

# TZM News



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



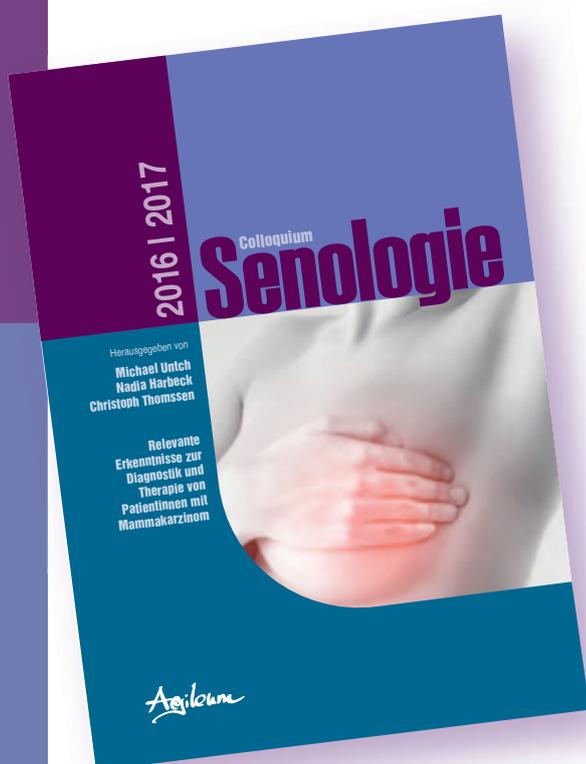
- **100 Jahre gynäkologisch-onkologische Innovation**  
Ulrich Andergassen zum Jubiläum der Frauenklinik an der Maistraße
- **TZM Essentials 2017**  
Mehr Teilnehmer als je zuvor
- **„Über Multigensignaturen muss man als Kliniker Bescheid wissen“**  
Nadia Harbeck erläutert den Stellenwert von Genexpressionstests bei Hormonrezeptor-positivem, aber HER2-negativem Mammakarzinom.
- **Klartext zu neu zugelassenen Medikamenten**  
Christian Straka und Markus Heppt zu Carfilzomib und Nivolumab/Ipilimumab

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



## Colloquium Senologie

# Senologie begreifen



Herausgegeben von **Michael Untch,**  
**Nadia Harbeck** und **Christoph Thomssen**

### **Epidemiologie, Prävention und Pathologie**

*Jutta Engel, Sylvia Heywang-Köbrunner,  
Hans H. Kreipe, Markus Schmidt*

### **Familiär gehäuft auftretende Mammakarzinome**

*Christine Mau, Christine Zeder-Göß, Nina Ditsch,  
Stephan Niemann*

### **Therapie beim frühen Mammakarzinom**

*Thorsten Kühn, Wilfried Budach, Christoph Thomssen,  
Nadia Harbeck, Volkmar Müller*

### **Therapie beim fortgeschrittenen Mammakarzinom**

*Ingo Bauerfeind, Rachel Würstlein, Anton Scharl,  
Sibylle Loibl, Jens Huober, Oleg Gluz*

### **Osteonkologie, Supportive Maßnahmen und Komplementäre Verfahren**

*Ingo Diel, Karin Jordan, Gustav Dobos, Sherko Kümmel*

Colloquium Senologie erscheint alternierend zur Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe beziehungsweise der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, im Oktober jeden Jahres. Colloquium Senologie 2016/2017 erhalten Sie im Fachbuchhandel oder direkt beim Agileum-Verlag.

**Agileum**

Agileum Verlag und Gesundheitsakademie GmbH  
Landsberger Straße 480 a · 81241 München  
Fon: 089-820 737 27  
info@agileum-online.de · www.agileum.de



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

## Liebe Leserin, lieber Leser,

welche klinisch-wissenschaftlichen Ergebnisse der vergangenen zwölf Monate haben unser klinisch-praktisches Handeln maßgeblich beeinflusst? Dieser Frage stellten sich Anfang Februar bei unserem Jahreskongress mehr als 20 Referenten – und konnten sich über ein fachkundiges Publikum freuen. Über 400 interessierte Besucher haben an den TZM Essentials teilgenommen. Einen eher bildhaften Eindruck vom Kongress bieten wir Ihnen in dieser Ausgabe. Die Inhalte aller Vorträge können Sie in unserem TZM-Jahrbuch nachlesen, das wir Ihnen hiermit wärmstens empfehlen. Wenn Sie Mitglied in einer Projekt- oder Arbeitsgruppe des Tumorzentrums sind, erhalten Sie dieses kompakte Nachschlagewerk zu Sonderkonditionen. Nehmen Sie einfach Kontakt mit der Geschäftsstelle auf.

Nicht nur zwölf Monate, sondern 100 Jahre blickt Ulrich Andergassen im Schwerpunktbeitrag dieser Ausgabe zurück. Es geht natürlich um die Universitätsfrauenklinik an der Münchner Maistraße. Diese Institution hat nicht nur in der Geburtshilfe, sondern auch in der gynäkologisch-onkologischen Forschung und Versorgung Maßstäbe gesetzt, die Relevanz bis in die Gegenwart haben.

Die gynäkologische Onkologie ist auch Thema des Interviews in dieser Ausgabe. Nadia Harbeck gibt Auskunft über die sogenannten Multigensignaturen, also über bereits verfügbare Tests, mit denen sich die Einschätzung des Rezidivrisikos für Frauen mit Hormonrezeptor-positivem und HER2-negativem Mammakarzinom optimieren lässt. Die Expertein für medikamentöse Tumorthherapie fordert eindringlich dazu auf, sich als Kliniker über diese Verfahren zu informieren; das Wissen über sie sei genauso wichtig wie das Wissen über die verfügbaren Arzneimittel zur Behandlung von Frauen mit Brustkrebs.

Wir wünschen Ihnen eine anregende Lektüre.

Herzlichst  
Ihre

Thomas Kirchner

Volkmar Nüssler

### 4 Schwerpunkt

#### 100 Jahre gynäkologisch-onkologische Innovation

Priv.-Doz. Dr. Dr. med. Ulrich Andergassen zum 100-jährigen Jubiläum der Universitätsfrauenklinik an der Maistraße

### TZM intern

- 8 Das waren die TZM Essentials 2017
- 9 Das Jahrbuch 2017 des Tumorzentrums München
- 10 Neue Manuale
- 11 Professor Hansjörg Sauer verabschiedet sich
- 16 Alle Projekt- und Arbeitsgruppen

### 12 Interview

#### „Über Multigensignaturen muss man als Kliniker Bescheid wissen“

Professorin Nadia Harbeck im Gespräch mit Ludger Wahlers

### Klartext

- 16 **Carfilzomib zur Therapie des Multiplen Myeloms**  
Von Professor Christian Straka
- 17 **Nivolumab/Ipilimumab in der Therapie des Malignen Melanoms**  
Von Dr. med. Markus Heppt

### 19 Panorama

Patiententag „Gesundheitsgespräche für Menschen mit Krebs“

#### Impressum

**TZM-News**  
ISSN: 1437-8019  
© 2017 by Tumorzentrum München und LUKON Verlagsgesellschaft mbH, München

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

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

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

**Vorsitzender**  
Professor Dr. med. T. Kirchner, Direktor der 3. Medizinischen 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. stellvertretende Vorsitzende**  
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. em. Dr. med. R. Gradinger

**Direktor CCC<sup>amb</sup> und CCC München**  
Prof. Dr. med. V. Heinemann, Direktor Krebszentrum CCC<sup>amb</sup>, Klinikum der Universität München, Großhadern

**Direktor RHCCC und CCC München (Stellvertreter)**  
Prof. Dr. rer. soc. P. Herschbach, Direktor Roman-Herzog-Krebszentrum, Klinikum rechts der Isar der TU München

**Leitung TRM**  
Prof. Dr. med. J. Engel, Tumorregister München, Klinikum der Universität München, Großhadern Geschäftsführender Koordinator  
Prof. Dr. med. V. Nüssler (Anschrift wie Herausgeber)

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

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

**Layout und Illustration**  
Charlotte Schmitz, 42781 Haan

**Bildnachweis**  
Alle Grafiken und Illustrationen: Charlotte Schmitz, Haan; Titel links, Seite 6 Nr. 5, 7, 8; S. Beißner, Frauenklinik LMU, Titel rechts, Seiten 8 und 9; Stefan Wartini, München, Seite 4 Nr. 1, Seite 6 Nr. 6 sowie Direktorenportraits Seiten 6 und 7; Archiv Frauenklinik der LMU, Seite 4 Nr. 4; Universitätsbauamt LMU, Seite 19; Natalie Board, svetlana kolpakova, tunedin (fotolia)

**Druck**  
Fhyeralarm, 97080 Würzburg; Printed in Germany

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

Auflage 2.500 Exemplare

# 100 Jahre gynäkologisch- Innovation



[1]



[2]



[3]



[4]

**A**ls „Wiege Münchens“ wurde und wird sie gern bezeichnet, die Universitätsfrauenklinik an der Maiastraße, die im Dezember 2016 ihr 100-jähriges Bestehen feierte. Zahllose Münchnerinnen und Münchner sind in der Maiastraße zur Welt gekommen. Dass in diesem beeindruckenden Gebäudekomplex von Anfang an auch gynäkologisch-onkologische Innovationen entwickelt wurden, ist vielleicht weniger bekannt. Das Spektrum reicht von der Etablierung neuer strahlentherapeutischer Methoden bis hin zur Initiierung und Durchführung wichtiger klinischer Studien heutiger Tage.

Man schrieb das Jahr 1861, als an der Ludwig-Maximilians-Universität erstmals von Professor Josef Amann (sen.) im Fach Gynäkologie Vorlesungen gehalten wurden. Die Frauenheilkunde war damals kein eigenständiges Fachgebiet, die Institutionalisierung noch in weiter Ferne, Hausgeburten waren eher die Regel als die Ausnahme. Die Behandlung von Frauen und werdenden Müttern gehörte in dieser Zeit zur Domäne von Innerer Medizin und Chirurgie.

Mit der wachsenden Einwohnerzahl Münchens – 1901 lebten hier etwa 500 000 Menschen – stieg das Bewusstsein und damit auch der Bedarf für eine individualisierte Therapie der Frau. Aus der Gebäranstalt in der Sonnenstraße und dem gynäkologischen Ambulatorium im Reisingerianum, der allgemeinen Poliklinik der Universität, entstanden in den folgenden Jahrzehnten, erkämpft durch die beiden Klinikleiter Professor Josef Amann jun. und Professor Franz von Winckel, zwei Institutionen: die I. Universitäts-Frauenklinik und Hebammenschule München in der Maiastraße und die II. Universitäts-Frauenklinik in der Lindwurmstraße. Letztere war übrigens Teil des städtischen Klinikums links der Isar und wurde nach Übernahme durch den Freistaat Bayern 1979 zur Frauenklinik am Campus Großhadern der Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München.

# -onkologische



*Priv.-Doz. Dr. Dr. med. Ulrich Andergassen*

*Oberarzt an der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Campus Innenstadt,  
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München*

## Die weltweit größte und modernste Frauenklinik

In den ersten Jahren des 20. Jahrhunderts gewannen Gynäkologie und Geburtshilfe innerhalb der medizinischen Fakultät sehr an Bedeutung. Im Jahr 1907 gelang schließlich die Berufung des international bereits bekannten Ordinarius der Frauenklinik in Tübingen, Professor Albert Döderlein, an die Ludwig-Maximilians-Universität. Der schon längere Zeit angedachte, aber noch nicht verwirklichte Neubau der I. Universitäts-Frauenklinik war für ihn wohl der entscheidende Beweggrund, den Ruf nach München anzunehmen. Ab 1908 wurde unter Döderlein die neue Frauenklinik in der Maistraße geplant, der Neubau 1909 von der „Kammer der Abgeordneten“ genehmigt, 1912 mit dem Bau begonnen und schließlich im Dezember 1916 die Eröffnung gefeiert. Bis 1934 sollte Döderlein ihr Direktor bleiben.

Insbesondere die Bauzeit von lediglich vier Jahren für ein gleichermaßen auf optimale medizinische Nutzung ausgelegtes wie kunstsinnes Gebäudes, noch dazu in den Jahren des I. Weltkriegs, ist auch aus heutiger Sicht eine beachtenswerte Leistung. Das Gebäude im Stil der Belle Époque kostete etwa vier Millionen Goldmark und galt bei seiner Einweihung weltweit als die größte und modernste Frauenklinik.

## Am onkologischen Puls der Zeit: Strahlentherapie beim Zervixkarzinom

Seit ihren ersten Tagen war die Frauenklinik in der Maistraße onkologisch am Puls der Zeit. Hier wurde die Strahlenbehandlung gynäkologischer Tumoren etabliert, die Frauenklinik avancierte zur weltweit führenden Institution für diese Behandlungsoption. Die ersten Kontaktbestrahlungen mit Mesothorium beim Zervixkarzinom wurden nicht nur durchgeführt, sondern auch wissenschaftlich begleitet. Bis heute gilt die Überlegenheit dieser Behandlung beim weit fortgeschrittenen Zervixkarzinom gegenüber der chirurgischen Behandlung als erwiesen.

Beim Gynäkologenkongress in Halle soll Albert Döderlein 1913 ausgerufen haben, dass Karzinome unter Strahleneinwirkung „schmelzen wie Schnee in der Märzsonne“. Die Expertise, die der Klinikdirektor und sein damaliger Leiter der Strahlenabteilung, Professor Ernst von Seuffert (Interims-Direktor von 1946–1948), über die Jahre erwarben, gipfelte in der weltweit beachteten „gynäkologischen Strahlentherapie nach der Münchner Methode“. Die anfängliche Hoffnung, dass der onkologisch tätige Gynäkologe das Skalpell irgendwann zugunsten der Strahlentherapie aus der Hand legen könne, erfüllte sich zwar nicht, jedoch wurde die Behandlung mit Strahlen in den folgenden Jahrzehnten am Hause stetig ausgebaut.

Wie wichtig der strahlenmedizinische Ansatz auch heute noch ist, zeigt die nach wie vor bestehende enge Zusammenarbeit mit den Strahlentherapeuten. So ist die LMU-Frauenklinik eines der Zentren, in denen Gynäkologen gemeinsam mit Radioonkologen intraoperative Bestrahlungen beim Mammakarzinom durchführen. Beim fortgeschrittenen Zervixkarzinom wird heutzutage vor einer geplanten Radio-Chemotherapie eine Staging-Laparoskopie durchgeführt, mit dem Ziel, pelvine und paraaortale Lymphknoten zu untersuchen, die Ovarien zu markieren und zu transponieren und so die Effektivität der folgenden Behandlung zu erhöhen und unnötige Nebenwirkungen zu vermeiden.

## Weiterentwicklung der Strahlentherapie, aber auch Zwangssterilisationen während der NS-Diktatur

Die Nachfolge von Albert Döderlein trat im Jahr 1934 der damalige Direktor der Universitätsfrauenklinik in Heidelberg, Professor Heinrich Eymmer, an – wohl forciert durch die NSDAP. Bereits während seiner Ausbildung, insbesondere seiner Habilitation zeigte

Professor Sven Mahner [1] ist seit September 2015 neuer Direktor der LMU-Frauenklinik mit den beiden Standorten Großhadern und Innenstadt und damit auch Chef in der Maistraße. Innovative Behandlungsmethoden wie die gynäkologische Strahlentherapie wurden hier entwickelt [4]. Gleichzeitig bietet die im Stil der Belle Époque erbaute Klinik [2] immer auch Raum für Rekonvaleszenz, beispielsweise im harmonisch gestalteten Innenhof [3].



[5]



[6]

GEGEN DAS VERGESSEN

AN DER I. FRAUENKLINIK DER  
UNIVERSITÄT MÜNCHEN  
WURDEN VON 1934 BIS 1945

1345 FRAUEN

ZWISCHEN 12 UND 47 JAHREN  
ZUR STERILISATION UND/ODER  
ABTREIBUNG GEZWUNGEN.

[7]



[8]

er sich als Verfechter der gynäkologischen Strahlentherapie, und unter seiner Leitung sollte die Münchner Methode weiter an Renommee gewinnen.

Neben seinem respektablem Einsatz für die gynäkologische Onkologie bleibt Heinrich Eymmer jedoch in unrühmlicher Weise vor allem im Kontext des 1934 in Kraft getretenen „Gesetzes zur Verhütung erbkranken Nachwuchses“ in Erinnerung. Zwischen 1934 und 1944 wurden an der I. Universitäts-Frauenklinik 1345 Frauen zwangssterilisiert. Eymmer wurde aus diesem Grund 1946 seiner Ämter enthoben, jedoch ein Jahr später von der Spruchkammer München lediglich als „Mitläufer“ eingestuft und 1948 als Direktor wieder eingesetzt; bis 1954 blieb er in Amt und Würden. Im Kontext der langjährigen, schwierigen und kontroversen Aufarbeitung der menschenverachtenden Jahre des Nationalsozialismus hat sich das Ärztekollegium der Frauenklinik im Jahre 2000 entschlossen, eine Gedenktafel „wider das Vergessen“ im Direktoratsgang anzubringen.

### Etablierung zytologischer Untersuchungsverfahren

Im Jahr 1954 wurde Professor Werner Bickenbach (Direktor bis 1970) aus Tübingen nach München berufen. Onkologische Bedeutung hatte sein Schaffen insbesondere in Bezug auf die Einführung zytologischer Untersuchungsverfahren in die Gynäkologie. Zwar gab es bereits unter seinem Vorgänger Heinrich Eymmer – nicht zuletzt geprägt durch die Veröffentlichungen von George Papanicolaou, dem Namensgeber des berühmten Pap-Tests – erste zytologische Untersuchungen; aber erst durch die Verpflichtung von Professor Hans-Jürgen Soost konnte die Forschung in der Maiastraße den Grundstein für die deutschlandweite zytologische Vorsorge legen.

Die in der Universitätsfrauenklinik München geschaffene Einteilung zytologischer Befunde wurde später zur allgemein gültigen Münchener Nomenklatur I.

Die enge und gute Kooperation mit der neu gegründeten medizinischen Fakultät der Technischen Universität am Klinikum rechts der Isar zeigte sich nicht zuletzt darin, dass Soost 1971 auf den neu geschaffenen Lehrstuhl für klinische Zytologie auf die andere Seite des Flusses berufen wurde.

### Die Direktoren der Universitätsfrauenklinik



Albert Döderlein  
(Direktor von 1916–1933)



Heinrich Eymmer  
(Direktor von 1934–1954)

## Grundstein des heutigen universitären Brustzentrums München

Bickenbachs Nachfolger, Professor Josef Zander (Direktor von 1970–1987), bleibt vor allem als großer Modernisierer und Renovierer der Klinik in Erinnerung. So wurde unter seiner Ägide die Bibliothek wieder in ihren ursprünglichen Zustand versetzt, der zum Parkplatz verkümmerte Park wieder angelegt und der bereits unter Bickenbach geplante strahlentherapeutische Neubau verwirklicht. In diese Zeit fällt auch die Einrichtung einer eigenen brustdiagnostischen Abteilung mit Mitteln der Wilhelm-Vaillant-Stiftung, die sicherlich als Grundstein unseres heutigen universitären Brustzentrums zu sehen ist und noch immer große klinische Bedeutung bei der Versorgung der Münchnerinnen hat.

## Weiterentwicklung der Gynäko-Pathologie

Unter der Leitung von Professor Günther Kindermann (Direktor von 1987–2002) entwickelte sich, von seinem Vorgänger durch die Verpflichtung von Professor Jörg Baltzer angestoßen, eine beachtliche Expertise in der Erforschung und Untersuchung gynäkologisch-histologischer Befunde. Die Universitätsfrauenklinik ist seit dieser Zeit bezüglich der Beurteilung gynäko-pathologischer Befunde eine international hochangesehene Einrichtung.

Mit der Berufung von Günther Kindermann kam es zu einer deutlichen Erweiterung des operativen Spektrums. Insbesondere wurden große Eingriffe nun auch in interdisziplinärer Zusammenarbeit mit Viszeralchirurgen und Urologen durchgeführt. Die zunehmend großen multiviszeralen Operationen führten zu einer weiteren Errungenschaft: der Einrichtung einer Intensivstation für gynäkologische Patientinnen im eigenen Haus. Die moderne Fortführung hat dieses Konzept beim Neubau unseres Universitätsklinikums im OP-Zentrum (OPZ) in Großhadern erfahren; auch hier sind interdisziplinäre OP-Säle und Intensivstationen in engster Nachbarschaft in einem Gebäude.

Unter dem damaligen leitenden Oberarzt Professor Rainer Kürzl entstand darüber hinaus ein bis heute weithin bekannter Schwerpunkt zur Diagnostik und Therapie von Vulvakarzinomen. Der Innovationsgeist des aus Berlin berufenen Direktors zeigte sich auch in der Einrichtung einer Professur für psychosomatische Gynäkologie, die aus der Behandlung gynäkologischer Krebspatientinnen heute nicht mehr wegzudenken ist.

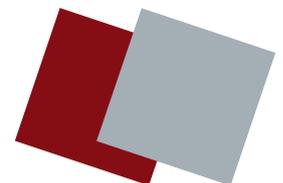
## Campus Innenstadt und Campus Großhadern

Im Oktober 2002 wurde der aus Rostock berufene Professor Klaus Friese Direktor der I. Universitäts-Frauenklinik in der Maistraße. Im Jahr 2006 wurde er auch Direktor der II. Universitäts-Frauenklinik in Großhadern. In seiner Direktoriumszeit bis 2014 etablierte er vor allem die minimalinvasive Chirurgie, insbesondere auch in der Behandlung von gynäkologischen Malignomen. Onkologisch versierte und vernetzte Mitarbeiter wie Professor Harald Sommer und Professor Wolfgang Janni initiierten große, klinische, multi-zentrische Studien, die von der I. Münchner Universitäts-Frauenklinik aus geleitet wurden. Dieser Innovationsgeist und die damit verbundene translationale Forschung legten den Grundstein für das heute so angesehene gynäkologische Krebszentrum und insbesondere das Brustzentrum der LMU, für das unter dem Direktorat Friese als Leitung Professorin Nadia Harbeck gewonnen werden konnte.

## Strukturelle Weiterentwicklung und tumorchirurgische Innovationen

Im einhundertsten Jahr nach der Eröffnung der I. Universitäts-Frauenklinik hat mit Professor Sven Mahner 2015 ein neuer Direktor die Verantwortung übernommen. Seit diesem Jahr sind beide Standorte, Campus Innenstadt und Campus Großhadern, organisatorisch und wirtschaftlich vereint. Dank seiner großen onkologischen Expertise, insbesondere in der radikalen Tumorchirurgie, wird die Tradition therapeutischer Innovation und klinischer Forschung an der LMU-Frauenklinik weiter entwickelt, um die Behandlung krebskranker Frauen auch in Zukunft zu verbessern.

Die ehrwürdigen Mauern [5, 8] beherbergen modernste Einrichtungen, in denen beispielsweise Staging-Laparoskopien vor geplanter Radio-Chemotherapie stattfinden [6]. An die menschenverachtenden Zwangssterilisationen erinnert eine von den Ärzten der Maistraße angebrachte Gedenktafel [7].



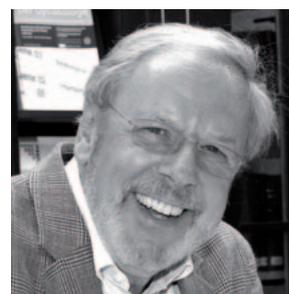
Werner Bickenbach  
(Direktor von 1954–1970)



Josef Zander  
(Direktor von 1970–1987)



Günther Kindermann  
(Direktor von 1987–2002)



Klaus Friese  
(Direktor von 2002–2014)



Sven Mahner  
(Direktor seit 2015)

# TZM Essentials 2017

mit mehr Teilnehmern als je zuvor



Einen Teilnehmerrekord hatte der neunte Jahreskongress des Tumorzentrums München 2017 am zweiten Februarwochenende zu verzeichnen. Etwa 550 interessierte Ärztinnen und Ärzte fanden den Weg in den Hörsaal A des Klinikums rechts der Isar. „Das sind etwa 25 Prozent mehr Teilnehmer als im vergangenen Jahr“, freut sich Professor Volkmar Nüssler, geschäftsführender TZM-Koordinator. Das Konzept, die wichtigsten Entwicklungen der vorangegangenen 12 Monate an einem Tag von TZM-Expertinnen und -Experten referieren zu lassen, habe sich damit bestens bewährt. „Auch die Tatsache, dass wir bereits am Veranstaltungstag unser Jahrbuch mit allen wichtigen Inhalten zum Kongress vorlegen können, ist sicher Teil des Erfolgs“, so Nüssler.

Für alle, die den Kongress verpasst haben, bietet das Jahrbuch die Gelegenheit, die Vorträge noch einmal ganz in Ruhe Revue passieren zu lassen. Das TZM-Jahrbuch 2017 ist im Buchhandel oder direkt beim Verlag für 29,50 Euro erhältlich. Für Projekt- und Arbeitsgruppen-Mitglieder des Tumorzentrums München gelten Sonderkonditionen. Anfragen sind an den Verlag oder die Geschäftsstelle des Tumorzentrums zu richten.



Von 9 bis 17 Uhr haben Vorsitzende und Referenten das Wichtigste aus ihren jeweiligen Fachgebieten präsentiert.

1. *Stephanie E. Combs eröffnet den TJM-Jahreskongress 2017.*
2. *Christoph Salat und Ingo Bauerfeind eröffnen die Mammakarzinom-Sitzung.*
3. *Nadia Harbeck berichtet über den aktuellen Stellenwert von Multigen-Signaturen bei Patientinnen mit Hormonrezeptor-positiven Tumoren.*
4. *Anne Katrin Krämer bringt Ordnung in die Vielzahl verfügbarer Medikamentenklassen zur systemischen Therapie.*
5. *Andreas Schnelzer und Christian Dannecker eröffnen die Sitzung zu gynäkologischen Tumoren.*
6. *Florian Trillsch referiert über das optimale Timing der Operation beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom.*
7. *Nina Ditsch gibt einen Überblick zum Stand der Dinge beim hereditären Ovarialkarzinom.*
8. *Stefanie Corradini und Julia Gallwas berichten über Neuigkeiten zum Vulvakarzinom.*
9. *Rüdiger Hein und Wilhelm Stolz eröffnen die Sitzung zum malignen Melanom.*
10. *Carola Berking informiert über Neuigkeiten zur Therapie bei fortgeschrittenem Hautkrebs.*
11. *Clemens Wendtner und Martin Dreyling eröffnen die Sitzung zu Leukämien und Lymphomen.*
12. *Ulrich Keller gibt ein Update zu aggressiven Lymphomen.*
13. *Fuat Oduncu fasst die enormen Fortschritte in der Therapie des multiplen Myeloms zusammen.*
14. *Karsten Spiekermann berichtet über die besonderen Bedürfnisse von älteren Patienten mit MDS/AML.*
15. *Rudolf A. Hatz und Hubert Hautmann eröffnen die Sitzung zu Lungentumoren.*
16. *Thomas Duell fasst die Erkenntnisse zur Targeted Therapy und zur Molekulardiagnostik zusammen.*
17. *Gregor Habl erläutert das neue Konzept der Oligometastasierung beim NSCLC.*
18. *Stefan Tritschler und Mark Thalgott eröffnen die Sitzung zu Urogenitaltumoren.*
19. *Marcus Hentrich präsentiert die Fortschritte in Diagnostik und Therapie von Hodentumoren.*
20. *Robert Tauber berichtet über die Optionen der Immuntherapie bei Urogenitaltumoren.*
21. *Doris Pouget-Schors leitet die Sitzung zur Psychoonkologie.*
22. *Peter Herschbach diskutiert die Frage, welche Krebspatienten eine psychoonkologische Therapie benötigen.*
23. *Lars Lindner und Stefan Burdach führen durch die Sitzung zu Knochen- und Weichteilsarkomen.*
24. *Uwe Thiel berichtet über transgene T-Zellen als neue therapeutische Option bei hochmalignen Sarkomen.*
25. *Stefan Burdach präsentiert die Ergebnisse der EURO-Ewing-Randomisation zum intermediate risk Ewing-Sarkom.*
26. *Hana Algül und Jens Werner leiten die Sitzung zu gastrointestinalen Tumoren.*
27. *Sylvie Lorenzen berichtet über die molekulare Charakterisierung des Ösophaguskarzinoms und die resultierenden Implikationen.*
28. *Sebastian Stintzing referiert über die Systemtherapie innerhalb kurativer und palliativer Therapiekonzepte beim Ösophaguskarzinom.*
29. *Stephanie E. Combs präsentiert Konzepte zur differenzierten Strahlentherapie beim Platten- und Adenokarzinom des Ösophagus.*
30. *Martin Angele fasst Standards und Innovationen zur chirurgischen Therapie des Ösophaguskarzinoms zusammen.*

Agileum Verlag und Gesundheitsakademie GmbH  
Landsberger Straße 480 a | 81241 München  
info@agileum-online.de | 089-820 737 27

Tumorzentrum München Geschäftsstelle  
Pettenkoflerstraße 8 a | 80336 München  
tz@med.uni-muenchen.de | 089-44005-2238

TJM-Jahrbuch 2017  
264 Seiten, mit 56 Abbildungen und 19 Tabellen  
Buchhandelspreis: 29,50 Euro  
Agileum Verlag und Gesundheitsakademie München  
ISBN: 978-3-939415-29-9



# Alle Manuale | TQM

## ■ 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

## ■ Knochentumoren 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

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

## ■ Psychoonkologie

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

## ■ Supportive Maßnahmen in der Hämatologie und Onkologie

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

## ■ Tumoren der Lunge und des Mediastinums

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

## ■ Urogenitale Tumoren

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

## ■ Malignome der Vulva und Vagina

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

## ■ Zervixkarzinom

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

## Tumoren der Lunge und des Mediastinums

Erscheinungstermin: 22.02.2017

### Tumoren der Lunge und des Mediastinums

Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge  
herausgegeben von R. M. Huber

11. Auflage, 340 Seiten, 22 Abbildungen, 71 Tabellen

ISBN: 978-3-86371-209-9, Preis: 24,90 €

Für TQM-Mitglieder über die Geschäftsstelle kostenlos erhältlich



Die Entwicklungen in der Molekularbiologie und Tumorummunologie haben in der thorakalen Onkologie eine regelrechte Aufbruchstimmung ausgelöst. Die immens steigende Zahl an neuen Forschungs- und Therapieansätzen führt jedoch dazu, dass das durch valide Studien abgesicherte Wissen deutlich abnimmt. Umso mehr Bedarf besteht, dieses Wissen umfassend darzustellen und zu diskutieren. Das ist die Intention dieses Manuals zu den Tumoren der Lunge und des Mediastinums.

Alle Kapitel wurden interdisziplinär überarbeitet, sodass die Ärzte der verschiedenen Fachrichtungen die Möglichkeit haben, ihre Patienten entsprechend den aktuellen Standards und Richtlinien zu behandeln. Insbesondere die Kapitel zur multimodalen Therapie und der Therapieplan erleichtern die stadiengerechte Therapie der Lungenkarzinome.

## Multiples Myelom

Erscheinungstermin: 22.03.2017

### Multiples Myelom

Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge  
herausgegeben von C. Straka

5. Auflage, 308 Seiten, ISBN 978-3-86371-211-2

Preis: 24,90 €

Für TQM-Mitglieder über die Geschäftsstelle kostenlos erhältlich



Eine in ihrem Ausmaß bislang ungekannte Flut an neu zugelassenen Medikamenten ist dabei, die klinische Praxis der Therapie beim Multiplen Myelom weitreichend zu verändern. So wurden in 2016 mit Daratumumab und Elotuzumab die ersten monoklonalen Antikörper in der Myelomtherapie zugelassen. Die Weiterentwicklung der Proteasom-Inhibitoren führte zur Zulassung von Carfilzomib und Ixazomib. Lenalidomid hat sich in der Therapie etabliert, während das aktuellste aus dieser Substanzklasse verfügbare Präparat, das Pomalidomid, einen Platz in den späteren Therapielinien einnimmt. Vor dem Hintergrund dieser Entwicklung befindet sich die autologe Blutstammzelltransplantation auf dem Prüfstand. Und schließlich stellt sich die Frage, wie die trotz erfolgreicher Therapie verbliebene subklinische Erkrankung, die *minimal residual disease*, erfasst werden kann.

Das neue Manual bildet das gesamte Spektrum dieser Fragestellungen ab. Alle Kapitel wurden interdisziplinär überarbeitet und erleichtern behandelnden Ärzten die konkrete Therapieplanung.

## Knochentumoren und Weichteilsarkome

Neue Auflage im Juli 2017

Die sechste Auflage des Manuals Knochentumoren und Weichteilsarkome wird am Mittwoch, den 26. Juli 2017 um 15:00 Uhr im Rahmen eines Symposiums von den Herausgebern präsentiert. Nähere Informationen dazu finden sich auf der Website des Tumorzentrums München: [www.tumorzentrum-muenchen.de](http://www.tumorzentrum-muenchen.de).



Bestellen Sie bei Ihrer Buchhandlung  
oder direkt beim Verlag.

W. Zuckschwerdt Verlag GmbH  
Industriestraße 1  
82110 Germering  
[www.zuckschwerdtverlag.de](http://www.zuckschwerdtverlag.de)

# „Ad multos annos!“



## Professor Hansjörg Sauer verabschiedet sich aus der Projektgruppe Mammakarzinom

Ende Oktober letzten Jahres hat Professor Hansjörg Sauer seine Mitarbeit in der Projektgruppe Mammakarzinom offiziell beendet. Er ist einer der Väter des Erfolgs dieser Projektgruppe und „hat sie mit Leben erfüllt“, wie der derzeitige Projektgruppenleiter Dr. Ingo Bauerfeind betont. Im folgenden Beitrag verabschiedet sich Professor Sauer mit einem Rückblick auf die Aktivitäten der Projektgruppe. Vielen Dank Professor Sauer für Ihren unermüdbaren Einsatz – und: „Ad multos annos!“

Im Jahr 2017 kann das Tumorzentrum München (TZM) stolz auf die ersten 40 Jahre seines erfolgreichen Schaffens zurückblicken. Am 10. Mai 1977 wurde das TZM gegründet und als Teil des Fachbereichs Medizin der Universität München anerkannt. Gleichzeitig wurden die ersten 12 themenbezogenen Projektgruppen eingerichtet. Darunter auch die Projektgruppe Mammakarzinom (MCTZM). Nachdem diese Projektgruppe in ihrer Arbeitsweise eher inaktiv war, wurde sie vom Vorstand des TZM aufgelöst und es erfolgte 1980 die Etablierung der „Arbeitsgruppe Mammakarzinom“ – auf Bewährung.

Die Mitglieder dieser Arbeitsgruppe wählten Herrn Professor Dr. Hansjörg Sauer zu ihrem Leiter und begannen bald die Arbeit an der Konzeption des ersten Mammakarzinom-Manuals: Es wurde 1983 fertig und öffentlich vorgestellt. Dieses Ergebnis war für den Vorstand des TZM Anlass genug, die vorläufige Arbeitsgruppe als voll funktionsfähige Projektgruppe regelrecht anzuerkennen. In dieser Konstellation erarbeite-

te die Projektgruppe bis 2005 die Auflagen 1 bis 10 des Manuals, die jeweils in einem Symposium der ärztlichen Gesellschaft vorgestellt wurden. In diesem Zusammenhang gilt ein besonderer Dank allen Autoren, die an den Manualen mitgeschrieben haben, und den Mitarbeitern der pharmazeutischen Industrie, die auch Mitglieder der Projektgruppe waren/sind und sich für die Finanzierung des Drucks der Manuale eingesetzt haben, sodass diese immer kostenlos an die interessierten Ärzte abgegeben werden konnten.

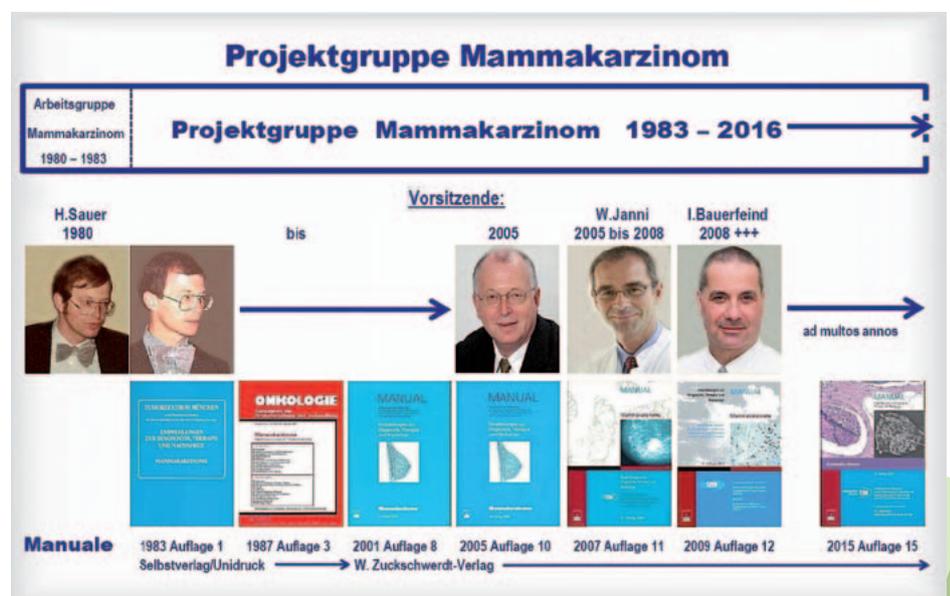
Mit der 10. Auflage verabschiedete sich Herr Professor Sauer, der von 1999 bis 2005 in der Funktion des Schatzmeisters auch Mitglied im Vorstand des TZM war, als Leiter der Projektgruppe. Herr Professor Dr. Wolfgang Janni (damals Frauenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München) wurde zu seinem Nachfolger gewählt. Herr Professor Janni hat dann die 11. Auflage des Mammakarzinom-Manuals herausgegeben. Er wurde aber bald zu Höherem berufen: Zuerst als Direktor an die Frauenklinik der Universität Düsseldorf

und dann in gleicher Funktion an die Universität Ulm. Zum neuen Leiter der Projektgruppe wurde 2008 Herr Dr. Ingo Bauerfeind (Chefarzt der Frauenklinik im Klinikum Landshut) gewählt. Er hat bis heute die Arbeit der Projektgruppe Mammakarzinom sehr erfolgreich weitergeführt und die Manual-Auflagen 12 bis 15 herausgegeben. Die 16. Auflage wird am 21. Oktober 2017 vorgestellt. Die Mitgliederzahl der Projektgruppe hat sich im Vergleich zum Gründungsjahr auf etwa 200 Mitglieder im Jahr 2017 mehr als verdreifacht.

Nach seinem Ausscheiden aus der Funktion des Projektgruppenleiters war Herr Professor Sauer noch 11 Jahre als Projektgruppenmitglied anwesend. Jetzt hat er sich Ende 2016 von der Projektgruppe verabschiedet.

Ad multos annos!

Prof. Dr. Hansjörg Sauer



# „Über Multigenexpressionstests muss man als Kliniker Bescheid wissen“



Professorin Nadia Harbeck über den Stellenwert der neuen Genexpressionstests

Bei Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem, aber HER2-negativem Mammakarzinom stellt sich zumindest bei bis zu drei befallenen Lymphknoten die Frage, ob die Patientin neben der Antihormontherapie auch eine Chemotherapie benötigt. Klassische Prognosefaktoren wie Tumorgroße, *Grading* oder auch der Proliferationsmarker Ki67 erlauben nicht immer eine eindeutige Antwort, und dann kommen die neuen Multigenexpressionstests, häufig auch als Genexpressionstests bezeichnet, ins Spiel. Vier solcher Tests sind mittlerweile verfügbar. Mit Frau Professorin Harbeck sprach Ludger Wahlers unter anderem über die Validierung dieser Tests, ihre Einsatzmöglichkeiten und ihren klinischen Stellenwert insgesamt.

## Frau Professorin Harbeck, wozu brauchen wir Multigenexpressionstests?

Wir brauchen sie bei manchen Patientinnen mit Hormonrezeptor-positiven und HER2-negativen Tumoren, wenn nicht mehr als 3 Lymphknoten befallen sind. Bei diesen Patientinnen mit einem Luminal-A-Tumor geht es darum, möglichst frühzeitig zu entscheiden, ob ihr Rückfallrisiko für die kommenden 10 Jahre so hoch ist, dass sie zusätzlich zur Antihormontherapie auch noch eine Chemotherapie brauchen.

## Und für diese Risikoeinschätzung benötigen Sie einen Genexpressionstest?

Nicht zwangsläufig. Wir setzen einen solchen Test immer dann ein, wenn die Beurteilung des 10-Jahres-Rezidivrisikos mit klassischen Parametern kein eindeutiges Ergebnis liefert.

## Was wäre ein eindeutiges, was ein nicht eindeutiges Ergebnis?

Es gibt ganz klare Fälle, die in eine Richtung zeigen. Nehmen wir eine 55-jährige Patientin. Die Frau ist postmenopausal und hat einen Hormonrezeptor-positiven Tumor, und zwar zu 100 Prozent in Bezug

auf Östrogen- und Progesteronrezeptoren; der Proliferationsmarker Ki67 liegt bei 5 Prozent, es handelt sich um einen G2-Tumor mit 0 oder 1 befallenen Lymphknoten. Das alles klingt sehr eindeutig nach Luminal-A-Tumor mit einem sehr geringen 10-Jahres-Rezidivrisiko. Da weiß ich, dass ich keinen Genexpressionstest machen muss, um zu entscheiden, dass die Patientin keine Chemotherapie benötigt.

## Welches sind weniger eindeutige Fälle?

Wenn die einzelnen klinischen Befunde respektive Laborparameter kein einheitliches Bild ergeben. Nehmen Sie dieselbe Frau, mit 90 Prozent Östrogenrezeptor-positivem, aber Progesteronrezeptor-negativem Tumor. Ki67 von 20 Prozent, auch ein G2-Tumor. In dieser Situation würde ich einen Genexpressionstest machen, bevor ich die Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie treffe.

## Und wann wird der Gentest gegebenenfalls durchgeführt? Noch vor der Operation?

Das kann man nicht pauschal beantworten. Wenn klar ist, dass die Patientin ein Hormonrezeptor-positives, HER2-negatives

Mammakarzinom hat, dann ist zunächst die Frage, ob der Tumor operabel ist. Ist das der Fall, wird meist zunächst operiert und anschließend geprüft, ob eine zusätzliche Chemotherapie indiziert ist. Wenn es sich um einen sehr großen Tumor handelt oder wenn man sich aus anderen Gründen überlegt, dass die Patientin gegebenenfalls von einer neoadjuvanten Chemotherapie profitieren könnte, dann stellen wir die Frage nach dem Rückfallrisiko und der Notwendigkeit einer Chemotherapie schon zum Diagnosezeitpunkt. Und wenn dann klinisch-konventionell dazu keine Entscheidung getroffen werden kann, würden wir mit dem Stanzmaterial einen Genexpressionstest machen und auf das Ergebnis auch bis zu 14 Tage warten. Bei einem hohen Rückfallrisiko würden wir dann auch neoadjuvant eine Chemotherapie beginnen.

## 14 Tage Wartezeit sind für die Patientin kein Risiko?

Nein, diese Tumoren sind ja keine hoch aggressive, schnellwachsenden wie beispielsweise die tripelnegative Tumoren. Da ist es sicher gerechtfertigt, eine oder zwei Wochen zu warten.

### Wir haben bislang immer ganz allgemein über Multigenexpressionstests geredet. Welche sind in Deutschland denn grundsätzlich verfügbar?

Insgesamt sind vier Tests von der AGO empfohlen. Sie unterscheiden sich hinsichtlich der Testmethode und auch in ihrer Evidenz. Zwei der vier Tests bieten auch an, neben dem Rezidivrisiko zusätzlich den molekularen Subtyp der Brustkrebskrankung – also Luminal A oder Luminal B – mit zu bestimmen. Das sind MammaPrint und Prosigna. Dann gibt es noch den EndoPredict-Test oder seine mit zusätzlichen klinischen Parametern arbeitende Variante, dann EPclin genannt, sowie den Oncotype DX. EndoPredict beziehungsweise EPclin und Oncotype DX liefern lediglich ein Ergebnis zum individuellen Rezidivrisiko.

### Was messen oder bestimmen diese Tests? Mutierte und deshalb krebs-erregende Gene?

Um mutierte Gene geht es dabei gar nicht. Gemessen wird die Expression von Genen, die tumorassoziiert sind und letztlich mit Hormonempfindlichkeit und Proliferation zusammenhängen. Jeder der vier Tests misst die Expression tumorassoziiertener Gene. Die Anzahl der Gene ist je nach Test unterschiedlich, aber alle vier Tests nehmen für sich in Anspruch, das individuelle Risiko für die Entstehung eines Rezidivs bestimmen zu können.

### Wie ist dieser Anspruch belegt? Wie steht es also um die Evidenz? Es ist immer die Rede von retrospektiv und prospektiv validierten Tests. Was verbirgt sich dahinter?

Wenn es in der Medizin um die Beurteilung der Evidenz geht, dann ist die sogenannte prospektive Evidenz immer der Goldstandard. Nehmen wir das Beispiel Biomarker: Ich bestimme heute den Marker und prüfe in ein paar Jahren, ob das klinische Bild mit dem, was der Marker in Bezug auf Therapieansprechen etc. signalisiert hat, tatsächlich übereinstimmt. Ich plane also heute die Untersuchung, lege die Erfolgskriterien fest und schaue nach einer festgelegten Zeit nach dem Ergebnis. Mit anderen Worten: Ich mache eine prospektiv geplante, randomisierte Studie. Das ist das höchste Gut in der Evidenz, das wir haben.

### Das hört sich nach einem sehr langwierigen Prozess an.

Das ist richtig, und vor allem bei Biomarkern nicht ganz unproblematisch; es kann unter Einbeziehung aller Nachbeobachtungen bis zu 20 Jahre dauern, bis man diese prospektive Evidenz theoretisch erlangen kann. Und da kann es sein, dass man ganzen Generationen von Patientinnen etwas vorenthält, was für sie von großem Nutzen sein könnte. Auf Grundlage solcher Überlegungen ist Ende der 2000er-Jahre diskutiert worden, wie sich speziell für Biomarker eine Evidenz schneller nachweisen lässt. Die maßgebliche Idee ist die, dass man nicht bei Patientinnen einen Biomarker bestimmt und dann nach einem mehr oder minder langen Zeitraum schaut, welche Biomarkerwerte mit welchem klinischen Befund korrelieren. Stattdessen greift man auf Gewebeproben aus gut charakterisierten Studienkollektiven zurück, misst dort den Biomarker und vergleicht die Ergebnisse mit dem im Rahmen der Studie dokumentierten Outcome der Patientin.

### Man macht also gewissermaßen eine Zeitreise: Man vergleicht die schon vorliegenden Outcome-Daten mit der Ausgangssituation, die unter Umständen schon 10 Jahre oder mehr zurückliegt.

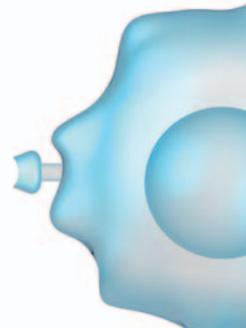
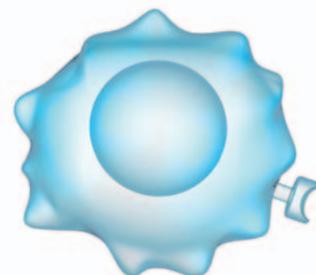
Genau. Man nutzt retrospektive Daten, plant aber eine prospektive Auswertung dieser Daten. Auf diese Weise lassen sich Tests schneller entwickeln und schneller validieren. Richard M. Simon, Soonmyung Paik und Daniel F. Hayes haben das im Jahr 2009 publiziert. Bei der AGO haben wir diese Art der Evidenzbetrachtung vor einigen Jahren übernommen und diese jetzt sogenannte Simon-Klassifikation ins Kapitel Prognostische und prädiktive Faktoren mit aufgenommen. Der Evidenzlevel bezieht sich dann nicht auf das Oxford-Grading, sondern wir vergeben auch einen Level 1 für diese prospektiv geplanten retrospektiven Analysen. Der Level 1A allerdings ist nach wie vor der prospektiv geplanten randomisierten Studie vorbehalten.

### Warum?

Die drei genannten Autoren empfehlen, für die prospektiv geplanten retrospektiven Analysen etwa 70 Prozent der Patientinnen des Studienkollektivs zu berücksichtigen. Bei der Validierung der Genexpressionstests ist es aber häufig so gewesen, dass nur etwa 20 bis 30 Prozent der Patientinnendaten überhaupt in die Analysen einfließen konnten; darüber hinaus stammte das Gewebematerial oft aus Studien, in denen Patientinnen ausschließlich einen Aromatasehemmer oder Tamoxifen bekommen haben. Bei diesen Patientinnen bestand aber nie ein Zweifel daran, dass das Rezidivrisiko niedrig und die Prognose also auch ohne Chemotherapie optimal ist. Damit sind auch diese prospektiv geplanten retrospektiven Analysen mit einem Verzerrungspotenzial behaftet. Diese Art von Analyse ist gut geeignet, um die Wertigkeit eines Tests zu belegen. Prospektiv geplante retrospektive Analysen bilden aber manchmal nicht den Entscheidungsprozess im klinischen Alltag ab.

### Für welchen der vier genannten Genexpressionstests ist welche Evidenz belegt?

Prospektiv geplante retrospektive Auswertungen sind für alle vier verfügbar. Und das ist ein echtes Qualitätsmerkmal. Aber prospektiv geplante randomisierte Studien zur Validierung gibt es nur für den Oncotype DX und für den MammaPrint. Zum Oncotype DX gibt es bereits jetzt Daten von etwa 10 000 Patientinnen aus zwei prospektiven Studien, nämlich TAILORx und WSG PlanB, zwei weitere ebenso große Studien, nämlich RxPONDER und WSG ADAPT werden derzeit fertig rekrutiert. Der MammaPrint ist im Rahmen der MINDACT-Studie an über 6000 Patientinnen untersucht worden.



### Wie genau werden nun die Ergebnisse der Genexpressionstests interpretiert? Ab welchem Rezidivrisiko ist eine Chemotherapie zu empfehlen?

Ab einem Rückfallrisiko von 10 Prozent über 10 Jahre sollte ich der Patientin eine Chemotherapie anbieten.

### Wie kommt dieser Wert zustande?

Ab diesem Wert kann man davon ausgehen, dass die Patientin von den Wirkungen der Chemotherapie mehr profitiert als sie unter den Nebenwirkungen leidet. Dahinter steckt folgende Überlegung: Mit einer Chemotherapie kann ich das Rückfallrisiko relativ um 20 bis 25 Prozent senken. Gleichzeitig muss ich die Patientin aber darüber aufklären, dass in etwa 1 bis 2 Prozent der Fälle schwere Nebenwirkungen zu erwarten sind. Etwa ein Zehntel der Risikoabsenkung wird also durch die Nebenwirkungen wieder aufgehoben. Bei einem Rückfallrisiko unter 10 Prozent gibt es deshalb keinen echten Netto-Vorteil, die Nebenwirkungen wiegen schwerer als die Wirkungen. Unsere Empfehlung lautet deshalb, bei einem Rückfallrisiko von unter 10 Prozent auf eine Chemotherapie zu verzichten.

### Gilt dieser Cutoff von 10 Prozent für alle vier Tests?

Alle vier Tests unterscheiden eine Hochrisiko- und eine Niedrigrisikosituation. MammaPrint und EndoPredict beziehungsweise EPclin dichotomisieren das Ergebnis, das heißt man erhält immer eine zumindest vermeintlich eindeutige Handlungsanweisung: Der Tumor gehört entweder zur Hochrisiko- oder zur Niedrigrisikogruppe. Und nur bei Nachweis eines hohen Risikos ist das Rückfallrisiko hoch genug für eine Chemotherapie. Oncotype DX und Prosigna dagegen bilden eine zusätzliche Gruppe mit einem intermediären Risiko, bei der nicht genau feststeht, ob die Patientin von einer Chemotherapie profitieren würde oder nicht.

### Was bedeutet das für den klinischen Alltag?

Es handelt sich aus meiner Sicht um die unterschiedliche Darstellung des gleichen Phänomens: Es gibt bei jedem der vier Tests eine Gruppe von Patientinnen, bei

der das Ergebnis nicht eindeutig ist, da die Biologie kontinuierlich ist und nicht „schwarz oder weiß“. Das sind beim Oncotype DX und bei Prosigna die in die intermediäre Gruppe eingeordneten Patientinnen; bei EPclin oder beim MammaPrint sind das diejenigen Patientinnen, die ganz marginal neben dem Cutoff liegen. In beiden Fällen muss ich das nicht eindeutige Ergebnis der Patientin erläutern. Sprich, ich muss ihr sagen, dass trotz des Genexpressionstests nicht klar ist, ob der Nutzen der Chemotherapie die Risiken der zu erwartenden Nebenwirkungen übersteigt.

Wir haben vier Tests zur Verfügung, die alle durch prospektiv geplante retrospektive Analysen validiert sind. Zwei von ihnen sind darüber hinaus durch prospektiv geplante randomisierte Studien validiert.

### Gibt es weitere Unterschiede? Sind die einzelnen Tests für bestimmte Patientinnen besser oder schlechter geeignet?

Nein, man kann nicht sagen, dieser oder jener Test ist für diese oder jene Patientin optimal. Die Ärzte müssen wissen, ob sie den Luminaltyp mit bestimmt haben wollen, das würde eher für MammaPrint oder Prosigna sprechen. Zusätzlich kann ich natürlich überlegen, welche Evidenz ich selbst benötige, um den Test einzusetzen. Ein weiteres Kriterium wäre die Frage, ob der Test bei einer älteren oder einer jüngeren Frau zum Einsatz kommen soll. Für Prosigna gibt es beispielsweise noch wenige Daten zu jungen, prämenopausalen Frauen. Und nicht zuletzt sollte man als Arzt überlegen, ob man Wert auf eine Dichotomisierung des Ergebnisses legt oder ob man mit dem Ergebnis „intermediäres Risiko“ wird umgehen können.

### Inwieweit korrelieren die vier Tests miteinander?

Es gibt ein paar Analysen, in denen die Tests miteinander verglichen wurden. Die Übereinstimmung in den Testergebnissen war nur mäßig. Solche Vergleiche sind allerdings nicht immer ganz einfach; denn sie werden einfach an Gewebeproben von Tumoren gemacht, ohne die klinische Gesamtsituation zu berücksichtigen. Es ist also die Frage, ob solche Vergleiche den klinischen Alltag abbilden. Empfehlens-

wert ist es daher, immer nur einen Test zu nutzen, denn jeder Test ist für sich gut validiert. Und wenn ich mit einem dieser Tests ein Hochrisikoergebnis habe, dann muss ich der Patientin meiner Meinung nach auch eine Chemotherapie anbieten, sonst hätte ich den Test nicht machen müssen.

### Wie beurteilen Sie den Stellenwert dieser Tests im klinischen Alltag?

Wie schon gesagt, sie sind immer dann hilfreich, wenn die klinisch-klassischen Befunde bei einer Patientin mit Hormonrezeptor-positivem und HER2-negativem Mammakarzinom einschließlich Ki67 nicht ausreichen, um bezüglich der Risikoeinschätzung zur Rezidivbildung eine eindeutige Entscheidung zu treffen. In solchen uneindeutigen Fällen – zum Beispiel G3-Tumor, aber Ki67 von nur 15 Prozent und 90 Prozent Östrogen- und Progesteronrezeptor-positive Zellen – muss ich die Patientin darüber aufklären, dass es mit dem Genexpressionstest eine weitere Möglichkeit gibt zu prüfen, ob der Tumor wirklich so aggressiv ist, wie er nach den bislang vorliegenden Befunden aussieht.

### Könnte die fehlende Aufklärung darüber auch als ärztlicher Kunstfehler angesehen werden?

Zumindest kann es einem als behandelndem Arzt passieren, dass man verklagt wird, wenn eine Chemotherapie durchgeführt wurde, die voraussehbar mehr Schaden als Nutzen bringt. Als Gerichtsgutachterin musste ich diesbezüglich kürzlich zum ersten Mal Stellung beziehen. Diese neuen Multigensignaturen sind kein Spielzeug und keine fakultativen Verfahren, deren Ergebnisse man nach eigenem Gutdünken berücksichtigen oder ignorieren könnte. Nein, man muss über sie als Kliniker genauso gut Bescheid wissen wie über die zur Therapie verfügbaren Medikamente.

### Frau Professorin Harbeck, haben Sie herzlichen Dank für das Gespräch.



Neue Daten der  
**7,6**  
 Monate  
 längeres OS<sup>1,\*</sup>  
 ENDEAVOR-Studie

# BREAKING NEWS

Kyprolis®  
 (Carfilzomib)

\* Das neueste Ergebnis der ENDEAVOR-Studie zeigt ein längeres medianes Gesamtüberleben mit Kyprolis® im Vergleich zu Bortezomib (beide in Kombination mit Dexamethason) in der Behandlung des rezidierten multiplen Myeloms (Kd: 47,6 Monate im Median, Vd: 40 Monate im Median; ergibt eine Differenz von 7,6 Monaten)<sup>1</sup> Kd: Kyprolis® + Dexamethason OS: Gesamtüberleben Vd: Bortezomib + Dexamethason 1 Dimopoulos MA et al. IMW Congress 2017; oral presentation.

**Kurzinformation:** Kyprolis® 10 mg/30 mg/60 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. **Wirkstoff:** Carfilzomib. **▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Jeder Verdachtsfall einer Nebenwirkung sollte gemeldet werden. Zusammensetzung:** Arzneilich wirksamer Bestandteil: Jede Durchstechflasche enthält 10 mg/30 mg/60 mg Carfilzomib. Nach Rekonstitution enthält 1 ml Lösung 2 mg Carfilzomib. Sonstige Bestandteile: Hexakis- und Heptakis-0-(4-sulbutyl)cyclomaltoheptaose-Natriumsalz (1:6,2-6,9), Citronensäure (E 330), Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung). Jeder ml der rekonstituierten Lösung enthält 7 mg Natrium. **Anwendungsgebiet:** Kyprolis® ist in Kombination mit entweder Lenalidomid und Dexamethason oder Dexamethason allein zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit multiplen Myelom indiziert, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Stillende Frauen. Da Kyprolis® in Kombination mit anderen Arzneimitteln angewendet wird, sind deren Fachinformationen bezüglich zusätzl. Gegenanzeigen zu beachten. **Nebenwirkungen:** Sehr häufig: Pneumonie, Infektion der Atemwege, Nasopharyngitis, Thrombozytopenie, Neutropenie, Anämie, Lymphopenie, Hypokaliämie, Hyperglykämie, verminderter Appetit, Schlaflosigkeit, Schwindel, periphere Neuropathie, Kopfschmerzen, Hypertonie, Dyspnoe, Husten, Erbrechen, Diarrhö, Konstipation, abdominale Schmerzen, Übelkeit, Rückenschmerzen, Arthralgie, Schmerzen in den Extremitäten, Muskelkrämpfe, erhöhtes Kreatinin im Blut, Infusionsreaktionen, Pyrexie, periphere Ödeme, Asthenie, Fatigue. Häufig: Sepsis, Grippe, Infektion der Harnwege, Bronchitis, Virusinfektion, Rhinitis, febrile Neutropenie, Leukopenie, Dehydratation, Hyperkaliämie, Hypomagnesiämie, Hyponatriämie, Hyperkalzämie, Hypokalzämie, Hypophosphatämie, Hyperurikämie, Hypoalbuminämie, Angstzustände, Parästhesie, Hypoästhesie, Katarakt, verschwommenes Sehen, Herzinsuffizienz, Vorhofflimmern, Tachykardie, Herzklopfen, tiefe Venenthrombose, Hypotonie, Hautrötung, Lungenembolie, Lungenödem, Epistaxis, oropharyngeale Schmerzen, Dysphonie, Keuchen, pulmonale Hypertonie, Dyspepsie, Zahnschmerzen, erhöhte Alanin-Aminotransferase, erhöhte Aspartat-Aminotransferase, erhöhte Gamma-glutamyl-Transferase, Hyperbilirubinämie, Hautausschlag, Pruritus, Erythem, Hyperhidrose, muskuloskeletale Schmerzen, muskuloskeletale Schmerzen in der Brust, Knochenschmerzen, Myalgie, Muskelschwäche, akutes Nierenversagen, Nierenversagen, Nierenfunktionsstörung, verminderte renale Kreatinin-Clearance, Brustschmerzen, Schmerzen, Reaktionen an der Infusionsstelle, Schüttelfrost, erhöhtes C-reaktives Protein, erhöhte Harnsäure im Blut. Gelegentlich: Infektion der Lunge, Arzneimittelüberempfindlichkeit, hämolytisch-urämisches Syndrom, Tumorlyse-Syndrom, intrakranielle Hämorrhagie, Schlaganfall, Herzstillstand, Myokardinfarkt, myokardiale Ischämie, verringerte Ejektionsfraktion, Perikarditis, Perikarderguss, hypertensive Krisen, Hämorrhagie, ARDS, akutes Nierenversagen, pulmonale Hämorrhagie, interstielle Lungenerkrankung, Pneumonitis, gastrointestinale Hämorrhagie, gastrointestinale Perforation, Leberversagen, Cholestase, Multiorganversagen. Selten: thrombotisch-thrombozytopenische Purpura, thrombotische Mikroangiopathie, posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom, hypertensive Notfälle. **Weitere Angaben:** s. Fach- und Gebrauchsinformation. **Verschreibungspflichtig. Stand der Information: Dezember 2016. AMGEN Europe B.V., 4817 ZK Breda, Niederlande (örtlicher Vertreter Deutschland: AMGEN GmbH, 80992 München)**

## Alle Projekt- und Arbeitsgruppen des Tumorzentrums München auf einen Blick

### Endokrine Tumoren

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

### Gastrointestinale Tumoren

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

### Hirntumoren

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

### Knochentumoren / Weichteilsarkome

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

### Kopf-Hals-Malignome

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

### Leukämien und MDS

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

### Maligne Lymphome

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

### Maligne Melanome

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

### Maligne Ovarialtumoren

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

### Mammakarzinome

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

### Multipl. Myelom

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

### Psycho-Onkologie

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

### Supportive Maßnahmen in der Hämatologie und Onkologie

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

### Tumoren der Lunge und des Mediastinums

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

### Urogenitale Tumoren

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

### Uterusmalignome

Herr Prof. Dr. Ch. Dannecker  
christian.dannecker@med.uni-muenchen.de

### AG Ernährung und Krebs

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

### AG Komplementärmedizin

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

# KLARTEXT

In dieser Rubrik stellen wir Ihnen regelmäßig wichtige Neuzulassungen aus Hämatologie und Onkologie vor, und zwar von unabhängigen Autoren und ohne jeglichen Einfluss der Herstellerfirmen. Dem Tumorzentrum München liegt daran, Ihnen validierte Informationen aus erster Hand zukommen zu lassen.



Klartext

## Carfilzomib (Kyprolis®)

*Carfilzomib ist in Deutschland und Europa seit November 2015 in*

*Kombination mit Lenalidomid und niedrig dosiertem Dexamethason zugelassen zur Therapie des rezidivierten Multiplen Myeloms.*

*Unser Experte Professor Christian Straka ist Leiter der Projektgruppe Multiples Myelom im Tumorzentrum München. Er gibt einen Überblick zum Stellenwert des Präparats.*

### 1. Wie wirkt Carfilzomib?

Carfilzomib ist ein Proteasom-Inhibitor. Es blockiert das Proteasom, also einen Proteinkomplex, der für den Abbau nicht mehr benötigter Proteine in der Zelle unverzichtbar ist. Ohne die Proteasom-Aktivität kommt es zu Kumulationseffekten, die die Zellen schädigen. Gerade Myelomzellen tolerieren diese Effekte nur sehr schlecht und sterben ab.

### 2. Wie groß ist der zu erwartende Nutzen für Patienten?

Die zugrunde liegenden Studienergebnisse können den Zusatznutzen aufgrund der hohen Fallzahl gut quantifizieren: Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason verlängerte das progressionsfreie Überleben (PFS) gegenüber dem Kontrollarm, der aus Lenalidomid und Dexamethason ohne Carfilzomib bestand, von 17,6 auf 26,3 Monate. In einer zweiten Studie wurde Carfilzomib mit Bortezomib verglichen, beide in Kombination mit Dexamethason. Für Carfilzomib lag das mediane PFS bei 18,7 Monaten, für Bortezomib bei 9,4 Monaten. Beide Studien legen also eine Verlängerung des PFS um circa 9 Monate im Vergleich zu bisherigen Standards nahe. Das ist klinisch eindeutig relevant. Von besonderer Bedeutung ist die im Vergleich zu Bortezomib kaum auftretende Polyneuropathie.

### 3. Gibt es Patientengruppen, bei denen das Präparat besonders gut wirkt?

Die Wirksamkeit ist breit, sodass auch Patienten mit sehr unterschiedlichen Merkmalen ihrer Erkrankung von Carfilzomib profitieren können.

### 4. Was müssen verabreichende Ärzte besonders beachten?

Die Therapie mit Carfilzomib ist ab der Zweitlinie zugelassen. Die potenziell auftretenden Nebenwirkungen sind zu berücksichtigen.

### 5. Welche unerwünschten Nebenwirkungen sind zu erwarten?

Neben den hämatologischen Nebenwirkungen treten häufig Dyspnoe oder eine Hypertonie auf. Am schwerwiegendsten sind die kardiotoxischen Nebenwirkungen. Besondere Vorsicht ist also bei Patienten mit kardiologischen Vorerkrankungen geboten. Darüber hinaus muss die Lungen- und Nierentoxizität beachtet werden.

### 6. Wie lange muss das Präparat angewandt werden?

In den Studien wurden die Patienten bis zu 18 Monate lang behandelt, viele Patienten erhielten die Therapie für etwa 1 Jahr. Grundsätzlich wird die Therapie bis zur Progression oder bis zum Auftreten intolerabler Nebenwirkungen durchgeführt.

### 7. Wie hoch sind die Therapiekosten?

Die Therapiekosten liegen in der Größenordnung von 10 000,- Euro pro Monat.

**Carfilzomib stellt eine signifikante Erweiterung der Therapiemöglichkeiten beim Multiplen Myelom in der Rezidivsituation dar. Von besonderer Bedeutung ist das nur sehr geringe Polyneuropathierisiko; die kardiotoxischen Nebenwirkungen müssen jedoch beachtet werden.**



# Stark starten mit der I-O-Kombination. Durch höhere Ansprechrate<sup>2</sup> Perspektive bieten.



## Jetzt zugelassen für Patienten mit fortgeschrittenem Melanom

- stark starten ab der ersten Therapielinie
- unabhängig vom BRAF- und PD-L1-Status<sup>\*,1</sup>

\* OPDIVO<sup>®</sup> ist als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert. Im Vergleich zur OPDIVO<sup>®</sup> Monotherapie wurde in der Kombination OPDIVO<sup>®</sup> mit YERVOY<sup>®</sup> nur bei Patienten mit niedriger Tumor PD-L1-Expression ein Anstieg des progressionsfreien Überlebens (PFS) gezeigt.

1. OPDIVO<sup>®</sup>-Fachinformation, aktueller Stand.

2. Wolchok JD et al. Abstract 9505, ASCO 2016, oral presentation. Im Vergleich zur Ipilimumab-Monotherapie.



Bristol-Myers Squibb



[bms-onkologie.de/immunonkologie](https://bms-onkologie.de/immunonkologie)

**OPDIVO<sup>®</sup>** 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert. **Nierenzellkarzinom (RCC):** OPDIVO<sup>®</sup> 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, Hypokalziämie. **Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab:** Hypothyreose, Kopfschmerzen, trockene Augen, Kolitis, Erbrechen, Bauchschmerzen, Arthralgie, Pyrexie, Neutropenie. **Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab:** Pneumonie, Eosinophilie, Neben-niereninsuffizienz, Hypophyseninsuffizienz, Hypophysitis, Thyroiditis, Dehydrierung, Hepatitis, Uveitis, Tachykardie, Lungenembolie, Gastritis, Urtikaria, Nierenversagen, Schmerzen, Hyperkaliämie. **Gelegentlich:** Bronchitis, diabetische Ketoazidose, Pleuraerguss, Pankreatitis, Psoriasis, Arthritis, tubulointerstitielle Nephritis, Schmerzen in der Brust. **Nivolumab-Monotherapie:** Pneumonie, ana-phylaktische Reaktion, Nebeniereninsuffizienz, Hypophyseninsuffizienz, Hypophysitis, Thyroiditis, Dehydrierung, metabolische Azidose, Hepatitis, Hyperbilirubinämie, Polyneuropathie, Uveitis, Tachykardie, Vaskulitis, Erythema multiforme, Rosazea, 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:** Histiozytär 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 EEIG, Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge UB8 3DH, Vereinigtes Königreich. Stand des Textes: v5 aktuelle Fachinformation.





## Nivolumab/Ipilimumab (Opdivo®/Yervoy®)

*Nivolumab ist in Deutschland und Europa aktuell zugelassen zur Therapie des fortgeschrittenen Melanoms, des metastasierten nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms, des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms und des klassischen Hodgkin-Lymphoms. Ipilimumab wurde bereits 2011 zur Behandlung des metastasierten Melanoms zugelassen. In diesem Beitrag geht es ausschließlich um den Einsatz von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab zur Therapie des fortgeschrittenen, das heißt nicht resezierbaren oder metastasierten Melanoms, welche in Europa seit Mai 2016 zugelassen ist.*

Unser Experte **Dr. Markus Heppt** von der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie des Klinikums der Universität München gibt einen Überblick zum Stellenwert der Präparate-Kombination.

### 1. Wie wirkt Nivolumab und Ipilimumab?

Nivolumab ist ein monoklonaler Antikörper, der gegen das Rezeptorprotein PD-1 (*Programmed Cell Death Protein 1*) gerichtet ist. PD-1 wird auf T- und B-Zellen des Immunsystems exprimiert und interagiert mit seinen zwei Liganden PD-L1 und PD-L2, die von Tumorzellen und Antigen-präsentierenden Zellen exprimiert werden. Die Bindung von PD-1 an PD-L1 beziehungsweise PD-L2 führt über komplexe Signalkaskaden zu einer Inaktivierung von T-Zellen, die für Tumorerkenkung und -abwehr wichtig sind. Nivolumab greift in genau diesen Prozess ein, indem es spezifisch an PD-1 bindet und so dessen Interaktion mit PD-L1 beziehungsweise PD-L2 verhindert. Auf diese Weise kommt es zu einer verstärkten T-Zell-Aktivität, und das Immunsystem des Patienten kann den Tumor wirksamer bekämpfen.

CTLA-4 (*Cytotoxic T-Lymphocyte-Antigen 4*) ist ein Oberflächenmolekül, das bei der Aktivierung und Proliferation von T-Zellen im Lymphknoten eine entscheidende Rolle spielt. Die Bindung des Liganden B7 auf Antigen-präsentierenden Zellen mit CTLA-4 auf T-Zellen führt zu einer Verringerung der T-Zell-Aktivierung. Ipilimumab blockiert CTLA-4 auf T-Zellen, kann so diese Hemmung verhindern und die vom Tumor ursprünglich genutzte Immunbremse wird gelöst.

PD-1 und CTLA-4 sind als wichtige Immun-Checkpoints an verschiedenen Phasen der Immunantwort beteiligt. Ipilimumab wirkt

eher in der Priming-Phase der Immunantwort im Lymphknoten, Nivolumab hingegen in der Effektor-Phase im peripheren Gewebe.

### 2. Wie groß ist der zu erwartende Nutzen für Patienten?

Das progressionsfreie Überleben (*progression-free survival*, PFS) und die Ansprechraten (*overall response rate*, ORR) bei Patienten mit zuvor unbehandeltem, fortgeschrittenem Melanom unter Kombinationstherapie lag bei 11,5 Monaten (PFS) beziehungsweise 58% (ORR), unter Nivolumab hingegen bei 6,9 Monaten beziehungsweise 44%. Mit Ipilimumab allein betrug das PFS noch 2,9 Monate und die ORR 19%. Offensichtlich spielt die Expression des Liganden PD-L1 hierbei eine Rolle. Bei Patienten mit positivem PD-L1-Status ( $\geq 5\%$ ) lag das PFS unter Kombinationstherapie ähnlich wie unter Nivolumab-Monotherapie bei rund 14 Monaten. Bei Patienten mit negativem PD-L1-Status ( $< 5\%$ ) dagegen lag das PFS für die Kombination bei 11,2 Monaten gegenüber 5,3 Monaten für die Nivolumab-Monotherapie.

### 3. Gibt es Patientengruppen, bei denen das Präparat besonders gut wirkt?

Die Ansprechraten, das heißt der Anteil der Patienten, die radiologisch nachgewiesenermaßen eine komplette oder partielle Rückbildung der Metastasen entwickeln, ist unter Kombinationstherapie unabhängig vom PD-L1-Status höher als unter Monotherapie mit Nivolumab. Verbesserungen hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens unter der Kombinationstherapie verglichen mit Nivolumab allein wurden nur bei Patienten mit negativem PD-L1-Status beobachtet.

### 4. Was müssen verabreichende Ärzte besonders beachten?

Unter der Kombinationstherapie treten im Vergleich zur Monotherapie mit Nivolumab deutlich häufiger schwere bis lebensbedrohliche Grad-3/4-Nebenwirkungen auf: 57% für die Kombination gegenüber 20% für die Monotherapie. Irgendeine therapiebedingte Nebenwirkung tritt in der Kombination sogar in über 90% auf. Es handelt sich vor allem um immunvermittelte Nebenwirkungen, die mit immunsuppressiven Medikamenten wie zum Beispiel systemischen Kortikosteroiden behandelt werden müssen. Je nach Schweregrad der Nebenwirkung ist eine Therapiepause oder sogar ein dauerhaftes Absetzen der Kombinationstherapie

notwendig. Die Durchführung der Therapie sollte Ärzten vorbehalten sein, die mit diesen Substanzen Erfahrungen haben.

### 5. Welche unerwünschten Nebenwirkungen sind zu erwarten?

Die häufigsten immunvermittelten Nebenwirkungen betreffen die Haut (Exanthem, Pruritus), den Darm (Kolitis, Diarrhö), das endokrine System, vor allem die Hypophyse (Hypophysitis) sowie die Schilddrüse (Thyreoiditis), die Leber (Hepatitis) und die Lunge (Pneumonitis). Generell kann aber jedes Organ betroffen sein.

### 6. Wie lange muss das Präparat eingesetzt werden?

Die Behandlung sollte so lange fortgesetzt werden wie ein klinischer Nutzen besteht oder bis die Behandlung vom Patienten nicht mehr vertragen wird. Einige Studienergebnisse weisen allerdings auch darauf hin, dass bei Unterbrechungen oder Absetzen noch lang anhaltende positive Effekte erzielt werden können.

### 7. Wie hoch sind die Therapiekosten?

Die Dosierung erfolgt nach Körpergewicht, daher variieren die Kosten. Der öffentliche Apothekenpreis für 100 mg Nivolumab beträgt 1458,62 €, der für 200 mg Ipilimumab 15658,95 €.

**Die Kombinationstherapie mit Ipilimumab und Nivolumab mit einer Ansprechraten von 58% stellt eine neue, hoch effektive Therapiemöglichkeit zur Behandlung des metastasierten malignen Melanoms unabhängig vom BRAF-Mutationsstatus dar. Ein verlängertes PFS im Vergleich zur Nivolumab-Monotherapie ist bisher nur für Patienten mit negativem PD-L1-Status belegt. Überlebensdaten der Phase-III-Studie stehen bisher noch aus. Dem gegenüber steht eine hohe Rate an schweren Nebenwirkungen unter der Kombinationstherapie im Vergleich zur Monotherapie mit Nivolumab. Die Nutzen-Risiko-Abwägung der Kombinationstherapie im Vergleich zur Nivolumab-Monotherapie sollte unter Berücksichtigung der individuellen Patienten- und Tumorcharakteristika vor Therapieeinleitung erfolgen.**

# Gesundheitsgespräche für Menschen mit Krebs

Tumorzentrum München und Bayerische Krebsgesellschaft e.V. laden ein zum sechsten Patiententag am Samstag, den 8. April 2017

Das Gesundheitsgespräch findet statt im Hörsaal A des Klinikums rechts der Isar (Eingang Einsteinstraße). Ab 10 Uhr haben Betroffene, ihre Angehörigen und Freunde und auch interessierte Ärzte die Möglichkeit, sich über Fragen zur Ernährung, zur Psycho-Onkologie und zur Rolle der Bewegung in der Behandlung von Krebserkrankungen zu informieren.

Nach einem Impulsreferat wird das jeweilige Thema im Gespräch zwischen dem Referenten und dem Moderator Werner Buchberger vertieft. Auch das Publikum erhält Gelegenheit zum Austausch mit den Referenten.

Der Eintritt zur Veranstaltung ist frei. Die Organisatoren bitten um Anmeldung unter 089-44005-2238 oder per E-Mail an [TZMuenchen@med.uni-muenchen.de](mailto:TZMuenchen@med.uni-muenchen.de).

## Programm

<b>10:00 Uhr</b>	<b>Begrüßung</b> Volkmar Nüssler   TZM Markus Bessler   BKG e.V.	<b>10:45 Uhr</b>	<b>Übergewicht und Krebs – schadet es wirklich?</b> Dagmar Hauner
	<b>Einführung und Moderation</b> Werner Buchberger	<b>12:00 Uhr</b>	<b>Positiv Denken – was ist dran?</b> Klaus Lang
<b>10:15 Uhr</b>	<b>Kurkuma – was kann es?</b> Beatrice Bachmeier	<b>12:30 Uhr</b>	<b>Sport trotz(t) Krebs?</b> Bianca Spanier



19



Erste zielgerichtete Erhaltungstherapie

**GETESTET**  
auf BRCA  
**THERAPIERT**  
mit Lynparza\*

\*Lynparza beim Platin-sensitiven Ovarialkarzinom-Rezidiv mit BRCA Mutation

Verlängert das PFS auf 11,2 Monate<sup>1</sup>  
Orale, gut verträgliche Therapie<sup>1</sup>  
Erster zugelassener PARP-Inhibitor<sup>2</sup>

**Lynparza**<sup>TM</sup>  
olaparib

<sup>1</sup> Ledermann J et al. Lancet Oncol 2014; 15 (8): 852-61.  
<sup>2</sup> Fachinformation Lynparza, Stand Dezember 2016.

#### Lynparza<sup>TM</sup> 50 mg Hartkapseln

▽ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden.  
**Wirkstoff:** Olaparib. Verschreibungspflichtig. **Zusammensetzung:** Jede Hartkapsel enthält 50 mg Olaparib. **Sonstige Bestandteile:** Kapselinhalt: Macrogolglycerollaurate (32 EO-Einheiten) (Ph.Eur.), Kapselhülle: Hypromellose, Titandioxid (E171), Gellan Gummi (E418), Kaliumacetat, Drucktinte: Schellack, Eisen(II,III)-oxid (E172). **Anwendungsgebiet:** Lynparza wird als Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines BRCA-mutierten (Keimbahn und/oder somatisch) *high-grade* serösen epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms angewendet, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen (vollständiges oder partielles Ansprechen). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen sonstigen Bestandteil. Stillen während der Behandlung und 1 Monat nach Einnahme der letzten Dosis. **Nebenwirkungen:** Möglicherweise dringend ärztliche Behandlung ist erforderlich bei folgenden Nebenwirkungen: *Sehr häufig:* Neutropenie, Lymphopenie, Anämie; *Häufig:* Thrombozytopenie. Andere Nebenwirkungen sind: *Sehr häufig:* Kopfschmerzen, Schwindel, verminderter Appetit, Erschöpfung (einschließlich Asthenie), Übelkeit, Erbrechen, Dysgeusie, Dyspepsie, Diarrhö, Anstieg des Kreatinin-Wertes im Blut, Erhöhung des mittleren korpuskulären Volumens. *Häufig:* Stomatitis; Schmerzen im Oberbauch.  
**Weitere Hinweise:** siehe Fachinformation. **Pharmazeutischer Unternehmer:** AstraZeneca GmbH; 22876 Wedel, E-Mail: [azinfo@astrazeneca.com](mailto:azinfo@astrazeneca.com), [www.astrazeneca.de](http://www.astrazeneca.de), Servicehotline für Produktanfragen: 0800 22 88 660.  
**Stand:** Dezember 2016. 1026150011/16

# CHEMO oder KEINE CHEMO

Für Brustkrebs im Frühstadium  
Keine Fragen. Nur Antworten.



## Brustkrebs – Chemotherapie ja oder nein?

Patientinnen mit frühem Brustkrebs werden bei einem geringen klinischen Risiko für die Entwicklung von Fernmetastasen adjuvant mit einer alleinigen endokrinen Therapie und bei hohem Risiko mit einer zusätzlichen Chemotherapie behandelt. Der MammaPrint-Test identifiziert Patientinnen, die von einer solchen Chemotherapie nicht profitieren.

Die kürzlich im New England Journal of Medicine veröffentlichte MINDACT-Studie konnte zeigen, dass durch den Einsatz des MammaPrint-Tests 46% der Patientinnen mit klinisch hohem Risiko eine Chemotherapie erspart werden kann. Diese Studie ist bisher die einzige prospektive Phase-III-Studie mit medizinischem Evidenzgrad 1A, die einen Genexpressionstest mit der klinisch-pathologischen Risikoeinschätzungen verglichen hat.

## 46 % der Hochrisiko-Patientinnen wird die Chemotherapie erspart <sup>1</sup>

In dieser multizentrischen, europäischen Studie wurden 6693 Patientinnen untersucht, davon konnte 1550 Patientinnen, die nach klinisch-pathologischen Standardkriterien ein hohes Metastasierungsrisiko hatten, durch den Einsatz des 70-Gen-Tests ein niedriges Metastasierungsrisiko bescheinigt werden.

## 94,7 % dieser Patientinnen hatten nach 5 Jahren keine Fernmetastasen entwickelt

Dabei hatten 48% der 1550 Patientinnen 1–3 positive Lymphknoten, 58% einen Tumor größer als 2 cm und 93% ein Tumorigradung von 2 oder 3 – also eindeutige Hochrisiko-Faktoren. Trotzdem haben diese Patientinnen eine derart gute Prognose, dass eine adjuvante Chemotherapie keinen Nutzen bringt und diese sicher auf eine Chemotherapie verzichten können. Der FDA-zertifizierte MammaPrint-Test (FFPE) analysiert 70 Gene, die im Gegensatz zu anderen genomischen Brustkrebstests alle 7 Wege abdecken, die eine Tumorzelle bis zur erfolgreichen Entwicklung einer Fernmetastase durchlaufen muss (die sogenannte „Metastatische Kaskade“). Das Ergebnis ist binär und lautet entweder „Hohes Risiko“ oder „Niedriges Risiko“. Die MINDACT-Studie belegt den Zusatznutzen von MammaPrint® beim Einsatz in der klinischen Praxis auf höchstem medizinischen Evidenzgrad und hilft Übertherapien sicher zu vermeiden.

1. Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J et al. 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer. N Engl J Med. 2016; 375:717-29.