiven Einfluss auf das Überleben hat. Der genaue Mechanismus ist noch unklar, aber sicher multifaktoriell bestimmt.“ *Dr. Oliver Tomé*

---

**❖ Metastasierte Situation****Endokrine Therapie (Exemestan) plus Bevacizumab als Erhaltungstherapie**

Die Kombination von Taxanen wie Docetaxel oder Paclitaxel und Bevacizumab verbessert das progressionsfreie Überleben (PFS) beim metastasierten Mammakarzinom (MBC). Die Therapie kann aber im Verlauf zu unerwünschten Ereignissen führen, vor allem Neuropathie und Fatigue. Eine endokrine Therapie mit Exemestan in Kombination mit Bevacizumab ist gut verträglich und kann eine Option als Erhaltungstherapie sein. Tredan et al. stellten die prospektive, randomisierte, offene Phase-III-Studie AROBASE vor [15]. Sie verglichen bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HR-positivem und HER2-negativem Mammakarzinom die Fortführung einer Erhaltungstherapie aus Bevacizumab plus Taxan (T+Bev, n = 59) mit einer Kombination aus Bevacizumab plus Exemestan (ET+Bev, n = 58). Ein signifikanter Unterschied im PFS zwischen der T+Bev- und der ET+Bev-Gruppe zeigte sich nicht (8,1 vs. 7,6 Monate, p = 0,998). Die Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen Grad 3–4 war in der ET+Bev-Gruppe geringer (Fatigue 4 % vs. 14 %; Neuropathie 0 % vs. 12 %; Schmerz 2 % vs. 8 %; Neutropenie 0 % vs. 12 %), ebenso die Häufigkeit schwerer therapieassoziiierter Nebenwirkungen (13 % vs. 24 %).

**Fazit**

- Unter einer Erhaltungstherapie aus Bevacizumab plus endokriner Therapie mit Exemestan unterscheidet sich das PFS nicht von einer Erhaltungstherapie mit Bevacizumab plus Taxan.
- Bevacizumab plus Exemestan hat ein besseres Nebenwirkungsprofil als Bevacizumab plus Taxan

---

„Auch wenn keine Überlegenheit der endokrinen Therapie im Vergleich zur Chemotherapie gezeigt wurde, ist dieses Behandlungskonzept bei deutlich besserem Nebenwirkungsprofil und nur unwesentlich schlechterem PSF eine Therapieoption für Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HR-positivem und HER2-negativem Mammakarzinom.“

*Dr. Oliver Tomé*

---

### **nab-Paclitaxel beim metastasierten Mammakarzinom**

nab-Paclitaxel ist eine an Albumin gebundene Formulierung von Paclitaxel, die 2005 in den USA und 2008 in Europa zur Zweitlinientherapie von Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs zugelassen wurde. Patt et al. stellten eine retrospektive Analyse US-amerikanischer Krankenversicherungsdaten zur Sicherheit und Wirksamkeit einer Behandlung mit nab-Paclitaxel bei Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom vor [16]. Bei Patientinnen, die nab-Paclitaxel wöchentlich erhielten, betrug die Zeit bis zur nächsten Therapie oder Tod (TNTD) 6,5 Monate und das OS 18,6 Monate. Bei dreiwöchentlicher Gabe zeigte sich eine TNTD von 6,0 Monaten und ein OS von 17,4 Monaten. In 74 % wurde nab-Paclitaxel als Zweitlinientherapie eingesetzt (TTD 6,6 Monate, OS 17,4 Monate). Hinweise auf bislang unbekannte Toxizitäten zeigten sich nicht.

---

„Die Ergebnisse dieser Analyse aus dem „tatsächlichen Leben“ bestätigen die klinischen Studiendaten zur Wirksamkeit und Sicherheit von nab-Paclitaxel bei der Behandlung von Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom. Eine Analyse zur Wirksamkeit bei Patientinnen über 70 Jahren liegt noch nicht vor.“ *Dr. Oliver Tomé*

---

### **Everolimus + Exemestan**

Lüftner et al. stellten die erste geplante Interimsanalyse der BRAWO-Studie vor, einer deutschen nicht-interventionellen Studie mit 3.000 Patientinnen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom [17]. In der Studie werden an etwa 400 Zentren Daten aus der klinischen Routine zu Patienten gesammelt, die mit Everolimus (EVE) 10 mg/Tag und Exemestan (EXE) 25 mg/Tag behandelt werden. Die Analyse der Daten zeigte, dass bei Einsatz von EVE+EXE in der ersten oder zweiten Therapielinie seltener Nebenwirkungen zu beobachten waren als in späteren Therapielinien (68,7 % vs. 81,4 %). Von 445 Patienten mit einem Follow up von mindestens 3 Monaten zeigte sich bei 45,8 % eine Stomatitis (26,6 % Grad 1; 16,9 % Grad 2; 2,7 % Grad 3). 87,2 % der Patientinnen hatten von ihrem behandelnden Arzt Empfehlungen zur Stomatitisprophylaxe erhalten. Die Lebensqualität (QoL) blieb über den beobachteten Behandlungszeitraum stabil.

---

„Diese Interimsanalyse der BRAWO-Studie zeigt, dass EVE+EXE in Deutschland zunehmend in der ersten und zweiten Therapielinie eingesetzt wird und die QoL stabil bleibt.“ *Dr. Oliver Tomé*

---

## ❖ Literatur

1. von Minckwitz G, Schneeweiss A, Loibl S et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 747-756.
2. von Minckwitz G, Hahnen E, Fasching P et al. Pathological complete response (pCR) rates after carboplatin-containing neoadjuvant chemotherapy in patients with germline BRCA (gBRCA) mutation and triple-negative breast cancer (TNBC): Results from GeparSixto. Presented at Oral Abstract Session Breast Cancer - Triple-Negative/Cytotoxics/Local Therapy, ASCO 2014, Chicago, abstract 1005.
3. Masumoto N, Kadoya T, Amioka A et al. A phase II neoadjuvant trial of sequential triweekly nanoparticle albumin-bound paclitaxel and cyclophosphamide followed by 5-fluorouracil/epirubicin/ cyclophosphamide in the treatment of operable breast cancer. *J Clin Oncol* 32: 5s, 2014 (suppl; abstr 1066).
4. Khasraw M, West L, Duan W et al. Tailored neoadjuvant epirubicin and cyclophosphamide and nanoparticle albumin bound (nab)-paclitaxel for newly diagnosed breast cancer. *J Clin Oncol* 32: 5s, 2014 (suppl; abstr TPS1135).
5. Miller K, O'Neill A, Dang C et al. Bevacizumab (Bv) in the adjuvant treatment of HER2-negative breast cancer: Final results from Eastern Cooperative Oncology Group E5103. *J Clin Oncol* 32: 5s, 2014 (suppl; abstr 500).
6. Cameron D, Brown J, Dent R et al. Adjuvant bevacizumab-containing therapy in triple-negative breast cancer (BEATRICE): primary results of a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 933-942.
7. Slamon D, Swain S, Buysse M et al. BETH: A Randomized Phase III Study Evaluating Adjuvant Bevacizumab Added to Trastuzumab/Chemotherapy for Treatment of HER2 + Early Breast Cancer. SABC 2013.
8. O'Sullivan C, Bradbury I, De Azambuja E et al. Efficacy of adjuvant trastuzumab (T) compared with no T for patients (pts) with HER2-positive breast cancer and tumors <= 2cm: A meta-analysis of the randomized trastuzumab trials. *J Clin Oncol* 32: 5s, 2014 (suppl; abstr 508).
9. Moebus V, Jackisch C, Lueck HJ et al. Intense dose-dense sequential chemotherapy with epirubicin, paclitaxel, and cyclophosphamide compared with conventionally scheduled chemotherapy in high-risk primary breast cancer: mature results of an AGO phase III study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2874-2880.
10. Moebus V, Von Minckwitz G, Jakisch C et al. German Adjuvant Intergroup Node Positive (GAIN) study: A phase III trial to compare IDD-ETC versus EC-TX in patients with node-positive primary breast cancer—Final efficacy analysis. *J Clin Oncol* 32: 5s, 2014 (suppl; abstr 1009).
11. Pagani O, Regan M, Walley B et al. Randomized comparison of adjuvant aromatase inhibitor (AI) exemestane (E) plus ovarian function suppression (OFS) vs tamoxifen (T) plus OFS in premenopausal women with hormone receptor-positive (HR+) early breast cancer (BC): Joint analysis of IBCSG TEXT and SOFT trials. (2014 ASCO Annual Meeting Abstract No: LBA1).
12. Piccart-Gebhart M, Holmes A, Baselga J et al. First results from the phase III ALTTO trial (BIG 2-06; NCCTG [Alliance] N063D) comparing one year of anti-HER2 therapy with lapatinib alone (L), trastuzumab alone (T), their sequence (T=>L), or their combination (T+L) in the adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer (EBC). *J Clin Oncol* 32: 5s, 2014 (suppl; abstr LBA4).
13. Moore H, Unger J, Phillips K et al. Phase III trial (Prevention of Early Menopause Study [POEMS]-SWOG S0230) of LHRH analog during chemotherapy (CT) to reduce ovarian failure in early-stage, hormone receptor-negative breast cancer: An international Intergroup trial of SWOG, IBCSG, ECOG, and CALGB (Alliance). *J Clin Oncol* 32: 5s, 2014 (suppl; abstr LBA505).
14. Pan H, Gray RE. Effect of obesity in premenopausal ER+ early breast cancer: EBCTCG data on 80,000 patients in 70 trials. *J Clin Oncol* 32: 5s, 2014 (suppl; abstr 503).
15. Tredan O, Follana P, Moullet I et al. Arobase: A phase III trial of exemestane (Exe) and bevacizumab (BEV) as maintenance therapy in patients (pts) with metastatic breast cancer (MBC) treated in first line with paclitaxel (P) and BEV—A Gineco study. *J Clin Oncol* 32: 5s, 2014 (suppl; abstr 501).
16. Patt D, Liang C, Li L et al. Safety and efficacy of nab-paclitaxel (nab-P) in patients (pts) with metastatic breast cancer (MBC): Real-world results from a U.S. health insurance database. *J Clin Oncol* 32: 5s, 2014 (suppl; abstr 1075).
17. Lueftner D, Schuetz F, Grischke E et al. Breast cancer treatment with everolimus and exemestane for ER+ women: Results of the first interim analysis of the noninterventional trial BRAWO. *J Clin Oncol* 32: 5s, 2014 (suppl; abstr 578).