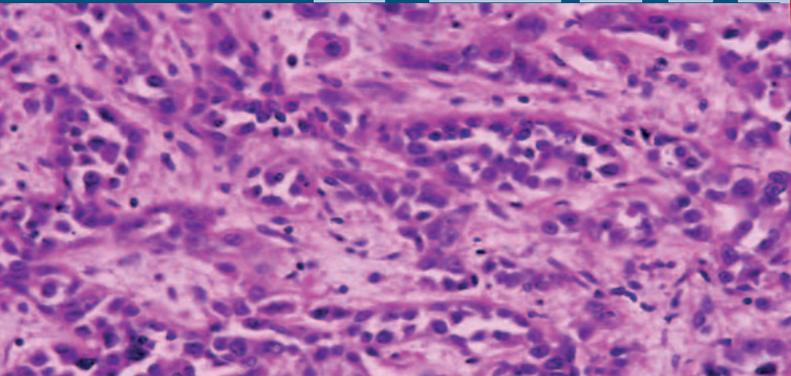


TZM News



www.tumorzentrum-muenchen.de

Highlights von der ASCO-Jahrestagung 2016

- **Thorakale Tumoren**
Diego Kauffmann-Guerrero, Rudolf M. Huber,
Thomas Duell, Niels Reinmuth
- **Mammakarzinom**
Nina Ditsch, Rachel Würstlein
- **Sarkome**
Lars Lindner
- **Magenkarzinom**
Sylvie Lorenzen

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



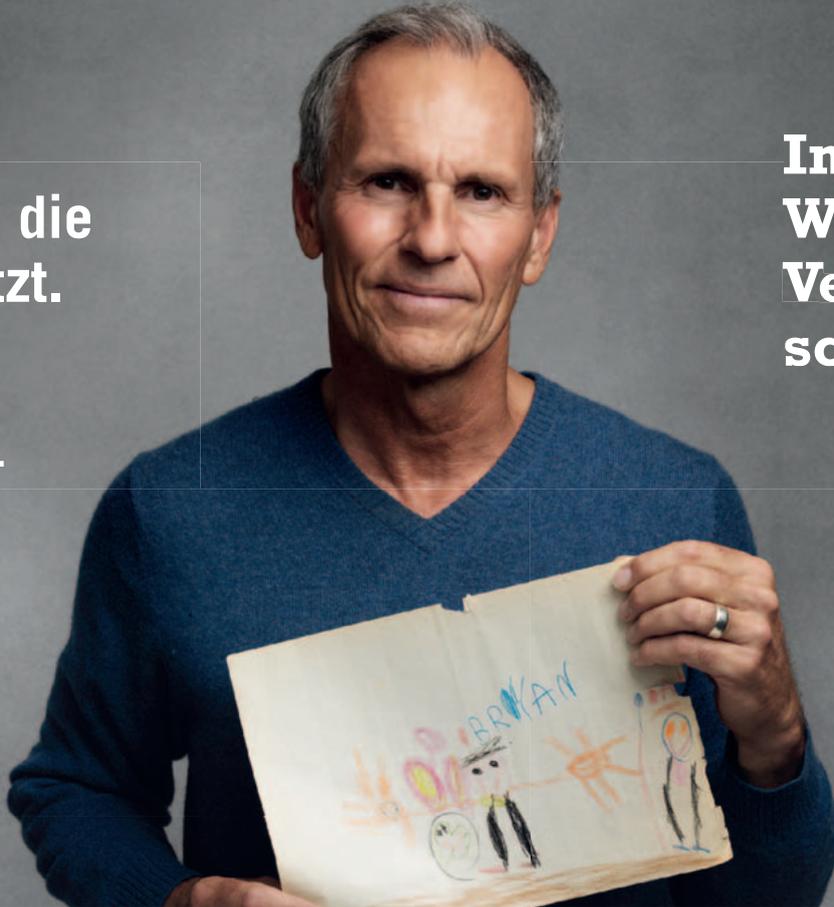
SUTENT®: Ihre 1st Line mRCC Therapie*

Inlyta®: Ihre 2nd Line mRCC Therapie#

SUTENT®: Wirksamkeit, die Maßstäbe setzt.

Ermöglichen Sie Ihren Patienten wertvolle Momente.

Inlyta®: Weil Stärke Vertrauen schafft.



* SUTENT® ist angezeigt zur Behandlung Erwachsener mit fortgeschrittenem metastasierten Nierenzellkarzinom

Inlyta® ist angezeigt zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei erwachsenen Patienten nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Sunitinib oder einem Zytokin.

▼ 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. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation.

Inlyta® 1 mg/ 3 mg/ 5 mg/ 7 mg Hartkapsel; Wirkstoff: Axitinib; **Zusammensetzung:** Wirkstoff: 1 Filmtbl. enth. 1 mg/ 3 mg/ 5 mg/ 7 mg Axitinib. Sonstige Bestandteile: Kern: Mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat. Filmüberzug: Hypromellose, Titandioxid (E 171), Lactose-Monohydrat, Triacetin (E 1518), Eisen(III)-oxid (E 172). **Anwendungsgebiete:** Behandl. des fortgeschr. Nierenzellkarzinoms (RCC) bei erwachs. Pat. nach Versagen v. vorangegang. Ther. m. Sunitinib od. einem Zytokin. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gg. den Wirkstoff od. sonst. Bestandteil. **Nebenwirkungen:** *Sehr häufig:* Hypothyreose, vermind. Appetit, Kopfschm., Dysgeusie, Hypertonie (progressive Hypertonie, Blutdruck erhöht, Hypertonie u. hypertensive Krise), Hämorrhagie (aktivierte partielle Thromboplastinzeit verlängert, Anabliutung, arterielle Blut., Blut im Urin nachweisbar, Blut, d. Zentralnervensystems, Hirnblut., Blutgerinnungszeit verlängert, Bindehautblut., Kontusion, Diarrhö hämorrhagisch, dysfunktionelle Uterusblut., Fistelabsz., Magenblut., Blut gastrointest., Zahnfleischblut., Hämatemesis, Blutstuhl Hämatokrit erniedrigt, Hämatome, Hämaturie, Hämoglobin erniedrigt, Hämoptoe, Blutung, Koronararterienblut., Harnwegsblut., Hämorrhoidalblut., Hämostase, erhöhte Neigung zu blauen Flecken, international normalized ratio erhöht, Blut, im unteren Gastrointestinaltrakt, Meläna, Petechien, Pharynxblut., Prothrombinzeit verlängert, Lungenblut., Purpura, Rektalblut., Erythrozytenzahl erniedrigt, Nierenblut., Blut, d. Sklera, Hämatozelle d. Hodens, Hämatom d. Milz, Splitterblut., Subarachnoidalblut., Zungenblut., Blut, im oberen gastrointest. Bereich u. Vaginalblutung); Dyspnoe, Husten, Dysphonie, Diarrhö, Erbrechen, Übelkeit, Bauchschm., Obstipation, Stomatitis, Dyspepsie; palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom, Ausschlag, trockene Haut; Arthralgie, Schmerz i. d. Extremitäten; Proteinurie (Protein im Urin, Protein im Urin nachweisbar u. Proteinurie); Müdigkeit, Asthenie, Mukositis, Gewichtsabn. *Häufig:* Anämie, Thrombozytopenie, Polyzythämie, Hypothyreose, Dehydrierung, Hyperkaliämie, Hyperkalzämie; Schwindel, Tinnitus, Herzinsuffizienz-Ereign. (Herzinsuff., kongest. Herzversagen, kardiopulmon. Versagen, Auswurftraktion verkleinert, linksventrikuläre Dysfunktion u. Rechtsherzinsuff.); venöse embolische u. thrombot. Ereign. (Budd-Chiari-Syndrom, tiefe Beinvenenthrombose, Jugularvenenthromb., Venenthromb. d. Beckens, Lungenembolie, Netzhautvenenverschluss, Retinalvenenthromb., Thromb. d. Vena subclavia, Venenthromb. u. Venenthromb. einer Extremität), arterielle embolische u. thrombot. Ereign. (akuter Myokardinfarkt, Embolie, Myokardinf., Verschluss e. Netzhautarterie u. transitorische ischämische Attacke); oropharyngealer Schmerz, Oberbauchschm., Blähungen, Hämorrhoiden, Glossodynie, gastrointest. Perforation und Fistel (abdomin. Abszess, Analabszess, Analfistel, Fistel, Anastomosenleck d. Gastrointestinaltraktes, gastrointest. Perforation, Dickdarmpf., oesophagobronchiale Fistel u. Peritonitis); Hyperbilirubinämie; Pruritus, Erytheme, Alopezie; Myalgie; Nierenversagen (einschl. akutes Nierenvers.); Erhö. d. Lipase, Erhö. d. Alaninaminotransferase, Erhö. d. Amylase, Erhö. d. Aspartataminotransferase, Erhö. d. alkal. Phosphatase, Erhö. d. Kreatinins, Erhö. d. Thyreoidea-stimulierenden-Hormons (TSH). *G gelegentlich:* Neutropenie, Leukopenie, posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (einschl. Leukenzephalopathie). **Warnhinweise:** Arzneimittel. Lactose. Pat. m. seltener hereditärer Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel od. Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen. Weitere Informationen s. Fach- u. Gebrauchsinformation. **Abgabestatus:** Verschreibungspflichtig. **Pharmazeutischer Unternehmer:** Pfizer Limited, Sandwich, Kent CT13 9NU, Vereinigtes Königreich. **Repräsentant in Deutschland:** PFIZER PHARMA GmbH, Linkstr. 10, 10785 Berlin. **Stand:** Mai 2015.

Sutent® 12,5 mg Hartkapsel, Sutent® 25 mg Hartkapsel, Sutent® 50 mg Hartkapsel; Wirkstoff: Sunitinib; **Zusammensetzung:** Wirkstoff: 1 Hartkps. enthält Sunitinibmalat, entspr. 12,5 mg/ 25 mg/ 50 mg Sunitinib. Sonst. Bestandteile: Mannitol (Ph. Eur.) (E 421), Croscarmellose-Natrium, Povidon (K-25), Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Gelatine, Eisen(III)-oxid (E 172), Titandioxid (E 171), Schellack, Propylenglycol, Natriumhydroxid; 25 mg/ 50 mg zusätzl.: Eisen(II)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172), Eisen(II,III)-oxid (E 172). **Anwendungsgebiete:** B. Erw. zur Behandl. nicht rezidivier. u. od. metast. maligner gastrointest. Stromatumoren (GIST), wenn e. Behandl. m. Imatinib wg. Resistenz od. Unverträglichk. fehlgeschlagen ist. B. Erw. zur Behandl. fortgeschritt./metast. Nierenzellkarzinome (mRCC). B. Erw. zur Behandl. nicht rezidivier. od. metast. gg. differenz. pankreat. neuroendokr. Tumoren (pNET) m. Krankheitsprogression. D. Erfahrung m. Sutent als First-line-Behandlung ist begrenzt. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichk. gg. d. Wirkstoff od. sonst. Bestandteile. **Nebenwirkungen:** D. schwersten Nebenwirk., einige davon tödl., sind Nierenversagen, Herzinsuff., Lungenembolie, gastrointest. Perforat. u. Hämorrhagie (z. B. Atemwegs-, Gastrointestinaltrakt-, Tumor-, Harnwegs- od. Gehirnbliutungen). D. häufigsten Nebenwirk., jeden Grades (b. Pat. i. mRCC-, GIST- u. pNET-Zulassungsstudien) schlossen verminderten Appetit, Beeinträchtigt. d. Geschmackssinns, Hypertonie, Erschöpf., gastrointest. Stör. (z. B. Durchfall, Übelk., Stomatitis, Dyspepsie u. Erbrechen), Verfärb. d. Haut u. palmar-plantar. Erythrodysästhesie-Syndr. ein. Diese Sympt. können abnehmen, wenn d. Behandl. fortgesetzt wird. Während d. Behandl. kann sich e. Hypothyreose entwickeln. Hämatol. Stör. (z. B. Neutropenie, Thrombozytopenie u. Anämie) gehören zu d. häufigsten Nebenwirk. Ereignisse m. tödl. Ausgang umfassten u. a. Multiorganversagen, dissemin. intravasale Koagulopathie, periton. Blut., Nebenniereninsuff., Pneumothorax, Schock u. plötzl. Tod. *Sehr häufig:* Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie, Leukopenie, Hypothyreose, vermind. Appetit/ Appetitlosigkeit., Schlaflosigkeit., Schwindelgefühl, Kopfschm., Geschmacksstör. (Dysgeusie, Ageusie); Hypertonie, Dyspnoe, Nasenbluten, Husten; Stomatitis/ aphthöse Stomatitis, Abdominalschm. (Bauchschm., Schm. im Unter- u. Oberbauch), Erbrechen, Diarrhö, Dyspepsie, Übelk., Obstipat.; Hautverfärb. (gelbe Hautfarbe, Pigmentierungsstör.), palmar-plantar. Erythrodysästhesie-Syndr., Ausschlag (psoriasisforme Dermatitis, exfoliativer Hautausschlag, erythematoser Hautausschlag, follikulärer Ausschlag, generalisierter Ausschlag, makulöser Ausschlag, makulo-papulöser Ausschlag, papulöser Ausschlag u. Ausschlag m. Juckreiz), Änder. d. Haarfarbe, trockene Haut, Schm. in e. Extremität, Arthralgie, Rückenschm.; Schleimhautentzünd., Erschöpf./ Kraftlosigkeit., Ödeme (Gesichtssödem, peripheres Ödem), Fieber. *Häufig:* Virusinf. (Nasopharyngitis u. oraler Herpes), Atemwegsinf. (Bronchitis, Inf. d. unteren Atemwege, Pneumonie), Abszess (Abszess an Gliedmaßen, Analabszess, Zahnfleischabszess, Leberabszess, Pankreasabszess, perinealer Abszess, perirektaler Abszess, rektaler Abszess, subkutaner Abszess, Zahnabszess), Pilzinf. (Candidose d. Ösophagus u. orale Candidose), Harnwegsinf., Hautinf./ Cellulitis, Sepsis/ septischer Schock, Lymphopenie, Dehydratation, Hypoglykämie, Depression; periph. Neuropathie, Parästhesie, Hypästhesie, Hyperästhesie, Periorbitalödem, Lidödem, verstärkte Tränensek., myokardiale Ischämie (akutes Koronarsyndr., Angina pectoris, instabile Angina pectoris, Koronararterienverschluss), Ejektionsfraktion verringert/ abnormal; tiefe Venenthrombose, Hitzewall., Hitzegefühl; Lungenembolie, Pleuraerguss, Hämoptyse, Belastungsdyspnoe. Schm. im Oropharynx/ Pharyngolarynxgebiet, Nasenverstopf., trockene Nasenschleimhaut; gastroösophageale Refluxkrank., Dysphagie, Gastrointestinalblut., Ösophagitis, aufgetriebener Bauch, abdom. Beschw., Rektalblut., Zahnfleischblut., Mundulzerat., Proktalgie, Cheilitis, Hämorrhoiden, Glossodynie, Mundschm., Mundtrockenit., Flatulenz, orale Beschw., Aufstoßen; Exfoliation d. Haut, Hautreaktionen/ Hauterkrank., Ekzem, Blase, Erythem, Alopezie, Akne, Juckreiz, Hauthyperpigmentier., Hautläsion, Hyperkeratose, Dermatitis, Nagelerkrank. (Veränd./ Verfärb. d. Nägel). Schm. d. Muskel- u. Skelettsystems, Muskelspasmen, Myalgie, Muskelschwäche, Nierenversagen, akutes Nierenversagen, Chromurie, Proteinurie, Schm. i. Brustkorb, Schm., grippeähn. Erkrank., Schüttelfrost; vermind. Körpergewicht, Leukozytenzahl erniedrigt, Lipaseerhö., vermind. Thrombozytenzahl, Hämoglobin erniedrigt, Amylase/ Amylase erhöht, Aspartataminotransferase erhöht, Alaninaminotransferase erhöht, Kreatinin im Blut erhöht, Blutdruck erhöht, Harnsäure im Blut erhöht. *G gelegentlich:* nekrotis. Faszitis, bakt. Inf. (Abdominalabszess, Abdominalsepsis, Divertikulitis, Osteomyelitis), Panzytopenie; Überempfindlichk.; Hypothyreose, Hirnblut., apoplekt. Insult, transitor. ischäm. Attacke; kongestive Herzinsuff., Myokardinfarkt (akuter Myokardinfarkt, stummer Myokardinfarkt), Herzinsuff., Kardiomyopathie, Perikarderguss, Verläng. d. QT-Intervalls im EKG; Tumorblut.; Lungenblut., respiratorische Insuff.; gastrointestinale Perforation/ Darmpf., Pankreatitis, Analfistel, Leberversagen, Cholezystitis/ Cholezystitis ohne Gallensteine, Leberfkt. abnormal, Osteonekrose d. Kiefers, Fistel, Harnwegsblut.; verzögerte Wundheil.; Kreatinphosphokinase im Blut erhöht, Thyrotopin im Blut erhöht. *Selten:* thrombot. Mikroangiopathie (thrombotische-thrombozytopenische Purpura, hämolytisch-urämisches Syndr.); Angiodödem; Thyroiditis; Tumorsyndr.; posteriores revers. Enzephalopathie-Syndr.; Linksherzinsuff., Torsade de pointes; Hepatitis; Erytheme multiforme, Stevens-Johnson-Syndr., Pyoderma gangraenosum, tox-epidermale Nekrolyse, Rhabdomyositis, Myopathie, nephrot. Syndr. **Warnhinweise:** Weitere Informationen s. Fach- u. Gebrauchsinformation. **Abgabestatus:** Verschreibungspflichtig. **Pharmazeutischer Unternehmer:** Pfizer Limited, Sandwich, Kent CT13 9NU, Vereinigtes Königreich. **Repräsentant in Deutschland:** PFIZER PHARMA GmbH, Linkstr. 10, 10785 Berlin. **Stand:** Juni 2015.

b-5v5inf-ft-0

b-5v24sr-ftk-0



Prof. Dr. Thomas Kirchner
Prof. Dr. Volkmar Nüssler

Liebe Leserin, lieber Leser,

im mittlerweile elften Jahr ihres Erscheinens gibt es mit der nun vorliegenden Ausgabe der TZM-News eine kleine Premiere: Zum ersten Mal widmen wir eine ganze Ausgabe ausgewählten Ergebnissen der ASCO-Jahrestagung 2016.

Bezüglich der thorakalen Tumoren berichten Vertreter zweier Arbeitsgruppen unter anderem über Neuigkeiten aus der zielgerichteten Therapie sowie der Immuntherapie des nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms. Im Zusammenhang mit der Therapie des Mammakarzinoms geben unsere Autorinnen ab Seite 10 einen knappen Überblick zu Neuigkeiten in der medikamentösen Behandlung. Neue Optionen für Sarkompatienten – zum Beispiel die Immuntherapie mit PD-1-Inhibitoren oder die Hochdosistherapie – werden ab Seite 14 referiert. Dass Patienten mit lokal fortgeschrittenem Adenokarzinom des Magens von einer intensivierten Radiochemotherapie offenbar nicht profitieren, ist die zentrale Aussage einer Studie, die wir Ihnen auf Seite 17 vorstellen.

Wie Sie unschwer bemerkt haben, konnten wir in diesem Heft nur eine begrenzte Auswahl von Indikationen berücksichtigen. Einen breiteren Überblick können Sie sich aber spätestens beim Jahreskongress des Tumorzentrum München – den TZM Essentials – Anfang Februar nächsten Jahres verschaffen, den wir derzeit vorbereiten. Konkrete und detaillierte Informationen zu einzelnen Entitäten schließlich enthalten die Manuale unserer Projektgruppen, auf die wir an dieser Stelle noch einmal hinweisen.

Liebe Leserinnen und Leser, auch der Spätsommer ist nun definitiv vorbei, und es beginnt die Kongresszeit, die zusätzlich zur Patientenversorgung eine echte Herausforderung darstellt. Die Jahrestagungen der Urologen, Hämato-Onkologen und Gynäkologen stehen unmittelbar bevor, international sind wichtige Meetings bis in den Dezember hinein terminiert. Seien Sie versichert, dass wir alle diese Aktivitäten genau verfolgen und Sie über die wichtigen Entwicklungen über die uns zur Verfügung stehenden Kanäle auf dem Laufenden halten werden.

Herzlichst
Ihre

Thomas Kirchner

Volkmar Nüssler

ASCO-Jahrestagung 2016

Thorakale Tumoren 4

Diego Kauffmann-Guerrero,
Rudolf M. Huber, Thomas Duell,
Niels Reinmuth

Therapie des Mammakarzinoms 10

Nina Ditsch, Rachel Würstlein

Sarkome 14

Lars Lindner

Therapie des Magenkarzinoms 17

Sylvie Lorenzen

TZM intern 18

Impressum

TZM-News
ISSN: 1437-8019
© 2016 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 Bröcker (Fon: 089-820737-20;
R.Bröcker@Lukon.de), Anschrift wie
Verlag

Herausgeber
Geschäftsführender Vorstand des
Tumorzentrum München,
c/o Geschäftsstelle des Tumorzentrum
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

Sekretär
Prof. Dr. med. Ch. Peschel, Direktor
der 3. Medizinischen Klinik der
Technischen Universität München

Schatzmeister
Prof. Dr. med. R. Gradinger, Ärztlicher
Direktor des Klinikumsrechts der Isar
der TU München

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

**Direktor RHCCC und CCC München
(Stellvertreter)**
Prof. Dr. rer. soc. P. Herschbach,
Direktor Roman-Herzog-Krebs-
zentrum, 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 Abonne-
ment nicht spätestens sechs Wochen
vor Ablauf des Bezugsjahres schriftlich
gekündigt wird. Für Mitglieder des
Tumorzentrum München ist der
Bezug der TZM-News im Mitglieds-
beitrag bereits enthalten.

Layout und Illustration
Charlotte Schmitz, 42781 Haan

Bildnachweis
Titel links: Wikipedia Commons,
Titel rechts: ASCO/David Eullit 2016,
S.14 u. 16 unten: Yale Rosen,
Wikipedia Commons. Alle Grafiken
und Illustrationen: Charlotte Schmitz,
Haan

Druck
Flyeralarm, 97080 Würzburg; Printed
in Germany

Urheber- und Verlagsrecht
Die Zeitschrift und alle in ihr enthalte-
nen einzelnen Beiträge und Abbildun-
gen sind urheberrechtlich geschützt.
Mit Annahme des Manuskripts gehen
die Rechte zur Übersetzung, zur Ver-
gabe von Nachdruckrechten, zur elektro-
nischen 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 Zustim-
mung des Verlags unzulässig. In der
unaufgeforderten Zusendung von Bei-
trägen und Informationen an den Ver-
lag liegt das jederzeit widerrufliche Ein-
verständnis, die zugesandten Beiträge
beziehungsweise Informationen in
Datenbanken einzustellen, die vom
Verlag oder Dritten geführt werden.

Auflage 2.500 Exemplare

Thoraktale Tumoren

Lungenkarzinome: Zielgerichtete Therapie des NSCLC



Dr. med. Diego Kauffmann-Guerrero (l.),
Prof. Dr. med. Rudolf M. Huber (r.)

Medizinische Klinik und Poliklinik V, Klinikum der Universität München, Lungentumorzentrum München, *Comprehensive Pneumology Center*, Mitglied des Deutschen Zentrums für Lungenforschung

Ausgeprägte Heterogenität der Resistenzmechanismen bei Resistenz gegen den EGFR-Inhibitor Rociletinib

Eine Analyse der Resistenzmechanismen unter dem Drittgenerations-Tyrosinkinase-Inhibitor Rociletinib aus der Kohorte der TIGER-Studien zeigte verschiedenste, teils multiple Mechanismen. Dabei zeigte sich, dass je mehr Resistenzmechanismen ein Tumor entwickelt, desto schlechter das *Outcome* der Patienten ist [1].

Der Drittgenerations-Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) Rociletinib ist wirksam bei Patienten, die gegen Erst- und Zweitgenerations-TKIs aufgrund einer T790M-Mutation resistent sind. Mechanismen, welche zu einer Resistenz gegen Rociletinib selbst führen, sind bisher nur unzureichend verstanden. Die Studie von Chabon und Kollegen untersuchte die frei zirkulierende Tumor-DNA aus 115 Serumproben von 43 Patienten mit T790M aus den TIGER-X- und TIGER-2-Studienkohorten mittels *Deep Sequencing*.

Die dabei gefundenen Resistenzmechanismen waren sehr heterogen, mit Mutationen und/oder Amplifikation beziehungsweise Überexpression von insgesamt 9 Genen, welche Bypass-Signalwege aktivieren oder Tumorsuppressorwege stilllegen. Bei insgesamt 46% der Patienten fand sich neben der T790M-Mutation mindestens eine zusätzliche Alteration. Hierbei war mit 26% aller Patienten eine MET-Amplifikation die häufigste Ursache für eine Rociletinibresistenz. Patienten, bei denen zu Beginn der Therapie bereits eine MET-Amplifikation zusätzlich zur T790M-Mutation vorlag, zeigten ein schlechteres Ansprechen und ein signifikant schlechteres *Outcome*. Bei 21% der untersuchten Proben fanden sich sogar mehr als eine zusätzliche Aberration.

Fazit

Die Resistenzentwicklung unter Therapie mit dem Drittgenerations-TKI Rociletinib kann durch verschiedenste genetische Alterationen hervorgerufen werden. Hierbei scheint die MET-Amplifikation der häufigste Resistenzmechanismus zu sein. Neben diesen Ergebnissen legt die Studie nahe, dass durch die nicht invasive Mutationsdiagnostik mittels *Liquid Biopsy* eine gute und schnelle Methode zur Resistenzdiagnostik zur Verfügung steht.

Auswirkung einer ausgeweiteten genomischen Analyse auf das Überleben bei Adenokarzinomen der Lunge

Daten des *Lung Cancer Mutation Consortium II* (LCMC II) legen nahe, dass eine erweiterte molekularpathologische Diagnostik eine bessere prognostische Einschätzung erlaubt und durch mögliche zusätzliche Therapieoptionen auch Vorteile im Überleben bei Patienten mit Adenokarzinom der Lunge bringen kann [2].

Die Bestimmung von EGFR-Mutationen sowie ALK- und ROS1-Translokationen gehören aufgrund effektiver zur Verfügung stehender Therapien zur Standarddiagnostik bei Adenokarzinomen der Lunge. Die Analyse weiterer Treibermutationen ist bisher meist der Einzelfallentscheidung oder experimentellen Studien vorbehalten. Das LCMC II versucht mit seiner Studie die Auswirkungen einer erweiterten Mutationsanalyse auf das Überleben von Patienten mit Adenokarzinom der Lunge zu untersuchen.

990 Patienten im Stadium IV aus 16 Zentren wurden eingeschlossen, um eine erweiterte Mutationsanalyse zu erhalten. Mutationen in den Genen AKT1, BRAF, EGFR, ERBB2, KRAS, MEK1, NRAS, PIK3CA und TP53 sowie Translokationen von ALK, ROS1, RET, MET-Amplifikationen, MET- und PTEN-Expressionen wurden untersucht. Von 919 Patienten (94%) konnten vollständige molekularpathologische Daten erhoben werden. Bei 529 (53,9%) fanden sich genetische Aberrationen: EGFR (16%), KRAS (27%), ALK (4%), ROS1 (2%), RET (2%), BRAF (4%), ERBB2 (2%) und MET-Amplifikation (5%). MET-Expression oder PTEN-Verlust zeigte sich in 59% und 15% der Fälle.

Patienten mit einer spezifischen Mutation in den Genen EGFR, BRAF(V600E), ERBB2, ALK, ROS1, RET oder MET, die dadurch eine spezifische Therapie erhielten, profitierten deutlich von dieser verglichen mit Patienten ohne spezifische Therapie (medianes Überleben 2,8 versus 1,5 Jahre, $p=0,039$). Zusätzlich konnten Mutationen im TP53-Gen bei Patienten mit aktivierender EGFR-Mutation beziehungsweise KRAS-Mutationen bei Nierauchern ohne spezifische Therapie als negative Prognosemarker identifiziert werden.

Fazit

Durch eine erweiterte molekularpathologische Diagnostik lassen sich bei vielen Patienten mit einem Adenokarzinom der Lunge behandelbare Mutationen nachweisen. Die Prognose verbessert sich durch die gezielte Therapie deutlich. Außerdem wird eine bessere prognostische Einschätzung ermöglicht. Mit der immer weiter verbreiteten NGS-Diagnostik kann in Zukunft eine breite molekularpathologische Charakterisierung zur Prognoseverbesserung beim Adenokarzinom der Lunge beitragen.

Erstlinientherapie mit Crizotinib versus Chemotherapie beim ALK-positiven Lungenkarzinom: Finale Überlebensdaten¹

Nachdem sich die TKI-Therapie mit Crizotinib gegenüber einer Standardchemotherapie im primären Endpunkt PFS als überlegen erwiesen hat, zeigt sich nun auch ein Trend zugunsten eines verbesserten Gesamtüberlebens trotz hoher Cross-over-Rate [3].

1 | Autoren dieses Abstract-Referats sind Priv.-Doz. Dr. med. Thomas Duell, MPH und Priv.-Doz. Dr. med. Niels Reinmuth, Asklepios-Fachkliniken München Gauting, Klinik für Pneumologie

Seit Herbst 2015 ist Crizotinib auch zur Erstlinientherapie beim fortgeschrittenen, ALK-positiven NSCLC zugelassen. Grundlage waren die Daten der Studie PROFILE 1007 mit über 300 Patienten, die einen signifikanten Vorteil sowohl im PFS (7,7 versus 3,0 Monate; HR 0,48; 95%CI 0,37–0,64; $p < 0,0001$), als auch in der Ansprechrates (65% versus 20%; $p < 0,0001$) zugunsten des TKI in der Standarddosis von 2-mal 250 mg p.o. täglich gegenüber einer Standardchemotherapie gezeigt hatte. Nun zeichnet sich trotz einer hohen Cross-over-Rate (89%) auch ein Trend für ein verbessertes Gesamtüberleben ab: HR 0,85 (95%CI 0,66–1,10), $p = 0,114$. Die 6- und 12-Monats-Überlebensraten waren 87% und 70% im TKI-Arm sowie 84% und 67% im Chemotherapie-Arm. Adjustiert man die Analyse für das Cross-over mittels eines speziellen statistischen Modells (RPSFT), so errechnet sich ein erheblicher Überlebensvorteil für den TKI-Arm: HR 0,38; 95%CI 0,28–0,52.

Fazit

Beim fortgeschrittenen ALK-positiven NSCLC steht Crizotinib jetzt als zugelassene Erstlinientherapie zur Verfügung. Nun gibt es auch Hinweise dafür, dass die offensichtlich in punkto PFS und ORR wirksamere TKI-Therapie auch mit einem Überlebensvorteil gegenüber einer primären klassischen Chemotherapie verbunden ist. Klar dürfte sein, dass eine ALK-TKI-Therapie bei diesen Patienten, irgendwann im Verlauf gegeben, prognoseverbessernd ist. Um die Option einer TKI-Therapie nicht zu verpassen, sollte diese unter Berücksichtigung der vorliegenden Daten möglichst *upfront* gegeben werden. Dies impliziert auch, dass die molekularpathologischen Analysen un-mittelbar bei Diagnosestellung durchgeführt werden sollten.

Alectinib scheint in der Erstlinie der Therapie mit Crizotinib beim ALK-positiven NSCLC überlegen zu sein

Erste Ergebnisse der J-ALEX-Studie, in der die Effektivität von Alectinib bei Patienten mit ALK-positivem NSCLC gegen Crizotinib in der Erstlinie getestet wird, zeigen überlegenes Ansprechen und gute Verträglichkeit [4].

In der japanischen Studie wurden 207 Patienten aus 41 Zentren mit nachgewiesener EML4/ALK-Translokation eingeschlossen und 1:1 in die beiden Therapiearme (Alectinib 300 mg oder Crizotinib 250 mg) randomisiert. Primärer Endpunkt war das Progressionsfreie Überleben (PFS). Die PFS Hazard Ratio (HR) des Alectinibarms zum Crizotinibarm war 0,34 (99,826%CI 0,17–0,70, $p < 0,0001$) (Abbildung 1).

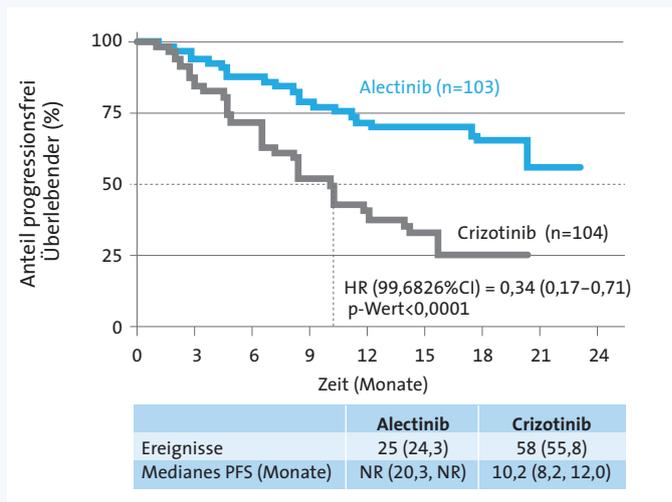


Abbildung 1. Anteil progressionsfrei überlebender Patienten mit ALK-positivem NSCLC in der Phase-III-Studie J-Alex. Adaptiert nach [4].

Bei den mit Crizotinib behandelten Patienten lag das mediane PFS bei 10,2 Monaten, wobei das mediane PFS in der Alectinibgruppe zum Zeitpunkt der Ergebnispräsentation noch nicht erreicht war. Die Daten zum Gesamtüberleben stehen noch aus.

Mit einer Häufigkeit von >30% trat im Alectinibarm lediglich eine Obstipation auf (36% der Patienten). Im Crizotinibarm dagegen waren Nebenwirkungen >30% weit häufiger: Übelkeit (74%), Diarrhö (73%), Erbrechen (59%), Sehstörungen (55%), Dysgeusie (52%), Obstipation (46%) und Leberwerterhöhung (32%). Auch Grad-3/4-Nebenwirkungen traten unter Crizotinib häufiger auf als unter Alectinib (51% versus 27%).

Fazit

Erste Ergebnisse der Phase-III-Studie Alectinib versus Crizotinib bei ALK-positivem NSCLC zeigen eine signifikante Überlegenheit von Alectinib bezüglich des PFS. Außerdem scheint das Nebenwirkungsprofil von Alectinib günstiger als das von Crizotinib zu sein.

Gute Effektivität und Verträglichkeit von Crizotinib bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit MET-Exon-14-Mutation

Drilon und Kollegen untersuchten in einer kleinen Kohorte die Aktivität und Verträglichkeit des MET-Inhibitors Crizotinib bei Patienten mit NSCLC und aktivierender MET-Exon-14-Mutation und präsentierten erste vielversprechende Ergebnisse [5].

In die Studie von Drilon und Kollegen wurden 18 Patienten mit aktivierender MET-Exon-14-Mutation eingeschlossen, um mit dem initial als MET-Inhibitor entwickelten, jedoch mittlerweile als ALK-Inhibitor zugelassenen Tyrosinkinase-Inhibitor Crizotinib behandelt zu werden. Als Startdosis wurde die aus der Therapie der ALK-positiven NSCLCs bekannte Dosis von 250 mg pro Tag gewählt. 17 der eingeschlossenen Patienten erhielten die Therapie, von denen letztendlich 15 Patienten gemäß RECIST-Kriterien ausgewertet werden konnten. Bei 10 Patienten konnte eine partielle Remission dokumentiert werden.

Das Nebenwirkungsprofil entsprach dem, wie es aus der Therapie der ALK-positiven Patienten bereits gut bekannt ist. In der Kohorte der MET-Exon-14-alterierten Patienten waren dies Ödeme (35%), Übelkeit (35%), Sehstörungen (29%), Bradykardie (24%) und Erbrechen (24%).

Fazit

Crizotinib zeigt gute Aktivität bei Patienten mit NSCLC und aktivierender MET-Exon-14-Mutation. Die generell gute Verträglichkeit ist bereits aus der Behandlung der ALK-positiven Patienten bekannt. Somit scheint Crizotinib in Zukunft eine weitere gute Therapieoption bei Patienten mit MET-Exon-14-Alteration darzustellen.

Sicherheit und Effektivität von Lorlatinib (PF-06463922) bei Patienten mit fortgeschrittenem ALK- oder ROS1-positivem NSCLC

Therapieresistenz unter TKI-Therapie ist nach wie vor ein Problem bei Patienten mit ALK- oder ROS1-positivem NSCLC. In dieser Studie zeigt Lorlatinib erstaunlich hohe Ansprechraten bei vorbehandelten Patienten, insbesondere auch bei zerebraler Metastasierung [6].

Praktisch alle NSCLC-Patienten mit ALK- oder ROS1-Translokation entwickeln im Verlauf eine Resistenz unter Tyrosinkinase-Inhibitor(TKI)-Therapie, sodass ständig neue Substanzen zur Überwindung dieser Resistenzen getestet werden. Salomon und Kollegen untersuchten in dieser Phase-I-Studie die Verträglichkeit und Effektivität von Lorlatinib in dieser Patientengruppe. Behandelt wurden Patienten mit und ohne Hirnmetastasierung, und zwar sowohl Therapie-naive als auch vortherapierte Patienten. 54 Patienten (41 ALK-positiv, 12 ROS1-positiv und 1 Patient ohne dokumentierten Mutationsstatus) wurden mit Lorlatinib behandelt. Die meisten Patienten waren bereits multipel vortherapiert (zuvor >1 TKI 27, zuvor 1 TKI 20 und 7 TKI-naiv). 39 Patienten hatten zu Beginn der Therapie bereits Hirnmetastasen.

Trotz teilweise multipler Vortherapien waren die Ansprechraten in beiden Patientengruppen (ALK- oder ROS1-Translokation) erstaunlich gut. Bemerkenswert ist ebenfalls das gute intrakranielle Ansprechen unter der Therapie mit Lorlatinib (Abbildung 2).

Die häufigsten zu beobachtenden Nebenwirkungen waren mit Hypercholesterinämie (54%) und peripheren Ödemen (37%) gut zu beherrschen und führten zu keinen Therapieabbrüchen.

Fazit

Lorlatinib zeigte bei guter Verträglichkeit lang anhaltendes Ansprechen bei Patienten mit ALK- oder ROS1-positivem NSCLC, viele von ihnen mit Hirnmetastasen und mindestens 1 TKI-Vortherapie, und stellt somit eine interessante Substanz im Kampf gegen Therapieresistenz unter TKI-Therapie dar.

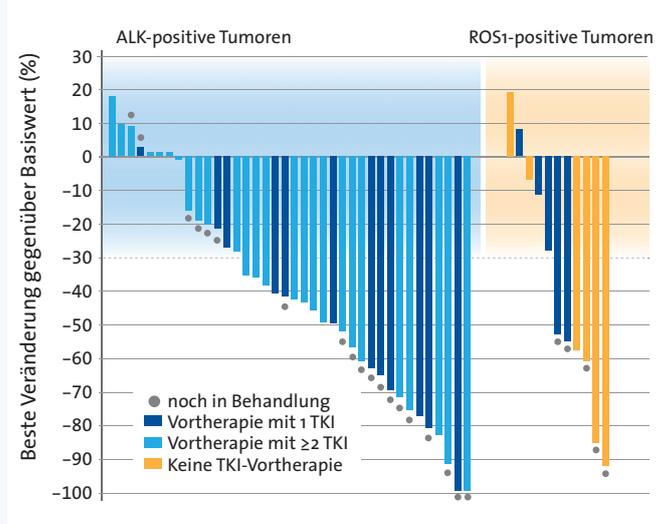
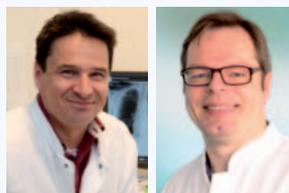


Abbildung 2. Ansprechen von Patienten mit ALK- (links) oder ROS1-positivem NSCLC (rechts) auf Lorlatinib. Adaptiert nach [6].

Lungenkarzinome: Immuntherapie des NSCLC



Priv.-Doz. Dr. med. Thomas Duell, MPH (L.),
Priv.-Doz. Dr. med. Niels Reinmuth (r.)

Asklepios-Fachkliniken München Gauting,
Klinik für Pneumologie

2-Jahres-Überlebens-Update unter Zweitlinien-Immuntherapie des NSCLC mit Nivolumab

Der PD-1-Inhibitor Nivolumab ist seit Juni 2015 für das fortgeschrittene und vorbehandelte Plattenepithelkarzinom der Lunge, seit April 2016 entsprechend auch für das nicht-plattenepitheliale Lungenkarzinom zugelassen. Grundlage sind die CheckMate-Studien 017 und 057, die jeweils ein verbessertes Gesamtüberleben mit dem Immun-Checkpoint-Inhibitor (ICI) gegenüber einer Standard-Rezidiv-Chemotherapie mit Docetaxel gezeigt hatten. Nun gibt es ein 2-Jahres-Update zum Gesamtüberleben. Verschiedene Serumzytokine wurden in einer angeschlossenen Analyse auf ihre Tauglichkeit als mögliche Prädiktoren für ein Therapieansprechen auf ICI untersucht [7].

Die aktuellen Renner beim Lungenkrebs, wie auch bei vielen anderen Tumoren, sind die Immun-Checkpoint-Inhibitoren (ICI), deren Wirksamkeit auf einer Wiederherstellung der körpereigenen Immunkompetenz gegenüber dem Tumor basiert. In einem Update zu den beiden Zulassungsstudien konnte nun eine anhaltende Überlegenheit im

Gesamtüberleben der Immun- gegenüber der Chemotherapie bestätigt werden. Beim Plattenepithelkarzinom (CheckMate 017; 272 Patienten Nivolumab versus Docetaxel; primärer Endpunkt OS: 9,2 versus 6 Monate; HR 0,59; $p=0,00025$) waren nach 2 Jahren noch 23% versus 8% der Patienten am Leben. Bezogen auf das nicht plattenepitheliale Lungenkarzinom (CheckMate 057; 582 Patienten Nivolumab versus Docetaxel; primärer Endpunkt OS: 12,2 versus 9,4 Monate; HR 0,72; $p=0,0009$) lebten noch 29% versus 16% der Patienten. Somit scheint sich die Ausbildung eines Plateaus auch über die Zeit von 2 Jahren hinaus zu bestätigen.

Der Versuch, über Serumzytokinprofile einen neuen prädiktiven Marker für den Einsatz von ICI zu generieren, ist leider gescheitert. Bezüglich des Sicherheitsprofils haben sich auch nach längerer Beobachtungszeit keine neuen Aspekte ergeben.

Fazit

Mit den Immun-Checkpoint-Inhibitoren stehen völlig neuartige und im Vergleich zur Standard-Rezidiv-Chemotherapie auch wirksamere und besser verträgliche Medikamente für die Rezidivbehandlung des NSCLC zur Verfügung. Der initial beobachtete Überlebensvorteil hält auch über die verlängerte Beobachtungszeit von 2 Jahren an, ohne dass es zu neuen Sicherheitsbedenken gekommen ist. Leider profitiert aber nur ein kleinerer Anteil der Patienten wirklich langfristig. Bedauernd ist, dass auch über Serumzytokinprofile kein Biomarker zur Patientenselektion zu erstellen war und damit eine verbesserte Patientenselektion mit höherer Trennschärfe nicht möglich ist.

Daten zur kombinierten Immun-Checkpoint-Inhibition in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen NSCLC

Nachdem mittlerweile ein Wirksamkeitsnachweis von ICI in der Zweitliniensituation existiert, gibt es nun auch Bestrebungen, dieses Wirkprinzip in die Erstlinientherapie zu bringen. Einige erste Daten hierzu liegen bereits vor [8].

In einer 4-armigen Phase-I-Studie mit 148 Patienten mit fortgeschrittenem, unbehandeltem NSCLC wurden Sicherheit und Wirksamkeit der Kombination des PD-1-Antikörpers Nivolumab mit dem CTLA-4 Antikörper Ipilimumab in jeweils unterschiedlicher Dosierung und unterschiedlichem Zeitschema untersucht. Auf Basis der Daten (Sicherheit, Wirksamkeit, Tumorwachstumsgeschwindigkeit) wurde die Kombination von Nivolumab in einer Dosis von 3 mg/kg 2-wöchentlich mit Ipilimumab 1 mg/kg 6-wöchentlich als die für weitere Studien am besten geeignete identifiziert (zum Beispiel Phase-III-Studie CheckMate 227). Die Abbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen lag hier ähnlich wie die unter einer Nivolumab-Monotherapie, am häufigsten kam es zu Haut- (>30%), gastrointestinaler (>20%) und endokriner Toxizität (~20%). Therapiebedingte Todesfälle gab es keine. Die Gesamtansprechraten lagen bei 39%–47% in der Gesamtpopulation, wobei die Wirksamkeit stark abhängig war von der PD-L1-Expression des Tumors: bei PD-L1-positiven Tumoren wurden Ansprechraten von 57%–92% beobachtet, die 1-Jahres-Überlebensraten betragen hier 83%–90%. Im Vergleich zu einer Standardchemotherapie (ORR 20%–40%; 1-Jahres-Überleben circa 30%) wären dies exzellente Ergebnisse.

Fazit

Nachdem die ICI bereits in der Rezidivtherapie des fortgeschrittenen NSCLC etabliert sind, drängt dieses Wirkprinzip auch in die Erstlinienbehandlung. Erste Daten zeigen, dass mit einer Kombination aus PD-1- und CTLA-4-Blockade eine sehr hohe Wirksamkeit erzielt werden könnte. Verbunden ist dies allerdings mit einer höheren Toxizität, die jedoch beim NSCLC beherrschbar scheint. Es dürften insbesondere Patienten profitieren, deren Tumor eine hohe PD-L1-Expression aufweist. Abzuwarten bleiben natürlich entsprechende Phase-III-Daten, mit denen in absehbarer Zeit zu rechnen ist. Wie sich die therapeutischen Algorithmen mit weiteren Zulassungen in Zukunft ändern werden, bleibt derzeit offen, ebenso wie die Frage, wie unser Gesundheitssystem mit den damit verbundenen zu erwartenden Kosten umgehen wird. Die Politik ist gefragt!

Kleinzelliges Lungenkarzinom (SCLC)

Im Gegensatz zum NSCLC hat sich in den letzten Jahren beim kleinzelligen Karzinom der Lunge nichts bewegt. Auch die Immuntherapie scheint bei diesem Tumor nicht wirklich zu funktionieren, sodass neue Therapieansätze dringend erforderlich sind. Nun gibt es erstmals belastbare Daten zur Wirksamkeit einer zielgerichteten Therapie beim SCLC. Der NOTCH-Signalweg wurde als wichtiger Mechanismus identifiziert, der sowohl bei der normalen Embryonalentwicklung als auch bei der Metastasierung von malignen Tumoren im Rahmen eines Multistep-Prozesses inklusive einer epithelial-mesenchymalen Transformation (EMT) eine Rolle spielt. Es gibt verschiedene Liganden, die die Rezeptoren des NOTCH-Pathways bedienen, unter anderem die Delta-like Proteine 1, 3 und 4 (DLL1/3/4). Das DLL3-Protein ist ausschließlich auf Tumorzellen, jedoch nicht auf adulten Körperzellen exprimiert und stellt damit das ideale Ziel für eine zielgerichtete Behandlung dar. *High-grade* neuroendokrine Tumoren der Lunge, wie das SCLC, weisen in bis zu 80% eine DLL3-Expression auf.

Therapie mit einem gegen das DLL3-Protein gerichteten Antikörper-Toxin-Konjugat

Eine erste Studie am Menschen konnte nun die Wirksamkeit einer zielgerichteten Therapie beim SCLC nachweisen, wobei ein Antikörper-Toxin-Konjugat (*antibody-drug conjugate*, ADC), das Rovalpituzumab-Tesirine (Rova-T) eingesetzt wurde [9].

In dieser First-in-human-Studie wurde Rova-T an einer Kohorte von 74 Patienten mit progredientem SCLC nach mindestens 1 Vorbehandlung eingesetzt. In einer Dosisfindung wurde die Dosis von 0,3 mg/kg als die geeignete für weitere Studien identifiziert. Haupttoxizitäten waren Fatigue (35%), Pleuraergüsse (31%), periphere Ödeme (27%) bei eher milder Hämatoxizität. Die Ansprechraten (PR plus CR) unter allen Patienten lag bei 18% bei einer Erkrankungskontrollrate (DCR: SD plus PR plus CR) von 68%. Die Ansprechraten bei Patienten mit hoher DLL3-Expression lag bei 39%, die DCR bei 89%, wobei es keine Rolle spielte, ob eine Zweit- oder Drittliniensituation vorlag. Das mediane Überleben in der Gesamt-

gruppe lag bei 4,6 Monaten, das 1-Jahres-Überleben bei 18%, bei hoher DLL3-Expression bei 5,8 Monaten beziehungsweise 32%. Diese Ergebnisse sind mit Chemotherapie nicht zu erreichen.

Fazit

Nach einer langen Karenzzeit wurde nun erstmals ein neues Therapiekonzept für das kleinzellige Lungenkarzinom vorgestellt. Mit einer zielgerichteten Therapie mit einem gegen das DLL3-Protein gerichteten Antikörper-Toxin-Konjugat konnte beim kleinzelligen Lungenkarzinom erstmals eine Wirksamkeit erzielt werden, die an die Expression des entsprechenden Targets gebunden ist. Eine entsprechende Phase-II-Studie für Patienten nach mindestens 2 vorangegangenen Therapielinien ist jetzt angelaufen, die Ergebnisse werden mit Spannung erwartet.

Systemische Therapie des malignen Pleuramesothelioms

Beim Mesotheliom handelt es sich um eine seltene Erkrankung des Rippenfalls, die in hohem Maße mit einer (beruflichen) Asbestexposition assoziiert ist. Aufgrund des diffusen Befalls ist eine kurative Operation praktisch ausgeschlossen, für die meisten Patienten bleibt die systemische Therapie die wesentliche Therapieoption. Seit der Zulassungsstudie aus dem Jahr 2003, in welcher ein Überlebensvorteil einer Kombinationstherapie aus Pemetrexed und Cisplatin gegenüber einer Cisplatin-Monotherapie nachgewiesen wurde (12,1 versus 9,3 Monate; HR 0,77; $p=0,02$) ist diese Kombination die erste Wahl in dieser Indikation. Für viele, gerade ältere Patienten kommt eine Cisplatin-basierte Therapie nicht in Frage, weshalb Cis- oft durch Carboplatin ersetzt wird. Ein systematischer Review beziehungsweise eine Metaanalyse hat nun beide Regime hinsichtlich ihrer Effektivität im Vergleich untersucht. Kommt es zu einem Progress nach einer solchen Therapie, gibt es keine wirklich etablierten weiteren Optionen. Immun-Checkpoint-Inhibitoren werden deshalb auch in dieser Indikation geprüft. Während PD-1-Inhibitoren wirksam zu sein scheinen, hat die CTLA-4-Blockade hier leider versagt.

Ersatz von Cisplatin durch Carboplatin: Weitgehende Gleichwertigkeit [10]

Als zugelassene Therapie für das maligne Pleuramesotheliom mit entsprechender Evidenz gibt es nur die Kombination aus Pemetrexed und Cisplatin. Im Alltag wird jedoch häufig wegen der besseren Verträglichkeit Cis- durch Carboplatin ersetzt. In einem systematischen Review mit Metaanalyse konnte nun anhand von gepoolten Daten eine weitgehende Gleichwertigkeit beider Regime nachgewiesen werden: es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben (HR 1,04; 95%CI 0,9–1,21) im Vergleich von Pemetrexed/Cisplatin (OS 14,9 Monate; 95%CI 12,1–17,8) zu Pemetrexed/Carboplatin (OS 15,7 Monate; 95%CI 9,9–21,5). Die Ansprechraten waren allerdings signifikant besser mit Cisplatin (RR 1,23; 95%CI 1,04–1,47 $p=0,017$).

CTLA-4-Antikörper Tremelimumab nicht wirksam [11]

In der Rezidivsituation nach 1–2 vorangegangenen Therapien wurde jetzt der CTLA-4-Antikörper Tremelimumab in einer doppel-blind randomisierten Studie gegenüber Placebo an 571 Patienten (2:1-Randomisation) auf seine Wirksamkeit hin untersucht. Leider konnte hinsichtlich des primären Endpunktes OS kein signifikanter Unterschied gefunden werden: medianes Überleben 7,7 versus 7,3 Monate (HR 0,92; 95%CI 0,76–1,12; $p=0,408$). In einer älteren Phase-Ib-Studie konnte dagegen unter dem PD-1-Antikörper Pembrolizumab bei PD-L1-exprimierenden Tumoren (45%) eine Wirksamkeit gezeigt werden: objektive Ansprechraten 28% (12%–49%); Erkrankungskontrollrate 76% (55%–91%). Zu hoffen ist, dass es weitere Studien/Daten mit ICI zu dieser eher seltenen Erkrankung geben wird und es vielleicht auch hier zu einer Zulassung kommt.

Fazit

Auch wenn das Mesotheliom eine eher seltene Erkrankung ist, sind therapeutische Innovationen gefragt, die über die reine Chemotherapie hinausgehen. Erfreulich ist zunächst aber, dass es nun Daten gibt, die nahelegen, dass man die Prognose nicht verschlechtert, wenn man Cis- durch Carboplatin ersetzt. Bei fitten Patienten mit hohem Remissionsdruck sollte Cisplatin/Pemetrexed aber die erste Wahl bleiben. Immun-Checkpoint-Inhibitoren scheinen auch beim Mesotheliom wirksam zu sein, wobei sich wohl nicht CTLA-4-, sondern eher PD-1-/PD-L1-Inhibitoren in dieser Indikation eignen. Wir hoffen auf weitere Daten.

Literatur

- [1] Aisner D et al. (2016) Effect of expanded genomic testing in lung adenocarcinoma (LUCA) on survival benefit: The Lung Cancer Mutation Consortium II (LCMC II) experience. J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr 11510)
- [2] Chabon JJ et al. (2016) Inter- and intra-patient heterogeneity of resistance mechanisms to the mutant EGFR selective inhibitor rociletinib. J Clin Oncol 34 (suppl; abstr 9000)
- [3] Shaw AT et al. (2016) Crizotinib vs chemotherapy in ALK+ advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Final survival results from PROFILE 1007. J Clin Oncol 34 (suppl. abstr. 9066)
- [4] Nokihara H et al. (2016) Alectinib (ALC) versus crizotinib (CRZ) in ALK-inhibitor naive ALK-positive non-small cell lung cancer (ALK+ NSCLC): Primary results from the J-ALEX study. J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr 9008)
- [5] Drilon A et al. (2016) Efficacy and safety of crizotinib in patients (pts) with advanced MET exon 14-altered non-small cell lung cancer (NSCLC). J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr 108)
- [6] Solomon BJ et al. (2016) Safety and efficacy of lorlatinib (PF-06463922) from the dose-escalation component of a study in patients with advanced ALK+ or ROS1+ non-small cell lung cancer (NSCLC). J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr 9009)
- [7] Borghaei DO et al. (2016) Nivolumab (nivo) vs docetaxel (doc) in patients (pts) with advanced NSCLC: CheckMate 017/057 2-y update and exploratory cytokine profile analyses. J Clin Oncol 34 (suppl. abstr. 9025)
- [8] Hellmann MD et al. (2016) CheckMate 012: Safety and efficacy of first-line (1L) nivolumab (nivo; N) and ipilimumab (ipi; I) in advanced (adv) NSCLC. J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr 3001)
- [9] Rudin CM et al. (2016) Safety and efficacy of single-agent rovalpituzumab tesirine (SC16LD6.5), a delta-like protein 3 (DLL3)-targeted antibody-drug conjugate (ADC) in recurrent or refractory small cell lung cancer (SCLC). J Clin Oncol 34 (suppl. abstr. LBA 8505)
- [10] Srouf SA et al. (2016) Pemetrexed in combination with cisplatin versus carboplatin as first-line therapy in patients with advanced-stage malignant pleural mesothelioma (MPM): A systematic review and meta-analysis J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr 8554)
- [11] Kindler HL et al. (2016) Tremelimumab as second- or third-line treatment of unresectable malignant mesothelioma (MM): Results from the global, double-blind, placebo-controlled DETERMINE study. J Clin Oncol 34 (suppl. abstr. 8502)

IHR PARTNER IN DER SUPPORTIV-THERAPIE



Unsere Gerichte sind:

- Kohlenhydratlimitiert
- Ketogen (im Rahmen einer ketogenen Ernährung)
- Energiereich
- Glutenfrei
- Laktosearm
- Geschmacklich hervorragend
- Appetitanregend

Dr. Edibon[®]
WELL BALANCED NUTRITION

Fordern Sie unser Info-Paket kostenfrei an unter:

0800-723 99 25

Tiefgekühlte Fertiggerichte als ergänzende bilanzierte Diät für Patienten mit tumorassoziierter Insulinresistenz. Ausschließlich unter ärztlicher Aufsicht zu verwenden.

Therapie des Mammakarzinoms



Priv.-Doz. Dr. med. Nina Ditsch (l.),
Dr. med. Rachel Würstlein (r.),
Klinik und Poliklinik für
Frauenheilkunde und Geburtshilfe,
Brustzentrum der Universität München

Beim ASCO 2016 wurden im Bereich primäres Mammakarzinom interessante Daten zu den verschiedenen Subtypen und zur operativen Therapie vorgestellt. Die zunehmende Therapieindividualisierung leistete einen Beitrag zur Vermeidung von Über- und Untertherapie. Die interessantesten Studienergebnisse haben wir für Sie zusammengefasst:

Neoadjuvante Therapie

HER2-positive Karzinome: Kombinierte Chemo- und Antikörpertherapie versus alleinige Antikörpertherapie

Die Kombinationstherapie aus Trastuzumab und Pertuzumab zusammen mit Paclitaxel ist sehr wirksam und der alleinigen Antikörpertherapie mit Trastuzumab plus Pertuzumab (duale Blockade) überlegen. Erste Effektivitätsdaten der ADAPT-Studie zu HER2-positiven und Hormonrezeptor-negativen Mammakarzinomen im Frühstadium belegen beste Ansprechraten für die duale Blockade zusammen mit einem Taxan [1].

Die Wirksamkeit der Kombinationstherapie von Trastuzumab und Chemotherapie wurde in vielen Studien belegt. Die Hinzunahme von Pertuzumab kann die Wirkung deutlich steigern. Ulrike Nitz präsentierte erste Effektivitätsdaten der WSG-Studiengruppe zur Kombination von Pertuzumab und Trastuzumab im Vergleich zur Kombination beider Anti-HER-Antikörper zusammen mit dem Taxan Paclitaxel in der Hormonrezeptor-negativen und HER2-positiven Gruppe.

Nach nur 12 Wochen neoadjuvanter Therapie zeigte sich eine überaus hohe und im Vergleich zur alleinigen neoadjuvanten dualen Blockade mehr als doppelt so hohe pCR-Rate im Kombinationsarm mit Taxan (34,4% versus 90,4%). Aufgrund des deutlichen Unterschieds der beiden Therapiearme wurde die Studie bereits nach 134 Patienten (geplant: n=220) geschlossen (Abb. 1).

Fazit

Neoadjuvant stellt die duale Blockade mit Pertuzumab plus Trastuzumab in Kombination mit einem Taxan eine der hochwirksamsten Therapiemöglichkeiten bei HER2-positiven Tumoren dar.

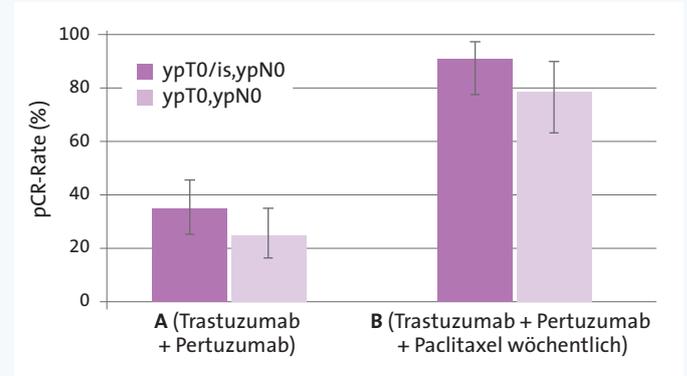


Abbildung 1. Kombination von Pertuzumab und Trastuzumab im Vergleich zur Kombination beider Anti-HER-Antikörper zusammen mit dem Taxan Paclitaxel in der Hormonrezeptor-negativen und HER2-positiven Gruppe. *ypT0,ypN0* kein invasives und kein In-situ-Karzinom in Brust und Axilla, *ypT0/is,ypN0* = *ypT0,ypN0*, aber ohne Berücksichtigung eventuell noch vorhandener duktaler In-situ-Karzinome. Adaptiert nach [1].

HER2-positive Karzinome: Vergleich von T-DM1 und TCH plus Pertuzumab

Vergleich des neoadjuvanten Einsatzes von T-DM1 plus Pertuzumab versus Docetaxel, Carboplatin, Trastuzumab (TCH) plus Pertuzumab. Erste Daten zum Vergleich der pCR-Rate beim Mammakarzinom im Rahmen der Kristine-Studie unterstreichen die besondere Wirksamkeit von TCH in Kombination mit Pertuzumab [2].

Sara A. Hurvitz präsentierte Daten der Kristine-Studie zu den pCR-Raten, die mit T-DM1 plus Pertuzumab im Vergleich zu TCH plus Pertuzumab erreicht wurden. Dabei wurden je 6 Zyklen neoadjuvant und 12 weitere Zyklen (Anti-HER2-Therapie) adjuvant verabreicht. Es wurden Patientinnen mit lokal fortgeschrittenen Karzinomen, Tumoren mit einer Mindestgröße von 2 cm oder inflammatorischen Karzinomen eingeschlossen.

TCH plus Pertuzumab war der Kombination T-DM1 plus Pertuzumab hinsichtlich der pCR-Rate überlegen: 56% versus 44% (Abb. 2). Als Nebeneffekt konnte im TCHP-Arm darüber hinaus eine höhere brusterhaltende Therapierate demonstriert werden (53% versus 42%). Das Toxizitätsprofil war allerdings unter T-DM1 plus Pertuzumab deutlich vorteilhafter.

Fazit

TCH in Kombination mit Pertuzumab zeigt bisher die besten Ansprechraten bei HER2-positiven Tumoren. Daher besteht für T-DM1 trotz eines geringeren Toxizitätsprofils derzeit kein Stellenwert im klinischen Alltag beim primären Mammakarzinom.

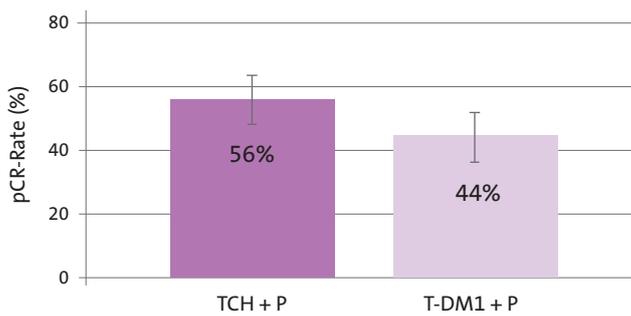


Abbildung 2. Ergebnisse der KRISTINE-Studie hinsichtlich der pCR-Rate (ypT0/is,ypN0). TCH Docetaxel, Carboplatin, Trastuzumab; T-DM1 Trastuzumab Emtansin; P Pertuzumab. Adaptiert nach [3].

Die ETNA-Studie vergleicht auf dem Boden einer Anthrazyklin-basierten Chemotherapie den zusätzlichen Einsatz des Taxans Paclitaxel versus nab-Paclitaxel sowohl bei Frühformen und damit operablen Karzinomen als auch bei lokal fortgeschrittenen Formen der tripel-negativen sowie der Luminal-B-Karzinome. Gianni et al. unterstreichen mit dieser Phase-III-Studie die Kombination aus Anthrazyklinen und Taxanen als Basistherapie in der Neoadjuvanz und weisen die Gleichwertigkeit der beiden Taxanformen nach. Auch in Bezug auf das Alter der Patientin und das Stadium der Erkrankung konnten keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden. Lediglich der Tumor-Subtyp scheint für die Wahl des Taxans eine bedeutende Rolle zu spielen: In der multivariaten Analyse der pCR war der Unterschied zwischen der tripelnegativen und der Luminal-B-like-Gruppe mit einer *Odds Ratio* von 4,85 (95%CI 3,28–7,18) signifikant ($p < 0,0001$).

Die Studie wurde im Hinblick auf die Ergebnisse der GeparSepto-Studie der GBG und der ADAPT-Studie der WSG – die einen deutlichen Vorteil für nab-Paclitaxel nachgewiesen hatte – ausführlich diskutiert. Die Unterschiede könnten sich auf die sich unterscheidende Definition der pCR zurückführen lassen. Auch unterschiedliche Dosis- und Zeitintervalle können zu den abweichenden Ergebnissen geführt haben.

HER2-negative Karzinome: Neoadjuvant nab-Paclitaxel versus Paclitaxel im Vergleich und in Kombination mit einer Anthrazyklin-haltigen Chemotherapie

Anthrazyklin- und Taxan-basierte Schemata stellen bei einer Indikation zur Chemotherapie weiterhin die Basis in der Neoadjuvanz dar, was die ETNA-Studie demonstriert. Der Vergleich der unterschiedlichen Taxanregime mit konsekutiv gleichartiger Anthrazyklintherapie kann keinen deutlichen Unterschied der beiden Therapieschemata nachweisen [3].

Fazit

Im Hinblick auf die Gesamtstudienlage wäre nab-Paclitaxel eine gute Therapiemöglichkeit in der Neoadjuvanz bei HER2-negativen Mammakarzinomen. Allerdings besteht für seine Verwendung in der klinischen Routine derzeit keine Zulassung.



Leben neu entdecken

Spezialklinik für allgemeine Rehabilitation nach allen onkologischen Erkrankungen sowie für Anschlussheilbehandlungen nach einer Krebserkrankung mit folgenden Schwerpunkten:

Gynäkologische Onkologie

- Brustkrebs
- Eierstockkrebs
- Gebärmutterhalskrebs
- Sonstige gynäkologische Tumore

Internistische Onkologie

- Gastrointestinale Tumorerkrankungen: Speiseröhre, Magen, Darm, Leber, Galle, Bauspeicheldrüse

Spezielle, interdisziplinäre Angebote:

- Laparotomie-Programm
- Polyneuropathie-Konzept
- Adipositas-Programm
- Kombi-Reha »Mama hat Krebs«

Besonderheiten:

- Psychoonkologie
- Naturheilkunde
- Moderne Diagnostik
- Chemotherapie
- Ganzheitlicher, interdisziplinärer Ansatz

Lage:

Scheidegg, einer der sonnenreichsten Orte Deutschlands, liegt auf einem herrlichen Plateau zwischen Allgäuer Alpen und Bodensee.

Adjuvante Therapie

Chemotherapie: Sind Anthrazykline immer noch Standard in der Adjuvanz?

Eine Interimsanalyse zur Phase-III-Studie ABC zum Nachweis des Nutzens von Kombinations- beziehungsweise sequenziellen Therapieschemata zeigt, dass der Einsatz von Taxanen zusammen mit Anthrazyklinen gegenüber Taxanen ohne Anthrazykline deutliche Vorteile im Hinblick auf das krankheitsfreie Überleben hat [4].

In der Phase-III-Studie ABC mit 4242 Patientinnen, die an einem nodalpositiven oder nodalnegativen und HER2-negativen High-risk-Mammakarzinom erkrankt waren, wurden adjuvant unterschiedliche Taxan- und Anthrazyklin-haltige Kombinationstherapien (Arm 1) mit einer lediglich aus Docetaxel und Cyclophosphamid (TC) bestehenden Systemtherapie (Arm 2) verglichen. Bei einer von JL Blum präsentierte Interimsanalyse zeigte sich in Bezug auf das krankheitsfreie Überleben ein signifikanter Vorteil für die Taxan- und Anthrazyklin-haltigen Schemata ($p=0,04$). Im Gesamtüberleben ergaben sich nach einer Beobachtungszeit von 7 Jahren keine Unterschiede. Es war ein steigender therapeutischer Effekt nachweisbar von Hormonrezeptor-positiven, nodalnegativen Tumoren (ER+N-) über Hormonrezeptor-positiven Tumoren mit 1–3 befallenen Lymphknoten (ER+N1-3) bis hin zu Hormonrezeptor-negativen Tumoren. Der größte Effekt ergab sich bei Hormonrezeptor-positiven Tumoren mit mehr als 4 befallenen Lymphknoten (ER+>4 LK) und bei Hormonrezeptor-negativen, nodalpositiven Tumoren (ER-N+).

Fazit

Für das krankheitsfreie Überleben konnte ein deutlicher Vorteil bei der Kombinations- beziehungsweise Sequenztherapie von Taxanen plus Anthrazyklinen nachgewiesen werden. Die Empfehlung zum Einsatz der Kombinations- beziehungsweise sequenziellen Therapie bleibt daher weiterhin bestehen.

Chemotherapie: Nutzen von Capecitabin zusätzlich zur Standardchemotherapie mit Taxan und Anthrazyklin

Untersuchung der zusätzlichen Gabe von Capecitabin zur Standardtherapie mit Docetaxel, Epirubicin und Cyclophosphamid. Vorstellung der 10-Jahres-Überlebensdaten (FinXX-Studie) [5].

Im Rahmen der FinXX-Studie wurden 1500 Patientinnen mit frühem Mammakarzinom in die Arme Standardchemotherapie (mit Taxan und Anthrazyklin) sowie Standardchemotherapie plus Capecitabin (900 mg/m^2 2-mal täglich, Tag 1–14 q3w) randomisiert. Die Hinzunahme von Capecitabin zeigte keine Verbesserungen im Hinblick auf das krankheitsfreie oder das Gesamtüberleben. Lediglich für die Gruppe der tripelnegativen Mammakarzinome zeigte sich eine signifikante Verbesserung im Capecitabin-haltigen Arm, und zwar sowohl hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens (HR 0,43; 95%CI 0,24–0,79; $p=0,007$) als auch hinsichtlich des Gesamtüberlebens (HR 0,55, 95%CI 0,31–0,96; $p=0,0037$). Die Autoren verweisen allerdings darauf, dass diese Ergebnisse angesichts der kleinen Subgruppe ($n=202$) mit Zurückhaltung zu interpretieren sind.

Fazit

Capecitabin wird in der Routine adjuvant zusätzlich zu Taxan und Anthrazyklin weiterhin nicht eingesetzt, ist aber in Einzelfällen, vor allem bei tripelnegativen Karzinomen, zu diskutieren. Weitere Daten dazu zeigt auch die CREATE-X-Studie [8] im postneoadjuvanten Einsatz von Capecitabin bei non-pCR.

Endokrine Therapie: 10-Jahresdaten der Ma17-Studie

Die ersten Daten zur 10-jährigen Einnahme eines Aromatase-Inhibitors (Letrozol) im Rahmen der MA17-Studie zeigen ein signifikant verlängertes krankheitsfreies Überleben im Vergleich zur 5-jährigen Einnahme [6].

Viele Studien untersuchten den Einsatz von Aromatase-Inhibitoren konsekutiv vor oder nach Tamoxifen oder die alleinige Therapie mit Aromatase-Inhibitoren wie Exemestan, Anastrozol und Letrozol. Führend sind vor allem Studien wie BIG-98, ATAC, NSABP-B33, IES und Ma.17. Im Rahmen der aktuellen Auswertung der Ma.17-Studie, die Goss präsentierte, wurden die Patientinnen direkt oder nach dem Einsatz von Tamoxifen mit einem Aromatase-Inhibitor behandelt, und zwar 4,5 bis 6 Jahre lang. Im Anschluss wurden die Patientinnen in 2 Gruppen randomisiert: Über einen Zeitraum von weiteren 5 Jahren erhielt die eine Gruppe Letrozol, die andere Placebo.

Die Auswertung nach 10 Jahren belegt einen signifikanten Vorteil für den Einsatz des Aromatase-Inhibitors über 10 Jahre (Abb. 3). Für das Gesamtüberleben konnten diese Daten allerdings (noch) nicht bestätigt werden (HR 0,97). Es handelt sich damit um die erste Studie zur Auswertung einer Aromatase-Inhibitoren-Therapie von über 5 Jahren in der adjuvanten Situation.

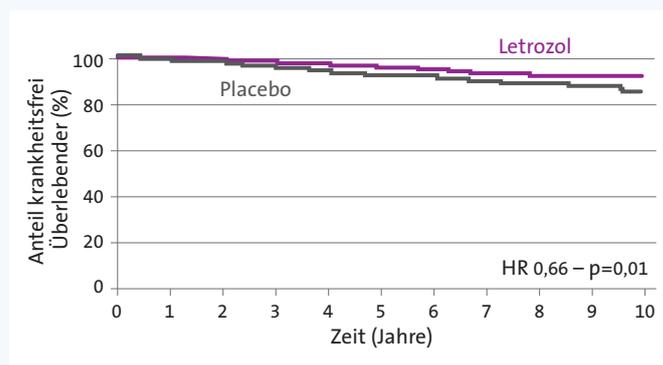


Abbildung 3. Krankheitsfreies 10-Jahres-Überleben in der Studie MA.17R. Adaptiert nach [6].

Fazit

Der signifikante Vorteil von 10 Jahren Aromatase-Inhibitoren-Einnahme gegenüber der 5-jährigen Einnahme ist erstmals für das krankheitsfreie Überleben nachgewiesen. Daten zur Bestätigung stehen derzeit noch aus.

Operative Therapie: Gesicherter Verzicht auf die axilläre Lymphonodektomie bei 1–2 befallenen Sentinel-Lymphknoten – Präsentation der 10-Jahresdaten

Auch nach 10 Jahren Follow-up haben sich die Daten der Studie ACOSOG Z0011 bestätigt. Danach ist die lokoregionale Tumorkontrolle gewährleistet, auch wenn man bei nur 1–2 befallenen Sentinel-Lymphknoten auf die axilläre Lymphonodektomie verzichtet, brusterhaltend operiert und anschließend eine Strahlentherapie durchführt [7].

Giuliano et al. präsentierten die Daten der Studie ACOSOG Z0011, welche bei T1/T2-Tumoren in der adjuvanten Situation, brusterhaltender Therapie und Befall von bis zu 2 Sentinel-Lymphknoten sowie nachfolgender Strahlentherapie von Brust und Axilla auch nach 10 Jahren Beobachtungszeit keinen Unterschied im krankheitsfreien Überleben feststellen konnte, unabhängig davon, ob eine axilläre Lymphonodektomie oder nur eine Sentinel-Lymphonodektomie durchgeführt worden war ($p=0,32$). Auch im Gesamtüberleben ($p=0,40$) und im lokoregionären Outcome ($p=0,32$) waren nach 10 Jahren keine signifikanten Unterschiede der beiden operativen Verfahren – axilläre Lymphonodektomie versus Sentinel-Lymphonodektomie – erkennbar.

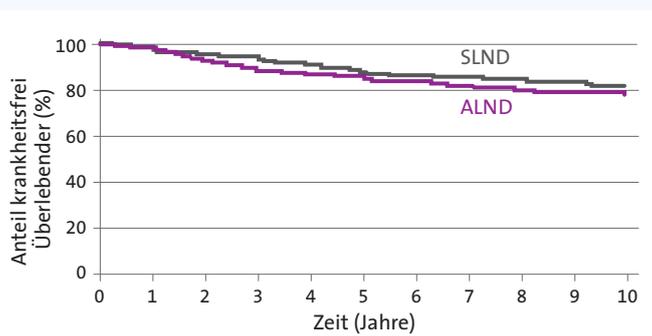


Abbildung 4. Krankheitsfreies Überleben in der Studie ACOSOG-Z0011. Die Unterschiede zwischen ALND und SLND sind statistisch nicht signifikant (HR 0,85; 95%CI 0,62–1,17; $p=0,32$). ALND Axilläre Lymphonodektomie, SLND Sentinel-Lymphonodektomie. Adaptiert nach [7].

Fazit

Nachdem sich die bisherigen Daten der Studie ACOSOG-Z0011 jetzt auch nach 10 Jahren Beobachtung bestätigt haben, ist auf die operative Ausweitung, also auf eine axilläre Lymphonodektomie, zu verzichten. Dies gilt in der adjuvanten Situation, bei Vorliegen eines T1/T2-Tumors, bei brusterhaltender Therapie und nachfolgender Brust- sowie axillärer Radiatio und bei Befall von bis zu 2 Sentinel-Lymphknoten bei zuvor klinisch unauffälliger Axilla.

Literatur

- [1] Nitz U et al. (2016) Final analysis of WSG-ADAPT HER2+/HR- trial: Efficacy, safety, and predictive markers for 12-weeks of neoadjuvant dual blockade with trastuzumab + pertuzumab ± weekly paclitaxel in HER2+/HR- early breast cancer (EBC). J Clin Oncol 34 (suppl; abstr 518)
- [2] Hurvitz SA et al. (2016) Pathologic complete response (pCR) rates after neoadjuvant trastuzumab emtansine (T-DM1 [K]) + pertuzumab (P) vs docetaxel + carboplatin + trastuzumab + P (TCHP) treatment in patients with HER2-positive (HER2+) early breast cancer (EBC) (KRISTINE). J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr 500)
- [3] Gianni L et al. (2016) ETNA (Evaluating Treatment with Neoadjuvant Abraxane) randomized phase III study comparing neoadjuvant nab-paclitaxel (nab-P) versus paclitaxel (P) both followed by anthracycline regimens in women with HER2-negative high-risk breast cancer: A MICHELANGELO study. J Clin Oncol 34 (suppl; abstr 502)
- [4] Blum JL et al. (2016) Interim joint analysis of the ABC (anthracyclines in early breast cancer) phase III trials (USOR 06-090, NSABP B-46I/USOR 07132, NSABP B-49 [NRG Oncology]) comparing docetaxel + cyclophosphamide (TC) v anthracycline/taxane-based chemotherapy regimens (TaxAC) in women with high-risk, HER2-negative breast cancer. J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr 1000)
- [5] Joensuu H et al. (2016) Adjuvant capecitabine in combination with docetaxel (T), epirubicin (E), and cyclophosphamide (C) in the treatment of early breast cancer (BC): 10-year survival results from the randomized FinXX trial. J Clin Oncol 34 (suppl; abstr 1001)
- [6] Goss P et al. (2016) A randomized trial (MA.17R) of extending adjuvant letrozole for 5 years after completing an initial 5 years of aromatase inhibitor therapy alone or preceded by tamoxifen in postmenopausal women with early-stage breast cancer. J Clin Oncol 34 (suppl; abstr LBA1)
- [7] Giuliano AE et al. (2016) Ten-year survival results of ACOSOG Z0011: A randomized trial of axillary node dissection in women with clinical T1–2 N0 M0 breast cancer who have a positive sentinel node (Alliance). J Clin Oncol 34 (suppl; abstr 1007)
- [8] Lee S-J et al. (2015) A phase III trial of adjuvant capecitabine in breast cancer patients with HER2-negative pathologic residual invasive disease after neoadjuvant chemotherapy (CREATE-X/JBCRG-04). SABCS 2015 Abstract: S1-07

Alle Projektgruppen 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

Multiple Myelom

Herr Prof. Dr. Ch. Straka
cstraka@schoen-kliniken.de

Psycho-Onkologie

Frau Dr. P. Heußner
pia.heussner@med.uni-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

Frau Prof. Dr. M. Retz
margitta.retz@tum.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

Herr Prof. Univ. Zürich Dr. D. Melchart
dieter.melchart@mri.tum.de

Sarkome



Priv.-Doz. Dr. med. Lars Lindner,
Oberarzt der Medizinischen Klinik
und Poliklinik III,
Klinikum der Universität München,
Campus Grosshadern

Immuntherapie bei Weichteilsarkomen

Erstmaliger Einsatz des PD-1-Inhibitors Pembrolizumab bei Weichteilsarkomen und Knochentumoren – Erste Effektivitätsdaten für undifferenzierte pleomorphe Sarkome (UPS) und Liposarkome [1].

Die Standardtherapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Weichteilsarkoms beinhaltet die Gabe konventioneller Chemotherapeutika wie Doxorubicin, Ifosfamid beziehungsweise Dacarbazin. Als neue Substanzen wurden bislang Trabectedin und mit Beschränkung für gewisse Subtypen Pazopanib und Eribulin zugelassen. Bislang lagen keine Daten zur Therapie mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren wie die Anti-PD1-Antikörper Pembrolizumab und Nivolumab vor.

In einer multizentrischen Phase-II-Studie der US-amerikanischen Studiengruppe (SARC) wurden je 40 vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem Weichteilsarkom sowie Knochentumoren mit Pembrolizumab in einer Dosierung von 200 mg i.v. alle 3 Wochen bis zum Progress behandelt. Der primäre Endpunkt war das Ansprechen nach RECIST 1.1. Statistisch war die Studie ausgelegt, um eine Ansprechrates zwischen 10% und 25% sowie ein 3-Monats-PFS zwischen 20% und 40% zu erkennen (Power 80%, Alpha = 0,10). Es wurden Tumorbiopsien vor Beginn der Therapie, nach 8 Wochen und, falls möglich, auch zum Zeitpunkt des Progresses gewonnen. Die Analysen der Biopsien lagen noch nicht vor und werden erst zu einem späteren Zeitpunkt veröffentlicht.

Eingeschlossen wurden je 10 Patienten mit Leiomyosarkom (LMS), Liposarkom, Synovialsarkom und undifferenziertem pleomorphem Sarkom (UPS). Bei den Knochensarkomen waren es 21 Osteosarkome, 13 Ewing-Sarkome und 6 Chondrosarkome.

Tabelle 1: Ergebnisse der Phase-II-Studie von Tawbi HA et al. beim Weichteilsarkom nach Behandlung mit Pembrolizumab. PR partielle Remission, SD *stable disease*, PD *progressive disease*, Auswertung nach RECIST 1.1. Adaptiert nach [1].

Weichgewebe-Subtyp	Bestes Ansprechen nach RECIST 1.1			
	PR	SD	PD	Total
Leiomyosarkom	0 (0%)	6 (60%)	4 (40%)	10
Pleomorphes Sarkom	4 (44%)	3 (33%)	2 (22%)	9
Liposarkom	2 (22%)	4 (44%)	3 (33%)	9
Synovialsarkom	1 (11%)	2 (22%)	6 (66%)	9
Gesamt	7 (19%)	15 (40%)	15 (40%)	37

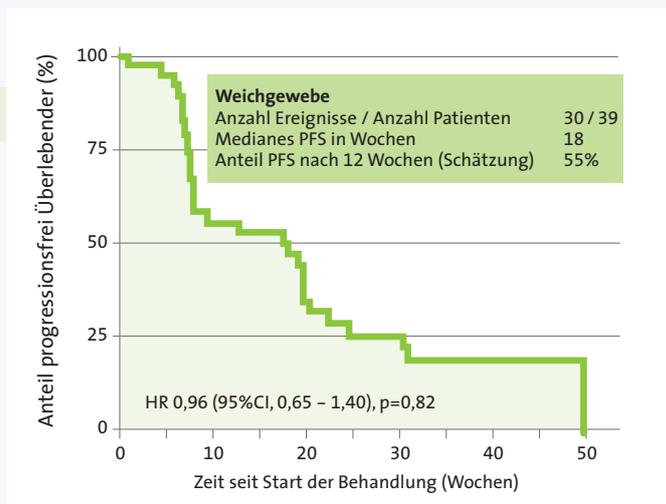
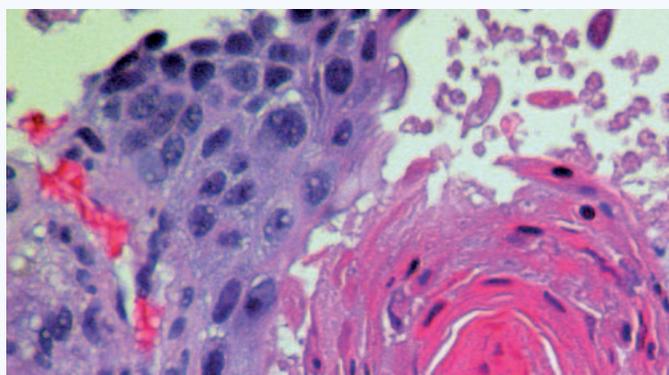


Abbildung 1: Auswertung des progressionsfreien Überlebens (PFS) der Patienten mit Weichteilsarkom nach Behandlung mit Pembrolizumab in der Phase-II-Studie von Tawbi und Kollegen. Adaptiert nach [1].

Die Verträglichkeit war im Allgemeinen gut und nicht unterschiedlich zu den bereits bekannten Nebenwirkungen von Pembrolizumab. So traten beispielsweise 2 Fälle von Nebenniereninsuffizienz sowie eine akute interstitielle Nephritis auf. Trotz des Vorhandenseins von Lungenmetastasen war die Rate an Pneumonitiden mit 2 Ereignissen relativ niedrig. Ein objektives Ansprechen (Tab. 1) konnte bei 4 Patienten mit UPS (44%) und 2 Patienten mit Liposarkom (22%) gezeigt werden. Kein Ansprechen gab es hingegen beim LMS (0%) und auch beim Synovialsarkom hatte nur 1 Patient angesprochen (11%). Das PFS für die Weichteilsarkompatienten lag nach 12 Wochen bei 55% und damit deutlich über den von der EORTC geforderten 20% für eine effektive Zweitlinientherapie (Abb. 1). Bei den Knochensarkomen gab es nur 2 Patienten mit einem Ansprechen (Chondrosarkom und Osteosarkom).

Fazit

Der PD-1-Inhibitor Pembrolizumab bietet möglicherweise bei Patienten mit fortgeschrittenem, undifferenziertem Sarkom (UPS) und Liposarkom eine vielversprechende Behandlungsoption nach Versagen der Standardtherapie. Die Datenbasis ist aber noch zu klein, um die Wirksamkeit bei anderen Histologien abschließend zu beurteilen, und auch für die benannten Subtypen müssen weitere randomisierte Studien folgen, um die Wirksamkeit der Substanz ausreichend zu belegen. Mit Spannung dürfen die Ergebnisse der Tumorbiopsien hinsichtlich möglicher Biomarker erwartet werden. Die fehlende Wirksamkeit der PD-1-Inhibition bei LMS fiel jedoch unabhängig zur genannten Studie auch bei der Untersuchung von Nivolumab bei uterinen LMS auf. Hier gab es bei 12 behandelten Patientinnen kein einziges objektives Ansprechen [4].



Stellenwert der Hochdosistherapie bei lokalisiertem Hochrisiko-Ewing-Sarkom und bei Ewing-Sarkom mit isolierter Lungenmetastasierung

Intensivierung der postoperativen Chemotherapie durch eine Hochdosistherapie mit Busulfan und Melphalan: Die vorzeitige Auswertung der randomisierten EURO-Ewing-99-Studie zeigt einen Überlebensvorteil der Hochdosistherapie für das lokalisierte Hochrisiko-Ewing-Sarkom ($\geq 10\%$ vitale Tumorzellen nach 6 Zyklen VIDE oder Tumolvolumen ≥ 200 ml) gegenüber einer Therapie mit 7 Zyklen VAI [2], aber keinen Vorteil bei Patienten mit isolierter Lungenmetastasierung, die nach der Konsolidierungstherapie mit VAI zusätzlich eine Ganzlungenbestrahlung erhielten [3].

Ewing-Sarkom-Patienten mit unzureichendem histologischen Ansprechen auf die neoadjuvante Therapie mit 6 Zyklen VIDE ($\geq 10\%$ vitale Tumorzellen) oder mit einem Tumolvolumen ≥ 200 ml haben eine deutlich schlechtere Prognose. Im Rahmen der randomisierten EURO-Ewing-99-Studie wurden diese Patienten im experimentellen Arm postoperativ im Anschluss an einen Zyklus VAI mit einer Hochdosistherapie, bestehend aus Busulfan und Melphalan (HD Bu-Mel), gefolgt von einer autologen Stammzelltransplantation (PBSZT), behandelt. Im Standardarm erhielten die Patienten anstelle der Hochdosistherapie 7 weitere Zyklen VAI.

Die Auswertung der Studie erfolgte vorzeitig. Von 477 für die Hochdosistherapie potenziell in Frage kommenden Patienten wurden nur 216 (45%) randomisiert. 87 Patienten (80%) erhielten tatsächlich HD Bu-Mel. Der primäre Studienendpunkt war das ereignisfreie Überleben. Sekundäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben und die Toxizität. Gegenüber der ursprünglichen statistischen Annahme konnten von den 330 erwarteten Patienten nur 65% rekrutiert werden. Für die mit HD Bu-Mel behandelten Patienten zeigte sich ein signifikanter Vorteil im ereignisfreien Überleben (HR 0,64, $p=0,024$) sowie im Gesamtüberleben (HR 0,60, $p=0,019$). Das Gesamtüberleben nach 3 Jahren betrug 78% versus 70% (Abb. 2) [2].

Ewing-Sarkom-Patienten mit isolierter Lungenmetastasierung haben eine bessere Prognose als Patienten mit Metastasen in anderer Lokalisation. Im Rahmen derselben Studie [3] wurde für diese Patienten die Therapie mit HD Bu-Mel gegenüber einer Standardtherapie mit 7 Zyklen VAI, gefolgt von einer Ganzlungenbestrahlung, verglichen. Von 480 für die Hochdosistherapie potenziell in Frage kommenden Patienten wurden 265 Patienten (55%) für HD Bu-Mel randomisiert. Von diesen erhielten 77% tatsächlich die Hochdosistherapie.



Mangelernährung & Insulinresistenz bei Tumorpatienten

Das richtige Ernährungskonzept als supportive Therapiemaßnahme

Mangelernährung, Kachexie und Sarkopenie beeinträchtigen die Verträglichkeit der onkologischen Therapie sowie die Überlebensprognose von Tumorpatienten. Im fortgeschrittenen Stadium sind rund 80 % der Krebspatienten kachektisch (Lok, 2015). Je nach Krebsart verlieren zwischen 31 % und 87 % der Patienten bereits vor einer Chemotherapie ungewollt an Gewicht (Dewys, 1980). Etwa jeder fünfte Krebspatient stirbt an Mangelernährung.

Ursachen

Mangelernährung, Kachexie und Sarkopenie bei Tumorpatienten sind Teil eines komplexen, multifaktoriellen Syndroms, ausgelöst unter anderem durch verminderte Nahrungszufuhr, tumorbedingte Beschwerden im Verdauungstrakt sowie metabolischen Veränderungen durch die Tumorerkrankung selbst. Die infolge der Produktion proinflammatorischer Zytokine im Tumorgewebe induzierte systemische Inflammation geht häufig mit einer Insulinresistenz einher, die die Katabolie der Muskel- und Fettreserven weiter verstärkt.

Ernährung: fettbetont und kohlenhydratlimitiert

Oberstes Ziel der Ernährungstherapie muss es daher sein, insbesondere den Verlust an Muskelmasse zu vermeiden oder zu reduzieren und die Folgen der durch den Tumor bedingten Stoffwechselveränderungen soweit möglich zu kompensieren oder zurückzudrängen.

Eine tumorbedingte Mangelernährung lässt sich in der Regel nicht durch einfachen Mehrverzehr rückgängig machen (Ryan, 2016). Die typischerweise verminderte Glukosetoleranz bei gleichzeitig gut erhaltener Fettverwertungskapazität spricht dafür, den Patienten eine fettbetonte, kohlenhydratlimitierte Diät anzubieten (Holm, 2011).

Die Ergänzende Bilanzierte Diät Dr. Edibon® wurde speziell für Patienten mit einer tumorassoziierten Insulinresistenz entwickelt. Sie ist ein diätetisches Lebensmittel für besondere medizinische Zwecke, das den Vorgaben der Diätverordnung entspricht und unter ärztlicher Aufsicht anzuwenden ist.

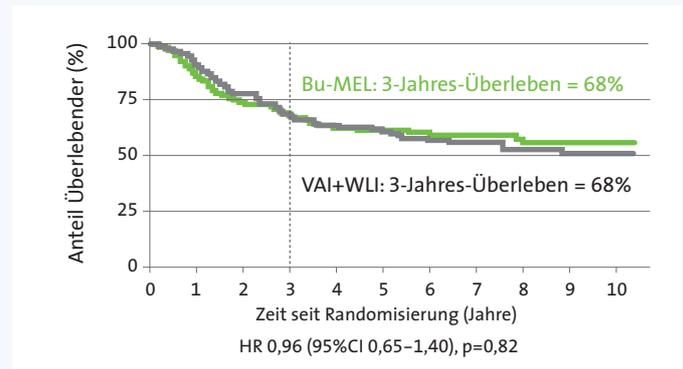
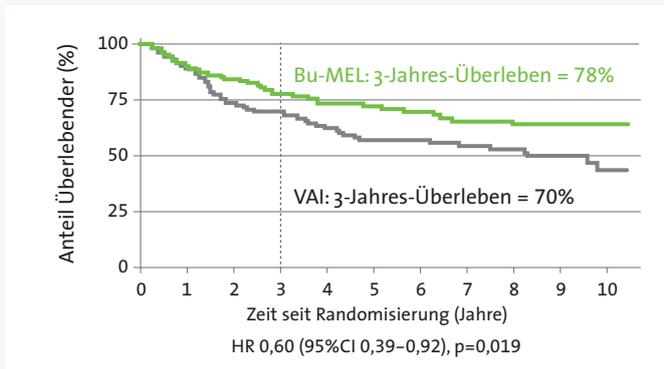
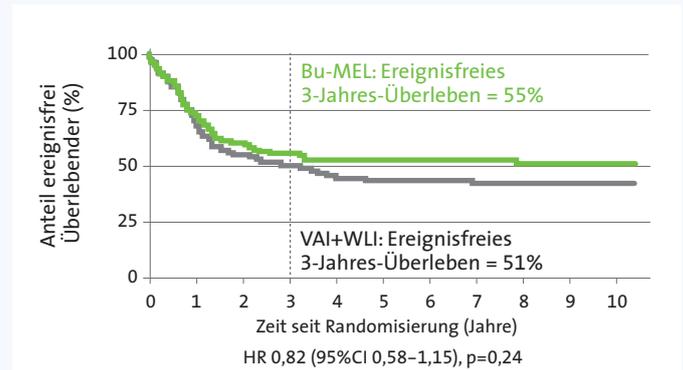
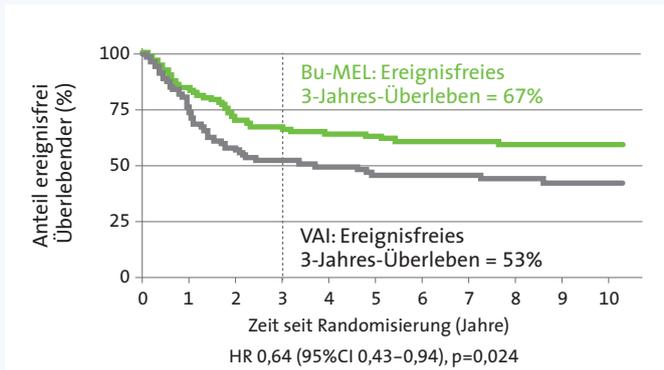


Abbildung 2: Ereignisfreies Überleben (EFS) (oben) und Gesamtüberleben (OS) (unten) für Patienten mit lokalisiertem Hochrisiko-Ewing-Sarkom ohne Metastasen. *Bu-Mel* Hochdosistherapie mit Busulfan und Melphalan, *VAI* Vincristin plus Adriamycin plus Ifosfamid. Adaptiert nach [2].

Abbildung 3: Ereignisfreies Überleben (EFS) (oben) und Gesamtüberleben (OS) (unten) für Patienten mit ausschließlich pulmonal metastasiertem Ewing-Sarkom. *Bu-Mel* Hochdosistherapie mit Busulfan und Melphalan, *VAI* Vincristin plus Adriamycin plus Ifosfamid, *HR* hazard ratio, *WLI* whole lung irradiation, Ganzlungenbestrahlung. Adaptiert nach [3].

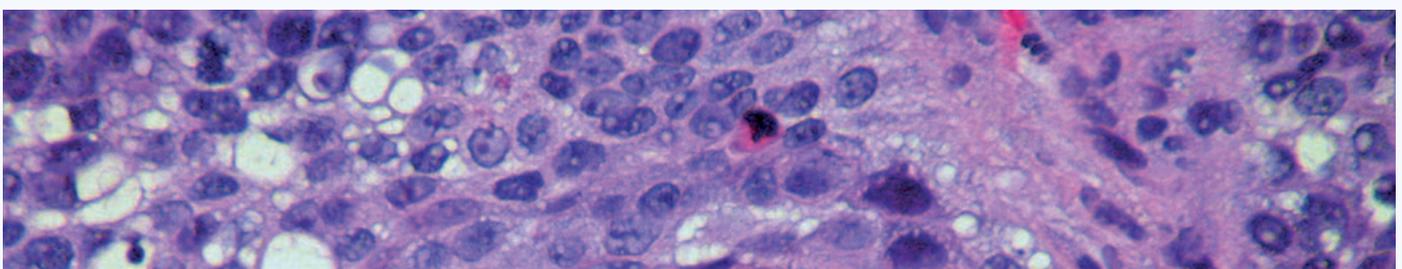
Im Rahmen der statistischen Überlegungen waren ursprünglich 326 Patienten für diesen Studienteil geplant gewesen. Die Auswertung erfolgte bei einem Stand von 81%. HD-Bu-Mel zeigte für diese Patienten weder im ereignisfreien Überleben (HR 0,92, p=0,24) noch im Gesamtüberleben (HR 0,96, p=0,82) einen Vorteil (Abb. 3) [3].

Fazit

Für Patienten mit lokalisiertem Hochrisiko-Ewing-Sarkom und fehlenden Kontraindikationen für eine Hochdosis-Therapie mit Bu-Mel (zum Beispiel Strahlentherapie bei körperachsennahem Tumor mit Belastung kritischer Organe) sollte die HD Bu-Mel als neuer Standard in der Therapie angesehen werden. Bei Patienten mit isolierter Lungenmetastasierung hingegen sollte die Therapie mit HD Bu-Mel nicht mehr angewandt werden. Hier gilt die Ganzlungenbestrahlung im Anschluss an die VAI-Therapie als aktueller Standard. Beide Patientengruppen sollten im Rahmen der Euro-Ewing-2008-Studie als Registerpatienten gemeldet werden.

Literatur

- [1] Tawbi HA et al. (2016) Safety and efficacy of PD-1 blockade using pembrolizumab in patients with advanced soft tissue (STS) and bone sarcomas (BS): Results of SARC028—A multicenter phase II study. *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl; abstr 11006)
- [2] Whelan J et al. (2016) Efficacy of busulfan-melphalan high dose chemotherapy consolidation (BuMel) in localized high-risk Ewing sarcoma (ES): Results of EURO-EWING 99-R2 randomized trial (EE99R2Loc). *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl; abstr 11000)
- [3] Dirksen U et al. (2016) Efficacy of busulfan-melphalan high dose chemotherapy consolidation (BuMel) compared to conventional chemotherapy combined with lung irradiation in ewing sarcoma (ES) with primary lung metastases: Results of EURO-EWING 99-R2pulm randomized trial (EE99R2pul). *J Clin Oncol* 34 (suppl; abstr 11001)
- [4] George S et al. (2016) Phase 2 study of nivolumab in metastatic leiomyosarcoma of the uterus. *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl; abstr 11007)



Therapie des Magenkarzinoms



Priv.-Doz. Dr. med. Sylvie Lorenzen

III. Medizinische Klinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München

Radiochemotherapie versus Chemotherapie allein bei Magenkrebs nach operativer R0-Resektion

Postoperative Chemoradiotherapie bei resektablem Magenkarzinom: Keine verbesserte Wirksamkeit im Vergleich zur Chemotherapie [1].

Die kurative Therapie des lokal fortgeschrittenen Magenkarzinoms und von Tumoren des gastroösophagealen Übergangs (GEJ) beinhaltet die perioperative Chemotherapie und die Operation. Die Phase-III-Studie CRITICS untersuchte, ob bei Patienten mit einem operablen Magenkarzinom oder GEJ-Tumor im Stadium IB-IVA und einem WHO-Performance-Status 0-1 eine Radiochemotherapie (RCTX) nach neoadjuvanter Chemotherapie und adäquater Resektion (D1/D2-Lymphadenektomie, mindestens 15 Lymphknoten) zu einem besseren Überleben führt als die postoperative Chemotherapie allein. Die neoadjuvante Chemotherapie in beiden Armen bestand aus 3 Zyklen Epirubicin und Cisplatin oder Oxaliplatin und Capecitabin. Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben, sekundäre Endpunkte waren das progressionsfreie Überleben (PFS) und die Verträglichkeit.

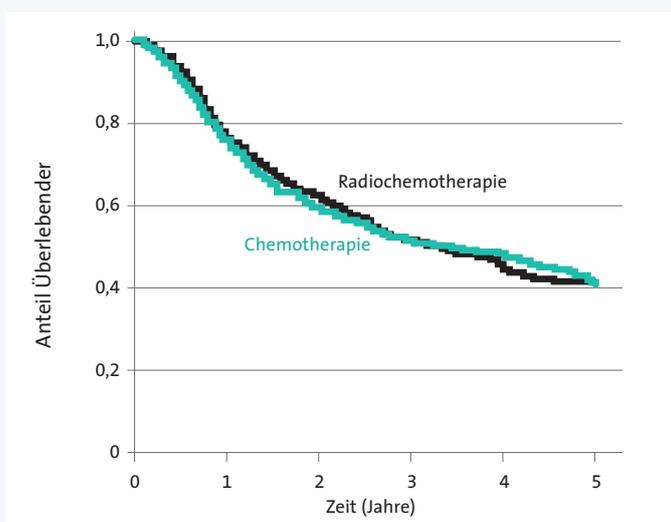


Abbildung 1. CRITICS-Studie: Der primäre Endpunkt – die Verbesserung des 5-Jahres-Überlebens mit adjuvanter Radiochemotherapie wurde nicht erreicht.

Insgesamt wurden 788 Patienten in diese multizentrische Studie eingeschlossen. Fast ein Fünftel der Teilnehmer hatte einen GEJ-Tumor (17%). 85% der Patienten erhielten alle 3 Zyklen der neoadjuvanten Chemotherapie. Bei 49% erfolgte eine D1-Resektion, bei 37% eine D2- und bei 1% eine D3-Lymphadenektomie. Nur die Hälfte der Patienten beendete die Therapie protokollgerecht; 47% im Chemotherapie-Arm und 52% im Chemoradiotherapie-Arm. Beim Vergleich des Gesamtüberlebens zwischen Chemotherapie- und Chemoradiotherapie-Patienten zeigte sich kein signifikanter Unterschied (median 3,5 Jahre versus 3,3 Jahre; $p=0,99$). Auch die Überlebensraten nach 5 Jahren waren gleich: 40,8% versus 40,9% (Abb. 1). Ebenso wenig konnte das progressionsfreie Überleben durch die intensiviertere Therapie im Vergleich zur Chemotherapie verlängert werden (median 2,3 Monate versus 2,5 Monate; $p=0,99$). Patienten, die die postoperative Therapie abgeschlossen hatten ($n=486$), zeigten am häufigsten hämatologische und gastrointestinale Nebenwirkungen. Dabei war die Rate an Grad-3/4-Neutropenien im Chemotherapie-Arm signifikant höher als im experimentellen Arm (34% versus 4%; $p<0,001$).

Fazit

Beim lokal fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens und des gastroösophagealen Übergangs zeigte sich kein Vorteil im 5-Jahres-Überleben für die intensiviertere adjuvante Radiochemotherapie im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie. Damit legen die Ergebnisse der CRITICS-Studie nahe, dass es nach qualitätsgesicherter Chirurgie im perioperativen Chemotherapiekonzept, welches der empfohlene Standard für Patienten in Europa ist, keinen Stellenwert für eine zusätzliche adjuvante Radiotherapie gibt. Ob einzelne Subgruppen (etwa intestinaler Tumortyp, R1-Status oder ypN+) einen zusätzlichen Nutzen von der adjuvanten RCTX haben, müssen laufende Untersuchungen zeigen. Zukünftige und laufende Behandlungskonzepte fokussieren auf die neoadjuvant-präoperative Behandlungsphase.

Literatur:

[1] Verheij M et al. (2016) A multicenter randomized phase III trial of neoadjuvant 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 (suppl; abstr 4000)



■ Endokrine Tumoren

3. Auflage 2013, 246 Seiten, 24,90 €
ISBN 978-3-86371-080-4

■ 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

■ Knochtumoren und Weichteilsarkome

5. Auflage 2011, 168 Seiten, 24,90 €
ISBN 978-3-86371-033-0

■ 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

15. Auflage 2015, 396 Seiten, 27,90 €
ISBN 978-3-86371-178-8

■ Multiples Myelom

4. Auflage 2012, 248 Seiten, 24,90 €
ISBN 978-3-86371-072-9

■ 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

10. Auflage 2014, 332 Seiten, 24,90 €
ISBN 978-3-86371-123-8

■ 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.

Vorankündigung

Neues Manual *Multiples Myelom* erscheint Ende November



Am Mittwoch, den 23. November stellt die Projektgruppe Multiples Myelom im Rahmen eines Symposiums die 5. Auflage ihres Manuals vor. Die Veranstaltung eröffnet der Leiter der Projektgruppe, Prof. Dr. med. Christian Straka, um 17:00 Uhr im Klinikum der Universität München, Campus Großhadern.

Selten sind in einem einzigen Jahr so viele neue medikamentöse Optionen zur Behandlung von Patienten mit Multiplem Myelom zugelassen worden wie 2016. Auf die Präsentation des neuen Manuals kann man also gespannt sein.

Programm und weitere Hinweise zum Symposium finden sich auf der Homepage des Tumorzentrums München (www.tumorzentrum-muenchen.de).

Die nächsten Projektgruppen-Sitzungen

Die nächsten Projektgruppen-Sitzungen

Gastrointestinale Tumoren

Mittwoch 5. Oktober 2016,
17.00 Uhr bis 19.30 Uhr
Leitung: Prof. Dr. med. J. Werner
Ort: Klinikum Großhadern; HS I

Maligne Melanome

Donnerstag 6. Oktober 2016,
17.00 bis 18.30 Uhr
Leitung: Prof. Dr. med. C. Berking
Ort: Klinik für Dermatologie, I. Stock,
kleiner Hörsaal, Frauenlobstr. 9-11

Maligne Ovarialtumoren

Mittwoch 12. Oktober 2016, 17.00 Uhr c.t.
Leitung: Dr. med. A. Burges
Ort: Klinikum Großhadern, Hörsaal 1

Endokrine Tumoren

Donnerstag 13. Oktober 2016,
18.00 bis 19.30 Uhr
Leitung: Prof. Dr. med. C. Auernhammer
Ort: Kursraum 3 (oberhalb des Hörsaal-
trakts), Campus Großhadern

Tumoren der Lunge und des Mediastinums

Mittwoch 19. Oktober 2016
Leitung: Prof. Dr. med. R. M. Huber
Ort: HS D, Klinikum rechts der Isar
der TUM

Maligne Lymphome

Montag 24. Oktober 2016,
18.00 Uhr bis 20.00 Uhr
Leitung: Prof. Dr. med. M. Dreyling

Uterusmalignome

Mittwoch 26. Oktober 2016, 17.00 Uhr s.t.
Leitung: Prof. Dr. med. Ch. Dannecker
Ort: Konferenzraum 5, Klinikum Groß-
hadern

Kopf- und Hals-Malignome

Mittwoch 26. Oktober 2016,
17.00 Uhr bis 20.00 Uhr
Leitung: Dr. Dr. med. G. Mast
Ort: wird noch bekannt gegeben

Mammakarzinom

Donnerstag 27. Oktober 2016,
17.00 bis 20.00 Uhr
Leitung: Dr. med. I. Bauerfeind
Ort: HS V im Klinikum Großhadern

Knochtumoren und Weichteilsarkome

Dienstag 15. November 2016, 18.00 Uhr
Leitung: PD Dr. med. L. Lindner
Ort: Kinderklinik Schwabing (Bibliothek)

Psychoonkologie

Montag 21. November 2016,
Leitung: Dr. med. P. Heußner
Ort: Medizinische Poliklinik; 3. Etage
rechts, Raum Nr. B3.10 Pettenkofer-
straße 8a, 80336 München

Leukämien und MDS

Dienstag 22. November 2016, 17.30 Uhr
Leitung: Prof. Dr. med. K. Spiekermann

Gastrointestinale Tumoren

Mittwoch 23. November 2016,
17.00 Uhr bis 19.30 Uhr
Leitung: Prof. Dr. med. J. Werner
Ort: Klinikum Rechts der Isar, TUM

Multiples Myelom

Donnerstag 15. Dezember 2016,
17.30 Uhr
Leitung: Prof. Dr. med. C. Straka





Langzeitüberleben ist für uns nicht nur ein Wort. Sondern konkretes Therapieziel.

ENDLICH
OPDIVO[®]
(nivolumab)



OPDIVO[®]: Der erste PD-1-Antikörper mit breiter Zulassung

- **NSCLC:** lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes NSCLC nach vorheriger Chemotherapie¹
- **Nierenzellkarzinom:** fortgeschrittenes RCC nach Vortherapie²
- **Melanom:** fortgeschrittenes (nicht resezierbares oder metastasiertes) Melanom als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab^{*3}

* 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) gezeigt.



Bristol-Myers Squibb

 bms-onkologie.de/immunonkologie

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. **Anwendungsgebiete:** Melanom: OPDIVO[®] ist als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab 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) gezeigt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). **Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC):** OPDIVO[®] ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert. **Nierenzellkarzinom (RCC):** OPDIVO[®] ist als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach Vortherapie indiziert. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Weitere Hinweise:** Wenn Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab angewendet wird, lesen Sie vor Behandlungsbeginn die Fachinformation für Ipilimumab. Bei Anwendung von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab wurden höhere Häufigkeiten von immunvermittelten Nebenwirkungen beobachtet als bei der Nivolumab-Monotherapie. Patienten sollten engmaschig überwacht werden (mindestens bis zu 5 Monate nach der letzten Dosis), da Nebenwirkungen unter Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab jederzeit während oder nach der Behandlung auftreten können. **Nebenwirkungen:** **Sehr häufig:** Verminderter Appetit, Diarrhö, Übelkeit, Hautausschlag, Juckreiz, Müdigkeit, Hypokalziämie, Lymphopenie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Anämie, Hyperkaliämie, Hypomagnesiämie, Hyponatriämie, Veränderung der Laborwerte. **Nivolumab-Monotherapie:** Hyperkaliämie, Hypokaliämie. **Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab:** Hypothyreose, Kopfschmerzen, Kolitis, Erbrechen, Bauchschmerzen, Arthralgie, Pyrexie, Neutropenie, Hypokalziämie. **Häufig:** Infektionen der oberen Atemwege, infusionsbedingte Reaktion, Hypersensibilität, Hyperthyreose, Hyperglykämie, periphere Neuropathie, Schwindelgefühl, verschwommenes Sehen, Hypertonie, Pneumonitis, Dyspnoe, Husten, Stomatitis, Obstipation, trockener Mund, Vitiligo, trockene Haut, Erythem, Alopezie, Muskel- und Skelettschmerzen, Ödeme (einschließlich peripheres Ödem), Hypermagnesiämie, Hypernatriämie, Gewichtsverlust. **Nivolumab-Monotherapie:** Hypothyreose, Kopfschmerzen, trockene Augen, Kolitis, Erbrechen, Bauchschmerzen, Arthralgie, Pyrexie, Neutropenie. **Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab:** Pneumonie, Eosinophilie, Nebenniereninsuffizienz, Hypophyseninsuffizienz, Hypophysitis, Thyroiditis, Dehydrierung, Hepatitis, Uveitis, Tachykardie, Lungenembolie, Gastritis, Nierenversagen, Schmerzen, Hyperkaliämie. **Gelegentlich:** Bronchitis, diabetische Ketoazidose, Pleuraerguss, Pankreatitis, Psoriasis, Arthritis, tubulointerstitielle Nephritis, Schmerzen in der Brust. **Nivolumab-Monotherapie:** Pneumonie, anaphylaktische Reaktion, Nebenniereninsuffizienz, Hypophyseninsuffizienz, Hypophysitis, Thyroiditis, Dehydrierung, metabolische Azidose, Hepatitis, Hyperbilirubinämie, Polyneuropathie, Uveitis, Tachykardie, Vaskulitis, Erythema multiforme, Rosacea, Urtikaria, rheumatische Polymyalgie, Nierenversagen, Schmerzen. **Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab:** Sarkoidose, Diabetes mellitus, Guillain Barré-Syndrom, Polyneuropathie, Neuritis, Peroneuslähmung, autoimmune Neuropathie (einschließlich Gesichtsnerv- und Abduzensparese), Arrhythmie (einschließlich ventrikulärer Arrhythmie), Vorhofflimmern, Darmperforation, Duodenitis, Spondyloarthropathie, Sjögren-Syndrom, Myopathie. **Selten:** toxische epidermale Nekrolyse. **Nivolumab-Monotherapie:** Histiozytar nekrotisierende Lymphadenitis (Kikuchi-Lymphadenitis), Eosinophilie, Diabetes mellitus, Cholestase, Guillain Barré-Syndrom, Demyelinisierung, myasthenes Syndrom, autoimmune Neuropathie (einschließlich Gesichtsnerv- und Abduzensparese), Arrhythmie (einschließlich ventrikulärer Arrhythmie), Vorhofflimmern, Lungeninfiltration, Gastritis, Zwölffingerdarmgeschwür, Myopathie.

Weitere Hinweise siehe Fachinformation. Verschreibungspflichtig. Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen. Pharmazeutischer Unternehmer: Bristol-Myers Squibb Pharma EELG, Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge UB8 1DH, Vereinigtes Königreich. Stand des Textes: v5 aktuelle Fachinformation

1. OPDIVO[®] ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert. 2. OPDIVO[®] ist als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach Vortherapie indiziert. 3. OPDIVO[®] ist als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab 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) gezeigt.





Zugelassen zur Monotherapie
des fortgeschrittenen Melanoms
bei Erwachsenen



Zugelassen bei zuvor behandeltem,
fortgeschrittenen NSCLC bei PD-L1
exprimierenden Tumoren bei Erwachsenen

KEYTRUDA[®]
Pembrolizumab, MSD

BEHANDELN SIE MIT KEYTRUDA[®]: **ANTI-PD-1-POWER**^{1,*}

www.keytruda.de



Jetzt auch zugelassen bei zuvor behandeltem,
fortgeschrittenen **NSCLC**^{*} bei PD-L1
exprimierenden Tumoren bei Erwachsenen.

* KEYTRUDA[®] ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen angezeigt. Patienten mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen sollten vor der Therapie mit KEYTRUDA[®] bereits eine für diese Mutationen zugelassene Therapie erhalten haben.¹
KEYTRUDA[®] ist als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Erwachsenen angezeigt.¹

1. Fachinformation KEYTRUDA[®], Stand Juli 2016.

PD-L1: programmierter Zelltod-Ligand 1 (programmed cell death ligand 1); ALK: anaplastische Lymphomkinase (anaplastic lymphoma kinase), EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (epidermal growth factor receptor).



KEYTRUDA[®]

KEYTRUDA[®] 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Wirkstoff: Pembrolizumab **Zus.**: Arzneil. wirks. Bestand.: 1 Durchstechfl. enth. 50 mg Pembrolizumab. Nach Rekonstitution enth. 1 ml Konzentrat 25 mg Pembrolizumab. **Sonst. Bestand.**: L-Histidin, L-Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Sucrose, Polysorbit 80. **Anw.:** Als Monother. zur Behandl. d. fortgeschrittenen (nicht resezierbaren od. metastasierenden) Melanoms b. Erw. Zur Behandl. d. lokal fortgeschrittenen od. metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemother. b. Erw. Pat. mit EGFR- od. ALK-pos. Tumormutationen sollten vor Ther. bereits eine für diese Mutationen zugel. Ther. erhalten haben. **Gegenanz:** Überempf.-keit gg. d. Wirkstoff od. e. d. sonst. Bestand. Stillzeit. **Vorsicht bei:** Schwere Einschränkung d. Nierenfunkt.; moderater od. schwerer Einschränkung d. Leberfunkt. Melanom d. Auges. Behandl. nach Risikoabwägung b. Pat. mit: akt. ZNS-Metastasen; HIV-, HBV- od. HCV-Infekt.; akt., system. Autoimmunerkrank.; interstit. Lungenkrankh. einer früheren Pneumonitis, d. system. Kortikoidbehandl. erforderte, od. schwerer Überempf.-keit gg. e. and. monoklonalen Antikörper in d. Anamnese; laufender Ther. mit Immunsuppressiva; schweren immunitätsgemittelten Nebenw. unter Ipilimumab in d. Anamnese (jegliche Grad 4 od. Grad 3 Toxizität), d. eine Kortikosteroid-Behandl. über mehr als 12 Wo. erforderte (mehr als 10 mg/Tag Prednison od. Äquivalent in entspr. Dosierung); aktiv. Infekt.-erkrank. **Nicht empf.:** Schwangerschaft (Anw. nur, wenn klinisch erforderlich.). **Nebenw.:** *Sehr häufig:* Diarrhö; Übelk. Hautausschl. (erythemat., follikul., general., makulärer, makulo-papulöser, papulöser, juck., vesikul. sowie genital. Hautausschl.); Pruritus (Urtikaria, papul. Urtikaria, general. sowie genital. Pruritus), Arthralgie, Müdigk./Erschöpf. *Häufig:* Anämie, Infusionsbedingte Reakt. (Überempf.-keit gg. d. Arzneimittel, anaphylakt. Reakt., Überempf.-keit u. „Cytokine-Release-Syndrom“ [Zytokinfreisetzung-Syndrom]), Hyperthyreose; Hypothyreose (Myxödem). Vermind. Appetit, Kopfschm., Schwindelgef.; Dysgeusie. Trock. Augen. Pneumonitis (interstit. Lungenkrank.) (teils mit tödl. Ausgang); Dyspnoe; Husten. Kolitis (mikroskop. Kolitis u. Enterokolitis); Erbr.; Abdominalschm. (Abdominalbeschw., Oberbauch- u. Unterbauchschm.); Obstipat.; Mundtrockenh. Schwere Hautreakt. (exfoliativ. Dermatitis, Erythema multiforme, exfoliativ. Hautausschl., Pemphigoid, SJS sowie folg. Grad ≥ 3 Nebenw.: Pruritus, Hautausschl., general.

Hautausschl. u. makulo-papulöser Hautausschl.); Vitiligo (Hautdepigmentier., Hauthypopigmentier. sowie Hypopigmentier. d. Augenlids); akneiforme Dermatitis; trock. Haut; Erythem; Ekzem. Myositis (Myalgie, Myopathie, Polymyalgia rheumatica u. Rhabdomyolyse); muskuloskelett. Schm. (muskuloskelett. Beschw., Rückenschm., muskuloskelett. Steifheit, muskuloskelett. Brustschm. sowie Torticollis); Schm. in d. Extremitäten; Arthritis (Gelenkschwellung, Polyarthrit. sowie Gelenkerguss). Asthenie; Ödeme (periphere Ödeme, generalisierte Ödeme, Überwässerung, Flüssigkeitsretention, Augenlid- u. Lippenödeme, Gesichtsoedeme, lokalisierte Ödeme sowie periorbitale Ödeme); Fieber; grippeähn. Erkrank.; Schüttelfrost. Erhöht. Werte von: ALT, AST, alkal. Phosphatase im Blut, Kreatinin im Blut. *Gelegentl.:* Neutropenie; Leukopenie; Thrombozytopenie; Lymphopenie; Eosinophilie. Hypophysitis (Hypophysenunterfunkt.); Nebenniereninsuff.; Thyreoiditis. Typ-1-Diabetes mellitus (diabetische Ketoazidose); Hyponatriämie; Hypokalziämie; Hypokalziämie. Schlaflosigk. Epilepsie; Lethargie; periph. Neuropathie. Uveitis (Iritis u. Iridozyklitis). Hypertonie. Pankreatitis (autoimmune Pankreatitis u. akute Pankreatitis), Hepatitis (autoimmune Hepatitis u. arzneimittelinduz. Leberschädig.). Lichenoides Keratose (Lichen planus u. Lichen sclerosus); Psoriasis; Alopezie; Erythema nodosum; Dermatitis; Änderungen d. Haarfarbe; Papeln. Tendosynovitis (Tendonitis, Synovitis sowie Sehnenbeschm.). Nephritis (autoimmune Nephritis, tubulointerstit. Nephritis u. Nierenversagen od. akutes Nierenversagen mit Anzeichen einer Nephritis), Erhöht. Werte von: Amylase, Bilirubin im Blut; Hyperkalziämie. *Selten:* Immuntrombozytopen. Purpura; hämolyt. Anämie. Guillain-Barré-Syndrom; Myasthenie-Syndrom. Dünndarmpf. *Zusätzl.:* Fokale Krampfanfälle b. einem Pat. mit Entzündungsherden im Hirnparenchym. Ther.-bedingte Antikörper. Atypisches Ansprechen (im Sinne eines anfängl. vorübergeh. Tumorstillstands od. kleiner neuer Läsionen innerh. d. ersten wenigen Monate mit anschl. Tumoregression). **Warnhinw.:** Zuverlässige Verhütungsmethode b. Frauen im gebärf. Alter währ. u. bis 4 Mon. nach Behandl.-ende. **Hinw.:** NSCLC-Pat. sollten für eine Behandl. aufgrund einer mittels eines validierten Tests bestätigten PD-L1-Expression d. Tumoren selektiert werden. **Verschreibungspflichtig.**

Stand: 07/2016

Bitte lesen Sie vor Verordnung von KEYTRUDA[®] die Fachinformation!

Pharmazeutischer Unternehmer: Merck Sharp & Dohme Limited, Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Vereinigtes Königreich

Lokaler Ansprechpartner: MSD SHARP & DOHME GMBH, Lindenplatz 1, 85540 Haar



MSD Oncology © MSD SHARP & DOHME GMBH, 2016. MSD SHARP & DOHME GMBH, Lindenplatz 1, 85540 Haar, www.msd.de. Alle Rechte vorbehalten.

ONCO-1190862-0000 07/16