

News

3 | 2019



CCC MÜNCHEN
COMPREHENSIVE
CANCER CENTER



Highlights 2019 vom amerikanischen Krebskongress

-  **Urogenitale Tumoren**
Prostatakarzinom
Urothel- und Nierenzellkarzinom
-  **Karzinome der Frau**
Frühes Mammakarzinom
Metastasiertes Mammakarzinom
Ovarialkarzinom
Zervixkarzinom
-  **Thorakale Tumoren**
Thorakale Tumoren mit molekularer Alteration
-  **Tumoren des Gastrointestinaltrakts**
Tumoren des oberen Gastrointestinaltrakts
Pankreas- und Gallengangskarzinom
Hepatozelluläres Karzinom
Kolorektales Karzinom



3-fach zielgerichtete
Angiokinase-Inhibition
in der Zweitlinie⁶

Antiangiogenese mit Vargatef®:

Therapie der Wahl nach Erstlinienkombination Immuncheckpoint-Inhibition + Chemotherapie^{1,a}

- Nahezu 5 Monate Überlebensvorteil bei europäischen Patienten^{2,b}
- Fortführung als Monotherapie (Maintenance) nach Absetzen von Docetaxel^{3,c}
- Real-Life-Daten unterstützen Einsatz nach Immuncheckpoint-Inhibition^{4,5,d}

a In Kombination mit Docetaxel nach Erstlinienchemotherapie | b 4,7 Monate Überlebensvorteil (medianes OS: 13,4 Monate unter Vargatef® + Docetaxel vs. 8,7 Monate unter Placebo + Docetaxel) in der Studienpopulation der Adenokarzinom-Patienten der geographischen Region Europa (Patienten aus Asien und Südafrika wurden ausgeschlossen; Post-hoc-Analyse). | c Die Therapie mit Vargatef® kann nach Absetzen von Docetaxel fortgesetzt werden, solange ein klinischer Nutzen beobachtet wird oder bis eine inakzeptable Toxizität auftritt. | d Vargatef® + Docetaxel nach Erstlinienchemotherapie und anschließender Immuncheckpoint-Inhibition.

1 Onkopedia-Leitlinie Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC), der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V., Stand November 2018. | 2 Gottfried M et al. Target Oncol. 2017;12(4):475–485. | 3 Fachinformation Vargatef®. | 4 Grohé C et al. J Clin Oncol. 2019;37(suppl; abstr 9074). | 5 Corral J et al. Clin Transl Oncol. 2019;doi:10.1007/s12094-019-02053-7. | 6 Hilberg F et al. Cancer Res. 2008;68:4774–4782.

Vargatef® 100 mg/150 mg Weichkapseln zum Einnehmen. **Wirkstoff:** Nintedanib. **Zusammensetzung:** Eine Kapsel enthält 100 mg/150 mg Nintedanib (als Esilat). Sonstige Bestandteile: Gelatine, Mittelkettige Triglyceride, Hartfett, Glycerol (85%), Titandioxid [E 171], Phospholipide aus Sojabohnen [E 322], Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O [E 172], Eisen(III)-oxid [E 172], Schellack, Eisen(II,III)-oxid [E 172], Propylenglycol [E 1520]. **Anwendungsgebiete:** Vargatef® wird angewendet in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinienchemotherapie. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Nintedanib, Erdnuss oder Soja oder einen der sonstigen Bestandteile. **Nebenwirkungen:** Sehr häufig: Neutropenie (einschließlich febriler Neutropenie), Appetitverlust, Elektrolytverschiebung, periphere Neuropathie, Blutung, Diarrhoe, Erbrechen, Übelkeit, Abdominalschmerz, Alaninaminotransferase erhöht, Aspartataminotransferase erhöht, Anstieg der alkalischen Phosphatase im Blut, Mukositis (einschließlich Stomatitis), Ausschlag. Häufig: Febrile Neutropenie, Abszesse, Sepsis, Thrombozytopenie, Dehydratation, Gewichtsabnahme, venöse Thromboembolie, Hypertonie, Hyperbilirubinämie, Gamma-Glutamyltransferase erhöht, Pruritus. Gelegentlich: Myokardinfarkt, Gastrointestinale Perforation, Pankreatitis, Arzneimittelbedingte Leberschädigung, Nierenversagen. **Warnhinweise:** siehe Fachinformation. **Dosierung:** Empfohlene Dosis 200 mg zweimal täglich im Abstand von ca. 12 Stunden an den Tagen 2 bis 21 eines 21-tägigen Standardbehandlungszyklus mit Docetaxel. **Verschreibungspflichtig, Stand der Information:** Juli 2018. **Weitere Hinweise:** siehe Fachinformation. **Pharmazeutischer Unternehmer:** Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Binger Str. 173, 55216 Ingelheim, Tel.: 0800/7790900, Fax: 06132/729999, E-Mail: info@boehringer-ingelheim.de | © 2019 Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Deutschland. Alle Rechte vorbehalten.

3-fach zielgerichteter Angiokinase-Inhibitor

 **Vargatef®**
Nintedanib

Liebe Leserin, lieber Leser,

vor gut drei Wochen hatten Sie die Möglichkeit, sich im Rahmen der Highlights 2019 über wichtige Neuerungen von der Jahrestagung der amerikanischen Gesellschaft für klinische Onkologie (ASCO) zu informieren. Und trotz (oder gerade wegen?) der tropisch-heißen Temperaturen fanden mehr als 250 Teilnehmer den Weg in den Hörsaal A des Klinikums rechts der Isar, um ihr Wissen aufzufrischen und das kollegiale Gespräch zu suchen.

Diese Ausgabe der TZM/CCCM-News widmet sich im Wesentlichen der Dokumentation ausgewählter Vorträge der Highlights 2019. Das Spektrum reicht von den urogenitalen Tumoren über die Karzinome der Frau sowie thorakale Tumoren bis hin zu Tumoren des Gastrointestinaltrakts. Wir danken an dieser Stelle allen Referentinnen und Referenten, die innerhalb von nur wenigen Tagen nach Ende der Highlights ihr Manuskript verfasst und autorisiert haben. Und wir ermuntern Sie, unsere Leserinnen und Leser, ausdrücklich, die Beiträge für Ihre tägliche Arbeit zu nutzen. Auf den Webseiten von CCC München und Tumorzentrum München ist die Zeitschrift für Sie auch als PDF verfügbar.

Die Hälfte des Jahres 2019 ist bereits Vergangenheit, und auch der Fort- und Weiterbildungsbetrieb in Hämatologie und Onkologie legt eine kleine Sommerpause ein. Die nächste große internationale Veranstaltung wird Ende September der Kongress der Europäischen Gesellschaft für medizinische Onkologie (ESMO) in Barcelona sein. CCC München und Tumorzentrum München planen derzeit eine Nachlese dieser Veranstaltung schon in den ersten Oktobertagen. Ein genauer Termin stand bis zum Redaktionsschluss dieser Ausgabe allerdings noch nicht fest. Wenn Sie über die Veranstaltung zuverlässig und persönlich informiert werden möchten, schreiben Sie einfach eine E-Mail an TZM-News@Lukon.de.

Jetzt aber wünschen wir Ihnen und uns noch einen wunderbaren Sommer, mit der Gelegenheit Kraft zu tanken für eine in vielfacher Hinsicht spannende zweite Jahreshälfte.

Herzlichst
Ihre



Prof. Dr. med.
Hana Algül
Stellvertretender Direktor
des CCC München



Prof. Dr. med.
Volker Heinemann
Direktor des
CCC München



Prof. Dr. med.
Volkmar Nüssler
Geschäftsführender
Koordinator des TZM



Prof. Dr. med.
Thomas Kirchner
Vorsitzender des
TZM-Vorstands

Urogenitale Tumoren

- 4 Prostatakarzinom**
Priv.-Doz. Dr. med. Alexander Kretschmer
- 5 Urothel- und Nierenzellkarzinom**
Priv.-Doz. Dr. med. Thomas Horn

Karzinome der Frau

- 8 Frühes Mammakarzinom**
Dr. med. Tom Degenhardt
- 12 Metastasiertes Mammakarzinom**
Dr. med. Johannes Ettl
- 13 Ovariakarzinom**
Dr. med. Alexander Burges
- 17 Zervixkarzinom**
Priv.-Doz. Dr. med. Christine Brambs

Thorakale Tumoren

- 20 Thorakale Tumoren mit molekularen Alterationen**
Priv.-Doz. Dr. med. Niels Reinmuth

Tumoren des Gastrointestinaltrakts

- 24 Tumoren des oberen Gastrointestinaltrakts**
Prof. Dr. med. Sylvie Lorenzen
- 27 Pankreas- und Gallengangskarzinom**
Prof. Dr. med. Hana Algül
- 30 Hepatozelluläres Karzinom**
Najib Ben Khaled,
Priv.-Doz. Dr. med. Enrico N. De Toni
- 34 Kolorektales Karzinom**
Priv.-Doz. Dr. med. Dominik Paul Modest

- 23 Panorama**
Ernährung und Krebs

TZM/CCM intern

- 15.....Projekt- und Arbeitsgruppen des TZM
- 32.....Alle Manuale
- 18.....Impressum



Prostatakarzinom

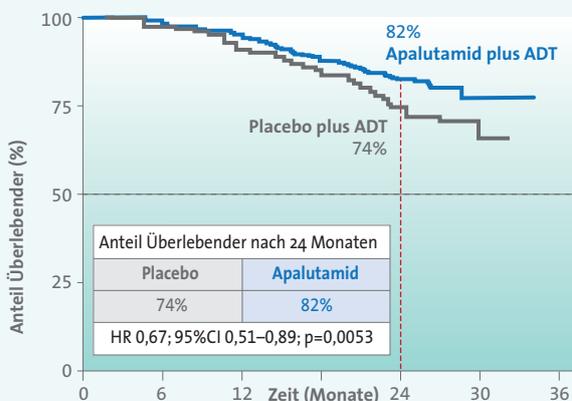
Priv.-Doz. Dr. med. Alexander Kretschmer
Urologische Klinik und Poliklinik des Klinikums der Universität München (LMU)

Bei der ASCO-Jahrestagung 2019 wurden mit TITAN [1] sowie ENZAMET [2] zwei randomisierte Phase-III-Studien präsentiert, deren Ergebnisse zur Zulassung bekannter Wirkstoffe für neue Indikationen und somit zu weitreichenden Änderungen in der klinischen Praxis des metastasierten kastrationssensitiven Prostatakarzinoms (mCSPC) führen können.

1. Apalutamid in der Erstlinientherapie bei Patienten mit mCSPC

Der Androgen-Rezeptorblocker Apalutamid hat bereits 2018 Einzug in die klinische Praxis erhalten, ist aber bislang, basierend auf den Ergebnissen der SPARTAN-Studie, lediglich für Patienten mit nicht metastasiertem kastrationsrefraktärem Prostatakarzinom zugelassen [3]. Die Phase-III-Studie TITAN testete die Wirksamkeit von Apalutamid als Erstlinientherapie bei Patienten mit metastasiertem, kastrationssensitivem Prostatakarzinom (mCSPC). Zwischen 2015 und 2017 wurden insgesamt 1052 Patienten mit mCSPC eingeschlossen und 1:1 in eine Apalutamid- (240 mg/d) beziehungsweise eine Placebo-Gruppe randomisiert.

TITAN ist eine Studie mit sogenanntem All-comer-Design, was bedeutet, dass die Einschlusskriterien vergleichsweise locker gefasst sind. Es konnten unter anderem auch Patienten eingeschlossen werden, die initial bis zu 6 Zyklen einer Docetaxel-basierten Chemotherapie erhalten hatten. Die dualen primären Endpunkte der Studie umfassten das radiographisch metastasenfreie Überleben (rMFS) sowie das Gesamtüberleben (OS). Das mediane Follow-up betrug für beide Gruppen circa 22 Monate.



Patienten	0	6	12	24	30	36
Apalutamid	525	513	490	410	165	14
Placebo	527	509	473	387	142	16

Bezüglich des primären Endpunktes rMFS konnte eine Risikoreduktion von 52% gezeigt werden: HR 0,48; 95%CI 0,39-0,60; p<0,0001. Für den primären Endpunkt OS wurde eine Risikoreduktion von 33% beobachtet: HR 0,67; 95%CI 0,52-0,89; p=0,0053 (Abb. 1).

Der Effekt ließ sich für alle stratifizierten Subgruppen bestätigen, allerdings zeigten sich aufgrund der geringen Event-Anzahl teilweise noch recht weite Konfidenzintervalle, sodass hier auf die finale Analyse der Ergebnisse zu verweisen ist.

2. Enzalutamid in der Erstlinientherapie bei Patienten mit mCSPC

Seit Oktober 2018 ist Enzalutamid für die Therapie des nicht metastasierten, kastrationsrefraktären Prostatakarzinoms zugelassen. Die Phase-III-Studie ENZAMET testete nun den Effekt von Enzalutamid bei Patienten mit mCSPC. In diesem Patientenkollektiv war dem Fachpublikum ein positiver Effekt von Enzalutamid bereits im Rahmen der ARCHES-Studie beim ASCO GU Mitte Februar in San Francisco präsentiert worden. Allerdings war der primäre Endpunkt in ARCHES das rPFS, das Gesamtüberleben war lediglich sekundärer Endpunkt.

In die bei der ASCO-Jahrestagung präsentierte ENZAMET-Studie wurden insgesamt 1125 Patienten eingeschlossen und 1:1 in einen von zwei Studienarmen randomisiert. Im Therapiearm erhielten die Patienten eine Standardhormontherapie in Kombination mit Enzalutamid 160 mg, im Kontrollarm eine sogenannte maximale Androgenblockade mittels Standardhormontherapie in Kombination mit einem konventionellen nichtsteroidalen Androgenrezeptor-Inhibitor wie beispielsweise Bicalutamid 50 mg.

Ähnlich wie in der TITAN-Studie konnten auch in die ENZAMET-Studie Patienten mit vorangegangener Chemotherapie eingeschlossen werden: bis zu 2 Zyklen Docetaxel waren erlaubt. 44% (Kontrollarm) beziehungsweise 45% (Therapiearm) der Patienten hatten im Vorfeld Docetaxel erhalten. Der primäre Endpunkt der Studie

Abbildung 1: Apalutamid in der Erstlinientherapie bei Patienten mit mCSPC. Gesamtüberleben in der TITAN-Studie. Adaptiert nach [1].

Highlights 2019

war das Gesamtüberleben. Nach einem medianen Follow-up von 33 Monaten konnte diesbezüglich eine Risikoreduktion von 33% gezeigt werden: HR 0,67; 95%CI 0,52–0,86; p=0,002 (Abb. 2).

Interessanterweise ließ sich für Patienten, die sowohl Docetaxel als auch Enzalutamid erhalten hatten, kein Vorteil bezüglich des Gesamtüberlebens belegen; allerdings war die Nebenwirkungsrate erhöht. Es handelte sich insbesondere um klassische Docetaxel-assoziierte Nebenwirkungen.

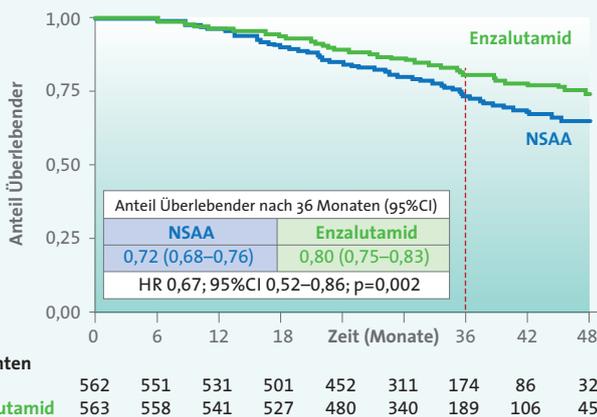


Abbildung 2: Enzalutamid in der Erstlinientherapie bei Patienten mit mCSPC. Gesamtüberleben in der ENZAMET-Studie. NSAA nichtsteroidaler Androgenrezeptor-Inhibitor. Adaptiert nach [2].

3. Fazit: TITAN und ENZAMET haben maßgeblichen Einfluss auf klinische Praxis

TITAN und ENZAMET sind zwei wichtige Phase-III-Studien, die das Potenzial haben, die klinische Praxis in der Behandlung von Patienten mit mCSPC maßgeblich zu beeinflussen. Es konnte erstmals gezeigt werden, dass Apalutamid in diesem Setting hochwirksam ist. Darüber hinaus konnte erstmals ein positiver Effekt von Enzalutamid auf den primären Endpunkt Gesamtüberleben in diesem Setting gezeigt werden. Noch offene Fragen gibt es hinsichtlich der optimalen Sequenztherapie und zum Einfluss der Chemotherapie auf die sekundäre Androgen-Deprivationstherapie bei Patienten mit metastasiertem kastrationssensitivem Prostatakarzinom.

Literatur

- [1] Chi KN, et al. (2019) Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med* 381(1):13-24
- [2] Davis ID, et al. (2019) Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med* doi 10.1056/NEJMoa1903835
- [3] Smith MR, Saad F, Chowdhury S, et al. (2018) Apalutamide – Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. *N Engl J Med* 378(15):1408-1418. doi: 10.1056/NEJMoa1715546



Urothel- und Nierenzellkarzinom

Priv.-Doz. Dr. med. Thomas Horn
Urologische Klinik und Poliklinik, Klinikum rechts der Isar (TUM)

Bei der ASCO-Jahrestagung 2019 gab es zum Thema Urothelkarzinom und Nierenzellkarzinom nicht die aus den letzten Jahren gewohnten Daten aus Phase-III-Studien mit drastischen Konsequenzen auf den klinischen Alltag. Beim Nierenzellkarzinom fanden besonders ein Update der CARMENA-Studie und eine Subgruppenanalyse der Studie KEYNOTE-426 Beachtung, beim Urothelkarzinom die Daten zur Behandlung mit Enfortumab-Vedotin.

1. mRCC: Zytoreduktive Nephrektomie plus Sunitinib versus Sunitinib allein

Bei der CARMENA-Studie handelt es sich um eine prospektiv-randomisierte Studie mit 450 Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom, die 1:1 in zwei Arme randomisiert wurden: In beiden Gruppen wurden Patienten medikamentös mit Sunitinib behandelt,

in einer Gruppe unterzogen sie sich zusätzlich einer zytoreduktiven Nephrektomie. Die zentralen Ergebnisse der Studie waren bereits auf dem ASCO 2018 vorgestellt worden und zeigten entgegen der bis dahin üblichen Praxis eine Nicht-Unterlegenheit der alleinigen medikamentösen Therapie ohne Nephrektomie.

In diesem Jahr wurden in Chicago zwei Subgruppenanalysen näher vorgestellt [1]. Patienten mit einem Intermediate-risk-Nieren-

zellkarzinom nach IMDC-Kriterien (1–2 Risikofaktoren) wurden unterteilt in jene mit nur 1 Risikofaktor und jene mit 2 Risikofaktoren. In der Gruppe mit 2 Risikofaktoren zeigte sich ein statistisch signifikant verkürztes Gesamtüberleben in der Gruppe mit Nephrektomie: 17,6 versus 31,2 Monate; HR 0,63; 95%CI 0,44–0,97; $p=0,033$. In der Subgruppe der Patienten mit nur 1 Risikofaktor ließ sich im Gesamtüberleben dagegen kein Unterschied mit oder ohne Nephrektomie feststellen: 31,4 versus 25,2 Monate; $p=0,232$.

Betrachtet man weiterhin alle Intermediate-risk-Patienten, die eine zytoreduktive Nephrektomie erhalten haben, so fällt auf, dass Patienten mit nur 1 Risikofaktor gegenüber denen mit 2 Risikofaktoren ein signifikant längeres Gesamtüberleben aufwiesen: 31,4 versus 17,6 Monate; HR 1,68; 95%CI 1,1–2,57; $p=0,015$. Es lässt sich also schlussfolgern, dass Patienten mit 2 Risikofaktoren oder, einfach gesagt, Patienten mit ungünstigen Intermediate-risk-Kriterien von einer zytoreduktiven Nephrektomie nicht profitieren, wohingegen eine solche bei Patienten mit nur 1 Risikofaktor erwogen werden kann.

Eine ähnliche Auswertung erfolgte für Patienten mit einer singulären Metastasierung im Vergleich zu Patienten mit mehr als einer Metastasenlokalisation. Es zeigte sich im Nephrektomie-Arm ein signifikant kürzeres Überleben für Patienten mit mehr als einer Metastasenlokalisation: 23,2 versus 14,4 Monate; HR 1,42; 95%CI 1,03–1,96; $p=0,032$.

2. mRCC: Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib allein

Auf dem ASCO-GU-Kongress wurde bereits im Februar 2019 die Studie KEYNOTE-426 vorgestellt, welche die Therapielandschaft des metastasierten Nierenzellkarzinoms drastisch verändern wird. In der Studie wurden 861 Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert, entweder in eine Standardtherapie mit Sunitinib 50 mg im 4/2-Schema oder in eine Kombinationstherapie aus dem PD-1-Inhibitor Pembrolizumab und dem Tyrosinkinase-Inhibitor Axitinib. In der nun in Chicago vorgestellten Auswertung zum Gesamtüberleben war das mediane OS in beiden Armen noch nicht erreicht. Es zeigte sich jedoch ein deutlicher Unterschied im 18-Monats-Überleben von 82,3% versus 72,1% (HR 0,53; 95%CI 0,38–0,74; $p<0,0001$) zugunsten der Kombination Pembrolizumab/Axitinib [4].

Diese Kombination wird in Konkurrenz treten zu der rein immunonkologischen Kombination Nivolumab/Ipilimumab, welche gegenüber Sunitinib ebenso ein signifikant verlängertes Gesamtüberleben gezeigt hatte [2]. Die CHECKMATE-214-Studie mit Nivolumab/Ipilimumab hatte einen Überlebensvorteil für die Kombination nur bei Intermediate- und High-risk-Patienten zeigen können, bei Good-risk-Patienten war dies nicht der Fall. Daher wurde der Ruf nach einer Auswertung der KEYNOTE-426-Studie gemäß diesen Subgruppen laut.

Diese Auswertung wurde bei der ASCO-Jahrestagung 2019 präsentiert [4]. Bei den Intermediate- und High-risk-Patienten zeigt sich

ein deutlicher Vorteil für Pembrolizumab/Axitinib: HR 0,52; 95%CI 0,37–0,74. Anders als bei der CHECKMATE-214-Studie zeigte sich jedoch auch bei den Good-risk-Patienten eine für die Kombination Pembrolizumab/Axitinib günstige Hazard Ratio: HR 0,64; 95%CI 0,24–1,68. Allerdings war der Unterschied zur Therapie mit Sunitinib statistisch nicht signifikant, was in erster Linie an der noch zu kurzen Follow-up-Dauer liegt. Der Vorteil von Pembrolizumab/Axitinib zeigt sich also bei allen IMDC-Subgruppen.

3. Enfortumab-Vedotin beim Urothelkarzinom der Harnblase

Beim Urothelkarzinom der Harnblase wurden beeindruckende Daten zu der Substanz Enfortumab-Vedotin vorgestellt, welche im Rahmen einer einarmigen Phase-II-Studie erhoben worden sind [3]. Enfortumab-Vedotin ist ein Antikörper-Toxin-Konjugat, welches aus einem Nectin-4-Antikörper und dem Mikrotubulustoxin Monomethyl-Auristatin E besteht. Nach der Bindung an Nectin-4 wird der Antikörper internalisiert und das Toxin lokal freigesetzt.

Aktuell wurden die Ergebnisse von 125 Patienten mit einem metastasierten Urothelkarzinom vorgestellt. Alle Patienten mussten in der Vorgeschichte mit einer Platin-haltigen Chemotherapie und einem Checkpoint-Inhibitor behandelt worden sein, mussten also mindestens die dritte Therapielinie erreicht haben. Weiterhin hatten 90% der Patienten viszerale Metastasen, 40% hatten Lebermetastasen. Es zeigte sich eine beim Urothelkarzinom außerhalb der Erstlinientherapie bisher nie erreichte Ansprechrate von 44%. 12% aller Patienten wiesen sogar eine Komplettremission auf. Das mediane Überleben der Patienten lag bei 11,7 Monaten.

Die Verträglichkeit war bei dieser überzeugenden Wirksamkeit sehr gut. 12% der Patienten mussten eine Dosisreduktion durchführen. Mit 6% am häufigsten wurde diese Dosisreduktion aufgrund einer peripheren Neuropathie durchgeführt. Rein numerisch war eine Grad-3/4-Neutropenie die häufigste Nebenwirkung (8%).

Eine Phase-III-Studie mit Enfortumab-Vedotin läuft aktuell. Sollten sich darin die beeindruckenden Ergebnisse bestätigen, ist zu erwarten, dass Enfortumab in die Standardtherapie des metastasierten Urothelkarzinoms aufrückt.

Literatur

- [1] Mejean A, Thezenas S, Chevreau C, et al. (2019) Cytoreductive nephrectomy (CN) in metastatic renal cancer (mRCC): Update on Carmenta trial with focus on intermediate IMDC-risk population. J Clin Oncol 37 (suppl; abstr 4508)
- [2] Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DE, et al. (2018) Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 378(14):1277-1290
- [3] Petrylak DP, Balar AV, O'Donnell PH, et al. (2019) EV-201: Results of enfortumab vedotin monotherapy for locally advanced or metastatic urothelial cancer previously treated with platinum and immune checkpoint inhibitors. J Clin Oncol 37 (suppl; abstr LBA4505)
- [4] Rini BI, Plimack ER, Stus V, et al. (2019) Pembrolizumab (pembro) plus axitinib (axi) versus sunitinib as first-line therapy for metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Outcomes in the combined IMDC intermediate/poor risk and sarcomatoid subgroups of the phase 3 KEYNOTE-426 study. J Clin Oncol 37 (suppl; abstr 4500)



Das Plus an Wirkung.* Für ein Mehr an Zukunft.

Erste zugelassene I-O-Kombination in der Erstlinientherapie beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom bei intermediärem und ungünstigem Risikoprofil^{#, 1, 2}

OPDIVO[®]
(nivolumab)



YERVOY[®]
(ipilimumab)



OPDIVO[®] + YERVOY[®] beim Nierenzellkarzinom^{#, 1, 2}

Chance auf Langzeitüberleben bei verbesserter Lebensqualität^{§, 3}

- **Signifikant verbessertes Gesamtüberleben^{§, 3}**
- **Bisher unerreichte komplette Remissionsrate³**
- **Weniger Grad-3/4-Nebenwirkungen vs. TKI^{§, 3}**

* Vs. Vergleichstherapie in der Zulassungsstudie RCC First-Line: Sunitinib.³

 Bristol-Myers Squibb

bms-onkologie.de

OPDIVO[®] 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. **Wirkstoff:** Nivolumab. **Sonst. Bestandteile:** Natriumcitratdihydrat, Natriumchlorid, Mannitol, Pentetsäure, Polysorbat 80, Natriumhydroxid, Salzsäure und Wasser für Injektionszwecke. **YERVOY[®]** 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. **Wirkstoff:** Ipilimumab. **Sonst. Bestandteile:** Trometamolhydrochlorid, Natriumchlorid, Mannitol, Pentetsäure, Polysorbat 80, Natriumhydroxid, Salzsäure und Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiet:** **OPDIVO[®] / YERVOY[®]** ist in Kombination mit Ipilimumab/Nivolumab bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert. Im Vergleich zur Nivolumab Monotherapie wurde in der Kombination Nivolumab mit Ipilimumab nur bei Patienten mit niedriger Tumor PD-L1-Expression ein Anstieg des progressionsfreien Überlebens (PFS) und des Gesamtüberlebens (OS) gezeigt. **OPDIVO[®] / YERVOY[®]** ist in Kombination mit Ipilimumab/Nivolumab für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil indiziert. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Nebenwirkungen: Sehr häufig:** Hypothyreose, Hyperthyreose, verminderter Appetit, Kopfschmerzen, Dyspnoe, Kolitis, Diarrhoe, Erbrechen, Übelkeit, Bauchschmerzen, Hautausschlag, Juckreiz, Muskel- und Skelettschmerzen, Arthralgie, Fatigue, Pyrexie, AST-Anstieg, ALT-Anstieg, Anstieg des Gesamt-Bilirubins, Anstieg der alkalischen Phosphatase, Lipase-Anstieg, Amylase-Anstieg, Kreatinin-Anstieg, Hyperglykämie, Hypoglykämie, Lymphopenie, Leukopenie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie, Hyperkalzämie, Hypokalzämie, Hypokaliämie, Hypomagnesiämie, Hyponatriämie. **Häufig:** Pneumonie, Infektionen der oberen Atemwege, Konjunktivitis, Eosinophilie, infusionsbedingte Reaktion, Hypersensibilität, Nebenniereninsuffizienz, Hypophyseninsuffizienz, Hypophysitis, Thyroiditis, Diabetes mellitus, Dehydrierung, Hepatitis, periphere Neuropathie, Schwindelgefühl, Uveitis, verschwommenes Sehen, Tachykardie, Hypertonie, Pneumonitis, Pleuraerguss, Lungenembolie, Husten, Stomatitis, Pankreatitis, Obstipation, trockener Mund, Vitiligo, trockene Haut, Erythem, Alopezie, Urtikaria, Arthritis, Muskelspasmen, muskuläre Schwäche, Nierenversagen (einschließlich akutem Nierenversagen), Ödeme (einschließlich peripheres Ödem), Schmerzen, Schmerzen in der Brust, Schüttelfrost, Hypermagnesiämie, Hypernatriämie, Gewichtsverlust. **Gelegentlich:** Bronchitis, aseptische Meningitis, Sarkoidose, diabetische Ketoazidose, metabolische Azidose, Guillain Barré-Syndrom, Polyneuropathie, Neuritis, Peroneuslähmung, autoimmune Neuropathie (einschließlich Gesichtsnerv- und Abduzensparese), Myasthenia gravis, Enzephalitis, Arrhythmie (einschließlich ventrikulärer Arrhythmie), Vorhofflimmern, Myokarditis, Darmpereforation, Gastritis, Duodenitis, Psoriasis, Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme, Spondyloarthropathie, Sjögren-Syndrom, Myopathie, Polymyalgia rheumatica, Myositis (einschließlich Polymyositis), Rhabdomyolyse, tubulointerstitielle Nephritis. **Selten:** Toxische epidermale Nekrolyse. **Nicht bekannt:** Abstoßung eines soliden Organtransplantats, Hypoparathyreoidismus, Tumorlyse-Syndrom, Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom, perikardiale Erkrankungen.

Weitere Hinweise siehe jeweilige Fachinformation. Verschreibungspflichtig. OPDIVO[®] unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen. Pharmazeutischer Unternehmer: Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Plaza 254, Blanchardstown Corporate Park 2, Dublin 15, D15 T867, Irland. Stand des Textes: V5.

OPDIVO[®] ist in Kombination mit Ipilimumab für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil indiziert.

§ Vs. Sunitinib

1. OPDIVO[®]-Fachinformation, aktueller Stand 2. YERVOY[®]-Fachinformation, aktueller Stand 3. Motzer RJ et al. N Engl J Med, 2018; 378:1277-90





Frühes Mammakarzinom

Dr. med. Tom Degenhardt

Klinik und Poliklinik für Geburtshilfe und Frauenheilkunde der Universität München (LMU)

Die Therapie des frühen Mammakarzinoms hat sich aufgrund der auf dem amerikanischen Krebskongress der *American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2019* präsentierten Daten nicht grundlegend verändert. Dennoch wurden für alle Subtypen des Mammakarzinoms interessante Daten präsentiert, die uns bereits jetzt in der Therapieentscheidung zusammen mit unseren Patientinnen helfen, unser Verständnis von der Diversität der Erkrankung verbessern oder neue Konzepte für moderne Therapieansätze und Ideen für weitere Studien liefern.

1. Tripelnegatives Mammakarzinom (TNBC)

Beim TNBC wurde in der etwa 100 Patientinnen umfassenden Phase-II-Studie **NEOSTOP** in der Neoadjuvanz die Standard-Kombinationstherapie mit Carboplatin plus Paclitaxel, gefolgt von Anthrazyklin plus Cyclophosphamid verglichen mit dem anthrazyklinfreien Schema Carboplatin plus Docetaxel [8]. Die Rate der pathologischen Komplettremissionen (pCR) war in beiden Studienarmen identisch (Abb. 1).

Die Sicherheit und Wirksamkeit anthrazyklinfreier Schemata beim Mammakarzinom mit günstigerem Nebenwirkungsprofil konnte bereits in früheren Studien (ADAPT, PLAN B, SUCCESS) gezeigt werden. Um die ideale anthrazyklinfreie Kombinationstherapie und das optimale Schema weiter zu validieren, sind weitere Studien nötig.

Dass eine Deeskalation bei bestimmten Patientinnen aufgrund der Verfügbarkeit neuer Substanzen und Biomarker möglich ist, konnte auch in der Phase-II-Studie **GeparOLA** gezeigt werden, an der 100 Patientinnen mit HER2-negativem Mammakarzinom beteiligt waren [4]. Patientinnen mit einer Defizienz in der homologen Rekombination wurden randomisiert in einen Standardtherapiearm mit Paclitaxel plus Carboplatin und einen Studienarm mit Paclitaxel plus Olaparib. Olaparib ist ein PARP-Inhibitor und gehört damit zu einer Arzneimittelklasse, deren Vertreter bereits für die Therapie des Ovarialkarzinoms und zur Behandlung von Patientinnen mit

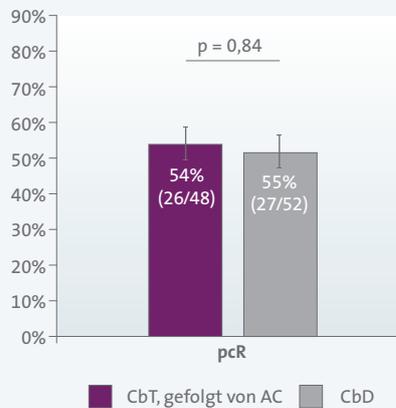


Abbildung 1: Pathologische Komplettremissionen in der NEOSTOP-Studie. CbT Carboplatin/Paclitaxel, AC Anthrazyklin plus Cyclophosphamid, CbD Carboplatin/Doxetacel. Adaptiert nach [8].

metastasiertem Mammakarzinom und BRCA-Mutation zugelassen sind. Patientinnen beider Studienarme erhielten im Anschluss ein Anthrazyklin sowie Cyclophosphamid zur Komplettierung der neoadjuvanten Therapie. Bei besserer Verträglichkeit zeigte der Studienarm mit der Olaparib-Kombinationstherapie (ohne Carboplatin) eine vergleichbare pCR-Rate und in der Subpopulation des Hormonrezeptorpositiven Karzinoms sogar eine bessere Ansprechrate (Abb. 2).

2. HER2-positives Mammakarzinom

Beim HER2-positiven Mammakarzinom wurden die Überlebensdaten der **KRISTINE**-Studie vorgestellt [6]. In dieser etwa 450 Pa-

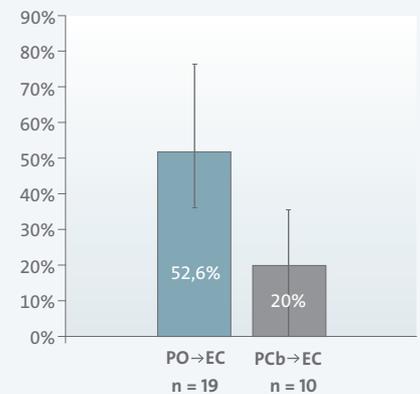


Abbildung 2: Ansprechraten in der Subgruppe der Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinome in der GeparOLA-Studie. PO Paclitaxel/Olaparib, PCb Paclitaxel/Carboplatin, EC Epirubicin/Cyclophosphamid. Adaptiert nach [4].

atientinnen mit HER2-positivem Mammakarzinom umfassenden, randomisierten Phase-III-Studie erhielten Patientinnen in der Kontrollgruppe die Standardtherapie mit Docetaxel plus Carboplatin plus Trastuzumab plus Pertuzumab oder in der Studiengruppe ein chemotherapiefreies Regime mit Trastuzumab-Emtansin (T-DM1) plus Pertuzumab. Das ereignisfreie 3-Jahres-Überleben (EFS) zeigte einen signifikanten Unterschied zugunsten des Standardregimes mit Chemotherapie (Abb. 3).

Wenn man sich die Kurven jedoch genau ansieht, ist zu erkennen, dass der Unterschied im 3-Jahres-EFS auf einen Progress oder auf ein Nichtansprechen gegenüber der neoadjuvanten Therapie zurückzuführen ist. Betrachtet man die Zeit nach der Operation, so verlaufen beide Überlebenskurven parallel

Highlights 2019

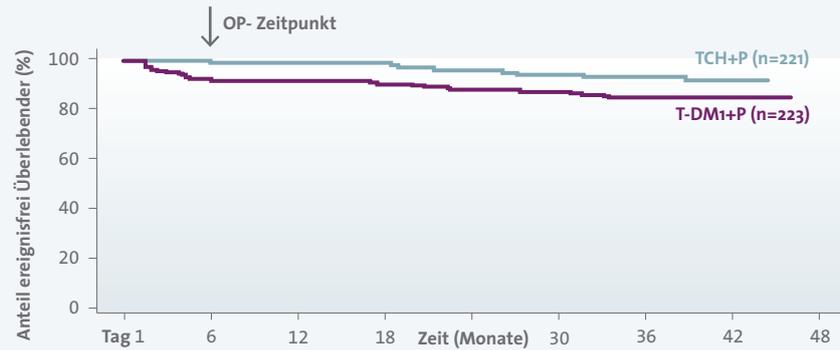
(Abb. 3). Auch hatten Patientinnen mit einer pCR eine sehr gute Prognose, und zwar unabhängig von der Therapie, die zum Ansprechen geführt hat (Abb. 4). Das Ziel der nächsten Jahre besteht somit darin, diejenigen Patientinnen zu selektieren, bei denen auf eine Chemotherapie verzichtet werden kann.

3. Hormonrezeptor-positives Mammakarzinom

Beim Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinom sind die vorgestellten Subanalysen zu klinischen Risikofaktoren aus der **TAILORx**-Studie erwähnenswert. In der Studie wurden Patientinnen mit Mammakarzinom und intermediärem Recurrence Score nach Oncotype DX® randomisiert, und zwar in einen Arm mit Chemotherapie plus endokriner Therapie und in einen Arm mit lediglich endokriner Therapie. Die Überlebensdaten der Studie waren bereits 2018 veröffentlicht worden [9].

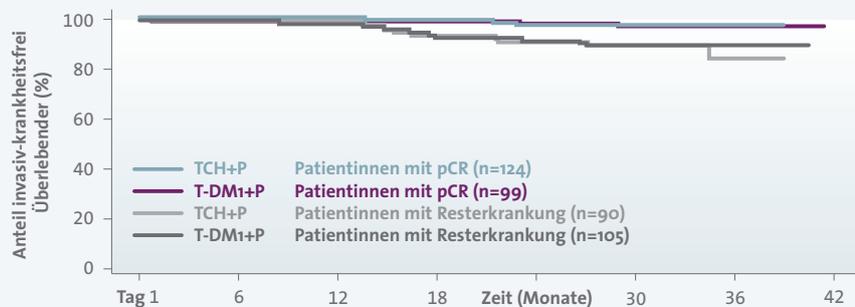
Bei der ASCO-Jahrestagung 2019 wurden primär geplante Analysen zur Korrelation mit klinischen Risikofaktoren, dem Recurrence Score und dem Outcome präsentiert [10]. Es zeigte sich, dass die etablierten Risikofaktoren wie Tumorgröße und das Grading eine sehr hohe prognostische Aussagekraft besitzen und Multigenassays nur dann eingesetzt werden sollten, wenn diese klinischen Risikofaktoren für die Therapieentscheidung nicht ausreichen. Dies entspricht auch den aktuellen Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie (Abb. 5).

In der **GIM-4**-Studie wurde die Fragestellung der erweiterten endokrinen Therapie untersucht [3]. Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom erhielten entweder insgesamt 5 Jahre Tamoxifen, gefolgt von einem Aromatase-Inhibitor oder 2 Jahre länger, also insgesamt 7 Jahre endokrine Therapie. Nach 10 Jahren Follow-up zeigte für die Gruppe der Patientinnen mit erweiterter endokriner Therapie sich ein nicht signifikanter Vorteil im krankheitsfreien Überleben. Diese Risikoreduktion mit einer Hazard Ratio von rund 0,8 konnte bereits in weiteren Studien gezeigt werden, wobei eine noch weitere Verlängerung der Therapie auf 10 Jahre keine weitere Risikoreduktion mit sich brachte (Abb. 6).



Patienten	221	214	211	209	197	190	140	10
TCH+P	221	214	211	209	197	190	140	10
T-DM1+P	223	199	192	185	177	173	126	16

Abbildung 3: Ereignisfreies Überleben in der KRISTINE-Studie. TCH+P Docetaxel, Carboplatin, Trastuzumab plus Pertuzumab, T-DM1+P Trastuzumab-Emtansin plus Pertuzumab. Adaptiert nach [6].



Patientinnen	124	124	122	120	116	99	8
TCH+P Patientinnen mit pCR (n=124)	124	124	122	120	116	99	8
T-DM1+P Patientinnen mit pCR (n=99)	99	98	95	91	89	78	11
TCH+P Patientinnen mit Resterkrankung (n=90)	90	88	87	78	75	62	9
T-DM1+P Patientinnen mit Resterkrankung (n=105)	105	95	92	86	85	78	13

Abbildung 4: Invasiv-krankheitsfreies Überleben in der KRISTINE-Studie, unterteilt nach Behandlungsarm und pCR-Status. TCH+P Docetaxel, Carboplatin, Trastuzumab plus Pertuzumab, T-DM1+P Trastuzumab-Emtansin plus Pertuzumab. Adaptiert nach [6].

Prognosefaktoren III – Primäres Mammakarzinom

Faktor	LoE ₂₀₀₉	CIS	AGO
Multigenassays			
• EndoPredict® (NO-1, HR+, HER2-)	I	B	+
• Prosigna® (NO-1, HR+, HER2-)	I	B	+
• MammaPrint® (70 gene signature) (NO-1)	I	A	+
• Oncotype DV® (NO-1, HR+, HER2-)	I	A	+
Disseminierte Tumorzellen (DTC, im Knochenmark)	I	A	+/-
Zirkulierende Tumorzellen (CTC, im Blut, Cell Search®)°	I	A	+/-
CTC nor NACT (in Bezug auf OS, DDFS, LRFI)	I ^a	B	+/-
Therapieentscheidungen basierend auf CTC-Phänotypen	III	C	-
Cell-free DNA (cfDNA, im Blut, für DFS, PFS, OS)	I	B	+/-

* Sollte nur bei ausgewählten Patientinnen angewandt werden, wenn alle anderen Kriterien keine Therapieentscheidung zulassen.

° Validierte klinische Daten nur verfügbar für diesen Assay

Abbildung 5: Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft für gynäkologische Onkologie (AGO Mamma) zum Einsatz von Multigenassays und anderen Prognosefaktoren beim primären Mammakarzinom. Adaptiert nach [1].

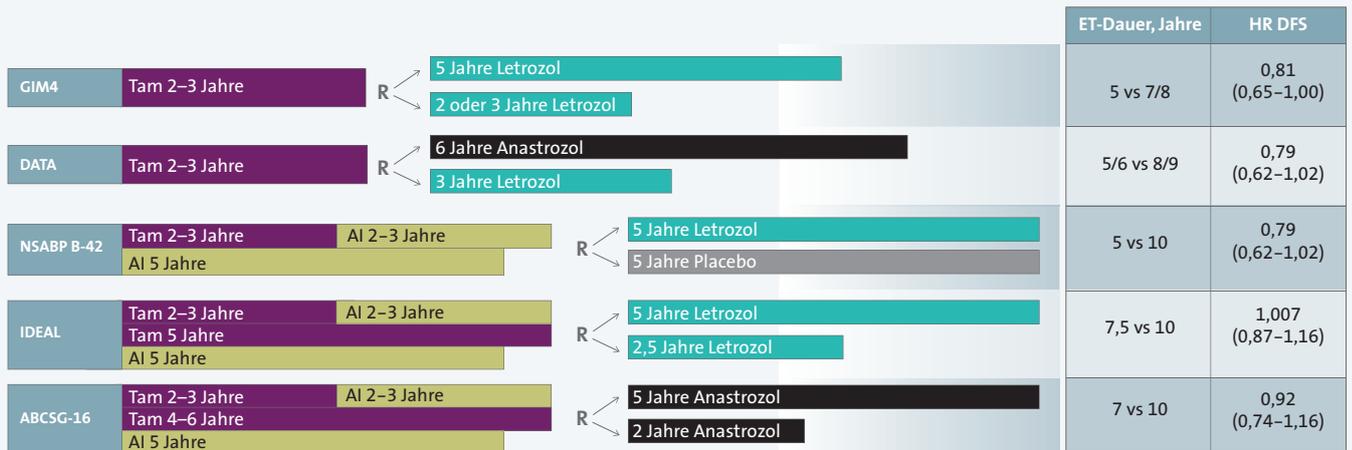


Abbildung 6: Ergebnisse zur Untersuchung der erweiterten endokrinen Therapie in GIM4 [3], DATA [11], NSABP B-42 [7], IDEAL [2] und ABCSG-16 [5]. Fazit: Die erweiterte endokrine Therapie verlängert nicht das Gesamtüberleben, hat eine höhere Nebenwirkungsrate, und nur etwa zwei Drittel der Patientinnen sind tatsächlich adhären. AI Aromatase-Inhibitor, ET endokrine Therapie, HR DFS Hazard Ratio zum krankheitsfreien Überleben, Tam Tamoxifen.

Zu bedenken bleibt, dass der Nachweis einer Verlängerung des Gesamtüberlebens noch aussteht, dass die Nebenwirkungsrate nicht unwesentlich erhöht ist und dass nur etwa zwei Drittel der Patientinnen die erweiterte endokrine Therapie tatsächlich einnehmen.

Ein bereits an den Daten der Studien BIG 1-98 und ATAC validiertes **Online-Tool** kann helfen, gemeinsam mit Patientinnen die Entscheidung für oder gegen die Verlängerung der endokrinen Therapie zu besprechen. Der **CTS-5-Score** ist ein einfacher Score, der für Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom das Risiko berechnet, in den Jahren 5–10 nach Erstdiagnose eine Metastasierung der Erkrankung zu erleiden. Der Score wurde an einem englischen Patientenkollektiv untersucht und konnte bei postmenopausalen Patientinnen niedriges von mittlerem und hohem Metastasierungsrisiko unterscheiden. Es handelt sich um ein frei zugängliches Online-Tool, das lediglich die Eingabe des Patientenalters, des Lymphknotenbefalls, des Gradings und der Tumorgröße erfordert. Danach wird ein Metastasierungsrisiko berechnet und pragmatisch in niedrig (<5%) und hoch (>10%) eingeteilt (Abb. 7).

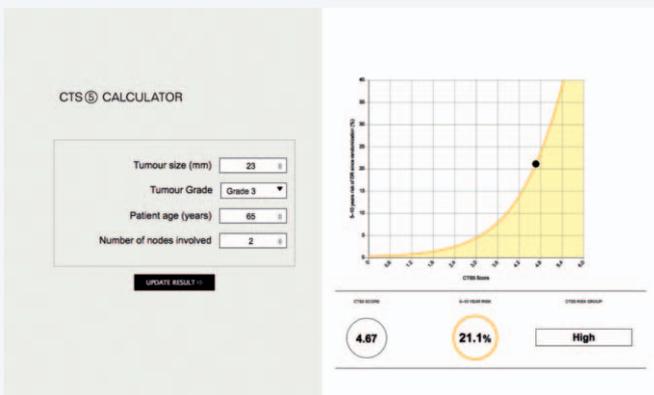


Abbildung 7: Online-Tool zum CTS-5-Score, der an den Daten der Studien BIG 1-98 und ATAC validiert wurde; zu erreichen unter www.cts5-calculator.com.

Literatur

- [1] AGO Breast Committee (2019) Diagnosis and Treatment of Patients with Primary and Metastatic Breast Cancer. Recommendations 2019. www.ago-online.de.
- [2] Blok EJ, Kroep JR, Meershoek-Klein Kranenbarg E, et al. (2018) Optimal Duration of Extended Adjuvant Endocrine Therapy for Early Breast Cancer; Results of the IDEAL Trial (B00G 2006-05). J Natl Cancer Inst. 2018 Jan 1;110(1). doi: 10.1093/jnci/djx134
- [3] Del Mastro L, Mansutti M, Bisagni G, et al. (2019) Benefit from letrozole as extended adjuvant therapy after sequential endocrine therapy: A randomized, phase III study of Gruppo Italiano Mammella (GIM). J Clin Oncol 37 (suppl; abstr 504)
- [4] Fasching PA, Jackisch C, Rhiem K, et al. (2019) GeparOLA: A randomized phase II trial to assess the efficacy of paclitaxel and olaparib in comparison to paclitaxel/carboplatin followed by epirubicin/cyclophosphamide as neoadjuvant chemotherapy in patients (pts) with HER2-negative early breast cancer (BC) and homologous recombination deficiency (HRD). J Clin Oncol 37 (suppl; abstr 506)
- [5] Gnant M, Steger G, Greil R, et al. (2017) A prospective randomized multicenter phase-III trial of additional 2 versus additional 5 years of anastrozole after initial 5 years of adjuvant endocrine therapy - results from 3,484 postmenopausal women in the ABCSG-16 trial. SABCS 2017, abstract GS3-01
- [6] Hurvitz SA, Martin M, Jung KH, et al. (2019) Neoadjuvant Trastuzumab Emtansine and Pertuzumab in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: Three-Year Outcomes From the Phase III KRISTINE Study. J Clin Oncol. 2019 Jun 3;JCO1900882. doi: 10.1200/JCO.19.00882. [Epub ahead of print]
- [7] Mamounas EP, Bandos H, Lembersky BC, et al. (2019) Use of letrozole after aromatase inhibitor-based therapy in postmenopausal breast cancer (NRG Oncology/NSABP B-42): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2019 Jan;20(1):88-99
- [8] Sharma P, Kimler BF, O'Dea A, et al. (2019) Results of randomized phase II trial of neoadjuvant carboplatin plus docetaxel or carboplatin plus paclitaxel followed by AC in stage I-III triple-negative breast cancer (NCT02413320). J Clin Oncol 37 (suppl; abstr 516)
- [9] Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, et al. (2018) Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. N Engl J Med. 379(2):111-121
- [10] Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, et al. (2019) Impact of clinical risk category on prognosis and prediction of chemotherapy benefit in early breast cancer (EBC) by age and the 21-gene recurrence score (RS) in TAILORx. J Clin Oncol 37 (suppl; abstr 503)
- [11] Tjan-Heijnen VCG, van Hellemond IEG, Peer PGM, et al. (2017) Extended adjuvant aromatase inhibition after sequential endocrine therapy (DATA): a randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 18(11):1502-1511.



FÜR FRAUEN. GEGEN KREBS.

Vorbeugen. Bekämpfen. Therapien erleichtern.

Mehr Informationen unter:
www.msconnect.de/fuerfrauen

© 2018 MSD SHARP & DOHME GMBH, Lindenplatz 1, 85540 Haar. www.msconnect.de



Metastasiertes Mammakarzinom

Dr. med. Johannes Ettl, Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe im Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München (TUM)

Aus der Vielzahl der bei der ASCO-Jahrestagung 2019 präsentierten Studienergebnisse erweisen sich zwei Highlights als besonders praxisrelevant: Die Überlebensdaten der MONALEESA-7-Studie und die erste Auswertung der Young-PEARL-Studie.

1. MONALEESA 7: Endokrine Therapie ohne/mit Ribociclib

Mit Spannung wurden in Chicago die Überlebensdaten aus der MONALEESA-7-Studie erwartet. In dieser Phase-III-Studie wurden 672 prä- oder perimenopausale Patientinnen entweder mit alleiniger endokriner Therapie (nichtsteroidaler Aromatasehemmer oder Tamoxifen in Kombination mit Ovarialsuppression) oder mit einer Kombination aus dem CDK4/6-Inhibitor Ribociclib und besagter endokriner Therapie behandelt. Die mittlere Nachbeobachtungszeit für die jetzige Auswertung betrug 34,6 Monate. Es zeigte sich, dass die mit Ribociclib behandelten Patientinnen von einem signifikant verlängerten Gesamtüberleben (OS) profitierten. Das mediane Überleben war in der Ribociclib-Gruppe noch nicht erreicht, in der Kontrollgruppe betrug es 40,9 Monate: HR 0,712; 95%CI 0,54–0,95; p=0,00973 (Abb. 1).

Nach 42 Monaten waren im Kontrollarm bereits 57% der Patientinnen verstorben, wogegen es im Ribociclib-Arm nur 30% waren. MONALEESA-7 ist somit die erste Phase-III-Studie, die einen signifikanten Überlebensvorteil für einen CDK4/6-Inhibitor kombiniert mit einer endokrinen Therapie im Vergleich zu einer alleinigen endokrinen Therapie zeigt [1].

2. Young-PEARL: kombinierte endokrine Therapie versus Chemotherapie

Die von der koreanischen Arbeitsgruppe um Yeon Hee Park vorgestellte Phase-II-Studie Young-PEARL ist die erste veröffentlichte randomisierte Studie, die den direkten Vergleich einer kombinierten endokrinen Therapie mit einer Chemotherapie beim metastasierten Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom zeigt [2]. 184 prämenopausale Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, metastasiertem Mammakarzinom und maximal einer Chemo-Vortherapie wurden entweder

- mit einer Chemotherapie bestehend, aus 2-mal täglich 1250 mg Capecitabin oder
- einer kombinierten endokrinen Therapie, bestehend aus Exemestan, Palbociclib und einem GnRH-Agonisten

behandelt. Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS). Das mittlere Alter der Patientinnen betrug 44 Jahre. Die mittlere Beobachtungszeit war 17 Monate. Es zeigte sich, dass die endokrin therapierten Patientinnen ein signifikant längeres PFS erreichten als die chemotherapierten: Das mittlere PFS in der endo-

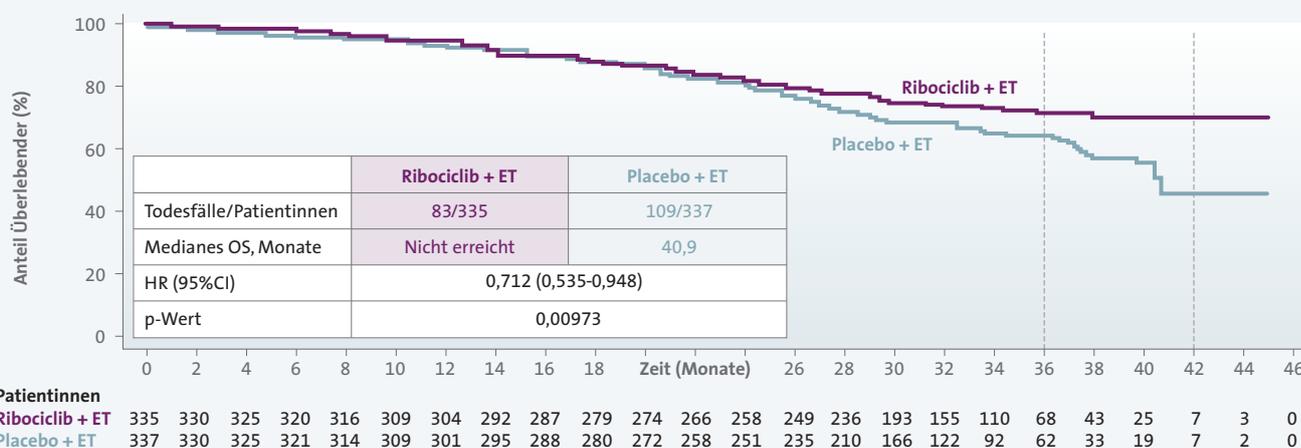


Abbildung 1: Gesamtüberleben in der Phase-III-Studie MONALEESA-7. CI Konfidenzintervall, ET endokrine Therapie, HR Hazard Ratio, OS Gesamtüberleben. Adaptiert nach [1].

Highlights 2019

krinen Gruppe betrug 20,1 Monate gegenüber 14,4 Monate in der Chemotherapie-Gruppe: HR 0,659; 95%CI 0,437–0,994; $p=0,0469$ (Abb. 2). Zum ersten Mal liegen damit prospektiv randomisiert erhobene Daten vor, die zeigen, dass beim Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen, metastasierten Mammakarzinom die leitliniengerechte endokrin basierte Therapie nicht nur besser verträglich, sondern auch effektiver ist als die Chemotherapie [2].

Literatur

- [1] Hurvitz SA, Im S-A, Lu Y-S, et al. (2019) Phase III MONALEESA-7 trial of premenopausal patients with HR+/HER2- advanced breast cancer (ABC) treated with endocrine therapy ± ribociclib: Overall survival (OS) results. J Clin Oncol 37 (suppl; abstr LBA1008)
- [2] Park YH, Kim TY, Kim GM, et al. (2019) A randomized phase II study of palbociclib plus exemestane with GNRH agonist versus capecitabine in premenopausal women with hormone receptor-positive metastatic breast cancer (KCSG-BR 15-10, NCT02592746). J Clin Oncol 37 (suppl; abstr 1007)

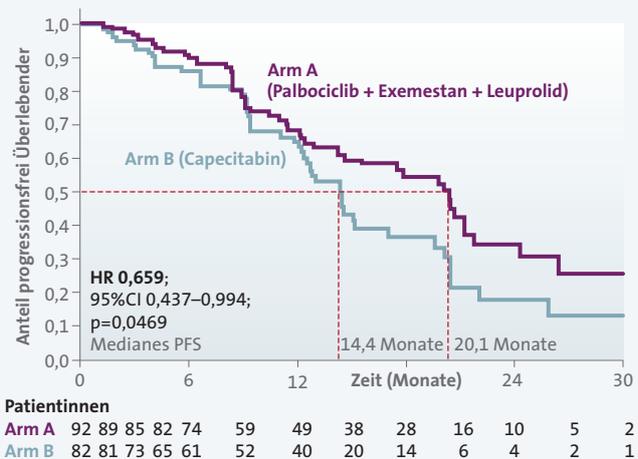


Abbildung 2: Progressionsfreies Überleben in der Young-PEARL-Studie. Adaptiert nach [2].



Ovarialkarzinom

Dr. med. Alexander Burges

Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Universität München (LMU)

Beim Jahreskongress 2019 der *American Society of Clinical Oncology (ASCO)* wurden interessante Daten zur Therapie des Ovarialkarzinoms präsentiert. Wirklich praxisverändernde Ergebnisse der Phase-III-Studie AGO-OVAR 21/PRIMA zum Einsatz von Niraparib beim High-grade-Ovarialkarzinom sowie zur Kombination von Olaparib und Bevacizumab in der Erstlinientherapie (AGO-OVAR 20/PAOLA1) und zum Einsatz von Veliparib (GOG3005) werden allerdings erst im Herbst dieses Jahres beim ESMO-Kongress erwartet.

1. Olaparib in der Erstlinien-Erhaltungstherapie

Auf Grundlage der hervorragenden Ergebnisse (HR 0,30; $p<0,0001$; Median des PFS noch nicht erreicht) der SOLO-1-Studie [5] hat die EMA den PARP-Inhibitor Olaparib am 18.6.2019 für die Erstlinien-Erhaltungstherapie bei BRCA-positiven Patientinnen mit Ovarialkarzinom zugelassen. Bei der ASCO-Jahrestagung 2019 konnten Subgruppenanalysen von SOLO-1 zeigen, dass Patientinnen ohne Resttumor das beste Überleben haben. Aber selbst in dieser Gruppe profitieren Patientinnen noch von der Olaparib-Einnahme im Sinne eines verlängerten progressionsfreien Überlebens. Auch bei Patientinnen mit Resttumor verlängert Olaparib das PFS, aber nicht im gleichen Ausmaß wie bei makroskopisch tumorfrei operierten Patientinnen, was zusätzlich auch weiter die Bedeutung des Erreichens einer Tumorfreiheit bei der Primäroperation unterstreicht.

Eine weitere klinisch relevante Frage war, ob das Ansprechen auf die Chemotherapie auch einen Einfluss auf die Effektivität des PARP-Inhibitors hat. Die Subgruppenanalysen zeigen – ähnlich wie beim operativen Tumorrest –, dass Patientinnen mit einer klinischen Komplettremission unter Chemotherapie am meisten von der Olaparib-Einnahme im Sinne eines verlängerten PFS profitieren. Aber auch bei Patientinnen mit klinischer Partialremission verlängert Olaparib das PFS signifikant [3].

2. Behandlung von älteren Ovarialkarzinom-Patientinnen

Die zweite wichtige Arbeit zur Erstlinientherapie des Ovarialkarzinoms ging der im klinischen Alltag sehr wichtigen Frage nach, wie ältere Patientinnen behandelt werden sollten. Diesbezüglich haben wir uns immer zu fragen:

1. Sollen und dürfen wir die Standardtherapie aus Carboplatin/Paclitaxel (AUC5, 175 mg/m² q21) einsetzen?
2. Sollen wir uns auf eine Monotherapie mit Carboplatin (AUC 5-6 q21) beschränken?
3. Oder weichen wir auf eine wöchentliche Applikation der Kombination Carboplatin/Paclitaxel (AUC2 / 60 mg/m² d1, d8 d15 q28) aus?

Die französische Arbeitsgruppe GINECO initiierte daher die EWOC-1-Studie mit drei der genannten Fragestellung entsprechenden Armen. Die Kollegen hatten zuvor außerdem retrospektiv einen geriatrischen Vulnerabilitäts-Score (GVS) für ältere Patientinnen (>70 Jahre) entwickelt [2]. Dieser berücksichtigt folgende Items:

- Activities of Daily Living (Katz-ADL) Score <6,
- Instrumental Activities of Daily Living (IADL nach Lawton und Brody) Score <25,
- Hospital Anxiety and Depression Score (HADS) >14,
- Albuminämie <35g/L,
- Lymphozytenzahl <1G/L.

Ein GVS-Score ≥3 definiert die vulnerable ältere Patientin über 70 Jahre. Patientinnen mit entsprechend ausgedehnter Erkrankung konnten in die Studie eingebracht und in die drei Therapiearme (siehe oben) randomisiert werden. Bei allen Einschränkungen der Studie (Patientenzahl, vorzeitiger Abbruch nach geplanter Zwischenauswertung) sind die Ergebnisse doch erwähnenswert. Unklar bleibt eine hohe Hämatotoxizität, die im Arm B (Monotherapie-Arm) beobachtet wurde und nicht der klinischen Erfahrung entspricht.

Patientinnen unter Kombinationstherapie haben im Vergleich zu Patientinnen mit Monotherapie jedoch ein signifikant verlängertes Überleben, und das 3-wöchentliche Schema (Arm A) zeigte sich anders als zum Beispiel in den Studien GOG 262 und MITO-7 dem wöchentlichen (Arm C) überlegen (Abb. 1).

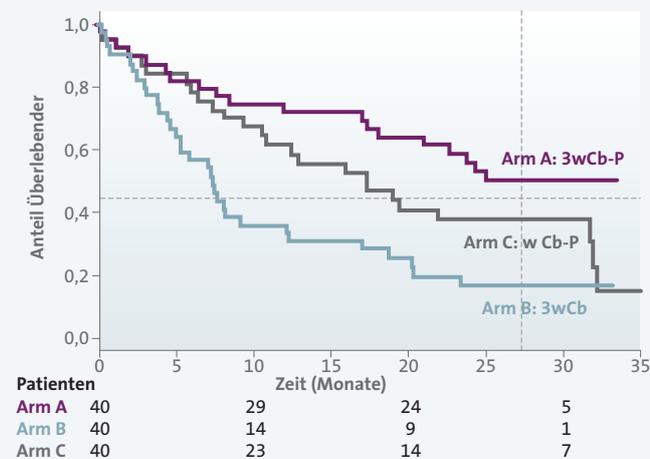


Abbildung 1: Gesamtüberleben in der EWOC-1-Studie. Adaptiert nach [1].
 3wCb-P = 3-wöchentlich Carboplatin/Paclitaxel
 3wCb = 3-wöchentlich Carboplatin
 wCb-P = 1-wöchentlich Carboplatin/Paclitaxel

Trotz aller Einschränkungen zeigen die Daten, dass auch bei älteren Patientinnen nach Möglichkeit die Standardtherapie aus Carboplatin und Paclitaxel (AUC5, 175 mg/m² q21) eingesetzt werden sollte [1].

3. Zweitlinientherapie

Zur Zweitlinientherapie des Ovarialkarzinoms wurden vor allem Daten zu PARP-Inhibitoren vorgestellt. Die einzige auf dem ASCO 2019 vorgestellte Phase-III-Studie hierzu bezieht sich auf den Einsatz von Olaparib im Vergleich zu einer Monochemotherapie beim Platin-sensiblen Rezidiv und vorliegender BRCA-Mutation. Obwohl damit eine Situation vorliegt, in der – zumindest in Deutschland – vornehmlich Platin oder eine Platinkombination gegeben werden würde, war in dieser Studie der Vergleichsarm zu Olaparib eine Monochemotherapie mit liposomalem Doxorubicin, Paclitaxel, Gemcitabin oder Topotecan.

Es konnte gezeigt werden, dass bei Patientinnen, bei denen eine Platin-Therapie eine Option darstellt und eine BRCA-Mutation vorliegt, Olaparib eine bessere Effektivität bezüglich der Ansprechrate hat als eine Platin-freie Monotherapie. Warum in dieser Studie der Vergleichsarm Platin-frei gewählt wurde, muss allerdings kritisch hinterfragt werden [6].

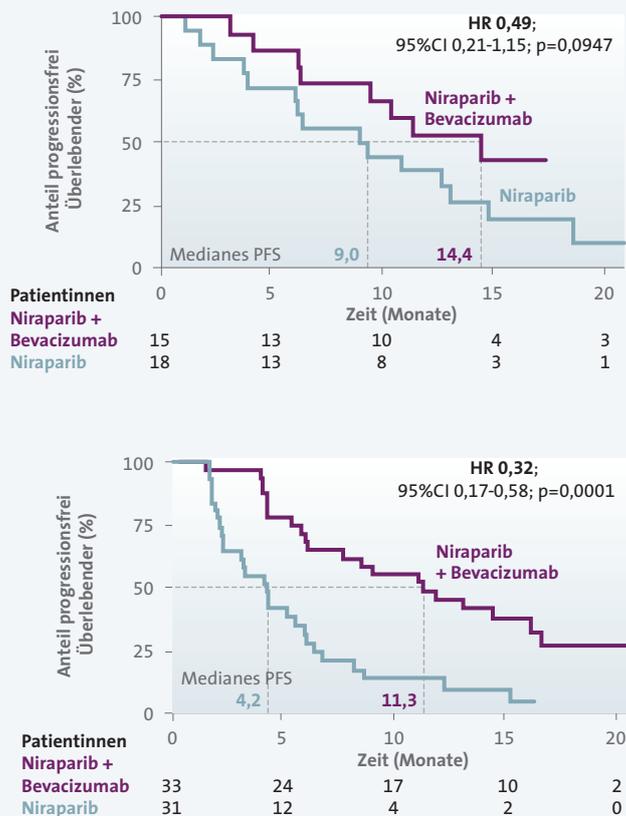
Sehr interessant dagegen ist der Vergleich einer PARPi-Monotherapie mit einer Kombination aus PARPi und Bevacizumab, da durch die VGF-Inhibitor-induzierte Hypoxie eine Wirkungsverstärkung des PARP-Inhibitors vorstellbar ist. Dies wurde in der Studie NSGO-AVANOVA2/ENGOT-OV24 mit dem PARP-Inhibitor Niraparib untersucht. Es zeigte sich ein deutlicher Vorteil der Kombinationstherapie gegenüber der Monotherapie. Die Kombinationstherapie zeigt gleich gute Effekte unabhängig vom Mutationsstatus, wobei in der Monotherapie erwartungsgemäß Patientinnen mit Mutation einen deutlichen Vorteil hatten [4].

4. Fazit für die Praxis

Auch bei älteren Patientinnen sollte in der Rezidivsituation, in der auch der Einsatz von Platin sinnvoll erscheint, nach Möglichkeit der Einsatz einer Kombinationstherapie in Betracht gezogen werden. Für die Wirksamkeit der PARP-Inhibitoren als Mono- und Kombinationstherapie konnten weitere Daten deren Effektivität zeigen. Vielleicht lassen sich daraus zukünftig chemotherapiefreie Regime ableiten.

Daten zu Niraparib beim High-grade-Ovarialkarzinom (AGO-OVAR 21 / Prima), Daten zur Kombination von Olaparib und Bevacizumab in der Erstlinientherapie (AGO-OVAR 20 / PAOLA1) und erste Phase-III-Daten zu Veliparib (GOG3005) dürfen auf dem ESMO 2019 in Barcelona erwartet werden.

Highlights 2019



Literatur

- [1] Falandry C, Savoye A-M, Stefani L, et al. (2019) EWOC-1: A randomized trial to evaluate the feasibility of three different first-line chemotherapy regimens for vulnerable elderly women with ovarian cancer (OC): A GIG-ENGOT-GINECO study. J Clin Oncol 37 (suppl; abstr 5508)
- [2] Falandry C, Weber B, Savoye A-M, et al. (2013) Development of a geriatric vulnerability score in elderly patients with advanced ovarian cancer treated with first-line carboplatin: a GINECO prospective trial. Annals Oncol 24: 2808-2813
- [3] Mathews CA, Moore KN, Colombo N, et al. (2019) Maintenance olaparib after platinum-based chemotherapy in patients (pts) with newly diagnosed advanced ovarian cancer (OC) and a BRCA mutation (BRCAm): Efficacy by surgical and tumor status in the Phase III SOL01 trial. J Clin Oncol 37 (suppl; abstr 5541)
- [4] Mirza MR, Avall-Lundqvist E, Birrer MJ, et al. (2019) Combination of niraparib and bevacizumab versus niraparib alone as treatment of recurrent platinum-sensitive ovarian cancer. A randomized controlled chemotherapy-free study—NSGO-AVANOVA2/ENGOT-OV24. J Clin Oncol 37 (suppl; abstr 5505)
- [5] Moore K, Colombo N, Scambia G, et al. (2018) Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. N Engl J Med 379(26):2495-2505
- [6] Penson RT, Villalobos Valencia R, Cibula D, et al. (2019) Olaparib monotherapy versus (vs) chemotherapy for germline BRCA-mutated (gBRCAm) platinum-sensitive relapsed ovarian cancer (PSR OC) patients (pts): Phase III SOL03 trial. J Clin Oncol 37 (suppl; abstr 5506)

Abbildung 2: Progressionsfreies Überleben in der Studie ENGOT-OV24/NSGO-Avanova2. Oben BRCA-mutierte, unten BRCA-Wildtyp-Tumoren. Adaptiert nach [4].

Die Projekt- und Arbeitsgruppen des Tumorzentrums München

Endokrine Tumoren

Herr Prof. Dr. H. Fürst
heinrich.fuerst@martha-maria.de

Gastrointestinale Tumoren

Herr Prof. Dr. J. Werner
jens.werner@med.uni-muenchen.de

Hirntumoren

Herr Prof. Dr. J.-C. Tonn
joerg.christian.tonn@med.uni-muenchen.de

Knochentumoren / Weichteilsarkome

Herr Prof. Dr. L. Lindner
lars.lindner@med.uni-muenchen.de

Kopf-Hals-Malignome

Herr Dr. Dr. G. Mast
geron.mast@med.uni-muenchen.de

Leukämien und MDS

Herr Prof. Dr. K. Spiekermann
karsten.spiekermann@med.uni-muenchen.de

Maligne Lymphome

Herr Prof. Dr. M. Dreyling
martin.dreyling@med.uni-muenchen.de

Maligne Melanome

Frau Prof. Dr. C. Berking
carola.berking@med.uni-muenchen.de

Maligne Ovarialtumoren

Herr Dr. A. Burges
alexander.burges@med.uni-muenchen.de

Mammakarzinome

Herr Dr. I. Bauerfeind
frauenklinik@klinikum-landshut.de

Multiples Myelom

Herr Prof. Dr. Ch. Straka
christian.straka@lmu.de

Psycho-Onkologie

Frau Dr. D. Pouget-Schors
d.pouget-schors@lrz.tu-muenchen.de

Supportive Maßnahmen in der Hämatologie und Onkologie

Herr Prof. Dr. H. Ostermann
helmut.ostermann@med.uni-muenchen.de

Tumoren der Lunge und des Mediastinums

Herr Prof. Dr. R. M. Huber
pneumologie@med.uni-muenchen.de

Urogenitale Tumoren

Herr PD Dr. S. Tritschler
stefan.tritschler@med.uni-muenchen.de

Uterusmalignome

Frau Prof. Dr. J. Gallwas
julia.gallwas@med.uni-muenchen.de

AG Ernährung und Krebs

Herr Prof. Dr. H. Hauner,
hans.hauner@tum.de

AG Komplementärmedizin

Frau Prof. Dr. S. Combs
stephanie.combs@mri.tum.de

NEU

Rubraca®
(Rucaparib) Tabletten

Rezidiertes Ovarialkarzinom

LASSEN SIE KEINE PATIENTIN ZURÜCK

Die neue Erhaltungstherapie

für Ihre platinsensitiven Patientinnen mit rezidiertem, *high-grade* epithelalem Ovarialkarzinom

- Mutationsunabhängig^{2,a}
- Signifikante Verdoppelung des PFS in der ITT-Population vs. Placebo (gemäß Prüfarztbewertung; 10,8 vs. 5,4 Monate; HR 0,36)¹

Auch für die Rezidivtherapie

bei platinsensitiven Patientinnen mit *BRCA*-Mutationen, die keine weitere platinhaltige Chemotherapie tolerieren^{2,b}

RUBRACA. VEREINT STÄRKE ZEIGEN.

RUBRACA (Rucaparib) 200 mg, 250 mg und 300 mg Filmtabletten:

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. **Wirkstoff:** Rucaparib. **Zusammensetzung:** Jede Tablette enthält Rucaparib-(+)-camsilat, entsprechend 200 mg Rucaparib. **Sonstige Bestandteile:** Tablettenüberzug: Poly(vinylalkohol) (E1203), Titandioxid (E171), Macrogol 4000 (E1521), Talkum (E553b), Brillantblau FCF Aluminiumsalz (E133), Indigocarmin Aluminiumsalz (E132). **Anwendungsgebiet:** Rubraca ist indiziert als Monotherapie für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit platinsensitivem, rezidiertem, *high-grade* epithelalem Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach platinbasierter Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell). Rubraca ist indiziert als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit platinsensitivem, rezidiertem oder progressivem, *high-grade* epithelalem Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinom mit *BRCA*-Mutationen (Keimbahn und / oder somatisch), die mit zwei oder mehr vorherigen platinbasierten Chemotherapielinien behandelt wurden und keine weitere platinhaltige Chemotherapie tolerieren. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen sonstigen Bestandteil. Stillen während der Behandlung und 2 Wochen nach Einnahme der letzten Dosis. **Nebenwirkungen:** *Sehr häufig:* Anämie, Thrombozytopenie, Neutropenie, verminderter Appetit, erhöhtes Kreatinin im Blut, Dysgeusie, Schwindel, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Dyspepsie, Schmerzen des Abdomens. Erhöhte Alanin Aminotransferase, erhöhte Aspartat-Aminotransferase, Lichtempfindlichkeitsreaktion, Hautausschlag, Müdigkeit, Fieber. *Häufig:* Myelodysplastisches Syndrom/akute myeloische Leukämie, febrile Neutropenie, Leukopenie, Lymphopenie, Dehydratation, Hypercholesterinämie, Dyspnoe, Erhöhte Transaminasen, Makulopapulöser Ausschlag, palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom, Erythem. **Abgabestatus:** Verschreibungspflichtig. **Weitere Hinweise:** siehe Fachinformation. **Pharmazeutischer Unternehmer:** Clovis Oncology Ireland Ltd, Country Dublin, K67 P6K2, Irland. **Örtlicher Vertreter:** Clovis Oncology Germany GmbH, Theatinerstr. 11, 80333 München. **E-Mail:** office.de@clovisoncology.com. **Servicehotline für Produktanfragen:** +49 (0)8005892665. **Stand:** Februar 2019.

a Für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit platinsensitivem, rezidiertem, *high-grade* epithelalem Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach platinbasierter Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell).²
b Zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit platinsensitivem, rezidiertem oder progressivem *high-grade* epithelalem Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinom mit *BRCA*-Mutationen, (Keimbahn und / oder somatisch), die mit zwei oder mehr vorherigen platinbasierten Chemotherapielinien behandelt wurden und keine weitere platinhaltige Chemotherapie tolerieren.²

Referenzen: 1. Coleman RL, et al. Lancet. 2017; 390(10106): 1949–1961. 2. Rubraca Fachinformation, Stand: Februar 2019.



Zervixkarzinom

Priv.-Doz. Dr. med. Christine Brambs, Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe im Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München (TUM)

Die Therapie des frühen Zervixkarzinoms besteht aus einem operativen Lymphknotenstaging und einer radikalen Hysterektomie bei tumorfreien Lymphknoten im Schnellschnitt. Aufgrund geringerer postoperativer Morbidität bestand im vergangenen Jahrzehnt die Bestrebung, die radikale Hysterektomie möglichst minimal-invasiv durchzuführen. Im März 2018 wurden auf der Jahrestagung der Society of Gynecologic Oncology (SGO) die Ergebnisse der internationalen randomisierten multizentrischen LACC-Studie (Laparoscopic Approach to Cervical Cancer) vorgestellt. Diese Phase-III-Studie zeigte, dass die Prognose des frühen Zervixkarzinoms bei den minimal-invasiv operierten Patientinnen deutlich schlechter war als bei den Patientinnen, bei denen die radikale Hysterektomie über eine Laparotomie durchgeführt wurde [2]. Diese Ergebnisse haben die operative Therapie des frühen Zervixkarzinoms entscheidend verändert. Bei der ASCO-Jahrestagung 2019 wurde eine retrospektive Analyse des operativen Zugangswegs beim frühen Zervixkarzinom präsentiert, die die Daten der LACC-Studie bestätigt [3]. Ferner wurden Daten zur Effektivität der neoadjuvanten Chemotherapie beim lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinom gezeigt, die vielversprechendere frühere europäische Daten nicht bestätigen [1].

1. Operativer Zugangsweg beim frühen Zervixkarzinom

Uppal et al. [3] analysierten 704 Zervixkarzinom-Patientinnen der FIGO-Stadien IA1, IA2 und IB1. Bei 185 von ihnen wurde die radikale Hysterektomie mittels einer Laparotomie, bei 519 minimal-invasiv (Laparoskopie und Roboter-assistiert) durchgeführt. Diese multiinstitutionelle retrospektive Studie rekrutierte die Patientinnen aus mehreren US-amerikanischen Zentren, die ein hohes operatives Volumen aufweisen. Diese Rekrutierung evaluiert unter anderem auch die Hypothese, dass eine schlechtere Prognose der minimal-invasiv operierten Patientinnen möglicherweise auch mit einer mangelnden Routine der Operateure in Verbindung gebracht werden könnte. Ebenso wie bei der LACC-Studie zeigte sich auch bei der Analyse von Uppal et al. [3] bei ausgeglichenen Risikofaktoren ein deutlich höheres Rezidivrisiko in der minimal-invasiv operierten Gruppe (OR 2,37; 95%CI 1,1–5,1; $p=0,031$). Die Arbeit bestätigt somit die Daten der LACC-Studie auch für hochvolumige operative Zentren (Abb. 1).

Die Ursache für diesen prognostischen Unterschied zwischen der minimal-invasiv und offen operierten Gruppe ist bisher nicht geklärt. Der Uterus-Manipulator, der bei der minimal-invasiven radikalen Hysterektomie von vielen Operateuren während der Operation eingelegt wird, wird als potenzieller Grund für die schlechtere Prognose der minimal-invasiven Gruppe betrachtet. Uppal et al. [3] fanden keine Rezidive bei 26 minimal-operierten Patientinnen, bei denen kein Manipulator benutzt wurde. Dagegen wurden 19/270 (7%) der Rezidive bei Frauen diagnostiziert, bei denen intrauterine Manipulatoren benutzt wurden, 22/210 (11%) bei Frauen, bei denen Vaginalmanipulatoren zum Einsatz kamen ($p=0,119$). Die Autoren schlussfolgern, dass die möglichen Auswirkungen der Benutzung eines Manipulators weiter untersucht werden müssen.

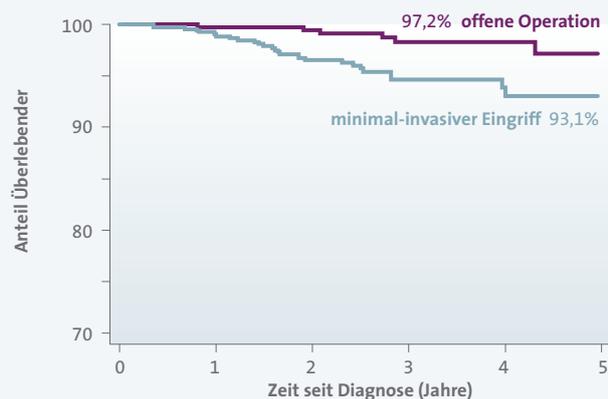
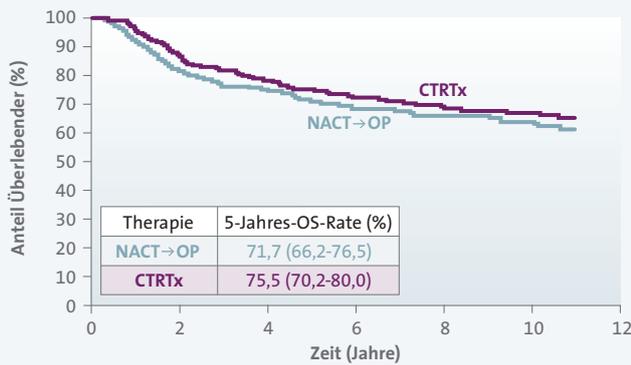


Abbildung 1: Rezidivwahrscheinlichkeit beim frühen Zervixkarzinom bei offen versus minimal-invasiv operierten Patientinnen. Adaptiert nach [3].

2. Neoadjuvante Chemotherapie beim lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinom

Kenter et al. [1] untersuchten im Rahmen der EORTC-Studie GCG 55994 beim lokal fortgeschrittenen, nicht metastasierten Zervixkarzinom die Effekte einer neoadjuvanten Chemotherapie, gefolgt von der radikalen Hysterektomie im Vergleich mit dem Standard, der primären Radiochemotherapie. Diese multinationale, randomisierte Nicht-Unterlegenheitsstudie evaluierte 620 Patientinnen im FIGO-Stadium IB2 bis IIB: $n=311$ neoadjuvant, $n=309$ primäre Radiochemotherapie. Die neoadjuvant behandelten Patientinnen erhielten eine Cisplatin-basierte Chemotherapie und mussten innerhalb von 6 Wochen nach Abschluss der Chemotherapie operiert werden. Primärer Endpunkt war das 5-Jahres-Gesamtüberleben.

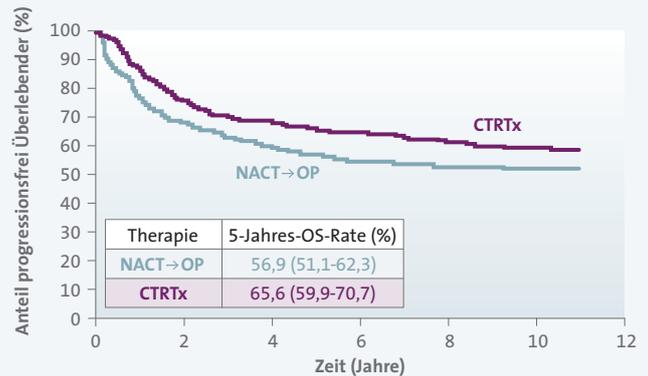


Patienten					
NACT->OP	244	212	156	116	75
CTRTx	262	228	162	119	84

Abbildung 2: Gesamtüberleben beim lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinom: neoadjuvant versus primär radiochemotherapeutisch behandelte Karzinome. NACT → OP neoadjuvante Chemotherapie → Operation, CTRTx Radiochemotherapie. Adaptiert nach [1].

Die Ergebnisse: Das Gesamtüberleben in beiden Gruppen war vergleichbar (Abb. 2), hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens schnitten die neoadjuvant behandelten Patientinnen mit einer um 9% niedrigeren PFS-Rate (p=0,021) signifikant schlechter ab (Abb. 3).

Zu klären bleibt, warum die Neoadjuvanz beim lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinom nicht erfolgreicher war. Ein möglicher Faktor ist die Tatsache, dass in der vorgestellten Studie nur 74% aller eingeschlossenen Patientinnen die Therapie, zu der sie randomisiert wurden, auch komplettierten. Die Rate der komplettierten Therapien war in der neoadjuvant behandelten Gruppe mit 71% deutlich geringer als in der Gruppe der primär mit einer Radiochemotherapie behandelten Patientinnen (82%). Knapp ein Viertel der neoadjuvant behandelten Patientinnen (24%) war aufgrund von Toxizität, geringem Ansprechen auf die Chemotherapie oder weiteren Faktoren nach Abschluss der neoadjuvanten Therapie nicht mehr Kandidatin für eine operative Therapie.



Patienten					
NACT->OP	202	169	122	93	64
CTRTx	230	202	145	105	75

Abbildung 3: Progressionsfreies Überleben beim lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinom: neoadjuvant versus primär radiochemotherapeutisch behandelte Karzinome. Adaptiert nach [1].

Ferner zeigte die neoadjuvant behandelte Gruppe eine höhere Rate an Grad-3/4-Toxizitäten. Auffällig ist außerdem die relativ hohe Rate (35%) an neoadjuvant behandelten und im Anschluss operierten Patientinnen, bei denen eine Indikation für eine adjuvante Radiatio bestand, bei 13% aufgrund einer R1-Situation, bei 27% aufgrund positiver Lymphknoten. Entgegen dem Bestreben, Patientinnen mit Zervixkarzinom möglichst unimodal zu behandeln, wird in der vorliegenden Analyse ein Drittel der Patientinnen einem multimodalen Therapiekonzept ausgesetzt.

Literatur

- [1] Kenter G, et al. (2019) Results from neoadjuvant chemotherapy followed by surgery compared to chemoradiation for stage Ib2-IIb cervical cancer, EORTC 55994. J Clin Oncol 37 (suppl; abstr 5503)
- [2] Ramirez PT, et al. (2018) Minimally Invasive versus Abdominal Radical Hysterectomy for Cervical Cancer. N Engl J Med 379:1895-1904
- [3] Uppal S, et al. (2019) Recurrence rates in cervical cancer patients treated with abdominal versus minimally invasive radical hysterectomy: A multi-institutional analysis of 700 cases. J Clin Oncol 37 (suppl; abstr 5504)

Impressum

TZM-News
ISSN: 1437-8019, © 2019 by Tumorzentrum München und LUKON Verlagsgesellschaft mbH, München

Redaktion
Prof. Dr. med. Volkmar Nüssler (verantwortlich), Günter Löffelmann, Petra Möbius, Hermann Werdling, Ludger Wahlers, Tina Schreck (CvD), Anschrift wie Verlag

Anzeigen
Lisa Westermann (Fon: 089-820737-20; Lisa.WW@Lukon.de), Anschrift wie Verlag

Herausgeber
Geschäftsführender Vorstand des Tumorzentrums München, c/o Geschäftsstelle des Tumorzentrums München, Pettenkofersstraße 8 a, 80336 München, Fon: 089-44005-2238, Fax: 089-44005-4787 tzmuenchen@med.uni-muenchen.de www.tumorzentrum-muenchen.de

Vorsitzender
Professor Dr. med. T. Kirchner, Direktor des Pathologischen Instituts der LMU

1. stellvertretende Vorsitzende
Prof. Dr. med. S. E. Combs, Direktorin der Radioonkologie und Strahlentherapie am Klinikum rechts der Isar der TU München

2. stellvertretender Vorsitzender
Prof. Dr. med. J. E. Gschwend, Direktor der Urologischen Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar der TU München

Schatzmeister
Prof. em. Dr. med. R. Gradinger

Direktor CCC^{MU} und CCC München
Prof. Dr. med. V. Heinemann, Direktor Krebszentrum CCC^{MU}, Klinikum der Universität München, Großhadern

Direktor RHCCC und CCC München (Stellvertreter)
Prof. Dr. med. Hana Algül, Direktor Roman-Herzog-Krebszentrum, Klinikum rechts der Isar der TU München

Leitung TRM
Prof. Dr. med. J. Engel, Tumorregister München, Klinikum der Universität München, Großhadern

Geschäftsführender Koordinator
Prof. Dr. med. V. Nüssler (Anschrift wie Herausgeber)

Verlag
LUKON Verlagsgesellschaft mbH Landsberger Straße 480 a, 81241 München, Fon: 089-820 737-0, Fax: 089-820 737-17 E-Mail: TZM-News@Lukon.de, www.lukon-verlag.de

Abonnement
Die TZM-News erscheint viermal jährlich zum Einzelpreis von 4,00 €. Der Preis für ein Jahresabonnement beträgt 15,00 €. Die genannten Preise verstehen sich zuzüglich Versandkosten: Inland 3,00 €; Ausland: 12,00 €. Die Bezugsdauer beträgt ein Jahr. Der Bezug verlängert sich automatisch um ein weiteres Jahr, wenn das Abonnement nicht spätestens sechs Wochen vor Ablauf des Bezugsjahres schriftlich gekündigt wird. Für Mitglieder des Tumorzentrums München ist der Bezug der TZM-News im Mitgliedsbeitrag bereits enthalten.

Layout und Illustration
Charlotte Schmitz, 42781 Haan

Bildnachweis
Alle Grafiken und Illustrationen: Charlotte Schmitz, Haan; Titel: Klinikum rechts der Isar der TU München

Druck
Flyeralarm, 97080 Würzburg; Printed in Germany

Urheber- und Verlagsrecht
Die Zeitschrift und alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Mit Annahme des Manuskripts gehen das Recht zur Veröffentlichung sowie die Rechte zur Übersetzung, zur Vergabe von Nachdruckrechten, zur elektronischen Speicherung in Datenbanken, zur Herstellung von Sonderdrucken, Fotokopien und Mikrokopien an den Verlag über. Jede Verwertung außerhalb der durch das Urheberrechtsgesetz festgelegten Grenzen ist ohne Zustimmung des Verlags unzulässig. In der unaufgeforderten Zusendung von Beiträgen und Informationen an den Verlag liegt das jederzeit widerrufliche Einverständnis, die zugesandten Beiträge beziehungsweise Informationen in Datenbanken einzustellen, die vom Verlag oder Dritten geführt werden.

Auflage 2.500 Exemplare

GEBEN SIE DIE CHANCE

EINER FRAU
DIE KÜNSTLERIN IN SICH
ZU ENTDECKEN

ZeJula[®]
niraparib

ZEJULA 1 x täglich

1 x täglich

Die erste zugelassene Erhaltungstherapie bei rezidiviertem Ovarialkarzinom unabhängig vom BRCA-Status*¹

- Medianes PFS von 21,0 Monaten bei Patientinnen mit gBRCA-Mutation²
- Medianes PFS von 9,3 Monaten bei Patientinnen ohne gBRCA-Mutation²

* ZEJULA wird als Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit Rezidiv eines Platin-sensiblen, gering differenzierten serösen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärer Peritonealkarzinose, die sich nach einer Platin-basierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden, angewendet.¹

BRCA = Brustkrebsgen; gBRCA = BRCA-Keimbahnmutation. **1.** ZEJULA Fachinformation, Stand: Juni 2019 **2.** Mirza, M.R. et al., Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer, *New England Journal of Medicine*, vol. 375, no. 22, 2016, pp. 2154–2164.

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden.

ZeJula 100 mg Hartkapseln. Wirkstoff: Niraparib (als Tosilat 1 H₂O) **Zusammensetzung:** Magnesiumstearat, Lactose-H₂O, Titandioxid, Gelatine, Brillantblau FCF, Erythrosin, Tartrazin, Schellack, Propylenglycol, KOH, Eisen(II,III)-oxid, NaOH, Povidon. **Anwendungsgebiete:** ZeJula wird als Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei erwachs. Patientinnen mit Rezidiv eines Platin-sensiblen, gering differenzierten serösen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit prim. Peritonealkarzinose, die sich nach einer Platin-basierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden, angewendet. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit geg. Niraparib oder einen d. sonstigen Bestandteile; Stillen. **Nebenwirkungen:** *Sehr häufig:* Harnwegsinfekt., Thrombozytopenie, Anämie, Neutropenie, Appetit vermindert, Schlaflosigkeit, Kopfschmerz, Schwindelgefühl, Geschmacksstörung, Palpitationen, Hypertonie, Dyspnoe, Husten, Nasopharyngitis, Übelkeit, Obstipation, Erbrechen,

Abdominalschmerz, Diarrhoe, Dyspepsie, Rückenschmerzen, Arthralgie, Ermüdung, Asthenie; *Häufig:* Bronchitis, Konjunktivitis, Leukopenie, Hypokaliämie, Angst, Depression, Tachykardie, Epistaxis, Mundtrockenheit, Aufblähung des Abdomens, Schleimhautentzündung (einschließlich Mukositis), Stomatitis, Photosensitivität, Ausschlag, Myalgie, Ödem peripher, Gamma-Glutamyl-Transferase erhöht, AST erhöht, Kreatinin im Blut erhöht, ALT erhöht, alkalische Phosphatase im Blut erhöht, Gewicht erniedrigt; *Gelegentlich:* Panzytopenie, febrile Neutropenie. **Warnhinweise:** Enthält Lactose und Tartrazin (E 102). **Abgabestatus:** Verschreibungspflichtig. **Pharmazeutischer Unternehmer:** TESARO Bio Netherlands B.V., Joop Geesinkweg 901, 1114 AB Amsterdam-Duivendrecht, Niederlande. **Örtlicher Vertreter:** TESARO Bio GERMANY GmbH, Leopoldstr 37 A, 80802 München **Stand:** Juni 2019. © 2019 Tesaro, Inc. All rights reserved.



TESARO[®]

A GSK company



Thorakale Tumoren mit molekularen Alterationen

Priv.-Doz. Dr. med. Niels Reinmuth
 Asklepios Fachkliniken München-Gauting, Thorakale Onkologie

Das Verständnis molekularer Alterationen und deren Eignung als therapeutische Targets verbreitert sich rasant. Neben der Identifikation von Resistenzmechanismen bei bereits zugelassenen Therapien rückt zunehmend auch die Entwicklung von zielgerichteten Therapieoptionen bei nichtkleinzelligen Lungenkarzinomen (NSCLC) mit seltenen molekularen Veränderungen in den Vordergrund. Bei der ASCO-Jahrestagung 2019 Anfang Juni in Chicago wurden mehrere sehr interessante Daten hierzu vorgestellt.

1. Target EGFR-Mutationen

Mehrere wichtige Studien wurden zu Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen präsentiert. Hier können derzeit unterschiedliche Therapiestrategien verfolgt werden, die bisher nur unzureichend gegeneinander klinisch getestet wurden: Neben der Wahl eines molekular-gezielt wirkenden Medikaments (z. B. Tyrosinkinase-Inhibitor, TKI) können auch Kombinationen eingesetzt werden. So ist die Kombination Erlotinib plus Bevacizumab eine zugelassene Option, wenn diese auch nur im japanischen Raum in einer Phase-II-Studie mit einer Erlotinib-Monotherapie verglichen wurde.

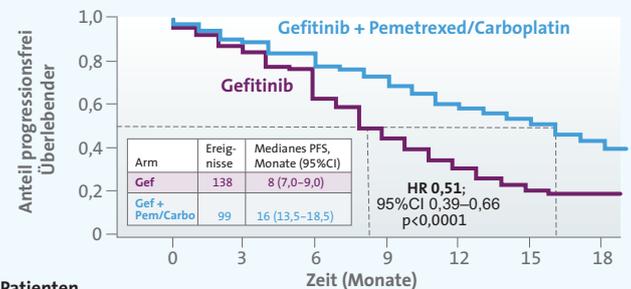
1.1 Erlotinib plus Ramucirumab

In Chicago wurde die Phase-III-Studie RELAY zur Kombination von Erlotinib mit dem VEGF-Rezeptor-2-Antikörper Ramucirumab versus Erlotinib allein vorgestellt [5]. Patienten mit metastasiertem NSCLC (n=449; davon 77% asiatischer Ethnizität) und nachgewiesener EGFR-Mutation (Exon-19-Deletion oder L858R), aber ohne nachweisbare ZNS-Metastasierung wurden randomisiert. Die Kombination Erlotinib plus Ramucirumab führte zu einem signifikant verlängerten medianen progressionsfreien Überleben (PFS): 19,4 Monate versus 12,4 Monate; HR 0,591; p-Wert<0,0001). Die Ansprechrate war mit 76,3% und 74,7% in beiden Armen ähnlich, die Grad-3/4-Toxizität im Kombinationsarm allerdings erhöht: 72% versus 54%. Besonders häufig war eine Hypertonie (24% versus 5%).

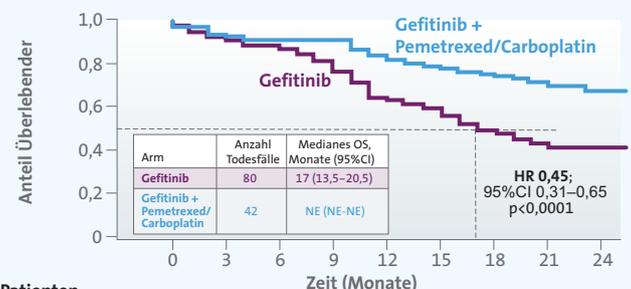
1.2 Gefitinib plus Carboplatin/Pemetrexed

In einer weiteren, bemerkenswerterweise monozentrischen Phase-III-Studie wurden 350 Patienten mit EGFR-mutiertem NSCLC mit Gefitinib allein oder in Kombination mit einer Carboplatin/Pemetrexed-Chemotherapie über 4 Zyklen mit anschließender Erhaltungstherapie mit Pemetrexed behandelt [6]. Der primäre Endpunkt war das PFS, welches durch den Zusatz der Chemotherapie zu Gefitinib signifikant verbessert werden konnte: Medianes PFS 16 versus 8 Monate; HR 0,5; p<0,001 (Abb. 1). Auch das Gesamtüberleben war in der Chemotherapie-Gruppe verlängert: Medianes OS nicht erreicht versus 18 Monate; HR 0,45; p<0,001.

Die Toxizität war im Kombinationsarm jedoch auch deutlich höher: Ungefähr 80% der Patienten konnten die geplanten 4 Zyklen der Chemotherapie komplettieren. Die anschließende Erhaltungstherapie mit Pemetrexed musste bei 50% der Patienten in der Dosis reduziert werden. 13% der Patienten benötigten zusätzliche Therapiepausen. 17% brachen die Chemotherapie aufgrund von Toxizitäten ab. Klinisch relevante Grad-3/4-Toxizitäten traten bei 51% versus 25% der Patienten in den Therapiearmen Gefitinib plus Chemotherapie versus Gefitinib allein auf.



Patienten	0	3	6	9	12	15	18
Gef	176	152	133	77	41	21	12
Gef + Pem/Carbo	174	155	145	118	82	61	36



Patienten	0	3	6	9	12	15	18	21	24
Gef	176	163	156	131	85	69	41	28	84
Gef + Pem/Carbo	174	163	159	148	111	89	62	45	25

Abbildung 1: Progressionsfreies und Gesamtüberleben in der Phase-III-Studie RELAY zum Vergleich Gefitinib versus Gefitinib in Kombination mit einer Chemotherapie aus Pemetrexed und Carboplatin. PFS und Gesamtüberleben waren im Kombinationsarm jeweils signifikant verlängert. Adaptiert nach [6].

Highlights 2019

2. Monitoring mit zirkulierender Plasma-DNA

Eine interessante Studie wurde zu einer möglichen Zukunft der Verlaufsbeobachtung vorgestellt. Von Patienten in der Phase-III-Studie FLAURA wurden bei Therapiebeginn sowie nach 3 und 6 Wochen Plasmaproben abgenommen. Bei 489/556 Patienten (88%) erwiesen sie sich als auswertbar [9]. Aus dieser Studie war zuvor bereits eine signifikante Verlängerung des PFS von EGFR-mutierten NSCLC-Patienten berichtet worden, wenn sie in der Erstlinientherapie mit Osimertinib anstelle von Erlotinib oder Gefitinib behandelt worden waren. In der nun vorgestellten Analyse war das Verschwinden einer vorher nachweisbaren EGFR-Mutation in der zirkulierenden Plasma-DNA mit einem verlängerten PFS korreliert (Tab. 1). Die Überlegenheit von Osimertinib gegenüber der Vergleichstherapie war allerdings auch in der Patientengruppe mit in der zirkulierenden Tumor-DNA weiterhin nachweisbarer EGFR-Mutation vorhanden. Dennoch könnte diese Unterstudie ein Ansatzpunkt für ein verbessertes Monitoring von EGFR-mutierten NSCLC-Patienten unter Therapie sein und bei fehlender Clearance Hypothesen für eine Therapieverschärfung eröffnen.

3. Neue Substanzen nach TKI-Versagen

Neben der Verbesserung der Therapieansätze mit bereits zugelassenen Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKIs) werden auch neue Substanzen evaluiert: TAK-788 ist ein oraler EGFR/HER2-Inhibitor, der in einer multizentrischen Phase-I/II-Studie unter anderem bei 28 Patienten mit EGFR-Exon-20 Mutation eingesetzt wurde und zu einem Ansprechen bei 54% und einer Krankheitsstabilisierung bei weiteren 35% der Patienten führte [3]. Wichtigste Nebenwirkungen waren Diarrhö, Rash und Nausea. Damit könnte in Zukunft für Patienten mit Exon-20-Mutation, deren Ansprechen auf bisher zugelassene TKIs sehr unterschiedlich und abhängig von der jeweiligen Mutation ist, eine zusätzliche Therapieoption zur Verfügung stehen.

Eine weitere, interessante Substanz ist der HER-3-Antikörper U3-1402, der an einen Topoisomerase-I-Inhibitor gebunden ist. Bei 13 Patienten, deren Erkrankung unter vorheriger TKI-Therapie (vorwiegend Osimertinib) progredient gewesen war, konnte in

einer Phase-I-Dosisfindungsstudie mit U3-1402 bei fast allen Tumoren eine Verkleinerung des Tumordurchmessers erzielt werden [4]. Alle untersuchten Tumoren wiesen eine HER3-Expression auf. Als häufigste Nebenwirkungen wurden Nausea, Erbrechen und Fatigue beobachtet.

4. Target KRAS-Mutation

Die häufigste Treibermutation beim NSCLC ist eine Mutation im Kras-Gen, zu der aktuell keine gezielten Therapiemöglichkeiten bekannt sind. Eine spezielle Mutation, nämlich die von KRAS^{G12C}, lässt sich bei etwa 13% der pulmonalen Adenokarzinome detektieren. Fakhri et al. [1] präsentierten in Chicago erste Daten aus einer first-in-human Phase-I-Studie zu AMG 510, einem irreversiblen KRAS^{G12C}-Inhibitor: Von 10 Patienten mit NSCLC und einer KRAS^{G12C}-Mutation sprachen 5 Patienten auf AMG 510 an. Bisher wurde keine dosislimitierende Toxizität berichtet. Als Nebenwirkungen nennen die Autoren unter anderem Pneumonie, verminderter Appetit, Diarrhö, Fatigue und Kopfschmerzen. Damit könnte in Zukunft zumindest einem Teil der Patienten mit Kras-Mutation eine zielgerichtete Therapie angeboten werden.

5. Target MET exon 14 skipping: Tepotinib und Capmatinib

Veränderungen von Met lassen sich bei einer Vielzahl von NSCLC-Patienten detektieren. Eine besondere Form der Met-Aktivierung, die Mutation MET exon 14 skipping (METex14), wird bei ungefähr 3%–4% der NSCLC-Tumoren gefunden und bedeutet eine prognostisch meist sehr ungünstige Veränderung, die durch raschen klinischen Progress gekennzeichnet ist. Umso wichtiger ist es, dass hier gezielte Therapieansätze entwickelt werden. Nun wurden gleich zwei Studien hierzu vorgestellt:

In der einarmigen Phase-II-Studie VISION wurden aktuell 85 Patienten mit NSCLC und zentral getesteter METex14-Mutation mit dem selektiven Met-Inhibitor Tepotinib behandelt [7]. Zusätzliche

Tabelle 1: Detektion von EGFR-Mutationen in zirkulierender DNA nach 3 und 6 Wochen in der FLAURA-Studie. Adaptiert nach [9].

Osimertinib + Vergleichstherapie EGFR-TKIs mPFS mo (95%CI)	Woche 3		Woche 6	
	D EGFRm (n=126) 9,5 (7,0–10,9)	ND EGFRm (n=208) 13,5 (11,1–15,2)	D EGFRm (n=69) 8,5 (6,8–10,9)	ND EGFRm (n=258) 13,5 (11,1–15,2)
D EGFRm mPFS, mo (95%CI) HR (95%CI); p-Wert	Osimertinib (n=56) 11,3 (9,5–16,5) 0,50 (0,3–0,8); p=0,001	Vergleichstherapie (n=70) 7–0 (5,6–8,3) 0,50 (0,3–0,8); p=0,001	Osimertinib (n=30) 11,1 (6,8–13,8) 0,70 (0,4–1,2); p=0,191	Vergleichstherapie (n=39) 8,2 (5,56–9,9) 0,70 (0,4–1,2); p=0,191
ND EGFRm mPFS, mo (95%CI) HR (95%CI); p-Wert	Osimertinib (n=106) 19,8 (15,1–NC) 0,41 (0,3–0,6); p<0,0001	Vergleichstherapie (n=102) 10,8 (9,7–11,1) 0,41 (0,3–0,6); p<0,0001	Osimertinib (n=134) 19,8 (15,1–NC) 0,40 (0,3–0,6); p<0,0001	Vergleichstherapie (n=124) 10,2 (9,5–11,1) 0,40 (0,3–0,6); p<0,0001

CI Konfidenzintervall, D detektierbar, HR Hazard Ratio, mo Monate, mPFS medianes PFS, NC nicht kalkulierbar, ND nicht detektierbar

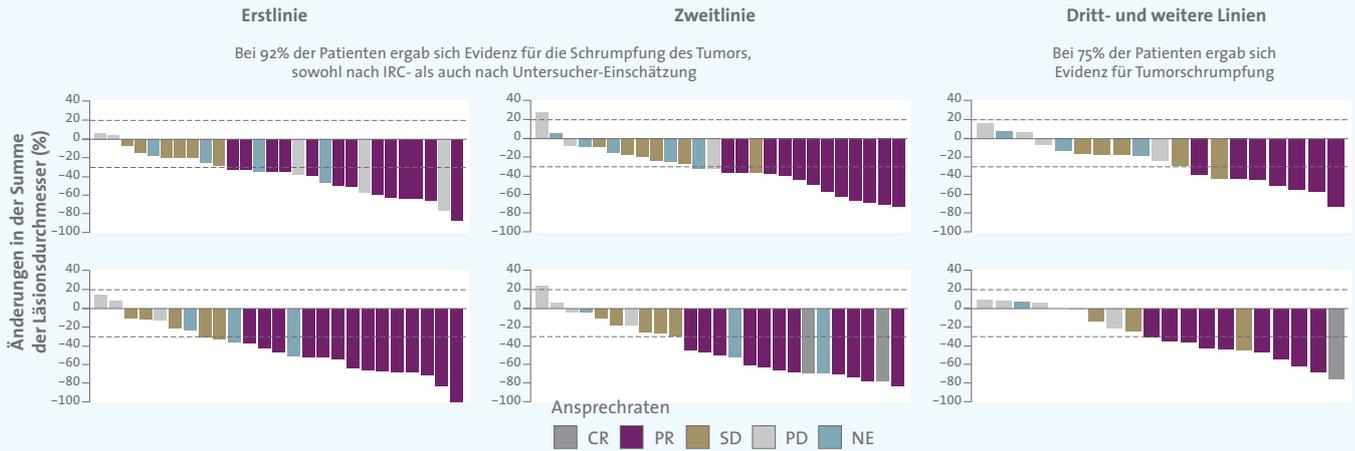


Abbildung 2: Ergebnisse der VISION-Studie. In allen Therapielinien konnte ein deutliches Ansprechen der NSCLC-Tumoren mit METex14-Mutationen auf Tepotinib erzielt werden. CR komplette Remission, IRC unabhängiges Review-Komitee, NE nicht evaluierbar, PD Progression der Erkrankung, PR partielle Remission, SD stable disease. Adaptiert nach [7].

Mutationen von EGFR oder ALK waren ausgeschlossen. Unter 35 auswertbaren Patienten konnte eine Ansprechraten von 51,4% in der unabhängigen Beurteilung festgestellt werden (Abb. 2). In dieser Studie konnte der Nachweis der METex14-Mutation sowohl mittels Gewebebiopsie als auch zirkulierender Tumor-DNA erbracht werden, was jeweils ähnliche Ansprechraten erbrachte. Häufigste Nebenwirkungen der insgesamt sehr gut vertragenen Therapie waren periphere Ödeme, Diarrhö, Nausea und Asthenie.

In GEOMETRY Mono-1, einer weiteren Phase-II-Studie, wurden 69 vorbehandelte Patienten und 28 therapie-naive Patienten mit zentral bestätigtem METex14-mutiertem NSCLC mit dem TKI Capmatinib behandelt [8]. Die Ansprechraten waren 40,6% (vorbehandelte Patienten) und 67,9% (therapie-naiv) mit einem medianen PFS von 5,42 und 9,69 Monaten. Das Nebenwirkungsprofil war ähnlich dem von Tepotinib, die Nebenwirkungen waren nur wenig ausgeprägt, so berichtete die Mehrzahl der Patienten.

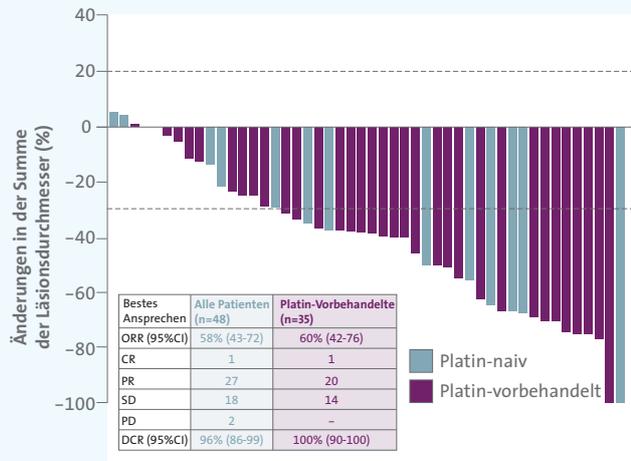


Abbildung 3: Der TKI BLU-667 bei NSCLC-Tumoren mit RET-Fusionen. Ein vielversprechendes Ansprechen wurde in dieser Phase-I-Studie sowohl bei vorbehandelten als auch therapie-naiven Patienten festgestellt. CR komplette Remission, DCR Krankheitskontrollrate (mindestens stable disease oder besser), ORR Gesamt-Ansprechraten, PD Progression der Erkrankung, PR partielle Remission, SD stable disease. Adaptiert nach [2].

6. Target RET-Fusion

Schließlich wurden vielversprechende Daten zu einer weiteren seltenen Veränderung bei NSCLC-Tumoren vorgestellt: RET-Fusionen werden bei ungefähr 2% der NSCLC gefunden. Bisher gibt es hier keine zugelassenen Medikamente; ein Off-Label-Use verschiedener TKIs, die in anderer Indikation zugelassen sind, ist aber im Einzelfall möglich.

BLU-667 ist ein selektiver RET-Inhibitor, für den aus der AROW-Studie nun neue Daten vorgestellt wurden [2]. BLU-667 zeigte eine umfassende und andauernde Ansprechraten von 60% bei 35 Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit RET-Fusion, die zuvor mit einer Platin-basierten Chemotherapie behandelt wurden, und von 58% bei therapie-naiven Patienten (Abb. 3).

Das Ansprechen war unabhängig vom RET-Fusionspartner oder der Vorbehandlung. Auch eine Wirksamkeit gegen intrakranielle Metastasen wurde beobachtet. Die Verträglichkeit war gut. Die häufigsten Nebenwirkungen waren erhöhte Leberenzyme, Hypertonie und Fatigue. Die Daten unterstützen die Erweiterung der AROW-Studie mit unbehandelten NSCLC-Patienten und die weitere Rekrutierung von Patientengruppen mit anderen RET-mutierten soliden Tumoren

7. Fazit für die Praxis

Das Spektrum therapierbarer Mutationen beim NSCLC wird erfreulicherweise immer breiter. Umso wichtiger ist die umfassende Testung aller NSCLC-Tumoren im Stadium IV direkt bei Erstdiagnose und idealerweise vor Beginn der Erstlinientherapie. Zudem sollten Behandler und Patienten ermutigt werden, sich über mögliche Studienoptionen in akzeptabler Nähe zu informieren.

Highlights 2019

Literatur

- [1] Fakih M, O'Neil B, Price TJ, et al. (2019) Phase 1 study evaluating the safety, tolerability, pharmacokinetics (PK), and efficacy of AMG 510, a novel small molecule KRASG12C inhibitor, in advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 37 (suppl; abstr 3003)
- [2] Gainor JF, Lee DH, Curigliano G, et al. (2019) Clinical activity and tolerability of BLU-667, a highly potent and selective RET inhibitor, in patients (pts) with advanced RET-fusion+ non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 37 (suppl; abstr 9008)
- [3] Janne PA, Neal JW, Ross Camidge D, et al. (2019) Antitumor activity of TAK-788 in NSCLC with EGFR exon 20 insertions. *J Clin Oncol* 37 (suppl; abstr 9007)
- [4] Janne PA, Yu HA, Johnson ML, et al. (2019) Safety and preliminary antitumor activity of U3-1402: A HER3-targeted antibody drug conjugate in EGFR TKI-resistant, EGFRm NSCLC. *J Clin Oncol* 37 (suppl; abstr 9010).
- [5] Nakagawa K, Garon EB, Seto T, et al. (2019) RELAY: A multinational, double-blind, randomized Phase 3 study of erlotinib (ERL) in combination with ramucirumab (RAM) or placebo (PL) in previously untreated patients with epidermal growth factor receptor mutation-positive (EGFRm) metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 37 (suppl; abstr 9000).
- [6] Noronha V, Joshi A, Patil VM, et al. (2019) Phase III randomized trial comparing gefitinib to gefitinib with pemetrexed-carboplatin chemotherapy in patients with advanced untreated EGFR mutant non-small cell lung cancer (gef vs gef+C). *J Clin Oncol* 37 (suppl; abstr 9001).
- [7] Paik PK, Veillon R, Cortot AB, et al. (2019) Phase II study of tepotinib in NSCLC patients with METex14 mutations. *J Clin Oncol* 37 (suppl; abstr 9005)
- [8] Wolf J, Seto T, Han J-Y, et al. (2019) Capmatinib (INC280) in METΔex14-mutated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Efficacy data from the phase II GEOMETRY mono-1 study. *J Clin Oncol* 37 (suppl; abstr 9004)
- [9] Zhou C, Imamura F, Cheng Y, et al. (2019) Early clearance of plasma EGFR mutations as a predictor of response to osimertinib and comparator EGFR-TKIs in the FLAURA trial. *J Clin Oncol* 37 (suppl; abstr 9020).

Schlechte Ernährung fordert weltweit mehr Tote als jeder andere Risikofaktor

Schlechte Ernährung lässt sich prinzipiell vermeiden, zumindest in den 90% der Länder dieser Erde, in denen Menschen nicht Hunger leiden. Und doch starben im Jahr 2017 weltweit 11 Millionen Menschen an Krankheiten, die durch schlechte Ernährung verursacht waren. Zu diesem Ergebnis kommt eine umfangreiche, Anfang April in der Fachzeitschrift *Lancet* veröffentlichte Analyse¹. Die Studie bestätigt, was Forscher schon lange vermutet haben, übrigens auch Ernährungsforscher im Umfeld des Tumorzentrums München, dass nämlich ungesundes Essen Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems sowie Tumor- und Stoffwechselerkrankungen fördert.

Gesundes Essen zeichnet sich den Experten zufolge aus durch den häufigen Verzehr von Früchten, Vollkornprodukten, Nüssen und Samen sowie Gemüse. Rotes Fleisch, Salz und gesüßte Getränke stehen eher auf der Negativseite gesunder Ernährung. Erstaunlicherweise entsprechen die Ernäh-

rungsgewohnheiten in Israel, Frankreich, Spanien und Japan am ehesten einem gesunden Standard. In diesen Ländern gab es der Analyse zufolge weniger als 100 ernährungsbedingte Todesfälle pro 100 000 Einwohner. Am anderen Ende der Skala finden sich Usbekistan, Afghanistan, Papua Neuguinea und der süd pazifische Inselstaat Vanuatu. Deutschland nimmt in dieser Rangfolge Platz 38 von 195 ein, die USA stehen auf Platz 43, China auf Platz 140.

Weniger auf schlechte Inhaltsstoffe, mehr auf gesunde Nahrungsmittel fokussieren

Was bedeutet das nun für das Krebsrisiko oder für Menschen, die bereits an Krebs erkrankt sind? Etwa 900 000 der ernährungsbedingten Todesfälle jährlich hängen eng mit Tumorerkrankungen zusammen. Eine gesunde Ernährung wirkt also präventiv, und auch der Ernährung während einer Krebstherapie sollte größere Aufmerksamkeit geschenkt werden. Die Autoren der Analyse sprechen sich dafür aus, nicht den schlechten Einfluss von Fetten, Zucker und Salz in den Vordergrund zu stellen, sondern stattdessen konkret gesunde Nahrungsmittel zu empfehlen.

Bereits seit mehreren Jahren hat das Tumorzentrum München seine Aktivitäten in diese Richtung gelenkt. Der TJM-Wegweiser „Ernährung und Krebs“ ist eine Fundgrube für entsprechende Informationen. Geben Sie folgende Internetadressen gern auch an Ihre Patienten weiter:



<https://www.tumorzentrum-muenchen.de/ernaehrung/tzm-infoportal.html>

<https://news.tumorzentrum-muenchen.de/>

<https://www.tumorzentrum-muenchen.de/ernaehrung/rezepte-bei-krebs.html>

<https://www.ernaehrung-krebs-tzm.de/berater-suche.html>



Tumoren des oberen Gastrointestinaltrakts

Prof. Dr. med. Sylvie Lorenzen

III. Medizinische Klinik im Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München (TUM)

Bei der ASCO-Jahrestagung 2019 gab es im Bereich obere Gastrointestinaltrakt-Tumoren Neuigkeiten zur Immuntherapie allein und in Kombination mit Chemotherapie in der Erstlinientherapie (KEYNOTE-059 und -062). Den Stellenwert verschiedener Chemotherapie-Regime gegenüber einer Radiochemotherapie bei lokal fortgeschrittenen gastroösophagealen Tumoren nach D2-Resektion untersuchte die Studie ARTIST2. Wissenswertes gab es in der G02-Studie schließlich auch zur Frage einer möglichen beziehungsweise sinnvollen Dosisreduktion bei der Behandlung von gebrechlichen Ösophaguskarzinom-Patienten.

Neue Entwicklungen wie die Therapie mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren geben Hoffnung auf die erfolgreiche Verwendung auch beim Magenkarzinom. Zahlreiche Immun-Checkpoint-Inhibitoren befinden sich derzeit in dieser Indikation in klinischer Erprobung: Antikörper gegen PD-1 (Pembrolizumab und Nivolumab) und gegen PD-L1 (Avelumab, Atezolizumab und Durvalumab).

1. KEYNOTE-59: Pembrolizumab plus Chemotherapie oder Pembrolizumab allein in der Erstlinie

Vorgestellt wurde das Update [6] zu den beiden Erstlinienkohorten 2 (n=25) und 3 (n=35) aus der Phase-II-Studie KEYNOTE-59 [1]. Patienten in der Kohorte 2 erhielten entweder die Kombination aus Pembrolizumab plus Cisplatin (80 mg/m², Tag 1) plus 5-Fluorouracil (800 mg/m², Tage 1–5 Q3W) oder Capecitabin. Patienten in der Kohorte 3 erhielten Pembrolizumab allein.

Die Patienten im Kombinationsarm (Kohorte 2) erreichten eine Gesamtansprechrage (ORR) von 60%, mit 73,3% bei PD-L1-positiven Tumoren und 37,5% bei PD-L1-negativen Tumoren. Im Pembrolizumab-Monotherapiearm (Kohorte 3) lag die ORR bei 25,8%. Das Gesamtüberleben lag nach 1 und 2 Jahren bei 52%/32% (Kohorte 2, Kombinationstherapie) beziehungsweise 63,6%/40,1% (Kohorte 3, Monotherapie) [6]. Damit zeigt sich in dieser kleinen Patientengruppe sowohl für die Monotherapie mit Pembrolizumab als auch für die Kombination mit Chemotherapie ein vielversprechendes Ansprechen und Überleben.

2. KEYNOTE-062: Immuntherapie allein, Immuntherapie plus Chemotherapie oder Chemotherapie allein

Die Frage, inwieweit die zusätzliche Verabreichung einer Immuntherapie zur Chemotherapie beziehungsweise die alleinige Immuntherapie bei therapienaiven Patienten mit fortgeschrittenen gastroösophagealen Tumoren einer alleinigen Chemotherapie überlegen oder mit ihr gleichwertig ist, wurde in der Phase-III-Studie KEYNOTE-062 untersucht [4]. Eine vorangegangene Pressemitteilung der Firma Merck/MSD am 25.4.2019 hatte bereits angekündigt, dass die Studie ihren primären Endpunkt, die Nicht-Unterlegenheit von Pembrolizumab gegenüber alleiniger Chemotherapie bei Patienten mit PD-L1-exprimierenden Tumoren, erreicht hat, wobei allerdings keine Überlegenheit der Immun-Chemotherapie-Kombination hinsichtlich OS und PFS gegenüber der alleinigen Chemotherapie in PD-L1-positiven (CPS-Score >10) Tumoren gezeigt werden konnte.

Die Phase-III-Studie KEYNOTE-062 (NCT02494583) untersuchte in der Erstlinientherapie

- Pembrolizumab alleine versus
- Pembrolizumab plus Cisplatin plus einem Fluoropyrimidin versus
- Chemotherapie alleine mit Cisplatin plus einem Fluoropyrimidin

bei Patienten mit PD-L1-positivem und HER2-negativem fortgeschrittenem Magen- oder gastroösophagealen Adenokarzinom. Pembrolizumab (Pembro) ist ein monoklonaler Antikörper gegen PD-1, der die Interaktion von PD-1 und PD-L1 blockiert und dadurch eine gegen den Tumor gerichtete Immunantwort erzeugt. Die wesentlichen Einschlusskriterien der Studie waren ein lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes PD-L1-positives und HER2-negatives Magen- oder gastroösophageales Übergangskarzinom, ein ECOG-PS von 0–1 und keine vorangegangene Therapie in der metastasierten Situation.

Highlights 2019

Patienten wurden 1:1:1 randomisiert in

- Pembro 200 mg Q3W (Arm A),
- Pembro plus Cisplatin 80 mg/m² Q3W plus 5-Fluorouracil (5-FU) 800 mg/m² an den Tagen 1–5 eines jeden 3-wöchentlichen Zyklus (Arm B) oder
- Placebo Q3W plus Cisplatin plus 5-FU (Arm C).

Stratifizierungsparameter waren die Region (Europa/Nordamerika/Australien versus Asien versus Rest der Welt), Erkrankungsstatus (lokal fortgeschritten versus metastasiert) und das gewählte Fluoropyrimidin (5-FU versus Capecitabin). Primäre Endpunkte der Studie waren OS und PFS bei PD-L1-positiven (CPS \geq 1) Patienten mit den co-primären Endpunkten PFS und OS bei stark PD-L1-positiven (CPS \geq 10) Patienten. Sekundäre Endpunkte waren Gesamtansprechrate und Krankheitsdauer. Gezeigt werden sollte eine Überlegenheit von Arm B versus Arm C sowie eine Nicht-Unterlegenheit von Arm A versus Arm C.

Die Studie zeigte, dass die alleinige Therapie mit Pembro mono (Arm A) einer alleinigen Chemotherapie (Arm C) nicht unterlegen ist hinsichtlich einer Verlängerung im Gesamtüberleben bei Patienten mit einem CPS \geq 1 (medianes OS 10,6 Monate versus 11,1 Monate; HR 0,91) und bei Patienten mit einem CPS \geq 10 (medianes OS 17,4 Monate versus 10,8 Monate; HR 0,69). Insbesondere das Nebenwirkungsprofil fiel zugunsten der alleinigen Immuntherapie aus: Grad-3/4-Nebenwirkungen 16% versus 68%.

Dagegen zeigte sich für die Kombination aus Pembro und Chemotherapie keine Überlegenheit im OS gegenüber alleiniger Chemotherapie bei einem CPS \geq 1 (12,5 Monate versus 11,1 Monate; HR 0,85) und auch nicht im OS bei Patienten mit einem CPS \geq 10 (12,3 Monate versus 10,8 Monate; HR 0,85). Es bleibt daher abzuwarten, ob zukünftig für selektionierte Patienten mit einem CPS \geq 10, die keine Kandidaten für eine Chemotherapie sind, die alleinige Therapie mit Pembrolizumab zur Verfügung stehen wird. Für die zusätzliche Gabe einer Immuntherapie zur Erstlinienchemotherapie bietet die KEYNOTE-062 keine Rationale. Darüber hinaus bleiben die Ergebnisse der Phase-III-Studie CheckMate 649 zur Erstlinientherapie abzuwarten. Die Studie widmet sich der Fragestellung, ob die Kombination aus Chemotherapie plus Nivolumab einer alleinigen Chemotherapie gleichwertig oder überlegen ist.

3. ARTIST2: Chemotherapie und/oder Radiochemotherapie nach D2-Gastrektomie bei Patienten mit Magenkarzinom im Stadium II/III

Zahlreiche Studien belegen die signifikant besseren Langzeitüberlebensdaten für ein multimodales Therapievorgehen bei lokal fortgeschrittenen gastroösophagealen Tumoren. Während in Europa eine perioperative Therapie der Standard ist, erfolgt in Ländern wie USA und Asien überwiegend eine primäre Resektion, gefolgt von adjuvanter Chemotherapie oder Radiochemotherapie. Aller-

dings zeigten die Ergebnisse der holländisch-skandinavischen CRITICS-Studie, dass eine adjuvante Radiochemotherapie nach neoadjuvanter Chemotherapie und qualitätsgesicherter Chirurgie keinen Überlebensvorteil bringt [5].

Die koreanische Studie ARTIST1 hingegen legt einen Benefit für eine adjuvante Chemo-/Radiochemotherapie nach D2-Lymphadenektomie nahe, allerdings nur in der Subgruppe der Patienten mit positivem Nodalstatus und intestinalem Tumortyp.

Die Nachfolgestudie ARTIST2 untersuchte nun prospektiv randomisiert den Stellenwert verschiedener Chemotherapieregime gegenüber einer Radiochemotherapie nach D2-Resektion bei Patienten im Stadium II/III mit Nachweis einer nodalpositiven Erkrankung [3]. Die Patienten wurden 1:1:1 randomisiert in

- adjuvant S-1 (40 mg–60 mg 2-mal täglich; 4 Wochen on/2 Wochen off) über 1 Jahr,
- S-1 (2 Wochen on/1 Woche off) plus Oxaliplatin 130 mg/m² (SOX) über 6 Monate oder
- SOX plus Radiochemotherapie mit 45 Gy (SOXRT).

Die Randomisierung wurde stratifiziert nach Art der Operation (totale oder subtotale Gastrektomie), Stadium (II oder III) und Lauren-Klassifikation (diffus oder intestinal). Primärer Endpunkt war das krankheitsfreie Überleben (DFS). Es sollte eine Überlegenheit von SOX oder SOXRT gegenüber S-1 gezeigt werden. Insgesamt wurden 538 Patienten in die Interimsanalyse eingeschlossen. Das krankheitsfreie Überleben im Kontrollarm (S-1) war signifikant kürzer als im SOX- und SOXRT-Arm. S-1 versus SOX: HR 0,617; p=0,016. S-1 versus SOXRT: HR 0,686; p=0,057. Das krankheitsfreie 3-Jahres-Überleben betrug 65%, 78% und 73% im S-1-, SOX- und SOXRT-Arm, wobei sich im DFS kein Unterschied hinsichtlich SOX und SOXRT zeigte: HR 0,910; p=0,667.

Zusammenfassend zeigte sich für kurativ D2-resezierte, nodalpositive Magenkarzinom-Patienten im Stadium II/III ein Vorteil für die Doublette mit adjuvant SOX oder SOXRT hinsichtlich DFS gegenüber einer Monotherapie mit S1. Die zusätzliche Strahlentherapie zur Chemotherapie mit SOX hat keinen Stellenwert.

4. GO2-Studie: Gebrechliche Ösophaguskarzinom-Patienten profitieren von geringerer Oxaliplatin/Capecitabin-Dosierung

Viele Patienten mit fortgeschrittenem Ösophaguskarzinom (aGOAC) sind älter und/oder gebrechlich („frail“). Die britische Phase-III-Studie GO2 wurde aufgelegt, um die optimale Dosis für das Schema Oxaliplatin/Capecitabin (OCap) zu evaluieren und unter Verwendung eines geriatrischen Assessments die individuelle Dosis für den Gesamtnutzen der Behandlung (Overall Treatment Utility, OTU) zu ermitteln [2]. Eingeschlossen wurden Patienten (n=514) mit fortgeschrittenem Ösophaguskarzinom, die für eine volle Dosis Epirubicin plus OCap (EOCap) nicht geeignet waren, aber noch

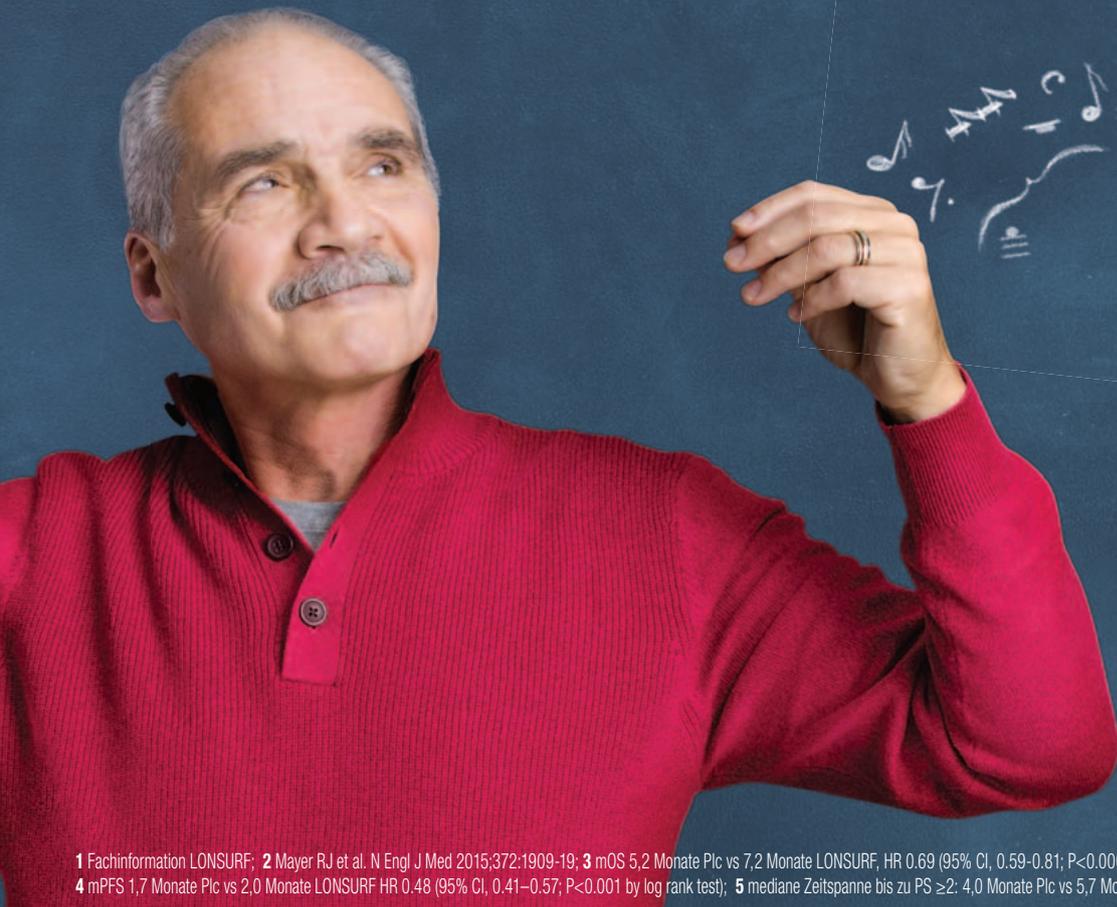


Lonsurf®

Trifluridin/Tipiracil

Die Therapie des vorbehandelten mCRC – weiterentwickelt¹

Mehr Lebenszeit^{1,2,3} –
mehr wertvolle Momente.^{1,2,4,5}



Lonsurf®
Trifluridin/Tipiracil

1 Fachinformation LONSURF; 2 Mayer RJ et al. N Engl J Med 2015;372:1909-19; 3 mOS 5,2 Monate Plc vs 7,2 Monate LONSURF, HR 0,69 (95% CI, 0,59-0,81; P<0,0001);
4 mPFS 1,7 Monate Plc vs 2,0 Monate LONSURF HR 0,48 (95% CI, 0,41–0,57; P<0,001 by log rank test); 5 mediane Zeitspanne bis zu PS ≥2: 4,0 Monate Plc vs 5,7 Monate LONSURF

Lonsurf 15mg/6,14 mg bzw. 20 mg/8,19 mg Filmtabletten ▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Wirkstoffe: Trifluridin/Tipiracil **Zusammensetzung:** Lonsurf 15 mg/6,14 mg Filmtabletten: Jede Filmtablette enthält 15 mg Trifluridin und 6,14 mg Tipiracil (als Hydrochlorid). Lonsurf 20 mg/8,19 mg Filmtabletten: Jede Filmtablette enthält 20 mg Trifluridin und 8,19 mg Tipiracil (als Hydrochlorid). Sonst. Best.: Hypromellose, Macrogol (8000), Titandioxid (E171), Magnesiumstearat, Schellack, Eisen(III)-oxid (E172), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172), Indigocarmin-Aluminiumsalz (E132), Carnaubawachs, Talkum. **Anwendungsgebiete:** Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom, die bereits mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder die für diese nicht geeignet sind. Diese Therapien beinhalten Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und Anti-EGFR-Substanzen. **Dosierung und Art der Anwendung:** Empf. Anfangsdos.: 35 mg/m²/Dosis 2x tägl. oral an Tag 1-5 und Tag 8-12 von jedem 28-Tagezyklus, innerh. 1 Std. nach Mahlzeit am Morgen und Abend; Dos. wird nach KÖF berechnet, darf 80 mg/Dos. nicht überschreiten; ggf. Dos.anpassung je nach Sicherheit/Verträgl.; 3 Dosisreduktionen bis Minimaldosis 20 mg/m² 2x tägl. erlaubt; nach Dosisreduktion darf diese nicht wieder erhöht werden. **Gegenanzeigen:** Überempfl. geg. Wirkst. od. sonst. Bestandteil. **Warnhinweise:** Knochenmarksuppr.: Gesamtblutbild vor Therapiebeginn, jedem Zyklus u. bei Bedarf; Behandl. nicht beginnen, wenn Neutrophilenzahl < 1,5 x 10⁹/l, Thrombozytenzahl < 75 x 10⁹/l od. bei best. Grad 3 od. 4 nicht-hämatol. Tox.; Pat. engmaschig wg. Infektionsrisiken überwachen, ggf. geeignete Maßnahmen ergreifen. Gastrointest. Tox.: antiemet., anti-diarrhoische Maßnahmen anwenden, ggf. Änd. d. Dosis. Nierenfunkt.stör.: nicht empf. b. schwerwie. od. term. Niereninsuff.; bei mäß. Nierenfunkt.stör. häufiger auf hämatol. Tox. kontrollieren. Leberfunkt.stör.: nicht empf. b. mäß. od. schwerer Leberfunkt.stör. zu Behandl.beginn. Proteinurie: Urinkontrolle (Teststreifen) vor u. währ. Behandl. Enthält Lactose. **Wechselwirkungen:** Vorsicht bei AM, die m. Nucleosid-Transportern CNT1, ENT1, ENT2 interagieren, OCT2- od. MATE1-Inhibitoren, humanen Thymidin-Kinase-Substr. (z.B. Zidovudin – Konkurrenz um Aktivierung durch Thymidin-Kinase), horm. Kontrazeptiva (zusätzl. Barrieremethode anw.). Schwangerschaft/ Stillzeit: Kontraindiziert. Empfängnisverhütung: Während und bis 6 Mon. nach Behandlungsende. Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen: Ermüdung, Schwindel od. Unwohlsein mögl. **Nebenwirkungen:** Sehr häufig: Neutropenie, Leukopenie, Anämie, Thrombozytopenie, vermind. Appetit, Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, Ermüdung, Häufig: Infektion d. unteren/oberen Atemwege, febrile Neutropenie, Lymphopenie, Monozytose, Hypoalbuminämie, Schläflosigkeit, Geschmacksstör., periphere Neuropathie, Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, Flush, Dyspnoe, Husten, Abdominalschmerz, Obstipation, Stomatitis, Erkrankung d. Mundraumes, Hyperbilirubinämie, Palmar-plantares Erythrodyästhesie-Syndrom, Hautausschlag, Alopezie, Pruritus, trockene Haut, Proteinurie, Fieber, Ödem, Schleimhautentzünd., Unwohlsein, Leberenzyme erhöht, alkalische Phosphatase erhöht, Gewichtsabnahme. Gelegentlich: sept. Schock, infekt. Enteritis, Lungeninfekt., Gallengangsentzündung, Grippe, Harnwegsinfekt., Zahnfleischinfekt., Herpes Zoster, Tinea pedis, Candidiasis, bakt. Infekt., Infektion, Krebsbeschmerzen, Panzytopenie, Granulozytopenie, Monozytopenie, Erythropenie, Leukozytose, Dehydratation, Hyperglykämie, Hyperkalämie, Hypokalämie, Hypophosphatämie, Hyponatriämie, Hypokaliämie, Gicht, Angst, Neurotox., Dysästhesie, Hyperästhesie, Hypästhesie, Synkope, Parästhesie, Brennen, Lethargie, Sehschärfe vermind., verschwomm. Sehen, Diplopie, Katarakt, Konjunktivitis, trock. Auge, Vertigo, Ohrenbeschw., Angina p., Arrhythmie, Palpitationen, Embolie, Hypertonie, Hypotonie, Lungenembolie, Pleuraerguss, Rhinorrhoe, Dysphonie, Schmerzen im Oropharynx, Epistaxis, hämorrhagische Enterokolitis, GI-Blutung, akute Pankreatitis, Aszites, Ileus, Subileus, Kolitis, Gastritis, Refluxgastritis, Oesophagitis, Magenentleerung gestört, Bauch aufgetrieben, Analentzündung, Mundulzeration, Dyspepsie, gastroösoph. Refluxkrank., Proktalgie, Polyo an Wangenschleimhaut, Zahnfleischbluten, Glossitis, Parodontose, Zahnerkrank., Brechreiz, Flatulenz, Mundgeruch, Hepatotox., Gallenblasendil., Exfoliation der Haut, Urtikaria, Lichtempf.reakt., Erythem, Akne, Hyperhidrosis, Blase, Nagelerkrank., Gelenkschwellung, Arthralgie, Knochenschmerzen, Myalgie, muskuloskelet. Schmerz, Muskelschwäche, Muskelkrämpfe, Schmerz in Extremitäten, Gefühl der Schwere, Nierenversagen, nichtinfekt. Zystitis, Störungen bei Entleerung d. Harnblase, Hämaturie, Leukozyturie, Menstruationsstör., generelle Verschlecht. d. phys. Gesundheitszust., Schmerzen, Gefühl der Körpertemp.änd., Xerose, Kreatinin erhöht, Verlängerung QT im EKG, INR erhöht, aktivierte partielle Thromboplastinzeit verlängert, Blutharnstoff erhöht, Lactatdehydrogenase erhöht, Gesamtprotein erniedrigt, C-reaktives Protein erhöht, Hämatokrit erniedrigt. Erfahrungen nach der Marktzulassung: interstitielle Lungenerkrank. b. Pat. in Japan. Weitere Hinweise siehe Fachinformation. **Verschreibungspflichtig.** Pharmazeut. Unternehmer: Les Laboratoires Servier, 50, rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, Frankreich. Örtl. Vertreter: Servier Deutschland GmbH, Elsenheimerstr. 53, D-80687 München, Tel.: +49 (0)89 57095 01. Stand: März 2017

LONSURF® is licensed to Servier by Taiho, co-developed globally and marketed in their respective territories.



Highlights 2019

genügend fit für eine Therapie mit OCap. Die Randomisierung erfolgte in 3 Dosislevel:

- Level A: Oxaliplatin 130mg/m² d1, Capecitabin 625mg/m² bd d1-21, q21d,
- Level B: 80% von Level A,
- Level C: 60% von Level A.

Die Studie bestätigte hinsichtlich des PFS eine Nichtunterlegenheit der reduzierten Dosislevel B und C gegenüber der vollen Dosis in Level A. In Bezug auf die OTU erzielte das Level C, also die niedrigste Dosierung, die besten Ergebnisse, selbst bei den jüngeren, weniger gebrechlichen Patienten mit gutem Allgemeinzustand. Keine Gruppe konnte identifiziert werden, die von der höheren Dosierung profitierte.

Zusammenfassend sollten die Ergebnisse dieser großen Studie für zukünftige Behandlungsempfehlungen herangezogen werden; insbesondere für ältere und gebrechliche Patienten empfiehlt sich die niedrigere Dosis mit Capecitabin und Oxaliplatin, da sie bei vergleichbarer Wirksamkeit weniger Toxizität und eine bessere OTU verursacht.

Literatur

- [1] Bang Y-J, Muro K, Fuchs CS, et al. (2017) KEYNOTE-059 cohort 2: Safety and efficacy of pembrolizumab (pembro) plus 5-fluorouracil (5-FU) and cisplatin for first-line (1L) treatment of advanced gastric cancer. *J Clin Oncol* 35 (suppl; abstr 4012)
- [2] Hall PS, Swinson D, Waters JS, et al. (2019) Optimizing chemotherapy for frail and elderly patients (pts) with advanced gastroesophageal cancer (aGOAC): The G02 phase III trial. *J Clin Oncol* 37 (suppl; abstr 4006)
- [3] Park SH, Zang DY, Han B, et al. (2019) ARTIST 2: Interim results of a phase III trial involving adjuvant chemotherapy and/or chemoradiotherapy after D2-gastrectomy in stage II/III gastric cancer (GC). *J Clin Oncol* 37 (suppl; abstr 4001)
- [4] Taberero J, Van Cutsem E, Bang Y-J, et al. (2019) Pembrolizumab with or without chemotherapy versus chemotherapy for advanced gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) adenocarcinoma: The phase III KEYNOTE-062 study. *J Clin Oncol* 37 (suppl; abstr LBA4007)
- [5] Verheij M, Jansen EPM, Cats A, et al. (2016) A Multicenter Randomized Phase III Trial of Neo-Adjuvant Chemotherapy Followed by Surgery and Chemotherapy or by Surgery and Chemoradiotherapy in Resectable Gastric Cancer: First Results from the CRITICS Study. *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl; abstr 4000)
- [6] Wainberg ZA, Yoon HH, Catenacci DVT, et al. (2019) Efficacy and safety of pembrolizumab (pembro) alone or in combination with chemotherapy (chemo) in patients (pts) with advanced gastric or gastroesophageal (G/GEJ) cancer: Long-term follow up from KEYNOTE-059. *J Clin Oncol* 37 (suppl; abstr 4009)



Pankreas- und Gallengangskarzinom

Prof. Dr. med. Hana Algül, Direktor des Comprehensive Cancer Center München-TUM und Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II im Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München (TUM)

Auf dem diesjährigen amerikanischen Krebskongress sind für das Pankreas- und Gallengangskarzinom Ergebnisse aus drei Phase-III-Studien vorgestellt worden, deren Erkenntnisse in die Therapie einfließen werden.

1. Pankreaskarzinom

1.1 APACT-Studie zum Stellenwert von nab-Paclitaxel und Gemcitabin in der adjuvanten Therapie des primär resezierten Pankreaskarzinoms

Nur etwa 10%–15% aller Patienten mit der Erstdiagnose Pankreaskarzinom eignen sich für eine Operation, die gegenwärtig auch die einzige Heilungschance darstellt. Eine anschließende adjuvante Chemotherapie über einen Zeitraum von 6 Monaten gehört zum Standard. Die Art der durchzuführenden Chemotherapie war in den letzten Jahren Gegenstand einiger Phase-III-Studien. Lange Zeit galt nach den Daten der CONKO-Studie Gemcitabin als erste Wahl. In den darauffolgenden Jahren zeigten die ESPAC-Studien,

dass nicht nur Capecitabin und Gemcitabin gleichwertige Substanzen in der Adjuvanz sind, sondern dass die Kombination Gemcitabin/Capecitabin der Gemcitabin-Monotherapie überlegen ist. Zur ASCO-Jahrestagung 2018 stellte die französische PRODIGE-Studiengruppe die lang erwarteten Daten zum Stellenwert von FOLFIRINOX in der Adjuvanz vor. Die Ergebnisse bedeuteten einen deutlichen Fortschritt im Vergleich zu den bisherigen Daten, wenngleich die Verträglichkeit auch des modifizierten Protokolls sehr schlecht war. Daher waren an die Studie zu Gemcitabin/nab-Paclitaxel – das zweite nach FOLFIRINOX wirksame Erstlinienregime aus der MPACT-Studie – große Erwartungen geknüpft.



Diese sogenannte APACT-Studie wurde auf der ASCO-Jahrestagung 2019 vorgestellt [3]. Der primäre Endpunkt war zwar sinnvollerweise das krankheitsfreie Überleben, allerdings wurde die Bildgebung – anders als in den bisherigen zu dieser Fragestellung durchgeführten Studien – von unabhängigen Radiologen beurteilt (sogenanntes independently assessed DFS). Sekundäre Endpunkte waren neben der Sicherheit das Gesamtüberleben.

Eingeschlossen wurden 866 resezierte Patienten, die alle vor der Randomisierung in einem guten Allgemeinzustand (ECOG 0 und 1) waren, CA-19-9-Werte von <100 sowie ein unauffälliges CT aufwiesen und deren OP nicht länger als 12 Wochen zurücklag. Im Kontrollarm erhielten die Patienten Gemcitabin mono.

Das krankheitsfreie Überleben auf der Grundlage einer verblindeten unabhängigen Beurteilung der Bildgebung war zwischen den Behandlungsarmen nicht unterschiedlich. Damit ist die Studie in Bezug auf den primären Endpunkt leider negativ. Beurteilten jedoch die Radiologen vor Ort die im Rahmen der Studie durchgeführte Bildgebung, so zeigt sich mit 16,6 versus 13,7 Monaten ein signifikanter Unterschied: HR 0,82; $p=0,0168$.

Diese Analyse passt auch eher zu den Gesamtüberlebensdaten. Dort war in der Interimsanalyse ein Unterschied von 4,3 Monaten zugunsten des Testarmes aufgefallen: Medianes Gesamtüberleben 40,5 versus 36,2 Monate; HR 0,82; $p=0,045$. Die Subgruppenanalysen zeigten eine, wenn auch nicht signifikante Tendenz zugunsten des Testarmes. Patienten mit R1-Resektion, ECOG 1, lymphonodalem Befall und mäßig differenziertem Adenokarzinom scheinen bei allerdings kleinen Fallzahlen von der Therapie noch am ehesten zu profitieren.

Die Rate der peripheren Neuropathie lag im Testarm bei 15%, bei insgesamt jedoch gut verträglicher Therapie. Zusammenfassend kann angesichts der fehlenden statistischen Signifikanz und/oder des geringen Benefits keine Empfehlung zu einem generellen Einsatz von Gemcitabin/nab-Paclitaxel in der adjuvanten Situation nach Resektion eines Pankreaskarzinoms gegeben werden. Dies auch vor dem Hintergrund eines leider immer noch fast regelhaften Rezidivs, wo dann nab-Paclitaxel sinnvollerweise eingesetzt werden sollte.

1.2 POLO-Studie zum Stellenwert einer Erhaltungstherapie mit Olaparib nach erfolgreicher Platinbasierter Exposition bei Patienten mit BRCA-Keimbahnmutation und metastasiertem Pankreaskarzinom

Die Einführung von FOLFIRINOX in die Therapie des metastasierten Pankreaskarzinoms war ein wichtiger Schritt in der palliativen Therapie. Damit konnte zum ersten Mal eine signifikante und klinisch relevante Verlängerung des Gesamtüberlebens erreicht werden. Auffällig waren innerhalb dieser Studie der Anteil von partiellen oder kompletten Remissionen beim Pankreaskarzinom, der

in diesem Ausmaß bisher nicht dokumentiert wurde. Diese Patienten scheinen exzellent auf das FOLFIRINOX zu reagieren. Welche Patienten und welche genetische Grundlage dafür verantwortlich sind, war jedoch nicht bekannt.

Genetische Analysen an vielen Pankreaskarzinomen haben gezeigt, dass auch beim Bauchspeicheldrüsenkrebs in 4%–9% der Fälle Mutationen des BRCA-Gens vorliegen. Veränderungen dieses Gens führen dazu, dass spontan auftretende Veränderungen des Erbguts nicht mehr adäquat korrigiert werden können und daher Krebs entstehen kann. Die so entstandenen Tumorzellen reagieren jedoch sehr anfällig auf Platin-Derivate, da diese DNA-Strangbrüche auslösen können. Aus Studien beim Mamma- und Ovarialkarzinom, wo Mutationen des BRCA-Gens häufiger sind, ist bereits bekannt, dass die Substanzklasse der sogenannten PARP-Inhibitoren in der Erhaltungstherapie bei Vorliegen dieser Mutationen wirksam und daher etabliert sind. PARP-Hemmer sind Hemmstoffe des Enzyms Poly-ADP-Ribose-Polymerase, das eine wichtige Rolle in der Reparatur von DNA-Schädigungen einnimmt. Ihr Einsatz kann daher den Zelltod in BRCA-mutierten Krebszellen forcieren.

Vor diesem Hintergrund wurde in Analogie zu den bereits existierenden Studien beim Mamma- und Ovarialkarzinom die POLO-Studie aufgelegt [1]. Sie überprüft den Stellenwert einer Erhaltungstherapie mit Olaparib bei Patienten mit einem metastasierten Pankreaskarzinom und einer BRCA-Keimbahnmutation nach einer mindestens 16-wöchigen Platin-Therapie, unter der die Erkrankung mindestens stabil gewesen ist. Über 3000 Patienten wurden weltweit getestet, um 247 Patienten mit einem metastasierten Pankreaskarzinom und einer BRCA-Keimbahnmutation zu identifizieren. Nach Ausschluss von 93 Patienten aus verschiedenen Gründen (zum Beispiel wegen Tumorprogress oder Ablehnung zur Teilnahme an der Studie) wurden insgesamt 151 Patienten im Verhältnis von 3:2 in eine Olaparib- beziehungsweise Placebo-Gruppe randomisiert.

Der primäre Endpunkt war das progressionsfreie Überleben. Die zentrale unabhängige Beurteilung der Bildgebung zeigte, dass das mediane progressionsfreie Überleben in der Olaparib-Gruppe mit 7,4 Monaten im Vergleich zum Placebo-Arm mit 3,8 Monaten deutlich verlängert ist. So waren in der Olaparib-Gruppe nach 12 beziehungsweise 24 Monaten nach Randomisierung 34% beziehungsweise 22% der Patienten stabil, wohingegen nur 15% beziehungsweise 10% der Patienten unter Placebo eine Tumorkontrolle zeigten. In allen Subgruppenanalysen zeigte sich ein Vorteil für die Erhaltungstherapie mit Olaparib [1]. Interessanterweise übertrug sich dieser Vorteil noch nicht in ein verlängertes Gesamtüberleben. Allerdings konnten bisher nur 46% der Fälle für das Gesamtüberleben analysiert werden. Die mittlere Ansprechdauer lag im Olaparib-Arm bei 24,9, im Placebo-Arm bei 3,7 Monaten.

Die Ergebnisse der Lebensqualitätserhebung unterschieden sich zwischen beiden Gruppen nicht, wenngleich nur von den Olaparib-Patienten Daten über mehr als 16 Wochen vorlagen. Das Toxizitätsprofil zeigte keine Überraschungen im Vergleich zu den bis-



TECENTRIQ® ▼ + Avastin® + Carboplatin + Paclitaxel

Neu: Für das Chemotherapie-naive
Nicht-Plattenepithel-NSCLC zugelassen^{1,2}

VERBINDUNGEN FÜR PATIENTEN, DIE MEHR BRAUCHEN

BEI LEBERMETASTASEN
BEI EGFR-MUTATION*

 **TECENTRIQ®**
atezolizumab

Dem Leben verbunden.

* Nach Versagen der entsprechenden zielgerichteten Therapien

1 Aktuelle Fachinformation TECENTRIO®

2 Socinski MA et al. N Engl J Med 2018; 378: 2288-2301. doi: 10.1056/NEJMoa1716948

Tecentriq® 1.200 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Bitte melden Sie Nebenwirkungen an die Roche Pharma AG (grenzsch.drug_safety@roche.com oder Fax +49 7624/14-3183) oder an das Paul-Ehrlich-Institut (www.pei.de oder Fax: +49 6103/77-1234).

Wirkstoff: Atezolizumab. **Zusammensetzung:** Eine Durchstechflasche mit 20 ml Konzentrat enthält 1200 mg Atezolizumab, entsprechend einer Konzentration von 60 mg/ml vor Verdünnung. Sonstige Bestandteile: L-Histidin, Essigsäure 99 %, Sucrose, Polysorbat 20, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiet(e):** *Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Urothelkarzinom:* Tecentriq als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms (UC) nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie oder, die für eine Behandlung mit Cisplatin als ungeeignet angesehen werden, und deren Tumoren eine PD-L1-Expression ≥ 5 % aufweisen. *Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom:* Tecentriq wird angewendet in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit nicht-plattenepithelialer Histologie. Bei Patienten mit EGFR-Mutationen oder ALK-positivem NSCLC ist Tecentriq in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin nur nach Versagen der entsprechenden zielgerichteten Therapien anzuwenden. Tecentriq als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger Chemotherapie. Patienten mit EGFR-Mutationen oder ALK-positivem NSCLC sollten vor der Therapie mit Tecentriq zudem auch bereits entsprechende zielgerichtete Therapien erhalten haben.

Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen Atezolizumab oder einen der oben genannten sonstigen Bestandteile. **Nebenwirkungen:** *Monotherapie:* Harnwegsinfektionen, verminderter Appetit, Husten, Dyspnoe, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Hautausschlag, Pruritus, Arthralgie, Rückenschmerzen, Fieber, Fatigue, Asthenie, Thrombozytopenie, Hypersensitivität, Hypothyreose, Hypokaliämie, Hyponatriämie, Hypotonie, Pneumonitis, Hypoxie, verstopfte Nase, Bauchschmerzen, Kolitis, Dysphagie, erhöhte AST/ALT, Hepatitis, Schmerzen des Bewegungsapparates, infusionsbedingte Reaktionen, grippeähnliche Erkrankung, Schüttelfrost, Hyperthyreose, Diabetes mellitus, Nebenniereninsuffizienz, Guillain-Barré-Syndrom, Meningoenzephalitis, Pankreatitis, Hypophysitis, myasthenes Syndrom, Myokarditis, Nephritis. *Kombinationstherapie:* Anämie, Thrombozytopenie, Neutropenie, Hypothyreose, verminderter Appetit, Hypomagnesiämie, periphere Neuropathie, Dyspnoe, Übelkeit, Diarrhoe, Verstopfung, Hautausschlag, Pruritus, Arthralgie, Fieber, Fatigue, Hypokaliämie, Hyponatriämie, Stomatitis. Verschreibungspflichtig. **Hinweise der Fachinformation beachten.** **Pharmazeutischer Unternehmer:** Roche Registration GmbH, Grenzsch-Wyhlen, DE. Weitere Informationen auf Anfrage erhältlich. Vertreter in Deutschland: Roche Pharma AG, Grenzsch-Wyhlen. Stand der Information: März 2019

www.krebsimmuntherapie.de



herigen Erkenntnissen zu Olaparib in der Erhaltungstherapie beim Mamma- oder Ovarialkarzinom.

Diese Studie verdeutlicht, dass beim Pankreaskarzinom eine genetische Testung auf Keimbahnmutationen des BRCA-Gens vorgenommen werden sollte. Liegt eine solche Mutation vor und zeigt der Patient ein Ansprechen auf eine Platin-haltige Therapie, so qualifiziert er sich für eine Olaparib-Therapie. Ob das Ansprechen auf PARP-Inhibitoren nur bei Vorliegen einer Keimbahnmutation nachweisbar ist und nicht etwa bei somatischen oder anderen BRCA-assoziierten Tumoren, wird in laufenden Studien überprüft und bleibt daher abzuwarten.

2. Gallengangskarzinom

2.1 ABC-06 Studie definiert den ersten Standard in der Zweitlinientherapie des lokal fortgeschrittenen und metastasierten Gallengangskarzinoms

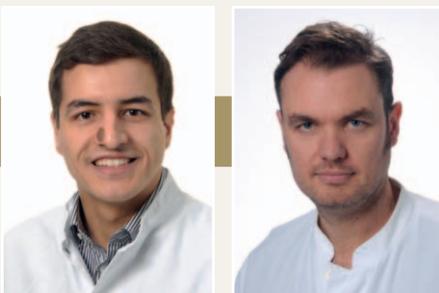
Die Therapie des Gallengangskarzinoms stellt nach wie vor eine große Herausforderung dar. Neben den chirurgischen und endoskopischen Maßnahmen ist die systemische Chemotherapie ein wichtiger Bestandteil der Behandlung des cholangiozellulären Karzinoms (CCC). Weniger als 20% der Patienten eignen sich in der Erstlinientherapie für eine chirurgische Maßnahme, die meisten Patienten benötigen eine Systemtherapie. Die Studie ABC-02 definierte erstmals den Standard in der Erstlinientherapie. Die Kombination von Gemcitabin mit Cisplatin zeigte einen Benefit gegenüber der Monotherapie mit Gemcitabin. Eingeschlossen waren neben dem irresektablen/metastasierten intrahepatischen auch das extrahepatische CCC und das Gallenblasenkarzinom.

Ein Standard für die Zweitlinientherapie fehlt weiterhin. Die Studie ABC-06 versucht nun, die erste Zweitlinientherapie nach Gemcitabin/Cisplatin-Versagen bei Patienten im ECOG 0-1 zu definieren. Dabei wurde der Stellenwert eines modifizierten FOLFOX-Schemas (85 mg/m² Oxaliplatin) im Vergleich zu Placebo getestet [2]. In beiden Gruppen waren alle Maßnahmen zur Symptomkontrolle (zum Beispiel endoskopische Drainage, Anti-Emese, Antibiotikatherapie) zugelassen.

Primärer Endpunkt bei 162 eingeschlossenen Patienten war das Gesamtüberleben. Nach Analyse beider Gruppen zeigte sich mit 6,2 versus 5,3 Monaten zugunsten der mFOLFOX-behandelten Patienten ein signifikanter Überlebensvorteil. Die Hazard Ratio betrug 0,60. Die 6-Monats-Überlebensrate in der mFOLFOX-Gruppe betrug 50,6% und 35,5% im Placebo-Arm. Interessanterweise war der Effekt bei den Patienten, die auf Platin in der Erstlinie resistent waren, auch signifikant nachweisbar. Das Nebenwirkungsspektrum war in der mFOLFOX-Gruppe natürlich verstärkt erkennbar, aber es blieb mit den gewöhnlichen Mitteln beherrschbar. Damit stellt das modifizierte mFOLFOX den neuen Standard in der Zweitlinientherapie des nichtresektablen beziehungsweise metastasierten Gallenwegskarzinoms dar.

Literatur

- [1] Kindler HL, Hammel P, Reni M, et al. (2019) Olaparib as maintenance treatment following first-line platinum-based chemotherapy (PBC) in patients (pts) with a germline BRCA mutation and metastatic pancreatic cancer (mPC): Phase III POLO trial. J Clin Oncol 37 (suppl; abstr LBA4)
- [2] Lamarca A, Palmer DH, Wasan HS, et al. (2019) ABC-06: A randomised phase III, multi-centre, open-label study of Active Symptom Control (ASC) alone or ASC with oxaliplatin / 5-FU chemotherapy (ASC+mFOLFOX) for patients (pts) with locally advanced / metastatic biliary tract cancers (ABC) previously-treated with cisplatin/gemcitabine (CisGem) chemotherapy. J Clin Oncol 37 (suppl; abstr 4003)
- [3] Tempero MA, Reni M, Riess H, et al. (2019) APACT: phase III, multicenter, international, open-label, randomized trial of adjuvant nab-paclitaxel plus gemcitabine (nab-P/G) vs gemcitabine (G) for surgically resected pancreatic adenocarcinoma. J Clin Oncol 37 (suppl; abstr 4000)



Hepatozelluläres Karzinom

Najib Ben Khaled, Priv.-Doz. Dr. med. Enrico N. De Toni
Medizinische Klinik und Poliklinik II des Klinikums der Universität München (LMU)

Obwohl die Zahl der Todesfälle durch Leberkrebs weltweit zunimmt, ist die Inzidenz des hepatozellulären Karzinoms (HCC) in Deutschland über die letzten 20 Jahre stabil geblieben. Darüber hinaus hat sich die Prognose des HCCs in Deutschland deutlich verbessert, was vor allem auf die Umsetzung von Früherkennungs-Richtlinien zurückzuführen ist. Dadurch hat ein immer größer werdender Anteil von Patienten die Chance, im Rahmen einer frühzeitigen chirurgischen oder anderen lokalen Therapie kurativ behandelt zu werden [1]. Die jüngsten Entwicklungen in der systemischen Therapie des HCCs eröffnen darüber hinaus neue und vielversprechende therapeutische Perspektiven. Dies lässt hoffen, dass sich das immer noch sehr schlechte Outcome für Patienten in fortgeschrittenen Krankheitsstadien in den nächsten Jahren verbessern wird.

Highlights 2019

1. Einführung

Sorafenib war in den letzten 10 Jahren der Goldstandard der systemischen HCC-Therapie. Nach der Zulassung von Lenvatinib, einer Alternative zu Sorafenib in der Erstlinientherapie, sowie von Regorafenib, Cabozantinib und Ramucirumab als Zweitlinientherapie ist die Anzahl der für die Behandlung des fortgeschrittenen HCCs verfügbaren Substanzen rapide gestiegen. Gleichzeitig erhielten Nivolumab und Pembrolizumab auf der Grundlage aussichtsreicher Ergebnisse von Phase-II-Studien eine beschleunigte Zulassung in den USA, und schufen damit die Voraussetzungen für eine umfassende klinische Erforschung von Immuntherapien in der Therapie des HCCs (Abb. 1).

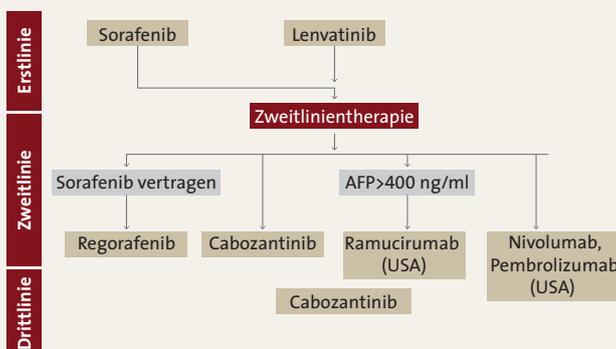


Abbildung 1: Optionen in der Erst-, Zweit- und Drittlinentherapie in der systemischen Behandlung von Patienten mit hepatozellulärem Karzinom (HCC). AFP Alpha-Fetoprotein.

2. Immun-Checkpoint-Inhibitoren

Diese neue Rolle der Immun-Checkpoint-Inhibitoren-basierten Therapie des HCCs wird durch zwei Studien verdeutlicht, die auf der ASCO-Jahrestagung 2019 vorgestellt wurden. Bei beiden geht es um den Einsatz von Immun-Checkpoint-Inhibitoren (ICI) bei vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem HCC: KEYNOTE-240 [2] sowie CheckMate 040 [5].

2.1 KEYNOTE-240: Pembrolizumab versus Placebo

In der randomisierten Phase-III-Studie KEYNOTE-240 wurde Pembrolizumab versus Placebo untersucht. Es gab vielversprechende Ergebnisse sowohl im Hinblick auf das Gesamtüberleben als auch bezüglich der Ansprechraten [2]:

- Pembrolizumab verlängerte gegenüber Placebo das Gesamtüberleben: 13,9 Monate (HR 0,78; $p=0,0238$).
- Die Gesamtansprechraten im Pembrolizumab-Arm betrug 18,3%.

Diese Ergebnisse heben sich positiv ab von den Ergebnissen aller bisherigen Phase-III-Studien zur systemischen Behandlung des HCCs. Und doch war diese Studie negativ in Bezug auf das im Voraus festgelegte statistische Signifikanzniveau: Gefordert war ein p-Wert von 0,0174. Dies ist sehr wahrscheinlich zum einen auf das Vorhandensein von co-primären Endpunkten zurückzuführen. Zum anderen könnte das formal negative Ergebnis dem hohen Anteil von Patienten geschuldet sein, der nach der Studie mit Medikamenten behandelt wurde, die zum Zeitpunkt der Studien-design-Verabschiedung noch nicht zugelassen waren (Abb. 2).

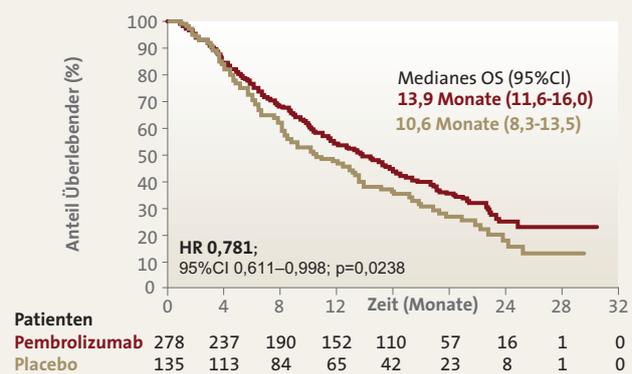


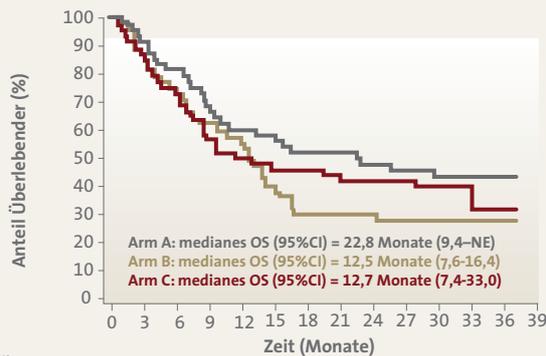
Abbildung 2: Gesamtüberleben in der Phase-III-Studie KEYNOTE-240. Adaptiert nach [2].

KEYNOTE-240 bestätigt die positiven Ergebnisse der früheren Phase-II-Studie sowie den Stellenwert der ICI in der Behandlung des HCCs. Gleichzeitig verdeutlicht die Studie jedoch die Schwierigkeiten bei der Durchführung von Phase-III-Studien in der sich schnell entwickelnden Landschaft der HCC-Therapie.

2.2 CheckMate 040: Kombination aus Nivolumab/Ipilimumab

CheckMate 040 ist eine Phase-I/II-Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit des kombinierten Einsatzes von Nivolumab/Ipilimumab bei der Behandlung von Patienten, die zuvor Sorafenib erhalten hatten [5]. Insgesamt 148 Patienten wurden in drei Untersuchungsarme mit unterschiedlichen Dosiskombinationen dieser Wirkstoffe randomisiert (Abb. 3). Konstant hohe Ansprechraten (>30% in jedem Arm), eine signifikante Anzahl von vollständigen Remissionen und ein akzeptables und kontrollierbares Sicherheitsprofil wurden berichtet.

Interessanterweise wurden die vielversprechendsten Ergebnisse (medianes Gesamtüberleben 22,8 Monate) im Arm A beobachtet, in dem die Patienten mit 3 mg/kg Körpergewicht Ipilimumab und 1 mg/kg Körpergewicht Nivolumab behandelt wurden. Diese Ergebnisse, die durch eine bevorstehende Phase-III-Studie in der Erstlinienbehandlung bestätigt werden müssen, deuten darauf hin, dass die Kombination von 2 Immun-Checkpoint-Inhibitoren eine erfolgversprechende Strategie zur Behandlung des HCCs darstellt.



Patienten	50	45	39	32	29	27	25	25	23	21	19	7	1	0
NIVO1+IPI3 q3w	50	45	39	32	29	27	25	25	23	21	19	7	1	0
NIVO3+IPI1 q3w	49	41	36	30	26	18	14	14	14	13	13	2	1	0
NIVO3 q2w + IPI1 q6w	49	42	36	27	24	22	22	20	20	20	15	4	2	0

Abbildung 2: Gesamtüberleben in der Phase-III-Studie KEYNOTE-240. Adaptiert nach [2].

3. Fazit und Ausblick

Die doppelte Immun-Checkpoint-Blockade könnte jedoch nicht die einzige geeignete Strategie sein, um die Effektivität der immunbasierten Therapien zu verstärken. Die Ergebnisse der Checkmate-040-Studie ergänzen die aussichtsreichen Resultate von Studien der frühen klinischen Phase zur Therapie mit ICI in Kombination mit Kinase-Inhibitoren oder VEGF-Antagonisten. Insbesondere die kürzlich berichteten Ergebnisse der Kombinationen aus Pembro-

lizumab/Lenvatinib [3] oder Atezolizumab/Bevacizumab [4] in der Behandlung des HCCs sind Anlass zur Zuversicht.

Das Aufkommen von ICI in der schnell wachsenden Landschaft der systemischen HCC-Therapie könnte sich darüber hinaus nicht nur auf die Behandlung von Patienten in fortgeschrittenem Krankheitsstadium auswirken. Insbesondere die vielversprechenden Ergebnisse der Kombinationsbehandlung stellen die Rolle der etablierten lokoregionären Therapie in Frage, vor allem die der Chemoembolisation als einziger Standardoption für Patienten mit intermediärem HCC.

Literatur

- [1] De Toni EN, Schlesinger-Raab A, Fuchs M, et al. (2019) Age independent survival benefit for patients with hepatocellular carcinoma (HCC) without metastases at diagnosis: a population-based study. Gut 2019 doi: 10.1136/gutjnl-2018-318193 [published Online First: 2019/03/18]
- [2] Finn RS, Ryoo B-Y, Merle P, et al. (2019) Results of KEYNOTE-240: phase 3 study of pembrolizumab (Pembro) vs best supportive care (BSC) for second line therapy in advanced hepatocellular carcinoma (HCC). J Clin Oncol 37 (suppl; abstr 4004)
- [3] Ikeda M, Sung MW, Kudo M, et al. (2018) A phase 1b trial of lenvatinib (LEN) plus pembrolizumab (PEM) in patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC). J Clin Oncol 36(15_suppl):4076-76. doi: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.4076
- [4] Pishvaian MJ, Lee MS, Ryoo BY, et al. (2018) Updated safety and clinical activity results from a phase Ib study of atezolizumab + bevacizumab in hepatocellular carcinoma (HCC). Ann Oncol 29(suppl_8):mdy424.028-mdy424.028. doi: 10.1093/annonc/mdy424.028
- [5] Yau T, Kang Y-K, Kim T-Y, et al. (2019) Nivolumab (NIVO) + ipilimumab (IPI) combination therapy in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC): Results from CheckMate 040. J Clin Oncol 37 (suppl; abstr 4012)

Alle Manuale | TZM

■ Endokrine Tumoren

4. Auflage 2017, 312 Seiten, 24,90 €
ISBN 978-3-86371-249-5

■ Ernährung in der Onkologie

1. Auflage 2018, 136 Seiten, 30,00 €
ISBN 978-3-86371-267-9

■ Gastrointestinale Tumoren

9. Auflage 2013, 360 Seiten, 27,90 €
ISBN 978-3-86371-106-1

■ Hirntumoren und spinale Tumoren

4. Auflage 2016, 284 Seiten, 24,90 €
ISBN 978-3-86371-199-3

■ Knochentumoren und Weichteilsarkome

6. Auflage 2017, 232 Seiten, 24,90 €
ISBN 978-3-86371-242-6

■ Kopf- und Hals-Malignome

5. Auflage 2014, 396 Seiten, 27,90 €
ISBN 978-3-86371-133-7

■ Leukämien, myelodysplastische Syndrome und myeloproliferative Neoplasien

4. Auflage 2015, 252 Seiten, 24,90 €
ISBN 978-3-88603-160-3

■ Maligne Lymphome

10. Auflage 2015, 272 Seiten, 24,90 €
ISBN 978-3-86371-185-6

■ Maligne Melanome

6. Auflage 2011, 164 Seiten, 19,90 €
ISBN 978-3-88603-995-1

■ Maligne Ovarialtumoren

10. Auflage 2014, 156 Seiten, 18,90 €
ISBN 978-3-86371-111-5

■ Malignome des Corpus uteri

3. Auflage 2007, 88 Seiten, 19,90 €
ISBN 978-3-88603-906-7

■ Mammakarzinome

16. Auflage 2017, 420 Seiten, 27,90 €
ISBN 978-3-86371-246-4

■ Multiples Myelom

5. Auflage 2017, 308 Seiten, 24,90 €
ISBN 978-3-86371-211-2

■ Psychoonkologie

3. Auflage 2009, 296 Seiten, 18,90 €
ISBN 978-3-88603-964-7

■ Supportive Maßnahmen in der Hämatologie und Onkologie

2. Auflage 2014, 182 Seiten, 24,90 €
ISBN 978-3-86371-129-0

■ Tumoren der Lunge und des Mediastinums

11. Auflage 2017, 340 Seiten, 24,90 €
ISBN 978-3-86371-209-9

■ Urogenitale Tumoren

4. Auflage 2008, 372 Seiten, 18,90 €
ISBN 978-3-88603-941-8

■ Malignome der Vulva und Vagina

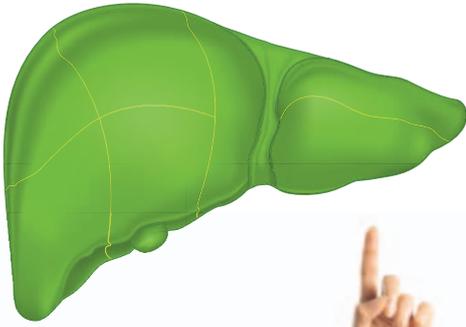
2. Auflage 2011, 76 Seiten, 14,90 €
ISBN 978-3-86371-009-5

■ Zervixkarzinom

2. Auflage 2004, 96 Seiten, 25,10 €
ISBN 978-3-88603-839-4

Bestellen Sie bei Ihrer Buchhandlung oder direkt beim Verlag.



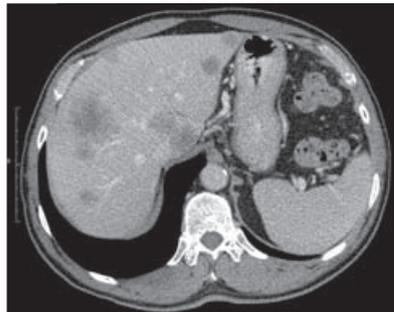


Selektive interne Radiotherapie (SIRT)

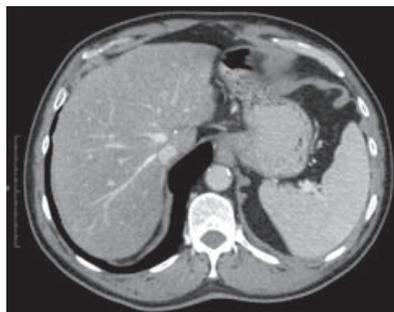
Eine alternative
Behandlungsoption für
inoperable Lebertumoren



Baseline CT Scan **vor** SIRT



Follow-up CT 4,7 Jahre **nach** SIRT



CR (Complete Response)

Advancing to the next level.



SIR-Spheres® ist eine eingetragene Marke der Sirtex SIR-Spheres Pty Ltd

Sirtex Medical Europe GmbH

Joseph-Schumpeter-Allee 33, 53227 Bonn, Germany

www.sirtex.com

Referenzen:

Archivdaten; Sirtex Medical Pty Ltd.

206-E-0619



Kolorektales Karzinom

Priv.-Doz. Dr. med. Dominik Paul Modest
 Klinik und Poliklinik III des Klinikums der Universität München (LMU)

Die onkologische Therapie des kolorektalen Karzinoms stagniert seit einigen Jahren etwas, da bis auf kleine molekulare Subgruppen (zum Beispiel MSI-H, BRAF) die Majorität der Tumoren nicht auf aktuelle Therapiekonzepte anspricht; dies inkludiert zielgerichtete und immunonkologische Konzepte. Auf der ASCO-Jahrestagung 2019 gab es jedoch Neuigkeiten zur Therapie des Hochrisiko-Kolonkarzinoms im Stadium UICC II, außerdem zu einer kleinen, bekannten molekularen Subgruppe des metastasierten kolorektalen Karzinoms (mKRK), nämlich den KRAS-G12C-mutierten Tumoren, sowie zur perioperativen Therapie des Kolonkarzinoms. Eingeschränkt „neu“ waren Daten zu Therapie-Intensivierungsstudien aus Deutschland (VOLFI) und Italien (TRIBE-2).

1. Therapie des Hochrisiko-Kolonkarzinoms (UICC II)

In einer gepoolten Subanalyse der IDEA-Kollaboration wurden neben den bereits bekannten Daten zu Patienten mit UICC-III-KRK auch Daten von mehr als 3000 Patienten mit UICC-II-Tumoren mit Risikofaktoren (etwa T4, zu wenig Lymphknotenresektion, Perforation bei OP etc.) untersucht [4]. Die Frage war, wie in der „großen“ IDEA-Studie, ob 3 Monate Oxaliplatin-basierte Therapie nicht unterlegen ist gegenüber einer 6-monatigen Oxaliplatin-basierten Therapie.

Ein erhebliches Problem der aktuellen Analyse besteht darin, dass die Baseline-Charakteristiken (wie T-Stadium, Grading des Tumors etc.) zwischen den einzelnen gepoolten Studien massiv schwankten und es zumindest von außen keineswegs sicher erscheint, ob die Population wirklich ein homogenes Kollektiv bildet. Die Autoren der Studie konnten in punkto Therapie-Effizienz die Ergebnisse der UICC-III-Kohorte auch im UICC-II-Stadium nachvollziehen: Mit einer CAPOX-Therapie kann eine Nichtunterlegenheit berichtet werden, mit FOLFOX jedoch nicht (Abb. 1).

Da die Wahl des Regimes jedoch nicht der Randomisierung unterlag, sondern durch die einzelnen Behandler gewählt werden konnte, ist dieser Befund mit Zurückhaltung zu werten. Unklar ist auch, ob im UICC-II-Stadium mit Risikofaktoren überhaupt Oxaliplatin gegeben werden sollte, oder ob eine reine Fluoropyrimidintherapie ausreicht. Hierzu bestehen weltweit in den Leitlinien sehr kontroverse Empfehlungen. Die deutsche Leitlinie (S3) würde am ehesten eine Therapie über 6 Monate mit Fluoropyrimidin vorschlagen.

2. Therapie des G12C-mutierten mKRK

AMG510 ist ein selektiver KRAS-G12C-Inhibitor, der im Rahmen einer Phase-I-Studie sowohl im NSCLC, als auch im mKRK getestet wurde [2]. In dieser Monotherapiestudie konnte eine gute Verträglichkeit (keine dosislimitierende Toxizität) der Substanz belegt werden. Auch eine möglicherweise dosisabhängige Tumorkontrolle wurde demonstriert, sodass eine weitere Entwicklung der Substanz angestrebt wird (Abb. 2). Die genannte Mutation betrifft etwa 4% aller Patienten mit mKRK und ist im Vergleich mit den ver-

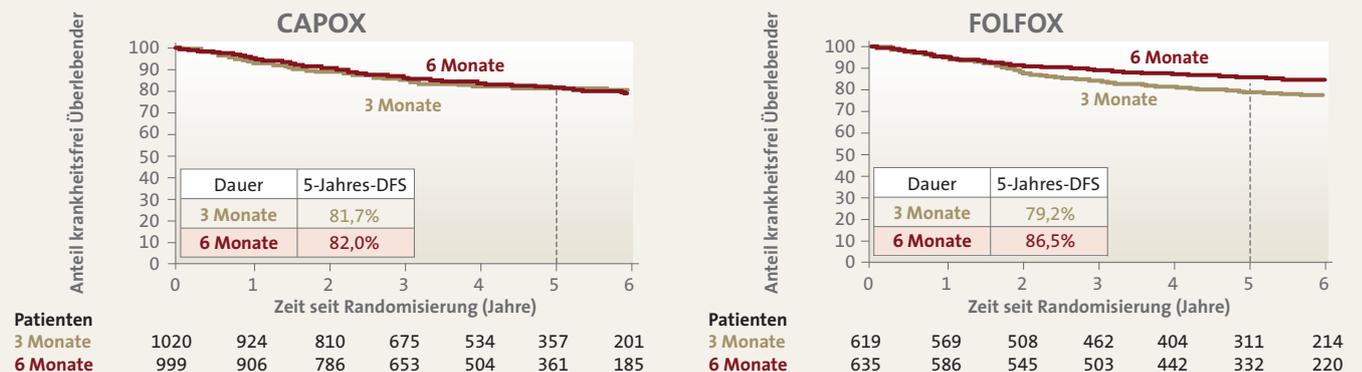


Abbildung 1: Vergleich der Regime CAPOX (Capecitabin, Oxaliplatin) und FOLFOX (Folinsäure, 5-Fluorouracil, Oxaliplatin) bezüglich des krankheitsfreien Überlebens (DFS). Adaptiert nach [4].

Highlights 2019

schiedenen individuellen RAS-Mutationen möglicherweise mit einer eher ungünstigen Prognose vergesellschaftet.

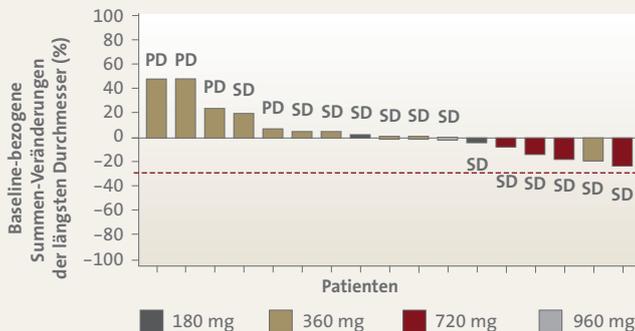


Abbildung 2: Dosisbezogene Aktivität des KRAS-G12C-Inhibitors AMG510 in CRC- und anderen soliden Tumoren, basierend auf alle 6 Wochen durchgeführten radiographischen Scans. PD Progression der Erkrankung, SD stabile Erkrankung. Adaptiert nach [2].

3. Perioperative Therapie des KRK

In der britischen FOXTROT-Studie wurde untersucht, ob eine perioperative Therapie (mit Oxaliplatin-basierter Chemotherapie) als Therapiekonzept (ähnlich dem beim Magenkarzinom) sinnvoll sein kann [5]. Hierzu wurde der herkömmliche Algorithmus (OP; dann gegebenenfalls Chemotherapie) verglichen mit der Sequenz von 6 Wochen präoperative Chemotherapie – OP – 18 Wochen postoperative Chemotherapie. Die Untersucher berichten nach 2 Jahren über eine numerisch bessere Tumorkontrolle mit der perioperativen Therapie (also Chemotherapie, Resektion, Chemotherapie) gegenüber dem klassischen Algorithmus (Resektion, Chemotherapie je nach Stadium; Abb. 3). Leider konnte die Studie diesen Unterschied aufgrund der überraschend niedrigen Rückfallrate aber nicht signifikant beweisen, obwohl der relative Vorteil exakt so groß war wie angenommen.

Die niedrige Rückfallrate hat mutmaßlich mit dem mittels CT durchgeführten und deshalb sehr ungenauen Staging zu tun. Man wollte Patienten mit T3/4- und/oder nodalpositiven Tumoren rekrutieren; wahrscheinlich ist wegen des ungenauen Stagings aber

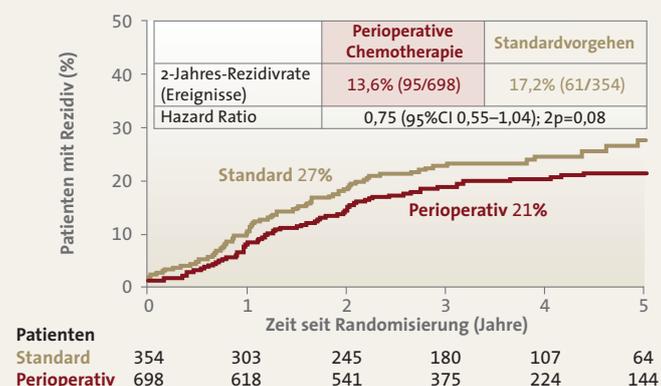


Abbildung 3: Erkrankungskontrolle in der FOXTROT-Studie nach 2 Jahren mit perioperativer Therapie versus Standardvorgehen (OP, dann gegebenenfalls Chemotherapie). Adaptiert nach [5].

eine nicht unerhebliche Fraktion von Patienten mit UICC-I- und II-Tumoren in die Studie gelangt, die ohnehin eine niedrige Rückfallrate haben und von einer Systemtherapie nicht sehr stark profitieren. Die Safety- und Feasibility-Daten unterstützen in der Tendenz ebenfalls eine präoperative Chemotherapie, sodass das Prinzip der perioperativen Therapie als interessantes Konzept weiterverfolgt werden sollte.

4. VOLFI-Studie: Panitumumab plus mFOLFOXIRI

Die VOLFI-Studie (AIO KRK0109) präsentierte auf dem ASCO erstmals Überlebensdaten zur Erstlinientherapie mit mFOLFOXIRI plus Panitumumab versus FOLFOXIRI und ebenfalls zur Qualität des Ansprechens [3]. Die Addition des Antikörpers veränderte das PFS nicht, im Gesamtüberleben ergab sich jedoch ein Trend zu einem besseren Outcome mit dem Antikörper, der möglicherweise aufgrund der zu geringen Größe der Studie keine Signifikanz erreichte. Die Ansprechtiefe war mit Panitumumab signifikant besser als mit alleiniger Chemotherapie. Das resultierende Regime kann damit bei entsprechenden Patienten (ECOG 0–1, keine Co-Morbidität, RAS-Wildtyp) insbesondere zur Konversionstherapie vor Metastasenresektion verwendet werden, wenn maximales Ansprechen benötigt wird.

5. TRIBE-2-Studie: FOLFOXIRI plus Bevacizumab versus FOLFOX-Doublette plus Bevacizumab

Die TRIBE-2-Studie konnte quasi als Remake der Vorgängerstudie die Überlegenheit einer Therapie mit FOLFOXIRI plus Bevacizumab versus einer Doublette (hier FOLFOX, in der ersten Studie: FOLFIRI) plus Bevacizumab belegen [1]. Sowohl Ansprechen als auch Überlebensendpunkte waren signifikant verbessert. Das Verdienst der TRIBE-2-Studie liegt maßgeblich darin, dass diese Therapie überwiegend bei Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren etabliert wurde (RAS-mutiert, BRAF-mutiert und/oder rechtsseitiger Primärtumor).

Literatur

- [1] Cremolini C, et al. (2019) Updated results of TRIBE2, a phase III, randomized strategy study by GONO in the first- and second-line treatment of unresectable mCRC. J Clin Oncol 37 (suppl; abstr 3508)
- [2] Fakih M, et al. (2019) Phase 1 study evaluating the safety, tolerability, pharmacokinetics (PK), and efficacy of AMG 510, a novel small molecule KRASG12C inhibitor, in advanced solid tumors. J Clin Oncol 37 (suppl; abstr 3003)
- [3] Geissler M, et al. (2019) Final results and OS of the randomized phase II VOLFI trial (AIO- KRK0109): mFOLFOXIRI + panitumumab versus FOLFOXIRI as first-line treatment in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer (mCRC). J Clin Oncol 37 (suppl; abstr 3511)
- [4] Iveson T et al. (2019) Prospective pooled analysis of four randomized trials investigating duration of adjuvant (adj) oxaliplatin-based therapy (3 vs 6 months {m}) for patients (pts) with high-risk stage II colorectal cancer (CC). J Clin Oncol 37 (suppl; abstr 3501)
- [5] Seymour M, et al. FOXTROT (2019): an international randomised controlled trial in 1052 patients (pts) evaluating neoadjuvant chemotherapy (NAC) for colon cancer. J Clin Oncol 37, 2019 (suppl; abstr 3504)

LEBEN NEU ERLEBEN

ULTOMIRIS®: der neue Standard of Care^{1,2,*}

DGHO
Satellitensymposium
13. Oktober 2019
08:00–08:45 Uhr
PNH: Fishing for
new Complement –
(Inhibition)

- Die erste und einzige **LANGWIRKSAME** PNH-Therapie^{3,*}
- Höchstens **6–7 INFUSIONEN PRO JAHR**
mit einer Infusion **ALLE 8 WOCHEN**³
- **WIRKSAM** und **SICHER** wie SOLIRIS® im direkten Vergleich^{1–3}

ULTOMIRIS®
(Ravulizumab)

* ULTOMIRIS® wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie (PNH):
- bei Patienten mit Hämolyse zusammen mit einem oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität,
- bei Patienten, die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen 6 Monate mit Eculizumab behandelt wurden
(siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

1 Lee JW et al., Blood 2019; 133(6):530–539. 2 Kulasekararaj AG et al., Blood 2019; 133(6):540–549. 3 Ultomiris Fachinformation.

Ultomiris 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. **Wirkstoff:** Ravulizumab. Wirkstoffgruppe: Immunsuppressiva, selektive Immunsuppressiva, ATC-Code: L04AA43. **Zusammensetzung:** Eine Durchstechflasche mit 30 ml enthält 300 mg Ravulizumab. Nach Verdünnung beträgt die endgültige Konzentration der zu infundierenden Lösung 5 mg/ml. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Natrium (5 mmol/115 mg pro Durchstechflasche). Sonstige Bestandteile: Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Dinatriumphosphat-Dihydrat, Natriumchlorid, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiet:** Behandlung von Erwachsenen mit Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie (PNH): Patienten mit Hämolyse zusammen mit einem oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität; Patienten, die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen 6 Monate mit Eculizumab behandelt wurden. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Ravulizumab oder einen der sonstigen Bestandteile; Patienten mit nicht ausgeheilter Infektion mit *Neisseria meningitidis* bei Behandlungsbeginn; Patienten ohne aktuellen Impfschutz gegen *Neisseria meningitidis*, es sei denn, sie erhalten eine geeignete Antibiotikaprophylaxe bis zu zwei Wochen nach der Impfung. **Nebenwirkungen:** Sehr häufig (≥ 1/10): Infektion der oberen Atemwege, Nasopharyngitis, Kopfschmerz. Häufig (≥ 1/100, < 1/10): Meningokokkeninfektion, Schwindelgefühl, Erbrechen, Übelkeit, Diarrhoe, abdomineller Schmerz, Dyspepsie, Ausschlag, Pruritus, Rückenschmerzen, Arthralgie, Myalgie, Muskelspasmen, Fieber, grippeähnliche Erkrankung, Fatigue, Schüttelfrost, Asthenie. **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit:** siehe veröffentlichte Fachinformation. **Verschreibungspflichtig/Rezept- und apothekenpflichtig, Pharmazeutischer Unternehmer/Zulassungsinhaber:** Alexion Europe SAS, 103–105, rue Anatole France, 92300 Levallois-Perret, Frankreich. **Stand der Information:** Juli 2019.