

# News

1 | 2022



Die virtuelle Lobby des Herrschinger Hämato-Onkologie-Symposiums am 19. März 2022



**CCC MÜNCHEN**  
COMPREHENSIVE  
CANCER CENTER



-  **Zielgerichtete Therapie in der Thorakalen Onkologie**  
Thomas Duell, Asklepios-Fachkliniken, München-Gauting
-  **Update Metastasiertes Pankreaskarzinom**  
Sebastian Lange, Hana Algül,  
Medizinische Klinik II, Klinikum rechts der Isar
-  **Einladung zum 10. Patiententag von TZM und BKG**  
Virtuelle Veranstaltung am Samstag, den 19. März 2022
-  **Einladung zu den Highlights von der SGO-Jahrestagung**  
Virtuelles Symposium am Freitag, den 25. März 2022

**24. Herrschinger Symposium**  
Jetzt registrieren unter  
[www.herrschinger-symposium.de](http://www.herrschinger-symposium.de)

Jetzt bestellen oder downloaden

Onlineshop und Leseprobe: [www.lukon.de/produkt/colloquium-onkologie-29/](http://www.lukon.de/produkt/colloquium-onkologie-29/)



# Colloquium Onkologie 29

das unverzichtbare Jahrbuch für hämatologisch-onkologisch tätige Ärztinnen und Ärzte



#### Aus dem Inhalt

- Leukämien und Blutstammzelltransplantation
- Lymphome
- Weichgewebesarkome und Gastrointestinale Stromatumoren (GIST)
- Update Dermatoonkologie
- Tumoren des Nervensystems
- Kopf-Hals-Tumoren
- Karzinome der Frau
- Lungenkarzinome
- Urologische Tumoren
- Gastrointestinale Tumoren
- Supportive Therapie
- Tumorschmerztherapie
- Palliativmedizin

#### Colloquium Onkologie 29

Update Hämatologie / Onkologie 2021  
herausgegeben von Stephan Petrasch  
und Gerhard Ehninger  
ca. 680 Seiten, 263 Abbildungen und Tabellen  
49,50 Euro als Printwerk; 29,50 als E-Book  
ISBN: 978-3-933012-73-9

Erhältlich im Fachbuchhandel  
oder direkt beim Verlag:

**LUKON Verlagsgesellschaft mbH**  
Landsberger Straße 480 a  
81241 München  
Fon: 089-820 737-0 · Fax: 089-820 737-17  
E-Mail: [Update@Lukon.de](mailto:Update@Lukon.de)  
Shop: [www.Lukon.de/onlineshop](http://www.Lukon.de/onlineshop)

**LUKON**  
GesundheitsKommunikation

## Liebe Leserin, lieber Leser,

aus Sicht von Tumorzentrum und CCC München hat das Jahr 2022 sehr gut begonnen. Unser Jahreskongress Mitte Februar hat mit seinen 25 Überblickbeiträgen das Fortbildungsjahr überzeugend eröffnet. An beiden Veranstaltungstagen waren ständig mehr als 300 Interessierte in den virtuellen Sitzungen anwesend. Falls Sie die Veranstaltung nicht besuchen konnten, haben Sie die Möglichkeit vertiefende Beiträge dazu in unserem Jahrbuch nachzulesen, das als Printwerk und auch als E-Book erschienen ist. Sozusagen als kleine Appetithappen finden Sie in dieser Ausgabe zwei Beiträge, die wir aus dem Jahrbuch übernommen haben: Thomas Duell von den Asklepios-Kliniken in Gauting erläutert praxisrelevante Neuigkeiten zur zielgerichteten Therapie in der Thorakalen Onkologie. Sebastian Lange und Hana Algül beschreiben die – allerdings überschaubaren – Fortschritte in der Therapie des Pankreaskarzinoms.

Zum Jahrbuch haben wir noch eine gute Nachricht für alle, die sich in den Projektgruppen des Tumorzentrums oder im CCC München engagieren: Durch die Kooperation mit dem Lukon-Verlag ist es uns möglich, Ihnen das E-Book kostenfrei anzubieten. Setzen Sie sich einfach mit der TZM-Geschäftsstelle in Verbindung, dort erhalten Sie Ihren persönlichen Download-Code.

Auch zu weiteren in diesem Jahr geplanten Veranstaltungen finden Sie Informationen in dieser Ausgabe. Jetzt schon hinweisen möchten wir außerdem auf die Highlights vom amerikanischen Krebskongress am Samstag, den 25. Juni 2022. Mit dieser Sitzung wollen wir die Rückkehr zu Präsenz-Fortbildungen einläuten. Mit anderen Worten: An diesem Samstag laden wir Sie ein, persönlich im Hörsaal A im Hörsaalgebäude des Klinikums rechts der Isar zu erscheinen. Wenn Sie es allerdings doch bevorzugen, digital dicht dran zu sein, dann gibt es auch dazu eine Möglichkeit: Wir werden alle Vorträge auch ins Internet streamen. Mehr Informationen dazu liefern wir Ihnen in der nächsten Ausgabe der TZM/CCCM-News. Wir danken für Ihr Interesse und wünschen Ihnen eine erkenntnisreiche Lektüre.

Ihre



Prof. Dr. med.  
Stefanie E. Combs  
Vorsitzende des  
TZM-Vorstands



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



Prof. Dr. med.  
Hana Algül  
Direktor des  
CCC München<sup>TUM</sup>



Prof. Dr. med.  
Volker Heinemann  
Direktor des  
CCC München<sup>LMU</sup>

### 4 Thorakale Onkologie

#### Zielgerichtete Therapie

Priv.-Doz. Dr. med. Thomas Duell,  
Asklepios-Fachkliniken, München-Gauting  
Die umfassende Krebsgenanalyse mittels  
Next-Generation Sequencing (NGS) ge-  
winnt immer mehr an Bedeutung.

### 10 Metastasiertes Pankreaskarzinom

#### Update

Dr. med. Sebastian Lange, Prof. Hana Algül,  
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II,  
Klinikum rechts der Isar, TU München  
Aufgrund seiner steigenden Inzidenz könn-  
te das duktale Pankreaskarzinom schon ab  
2030 den zweitgrößten Anteil an der  
Tumor-Gesamtmortalität in Deutschland  
aufweisen.

### 9 Nachlese

#### Rückblick auf ausgewählte Fortbildungsveranstaltungen

##### 15. Münchner Symposium der LMU Frauenklinik

In der Spitze fast 600 Teilnehmende  
auf der virtuellen Plattform unterwegs

##### 71. Tagung der ORL-Gesellschaft zu München

Erstmals virtuell durchgeführte  
Nikolaustagung mit lebendiger Interaktion

##### TZM Essentials virtuell

Hochkarätige Vorträge beim  
14. Jahreskongress von Tumorzentrum  
und CCC München

### 15 Kommende Veranstaltungen

#### 24. Herrschinger Hämato-Onkologie-Symposium

Virtuell am 19. März 2022  
[www.herrschinger-symposium.de](http://www.herrschinger-symposium.de)

#### Highlights von der SGO-Jahrestagung 2022

Erstmals in München: Nachlese zur  
Jahrestagung der Society of Gynecologic  
Oncology am 25. März 2022  
[www.sgo-highlights.de](http://www.sgo-highlights.de)

#### Wissen gegen Krebs

Zum 10. Mal veranstalten Tumorzentrum  
München, Bayerische Krebsgesellschaft  
e.V. und CCC München ihren Patiententag  
[www.tzm-patiententag.de](http://www.tzm-patiententag.de)

### 9 TZM Manuale

Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie  
und Nachsorge gastrointestinaler Tumoren

### 8 Alle Projekt- und Arbeitsgruppen

### 7 Impressum

# Thorakale Onkologie Zielgerichtete Therapie



**Priv.-Doz. Dr. Thomas Duell**  
Asklepios-Fachkliniken, München-Gauting

In der zielgerichteten Therapie des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) gab es auch 2020 Neuzulassungen, welche die therapeutischen Möglichkeiten erweitern und neue Zielstrukturen adressieren. Da im Rahmen der molekularpathologischen Biomarker-Analysen neue therapierelevante Targets identifiziert werden können, gewinnt die umfassende Krebsgenanalyse mittels Next-Generation Sequencing (NGS) immer mehr an Bedeutung. Diese sollte jedem Patienten mit fortgeschrittenem, nichtplatteneithelial differenziertem NSCLC angeboten werden.

Gegenwärtig gibt es für folgende Treiber-Mutationen beziehungsweise Gen-Alterationen zugelassene Therapieoptionen beim fortgeschrittenen NSCLC:

- Mutationen: EGFR, BRAF-V600E, KRAS-G12C
- Genfusionen: ALK, ROS-1, NTRK, RET

Neben Tyrosinkinase-Inhibitoren und anderen small molecules gibt es auch vielversprechende Daten zum Einsatz von Antikörpern sowie Antikörper-Wirkstoff-Konjugaten (ADC) in verschiedenen Indikationen. Für andere thorakale Tumoren sind keine praxisverändernden neuen Therapieansätze in Sicht.

## Molekulare Testung beim NSCLC

Die optimale Teststrategie besteht in einer kombinierten Multi-Gen-Testung für DNA und RNA zur Detektion aller tumorgenetischen Alterationen und dem immunhistochemischen Nachweis von PD-L1. Alle anderen Nachweisstrategien sind aufgrund des erhöhten Material- und Zeitbedarfs als ungünstiger einzustufen.

Eine NGS-Testung nach dem nationalen Netzwerk Genomische Medizin Lungenkrebs (nNGM) umfasst eine Multi-Gen-Testung der folgenden Gene

Tabelle 1: Übersicht über die wichtigsten therapie-relevanten Treibermutationen/Biomarker beim NSCLC mit klinischen Charakteristika und möglichen diagnostischen Tests zur deren Detektion. Adaptiert nach [6, 9, 21] und mit freundlicher Unterstützung durch Herrn Prof. Andreas Jung, Pathologisches Institut der Ludwig-Maximilians-Universität München.

### auf Ebene der DNA:

ALK, BRAF, CTNNB1, EGFR, ERBB2 (HER2), FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, HRAS, IDH1, IDH2, KEAP1, KRAS, MAP2K1 (MEK1), MET (inkl. Exon 14 skipping), NRAS, PIK3CA, PTEN, ROS1, STK11, TP53 und

### als RNA (Gen-Fusion):

ALK, MET, NTRK1, NTRK2, NTRK3, RET, ROS1.

Tabelle 1 zeigt eine Übersicht über die klinischen Charakteristika zu den wichtigsten Treibermutationen beziehungsweise thera-

pierelevanten Biomarkern, die überwiegend beim Lungenadenokarzinom zu beobachten sind, sowie die dafür in Deutschland üblichen diagnostischen Instrumente.

### TZM Essential

Bei jedem fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC), insbesondere bei nichtplatteneithelialer Differenzierung, sollte eine umfassende molekularpathologische Analyse des Tumors mittels NGS durchgeführt werden.

Genetische Alteration	Alteration	Prävalenz (Europa)	Klinische Charakteristik	Rauchen	Analytik	Testung
Adjuvante Therapie (Stadien Ib–IIIA)						
EGFR Exon 19 und 21	MUT	10%	jünger, weibl.	Nieraucher	DNA	Einzelgen-Test
Nicht operable Tumoren (meist fortgeschritten oder metastasiert – Stadium IIIB-IV)						
EGFR Exon 18–21	MUT	10–15%	jünger, weibl.	Nieraucher	DNA	NGS-DNA und NGS-RNA NGS-DNA FISH IHC FISH IHC FISH IHC
ERBB2 (HER2)	MUT	2–3%	eher weibl.	Nieraucher	DNA	
	AMP	2–5%	eher männl.	Ex-Raucher	DNA	
KRAS Exon 2	MUT	30–40%	eher älter	Raucher	DNA	
BRAF	MUT	2–4%	eher älter	Raucher	DNA (Protein)	
MET	AMP	5–22%	eher älter, auch bei SCC	Raucher	DNA	
	MUT Ex14 skip. FUS	1–10%	älter	Raucher	DNA, RNA	
ALK	FUS	1–10%	jünger, Hirnmets	Nieraucher	(Protein) RNA	
NTRK	FUS	<1%	unklar	unklar	RNA	
RET	FUS	1–2%	unklar, Hirnmets	Nieraucher	RNA	
ROS1	FUS	0,9–2,6%	jünger	Nieraucher	(Protein) RNA	
PD-L1	EXPR	ca. 60%	–	eher Raucher	Protein	x x IHC

AMP Amplifikation; Ex14-skip Exon-14-Skipping-Mutation; EXPR Expression; FISH Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung; FUS Genfusion; Hirnmets erhöhtes Risiko für ZNS-Metastasierung; IHC Immunohistochemie; MUT Mutation; NGS Next-Generation Sequencing; NGS-DNA NGS: DNA-basierte Analytik; NGS-RNA, NGS: RNA/cDNA-basierte Analytik; SCC Plattenepithelkarzinom; X = nicht geeignet

## Neuzulassungen für fortgeschrittene NSCLC mit Treibermutation

### Zielgerichtete Therapie bei RET-Genfusion

RET-Genfusionen sind selten, sie werden bei 1%–2% der Patienten mit NSCLC diagnostiziert [5]. Seit Februar 2021 ist Selpercatinib zugelassen zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC, die mit einer Platin-basierten Chemotherapie (mit und ohne vorherige Immuntherapie) vorbehandelt sind. Selpercatinib wird laut der aktuellen Fachinformation körperegewichtabhängig in einer Dosis von 2-mal täglich 160 mg bei Patienten mit einem Gewicht von  $\geq 50$  kg und 2-mal täglich 120 mg bei einem Gewicht von  $< 50$  kg oral gegeben. Es stehen Hartkapseln in einer Dosis von jeweils 40 mg und 80 mg zur Verfügung. An Nebenwirkungen ist in erster Linie mit dem Auftreten von gastrointestinalen Symptomen wie Durchfall, Obstipation oder Übelkeit zu rechnen. Darüber hinaus kann es zu therapieassoziierten Ödemen sowie Blutdruckerhöhungen kommen, bei etwa 30% der Patienten waren Dosisanpassungen erforderlich [5].

Daten zur Wirksamkeit von Selpercatinib wurden im Rahmen des Libretto-Studienprogramms erhoben. In der Phase-I/II-Studie LIBRETTO-001 mit 105 vorbehandelten Patienten mit RET-alteriertem NSCLC zeigte sich eine Ansprechrate von 64% (95%CI 54–73) bei einem medianen progressionsfreien Überleben (PFS) von 16,5 Monaten (95%CI 13,7–NE). Die mediane Ansprechdauer betrug 17,5 Monate (95%CI 12–NE) bei hoher Wirksamkeit im zentralen Nervensystem (ZNS). Das ist bedeutsam, denn ZNS-Metastasen treten bei RET-positiven Patienten gehäuft auf [5].

Eine noch höhere Wirksamkeit fand sich bei nicht vorbehandelten Patienten [5]. Entsprechend wird die Substanz auch im Rahmen einer Phase-III-Studie in der Erstlinie (LIBRETTO-431) im Vergleich zu einer Standard-Platin-Doublette (mit und ohne Pembrolizumab) getestet.

Auch Pralsetinib (BLU-667) ist ein selektiver RET-Inhibitor, der am 18. November 2021 für die Erstlinientherapie von Patienten mit fortgeschrittenem, RET-Fusions-positivem NSCLC zugelassen wurde. Grundlage hierfür ist die

Phase-I/II-Studie ARROW mit 68 unbehandelten Patienten. Es zeigte sich eine Ansprechrate von 79% (95%CI 68–88) und eine Erkrankungskontrollrate von 93% (95%CI 84–98). Die mediane Ansprechdauer konnte noch nicht bestimmt werden (95%CI 9,0 Monate–NE) [4, 7]. Die Substanz wird laut der aktuellen Fachinformation in einer Dosis von 1-mal 400 mg (4 Kapseln à 100 mg) eingenommen. An Nebenwirkungen wurden vor allem gastrointestinale Symptome (Obstipation, Diarrhö) sowie Gliederschmerzen beobachtet, außerdem Ödembildungen und Blutdruckerhöhungen. Laborchemisch muss auf Leberwert-Erhöhungen sowie Blutbild-Veränderungen geachtet werden.

Die Frage, ob die zielgerichtete Therapie besser in der Erst- oder Zweitlinie gegeben werden sollte, lässt sich mangels Daten derzeit nicht beantworten und muss deshalb individuell entschieden werden.

#### TZM Essential

Für Patienten mit RET-Genfusion stehen jetzt zwei spezifische zugelassene Kinase-Inhibitoren (Selpercatinib, Pralsetinib) zur Verfügung.

### Zielgerichtete Therapie bei KRAS-Mutation, Subtyp G12C

KRAS-Mutationen sind die häufigsten Mutationen beim nichtplatteneithelialen NSCLC, allein der Subtyp G12C macht etwa 13% aller tumorgenetischen Mutationen aus [9]. In der Vergangenheit hat es bereits Ansätze mit KRAS-Inhibitoren gegeben, die nach initial positiven Daten letztlich nicht überzeugen konnten. Das hat sich jetzt geändert. Bei Sotorasib handelt es sich um ein small molecule, das selektiv und irreversibel die G12C-Mutationsvariante des KRAS-Onkoproteins (GTPase) inhibiert und so die entsprechende aberrante Signaltransduktionskaskade unterbricht [9].

In der einarmigen Phase-II-Studie CodeBreak100 mit 126 zumeist vorbehandelten Patienten konnte eine Ansprechrate von 37,1% (95%CI 28,6–46,2) bei einer Erkrankungskontrollrate von 80,6% (95%CI 72,6–87,2) beobachtet werden. Die mediane Dauer des Ansprechens betrug 11,1 Monate (95%CI 6,9–NE), das mediane PFS 6,8 Monate (95%CI 5,1–8,2). Das mediane Gesamtüberleben lag bei 12,5 Monaten (95%CI 10–NE) [16].

Sotorasib wurde am 6. Januar 2022 für die Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem NSCLC mit KRAS-G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde, in Europa zugelassen. Es soll in einer Dosis von 960 mg 1-mal täglich (8 Kapseln à 120 mg) verabreicht werden, an Nebenwirkungen ist insbesondere mit dem Auftreten von Durchfällen (32%) zu rechnen, darüber hinaus auch mit Übelkeit (19%) sowie Leberwerterhöhungen. Es hat Diskussionen bezüglich der empfohlenen Einstiegsdosis gegeben: Diese ist mit einer erhöhten Toxizität, aber wahrscheinlich nicht mit einer verbesserten Wirksamkeit, als in niedrigerer Dosis gegeben, verbunden [15].

#### TZM Essential

Auch für die vergleichsweise häufige KRAS-Mutation G12C gibt es jetzt mit Sotorasib eine zugelassene zielgerichtete Therapie.

## Weitere neue zielgerichtete Ansätze beim fortgeschrittenen NSCLC

### EGFR-positives NSCLC: Ausweg bei Osimertinib-Resistenz

Osimertinib ist ein Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) der dritten Generation, der am epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR) angreift. Eine Zulassungserweiterung hat es für Osimertinib für die adjuvante Therapie des EGFR-positiven (Exon19-Deletion, L858R-Punktmutation) NSCLC im Stadium IB, II und III nach kompletter Resektion gegeben [19].

Trotz der hohen Wirksamkeit von Osimertinib beim EGFR-mutierten NSCLC mit den häufigen Mutationen Exon19-Deletion oder L858R-Punktmutation kommt es über kurz oder lang zur Entwicklung von Resistenzen und dadurch bedingt zum Tumorprogress. Bislang werden Patienten mit einer Resistenz gegenüber Osimertinib überwiegend mit einer Chemotherapie behandelt.

Es gibt eine ganze Reihe von Resistenz-Mechanismen: Zu den häufigeren gehören MET-Amplifikationen oder auch erworbene Mutationen in anderen therapierbaren Onkogenen [11]. Deshalb empfiehlt sich eine Re-

Biopsie mit erneuter molekularpathologischer Untersuchung, um gegebenenfalls die zielgerichtete Behandlung entsprechend anpassen zu können. So wird beispielsweise in der Phase-II-Studie INSIGHT-2 (unter anderem auch in den Asklepios Fachkliniken München-Gauting) bei dem Nachweis einer erworbenen MET-Amplifikation der Nutzen einer kombinierten EGFR- und MET-Blockade mit Osimertinib und dem MET-Inhibitor Tepotinib untersucht.

Es laufen aber auch vielversprechende Studien mit neuartigen Antikörpern. In der CHRYSALIS-Studie wird der Nutzen des neuen Drittgenerations-EGFR-TKI Lazertinib in Kombination mit dem multifunktionalen Antikörper Amivantamab untersucht. Bei Amivantamab handelt es sich um einen Fc-verstärkten, bispezifischen EGFR/MET-Antikörper [20], der für das vorbehandelte NSCLC mit EGFR-Exon20-Insertionsmutation bereits zugelassen ist. Amivantamab plus Lazertinib zeigen Wirksamkeit bei mit Osimertinib vorbehandelten Patienten mit häufiger EGFR-Mutation. In einer aktuellen Analyse an 45 Patienten zeigte sich eine Ansprechrate von 36%, eine Erkrankungskontrollrate von 64% bei einem medianen PFS von 4,9 Monaten und einer medianen Ansprechdauer von 9,6 Monaten [1].

Ebenso in klinischer Prüfung ist das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Patritumab Deruxtec (HER3-DXd), in dem der Topoisomerase-I-Inhibitor Deruxtec über einen Linker an den Anti-HER3-Antikörper Patritumab gebunden ist. HER3 ist zwar in hohem Maße auf NSCLC-Zellen exprimiert und bindet Liganden, besitzt selbst aber keine Kinase-Aktivität. Das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat zeigte eine vielversprechende Wirksamkeit in einer Phase-I-Studie von

Jäne et al. bei Patienten nach einer Behandlung mit einem EGFR-TKI und einer Chemotherapie. In der Studie mit 44 entsprechend vorbehandelten Patienten zeigte sich eine Ansprechrate von 39%, eine Erkrankungskontrollrate von 68% bei einem medianen PFS von 8,2 Monaten und einer medianen Ansprechdauer von 7,0 Monaten [10].

#### TJM Essential

**Für Patienten mit EGFR-Mutation war bei Versagen nach Osimertinib bislang nur die Chemotherapie eine Option. Es gibt neue Entwicklungen, die eine weitere zielgerichtete Therapie ermöglichen, weshalb eine Re-Biopsie mit dem Next-Generation-Sequencing im Progress angestrebt werden sollte.**

#### Therapie beim NSCLC mit EGFR-Exon-20-Insertionsmutation

Die Exon20-Insertion repräsentiert 40%–50% der seltenen (uncommon) EGFR-Mutationen, das entspricht circa 4%–10% der EGFR-Mutationen und damit 1%–2% aller tumorgenetischen Mutationen beim NSCLC überhaupt [17]. Die üblichen EGFR-TKI zeigen hier nur eine geringe Wirksamkeit, weshalb für diese Indikation spezifisch wirksame Substanzen in Entwicklung sind.

Mobocertinib zeigte in einer bei der World Conference on Lung Cancer 2021 vorgestellten Phase-I/II-Studie bei 20 zum Teil intensiv, auch mit TKI vorbehandelten NSCLC-Patienten mit EGFR-Exon-20-Insertion eine Gesamtansprechrate von 40%, eine Erkrankungskontrollrate von 90%, ein medianes PFS von 7,3 Monaten bei einer Ansprechdauer von etwa 13 Monaten [17]. Mobocertinib steht im Rahmen eines Härtefallprogramms bereits zur Verfügung, mit einer baldigen Zulassung ist zu rechnen.

Der bispezifische Antikörper Amivantamab wurde jetzt in dieser Indikation zugelassen. Basis hierfür sind die Daten der Phase-I-Studie CHRYSALIS bei 81 Patienten mit vorbehandeltem NSCLC mit Exon20-Mutation. Die Ansprechrate betrug hier 40% (95%CI 29–51), inklusive drei Komplettremissionen, bei einer medianen Ansprechdauer von 11,1 Monaten (95%CI 6,9–NE). Das mediane PFS lag bei 8,3 Monaten (95%CI 6,5–10,9). Häufigste Nebenwirkungen waren Hautausschläge (86%) sowie Infusionsreaktionen (66%) [14].

Aktuell laufen in den Asklepios Fachkliniken München-Gauting die Studien CHRYSALIS und PAPILLON mit Amivantamab für Patienten mit EGFR-Exon20-Insertion in der Erst- und Zweitlinie. Amivantamab wurde am 9. Dezember 2021 für die Behandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit EGFR-Exon-20-Insertionsmutationen nach Versagen einer Platin-basierten Vortherapie zugelassen und steht bald zur Verfügung.

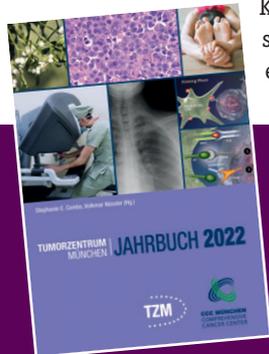
#### TJM Essential

**Auch für die häufigste Variante der seltenen EGFR-Exon20-Insertion, bei der die klassischen Tyrosinkinase-Inhibitoren wenig wirksam sind, gibt es jetzt spezifische zielgerichtete Therapien.**

#### Therapie beim NSCLC mit HER2-(ERBB2)-Exon-20-Mutation

HER2-Mutationen sind mit etwa 2% beim pulmonalen Adenokarzinom selten [6], können aber zwischenzeitlich auch zielgerichtet behandelt werden. So ist in diesem Fall beispielsweise der TKI Pozitotinib wirksam, der auch bei Exon-20-Mutationen im EGFR-Gen eingesetzt wird. Daten der Phase-II-Studie ZENITH20-4 bei 48 unbehandelten Patienten mit HER2-Insertionsmutationen, die bei der ESMO-Jahrestagung 2021 vorgestellt worden sind, zeigten eine Ansprechrate von 44%, eine Erkrankungskontrollrate von 75% bei einer 1-Jahres-Ansprechrate von 25% und einem medianen PFS von 5,6 Monaten [3].

Eine weitere, sehr vielversprechende Therapieoption ist das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Trastuzumab-Deruxtec. Diese Substanz hat sich beim fortgeschrittenen HER2-positiven Mammakarzinom als wirksam erwiesen und ist in dieser Indikation auch zugelassen. Trastuzumab-Deruxtec erwies sich beim NSCLC als wirksam sowohl bei einer HER2-Protein-Überexpression als auch bei HER2-Mutationen. Aktuelle Daten der Phase-II-Studie DESTINY-Lung01 zeigten bei 91 zum Teil intensiv vorbehandelten Patienten mit einer HER2-Mutation eine Ansprechrate von 54,9% (95%CI 44,2–65,4) bei einer Erkrankungskontrollrate von 92,3% (95%CI 84,8–96,9), unabhängig von der Art der Mutation. Das mediane PFS lag bei 8,2 Monaten (95%CI 6,0–11,9) und das mediane Gesamtüberleben bei eindrucksvollen 17,8 Monaten (95%CI 13,8–22,1). Haupttoxizität war eine Therapie-induzierte Pneumonitis (26%) [12].



**Dieser Beitrag ist neben 24 weiteren im Jahrbuch des Tumorzentrums München 2022 erschienen.**

**Verfügbar im Fachbuchhandel oder unter [www.Lukon.de/onlineshop](http://www.Lukon.de/onlineshop). Das E-Book erhalten TJM-Mitglieder kostenlos. Bitte wenden Sie sich an die TJM-Geschäftsstelle.**

# Thorakale Onkologie

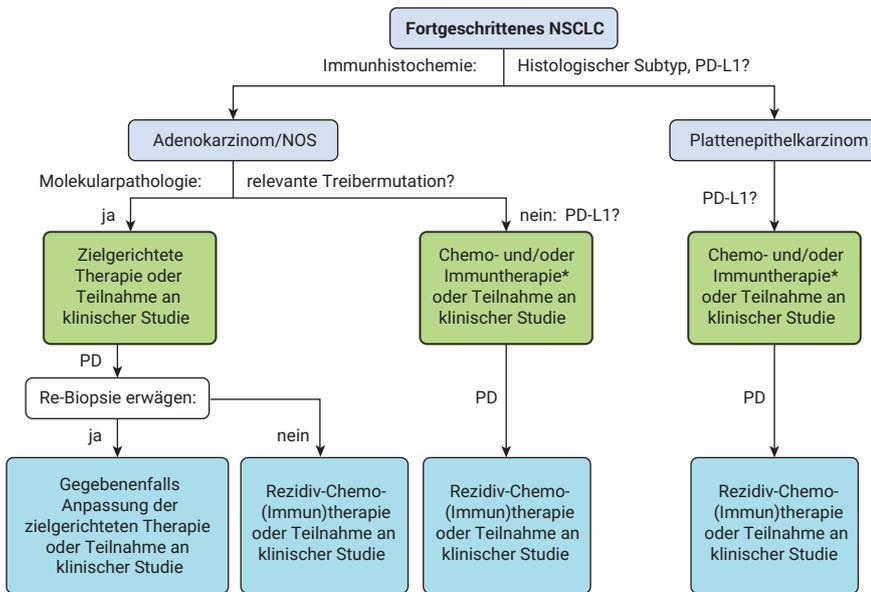


Abbildung 1: Diagnostik- und Therapiealgorithmus für das fortgeschrittene nichtkleinzellige Lungenkarzinom (NSCLC) in Abhängigkeit vom histologischen Subtyp.

PD-L1 Status von PD-L1 (*programmed cell death 1 ligand 1*); NOS NSCLC „*not otherwise specified*“ (nicht als Adeno- oder Plattenepithelkarzinom zu klassifizieren); PD Tumorprogress;

\* gegebenenfalls Immun-Monotherapie bei hoher PD-L1-Expression

NSCLC. Eine hohe Expression ist dabei mit einer schlechten Prognose assoziiert [13]. Bei Datopotamab-Deruxtecan handelt es sich um ein TROP2-Antikörper-Wirkstoff-Konjugat, das den rekombinanten humanisierten TROP2-Antikörper Datopotamab mit dem bereits bekannten Topoisomerase-1-Inhibitor Deruxtecan verknüpft [13].

Lesen Sie bitte weiter auf Seite 8.



## TJM Essential

HER2-Alterationen beim NSCLC sind selten, jedoch gibt es auch hierfür vielversprechende Ansätze im Sinne einer zielgerichteten Behandlung.

## Neues zur Therapie beim MET-alterierten NSCLC

MET-Alterationen beim NSCLC können in Form von Protein-Überexpression, Gen-Amplifikation und Gen-Mutationen (zum Beispiel Exon14-Skipping) und damit je nach Untersuchungsmethode in einer Häufigkeit von 20%–70% auftreten [2, 6]. Am weitesten ist die Entwicklung in der Therapie im Hinblick auf die MET-Exon14-Skipping Mutation. Hier stehen zwei TKI vor der Zulassung: Tepotinib und Capmatinib, die derzeit im Rahmen von Härtefall-Programmen verfügbar sind.

Bei Patienten mit EGFR-Wildtyp und MET-Überexpression wurde nun das neuartige Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Telisotuzumab-Vedotin (C-MET-Antikörper plus Mikrotubuli-Inhibitor) in einer Phase-II-Studie untersucht. Bei einer Ausgangspopulation von 446 Patienten waren 25% laut der immunhistochemischen Untersuchung MET-positiv. Bei 37 vorbehandelten Patienten mit Adenokarzinom und mittel- und hochgradiger MET-Expression zeigte das MET-Antikörper-Wirkstoff-Konjugat eine Ansprechrate von 35,1% bei einer Ansprechdauer von 6,9 Monaten. Sieben von 13 Patienten mit hoher MET-Expression sprachen auf die Therapie an, somit lag das Ansprechen in dieser Po-

pulation sogar bei >50% [2]. Die Substanz wird im Rahmen der aktuell laufenden Phase-II-Studie LUMINOSITY auch in den Asklepios Fachkliniken München-Gauting eingesetzt.

Auch der bispezifische EGFR/MET-Antikörper Amivantamab wird bei NSCLC-Patienten mit einer MET-Mutation in der Phase-I-Studie CHRYSALIS klinisch untersucht. In einer Gruppe von 14 vorbehandelten Patienten wiesen 9 (64%) ein Ansprechen auf, auch nach einer vorherigen Therapie mit einem MET-TKI [18].

Der MET-TKI Tepotinib hat im Dezember 2021 ein positives Votum der EMA erhalten, mit einer Zulassung wird im März 2022 gerechnet.

## TJM Essential

MET-Alterationen beim NSCLC sind vergleichsweise häufig und können in Form einer Überexpression, Gen-Amplifikation sowie Gen-Mutation auftreten. Je nach Art der molekularen Veränderung sind verschiedene therapeutische Ansätze verfügbar, Tepotinib wird als erster MET-TKI in Kürze zugelassen werden.

## TROP2 als neues Target für die zielgerichtete Therapie beim NSCLC

Das trophoblast cell surface antigen 2 (TROP2) konnte als ein neues Target für die zielgerichtete Therapie beim NSCLC identifiziert werden. TROP2 wird auf vielen epithelialen Tumoren exprimiert, so auch beim

Impressum TJM/CCCM-News  
ISSN: 1437-8019, © 2022 by Tumorzentrum München und LUKON Verlagsgesellschaft mbH, München

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

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

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

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

1. stellvertretender Vorsitzender  
Prof. Dr. med. V. Heinemann, Direktor Krebszentrum CCC<sup>TMU</sup>, LMU Klinikum, stellvertretender Direktor des CCC München

2. stellvertretender Vorsitzender  
Prof. Dr. med. T. Kirchner, Direktor des Pathologischen Instituts der LMU

Schatzmeister  
Prof. Dr. med. F. Bassermann, Direktor der III. Med. Klinik und Poliklinik, Klinikum rechts der Isar der TU München

Berater des Schatzmeisters  
Ernst G. Wittmann, Leiter der Stiftungsverwaltung an der LMU

Direktor CCC<sup>TMU</sup> und CCC München  
Prof. Dr. med. H. Algül, Direktor Krebszentrum CCC<sup>TMU</sup>, 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: TJM-News@Lukon.de, www.lukon-verlag.de

Layout, Grafik und Illustration  
Charlotte Schmitz, 42781 Haan

Bildnachweis  
Seite 15: CC-pxhere(2x), dinostock, contrastwerkstatt, Robert Kneschke

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

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

Druck  
Flyeralarm, 97080 Würzburg; Printed in Germany

Auflage 2.500 Exemplare

In der Phase-I-Studie TROPION-PanTumor01 mit insgesamt 180 zum Teil stark vorbehandelten und nicht für TROP2 ausgewählten Patienten (NSCLC-Kohorte) zeigte sich unter verschiedenen Dosis-Stufen ein Ansprechen um die 28% und eine Erkrankungskontrollrate von ungefähr 80% bei einer Ansprechdauer von circa 10 Monaten [8].

Die Substanz wird aktuell auch in den Asklepios Fachkliniken München-Gauting im Rahmen der offenen, einarmigen Phase-II-Studie TROPION-Lung05 eingesetzt. Zielpopulation sind Patienten mit therapierelevanter Treibermutation (EGFR, ALK, ROS1, RET, NTRK, MET-Ex14, BRAF) nach dem Versagen einer entsprechenden TKI-Therapie und einer Platin-basierten Chemotherapie. Eine Biomarker-Analyse ist dabei nicht erforderlich.

#### TZM Essential

**TROP2 ist ein neues, vielversprechendes Target für die zielgerichtete Therapie. Aktuell läuft eine Studie mit einem darauf gerichteten Antikörper-Wirkstoff-Konjugat, die für Patienten mit therapierbarer Treibermutation bei dem Versagen einer Tyrosinkinase-Inhibitor-Therapie und einer Platin-Chemotherapie offen ist.**

## Fazit

Nicht nur bei Patienten mit Lungenkrebs werden immer neue Targets für eine zielgerichtete Therapie identifiziert und entsprechende Medikamente entwickelt. Grundlegend für deren Einsatz ist, dass die entsprechenden tumorgenetischen Veränderungen auch erfasst werden. Deshalb sollte bei der Diagnosestellung eines fortgeschrittenen, nichtplatteneithelial differenzierten NSCLC eine umfassende Krebsgenanalyse mittels NGS durchgeführt werden. Diese Untersuchung lässt sich unter anderem im Rahmen des Nationalen Netzwerk Genomische Medizin an entsprechend teilnehmenden molekularpathologischen Instituten, auch bei stationär geführten Patienten, durchführen. Voraussetzung hierfür ist, dass durch Netzwerkpartner die Gewebeprobe mit dem vom Patienten gegengezeichneten mehrseitigen Anforderungsformular, das Instituts- und Krankenkassen-bezogen im Internet abgerufen werden kann (<https://ngm-cancer.com>), an eine Netzwerkpathologie gesendet wird. Die Untersuchung ist aber unabhängig davon auch für Patienten, die in der gesetzlichen Krankenversicherung versichert sind, unter Einsendung eines Überweisungsscheins (Diagnose: „NSCLC“, Auftrag: „Multigenanalyse bei NSCLC zur Therapieplanung“) zusammen mit der Probe möglich, entsprechende EBM-Ziffern liegen vor.

Bei Patienten mit EGFR-, ALK- und ROS1-Mutation wäre eine Re-Biopsie mit NGS auch während eines Krankheitsprogresses unter einer TKI-Therapie empfehlenswert, um die zielgerichtete Therapie gegebenenfalls an die Resistenz-Situation anpassen und auch um einen gelegentlich auftretenden histologischen Typenwechsel erfassen zu können. Meist wird dann eine Chemo-(Immun)therapie indiziert sein. Wenn möglich, sollten Patienten im Rahmen von Studien weiterbehandelt werden. Siehe hierzu auch den Therapiealgorithmus in Abbildung 1, Seite 7.

Problematisch an der Zulassung von neuen zielgerichteten Medikamenten ist, dass diese oft nicht mehr den klassischen Zulassungsprozess durchlaufen und teilweise nach der Publikation von Phase-I/II-Daten verfügbar sind, noch bevor deren Stellung im Therapiealgorithmus und die optimale Dosis überhaupt definiert wurden. Da würde man sich von den Zulassungsbehörden manchmal etwas mehr Disziplin und Druck auf die Pharmaindustrie wünschen. Natürlich bedeutet jede neue Therapieoption meist eine Bereicherung unseres Arsenal und auch einen Schritt nach vorn für unsere Patienten. Ein eigener kritischer Blick auf neue Medikamente dürfte aber nicht schaden.

Literaturverzeichnis auf Anfrage:  
TZMNews@Lukon.de

## Die Projekt- und Arbeitsgruppen des Tumorzentrums München

### Endokrine Tumoren

Herr Prof. Dr. H. Fürst  
[heinrich.fuerst@martha-maria.de](mailto:heinrich.fuerst@martha-maria.de)

### Ernährung und Krebs

Herr Prof. Dr. H. Hauner,  
[hans.hauner@tum.de](mailto:hans.hauner@tum.de)

### Gastrointestinale Tumoren

Herr Prof. Dr. J. Werner  
[jens.werner@med.uni-muenchen.de](mailto:jens.werner@med.uni-muenchen.de)

### Hirntumoren

Herr Prof. Dr. J.-C. Tonn  
[joerg.christian.tonn@med.uni-muenchen.de](mailto:joerg.christian.tonn@med.uni-muenchen.de)

### Knochtumoren / Weichteilsarkome

Herr Prof. Dr. L. Lindner  
[lars.lindner@med.uni-muenchen.de](mailto:lars.lindner@med.uni-muenchen.de)

### Kopf-Hals-Malignome

Herr Dr. Dr. G. Mast  
[gerson.mast@med.uni-muenchen.de](mailto:gerson.mast@med.uni-muenchen.de)

### Leukämien und MDS

Herr Prof. Dr. K. Spiekermann  
[karsten.spiekermann@med.uni-muenchen.de](mailto:karsten.spiekermann@med.uni-muenchen.de)

### Maligne Lymphome

Herr Prof. Dr. M. Dreyling  
[martin.dreyling@med.uni-muenchen.de](mailto:martin.dreyling@med.uni-muenchen.de)

### Maligne Melanome

Herr PD Dr. C. Posch (komm.)  
[christian.posch@mri.tum.de](mailto:christian.posch@mri.tum.de)

### Maligne Ovarialtumoren

Herr Dr. A. Burges  
[alexander.burges@med.uni-muenchen.de](mailto:alexander.burges@med.uni-muenchen.de)

### Mammakarzinome

Herr Dr. I. Bauerfeind  
[frauenklinik@klinikum-landshut.de](mailto:frauenklinik@klinikum-landshut.de)

### Multiplies Myelom

Herr Prof. Dr. Ch. Straka  
[christian.straka@muenchen-klinik.de](mailto:christian.straka@muenchen-klinik.de)

### Psycho-Onkologie

Frau Dr. F. Mumm  
[friederike.mumm@med.uni-muenchen.de](mailto:friederike.mumm@med.uni-muenchen.de)

### Supportive Maßnahmen in der Hämatologie und Onkologie

Frau Prof. Dr. C. Rieger  
[christina.rieger@med.uni-muenchen.de](mailto:christina.rieger@med.uni-muenchen.de)

### Tumoren der Lunge und des Mediastinums

Herr Prof. Dr. R. M. Huber  
[pneumologie@med.uni-muenchen.de](mailto:pneumologie@med.uni-muenchen.de)

### Urogenitale Tumoren

Herr Dr. med. R. Tauber  
[robert.tauber@tum.de](mailto:robert.tauber@tum.de)

### Uterusmalignome

Frau Prof. Dr. D. Mayr  
[doris.mayr@med.uni-muenchen.de](mailto:doris.mayr@med.uni-muenchen.de)

### AG Komplementärmedizin

Frau Prof. Dr. S. Combs  
[stephanie.combs@mri.tum.de](mailto:stephanie.combs@mri.tum.de)

## 15. Symposium der LMU-Frauenklinik

### Gynäkologische Tumoren, Brustkrebs, Geburtshilfe

Es fand zwar wieder im Winter und auch wieder virtuell statt, aber es hat im Namen den Jahreszeitenbezug abgestreift: Die Rede ist vom 15. Symposium der LMU-Frauenklinik, das kurz vor Weihnachten 2021 pandemiebedingt wieder digital über die Bühne ging. Professorin Nadia Harbeck und Professor Sven Mahner freuten sich als Initiatoren über annähernd 1.000 registrierte Teilnehmende und einen neuen Besucherrekord: Zu Spitzenzeiten waren nahezu 600 Interessierte im virtuellen Raum.

Besonderen Anklang fand die Sitzung mit den Highlights zum frühen und metastasierten Mammakarzinom mit Berichten vom

San Antonio Breast Cancer Symposium ebenso wie die Live-Diskussionsrunden zur Gynäkologischen Onkologie. Networking-Lounges boten Gelegenheit zum Austausch zwischen ärztlichen Kolleginnen und Kollegen aus Deutschland, Österreich und der Schweiz.

Auch im Dezember 2022 lädt die LMU-Frauenklinik wieder zu ihrem Symposium ein. Die Initiatoren würden gern wieder die Gelegenheit zu persönlichen Begegnungen bieten. Mehr Informationen gibt es zu gegebener Zeit unter

[www.muenchner-symposium.de](http://www.muenchner-symposium.de).

## Virtuelle Nikolaustagung 71. Tagung der ORL-Gesellschaft zu München

2020 hatte sie ihre traditionelle Nikolaustagung noch absagen müssen, am 4. Dezember 2021 bot sie der Pandemie sozusagen die virtuelle Stirn: die renommierte Oto-Rhino-Laryngologische oder kurz ORL-Gesellschaft zu München. Die zirka 150 auf der Plattform Aktiven zeigten sich ungemein

diskussionsfreudig, wie die Initiatoren Professorin Barbara Wollenberg und Professor Martin Canis anerkennend feststellten. Auch die Stände in der virtuellen Industrieausstellung waren gut besucht. Im Dezember 2022 planen die Initiatoren wieder eine Präsenzveranstaltung.



[www.ORL-Jahrestagung.de](http://www.ORL-Jahrestagung.de)

# TZM Essentials

## 14. Jahreskongress von Tumorzentrum und CCC München im Februar 2022

Dass ärztliche Teilnehmende in der Münchner Region und darüber hinaus hinsichtlich virtueller Fortbildungen ein hohes Maß an Professionalität erreicht haben, davon konnte man sich bei den 14. TZM Essentials überzeugen, zu denen sich bis zur Veranstaltung Mitte Februar 2022 mehr als 500 Interessierte angemeldet hatten.

Selbst am späten Freitagabend folgten noch mehr als 300 Zuhörende den Ausführungen der Expertinnen und Experten. Diszipliniert und dennoch lebendig ging es her, und einer der Teilnehmer brachte es auf den Punkt:

**„Die Essentials haben ihrem Namen heute alle Ehre gemacht.“**

Fast alle Vorträge sind in der Mediathek als Video und zum Teil auch als pdf der Vortragsfolien verfügbar. Die Zugangsdaten sind bis Mitte des Jahres 2022 gültig. Informationen zu den TZM Essentials 2023 werden in den TZM/CCCM-News rechtzeitig veröffentlicht. Weitere Auskünfte erteilt die Geschäftsstelle des Tumorzentrums München.

9

AUS DEN PROJEKTGRUPPEN

# TZM MANUALE

## Zuletzt erschienen

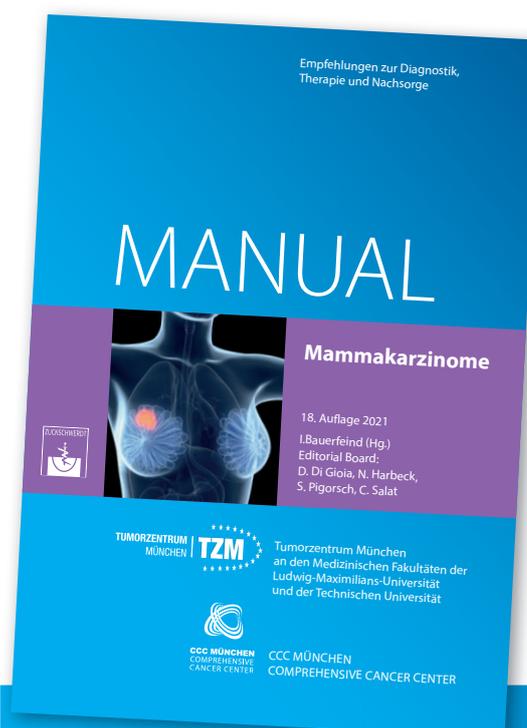
I. Bauerfeind (Hg.)  
D. Di Gioia, N. Harbeck, S. Pigorsch,  
C. Salat (Editorial Board)

**Mammakarzinome**  
**Empfehlungen zur Diagnostik,**  
**Therapie und Nachsorge**  
18. Auflage 2021

**Print-Ausgabe**  
978-3-86371-373-7  
589 S.

für Mitglieder kostenfrei über  
das TZM (im Handel 52,00 €)

**Online**  
[www.tumorzentrum-muenchen.de/aerzte/manuale](http://www.tumorzentrum-muenchen.de/aerzte/manuale)



**Als Video-Aufzeichnung online unter**  
[www.blaue-manuale.de/symposien/mammakarzinome](http://www.blaue-manuale.de/symposien/mammakarzinome) (bis 31. Mai 2022)



## Die nächsten Symposien

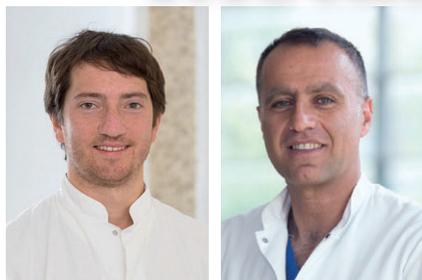
<b>Malignome des Corpus uteri</b> (D. Mayr)	Mittwoch, 6.4. 16.00 – 19.30 Uhr
<b>Supportive Maßnahmen</b> (C. Rieger)	Samstag, 14.5. 9.00 – 12.30 Uhr
<b>Multiples Myelom</b> (C. Straka)	Mittwoch, 13.7. 16.30 – 19.30 Uhr

Alle Symposien sind als Präsenzveranstaltungen geplant. CME-Punkte werden beantragt. Weitere Informationen unter [www.blaue-manuale.de](http://www.blaue-manuale.de) oder unter [post@zuckschwerdtverlag.de](mailto:post@zuckschwerdtverlag.de)

[www.tumorzentrum-muenchen.de/aerzte/manuale](http://www.tumorzentrum-muenchen.de/aerzte/manuale)  
[www.blaue-manuale.de](http://www.blaue-manuale.de)



# Update Metastasiertes Pankreaskarzinom



Dr. med. Sebastian Lange, Prof. Hana Algül,  
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II, Klinikum rechts der Isar der TU München

Das duktales Pankreaskarzinom ist eine aggressive Tumorerkrankung der exokrinen Bauchspeicheldrüse und stellt den Großteil der Tumorerkrankungen dieses Organs da. Bei 60% der Patienten erfolgt die Erstdiagnose im metastasierten Tumorstadium. Die 5-Jahres-Überlebensrate nach Diagnose verbleibt auch in den neuesten Untersuchungen sehr niedrig (etwa 1% in den neuesten Daten der amerikanischen SEER-Datenbank [4]). Aufgrund der steigenden Inzidenz – vorhergesagt ist eine Steigerung von circa 15% zwischen 2020 und 2030 – wird das duktales Pankreaskarzinom ab 2030 den zweitgrößten Anteil an der Gesamtmortalität von Tumorerkrankungen in Deutschland aufweisen [32].

Trotz dieser epidemiologischen Entwicklungen sind nur wenige Fortschritte im Bereich von Therapie und Diagnostik zu verzeichnen. Hierzu passt leider, dass die zuletzt veröffentlichten klinischen Studien zur Wirksamkeit neuartiger Substanzen, die entweder mit dem Tumorstoffwechsel, der Immunreaktion oder der Desmoplasie interferieren,

wiederum negative Ergebnisse zeigten oder frühzeitig abgebrochen werden mussten.

Die Mehrheit der Pankreaskarzinome weist Mutationen des Onkogens KRAS auf, die gegenwärtig therapeutisch (noch) nicht adressierbar sind. Dennoch treten interessanterweise in der molekularen Charakterisierung des Pankreaskarzinoms Mutationen oder Translokationen auf, welche geeignete Zielstrukturen für eine molekular zielgerichtete Therapie sind. Dieses Konzept wurde in der POLO-Studie eindrücklich belegt [14]. Wenngleich diese Patienten nur einen kleinen Teil an der Gesamtpopulation ausmachen, ist deren Identifikation von großer therapeutischer Relevanz.

In diesem Beitrag werden neben den gegenwärtigen Standards zur Therapie des Pankreaskarzinoms vor allem die Entwicklungen und Perspektiven im Bereich der molekularen Diagnostik und Therapie dargestellt.

## Metastasiertes duktales Pankreaskarzinom

### Erstlinientherapie

Unverändert stellen die beiden etablierten Protokolle FOLFIRINOX (FFX) und Gemcitabin/nab-Paclitaxel (GNP) den aktuellen Standard in der Therapie des metastasierten duktales Pankreaskarzinoms dar [9, 42]. Trotz weiterhin fehlendem Head-to-Head-Vergleich sowie teils widersprüchlicher Daten in der adjuvanten Therapiesituation kann von einer Ebenbürtigkeit beider Regime ausgegangen werden [20, 31]. Indirekte Vergleichsdaten für ähnliche Studienpopulationen lassen sich auch aus den Kontrollgruppen kürzlich publizierter Erstlinienstudien ableiten (Tab. 1), bei welchen sich mediane PFS-Dauern von etwa 6 Monaten für FFX und GNP bestätigten.

### Möglichkeiten der Toxizitätsvermeidung

Während manche Dosismodifikationen im Vergleich zu den publizierten Erstbeschreibungen bereits im klinischen Alltag etabliert sind (beispielsweise der Wechsel auf ein modifiziertes FOLFIRINOX-Protokoll ohne 5-FU-Bolusgabe), bleiben für beide Protokolle aktuell die besten Strategien zur Therapie-deeskalation und Reduktion der jeweils Therapie-limitierenden Neurotoxizität offen.

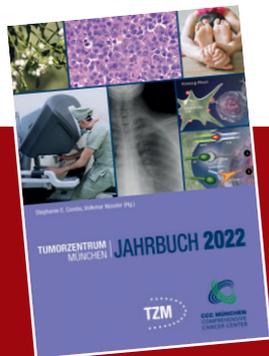
Zumindest für FOLFIRINOX liegen die Ergebnisse der PANOPTIMOX-Studie der PRODIGE-Studiengruppe vor, bei der eine Induktionstherapie mit 12 Zyklen FFX und nachfolgender Therapiepause mit 8 Zyklen FFX und nachfolgender 5-FU-Erhaltungstherapie bis zum Tumorprogress (dann erneute FFX-Gabe) verglichen wurde [10]. Es ergab sich ein vergleichbares medianes Gesamtüberleben (10,1 und 11,2 Monate) bei jedoch unerwartet höherer Grad-3/4-Neurotoxizität (20% versus 10%) im 5-FU-Erhaltungsarm, am ehesten aufgrund der erhöhten kumulativen Oxaliplatinosis im weiteren Therapieverlauf.

Bezüglich einer Deeskalationsstrategie auf 5-FU oder alternativ FOLFIRI erscheinen beide Therapieregime in einer retrospektiven Studienkohorte gleich wirksam, bei jedoch signifikant höherer Grad-3/4-Neurotoxizität im Irinotecan-haltigen Arm: 73% versus 9% [6].

Für die Kombinationstherapie Gemcitabin/nab-Paclitaxel werden die Ergebnisse der ALPACA-Studie erwartet, welche eine alternierende Gabe von Gemcitabin und Gemcitabin/nab-Paclitaxel nach Induktionstherapie randomisiert untersucht.

### Zweitlinientherapie

Für eine Zweitlinientherapie kommen 50% der Patienten nach Progress unter Erstlinientherapie in Frage, wobei hier grundsätzlich alle Substanzen der Erstlinie zur Verfügung



Dieser Beitrag ist neben 24 weiteren im Jahrbuch des Tumorzentrums München 2022 erschienen.

Verfügbar im Fachbuchhandel oder unter [www.Lukon.de/onlineshop](http://www.Lukon.de/onlineshop). Das E-Book erhalten TZM-Mitglieder kostenlos. Bitte wenden Sie sich an die TZM-Geschäftsstelle.

# Metastasiertes Pankreaskarzinom

Tabelle 1: Kürzlich publizierte Erstlinienstudien zur Therapie des metastasierten duktales Pankreaskarzinoms.

	PRODIGE-4 ACCORD-11	SWOG S1313	AVENGER-500	MPACT	HALO 109-301 <sup>a</sup>	RESOLVE	CANSTEM111P
Therapieregime*	FFX	mFFX <sup>b</sup> ± PEGH20	FFX ± CPI-613	GNP	GNP ± PEGH20	GNP ± Ibrutinib	GNP ± Napabucasin
ORR (%)	32	45	k. A.	23	36	42	43
Medianes PFS (Monate)	6,4	6,2	k. A.	5,5	7,1	6,0	6,1
Medianes OS (Monate)	11,1	14,4	11,7	8,5	11,5	10,8	11,7
Referenz	[9]	[35]	Pressemitteilung Rafael Pharmaceuticals, 28.10.2021	[42]	[41]	[40]	[3]

\* Ergebnisse aus dem jeweils fett gedruckten Therapiearm | <sup>a</sup> Einschlusskriterium: erhöhte Hyaluronsäure im Tumorgewebe | <sup>b</sup> FFX ohne 5-FU-Bolusgabe

stehen. Wenn weiterhin die klinischen Voraussetzungen für eine Fortsetzung einer palliativen Systemtherapie erfüllt sind, basiert die Auswahl der Zweitlinientherapie auf der durchgeführten Erstlinientherapie.

Nach Progress unter Gemcitabin-basierter Erstlinientherapie stehen mit NALIRI sowie OFF zwei 5-FU-basierte Therapieprotokolle zur Verfügung. Den Therapiestandard stellt hierbei das NALIRI-Protokoll [44] dar, insbesondere unter Berücksichtigung der widersprüchlichen Datenlage im Hinblick auf Oxaliplatin-haltige Protokolle in der zweiten Therapielinie: positiv in der CONKO-003-Studie versus Placebo [24], negativ in der PANCREOX-Studie versus 5-FU [13]. Für FFX-vorbehandelte Patienten kommt prinzipiell ein Wechsel auf GNP in Betracht, jedoch insbesondere unter Berücksichtigung einer bereits bestehenden peripheren Polyneuropathie. Für dieses Vorgehen stehen zwar keine randomisierten, aber immerhin prospektive Studiendaten zur Verfügung [30].

## Mögliche Prädiktoren in der Wahl der Erstlinientherapie

Während in anderen soliden Tumorerkrankungen etablierte klinische Kriterien die Wahl der Therapie beeinflussen (beispielsweise das Vorhandensein einer KRAS-Mutation oder die anatomische Lokalisation beim kolorektalen Karzinom), erfolgt die Therapieauswahl beim Pankreaskarzinom im Regelfall anhand implizierter Kriterien des Behandler in der Einschätzung des Performance-Status des Patienten. Zur weiteren Hinführung im Sinne einer „personalisierten“ Tumormedizin, und nachdem in einer unstratifizierten Patientenpopulation die beiden klassischen Erstlinienregime hinsichtlich der klinischen Wirksamkeit als ebenbürtig erscheinen, fokussieren sich aktuelle Ansätze auf die weitergehende Patientenstratifizierung und die Identifikation von (molekularen) Subtypen.

Bereits reif für die klinische Praxis ist die Berücksichtigung von Keimbahnvarianten in DNA-Reparaturgenen, welche das hereditäre Mamma- und Ovarialkarzinomsyndrom verursachen (insbesondere BRCA1/2, PALB2) und prädiktive Marker für ein Ansprechen auf eine platinhaltige Chemotherapie darstellen.

Zunehmend fokussieren sich Studien auch auf expressionsbasierte Ansätze. Die Basis hierfür bilden 3 etablierte Klassifikationssysteme [2, 8, 22], wobei die Verbindung zum klinischen Outcome bisher fehlte. In der Ende 2020 erschienenen COMPASS-Studie konnten duktales Pankreaskarzinome im Rahmen der klinischen Routine in 2 molekulare Subtypen klassifiziert werden: basal-like (20%) und classical (80%) [25]. In der Ansprechrates nach FOLFIRINOX-Therapie ergab sich ein signifikanter klinischer Unterschied: 10% für basal-like und 30% für classical. Die Fallzahl für Gemcitabin/nab-Paclitaxel-behandelte Patienten reichte allerdings nicht aus, um eine genetisch basierte Therapieempfehlung abgeben zu können.

### ZTM Essential

**Therapiesequenzen beim Pankreaskarzinom. Etablierte Erst- und Zweitlinientherapien liegen vor. Molekulare und laborchemische Prädiktoren für die Wahl einer Erstlinientherapie nutzen.**

### Studienergebnisse neuer Substanzen zusätzlich zur Chemotherapie

Mit der Einführung der FFX- und GNP-Protokolle als Erstlinientherapieregime wurde eine weitere Welle klinischer Studien ausgelöst. Dabei wurden zahlreiche Substanzen mit den Erstlinien-Chemotherapien kombiniert, um die Wirksamkeit zu steigern. Bei-

spielhaft seien 5 aktuelle Entwicklungen aufgeführt.

### Devimistat (AVENGER 500)

Devimistat inhibiert den mitochondrialen Zitratzyklus von Tumorzellen und sollte die Sensitivität gegenüber klassischen Chemotherapeutika erhöhen. In der aktuell durchgeführten Phase-III-Studie wurden 528 Patienten in der ersten Therapielinie mit mFFX und Devimistat oder FFX behandelt [1]. Es ergaben sich keine Unterschiede im medianen Gesamtüberleben als primärem Studienendpunkt: 11,1 versus 11,7 Monate; HR 0,95; p=0,66.

### Napabucasin (CanStem111P)

Napabucasin, welches präklinisch ROS induziert und den STAT3-Pathway inhibiert, wurde in dieser sehr großen Phase-III-Studie zusätzlich zur Erstlinientherapie mit GNP gegeben [3]. Das mediane Gesamtüberleben als primärer Studienendpunkt unterschied sich jedoch nicht gegenüber der Standardtherapie mit GNP: 11,4 versus 11,7 Monate; HR 1,07; p=0,84.

### Ibrutinib (RESOLVE)

2021 erschienen auch die Daten der Phase-III-Studie RESOLVE zur Hinzunahme des BTK-Inhibitors Ibrutinib zur Erstlinientherapie mit GNP [40]. Die beiden primären Endpunkte medianes Gesamtüberleben (OS) sowie medianes PFS wurden zum Teil deutlich verfehlt: OS 9,7 versus 10,8 Monate; HR 1,109; p=0,3.

### Eryaspase (TRYbeCA-1)

In dieser Zweitlinien-Phase-III-Studie wurde die Wirksamkeit von Eryaspase (in Spender-Erythrozyten gekapselte L-Asparaginase) in Kombination mit GNP, FOLFIRI oder NALIRI untersucht (n=512) [16]. Eryaspase greift in den Asparagin- und Glutaminmetabolismus von Tumorzellen ein. Trotz nominellem Überlebensvorteil (7,5 versus 6,7 Mo-

nate) wurde der primäre Studienendpunkt (OS in der ITT-Population) verfehlt: HR 0,92;  $p=0,375$ .

### IL-10-Rezeptoragonist (SEQUOIA)

In der Phase-III-Studie SEQUOIA wurde die Hinzunahme von Pegilodecakin (pegylierter humaner Interleukin-10-Rezeptoragonist) zum FOLFOX-Protokoll in der zweiten Therapielinie untersucht [17]. Ein Überlebensvorteil als primärer Studienendpunkt wurde nicht erreicht: 5,8 versus 6,3 Monate; HR 1,045;  $p=0,65$ .

### Immuntherapeutika

Die Einführung der Immuncheckpoint-Inhibitoren (CPI) hat die moderne Onkologie revolutioniert. Ihr Einsatz hat sich mittlerweile bei vielen soliden Tumoren etabliert. Ihre Wirksamkeit ist am höchsten, wenn eine Mikrosatelliteninstabilität oder eine hohe Tumormutationslast vorliegen. Auch hier scheint das Pankreaskarzinom eine rühmliche Ausnahme zu sein. CPI zeigen auch beim Pankreaskarzinom mit MSI-H eine geringere Wirkung im Vergleich zu anderen Tumorentitäten mit MSI-H. Auch die Kombination von Immuntherapeutika mit klassischer Chemotherapie zeigten keine durchgreifenden Verbesserungen des Outcomes [5].

Die zuletzt 2019 publizierte Studie von O'Reilly belegt eindrucksvoll die fehlende Wirksamkeit einer CTLA-4- und PD-L1-Antikörper-Kombinationstherapie beim metastasierten Pankreaskarzinom; die Responderaten lagen bei 3,1% (Tremelimumab plus Durvalumab) beziehungsweise 0% (Monotherapie mit Durvalumab) [26].

#### TJM Essential

**Negative Studien zum Einsatz zielgerichteter Therapeutika im Bereich Immunantwort und Metabolismus.**

### Bedeutung der genetischen Testung

#### Das genetische Profil

Das duktales Pankreaskarzinom ist eine Onkogen-getriebene Tumorerkrankung [43]. Das klassische molekulare Profil bilden eine pathogene KRAS-Mutation (90% der Patienten, überwiegend Kodon 12) sowie die In-

aktivierung von einem oder mehreren klassischen Tumorsuppressor-Genen (CDKN1A 20%, CDKN2A 90%, SMAD4 60-90%, TP53 50%-70%). Mittels zielgerichteter Therapien sind diese genetischen Veränderungen (bis auf seltene Veränderungen wie eine spezifische KRASG12C-Mutation, siehe unten) aktuell nicht adressierbar, was zu der bisher unbefriedigenden Entwicklung möglicher Therapiealternativen beiträgt.

Auch wenn bei der Mehrheit der Patienten mit duktalem Pankreaskarzinom aus einer molekularen Charakterisierung der Tumorerkrankung keine zusätzlichen Therapiealternativen resultieren, kann eine Subgruppe mit der höchsten Wahrscheinlichkeit für therapierelevante molekulare Veränderungen identifiziert werden (mögliches Vorgehen siehe Abbildung 1). Der Fokus liegt hierbei auf der Identifizierung von Tumoren mit (i) Defekten in DNA-Reparaturmechanismen (meist in der Homologen Rekombination) sowie (ii) alternativen Treibergenen (KRAS-Wildtyp-Tumoren).

Die klinische Effektivität einer erweiterten molekularpathologischen Diagnostik konnte für das duktales Pankreaskarzinom bereits in Studien gezeigt werden. Exemplarisch seien die Daten der amerikanischen Know-Your-Tumor-Kohorte genannt: In einer Gruppe von 677 Patienten konnte bei 189 (27%) eine therapeutisch relevante molekulare Alteration detektiert werden. Patienten, welche eine diesbezüglich zielgerichtete Therapie erhielten (25% der identifizierten Patienten), zeigten ein längeres Überleben (medianes Überleben 2,58 Jahre) als Patienten, welche keine zielgerichtete Therapie erhielten (1,51 Jahre) oder bei welchen keine therapierbare molekulare Alteration detektiert werden konnte (1,32 Jahre) [29].

#### TJM Essential

**Molekulargenetisches Profil des Pankreaskarzinoms. Prädominanz von KRAS Mutationen. Besonderheiten bei Pankreaskarzinomen mit wildtypischem KRAS oder Mutationen in DNA-Reparaturgenen.**

#### Fallstricke im Alltag

In den vergangenen Jahren ist aufgrund mangelnder therapeutischer und diagnostischer Konsequenz bei stimmiger Bildgebung

und erhöhtem CA19-9 oft ausschließlich eine endosonographische Punktion des Primarius bei Erstdiagnose erfolgt. Die so gewonnene Tumorbioptie ist ausreichend zur Diagnosestellung. Aufgrund des hohen Stromaanteils und der im Regelfall zarten Biopsiestanze sind weiterführende molekularpathologische Untersuchungen jedoch in einem signifikanten Anteil der Fälle aufgrund mangelnder DNA- und RNA-Menge nicht möglich. Vermehrt sollte daher Wert darauf gelegt werden, dass ausreichend Tumormaterial bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose gesichert werden kann, präferenziell mittels transkutaner Biopsie einer Metastase. Auch bei mehreren folgenden (Chemo)therapien ist bei den unten stehenden Genalterationen keine signifikante Veränderung zu erwarten, so dass auch älteres Tumorgewebe problemlos zur Diagnostik herangezogen werden kann. Grundsätzlich stehen mit der Liquid biopsy auch alternative, gewebeunabhängige Diagnostikverfahren zur Verfügung, eine feste Etablierung in der klinischen Praxis ist jedoch, anders als bei den gewebebasierten Verfahren, erst in den nächsten Jahren zu erwarten.

#### TJM Essential

**Diagnostische Herausforderungen und Möglichkeiten jenseits der Gewebeprobe (Liquid biopsy).**

#### KRAS als bestimmendes Onkogen

Die Mehrheit der KRAS-Mutationen beim duktalem Pankreaskarzinom findet sich in den Kodons 12, 13 und 61. Hierbei stellen die spezifischen KRAS G12D-, G12V- und G12R-Varianten den überwiegenden Anteil dar (etwa 80%), die therapeutisch relevante G12C-Variante wird nur in ungefähr 2% der Pankreaskarzinome detektiert. Für diese Variante steht mit Sotorasib ein spezifischer Inhibitor zur Verfügung, welcher durch die EMA 2021 für das NSCLC ab der zweiten Therapielinie zugelassen wurde. Auch für das kolorektale Karzinom liegen erste klinischen Daten vor, hier ergab sich eine, allerdings unerwartet niedrige, Ansprechrate von 10% [12]. Für das Pankreaskarzinom spezifische Daten liegen von 12 Patienten aus der Phase-I-Studie vor, in welcher sich nur bei einem Patienten ein partielles Ansprechen zeigte (entspricht einer ORR von 8%) [19]. Ob eine zukünftige Kombination beispielsweise mit Inhibitoren des EGFR- oder MAPK-Pathways

# Metastasiertes Pankreaskarzinom

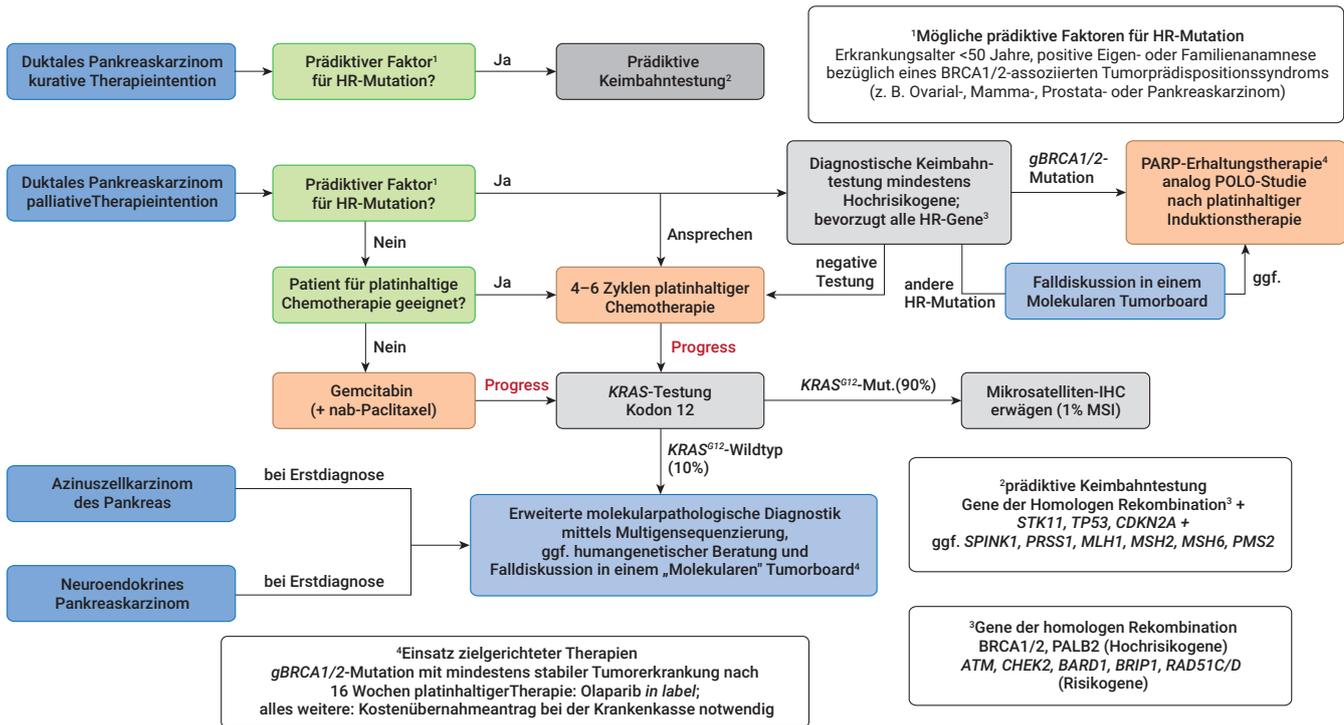


Abbildung 1: Erweiterte genetische Diagnostik bei Pankreaskarzinomen im CCC München. *Blau* Tumorentität im Einzelnen, *Grün* klinische Entscheidung, *Grau* genetische oder pathologische Testung, *Orange* Therapie. Hochgestellte Ziffern stellen den Bezug der Textkästen untereinander her.

diese Ansprechraten verbessern kann, wird aktuell untersucht. Erste ermutigende Daten für die Hinzunahme etwa von Panitumumab oder Trametinib liegen bereits vor [11, 34].

**TZM Essential**

**KRAS-G12C-Mutationen als therapeutische Zielstruktur beim Pankreaskarzinom.**

**KRAS-Wildtyp**

In circa 10% der Tumoren kann keine KRAS-Mutation detektiert werden, wobei eine milde Abhängigkeit vom Erkrankungsalter besteht [38]. In etwa 40%–50% dieser Fälle findet sich jedoch eine alternative, potenziell therapeutisch nutzbare, onkogene Alteration. Die größten Subgruppe sind BRAF-Alterationen bei der zu etwa gleichen Anteilen die klassische BRAFV600E-Variante, die In-frame-Deletionsvariante BRAFN489\_490del, SND1-BRAF-Fusionen sowie die weit selteneren BRAF-Punktmutationen vorkommen [18]. Neben dem Einsatz von klassischen BRAF- und MEK-Inhibitoren kann auch der Einsatz unspezifischer Inhibitoren wie Sorafenib erwogen werden.

Abseits der BRAF-Alterationen ist das Spektrum anderer genetischer Veränderungen in KRAS-Wildtyp-Pankreaskarzinomen sehr breit und beinhaltet unter anderem Mutationen in EGFR, Amplifikationen in ERBB2 und MET sowie verschiedene Genfusionen, beispielsweise in FGFR1-4, NTRK1-3, ALK, ROS1, NRG1 mit Einzelhäufigkeiten in unselektierten Kohorten von weit unter 1%. Trotz der Tatsache, dass jeweils spezifische Inhibitoren mit teils auch entitätsübergreifender Zulassung (wie zum Beispiel für NTRK-Fusionen) zur Verfügung stehen, sind auch beim Einsatz dieser Medikamente PFS-Raten von nur wenigen Monaten zu erwarten. Sie sind in Anbetracht der Aggressivität der Tumorerkrankung jedoch als Erfolg zu werten.

**TZM Essential**

**Das Pankreaskarzinom mit wildtypischem KRAS als Quelle möglicher zielgerichteter Therapieansätze (zum Beispiel BRAF-Mutationen, Genfusionen wie FGFR1 oder NTRK). Vorstellung in einem Zentrum für personalisierte Tumormedizin erforderlich.**

Aufgrund der Vielzahl der zu erwartenden Alterationen und auch der Seltenheit von entitätsspezifischen Varianten sollten Patienten mit KRAS-Wildtyp-Erkrankungen an einem in der molekularen Diagnostik und Therapie erfahrenen Zentrum vorgestellt werden.

**Homologe Rekombination**

Die Bedeutung von Mutationen im Homologen Rekombinations-Pathway wurde durch die zulassungsrelevante POLO-Studie gezeigt, in welcher Patienten mit BRCA1/2-Keimbahnmutationen nach platinhaltiger Induktionstherapie den PARP-Inhibitor Olaparib erhielten. Kürzlich erfolgte die abschließende Analyse, in welcher sich die Ergebnisse der Erstpublikation bestätigten: Olaparib-behandelte Patienten hatten gegenüber Placebo-behandelten Patienten einen PFS-Vorteil: HR 0,53; p=0,004. Im medianen Gesamtüberleben zeigten sich jedoch keine Unterschiede: 19,0 versus 19,2 Monate; HR 0,83; p=0,3487 [14].

In unstratifizierten Kohorten liegt die Wahrscheinlichkeit für therapierelevante Alterationen in HR-Genen bei etwa 5%–10% [37].



Da im Regelfall vorab keine genetische Diagnostik vorliegt, sollten Patienten mit höherer Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer HR-Mutation präferenziell eine platinhaltige Therapie zusammen mit einer therapeutischen Keimbahntestung erhalten. Das sind beispielsweise Patienten <50 Jahre bei Erstdiagnose oder Eigen- beziehungsweise Familienanamnese für ein hereditäres Mamma- oder Ovarialkarzinomsyndrom (zu welchen auch das Peritoneal-, Prostata- und Pankreaskarzinom zählt). Da bei etwa 40% der betroffenen Patienten keine auffällige Familienanamnese vorliegt [37], sollte eine Testung bei Patienten ohne spezifische Risikofaktoren dann erfolgen, wenn sich nach der ersten Bildgebung kein Tumorprogress zeigen sollte. Eine therapeutische Testung, wie in diesem Fall, erfordert zur Initiierung keine humangenetische Vorstellung.

Neben der Möglichkeit zum Einsatz von PARP-Inhibitoren liegen belastbare Daten für die Überlegenheit von Platinderivaten gegenüber anderen Chemotherapeutika vor. In einer aktuellen retrospektiven Arbeit ergibt sich bei Erstlinienbehandlung mit Platinderivaten für Patienten mit HR-Mutationen ein verlängertes medianes PFS im Vergleich zu Patienten ohne HR-Mutation: 12,6 versus 4,4 Monate; HR 0,44,  $p < 0,01$ . Ohne Erstlinientherapie mit einem Platinderivat war dagegen kein Unterschied nachweisbar [28].

Als alternatives Therapieregime zu FOLFIRINOX kann auch die Kombination aus Gemcitabin und Cisplatin angesehen werden, welche in einer Studie mit BRCA1/2- oder PALB2-mutierten Pankreaskarzinomen eine Ansprechrate von 74% zeigte [27]. Demgegenüber stehen auch erste klinische Hinweise für einen zusätzlichen Nutzen von Irinotecan in der Behandlung HR-defizienter Tumoren, so dass FOLFIRINOX auch in dieser Kohorte als Therapie der Wahl angesehen werden kann [7].

Im klinischen Alltag verbleiben mehrere offene Punkte im Umgang mit diesen detektierten HR-Mutationen: Somatische Mutationen finden sich im Vergleich zu Keimbahnmutationen etwa im Verhältnis 1:4. Führen auch diese Mutationen in HR-Genen zu einer Sensibilität gegenüber Platinderivaten und

PARP-Inhibitoren? Aufgrund der aktuellen Datenlage kann dem zugestimmt werden, was auch zusätzlich durch die positiven Zulassungen für Olaparib bei somatischen HR-Mutationen im Ovarial- und Prostatakarzinom unterstrichen wird [23].

Eine Vielzahl an Genen ist in der Homologen Rekombination aktiv, mit jeweils sehr unterschiedlicher Therapieeffektivität von Platinderivaten sowie PARP-Inhibitoren. Zur Kerngruppe gehört neben BRCA1 und BRCA2 auch PALB2, für welche auch zum Pankreaskarzinom spezifische Daten vorliegen (beispielsweise für Rucaparib in einer an das POLO-Protokoll angelehnten Phase-II-Studie [36]). Bei Mutationen in anderen Genen sollte aufgrund der sich rasch ändernden Studienlage präferenziell eine Vorstellung in einem molekularen Tumorboard erfolgen.

---

**TZM Essential**  
**PARP-Inhibitoren beim Pankreaskarzinom. Sinnvoller Einsatz von molekularer Diagnostik jenseits der BRCA1- und BRCA2-Mutationen.**

---

#### Andere DNA-Reparaturdefekte

Trotz zahlreicher Durchbrüche in anderen Tumorentitäten erscheint der mögliche Einsatz von Immuncheckpoint-Inhibitoren beim Mikrosatelliten-stabilen duktalem Pankreaskarzinom weiterhin ohne klinische Bedeutung.

Ein Einsatz kann bei Mikrosatelliten-instabilen Pankreaskarzinomen erwogen werden, insbesondere unter Berücksichtigung der vorliegenden FDA-Zulassung ab der dritten Therapielinie für diese molekulare Entität. Spezifische Daten für das Pankreaskarzinom liegen aus der Studie KEYNOTE-158 für Pembrolizumab vor, in welcher sich 22-mal ein komplettes sowie dreimal ein partielles Ansprechen zeigte (ORR 18%), allerdings mit einem sehr limitierten medianen Gesamtüberleben von nur 4 Monaten [21]. Insgesamt liegt die Rate Mikrosatelliten-instabiler Pankreaskarzinome bei etwa 1% [15].

#### Prädiktive Testung

Neben therapierelevanten Genalterationen (führend in der Homologen Rekombination) können zahlreiche weitere Keimbahnmutationen das Lebenszeitrisiko für die Entwick-

lung eines Pankreaskarzinoms und auch anderer Tumorerkrankungen erhöhen. Aus diesem Grund besteht ein relevanter Unterschied zwischen therapeutischer Testung, welche oben erläutert wurde, sowie einer prädiktiven Testung zur frühzeitigen Identifizierung von betroffenen Patienten oder Angehörigen.

Wichtig hierbei sind beispielsweise STK11 (Peutz-Jeghers-Syndrom), CDKN2A (Familiäres Melanom-Pankreas-Karzinom-Syndrom), TP53 (Li-Fraumeni-Syndrom) oder SPINK1/PRSS1 (Hereditäre Pankreatitis). Auch wenn bei positiver Familienanamnese die Grundwahrscheinlichkeit für die Identifizierung eines potenziell krankheitsverursachenden Gens bei ungefähr 8% liegt, ist zu beachten, dass diese auch bei negativer Familienanamnese noch 5% beträgt [33]. Eine humangenetische Vorstellung sollte daher sehr niederschwellig erfolgen, insbesondere unter Berücksichtigung der NCCN- und ASCO-Empfehlung zur humangenetischen Testung aller Patienten mit der Diagnose eines duktalem Pankreaskarzinoms [39].

---

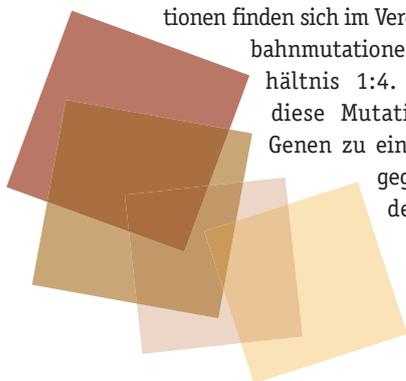
**TZM Essential**  
**Andere Keimbahnmutationen beeinflussen das Lebenszeitrisiko für die Entwicklung eines Pankreaskarzinoms.**

---

#### Fazit

Die Therapie des metastasierten duktalem Pankreaskarzinoms verbleibt auch 2022 ohne signifikante Fortschritte oder Änderungen der Therapiestandards. Ernüchternd sind die zahlreichen negativen Therapiestudien zur Hinzunahme von Substanzen mit neuen Wirkmechanismen.

Die erweiterte molekulare Diagnostik mittels Multigensequenzierung sollte zur Identifikation von Patienten mit potenziell therapeutisch adressierbaren somatischen oder genomischen Keimbahnalterationen breit eingesetzt werden. Die Multigensequenzierung stellt mittlerweile eine routinemäßige Untersuchung dar. [sib](#).



# 24. Herrschinger Hämato-Onkologie-Symposium



**Samstag, 19. März 2022**

Zum wissenschaftlichen Frühjahr gehört das Herrschinger Hämato-Onkologie-Symposium genauso dazu wie Herrsching zum Ammersee.

**A**uch wenn in diesem Jahr pandemiebedingt bereits zum dritten Mal auf eine Begegnung in der Ammersee-Metropole Herrsching verzichtet werden muss, lohnt es sich doch, digital „dicht dran“ zu sein. Ein hochkarätiges Referierenden-Panel wird sich auf Initiative von Dr. Hermann Dietzfelbinger und Dr. Max Hubmann am Samstag, den 19. März 2022 ein virtuelles Stelldichein geben.

Professorin Nadia Harbeck vom LMU-Brustzentrum bietet einen Überblick zu praxisrelevanten Entwicklungen in der Behandlung von Frauen und Männern mit Mammakarzinom. Sie berichtet sozusagen live vom zeitgleich stattfindenden AGO-State-of-the-Art-Meeting. Professor Christoph Auernhammer von der Medizinischen Klinik IV des LMU Klinikums widmet sich den Neuroendokrinen Tumoren. Aus Heidelberg zugeschaltet ist Professorin Ute Hegenbart vom dortigen Amyloidose-Zentrum der Universität und berichtet über ihr Spezialgebiet.

In der auf 40 Minuten ausgedehnten Pause besteht nicht nur die Möglichkeit zum Besuch der Industrieausstellung, auch ein Satellitensymposium zu kutanen T-Zell-Lymphomen ist im wissenschaftlichen Angebot. Nach der Pause ist aus dem Universitätsklinikum Ulm Professor Thomas Seufferlin zu Gast, der über cholangiozelluläre Karzinome berichtet. Professor Clemens Wendtner von der München Klinik Schwabing wird praxisrelevante Neuigkeiten zur Chronischen Lymphatischen Leukämie referieren – und sicher auch zur Beantwortung von Fragen zu seinem zweiten Spezialgebiet, den SARS-CoV2-Infektionen, zur Verfügung stehen. Frau Dr. Pia Heußner vom Onkologischen Zentrum des Klinikums Garmisch-Partenkirchen gibt schließlich ein Update zur Psycho-Onkologie, die in pandemischen Zeiten sicher weiter an Bedeutung gewonnen hat.

**Weitere Informationen und Anmeldung:**  
[www.herrschinger-symposium.de](http://www.herrschinger-symposium.de)



**Bewegung, Ernährung, Entspannung** – das sind die drei Säulen des Wohlbefindens, auch für Krebspatienten. Diese Botschaft transportiert der Patiententag des Tumorzentrums München bereits seit Jahren. Am 19. März öffnet er seine virtuellen Pforten, so dass auch Patientinnen und Patienten teilnehmen können, für die eine Reise nach Mün-

## WISSEN gegen Krebs

**10. Patiententag am  
Samstag, 19. März 2022**

**Initiatoren: Tumorzentrum München,  
Bayerische Krebsgesellschaft e.V. und  
CCG München**

## HIGHLIGHTS von der SGO-Jahrestagung 2022

**Erstmals in München,  
am Freitag, 25. März 2022**

Spätestens mit der Einführung der PARP-Inhibitoren in die medikamentöse Therapie des Ovarialkarzinoms sorgt die Gynäkologische Onkologie wissenschaftlich für Furore. Zum ersten Mal bietet die LMU-Frauenklinik am Freitag, den 25. März 2022 deshalb eine Nachlese zur Jahrestagung der amerikanischen Society of Gynecologic Oncology (SGO) an, also nur eine knappe Woche nach Ende der SGO-Tagung.

Nicht nur beim Ovarialkarzinom hat sich eine Menge getan. Auch in der Entwicklung medikamentöser Strategien zur Behandlung von Frauen mit Endometrium- oder Zervixkarzinom ist Einiges in Bewegung. Die Teilnahme am virtuellen Symposium ist kostenlos. Das Programm startet um 14:30 Uhr. Programmdetails und die Möglichkeit zur Registrierung finden sich unter

[www.sgo-highlights.de](http://www.sgo-highlights.de)

15

chen eine zu große Belastung darstellen würde. Ganz konkret werden im Rahmen des etwa sechsständigen Programms folgende Themen bearbeitet:

- Ernährung
- Komplementärmedizin
- Psycho-Onkologie
- Bewegung
- Musiktherapie



Darüber hinaus gibt es die Gelegenheit, über die COVID-19-Erkrankung sowie den Stellenwert des Impfens für Krebspatienten zu diskutieren. Auch eine Expertin für Lymphödeme hat ihr Kommen zugesagt. Und wie schon im letzten Jahr haben die Organisatoren ein paar Schmankerl musikalischer und kulinarischer Art parat.

Die Anmeldung zum Patiententag ist kinderleicht möglich unter:

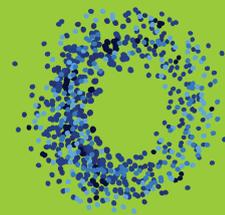
[www.tzm-patiententag.de](http://www.tzm-patiententag.de)

Anzugeben sind lediglich eine E-Mail-Adresse und der Name, mit dem man angesprochen werden möchte. Der Patiententag des TZM: sicher eine Aktion, die Sie Ihren Patienten guten Gewissens empfehlen können.

# 24.

# Herrschringer

## Hämato-Onkologie-Symposium



HÄMATOLOGIE  
& ONKOLOGIE  
DR. MAX HUBMANN

**Samstag,  
19. März 2022**  
9:00 Uhr bis 14:00 Uhr

Webinar mit virtueller  
Industrierausstellung

**DIGITAL**  
und doch dicht dran



- Mammakarzinom
- Neuroendokrine Tumoren
- Cholangiozelluläre Karzinome
- Amyloidose
- Chronische Lymphatische Leukämie
- Psycho-Onkologie

Sichern Sie sich Ihren Zugang  
zur kostenfreien Teilnahme im Internet unter  
**[www.herrschringer-symposium.de](http://www.herrschringer-symposium.de)**

Schirmherrschaft

TUMORZENTRUM  
MÜNCHEN



Veranstalter: LUKON Gesundheitskommunikation, München, 089-820 737-0