ISSN 1437-8019
Einzelverkaufspreis 4,– €

TZM News

2 | 2018

600 Teilnehmer des 7. Patiententags kamen Mitte April 2018 gemeinsam in Bewegung

TZM

CCC MÜNCHEN
COMPREHENSIVE
CANCER CENTER

Molekulare Diagnostik und Therapie:
Auf dem Weg zur Präzisionsonkologie
Philipp J. Jost, C. Benedikt Westphalen

Uroonkologie:
Neues von der ASCO-Jahrestagung 2018
Praxisverändernde Neuigkeiten zu Nierenzell-, Prostata- und Urothelkarzinom sowie zum Hodentumor
Robert Tauber

CANKADO: Digitales Tagebuch für Patienten
Wirksame E-Health-Unterstützung mit patientenorientiertem Datenschutz
Verena Hofmann, Timo Schinköthe

Seltene erbliche Tumorsyndrome:
Das Li-Fraumeni-Syndrom
Mutationen im *TP53*-Gen verursachen multiple Tumorerkrankungen
Verena Steinke-Lange, Elke Holinski-Feder

Zeitschrift des Tumorzentrums München und des CCC München
an den Medizinischen Fakultäten der Ludwig-Maximilians-Universität München
und der Technischen Universität München

Molekulare Tumorboards 3
Molekulare Diagnostik und Therapie: Auf dem Weg zur Präzisionsonkologie
Das Verständnis für die molekularen Grundlagen maligner Erkrankungen wächst rasant.
Philipp J. Jost, C. Benedikt Westphalen

Schwerpunkt 6
Uroonkologie: Neues von der ASCO-Jahrestagung 2018
Praxisverändernde Neuigkeiten zu Nierenzell-, Prostata- und Urothelkarzinom sowie zum Hodentumor
Robert Tauber

E-Health 10
CANKADO: Digitales Tagebuch für Patienten
Wirksame E-Health-Unterstützung mit patientenorientiertem Datenschutz
Verena Hofmann, Timo Schinköthe

ERN GENTURIS 13
Seltene erbliche Tumorsyndrome: Das Li-Fraumeni-Syndrom
Mutationen im *TP53*-Gen verursachen multiple Tumorerkrankungen
Verena Steinke-Lange, Elke Holinski-Feder

TZM-intern/Panorama
Alle Projekt- und Arbeitsgruppen des TZM 9
Leserbrief zur Therapie des Ovarialkarzinoms 15
Neues Manual zur Ernährung 15
CCC München für 4 weitere Jahre gefördert 15

Liebe Leserin, lieber Leser,

diese TZM-News erscheint gut 14 Tage nachdem wir im Rahmen der Highlights 2018 die wichtigsten Ergebnisse der ASCO-Jahrestagung in Chicago haben Revue passieren lassen. Zum ersten Mal waren das CCC München und das Tumorzentrum München verantwortlich für die Ausrichtung dieser Veranstaltung, und wir freuen uns über den großen Anklang, den die Highlights bei allen Beteiligten gefunden haben. Im Schwerpunktbeitrag dieser Ausgabe vertieft Robert Tauber von der Klinik für Urologie am Klinikum rechts der Isar die in Chicago präsentierten Erkenntnisse zu urologischen Tumoren.

In möglicherweise etwas weniger vertrautes Fahrwasser locken wir Sie mit dem Beitrag zu molekularer Diagnostik und Therapie. Philipp Jost und Benedikt Westphalen von den Medizinischen Kliniken III rechts beziehungsweise links der Isar berichten dort über die Arbeitsweise von molekularen Tumorboards. Die wesentliche Aufgabe solch interdisziplinärer Gremien besteht demnach darin, das molekulare Profil von Tumoren klinisch-wissenschaftlich zu analysieren, um gegebenenfalls mögliche Behandlungspfade zu identifizieren.

Fortschritte in der Digitalisierung gewinnen in der Betreuung des einzelnen Patienten immer mehr an Bedeutung. Was E-Health konkret bedeuten kann, verdeutlichen Verena Hofmann und Timo Schinköthe in ihrem Beitrag zum digitalen Patiententagebuch Cankado. Sie kooperieren dazu unter anderem eng mit dem Brustzentrum der LMU-Frauenklinik.

Auf Initiative des Tumorzentrums München beginnen wir in dieser Ausgabe schließlich mit einer kleinen Serie zu seltenen erblichen Tumorsyndromen. Den Anfang macht das Li-Fraumeni-Syndrom, das durch Mutationen im *TP53*-Gen verursacht wird. Die Autorinnen Elke Holinski-Feder und Verena Steinke-Lange engagieren sich im europäischen Referenz-Netzwerk für Genetische Tumor-Risiko-Syndrome und geben unter anderem wichtige Hinweise zu notwendigen Früherkennungsuntersuchungen.

Was es sonst noch gibt? Das Tumorzentrum München hat Mitte April seinen siebten Patiententag mit fabelhaften 600 Besuchern organisiert, die TZM-Arbeitsgruppe Ernährung in der Onkologie hat ihr erstes Manual publiziert – und ganz am Ende der Arbeiten für diese TZM-News erreicht uns schließlich noch die Nachricht, dass das CCC München von der Deutschen Krebshilfe für weitere vier Jahre gefördert wird. Wir freuen uns sehr und danken allen Beteiligten für ihr großartiges Engagement.

Herzlichst, Ihre

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

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

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

Prof. Dr. rer. soc. Peter Herschbach
Stellvertretender Direktor des CCC München

Impressum

TZM-News
ISSN: 1437-8019
© 2018 by Tumorzentrum München und LUKON Verlagsgesellschaft mbH, München
Redaktion
Prof. Dr. med. Volkmar Nüssler (verantwortlich), Günter Löffelmann, Petra Möbius, Hermann Werdeling, Ludger Wahlers, Tina Schreck (CvD), Anschrift wie Verlag

Anzeigen
Reinhard Bröker (Fon: 089-820737-20; R. Broeker@Lukon.de), Anschrift wie Verlag

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

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

Layout und Illustration
Charlotte Schmitz, 42781 Haan

Druck
Flyeralarm, 97080 Würzburg; Printed in Germany

Auflage 2.500 Exemplare

Bildnachweis
Titel: P. Moebius, Pfaffenhofen; Seite 10: Cankado Service GmbH, Martinsried; Seite 3: cassis (stock.adobe.com)

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.

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.

Comprehensive Cancer Center München

Molekulare Diagnostik und Therapie

*Philipp J. Jost, C. Benedikt Westphalen**

Auf dem Boden rasanter technischer Entwicklungen und wissenschaftlicher Erkenntnisse wächst das Verständnis für die molekularen Grundlagen maligner Erkrankungen zusehends. Um die Herausforderungen der Präzisionsonkologie zu meistern, wurden am CCC München spezielle diagnostische und therapeutische Programme sowie interdisziplinäre molekulare Tumorboards etabliert.

Auf dem Weg zur Präzisionsonkologie

Krebserkrankungen sind durch Fehler im Erbmaterial von Körperzellen verursacht. Diese Veränderungen in der DNS führen letztlich zur malignen Entartung einer Zelle, die bei Krebspatienten wegen fehlender oder nicht ausreichend aktiver Reparatur- beziehungsweise Apoptosemechanismen in der Lage ist, sich weiter zu teilen und damit zum Ursprung eines malignen Tumors zu werden.

In den letzten Jahren wurden die genetischen Veränderungen in Krebszellen immer detaillierter aufgeschlüsselt und verstanden. Gleichzeitig ist die Analyse des zellulären Erbguts technisch gesehen sehr viel einfacher geworden. Es besteht nun die Möglichkeit, präzise die genetischen Veränderungen jedes einzelnen Tumors zu verstehen. Vor diesem Hintergrund hat sich der Begriff Präzisionsonkologie etabliert.

Im engeren Sinne beschreibt Präzisionsonkologie ein Konzept, in dem die umfassende molekulare Charakterisierung einer malignen Erkrankung zu einer zielgerichteten Therapie für den individuellen Patienten führen soll. Die teils bahnbrechenden Erfolge zielgerichteter Therapieansätze bei verschiedenen malignen Erkrankungen haben dazu beigetragen, dass Patienten in zunehmendem Maße umfassender molekularer Diagnostik zugeführt werden. Die Interpretation und Klassifikation der gefundenen tumorgenetischen Alterationen, die Ableitung möglicher Auswirkungen auf die Biologie der Tumorzellen und schließlich die Zuordnung möglicher therapeutischer Zielstrukturen, die zur Erstellung eines molekularpathologischen Befundes führen, sind ein erster komplexer Schritt auf dem Weg zur Präzisionsonkologie.

Die Konzeption darauf basierender therapeutischer Strategien und Behandlungsoptionen birgt weitere Schwierigkeiten in sich, da sich individualisierte Therapieansätze zum Teil nur noch unzureichend in

*Stellvertretend für die gesamte Autorengruppe: Klaus Hans Metzeler, Kristina Riedmann, Philipp Blüm, Julian Walter Holch, Madeleine Flach, Nicole Pfarr, Hannah Malena, Andreas Jung, Wilko Weichert, Thomas Kirchner, Peter Herschbach, Volker Heinemann, Philipp J. Jost und C. Benedikt Westphalen

klassischen randomisierten Studienkonzepten abbilden lassen. Während der Begriff Präzisionsonkologie ein hohes Maß an Präzision suggeriert, finden sich für eine Vielzahl der individualisierten Therapieansätze heute allerdings noch nur vergleichsweise schwache wissenschaftliche Evidenzen [3]. Zudem ist der Zugang zu neuen zielgerichteten Substanzen nur im Rahmen klinischer Studien oder im individuellen Heilversuch (Off-label-Einsatz) möglich.

Folglich sind zur Umsetzung präzisionsonkologischer Therapieansätze hochspezialisierte diagnostische und therapeutische Strukturen notwendig: Molekulare Tumorboards begegnen diesen vielfältigen Anforderungen im Sinne eines interdisziplinären Ansatzes [1, 2]. Seit 2016 halten die beiden Standorte des Comprehensive Cancer Center München (CCC München) regelmäßige interdisziplinäre und standortübergreifende molekulare Tumorboards ab, um Krebspatienten Zugang zu neuartigen diagnostischen Möglichkeiten und innovativen Therapieansätzen zu ermöglichen.

Erweiterte molekulare Diagnostik

Der rapide technische Fortschritt im Bereich der hocheffizienten Erbgutanalyse (auch als Hochdurchsatzsequenzierung bezeichnet) bildet die Grundlage für eine erweiterte molekulare Diagnostik und dementsprechend auch für die Präzisionsonkologie. Heute lassen sich genetische Veränderungen im Erbgut von Krebszellen (bezeichnet als Mutationsanalysen) an einer großen Zahl von Genen mit einem technisch hohen, jedoch finanziell vertretbaren Aufwand durchführen.

Dabei unterscheidet man die fokussierte Analyse von Genen, die einen nachgewiesenen prädiktiven oder prognostischen Wert haben, mittels sogenannter Gengruppenanalysen, im Englischen als Gene Panels bezeichnet, die etwa 20–500 Gene abdecken können. Aufgrund des substanziell höheren Aufwandes wird hiervon die Analyse des gesamten kodierenden Genoms, also die Sequenzierung des gesamten Exoms, unterschieden, englisch als Whole Exome Sequencing (WES) bezeichnet. Noch umfassender ist die Sequenzierung des gesamten Genoms, das Whole Genome Sequencing (WGS), welches sowohl kodierende als auch regulierende Abschnitte der DNA umfasst.

Da die Sequenzierung von definierten Gengruppen auch aus archiviertem FFPE-Material (Formalin-fixiert und in Paraffin eingebettet) erfolgen kann, steht diese Technik in der klinischen Diagnostik im Vordergrund. Demgegenüber stellen umfassendere Erbgutanalysen wie WES und WGS spezielle Anforderungen an das Material und werden aufgrund der großen Datenmengen und der hohen Anforderungen an Bioinformatik und Interpretation derzeit noch überwiegend in klinischen Studien genutzt.

Ob eine Körperzelle entartet oder nicht, ist nicht ausschließlich von der Veränderung im kodierenden Teil des Erbguts abhängig. Zur Entartung der Zelle führt diese Mutation, wenn der veränderte Code im Rahmen der Genexpression tatsächlich in das entsprechend veränderte Transkript umgesetzt wird. Entscheidend für die potenzielle maligne Veränderung einer Zelle ist also nicht nur die Veränderung der kodierenden Sequenz im Erbgut, sondern auch die „Umsetzung“ oder „Verwendung“ dieser veränderten Erbinformation. Neben dem Genom (der Basensequenz der gesamten DNA im Zellkern) stellt deshalb das Transkriptom (die für die Biosynthese eines Proteins notwendige Abschrift eines Teils der DNA) eine wichtige zusätzliche Informationsebene dar. Somit können Genomanalysen durch die Analyse der Transkription (oder Genexpression) mittels Transkriptomsequenzierung erweitert werden.

Liquid Biopsy – Mutationsanalyse aus Körperflüssigkeiten

Gelegentlich stellt sich die Frage, wie bei Patienten vorgegangen werden soll, bei denen keine neuerliche Biopsie des Tumors möglich ist. Zum einen erlaubt die bereits erwähnte Analyse von Gewebe aus klassischer histologischer Aufarbeitung (FFPE) heutzutage eine robuste Möglichkeit zur Gengruppenanalyse (Targeted Gene Panel Sequencing). Zum anderen stehen auch auf der Seite der Analytik neue Möglichkeiten zur Verfügung, beispielsweise die Mutationsanalyse aus Körperflüssigkeiten. Bei diesem Verfahren spricht man von einer sogenannten flüssigen Biopsie oder Liquid Biopsy [4]. Die Methodik steht bisher allerdings nur für wenige ausgewählte Tumorentitäten zur Verfügung. Die Entwicklungen zeichnen aber ein Bild einer in Zukunft deutlich breiteren Anwendungsmöglichkeit dieser Methodik.

An beiden Standorten des CCCM steht eine breite Palette an diagnostischen Verfahren zur Verfügung, um Patienten mit verschiedenen Tumorerkrankungen individuell der optimalen Diagnostik zuzuführen. Des Weiteren ist das CCCM Prüfzentrum für das sogenannte NCT-MASTER-Programm. MASTER steht für Molecularly Aided Stratification for Tumor Eradication. Das Programm wird getragen vom Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) in Kooperation mit dem Deutschen Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK). Das CCCM ist darüber hinaus Prüfzentrum für die pädiatrische INFORM-Studie (Individualized Treatment For Relapsed Malignancies in Childhood). In diesen explorativen Studien kann ausgewählten Patienten eine umfassende molekulare Diagnostik (inklusive WGS, Transkriptom-Sequenzierung und Humangenetik) angeboten werden, sodass dieses Studienangebot die diagnostischen Kapazitäten des CCCM optimal ergänzt.

Molekulare Tumorboards

Mit Hilfe der oben skizzierten diagnostischen Werkzeuge lassen sich bei einer Vielzahl von Krebspatienten Veränderungen im Tumorgenom nachweisen. Diese Veränderungen können teils bekannte tumortreibende Faktoren sein oder aber auch bisher in Tumoren nicht bekannte oder nicht funktionell untersuchte Mutationen darstellen.

Während sich aus dem molekularen Profil in einer Minderheit der Fälle eine eindeutige und unmittelbare therapeutische Konsequenz ergibt, bedarf es in der Mehrheit der Fälle einer interdisziplinären klinisch-wissenschaftlichen Analyse, um eventuelle Behandlungspfade zu identifizieren. Dies ist das Betätigungsfeld der molekularen Tumorboards am CCCM. Diese interdisziplinären Konferenzen setzen sich zusammen aus onkologisch tätigen Klinikern verschiedener Fachrichtungen sowie (Molekular-)Pathologen und Wissenschaftlern. Gemeinsam interpretieren diese Experten die Ergebnisse der erweiterten molekularen Diagnostik, integrieren sie in das klinische Gesamtbild und definieren schließlich im Konsens klinische Empfehlungen bezüglich weiterer diagnostischer oder therapeutischer Schritte (Abb. 1).

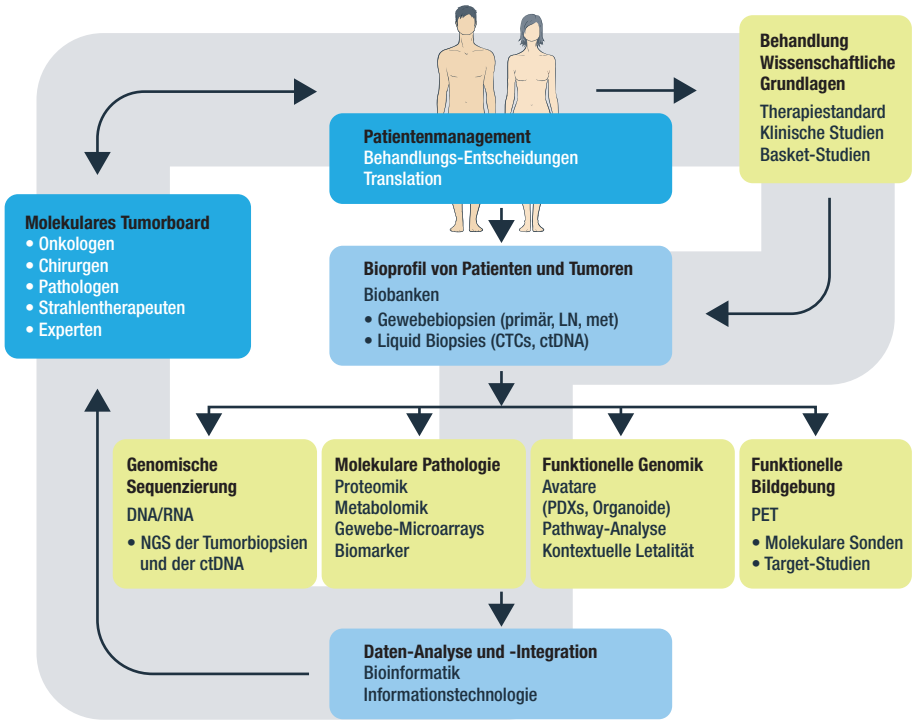


Abbildung 1: Grundlagen der Entscheidungsfindung in einem molekularen Tumorboard. *CTCs* zirkulierende Tumorzellen, *ctDNA* zirkulierende Tumor-DNA, *LN* Lymphknoten, *met* metastasiert, *NGS* Next Generation Sequencing. Adaptiert nach Vancouver Prostate Centre.

Um die Expertise beider Standorte zu bündeln, bedienen sich die molekularen Tumorboards eines audiovisuellen Systems, das eine Falldiskussion in Echtzeit ermöglicht. Des Weiteren werden relevante Daten in einer Cloud-basierten Plattform ausgetauscht.

Therapeutische Möglichkeiten

Die Umsetzung therapeutischer Empfehlungen stellt, neben und aufgrund der häufig eingeschränkten Evidenz, aktuell die größte Herausforderung in der Präzisionsonkologie dar. In der Regel stehen für die gefundenen genomischen Veränderungen keine in der Indikation zugelassenen Substanzen zur Verfügung [3]. Bevorzugt wird dementsprechend der Einschluss in eine molekular-stratifizierte klinische Studie empfohlen. Auf diesem Gebiet bietet das CCCM seinen Patienten ein breites therapeutisches Angebot. Aufgrund der stetig wachsenden Anzahl an möglicherweise therapeutisch relevanten Zielstrukturen findet sich allerdings nicht für jede Veränderung im Tumorgenom eine passende Studie an einem der beiden Standorte des CCCM. In diesen Fällen wird nicht selten eine Empfehlung für den Medikamenteneinsatz im individuellen Heilversuch (off label) ausgesprochen.

Um die Wirksamkeit oder Unwirksamkeit dieser individuellen Heilversuche besser abschätzen und abbilden zu können, werden alle betroffenen CCCM-Patienten in eine prospektive Registerstudie eingeschlossen.

Zusammenfassung

Die Präzisionsonkologie auf dem Boden einer erweiterten molekularen Diagnostik hat das Potenzial, im Bereich der Onkologie ein zentrales therapeutisches Werkzeug zu werden. Aufgrund der häufig eingeschränkten unmittelbaren klinischen Evidenzen und des hohen diagnostischen, personellen sowie ökonomischen Aufwands wird diese Form der Onkologie überwiegend spezialisierten Zentren vorbehalten bleiben. Das CCCM begegnet diesen Herausforderungen mit einem ambitionierten, therapeutisch ausgerichteten Programm, welches fachliche und diagnostische Expertise mit einem breiten Angebot an (frühen) klinischen Studien kombiniert.

Molekulare Diagnostik und Therapie

Kontakt

CCC München, Standort Klinikum der Universität: Dr. med. Benedikt Westphalen, Koordinator klinische/translationale Forschung, CCC München – Comprehensive Cancer Center, Medizinische Klinik und Poliklinik III, Klinikum der Universität München – Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München
Tel.: (089) 4400-75250
Fax: (089) 4400-78698
E-Mail: cwestpha@med.lmu.de

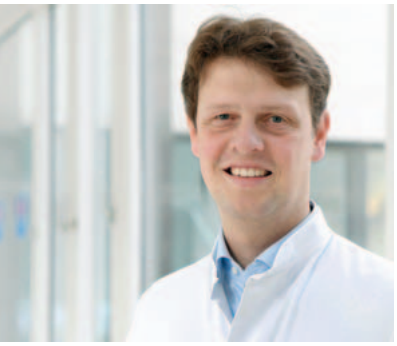
CCC München, Standort Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität
Prof. Dr. med. Philipp Jost, Medizinische Klinik III Hämatologie und internistische Onkologie. Klinikums rechts der Isar,
Ismaninger Straße 22, 81675 München
Tel.: (089) 4140-5941
Fax: (089) 4140-4879
E-Mail: philipp.jost@tum.de

Literatur

1. Holch JW, Westphalen CB, Hiddemann W, et al. (2017) [Precision Oncology and "Molecular Tumor Boards" - Concepts, Chances and Challenges]. Dtsch Med Wochenschr 142(22):1676-1684.
2. Holch JW, Metzeler KH, Jung A, et al. (2017) Universal Genomic Testing: The next step in oncological decision-making or a dead end street? Eur J Cancer 2017;82:72-79.
3. Moscow JA, Fojo T, Schilsky RL (2018) The evidence framework for precision cancer medicine. Nat Rev Clin Oncol 15(3):183-192.
4. Siravegna G, Marsoni S, Siena S, et al. (2017) Integrating liquid biopsies into the management of cancer. Nat Rev Clin Oncol 2017.

Uroonkologie

Neues vom ASCO 2018



Robert Tauber
Urologische Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar der TU München

Wie jedes Jahr versammelte sich Anfang Juni 2018 die onkologische Welt bei der ASCO-Jahrestagung in Chicago. Nachdem die Entwicklung im Bereich der Uroonkologie in den vergangenen Jahren regelrecht rasant verlaufen war, wurden die dort veröffentlichen Daten mit Spannung erwartet. Mit der CARMENA-Studie war erneut eine Studie einer urologischen Tumorentität in die große Plenarsitzung aufgenommen worden. Der folgende Beitrag gibt einen Überblick zu den in Chicago präsentierten uroonkologischen Studien, konkret zu Nierenzellkarzinom, Prostatakarzinom, Urothelkarzinom und Hodentumor.

Nierenzellkarzinom

CARMENA-Studie [1]

Die Durchführung einer zytoreduktiven Tumornephrektomie galt bislang auch bei Vorhandensein eines metastasierten Nierenzellkarzinoms als Standard. 2001 war in zwei randomisierten Studien gezeigt worden, dass Patienten durch ein entsprechendes operatives Vorgehen gegenüber einer alleinigen, klassischen Zytokintherapie im Vorteil waren. Unklar war, ob diese Daten auch im Zeitalter der zielgerichteten Therapie Gültigkeit besitzen. In der prospektiven, multizentrischen Phase-III-Studie CARMENA untersuchten französische Kollegen bei Patienten mit einem primär metastasierten, klarzelligen Nierenzellkarzinom die zytoreduktive Nephrektomie mit anschließender Sunitinib-Therapie gegen eine sofortige Sunitinib-Therapie. Als primärer Studienendpunkt wurde das Gesamtüberleben ausgewählt. Die Studie war als Nichtunterlegenheitsstudie konzipiert worden. Insgesamt wurden 450 Patienten in die beiden Studienarme randomisiert. Es fand sich weder ein Unterschied im Gesamtüberleben noch im progressionsfreien Überleben. Auch in den Subgruppenanalysen – wie etwa den nach MSKCC-Kriterien intermediären oder schlechten Prognosegruppen – ließ sich für eine zytoreduktive Tumornephrektomie kein Vorteil zeigen. Bei der Analyse der Daten ist allerdings zu beachten, dass die Tumorlast bei den eingeschlossenen Patienten hoch war und dass 38 Patienten im Sunitinib-Arm nach Therapiebeginn im weiteren Krankheitsverlauf eine Nephrektomie erhielten.

Fazit: Die Daten wurden auf dem Kongress intensiv diskutiert und werden einen nachhaltigen Effekt auf den Therapiealgorithmus haben. Patienten mit einem primär metastasierten, klarzelligen Nierenzellkarzinom und einer hohen Tumorlast sollte eine sofortige medikamentöse Therapie angeboten werden, sofern keine akuten Komplikationen wie beispielsweise Blutungen oder Schmerzen ein operatives Vorgehen erzwingen. Liegt eine niedrigere Tumorlast vor oder erscheint eine Metastasenresektion möglich, dann sollte mit dem Patienten weiterhin über ein primär operatives Vorgehen diskutiert werden. Im Falle einer unmittelbaren medikamentösen Tumortherapie sollte individuell je nach Krankheitsverlauf eine verzögerte Tumornephrektomie erwogen werden.

IMmotion-151 [2]

Die Phase-III-Studie IMmotion-151 verglich bei Patienten mit einem metastasierten, klarzelligen Nierenzellkarzinom eine Immun-Checkpoint-Inhibitor-Therapie mit dem PD-L1-Antikörper Atezolizumab in Kombination mit dem VEGF-Antikörper Bevacizumab gegen eine Therapie mit Sunitinib. Auf dem ASCO-GU-Kongress im Frühjahr 2018 war für die Kombinationstherapie bereits ein signifikanter Vorteil für das progressionsfreie Überleben gezeigt worden. Die Gesamtüberlebensdaten stehen allerdings noch aus. In Chicago wurden nun die Daten zur Lebensqualität präsentiert (Patient Reported Outcomes). Verglichen zur Sunitinib-Therapie zeigte die getestete Kombination mildere und weniger störende Nebenwirkungen, eine geringere Einschränkung der täglichen Aktivitäten und eine bessere Lebensqualität.

Fazit: Die Therapie mit dem PD-L1-Antikörper Atezolizumab in Kombination mit dem VEGF-Antikörper Bevacizumab wird besser toleriert als eine Sunitinib-Therapie. Sollte mit der Verlängerung des Gesamtüberlebens auch der primäre Studienendpunkt

erreicht werden, dann ist davon auszugehen, dass die untersuchte Kombination als Erstlinientherapie zugelassen wird.

KEYNOTE-427-Studie [3]

Im Rahmen der KEYNOTE-427-Studie wurden Patienten sowohl mit einem klarzelligen (n=110) als auch mit einem nicht-klarzelligen (n=164), metastasierten oder fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom in der Erstlinientherapie mit dem PD-1-Antikörper Pembrolizumab behandelt. In Chicago wurden die Daten für die Kohorte mit der klarzelligen Histologie präsentiert. Es fand sich ein hohes, objektives Therapieansprechen von 38%. Bei Patienten mit einer intermediären oder schlechten Prognose nach IMDC-Klassifikation (n=69) beziehungsweise bei Patienten mit einer hohen PD-L1-Expression konnte sogar ein objektives Therapieansprechen von 42% beziehungsweise 50% erreicht werden. Bei Patienten aus der guten Prognosegruppe lag das Therapieansprechen bei 32%.

Fazit: Auch eine Monotherapie mit einem PD-1-Antikörper bei der Erstlinienbehandlung von Patienten mit einem metastasierten, klarzelligen Nierenzellkarzinom weist eine vielversprechende Wirksamkeit auf.

Prostatakarzinom

^{68}Gallium-PSMA-PET-CT zur Diagnostik des Prostatakarzinomrezidivs [4]

Der PSMA-PET-CT kommt bei der Diagnostik des Prostatakarzinoms in Deutschland inzwischen eine hohe Bedeutung zu.

Die Arbeitsgruppe um Matthias Eiber, Oberarzt der Klinik für Nuklearmedizin des Klinikums rechts der Isar der TU München, präsentierte Daten einer Studie, bei der Patienten mit einem PSA-Rezidiv nach radikaler Prostatektomie (n=205) oder perkutaner Strahlentherapie (n=45) mit einer ^{68}Gallium-PSMA-PET-CT untersucht worden waren. Die Ergebnisse: Bei 79% der Patienten war das Karzinomrezidiv in der PSMA-PET-CT darstellbar. Bei einem PSA-Wert von <0,5 ng/ml lag die Detektionsrate bei 40%. Bei einem PSA-Wert von 0,5–1,0 ng/ml konnte bereits bei >60% das Tumorrezidiv dargestellt werden. Der positive prädiktive Wert lag bei ≥85%.

Fazit: Die PSMA-PET-CT-Diagnostik weist insbesondere im Vergleich zur herkömmlichen CT und Skelettszintigraphie sehr hohe Detektionsraten und einen hohen positiven prädiktiven Wert auf.

SPCG-13-Studie [5]

Adjuvante Chemotherapie mit Docetaxel nach definitiver Strahlentherapie bei Intermediär- und Hochrisiko-Prostatakarzinomen

In dieser randomisierten Phase-III-Studie (n=376) wurde eine adjuvante Chemotherapie mit 6 Zyklen Docetaxel (75 mg/m², q21d) mit einer aktiven Überwachung verglichen. Es ergab sich kein Vorteil für die Chemotherapie.

Impftherapie mit PROSTVAC-V/F beim minimal symptomatischen, kastrationsresistenten Prostatakarzinom [6]

Daten einer randomisierten Phase-II-Studie mit dem Impfstoff PROSTVAC hatten sehr vielversprechende Ergebnisse erbracht. Bei der ASCO-Jahrestagung 2018 wurden nun die lang erwarteten Daten der entsprechenden Phase-III-Studie präsentiert. Die anvisierten Studienziele konnten nicht erreicht werden. Im Vergleich zum Placebo-Arm ergab sich kein Vorteil für die Impftherapie.

Sequenzvergleich von Abirateron und Enzalutamid bei der Therapie des metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (mCRPC) [7]

Sowohl Abirateron als auch Enzalutamid sind zur Behandlung des mCRPC zugelassen. Es herrscht eine gewisse Unklarheit hinsichtlich der optimalen Therapiesequenz. Bekannt ist jedoch, dass es eine hohe Rate an Kreuzresistenzen gibt.
In der nun präsentierten Phase-II-Studie mit insgesamt 202 Patienten wurde das Therapieansprechen in der Zweitlinie zwischen der Sequenz Abirateron → Enzalutamid gegen Enzalutamid → Abirateron verglichen. Während 31% der Patienten, die mit Enzalutamid in der Zweitlinie behandelt worden waren, einen PSA-Abfall von >50% aufwiesen, konnte dies bei Patienten, die Abirateron in der Zweitlinie erhalten hatten, nur in 4% erreicht werden. Das Gesamtüberleben der beiden Kohorten unterschied sich jedoch nicht signifikant.

Fazit: Die Therapiesequenz Abirateron → Enzalutamid weist in der Zweitlinie ein signifikant besseres Therapieansprechen auf als die Sequenz Enzalutamid → Abirateron. Da aber kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben nachweisbar war, bleibt die optimale Therapiesequenz nach wie vor unklar.

Olaparib in Kombination mit Abirateron zur Therapie des metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms [8]

An dieser Phase-II-Studie nahmen Patienten teil, die zwar schon eine Taxan-basierte Chemotherapie, aber noch keine moderne Hormontherapie mit Abirateron oder Enzalutamid absolviert hatten. Alle teilnehmenden Patienten hatten bereits eine Vorbehandlung mit einer einfachen Androgendeprivation hinter sich.

Im Rahmen dieser randomisierten Phase-II-Studie erhielten die Patienten

nun entweder Abirateron oder Abirateron in Kombination mit dem PARP-Inhibitor Olaparib. Insgesamt wurden 142 Patienten in beide Studienarme randomisiert. Als primärer Studienendpunkt wurde das radiologische, progressionsfreie Überleben gewählt. Dieses konnte durch die Kombinationstherapie signifikant verlängert werden (13,8 versus 8,2 Monate, p=0,034; HR 0,65). Das Ergebnis war unabhängig vom Mutationsstatus der DNA-Reparatur-Enzyme. Das Gesamtüberleben in beiden Studienarmen war ähnlich. Die Kombinationstherapie wies deutlich mehr Nebenwirkungen auf als die alleinige Therapie mit Abirateron.

Fazit: Mittlerweile legen verschiedene Studien eine vielversprechende Wirksamkeit von PARP-Inhibitoren bei der Therapie des Prostatakarzinoms nahe. Die Ergebnisse noch ausstehender Phase-III-Studien werden zeigen, ob überhaupt und wenn ja, für welche Patientensubgruppen in welcher Kombination eine relevante Wirksamkeit besteht.

KEYNOTE-199-Studie [9]

Immun-Checkpoint-Inhibitor-Therapie mit Pembrolizumab zur Therapie des metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (CRPC) nach Vorbehandlung mit einer Docetaxel-Chemotherapie

In dieser Studie wurden Patienten mit einer Docetaxel-Chemotherapie in der Anamnese mit dem PD-1-Antikörper Pembrolizumab behandelt. Die Kohorte 1 bestand aus 131 Patienten mit einem positiven und die Kohorte 2 aus 67 Patienten mit einem negativen PD-L1-Status. Kohorte 3 schließlich umfasste 60 Patienten mit einer ossären Metastasierung unabhängig vom PD-L1-Status. Das objektive Therapieansprechen war unabhängig vom PD-L1-Status gering und lag bei 3%–6%. Allerdings erreichten 2 Patienten mit einem positiven PD-L1-Status eine Komplettremission. 37% der Patienten der Kohorte 3 erreichten eine Stabilisierung des Krankheitsverlaufs.

Fazit: Eine alleinige Immun-Checkpoint-Inhibitor-Therapie beim CRPC weist nur sehr geringe Ansprechraten auf, auch wenn einzelne Patienten von dieser Therapie profitieren können. Daten verschiedener Studien, bei denen eine Immuntherapie mit anderen Therapiealternativen kombiniert wird, stehen noch aus.

Urothelkarzinom

PURE-01-Studie [10]

Neoadjuvante Therapie mit Pembrolizumab vor radikaler Zystektomie

Bei dieser Phase-II-Studie erhielten Patienten (n=43) mit einem muskelinvasiv wachsenden Urothelkarzinom der Harnblase ohne Hinweis auf Lymphknoten oder Fernmetastasen (≤cT3, cN0, cM0) neoadjuvant 3 Gaben des PD-1-Antikörpers Pembrolizumab. Bei 17 Patienten (39,5%) konnte durch die Immuntherapie eine komplette Remission erreicht werden. Patienten mit einem positiven PD-L1-Status oder speziellen Genexpressionsprofilen erreichten sogar ein komplettes Ansprechen von bis zu 90%.

ABACUS-Studie [11]

Neoadjuvante Therapie mit Atezolizumab vor radikaler Zystektomie

Bei dieser Phase-II-Studie erhielten Patienten (n=74) mit einem muskelinvasiv wachsenden Urothelkarzinom der Harnblase ohne Hinweis auf Lymphknoten oder Fernmetastasen (cT2–T4, cN0, cM0) neoadjuvant 2 Gaben des PD-L1-Antikörpers Atezolizumab. Bei 23 Patienten (29%) konnte durch die Immuntherapie eine komplette Remission erreicht werden. Patienten mit einem positiven PD-L1-Status erreichten zu 40% eine Komplettremission, PD-L1-negative dagegen nur zu 16%.

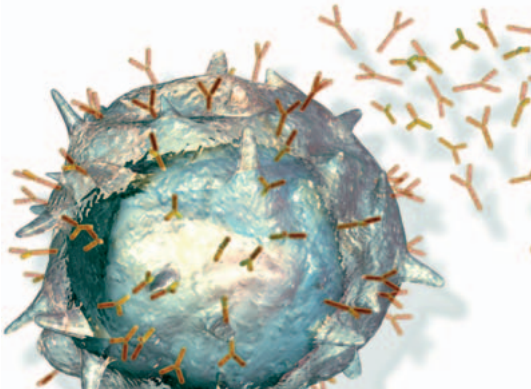
Fazit: Eine neoadjuvante Immuntherapie mit einem PD-1- oder PD-L1-Antikörper könnte eine vielversprechende Therapieoption darstellen. Subgruppen, mit einem spezifischen Biomarker-Status könnten besonders profitieren. Daten von randomisierten Studien stehen noch aus.

BLC2001-Studie [12]

Erdafitinib zur Therapie des fortgeschrittenen Urothelkarzinoms

Alterationen des Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptors (FGF-Rezeptor) finden sich bei 15%–20% der Patienten mit einem metastasierten Urothelkarzinom. Diese aktivierenden Veränderungen sind assoziiert mit einem Tumorprogress und schlechter Prognose. Erdafitinib ist ein potenter Inhibitor der verschiedenen Subtypen des FGF-Rezeptors. In dieser Phase-II-Studie wurden Patienten (n=99) nach vorangegangener Cisplatin-basierter Chemotherapie oder Immuntherapie und mit Nachweis einer aktivierenden FGF-Rezeptor-Alteration mit Erdafitinib behandelt. Es konnten ein objektives Therapieansprechen von rund 40% sowie eine Stabilisierung der Erkrankung bei etwa 39% der Patienten erreicht werden. Die mediane progressionsfreie Zeit lag bei 5,5 Monaten, das mediane Gesamtüberleben bei 13,8 Monaten. Die Verträglichkeit der Substanz war zufriedenstellend. Als häufigste Grad-3-Nebenwirkung traten Nagelveränderungen auf.

Fazit: Wegen der sehr vielversprechenden Studiendaten wurde der Substanz Erdafitinib von der FDA ein Breakthrough Therapy Designation Status erteilt. Die konsekutive Phase-III-Studie THOR befindet sich im Rekrutierungsstadium.



EV-101-Studie [13]
Enfortumab Vedotin

Nectin-4 ist ein transmembranäres Molekül, das auf 93% der Urothelkarzinomzellen exprimiert wird. Das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Enfortumab Vedotin besteht aus dem gegen Nectin-4 gerichteten Antikörper Enfortumab, der mit dem Mikrotubulusgift Monomethyl Auristatin E verknüpft ist. Nach Bindung des Antikörpers kommt es zur Aufnahme in die Zelle, wo das Mikrotubulusgift durch proteolytische Spaltung freigesetzt wird. Bei dieser Phase-I-Studie ging es um Dosis-Eskalation und -Expansion (n=112). Die Patienten litten an einem progredienten, metastasierten Urothelkarzinom und hatten eine Cisplatin-haltige Chemotherapie absolviert oder waren mit Cisplatin nicht behandelbar. Sie erhielten Enfortumab Vedotin und vertrugen die Therapie zufriedenstellend. Die berichteten Nebenwirkungen – unter anderem Anämie, Hyponatriämie, Fatigue, Alopezie, Appetitstörungen – waren meist mild bis moderat ausgeprägt. Das objektive Therapieansprechen lag bei 41%. Bei weiteren 30% der Patienten konnte eine Stabilisierung der Erkrankung erreicht werden. Das Therapieansprechen war unabhängig von einer vorangegangenen Immun-Checkpoint-Inhibitor-Therapie. Auch bei Patienten mit Lebermetastasen (n=33) lag das objektive Therapieansprechen bei 39%. Das mediane Gesamtüberleben lag bei 14 Monaten.

Fazit: Basierend auf diesen extrem vielversprechenden Ergebnissen wurde Enfortumab Vedotin von der FDA ein Breakthrough Therapy Designation Status erteilt. Phase-II- und -III Studien sind bereits auf den Weg gebracht worden.

Hodentumor

Chemotherapie mit TIP versus BEP als Erstlinientherapie bei intermediärer und schlechter Prognose [14].

Bei dieser Phase-II-Studie wurden Patienten mit einem Keimzelltumor mit intermediärer oder schlechter Prognose nach den Kriterien der International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCCG-Kriterien) mit 4 Zyklen einer Chemotherapie entweder mit TIP (Paclitaxel, Ifosfamid, Cisplatin) oder BEP (Bleomycin, Etoposid, Cisplatin) behandelt. Als primärer Studienendpunkt wurde die Favorable Response Rate (FRR) innerhalb von 6 Monaten definiert, das heißt die Rate an Patienten mit Komplettremission oder partieller Remission mit Normalisierung der Tumormarker. Nach 6 Monaten lag die FFR für TIP bei 76% und für BEP bei 73% in der Gesamtkohorte. Bei der Subgruppenanalyse lag die FFR für Patienten mit einer intermediären Prognose bei 100% (TIP) beziehungsweise 88% (BEP) und für Patienten mit einer schlechten Prognose bei 57% beziehungsweise 63%. *TP53*-Mutationen wurden bei 18% der Patienten gefunden und waren mit einer erhöhten Cisplatin-Resistenz-Rate assoziiert.

Fazit: Im Vergleich zu einer BEP-Chemotherapie ist mit einer TIP-Chemotherapie nach 6 Monaten kein besseres Therapieansprechen zu erreichen. TIP stellt aber eine alternative Therapieoption für Patienten mit einer Kontraindikation für Bleomycin dar.

Literaturverzeichnis auf Anfrage:
TZMNews@Lukon.de

Alle Projekt- und Arbeitsgruppen des Tumorzentrums München auf einen Blick

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

Kopf-Hals-Malignome
Herr Dr. Dr. G. Mast
gerson.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
Herr Prof. Dr. Ch. Dannecker
christian.dannecker@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

CANKADO

Digitales Tagebuch für Patientinnen und Patienten

Professorin Nadia Harbeck erläutert einer Patientin die PreCycle-Studie.

Verena Hofmann, Timo Schinköthe

Bereits 2006 kam die EU-Kommission für Digitale Wirtschaft in ihrem E-Health-Impact-Bericht zu der Einschätzung: E-Health is worth it. E-Health hat demnach einen nachweisbaren Wert: die Technologie verschafft mehr Menschen Zugang zu besserer Versorgung und kann dazu beitragen, Kosten einzusparen [5]. Anfang Mai dieses Jahres, also 12 Jahre später, sprach sich der Deutsche Ärztetag für eine Liberalisierung von Telemedizin zur Verbesserung der Patientenversorgung aus [3]. Vor diesem Hintergrund wurden in Deutschland bis heute rund 1,5 Mrd. Euro in solche Hardware-gestützten Lösungen investiert. Weltweit entstanden und entstehen immer mehr reine E-Health-Ansätze, auch in der Onkologie. Ziel all dieser Konzepte ist es, die Versorgungsqualität zu optimieren und gleichzeitig effizienter zu gestalten.

E-Health mit Mehrwert

Hier ist auch CANKADO als digitales Tagebuch zur dynamischen Therapiebegleitung und intelligenten Beschwerdebetreuung in der Krebstherapie verortet. Ärzte können CANKADO sowohl für die Routine wie auch für eigene Forschungsprojekte, für klinische Studien oder aber zur Qualitätssicherung verwenden.

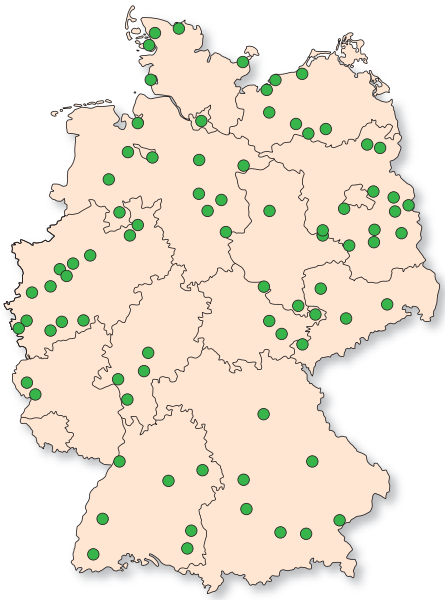


Abbildung 1:
Standorte in Deutschland, an denen CANKADO verwendet wird.

CANKADO finanziert sich über Forschungsprojekte und Studien. Das System steht Patienten und Ärzten kostenlos zur Nutzung am Computer, Tablet und als Smartphone-App zur Verfügung (www.cankado.com).

CANKADO hat mittlerweile mehr als 300 000 monatliche Nutzeraktivitäten. Über 500 medizinische Fachkräfte wenden es regelmäßig an. Aufgrund seiner Mehrsprachigkeit wird das System weltweit genutzt. In Deutschland ist der Einsatz in der Onkologie nahezu flächendeckend (Abb. 1).

Die Hoheit über alle gesammelten Daten verbleibt ausschließlich beim individuellen Patienten. Mit anderen Worten: die Patientin oder der Patient entscheidet, mit wem er oder sie welche Daten teilen möchte. Dadurch wird die Privatsphäre geschützt. CANKADO ist als aktives Medizinprodukt der Klasse I innerhalb der Europäischen Union registriert.

Patient Reported Outcome (PRO)

Die bisher mit CANKADO gesammelten Erfahrungen zeigen deutlich, dass patientenseitig durch den Einsatz von E-Health das Therapiemanagement verbessert wird, Patienten sich besser auf bevorstehende Arztgespräche vorbereiten können und besser betreut fühlen. Ebenso werden die Einnahmetreue gesteigert und die Lebensqualität positiv beeinflusst. Dadurch, dass Patienten sich als aktiv an der Behandlung beteiligt wahrnehmen, können sie selbstbewusster Entscheidungen zur Therapie treffen. Durch die strukturierte Dokumentation im digitalen Unterstützungssystem gewinnen behandelnde Ärzte Zeit, da Visiten effizienter und kürzer gestaltet werden können, ohne dabei die vom Patienten wahrgenommene Betreuung und Behandlungsqualität zu senken. In diesem Zusammenhang berichten CANKADO-nutzende Ärzte, dass mögliche Beschwerden zielgerichteter angesprochen werden können und durch die Möglichkeit eines kontinuierlichen Monitorings die Patienten beständig betreut werden.

Die CANKADO-Erweiterung PRO-React ermöglicht eine rasche und gezielte Unterstützung bei auftretenden Beschwerden. Patienten erfassen ihre Beschwerden Algorithmus-gesteuert selbstständig und werden vom System darüber informiert, ob beziehungsweise wie dringend sie diese mit ihrem behandelnden Arzt abklären sollten. Dass ein solcher Ansatz für Patienten große Vorteile bietet, konnten Ethan Basch und Kollegen im letzten Jahr zeigen. In ihrer randomisierten Studie mit 766 Patienten unter ambulanter Chemotherapie konnte das Gesamtüberleben durch eine vergleichbare digitale Unterstützung um 5 Monate gesteigert werden [1] (Abb. 3).

Ähnliches berichten auch Fabrice Denis und Kollegen in einer randomisierten, multizentrischen Studie: Durch den Einsatz von E-Health lebten Patienten mit Lungenkarzinom (n=133) unter oraler Therapie durchschnittlich 7 Monate länger bei gleichzeitiger Reduktion der CT-Nachsorge [2]. Zusammengefasst sind

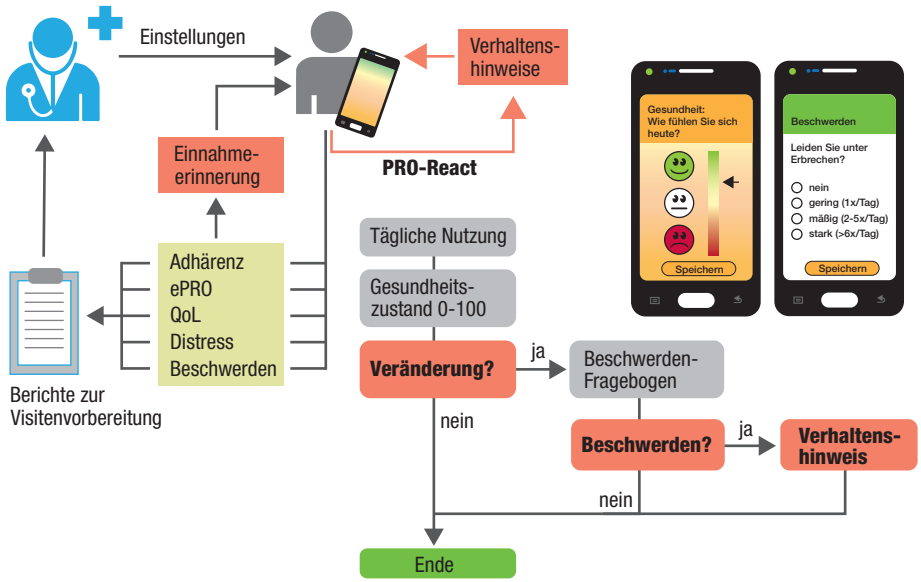


Abbildung 2: Dokumentation von Beschwerden über PRO-React.

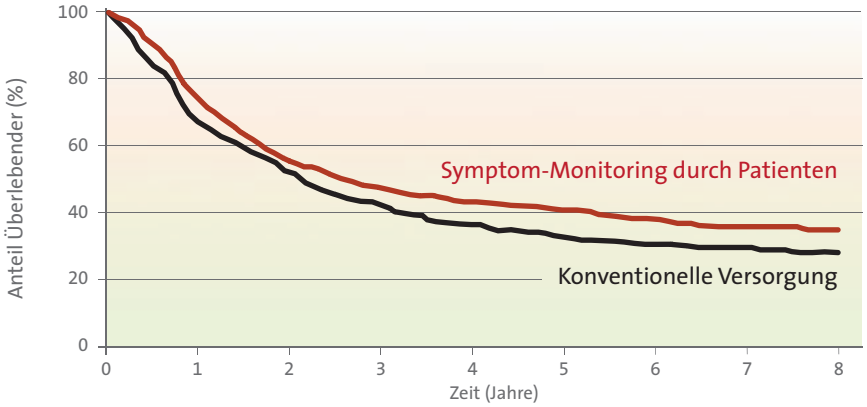


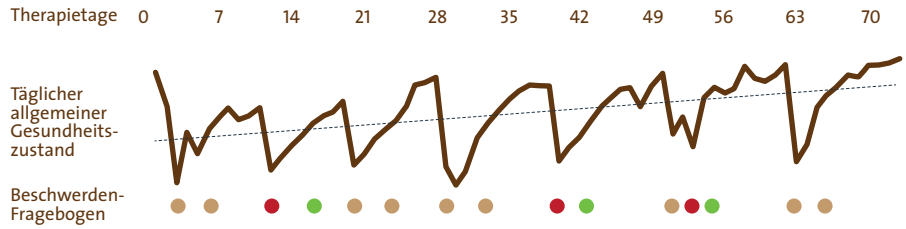
Abbildung 3: Gesamtüberleben von Patienten mit metastasierten, soliden Tumoren, die während der ambulanten Chemotherapie konventionell behandelt wurden oder zusätzlich ein elektronisches Symptom-Tagebuch führten. Adaptiert nach [1].

die beiden genannten Ansätze von Basch und Denis in CANKADO durch den PRO-React umgesetzt und in das System integriert.

Um eine übermäßige Fokussierung auf mögliche Beschwerden zu vermeiden, verwendet PRO-React einen Algorithmus, bei dem Patienten täglich lediglich nach ihrem allgemeinen Gesundheitszustand gefragt werden, den sie auf einer Skala von 0–100 bewerten. Nur wenn das System hier eine relevante Veränderung erkennt, wird der Patient gebeten, seine Beschwerden zu dokumentieren. Im Anschluss daran gibt das System dem Nutzer direkt eine entsprechende Verhaltensempfehlung, beispielsweise „Klären Sie Folgendes beim nächsten Arztbesuch ab“ oder „Klären Sie Folgendes sofort mit Ihrem behandelnden Arzt ab“.

Sollte eine relevante Veränderung und damit auch der Verhaltenshinweis ausbleiben, erlebt der Patient eine positive Rückmeldung und wird positiv bestärkt. Dass dies selbst von Patienten >80 Jahre korrekt genutzt werden kann, wurde in diesem Jahr auf dem Deutschen Krebskongress anhand der prospektiven, einarmigen POSCA-Studie gezeigt [4]. Die Studie untersuchte den Einfluss von Onco-Coaching in Kombination mit E-Health-Unterstützung (innerhalb

Patient mit Kolorektalkarzinom unter konventioneller Chemotherapie (POSCA-Studie, *laufend*)



Therapierelevante Beschwerden	Nervosität Übelkeit	Übelkeit	Allergische Reaktion
Intervention	Erneute Patientenaufklärung	Vergentan-Therapie verlängert	Tavegil

Abbildung 4: Beispiel der Dokumentation inklusive Intervention mit Cankado PRO-React aus der POSCA-Studie. Der betroffene Kolorektalkarzinom-Patient wird mit konventioneller Chemotherapie behandelt.

von CANKADO) auf das Patient Reported Outcome, und zwar bei Patienten mit Kolorektalkarzinom. Die Ergebnisse zeigen, dass sich der allgemeine Gesundheitszustand innerhalb der ersten 100 Tage der Behandlung deutlich verbessert, was das große Potenzial von E-Health als unterstützende Maßnahme unterstreicht. Außerdem zeigt die Studie klar, dass Patienten in CANKADO kontinuierlich dokumentieren und die E-Health-Unterstützung aktiv nutzen.

E-Health und der 24/7-Arzt

Auch wenn der Weg für den Einsatz der Telemedizin prinzipiell frei ist, liegt ein häufiges Missverständnis in der Annahme, dass man mit E-Health zum 24/7-Arzt wird, man also der Verpflichtung unterliegt, die Patienteneinträge zu jeder Tages- und Nachtzeit und an jedem Wochentag überprüfen zu müssen. Dies ist weder leistbar noch vorgesehen.

Der Nutzen von CANKADO liegt in der besseren Vorbereitung auf ein Patientengespräch, da Rückmeldungen strukturiert aufbereitet werden und ein rascher Überblick erleichtert wird. Auch den Patienten bietet das System die Möglichkeit, die eigenen Beobachtungen besser festzuhalten und leichter zu kommunizieren.

Die Nutzungsvereinbarung für Patienten legt zudem eindeutig fest, dass die Nutzung von CANKADO ausschließlich zur Gesprächsvorbereitung dient, mit anderen Worten: Notfallmeldungen müssen über einen direkten Kommunikationsweg an den behandelnden Arzt übermittelt werden. CANKADO versteht sich also nicht als Notfallmeldesystem, jedoch können Telemedizin-Lösungen wie Online-Beratungen im System realisiert werden, allerdings nur dann, wenn die Online-Beratung von einem Arzt oder einer Ärztin durchgeführt wird. Beratungs- und Diagnostikalgorithmen durch einen virtuellen Assistenten sind in CANKADO nicht implementiert.

Die Autoren dieses Beitrags

Prof. Dr. Timo Schinköthe
Dr. Verena Hofmann

Cankado Service GmbH
Am Klopferspitz 19
82152 Martinsried
Hotline: 089 998 27 17 72
www.cankado.com

CANKADO in aktuellen Forschungsprojekten

Aktuell sind CANKADO und der PRO-React ein zentrales Element in der PreCycle-Studie, der weltweit größten E-Health-Studie in der Onkologie, die an 80 teilnehmenden Zentren in ganz Deutschland durchgeführt wird. Die Studie richtet sich an Mammakarzinom-Patientinnen unter Palbociclib-Therapie. Primärer Endpunkt ist der Vergleich des Einflusses zweier digitaler Unterstützungssysteme auf die Lebensqualität der Patientinnen. Beide digitalen Unterstützungssysteme stehen innerhalb der CANKADO-Anwendung zur Verfügung.

Die Leitung aller wissenschaftlichen Studien liegt bei Nadia Harbeck und Rachel Würstlein vom Brustzentrum der LMU sowie Timo Schinköthe und Verena Hofmann von der Cankado Service GmbH. Weitere Informationen sind über die Studienzentrale des Brustzentrums (http://www.klinikum.uni-muenchen.de/ Brustzentrum/de/studienzentrale) oder bei Verena Hofmann erhältlich (v.hofmann@cankado.com).

Literatur

1. Basch E, et al. (2017) Overall Survival Results of a Trial Assessing Patient-Reported Outcomes for Symptom Monitoring During Routine Cancer Treatment. JAMA 318(2):197–198
2. Denis F et al. (2016) Overall survival in patients with lung cancer using a web-application-guided follow-up compared to standard modalities: Results of a phase III randomized trial. J Clin Oncol 34 (suppl; abstr LBA 9006).
3. Holland E (2018) Telemedizin: Ärztetag gibt Weg frei für ausschließliche Fernbehandlung. Heise online.
4. Riese C (2018) Patients' guidance with Onco-Coaching and CANKADO on systemic chemotherapy for metastatic colorectal cancer (POSCA Study). Deutscher Krebskongress 2018, ID 562
5. Stroetmann KA et al. (2006) eHealth is Worth it - The economic benefits of implemented eHealth solutions at ten European sites. Commission of the European Communities, Information Society & Media Directorate-General.

Das Li-Fraumeni-Syndrom

Europäisches Referenznetzwerk für Genetische Tumor-Risiko-Syndrome

Verena Steinke-Lange und Elke Holinski-Feder

Krebs ist nach wie vor eine existenzbedrohende Erkrankung, das gilt umso mehr, je seltener und komplexer eine Tumorerkrankung ist. Im März 2017 ist deshalb auf Initiative der Europäischen Kommission nach einem aufwendigen Bewerbungs- und Evaluierungsverfahren das Europäische Referenz-Netzwerk für Genetische Tumor-Risiko-Syndrome an den Start gegangen. Das unter dem Akronym ERN GENTURIS bekannte Netzwerk soll mit dazu beitragen die Erfassung der betroffenen Familien zu verbessern und europaweit einheitliche Versorgungskonzepte auf hohem medizinischem Standard zu schaffen, um letztlich möglichst vielen betroffenen Patienten in Europa den Zugang zur bestmöglichen Versorgung zu ermöglichen (www.genturis.eu).

Am ERN GENTURIS sind in Deutschland Zentren in Bonn, Dresden und München beteiligt. Die ärztliche Leiterin des Medizinisch Genetischen Zentrums in München, Elke Holinski-Feder, ist gleichzeitig die nationale Koordinatorin für GENTURIS in Deutschland. Gemeinsam mit Verena Steinke-Lange stellt sie in den TZM-News in loser Folge seltene erbliche Tumorsyndrome vor. In der ersten Folge geht es um das Li-Fraumeni-Syndrom.

Übersicht 1: Tumorerkrankungen bei Kindern beziehungsweise Erwachsenen mit Li-Fraumeni-Syndrom

Patienten im Kindesalter
- Osteosarkome
- Weichteilsarkome
- hämatologische Erkrankungen
- Nebennierenrindenkarzinome
- ZNS-Tumoren

Patienten im Erwachsenenalter
- Mammakarzinome
- Weichteilsarkome
- Osteosarkome
- Lungenkarzinome
- Kolonkarzinome und weitere

Genetik und Prävalenz des Li-Fraumeni-Syndroms

Das Li-Fraumeni-Syndrom ist ein seltenes erbliches Tumorsyndrom, das in der Bevölkerung mit einer Prävalenz von etwa 1:5000 auftritt. Es wird durch Mutationen im *TP53*-Gen verursacht. Von Anlageträgern werden diese Mutationen autosomal dominant vererbt, sodass Kinder zu 50% auch die Mutation und damit das hohe Tumorrisiko tragen.

Das zugehörige Protein P53 stoppt physiologischerweise die Zellteilung bei DNA-Schäden durch Strahlung oder genotoxische Substanzen, die Zelle geht dann entweder in die Apoptose oder in die DNA-Reparatur. Bei einem Ausfall von P53 geht die Zelle mit DNA-Schäden in die nächste Zellteilung, die resultierende Akkumulation birgt ein malignes Entartungspotenzial.

Klinik

Die durch den P53-Ausfall bedingten Tumorerkrankungen treten zu einem kleineren Teil im Kindesalter, meist aber im Erwachsenenalter auf. Das tumorfreie Überleben bis zum 30., 45. beziehungsweise 60. Lebensjahr wird für Frauen auf 65%, 33% beziehungsweise 3% geschätzt, für Männer auf 83%, 62% beziehungsweise 22% [1]. Das Spektrum der Tumorerkrankungen ist bei Kindern und Erwachsenen unterschiedlich (Übersicht 1). Die Inzidenz der resultierenden Tumorerkrankungen bei Männern und Frauen ist in Abbildung 1 dargestellt.

Genotyp-Phänotyp Korrelation

In Abhängigkeit von der konkreten Mutation unterscheiden sich Tumorrisiko und Erkrankungsalter. Bei dominant-negativen Mutationen treten in der Regel Tumorerkrankungen bereits im Kindesalter auf, es handelt sich hier insbesondere um die Missense-Mutationen R175H, G245S, R248Q, R248W, R273H, R282W in der DNA-Bindungsdomäne des P53-Proteins.

Ein niedrigeres Erkrankungsrisiko und höheres Erkrankungsalter haben Träger von anderen Missense-Mutationen, Nonsense-Mutationen, Deletionen und Duplikationen. Einige Mutationen (vor allem R337H) sind mit einem besonders niedrigen Tumorrisiko und höheren Erkrankungsalter assoziiert.

Vorsorge und Prävention

Es gibt für das Li-Fraumeni-Syndrom in Deutschland aktuell kein in den Leitlinien verankertes Krebsfrüherkennungsprogramm. In der aktuellen Literatur wird jedoch eine engmaschige Vorsorge empfohlen (Tab. 1, Seite 14).

In einer Studie von Villani et al. aus dem Jahr 2016 konnte gezeigt werden, dass sich das Gesamtüberleben mit einem intensivierten Vorsorgeprogramm um 20% verlängern lässt [3]. Aufgrund des hohen Mammakarzinomrisikos bei betroffenen Frauen sollte die Möglichkeit einer prophylaktischen Mastektomie mit weiblichen Anlageträgern besprochen werden.

Therapie

Da P53 eine wesentliche Rolle bei der Kontrolle von durch äußere Einflüsse entstandenen Zellschäden spielt, sind Patienten mit einer *TP53*-Mutation besonders anfällig für Zweitneoplasien infolge iatrogener Zellschäden. 30% der therapeutisch bestrahlten Patienten entwickeln im Bestrahlungsfeld eine Zweitneoplasie, es gibt Hinweise, dass Patienten nach genotoxischer Chemotherapie ebenfalls vermehrt Zweitneoplasien entwickeln.

Solche potenziell risikobehafteten therapeutischen Maßnahmen sollten deshalb vermieden oder nur mit strenger Indikationsstellung eingesetzt werden. Gleiches gilt für strahlenbelastende diagnostische Maßnahmen im Rahmen der Staging- und Vorsorge-Untersuchungen. Ansonsten werden die Tumorerkrankungen bei Li-Fraumeni-Patienten generell gemäß den aktuellen Leitlinien behandelt.

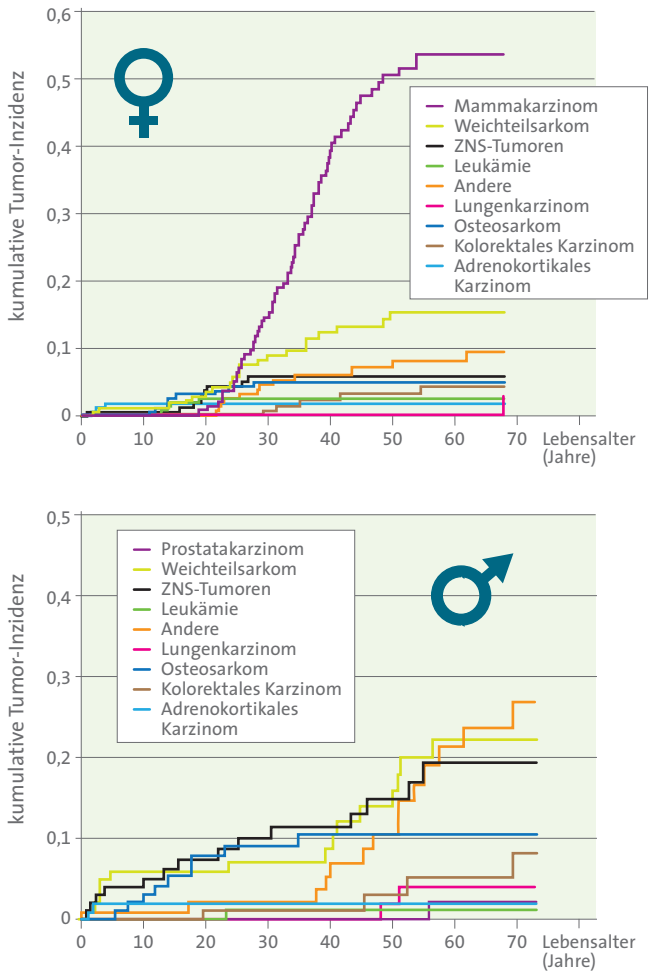


Abbildung 1: Tumor-Inzidenzen bei Li-Fraumeni Syndrom, oben bei Frauen, unten bei Männern. Adaptiert nach [1].

Tabelle 1: Früherkennungsuntersuchungen bei Vorliegen eines Li-Fraumeni-Syndroms. Adadptiert nach [2, 3].

Kindesalter

- Ultraschalluntersuchung von Bauch und Becken alle 3–4 Monate
- Laboruntersuchungen (Blutbild, BSG, LDH, 17-OH-Progesteron, Testosteron gesamt, Dehydroepiandrosteron-Sulfat, Androstendion, falls möglich Cortisol-Bestimmung im 24-h-Sammelurin) alle 3–4 Monate
- Jährliches Ganzkörper-MRT und Schädel-MRT
- Körperliche Untersuchung mit Wachstumsparametern, Pubertätsentwicklung sowie neurologische Untersuchung alle 3–4 Monate

Ab dem Erwachsenenalter zusätzlich

- Monatliche Selbstuntersuchung der Brust, klinische Tastuntersuchung halbjährlich (ab dem Alter von 20–25 Jahren oder 5–10 Jahre vor der frühesten Brustkrebserkrankung in der Familie)
- Jährliche MRT-Untersuchungen der Brust* (20.–75. Lebensjahr oder 5–10 Jahre vor der frühesten Brustkrebserkrankung in der Familie), Erwägung einer prophylaktischen Mastektomie
- Ultraschalluntersuchung von Bauch und Becken alle 3–4 Monate
- Koloskopie alle 2 Jahre (ab dem 25. Lebensjahr oder 10 Jahre vor dem frühesten Erkrankungsalter in der Familie)
- Jährliche dermatologische Untersuchung

*Aufgrund der Strahlenbelastung empfiehlt es sich, die Mammographie sehr zurückhaltend einzusetzen und stattdessen nach Möglichkeit eine MRT-Untersuchung zu bevorzugen.

[1]

[2]

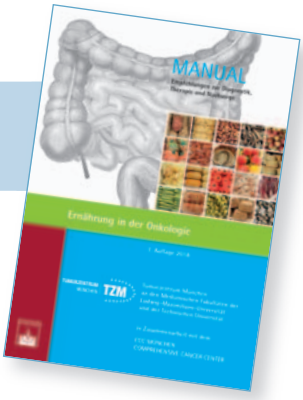
Prof. Dr. med. Dipl.-Chem. Elke Holinski-Feder [1] ist Fachärztin für Humangenetik und ärztliche Leiterin des Medizinisch Genetischen Zentrums in München

Dr. med. Verena Steinke-Lange [2] ist ebenfalls Fachärztin für Humangenetik am Medizinisch Genetischen Zentrum in München

Literatur

1. Mai PL, Best AF, Peters JA, et al. (2016) Risks of first and subsequent cancers among TP53 mutation carriers in the National Cancer Institute Li-Fraumeni syndrome cohort. Cancer 122:3673–3681. doi: 10.1002/cncr.30248
2. Steinke-Lange V, Becker K, Behnecke A, et al. (2017) Syndrome mit breitem Tumorspektrum. Med Genet 29:276–282. doi: 10.1007/s11825-017-0154-2
3. Villani A, Shore A, Wasserman JD, et al. (2016) Biochemical and imaging surveillance in germline TP53 mutation carriers with Li-Fraumeni syndrome: 11 year follow-up of a prospective observational study. Lancet Oncol 17:1295–1305. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30249-2

Neues Manual Ernährung in der Onkologie



Dieses Manual wurde auf Basis aktueller Daten und Erkenntnisse erstellt von der interdisziplinären Arbeitsgruppe Ernährung und Krebs des Tumorzentrums München an den Medizinischen Fakultäten der LMU und der TU.

Ernährung und Krebs

Beim Auftreten bestimmter Krebserkrankungen können Ernährung, Bewegung und Körpergewicht der Betroffenen eine Rolle spielen. Die Relevanz insbesondere von Ernährung zeigt sich aber nicht nur in der Prävention, sondern auch im Krankheitsverlauf. Sie gilt zunehmend als Prognosefaktor und als Therapiekomponente nach einer Krebsdiagnose. Trotz dieser Einsichten leiden rund 35% aller Patienten in onkologischen Abteilungen unter Mangelernährung. Diese korreliert mit erhöhter Infektanfälligkeit und Komplikationen. Signifikant längere Krankenhausaufenthalte und erhebliche Mehrkosten sind die Folge. Es ist davon auszugehen, dass nicht weniger als ein Viertel aller Sterbefälle auf Mangelernährung und Kachexie zurückgehen. Frühe Erkennung und Behandlung stehen deshalb im Mittelpunkt dieses Buches.

Leitfaden für Ärzte, Pflegende und Ernährungsberater

Das Manual *Ernährung in der Onkologie* bietet allen in der Behandlung von Krebspatienten Tätigen eine evidenzbasierte und praxisnahe Anleitung zur ernährungsmedizinischen Behandlung. Besonderes Augenmerk liegt auf ihrer praktischen Umsetzbarkeit im Alltag. Als aktueller Leitfaden richtet es sich an Ärzte, Pflegende und Ernährungsberater.

Herausgeber: Prof. Dr. Hans Hauner, Prof. Dr. Marc Martignoni.
1. Auflage 2018; 136 Seiten; 30,00 €
ISBN 978-3-86371-267-9

Deutsche Krebshilfe fördert das CCC München für weitere 4 Jahre

Das gemeinsame Krebszentrum des Klinikums der Universität München und des Klinikums rechts der Isar wird auch künftig zur Königsklasse der deutschen Krebszentren gehören: Wie die Deutsche Krebshilfe (DKH) am 12. Juli 2018 bekanntgab, ist das Comprehensive Cancer Center München (CCC München) auch weiterhin in der exklusiven Riege der bundesweit 13 Onkologischen Spitzenzentren der DKH vertreten. Damit verbunden ist eine Förderzusage von drei Millionen Euro für die nächsten vier Jahre.

Beide Münchner Uniklinika gehören zu den herausragenden Akteuren in der deutschen Krebsmedizin und Krebsforschung. Sie verfügen gemeinsam über rund 3200 Betten und behandeln jährlich über 15 000 stationäre Patienten mit Krebserkrankungen. In insgesamt 30 verschiedenen krankheits- und organspezifischen interdisziplinären Tumorboards besprechen Spezialisten beider Klinika die optimale Therapie für ihre Patienten. Über das Tumorzentrum München, in dem die Uniklinika bereits seit Jahrzehnten zusammenarbeiten, sind zudem zahlreiche weitere bayerische Kliniken und Ärzte mit dem Know-How der Münchner Universitätsmedizin vernetzt. Beide Klinika sind an mehreren Sonderforschungsbereichen zu Krebserkrankungen beteiligt und gehören gemeinsam zu den acht Partnern im Deutschen Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK).

Das CCC München, das bereits seit 2014 Onkologisches Spitzenzentrum der DKH ist, bündelt die Expertise der beiden Klinika in der onkologischen Patientenversorgung und Forschung. Prof. Volker Heinemann, Direktor des CCC München und Direktor des CCC^{LMU} am Klinikum der Universität München, erklärt: „Das CCC München bietet eine übergeordnete Infrastruktur für eine interdisziplinäre Versorgung. Wesentliche Elemente sind ein gemeinsames Tumorregister, gemeinsame IT-Infrastrukturen und über die interdisziplinären Tumorboards eine gemeinsame Qualitätssicherung. Der Patient weiß, dass er in München mit seiner Krebserkrankung bestens aufgehoben ist, unabhängig davon, an welcher Uniklinik er sich vorstellt."

Leserbrief

TZM News Sonderausgabe 1/2018: Therapie des Ovarialkarzinoms

Die im Editorial und im ersten Beitrag der genannten Ausgabe aufgeführten Zahlen sind etwas irreführend und entsprechen nicht den gängigen epidemiologischen Kennzahlen zum Ovarialkarzinom. Anscheinend wurde die im Jahr 2013 an einem Ovarialkarzinom erkrankte Anzahl der Patientinnen in Beziehung gesetzt zur Zahl der in 2013 an einem Ovarialkarzinom verstorbenen Patientinnen. Die Zahlen stammen aus dem „Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016" des Robert Koch-Instituts (RKI), S. 21, und sind rechnerisch der sogenannte M/I-Index = 5466 x 100/7320 = 74,7. Diese Zahl als 5-Jahres-Sterberate von 75% zu interpretieren, ist falsch, da hier zum einen kein Zeitraum von 5 Jahren berücksichtigt ist und zum anderen die Bezeichnung Sterberate nicht richtig ist.

Der Beitrag suggeriert, dass nach 5 Jahren 75% der Patientinnen verstorben sind und somit die 5-Jahres Überlebensrate bei ca. 25% liegt, was weder die RKI-Zahlen noch die Zahlen des Tumorregisters München (TRM) bestätigen. Das RKI gibt in der aktuellen Ausgabe „Krebs in Deutschland" für das Jahr 2014 für das Ovarialkarzinom eine 5-Jahres-Überlebensrate von 37% absolut und 41% relativ an (https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_node.html).

Die Angaben des RKI zum Überleben nach Ovarialkarzinom sind vergleichbar zu den geringfügig besseren Ergebnissen des Tumorregisters München (TRM), resultierend aus den bevölkerungsbezogenen Daten der Region Oberbayern und Landshut (https://www.tumorregister-muenchen.de/facts /specific_analysis.php). Folgt man unter www.tumorregister-muenchen.de den Links „Statistiken" und dann „Tumorspez. Auswertungen", so findet man in der Matrix unter C56 (Ovarialtumor ohne Borderline) unter dem roten Knopf eine Datei mit Ergebnissen zum Überleben: Abb. 2a / Tab. 2b: 5-Jahres-Überleben 39,7% absolut (beobachtet) und 43,1% relativ.

Anhand dieser Zahlen wäre (ohne etwas verharmlosen zu wollen) die Aussage adäquat, dass das tumorspezifische 5-Jahres-Überleben für das Ovarialkarzinom derzeit bei über 40% liegt und stadienspezifisch sehr variieren kann.

Prof. Dr. Jutta Engel
Dr. Gabriele Schubert-Fritschle
Tumorregister München (TRM)

Colloquium Onkologie

Die Buchreihe für onkologisch tätige Ärzte in Klinik und Praxis

Onkologisches Wissen, evidenzbasiert selektiert und stets aktuell aufbereitet: Das ist **Colloquium Onkologie**, die unverzichtbare Buchreihe für alle Ärzte, die onkologisch tätig sind.

Das Update Hämatologie / Onkologie 2018 erscheint in dieser Reihe am 28.9.2018 anlässlich der Jahrestagung der deutschsprachigen Fachgesellschaften für Hämatologie und Onkologie in Wien.

Besuchen Sie uns im Austria Center Vienna in Halle X4, Standnummer X4/78

LUKON Verlagsgesellschaft mbH
Landsberger Straße 480 a · 81241 München
089 - 820 737 - 0
info@Lukon.de · www.Lukon.de

LUKON
GesundheitsKommunikation