ISSN 1437-8019
Einzelverkaufspreis 4,– €

TZM News

Sonderausgabe
1 | 2020

Herrschinger

Hämato-Onkologie-Symposium 2020

- **Update Pankreaskarzinom**
  Hana Algül, Klinikum rechts der Isar der TU München
- **Aktuelle Entwicklungen in der onkologischen Thoraxchirurgie**
  Holger Vogelsang, Klinikum Garmisch-Partenkirchen
- **Update Metastasiertes Mammakarzinom**
  Rachel Würstlein, LMU Klinikum München
- **Follikuläre Lymphome**
  Marcus Hentrich, Rotkreuzklinikum München
- **CAR-T-Zell-Therapie: Klinische Anwendung und aktuelle Entwicklungen**
  Simon Heidegger und Angela Krackhardt, Klinikum rechts der Isar der TU München

CCC MÜNCHEN
COMPREHENSIVE
CANCER CENTER

TZM

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

Roche
Die Therapieformen in der CLL sind bunter geworden.
Und das ist gut für alle.

Prof. Dr. Volkmar Nüssler
Dr. Hermann Dietzfelbinger
Dr. Max Hubmann

Liebe Leserin, lieber Leser,

auch am Herrschinger Hämato-Onkologie-Symposium sind die Auswirkungen von Sars-CoV-2 nicht spurlos vorbeigegangen. Wir haben unser 22. Symposium zunächst von März auf Juli 2020 verlegen müssen und waren zumindest einigermaßen davon überzeugt, dass wir unsere Teilnehmer und Referenten zu diesem Termin wieder in die Ammersee-Metropole Herrsching würden einladen können. Es kam bekannterweise anders, und zum ersten Mal in seiner Geschichte ging das Symposium virtuell über die digitale Bühne.

Und es ging nicht nur besser als erwartet, es ging sehr gut. Die Vortragenden haben durch die Bank sehr gute Noten erhalten, wir konnten viele Online-Teilnehmer live in die Diskussion mit einbeziehen. Ganz offensichtlich ist es einfacher, am eigenen PC eine Frage in den Chat zu schreiben als im Saal aufzustehen, sich an ein Mikrofon zu begeben und eine Frage zu formulieren.

Wie dem auch sei: Am überzeugendsten waren am Ende die Teilnehmerzahlen. Im Vorfeld hatten sich 235 Teilnehmer registriert, 70% davon waren Ärztinnen und Ärzte. In der virtuellen Industrieausstellung und im Vortragssaal bewegten sich am Tag der Veranstaltung immerhin 158 Teilnehmer, ebenfalls zu 70% Kolleginnen oder Kollegen, im virtuellen Vortragsraum waren ständig um die 120 Zuhörerinnen und Zuhörer versammelt. Solche Zahlen gab es in der 22-jährigen Geschichte des Herrschinger Symposiums noch nie. Dieser Erfolg spricht sehr für eine Fortsetzung des digitalen Formats auch im nächsten Jahr. Ideal wäre es, wenn es im März 2021 gelingen könnte, beides anzubieten: Eine Präsenz- und parallel dazu auch eine Digitalveranstaltung. Wir arbeiten daran.

Jetzt aber freuen Sie sich auf die vertiefenden Beiträge, die unsere Referenten im Anschluss an die Veranstaltung für diese Sonderausgabe der TZM/CCCM-News verfasst haben. Der Stand des Wissens für alle Beiträge ist der Juli 2020, sprich die Zeit nach der ASCO-Jahrestagung. Wir danken dem Tumorzentrum München und dem Comprehensive Cancer Center München für die Gelegenheit zu dieser Publikation. Nicht zuletzt gilt unser Dank den zahlreichen Unterstützern und Sponsoren, ohne deren Beitrag das Herrschinger Symposium so nicht hätte stattfinden können. Ihnen, unseren Leserinnen und Lesern, wünschen wir eine anregende und erkenntnisreiche Lektüre.

Herzlichst Ihre

Volkmar Nüssler Hermann Dietzfelbinger Max Hubmann

Herrschinger Hämato-Onkologie-Symposium 2020

Update Pankreaskarzinom 4
Hana Algül, Klinikum rechts der Isar der TU München
Das Pankreaskarzinom gehört trotz intensiver Bemühungen nach wie vor zu den Malignomen mit der höchsten Mortalität.

Aktuelle Entwicklungen in der onkologischen Thoraxchirurgie 8
Holger Vogelsang, Klinikum Garmisch-Partenkirchen
Individualisierte Tumortherapie: dieser Forderung der Onkologie stellt sich auch die moderne Thoraxchirurgie.

Update Metastasiertes Mammakarzinom 15
Rachel Würstlein, LMU Klinikum München
Symptomkontrolle, Lebensqualität, aber auch verlängertes Überleben: diese drei Stichworte beschreiben die Zielsetzung in der Behandlung von Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom.

Follikuläre Lymphome 21
Marcus Hentrich, Rotkreuzklinikum München
Neues zu Therapieoptionen in frühen und fortgeschrittenen Stadien, zur Erhaltungstherapie und zur Rezidivtherapie.

CAR-T-Zell-Therapie: Klinische Anwendung und aktuelle Entwicklungen 4
Simon Heidegger und Angela Krackhardt, Klinikum rechts der Isar der TU München
CAR-T-Zelltherapien haben sich bei Patienten mit bestimmten rezidivierten oder refraktären hämatologischen Neoplasien als vielversprechende neue Behandlungsoptionen erwiesen.

Projekt- und Arbeitsgruppen des TZM 11

Impressum 19

Update Pankreaskarzinom

Prof. Dr. med. Hana Algül

Comprehensive Cancer Center München am Klinikum rechts der Isar,
Technische Universität München

Das Pankreaskarzinom gehört trotz intensiver Bemühungen zur Verbesserung in Diagnostik und Therapie nach wie vor zu den Malignomen mit der höchsten Mortalität. Die späte Detektion des Tumors in zumeist fortgeschrittenen Stadien sowie das aggressive Voranschreiten der Erkrankung stellen eine wesentliche Herausforderung für die Entwicklung neuer Therapiestrategien dar. In den letzten Jahren konnten jedoch maßgebliche Fortschritte in der Behandlung von Patienten mit Pankreaskarzinom erzielt werden.

Bisher wurden Patienten mit der Erstdiagnose „primär resektables Pankreaskarzinom" direkt einer Operation zugeführt, wohingegen lokal fortgeschrittene Tumoren keiner kurativen Behandlung mehr zugängig waren. Zudem war selbst nach einer kurativ intendierten Operation eine hohe Rezidivrate zu verzeichnen. Dies hat sich zuletzt gewandelt. Dank neuer adjuvanter Chemotherapiekonzepte konnte die Prognose nach Operation deutlich verbessert werden. Mithilfe multimodaler neoadjuvanter Therapiekonzepte lassen sich auch lokal fortgeschrittene Pankreaskarzinome einer Operation zuführen.

Adjuvante Therapie des Pankreaskarzinoms

Die hohen Rückfallraten bei doch sehr hohem Anteil R1-resezierter Tumoren erfordern standardmäßig eine adjuvante Therapie. Bis vor Kurzem war eine adjuvante Therapie mit Gemcitabin für 6 Monate der Therapiestandard [1]. Die Kombination von Gemcitabin mit Capecitabin zeigte sich bei verlängertem Gesamtüberleben in der ESPAC-4 Studie [2] als weitere Option, kommt jedoch bei ungünstigem Nebenwirkungsprofil nur bei Patienten in einem gutem Allgemeinzustand infrage und wird bei nur minimalem Vorteil gegenüber der Monotherapie selten eingesetzt. Ein weiterer Grund für die Zurückhaltung gegenüber den ESPAC-4-Daten besteht in den 2018 publizierten Daten zur adjuvanten Therapie mit modifiziertem FOLFIRINOX (ohne 5-Fluorouracil-Bolus) [3]. Dieses Schema stellt eine potente adjuvante Chemotherapie dar, die im Vergleich zu Gemcitabin zu einer deutlichen Verlängerung des Gesamtüberlebens auf etwa 20 Monate und des tumorfreien Überlebens um 9 Monate geführt hat.

Im Rahmen der APACT-Studie wurde zuletzt eine adjuvante Therapie mit der Kombination aus Gemcitabin und nab-Paclitaxel untersucht, welche in der palliativen Therapie gute Ergebnisse erzielen konnte [4]. Hier zeigte sich in der adjuvanten Therapie jedoch kein Überlebensvorteil. Somit sollte mFOLFIRINOX bei Patienten in einem guten Allgemeinzustand als bevorzugtes Therapieregime zur Anwendung kommen (Abb. 1). Für Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand empfiehlt sich weiterhin eine Therapie mit Gemcitabin.

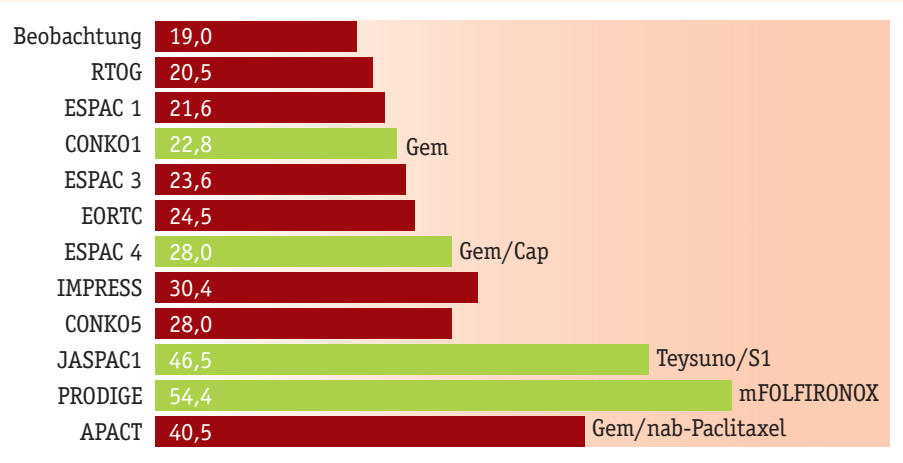


Abbildung 1: Adjuvante Therapieansätze und medianes Gesamtüberleben in Monaten. Grün unterlegt sind Ergebnisse positiver Studien. Rot unterlegt sind die Ergebnisse negativer Studien.

Neoadjuvante Therapiekonzepte beim Pankreaskarzinom

Da das Pankreaskarzinom nur in einem kleinen Prozentsatz in einem primär resektablen Stadium detektiert wird, wurden in den letzten Jahren neoadjuvante Behandlungsansätze entwickelt, welche auch bei bereits lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinomen ein kuratives Behandlungskonzept ermöglichen sollen. Zudem wird auch bei primär resektablen Pankreaskarzinomen untersucht, ob neoadjuvante Therapien zu einer besseren Rate an R0-Resektionen führen und das Rezidivrisiko vermindern können. Weiter erhofft man sich, alle Patienten einer systemischen Therapie zuführen zu können, was postoperativ häufig nicht mehr möglich ist.

Den angestrebten Vorteilen steht zumindest bei primär resektablen Tumoren im Wesentlichen das Risiko eines Progresses der Er-

krankung unter der neoadjuvanten Chemotherapie gegenüber. Um dies zu vermeiden und bei lokal fortgeschrittenen Tumoren ein Downstaging zu erzielen, sind für neoadjuvante Therapieansätze potente Chemotherapieregime wie das FOLFIRINOX- und das Gemcitabin/nab-Paclitaxel-Protokoll nötig. Die relevanteste Studie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms in Deutschland ist die bereits abgeschlossene und in Auswertung befindliche NEOLAP- Studie [4]. In dieser Studie wird der Stellenwert einer Gemcitabin/nab-Paclitaxel- oder Gemcitabin/nab-Paclitaxel/FOLFIRINOX-Chemotherapie auf die Resektionsrate lokal fortgeschrittener Tumoren überprüft.

Auf dem ASCO 2020 wurden die Daten der ESPAC-5F-Studie vorgestellt [18]. In der vierarmigen, prospektiven, randomisierten Phase-II-Studie erhielten Patienten mit Borderlineresektablem Pankreaskarzinom entweder direkt eine Operation oder eine neoadjuvante Therapie mit Gemcitabin plus Capecitabin (GEMCAP) oder FOLFIRINOX oder eine Chemoradiotherapie (CRT; 50,4 Gy, Capecitabin). Das Gesamtüberleben war für Patienten mit neoadjuvanter Therapie signifikant verlängert. Diese Studie belegt erneut, dass eine primäre Resektion fortgeschrittener Pankreaskarzinome nicht sinnvoll ist.

Ob dies angesichts der hohen R1-Resektionsraten auch für die lokal begrenzten und primär resektablen Tumoren gilt, wird in verschiedenen Studien überprüft (zum Beispiel NEONAX in Deutschland). Die Daten der SWOG-Studie [17] belegen, dass beide in der Palliation eingesetzten Chemotherapieregime (Gem/nabP oder FOLFIRINOX) hohe R0-Resektionsraten erzielen können, aber das Gesamtüberleben im Vergleich zu den Daten der PRODIGE-Studie [3, 10] nicht wesentlich verbessern. Allerdings zeigt diese Studie, dass ein solches Konzept bei primär resektablen Tumoren für ausgewählte Patienten durchaus sinnvoll sein kann.

Dieser Beitrag entstand auf Grundlage eines Vortrags des Autors beim 22. Herrschinger Hämato-Onkologie-Symposium (Webinar) am 11. Juli 2020 in Herrsching am Ammersee.

Palliative Therapie des Pankreaskarzinoms

Lange Zeit war die palliative Chemotherapie des Pankreaskarzinoms auf eine Behandlung mit Gemcitabin als Monotherapie beschränkt. Der damit gewonnene Vorteil war im Hinblick auf die Prognose der Erkrankung eher gering. In den letzten Jahren konnten sich jedoch neue Therapieoptionen etablieren, die eine relevante Verbesserung des Krankheitsverlaufs mit sich gebracht haben. In der Erstlinie der palliativen Chemotherapie des Pankreaskarzinoms stehen bei Patienten in einem guten Allgemeinzustand (ECOG 0-1) sowohl eine Behandlung mit Gemcitabin/nab-Paclitaxel als auch mit FOLFIRINOX zur Verfügung.

Im Vergleich mit dem alten Standard Gemcitabin konnte für beide Varianten ein deutlicher Vorteil gezeigt werden. Die Kombination von Gemcitabin mit nab-Paclitaxel führte im Rahmen der MPACT- Studie zu einem Ansprechen in 20%–30% der Fälle und zu einem medianen Gesamtüberleben von 8,5 Monaten [6]. Im Vergleich hierzu zeigte sich im Rahmen der PRODIGE4/ACCORD11-Studie, welche die Anwendung von FOLFIRINOX in einem palliativen Setting untersuchte, ein Ansprechen von 30%–35% bei einem medianen Gesamtüberleben von 11,1 Monaten.

Hierbei gilt es jedoch zu berücksichtigen, dass sich die Patienten in der PRODIGE4/ACCORD11-Studie entsprechend der Einschlusskriterien (ECOG 0–1, Alter <76 Jahre) im Vergleich zur MPACT-Studie (Karnofsky-Index 75%, Alter etc.) in einem besseren Allgemeinzustand befanden und entsprechend strenger selektioniert wurden. In Anbetracht der Studiendaten ist es empfehlenswert, Patienten in einem sehr guten Allgemeinzustand und <76 Jahre mit FOLFIRINOX zu behandeln, wohingegen bei älteren Patienten, welche sich in einem leicht reduzierten, insgesamt aber noch guten Allgemeinzustand befinden, Gemcitabin/nab-Paclitaxel zum Einsatz kommen sollte.

Zweitlinientherapien des Pankreaskarzinoms

Mittlerweile gibt es beim Pankreaskarzinom auch Zweitlinientherapien. Die Wahl dieser Therapien richtet sich nach dem Allgemeinzustand des Patienten, den bisher angewendeten Chemotherapien und den daraus entstandenen Toxizitäten wie zum Beispiel Polyneuropathien.

Nach einer Erstlinientherapie mit Gemcitabin/nab-Paclitaxel kommt in der Regel ein 5-FU-basiertes Therapieregime zur Anwendung, zum Beispiel OFF (Oxaliplatin/5-FU/Folinsäure. Ist es im Rahmen der Erstlinientherapie bereits zur Ausbildung einer Polyneuropathie gekommen, sollte eine Platinhaltige Chemotherapie wie OFF jedoch vermieden werden. Weitere Optionen in der Zweitlinie sind die Kombination aus 5-FU/LV/nal-IRI und FOLFIRI. Mit einer Behandlung mittels 5-FU/LV/nal-IRI konnte ein Gesamtüberleben von 6,1 Monaten im Vergleich zu 4,2 Monaten in der 5-FU-Kontrolle erzielt werden; die Therapie mit FOLFIRI führte zu einem Gesamtüberleben von 5 Monaten.

Patienten, die in der Erstlinie FOLFIRINOX erhielten, sollten einer Gemcitabin-basierten Zweitlinientherapie zugeführt werden. Sofern der Patient sich noch in einem guten oder nur leicht reduzierten Allgemeinzustand befindet, kann eine Therapie mit Gemcitabin /nab-Paclitaxel erfolgen. Hierfür wurde im Rahmen einer Studie ein medianes Gesamtüberleben von 8,8 Monaten berichtet. Befindet sich der Patient in einem reduzierten Allgemeinzustand, kann ferner eine Therapie mit Gemcitabin allein oder gegebenenfalls mit Erlotinib erfolgen. Die bisher einzige große Studie, die Daten zur Drittlinientherapie beim Pankreaskarzinom erhoben hat, ist die NAPOLI-1-Studie, in deren Rahmen die Kombination aus 5-FU/nal-IRI zum Einsatz kam [13]. Entsprechend ist 5-FU/LV/nal-IRI nach Gemcitabin-basierter Vortherapie die bisher einzige validierte Drittlinientherapie. Hierbei gilt es jedoch zu bedenken, dass sich die meisten Patienten nach 2 Therapielinien nicht mehr in einem Zustand befinden, der eine sinnvolle chemotherapeutische Behandlung zulässt. In diesem Fall sollte ein Vorgehen im Sinne von best supportive care besprochen werden (Abb. 2).

Weiter auf Seite 6

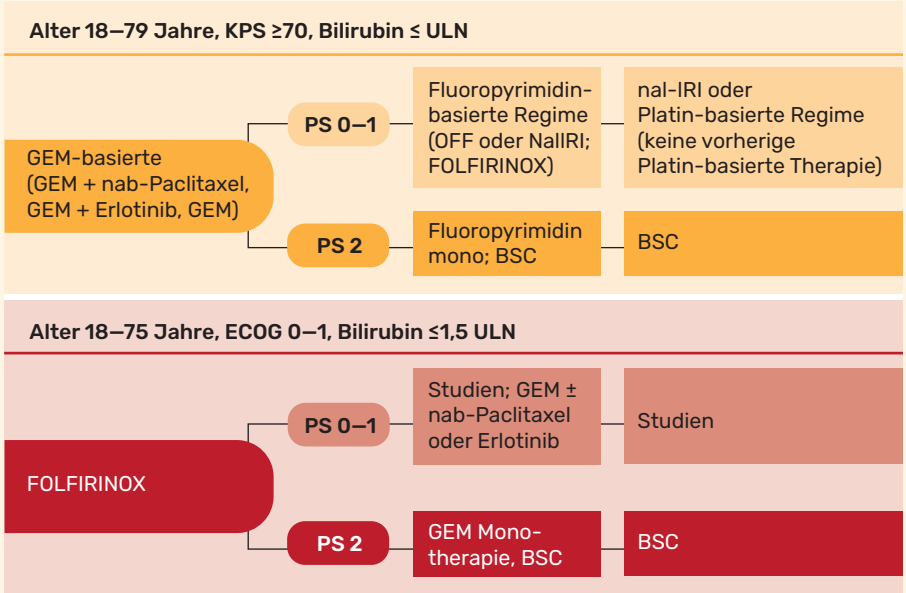


Abbildung 2: Mögliche Therapiesequenz beim Pankreaskarzinom. BSC Best Supportive Care, ECOG Performance-Status der Eastern Cooperative Oncology Group, GEM Gemcitabin, KPS Karnofsky Performance Status (%), PS Perfomance Status, ULN obere Grenze des Normalen.

Molekular zielgerichtete Therapie

Heutzutage ergeben sich interessante neue therapeutische Ansätze für Patienten mit bestimmten genetischen Alterationen des Tumors. Genetische Untersuchungen des Tumors sind an Hochleistungszentren heutzutage Standard. Diese werden vor allem vor dem Hintergrund des technologischen Fortschritts durch Next-Generation Sequencing (NGS) und der Entwicklung neuartiger individualisierter Modellsysteme in Zukunft immer wichtiger werden.

BRCA-Mutationen in der Keimbahn prädisponieren nicht nur zur Entwicklung von Mamma- und Ovarialkarzinomen, sondern auch zu Pankreaskarzinomen. Gerade diese Pankreaskarzinome scheinen auf eine Platin-haltige Therapie besonders gut anzusprechen. Daher überprüfte die POLO-Studie, ob eine Erhaltungstherapie mit PARP-Inhibitoren die progressionsfreie Zeit verlängern kann. PARP-Inhibitoren verhindern die Reparatur Platin-induzierter DNA-Schäden und können – wie auch beim Mamma- und Ovarialkarzinom gezeigt – die Wirkung der Chemotherapie nachhaltig verstärken. Tatsächlich zeigte die PARP-Therapie mit Olaparib ein deutlich verlängertes PFS. Damit ist die POLO-Studie die erste positive Biomarker-getriebene Studie zum Pankreaskarzinom.

Die Daten der TAIPUR-Registerstudie legen darüber hinaus nahe, dass möglicherweise somatische Mutationen, also nur im Tumor vorkommende genetische BRCA-Alterationen, ebenso auf PARP-Inhibitoren ansprechen. Damit würde sich der Anteil der Patienten von 7,5% in der POLO-Studie für Keimbahnmutationen auf bis zu 30% erhöhen können.

Zusammenfassung

Das metastasierte Pankreaskarzinom bleibt eine therapeutische Herausforderung. Studien der letzten Jahre führten zur Einführung zweier Erstlinientherapieoptionen, die im Vergleich zum bisherigen Standard Gemcitabin einen erkennbaren Fortschritt zeigten. Die Wahl der Erstlinientherapie richtet sich nach dem ECOG, Alter und Komorbiditäten. Etwa 50% der Patienten eignen sich für mittlerweile verfügbare Zweitlinientherapien. Solche Zweitlinientherapien ermöglichen erstmals Therapiesequenzen. Genetische Analysen des Pankreaskarzinoms können neue therapeutische Strategien eröffnen und individuelle Therapieansätze ermöglichen.

Literatur

[1] Oettle H, Post S, Neuhaus P, et al. (2007) Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. JAMA; 297: 267-77.

[2] Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, et al. (2017) Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet;389: 1011-1024.

[3] Conroy T, Hammel P, Hebbar M, et al. (2018) Unicancer GI PRODIGE 24/CCTG PA.6 trial: FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. N Engl J Med. Dec 20;379(25):2395-2406.

[4] Kunzmann V, Algül H, Goekkurt E, et al. (2019) Conversion rate in locally advanced pancreatic cancer (LAPC) after nab- Paclitaxel/Gemcitabine- or FOLFIRINOX- based induction chemotherapy (NEOLAP)- Final Results of a multicenter randomised Phase 2 AIO trial. Annals of Oncology; 30: 253- 324

[5] van Tienhoven G, Versteijne E, Suker M, et al. (2020) Preoperative chemoradiotherapy versus immediate surgery for resectable and borderline resectable pancreatic cancer (PREOPANC-1): A randomized, controlled, multicenter phase III trial. J Clin Oncol; 38(16):1763-1773.

[6] von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, et al. (2013) Increased survivial in pancreatic cancer with nab- paclitaxel plus gemcitabine. N Engl J Med; 369: 1691- 1703

[7] Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. (2011) FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. N Engl J Med; 364: 1817- 1825

[8] Golan T, Hammel P, Reni M, et al. (2019) Maintenance Olaparib for Germline BRCA- Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. N Engl J Med; 381: 317- 327

[9] Stein SM, James ES, Deng Y, et al. (2016) Final analysis of a phase II study of modified FOLFIRINOX in locally advanced and metastatic pancreatic cancer. Br J Cancer; 114: 737-43.

[10] Dahan L, Phelip JeanM, Le Malicot K, et al. (2018) FOLFIRINOX until progression, FOLFIRINOX with maintenance treatment, or sequential treatment with gemcitabine and FOLFIRI.3 for first-line treatment of metastatic pancreatic cancer: A randomized phase II trial (PRODIGE 35- PANOPTIMOX). ASCO; Abstract 4000.

[11] Ueno H, Ikeda M, Ohkawa S, et al. (2013) Randomized phase III study of gemcitabine plus S- 1, S- 1 alone, or gemcitabine alone in patients with locally advanced and metastatic pancreatic cancer in Japan and Taiwan: GEST study. J Clin Oncol;31:1640- 48.

[12] Pelzer U, Schwaner I, Stieler J, et al. (2011) Best supportive care (BSC) versus oxaliplatin, folonic acid and 5- fluorouracil (OFF) plus BSC in patients for second- line advanced pancreatic cancer: a phase III- study from the German CONKO-study group. Eur J Cancer; 47: 1676- 1681.

[13] Wang-Gillam A, Li CP, Bodoky G, et al. (2016) Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine- based therapy (NAPOLI- 1): a global randomised, open- label, phase 3 trial. Lancet; 387: 545- 557.

[14] Gebbia V, Maiello E, Giuliani F, et al. (2010) Irinotecan plus bolus/ infusional 5- fluorouracil and leucovorin in patients with pretreated advanced pancreatic carcinoma: a multicenter experience of the Gruppo Oncologico Italia Meridionale. Am J Clin Oncol; 33: 461- 464.

[15] Zaniboni A, Aitini E, Barni S, et al. (2012) FOLFIRI as second- line chemotherapy for advanced pancreatic cancer: a GISCARD multicenter phase II study. Cancer Chemother Pharmacol; 69: 1641- 1645.

[16] Portal A, Pernot S, Tougeron D, et al. (2015) Nab- paclitaxel plus gemcitabine for metastatic pancreatic adenocarcinoma after FOLFIRINOX failure: an AGEO prospective multicentre cohort. Br J Cancer; 113: 989- 995.

[17] Sohal D, Duong MT, Ahmad SA, et al. (2020) SWOG S1505: Results of perioperative chemotherapy (peri-op CTx) with mFOLFIRINOX versus gemcitabine/nab-paclitaxel (Gem/nabP) for resectable pancreatic ductal adenocarcinoma (PDA). Journal of Clinical Oncology 38, no. 15_suppl (May 20) 4504-4504.

[18] Ghaneh P, Palmer DH, Cicconi S (2020) ESPAC-5F: Four-arm, prospective, multicenter, international randomized phase II trial of immediate surgery compared with neoadjuvant gemcitabine plus capecitabine (GEMCAP) or FOLFIRINOX or chemoradiotherapy (CRT) in patients with borderline resectable pancreatic cancer. Journal of Clinical Oncology 38, no. 15_suppl (May 20) 4505-4505.

BEI METASTASIERTEM PANKREASKARZINOM

MIT ONIVYDE® AUF RICHTIGEM KURS.

EINZIG ZUGELASSENE POST-GEMCITABIN THERAPIE

onivyde®
pegylated liposomal irinotecan

Onivyde® pegylated liposomal Pflichtinformation

Onivyde pegylated liposomal 4,3 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionsdispersion. Wirkstoff: Irinotecan. **Zusammensetzung:** Eine 10-ml-Konzentrat-Durchstechfl. enthält 43 mg wasserfreies Irinotecan als freie Base (als Irinotecan-Sucrosofatsalz in pegylierter liposomaler Formulierung). 1 ml Konzentrat enthält 4,3 mg wasserfreies Irinotecan als freie Base (als Irinotecan-Sucrosofatsalz in pegylierter liposomaler Form). Sonst. Bestandteile: DSPC, Cholesterol, MPEG-2000-DSPE, Sucrosofat, HEPES-Puffer, Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Zur Behandlung des metastasierten Adenokarzinoms des Pankreas in Kombination mit 5-Fluorouracil (5-FU) und Leucovorin (LV) bei erwachsenen Patienten, deren Erkrankung unter einer Gemcitabin-basierten Therapie fortgeschritten ist. **Dos. u. Art d. Anw.:** Verordnung und Anw. nur durch Ärzte und/oder and. med. Fachpersonal, die mit Anw. von antineoplast. AM vertraut sind. Empf. Dosis: 70 mg/m2 i.v. über 90 Min., gefolgt von LV 400 mg/m2 i.v. über 30 Min. u. 5-FU 2.400 mg/m2 i.v. über 46 Std. alle 2 Wo. Onivyde pegylated liposomal darf nicht als einziger Wst. verabreicht werden. Reduz. Anfangsdosis bei UGT1A1*28-Allel-homozygoten Pat.: 50 mg/m2; Dosissteig. auf 70 mg/m2 bei Verträgl. für nachfolgende Zyklen mögl. Dos.anpassungen aufgrund Grad 3 od. 4 Tox. empfohlen. **Gegenanzeigen:** Schwere Überempfindlichkeit geg. Irinotecan oder sonst. Bestandteile in der Anamnese. Stillen. **Warnhinweise:** Onivyde pegylated liposomal ist nicht äquivalent zu and. nicht-liposomalen Irinotecan-Formulierungen. Keine Austauschbarkeit. Myelosuppr./Neutropenie: Großes Blutbild währ. Therapie überwachen; Pat. sollte Risiko v. Neutropenie u. Bedeutung von Fieber bekannt sein; febrile Neutrop. im KH m. i.v. Breitbandantibiotika behandeln; bei schweren hämatol. Ereign. Dosisred. od. Therapieabbruch empf.; nicht anw. bei schwerem Knochenmarkversagen; Risiko erhöht bei asiat. Pat. (für schwere u. febrile Neutrop.) u. UGT1A1*28-Allel homozygoten Pat. (Genotyp 7/7) (für Neutropenie). Immunsuppr. Wst. u. Impfstoffe: Schwerwieg. od. tödl. Infekt. bei Gabe v. Lebendimpfst. bzw. attenuierten Lebendimpfst. bei abwehrgeschwächten Pat. mögl. Diarrhoe: Bei früher Diarrhoe (≤ 24h nach Ther.-beginn) prophyl. od. therap. Atropin-Beh. mögl., wenn nicht kontraind.;. Pat. auf Risiko einer spät einsetz. Diarrhoe (entkräftend, selten lebensbedr.) hinweisen; orale Antibiotika empf., falls Diarrhoe länger als 24 h trotz Loperamid; Ther. aussetzen bis Diarrhoe ≤ Grad 1; keine Anw. bei Darmobstruktion u. chron. entzündl. Darmerkr. solange akut symptomatisch. Cholinerg. Rkt.: Rhinitis, erh. Speichelbildung, Hitzegefühl, Diaphorese, Bradyk., Miosis u. Hyperperistaltik bei früher Diarrhoe mögl.; Atropin Gabe empfohlen. Akute Infusionsrkt.: Bei schweren Überempfindl.rkt. absetzen. Vorherige Whipple-Operation: Risiko für schwere Infekt. erhöht; Pat. auf Infektionsanzeichen überwachen. Gefäßerkr.: Pat. über Anzeichen u. Sympt. e. Thromboembolie informieren u. anweisen bei Sympt. sofort Arzt aufzusuchen. Lungentox.: Ereign. ähnl. interstit. Lungenerkr. mit tödl. Ausgang bei Pat., die Onivyde pegylated liposomal erhielten, berichtet; Pat. m. Risikofaktoren (vorbest. Lungenkr., pneumotox. AM, CSF od. vorangeg. Strahlenther.) vor u. währ. Behandl. engmaschig auf respirat. Sympt. überwachen; bei Dyspnoe, Husten und Fieber (neu od. progredient) Ther. bis diagn. Abklärung unterbrechen; Absetzen b. bestätigter Diagnose. Leberfunkt.stör.: Bei Hyperbilirubinämie höhere Gesamt-SN-38-Konz. u. erhöhtes Neutropenierisiko; gr. Blutbild regelm. kontr. bei Gesamtbili. 1,0-2,0 mg/dl; Vorsicht b. Leberfunkt.stör. (Bili. >2xULN, Transaminasen >5xULN). Nierenfunkt.stör.: keine Daten. Untergewicht (BMI<18,5 kg/ m2): Vorsicht. Sonst. Best.: Enthält Natrium. **Interaktionen:** Starke CYP3A4-Induktoren z.B. Antikonvulsiva (Phenytoin, Phenobarbital oder Carbamazepin), Rifampicin, Rifabutin, Johanniskraut: Irinotecan-Exposition verringert. Starke CYP3A4-Inhibitoren (Grapefruitsaft, Clarithromycin, Indinavir, Lopinavir, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, Telaprevir, Nefazodon, Ketoconazol, Voriconazol, Itraconazol) u. UGT1A1-Inhibitoren (Indinavir, Atazanavir, Gemfibrozil, Regorafenib, Ketoconazol): Irinotecan-Exp. erhöht; Starke CYP3A4-Inhibitoren 1 Wo. vor Therapiebeginn absetzen. **Schwangerschaft:** nicht empfohlen. **Stillzeit:** kontraindiziert. **Kontrazeption:** Frauen im gebärfäh. Alter: Während und bis 1 Mon. nach Behandl. sichere Verhütungsmethode verwenden. Männer: Während und bis 4 Mon. nach Behandl. Kondome benutzen. **Verkehrstüchtigkeit, Fähigkeit z. Bedienen von Maschinen:** Vorsicht währ. Behandlung. **Nebenwirkungen:** Sehr häufig: Neutropenie, Leukopenie, Anämie, Thrombozytopenie, Hypokaliämie, Hypomagnesiämie, Dehydratation, Appetitmangel, Schwindelgefühl, Diarrhoe, Erbrechen, Übelkeit, Abdominalschmerz, Stomatitis, Alopezie, Fieber, peripheres Ödem, Schleimhautentzündung, Ermüdung, Asthenie, Gewichtsabnahme. Häufig: Sept. Schock, Sepsis, Pneumonie, febrile Neutropenie, Gastroenteritis, orale Candidose, Lymphopenie, Hypoglykämie, Hyponatriämie, Hypophosphatämie, Schlaflosigkeit, cholinerges Syndrom, Geschmacksstörung, Hypotonie, Lungenembolie, Embolie, tiefe Beinvenenthrombose, Dyspnoe, Dysphonie, Kolitis, Hämorrhoiden, Hypoalbuminämie, akutes Nierenversagen, Reaktion im Zus.hang mit Infusion, Ödem, Bilirubin, ALT, AST, INR erhöht. Gelegentlich: Biliärsepsis, Überempfindlichkeit, Thrombose, Hypoxie, Ösophagitis, Proktitis, makulo-papulöser Ausschlag, Nagelverfärbung. Weitere Hinweise siehe Fachinformation. Verschreibungspflichtig. Pharmazeutischer Unternehmer: Les Laboratoires Servier; 50, rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, Frankreich. Örtlicher Vertreter: Servier Deutschland GmbH, Elsenheimerstr. 53, D-80687 München, Tel: +49 (0)89 57095 01. Stand: August 2020

SERVIER

Aktuelle Entwicklungen in der onkologischen Thoraxchirurgie

PD Dr. med. Holger Vogelsang

Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Thorax- und endokrine Chirurgie,
Klinikum Garmisch-Partenkirchen

Individualisierte Tumortherapie ist das überragende Schlagwort in der aktuellen onkologischen Diskussion. Moderne Thoraxchirurgie stellt sich dieser Entwicklung, um durch eine präzisierte Diagnostik eine an der Tumorerkrankung und dem jeweiligen Patienten orientierte Therapie anzubieten. Fortschritte in der Onkologie und in den Techniken zum Funktionserhalt sowie verbesserte Operationsverfahren haben dazu beigetragen.

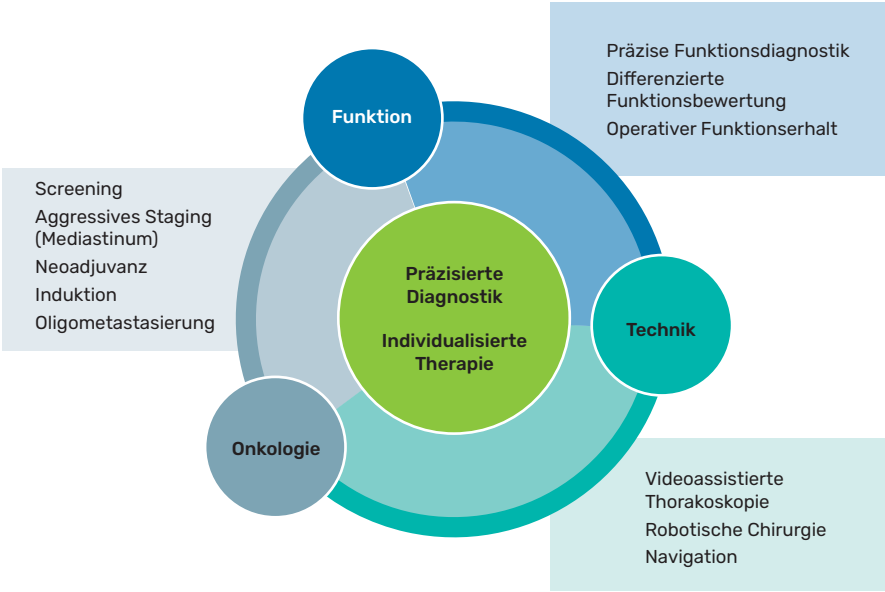


Abbildung 1: Fortschritte in der Onkologie, beim Funktionserhalt und bei Operationstechniken ermöglichen auch in der Thoraxchirurgie die Umsetzung individualisierter Therapiekonzepte.

Die Früherkennung des Bronchialkarzinoms macht Fortschritte, die Bestimmung der Tumorstadien wird verlässlicher, die Vorbehandlung fortgeschrittener Stadien wird durch molekulare Ansätze bereichert und die Operation bei limitierter Fernmetastasierung lebensverlängernd eingesetzt. Eine präzise Lungenfunktions- und Leistungsdiagnostik und ihre differenzierte Bewertung ermöglichen zusammen mit Techniken des Funktionserhalts eine operative Behandlung fortgeschrittener Tumoren mit angepasster Radikalität. Operationstechniken werden durch den Einsatz der Thorakoskopie, robotischen Chirurgie und der Navigation schonender und zielgerichteter (Abb. 1).

Die Thoraxchirurgie ist zusammen mit der Pneumologie ein integraler Partner der Tumorboards onkologischer Zentren. Patienten mit Bronchialkarzinom und Lungenrundherden, Lungenmetastasen und Brustwandtumoren, die Tumordiagnostik im Bereich Lunge und Mediastinum sowie die Behandlung von Therapiekomplikationen: das sind die am häufigsten diskutierten Fragestellungen.

Als eine der jüngsten wissenschaftlichen Fachgesellschaften unter dem Dach der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie (DGC) wurde die Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie erst 1991 gegründet. Aus der traditionellen Konstellation der extrauniversitären Lungenfachkliniken ist ein deutlicher akademischer Bezug mit integrativer Positionierung und multimodaler Ausrichtung entstanden. Die Thoraxchirurgie ist in vielen Bereichen ein Profiteur moderner onkologischer Konzepte. Es gibt in Abhängigkeit vom Tumorstadium und der Lungenfunktion beim nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom kein alleiniges chirurgisches Behandlungsfenster, wohl aber ein sehr breites, in dem die chirurgische Therapie als Option über alle Tumorstadien vertreten ist (Abb. 2).

Lungenkrebsscreening und Rundherdabklärung

Das Lungenkrebsscreening mit einem Low-Dose-Spiral-CT (LDSCT) zeigt gegenüber einem konventionellen Röntgen-Thorax eine um den Faktor 4 verbesserte Detektionsrate für kleine Bronchialkarzinome. Die Crux zeigt sich bei der Rate falsch-positiver Befunde von über 95%. Auf 1000 LDSCT kommen 25 invasive Abklärungen [1]. Daher ist für das Lungenkrebsscreening eine strenge Patientenselektion erforderlich und die Durchführung und Bewertung der LDSCT an hohe Qualitätsstandards gebunden, die schwerpunktmäßig in Zentren vorgehalten werden (Übersicht 1).

Übersicht 1 (adaptiert nach [3]): Teilnahme am Lungenkrebsscreening wird für Patienten mit folgenden Profilen empfohlen:

- Asymptomatisch, 55–74 J, ≥30 pack years, <15 J Nikotinkarenz
- Asymptomatisch, ≥50 J, ≥20 pack years plus
  - Zustand nach BC
  - Positive Familienanamnese BC
  - Zustand nach nikotinassoziiertem Tumor
  - Zustand nach Lymphom
  - Exposition gegenüber Asbest, COPD, Lungenfibrose

Thoraxchirurgie

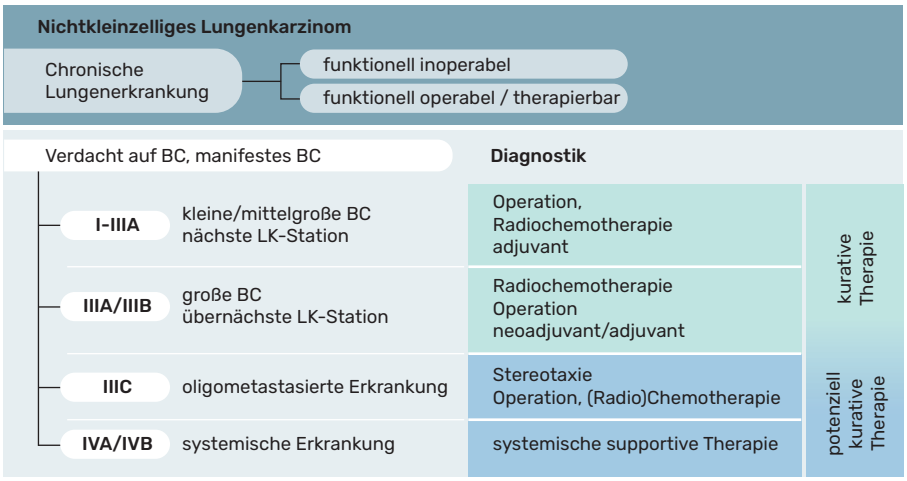


Abbildung 2: Die chirurgische Therapie ist als Option über alle Tumorstadien des NSCLC vertreten.

Die Fachgesellschaften sprechen daher für das Lungenkrebsscreening eine Kann-Empfehlung aus [2, 3].

Dabei gelten in Anlehnung an das ACCP (American College of Chest Physicians) Verlaufsuntersuchungsintervalle von Lungenrundherden in Abhängigkeit von Größe und Risikofaktoren [4]. Diese sind neben Alter, Nikotinanamnese und Vorgeschichte einer Tumorerkrankung die Morphologie und Lokalisation (Tab. 1). Das Armamentarium der Rundherdabklärung umfasst neben der Verlaufsbeobachtung und dem PET eine Liste interventioneller Maßnahmen, die entweder den Rundherd oder die Lymphknoten primär angeht und thoraxchirurgisch die thorakoskopische Rundherdresektion beziehungsweise die Mediastinoskopie einschließt.

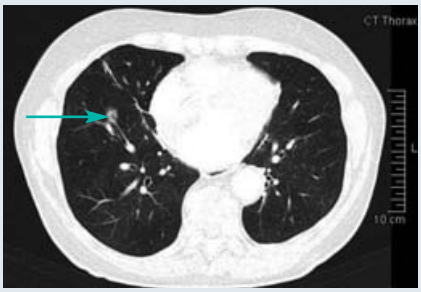
Drei Fallbeispiele von jeweils 14–15 mm messenden Lungenrundherden zeigen das Vorgehen in Abhängigkeit von Risikofaktoren auf (Abb. 3): Beispiel 1 ohne Risikofaktoren zeigt in weiteren Verlaufsbeobachtungen keine Größenzunahme, Beispiel 2 mit deutlichen Risikofaktoren im Rahmen der Thorakoskopie und Schnellschnittuntersuchung einen Lungeninfarkt, Beispiel 3 mit Risikofaktoren in der CT-gezielten Feinnadelpunktion den Nachweis eines Adenokarzinoms im rechten Lungenoberlappen.

Präzisierung des Tumorstadiums

Die Präzisierung des Tumorstadiums mit entsprechend stadienabhängiger Therapieindikationsstellung bezieht sich insbesondere auf die N- und M-Kategorie. Der verstärkte Einsatz der PET-Computertomographie nach hochqualitativer initialer Thorax-CT hat die Fernmetastasen- und mediastinale Lymphknotendiagnostik verbessert. Insbesondere ein aggressives mediastinales Staging unter Einsatz von endobronchialem Ultraschall (EBUS) oder endosonographisch gesteuerter Punktion und videoassistierter Mediastinoskopie bei risikobehafteter Tumorlokalisation oder Tumorgröße (zentral, >3 cm, cN1-Kategorie) und vergrößerten mediastinalen respektive PET-positiven Lymphknoten ermöglicht eine differenzielle Therapieindikationsstellung bei ausreichender Funktionsreserve. Neben primärer Operation bei N0/N1-Kategorie besteht die Option einer multimodalen Therapie bei N2-Kategorie, die entweder eine neoadjuvante beziehungsweise Induktionschemotherapie oder eine definitive Radiochemotherapie einschließt, also multimodale Therapie mit oder ohne chirurgische Resektion [5].

Während eine CT-diagnostisch offensichtlich chirurgisch irresektable N2-Kategorie (bulky disease) keines invasiven Lymphknotenstagings bedarf, sollte in allen anderen Konstellationen ein sonographisch-punktionszytologischer oder mediastinoskopischer Nachweis respektive Ausschluss einer N2-

Lungenrundherd, 14 mm,
keine Risikofaktoren, reguläre Lungenfunktion



Lungenrundherd, 14 mm, 66 Jahre (m),
Nikotinabusus, eingeschränkte Lungenfunktion

Lungenrundherd, 15 mm, 69 Jahre (m),
Nikotinabusus, eingeschränkte Lungenfunktion

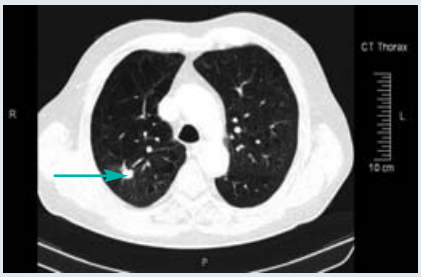


Abbildung 3: Risiken von Lungenrundherden. Erläuterungen im Text.

Tabelle 1: Nachuntersuchungsintervalle und Abklärung bei Lungenrundherden. Adaptiert nach [4].

Risikofaktoren	Größe				Risikohöhe
	<4	4–6	6–8	8–30	
Nein	optional	12	6–12, 18–24	3, 6, 12, 24	<5% (niedrig)
Ja: ■ Alter ■ Nikotinanamnese ■ Tumorerkrankung ■ Lokalisation ■ Morphologie	12, optional	6–12, 18–24	3–6, 9–12, 24	PET, Punktion	5%–60% (mittel)
				Thorakoskopie, Schnellschnitt	>60% (hoch)

(ipsilateral) oder N3-Kategorie (kontralateral) geführt werden. Dabei hat sich eine mediastinoskopische Lymphadenektomie gegenüber einer mediastinoskopischen Lymphknotenbiopsie als vorteilhafter erwiesen.

In der Zusammenschau erweist sich die N2-Kategorie als außerordentlich heterogen im Umfang des Lymphknotenbefalls, was relevanten prognostischen Einfluss haben kann. Daher wird von verschiedenen Autoren vorgeschlagen, die N2-Kategorie im Stadium IIIA (T1/T2) – Gleiches gilt aber übertragen auch für das Stadium IIIB (T3/T4) – in 4 Subgruppen in Abhängigkeit vom Umfang des Tumorbefalls der Lymphknoten und auch dem Zeitpunkt der Diagnose der Lymphknotenmetastasen zu unterscheiden, da sich hieraus therapierelevante Entscheidungen ergeben [6, 7]. Ein nach negativer mediastinaler Diagnostik erst in der endgültigen Histologie nach Lymphadenektomie festgestellter mikroskopischer Tumorbefall (IIIA1) oder intraoperativ durch den Chirurgen makroskopisch diagnostizierter Befall (IIIA2) wird von einem bereits präoperativ durch Punktionszytologie oder Mediastinoskopie diagnostizierten Befall (IIIA3) und einer bildgebend offensichtlichen Infiltration der mediastinalen Lymphknoten (bulky disease, IIIA4) unterschieden (Übersicht 2).

Klinisches Beispiel eines aggressiven generellen und mediastinalen Stagings ist der Fall eines 59-jährigen Ex-Rauchers (50 py) mit 30-jähriger Nikotinkarenz und COPD Gold II mit Nachweis eines zentralen Adenokarzinoms des linken Oberlappens. Die CT-Diagnostik führt zur Verdachtsdiagnose eines Mindeststadiums IVA mit Nachweis eines weiteren Tumorbefundes im Unterlappen sowie N2-Kategorie (aortopulmonales Fenster) und Verdacht auf Pleurakarzinose (M1a) (Abb. 4). Nach PET-CT, Mediastinoskopie und Thorakoskopie konnten ein paratrachealer kontralateraler (N3) und ipsilateraler Lymphknotenbefall sowie eine Pleurakarzinose (M1a) ausgeschlossen werden, der Zweitbefund im Unterlappen wurde atypisch reseziert. Das abschließende Tumorstadium war IIIB. Nach simultaner Radiochemotherapie erfolgte eine Erhaltungstherapie mit Durvalumab.

Übersicht 2:
Subklassifizierung der N2-Kategorie im Stadium IIIA. Adaptiert nach [6, 7].

- IIIA (1) zufälliges N2 in postoperativer Histologie
- IIIA (2) intraoperative Feststellung einer positiven LK-Station
- IIIA (3) Präoperativ durch PET/EBUS/Mediastinoskopie entdeckt
- IIIA (4) bulky disease

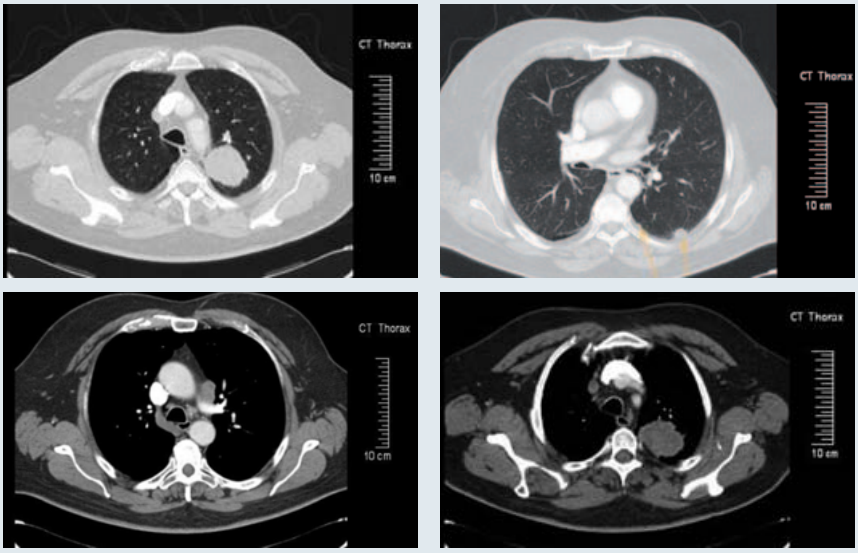


Abbildung 4: CT-Diagnostik im Rahmen eines aggressiven, generellen, mediastinalen Stagings. Erläuterungen im Text.

Neoadjuvante Therapie und Induktionstherapie

Eine multimodale neoadjuvante oder Induktionstherapie ist eine wichtige Option für lokal oder regional fortgeschrittene Bronchialkarzinome insbesondere der primär oder sekundär operablen N2-Kategorie. Die 5-Jahres-Überlebensrate ist weder im Tumorstadium II mit 40%–50% noch im Tumorstadium III mit 20%–25% befriedigend. Die bisherigen Erfahrungen mit der neoadjuvanten Therapie des Bronchialkarzinoms waren nicht sehr überzeugend. Abbildung 5 zeigt den Befund einer 59-jährigen Raucherin mit zentralem Plattenepithelkarzinom rechts und Zwischenbronchusinfiltration mit infracarinaler Lymphknotenmetastasierung bei guter Lungenfunktion im klinischen Tumorstadium IIIA (cT2 cN2 cM0, G2, ED 12/2012). Nach neoadjuvanter Vorbehandlung mit Cisplatin und Vinorelbin erfolgte die Resektion mit Pneumonektomie und partieller Vorhofresektion links, also ein Tumorstadium IIIB (ypT4 ypN2[1/20] cM0, R0) bei histopathologischer Non-Response. 7 Jahre später bleibt die Patientin tumorfrei bei befriedigender Lungenfunktion.

Der Gesamtbenefit der bisherigen neoadjuvanten Therapiekonzepte war vergleichbar zur adjuvanten Therapie. Nach neoadjuvanter Chemotherapie waren weder die R0-Resektionsraten höher noch das Resektionsausmaß geringer. Die perioperative Komplikationsrate wurde aber auch nicht erhöht, das Progressionsrisiko war mit 3%–3,5% gering [8]. Die Notwendigkeit einer effektiveren neoadjuvanten Therapie ist offensichtlich, eine Verbesserung durch individualisierte Therapieansätze oder eine kombinierte Immuntherapie denkbar. Ein Blick auf die Studienseite des NIH ClinicalTrials.gov im

Übersicht 3: Argumente für die neoadjuvante Therapie des Bronchialkarzinoms. Adaptiert nach [8].

- Therapietoleranz besser vor als nach Operation
- Vermeidung einer Operation bei baldiger Fernmetastasierung
- Komorbiditäten werden klinisch evident
- Rauchentwöhnungsprogramm möglich
- Früheste Behandlung der Mikrometastasen
- Downsizing/Downstaging
- Tumoransprechen am Resektat beurteilbar
- Second-Line-Therapie postoperativ
- Molekulare Aufarbeitung des Resttumors
- Schnellere Endpunkte als in der Adjuvanz

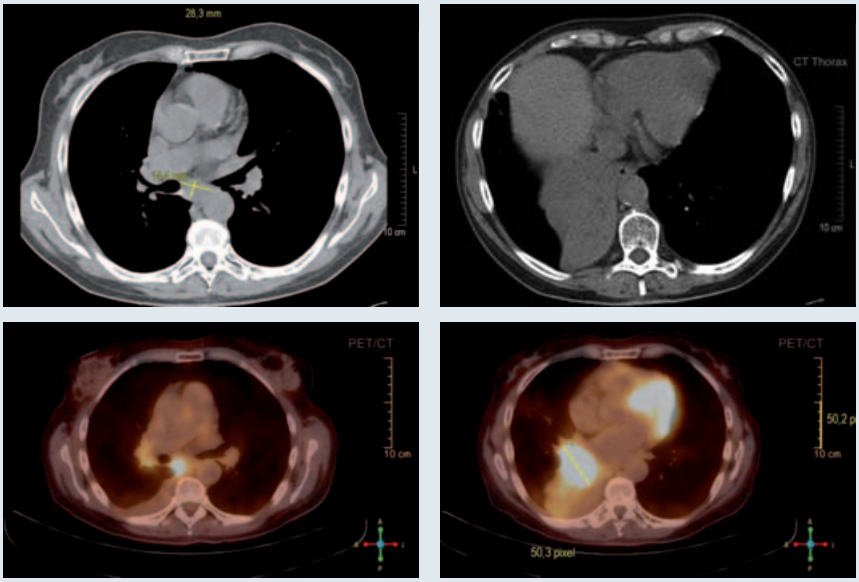


Abbildung 5: Befund einer 59-jährigen Raucherin mit zentralem Plattenepithelkarzinom rechts und Zwischenbronchusinfiltration mit infracarinaler Lymphknotenmetastasierung bei guter Lungenfunktion im klinischen Tumorstadium IIIA. Weitere Erläuterungen im Text.

Juli 2020 zeigt vier abgeschlossene beziehungsweise rekrutierende neoadjuvante oder Induktionsstudien mit zielgerichteter Therapie oder Immunochemotherapie unter deutscher Beteiligung oder Leitung.

Die neuen Therapieansätze haben ein Revival präoperativer Therapieansätze ausgelöst, das an die Diskussion bei soliden Tumoren des Gastrointestinaltraktes vor 10–20 Jahren anknüpft, aber auch moderne molekulare Argumente anführt (Übersicht 3). Da gibt es Argumente der klinischen und onkologischen Patientenführung, zum Beispiel einer besseren präoperativen Therapietoleranz, sowie der besseren Kontrolle von Komorbiditäten. Klassische und aktuelle molekulare Gründe sind die möglichst frühe Behandlung einer okkulten Mikrometastasierung sowie eine Responsebeurteilung am Resektat. Letztere ermöglicht gegebenenfalls postoperativ den Wechsel auf eine Second-Line-Therapie.

In der Ära individualisierter Therapieansätze bietet die molekulargenetische Aufarbeitung von Resttumorgewebe nach Vorbehandlung die Möglichkeit subpopulationsorientierter, zielgerichteter Therapien. In einer Zeit rasch zunehmender medikamentöser Therapieoptionen kann die Effizienz neuer Therapieansätze im neoadjuvanten Setting deutlich schneller als in adjuvanten Therapiestudien überprüft werden (Übersicht 3). Gerade neoadjuvante zielgerichtete Therapieansätze könnten ein besseres Downsizing und Downstaging ermöglichen, das Resektionsausmaß nach Vorbehandlung beschränken, zur Induktion bei grenzwertiger Resektabilität geeignet sein und translationale Forschungsansätze über Veränderungen des Microenvironments nach Vorbehandlung bieten [8].

Oligometastasierung

Die Beobachtung, dass bei isolierter Fernmetastase in jedwedes Organ kurative Therapieoptionen bei 20%–24% der Patienten gegeben sind, hat zur Definition der Oligometastasierung (OMD) geführt. Neben solitären Metastasen werden auch bis zu 4 Hirnmetastasen unter 3 cm Größe einbezogen. Hierbei ist die komplette Bandbreite multimodaler Therapieoptionen unter Einbeziehung der medikamentösen Therapie, konventioneller und stereotaktischer strahlentherapeutischer Ansätze und eben auch der Resektion von Primärtumor sowie entsprechender Fernmetastasierung zu berücksichtigen [2].

Präzise Funktionsdiagnostik

Vor einer differenzierten Funktionsprüfung sollte immer eine erste alltagstaugliche Belastungsanamnese nach Indizien einer denkbar eingeschränkten Belastungsfähigkeit suchen. Alltägliche körperliche Aktivitäten, die ebenerdige Gehstrecke und die Anzahl durchgängig bewältigter Stockwerke an der Treppe sind gute Hinweisgeber. Es gilt die Faustregel,

Weiter auf Seite 12

Die Projekt- und Arbeitsgruppen des Tumorzentrums München

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

Ernährung und Krebs
Herr Prof. Dr. H. Hauner
hans.hauner@tum.de

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

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

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

Kopf-Hals-Malignome
Herr Dr. Dr. G. Mast
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
Herr PD Dr. C. Posch (komm.)
christian.posch@mri.tum.de

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

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

Multiples Myelom
Herr Prof. Dr. Ch. Straka
christian.straka@muenchen-klinik.de

Psycho-Onkologie
Frau Dr. F. Mumm
friederike.mumm@med.uni-muenchen.de

Supportive Maßnahmen in der Hämatologie und Onkologie
Frau Prof. Dr. C. Rieger (komm.)
christina.rieger@med.uni-muenchen.de

Tumoren der Lunge und des Mediastinums
Herr Prof. Dr. R. M. Huber
pneumologie@med.uni-muenchen.de

Urogenitale Tumoren
Herr Dr. med. R. Tauber
robert.tauber@tum.de

Uterusmalignome
Frau Prof. Dr. D. Mayr
doris.mayr@med.uni-muenchen.de

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

mit 4 Etagen Belastungsfähigkeit eine Pneumonektomie, bei 2 Etagen eine Lobektomie und unter 2 Etagen nur sublobäre Eingriffe funktionell tolerieren zu können.

Eine präzise Funktionsprüfung, ihre differenzierte Bewertung vor dem Hintergrund individueller tumor- oder funktionsbedingter Besonderheiten sowie ein, wenn notwendig und onkologisch sinnvoll, operativer Funktionserhalt ermöglichen eine individualisierte Indikationsstellung zur operativen oder nichtoperativen Therapie beim Bronchialkarzinom und erhöhen die perioperative Sicherheit der Patienten. In Anlehnung an die European Respiratory Society steht die kardiale Bewertung am Anfang. Nach Anamnese, körperlicher Untersuchung und EKG sollte der Revised Cardiac Risk Index bestimmt werden (Übersicht 4).

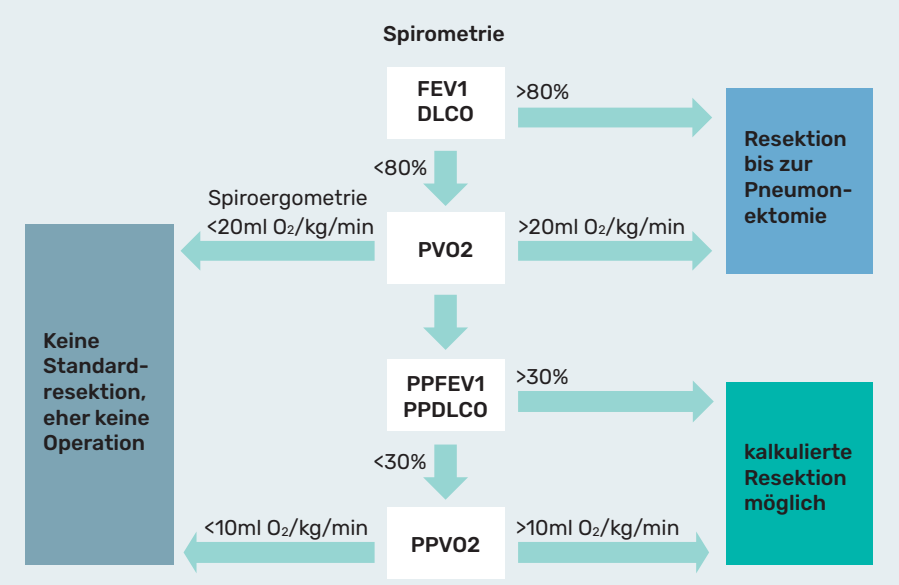


Abbildung 6: Präzise Funktionsüberprüfung, resultierende Beurteilung der Belastungsfähigkeit und daraus abgeleitete Resektionsmöglichkeiten. PP *predicted postoperative*

Übersicht 4: Gewichtungsfaktoren des Revised Cardiac Risk Index. Adaptiert nach [5].

- Hochrisikochirurgie (inklusive Lobektomie/Pneumonektomie)
- Ischämische Herzerkrankung (Herzinfarkt, Angina pectoris)
- Herzinsuffizienz
- Insulinpflichtiger Diabetes mellitus
- Zustand nach Apoplex/TIA
- Kreatinin >2 mg/dl

Drei zutreffende dieser Gewichtungsfaktoren stellen die Indikation zur non-invasiven kardialen Abklärung dar. Darüber hinaus gelten jede Herzerkrankung mit Medikation, jeder Verdacht auf eine Herzerkrankung und die Unfähigkeit zur Bewältigung einer Treppe über zwei Etagen als kardiale Abklärungsindikation. Jede kardiologische therapeutische Intervention führt zu einer Operationsverschiebung um mindestens 6 Wochen [5].

Bei geringem kardialem Risiko oder nach Einleitung einer kardiologischen Therapie folgt die Spirometrie mit besonderer Bewertung der forcierten Einsekundenkapazität (FEV1) und der Diffusionskapazität für CO (DLCO) (Abb. 6). Betragen beide Parameter über 80% des Solls, ist jede Resektion bis zur Pneumonektomie durchführbar. Zeigt einer der beiden Werte eine Einschränkung unter 80% des Solls, erfolgt eine Spiroergometrie zur Messung der maximalen Sauerstoffaufnahmefähigkeit/-kapazität (Peak VO2). Werte über 20 ml O2/kg/min lassen erneut eine maximale Resektion zu, Werte unter 10 ml O2/kg/min erlauben keine Standardresektion und legen eine nicht-operative funktionsschonende Therapie nahe. Werte zwischen 10 und 20 ml O2/kg/min machen eine Kalkulation der verbleibenden FEV1 und DLCO in Abhängigkeit vom Resektionsausmaß notwendig (predicted postoperative).

Die Volumenberechnung kann durch eine quantitative Computertomographie oder Perfusionsszintigraphie erfolgen. Betragen FEV1 und DLCO beide mehr als 30%, ist eine Resektion im kalkulierten Umfang durchführbar. Ist der kalkulierte Betrag einer der Werte unter 30%, erfolgt eine differenzierte Bewertung anhand der kalkulierten Peak VO2. Ein postoperativer Wert über 10 ml O2/kg/min lässt das kalkulierte Resektionsausmaß zu (Abb. 6) [5].

Eine differenzierte Funktionsbewertung sollte immer vor dem Hintergrund der Morphologie und damit der Funktion des zu resezierenden Lungengewebes und des Tumorstadiums erfolgen. Ein ausgeprägtes lappenbetontes Emphysem des tumortragenden Lungenlappens bedeutet bei Resektion auch eine volumenreduktive Behandlungskomponente für das Lungenemphysem mit günstiger Auswirkung auf die Lungenfunktion nach Resektion.

Das Tumorstadium hat ebenfalls Einfluss auf das Resektionsausmaß. Der Mindeststandard einer Lappenresektion mit Lymphadenektomie kann bei Tumoren unter 2 cm im Sinne einer Segmentresektion mit Lymphadenektomie modifiziert werden [9]. Eine ausschließliche atypische periphere Resektion ist bei geringer Parenchymreserve denkbar, insbesondere zur histologischen Sicherung bei fehlendem Punktionsnachweis eines Malignoms. In diesen Konstellationen müssen das Resektionsrisiko abgewogen und immer auch die Option einer stereotaktischen Strahlentherapie oder anderer Alternativen bedacht werden. Ein Funktionserhalt von Lungengewebe kann oft auch durch die Rekonstruktion von Lungengefäßen und Bronchien im Sinne angio- oder bronchoplastischer Resektionstechniken erzielt werden, was dann zum Lappenerhalt trotz fortgeschrittener lokaler Tumorinfiltration führt.

Ein geriatrisches Screening onkologischer Patienten allgemein und thoraxchirurgischer Patienten im Besonderen hat sich bei der Bewertung des Therapierisikos als hilfreich erwiesen. Die Bedeutung von Prehabilitationsprogrammen, wie sie zum Beispiel in der Endoprothetik propagiert werden, lässt sich auch im Sinne einer Kosten-Nutzen-Analyse für die Thoraxchirurgie noch nicht endgültig bewerten. Die Raucherentwöhnung stellt eine spezielle Prehabilitation dar, die de facto im Alltag wegen eines vergleichsweise hohen Aufwandes und bedingter Erfolgsraten unzureichend betrieben wird [10–13].

Videoassistierte Thorakoskopie und robotische Chirurgie

Technische Entwicklungen können durch schonende Operationstechniken oder gezieltere Eingriffsgestaltung mit geringerem Ope-

LEBEN NEU ERLEBEN

ULTOMIRIS®: der neue Standard of Care[1,2,*]

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

ULTOMIRIS®
(Ravulizumab)

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

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

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

DE/ULT-P/0053

www.alexion.de

ALEXION

rationstrauma einen wesentlichen Beitrag zur operativen Indikationsstellung und perioperativen Sicherheit des Patienten leisten. Videoassistierte thorakoskopische Resektionstechniken sind heute weit über diagnostische Indikationen hinaus ein fester Bestandteil der kurativen Therapie des Bronchialkarzinoms, insbesondere bei dem Standardeingriff der Lappenresektion mit Lymphadenektomie.

Auch robotisch-assistierte Verfahren haben wie in der Urologie, Gynäkologie und Viszeralchirurgie auch in der Thoraxchirurgie Einzug gehalten. Die aktuellen Nachteile sind offenkundig, könnten aber vor dem Hintergrund der erkennbaren Vorteile mittel- bis langfristig ihre Bedeutung verlieren [14].

Noch gibt es – etwa im Gegensatz zu Japan – hierzulande keine adäquate Kostenerstattung, auch gestaltet die bisherige Monopolstellung der verfügbaren Technik den Preis. Die im Rahmen der Lernkurve verlängerte Operationsdauer fließt ebenfalls in die Preiskalkulation mit ein. Der Umfang onkologischer Langzeitergebnisse in der Thoraxchirurgie ist noch gering, eine Entwicklung zumindest hin zur Gleichwertigkeit mit der konventionellen minimal-invasiven Technik respektive offen operativer Techniken ist in Analogie zu anderen operativen Disziplinen mit bereits längerfristiger onkologischer Erfahrung in der robotischen Chirurgie zu erwarten, insbesondere bei adäquater differenzieller Indikationsstellung. Absehbare Vorteile der robotisch-assistierten Operationstechnik sind offensichtlich (Übersicht 5).

Neben dem Vorteil der Visualisierung und den Freiheitsgraden der Instrumente im Raum muss ein wichtiger Vorteil mit Blick auf den Chirurgen betont werden: die schonende ergonomische Positionierung des Chirurgen. Die allgemeine Diskussion über eine verlängerte Lebensarbeitszeit mit entsprechender Fitness im Alter muss unbedingt auch die Person des Chirurgen – oder besser: des Arztes allgemein – berücksichtigen. Die bedingte Ökonomisierung des Gesundheitswesens sollte auch die Einsicht mit sich bringen, dass die Arbeitsfähigkeit der Mitarbeitenden zu erhalten und zu fördern ist. Erfolg in der Chirurgie ist auch von der schnellen und schonenden Zielgenauigkeit einer eingesetzten Methode abhängig. Bild- und Tracer-unterstützte Navigationstechniken bieten Möglichkeiten in der Tumorchirurgie, die auch in der Thoraxchirurgie und Pneumologie zunehmend evaluiert werden. Sie werden zur Detektion und Therapie präneoplastischer und kleiner zentraler Tumorbefunde, peripherer Rundherde und Lymphknoten eingesetzt [15, 16].

Übersicht 5: Nach- und Vorteile der robotisch-assistierten Thoraxchirurgie.

- Nachteile
  - Hohe Kosten
  - OP-Dauer
  - Noch keine onkologischen Langzeitergebnisse
- Vorteile
  - Freiheitsgrade der Instrumente
  - Vergrößerungsfaktor der Optik
  - 3D-Perspektive
  - Tremorausgleich
  - Kurze Lernkurve (vergleiche konventionelle Thorakoskopie)
  - Exzellente Lymphadenektomie
  - Schonung des Operateurs (Ergonomie)

Fazit

Präzisierte Diagnostik macht individualisierte Therapie in der Onkologie erst möglich. Das gilt auch für die Lungenmedizin in Form der Thoraxchirurgie und Pneumologie als diagnostische, multimodal-therapeutische und supportive Partner in den Tumorboards und onkologischen Netzwerken sowie der Hausärzte zum bestmöglichen Nutzen der Patienten. Fortschritte in der Präzisierung des Tumorstadiums und der biologischen Potenz, der funktionellen Patientenbewertung und der eingesetzten Behandlungstechniken haben die Behandlungsoptionen des Bronchialkarzinoms erweitert, verbessert und die perioperative Sicherheit der Patienten erhöht.

Dieser Beitrag entstand auf Grundlage eines Vortrags des Autors beim 22. Herrschinger Hämato-Onkologie-Symposium (Webinar) am 11. Juli 2020 in Herrsching am Ammersee.

Literatur

1. The National Lung Screening Trial Research (2011) Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. N Engl J Med. 365(5): p. 395-409.

2. Leitlinienprogramm Onkologie Deutsche Krebsgesellschaft (2018) Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 1.0, AWMF-Registernummer: 020/0070L. http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Lungenkarzinom.98.0.html.

3. Wormanns D, et al. (2019) Joint Statement of the German Radiological Society and the German Respiratory Society on a Quality-Assured Early Detection Program for Lung Cancer with Low-Dose CT. Fortschr Röntgenstr. 191: p. 993-997.

4. Gould MK, et al. (2013) Evaluation of individuals with pulmonary nodules: when is it lung cancer? Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 143(5 Suppl): p. e93S-e120S.

5. Postmus PE, et al. (2017) Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 28(suppl_4): p. iv1-iv21.

6. Ruckdeschel JC (1997) Combined modality therapy of non-small cell lung cancer. Semin Oncol. 24(4): p. 429-39.

7. Detterbeck FC, et al. (2013) Tanoue, The stage classification of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 143(5 Suppl): p. e191S-e210S.

8. Bunn,PA, et al. (2019) New Developments in Neoadjuvant Therapy for Lung Cancer. Oncology (Williston Park). 33(3): p. 101-6, 109.

9. Aokage K, et al. (2017) Limited resection for early-stage non-small cell lung cancer as function-preserving radical surgery: a review. Jpn J Clin Oncol. 47(1): p. 7-11.

10. Beckert AK, et al. (2017) Screening for Frailty in Thoracic Surgical Patients. Ann Thorac Surg. 103(3): p. 956-961.

11. Hirpara DH, et al. (2019) Frailty assessment prior to thoracic surgery for lung or esophageal cancer: a feasibility study. Support Care Cancer. 27(4): p. 1535-1540.

12. Kothari A, et al. (2011) Components of geriatric assessments predict thoracic surgery outcomes. J Surg Res. 166(1): p. 5-13.

13. Templeton R, et al. (2019) Preoperative rehabilitation for thoracic surgery. Curr Opin Anaesthesiol. 32(1): p. 23-28.

14. Kanzaki, M., Current status of robot-assisted thoracoscopic surgery for lung cancer. Surg Today, 2019. 49(10): p. 795-802.

15. Moghissi K, et al. (2017) Image-guided surgery and therapy for lung cancer: a critical review. Future Oncol. 13(26): p. 2383-2394.

16. Hsieh MJ, et al. (2018) Learning curve of image-guided video-assisted thoracoscopic surgery for small pulmonary nodules: A prospective analysis of 30 initial patients. J Thorac Cardiovasc Surg. 155(4): p. 1825-1832 e1.

Update Metastasiertes Mammakarzinom

PD Dr. med. Rachel Würstlein

Brustzentrum, Frauenklinik des LMU Klinikums

Die Therapie des metastasierten Mammakarzinoms stellt uns weiter vor große Herausforderungen, ist in den letzten Jahren aber auch von großen Erfolgen für unsere Patientinnen geprägt. Für die neuen Erkenntnisse stehen die zweijährlich durchgeführten ABC-Kongresse (www.abc-lisbon.org) mit ihren internationalen Empfehlungen sowie die nationalen S3-Leitlinien, die Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft (AGO) und der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO).

Zielsetzung in der Behandlung von Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom bleiben Symptomkontrolle, Lebensqualität und zunehmend verlängertes Überleben; der therapeutische Index spielt gerade beim Mammakarzinom aus Patientinnensicht und unter zunehmendem Einfluss der Patientinnenvertreter eine große Rolle. Unsere Therapieplanung sollte sich immer an der persönlichen Lebenssituation und den Zielen der einzelnen Patientin orientieren.

Interdisziplinäres Setting und vorausschauende Planung der Behandlungssequenz

Erste Voraussetzung für eine individualisierte Diagnostik und Therapie ist das interdisziplinäre Setting. In Ergänzung zur (gynäko-) onkologischen Expertise müssen ExpertInnen aus Radiologie, interventioneller Radiologie, Nuklearmedizin, Pathologie, molekularer Pathologie, Labormedizin, Strahlentherapie und auch aus Tumororthopädie, Neurochirurgie, Genetik und Palliativmedizin einbezogen werden. Zum interdisziplinären Team gehören immer auch Fach-Pflegekräfte, Sozialdienst, PsychoonkologInnen, ErnährungsberaterInnen sowie Schmerz- und PhysiotherapeutInnen dazu. Zum Netzwerk jedes Zentrums sollten auch Institutionen wie Reha-Einrichtungen gehören. Nur so lässt sich ein optimal abgestimmtes Behandlungskonzept erstellen.

Gerade bei komplexen MBC-Fällen etwa mit mehreren Karzinomvorerkrankungen, Komorbiditäten, geriatrischen Komplikationen und/oder Problemen in der Symptomkontrolle sind die interdisziplinären Fallbesprechungen/Tumorkonferenzen von großer Bedeutung. Zunehmend fließen in diese Besprechungen auch die Wünsche der einzelnen Patientin und die Rückmeldungen des sozialen Umfelds mit ein. Eine ausnehmend wichtige Rolle spielt schließlich auch der enge Kontakt zu den mitbehandelnden Hausärzten und Pflegediensten.

Eine zweite Voraussetzung für die optimale Behandlung ist die vorausschauende Planung der Behandlungssequenz. Konkret geht es um Fragen wie: Welche Medikamente sollten wann zum Einsatz kommen? Sind die Zulassungsvoraussetzungen gegeben? Wie ist die Kombination mit lokalen Maßnahmen zu organisieren? Gibt es für die einzelne Patientin die Option zur Teilnahme an einer klinischen Studie?

Lokale Therapie

Die Möglichkeiten der lokalen Therapie bei MBC haben sich deutlich erweitert. Neben Chirurgie sind hier Strahlentherapie, Nuklearmedizin und interventionelle Radiologie von Bedeutung, insbesondere zur Symptomkontrolle, aber auch zur Ergänzung der medizinischen Therapie, insbesondere bei systemisch stabilisierter Erkrankung.

Die Möglichkeiten etwa der Stereotaxie oder Brachytherapie für verschiedene Organsysteme sind beeindruckend, wie wir an Beispielen mehrfacher Therapien von Hirnmetastasen, zur Lokaltherapie von Lebermetastasen oder im Bereich der pathologischen Frakturbehandlung durch tumororthopädische Behandlung sehen. Alle diese lokalen Maßnahmen tragen bei zur Verlängerung des PFS, vor allem aber zur Symptomkontrolle und zur Aufrechterhaltung von Organfunktionen, letztlich also zur Verbesserung der Lebensqualität.

Bei primär metastasiertem Mammakarzinom stellt sich regelmäßig die Frage, ob die Operation des Primarius (noch) sinnvoll ist. Bei der ASCO-Jahrestagung 2020 wurden dazu im Rahmen der Phase-III-Studie E2108 [1] im Einklang mit den geltenden Leitlinien erneut Daten gezeigt, die Zweifel an dieser Intervention belegen. Das gilt auch für die verschiedenen Subtypen nach systemischer Stabilisierung der metastasierten Erkrankung: In der OP-Gruppe ergab sich kein Vorteil hinsichtlich des progressionsfreien oder des Gesamtüberlebens; stattdessen kam es zu einer messbaren Verschlechterung der Lebensqualität. Damit bleibt die Operation des Primarius in der primär metastasierten Situation weiterhin eine individuelle Entscheidung, bei der es den lokalen Befund (Pflegesituation) und vor allem den Wunsch der Patientin zu berücksichtigen gilt.

Orientierung an Biomarkern

Neben den bekannten Faktoren zur Therapieplanung beim MBC entscheiden zunehmend Marker aus Blut (Keimbahnmarker, ctDNA) oder Tumorgewebe über die zur Verfügung stehenden Behandlungsoptionen. Dafür sind die Probengewinnung zu den richtigen Zeitpunkten im Behandlungsablauf,

Dieser Beitrag entstand auf Grundlage eines Vortrags der Autorin beim 22. Herrschinger Hämato-Onkologie-Symposium (Webinar) am 11. Juli 2020 in Herrsching am Ammersee.

das optimale Präparat und die richtige Testung relevant. Bei der Gewinnung von Metastasenbiopsien spielt beispielsweise die interventionelle Radiologie eine wichtige Rolle; von enormer Bedeutung ist daran anschließend die Kompetenz von Pathologie, Genetik und Labor bei der Aufarbeitung und Befundlieferung.

Die AGO-Empfehlungen zur Testung prädiktiver Marker bei MBC-Patientinnen sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Tabelle 1: Prädiktive Faktoren für das Therapieansprechen bei Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom. Adaptiert nach [14]. LoE Level of Evidence; *GR* Grade of Recommendation

Metastasiertes Mammakarzinom (mBC) – Prädiktive Faktoren für Ansprechen				
		Oxford		
Therapie	Faktor	LoE	GR	AGO
Endokrine Therapie	ER/PR (Primärtumor, besser Metastase) Ansprechen auf vorherige Therapie autokrine Rezeptormutation (ESR1)	1a 2b 2b	A B B	++ ++ +
Chemotherapie	Ansprechen auf vorherige Therapie	1b	A	++
Anti-HERZ- Therapie	HERZ (Primärtumor, besser Metastase)	1a	A	++
Immun-Checkpoint-Inhibitoren (Atezolizumab)	P0-1.1 IC Positivität# beim TNBC (Primärtumor oder Metastase)	1b	B	+
PARP-Inhibitoren	gBRCA1/2-Mutation	1a	A	++
Bone modifying drugs	Knochenmetastasen	1a	A	++
Beliebige Therapie	CTC monitoring	1b	A	+*
*In klinischen Studien #21% bestimmt auf Immunzellen (IC) mit 5P142				

Systemische Therapie

Die medikamentöse Therapie stellt die wichtigste Säule bei der Therapie des MBC dar. In Abbildung 1 ist der aktuelle Standard zusammengefasst. Eine Reihe neuer Substanzen ist Bestandteil dieser Therapiemöglichkeiten. Sie werden im weiteren Text nach folgenden immunhistochemischen Subtypen besprochen:

- HR-positives, HER2-negatives Mammakarzinom
- HER2-negatives Mammakarzinom
- Tripelnegatives Mammakarzinom (TNBC)
- HER2-positives metastasiertes Mammakarzinom

Neue Substanzen: HR-positives, HER2-negatives metastasiertes Mammakarzinom

Im September 2020 wurde Alpelisib als erster PIK3CA-Inhibitor in Kombination mit Fulvestrant (orale Therapie) zugelassen. PIK3CA steht für Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha. Alpelisib blockiert die PI3-Kinase, wodurch letztlich das Krebswachstum gehemmt wird. Gemäß Zulassungstext wird Alpelisib angewendet „in Kombination mit Fulvestrant zur Behandlung von postmenopausalen Frauen und von Männern mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit PIK3CA-Mutation bei Fortschreiten der Erkrankung nach endokriner Therapie als Monotherapie“. Eine PIK3CA-Mutation findet sich bei etwa 40% der HR-positiven Mammakarzinom-Patientinnen.

In der SOLAR-1-Studie wurde Alpelisib bei 571 postmenopausalen Frauen und 1 Mann mit metastasiertem HR-positivem und HER2-negativem Mammakarzinom getestet, bei denen es unter einer Hormontherapie zu einer erneuten Progression gekommen war. Bei 341 Patientinnen ließen sich Mutationen im PIK3CA-Gen nachweisen. Die Patientinnen wurden auf Alpelisib oder Placebo randomisiert und erhielten zusätzlich eine Hormonbehandlung mit Fulvestrant. Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben in der Gruppe mit Mutationen im PIK3CA-Gen.

Nach median 11,0 Monaten kam es in der Alpelisib-Gruppe zu einer erneuten Tumorprogression, während dies in der Placebo-Gruppe bereits nach 5,7 Monaten der Fall war. Die Hazard Ratio (HR) für Progression oder Tod betrug 0,65 (95%CI 0,50–0,85; p <0,001). Bei den Patientinnen ohne Mutation im PIK3CA-Gen wurde das progressionsfreie Überleben nicht verlängert: HR 0,85; 95%CI 0,58–1,25. Die häufigste Nebenwirkung war Hyperglykämie: 63,7% in der Alpelisib- versus 9,8% in der Placebo-Gruppe. Bei 36,6% der Patientinnen war die Hyperglykämie schwerwiegend (Grad 3 oder 4) und bei 6,3% bedingten sie einen Therapieabbruch. Insgesamt brach jede vierte Patientin die Behandlung vorzeitig ab [3].

Bei der ASCO-Jahrestagung 2020 wurden Daten aus der laufenden Phase-II-Studie BYlieve vorgestellt, die die Ansprechrate nach Vorbehandlung mit einem CDK4/6-Inhibitor untersuchte. Bei 121 Patientinnen dieser Kohorte wurde das Studienziel eines mindestens 6-monatigen PFS bei mehr als 50% der Patientinnen erreicht: das mediane PFS betrug 7,3 Monate. Häufigste Nebenwirkungen waren erneut Diarrhö, Hyperglykämie und Übelkeit sowie RASH, bei 66,9% der Patientinnen traten Grad-3/4-Nebenwirkungen auf [4]. Insbesondere das Nebenwirkungsmanagement (vor allem der Hyperglykämie) wird uns bei dieser Substanz fordern. Unsere eigenen Erfahrungen im MAP-Programm bestätigen die Studiendaten zur Effektivität und Sicherheit der Substanz.

Der Biomarker PIK3CA kann einzeln oder im Rahmen eines Panels aus dem Tumorgewebe oder (sobald verfügbar und abrechenbar) aus dem Blut bestimmt werden.

Neue Substanzen: HER2-negatives, metastasiertes Mammakarzinom

Zu besprechen sind hier die PARP-Inhibitoren **Olaparib** und **Talazoparib**, die beide als orale Monotherapie zugelassen sind. PARP-Enzyme, genauer: Poly[ADP-Ribose]-Polymerasen, spielen eine Schlüsselrolle in der DNA-Reparatur von Zellen. Unter anderem bei Trägerinnen einer BRCA-Keimbahnmutation funktioniert die HR (homologe Rekombination) nicht – aus diesem Grund ist das Vorliegen einer BRCA-Mutation Voraussetzung für den Einsatz des PARP-Inhibitors Olaparib oder Talazoparib beim fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom.

Beide Substanzen sind derzeit als Monotherapie für die Behandlung von Patientinnen mit HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit BRCA1/2-Mutation in der Keimbahn zugelassen. Die Patientinnen sollten zuvor mit einem Anthrazyklin und einem Taxan im (neo-)adjuvanten oder metastasierten Setting vorbehandelt sein. Patientinnen mit HR-positivem Mammakarzinom sollten außerdem eine Krankheitsprogression während oder nach einer vorherigen endokrinen Therapie erlitten haben.

Mammakarzinom

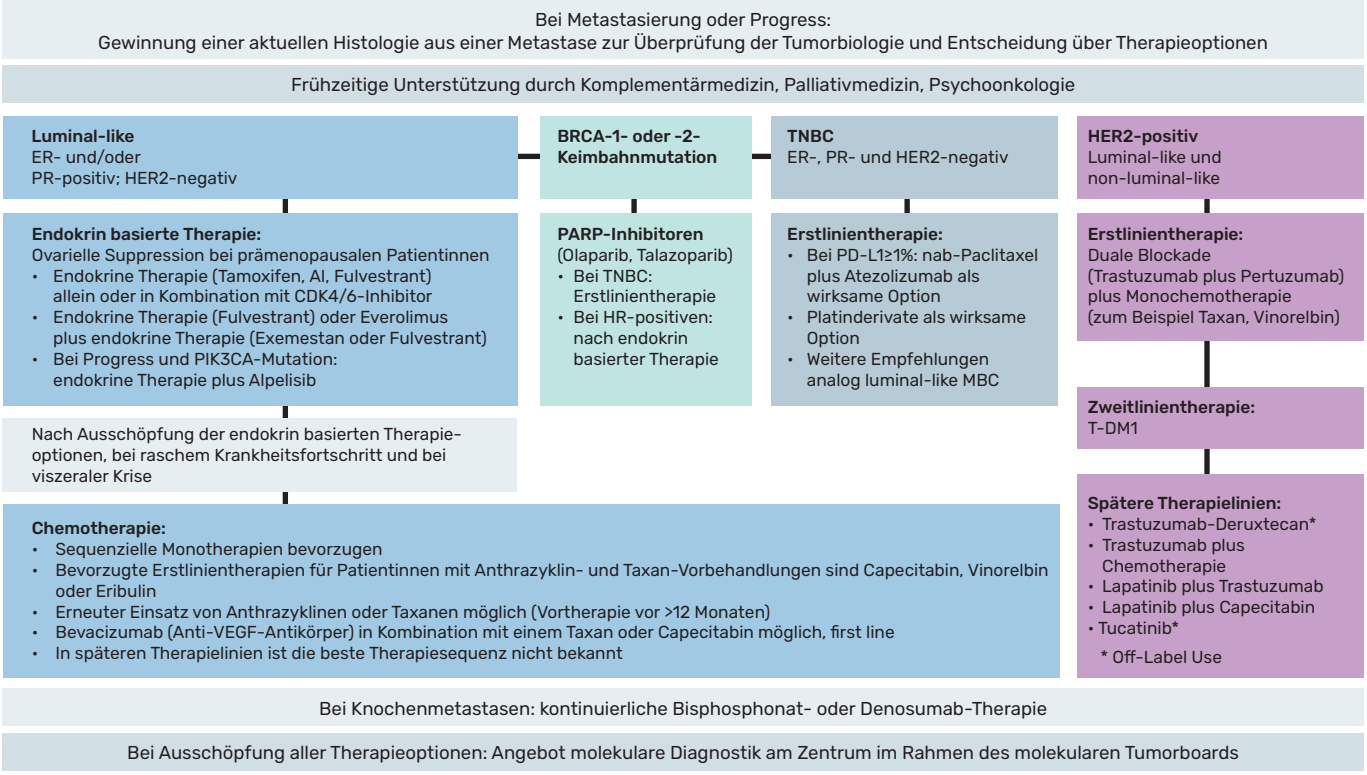


Abbildung 1: Aktueller Standard der medikamentösen Therapie bei Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom. Adaptiert nach [2].

Die Zulassung von **Olaparib** beruht auf den Ergebnissen der OlympiAD-Studie. Die Phase-III-Studie untersuchte die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Olaparib gegenüber einer Chemotherapie nach Wahl des Arztes oder der Ärztin (Capecitabin, Eribulin oder Vinorelbin). Olaparib verlängerte das mediane PFS statistisch signifikant von 4,2 Monaten unter der Monochemotherapie auf 7,0 Monate: HR 0,58; 95%CI 0,43–0,80; p<0,001. Das mediane Gesamtüberleben (OS) war in beiden Studienarmen vergleichbar. Bei 64%iger Datenreife lag das mediane OS unter Olaparib bei 19,3 Monaten gegenüber 17,1 Monaten unter der Chemotherapie: HR 0,90; 95%CI 0,66–1,23; p<0,513.

Die drei häufigsten unerwünschten Ereignisse in der OlympiAD-Studie waren Anämie, Übelkeit und Erbrechen, ganz überwiegend milder Ausprägung, gastrointestinale Nebenwirkungen von Grad ≥3 wurden gar nicht registriert [5,6].

Beim SABCS 2019 wurden aktuelle Daten der Studie zu Gesamtüberleben und Sicherheit nach einem verlängerten Follow-up präsentiert. Zu diesem Zeitpunkt waren 223 der 302 Patientinnen verstorben (73,8% Datenreife). Die Patientinnen unter Olaparib erhielten ihre Therapie mehr als doppelt so lang wie die Frauen unter Chemotherapie. 8,8% der Frauen erhielten den PARP-Inhibitor sogar über mindestens 3 Jahre [7].

In der für **Talazoparib** zulassungsrelevanten Phase-III-Studie EMBRACA [8] bekamen 431 Frauen mit fortgeschrittenem Brustkrebs und BRCA-Keimbahnmutation randomisiert im Verhältnis 2:1 entweder 1 mg Talazoparib/Tag oder eine Standardchemotherapie mit Capecitabin, Eribulin, Gemcitabin oder Vinorelbin. Das mediane PFS (primärer Endpunkt) war in der Talazoparib-Gruppe gegenüber der Standardtherapie signifikant verlängert: 8,6 Monate versus 5,6 Monate. Auch die objektive Ansprechrate (ORR) war höher: 62,6% versus 27,2%. 5,5% der Frauen erreichten unter Talazoparib sogar eine Komplettremission. Die Dauer des Ansprechens lag bei 5,4 respektive 3,1 Monaten.

Hämatologische Grad-3/4-Nebenwirkungen, vor allem Anämie und Thrombozytopenie, waren jedoch deutlich häufiger unter Talazoparib: 55% versus 38% unter Standardtherapie. Über nichthämatologische Grad-3/4-Nebenwirkungen klagten 32% respektivve 38% der Patientinnen [9].

Möglicherweise geeignete Patientinnen frühzeitig testen lassen

Als klinisch ebenfalls von großer Bedeutung schätzen die Autoren zudem die gute Lebensqualität von Patientinnen ein, die mit einem PARP-Inhibitor behandelt wurden. Die Herausforderung beim Einsatz von PARP-Inhibitoren bei MBC stellt momentan die Testung dar: jede Patientin mit HER2-negativem MBC sollte früh in der Keimbahn getestet werden. Dieser Test kann von allen onkologisch tätigen Ärzten veranlasst werden. Bei positivem Nachweis sollte dann eine ergänzende Beratung auch bezüglich der familiären Relevanz in einem spezialisierten Setting (etwa Konsortium für Familiären Brust- und Eierstockkrebs) erfolgen.

Analog zum Ovarialkarzinom erwarten wir hier weitere Studien zur Testung an Tumorgewebe, zu neuen Substanzen und Kombinationen sowie zum früheren Einsatz.

Neue Substanzen: Tripelnegatives metastasiertes Mammakarzinom (TNBC)

Zu berichten ist hier über den Einsatz von Immun-Checkpoint-Inhibitoren in Kombination mit Chemotherapie, im Einzelnen über die auch in Deutschland bereits zugelassene Kombination Atezolizumab/nab-Paclitaxel sowie das von der US-amerikanischen FDA zugelassene Pembrolizumab in Kombination mit unterschiedlichen Chemotherapien.

Weiter auf Seite 18

Die Kombination nab-Paclitaxel plus **Atezolizumab** ist zugelassen zur Therapie bei Patientinnen mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem tripelnegativem Mammakarzinom, deren Tumoren eine PD-L1-Expression ≥1% aufweisen und die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben.

In der Zulassungs-Studie IMpassion-130 zur Ersttherapie von Frauen mit fortgeschrittenem tripelnegativen Mammakarzinom verlängerte die Kombination von nab-Paclitaxel mit dem PD-L1-Inhibitor Atezolizumab die Überlebenszeiten deutlich, wenn eine Expression von PD-L1 nachweisbar war. An der IMpassion-130-Studie nahmen 451 Patientinnen mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem (und damit inoperablem) tripelnegativen Mammakarzinom teil, die zuvor noch keine Chemotherapie erhalten hatten. Sie wurden randomisiert entweder auf nab-Paclitaxel plus Atezolizumab oder auf die alleinige Chemotherapie mit nab-Paclitaxel.

Primäre Endpunkte waren PFS und OS, wobei vor Studienbeginn eine Subgruppenanalyse nach der Expression von PD-L1 im Tumorgewebe vorgesehen war. In der Untergruppe der Patientinnen, bei denen ≥1% der Tumorzellen mit PD-L1 exprimierten (das waren 41% aller Patientinnen), wurden erwartungsgemäß die besten Ergebnisse erzielt. Das mediane PFS in der Gruppe mit zusätzlicher Atezolizumab-Therapie betrug 7,5 Monate gegenüber 5,0 Monaten unter der alleinigen Chemotherapie: HR 0,62; 95%CI 0,49–0,78. Das mediane Gesamtüberleben wurde in der Atezolizumab-Gruppe deutlich auf 25,0 Monate gegenüber 15,5 Monaten in der Vergleichsgruppe verlängert: HR 0,62; 95%CI 0,45–0,86 [10].

Bei der ASCO-Jahrestagung 2020 wurden erstmals Daten zum Einsatz von **Pembrolizumab** bei Patientinnen mit metastasiertem tripelnegativen Mammakarzinom gezeigt [11].

Auch in der Studie KEYNOTE-355 (n=847) profitierten die Patientinnen mit der höchsten PD-L1-Expression am meisten. Gemessen wurde diese Expression aber nicht nur an Tumorzellen, sondern auch an Lymphozyten und Makrophagen. Maßzahl ist der sogenannte Combined Positive Score, kurz CPS. Er bezeichnet den Quotienten aus der Anzahl PD-L1-positiver Zellen und der Anzahl lebensfähiger Tumorzellen, der dann mit 100 multipliziert wird:

$$\text{CPS} = \frac{\text{Anzahl PD-L1-positiver Zellen (Tumorzellen, Lymphozyten, Makrophagen)}}{\text{Anzahl lebensfähiger Tumorzellen}} \times 100$$

TNBC-Patientinnen mit einem CPS≥10 (das waren 40% der Patientinnen) und einer Firstline-Metastasierung mit einem Mindestabstand von 6 Monaten zur adjuvanten Therapie überlebten mit der Kombination Pembrolizumab plus Chemotherapie (nab-Paclitaxel, Paclitaxel oder Gemcitabin/Carboplatin) signifikant länger als Patientinnen, die mit Placebo plus Chemotherapie behandelt wurden, nämlich 9,7 versus 5,8 Monate: HR 0,65; p=0,0012. Zwischen den einzelnen Subgruppen und unterschiedlichen Chemotherapiekombinationen ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Die US-amerikanische FDA hat Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie auf Basis dieser Ergebnisse für Patientinnen mit metastasiertem TNBC zugelassen.

Mit den Ergebnissen der Studien IMpassion-130 und KEYNOTE-355 haben Immun-Checkpoint-Inhibitoren beim metastasierten tripelnegativen Mammakarzinom eine hohe Relevanz ab der ersten Therapielinie.

Zwei Herausforderungen bei der Nutzung dieser Substanzen bleiben hervorzuheben: die Testung der jeweiligen Biomarker, die mit der Pathologie eng abzusprechen ist, und auch das Nebenwirkungsprofil der Immun-Checkpoint-Inhibitoren, das analog zu anderen Tumorentitäten eine enge Überwachung der Patientinnen erfordert.

Neue Substanzen: HER2-positives metastasiertes Mammakarzinom

Die Behandlungssequenz beim HER2-positiven MBC hat sich über längere Zeit nicht verändert. Nach der dualen Blockade mit Chemotherapie in der Erstlinie und TDM-1 in der Zweitlinie stehen verschiedene Kombinationen mit Trastuzumab und/oder Lapatinib zur Verfügung.

Verändert wird die Therapielandschaft aktuell durch vier neue Substanzen, die seit 2019 bei mehreren Kongressen gezeigt wurden und inzwischen im Rahmen von Studienprogrammen (oder Off-Label Use) in Deutschland erhältlich sind: Neratinib, Trastuzumab-Deruxtecan, Tucatinib und Margetuximab. Insbesondere der Aspekt der Hirnmetastasen beim HER2-positiven Mammakarzinom hat durch die aktuellen Publikationen zu Tucatinib und TDM-1 an Bedeutung gewonnen [12,13].

Molekulares Tumorboard

Molekulare Diagnostik, sprich Panelanalyse und Next Generation Sequencing (NGS) werden in der Onkologie immer wichtiger (Lungenkarzinome, Sarkome). Diese Informationen helfen bei der Charakterisierung der Tumoren und bei der Entscheidungsfindung für zielgerichtete Therapieansätze. Zukünftig werden sie wahrscheinlich auch beim proaktiven Management von Nebenwirkungen durch Testung entsprechender Marker in Blut

Tabelle 2: Mutationsdiagnostik beim metastasierten Mammakarzinom: Precision medicine für zielgerichtete Therapien. Adaptiert nach [14]. LoE Level of Evidence; *GR* Grade of Recommendation

Mutationsdiagnostik bei mBC – Precision medicine für zielgerichtete Therapien						
					Oxford	
Alteriertes Gen	Therapierelevanz	Genregion	Ausgangsmaterial	LoE	GR	AGO
BRCA1, BRCA2	PARP Inhibitor	Alle Exons	Keimbahn: Blutzellen Somatisch: Gewebe	1b 2b	A B	++ ±
PIK3CA	Alpelisib	Exon 7, 9 und 20	Primärtumor, Metastasen, Plasma	1b	A	+
HERZ-Mutation (unabh. vom HERZ-Status)	Neratinib, Lapatinib	Kinase- und extrazelluläre Domänen; S310, L755, V777, Y772_A775dup	Primärtumor, Metastasen, Plasma	4	C	±
ESR1	Resistenz gegenüber AI	Exon 4, 7 und 8	Metastasen, Plasma	2b	B	±
NTRK Genfusion	Larotrectinib, Entrectinib	Fusions- und Spleißvarianten	Tumorgewebe, ins. sekretor. MammaCa	2a	B	+
MSI	Pembrolizumab	Mikrosatelliten-Instabilität	Gewebe	2a	B	+

oder Tumor eine Rolle spielen. Und schließlich werden wir sie auch bei der Identifizierung möglicher Behandlungsalternativen nutzen können, beispielsweise wenn es um die Wahl der wahrscheinlich besseren Option in der antihormonellen Therapie geht (wie bei Vorliegen einer ESR1-Mutation).

Mit dieser Entwicklung verschwimmen die Grenzen der organbezogenen Onkologie, insbesondere durch die Einführung neuer Substanzen wie beispielsweise der TRK-Inhibitoren Entrectinib und Larotrectinib bei nachgewiesener NTRK-Fusion in soliden Tumoren. Dies öffnet den Weg zu mehr sogenannter tumoragnostischer Testung. Diese Suche nach der Behandlung orientiert sich also weder an Krebsart und Ursprungsorgan noch an den Gewebeeigenschaften. Stattdessen basiert sie auf dem Nachweis spezifischer molekulargenetischer Veränderungen (Biomarker) im Tumor.

Damit müssen wir uns auch beim MBC und insbesondere bei seltenen Tumorarten oder Krankheitsverläufen auseinandersetzen. Die AGO-Kommission Mamma hat hierfür als eine der ersten Leitlinienkommissionen Empfehlungen ausgesprochen, die in Tabelle 2 zusammengefasst sind.

Das CCC München bietet an beiden Standorten ein molekulares Tumorboard für die interdisziplinäre Besprechung und Studienprüfung sowie den oft nötigen Einsatz von Off-label-Therapien bei Patientinnen mit fortgeschrittenem metastasiertem Mammakarzinom an.

Zusammenfassung

Neue Methoden und Medikamentengruppen sowie die zunehmende Vernetzung in der interdisziplinären Diagnostik und Therapie eröffnen neue Wege in der individualisierten Therapie beim MBC. Dabei werden neue Substanzen unter den Aspekten Lebensqualität geprüft, zunehmend aber auch relevante Überlebensverbesserungen.

Wir sind gespannt auf die Neuigkeiten, die die Kongresse ESMO, EBCC und SABCS dieses Jahr hierzu noch erbringen werden.

Literatur

[1] Khan SA, Zhao F, Solin LJ, et al. (2020) A randomized phase III trial of systemic therapy plus early local therapy versus systemic therapy alone in women with de novo stage IV breast cancer: A trial of the ECOG-ACRIN Research Group (E2108). J Clin Oncol 38 (suppl; abstr LBA2)

[2] Harbeck N, Würstlein R (Hrsg.) (2020) Therapietabellen Mammakarzinom. Kulmbach: Mediengruppe Oberfranken-Fachverlage

[3] André F, Ciruelos E, Rubovszky G, et al. (2019) Alpelisib for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer. N Engl J Med 380 (20): 1929–40

[4] Rugo HS, Lerebours F, Ciruelos E, et al. (2020) Alpelisib (ALP) + fulvestrant (FUL) in patients (pts) with PIK3CA-mutated (mut) hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2–) advanced breast cancer (ABC) previously treated with cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor (CDKi) + aromatase inhibitor (AI): BYLieve study results. J Clin Oncol 38: (suppl; abstr 1006)

[5] Robson M, Im S-A, Senkus E, et al. (2017) Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. N Engl J Med 377:523-33

[6] Robson ME, Tung N, Conte P, et al. (2019) OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. Ann Oncol 30:558-566

[7] Robson M, Im S-A, Senkus E, et al. (2019) OlympiAD extended follow-up for overall survival and safety: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. SABCS 2019, Poster PD4-03

[8] Hurvitz S, Gonçalves A, Rugo HS, et al. (2020) Talazoparib in Patients with a Germline BRCA -Mutated Advanced Breast Cancer: Detailed Safety Analyses from the Phase III EMBRACA Trial. Oncologist. Mar; 25(3): e439–e450.

[9] Rugo HS, Ettl J, Hurvitz SA, et al. (2020) Outcomes in Clinically Relevant Patient Subgroups From the EMBRACA Study: Talazoparib vs Physician's Choice Standard-of-Care Chemotherapy. JNCI Cancer Spectr. Feb; 4(1): pkz085.

[10] Schmid P, Adam S, Rugo HS, et al. (2018) Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med; 379:2108-2121

[11] Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, et al. (2020) KEYNOTE-355: Randomized, double-blind, phase III study of pembrolizumab + chemotherapy versus placebo + chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer. J Clin Oncol;38(suppl 15; abstr 1000)

[12] Montemurro F, Delaloge S, Barrios CH, et al. (2020) Trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients with HER2-positive metastatic breast cancer and brain metastases: exploratory final analysis of cohort 1 from KAMILLA, a single-arm phase IIIb clinical trial. Annals of Oncology; doi: https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.06.020

[13] Lin NU, Murthy RK, Anders CK, et al. (2020) Tucatinib versus placebo added to trastuzumab and capecitabine for patients with previously treated HER2+ metastatic breast cancer with brain metastases (HER2CLIMB). J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 1005)

[14] www.ago-online.de

Impressum

TZM-News
ISSN: 1437-8019, © 2020 by Tumorzentrum München und LUKON Verlagsgesellschaft mbH, München

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

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

Herausgeber
Geschäftsführender Vorstand des Tumorzentrums München, c/o Geschäftsstelle des Tumorzentrums München, 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 des Pathologischen Instituts der LMU

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

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

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

Direktor CCC^{TUM} und CCC München
Prof. Dr. med. H. Algül,
Direktor Krebszentrum CCC^{TUM},
Klinikum rechts der Isar der der TU München

Direktor CCC^{LMU} und CCC München (Stellvertreter)
Prof. Dr. med. V. Heinemann,
Direktor Krebszentrum CCC^{LMU},
LMU Klinikum, Campus Großhadern

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 kostenfrei.

Layout und Illustration
Charlotte Schmitz, 42781 Haan

Bildnachweis
Alle Grafiken und Illustrationen: Charlotte Schmitz, 42781 Haan

Druck
Flyeralarm, 97080 Würzburg; Printed in Germany

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

Auflage 2.500 Exemplare

REVLIMID®

Starker Partner in der Erstlinientherapie

Unerreicht langes **Gesamtüberleben** [1, 2]

Starker Partner für ein längeres PFS [1–3]

Revlimid®
(Lenalidomid)

Der **Standard** in aktuellen **Phase-III-Studien** [5]

Kontinuierlich REVLIMID® für eine effektive **Langzeitkontrolle** [1–4]

REVLIMID® macht den Unterschied.

PFS = Progression-free survival; **1** McCarthy PL et al., J Clin Oncol. 2017; 35 (29): 3279 – 3289 **2** Durie BG et al. Blood. 2020; 10(5): 53 **3** Facon T et al. Blood. 2018; 131(3): 301 – 310 **4** Bahlis N et al. Blood. 2019; 134 (Suppl_1): 1875 **5** 31 von 37 aktuellen Phase-III-Studien untersuchen Lenalidomid-basierte Kombinationstherapien bei Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom (Daten verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Multiple+Myeloma&term=newly+diagnosed&type=&rslt=&recrs=b&recrs=a&recrs=f&recrs=d&age_v=&gndr=&intr=&titles=&outc=&spons=&lead=&id=&cntry=&state=&city=&dist=&locn=&phase=2&rsub=&strd_s=&strd_e=&prcd_s=&prcd_e=&fpd_s=&fpd_e=&rfpd_s=&rfpd_e=&lupd_s=&lupd_e=&sort=; zuletzt aufgerufen: 03.08.2020)

REVLIMID® 2,5 mg / 5 mg / 7,5 mg / 10 mg / 15 mg / 20 mg / 25 mg Hartkapseln. Wirkstoff: Lenalidomid. **Zusammensetzung:** Jede Kapsel enth. 2,5 mg / 5 mg / 7,5 mg / 10 mg / 15 mg / 20 mg / 25 mg Lenalidomid; sonst. Bestandteile: *Kapselinhalt:* Lactose, mikrokrist. Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat; *Kapselhülle:* Gelatine, Titandioxid (E171), Indigocarmin (E132) (nur 2,5/10/15/20 mg), Eisen(III) hydroxid-oxid x H_2O (E172) (nur 2,5/7,5/10/20 mg); *Drucktinte:* Schellack, Propylenglycol (E1520), Kaliumhydroxid, Eisen(II,III)-oxid (E172). **Anwendungsgebiete:** Als Monotherapie für die Erhaltungstherapie v. erwachsenen Pat. mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom nach einer autologen Stammzelltransplantation. Als Kombinationstherapie mit Dexamethason, o. Bortezomib u. Dexamethason, o. Melphalan u. Prednison für die Behandl. v. erwachsenen Pat. mit unbehandeltem multiplem Myelom, die nicht transplantierbar sind. In Komb. mit Dexamethason für die Behandl. d. multiplen Myeloms bei erwachsenen Pat., die mind. eine vorausgegangene Therapie erhalten haben. Als Monotherapie für die Behandl. v. erwachsenen Pat. mit transfusionsabh. Anämie infolge myelodysplast. Syndrome mit Niedrig- o. Intermediär-1-Risiko in Verb. mit isolierter del(5q) als zytogenet. Anomalie, wenn andere Behandlungsopt. nicht ausreichend o. nicht angemessen sind (MDS). Als Monotherapie für die Behandl. v. erwachsenen Pat. mit rezidiviertem o. refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL). In Komb. mit Rituximab (Anti-CD20-Antikörper) für die Behandlung v. erwachsenen Pat. mit vorbehandeltem follikulärem Lymphom (Grad1 – 3a). **Gegenanzeigen:** Schwangerschaft; gebärfähige Frauen, außer alle Bed. d. Schwangerschaftsverhütungsprogramms werden eingehalten; Überempf. gegen d. Wirkstoff o. einen d. sonst. Bestandteile. **Nebenwirkungen:** Schwerwiegende NW: Angioödem, anaphyl. Reaktion; Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN); Arzneimittelreakt. mit Eosinophilie u. system. Sympt. (DRESS); Sepsis; Blutungen oder Hämatome ohne Verletzung; Schmerzen in der Brust oder in den Beinen; Dyspnoe; Hyperkalzämie; Neutropenie; Thrombozytopenie; Thrombose. Sehr häufig: Anämie; Hautausschläge, Juckreiz, Muskelkrämpfe, -schwäche, -schmerzen, Rücken-, Glieder-, Gelenk-, Knochenschmerzen, Myalgie, Arthralgie, Ödeme einschl. periphere Ödeme; Schwäche, Müdigkeit; Fieber u. grippeart. Symptome; Parästhesie, Hyperästhesie, Schwindel, Tremor; Vermind. Appetit, Störung d. Geschmacksempfindung; Zunahme von Schmerzen, Tumorgröße o. Rötung um den Tumor; Gewichtsabnahme; Obstipation, Diarrhoe, Nausea, Erbrechen, Magenschmerzen, Sodbrennen; Hypokaliämie, -kalzämie, -natriämie; Hypothyreose; venöse Thromboembolien, vorw. tiefe Venenthrombose u. Lungenembolie; Infektionen aller Art, einschl. Nasennebenhöhlen, Lunge u. d. oberen Atemwege, Dyspnoe; verschwomm. Sehen; Katarakt; Nierenversagen; abnormale Leberwerte; erhöhte Leberwerte; Vaskulitis; Diabetes; Hypoglykämie; Kopfschmerzen; Nasenbluten; trockene Haut; Depression, Veränd. d. Stimmungslage, Schlafstörungen; Husten; Hypotonie; unklare körperliche Beschwerden, Unwohlsein; Stomatitis, Mundtrockenheit; Dehydrierung. Häufig: Hämolytische Anämie; Basalzellkarzinom, Plattenepithelkarzinom d. Haut Zahnfleischbluten, gastrointest. Blutungen (einschl. rektale Blutungen); Hypertonie, Bradykardie; Bilirubin im Blut erhöht; C-reaktives Protein erhöht; Hyperpigmentierung d. Haut, Prellungen, Hämatom; Hyperurikämie; Ekzem, Erythem, rissige Haut, Abschuppen o. Schälen d. Haut, Urtikaria; Pruritus, vermehrtes Schwitzen, Nachtschweiß; Dysphagie, Halsschmerzen, Schwierigkeiten mit d. Stimmqualität o. Stimmveränderung; laufende Nase; Harnverhalt, Harninkonsistenz; Hämaturie; Herzinsuffizienz; erektile Dysfunkt.; Schlaganfall, Ohnmachtsanfall, Vertigo, Synkope; Myokardinfakt; Muskelschwäche, Asthenie; Nackenschmerzen, Brustschmerzen; Schüttelfrost; Gelenkschwellung; verlangsamter o. blockierter Gallenfluss aus d. Leber; Hypophosphatämie o. -magnesemia; Schwierigkeiten beim Sprechen; Leberschädigung; Gleichgewichtsstörungen, Ataxie; Taubheit, Tinnitus; Neuralgie, Dysästhesie; Eisenüberladung; Durst; Verwirrtheit; Zahnschmerzen; Sturz. Gelegentlich: Intrakranielle Blutungen; Kreislaufstörungen; Verlust an Sehvermögen; Libidoverlust; Fanconi-Syndrom; Leberversagen; Colitis o. Typhlitis; renale Tubulusnekrose; Hautverfärbung, Lichtempfindlichkeitsreakt.; Tumorlysesyndrom; Pulmonale Hypertonie. Nicht bekannt: Pankreatitis; interstitielle Pneumonitis; seltene Fälle v. Rhabdomyolyse, einige wenn Lenalidomid mit einem Statin angewendet wurde; leukozytoklast. Vaskulitis; gastrointest. Perforation; Virusinfekt. (einschl. Reaktivierung v. Herpes-Zoster u. Hepatitis-B-Virus-Infekt.); Abstoßung eines transplant. soliden Organs. **Warnhinweise:** Risiko für schwere, angeborene Fehlbildungen, deshalb während der Schwangerschaft kontraindiziert. Bedingungen d. Schwangerschaftsverhütungsprogramms müssen erfüllt werden (männl. Pat.: Verwendung v. Kondomen; gebärf. Patientinnen: zuverl. Empfängnisverhütung; nicht-gebärf. Patientinnen: zuverl. Nachweis d. Nicht-Gebärfähigkeit). Stillen sollte während d. Behandl. abgebrochen werden. Erhöhtes Risiko f. venöse u. arterielle Thromboembolien. Pat. bzgl. sekundärer Primärmalignome (SPM) sorgfältig überwachen. Regelm. Blutbildkontr. notwendig. Pat. wg. d. Risikos pulmonaler Hypertonie auf kardiopulmonale Grunderkr. untersuchen; Vorsicht bei Pat. mit eingeschr. Nierenfunkt. Pat. mit anamnestisch bek. schwerw. Hautausschlag unter Thalidomid nicht mit Lenalidomid behandeln. Bei Verdacht auf SJS, TEN und DRESS Behandl. absetzen. Lenalidomid wird nicht für die Behandl. v. MCL-Pat. mit hoher Tumorlast empf., wenn alternative Behandlungsopt. z. Verf. stehen. Pat. mit unbehandeltem MM sind auf ihre Eignung, eine Lenalidomid-Kombinationstherapie zu tolerieren, sorgfältig zu beurteilen. Enthält Lactose. **Weitere wichtige Informationen entnehmen Sie der Zusammenfassung d. Merkmale d. Arzneimittels (Fachinformation). Wenn Lenalidomid in Komb. mit anderen Arzneimitteln gegeben wird, müssen vor Beginn der Behandlung die entspr. Fachinformationen berücksichtigt werden. Darreichungsform u. Packungsgröße:** REVLIMID® 2,5 mg / 5 mg / 7,5 mg / 10 mg / 15 mg / 20 mg / 25 mg Hartkapseln – Packung mit 7 oder 21 Hartkaps. (N1).
Verschreibungspflichtig. Pharmaz. Untern.: Celgene Europe B.V., Winthontlaan 6 N, 3526 KV Utrecht, Niederlande. **Stand d. Inf.:** Version 28.0

Bristol Myers Squibb™ Celgene GmbH info@celgene.de www.celgene.de Tel.: 089/451519-010 Celgene | A Bristol Myers Squibb Company

Follikuläre Lymphome

Prof. Dr. med. Marcus Hentrich

Rotkreuzklinikum München

Follikuläre Lymphome (FL) zählen zu den indolenten B-Zell-Lymphomen und sind nach den diffusen großzelligen B-Zell-Lymphomen die zweithäufigste Lymphom-Entität. Das mediane Alter der Patienten liegt bei 60–65 Jahren und in 80%–85% der Fälle wird die Diagnose in einem fortgeschrittenen Stadium (III/IV) gestellt.

Pathologie und Prognose

Histopathologisch werden nach dem Anteil der Zentroblasten 3 Grade unterteilt: Grad I (0%–5% Zentroblasten/Gesichtsfeld), Grad II (6%–15%) und Grad III (>15%). Letzteres wird als Grad IIIa FL bezeichnet, wenn Zentrozyten erkennbar sind, ansonsten liegt ein Grad IIIb FL vor, das wie ein aggressives Lymphom behandelt wird. In 80%–90% der FL kann die chromosomale Translokation t(14;18)(q32;q21) nachgewiesen werden, deren prognostischer Stellenwert als Marker für eine minimale Resterkrankung (minimal residual disease) im Rahmen von Studien untersucht wird.

Mit dem 2004 vorgestellten FLIPI (Follicular Lymphoma International Prognostic Index) können anhand folgender Kriterien drei prognostische Gruppen (niedriges, intermediäres, hohes Risiko) unterschieden werden [1]:

- Alter <60 Jahre,
- Stadium III/IV,
- Hb <12 g/dl,
- LK-Areale >4,
- LDH erhöht.

Das 10-Jahres-Überleben beträgt in der Niedrigrisikogruppe (0–1 Punkt) 71%, in der intermediären Gruppe (2 Punkte) 51% und in der Hochrisikogruppe (≥3 Punkte) 36%. Die Aussagekraft des FLIPI wurde auch nach Berücksichtigung Rituximab-haltiger Therapien bestätigt [2]. Eine noch genauere Einschätzung des individuellen Risikoprofils ist durch den m7FLIPI möglich, der neben zwei klinischen Kriterien (FLIPI high, ECOG>1) den Mutationsstatus von 7 prognostisch relevanten Genen berücksichtigt [3]. Der m7FLIPI ist in der klinischen Routine allerdings nicht verfügbar.

Wegen des indolenten Verlaufs der Erkrankung beträgt das mediane Überleben der Patienten auch in fortgeschrittenen Stadien 15–20 Jahre.

Therapie früher Stadien

Ein frühes Stadium (I/II) liegt zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bei circa 15%–20% der Patienten vor. Durch eine kurativ intendierte Strahlentherapie kann eine krankheitsfreie Überlebensrate von 49% nach 10 Jahren erreicht werden [4]. Daten des SEER-Registers zufolge wiesen Patienten, die zwischen 1973 und 2004 wegen eines frühen Stadiums bestrahlt wurden, 10- beziehungsweise 20-Jahres-Überlebensraten von 62% respektive 35% auf im Vergleich zu 48% respektive 23% bei Patienten ohne Bestrahlung [5]. Hierbei hatte es sich überwiegend um großflächige Bestrahlungen gehandelt.

US-Registerdaten deuten auf einen Vorteil durch die Kombination von Strahlentherapie mit Rituximab oder einer Chemotherapie hin [6]. In einer Phase-II-Studie erwies sich die Kombination einer Involved-field-Strahlentherapie mit 8 Gaben Rituximab als sehr gut verträglich und führte nach 5 Jahren zu einer PFS-Rate von 78% und einer OS-Rate von 96% [7]. In der laufenden GAZAI-Studie (NCT03341520) wird eine niedrig dosierte Bestrahlung der befallenen Lymphknoten in Kombination mit dem CD20-Antikörper Obinutuzumab geprüft.

Therapie fortgeschrittener Stadien

Obwohl die Therapieintention bei Patienten mit Stadium III oder IV nicht kurativ ist, werden mit aktuellen Therapiestrategien meist lange Überlebenszeiten erreicht. Asymptomatische Patienten müssen nicht behandelt werden. In einer randomisierten Phase-III-Studie führten 4 wöchentliche Gaben von Rituximab mit oder ohne sich anschließender Erhaltungstherapie im Vergleich zur alleinigen Beobachtung zu einer signifikant geringeren Behandlungsbedürftigkeit nach 7 Monaten, im Gesamtüberleben nach 3 Jahren zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied [8].

Eine Therapiebedürftigkeit ist bei Patienten mit fortgeschrittenen Stadien eines FL gegeben, wenn folgende Faktoren vorliegen [9]:

- B-Symptomatik,
- hämatopoetische Insuffizienz,
- rasche Lymphom-Progression,
- Organkompression,
- Aszites, Pleuraerguss.

Induktionstherapie

Durch die Einführung von Rituximab wurden Remissionsraten und Überlebenszeiten von Patienten mit FL signifikant verbessert [10]. In einer randomisierten Phase-III-Studie, in der R-CHOP mit R-CVP (Cyclophosphamid, Vincristin, Prednisolon) und R-FM (Fludarabin, Mitoxantron) verglichen wurde, erwies sich R-CVP in Bezug auf das PFS beiden anderen Armen unterlegen, während R-CHOP gegenüber R-FM ein günstigeres Toxizitätsprofil zeigte [11]. Bendamustin führte in einer Studie der StiL-Studiengruppe gegenüber R-CHOP zu einem Vorteil im PFS, der sich auch im langfristigen Follow-up nach 117 Monaten bestätigte [12].

Einen wichtigen Fortschritt in der Primärtherapie des FL stellen die Ergebnisse der Gallium-Studie dar, in der Obinutuzumab (O)

Weiter auf Seite 22

mit Rituximab (R) jeweils in Kombination mit 6–8 Zyklen Chemotherapie (CHOP, CVP oder Bendamustin) verglichen wurde, gefolgt von einer Erhaltungstherapie über 2 Jahre. Nach einem medianen Follow-up von 34,5 Monaten betrug die PFS-Rate nach 3 Jahren 77,3% unter R-Chemotherapie im Vergleich zu 80% unter O-Chemotherapie: HR 0,66 (Abb. 1) [13]. Dieser Unterschied war nach 4 Jahren sogar noch deutlicher ausgeprägt: 64,4% versus 78,2%. Zwischen den einzelnen Chemotherapie-Regimen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im PFS, allerdings führte die Behandlung mit Bendamustin zu 5% therapiebedingten Todesfällen, die zum Teil erst nach einigen Jahren auftraten und mit einer langanhaltenden T-Zell-Suppression erklärt werden können [14].

Erhaltungstherapie

Eine Erhaltungstherapie mit Rituximab über einen Zeitraum von 2 Jahren führt zu einem signifikanten Vorteil im PFS (HR 0,66), allerdings ohne Verlängerung des Gesamtüberlebens [15]. Eine Rituximab-Erhaltungstherapie ist in der Regel gut verträglich und trifft auf eine breite Akzeptanz.

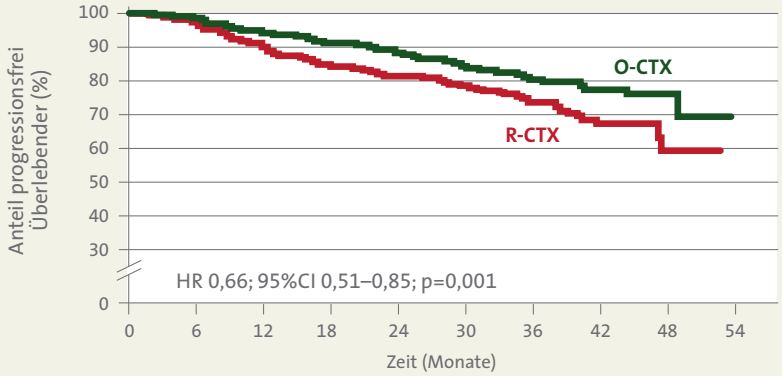


Abbildung 1: Obinutuzumab-Chemotherapie (O-CTX) versus Rituximab-Chemotherapie (R-CTX): progressionsfreies Überleben. Adaptiert nach [13].

In der RELEVANCE-Studie wurde die Kombination aus Rituximab und Lenalidomid (R^2) – verabreicht über einen Zeitraum von circa 1,5 Jahren und gefolgt von 1 weiteren Jahr Rituximab – randomisiert verglichen mit einer klassischen R-Chemotherapie, gefolgt von einer 2-jährigen R-Erhaltungstherapie. Weder im Ansprechen noch im PFS nach 3 Jahren zeigten sich signifikante Unterschiede [16]. Die R^2-Kombination ist für die Primärtherapie des FL nicht zugelassen. Tabelle 1 gibt eine Übersicht über die Primärtherapie follikulärer Lymphome.

Rezidivtherapie

Die Wahl der Rezidivtherapie wird bestimmt von der Art und dem Ansprechen auf vorausgegangene Therapien, deren Toxizitäten sowie von patientenindividuellen Faktoren. Zum Ausschluss einer sekundären Transformation ist eine erneute Biopsie sinnvoll [9].

Patienten, die innerhalb von 2 Jahren nach Abschluss der Primärtherapie ein Rezidiv beziehungsweise einen Progress entwickeln (POD2), weisen eine deutlich ungünstigere

Literatur

1. Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P, et al. (2004) Follicular lymphoma international prognostic index. Blood;104:1258-65

2. Buske C, Hoster E, Dreyling M, et al. (2006) The Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) separates high-risk from intermediate- or low-risk patients with advanced-stage follicular lymphoma treated front-line with rituximab and the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) with respect to treatment outcome. Blood;108:1504-8

3. Pastore A, Jurinovic V, Kridel R, et al. (2015) Integration of gene mutations in risk prognostication for patients receiving first-line immunochemotherapy for follicular lymphoma: a retrospective analysis of a prospective clinical trial and validation in a population-based registry. Lancet Oncol;16:1111-22

4. Campbell BA, Voss N, Woods R, et al. (2010) Long-Term Outcomes for Patients With Limited Stage Follicular Lymphoma. Cancer;116;3797-806

5. Pugh TJ, Ballonoff A, Newman F, et al. (2010) Improved survival in patients with early stage low-grade follicular lymphoma treated with radiation. Cancer;116:3843-51

6. Friedberg JW, Byrtek M, Link BK, et al. (2012) Effectiveness of first-line management strategies for stage I follicular lymphoma: analysis of the National LymphoCare Study J Clin Oncol;30:3368-75

7. Herfarth K, Borchmann P, Schnaidt S, et al. (2018) Rituximab With Involved Field Irradiation for Early-stage Nodal Follicular Lymphoma. Results of the MIR Study. Hemasphere;30(2):e160

8. Ardeshna KM, Qian W, Smith P, et al. (2014) Rituximab versus a watch-and-wait approach in patients with advanced-stage, asymptomatic, non-bulky follicular lymphoma: an open-label randomised phase 3 trial. Lancet Oncol;15:424-35

9. Dreyling M, Ghielmini M, Rule S, et al. (2016) Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up Ann Oncol;27(Suppl. 5):v83-90

10. Tan D, Horning SJ, Hoppe RT, et al. (2013) Improvements in observed and relative survival in follicular grade 1-2 lymphoma during 4 decades: the Stanford University experience. Blood;122:981-7

11. Federico M, Luminari S, Dondi A, et al. (2013) R-CVP versus R-CHOP versus R-FM for the initial treatment of patients with advanced-stage follicular lymphoma: results of the FOLL05 trial conducted by the Fondazione Italiana Linfomi J Clin Oncol;31:1506-13

12. Rummel MJ, Maschmeyer G, Ganser A, et al. (2017) Bendamustine plus rituximab (B-R) versus CHOP plus rituximab (CHOP-R) as first-line treatment in patients with indolent lymphomas: Nine-year updated results from the StiL NHL1 study. J Clin Oncol; 35(15_Suppl):7501

13. Marcus R, Davies A, Ando K, et al. (2017) Obinutuzumab for the First-Line Treatment of Follicular Lymphoma. N Engl J Med;377:1331-44

14. Hiddemann W, Barbui AM, Canales MA, et al. (2018) Immunochemotherapy With Obinutuzumab or Rituximab for Previously Untreated Follicular Lymphoma in the GALLIUM Study: Influence of Chemotherapy on Efficacy and Safety. J Clin Oncol;36:2395-404

15. Bachy E, Seymour JF, Feugier P, et al. (2019) Sustained Progression-Free Survival Benefit of Rituximab Maintenance in Patients With Follicular Lymphoma: Long-Term Results of the PRIMA Study. [J Clin Oncol;37:2815-24

16. Morschhauser F, Fowler NH, Feugier P, et al. (2018) Rituximab plus Lenalidomide in Advanced Untreated Follicular Lymphoma. N Engl J Med;379:934-47

17. Casulo C, Byrtek M, Dawson KL, et al. (2015) Early Relapse of Follicular Lymphoma After Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone Defines Patients at High Risk for Death: An Analysis From the National LymphoCare Study. J Clin Oncol;33:2516-22

18. Jurinovic V, Kridel R, Staiger AM, et al. (2016) Clinicogenetic risk models predict early progression of follicular lymphoma after first-line immunochemotherapy. Blood;128:1112-20

19. Jurinovic V, Metzner B, Pfreundschuh M, et al. (2018) Autologous Stem Cell Transplantation for Patients with Early Progression of Follicular Lymphoma: A Follow-Up Study of 2 Randomized Trials from the German Low Grade Lymphoma Study Group. Biol Blood Marrow Transpl;24:1172-9

20. Cheson BD, Chua N, Mayer J, et al. (2018) Overall Survival Benefit in Patients With Rituximab-Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma Who Received Obinutuzumab Plus Bendamustine Induction and Obinutuzumab Maintenance in the GADOLIN Study. J Clin Oncol;36:2259-66

21. Leonard JP, Trneny M, Izutsu K, et al. (2019) AUGMENT: A Phase III Study of Lenalidomide Plus Rituximab Versus Placebo Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Indolent Lymphoma. J Clin Oncol;37:1188-99

22. Eyre TA, Osborne WL, Gallop-Evans E, et al. (2018) Results of a multicentre UK-wide compassionate use programme evaluating the efficacy of idelalisib monotherapy in relapsed, refractory follicular lymphoma. Br J Haematol;181:555-9

23. Dreyling M, Santoro A, Mollica L, et al. (2017) Phosphatidylinositol 3-Kinase Inhibition by Copanlisib in Relapsed or Refractory Indolent Lymphoma. J Clin Oncol;35:3898-905

24. Flinn IW, Miller CB, Ardeshna KM, et al. (2019) DYNAMO: A Phase II Study of Duvelisib (IPI-145) in Patients With Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma. J Clin Oncol;7:912-22

Follikuläre Lymphome

Tabelle 1:
Primärtherapie follikulärer Lymphome

- **Stadien I/II**
  - Involved-field Strahlentherapie (24-36 Gy) ± Rituximab
  - Einzelfall: watch & wait
- **Stadien Stadien III/IV (symptomatisch)**
  - O(R)-CHOP
  - O(R)-Bendamustin
  - O(R)-CVP
  - Einzelfall: Rituximab mono
  - O(R)-Erhaltungstherapie alle 2 Monate für 2 Jahre

O Obinutuzumab, R Rituximab

Prognose auf als Patienten mit einem späteren Rezidiv. In einer US-amerikanischen Studie betrug die 5-Jahres-Überlebensrate von Patienten mit POD24 50% gegenüber 90% bei Patienten ohne POD24 [17]. Ähnliche Ergebnisse zeigte die gemeinsame Analyse einer deutschen und kanadischen Kohorte [18]. Eine Hochdosischemotherapie (HDCT) mit autologer Stammzelltransplantation (ASCT) führt bei diesen Patienten zu einer signifikant erhöhten Zweitlinien-PFS-Rate (51% versus 19%) und einer signifikant erhöhten Zweitlinien-OS-Rate nach 5 Jahren (77% versus 59%) [19]. Eine HDCT mit ASCT sollte deshalb bei jüngeren Patienten mit POD24 erwogen werden.

Im Falle eines längeren therapiefreien Intervalls und gutem initialen Ansprechen kann die Primärtherapie im Rezidiv wiederholt werden. Häufiger wird man jedoch einen Wechsel von zum Beispiel R(O)-Bendamustin auf R(O)-CHOP vornehmen und umgekehrt. Patienten mit Progress oder Rezidiv während oder innerhalb von 6 Monaten nach Rituximab-haltiger Therapie profitieren von der Kombination Bendamustin/Obinutuzumab im Vergleich zu einer alleinigen Therapie mit Bendamustin [20].

Auf Basis von Ergebnissen der randomisierten AUGMENT-Studie wurde Lenalidomid in Kombination mit Rituximab (R2) für rezidivierte Patienten mit FL zugelassen. Im Vergleich zu alleinigem Rituximab führte R^2 zu einem signifikant besseren PFS (HR 0,46) und OS (HR 0,45) [21].

Unter Therapie mit Idelalisib, einem Inhibitor der Phosphatidylinositol-3-Kinase (PI3K), wird ein medianes PFS von circa 7 Monaten erreicht [22]. Wegen häufiger opportunistischer Infektionen sind eine Pneumocystis-jirovecii- und eine CMV-Prophlyaxe obligat. Copanlisib, ein PI3K-Inhibitor der zweiten Generation, weist eine ähnlich gute Wirksamkeit wie Idelalisib auf, bei jedoch unterschiedlichem Toxizitätsprofil (arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus) [23], ist aber ebenso wie Duvelisib [24] in Europa nicht zugelassen. Abbildung 2 gibt einen Überblick über Therapie-Optionen im Rezidiv.

Therapie rezidivierter follikulärer Lymphome

- **1. Rezidiv**
  - POD24: ja ▶ ASCT, alternativ R^2 oder Immunchemotherapie
  - POD24: nein ▶ Immunchemotherapie oder R^2
- **2. Rezidiv**
  - SCT geeignet ▶ ASCT (allo-KMT?)
  - SCT ungeeignet ▶ R^2 oder Immunchemotherapie
- **3. Rezidiv**
  - Idealisib, CAR-T-Zellen, Studien

Abbildung 2: Übersicht zur Therapie rezidivierter follikulärer Lymphome. ASCT *autologe Stammzelltransplantation,* KMT *Knochenmarktransplantation,* POD24 *Progress oder Rezidiv innerhalb von 24 Monaten nach Primärtherapie,* R^2 *Lenalidomid/Rituximab,* SCT *Stammzelltransplantation.*

Dieser Beitrag entstand auf Grundlage eines Vortrags des Autors beim 22. Herrschinger Hämato-Onkologie-Symposium (Webinar) am 11. Juli 2020 in Herrsching am Ammersee.

Anzeige

Ende November 2020 erscheint das

Colloquium Onkologie 28

Update Hämatologie / Onkologie

www.Lukon.de/
Buchverlosung

700 Seiten geballtes Wissen für Hämato-Onkologen.

Gewinnen Sie jetzt Ihr persönliches Leseexemplar, als Printwerk oder als E-Book. Teilnehmen können Sie ganz einfach unter www.Lukon.de/Buchverlosung.

Viel Glück!

Gewinnen Sie!
www.Lukon.de/
Buchverlosung

LUKON

CAR-T-Zell-Therapie

Klinische Anwendung und aktuelle Entwicklungen

Simon Heidegger und Angela Krackhardt

Medizinische Klinik und Poliklinik III, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München

Der adoptive T-Zell-Transfer ist eine neue Therapieoption, bei der spezialisierte T-Lymphozyten übertragen werden, die gezielt Tumorzellen erkennen können. Adoptive T-Zell-Therapien unter Verwendung von T-Zellen, die mit einem chimären Antigen-Rezeptor (CAR) genetisch modifiziert wurden, haben sich bei Patienten mit rezidivierten oder refraktären hämatologischen Neoplasien als vielversprechende neue Behandlungsoptionen erwiesen. Diese Therapien können selbst in fortgeschrittenen Krankheitssituationen beeindruckende Erfolge erzielen, gehen aber auch mit spezifischen, potenziell schwerwiegenden Nebenwirkungen einher. Neben diesen klinischen Schwierigkeiten stellen die auf autologen Lymphozyten basierenden und durch externe Anbieter hergestellten CAR-T-Zell-Therapien große Herausforderungen an Logistik, Qualitätssicherung und Vergütung in den Behandlungszentren. Während die beiden in Deutschland bislang zugelassenen CAR-T-Zell-Produkte in ihrer Anwendung auf einige wenige hämatologische Entitäten beschränkt sind, befinden sich zahlreiche neue Produkte in unterschiedlichsten Stadien der klinischen Entwicklung.

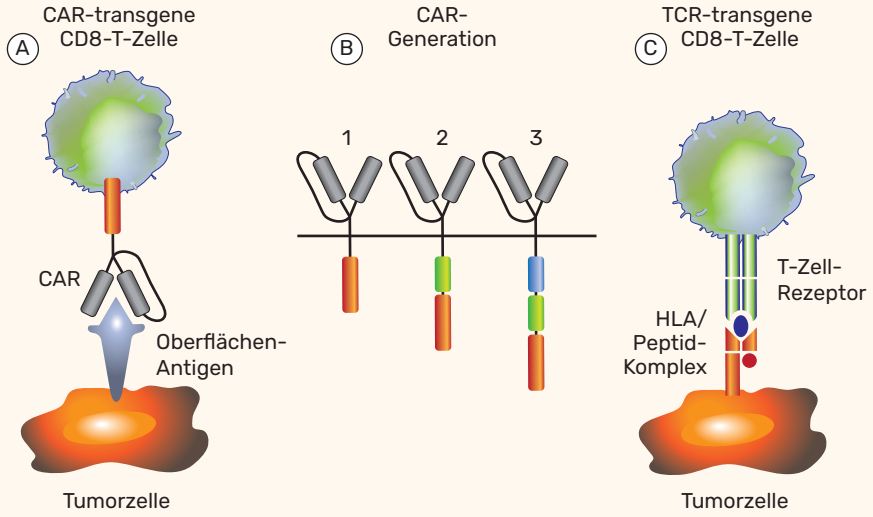


Abbildung 1: Interaktion modifizierter T-Zellen mit Tumorzellen. **(A)** *Der chimäre Antigenrezeptor (CAR) besteht aus je einem Fragment der Immunglobulin-Bindungsdomäne (meist als single-chain variable fragment [scFv] der variablen Region von leichter [VL] und schwerer [VH] Kette eines Immunglobulins) sowie der intrazellulären signalverarbeitenden Domäne des T-Zell-Rezeptors (CD3). Der CAR erkennt Oberflächenantigene auf der Tumorzelle.* **(B)** *Ab der zweiten Generation inkorporieren die CAR-Konstrukte zudem eine oder mehrere kostimulatorische Domänen (zum Beispiel CD28, 41BB, OX40).* **(C)** *Die T-Zell-Rezeptor(TCR)-transgenen T-Zellen erkennen prozessierte, im Kontext von HLA präsentierte Tumorantigene.* HLA *Humanes Leukozyten Antigen.*

Entwicklung und Funktion von CAR-T-Zellen

Das Funktionsprinzip von CAR-T-Zellen beruht auf der gentechnischen Einbringung eines chimären Antigen-Rezeptors, bestehend aus der Antigen-bindenden Domäne eines Immunglobulin-Fragments sowie des intrazellulären, signalverarbeitenden Anteils des T-Zell-Rezeptors, kurz TCR (Abb. 1), in eine CD8-T-Zelle [1]. Der CAR erlaubt die hochspezifische Erkennung von definierten Oberflächenstrukturen auf einer Zielzelle. Im Gegensatz zum TCR ist die anschließende Lyse der Zielzelle unabhängig von einer Antigenpräsentation im Kontext der eigenen Gewebemerkmale (HLA, Humanes Leukozyten-Antigen). Dieser Mechanismus ist in Tumorzellen häufig dysreguliert, was dazu führt, dass Tumorzellen sich der Immunantwort entziehen können. Jedoch beschränkt sich das Repertoire möglicher Zielstrukturen von CAR-T-Zellen dadurch auf Antigene, die direkt auf der Oberfläche der Zielzelle exprimiert werden.

Neben der Antigen-bindenden Domäne des CARs ist auch die Rolle des signalverarbeitenden Anteils des T-Zell-Rezeptors hoch relevant für die Wirksamkeit der CAR-modifizierten T-Zelle. In früheren Entwicklungsstadien zeigten einfachere CAR-T-Zell-Produkte nur sehr eingeschränkte Wirksamkeit. In der zweiten Generation wurden relevante kostimulatorische Komponenten (meist CD28 oder 41BB) integriert, was die Funktion und Wirksamkeit der CAR-T-Zellen deutlich verbesserte. Diese und weitere Entwicklungen führten letztlich im August 2018 zu den bislang einzigen Zulassungen zweier CAR-T-Zell-Therapien (Tisagenlecleucel, Axicabtagene Ciloleucel) durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA).

Herstellung von CAR-T-Zellen

Ausgangsmaterial der derzeit klinisch breit eingesetzten CAR-T-Zell-Produkte sind patienteneigene T-Zellen, die mittels Lymphozyten-Apherese am Behandlungszentrum gewonnen

Weiter auf Seite 26

Denken Sie bei unklarer Splenomegalie oder Thrombozytopenie an Morbus Gaucher.

Vertrauen Sie auf die erste orale First-Line-Therapie von Sanofi Genzyme.

MAT-DE-2000165(v1.0)-05/20

Mit wegweisenden Therapien komplexen Erkrankungen begegnen.

SANOFI GENZYME

Tabelle 1: Klinische Studien bereits zugelassener oder ausgewählter, in der klinischen Entwicklung weit fortgeschrittener CAR-T-Zell-Therapien.

CAR-T Zellprodukt	Zielstruktur	Indikation (r/r Erkrankung)	Zulassung	Zulassungs-Studie	Patienten	Ansprech-raten	Spez. Nebenwir-kungen (≥ Grad 3)	Referenz
Tisagen-lecleucel	CD19	B-ALL (Kinder, junge Erwachsene)	FDA: ja EMA: ja	ELIANA: Phase II	75	81% OR 60% CR	46% CRS 13% ICANS	[2]
Tisagen-lecleucel	CD19	DLBCL	FDA: ja EMA: ja	JULIET: Phase II	93	52% OR 40% CR	22% CRS 12% ICANS	[5]
Axicabtagene Ciloleucel	CD19	DLBCL, PMBCL	FDA: ja EMA: ja	ZUMA-1: Phase II	108	83% OR 58% CR	11% CRS 32% ICANS	[4]
Lisocabtagene Maraleucel	CD19	DLBCL, HGBCL, PMBCL, FL3B	FDA: nein EMA: nein	Transcend NHL 001: Phase II	268	73% OR 53% CR	2% CRS 10% ICANS	[8]
KTE-X19	CD19	MCL	FDA: nein EMA: nein	ZUMA-2: Phase II	68	93% OR 67% CR	15% CRS 31% ICANS	[9]
Idecabtagen Vicleucel	BCMA	MM	FDA: nein EMA: nein	KarMMa: Phase II	128	73% OR 31% CR	5% CRS 3% ICANS	[10]

ALL *akute lymphoblastische Leukämie*, BCMA *B-cell maturation antigen*, CR *Komplette Remission*, CRS *Zytokinfreisetzungs-Syndrom (cytokine release syndrome)*, DLBCL *Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom*, EMA *European Medicines Agency*, FDA *U.S. Food and Drug Administration*, FL3B *Follikuläres Lymphom Grad 3B*, HGBCL *High-grade B-Zell-Lymphom*, ICANS *Immuneffektor-Zell-assoziierte Neurotoxizität (immune effector cell-associated neutroxicity syndrome)*, MCL *Mantelzelllymphom*, MM *Multiples Myelom*, OR *Objektives Ansprechen*, PMBCL *Primär mediastinales B-Zell-Lymphom*, r/r *rezidivierte/refraktäre Erkrankung*.

werden. Anschließend erfolgt der Versand in frischem oder kryokonserviertem Zustand an die kommerziellen Herstellungszentren. Auf die gentechnische Einbringung des CAR-Konstrukts in die T-Zellen mittels lenti- oder retroviraler Transfektion folgt dort eine mehrtägige Expansionsphase der CAR-T-Zellen. Nach Durchlaufen mehrerer Qualitätskontrollen wird das Zellprodukt zum behandelnden Zentrum zurücktransportiert. Der Patient erhält eine Lymphozyten-depletierende, konditionierende Chemotherapie, bevor das CAR-T-Zell-Produkt infundiert werden kann. Diese dient dazu, das Immunmilieu für die zu übertragenden T-Zellen zu optimieren.

Die Dauer der Herstellung des personalisierten Zellprodukts beträgt zwischen 4 und 6 Wochen, was zum einen an der Lokalisation der weiterverarbeitenden Zentren und zum anderen an den zum Teil noch beschränkten Herstellungskapazitäten liegt. Diese Zeitspanne wird durch Optimierung der Herstellungs-Kette jedoch zunehmend reduziert. Aufgrund der meist sehr fortgeschrittenen Erkrankungen der Patienten sind dennoch in vielen Fällen überbrückende Therapien erforderlich, ein Aspekt, der notwendigerweise bei der Auswahl der Patienten berücksichtigt werden muss.

CAR-T-Zellen: Klinische Wirksamkeit bei hämatologischen B-Zell-Neoplasien

Den größten Erfolg zeigt die CAR-T-Zell-Therapie derzeit bei hämatologischen Neoplasien. Die beiden in Deutschland zugelassenen CAR-T-Zell-Produkte tragen einen CAR, der gegen das Oberflächenantigen CD19 gerichtet ist, das spezifisch auf reifen und auf Vorläufer-B-Zellen exprimiert wird. Diese Therapien kommen zur Anwendung bei mehrfach rezidivierten und refraktären, aggressiven B-Zell-Lymphomen oder B-lymphoblastischen Leukämien (B-ALL) im Kindesalter (Tab. 1).

In der zulassungsrelevanten Phase-II-Studie ELIANA zeigte Tisagenlecleucel bei Kindern und jungen Erwachsenen bis 25 Jahren mit rezidivierter B-ALL, auch nach zahlreichen Vorbehandlungen – zum Teil einschließlich allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantationen – Ansprechraten von 81% [2]. Auch in der etwas längeren Nachbeobachtung zeigte sich nach 18 Monaten ein Gesamtüberleben von 70% mit Nachweis von langfristigen kompletten Remissionen [3]. In der Therapie des mehrfach rezidivierten oder refraktären diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms führten Tisagenlecleucel (JULIET-Studie) und Axicabtagene Ciloleucel (ZUMA-1-Studie) zu Gesamtansprechraten von 52% (40% komplette Remission, CR) beziehungsweise 83% (58% CR) [4, 5]. Nach 24 Monaten zeigt sich bei diesen Therapien eine Gesamtüberlebensrate von 40%–60% [4, 6].

Einschränkend bleibt zu bemerken, dass alle diese zulassungsrelevanten Daten aus einarmigen Phase-II-Studien stammen und die Nachbeobachtungszeit weiterhin relativ kurz ist. Im Vergleich mit historischen Daten stellt die CAR-T-Zell-Therapie jedoch eine realistische, vielversprechende Option für diese stark vortherapierten Patienten mit ansonsten wenig Therapiealternativen dar.

Spezielle Nebenwirkungen der CAR-T-Zell-Therapie

Ähnlich wie bei anderen T-Zell-aktivierenden Behandlungsformen (zum Beispiel bispezifischen Antikörpern) kommt es nach der Gabe von CAR-T-Zellen häufig zum sogenannten Zytokinfreisetzungs-Syndrom (CRS, cytokine release syndrome) sowie einer speziellen Form der Neurotoxizität (ICANS, immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome). Das CRS ist bei schwerer Verlaufsform ein potenziell lebensbedrohliches Krankheitsbild mit Fieber, Hypotension, Schocksymptomatik bis zum Multiorganversagen.

Durch Interaktion der CAR-T-Zellen mit Tumorzellen scheint es zur Freisetzung von Zytokinen – unter anderem Interleukin(IL)-6 – und dadurch zur Aktivierung weiterer Immunzellen zu kommen. Die zentrale Rolle von IL-6 in der Pathogenese des CRS wird verdeutlicht durch die häufig rasche Besserung des Krankheitsbilds nach Blockierung des IL-6-Rezeptors mit dem Antikörper Tocilizumab. Neben supportiven Maßnahmen und Antipyretika stellt dieses Medikament den aktuellen Behandlungsstandard des CRS dar. Abzugrenzen vom CRS sind klinisch häufig sehr ähnlich verlaufende, schwere Infektionen, eine häufige Komplikation bei den oft intensiv vorbehandelten CAR-T-Zell-Patienten.

Die Pathogenese des ICANS hingegen, das scheinbar gehäuft bei CD19-gerichteten CARs beobachtet wird, bleibt weiterhin unklar. Klinisch gekennzeichnet ist das Krankheitsbild in der Frühphase häufig durch diskrete neurologische Symptome wie Veränderung des

CAR-T-Zell-Therapie

Schriftbilds, verwaschene Sprache, Desorientierung oder Vigilanzminderung. Im weiteren Verlauf können Lähmungen, Krampfanfälle und Hirndrucksteigerung auftreten. Neben supportiven Maßnahmen stützt sich die Behandlung des ICANS vor allem auf die unspezifische Immunsuppression durch Glucocorticoide.

Ein Vergleich der produktspezifischen Toxizität bezüglich CRS und ICANS im Rahmen der Zulassungsstudien (Tab. 1) ist aufgrund der teils erheblichen Unterschiede in der angewandten Graduierung der Krankheitsbilder sowie des Studiendesigns nur sehr eingeschränkt möglich. Zwischenzeitlich erhobene Real-World-Daten im Rahmen von Anwendungsbeobachtungen legen aber insgesamt ein selteneres Vorkommen von schweren Nebenwirkungen nahe [7]. Dies ist vor allem auf die steigende Anwendungserfahrung und verbesserte Behandlungsalgorithmen zurückzuführen. Trotzdem wird bei bis zu einem Drittel der CAR-T-Zell-Patienten eine zwischenzeitliche intensivmedizinische Versorgung notwendig. Im Gegensatz zu den akuten Nebenwirkungen sind mögliche Langzeit-Toxizitäten bislang wenig erfasst. Vor allem anhaltende Zytopenien sowie B-Zell-Aplasien mit sekundärem Immunglobulinmangel (bei CD19-CAR-T-Zellen) werden beobachtet.

Neue Entwicklungen, auch gegen solide Tumoren

Zahlreiche weitere CAR-T-Zell-Therapien befinden sich in der fortgeschrittenen klinischen Entwicklung und werden voraussichtlich zeitnah zugelassen (Tab. 1). Lisocabtagen Maraleucel, eine weitere CD19-CAR-T-Zell-Therapie, zeigte ein gutes Ansprechen mit sehr niedriger Rate an Nebenwirkungen bei unterschiedlichen aggressiven B-Zell-Lymphomen [8]. Brexucaptagene Autoleucel (früher KTE X19), ebenfalls ein CD19-CAR-T-Zell-Produkt, jedoch mit spezieller Lymphozyten-Aufreinigung, wurde erfolgreich in der Rezidiv-Situation beim fortgeschrittenen Mantelzell-Lymphom eingesetzt und daher vor Kurzem in den USA zugelassen [9]. Idecabtagen Vicleucel ist ein Produkt mit einem gegen BCMA (B cell maturation antigen) gerichteten CAR. BCMA wird stark auf Myelomzellen exprimiert. In der KarMMa-Studie zeigte Idecabtagen Vicleucel bei 140 stark vorbehandelten Patienten mit multiplem Myelom Ansprechraten von 73%, wobei die Dauer des Ansprechens im Vergleich zu den B-Zell-Leukämien und Lymphomen kürzer war [10].

CAR-T-Zell-Therapien werden auch gegen solide Tumor-Entitäten entwickelt und befinden sich derzeit in zahlreichen Studien in klinischer Testung. Als Zielstrukturen dienen beispielsweise CEA, ERBB2, EGFR, GD2, Mesothelin, MUC1 oder PSMA [10]. Darüber hinaus gibt es zahlreiche Bestrebungen, bestehende Limitationen der derzeitigen CAR-T-Zell-Therapien zu überwinden. So werden beispielsweise weitere genetische Veränderungen auch mittels Genscheren wie CRISPR eingeführt, um die Aktivität der modifizierten T-Zellen zu verbessern, oder auch CAR-T-Zellen off-the-shelf unter Verwendung von allogenen T-Zell-Produkten entwickelt [12–14]. Letzteres ermöglicht ein Vorhalten von CAR-T-Zellen von Fremdspendern; dadurch kann auf den langwierigen Prozess der Apherese und die gentechnische Verarbeitung der autologen T-Zellen bei jedem einzelnen Patienten verzichtet werden.

Eine spezifische Tumorreaktivität kann neben CARs auch durch modifizierte oder selektionierte T-Zell-Rezeptoren (TCR) übertragen werden (Abb. 1). Auch solche Zelltherapien befinden sich bereits in klinischer Erprobung [15]. Zielstrukturen sind kurze Peptide, die von Tumor-assoziierten oder Tumor-spezifischen Antigenen abstammen. So können beispielsweise auch durch Mutationen im Tumor entstandene, fehlerhafte Eiweiße durch Präsentation von sogenannten Neoepitopen von TCRs erkannt werden [16]. Neben solchen Rezeptor-transgenen T-Zellen sind derzeit auch weitere Zelltherapien zur Behandlung maligner Erkrankungen in klinischer Erprobung. Beispiele sind Zellprodukte, bestehend aus Zytokin-induzierten Killer-Zellen, oder aufgereinigte Tumor-infiltrierende T-Zellen [17].

Voraussetzungen und Kosten einer CAR-T-Zell- Therapie

Die strukturellen Voraussetzungen für die klinische Anwendung von CAR-T-Zellen wurden im Gemeinsamen Bundesausschuss festgelegt und sind umfassend. Dies führt dazu, dass derzeit in der Regel nur Universitätsklinika für kommerzielle CAR-T-Zell-Produkte zertifiziert werden können. Darüber hinaus sind die Gesamtkosten einer CAR-T-Zell-Therapie für einen Patienten hoch. Diese umfassen die Kosten der kommerziellen Herstellung des CAR-T-Zell-Produkts in Höhe von rund € 300 000 sowie die aufgrund der aufwendigen Logistik und Qualitätssicherung erheblichen Aufwendungen des Behandlungszentrums. Die Vergütung der realen Kosten der unterschiedlichen Bausteine des Therapieprozesses erfolgt derzeit nicht detailliert genug, sodass die Therapiekosten für das leistungserbringende Zentrum häufig nicht vollständig gedeckt sind. Hier sind zukünftig umfassende Aufgaben in der Gesundheitsversorgung zu bewältigen, um diese Therapien einem wachsenden Patientenkollektiv zur Verfügung stellen zu können.

Dieser Beitrag entstand auf Grundlage eines Vortrags der Autoren beim 22. Herrschinger Hämato-Onkologie-Symposium (Webinar) am 11. Juli 2020 in Herrsching am Ammersee.

Literatur

[1] Maus MV, June CH (2016) Making Better Chimeric Antigen Receptors for Adoptive T-cell Therapy. Clin Cancer Res 22(8):1875-84

[2] Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, et al. (2018) Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. N Engl J Med 378(5):439-48

[3] Grupp SA, Maude SL, Rives S, et al. (2019) Tisagenlecleucel for the Treatment of Pediatric and Young Adult Patients with Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia: Updated Analysis of the ELIANA Clinical Trial. Biol Blood Marrow Transplant 25(3):S126-S7

[4] Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, et al. (2019) Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1–2 trial. Lancet Oncol 20(1):31-42

[5] Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, et al. (2019) Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med 380(1):45-56

[6] Schuster SJ, Bishop MR, Tam C, et al. (2018) Sustained Disease Control for Adult Patients with Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: An Updated Analysis of Juliet, a Global Pivotal Phase 2 Trial of Tisagenlecleucel. Blood. 132 (Supplement 1):1684

[7] Jaglowski S, Hu Z-H, Zhang Y, et al. (2019) Tisagenlecleucel Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-Cell Therapy for Adults with Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): Real World Experience from the Center for International Blood Marrow Transplant Research (CIBMTR) Cellular Therapy (CT) Registry. Blood. 134 (Supplement 1):766

[8] Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, et al. (2019) Pivotal Safety and Efficacy Results from Transcend NHL 001, a Multicenter Phase 1 Study of Lisocabtagene Maraleucel (liso-cel) in Relapsed/Refractory (R/R) Large B Cell Lymphomas. Blood. 134 (Supplement 1):241

[9] Wang M, Munoz J, Goy A, et al. (2020) KTE-X19 CAR T-Cell Therapy in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. N Engl J Med 382(14):1331-42

[10] Munshi NC, Anderson LD, Shah N, et al. (2020) Idecabtagene vicleucel (ide-cel; bb2121), a BCMA-targeted CAR T-cell therapy, in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (RRMM): Initial KarMMa results. J Clin Oncol 38(15_suppl):8503

[11] Martinez M, Moon EK (2019) CAR T Cells for Solid Tumors: New Strategies for Finding, Infiltrating, and Surviving in the Tumor Microenvironment. Frontiers in immunology. 10:128

[12] Shah NN, Fry TJ (2019) Mechanisms of resistance to CAR T cell therapy. Nat Rev Clin Oncol 16(6):372-85

[13] Stadtmauer EA, Fraietta JA, Davis MM, et al. (2020) CRISPR-engineered T cells in patients with refractory cancer. Science 367(6481)

[14] Depil S, Duchateau P, Grupp SA, et al. (2020) 'Off-the-shelf' allogeneic CAR T cells: development and challenges. Nat Rev Drug Discov 19(3):185-99

[15] He Q, Jiang X, Zhou X, et al. (2019) Targeting cancers through TCR-peptide/MHC interactions. J Hematol Oncol 12(1):139

[16] Bassani-Sternberg M, Braunlein E, Klar R, et al. (2016) Direct identification of clinically relevant neoepitopes presented on native human melanoma tissue by mass spectrometry. Nat Commun 7:13404

[17] Singh AK, McGuirk JP (2020) CAR T cells: continuation in a revolution of immunotherapy. Lancet Oncol 21(3):e168-e78

ÜBERLEBENSERWARTUNG NEU DEFINIERT

mit KEYTRUDA® als Schlüssel für immer mehr Indikationen!

Q3W = alle 3 Wochen; Q6W = alle 6 Wochen

KEYTRUDA® als Monotherapie bei Erwachsenen:
a mit fortgeschrittenem (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanom; **b** zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion; **c** zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden NSCLC mit hoher Tumor-PD-L1-Expression (TPS ≥ 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen; **d** zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden PD-L1-positiven NSCLC (TPS ≥ 1 %) nach vorheriger Chemotherapie. Patienten mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen sollten vor der Therapie mit KEYTRUDA® ebenfalls eine auf diese Mutationen zielgerichtete Therapie erhalten haben; **e** beim rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphom nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) und Behandlung mit Brentuximab Vedotin (BV); oder nach Versagen einer Behandlung mit BV, wenn auto-SZT nicht in Frage kommt; **f** mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom mit PD-L1-kombiniertem positivem Score (CPS) ≥10 bei nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeigneten Patienten in der Erstlinie; **g** mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom nach vorheriger Platin-basierter Therapie; **h** beim rezidivierenden oder metastasierenden Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region (HNSCC) mit hoher Tumor-PD-L1-Expression (TPS ≥ 50 %) und fortschreitender Krebserkrankung während/nach vorheriger Platin-basierter Therapie; **i** zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden oder nicht resezierbaren rezidivierenden HNSCC mit PD-L1-kombiniertem positivem Score (CPS) ≥ 1

Die empfohlene Dosis von KEYTRUDA® als Monotherapie beträgt 200 mg alle 3 Wochen oder 400 mg alle 6 Wochen als intravenöse Gabe über 30 Minuten.

KEYTRUDA® als Kombinationstherapie bei Erwachsenen:
j mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen; **k** mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen NSCLC; **l** mit Axitinib zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms; **m** mit Platin- und 5-FU-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden oder nicht resezierbaren rezidivierenden HNSCC mit PD-L1-kombiniertem positivem Score (CPS) ≥ 1

Die empfohlene Dosis von KEYTRUDA® als Teil einer Kombinationstherapie beträgt 200 mg alle 3 Wochen als intravenöse Gabe über 30 Minuten.

KEYTRUDA®

KEYTRUDA® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Wirkstoff: Pembrolizumab **Zus.:** *Arzneil. wirks. Bestandt.:* 1 Durchstechfl. (4 ml) enth. 100 mg Pembrolizumab. 1 ml Konz. enth. 25 mg Pembrolizumab. *Sonst. Bestandt.:* L-Histidin, L-Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Sucrose, Polysorbat 80, Wasser für Injekt.-zwecke. **Anw.:** Als Monother. zur Behandl. d. fortgeschrittenen (nicht resezierbaren od. metastasierenden) Melanoms b. Erw. Als Monother. zur adjuvanten Behandl. des Melanoms im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteilig. nach vollständ. Resektion bei Erw. Als Monother. zur Erstlinienbehandl. d. metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) m. PD-L1 exprimierenden Tumoren (Tumor Proportion Score [TPS] ≥ 50 %) ohne EGFR- od. ALK-pos. Tumormutationen b. Erw. In Komb. m. Pemetrexed u. Platin-Chemotherapie zur Erstlinienbehandl. d. metastasierenden nicht-plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- od. ALK-pos. Tumormutationen bei Erw. In Komb. m. Carboplatin u. entweder Paclitaxel od. nab-Paclitaxel zur Erstlinienbehandl. d. metastasierenden plattenepithelialen NSCLC bei Erw. Als Monother. zur Behandl. d. lokal fortgeschrittenen od. metastasierenden NSCLC m. PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS ≥ 1 %) nach vorheriger Chemother. b. Erw. Pat. m. EGFR- od. ALK-pos. Tumormutationen sollten vor Ther. ebenfalls eine auf diese Mutationen zielgericht. Ther. erhalten haben. Als Monother. zur Behandl. d. rezidivierenden od. refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms (HL) b. Erw. nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) u. einer Behandl. m. Brentuximab Vedotin (BV), od. nach Versagen einer Behandl. m. BV, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt. Als Monother. zur Behandl. d. lokal fortgeschrittenen od. metastasierenden Urothelkarzinoms nach vorheriger Platin-basierter Ther. b. Erw. Als Monother. zur Behandl. d. lokal fortgeschrittenen od. metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erw., die nicht für e. Cisplatin-basierte Ther. geeignet sind u. deren Tumoren PD-L1 m. einem kombinierten positiven Score (CPS) ≥ 10 exprimieren. Als Monother. od. in Komb. m. Platin- u. 5-Fluorouracil(5-FU)-Chemother. zur Erstlinienbehandl. d. metastasierenden od. nicht resezierbaren rezidivierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region (HNSCC) b. Erw. m. PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1). Als Monother. zur Behandl. d. rezidivierenden od. metastasierenden HNSCC m. PD-L1-exprimierenden Tumoren (TPS ≥ 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrank. während od. nach vorheriger Platin-basierter Ther. b. Erw. In Komb. m. Axitinib zur Erstlinienbehandl. d. fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (RCC) b. Erw. **Gegenanz.:** Überempf.-keit gg. d. Wirkstoff od. e. d. sonst. Bestandt. **Vorsicht bei:** Schwerer Einschränk. d. Nierenfunkt.; moderater od. schwerer Einschränk. d. Leberfunkt. Melanom d. Auges. Anamnest. bek. immunvermittelte Myokarditis. Behandl. nach Risikoabwägung b. Pat. m.: aktiven ZNS-Metastasen; ECOG-Performance-Status ≥ 2; HIV-, HBV- od. HCV-Infekt.; aktiven, system. Autoimmunerkrank.; interstit. Lungenkrankh.; einer früheren Pneumonitis, d. system. Kortikoidbehandl. erforderte; schwerer Überempf.-keit gg. e. and. monoklonalen Antikörper in d. Anamnese; laufender Ther. m. Immunsuppressiva; schweren immunvermittelten Nebenw. unter Ipilimumab in d. Anamnese (jegliche Grad 4 od. Grad 3 Toxizität), d. eine Kortikosteroid-Behandl. über mehr als 12 Wo. erforderte (mehr als 10 mg/Tag Prednison od. Äquivalent in entspr. Dosierung); aktiv. Infekt.-erkrank.; Pat., d. unter vorhergeh. Krebsbehandl. m. immunstimulierenden Arzneim. schwere od. lebensbedrohl. Nebenw. d. Haut hatten; Pat., d. ein solides Organtransplantat empfangen haben; Pat. m. allo-HSZT in Krankengesch. Hinw. zu Schwangersch./Stillzeit beachten. Unter den immunvermittelten Nebenw. waren schwere Fälle u. Todesfälle. *Zusätzl. bei HNSCC:* Pat. m. vorheriger Strahlenther. *Zusätzl. bei klass. HL:* Pat. ≥ 65 J. Pat. m. rezidivierendem od. refraktärem klassischen HL, für die aus and. Gründen als dem Versagen einer Salvage-Chemother. eine auto-SZT nicht in Frage kommt. Bei allo-HSZT bei klassischem HL nach Ther. m. Pembrolizumab sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung (GVHD u. schwere Lebervenenverschlusskrankheit als Komplikat. beobachtet). *Zusätzl. bei reseziertem Stadium-III-Melanom, fortgeschrittenem RCC, Erstlinienbehandl. bei NSCLC u. Erstlinienbehandl. bei HNSCC:* Pat. ≥ 75 J. *Zusätzl. bei Urothelkarzinom n. vorh. Platin-basierter Ther.:* Pat. m. schlechterer Prognose u./od. aggressiv. Krankheitsverl. *Bei Erstlinienbehandl. von NSCLC od. HNSCC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren:* Nutzen u. Risiko e. Komb. mit Chemother. im Vgl. zu Pembrolizumab Monother. abwägen. **Nebenw.:** *Monother.: Sehr häufig:* Anämie. Hypothyreose. Vermind. Appetit. Kopfschm. Dyspnoe; Husten. Diarrhö; Abdominalschm.; Übelk.; Erbr.; Obstipat. Hautausschl.; Pruritus. Muskuloskelett. Schm.; Arthralgie. Müdigk./Erschöpf.; Asthenie; Ödeme; Fieber. *Häufig:* Pneumonie. Thrombozytopenie; Lymphopenie. Infusionsbed. Reakt. Hyperthyreose. Hyponatriämie; Hypokaliämie; Hypokalzämie. Schlaflosigk. Schwindelgef.; periph. Neuropathie; Lethargie; Geschmacksstör. Trock. Augen. Kardiale Arrhythmie (einschl. Vorhofflimmern). Hypertonie. Pneumonitis. Kolitis; Mundtrockenh. Schwere Hautreakt.; Erythem; trock. Haut; Vitiligo; Ekzem; Alopezie; akneiforme Dermatitis. Schm. in d. Extremitäten; Myositis; Arthritis. Grippeähnl. Erkrank.; Schüttelfrost. AST erhöht; ALT erhöht; Hyperkalzämie; alkal. Phosphatase im Blut erhöht; Bilirubin im Blut erhöht; Kreatinin im Blut erhöht. *Gelegentl.:* Neutropenie; Leukopenie; Eosinophilie. Sarkoidose. Nebenniereninsuff.; Hypophysitis; Thyreoiditis. Typ-1-Diabetes-mellitus. Epilepsie. Uveitis. Perikarderguss; Perikarditis. Pankreatitis; gastrointestinale Ulzeration. Hepatitis. Lichenoide Keratose; Psoriasis; Dermatitis; Papeln; Änd. d. Haarfarbe. Tendosynovitis. Nephritis. Amylase erhöht. *Selten:* Immunthrombozytopen. Purpura; hämolyt. Anämie; isolierte aplast. Anämie; hämophagozytische Lymphohistiozytose. Enzephalitis; Guillain-Barré-Syndrom; Myelitis; Myasthenie-Syndrom; Meningitis (aseptisch). Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom. Myokarditis. Dünndarmperforation. TEN; SJS; Erythema nodosum. *Nicht bekannt:* Abstoßung eines soliden Organtransplantats. *Zusätzl.:* Hinw. zu Abw. bei Laborwerten beachten. *B. Komb. m. Chemother.: Sehr häufig:* Anämie; Neutropenie; Thrombozytopenie. Hypokaliämie; vermind. Appetit. Schwindelgef.; Kopfschm.; periphere Neuropathie; Geschmacksstör. Dyspnoe; Husten. Diarrhö; Übelk.; Erbr.; Obstipat.; Abdominalschm. Hautausschl.; Alopezie; Pruritus. Muskuloskelett. Schm.; Arthralgie. Müdigk./Erschöpf.; Asthenie; Fieber; Ödeme. Kreatinin im Blut erhöht. *Häufig:* Pneumonie. Febrile Neutropenie; Leukopenie; Lymphopenie. Infusionsbed. Reakt. Hypothyreose; Hyperthyreose. Hyponatriämie; Hypokalzämie. Schlaflosigk. Lethargie. Trock. Augen. Kardiale Arrhythmie (einschl. Vorhofflimmern). Hypertonie. Pneumonitis. Kolitis; Mundtrockenh. Schwere Hautreakt.; Erythem; trock. Haut. Myositis; Schm. in d. Extremitäten; Arthritis. Nephritis; akutes Nierenvers. Schüttelfrost; grippeähnl. Erkrank. Hyperkalzämie; ALT erhöht; AST erhöht; alkal. Phosphatase im Blut erhöht. *Gelegentl.:* Hypophysitis; Thyreoiditis; Nebenniereninsuff. Typ-1-Diabetes-mellitus. Epilepsie. Perikarderguss. Pankreatitis; gastrointestinale Ulzeration. Hepatitis. Psoriasis; akneiforme Dermatitis; Dermatitis; Vitiligo; Ekzem. Tendosynovitis. Bilirubin im Blut erhöht; Amylase erhöht. *Selten:* Eosinophilie. Myokarditis; Perikarditis. Änd. d. Haarfarbe; lichenoide Keratose; Papeln. *Zusätzl.:* Hinw. zu Abw. bei Laborwerten beachten. *B. Komb. m. Axitinib: Sehr häufig:* Hyperthyreose; Hypothyreose. Vermind. Appetit. Kopfschm.; Geschmacksstör. Hypertonie. Dyspnoe; Husten; Dysphonie. Diarrhö; Abdominalschm.; Übelk.; Erbr.; Obstipat. Palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndr.; Hautausschl.; Pruritus. Muskuloskelett. Schm.; Arthralgie; Schm. in d. Extremitäten. Müdigk./Erschöpf.; Asthenie; Fieber. ALT erhöht; AST erhöht; Kreatinin im Blut erhöht. *Häufig:* Pneumonie. Anämie; Neutropenie; Leukopenie; Thrombozytopenie. Infusionsbed. Reakt. Hypophysitis; Thyreoiditis; Nebenniereninsuff. Hypokaliämie; Hyponatriämie; Hypokalzämie. Schlaflosigk. Schwindelgef.; Lethargie; periphere Neuropathie. Trock. Augen. Kardiale Arrhythmie (einschl. Vorhofflimmern). Pneumonitis. Kolitis; Mundtrockenh. Hepatitis. Schwere Hautreakt.; akneiforme Dermatitis; Dermatitis; trock. Haut; Alopezie; Ekzem; Erythem. Myositis; Arthritis; Tendosynovitis. Akutes Nierenvers.; Nephritis. Ödeme; grippähnl. Erkrank.; Schüttelfrost. Alkal. Phosphatase im Blut erhöht; Hyperkalzämie; Bilirubin im Blut erhöht. *Gelegentl.:* Lymphopenie; Eosinophilie. Typ-1-Diabetes-mellitus. Myasthenie-Syndrom. Uveitis. Myokarditis. Pankreatitis; gastrointestinale Ulzeration. Änd. d. Haarfarbe; lichenoide Keratose; Papeln; Psoriasis; Vitiligo. Amylase erhöht. *Zusätzl.:* Hinw. zu Abw. bei Laborwerten beachten. **Warnhinw.:** Nicht schütteln. **Hinw.:** Untersuch. der PD-L1-Tumor-Expression mittels eines validierten Tests bei Pat. mit NSCLC, HNSCC od. zuvor unbehandeltem Urothelkarzinom. Zuverlässige Verhütungsmethode b. Frauen im gebärf. Alter währ. Behandl. u. bis min. 4 Mon. nach letzter Dosis.
Verschreibungspflichtig.

Stand: 06/2020

DE-KEY-00241

Bitte lesen Sie vor Verordnung von KEYTRUDA® die Fachinformation!

Pharmazeutischer Unternehmer:
Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Niederlande

Lokaler Ansprechpartner:
MSD Sharp & Dohme GmbH, Lindenplatz 1, 85540 Haar

MSD Infocenter
Tel. 0800 673 58 38
Fax 0800 673 673 329
E-Mail infocenter@msd.de