

News

4 | 2020



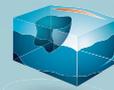
Medizinische Poliklinik Innenstadt; Sitz der Geschäftsstellen von Tumorzentrum und Comprehensive Cancer Center München



CCC MÜNCHEN
COMPREHENSIVE
CANCER CENTER



- **Vorstand des Tumorzentrums neu konstituiert**
Professorin Stephanie E. Combs wird Erste Vorsitzende
- **Berichterstattung zu den Highlights vom ESMO-Kongress 2020**
 - Nierenzellkarzinom und Urothelkarzinom
 - Tumoren des oberen und unteren Gastrointestinaltrakts
 - Ovarialkarzinom
 - Endometrium- und Zervixkarzinom
- **„Mein Antrieb ist, Übertherapie zu vermeiden“**
Interview mit Professorin Nadia Harbeck anlässlich ihrer Auszeichnung mit dem ESMO Lifetime Achievement Award
- **Neue Manuale – gedruckt und digital**
Gebündeltes Wissen aus den TZM-Projektgruppen



Die immunonko-logischste Kombination:

OPDIVO®
(nivolumab)



YERVOY®
(ipilimumab)



Jetzt NEU zugelassen in der 1L NSCLC

OPDIVO® + YERVOY® + 2 Zyklen Chemotherapie*^{1, 2}

* OPDIVO®/YERVOY® ist in Kombination mit Ipilimumab/Nivolumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie für die Erstlinientherapie des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei Erwachsenen, deren Tumoren keine sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation aufweisen, indiziert.

 Bristol Myers Squibb™

bms-onkologie.de

OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. **Wirkstoff:** Nivolumab. **Sonst. Bestandteile:** Natriumcitratdihydrat, Natriumchlorid, Mannitol, Pentetsäure, Polysorbat 80, Natriumhydroxid, Salzsäure und Wasser für Injektionszwecke. **YERVOY®** 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. **Wirkstoff:** Ipilimumab. **Sonst. Bestandteile:** Trometamolhydrochlorid, Natriumchlorid, Mannitol, Pentetsäure, Polysorbat 80, Natriumhydroxid, Salzsäure und Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** **OPDIVO®/ YERVOY®** ist in Kombination mit Ipilimumab/Nivolumab bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert. Im Vergleich zur Nivolumab Monotherapie wurde in der Kombination Nivolumab mit Ipilimumab nur bei Patienten mit niedriger Tumor PD-L1-Expression ein Anstieg des progressionsfreien Überlebens (PFS) und des Gesamtüberlebens (OS) gezeigt. **OPDIVO®/ YERVOY®** ist in Kombination mit Ipilimumab/Nivolumab für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil indiziert. **OPDIVO®/ YERVOY®** ist in Kombination mit Ipilimumab/Nivolumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie für die Erstlinientherapie des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei Erwachsenen, deren Tumoren keine sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation aufweisen, indiziert. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Nebenwirkungen** (Häufigkeit und Schweregrad der Nebenwirkungen können je nach Kombination der erhaltenen Krebsmedikamente variieren) **Sehr häufig:** Hypothyreose, Hyperthyreose, verminderter Appetit, Kopfschmerzen, Dyspnoe, Kolitis, Diarrhoe, Erbrechen, Übelkeit, Bauchschmerzen, Hautausschlag, Pruritus, Muskel- und Skelettschmerzen, Arthralgie, Fatigue, Pyrexie, AST-Anstieg, ALT-Anstieg, Anstieg des Gesamt-Bilirubins, Anstieg der alkalischen Phosphatase, Lipase-Anstieg, Amylase-Anstieg, Kreatinin-Anstieg, Hyperglykämie, Hypoglykämie, Lymphopenie, Leukopenie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie, Hyperkalziämie, Hypokalziämie, Hyperkaliämie, Hypomagnesiämie, Hyponatriämie. **Häufig:** Pneumonie, Infektionen der oberen Atemwege, Konjunktivitis, febrile Neutropenie, Eosinophilie, infusionsbedingte Reaktion, Hypersensibilität, Nebenniereninsuffizienz, Hypophyrenisinsuffizienz, Hypophysitis, Thyroiditis, Diabetes mellitus, Dehydrierung, Hypoalbuminämie, Hypophosphatämie, periphere Neuropathie, Schwindelgefühl, Uveitis, verschwommenes Sehen, trockene Augen, Tachykardie, Hypertonie, Pneumonitis, Pleuraerguss, Lungenembolie, Husten, Stomatitis, Pankreatitis, Obstipation, trockener Mund, Hepatitis, Vitiligo, trockene Haut, Erythem, Alopezie, Urtikaria, Arthritis, Muskelspasmen, muskuläre Schwäche, Nierenversagen (einschließlich akutem Nierenversagen), Ödeme (einschließlich peripheres Ödem), Schmerzen, Schmerzen in der Brust, Schüttelfrost, Hypermagnesiämie, Hypernatriämie, Gewichtsverlust, TSH-Anstieg. **Gelegentlich:** Bronchitis, aseptische Meningitis, Sarkoidose, diabetische Ketoazidose, Hypoparathyreoidismus, metabolische Azidose, Guillain-Barré-Syndrom, Polyneuropathie, Neuritis, Peroneuslähmung, autoimmune Neuropathie (einschließlich Gesichtsnerv- und Abduzensparese), Myasthenia gravis, Enzephalitis, Arrhythmie (einschließlich ventrikulärer Arrhythmie), Bradykardie, Vorhofflimmern, Myokarditis, Episkleritis, Darmperforation, Gastritis, Duodenitis, Psoriasis, Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme, Spondyloarthropathie, Sjögren-Syndrom, Myopathie, Polymyalgia rheumatica, Myositis (einschließlich Polymyositis), Rhabdomyolyse, Nephritis, Anstieg Gamma-glutamyltransferase. **Selten:** Toxische epidermale Nekrolyse, seröse Netzhautablösung. **Nicht bekannt:** Hämophagozytische Lymphohistiozytose, Abstoßung eines soliden Organtransplantats, Tumorlyse-Syndrom, Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom, perikardiale Erkrankungen.

Weitere Hinweise siehe jeweilige Fachinformation. Verschreibungspflichtig. Pharmazeutischer Unternehmer: Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Plaza 254, Blanchardstown Corporate Park 2, Dublin 15, D15 T867, Irland. Stand des Textes: V9

1. OPDIVO®-Fachinformation, aktueller Stand 2. YERVOY®-Fachinformation, aktueller Stand



Liebe Leserin, lieber Leser,

auch wenn das Sars-CoV2-Virus keine Jahresgrenzen kennt und erst recht nicht das, was man in Süddeutschland die „stade Zeit“ nennt, liegt uns daran, am Ende dieses sehr besonderen Jahres einen Moment innezuhalten. Wir haben es bei allen Schwierigkeiten und Herausforderungen geschafft, unsere Dienstleistungen für Patientinnen und Patienten aufrechtzuerhalten. Viele unserer Leserinnen und Leser hatten und haben daran unmittelbaren Anteil, und dafür danken wir Ihnen von ganzem Herzen.

Auch in Sachen Fortbildung mussten wir in vielerlei Hinsicht umdisponieren. Als im März dieses Jahres klar wurde, dass Präsenzveranstaltungen in den folgenden Monaten keinesfalls mehr möglich sein würden, haben wir mit professioneller Unterstützung beispielsweise die Nachlese der ASCO-Jahrestagung und des ESMO-Kongresses live aus den Hörsälen des Klinikums rechts der Isar und des LMU Klinikums am Campus Großhadern übertragen können. Ob Herrschinger Hämato-Onkologie-Symposium, die Fortbildungen zu Aktuellen Standards und Perspektiven in der Onkologie (ASPO) oder Anfang Oktober der internationale siebte Kongress zur Krebs-Immuntherapie (ITOC-7): Der Erfolg dieser virtuellen Veranstaltungen hat alle unsere Erwartungen übertroffen. Wir konnten online jeweils sehr viel mehr Teilnehmende begrüßen als bei den Präsenzveranstaltungen des Vorjahres. Auch die Interaktion zwischen allen Beteiligten, sprich den Vortragenden und Vorsitzenden „im Saal“ einerseits und den Online-Teilnehmern andererseits, war ausgezeichnet.

Bei aller Euphorie ist eine virtuelle Veranstaltung dennoch kein Ersatz für die persönliche Begegnung, auch das haben wir in diesem Jahr gelernt. Socialising und Networking funktionieren einfach besser, wenn man sich tatsächlich in die Augen schauen, wenn man gemeinsam einen Kaffee trinken und sich im Zweiergespräch austauschen kann. Wir werden ab dem Frühjahr 2021 deshalb versuchen, möglichst viele Fortbildungen hybrid anzubieten, sprich als Präsenzveranstaltung und gleichzeitig als virtuelles Treffen. Für die Nachlese zur ASH-Jahrestagung am 16. Januar und auch für den TZM-Jahreskongress am 26. und 27. Februar 2021 wird das allerdings leider noch nicht möglich sein.

Pandemiebedingt in eher kleinem Rahmen und entsprechend geräuschlos gab es Ende September schließlich ein weiteres wichtiges Ereignis: die Konstitution des neuen TZM-Vorstands. Einzelheiten dazu lesen Sie auf Seite 22 dieser Ausgabe. Im Namen dieses neuen Vorstands wünschen wir Ihnen und allen, die Ihnen nahe sind, trotz aller Unwägbarkeiten eine erfüllende Advents- und Weihnachtszeit sowie einen guten Übergang ins Jahr 2021.

Ihre



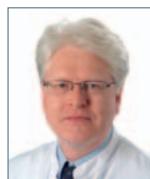
Prof. Dr. med.
Stefanie E. Combs
Vorsitzende des
TZM-Vorstands



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



Prof. Dr. med.
Hana Algül
Direktor des
CCC München^{TUM}



Prof. Dr. med.
Volker Heinemann
Direktor des
CCC München^{LMU}

Berichterstattung zu den Highlights vom ESMO-Kongress 2020

4 Nierenzellkarzinom und Urothelkarzinom
Dr. med. Severin Rodler

8 Gastro-ösophageale Tumoren
Kathrin Heinrich,
Dr. med. Benedikt Westphalen

10 Tumoren des unteren Gastrointestinaltrakts
Dr. med. Patrick Wenzel

13 Ovarialkarzinom
Priv.-Doz. Dr. med. Holger Bronger

15 Endometrium- und Zervixkarzinom
Priv.-Doz. Dr. med. Fabian Trillsch

17 Interview

„Mein Antrieb ist, Übertherapie zu vermeiden“

Im Gespräch mit Professorin Nadia Harbeck aus Anlass ihrer Auszeichnung mit dem ESMO Lifetime Achievement Award

TZM/CCCM intern

20 7th Immunotherapy of Cancer Conference
Rückblick von Professor Sebastian Kobold

21 Highlights in der Hämatologie
Einladung zum virtuellen Symposium am Samstag, den 16. Januar 2021

22 TZM Essentials 2021
Einladung zum virtuellen Symposium am Freitag und Samstag, 26. und 27. Februar 2021

22 Neuer Vorstand des Tumorzentrum
Professorin Stephanie E. Combs tritt die Nachfolge von Professor Thomas Kirchner an

23 Neue Manuale – gedruckt und digital
Gebündeltes Wissen aus den TZM-Projektgruppen

20 Alle Projekt- und Arbeitsgruppen

7 Impressum

Nierenzellkarzinom & Urothelkarzinom



Dr. med. Severin Rodler
Klinik und Poliklinik für Urologie, LMU Klinikum

Nierenzellkarzinom Erstlinientherapie

Neue Erstlinientherapie beim Nierenzellkarzinom

In der Erstlinientherapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms wurden initiale Monotherapien, die auf Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) basierten, in den letzten Jahren durch Kombinationstherapien ersetzt. Zunächst hatten die Daten der Studie CheckMate 214 einen signifikanten Überlebensvorteil für die Immuntherapie-Kombination Nivolumab plus Ipilimumab für Patienten mit mittlerem und schlechtem Risiko gezeigt [1] und so zur Erstlinienzulassung in diesen beiden Risikoklassen in Deutschland geführt. Daneben steht aktuell mit Pembrolizumab plus Axitinib eine weitere Kombination zur Verfügung, die in allen Risikoklassen einen Überlebensvorteil gegenüber der bisherigen Standardtherapie gezeigt hat [2].

Phase-III-Studie CheckMate 9ER: Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib [9]

CheckMate 9ER ist eine Phase-III-Studie, in der 651 Patienten mit vorher unbehandeltem Nierenzellkarzinom 1:1 für die Kombination Nivolumab plus Cabozantinib sowie Sunitinib als Kontrollgruppe randomisiert wurden. Nivolumab wurde in der Standarddosierung von 240 mg i.v. alle 2 Wochen, Cabozantinib mit 40 mg täglich in der gegenüber anderen Studien reduzierten Dosierung und Sunitinib in der gewohnten Dosierung von 50 mg täglich in Zyklen von 4 Wochen mit 2 Wochen Pause verabreicht.

Primärer Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben (PFS), und sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben (OS), Ansprechraten (ORR) und Sicherheit der Kombination. Der primäre Endpunkt wurde mit einem medianen PFS für die Kombination von 16,6 Monaten gegenüber Sunitinib mit 8,3 Monaten signifikant erreicht ($p < 0,0001$). Zwar ist das mediane Gesamtüberleben noch nicht erreicht, es zeigt sich jedoch aktuell ein signifikanter Vorteil für die Kombination Nivolumab plus Cabozantinib gegenüber Sunitinib. Die Kombinationstherapie zeigt zudem eine ORR von 55,7% gegenüber 27,1% von Sunitinib. Nebenwirkungen der Grade ≥ 3 zeigten sich häufiger für die Kombinationstherapie (75) gegenüber der Monotherapie (71). Die Lebensqualität, gemessen mit dem FKSI-19-Score, zeigt einen stabilen Verlauf für Patienten unter Kombinationstherapie gegenüber einer Verschlechterung der Lebensqualität von Patienten unter Sunitinib-Therapie. Der krankheitsbezogene Symptom-Score zeigt darüber hinaus eine Verbesserung unter Kombinationstherapie und eine Verschlechterung unter Sunitinib-Therapie [9].

Die Kombinationstherapie aus Nivolumab und Cabozantinib hat ihren primären Endpunkt, die Verlängerung des PFS, eindrucksvoll erreicht. Im sekundären Endpunkt OS zeigt sich ein signifikanter Unterschied, obwohl das mediane OS in beiden Gruppen noch nicht erreicht ist. ORR und Lebensqualität können durch die Kombination gegenüber der Sunitinib-Therapie deutlich verbessert werden. Zukünftig stellt sich die Frage, was die optimale Erstlinien-

therapie für Patienten mit Nierenzellkarzinom sein wird. Hierbei sollten die ORR-Raten der verfügbaren Therapien, Nebenwirkungsprofile, Lebensqualität während der Therapie und die entstehenden Kosten beachtet werden.

Urothelkarzinom metastasiert

Erhaltungstherapie nach Chemotherapie?

Aktuell ist der Therapiestandard für Patienten mit metastasiertem Urothelkarzinom eine Cisplatin-basierte Chemotherapie. Falls ein Patient nicht Cisplatin-fähig ist, sollte der PD-L1-Status bestimmt werden und abhängig vom Ergebnis entweder eine Immuntherapie (Pembrolizumab, Atezolizumab) oder eine – beispielsweise Carboplatin-basierte – Chemotherapie gegeben werden. In der Zweitlinie nach Chemotherapie ist gezeigt worden, dass Immuntherapien das Überleben signifikant verlängern können [3]. Unklar ist jedoch, was Patienten benötigen, die nach Ende einer Erstlinientherapie zunächst eine zumindest stabile Erkrankung zeigen.

Phase-III-Studie JAVELIN Bladder 100: Avelumab plus BSC versus BSC allein [10]

Die Phase-III-Studie JAVELIN Bladder 100 hat 700 Patienten mit metastasiertem Urothelkarzinom 4–10 Wochen nach Erstlinien-Chemotherapie

Nierenzellkarzinom und Urothelkarzinom

motherapie 1:1 zwischen Avelumab plus Best Supportive Care (BSC) und BSC allein randomisiert. Die Hauptergebnisse wurden bereits bei der ASCO-Jahrestagung 2020 präsentiert. Dort wurde ein verlängertes Gesamtüberleben von Patienten gezeigt, die im Anschluss an die Erstlinien-Chemotherapie mit mindestens stabiler Erkrankung eine Avelumab-Erhaltungstherapie erhalten haben. Beim ESMO-Kongress wurden nun die Ergebnisse für vordefinierte Subgruppen präsentiert.

Insgesamt erreichen Patienten der Avelumab/BSC-Gruppe in der JAVELIN-Bladder-100-Studie ein medianes Gesamtüberleben von 21,4 Monaten, in der BSC-Kontrollgruppe dagegen nur 14,3 Monate: HR 0,69; p<0,001.

Dieser Vorteil im Gesamtüberleben für die Avelumab-Erhaltungstherapie zeigte sich nun auch für alle vordefinierten Subgruppen. Sowohl nach Cisplatin- als auch nach Carboplatin-haltiger Chemotherapie profitieren die Patienten von der Avelumab-Erhaltungstherapie im Sinne eines gegenüber BSC allein verlängerten Überlebens: 25,3 Monate versus 16,5 Monate (nach Cisplatin) und 19,9 Monate versus 12,9 Monate (nach Carboplatin) [10]. Ein Überlebensvorteil unter Avelumab/BSC versus BSC allein zeigte sich auch für

- Patienten mit initialer kompletter Remission (HR 0,81; medianes OS noch nicht erreicht),
- Patienten mit partieller Remission (HR 0,62; medianes OS 19,2 versus 12,1 Monate),
- Patienten mit stabiler Erkrankung (HR 0,7; medianes OS 19,9 versus 14,0 Monate).

Es folgte darüber hinaus die Auswertung aller Subgruppen (Abb. 1), wobei sich für keine Subgruppe eine signifikante Korrelation mit dem Gesamtüberleben zeigte, mit anderen Worten: Alle Subgruppen profitierten von der Erhaltungstherapie mit Avelumab/BSC.

Für Cisplatin-fähige Patienten mit metastasiertem Urothelkarzinom bleibt die Erstlinien-Chemotherapie weiterhin der Standard of care. Patienten können nach den Daten des ESMO-Kongresses 2020 direkt im Anschluss eine Erhaltungstherapie absolvieren, was einen signifikanten Überlebensvorteil bringt. Ein Vorteil im Gesamtüberleben zeigt sich unabhängig von Subgruppen, Vortherapie und initialer Antwort auf die Chemotherapie.

Prostatakarzinom metastasiert, kastrationsresistent

Präzisionsonkologie beim Prostatakarzinom

Nach deutlichen Veränderungen in der Therapie des Prostatakarzinoms in den letzten Jahren (Docetaxel, Enzalutamid, etc.) steht aktuell der Einsatz von zielgerichteten Therapien in zuvor molekular stratifizierten Kohorten im Fokus. Bereits 2016 wurde gezeigt, dass Gewebeproben von Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom eine deutlich höhere Rate an Mutationen der DNA-Reparaturgene aufweisen als von Patienten mit lokalisiertem Prostatakarzinom [4]. Diese DNA-Reparaturgene sind zuständig für die homologe rekombinante Reparatur der DNA. Sie werden deshalb auch als HRR-Gene bezeichnet.

Poly-Adenosin-Diphosphat[ADP]-Ribose-Polymerase(PARP)-Inhibitoren wie Olaparib können diese Mutationen ausnutzen und zu einer erhöhten Rate an DNA-Einzelstrangbrüchen führen. In den Phase-II-Studien TOPARP-A und TOPARP-B wurde gezeigt, dass bei Patienten mit Mutationen in den HRR-Genen und starker Vortherapie immer noch

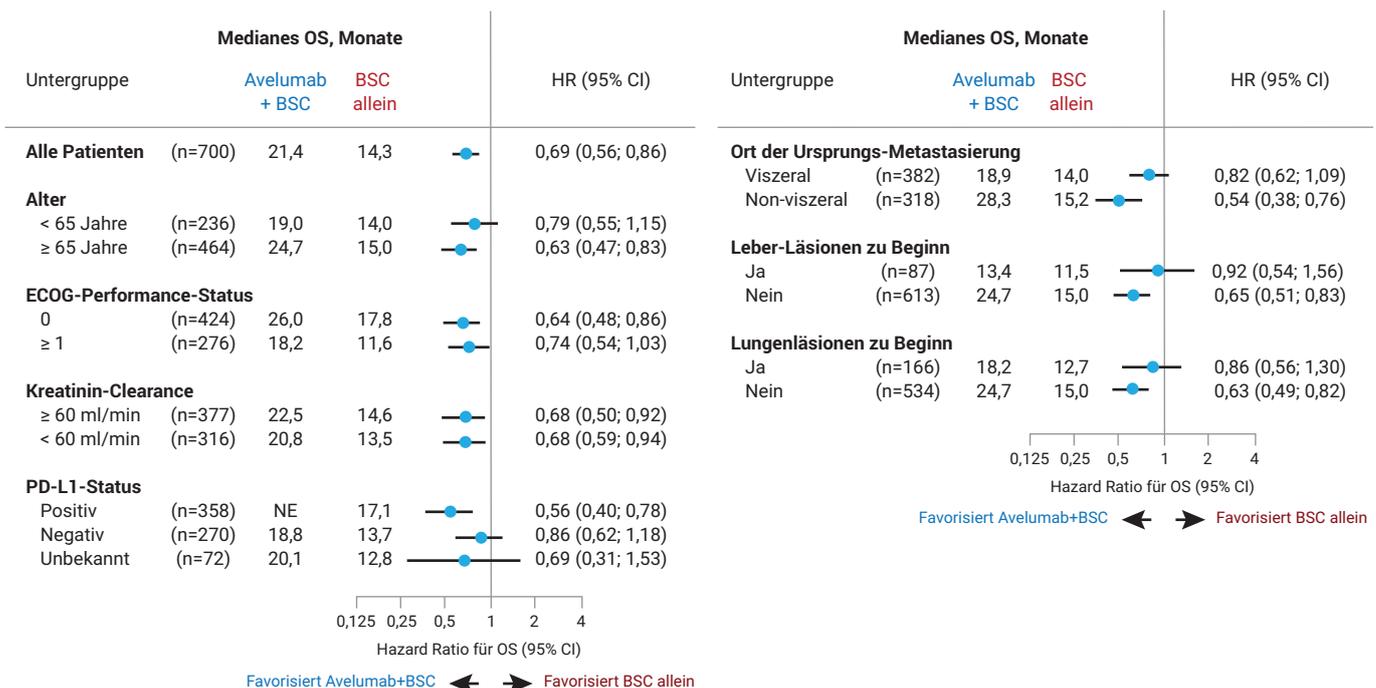


Abbildung 1: Analyse des Gesamtüberlebens in verschiedenen Subgruppen der Studie JAVELIN Bladder 100. Alle Subgruppen profitieren von der Erhaltungstherapie mit Avelumab. Adaptiert nach [10].

ein gutes Ansprechen beobachtet werden kann [5, 6]. Eine zweite Mutation, die zunehmend an Bedeutung gewinnt, ist der Verlust von PTEN. Für dieses Protein konnte gezeigt werden, dass der Verlust mit einer ungünstigen Prognose assoziiert ist [7].

Phase-III-Studie PROFound: Olaparib versus Abirateron/Enzalutamid [8]

An der Phase-III-Studie PROFound haben Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) teilgenommen, die auf eine Vortherapie mit Abirateron oder Enzalutamid einen Tumorprogress gezeigt haben. Zusätzlich war mindestens eine Alteration in den HRR-Genen BRCA 1/2, ATM, BRIP1, BARD1, CDK12, CHEK 1/2, FANCL, PALB2, PPP2R2A, RAD51B, RAD51C, RAD51D oder RAD54L notwendig für einen Studieneinschluss. Anhand der molekularen Alterationen in HRR-Genen wurde eine Kohorte A (BRCA1, BRCA2 oder ATM) und eine Kohorte B (alle anderen Alterationen) definiert. In beiden Kohorten wurden die Patienten jeweils 2:1 zu Olaparib oder Abirateron/Enzalutamid randomisiert (Abb. 2). Der primäre Endpunkt radiologisches PFS wurde bereits publiziert und zeigt einen Vorteil für die Olaparib-Gruppe [8].

Aktuell wurden beim ESMO-Kongress die Daten für das Gesamtüberleben in Kohorte A präsentiert. 67% der Patienten in Kohorte

A, die progredient auf eine Therapie mit Enzalutamid oder Abirateron waren, wechselten zu Olaparib. Das Gesamtüberleben war in der Olaparib-Gruppe mit einem medianen Gesamtüberleben von 19,1 Monaten gegenüber 14,7 Monaten signifikant verlängert (HR 0,69; p=0,0175). Berücksichtigt man den Effekt des Crossovers in die Olaparib-Gruppe, ergibt sich sogar ein noch deutlicherer Überlebensvorteil mit einer Hazard Ratio von 0,42. In Kohorte B zeigte sich kein Vorteil im Gesamtüberleben durch Olaparib gegenüber der Kombination aus Enzalutamid oder Abirateron, auch nicht nach Korrektur für den Crossover [8].

Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom und Mutationen in BRCA1, BRCA2 oder ATM haben einen Überlebensvorteil gegenüber einer Standardtherapie, wenn sie Olaparib erhalten.

Phase-III-Studie IPATential 150: Zur Rolle des PTEN-Verlusts [11]

An der Phase-III-Studie IPATential 150 haben 1101 noch nicht behandelte Patienten mit asymptomatischem oder gering symptomatischem metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom teilgenommen. Die Patienten wurden anhand eines immunhistochemisch festgestellten PTEN-Verlusts stratifiziert und 1:1 zwischen Ipatasertib (AKT-Inhibitor) plus Abirateron oder Placebo plus

Abirateron randomisiert. Endpunkt war das radiologische PFS (rPFS) in der PTEN-Verlust-Kohorte und in der Gesamtkohorte (Abb. 3).

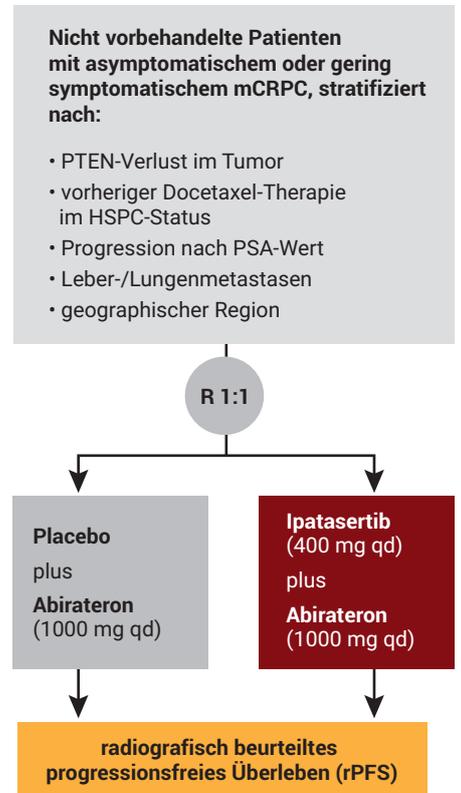


Abbildung 3: Design der Phase-III-Studie IPATential150. Adaptiert nach [11].

Das rPFS war in der PTEN-Verlust-Gruppe für die Kombination mit Ipatasertib gegenüber der Kontrollgruppe signifikant verlängert: 18,5 versus 16,5 Monate; HR 0,77; p=0,0335. Diese Effekte waren über alle Subgruppen hinweg ähnlich. Die Ansprechraten in der PTEN-Verlust-Gruppe waren für Abirateron allein erwartungsgemäß niedriger als in der ITT-Gruppe; die Ansprechraten auf Ipatasertib dagegen mit 61% in beiden Gruppen gleich (Abb. 4). Die Daten zum Gesamtüberleben sind aktuell noch nicht ausgereift und Rückschlüsse sind daher noch nicht möglich. Die Toxizität der Kombination war größer als mit Abirateron allein in der Kontrollgruppe, wobei Diarrhöen und Hautreaktionen im Fokus standen. Patienten mit der Kombinationstherapie mussten die Therapie häufiger abbrechen (21,1%) als Patienten in der Kontrollgruppe (5,1%).

Die Studie IPATential 150 zeigt einen Vorteil für das rPFS für die Kombination aus Ipatasertib und Abirateron, insbesondere

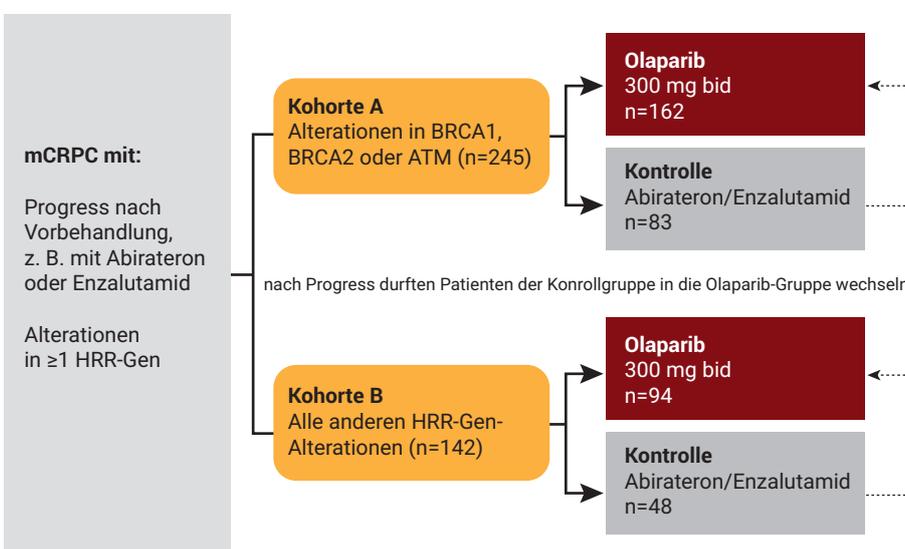


Abbildung 2: Design der Phase-III-Studie PROFound. Adaptiert nach [8].

Nierenzellkarzinom und Urothelkarzinom

in der PTEN-Verlust-Gruppe mit eigentlich schlechter Prognose. Für den klinischen Einsatz der Studienmedikation ist es angesichts noch fehlender Daten zum Gesamtüberleben noch zu früh. Zudem muss die Toxizität der Kombination beachtet werden.

Zusammenfassung und Fazit

Patienten mit uro-onkologischen Tumorerkrankungen haben vermehrt Zugang zu neuen effektiven Therapien. Beim Nierenzellkarzinom wurde mit Nivolumab plus Cabozantinib eine vielsprechende Kombinationstherapie für die Erstlinie präsentiert.

Beim metastasierten Urothelkarzinom scheint der frühe Einsatz von Immuntherapien (gezeigt in Form von Avelumab) einen deutlichen Überlebensvorteil für Patienten zu haben. Damit wurde eine Lücke in der Versorgung von Patienten mit metastasiertem Urothelkarzinom geschlossen und eine neue Indikation für den Einsatz von Immuntherapien geschaffen.

Patienten mit Prostatakarzinom sollten zunehmend personalisiert behandelt werden, wie die Ergebnisse der ProFound-Studie für Olaparib und der Studie IPATential 150 für Ipatasertib gezeigt haben. Die vorgelegten Daten für Olaparib bei Patienten mit Mutation in BRCA1, BRCA2 und ATM dürften bald zur Zulassung für dieses Medikament in Deutschland führen, wohingegen die Daten für Ipatasertib für den klinischen Einsatz noch zu unreif sind.

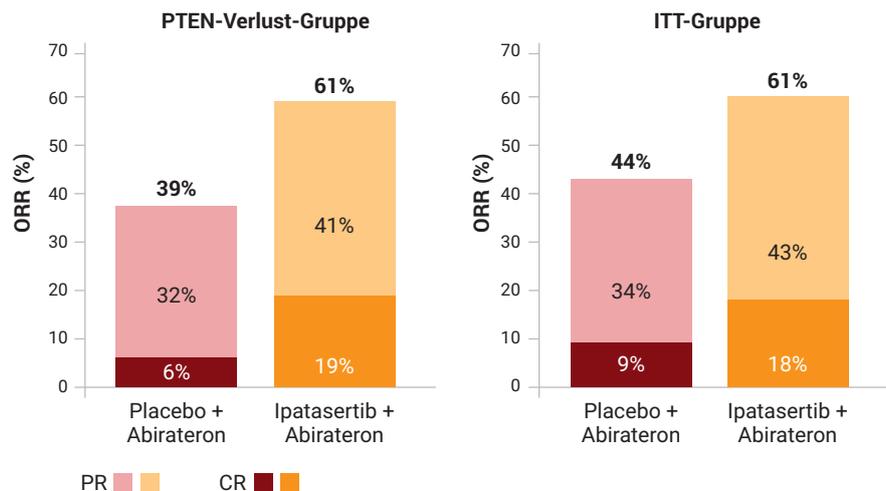


Abbildung 4: Ansprechraten in der PTEN-Verlust-Gruppe und in der Intention-to-treat-Gruppe (ITT) der Studie IPATential 150. CR Komplettremission, PR partielle Remission. Die Summen von PR und CR entsprechen wegen Rundungseffekten zum Teil nicht der ORR. Adaptiert nach [11].

Literatur

- [1] Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, et al. (2018) Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 378:1277-1290
- [2] Rini BI, Plimack ER, Stus V, et al. (2019) Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 380:1116-1127
- [3] Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, et al. (2017) Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* 376:1015-1026
- [4] Pritchard CC, Mateo J, Walsh MF, et al. (2016) Inherited DNA-Repair Gene Mutations in Men with Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med* 375:443-453
- [5] Mateo J, Carreira S, Sandhu S, et al. (2015) DNA-Repair Defects and Olaparib in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med* 373:1697-1708
- [6] Mateo J, Porta N, Bianchini D, et al. (2020) Olaparib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer with DNA repair gene aberrations (TOPARP-B): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 21:162-174
- [7] Jamaspishvili T, Berman DM, Ross AE, et al. (2018) Clinical implications of PTEN loss in prostate cancer. *Nat Rev Urol* 15:222-234
- [8] de Bono J, Mateo J, Fizazi K, et al. (2020) Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* 382:2091-2102
- [9] Choueiri TK, Powles T, Burotto M, et al. (2020) Nivolumab + cabozantinib vs sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: First results from the randomized phase III CheckMate 9ER trial. *ESMO Congress 2020*, abstr 6960_PR
- [10] Grivas P, Park SH, Voog E, et al. (2020) Avelumab first-line (1L) maintenance + best supportive care (BSC) vs BSC alone with 1L chemotherapy (CTx) for advanced urothelial carcinoma (UC): Subgroup analyses from JAVELIN Bladder 100. *Ann Oncol* 31 (suppl_4): S550-S550.
- [11] de Bono JS, Bracarda S, Sternberg CN, et al. (2020) IPATential150: Phase III study of ipatasertib (ipat) plus abiraterone (abi) vs placebo (pbo) plus abi in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *ESMO Congress 2020*, abstr LBA4

Impressum

TJM-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
tzmuemchen@med.uni-muenchen.de
www.tumorzentrum-muenchen.de

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

1. stellvertretender Vorsitzender
Prof. Dr. med. V. Heinemann, Direktor Krebszentrum CCC^{LMU},
LMU Klinikum, stellvertretender Direktor des CCC München

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

Schatzmeister

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

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

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

Leitung TRM
Prof. Dr. med. J. Engel, Tumorregister München,
Klinikum der Universität München, Großhadern

Geschäftsführender Koordinator
Prof. Dr. med. V. Nüssler (Anschrift wie Herausgeber)

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

Layout und Illustration
Charlotte Schmitz, 42781 Haan

Bildnachweis
Titelseite: LMU Klinikum München. Seite 3 und 22 (Combs):
privat. Seite 22 unten: LUKON Verlag. Seite 23: Zuckschwerdt Verlag.
Alle anderen Fotos: Tumorzentrum München. Alle Grafiken und
Illustrationen: Charlotte Schmitz, 42781 Haan

Abonnement

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

Urheber- und Verlagsrecht

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

Druck

Flyeralarm, 97080 Würzburg; Printed in Germany

Auflage 2.500 Exemplare



Gastro-ösophageale Tumoren

Kathrin Heinrich, Dr. med. Benedikt Westphalen
Medizinische Klinik und Poliklinik III, LMU Klinikum

Die Präsentationen des virtuell durchgeführten ESMO-Jahreskongresses 2020 haben neue Erkenntnisse zum Einsatz der Immun-Checkpoint-Inhibitoren bei Tumoren des Ösophagus und des Magens gebracht. Während Checkpoint-Inhibitoren in vielen anderen Indikationen bereits seit längerer Zeit Therapiestandards darstellen, sind diese Medikamente trotz multipler Studien beim Magenkarzinom aktuell noch nicht zur Therapie zugelassen.

Ösophaguskarzinom perioperativ

CheckMate 577 – Nivolumab versus Placebo in der Adjuvanz nach neoadjuvanter Radiochemotherapie [1]

In die Phase-III-Studie CheckMate 577 konnten Patient*innen mit Stadium-II/III-Ösophagus- oder -AEG-Tumoren nach neoadjuvanter Radiochemotherapie und anschließender R0-Resektion eingeschlossen werden, wobei im Resektionspräparat residueller Tumor vorhanden sein musste. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 2:1 zugunsten des experimentellen Arms. Im experimentellen Arm erhielten die Patient*innen eine Therapie mit 240 mg Nivolumab q2w für 16 Wochen und im Anschluss daran 480 mg Nivolumab alle 4 Wochen. Im Kontrollarm erhielten die Patient*innen im gleichen Rhythmus ein Placebo. Insgesamt wurden 794 Patient*innen randomisiert. Die Studie ist für Europa insbesondere relevant, da etwa 80% der Patient*innen nichtasiatischer Herkunft waren.

Im Nivolumab-Arm konnte mit 22,4 gegenüber 11,0 Monaten eine signifikante Verlängerung des medianen Disease-free survival (DFS) gezeigt werden. Das bedeutet eine Reduktion des Risikos für ein Rezidiv oder Tod um 31% und eine Verdopplung des medianen DFS. Der DFS-Vorteil zeigte sich über verschiedene, vordefinierte Subgruppen hinweg.

Im Hinblick auf die Tumorlokalisation und Histologie profitierten insbesondere Patient*innen mit Tumoren des Ösophagus sowie die Plattenepithelkarzinome, weniger die AEG-Tumoren. Es zeigten sich keine unerwarteten Nebenwirkungen. Im Nivolumab-Arm beendeten 11% der Patient*innen die Therapie aufgrund Therapie-assoziiierter Nebenwirkungen, im Placebo-Arm 3%.

Für Plattenepithelkarzinome, die mit neoadjuvanter Radiochemotherapie vorbehandelt sind, kann Nivolumab in der Adjuvanz nach diesen Ergebnissen durchaus als Option angesehen werden. Zu beachten ist sicherlich, dass die Studie lediglich das erkrankungsfreie Überleben als primären Endpunkt hatte und noch kein Vorteil in Bezug auf das Gesamtüberleben gezeigt wurde.

Ösophaguskarzinom perioperativ

KEYNOTE-590 – Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie versus alleinige Chemotherapie [2]

Bislang ist die Standardtherapie für fortgeschrittene oder metastasierte Ösophaguskarzinome in der Erstlinie eine platinbasierte Kombinations-Chemotherapie. Die Monotherapie mit Pembrolizumab hat antitumoröse Aktivität in den KEYNOTE-Studien 180 und 181 gezeigt. Diese Resultate haben zur FDA-Zulassung von Pembrolizumab für Plattenepithelkarzinome des Ösophagus mit einem Combined positivity score (CPS) ≥ 10 geführt, die nach einer oder mehreren Therapielinien progredient waren.

In der Studie KEYNOTE-590 wurde nun im Rahmen einer randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie der Einsatz von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (5-

FU plus Cisplatin) untersucht. Eingeschlossen werden konnten nicht vorbehandelte Patient*innen mit lokal fortgeschrittenen, nicht resektablen oder metastasierten Adeno- oder Plattenepithelkarzinom des Ösophagus oder AEG-Typ-I-Tumoren. Insgesamt wurden 749 Patient*innen im Verhältnis 1:1 randomisiert. In dieser Studie waren etwas mehr als 50% der Patient*innen asiatischer Herkunft. Knapp 75% der Patient*innen litten an Plattenepithelkarzinomen, circa 50% der Tumoren zeigten einen PD-L1-CPS ≥ 10 .

Die Hinzunahme von Pembrolizumab zur Kombinations-Chemotherapie führte zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS) sowie des Gesamtüberlebens (OS). Dieser Vorteil zeigte sich vor allem für Patient*innen mit einem CPS ≥ 10 . Das Gesamtansprechen konnte durch die Hinzunahme von Pembrolizumab in der Gesamtpopulation von 29% auf 45% erhöht werden.

Im experimentellen Arm führten Therapie-assoziierte Nebenwirkungen in 19,5% zu einem Therapieabbruch, im Placebo-Arm waren es 11,6%. Insgesamt zeigten sich keine unerwarteten Nebenwirkungen.

Zu diskutieren ist hier sicherlich die Tatsache, dass nicht nach CPS stratifiziert wurde, obwohl der Score eine entscheidende Rolle in der statistischen Auswertung spielte.

Magenkarzinom Erstlinie

ATTRACTION-4 Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie versus alleinige Chemotherapie [3]

Im Phase-III-Teil der Studie ATTRACTION-4 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie, die in 130 Zentren in Japan, Korea und Taiwan durchgeführt wurde. Hier konnten therapienaive Patient*innen mit

Gastro-ösophageale Tumoren

nicht resektablen oder rezidierten HER2-negativen Karzinomen des Magens oder des gastro-ösophagealen Übergangs eingeschlossen werden. Insgesamt wurden 724 Patient*innen im Verhältnis 1:1 randomisiert. Primäre Endpunkte der Studie waren OS und PFS.

Im experimentellen Arm konnte zwar ein signifikanter Unterschied im medianen PFS gezeigt werden (10,45 versus 8,34 Monate; $p=0,0007$), dies führte jedoch nicht zu einer Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens: 17,45 versus 17,15 Monate. Es kam im Arm mit Nivolumab jedoch zu einem deutlich besseren sowie länger andauerndem Ansprechen. Die Verwendung von Checkpoint-Inhibitoren in späteren Therapielinien wurde als Grund für den fehlenden Vorteil im Gesamtüberleben diskutiert.

Die Kombination aus Chemotherapie und Checkpoint-Inhibitor zeigte keine unerwarteten Nebenwirkungen.

CheckMate 649 Nivolumab/Ipilimumab versus Nivolumab plus Chemotherapie versus Chemotherapie [4]

In der gleichen Indikation wie die Studie ATTRACTION-4 war CheckMate 649 angesiedelt. In dieser unverblindeten, randomisierten Phase-III-Studie wurden 3 Arme miteinander verglichen:

- Arm 1: Nivolumab plus Ipilimumab
- Arm 2: Nivolumab plus XELOX/FOLFOX
- Arm 3: XELOX/FOLFOX

Auch diese Studie hatte zwei ko-primäre Endpunkte: PFS und OS. Allerdings waren die primären Endpunkte auf die Patientenkohorte begrenzt, deren Tumoren einen PD-L1-CPS ≥ 5 aufwiesen.

Beim ESMO-Kongress 2020 wurden die Ergebnisse aus Arm 2 und 3 präsentiert. Insgesamt wurden 1518 Patienten im Verhältnis 1:1 in die Arme 2 und 3 randomisiert, von denen 955 (60%) Patient*innen einen PD-L1-CPS ≥ 5 aufwiesen. Circa 75% der randomisierten Patient*innen waren nichtasiatischer Herkunft, etwa 70% litten an Karzinomen des Magens, etwas mehr als 10% der Patient*innen waren an Adenokarzinomen des Ösophagus erkrankt.

Die Studie erreichte den primären Endpunkt und konnte einen signifikanten Vorteil für die Kombination aus systemischer Chemotherapie und Immun-Checkpoint-Inhibitor im Gesamtüberleben (und im progressionsfreien Überleben) für alle Patienten zeigen. In der Subgruppen-Analyse war der Vorteil in der Gruppe mit einem CPS ≥ 5 am deutlichsten ausgeprägt: 14,4 versus 11,1 Monate medianes OS; Verbesserung des Ansprechens von 45% auf 60%. Ein Vorteil zeigte sich jedoch ebenso in der Kohorte mit CPS ≥ 1 und auch in der Gesamt-Kohorte. Der CPS berücksichtigt im Gegensatz zum tumor proportion score (TPS) nicht nur die PD-L1-Färbung der Tumorzellen, sondern auch von Immunzellen. Betrachtet man die Patienten mit CPS ≥ 1 und die Patienten der Gesamt-Kohorte, so ist zu beachten, dass in der ersten Gruppe $>70\%$ und in der zweiten Gruppe $>60\%$ einen CPS ≥ 5 aufwiesen.

Diese Ergebnisse machen noch einmal deutlich, dass die PD-L1 Expression kein idealer Biomarker für die Gabe von Immun-Checkpoint-Inhibitoren beim Magenkarzinom ist. Eine Unterscheidung in Subgruppen nach PD-L1-Expression wurde in der ATTRACTION-4 Studie bisher nicht gezeigt.

Auch in der Studie CheckMate 649 traten keine unerwarteten Toxizitäten auf. Ebenso wie in ATTRACTION-4 kam es im Vergleich zum Chemotherapie-Arm zu einer Zunahme von Grad-3/4-Toxizitäten. In der CheckMate 649 kam es in 36% (Nivolumab plus Chemotherapie) versus 24% (Chemotherapie allein) zu einer Nebenwirkung, die das Absetzen von ≥ 1 Studienmedikamenten zur Folge hatte.

Die Kombinationstherapie aus Nivolumab und Platin-basierter Kombinations-Chemotherapie kann also als möglicher neuer Standard für die Erstlinientherapie beim metastasierten Magenkarzinom mit einem CPS ≥ 5 angesehen werden.

Zusammenfassung

Wo stehen wir nach dem ESMO-Kongress 2020 mit der Immuntherapie bei den Tumoren des Magens und des Ösophagus?

Immun-Checkpoint-Inhibitoren haben nun auch beim Magenkarzinom Einzug in die Erst-

linie gehalten und stellen aktuell in Kombination mit systemischer Chemotherapie eine Option für Patienten mit einem CPS ≥ 5 dar. Es bleibt abzuwarten, ob die Kombination aus Nivolumab und Ipilimumab eine Rolle in der Therapie von Karzinomen des Magens und des gastro-ösophagealen Übergangs einnehmen wird.

Beim Ösophaguskarzinom könnte Nivolumab in Zukunft eine Option für die adjuvante Behandlung von Patient*innen darstellen, die eine neoadjuvante Radiochemotherapie erhalten haben.

Für Patienten mit mikrosatelliteninstabilen Tumoren kann – in Abhängigkeit von Remissionsdruck – auch über eine reine Immun-Checkpoint-Inhibitor-Therapie in allen Therapielinien nachgedacht werden. In späteren Therapielinien haben Checkpoint-Inhibitoren auch relevante Aktivität bei PD-L1-exprimierenden Tumoren und Tumoren mit EBV-Assoziation gezeigt. Bereits bei Erstdiagnose sollte daher die Bestimmung von MSI, PD-L1 und EBV erfolgen.

Festzuhalten ist an dieser Stelle, dass in Deutschland bis dato kein Checkpoint-Inhibitor die Zulassung für die Therapie des Magen- oder des Ösophaguskarzinoms erhalten hat, so dass es sich, trotz positiver Studiendaten, also durchweg um Off-label-Therapien handelt und dementsprechend eine Kostenübernahme bei den Kostenträgern beantragt werden muss.

Literatur

1. Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J, et al. (2020) Adjuvant nivolumab in resected esophageal or gastroesophageal junction cancer (EG/GEJC) following neoadjuvant chemoradiation therapy (CRT): First results of the CheckMate 577 study. Ann Oncol 31:S1142-S215
2. Kato K, Sun J-M, Shah MA, et al. (2020) Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy as first-line therapy in patients with advanced esophageal cancer: The phase 3 KEYNOTE-590 study. Ann Oncol 31:S1142-S215
3. Boku N, Ryu MH, Oh D, et al. (2020) Nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with previously untreated advanced or recurrent gastric/gastroesophageal junction (G/GEJ) cancer: ATTRACTION-4 (ONO-4538-37) study. Ann Oncol 31:S1142-S215
4. Moehler M, Shitara K, Garrido M, et al. (2020) Nivolumab (nivo) plus chemotherapy (chemo) versus chemo as first-line (1L) treatment for advanced gastric cancer/gastroesophageal junction cancer (GC/GEJC)/ esophageal adenocarcinoma (EAC): First results of the CheckMate 649 study. Ann Oncol 31:S1142-S215



Tumoren des unteren Gastrointestinaltrakts

Dr. med. Patrick Wenzel

Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II / Gastroenterologie
Klinikum rechts der Isar, TU München

Beim ESMO-Kongress 2020 wurden für die Studien KEYNOTE-177 und PRODIGE-23, die bereits beim ASCO 2020 präsentiert worden waren, Daten zur Verträglichkeit und zur Lebensqualität ergänzt. Die Ergebnisse beider Studien werden in der klinischen Praxis die bisherigen Therapien verändern beziehungsweise ergänzen. Pembrolizumab wird aufgrund der KEYNOTE-177-Ergebnisse neuer Standard in der Erstlinie beim metastasierten Mikrosatelliten-instabilen kolorektalen Karzinom. Die Organ-erhaltende Watch-and-wait-Strategie beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom ist auf Grundlage der PRODIGE-23-Ergebnisse für Patienten mit einem kompletten lokalen Tumorsprechen auf die totale neoadjuvante Therapie (TNT) schon heute eine Alternative zur TME.

Mikrosatelliten-instabile kolorektale Karzinome im Stadium IV

Die Bedeutung des Mikrosatellitenstatus

Bei circa 5% der metastasierten kolorektalen Karzinome liegt eine Mikrosatelliten-Instabilität vor [1]. Als Mikrosatelliten bezeichnet man repetitive Sequenzen von 1–10 Nukleotiden der DNA, die sich im gesamten Genom finden und einer höheren Mutationsrate unterliegen. Durch ein zellinternes Reparatursystem, die sogenannten Mismatch-repair-Proteine (MMR), werden entstandene Mutationen entdeckt und in der Regel korrigiert. Im Umkehrschluss kommt es zur Anhäufung von multiplen Mutationen bei MMRs-defizienten Zellen. Durch eine pathologische Routine-Testung auf MMRs (MSH2, MSH3, MSH6, MLH1, PMS1, PMS2) kann somit indirekt der Mikrosatelliten-Status – Mikrosatelliten-stabil (MSS) oder -instabil (MSI) – angegeben werden. Beim Lynch-Syndrom finden sich Mutationen des MMR-Systems in der Keimbahn [2].

Bei MSI-high/dMMR-Tumoren bilden sich aufgrund der Mutationen sogenannte Neoantigene, die auf der Zelloberfläche präsentiert werden und eine Immunantwort induzieren können. Diese Immunantwort lässt sich durch den Einsatz von Immun-Checkpoint-Inhibitoren modifizieren und verstärken [3]. In der Studie KEYNOTE-164 konnte die Wirksamkeit von Pembrolizumab bei vorbehandelten metastasierten kolorektalen MSI-high/dMMR-Karzinomen bereits gezeigt werden [4].

KEYNOTE-177 Pembrolizumab mono versus Standardtherapie nach Wahl [5]

In der Phase-III-Studie KEYNOTE-177 wurden 307 Patienten mit einem metastasierten kolorektalen MSI-high/dMMR-Karzinom 1:1 in 2 Therapiearme randomisiert:

- Interventionstherapie (152 Patienten) mit dem Anti-PD-1-Antikörper Pembrolizumab 200 mg alle 3 Wochen bis zu 2 Jahren oder maximal 35 Zyklen;
- Standardtherapie (142 Patienten), festgelegt vom Behandler/Zentrum, mit mFOLFOX oder FOLFIRI in Kombination mit Bevacizumab oder Cetuximab alle 2 Wochen (die Therapie wurde vor der Randomisierung festgelegt).

Die Patienten, die unter der Standardtherapie einen Tumorprogress erlitten, konnten in einem Crossover-Design in die Interventionsgruppe mit Pembrolizumab wechseln. Primäre Endpunkte waren das progressionsfreie Überleben (PFS) und das Gesamtüberleben (OS). Pembrolizumab zeigte einen signifikanten Vorteil mit einem medianen PFS von 16,5 versus 8,2 Monaten ($p=0,0002$). Die PFS-Rate betrug nach 12 beziehungsweise 24 Monaten unter Pembrolizumab 55,3% beziehungsweise

48,3% versus 37,3% und 18,6% in der Gruppe unter Standardtherapie. Somit zeigte fast die Hälfte der Patienten nach 2 Jahren eine stabile Tumorerkrankung. Die mediane Ansprechrate war unter Pembrolizumab zum Zeitpunkt der Interimsanalyse noch nicht erreicht, für die Standardgruppe betrug sie 10,6 Monate.

Jedoch zeigten nicht alle Patienten ein (rechtzeitiges) Therapieansprechen in der Interventionsgruppe. Etwa 30% der Patienten unter Pembrolizumab waren vor allem in den ersten Therapiemonaten progredient. Diese hohe Rate erklärt sich möglicherweise zum Teil aufgrund des bekannterweise verzögerten immunvermittelten Therapieeffektes einer Checkpoint-Inhibition gegenüber der direkt zytotoxisch wirkenden Chemotherapie.

Erwartungsgemäß zeigte sich in der Auswertung der Daten zur Verträglichkeit und Lebensqualität ein klarer Vorteil für die Therapie mit Pembrolizumab im Vergleich zur Chemotherapie hinsichtlich körperlicher Fitness, Schwäche/Müdigkeit, Appetit/Gewichtsverlust, Schmerzen. Therapie-assoziierte Nebenwirkungen (Grad 3–5) waren mit 22% in der Pembrolizumab- versus 66% in der Standardtherapiegruppe signifikant verringert. 1 Patient verstarb an Nebenwirkungen der Standardtherapie.

Pembrolizumab ist der neue Standard beim metastasierten kolorektalen MSI-high/dMMR-Karzinom. Offen ist zur Zeit unter anderem, wie lange eine Checkpoint-Inhibition gegeben werden sollte: 2 Jahre gefolgt von einer Watch-and-wait-Strategie oder Fortsetzung der Therapie? Zu Beginn der Therapie ist bei bestimmten Patientengruppen, beispielsweise bei solchen mit einer hohen Tumorlast, eine kombinierte Induktionschemotherapie mit den bewährten Doubletten FOLFOX/FOLFIRI in Kom-

ination mit Pembrolizumab, gefolgt von einer Pembrolizumab-Erhaltungstherapie denkbar beziehungsweise zu empfehlen.

Lokal fortgeschrittenes Rektumkarzinom

Die Standardtherapie beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom (T3/T4 oder nodal-positiv) ist eine Fluoropyrimidin-basierte neoadjuvante Radio-Chemotherapie (nRCTx), gefolgt von einer totalen mesorektalen Exzision (TME) und einer postoperativen Chemotherapie. Dadurch ließ sich im Vergleich zur primären TME die lokale Rezidivrate um 5%–10% senken [6]. Der Stellenwert der adjuvanten Chemotherapie zur Reduktion der systemischen Rezidivrate konnte bisher in Studien nicht eindeutig belegt werden. Als mögliche Ursache wird die geringe postoperative Therapieadhärenz aufgeführt: Nur etwa 50% der Patienten erhalten nach einer TME eine adjuvante Therapie über den empfohlenen Zeitraum hinweg [7].

In der Patientengruppe mit einem totalen pathologischen Ansprechen (ypT0ypN0), das sind etwa 15%–20% der Patienten nach nRCTx, erscheint eine Watch-and-wait-Strategie bezüglich Tumorkontrolle und 5-Jahres-Überlebensrate genauso wirksam wie eine TME nach nRCTx, und das bei besserer Lebensqualität [8]. Vergleichende Studien hierzu fehlen bislang allerdings.

Das Konzept einer totalen neoadjuvanten Therapie (TNT) mit Durchführung einer intensiven neoadjuvanten Chemotherapie (nCTx) und einer nRCTx soll eine bessere lokale Ansprechrate und Reduktion der systemischen Rezidive bei gesteigerter Therapieadhärenz bringen und auch die Watch-and-wait-Strategie in der klinischen Praxis etablieren.

PRODIGE-23: Totale neoadjuvante Therapie (TNT) mit mFOLFIRINOX, gefolgt von einer nRCTx versus Standard-nRCTx [9]

In die französische Phase-III-Studie PRODIGE-23 wurden von 2012–2017 431 Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom (cT3/T4-Tumor, cM0) eingeschlossen und in zwei Therapiearme 1:1 randomisiert.

■ 230 Patienten in der Standardgruppe erhielten eine nRCTx mit insgesamt 50 Gy, aufgeteilt in 25 Fraktionen zu jeweils 2 Gy, in Kombination mit Capecitabin, gefolgt von der TME 7 Wochen später. Es schloss sich eine 6-monatige adjuvante Therapie mit mFOLFOX oder Capecitabin an.

■ 231 Patienten in der TNT-Gruppe erhielten eine Induktions-Chemotherapie über 3 Monate (6 Zyklen) mit mFOLFIRINOX (ohne 5-FU-Bolus), gefolgt von einer nRCTx analog der Standardgruppe vor der TME 7 Wochen später. Es folgte eine 3-monatige adjuvante Therapie mit FOLFOX oder Capecitabin.

Der primäre Endpunkt der Studie war das krankheitsfreie 3-Jahres-Überleben (DFS). Die DFS-Rate lag in der TNT-Gruppe mit 75,7% versus 68,5% in der Standardgruppe signifikant höher ($p=0,034$). Der sekundäre Endpunkt progressionsfreies Überleben war mit einer PFS-Rate von 78,8% in der TNT-Gruppe versus 71,7% in der Standardgruppe ebenfalls signifikant erhöht ($p<0,02$). Daten zum Gesamtüberleben (OS) stehen noch aus.

Ein deutlicher signifikanter Unterschied im sekundären Endpunkt komplettes pathologisches Ansprechen (ypT0ypN0-Rate) ergab sich zwischen der TNT-Gruppe mit 27,8% gegenüber der Standardgruppe mit 12,1%. Die Induktions-Chemotherapie mit mFOLFIRINOX wurde gut toleriert und hatte keinen signifikant nachteiligen Effekt auf die folgende nRCTx, perioperative Komplikationsrate oder adjuvante Chemotherapie. In der Standardgruppe fanden sich in der adjuvanten Chemotherapie signifikant höhere Raten an Neutropenien und Neuropathien, vor allem in den Monaten 4–6.

Ausblick: Die TNT führt bei fast 30% der behandelten Patienten zu einem kompletten pathologischen Tumoransprechen, was einer signifikanten Steigerung, genauer: einer Verdopplung gegenüber dem bisherigen Vorgehen mit einer nRCTx entspricht. Vergleichbare Daten zeigt auch die niederländische Studie RAPIDO, eine Phase-III-Studie, bei der die TNT aus einer kurzen Radiotherapie mit 5-mal 5 Gy, gefolgt von einer systemischen CTx mit CAPOX oder FOLFOX, bestand [10].

Die Induktions- oder Konsolidierungs-Chemotherapie als Bestandteil der TNT wird im Vergleich zur bisherigen adjuvanten Chemo-

therapie bei sehr hoher Therapieadhärenz besser toleriert. Ob sich diese Daten auch auf eine verbesserte systemische Tumorkontrolle im Sinne eines verlängerten OS auswirken, muss anhand der noch ausstehenden Langzeitanalysen beurteilt werden. Im 3-Jahres-OS fand sich noch kein Unterschied.

Für die Patientengruppe mit einem kompletten lokalen Tumoransprechen ergibt sich aber bereits jetzt mit einer Organ-erhaltenden Watch-and-wait-Strategie gegenüber einer TME eine echte Alternative. Diese Alternative sollte für jeden Patienten im Hinblick auf Langzeit-Lebensqualität und mögliche Risiken individuell festgelegt werden. Den diagnostischen Algorithmus zur Evaluation und Kontrolle eines klinisch kompletten Ansprechens gilt es jetzt interdisziplinär zu etablieren, um ein potenzielles Lokalrezidiv rechtzeitig für eine kurativ intendierte Salvage-TME zu diagnostizieren.

Literatur

- [1] Venderbosch S, Nagtegaal ID, Maughan TS, et al. (2014) Mismatch repair status and BRAF mutation status in metastatic colorectal cancer patients: a pooled analysis of the CAIRO, CAIRO2, COIN, and FOCUS studies. *Clin. Cancer Res* 20(20):5322–5330
- [2] Sun B (2020) Current microsatellite instability testing in Management of Colorectal Cancer. *Clin. Colorectal Cancer* 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2020.08.001>
- [3] Sillo TO, Beggs AD, Morton DG, et al. (2019) Mechanisms of immunogenicity in colorectal cancer. *Br J Surg* 106(10):1283–1297
- [4] Le DT, Kavan P, Kim TW, et al. (2018) KEYNOTE-164: pembrolizumab for patients with advanced microsatellite instability high (MSI-H) colorectal cancer. *J Clin Oncol* 36 (suppl abstr 3514)
- [5] André T, Amonkar M, Norquist J, et al. (2020) Health-related quality of life (HRQoL) in patients (pts) treated with pembrolizumab (pembro) vs chemotherapy as first-line treatment in microsatellite instability-high (MSI-H) and/or deficient mismatch repair (dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC): Phase III KEYNOTE-177 study. *Ann Oncol* 31:S409
- [6] Sun W, Al-Rajabi R, Perez RO, et al. (2020) Controversies in Rectal Cancer Treatment and Management. *Am Soc Clin Oncol Educ B* (40):136–146
- [7] Bosset JF, Calais G, Mineur L, et al. (2014) EORTC Radiation Oncology Group. Fluorouracil-based adjuvant chemotherapy after preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer: long-term results of the EORTC 22921 randomised study. *Lancet Oncol* 15(2):184–190
- [8] van der Valk MJM, Hilling DE, Bastiaannet E, et al. (2018) Long-term outcomes of clinical complete responders after neoadjuvant treatment for rectal cancer in the International Watch & Wait Database (IWWD): an international multicentre registry study. *Lancet* 391(10139):2537–2545
- [9] Borg C, Rullier E, Marchal F, et al. (2020) LBA21 Neoadjuvant mFOLFIRINOX and preoperative chemoradiation (CRT) versus preoperative CRT in patients with T3-4 rectal cancer: Surgical and quality of life results of PRODIGE 23 phase III trial. *Ann Oncol* 31:S1152
- [10] van der Valk MJM, Marijnen CAM, van Etten B, et al. (2020) Compliance and tolerability of short-course radiotherapy followed by preoperative chemotherapy and surgery for high-risk rectal cancer—Results of the international randomized RAPIDO-trial. *Radiother Oncol* 147:75–83



Ovarialkarzinom

Priv.-Doz. Dr. med. Holger Bronger
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde, TU München

Nachdem im letzten Jahr die PARP-Inhibitoren beim ESMO-Kongress im Zentrum des Interesses standen, wurden dieses Jahr wichtige Ergebnisse zum Thema Immun- und Rezidivtherapie präsentiert. Auch wenn diese Daten eine Änderung in unserer Vorgehensweise noch nicht herbeiführen beziehungsweise diese aktuell auch erst einmal bestätigen, verbreiten sie doch Optimismus im Hinblick auf aktuell laufende Phase-III-Studien, insbesondere auf dem Gebiet der kombinierten Immuntherapien.

Imagyn050 Atezolizumab in der Erstlinientherapie des Ovarialkarzinoms

In der Phase-III-Studie Imagyn050 wurde die Hinzunahme des Anti-PD-L1-Antikörpers Atezolizumab zur Standard-Erstlinientherapie Carboplatin/ Paclitaxel/ Bevacizumab geprüft [1]. Der Immun-Checkpoint-Inhibitor (ICI) wurde bereits zusätzlich zur Chemotherapie sowie nach Abschluss der Chemotherapie parallel zu Bevacizumab in der Erhaltungstherapie für 16 Zyklen gegeben. Der überwiegende Teil der Patientinnen (etwa 75%) hatte ein fortgeschrittenes seröses High-grade-Karzinom (FIGO III oder IV). Ein Viertel der Patientinnen war neoadjuvant behandelt worden.

Letztlich zeigte sich in der ITT-Population ein signifikanter oder klinisch relevanter Überlebensvorteil weder beim progressionsfreien noch beim Gesamtüberleben, auch wenn bei letzterem die Daten sicher noch nicht reif sind. Zusätzlich zur ITT-Population wurde die Gruppe der PD-L1-positiven Tumoren untersucht. PD-L1-Positivität war gegeben, wenn die PD-L1-positiven Immunzellen mehr als 1% der Tumorfläche ausmachten (IC $\geq 1\%$, VENTANA SP142 Assay). In dieser Subgruppe, die immerhin etwa 40% der Gesamtpopulation darstellte, zeigte sich

ein numerischer PFS-Vorteil von 2,3 Monaten ($p=0,038$), wobei das prädefinierte Signifikanzniveau verfehlt wurde.

Beim Gesamtüberleben ergab sich auch in dieser Gruppe kein Unterschied. In explorativen Auswertungen konnte ein Trend hin zu einem Vorteil in der Atezolizumab-Gruppe, vor allem bei den wenigen klarzelligen Karzinomen beobachtet werden, wie man ihn aus früheren Immun-Checkpoint-Studien beim Ovarialkarzinom auch schon beobachtet hatte. Ebenso schienen Patientinnen, deren Tumoren eine noch stärkere PD-L1-Expression entweder in den Immunzellen (IC $\geq 5\%$) oder in den Tumorzellen (TC $\geq 1\%$) aufwiesen, tatsächlich zu profitieren.

Nach den enttäuschenden Phase-III-Erstliniendaten mit dem PD-L1-Antikörper Avelumab in der Studie JAVELIN Ovarian 100 [2] bestätigte nun auch die Imagyn050-Studie, dass ein schneller Durchbruch bei der Immun-Checkpoint-Blockade des Ovarialkarzinoms nicht mehr zu erwarten ist. Es gilt nun einerseits, geeignete Biomarker zu finden, mit deren Hilfe eine Patientinnenselektion doch noch möglich ist, andererseits Kombinationspartner für die Immun-Checkpoint-Inhibitoren zu identifizieren, die eine erfolgreiche Immuntherapie ermöglichen.

MEDIOLA Kombination von PARP-, Immun-Checkpoint- und VEGF-Inhibition

Eine Möglichkeit, um eine Immunantwort gegen das Ovarialkarzinom zu erzeugen, die dann durch Anti-PD-L1-Inhibitoren enthemmt werden kann, stellen PARP-Inhibitoren dar [3]. Die Phase-II-Studie MEDIOLA hatte diese Kombination (Olaparib plus Durvalumab) bereits zuvor im BRCA-mutierten Platin-sensiblen Rezidiv untersucht, wobei sich hier nur fraglich ein

Synergismus zusätzlich zu einem sehr dominanten PARPi-Effekt eingestellt hatte [4]. Beim ESMO-Kongress 2020 wurden nun die Ergebnisse einer BRCA-wt-Kohorte in selber Indikation gezeigt (n=32) [5]. Gut zwei Drittel der Patientinnen erhielten die Kombination als Zweitlinien, ein Drittel als Drittlinientherapie. Neben einem medianen PFS von 5,5 Monaten zeigte sich eine Ansprechrate (ORR) von 34%. Dieses Ergebnis war besser, als es durch die reine Addition der Effekte von PARP- und Immun-Checkpoint-Inhibition in diesem Kollektiv eigentlich zu erwarten gewesen wäre.

Erstaunlicher jedoch waren die Ergebnisse bei Hinzunahme von Bevacizumab (n=31): Neben einem medianen PFS von 14,7 Monaten lag die Ansprechrate bei 87%. Dieses Ansprechen war weitestgehend unabhängig von der genomischen Instabilität des Tumors.

Wenn auch die Fallzahlen in dieser einarmigen Studie niedrig sind, so belegen sie die Attraktivität des Konzepts der Kombination aus PARPi, ICI und Anti-VEGF-Therapie. Aktuell rekrutierende Phase-III-Studien wie KEYLYNK, FIRST, DUO-0, ANITA, ATHENA prüfen diese Kombination nun in verschiedenen Indikationen beim Ovarialkarzinom.

INOVATYON Carboplatin/PLD bleibt Standard auch beim intermediär Platin-sensiblen Rezidiv

Die Phase-III-Studie INOVATYON prüfte das Postulat, dass eine Kombination aus pegyliertem liposomalen Doxorubicin (PLD) und Trabectedin einen Vorteil bei Patientinnen mit einem Ovarialkarzinomrezidiv aufweist, deren Platin-freies Intervall 6–12 Monate beträgt [6]. Eine frühere Studie hatte hier einen Vorteil gegenüber einer Monotherapie mit PLD nahegelegt, jedoch nicht gegen den eigentlichen Standard Carboplatin/PLD getestet [7].

In der INOVATYON-Studie wurden Patientinnen in der Zweit- oder Drittlinientherapie in die Gruppen Carboplatin/PLD oder Trabectedin/PLD randomisiert. Während sich beim primären Endpunkt Gesamtüberleben kein Unterschied zwischen den beiden Studienarmen zeigte, war das progressionsfreie Überleben im Carboplatin-PLD-Arm um 1,5 Monate verlängert: 9,0 versus 7,5 Monate; HR 1,26; $p=0,005$. Lebensqualität und Symptomkontrolle waren in der Carboplatin/PLD-Gruppe ebenfalls signifikant besser. Eine Verbesserung der Platin-Sensitivität in weiteren Linien, wie sie in präklinischen Arbeiten der Kombination aus PLD und Trabectedin zugeschrieben wurde, konnte nicht bestätigt werden.

Somit bleibt Carboplatin/PLD auch vor dem Hintergrund der Ergebnisse der Studie AGO OVAR 2.21 [8] der systemtherapeutische Standard bei der Behandlung des Platin-sensiblen Rezidivs. Die Kombination mit Trabectedin bleibt beispielsweise Patientinnen vorbehalten, die eine Kontraindikation gegen Platin haben.

Zusammenfassung und Fazit

- Die Immun-Checkpoint-Blockade mit dem PD-L1-Antikörper Atezolizumab verbessert nicht die Standard-Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms. PD-L1-positive Subgruppen scheinen einen gewissen Benefit zu haben. Einen Stellenwert haben die Immun-Checkpoint-Inhibitoren in der Systemtherapie des Ovarialkarzinoms aktuell jedoch weiterhin nicht.
- Die Kombination aus PARP-Inhibition und Immun-Checkpoint-Blockade scheint beim BRCA-nicht-mutierten Karzinom wirksam zu sein. Ein deutlicher Synergismus zeigt sich bei Hinzunahme von Bevacizumab. Diese Dreifach-Kombination wird aktuell in mehreren Phase-III-Studien beim Ovarialkarzinom geprüft.
- Carboplatin/PLD bleibt auch nach Vergleich mit der Kombination Trabectedin/PLD der systemtherapeutische Standard beim Platin-sensiblen Rezidiv.

Literatur

1. Moore KN, Bookman M, Sehoul J, et al. (2020) Primary results from IMagyn050/GOG 3015/ENGOT-0V39, a double-blind placebo-controlled randomised phase 3 trial of bevacizumab-containing therapy +/- atezolizumab for newly diagnosed stage III/IV ovarian cancer. ESMO Congress 2020, abstr LBA31
2. Ledermann JA, Colombo N, Oza, AM, et al. (2020) Avelumab in combination with and/or following chemotherapy vs chemotherapy alone in patients with previously untreated epithelial ovarian cancer: Results from the phase 3 javelin ovarian 100 trial. Gynecol Oncol 159, suppl 1, 13-14, LBA 25
3. Lee EK, Konstantinopoulos PA (2019) Combined PARP and Immune Checkpoint Inhibition in Ovarian Cancer. Trends Cancer 5(9):524-528. doi:10.1016/j.trecan. 2019.06.004
4. Drew Y, Kaufman B, Banerjee S, et al. (2019) Phase II study of olaparib + durvalumab (MEDIOLA): Updated results in germline BRCA-mutated platinum-sensitive relapsed (PSR) ovarian cancer (OC). Ann Oncol 30, suppl 5, V485-V486
5. Drew Y, Penson RT, O'Malley DM, et al. (2020) 814M0 Phase II study of olaparib (O) plus durvalumab (D) and bevacizumab (B) (MEDIOLA): Initial results in patients (pts) with non-germline BRCA-mutated (non-gBRCAm) platinum sensitive relapsed (PSR) ovarian cancer (OC). Ann Oncol 31, suppl 4, S615-S616
6. Colombo N, Gadducci A, Sehoul J, et al. (2020) LBA30 INOVATYON study: Randomized phase III international study comparing trabectedin/PLD followed by platinum at progression vs carboplatin/PLD in patients with recurrent ovarian cancer progressing within 6-12 months after last platinum line. Ann Oncol 31, suppl 4, S1161
7. Poveda A, Vergote I, Tjulandin S, et al. (2011) Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin in relapsed ovarian cancer: outcomes in the partially platinum-sensitive (platinum-free interval 6-12 months) subpopulation of OVA-301 phase III randomized trial. Ann Oncol 22:39-48
8. Pfisterer J, Shannon CM, Baumann K, et al. (2020) Bevacizumab and platinum-based combinations for recurrent ovarian cancer: a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 21:699-709

Anzeige

Soeben erschienen

Onlineshop und Leseprobe: <https://www.lukon.de/onlineshop/>

Colloquium Onkologie 28



das unverzichtbare Jahrbuch
für hämatologisch-onkologisch
tätige Ärztinnen und Ärzte

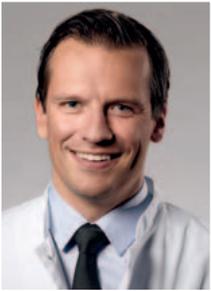
Erhältlich im Fachbuchhandel
oder direkt beim Verlag:

LUKON Verlagsgesellschaft mbH
Landsberger Straße 480 a
81241 München
Fon: 089-820 737-0
Fax: 089-820 737-17
E-Mail: Update@Lukon.de



Colloquium Onkologie 28
Update Hämatologie / Onkologie 2020
herausgegeben von Stephan Petrasch
und Gerhard Ehninger
ca. 680 Seiten, 233 Abbildungen und Tabellen
ISBN 978-3-933012-67-8
49,50 Euro als Printwerk; 29,50 als E-Book

LUKON
Gesundheitskommunikation



Endometrium- & Zervixkarzinom

Priv.-Doz. Dr. med. Fabian Trillsch

Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, LMU Klinikum

Auch beim diesjährigen ESMO hat sich der Trend der letzten Jahre bestätigt, dass es zunehmend Studienansätze zum Endometrium- und Zervixkarzinom gibt, die praxisrelevante Daten liefern und unseren klinischen Alltag beeinflussen werden. Nachdem beim Endometriumkarzinom in den vergangenen Jahren vornehmlich die Immuntherapie als Monotherapie oder in Kombination mit dem Tyrosinkinase-Inhibitor Lenvatinib untersucht wurde und zu FDA-Zulassungen geführt hat, lag in diesem Jahr der Fokus auf der antihormonellen Therapie.

Beim Zervixkarzinom werden weiter operative Fragestellungen untersucht, beispielsweise die Bedeutung der radikalen Hysterektomie bei intraoperativem Nachweis von tumorbefallenen Lymphknoten. Angesichts der überschaubaren effektiven Therapieoptionen für die Rezidivsituation sind auch hier neue Substanzen für die Systemtherapie von großem Interesse.

ENGOT-EN3 / NSGO-PALEO: Erweiterung der endokrinen Therapie beim rezidierten Endometriumkarzinom [1]

Im Rahmen der Phase-II-Studie ENGOT-EN3/NSGO-PALEO wurde erstmals in der gynäkologischen Onkologie ein CDK4/6-Inhibitor im Rahmen einer prospektiv-randomisierten Studie untersucht. Die PALEO-Studie prüfte die Kombination von Palbociclib plus Letrozol als endokrine Therapieoption beim fortgeschrittenen oder rezidierten Endometriumkarzinom (FIGO IV). Voraussetzung für den Studieneinschluss war eine messbare Tumorerkrankung bei Hormonrezeptor-positivem Tumor mit endometrioider Histologie. 77 Patientinnen wurden randomisiert zur oralen Therapie mit dem Aromatase-Inhibitor Letrozol plus Palbociclib versus Placebo. Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS).

In der primären Analyse zeigte sich eine signifikante Verlängerung des PFS zugunsten des Studienarms: HR 0,56; 95%CI 0,32–0,98; $p=0,038$ (Abb. 1). Zusätzlich konnte eine Verbesserung der objektiven Ansprechrates von 38% auf 64% erzielt werden. Insgesamt zeigte sich eine gute Verträglichkeit ohne Verschlechterung der Lebensqualität. Dosisreduktionen waren jedoch bei 36% der Patientinnen im experimentellen Arm notwendig. Häufigste und relevante Nebenwirkung war das Auftreten einer Grad-3/4-Neutropenie bei mehr als 40% der Frauen. Für die klinische Praxis ist sie von hoher Relevanz, aber – analog zu den Erfahrungen aus der Senologie – auch gut zu betreuen.

Aufgrund der überschaubaren Therapieoptionen beim rezidierten Endometriumkarzinom, stellen die Daten der PALEO-Studie schon jetzt eine wichtige Erweiterung der therapeutischen Überlegungen dar, die nach Kostenübernahmeanträgen auch unmittelbar Einzug in die klinische Realität erhalten kann.

ABRAX-Studie: Bedeutung der radikalen Hysterektomie für die Primärtherapie bei intraoperativem Nachweis von tumorbefallenen Lymphknoten [2]

Nachdem in den vergangenen Jahren zunächst viel über die grundsätzliche Strategie der Operation diskutiert wurde, hat die LACC-Studie seit März 2018 die wissenschaftliche Diskussion beherrscht. Letztlich haben diese Studie und weitere große retrospektive Registerstudien dazu geführt, dass in den großen gynäko-onkologischen Zentren eine Abkehr vom minimal-invasiven Operationszugang hin zur Operation per Laparotomie beim primären Zervixkarzinom erfolgt ist.

Im Rahmen der retrospektiven, multizentrischen ABRAX-Studie wurde nun noch einmal das strategische Prinzip hinterfragt, was

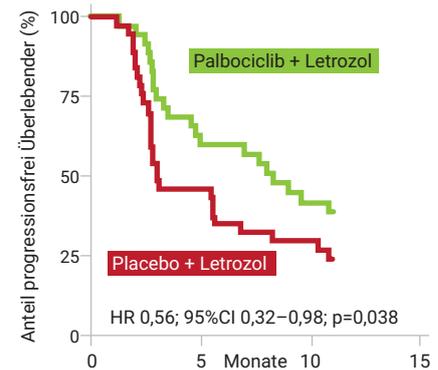


Abbildung 1: Progressionsfreies Überleben in der Studie ENGOT-EN3 / NSGO-PALEO. Adaptiert nach [1].

nach Möglichkeit eine Kombination aus Operation und Radiochemotherapie zugunsten eines unimodalen Therapieansatzes vermeiden. Initiiert durch die tschechische Studiengruppe um David Cibula in Prag konnten in Zusammenarbeit mit der deutschen AGO und anderen internationalen Studiengruppen insgesamt 515 Patientinnen aus 19 Ländern in Europa, Zentralamerika und Südamerika rekrutiert werden. Einschlusskriterium war ein frühes Zervixkarzinom (FIGO IA bis IIB), bei dem eine primär kurative operative Therapie geplant war und sich erst intraoperativ tumorbefallene Lymphknoten gezeigt hatten.

Je nach intraoperativem Verlauf wurde in der ersten Gruppe nach der Lymphonodektomie auf die weitere Operation des Uterus verzichtet und die Patientin einer primären Radiochemotherapie zugeführt („abandoned group“ / ABAND, $n=154$). In der anderen Gruppe erfolgte dagegen trotz Nachweis von tumorbefallenen Lymphknoten und konsekutiver Lymphonodektomie die radikale Hysterektomie („completed group“ / COMPL, $n=361$), ebenfalls gefolgt von einer Radiochemotherapie.

Trotz der retrospektiven Analyse mit einigen potenziellen Einflussfaktoren zeigten sich



die Patientinnen-Charakteristika insgesamt gut verteilt, jedoch mit signifikanten Unterschieden mit höherem BMI, mehr minimal-invasivem OP-Zugang, weniger pelvinen, dafür mehr paraaortalen Lymphonodektomien sowie einem höheren Nachweis von paraaortalen Lymphknoten-Metastasen. Diese Unterschiede erklären sich weitgehend anhand der unterschiedlichen prozeduralen Strategien je nach Studienarm.

Hinsichtlich der onkologischen Prognose zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Das Rezidivrisiko lag für die ABAND-Gruppe versus COMPL-Gruppe bei 26,6% versus 25,8% ($p=0,74$). Das Lokalrezidivrisiko lag bei 9,1% versus 12,5% ($p=0,36$), das Sterberisiko bei 18,8% versus 19,7% ($p=1,0$) (Tab. 1).

Die radikale Hysterektomie scheint für die Patientin also nicht nur keinen klinischen Vorteil zu haben, sie erhöht gleichzeitig die Morbidität. Damit ist die bisher in Deutschland gelebte klinische Praxis bestätigt. Darüber hinaus sind angesichts der retrospektiven Datenerhebung wohl keine verlässlichen Schlussfolgerungen zu ziehen. Dennoch ist die ABRAX-Studie eine wichtige Arbeit, um angesichts der großen Zahl eingeschlossener Patientinnen die aktuelle Evidenz zu erweitern. Eine vergleichbare prospektive Studie wird angesichts erforderlicher Patientinnenzahlen von etwa 30 000 in naher Zukunft wohl nicht realistisch durchführbar sein.

Erweiterung der perspektivischen Therapieoptionen beim metastasierten oder rezidierten Zervixkarzinom: das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Tisotumab-Vedotin [3]

Robert Coleman vom MD Anderson in Houston, USA, stellte die Phase-II-Studie innovaTV 204/GOG-3023/ENGOT-cx6 vor. Sie untersuchte das neue und vielversprechende Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Tisotumab-Vedotin.

Die Substanz besteht aus einem monoklonalen Antikörper, der auf der Tumorzelle das Epitop des Gewebefaktors (tissue factor, TF) bindet und über einen Peptidlinker mit dem Zytostatikum Monomethyl-Auristatin E (MMAE) verbunden ist. Über den TF erfolgt daher die Bin-

Tabelle 1: Onkologisches Outcome in der ABRAX-Studie. Adaptiert nach [2].

	Patientinnen nach operativem Vorgehen		Alle Patientinnen	
	COMPL (n=361)	ABAND (n=154)	(n=515)	p-Wert
Rezidiv	93 (25,8%)	41 (26,6%)	134 (26,0%)	0,74
Lokalrezidiv	45 (12,5%)	14 (9,1%)	59 (11,5%)	0,36
Tod	71 (19,7%)	29 (18,8%)	100 (19,4%)	1,0

dung an die Tumorzelle mit anschließender Internalisierung des gesamten Moleküls. Innerhalb der Tumorzelle wird dann MMAE als Zytostatikum freigesetzt, so dass eine weitgehend direkte Wirkung in der Tumorzelle und weniger eine systemische Wirkung ausgelöst wird.

An der Studie konnten Patientinnen mit einem metastasierten oder rezidierten Zervixkarzinom teilnehmen, die im Vorfeld bis zu zwei Systemtherapien erhalten hatten. Die Patientinnen erhielten Tisotumab-Vedotin in einer Dosis von 2mg/kg KG i.v. in dreiwöchentlichen Abständen. Primärer Endpunkt war der nachweisbare Progress nach RECIST-Kriterien oder eine inakzeptable Toxizität. Das Tumoransprechen wurde bei den 101 teilnehmenden Patientinnen alle 6 Wochen (innerhalb der ersten 30 Wochen der Therapie) respektive alle 12 Wochen (ab der 31. Woche der Therapie) mittels CT oder MRT ermittelt.

Mit einem medianen PFS von 4,2 Monaten (95%CI 3,0–4,4) und einem medianen OS von 12,1 Monaten (95%CI 9,6–13,9) zeigte die Substanz eine beeindruckende Wirksamkeit, die objektive Ansprechrage lag bei 24%. Die Nebenwirkungen waren mit entsprechenden Maßnahmen gut zu behandeln. Im Vorfeld als erwartbar definierte Nebenwirkungen waren Blutungen (zum Beispiel Nasenbluten), periphere Neuropathien sowie ophthalmologische Beschwerden.

Aufgrund der vorliegenden Daten wird Tisotumab-Vedotin zukünftig möglicherweise das Therapiespektrum beim fortgeschrittenen Zervixkarzinom erweitern können. Für eine perspektivische Zulassung wird die beschriebene Wirksamkeit aber auch noch im Rahmen einer Phase-III-Studie bestätigt werden müssen. Hier ist unter anderem über die AGO die Studie AGO-ZX-4 / ENGOT-cx12 / SGNTC-003 in

Vorbereitung, bei der Tisotumab-Vedotin mit einer durch den behandelnden Arzt frei wählbaren Chemotherapie verglichen wird.

Zusammenfassung

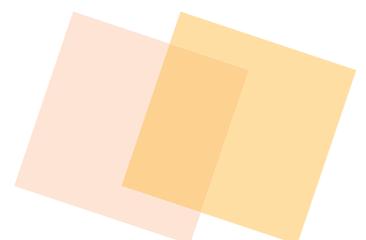
■ Der Einsatz von CDK4/6-Inhibitoren kann die Effektivität einer antihormonellen Therapie beim Endometriumkarzinom signifikant verbessern. Diese Substanzgruppe stellt zukünftig eine neue Therapieoption für das rezidierte, Hormonrezeptor-positive Endometriumkarzinom dar.

■ Für die Primärtherapie des Zervixkarzinoms sollte, entsprechend der in Deutschland bereits gelebten Praxis, möglichst ein unimodaler Therapieansatz angestrebt werden, der die Morbidität reduziert, ohne die Effektivität zu beeinträchtigen.

■ Mit dem Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Tisotumab-Vedotin besteht die Aussicht auf eine neue Therapieoption für das metastasierte Zervixkarzinom. Die Substanz muss nun in Phase-III-Studien weiter untersucht werden.

Literatur

- [1] Mirza MR, Bjørge L, Marmé F, et al. (2020) LBA28 - A randomised double-blind placebo-controlled phase II trial of palbociclib combined with letrozole (L) in patients (pts) with oestrogen receptor-positive (ER+) advanced/recurrent endometrial cancer (EC): NSGO-PALEO / ENGOT-EN3 trial. Ann Oncol 31 (suppl_4): S1142-S1215. 10.1016/annonc/annonc325
- [2] Cibula D, Dostalek L, Hillemanns G, et al. (2020) 8060 - Radical hysterectomy in cervical cancer patients with intraoperatively detected positive lymph node: ABRAX multicentric retrospective cohort study (ENGOT-Cx3/CEE-GOG CX2). Ann Oncol 31 (suppl_4): S551-S589. 10.1016/annonc/annonc276
- [3] Coleman R, Lorusso D, Gennigens A, et al. (2020) LBA32 - Tisotumab vedotin in previously treated recurrent or metastatic cervical cancer: Results from the phase II innovaTV 204/GOG-3023/ENGOT-cx6 study. Ann Oncol 31 (suppl_4): S1142-S1215. 10.1016/annonc/annonc325



ESMO Lifetime Achievement Award

„Mein Antrieb ist, Übertherapie zu vermeiden“



Interview mit Professorin Nadia Harbeck,
Leiterin des Brustzentrums der LMU, anlässlich der Verleihung
des ESMO Lifetime Achievement Awards

Auszeichnungen hat Professorin Nadia Harbeck in ihrem Berufsleben viele erhalten, aber auf die Verleihung des ESMO Lifetime Achievement Award 2020 ist sie besonders stolz. Dass sie als Gynäkologin von einer internistischen Fachgesellschaft ausgezeichnet worden ist, zeige den interdisziplinären Ansatz der ESMO, so Harbeck. Im Gespräch mit Ludger Wahlers berichtet sie über die verschiedenen Stationen ihrer Karriere und auch darüber, wie sie es geschafft hat, ihre beruflichen Ambitionen mit ihrem Wunsch nach einer großen Familie zu vereinbaren.

Frau Professorin Harbeck, herzlichen Glückwunsch zu dieser besonderen Auszeichnung, die vor Ihnen ja noch keine deutsche Forscherin und auch kein deutscher Forscher erhalten hat.

Vielen Dank. Ich freue mich wirklich sehr darüber, weil damit unser Engagement für eine individuelle, biomarkergestützte Behandlung von Frauen mit frühem Brustkrebs gewürdigt wird. Und das von der ESMO, der wichtigsten europäischen onkologischen Fachgesellschaft, die mit der Auszeichnung einer Gynäkologin ihre interdisziplinäre Ausrichtung beweist.

Seit wann war Ihnen klar, dass das Konzept „one size fits all“ in der Brustkrebstherapie nicht das richtige sein kann?

Das kann man zeitlich nicht so genau festlegen, aber nachdem ich Anfang der 1990er-Jahre in meiner Doktorarbeit über Tumorzellen im Knochenmark gearbeitet hatte, bekam ich die Gelegenheit, mich in einer Forschungsgruppe mit dem Schwerpunkt Proteasen am TU-Klinikum rechts der Isar zu engagieren. Und damals haben Prognosefaktoren und die Individualisierung der Therapie schon eine wichtige Rolle gespielt. Seither bin ich von dieser Möglichkeit fasziniert.

Ein erstes wichtiges Produkt dieser Proteasenforschung war der uPA/PAI-Test.

Anfang der zweitausender Jahre hatten wir gezeigt, dass bei der Metastasierung von Tumorzellen proteolytische Enzyme eine wichtige Rolle spielen. Eines dieser Enzyme, das Plasmin, bildet die Tumorzelle aus Plasminogen über das sogenannte uPA-System, das unter anderem über den Inhibitor PAI-1 reguliert wird. Die beiden Eiweißkomponenten des Systems, also uPA und PAI, können als prognostische Marker fungieren, das haben wir damals herausgefunden.

Das heißt, man misst die Konzentration dieser Eiweiße im Tumorgewebe?

Genau. Wenn die Konzentrationen einen bestimmten Schwellenwert überschreiten, dann ist das Karzinom so aggressiv, dass ein hohes Rückfallrisiko besteht und die Patientin auf jeden Fall eine adjuvante Chemotherapie benötigt. Bleiben beide Werte dagegen unterhalb dieses Schwellenwertes, kann auf eine Chemotherapie verzichtet werden. Das war um die Jahrtausendwende schon eine visionäre Idee – getragen von Fritz Jänicke in Hamburg, Henner

Graeff und mir in München, von Christoph Thomssen in Halle und von Manfred Schmitt im Münchner Labor – die Idee eben, am Ergebnis dieses Tests die Therapieentscheidung festzumachen.

Und ist die visionäre Idee jemals in die Praxis umgesetzt worden?

Wissenschaftlich hatten wir damit großen Erfolg. Ich habe die Ergebnisse einer großen gepoolten EORTC-Analyse bei der ASCO-Jahrestagung 2001 vorgetragen. Im Vorfeld der Tagung bin ich seinerzeit von den Organisatoren angerufen worden, ob sie den eingereichten Vortrag tatsächlich richtig verstanden hätten, ob wir wirklich bei 8 000 Patientinnen den Test gemacht hätten. Das hatten wir natürlich, und ich hatte die Ehre, die Ergebnisse zu präsentieren. Das war mein erster ASCO-Vortrag überhaupt, und ich bin dafür – stellvertretend für die ganze EORTC-Gruppe – mit dem *ASCO Fellowship Merit Award* für das beste eingereichte Abstract ausgezeichnet worden.



ESMO Lifetime Achievement Award

Seit 2006 zeichnet die Europäische Gesellschaft für Medizinische Onkologie (ESMO) internationale Forschungsgruppen, Organisationen oder auch einzelne Forscher mit dem ESMO Lifetime Achievement Award aus. Nadia Harbeck ist die erste Deutsche, die diesen Preis erhält. Die ESMO zeichnet die Gynäkologin aus für ihr jahrelanges Engagement in internationalen Expertengremien, die regelmäßig evidenzbasierte Leitlinien zur Behandlung von Frauen mit Brustkrebs erarbeitet haben. Ausdrücklich gewürdigt wird darüber hinaus ihre „bahnbrechende Forschung zur Individualisierung der Brustkrebstherapie“. Nadia Harbeck habe gezeigt, so die ESMO, dass die sorgfältige Analyse des Tumors und seiner frühen Veränderungen während der Therapie eine Abkehr vom Konzept „Eine Therapie für alle“ ermöglicht.

Aber hat sich der Test in der Praxis durchgesetzt?

Nein, leider oder besser: nachvollziehbarerweise nicht. Einerseits war die Handhabung zu unpraktisch; denn zur Untersuchung kann immer nur Frischgewebe eingesetzt werden, mit Paraffinblöckchen ist der Test nicht machbar. Und zum anderen hat uns dann irgendwann der Fortschritt überholt; denn schon ab Mitte der zweitausender Jahre waren mit dem Recurrence Score und MammaPrint zwei Genexpressionstests zur Beurteilung des genomischen Rezidivrisikos zumindest in Studien verfügbar.

Kann ein uPA/PAI-Test ähnlich relevant für die Individualisierung sein wie der Recurrence Score?

Ja, prinzipiell auf jeden Fall, wenn es um Patientinnen mit einem frühen hormonempfindlichen und nodalnegativen Mammakarzinom geht. Bei hoher uPA/PAI-Konzentration ist das Rückfallrisiko hoch, die Patientin benötigt eine Chemotherapie, bei niedriger uPA/PAI-Konzentration benötigt sie keine. Wir haben auch zeigen können, dass Patientinnen mit hoher Biomarker-Konzentration extrem gut auf die Chemotherapie ansprechen. Ich habe 2013 noch die 10-Jahres-Daten zu uPA/PAI publiziert. Da war mir aber schon klar, dass dieser Test in der Praxis keine große Rolle mehr spielen wird.

Weil dann die Stunde der Genexpressions-Signaturen schlug.

So kann man das sagen. Ich bin 2009 von München nach Köln gewechselt, wo ich bis 2011 das Brustzentrum der Universität geleitet habe. Und in dieser Zeit haben auch die Arbeiten an der Plan-B-Studie begonnen, in der wir letztlich zeigen konnten, dass der Recurrence Score unter Frauen mit einem frühen Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinom zuverlässig eine Gruppe mit niedrigem genomischen Rezidivrisiko identifizieren kann.

Der Recurrence Score unterscheidet drei Risikogruppen.

Genau: solche mit niedrigem, mit intermediärem und mit hohem Risiko. Plan-B hat gezeigt, dass Patientinnen mit einem niedrigen Recurrence Score tatsächlich so gute Heilungschancen haben, dass sie von einer zusätzlichen Chemotherapie nicht profitieren würden – auch wenn bereits bis zu 3 axilläre Lymphknoten befallen sind.

Erlauben Sie an dieser Stelle eine persönliche Zwischenfrage: Sie haben nicht nur eine beeindruckende berufliche Karriere gemacht, sondern waren bei Ihrem Umzug nach Köln auch schon vierfache Mutter ...

Ja, und ich habe mich in den ersten 10 Jahren meiner Forschungstätigkeit bei internationalen wissenschaftlichen Kongressen vorzugsweise von männlichen Kollegen, auch von denen mit mehreren Kindern, fragen lassen müssen, wer denn jetzt gerade „auf meine Kinder aufpasse“. Die Frage, welche Forschungsergebnisse ich denn präsentieren würde, schien da manchmal zweitrangig.

ESMO Lifetime Achievement Award

Und was haben Sie darauf geantwortet?

Dass ich das zusammen mit meinem Mann organisiere – aber sehr daran interessiert sei, wie die Kollegen als Familienväter das denn für sich selbst lösten. Es gab unter den Kollegen sicher viele, die das ganz blauäugig gefragt haben, ohne zu merken, dass sie damit Frauen auf ein Rollenbild reduzieren, das wir längst überwunden zu haben glaubten.

Aber ohne indiskret sein zu wollen: Sie müssen ein gut funktionierendes Unterstützungsnetzwerk haben respektive gehabt haben.

Das ist richtig. Ich wollte immer beides: Frauenärztin werden und eine große Familie haben.

Kann man auch beides gut machen?

Das kann nur funktionieren, wenn man auf Zeit für sich selbst verzichtet. Das tut man im Übrigen immer, wenn man Kinder hat, völlig unabhängig von der Karriere. Außerdem funktioniert es nur, wenn man einen Partner hat, der das mitträgt, und schließlich auch Kinder, die das mittragen, sobald sie größer geworden sind und verstehen, worum es geht.

Und im Job?

Da hat mich mein erster Chef Professor Henner Graeff sehr gefördert. Er hat mir, obwohl ich ein kleines Kind zuhause hatte, eine Vollzeitstelle gegeben, was zu der Zeit alles andere als selbstverständlich war. Und er hat akzeptiert, dass ich mit den ganz kleinen Kindern keinen Ganztages-Klinikdienst absolvieren konnte, sondern mich stattdessen mit flexiblen Arbeitszeiten in der Forschung engagiert habe. Ich habe die Flexibilität, die einem die Universität bietet, damals schon als Privileg empfunden. Auch mit einem oder sogar mehreren kleinen Kindern zuhause kann man man forschen. Ich war an der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität München damals die erste, die ihren Habilitations-Vortrag schon vor Abschluss der Facharztprüfung gehalten hat. Ich habe am Ende zwar acht statt nur fünf Jahre für die Facharztausbildung gebraucht – aber dafür war ich anschließend direkt habilitierte Fachärztin.

Würden Sie sich als Familienmenschen bezeichnen?

Ich weiß nicht genau, was Sie damit meinen, aber tatsächlich steht die Familie bei mir an erster Stelle. In meiner Lebensplanung hat meine Familie Priorität, denn sie ist für mich eine unverzichtbare Kraftquelle.

Vielen Dank für diesen Exkurs. Wir waren vorhin stehen geblieben beim Genexpressionstest Recurrence Score, für den in der Plan-B-Studie gezeigt werden konnte, dass sich damit Hormonrezeptor-positive, frühe Mammakarzinome mit niedrigem Rezidivrisiko identifizieren lassen.

So ist es. Der Recurrence Score erwies sich als wesentlich praxistauglicher als der uPA/PAI-Test, weil man mit Paraffinmaterial arbeiten kann. Außerdem hatte der Recurrence Score unter den damals verfügbaren Genexpressionstests die am besten evaluierten Daten. Mein Antrieb war nach wie vor, die Übertherapie zu vermeiden, sprich zu verhindern, dass alle Patientinnen Chemotherapie kriegen.

Plan-B war eine Untersuchung der Westdeutschen Studiengruppe, kurz WSG.

Das ist richtig. Gemeinsam mit der WSG-Gründerin Professorin Ulrike Nitz war ich nach Abschluss der Plan-B-Studie der Auffassung, dass weitere Untersuchungen auf Grundlage der damals gerade etablierten Tumorbiologie sinnvoll wären. In Plan-B ging es ja nur um HER-2-negative Karzinome, uns interessierte aber auch die individualisierte Behandlung von Patientinnen mit anderen Tumorbiologien, neben Luminal-A und -B also auch HER2-negative und tripelnegative Mammakarzinome.

Das war die Geburtsstunde der Umbrella-Studie ADAPT.

Ulrike Nitz und ich haben in Köln diese Studie in enger Zusammenarbeit mit der dortigen Ethikkommission geplant. Für Deutschland war das Umbrella-Konzept etwas ganz Neues. Wir waren und sind fasziniert von der Idee, eine große Studie zu machen, in der es um die adaptierte Brustkrebstherapie, sprich um die auf die einzelne Patientin zugeschnittene Therapie geht, und zwar für alle intrinsischen Subtypen. Die Ethikkommission in Köln war von diesem Konzept ebenfalls so überzeugt, dass sie die Zuständigkeit für ADAPT in Köln behalten hat, auch nachdem ich 2011 wieder nach München, dieses Mal aber an die LMU, gegangen bin.

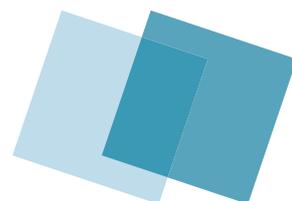
Das heißt, Sie pflegen auch von München aus nach wie vor enge Verbindungen nach Köln und auch zur WSG?

Auf jeden Fall. Als Co-Director bin ich bei der Westdeutschen Studiengruppe am Design von weiteren klinischen Studien maßgeblich beteiligt. Und die ADAPT-Studie ist ja auch noch nicht zu Ende. Beim diesjährigen SABCS präsentieren wir erste Überlebensdaten zur Studie ADAPT HR+/HER2, die großen Einfluss darauf haben werden, wie Frauen mit einem frühen hormonempfindlichen Mammakarzinom künftig zu behandeln sind.

Können Sie konkreter werden?

Wir schätzen, dass heute etwa 30% bis 50% dieser Frauen eine Chemotherapie bekommen, von der sie nicht profitieren, eine Therapie also, die nur anstrengend und nebenwirkungsträchtig ist. Wir werden einfache Methoden präsentieren, mit denen sich genau diese Frauen identifizieren lassen.

Frau Professorin Harbeck, haben Sie herzlichen Dank für dieses Gespräch.



Die Projekt- und Arbeitsgruppen des Tumorzentrum 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

Multipl. 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
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

7th Immunotherapy of Cancer Conference



Fast 300 Experten nahmen Anfang Oktober an der virtuellen Konferenz teil

Vortragende und Teilnehmende der ITOC-7-Veranstaltung brauchten in diesem Jahr bis zur tatsächlichen Durchführung ein wenig Geduld, denn das ursprünglich für April geplante Treffen wurde zunächst als Präsenzveranstaltung auf den Oktober 2020 verschoben, um dann letztlich am 2. und 3. Oktober doch virtuell durchgeführt zu werden.

Mit seiner siebten Auflage ist der unterdessen international etablierte Immuntherapiekongress in München fest verankert. Tumorzentrum und Comprehensive Cancer Center München, vertreten durch Professor Volkmar Nüssler und Professor Michael von Bergwelt, haben auch für kommende Kongresse die Schirmherrschaft übernommen. Ihrem Engagement ist es auch zu verdanken, dass der ITOC-7 kurzfristig als digitaler Kongress durchgeführt werden konnte.

Aber das neue Format fand auch jenseits des Infektionsschutz-Gedankens sehr viel Zustimmung. Viele Teilnehmende nutzten die Möglichkeit, neben dem Live-Programm eine Reihe von Talks auch zeitversetzt und on demand anzusehen. Mit fast 300 Teilnehmern schließlich war die Zahl der Besucher mit der Präsenzveranstaltung 2019 durchaus vergleichbar. Die Interaktion zwischen Vortragenden, Vorsitzenden und Plenum funktionierte dank der perfekten Tagungstechnik einwandfrei. Man hatte an der einen oder anderen Stelle sogar den Eindruck, dass im Chat mehr Fragen gestellt wurden als bei Präsenzveranstaltungen der Vergangenheit an den Saalmikrofonen.

Alles in allem ziehen die Veranstalter eine sehr positive Bilanz, wenn auch Networking und Socializing von vielen Teilnehmern vermisst wurden. Um für alle Beteiligten Planungssicherheit zu gewährleisten, steht jetzt schon fest, dass auch ITOC-8 wieder als virtuelle Veranstaltung durchgeführt wird, und zwar im Herbst 2021. Möglicherweise gibt es dann auch so etwas wie eine Leisure Lounge, also einen virtuellen Treffpunkt, an dem man sich mit Kolleginnen und Kollegen informell austauschen kann. Das genaue Datum der ITOC-8 werden wir zu gegebener Zeit auch an dieser Stelle bekanntgeben.



Prof. Dr. Sebastian Kobold, Medizinische Klinik IV, Abteilung für Klinische Pharmakologie, Sebastian.Kobold@med.uni-muenchen.de

2020

Highlights

in der Hämatologie

Jetzt registrieren unter
www.haematologie-highlights.de

Berichte vom amerikanischen Hämatologen-Kongress 2020



21

Am Samstag, den **16. Januar 2021** berichten Experten von LMU und TU über Highlights von der ASH-Jahrestagung 2020

Für Hämatologen nähert sich das Jahr 2020 mit Riesenschritten seinem fachlichen Höhepunkt: der Jahrestagung der American Society of Hematology vom 4. bis 7. Dezember 2020. Die Highlights dieser Veranstaltung präsentiert das CCC München in einem kompakten Update am Samstag, den 16. Januar 2021.

Die schon fast klassische Fortbildung, die inhaltlich von den beiden Medizinischen Kliniken III des LMU Klinikums und des Klinikums rechts der Isar verantwortet wird, muss pandemiebedingt virtuell stattfinden. Alle wichtigen Infos zur Veranstaltung und auch die Möglichkeit, sich kostenfrei zu registrieren, finden sich unter: www.highlights-haematologie.de

Programm

09:00 Uhr	Begrüßung Michael von Bergwelt
09:15 Uhr	Aggressive Non-Hodgkin-Lymphome und Hodgkin-Lymphom Simon Heidegger
09:40 Uhr	Indolente Non-Hodgkin-Lymphome Oliver Weigert
10:05 Uhr	Chronische Lymphatische Leukämie Clemens Wendtner
10:30 Uhr	Multiples Myelom Florian Bassermann
11:45 Uhr	Transplantation Johanna Tischer
12:10 Uhr	Myelodysplastisches Syndrom, Akute Leukämien Katharina Götze
12:35 Uhr	Chronische Myeloische Leukämie, Myeloproliferative Neoplasien Peter Herhaus
13:00 Uhr	Benigne Hämatologie Klaus Metzeler
13:30 Uhr	Schlusswort Florian Bassermann

Jetzt registrieren unter www.highlights-haematologie.de

Vorstand des Tumorzentrum neu konstituiert

Pandemiebedingt in eher kleinerem Rahmen hat sich am Montag, den 28. September 2020, der neue Vorstand des Tumorzentrum München konstituiert. Der weiterhin geschäftsführende TQM-Koordinator Professor Volkmar Nüssler dankte dem scheidenden Vorstand für die konstruktive Zusammenarbeit in den vorangegangenen fünf Jahren und zeigte sich davon überzeugt, dass der neue Vorstand die vielfältigen Aufgaben des TQM in den kommenden Jahren mit Elan und gestalterischem Ehrgeiz angehen wird.

In den TQM-Statuten ist ein Wechselszenario festgelegt, das auf allen Positionen einen möglichst reibungslosen Übergang gewährleistet. Der bisherige Erste Vorsitzende Professor Thomas Kirchner, Direktor des Pathologischen Instituts der LMU, wechselt auf die Position des Zweiten Stellvertretenden Vorsitzenden und kann so die neue Erste Vorsitzende, Frau Professorin Stephanie E. Combs, wirkungsvoll unterstützen. Die Direktorin der Klinik und Poli-

linik für RadioOnkologie und Strahlentherapie der Technischen Universität München hat ihren bisherigen Platz als Erste stellvertretende Vorsitzende an Professor Volker Heinemann abgegeben. Er ist damit designierter Erster TQM-Vorstandsvorsitzender für die nächste Wahlperiode. Professor Heinemann ist gleichzeitig Geschäftsführender Direktor des CCC^{MU} und stellvertretender Direktor des CCC München.

Als neuer Schatzmeister hat Professor Florian Bassermann, Direktor der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III am Klinikum rechts der Isar der TU München, Professor em. Reiner Gradinger abgelöst. Dem neuen Schatzmeister als Berater zur Seite steht Ernst G. Wittmann, Leiter der Stiftungsverwaltung an der LMU.

- [1] Professor Dr. med. Thomas Kirchner
- [2] Professorin Dr. med. Stephanie E. Combs
- [3] Professor Dr. med. Volker Heinemann
- [4] Professor Dr. med. Florian Bassermann
- [5] Dipl.-Kfm. (Univ.) Ernst G. Wittmann
- [6] Professor Dr. Dr. med. Michael von Bergwelt
- [7] Professor Dr. med. Hana Algül
- [8] Professorin Dr. med. Jutta Engel

Die Position des TQM-Sekretärs hat Professor Michael von Bergwelt von Professor em. Christian Peschel übernommen. Professor von Bergwelt ist Direktor der Medizinischen Klinik und Poliklinik III am LMU Klinikum.

In den erweiterten Vorstand des TQM berufen wurden schließlich Professor Hana Algül, geschäftsführender Direktor des CCC^{MU} und Direktor des CCC München sowie Professorin Jutta Engel, die Leiterin des Tumorregisters (TRM) des Tumorzentrum München.



Essentials

Terminverschiebung!

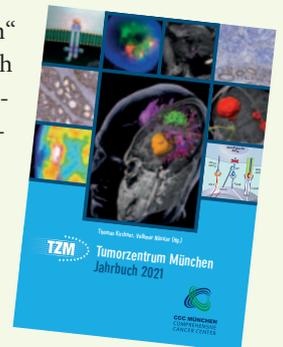
Freitag, 26. Februar und
Samstag, 27. Februar 2021

In diesem Jahr ist alles anders: die Pandemie hat auch Konsequenzen für den Jahreskongress 2021 des Tumorzentrum München. Erstmals werden die TQM Essentials 2021 rein virtuell durchgeführt, etwa vier Wochen später als ursprünglich geplant.

„Unser Anspruch, das ganze vorangegangene Jahr an einem Tag Revue passieren zu lassen, halten wir grundsätzlich natürlich aufrecht,“ so Professor Volkmar Nüssler, geschäftsführender TQM-Koordinator. Der „eine Tag“ verteilt sich allerdings auf zwei halbe aufeinanderfolgende Veranstaltungstage. Man wolle auf diese Weise den Zugang zu den einzelnen Vorträgen komfortabler gestalten und niemandem zumuten, den kompletten Samstag vor dem Bildschirm sitzen zu müssen, so Nüssler.

13. Jahreskongress des Tumorzentrum München

Die Rubrik „Interdisziplinäre Themen“ hat sich bewährt und wird 2021 gleich mit fünf Beiträgen am Freitagnachmittag belegt. Am ersten Tag des Symposiums erscheint auch das TQM-Jahrbuch, in dem alle Vorträge ausführlich dokumentiert und vertieft sind. Das Jahrbuch wird auch 2021 als Druckwerk und als E-Book verfügbar sein, und alle Teilnehmer der Veranstaltung haben Anspruch auf ein kostenloses Exemplar. Eingeladen zu den TQM Essentials sind Ärztinnen und Ärzte, die sich der Betreuung von Menschen mit Krebs widmen.



Anmeldungen ab Mitte Dezember 2020 unter
www.tzm-essentials.de. Rückfragen unter
tzm-essentials@mci-group.com.

Neue Manuale gedruckt und digital

Gebündeltes Wissen aus den TZM-Projektgruppen



Die interdisziplinären Projektgruppen des TZM sind der Ort, an dem Ärztinnen und Ärzte aus seinem ganzen Einzugsbereich zusammenkommen und sich austauschen. Seit vielen Jahren bündeln die Projektgruppen ihr Wissen und ihre Erfahrung in ihrer Publikation, den Blauen Manualen.

Die Blauen Manuale bieten einen Überblick zu aktuellen klinisch relevanten Erkenntnissen in Forschung und Versorgung: unter Berücksichtigung der lokalen Gegebenheiten, übersichtlich und qualitätsgesichert. Unter Bezug auf Leitlinien, wo es sie gibt. Als gedruckte Bücher erfahren die Manuale – je nach Entität – alle zwei bis vier Jahre eine Neuauflage: Anlass für Symposien der Projektgruppe, in deren Rahmen ihre aktuellen Empfehlungen zu Diagnostik, Therapie und Nachsorge vorgestellt und diskutiert werden. Im Rahmen der Symposien werden die Manuale kostenfrei als gedrucktes Buch zur Verfügung gestellt – ein Angebot, das nach wie vor gern genutzt wird.



Die Blauen Manuale jetzt als living documents

Ein elektronischer Zugriff ist jetzt auch online möglich: mit dem neuen Portal TZM Manuale Online. Einfache Funktionen ermöglichen es z.B., alle Artikel zu durchsuchen oder auf den eigenen Rechner herunterzuladen. Darüber hinaus lassen sich Artikel jederzeit aktualisieren. So werden sie zu *living documents* mit dem jeweils neuesten Kenntnisstand.

Die Manuale zu Malignen Lymphomen sowie zu Tumoren der Lunge und des Mediastinums stehen bereits online. Weitere Bände sind in Vorbereitung.

Ihr persönlicher Portal-Account

Unter www.blaue-manuale.de können Sie einen persönlichen Portal-Account anlegen. Bei YouTube gibt es eine kurze Übersicht: eine Suche nach „TZM Manuale“ führt direkt dorthin. Für Rückfragen steht der Leiter des Zuckschwerdt Verlags, Dr. Jörg Meidenbauer, zur Verfügung unter meidenbauer@zuckschwerdtverlag.de

Programm Freitag 26. Februar 2021

- 16:00 Begrüßung | S. Combs
-
- 16:05 **Interdisziplinäre Themen**
 Hochpräzision und Image-Guidance: Verbessertes GPS für die zielgenaue Strahlentherapie
 Brachytherapie: Hohe Dosis durch Kopplung von Intervention und Präzision
 Molekulare Zielstrukturen als Target: Nuklearmedizin als Präzisionstool
 Seltene Tumorerkrankungen in der Region und im europäischen Vergleich (RARECARE Net)
 Seltene Krebserkrankungen am CCC München – EURACAN
- 17:40 **Mammakarzinom**
 Das frühe Mammakarzinom
 Das metastasierte Mammakarzinom
- 18:20 **Gynäkologische Tumoren**
 Aktuelles zur operativen Therapie des Ovarialkarzinoms
 Aktuelles zur Systemtherapie des Ovarialkarzinoms
 Uterine Neoplasien
- 19:05 **Maligne Hauttumoren**
 (Neo-)adjuvante Therapie des Melanoms
- 19:20 **Ausblick auf Samstag**

Samstag 27. Februar 2021

- 09:00 **Lymphome und hämatologische Neoplasien**
 Aggressive Lymphome, indolente Lymphome, myeloische Neoplasien
- 10:00 **Hirntumoren**
 Klinische Implikationen einer neuen molekularen Differenzierung von Gliomen: das cIMPACT-NOW Projekt
 Molekulare zielgerichtete Therapie von Patienten mit Hirntumoren
 Was gibt es jenseits von Chemotherapie und Bestrahlung?
- 10:45 **Urogenitale Tumoren**
 Neue Entwicklungen beim Prostatakarzinom
 Neue Entwicklungen beim Urothel- und Nierenzellkarzinom
- 11:35 **Gastrointestinale Tumoren**
 Molekulargenetische Diagnostik von GI-Tumoren
 Innovative Therapieansätze bei GI-Tumoren
- 12:05 **Lungentumoren**
 Systemische Therapie metastasierter thorakaler Tumoren
 Multimodale Therapie
-
- 12:35 **Schlussworte und Verabschiedung**

1 X TÄGLICH

Zejula
niraparib

HAT IHRE PATIENTIN AUF DIE PLATINBASIERTE CHEMOTHERAPIE ANGESPROCHEN?



**DANN IST ZEJULA IHRE THERAPIEOPTION –
UNABHÄNGIG VOM BIOMARKERSTATUS¹**

ZEJULA ist die einzige Erstlinien-Erhaltungstherapie mit 1 x täglicher oraler Gabe, zugelassen bei fortgeschrittenem Ovarialkarzinom mit Platin-Ansprechen, unabhängig vom Biomarkerstatus.

Literatur

1. ZEJULA Fachinformation, Stand Oktober 2020.

Zejula 100 mg Hartkapseln. Wirkstoff: Niraparib (als Tosilat 1 H₂O) **Zusammensetzung:** Magnesiumstearat, Lactose-H₂O, Titandioxid, Gelatine, Brillantblau FCF, Erythrosin, Tartrazin, Schellack, Propylenglycol, KOH, Eisen(II,III)-oxid, NaOH, Povidon. **Anwendungsgebiete:** Zejula wird als Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem epitheliales (FIGO-Stadien III und IV) high-grade Karzinom der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom, die nach einer Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (komplett oder partiell) haben. Zejula wird als Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit Rezidiv eines Platin-sensiblen, high-grade serösen epithelialen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom, die sich nach einer Platin-basierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden, angewendet. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit geg. Niraparib oder einen d. sonstigen Bestandteile; Schwangerschaft, Stillen. **Nebenwirkungen:** *Sehr häufig:* Harnwegsinfekt, Thrombozytopenie, Anämie, Neutropenie, Leukopenie, Appetit vermindert, Schlaflosigkeit, Kopfschmerz, Schwindelgefühl, Palpitationen, Hypertonie, Dyspnoe, Husten, Nasopharyngitis, Übelkeit, Obstipation, Erbrechen, Abdominalschmerz, Diarrhoe, Dyspepsie, Rückenschmerzen, Arthralgie, Ermüdung, Asthenie; *Häufig:* Bronchitis, Konjunktivitis, Leukopenie, Hypokaliämie, Angst, Depression, Geschmacksstörung, Tachykardie, Epistaxis, Mundtrockenheit, Aufblähung des Abdomens, Schleimhautentzündung (einschließlich Mukositis), Stomatitis, Photosensitivität, Ausschlag, Myalgie, Ödem peripher, Gamma-Glutamyl-Transferase erhöht, AST erhöht, Kreatinin im Blut erhöht, ALT erhöht, alkalische Phosphatase im Blut erhöht, Gewicht erniedrigt, Überempfindlichkeit; *Gelegentlich:* Panzytopenie, febrile Neutropenie, Pneumonitis, Verwirrheitszustand. *Selten:* Hypertensive Krise, Posteriores Reversibles Encephalopathie-Syndrom. **Warnhinweise:** Enthält Lactose und Tartrazin (E 102). Verschreibungspflichtig. **Stand:** Oktober 2020. **GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, 80700 München. <http://www.glaxosmithkline.de>**

Weitere Informationen über das Arzneimittel:

Dosierung und Art der Anwendung: **Dosierung:** Bei Erstlinienpatientinnen: Die empfohlene Anfangsdosis von Zejula ist 200 mg (zwei 100-mg-Kapseln), einmal täglich. Für Patientinnen mit einem Körpergewicht ≥ 77 kg und Thrombozytenausgangswerten $\geq 150.000/\mu\text{L}$ beträgt die empfohlene Anfangsdosis von Zejula jedoch 300 mg (drei 100-mg-Kapseln), einmal täglich. Bei Rezidivpatientinnen: Die Anfangsdosis beträgt 300 mg pro Tag. Bei Patientinnen mit einem Körpergewicht von weniger als 58 kg kann eine Anfangsdosis von 200 mg erwogen werden. Patientinnen sollten aufgefordert werden ihre Dosis jeden Tag zur etwa gleichen Tageszeit einzunehmen. Die Einnahme unmittelbar vor dem Schlafengehen kann helfen, Übelkeit zu vermeiden. Es wird empfohlen die Behandlung bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression oder dem Auftreten von nicht tolerierbaren Toxizitäten fortzuführen. **Dosisreduktionen:** können auf Grundlage von Nebenwirkungen vorgenommen werden.

Weitere Warnhinweise laut Fachinformation: Nicht untersucht und deshalb nicht empfohlen bei schwerer Einschränkung der Leberfunktion, bei schwerer Einschränkung der Nierenfunktion oder terminaler Niereninsuffizienz und für Patientinnen mit einem Leistungsstatus 2 bis 4 nach der ECOG-Klassifikation. **Hämatologische Nebenwirkungen:** Während des ersten Monats der Behandlung wird ein einmal wöchentliches vollständiges Blutbild empfohlen, gefolgt von monatl. Kontrollen über die folgenden 10 Monate, danach in regelmäßigen Abständen. Wenn schwere und anhaltende hämatologische Toxizitäten auftreten, die sich nicht innerhalb von 28 Tagen nach einer Therapieunterbrechung zurückbilden, sollte die Behandlung mit Zejula beendet werden.

Antikoagulationen und Arzneimittel, die die Thrombozytenzahl vermindern, sollen mit Vorsicht eingesetzt werden. **MDS/AML:** bei Diagnose sollte die Therapie mit Zejula abgebrochen werden. **Hypertonie:** sollte medikamentös behandelt werden, bei nicht ausreichender Kontrolle sollte die Behandlung mit Zejula beendet werden. Wöchentliche Kontrollen des Blutdrucks für die ersten zwei Monate, gegebenenfalls auch durch Patientin. Schwangerschaft: Zejula sollte während einer Schwangerschaft nicht eingesetzt werden. Das gilt auch für Frauen im gebärfähigen Alter, die während der Behandlung mit Zejula und für 1 Monat nach Einnahme der letzten Dosis keine sichere Methode zur Empfängnisverhütung anwenden möchten. Bei allen Frauen im gebärfähigen Alter sollte vor Beginn der Behandlung ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden.

Weitere Informationen siehe Fachinformation.

Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de zu melden.

Für eine vollständige Auflistung der Kontraindikationen, Warnhinweise und Nebenwirkungen siehe die Fachinformation.

Copyright © 2020 GlaxoSmithKline Unternehmensgruppe. Zejula ist eine eingetragene Marke der GlaxoSmithKline Unternehmensgruppe.

www.zejula.de

