ISSN 1437-8019
Einzelverkaufspreis 4,– €

TZM News

2 | 2019

Mit Hauptprogramm zu den Highlights 2019. Jetzt anmelden!
www.highlights2019.de

CCC MÜNCHEN
COMPREHENSIVE
CANCER CENTER

TZM

- **Berichte vom 21. Herrschinger Hämato-Onkologie-Symposium**
  Myeloplastische Syndrome – Multiples Myelom – Weichteilsarkome – Viszeralchirurgie und Metastasierung – Mammakarzinome
- **Achter Patiententag von Tumorzentrum und Bayerischer Krebsgesellschaft e.V.**
  Was das Leben von Patienten leichter macht: Ernährung, Bewegung, Entspannung, Komplementärmedizin
- **Erster Infotag für Health Professionals**
  Erfahren, was Patienten wirklich bewegt. Mitfühlen, hinhören, informieren
- **Die neuen Manuale kommen**
  Die Blauen Manuale unterziehen sich einer Verjüngungskur: Neue Datenbank, neue SOPs, neues Layout

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

EXJADE® (deferasirox) FILMTABLETTEN

EXJADE® Filmtabletten

Für alle polytransfundierten Patienten mit chronischer Eisenüberladung*

- Längeres Überleben[1, 2]
- Entlastung lebenswichtiger Organe[2–5]
- Verbesserte Hämatopoese[6]
- Einfache Einnahme[7, 8]

* EXJADE® ist angezeigt zur Behandlung der chronischen, transfusionsbedingten Eisenüberladung, wenn eine Deferoxamin-Therapie kontraindiziert oder unangemessen ist.

1. Rose C et al. Leu Res 2010; 34 (7): 854 – 870 **2.** Angelucci E et al. ASH Kongress 2018, Poster 234 **3.** Gattermann N et al. Leu Res 2010; 34: 1143 – 1150 **4.** Cassinerio E et al. Ann Hematol 2015; 94: 939 – 945 **5.** Porter J et al. Europ J Hematol 2007; 80: 168 – 176 **6.** Gattermann N et al. Ann Hematol 2011; 90: 1 – 10 **7.** Fachinformation EXJADE® Filmtabletten **8.** Taher AT et al. Ann Hematol 2017; 92: 420 – 428

EXJADE® 90 mg/- 180 mg/- 360 mg Filmtabletten

▼ **Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Wirkstoff:** Deferasirox. **Zus.-setzung:** 1 Tablette enthält: *Arzneilich wirksamer Bestandteil:* 90 mg/180 mg/360 mg Deferasirox. *Sonstige Bestandteile: Tablettenkern:* Mikrokristalline Cellulose, Crospovidon, Povidon (K30), Magnesiumstearat, Hochdisperses Siliciumdioxid, Poloxamer 188. *Filmüberzug:* Hypromellose, Titandioxid (E171), Macrogol (4000), Talkum, Indigocarmin-Aluminiumsalz (E132). **Anwend.-gebiete:** Behandlung der chronischen Eisenüberladung auf Grund häufiger Transfusionen (> 7 ml/kg/Monat Erythrozytenkonzentrat) bei Patienten mit Beta-Thalassämia major im Alter von 6 Jahren und älter. Behandlung der chronischen, transfusionsbedingten Eisenüberladung, wenn eine Deferoxamin-Therapie bei folgenden Patientengruppen kontraindiziert oder unangemessen ist: - bei Kdr. im Alter zw. 2 und 5 Jahren mit Beta-Thalassämia major mit Eisenüberladung auf Grund häufiger Transfusionen (> 7 ml/kg/Monat Erythrozytenkonzentrat); - bei Erw., Kdr. u. Jugendl. im Alter von 2 Jahren od. älter mit Beta-Thalassämia major mit Eisenüberladung auf Grund seltener Transfusionen (< 7 ml/kg/Monat Erythrozytenkonzentrat); - bei Erw., Kdr. u. Jugendl. im Alter von 2 Jahren und älter mit anderen Anämien. Behandlung der chronischen Eisenüberladung, wenn eine Deferoxamin-Therapie bei Patienten mit nicht-transfusionsabhängigen Thalassämie-Syndromen im Alter von 10 Jahren und älter, die eine Chelat-Therapie benötigen, kontraindiziert oder unangemessen ist. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Kombination mit anderen Eisenchelattherapien. Pat. mit einer Kreatininclearance < 60 ml/min. **Nebenwirkungen:** *Sehr häufig:* Erhöhtes Serumkreatinin. *Häufig:* Kopfschmerz. Diarrhö (bei Kindern im Alter v. 2-5 Jahren häufiger als bei älteren Patienten), Obstipation, Erbrechen, Übelkeit, Bauchschmerzen, Blähungen, Dyspepsie. Erhöhte Transaminasen. Hautausschlag, Juckreiz. Proteinurie. Gallensteine u. damit verbundene Gallenerkrankungen. *Gelegentlich:* Angstzustände, Schlafstörungen. Schwindel. Katarakt, Makulopathie. Taubheit. Laryngeale Schmerzen. Gastrointestinale Blutungen, Magenulkus (einschl. multipler Ulzera), Zwölffingerdarmgeschwür, Gastritis. Hepatitis, Cholelithiasis. Pigmentierungsstörung. Renaltubuläre Störung (erworbenes Fanconi-Syndrom) (hpsl. b. Kindern u. Jugendlichen m. Beta-Thalassämie), Glukosurie. Fieber, Ödeme, Müdigkeit. *Selten:* Entzündung des Sehnervs. Ösophagitis. Arzneimittelexanthem m. Eosinophilie u. systemischen Symptomen (DRESS). *Häufigkeit nicht bekannt:* Panzytopenie, Thrombozytopenie, verschlimmerte Anämie, Neutropenie. Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich anaphylaktischer Reaktionen und Angioödem). Metabolische Azidose (meist b. Pat. m. eingeschr. Nierenfunkt., Nierentubulopathie (Fanconi-Syndr.) od. Durchfall, od. Erkr. m. Säure-Base-Ungleichgewicht als Komplikation. Bei Kdr. meist in Zusammenhang m. Fanconi-Syndrom u. schwer. Form. m. Bewusstseinveränd. bei hyperammon. Enzephal.. Gastrointestinale Perforation, akute Pankreatits (insb. bei Kdr. u. Jugendl.). Leberversagen (einige mit tödlichem Ausgang, insb. bei Patienten mit vorbestehender Leberzirrhose, schwer. Form. m. Bewusstseinsveränd. bei hyperammon. Enzelphal.ins. bei Kdr.. Stevens-Johnson-Syndrom, Hypersensitivitätsvaskulitis, Urtikaria, Erythema multiforme, Alopezie, toxische epidermale Nekrolyse (TEN). Akutes Nierenversagen, tubulointerstitielle Nephritis, Nephrolithiasis, renale tubuläre Nekrose. **Verschreibungspflichtig. Weitere Hinweise:** Siehe Fachinformation. Stand: Juli 2018 (MS 08/18.07). **Novartis Pharma GmbH, Roonstr. 25, 90429 Nürnberg.** Tel.: (0911) 273-0, Fax: (0911) 273-12 653. www.novartis.de

NOVARTIS

Liebe Leserin, lieber Leser,

einer der vielen wichtigen Aufträge des CCC München und hier speziell des Tumorzentrums München ist die Verbreitung von anwendungsorientiertem hämatologisch-onkologischen Wissen in der Region. Geradezu exemplarisch für eine solche Aktivität ist das Herrschinger Hämato-Onkologie-Symposium, das seit mehreren Jahren unter der Schirmherrschaft des Tumorzentrums München stattfindet. Wir freuen uns, dass wir in dieser Ausgabe Vorträge des diesjährigen Symposiums in vertiefter Form dokumentieren können und empfehlen Ihnen die Lektüre der entsprechenden Beiträge.

Eine ganz neue Initiative startete das Tumorzentrum Ende März, nämlich die Ausrichtung des ersten Informationstags für Gesundheitspfleger*innen, Therapeuten und Ärzte. Dabei ging es ausnahmsweise nicht um neue Diagnosetools oder Therapieschemata, sondern in erster Linie darum, was Patienten neben der professionellen medizinischen Betreuung nach aktuellem Stand der Forschung außerdem noch wichtig ist. Und so kamen 200 Medizin-Expert*innen zusammen, um sich zu Themen wie Nudging, Mikrobiom oder Komplementärmedizin fortzubilden. Einzelheiten dazu lesen Sie auf Seite 18.

Das Bessere ist der Feind des Guten, und in diesem Sinne freuen wir uns, dass die weit über die Region München hinaus bekannten Blauen Manuale nicht nur weiter bestehen, sondern künftig nach neuen Standards erstellt und verlegt werden. Sie unterziehen sich derzeit einer veritablen Verjüngungskur. Das Herzstück aller Neuerungen ist der ab dem zweiten Halbjahr 2019 geplante Online-Zugang zu allen aktuellen Inhalten in einer neuen Datenbank. Darüber hinaus erscheinen noch in diesem Jahr die ersten drei der „neuen Manuale“. Sie können gespannt sein und den Beitrag auf Seite 30 dazu lesen.

Fortbildung ist auch das zentrale Thema der Highlights 2019 vom amerikanischen Krebskongress, zu denen wir Sie am 29. Juni ganz herzlich in den Hörsaal A des Klinikums rechts der Isar einladen. Beachten Sie dazu auch das beiliegende Hauptprogramm. Der Eintritt ist frei, aber wir bitten Sie um Anmeldung auf der Website www.highlights2019.de. Wir freuen uns, Sie Ende Juni im Klinikum rechts der Isar zu treffen.

Herzlichst
Ihre

Prof. Dr. med. Thomas Kirchner
Vorsitzender des TZM-Vorstands

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

Prof. Dr. med. Volker Heinemann
Direktor des CCC München

Prof. Dr. med. Hana Algül
Stellvertretender Direktor des CCC München

Schwerpunkt

Berichterstattung zum 21. Herrschinger Hämato-Onkologie-Symposium

4 **Myelodysplastische Syndrome**
Sie sind eine heterogene Gruppe von klonalen hämatopoetischen Erkrankungen, deren Erkrankungsgipfel jenseits der 70 Jahre liegt.
Katharina Götze

9 **Multiples Myelom**
Die Überlebenszeiten von MM-Patienten hat sich in den letzten 10 Jahren mehr als verdoppelt; in den letzten 3 Jahren hat es in Europa 6 Neuzulassungen zur medikamentösen Behandlung gegeben.
Interview mit Hartmut Goldschmidt

12 **Update zu Therapiestrategien beim Weichteilsarkom**
Eine neue, Nomorgramm-basierte App bietet die Möglichkeit, das individuelle Metastasierungsrisiko abzuschätzen. Chemotherapie plus Hyperthermie führen zu einer Prognoseverbesserung.
Lars H. Lindner

20 **Viszeralchirurgie und Metastasierung**
Welchen Stellenwert hat die Chirurgie bei der Metastasenbekämpfung angesichts immer zielgerichteter wirkender Systemtherapeutika und beachtlicher Fortschritte bei den lokal ablativen Verfahren?
Markus Wagner

26 **Praxisrelevante Entwicklungen zur Therapie des Mammakarzinoms**
Operation, Strahlen- und Systemtherapie sind nach wie vor wichtige Bausteine der Therapie. Allerdings haben sich Reihenfolge und Intensität der Interventionen verändert.
Sabine Anthuber

Panorama

16 **Volles Haus beim Patiententag 2019**
Bereits zum achten Mal folgten Patienten der Einladung von Tumorzentrum und Bayerischer Krebsgesellschaft e.V.

18 **Erfahren, was Patienten wirklich bewegt**
Mehr als 200 Gesundheitspfleger*innen und andere medizinische Expert*innen kamen zum ersten Informationstag für medizinisches Fachpersonal

30 **Die neuen Manuale kommen**

26 **Buchtipp: Das Jahrbuch 2019 des Tumorzentrums München**

TZM/CCCM intern

13 Projekt- und Arbeitsgruppen des TZM
30 Alle Manuale
31 Impressum

Myelodysplastische Syndrome

Prof. Dr. med. Katharina Götze

Medizinische Klinik und Poliklinik III
am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München[1]

Myelodysplastische Syndrome (MDS) sind eine heterogene Gruppe von klonalen hämatopoetischen Erkrankungen, die durch Transformation einer frühen hämatopoetischen Stamm- oder Progenitorzelle entstehen. Sie sind gekennzeichnet durch eine insuffiziente und dysplastische Hämatopoese im Knochenmark, periphere Zytopenien sowie ein variables, im Verlauf zunehmendes Risiko der Entwicklung sekundärer akuter myeloischer Leukämie (AML). Der Erkrankungsgipfel liegt jenseits von 70 Jahren, sodass man überwiegend mit älteren Patienten konfrontiert ist, was die Therapieoptionen limitiert.

1. Einführung

MDS sind sowohl aus diagnostischer als auch aus therapeutischer Sicht eine große Herausforderung. Die bislang entwickelten Risiko-Scores, wie der IPSS-R (International Prognostic Scoring System-Revised), ermöglichen eine Einschätzung der Prognose von Patienten im Hinblick auf das Gesamtüberleben sowie bezüglich des Risikos zum Übergang in eine AML. Zudem gewährleisten moderne molekulare Methoden seit einigen Jahren eine exaktere Diagnostik.

Aufgrund des Patientenkollektivs mit meist fortgeschrittenem Alter und einhergehender Multimorbidität stellt das Management der Therapie im klinischen Alltag eine komplexe Herausforderung dar. Als Therapiegrundlage bei Niedrigrisiko-MDS gilt im Wesentlichen die supportive Therapie, die sowohl Transfusionen als auch die bedarfsweise Gabe von Antibiotika sowie die suffiziente Behandlung von Begleiterkrankungen einschließt. Dagegen besteht das Ziel bei Hochrisiko-MDS in der Verbesserung des natürlichen Krankheitsverlaufs mit einer Lebensverlängerung. Neue Substanzen bieten erfolgversprechende alternative Therapieoptionen, welche im Folgenden näher erläutert werden.

2. Risikostratifizierung

Die ausgeprägte molekulare und zytogenetische Heterogenität der Erkrankung spiegelt sich auch in dem sehr variablen klinischen Verlauf wider. Um die optimale Therapieoption für den einzelnen Patienten zu bestimmen, ist es zunächst notwendig, dessen Prognose möglichst exakt einzuschätzen sowie das individuelle Therapieziel festzulegen. Dies ist auch wichtig, um den Patienten bezüglich des zu erwartenden Krankheitsverlaufs und des Schweregrads seiner Erkrankung aufklären zu können. Dies gilt insbesondere für (biologisch) jüngere Patienten, auf die gegebenenfalls eine allogene Stammzelltransplantation zukommt.

Die Prognose eines MDS-Patienten hängt im Wesentlichen vom Ausmaß der Zytopenie im peripheren Blut sowie den Befunden im Knochenmark ab: Blastenanteil, MDS-Subtyp, zytogenetische und molekulargenetische Befunde sind die wesentlichen Kriterien. Zusätzlich spielen Alter, Komorbiditäten sowie eine eventuell bestehende Transfusionspflicht eine Rolle. Die derzeit gängigste Methode zur Einschätzung der Prognose beruht immer noch auf dem IPSS, der als IPSS-R in seiner revidierten Form zum Einsatz kommt (Abb. 1). Es ist aber zu erwarten, dass in Zukunft auch molekulare Mutationen bei der Bestimmung des individuellen Risikos eine große Rolle spielen werden (Abb. 2).

Risikogruppe	Punkte	Anteil Patienten	Medianes OS	Zeit, nach der 25% der Patienten AML entwickelt hat
very low	≤ 1,5	19%	8,8 Jahre	nicht erreicht
low	> 1,5 – 3	38%	5,3 Jahre	10,8 Jahre
intermediate	> 3 – 4,5	20%	3,0 Jahre	3,2 Jahre
high	> 4,5 – 6	13%	1,6 Jahre	1,4 Jahre
very high	> 6	10%	0,8 Jahre	0,73 Jahre

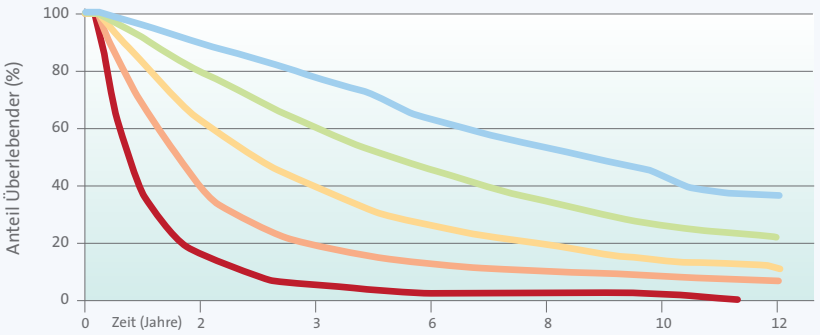


Abbildung 1: International Prognostic Scoring System-Revised (IPPS-R). Mit steigendem Score sinkt die Überlebenszeit. Adaptiert nach [4, 9].

[1] Dieser Beitrag entstand auf Grundlage eines Vortrags der Autorin beim 21. Herrschinger Hämato-Onkologie-Symposium am 30. März 2019 in Herrsching am Ammersee.

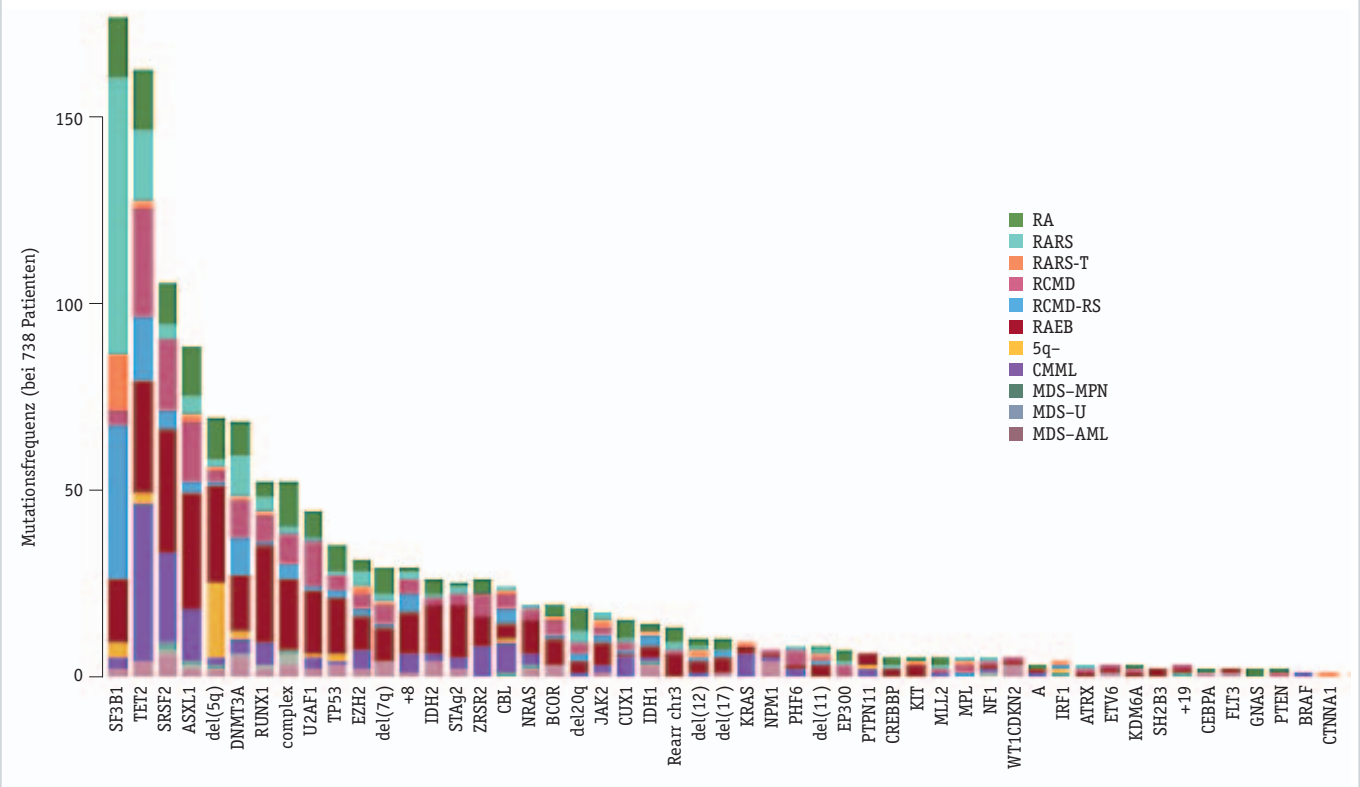


Abbildung 2: Treibermutationen bei molekular unterschiedlichen MDS-Typen. Adaptiert nach [6].

Aus pragmatischen Erwägungen werden Patienten mit Low-risk- oder Int-1-Score nach IPSS beziehungsweise mit Very-low/low-risk-Score nach IPSS-R in der Kategorie Niedrigrisiko-MDS zusammengefasst, während Patienten mit Int-2- oder High-risk-Score nach IPSS beziehungswese Intermediate-, High- und Very-high-Score im IPSS-R in die Kategorie Hochrisiko-MDS stratifiziert werden. Mögliche Therapieoptionen werden dann entsprechend diesen zwei Risikogruppen stratifiziert, unter anderem auch deshalb, weil sich die Therapieziele in diesen zwei Risikogruppen fundamental voneinander unterscheiden. Bei Patienten mit Niedrigrisiko-MDS und einer medianen Lebenserwartung zwischen 3 und 8 Jahren geht es in erster Linie darum, die Morbidität zu verringern, also die Zytopenien zu verbessern, Transfusionsfreiheit zu erreichen, Infekte und Blutungen zu verhindern und damit die Lebensqualität zu verbessern.

Hingegen haben Patienten mit Hochrisiko-MDS in der Regel eine mediane Lebenserwartung von unter 1 Jahr. Das Therapieziel für solche Patienten muss daher die Veränderung des natürlichen Krankheitsverlaufs durch eine Verzögerung der Progression in eine AML und eine Verlängerung des Gesamtüberlebens sein.

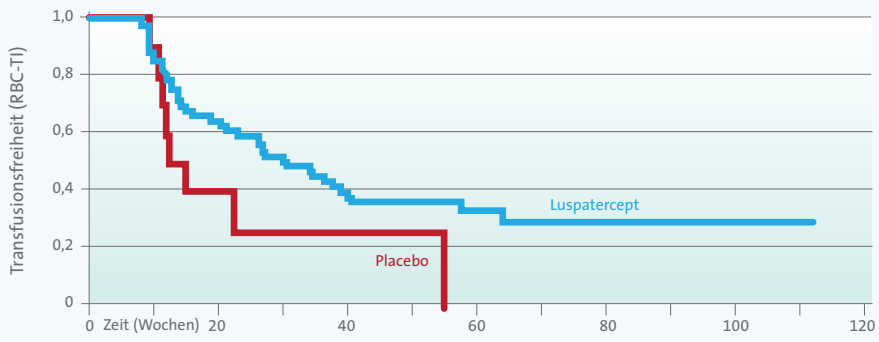


Abbildung 3: Mediane Ansprechdauer in der MEDALIST-Studie. Adaptiert nach [3].

3. Neue Therapieoptionen

Die Therapieoptionen für Patienten mit Niedrigrisiko-MDS und transfusionspflichtiger Anämie sind begrenzt und das Ansprechen auf Erythropoese-stimulierende Agenzien (ESA) ist transient. Neue Therapieoptionen sind daher erforderlich.

3.1 *Low-risk-MDS* – Anämie und Ringsideroblasten

Der Transforming-Growth-Factor-ß(TGF-ß)-Liganden-Hemmer Luspatercept stellt eine interessante neue Therapieoption für MDS-Patienten mit Anämie und Ringsideroblasten dar. In der Studie MEDALIST wurde die Wirksamkeit von Luspatercept im Vergleich zu Placebo bei transfusionspflichtigen Patienten mit Niedrigrisiko-MDS und Ringsideroblasten, die bereits zuvor mit ESA behandelt worden waren oder eine niedrige Wahrscheinlichkeit hatten, auf ESA anzusprechen, geprüft. Die vorhergehenden Phase-II-Studien der Deutschen MDS-Studiengruppe hatten gezeigt, dass Luspatercept hohe Ansprechraten bei MDS mit Ringsideroblasten oder dem Nachweis einer SF3B1-Mutation erzielt [7].

In MEDALIST wurden insgesamt 229 Patienten 2:1 in die Verum-Gruppe (Luspatercept 1 mg/kg s. c. alle 3 Wochen) beziehungsweise in die Placebo-Gruppe randomisiert. Der primäre Endpunkt war eine Transfusionsfreiheit von ≥8 Wochen. Er wurde in der Luspatercept-Gruppe bei 37,9% und in der Placebo-Gruppe bei 13,2% der Patienten erreicht (p<0,0001). Die mediane Ansprechdauer im Luspatercept-Arm lag bei 30,6 Wochen gegenüber 13,6 Wochen im Placebo-Arm (Abb. 3). 40% der Patienten, die unter der Therapie mit Luspatercept transfusionsfrei wurden, waren dies auch nach 12 Monaten noch [3].

Die hämatologische Verbesserung (HI-E, nach IWG-2006-Kriterien) wurde bis Woche 48 bei 58,8% der Patienten unter Luspatercept erreicht. In der Placebo-Gruppe waren dies dagegen nur 17,1% der Patienten. Patienten, die ein Ansprechen unter Luspatercept erreichten, hatten einen Hb-Anstieg von im Median 2,55 g/dl. Luspatercept zeigte generell eine sehr gute Verträglichkeit. Damit ist es eine interessante neue Therapieoption für Niedrigrisiko-MDS. Möglicherweise ist der Nachweis von Ringsideroblasten beziehungsweise einer SF3B1-Mutation prädiktiv für das Ansprechen und könnte somit als Biomarker für eine molekular informierte Therapie beim MDS fungieren.

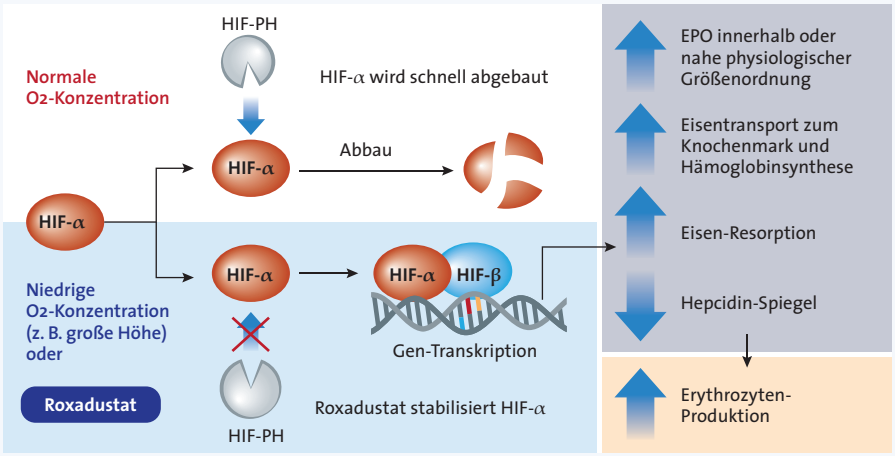


Abbildung 4: Wirkmechanismus von Roxadustat. EPO Erythropoietin, HIF Hypoxie-induzierender Faktor, HIF-PH HIF-abbauendes Enzym. Adaptiert nach [2].

Für MDS-Patienten mit Anämie ohne Nachweis von Ringsideroblasten steht derzeit mit Roxadustat eine weitere Therapieoption nach Versagen von ESA in klinischen Studien zur Verfügung. Roxadustat inhibiert das Enzym, welches den Hypoxie-induzierenden Faktor alpha (HIF-alpha) degradiert. Dadurch wird die Hämoglobinsynthese angeregt (Abb. 4). In der laufenden Phase-III-Studie wird Roxadustat gegen Placebo geprüft; der primäre Endpunkt ist das Erreichen einer Transfusionsfreiheit von >56 Tagen innerhalb der ersten 28 Wochen der Behandlung.

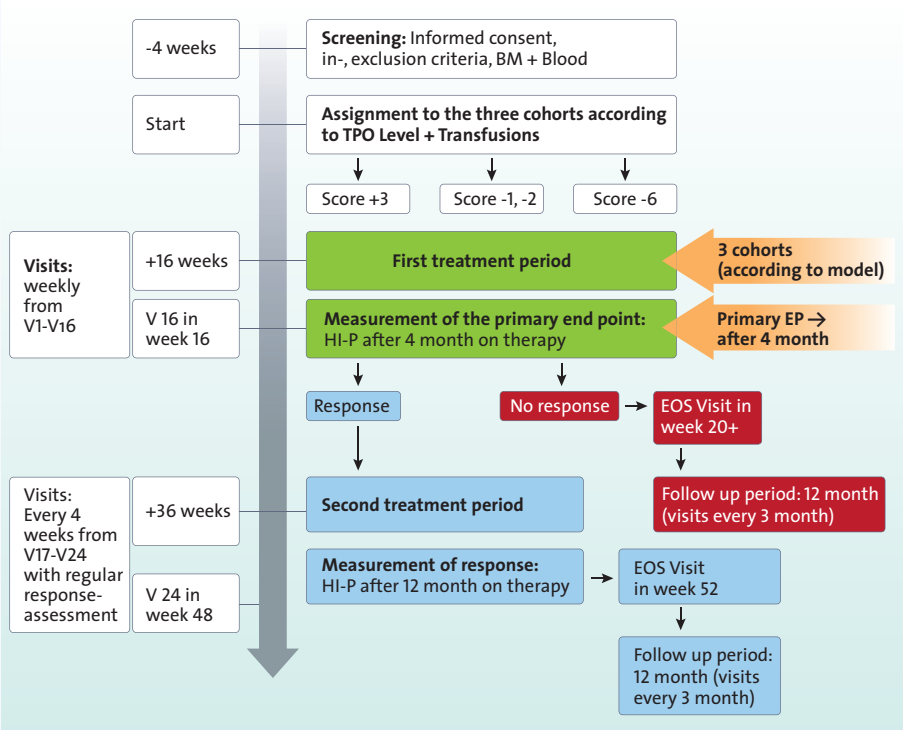


Abbildung 5: Design der EUROPE-Studie (NCT02335268).

3.2 *Low-risk-MDS* – Thrombozytopenie

Schwere Thrombozytopenien sind ein signifikantes klinisches Problem bei MDS-Patienten, und häufige Administration von Thrombozytenkonzentraten kann zu Alloimmunisierung und verminderter Wirkung führen. Die Deutsche MDS-Studiengruppe prüft in der Phase-II-Studie EUROPE die Gabe von Romiplostim zur Therapie der Thrombozytopenie <50 G/L bei Niedrigrisiko-MDS-Patienten. Eingeschlossene Patienten werden nach dem endogenen TPO-Spiegel stratifiziert, da das Ansprechen auf Romiplostim möglicherweise mit niedrigen eigenen TPO-Spiegeln korreliert [10] und in dieser Studie daher prospektiv mit evaluiert wird (Abb. 5).

3.3 *High-risk-MDS*

Für Patienten mit Hochrisiko-MDS existieren bisher neben der potenziell kurativen allogenen Stammzelltransplantation und der Therapie mit Azacitidin keine befriedigenden Therapieoptionen. Insbesondere haben Patienten nach Versagen von Azacitidin eine äußerst limitierte Prognose mit einer medianen Überlebensdauer von nur 5 Monaten [8] (Abb. 6). Verschiedene neue Substanzen werden derzeit in klinischen Studien auf ihre Wirksamkeit nach Versagen von hypomethylierenden Substanzen (HMA) geprüft.

3.3.1 Venetoclax

Der BCL2-Inhibitor Venetoclax wird seit einigen Jahren zur Therapie der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) sehr erfolg-

2. LINIE

VENCLYXTO®
+ RITUXIMAB

WEGWEISEND WIRKSAM
IN DER THERAPIE DER CLL

- Erste chemofreie Kombinationstherapie mit begrenzter Behandlungsdauer in der CLL[1]
- Verlängert signifikant das progressionsfreie Überleben (PFS) gegenüber BR[2]
- Tiefes Ansprechen (MRD_{neg}) bei Therapieende ist assoziiert mit langem PFS nach dem Absetzen der VenR Therapie[3]
- Wirksamkeit unabhängig von relevanten Risikofaktoren (z. B. dem zytogenetischen Status)[2]

www.haematologie-fokus.de

1. Fachinformation VENCLYXTO® (Venetoclax) 10 mg, 50 mg und 100 mg Filmtabletten, Stand Dezember 2018.
2. Seymour JF et al. Venetoclax–Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med 2018;378:1107–1120.
3. Kater AP et al. Fixed Duration of Venetoclax-Rituximab in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia Eradicates Minimal Residual Disease and Prolongs Survival: Post-Treatment Follow-Up of the MURANO Phase III Study. J Clin Oncol. 2018. doi: 10.1200/JCO.18.01580.

Venclyxto 10 mg/50 mg/100 mg Filmtabletten

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. **Bezeichnung des Arzneimittels:** Venclyxto 10 mg/50 mg/100 mg Filmtabletten. **Wirkstoffe:** Venetoclax **Zusammensetzung:** Jede Filmtablette enthält 10 mg/50 mg/100 mg Venetoclax. **Sonstige Bestandteile:** Tablettenkern: Copovidon (K-Wert 28), Hochdisperses Siliciumdioxid (E551), Polysorbat 80 (E433), Natriumstearylfumarat, Calciumhydrogenphosphat (E341 (ii)); Überzug 10 mg/100 mg: Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E172), Polyvinylalkohol (E1203), Titandioxid (E171), Macrogol 3350 (E1521), Talkum (E553b), Überzug 50 mg: Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E172), Eisen(III)oxid (E172), Eisen(II,III)oxid (E172), Polyvinylalkohol (E1203), Titandioxid (E171), Macrogol 3350 (E1521), Talkum (E553b). **Anwendungsgebiete:** Venclyxto in Kombination mit Rituximab wird angew. z. Behandl. erw. Pat. mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mind. e. vorherige Therapie erhalten haben. Venclyxto wird als Monotherapie angew. b. Erw. z. Behandl. e. CLL, die e. 17p Deletion oder TP53-Mutation aufweisen u. die für e. Behandl. m. e. Inhibitor d. B Zell-Rezeptor-Signalwegs nicht geeignet sind o. e. Ther.versagen zeigten oder d. keine 17p Deletion oder TP53-Mutation aufw. u. bei denen sowohl u. e. Chemoimmunther. als auch unter e. Inhibitor des B Zell-Rezeptor-Signalwegs e. Ther. versagen auftrat. **Gegenanzeigen:** Überempfindl. gg. d. Wirkstoff o. sonst. Bestandteile. Gleichzeit. Anw. m. starken CYP3A-Inhibitoren zu Beginn u. während d. Aufdosierungsphase. Gleichzeit. Anw. v. Präparaten, die Johanniskraut enth. **Nebenwirkungen:** *sehr häufig:* Pneumonie, Infekt. d. oberen Atemwege, Neutropenie, Anämie, Lymphopenie, Hyperkaliämie, Hyperphosphatämie, Hypokalzämie, Durchfall, Erbrechen, Übelkeit, Verstopfung, Fatigue; *häufig:* Sepsis, , Harnwegsinfektion, febrile Neutropenie,Tumorlysesyndrom, Hyperurikämie, Kreatininkonz. i. Blut erhöht. **Verschreibungspflichtig. Stand:** Dezember 2018. **Pharmazeut. Untern.:** AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstraße, 67061 Ludwigshafen, Deutschland

DE-VNCCLL-190022

abbvie

VENCLYXTO®
Venetoclax Filmtabletten

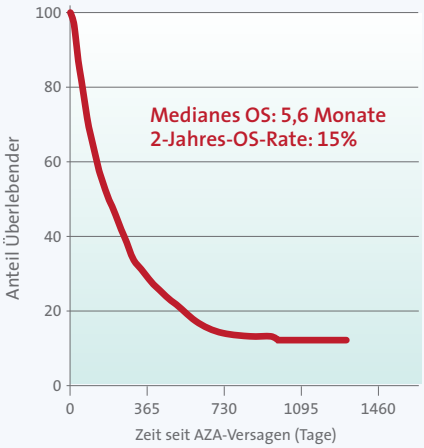


Abbildung 6: Gesamtüberleben von Hochrisiko-MDS-Patienten nach Azacitidin-Versagen. Adaptiert nach [8].

reich eingesetzt. Auch bei älteren Patienten mit AML hat sich Venetoclax in Kombination mit Azacitidin, Decitabin oder niedrig dosiertem Ara-C (LDAC) als sehr wirkungsvoll erwiesen. In den ersten Studien zeigten sich Ansprechraten von bis zu 82% [1]. Seit letztem Jahr ist Venetoclax daher in der Indikation AML in den USA zugelassen. Das hohe Potenzial der Kombination aus Venetoclax und HMA in der Behandlung älterer AML-Patienten lässt es plausibel erscheinen, die Kombination auch bei Hochrisiko-MDS-Patienten einzusetzen. Derzeit wird Venetoclax in Kombination mit Azacitidin in einer Phase-I-Studie für Hochrisiko-MDS-Patienten in der Erstlinie geprüft. Eine weitere Phase-I-Studie untersucht Venetoclax allein sowie Venetoclax plus Azacitidin in der Kombination bei Patienten nach Versagen von HMA.

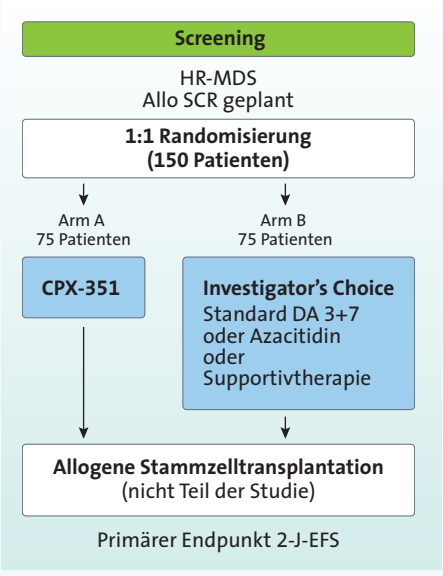


Abbildung 7: Design der PALOMA-Studie (NCT 01644110).

3.3.2 Bemcentinib

Eine zweite spannende Substanz ist der orale AXL-Inhibitor Bemcentinib, der in der Phase-II-Studie BERGAMO von der Deutschen MDS-Studiengruppe für Hochrisiko-MDS-Patienten nach Versagen von Azacitidin untersucht wird (NCT03824080). Die Tyrosinkinase AXL wird auf CD34+-Progenitorzellen exprimiert und bei Entwicklung einer Resistenz gegen HMA auf diesen Zellen hochreguliert. Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass der Ligand Gas6 im Knochenmark von MDS-Patienten überexprimiert wird. Die klinische Studie prüft die Wirksamkeit einer Monotherapie mit Bemcentinib bei Patienten nach Versagen der Therapie mit Azacitidin, auch solche, die bereits in eine AML übergegangen sind. Der primäre Endpunkt ist das Ansprechen nach 17 Wochen (entspricht 5 Zyklen).

3.3.3 CPX-351

Für Hochrisiko-MDS-Patienten, die prinzipiell für eine allogene Stammzelltransplantation geeignet sind, prüft die Deutsche Studiengruppe MDS in der randomisierten Phase-II-Studie PALOMA den Einsatz von CPX-351; das ist die liposomal verkapselte Zubereitung von Daunorubicin und Cytarabin in fixer Dosierung. Ältere AML-Patienten, die mit dieser Substanz behandelt wurden, hatten in der Zulassungsstudie höhere Ansprechraten als mit konventioneller Chemotherapie, und eine signifikant höhere Anzahl an Patienten konnte danach einer allogenen Stammzelltransplantation zugeführt werden [5]. Daher erscheint ein ähnliches Behandlungskonzept für Hochrisiko-MDS-Patienten attraktiv. Der Prüfarm mit CPX-351 wird gegen die Standardtherapie entweder mit intensiver Chemotherapie (7+3) oder Azacitidin oder Supportivtherapie (investigator's choice) getestet (Abb. 7). Der primäre Endpunkt ist das ereignisfreie Überleben nach 2 Jahren.

Die jetzt anlaufenden beschriebenen Studien eröffnen neue Therapiemöglichkeiten, sowohl für Niedrig- als auch für Hochrisiko-MDS-Patienten. Zusammen mit den neuen Erkenntnissen in der molekularen Pathogenese der Erkrankung tragen diese innovativen Therapiekonzepte hoffentlich dazu bei, die Behandlung für jeden MDS-Patienten zu optimieren und so vor allem das Überleben und die Lebensqualität zu verbessern.

Literatur

1 DiNardo CD, Pratz KW, Letai A, et al. (2018) Safety and preliminary efficacy of venetoclax with decitabine or azacitidine in elderly patients with previously untreated acute myeloid leukaemia: a non-randomised, open-label, phase 1b study. Lancet 19 (2), 216-228

2 Epstein AC, Gleadle JM, McNeill LA, et al. (2001) C. elegans EGL-9 and mammalian homologs define a family of dioxygenases that regulate HIF by prolyl hydroxylation. Cell 107: (1):43-54

3 Fenaux P, Platzbecker U, Mufti GJ, et al. (2018) The MEDALIST Trial: Results of a Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Luspatercept to Treat Anemia in Patients with Very Low-, Low-, or Intermediate-Risk Myelodysplastic Syndromes with Ring Sideroblasts Who Require Red Blood Cell Transfusions. ASH 2018, Abstr 1

4 Greenberg P, Tuechler H, Schanz J, et al. (2012) Revised International Prognostic Scoring System for Myelodysplastic Syndromes. Blood 120:2454-2465

5 Lancet JE, Uy GL, Cortes JE, et al. (2018) CPX-351 (cytarabine and daunorubicin) Liposome for Injection Versus Conventional Cytarabine Plus Daunorubicin in Older Patients With Newly Diagnosed Secondary Acute Myeloid Leukemia. J Clin Oncol 36(26):2684-2692

6 Papaemmanuil E, Gerstung M, Malcovati L, et al. (2013) Clinical and biological implications of driver mutations in myelodysplastic syndromes. Blood 122(22):3616-27 doi: 10.1182/blood-2013-08-518886. Epub 2013 Sep 12

7 Platzbecker U, Germing U, Götze KS, et al. (2017) Luspatercept for the treatment of anaemia in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes (PACE-MDS): a multicentre, open-label phase 2 dose-finding study with long-term extension study. Lancet Oncol 18(10):1338-1347. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30615-0. Epub 2017 Sep 1

8 Prébet T, Gore SD, Esterni B, et al. (2011) Outcome of high-risk myelodysplastic syndrome after azacitidine treatment failure. J Clin Oncol 29(24):3322-7. doi: 10.1200/JCO.2011.35.8135. Epub 2011 Jul 25

9 Schanz J, Tüchler H, Solé F, et al. (2012) New comprehensive cytogenetic scoring system for primary myelodysplastic syndromes (MDS) and oligoblastic acute myeloid leukemia after MDS derived from an international database merge. J Clin Oncol 30(8):820-829

10 Sekeres MA, Giagounidis A, Kantarjian H, et al. (2014) Development and validation of a model to predict plateletresponse to romiplostim in patients with lower-riskmyelodysplastic syndromes. Br J Hematol 167,337–345

Der unfitte Myelompatient

„Vorsichtig behandeln, aber auch lange behandeln."

Professor Dr. med. Hartmut Goldschmidt, Medizinische Klinik V, Universitätsklinikum Heidelberg – Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT), im Gespräch mit Ludger Wahlers*.

Die Überlebenszeit von MM-Patienten hat sich in den letzten 10 Jahren mehr als verdoppelt, von Heilung möchte Hartmut Goldschmidt aber nicht sprechen. Eine möglichst lang andauernde Remission sei das Ziel der Behandlung, die – speziell bei unfitten MM-Patienten – initial mit verminderter Dosierung erfolgen sollte.

Das Multiple Myelom taucht in der Berichterstattung von Fachmedien in den letzten Jahren sehr häufig auf.
Das liegt natürlich an den enormen Fortschritten. Allein in den letzten 3 Jahren hat es in Europa zur Therapie des symptomatischen Multiplen Myeloms 6 Neuzulassungen gegeben. Die Überlebenszeiten haben sich in den letzten 10 Jahren grob gesagt verdoppelt. Aber noch vor 20 Jahren hatten wir komplette Remissionsraten von weniger als 5%. Das waren harte Zeiten und das Myelom war bei den Ärzten nicht beliebt. Seither ist es gelungen, die Remissionsraten immer weiter zu steigern.

Bevor wir dazu kommen: Geben Sie uns einen kurzen Überblick zu den Kenndaten der Erkrankung?
Unter den seltenen Erkrankungen ist das Multiple Myelom vergleichsweise häufig. Es macht etwa 10% aller bösartigen hämatologischen Erkrankungen aus. In Deutschland verzeichnen wir rund 6700 Neuerkrankungen pro Jahr. Das Multiple Myelom ist charakterisiert durch die Proliferation maligner Plasmazellen im Knochenmark.

Ist die Zahl der Betroffenen konstant?
Das mediane Erkrankungsalter liegt bei knapp über 70 Jahren. Aus demographischen Gründen nimmt die Zahl der Betroffenen deshalb langsam zu, Männer sind etwas häufiger betroffen als Frauen.

Jetzt aber zu den Fortschritten.
Es sind deutliche Fortschritte zu verzeichnen, die vor allem auf die wirksamere medikamentöse Therapie zurückzuführen sind. Die Überlebenszeiten haben sich in den letzten 10 Jahren wie gesagt mehr als verdoppelt. Bis 1999 war eine medikamentöse Behandlung nur mit reiner Chemotherapie möglich. Zum Einsatz kamen Alkylanzien, Adriamycin, Vincristin. Zusätzlich wurde mit Glukokortikoiden behandelt.Im Jahr 2000 kamen Thalidomid und später seine Abkömmlinge dazu, die sogenannten immunmodulierenden Substanzen wie Lenalidomid. In 2007 folgte schließlich die Einführung der Proteasom-Inhibitoren. Bortezomib war der erste Vertreter dieser Klasse, mittlerweile sind Carfilzomib und das oral verfügbare Ixazomib dazugekommen.

Auch die monoklonalen Antikörper Elotuzumab und Daratumumab sowie der HDAC-Inhibitor Panobinostat sind ja heute verfügbar. Rechnen Sie eigentlich damit, dass das Myelom in absehbarer Zeit heilbar sein wird?
Nun, zurzeit sieht es so aus, dass 5 Jahre nach Diagnose immer noch etwa 20% bis 30% der Myelom-Patienten verstorben sind. Da gibt es also noch viel zu tun.

Andererseits zeigen Epidemiologen, dass es tatsächlich so etwas gibt wie eine Cure Fraction; denn in Langzeituntersuchungen stellt sich heraus, dass nach 20 Jahren noch etwa 15% der Patienten leben. Amerikanische Kolleginnen und Kollegen sprechen in diesem Zusammenhang schon mal von Heilung. Ich bin da etwas vorsichtiger und bevorzuge die Bezeichnung Langzeitremission.

Wie sieht der typische Verlauf aus?
Wir wissen heute, dass alle Patienten zunächst eine monoklonale Gammopathie respektive ein asymptomatisches Smoldering Myelom durchlaufen. Was genau dann das symptomatische Multiple Myelom auslöst, ist nicht bekannt. Es kommt jedenfalls ab einem bestimmten Zeitpunkt zu zusätzlichen genetischen Veränderungen, die einem Myelomklon einen Selektionsvorteil verschaffen. Im Serum sind dann komplette und/oder inkomplette monoklonale Immunglobuline, das sogenannte M-Protein und freie Leichtketten messbar. Außerdem kommt es zu mehr oder weniger spezifischen Symptomen, unter anderem zu Wirbelfrakturen, die initial nicht immer eindeutig mit einem Multiplen Myelom in Zusammenhang gebracht werden. Nicht selten bestehen Beschwerden über mehrere Monate, bevor die Diagnose Multiples Myelom gestellt wird.

Was sind die wichtigsten Kriterien, die das Einleiten einer Therapie notwendig machen?
Wenn nur eines der sogenannten CRAB-Kriterien erfüllt ist, wenn also Kalziumkonzentration, Nierenfunktion, Hämoglobinwert nicht in Ordnung sind oder in der Bildgebung eine Knochenbeteiligung entdeckt wird, bedeutet das eine Therapie-Indikation. Übrigens muss die Nierenfunktion nicht mehr über die Messung des Serumkreatinin-Wertes ermittelt werden. Die Bestimmung der glomerulären

*Das Gespräch fand auf Grundlage eines Vortrags von Hartmut Goldschmidt beim 21. Herrschinger Symposium am 30. März 2019 in Herrsching am Ammersee statt.

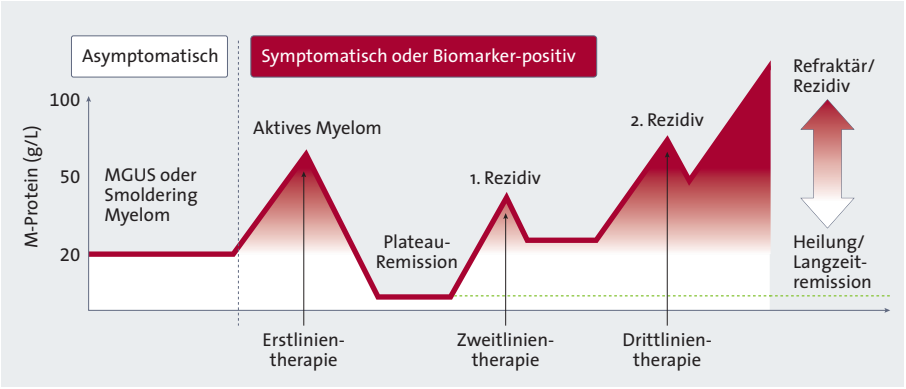
Filtrationsrate ist empfohlen. Darüber hinaus ist eine Therapie indiziert, wenn der klonale Plasmazellgehalt im Knochenmark mehr als 60% beträgt oder wenn der freie Leichtkettenquotient den Wert von 100 übersteigt. Behandelt werden soll außerdem, wenn mehr als 1 fokale Läsion mit mehr als 1 cm Größe im MRT gefunden wird.

Wenn das Ziel der Behandlung heute noch nicht Heilung sein kann, worin besteht es dann?

Es geht darum, für möglichst lange Zeit eine möglichst tiefe Remission zu erreichen, die M-Protein-Konzentration also für lange Zeit auf einem niedrigen Plateau zu halten.

Aber es kommt zu einem Rezidiv?

Nach heutigem Kenntnisstand kommt es bei 95% der Patienten früher oder später zu einem Rezidiv. 5% der Patienten gelangen in eine Langzeitremission.



Typischer Krankheitsverlauf beim Multiplen Myelom.

Was bedeutet früher oder später?

Die Krankheit kann unter Umständen schon früher als 2 Monate nach Therapieende wieder progredient sein. Oder es kommt auch vor, dass die Krankheitsaktivität schon während der Therapie zunimmt. In diesen Fällen sprechen wir von einem therapierefraktären Myelom.

Und dann?

Dann gibt es nicht zuletzt wegen der Neuzulassungen der letzten Jahre weitere Möglichkeiten der Therapie, die man dem Patienten anbieten kann.

Die Myelomtherapie kann für Patienten sehr belastend sein. Wem kann man was zumuten?

Es ist ganz wichtig, Patienten klinisch sorgfältig zu beurteilen und darüber hinaus nicht nur das chronologische Lebensalter zur Grundlage von Therapieentscheidungen zu machen. Ein 65-jähriger, kaum mobiler Patient mit kardiologischen, renalen oder pulmonalen Komorbiditäten kommt trotz seines vergleichsweise jungen Lebensalters für belastende Therapien nicht infrage. Ein 85-jähriger, sportlich aktiver Patient dagegen kann unter Umständen auch noch von einer intensiven Therapie profitieren.

Wie beurteilen Sie Patienten bezüglich ihrer Fitness?

Ich denke, dazu genügt ein geschulter klinischer Blick. Es wird zwischen frail, intermediate fitness und fit unterschieden. Und da hat sich herausgestellt, dass gebrechliche Patienten ihre Medikation am häufigsten absetzen, ein Viertel von ihnen bereits nach 6 Monaten. Auch die Mortalität ist bei gebrechlichen Patienten am ausgeprägtesten. So sind fraile Studienpatienten bei voller Dosierung der Medikamente zu 25% nach einem Jahr verstorben.

Welche praktischen Folgen haben diese Zahlen?

Die Botschaft lautet: Mit niedriger Dosis beginnen und dann langsam steigern. Insbesondere mit Dexamethason sollte man vorsichtig umgehen. Wer meint, 40 mg Dexamethason pro Tag sei low dose, der sollte mit seinem Patienten reden. Wie ging es Ihnen damit? Nicht selten kommen dann Antworten wie: Ich habe die halbe Nacht ferngesehen, weil ich nicht schlafen konnte.

Ihre Empfehlung lautet also Dosisreduktion.

Ja, Dexamethason oder auch Prednison kann man vergleichsweise schnell reduzieren; denn ihre Langzeitwirkung ist nicht ausreichend bewiesen.

Und was ist mit Melphalan, immunmodulatorischen Substanzen oder Proteasominhibitoren?

Wie schon gesagt, da sollte man wegen möglicher Frühtoxizitäten bei frailen Patienten zunächst niedriger dosieren und dann langsam die Dosis steigern. Die Botschaft lautet: Initial vorsichtig behandeln, aber auch lange behandeln. Denn wenn eine CR erreicht wird – und auch wenn sie erst spät erreicht wird –, ist die Prognose für den Patienten besser. Mit anderen Worten: Wenn ich nach drei Zyklen keine CR habe, dann bitte weiterbehandeln; denn auch eine späte CR korreliert positiv mit einer verbesserten Prognose.

Gehen wir noch einmal zum Beginn der Therapie. Wie sollte man konkret anfangen?

Kriterien zur Einleitung einer Therapie beim Multiplen Myelom

CRAB

Hyperkalzämie (C)
Kalzium >2,75 mmol/l (>10,5 mg/dl) oder >0,25 mmol/l oberhalb des oberen Normwerts

Niereninsuffizienz (R)
Kreatinin ≥2,0 mg/dl (>173 µmol/l) oder GFR <40 ml/min

Anämie (A)
Hämoglobin <10,0 g/dl (<6,21 mmol/l) oder ≥2,0 g/l (<1,24 mmol/l) unterhalb des unteren Normwerts

Knochenbeteiligung (B)
Nachweis mindestens 1 ossären Läsion in der Bildgebung

Myelom-definierende Biomarker

Knochenmarkinfiltration
Klonaler Plasmazellgehalt im Knochenmark >60% (zytologisch und histologisch)

Freie Leichtketten
Freier Leichtkettenquotient im Serum >100 (betroffene/nicht betroffene Leichtkette)

Fokale Läsionen im MRT
>1 fokale Läsion >1 cm im MRT

Adaptiert nach Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. (2014) International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol. 15(12):e538-48. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70442-5.

Eine reine Chemotherapie ist heute obsolet, mindestens eine der neuen Substanzen sollte in der Primärtherapie dazu kommen. Das haben die alten Daten der VISTA-Studie eindrucksvoll belegt: Die Kombination Bortezomib, Melphalan, Prednison hat gegenüber Melphalan und Prednison einen OS-Benefit von 13,3 Monaten gebracht[1].

Die Kombination Lenalidomid plus low dose Dexamethason gehört ja heute zum Rückgrat der medikamentösen Therapie. Muss die Therapie dauerhaft oder kann sie auch zeitlich befristet stattfinden?

Die FIRST-Studie liefert zur Beantwortung dieser Frage wichtige Hinweise. Sie randomisierte Patienten in drei Arme: Kontinuierliche Rd-Therapie – Rd für 18 Monate – Melphalan, Prednison, Thalidomid ebenfalls für 18 Monate. Bezüglich des progressionsfreien Überlebens gehen die Kurven nach 18 Monaten auseinander: die kontinuierliche Rd-Therapie schneidet am besten ab. Im Gesamtüberleben aber gibt es zwischen Rd-kontinuierlich und Rd18 keinen signifikanten Unterschied. Mit anderen Worten: Bezüglich des Überlebens gibt es keinen signifikanten Nachteil bei zeitlicher Begrenzung der Therapie. Man kann deshalb auch während Rd durchaus über eine Therapiepause nachdenken.

Was gibt es bezüglich der neuen Substanzen noch zu sagen?

Zu Elotuzumab, einem immunstimulatorischen Antikörper, der die Wirkung von Rd verstärkt, liegen aus der ELOQUENT-2-Studie mittlerweile 5-Jahres-Daten vor. Auch nach dieser Zeit ergibt sich ein PFS-Vorteil für Rd-Elotuzumab-behandelte Patienten: Die PFS-Rate lag in dieser Gruppe bei 18%, in der Rd-Gruppe bei nur 12%[2]. Elotuzumab ist in dieser Kombination für MM-Patienten ab dem ersten Rezidiv zugelassen.

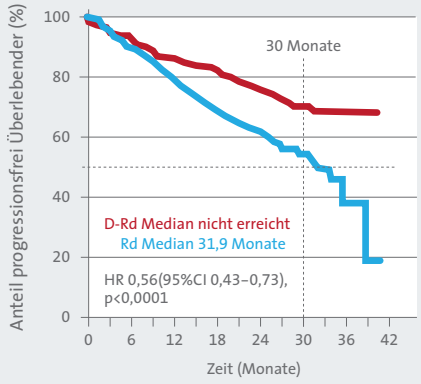
Der gegen CD38 gerichtete Antikörper Daratumumab ist jetzt auch für die Primärtherapie bei Patienten einsetzbar, die für eine Transplantation nicht infrage kommen. Die klinische Wirkung ist in der MAIA-Studie gut belegt. Im Rd-Daratumumab-Arm betrug die 30-Monats-PFS-Rate 71%, im Rd-allein-Arm 56%. Eine Präsentation des Gesamtüberlebens ist nicht erfolgt.

Warum nicht?

Möglicherweise dauert es zu lang, auf die OS-Daten zu warten, denn die Lebenszeit von MM-Patienten hat sich ja verdoppelt, teilweise verdreifacht.

Aber wie will man dann die Wirksamkeit eines Therapieregimes künftig bewerten?

In der Diskussion ist die sogenannte MRD-Negativität, also die fehlende Nachweisbarkeit der sogenannten Minimal residual disease, der minimalen Resterkrankung. Das bedeutet konkret, dass mit molekulargenetischen Methoden, Durchflusszytometrie, MRT oder PET keine minimale Resterkrankung mehr nachweisbar ist. Die MRD-Negativität könnte ein Surrogatparameter für das Überleben werden. Eine französische Arbeitsgruppe[3] hat das beispielhaft für das PFS schon nachgewiesen. Die Kollegen haben die minimale Resterkrankung vor und nach der Therapie gemessen und gezeigt, dass MRD-Negativität und PFS-Rate miteinander eindeutig korrelieren. Wir



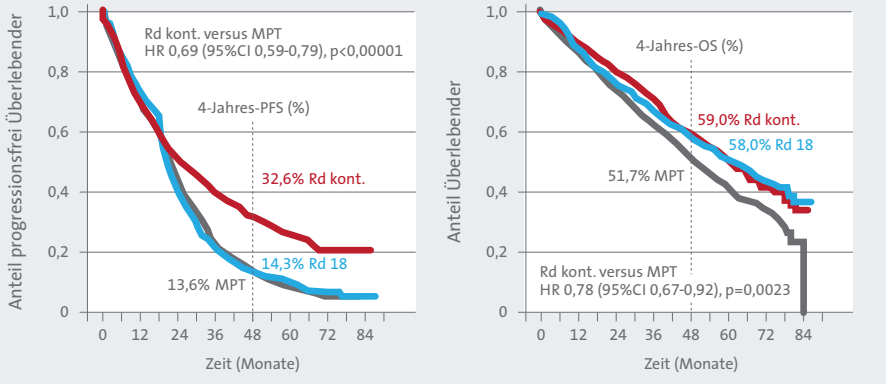
Progressionsfreies Überleben in der MAIA-Studie. Rd Lenalidomid/Dexamthason, D Daratumumab. Adaptiert nach Facon T, Kumar Sk, Plesner T, et al. (2018) Phase 3 Randomized Study of Daratumumab Plus Lenalidomide and Dexamethasone (D-Rd) Versus Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM) Ineligible for Transplant (MAIA). Blood 132:LBA-2; doi: https://doi.org/10.1182/blood-2018-120737

hoffen, dass die US-amerikanische Zulassungsbehörde FDA die MRD-Negativität in 2020 als Surrogatparameter für PFS und OS anerkennen wird.

Kommen wir zum Schluss noch einmal zum Stellenwert der frühen Stammzelltransplantation: Sie haben zwischendurch immer wieder angedeutet, dass sie nach wie vor unverzichtbarer Therapiebaustein ist. Gibt es dafür Belege?

Derzeit gibt es fünf Studien, die eine frühe Transplantation innerhalb des ersten halben Jahres gegen medikamentöse Behandlung oder späte Transplantation getestet haben, und zwar hinsichtlich des PFS. Der Gewinner war fünfmal die frühe Transplantation. Es gibt auch Metaanalysen zum Gesamtüberleben, die positiv sind. Im Augenblick empfehlen wir die frühzeitige Transplantation nach einer Melphalan-Therapie mit 200 mg pro Quadratmeter.

Herr Professor Goldschmidt, haben Sie herzlichen Dank für das Gespräch.



FIRST-Studie: Progresionsfreies Überleben (links). Gesamtüberleben (rechts). Rd Lenalidomid/Dexamethason, MPT Melphalan, Prednison, Thalidomid. Adaptiert nach Facon T, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, et al. (2018) Final analysis of survival outcomes in the phase 3 FIRST trial of up-front treatment for multiple myeloma. Blood 131(3): 301–310

[1] San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al. (2013) Persistent overall survival benefit and no increased risk of second malignancies with bortezomib-melphalan-prednisone versus melphalan-prednisone in patients with previously untreated multiple myeloma. J Clin Oncol 31(4):448-55

[2] Lonial S, Dimopoulos MA, Weisel K, et al. (2018) Extended 5-y follow-up (FU) of phase 3 ELOQUENT-2 study of elotuzumab + lenalidomide/dexamethasone (ELd) vs Ld in relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 8040

[3] Avet-Loiseau H, Corre J, Lauwers-Cances V, et al. (2015) Evaluation of Minimal Residual Disease (MRD) By Next Generation Sequencing (NGS) Is Highly Predictive of Progression Free Survival in the IFM/DFCI 2009 Trial. Blood 126:191

Update zu Therapiestrategien beim Weichteilsarkom

Prof. Dr. med. Lars H. Lindner

Medizinische Klinik und Poliklinik III
des Klinikums der Universität München[1]

Weichteilsarkome imponieren als schmerzlose Schwellung und werden häufig erst spät erkannt. Das individuelle Risiko für das Auftreten von Metastasen lässt sich über eine Nomogramm-basierte App (www.sarculator.com) berechnen. Bei Vorliegen entsprechender Risikofaktoren für das Auftreten von Fernmetastasen sollte dem Patienten eine (neo-)adjuvante Chemotherapie empfohlen werden. Die Kombination mit Hyperthermie bietet die Möglichkeit einer weiteren Prognoseverbesserung.

1. Einführung

Weichteilsarkome treten am häufigsten im Bereich der Extremitäten und des Körperstammes auf (55%), gefolgt vom viszeralen/retroperitonealen Raum (35%) und von der Kopf-Hals-Region (10%). Die Prognose ist abhängig von der Tumorgröße, der Tumorgraduierung, dem histologischen Subtyp und dem Alter des Patienten. Weitere relevante Faktoren sind der Bezug zur Faszie (epi- versus subfascial) und der Resektionsstatus (R0 versus R1/R2) sowie Multifokalität bei retroperitonealen Weichteilsarkomen. Die Graduierung erfolgt nach dem 3-stufigen französischen FNCLCC-System (Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer). Dabei werden die Grad-1-Sarkome als Low-grade-Sarkome bezeichnet während die Grad-2- und Grad-3-Sarkome als High-grade-Sarkome zusammengefasst werden.

Nach einer früheren Einteilung in sogenannte Hochrisiko-Weichteilsarkome (Grad 2–3, Tumordurchmesser >5 cm, tiefe Lage im Bezug zur oberflächlichen Faszie) liegt die 5-Jahres-Überlebensrate im Falle einer Extremitätenlokalisation bei etwa 50%–60% und bei retroperitonealer/viszeraler Lokalisation bei 10%–40%. Inzwischen liegen prognostische Nomogramme vor, die eine noch präzisere und vor allem patientenindividuelle Beratung hinsichtlich des Risikos für das Auftreten von Fernmetastasen ermöglichen. Für den Alltag bewährt hat sich der sogenannte Sarculator der italienischen Sarkomgruppe, der als App frei verfügbar ist (www.sarculator.com). Hierbei werden für Patienten bei Vorliegen eines primären Extremitätensarkoms, eines primär retroperitonealen Sarkoms beziehungsweise des Rezidivs eines retroperitonealen Sarkoms das prognostizierte Gesamtüberleben, das krankheitsfreie Überleben und die Inzidenz von Metastasen angegeben.

2. Adjuvante Chemotherapie

Bislang konnte der mögliche Vorteil einer adjuvanten Chemotherapie beim Hochrisiko-Weichteilsarkom nicht durch eine einzelne prospektiv-randomisierte Studie gezeigt werden. Eine erste große Metaanalyse mit 1315 Patienten aus dem Jahr 1997 zeigte einen nicht signifikanten Anstieg des Gesamtüberlebens durch adjuvante Chemotherapie bei Sarkomen aller Lokalisationen um 4% (p=0,12) nach 10 Jahren; bei der Subgruppe der Extremitätensarkome (n=886 entsprechend 67%) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied von 7% (p = 0,029) [11].

Nach der Hinzunahme von vier weiteren randomisierten Studien und damit insgesamt 1953 Patienten zeigte sich für eine Kombination aus Doxorubicin und Ifosfamid ein statistisch signifikanter, jedoch nur geringer Vorteil von 11% (p=0,03) bezüglich des Gesamtüberlebens [10].

Die retrospektive Analyse aus dem Register der französischen Sarkomgruppe mit insgesamt 1513 Patienten schließlich zeigte für Patienten mit Grad-3-Tumoren eine signifikante Verbesserung sowohl des metastasenfreien Überlebens (MFS) als auch des Gesamtüberlebens (OS) durch die adjuvante Chemotherapie: 5-Jahres-MFS: 58% versus 49%; p=0,01; 5-Jahres-OS: 58% versus 45%, p=0,0002. Dieser Überlebensvorteil fand sich nicht bei Patienten mit Grad-2-Tumoren [6].

Die zuletzt zur adjuvanten Chemotherapie veröffentlichte prospektiv randomisierte Studie von Woll et al. (EORTC-STBSG 62931) zeigte keinen Vorteil einer adjuvanten Chemotherapie, bestehend aus 5 Zyklen Doxorubicin und Ifosfamid, bezüglich der Endpunkte OS und rezidivfreies Überleben, jedoch ergaben sich Hinweise, dass Patienten mit Risikofaktoren (Grad 3, ≥10 cm, Extremitätenlokalisation) profitieren könnten [14]. Kritikpunkte an der Studie bestanden darin, dass weniger als die Hälfte der Patienten G3-Sarkome (56% ≠ G3) und circa 6% der Patienten in der Referenzpathologie G1-Sarkome hatten.

Ein Überlebensvorteil nach adjuvanter Chemotherapie fand sich zudem in einer retrospektiven Analyse der beiden größten adjuvanten EORTC-Studien für Patienten nach marginaler Tumorresektion [8].

[1] Dieser Beitrag entstand auf Grundlage eines Vortrags des Autors beim 21. Herrschinger Hämato-Onkologie-Symposium am 30. März 2019 in Herrsching am Ammersee.

Vor dem Hintergrund der uneinheitlichen Datenlage zur Frage der adjuvanten Chemotherapie kommt der Nachanalyse der EORTC-STBSG-62931-Studie durch Pasquali et al. eine besondere Bedeutung zu. Werden die Patienten nach den Risikokriterien des Sarculators in eine Gruppe mit guter Prognose (10-Jahres-OS ≥60%) und eine Gruppe mit schlechter Prognose (10-Jahres-OS <60%) aufgeteilt, so zeigt sich ein signifikanter Überlebensvorteil für die Patienten mit schlechter Prognose nach adjuvanter Chemotherapie mit Doxorubicin und Ifosfamid. Für die Patienten mit guter Prognose hingegen war kein Überlebensvorteil durch eine adjuvante Chemotherapie zu sehen [9].

Die adjuvante Chemotherapie wird derzeit nicht als Standard empfohlen. Sie bleibt aber nach ausführlicher Aufklärung und sorgfältiger Risiko-Nutzen-Abwägung auf Basis der oben genannten Analysen eine mögliche Therapieoption [1].

3. Neoadjuvante Chemotherapie

Die neoadjuvante Chemotherapie beim Hochrisiko-Weichteilsarkom verfolgt die Ziele, den Primärtumor zum Zwecke einer Verbesserung der Operabilität zu verkleinern, das operative Ergebnis zu verbessern und eventuell vorhandene, radiologisch nicht erfasste Mikrometastasen zu behandeln. Durch die neoadjuvante Anthrazyklin-basierte Chemotherapie lassen sich, abhängig vom verwendeten Schema, Ansprechraten zwischen 20% und 34% erreichen.

Basierend auf den Daten einer randomisierten Phase-III-Studie, die verschiedene histologiespezifische Chemotherapien gegenüber der Kombination eines Anthrazyklins mit Ifosfamid in der neoadjuvanten Therapie von Hochrisiko-Weichteilsarkomen getestet hat, ist das Interesse an neoadjuvanter Chemotherapie deutlich gestiegen. Entgegen der Erwartung der Studieninitiatoren, die sich einen Vorteil für die Gabe von Trabectedin beim myxoiden Liposarkom, von Gemcitabin plus DTIC beim Leiomyosarkom, von HD-Ifosfamid beim Synovialsarkom, von Etoposid plus Ifosfamid beim malignen peripheren Nervenscheidentumor und Gemcitabin/Docetaxel beim undifferenzierten pleomorphen Weichteilsarkom versprachen, musste die Studie vorzeitig abgebrochen werden, und zwar aufgrund eines signifikanten Überlebensvorteils der Patienten im Kontrollarm, die Epirubicin und Ifosfamid erhalten hatten. So betrug das projizierte krankheitsfreie Überleben nach 46 Monaten 62% (95%CI 48–77) für Patienten mit Standardtherapie (Epirubicin und Ifosfamid) und 38% (95%CI 22–55) für Patienten mit histologiespezifischer Therapie (p=0,004). Lediglich für den Subtyp des myxoiden Leiomyosarkoms unter Therapie mit Trabectedin zeigte sich keine Unterlegenheit, sodass dieser Studienarm noch fortgeführt wird [2].

Der präoperativen, also neoadjuvanten Chemotherapie sollte aufgrund der vorliegenden Daten gegenüber der postoperativen Chemotherapie der Vorzug gegeben werden.

4. Hyperthermie

Klinische Hyperthermie bedeutet eine technische Energieankopplung an den Körper des Patienten zur möglichst selektiven Erwärmung von Tumorgewebe auf Temperaturen von 40–43°C. Die klinisch angewandten Hyperthermieverfahren unterscheiden sich nach der Technik und dem Ausbreitungsmuster der Tumorerkrankung.

Für die Behandlung von Weichteilsarkomen hat sich die nicht invasive Erwärmung durch Einstrahlung elektromagnetischer Wellen im Sinne einer regionalen Hyperthermie (RHT) bewährt. Sie wird aufgrund von chemo- und radiosensibilisierenden Eigenschaften ergänzend zu Standardtherapieverfahren, aber niemals allein eingesetzt [3]. Die RHT eignet sich für Tumoren des Beckens und Abdomens sowie für Stamm- oder Extremitätentumoren. Mithilfe von Antennen mit einem Frequenzbereich von 27 MHz bis etwa 120 MHz und ringförmiger Anordnung um den Patienten können selbst in der Tiefe des Körpers die gewünschten Temperaturen von 40–43°C erreicht werden (radiative Systeme).

Um einen möglichst verlustfreien Energieeintrag in den Körper zu gewährleisten, befindet sich zwischen den Antennen und der Körperoberfläche ein Wasserbolus. Die elektromagnetischen Wellen können durch getrennte Ansteuerung der einzelnen Antennen innerhalb des Zielgebiets fokussiert werden. Der Durchmesser des Fokus ist frequenzabhängig und beträgt bei 60 MHz etwa 10–15 cm, bei 100 MHz etwa 5–8 cm. Die RHT ist eine aufwendige Behandlungsform, die

Die Projekt- und Arbeitsgruppen des Tumorzentrums München

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

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

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

Knochentumoren / Weichteilsarkome
Herr 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
Frau Prof. Dr. C. Berking
carola.berking@med.uni-muenchen.de

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

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

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

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

Supportive Maßnahmen in der Hämatologie und Onkologie
Herr Prof. Dr. H. Ostermann
helmut.ostermann@med.uni-muenchen.de

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

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

Uterusmalignome
Frau Prof. Dr. J. Gallwas
julia.gallwas@med.uni-muenchen.de

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

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

spezielle Kenntnisse und Ausbildung der ärztlichen und technischen Mitarbeiter vorausgesetzt. Insbesondere kommt der Temperaturüberwachung eine zentrale Rolle zu. So erfolgt die Temperaturmessung möglichst über in den Tumor eingebrachte Temperatursonden (CT- oder Sonografie-gesteuert) oder bei Beckentumoren näherungsweise über Sonden in Rektum, Blase oder Vagina. Durch die zusätzliche Kontrolle der Hauttemperatur im Bereich des Applikators und der Möglichkeit der Kühlung durch das Boluswasser werden oberflächliche Verbrennungen vermieden.

Durch die Entwicklung von Hyperthermie-Systemen mit integrierter MRT-Bildgebung (Hybridsystem) zur nicht invasiven Temperaturmessung ist inzwischen in einigen Fällen eine MRT-basierte Thermografie möglich (Abb. 1). Einschränkungen dieses Verfahrens bestehen aber noch vor allem durch Perfusions- und Bewegungsartefakte insbesondere im Abdominalbereich. Neben den Lagerungsproblemen im Wasserbolus, der den Patienten umgibt, können vor allem lokale Missempfindungen durch die Einstrahlung der Radiowellen entstehen. Diese können durch eine sorgfältige Behandlungsplanung mit Positionsänderungen des Patienten sowie Änderung der Energieeinstrahlparameter meist verhindert werden.

Bei adäquater Vorgehensweise ist die klinische Durchführung der regionalen Hyperthermie eine risikoarme und gut verträgliche Therapie.

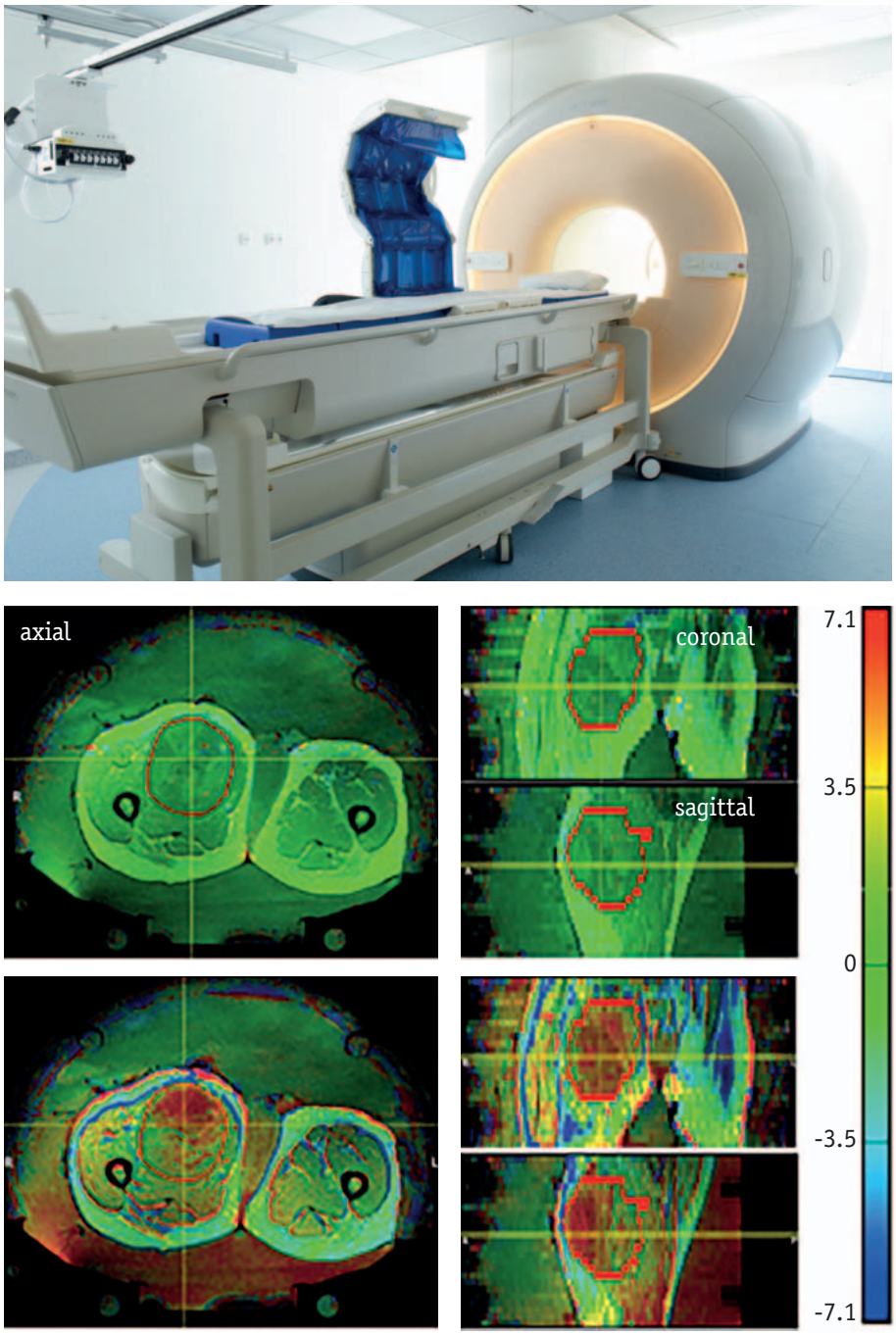


Abbildung 1. MRT-Hyperthermie-Hybridsystem (oben). Unten: Nicht invasive Thermometrie beim Weichteilsarkom der Extremitäten. Mit freundlicher Genehmigung der Dr. Sennewald Medizintechnik GmbH, München.

5. Neoadjuvante Chemotherapie und Hyperthermie beim Hochrisiko-Weichteilsarkom

Bei der Therapie des lokalisierten Hochrisiko-Weichteilsarkoms hat sich, in Kombination mit einer Chemotherapie in Neoadjuvanz und Adjuvanz, basierend auf Anthrazyklinen und Ifosfamid, die regionale Hyperthermie (RHT) als ergänzende Behandlungsstrategie bewährt und Einzug in die aktuellen ESMO-Leitlinien gefunden [1].

Im Rahmen einer prospektiven EORTC-Phase-III-Studie mit 341 Patienten zeigte sich durch die Hinzunahme der RHT zur neoadjuvanten und adjuvanten Chemotherapie, bestehend aus Ifosfamid, Doxorubicin und Etoposid, eine signifikante Verbesserung des lokalen progressionsfreien Überlebens, des krankheitsfreien Überlebens sowie eine Verdopplung des Therapieansprechens [4]. Nach einer Beobachtungszeit von 9 Jahren war auch das Gesamtüberleben für die mit zusätzlicher RHT behandelten Patienten signifikant verlängert: HR 0,74; 95%CI 0,55–0,99; p=0,047 [5].

Es handelt sich bei dieser Studie um die bisher einzige prospektiv randomisierte Studie, welche die neoadjuvante und adjuvante Chemotherapie beim retroperitonealen STS prüfte. Die Studie untersuchte eine Chemotherapie bestehend aus 4 präoperativen Zyklen Etoposid, Ifosfamid, Doxorubicin (EIA) in 3-wöchigem Abstand, entweder mit oder ohne RHT. Gefolgt war die neoadjuvante Therapie von einer Lokaltherapie in Form einer Operation und, falls möglich, Bestrahlung. Es schloss sich eine adjuvante Therapie, bestehend aus 4 Zyklen EIA mit oder ohne RHT an. Insgesamt wurden 341 Patienten entwe-

Weichteilsarkom

der in den Hyperthermie-Arm oder den alleinigen Chemotherapie-Arm (1:1) randomisiert. Einschlusskriterium war das Vorliegen eines Hochrisiko-STS oder dessen Rezidivs. Beachtenswert ist die große Anzahl an Patienten mit retroperitonealen oder intraabdominellen STS (n=192) in der Studie. Bezüglich des primären Endpunkts (lokales progressionsfreies Überleben) zeigte sich ein für den RHT-Arm signifikant (p=0,003) besseres Ergebnis unabhängig von der Lokalisation. Bei Nicht-Extremitätensarkomen (intraabdominell, retroperitoneal) lag das lokale progressionsfreie Überleben nach 2 Jahren bei 64% beziehungsweise nach 4 Jahren bei 53%.

Am Klinikum der Universität München wird die Therapie des Hochrisiko-Weichteilsarkoms derzeit analog der oben beschriebenen Studie durchgeführt. Lediglich die Chemotherapie wurde modifiziert. Auf die Anwendung von Etoposid wird aufgrund hoher hämatologischer Toxizität, des fehlenden Stellenwerts in der Therapie von Weichteilsarkomen außerhalb der Hyperthermie und aufgrund des Risikos einer therapieassoziierten AML verzichtet. Stattdessen wird auf eine Kombination aus Doxorubicin und Ifosfamid gesetzt. Eine retrospektive Analyse an insgesamt 65 Patienten zeigte keinen negativen Einfluss auf die Effizienz der Therapie durch das Weglassen von Etoposid [12].

Bei Vorliegen eines Hochrisiko-Weichteilsarkoms sollten multimodale Therapiestrategien unter Einbeziehung einer perioperativen Chemotherapie, Strahlentherapie und Hyperthermie zusätzlich zur Tumorresektion in Erwägung gezogen werden.

6. Metastasierte Situation

In der metastasierten Situation mit palliativer Therapieintention hat sich eine praxisrelevante Veränderung ergeben. So wurde der seit Oktober 2016 für die Kombination mit Doxorubicin in dieser Situation vorläufig zugelassene PDGFR-alpha-Antikörper Olaratumab aufgrund einer negativen Phase-III-Studie vor wenigen Wochen wieder vom Markt genommen. Damit ist die Monotherapie mit Doxorubicin weiterhin als Standard anzusehen. Eine Kombinationstherapie bestehend aus Doxorubicin und hochdosiertem Ifosfamid hatte lediglich einen Vorteil im progressionsfreien, nicht aber im Gesamt-Überleben gezeigt [7]. Die Kombination aus Doxorubicin und Ifosfamid, gegebenenfalls auch DTIC, ist hingegen bei hohem Therapiedruck sowie kurativer Therapieintention bei geplanter vollständiger Metastasektomie zu bevorzugen.

Die Kombination von Gemcitabin und Docetaxel ist der Monotherapie mit Doxorubicin nicht überlegen und zudem mit einer deutlich erhöhten Toxizität vergesellschaftet [13]. In der Zweitlinie bietet diese Kombinationstherapie bei aggressiven Verläufen hingegen eine wichtige Therapieoption. Als zugelassene Therapieoptionen für die Zweitlinientherapie stehen Trabectedin, Pazopanib für die Nicht-Liposarkome beziehungsweise Eribulin für Liposarkome zur Verfügung. Das orale Oxazaphosphorin Trofosfamid bietet bei älteren Patienten, die für eine Anthrazyklin-Therapie nicht qualifizieren, eine Alternative.

Der seit Oktober 2016 vorläufig für die Kombination mit Doxorubicin in der metastasierten Situation zugelassene PDGFR-alpha-Antikörper Olaratumab ist wegen negativer Studienergebnisse kürzlich vom Markt genommen worden. Die Monotherapie mit Doxorubicin bleibt Standard. Bei hohem Therapiedruck und kurativer Therapieintention (geplante vollständige Metastasektomie) ist die Kombination aus Doxorubicin und Ifosfamid beziehungsweise Doxorubicin und DTIC beim Leiomyosarkom zu bevorzugen.

7. Empfehlungen für die Praxis

- Bei Verdacht auf das Vorliegen eines Weichteilsarkoms ist der erste Schritt die Bildgebung, gefolgt von der Biopsie zur möglichen Planung einer multimodalen Therapie.
- Die Therapiestrategie sollte ausschließlich an einem für die Therapie von Sarkomen spezialisierten Zentrum durch ein interdisziplinäres Tumorboard festgelegt werden.
- Bei Vorliegen eines Hochrisiko-Weichteilsarkoms sollten multimodale Therapiestrategien unter Einbeziehung einer perioperativen Chemotherapie, Strahlentherapie und Hyperthermie zusätzlich zur Tumorresektion in Erwägung gezogen werden.
- Der präoperativen Chemotherapie sollte aufgrund der vorliegenden Daten gegenüber der postoperativen Chemotherapie der Vorzug gegeben werden.
- Das patientenindividuelle Risiko für das Auftreten von Metastasen lässt sich über die Anwendung von Nomogrammen (Sarculator App, http://www.sarculator.com) relativ präzise abschätzen.
- Auch im Rezidiv sollten Patienten dem Sarkomzentrum vorgestellt werden, um multimodale Therapiekonzepte evaluieren zu können.

Literatur

1. Casali PG, et al. (2018) Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 29(Supplement_4): p. iv268-iv269.
2. Gronchi A, et al. (2017) Histotype-tailored neoadjuvant chemotherapy versus standard chemotherapy in patients with high-risk soft-tissue sarcomas (ISG-STS 1001): an international, open-label, randomised, controlled, phase 3, multicentre trial. Lancet Oncol. 18(6): p. 812-822.
3. Issels RD, (2008) Hyperthermia adds to chemotherapy. Eur J Cancer. 44(17): p. 2546-54.
4. Issels RD, et al. (2010) Neo-adjuvant chemotherapy alone or with regional hyperthermia for localised high-risk soft-tissue sarcoma: a randomised phase 3 multicentre study. Lancet Oncol. 11(6): p. 561-70.
5. Issels RD, et al. (2018) Effect of Neoadjuvant Chemotherapy Plus Regional Hyperthermia on Long-term Outcomes Among Patients With Localized High-Risk Soft Tissue Sarcoma: The EORTC 62961-ESHO 95 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 4(4): p. 483-492.
6. Italiano A, et al. (2010) Effect of adjuvant chemotherapy on survival in FNCLCC grade 3 soft tissue sarcomas: a multivariate analysis of the French Sarcoma Group Database. Ann Oncol. 21(12): p. 2436-41.
7. Judson I, et al. (2014) Doxorubicin alone versus intensified doxorubicin plus ifosfamide for first-line treatment of advanced or metastatic soft-tissue sarcoma: a randomised controlled phase 3 trial. Lancet Oncol. 15(4): p. 415-23.
8. Le Cesne A, et al. (2014) Doxorubicin-based adjuvant chemotherapy in soft tissue sarcoma: pooled analysis of two STBSG-EORTC phase III clinical trials. Ann Oncol.
9. Pasquali S, et al. (2019) The impact of chemotherapy on survival of patients with extremity and trunk wall soft tissue sarcoma: revisiting the results of the EORTC-STBSG 62931 randomised trial. Eur J Cancer. 109: p. 51-60.
10. Pervaiz N, et al. (2008) A systematic meta-analysis of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma. Cancer. 113(3): p. 573-81.
11. Sarcoma Meta-analysis Collaboration (1997) Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft-tissue sarcoma of adults: meta-analysis of individual data. Sarcoma Meta-analysis Collaboration. Lancet. 350(9092): p. 1647-54.
12. Schuebbe G, et al. (2016) Effect of regional hyperthermia (RHT) in combination with neo-adjuvant chemotherapy for treatment of locally advanced high-risk soft-tissue sarcoma (HRSTS) is not dependent on etoposide. Abstract ID 0414, Oncol Res Treat 39(suppl 1): VII–191, 2016.
13. Seddon B, et al. (2017) Gemcitabine and docetaxel versus doxorubicin as first-line treatment in previously untreated advanced unresectable or metastatic soft-tissue sarcomas (GeDDiS): a randomised controlled phase 3 trial. Lancet Oncol.
14. Woll PJ, et al. (2012) Adjuvant chemotherapy with doxorubicin, ifosfamide, and lenograstim for resected soft-tissue sarcoma (EORTC 62931): a multicentre randomised controlled trial. Lancet Oncol. 13(10): p. 1045-54.

Volles Haus beim Patiententag 2019

Was das Leben von Krebspatienten leichter macht

Menschen mit Krebs, ihre Angehörigen und Freunde waren am letzten Märzwochenende vom Tumorzentrum München und von der Bayerischen Krebsgesellschaft e.V. bereits zum achten Mal eingeladen worden, sich darüber zu informieren, was das Leben von Krebspatienten leichter macht, was möglicherweise sogar Freude bereitet und das Wohlbefinden steigert. „Die grundlegende Idee des Patiententags besteht darin, den Menschen zu vermitteln, dass sie selbst etwas tun können, damit sie ihrem Schicksal nicht hilflos ausgeliefert sind", so Professor Volkmar Nüssler, geschäftsführender Koordinator des Tumorzentrums München.

Wer selbst handelt, wer selbst den Eindruck gewinnt, er kann etwas bewirken, der fühlt sich besser und tut auf diese Weise schon etwas für seine Gesundheit. Der Wunsch, handlungsfähig zu werden (oder zu bleiben), ist wahrscheinlich einer der wichtigsten Gründe dafür, dass sich beim Patiententag von Tumorzentrum und Bayerischer Krebsgesellschaft e.V. Jahr für Jahr Betroffene und andere Interessierte über die Kernbereiche Ernährung, Komplementärmedizin, Psychoonkologie und Bewegung informieren. Denn in diesen Bereichen sind Patienten autark: Sie entscheiden selbst, was sie essen, wie sie sich entspannen oder bewegen und welche zusätzlichen therapeutischen Angebote sie gegebenenfalls nutzen.

„Niemand kann täglich einen Einkaufswagen voll Brokkoli verzehren"

Bemerkenswert ist in diesem Zusammenhang, dass die allermeisten Patienten ihre Gestaltungsspielräume nicht „einfach so" nutzen, sondern sich sorgfältig informieren. Und spätestens an dieser Stelle kommt die Verantwortung von Ärzten und Therapeuten ins Spiel. Sie sind aufgefordert, Patienten und ihrem Umfeld die entsprechenden Info-Angebote zu machen.

Sozusagen stellvertretend sind in diesem Jahr Experten des Tumorzentrums und des CCC München sowie der Bayerischen Krebsgesellschaft e.V. dieser Verpflichtung nachgekommen.

Nicole Erickson ist Koordinatorin des Ernährungsteams am Klinikum Großhadern. Sie trat ein für eine pflanzenbasierte Ernährungsweise, klärte das Auditorium aber auch über die Bedeutung völlig übertriebener, massenmedial verbreiteter Meldungen zu Antikrebs-Wirkungen bestimmter Gemüsesorten auf: Es stimmt zwar prinzipiell, dass sich beispielsweise in Brokkoli Tumorzellwachstum-hemmende Inhaltsstoffe nachweisen lassen – um die entsprechende Wirkung im Menschen nachweisen zu können, müsste man allerdings täglich einen ganzen Einkaufswagen an Brokkoli zu sich nehmen.

Nicole Erickson

Wolfgang Doerfler

Nebenwirkungen verringern, Wohlbefinden steigern

Zwei häufige Nebenwirkungen einer Krebstherapie sind Fatigue und Polyneuropathie. Der Chefarzt des Krankenhauses für Naturheilweisen in München, Dr. Artur Wölfel, und der Facharzt für Neurologie und Arzt für Naturheilverfahren Wolfgang Doerfler widmeten sich ganz konkret dieser Fragestellung. Sie erläuterten die Möglichkeiten und Grenzen von Akupunktur und Öl-Zucker-Peelings. Zum Wohlbefinden von Krebspatienten trägt auch die Rückkehr in den ganz normalen Alltag bei. Wie sieht es aus bei der beruflichen Wiedereingliederung, gibt es flankierende Sozialleistungen? Über ihre Erfahrungen in diesem Bereich unterhielten sich die Patientin Gudrun Schuhmacher, die Sozialpädagogin Heide Perzlmaier und Werner Buchberger von der Bayerischen Krebsgesellschaft e.V.

Jede Bewegung zählt!

Den Abschlussvortrag beim diesjährigen Patiententag hielt Professor Michael H. Schoenberg. Der Bewegungsexperte machte klar, dass körperliche Aktivität das wirksamste Medikament gegen den Krebs darstellt. Mit anderen Worten: Ein bewegungsreicher Lebensstil schützt nicht nur vor der Entstehung von Krebs, sondern verbessert auch die Aussichten auf den Therapieerfolg. „Versuchen Sie nicht, Ihren inneren Schweinehund zu besiegen, sondern freunden Sie sich mit ihm an und führen Sie ihn so oft es eben geht Gassi", lautet Schoenbergs Empfehlung. Denn jede Art von Bewegung, sei es Rasenmähen, Klavierspielen oder Abspülen, trage dazu bei, die Erfolgsaussichten einer Krebstherapie zu verbessern, so der Experte.

Was können health professionals tun, um ihre Patienten zu motivieren, selbst aktiv zu werden? Zu dieser Frage hat das Tumorzentrum am Vorabend des Patiententages eine Fortbildung durchgeführt – siehe Bericht auf Seite 18.

IMiDs – Starke Partner

Kontinuität in der Myelomtherapie

1 Fachinformation REVLIMID® **2** Facon T et al. Blood. 2018; 131(3): 301–310 **3** McCarthy PL et al. J Clin Oncol. 2017; 35(29): 3279–3289 **4** Quach H et al. Leukemia. 2010; 24: 22–23 **5** Görgün G et al. Blood. 2010; 116(17): 3227–3237 **6** Moreau P et al. Ann Oncol. 2017; 28 (suppl 4): iv52–iv61

REVLIMID® 2,5 mg / 5 mg / 7,5 mg / 10 mg / 15 mg / 20 mg / 25 mg Hartkapseln. **Wirkstoff:** Lenalidomid. **Zusammensetzung:** Jede Kapsel enth. 2,5 mg / 5 mg / 7,5 mg / 10 mg / 15 mg / 20 mg / 25 mg Lenalidomid; sonst. Bestandteile: *Kapselinhalt:* Lactose, mikrokrist. Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat; *Kapselhülle:* Gelatine, Titandioxid (E171), Indigocarmin (E132) (nur 2,5/10/15/20 mg), Eisen(III)hydroxid-oxid x H_2O (E172) (nur 2,5/7,5/10/20 mg); *Drucktinte:* Schellack, Propylenglycol, Kaliumhydroxid, Eisen(II,III)-oxid (E172). **Anwendungsgebiete:** Als Monotherapie für die Erhaltungstherapie v. erwachsenen Pat. mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom nach einer autologen Stammzelltransplantation. Als Kombinationstherapie für die Behandl. v. erwachsenen Pat. mit unbehandeltem multiplem Myelom, die nicht transplantierbar sind. In Komb. mit Dexamethason für die Behandl. d. multiplen Myeloms bei erwachsenen Pat., die mind. eine vorausgegangene Therapie erhalten haben. Als Monotherapie für die Behandl. v. erwachsenen Pat. mit transfusionsabh. Anämie infolge myelodysplast. Syndrome mit Niedrig- o. Intermediär-1-Risiko in Verb. mit isolierter del(5q) als zytogenet. Anomalie, wenn andere Behandlungsopt. nicht ausreichend o. nicht angemessen sind (MDS). Als Monotherapie für die Behandl. v. erwachsenen Pat. mit rezidiviertem o. refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL). **Gegenanzeigen:** Schwangerschaft; gebärfähige Frauen, außer alle Bed. d. Schwangerschaftsverhütungsprogramms werden eingehalten; Überempf. gegen d. Wirkstoff o. einen d. sonst. Bestandteile. **Nebenwirkungen:** Sehr häufig: Leukopenie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie; Obstipation, Diarrhoe, Nausea, Hautrötung, Ekzem, Erbrechen, Muskelkrämpfe, Myalgie, Knochenschmerzen, Arthralgie, Fatigue, Ödeme einschl. periphere Ödeme; Fieber u. grippeart. Symptome; Parästhesie, Hyperästhesie, Schwindel, Tremor, Störung d. Geschmacksempfindung; Myokardinfarkt; Appetitlosigkeit; Hypokaliämie; venöse Thromboembolien, vorw. tiefe Venenthrombose u. Lungenembolie; Infektionen aller Art; Pneumonie, Infektion d. oberen Atemwege, Dyspnoe; verschwomm. Sehen; Katarakt; Nierenfunktionsstörungen; Vaskulitis; Diabetes; Kopfschmerzen; trockene Haut; Bauchschmerzen; Veränd. d. Stimmungslage, Schlafstörungen. Häufig: Sinusitis; Zahnfleischbluten, gastrointest. Blutungen (einschl. rektale Blutungen, Hämorrhoidalblutung, peptische Ulkusblutungen); Tumor-Flare-Reaktion; Hyper- o. Hypotonie, Bradykardie, Tachykardie, Arrhythmie; Hyperpigmentierung d. Haut; Ekzem, rissige Haut, Abschuppen o. Schälen d. Haut; Urtikaria, Pruritus, vermehrtes Schwitzen, Dehydrierung; Stomatitis, Mundtrockenheit, Dysphagie; Sodbrennen; Nierenversagen, Hämaturie; Herzinsuffizienz; erektile Dysfunkt.; Schlaganfall, Synkope; Muskelschwäche; Gelenkschwellung; Hypo-, Hyperthyreose, Hypomagnesiämie, -kalzämie, -phosphatämie; Depression; Taubheit; abnormale Leberwerte; Ataxie, Gleichgewichtsstörungen; Tinnitus; Eisenüberladung; Durst; Verwirrtheit; Zahnschmerzen; Gewichtsverlust. Gelegentlich: Intrakranielle Blutungen; Kreislaufstörungen; Verlust an Sehvermögen; Libidoverlust; erworbenes Fanconi-Syndrom; Colitis o. Typhlitis; renale Tubulusnekrose; Hautverfärbung, Lichtempfindlichkeitsreakt.; Basalzellkarzinom, Plattenepithelkarzinom d. Haut; allerg. Reaktion. Selten: Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse; Tumorlyse-Syndrom. Nicht bekannt: Pankreatitis; interstitielle Pneumonitis; akute Leberinsuffizienz, tox./zytolyt./cholestat. Hepatitis, gemischte zytolyt./cholestat. Hepatitis; seltene Fälle v. Rhabdomyolyse, einige wenn Lenalidomid mit einem Statin angewendet wurde; leukozytoklast. Vaskulitis; gastrointest. Perforation; Virusinfekt. (einschl. Reaktivierung v. Herpes-Zoster u. Hepatitis-B-Virus-Infekt.); Arzneimittelreakt. mit Eosinophilie u. system. Sympt.; Abstoßung eines transplant. soliden Organs **Warnhinweise:** Risiko für schwere, angeborene Fehlbildungen. Anw. nicht während Schwangerschaft oder Stillzeit. Bedingungen d. Schwangerschaftsverhütungsprogramms müssen erfüllt werden (männl. Pat.: Verwendung v. Kondomen; gebärf. Patientinnen: zuverl. Empfängnisverhütung; nicht-gebärf. Patientinnen: zuverl. Nachweis d. Nicht-Gebärfähigkeit). Stillen sollte während d. Behandl. abgebrochen werden. Erhöhtes Risiko f. venöse u. arterielle Thromboembolien. Pat. bzgl. sekundärer Primärmalignome (SPM) sorgfältig überwachen. Regelm. Blutbildkontr. notwendig. Vorsicht bei Pat. mit eingeschr. Nierenfunkt. Engm. Überw. von Pat. mit anamnestisch bek. allerg. Reakt. unter Thalidomid. Lenalidomid wird nicht für die Behandl. v. MCL-Pat. mit hoher Tumorlast empf., wenn alternative Behandlungsopt. z. Verf. stehen. Pat. mit unbehandeltem MM sind auf ihre Eignung, eine Lenalidomid-Kombinationstherapie zu tolerieren, sorgfältig zu beurteilen. Enthält Lactose. **Weitere wichtige Informationen entnehmen Sie der Zusammenfassung d. Merkmale d. Arzneimittels (Fachinformation).** **Darreichungsform u. Packungsgröße:** REVLIMID® 2,5 mg / 5 mg / 7,5 mg / 10 mg / 15 mg / 20 mg / 25 mg Hartkapseln - Packung mit 21 Hartkaps. (N1). REVLIMID® 2,5 mg / 5 mg / 10 mg / 15 mg Hartkapseln - Packung mit 7 Hartkaps. Verschreibungspflichtig. **Pharmaz. Untern.:** Celgene Europe B.V., Winthontlaan 6 N, 3526 KV Utrecht, Niederlande. **Stand d. Inf.:** Juni 2018 v2

Celgene

Celgene GmbH info@celgene.de www.celgene.de Tel.: 089/451519-010

Revlimid®
(Lenalidomid)

Erfahren, was Patienten wirklich bewegt

Erster Informationstag für medizinisches Fachpersonal

Ärzte sind für Diagnosen zuständig und verordnen passende Therapien, Gesundheitspflegerinnen sorgen für die praktische Umsetzung der Verordnungen, Therapeuten mobilisieren Patienten in jeder Hinsicht, Ernährungsberaterinnen kümmern sich um die Anpassung des Speiseplans und Psychoonkologen um die mentale Bewältigung. Und wie passt das für Patienten alles zusammen?

Diese Frage stand im Mittelpunkt einer Veranstaltung am Vorabend des achten Patiententags, die mit ihrem offiziellen Titel „Erster Informationstag für Ärzte und medizinisches Fachpersonal“ nur unzureichend beschrieben ist. Für Patienten „passt“ offenbar nicht alles zusammen. Es existieren anerkanntermaßen viele Einzelinstrumente zur Betreuung, allerdings werden viele Patienten trotz allem nicht wirklich erreicht, fühlen sich möglicherweise nicht ernst genommen oder mit wichtigen Fragen allein gelassen.

Mitfühlen, hinhören, informieren

Neben der rein „technischen“ Betreuung ist es notwendig, durch empathisches Fragen, durch Hinhören und nicht suggestives Informieren Patienten in die Lage zu versetzen, möglichst selbstbestimmte Entscheidungen zu treffen, wie Michael H. Schoenberg in seinem Eröffnungsvortrag ausführte. Dieses sogenannte Nudging bringt nicht nur eine größere Nähe, sondern eröffnet dem Patienten im besten Fall Möglichkeiten, selbst etwas für sich und seinen Therapieerfolg zu tun.

Wer Patienten in dieser Hinsicht fördern und beraten will, muss sich selbst Kompetenz angeeignet haben, und zwar auch zu Fragen, die nicht in ganz unmittelbarem Zusammenhang mit der klassischen Krebstherapie stehen. Ein für Patienten wie Fachleute immer mehr in den Fokus rückendes Thema ist in diesem Zusammenhang die Mikrobiomforschung. Dirk Haller vom Lehrstuhl für Ernährung und Immunologie der TUM berichtete über Möglichkeiten, die Darmflora zu beeinflussen und das möglicherweise resultierende therapeutische Potenzial.

Warnung vor Krebsdiäten

In Sachen Ernährung ist der Beratungsbedarf für Patienten nach wie vor sehr groß. Dass sich mit einer angepassten, sprich abwechslungsreichen und pflanzenbasierten Ernährungsweise das Wiedererkrankungsrisiko deutlich senken lässt, betonte Hans Hauner, Leiter des Instituts für Ernährungsmedizin am Klinikum rechts der Isar. So unscharf diese Empfehlung auf den ersten Blick sein mag, so klar war seine eindringliche Warnung vor sogenannten Krebsdiäten. Sie brächten nichts und könnten im Zweifel großen Schaden anrichten.

Gewichtsabnahme und die ihr nicht selten zugrunde liegende Mangelernährung müsse mehr in das Bewusstsein aller Betreuer von Tumorpatienten rücken, forderte der Spezialist für Kachexie, speziell bei gastrointestinalen Tumoren, Marc Martignoni vom Klinikum rechts der Isar. Er forderte, dass überall dort, wo Tumorpatienten langfristig betreut werden, die kontinuierliche Beobachtung und Dokumentation des Ernährungszustands zum Standard gehören sollte.

Fortsetzung geplant

Eine ähnlich hohe Aufmerksamkeit ist nötig, wenn es um die frühzeitige Erkennung des häufig vorkommenden Fatigue-Syndroms geht. Die Hämato-Onkologin und Psychoonkologin Carola Riedner forderte in diesem Zusammenhang ein geeignetes Screening und eine Schulung zum individuell angepassten Bewegungs- und Entspannungstraining.

Am Ende der Veranstaltung waren sich die etwa 200 Teilnehmer einig, dass dieser erste Informationstag zu ganz besonderen Bedürfnissen von Tumorpatienten nicht der letzte gewesen sein sollte.

Warum ein Infotag am Vorabend des Patiententags?

Fragen an Volkmar Nüssler, Koordinator des TZM

Das war der erste Infotag für health professionals, der bewusst Themen der tags darauf stattfindenden Patientenveranstaltung aufgriff.

VN: Die Einrichtung eines solchen Infotags war eigentlich schon lange überfällig. Vor mehr als zehn Jahren haben wir mit den TZM Essentials eine der mittlerweile größten Fortbildungen für hämato-onkologisch engagierte Ärztinnen und Ärzte der Region eingeführt. Einige Jahre später haben wir gemeinsam mit der Bayerischen Krebsgesellschaft e.V. den sogenannten Patiententag für Menschen mit Krebs und ihre Angehörigen oder Freunde konzipiert.

Dazu haben Sie immer auch interessierte Ärzte und interessiertes Assistenzpersonal mit eingeladen.

VN: Genau das ist der Punkt: Uns wurde bei diesen Patiententagen immer klarer, dass medizinische Experten, neben den Ärzten eben Pflegekräfte, Therapeuten oder Ernährungsberater, mehr wissen sollten über die Bedürfnisse ihrer Patienten. Und aus dieser Überlegung heraus ist der heuer erstmals durchgeführte Informationstag entstanden.

Was zeichnet diese Zielgruppe aus?

VN: Speziell Gesundheitspflegerinnen und Gesundheitspfleger, aber auch Therapeuten und Ernährungsberater verbringen vergleichsweise viel Zeit mit Patientinnen und Patienten. Sie haben deshalb einen ganz anderen Zugang zu ihnen als behandelnde Ärzte. Ihnen werden Fragen gestellt wie: „Was kann ich sonst noch tun, damit es mir besser geht?“. Und auf Fragen dieser Art sollen sie kompetent antworten können, darum geht es im Wesentlichen.

Empathisches Fragen, Hinhören und nicht suggestives Informieren empfahl Prof. Michael H. Schoenberg in seinem Eröffnungsvortrag.

Dirk Haller berichtete im Zusammenhang mit der Mikrobiomforschung über die Möglichkeit, die Darmflora zu beeinflussen.

Individuell angepasstes Bewegungs- und Entspannungstraining zur Bekämpfung der Fatigue forderte Carola Riedner.

Hans Hauner erklärte, dass sich durch abwechslungsreiche und pflanzenbasierte Ernährung das Wiedererkrankungsrisiko deutlich senken läßt.

Marc Martignoni forderte die kontinuierliche Beobachtung und Dokumentation des Ernährungszustands von langfristig betreuten Tumorpatienten.

Aufmerksame Zuhörer im vollbesetzten Hörsaal A.

Viszeralchirurgie
und Metastasierung

Dr. med. Markus Wagner
Abteilung für Chirurgie, Klinikum Seefeld[1]

Stahl, Strahl und Chemie – dieses Dreigestirn zur Behandlung von Patienten mit Krebserkrankungen hat sich in den letzten Jahren stark erweitert. Angesichts immer zielgerichteter wirkender Systemtherapeutika und beachtlicher Fortschritte bei den lokal ablativen Verfahren wie SIRT und IRE stellt sich die Frage nach dem Stellenwert der Chirurgie, speziell im lokal fortgeschrittenen beziehungsweise metastasierten Stadium einer malignen Tumorerkrankung.

1. Einführung

In den letzten Jahren hat sich die Therapie vieler Tumorerkrankungen stark gewandelt, und teilweise sind aus ehemals kaum beeinflussbaren Entitäten heilbare Erkrankungen geworden, oder es ist zumindest gelungen, die Neoplasie zu einer chronischen Erkrankung zu machen. Auch im lokal fortgeschrittenen beziehungsweise im metastasierten Stadium ließen sich Prognose und Lebensqualität betroffener Patienten durch die Entwicklung und Einführung zielgerichteter Systemtherapeutika deutlich verbessern. Einen nicht zu vernachlässigenden Anteil daran haben zudem neue technische Entwicklungen bei den lokal ablativen Verfahren wie die Selektive Interne Radiotherapie (SIRT) oder die Irreversible Elektroporation (IRE), die das Spektrum der Metastasentherapie erheblich erweitern.

Es drängt sich damit die Frage auf, ob die Chirurgie überhaupt noch eine Rolle spielt. Und wenn ja, welche? Nachdem chirurgische Interventionen im fernmetastasierten Stadium einer Krebserkrankung von jeher einen eher defensiven und oft rein palliativen Charakter hatten, ergeben sich mit dem Konzept der Oligometastasierung heute auch für die Chirurgie neue Möglichkeiten [3, 4]. Welchen Stellenwert die Chirurgie im Reigen der genannten Therapeutika und Therapieverfahren einnehmen kann, wird in diesem Beitrag erläutert.

[1] Dieser Beitrag entstand auf Grundlage eines Vortrags des Autors beim 21. Herrschinger Hämato-Onkologie-Symposium am 30. März 2019 in Herrsching am Ammersee.

2. Das Konzept der Oligometastasierung

Ein Wegbereiter für das Konzept der Oligometastasierung findet sich bereits in der sogenannten Theorie des Seed and Soil, die der englische Arzt Stephan Paget 1889 aufstellte [27].

> *»Metastizing cells may seed specific organs as a function of the seeding tumor cell number and characteristics as well as the receptivity of the host organ.«*

Sie vergleicht sich absiedelnde Tumorzellen mit dem Samen einer Pflanze, die ihrerseits für den metastasierenden Tumor steht. Die Zahl der sich absiedelnden Zellen, ihre Charakteristik und der „Boden" – sprich Zielorgan oder Zielgewebe –, auf den sie treffen, entscheiden Paget zufolge über das Ausmaß der Metastasierung. Mit anderen Worten: Das Metastasierungspotenzial einer Tumorzelle hängt ab von ihren Wechselwirkungen (cross-talk) mit homöostatischen Faktoren, die das Tumorzellwachstum, das Überleben, die Angiogenese, die Invasion und die Metastasierung fördern [14].

Wenige Jahre später eroberte die Annahme des amerikanischen Chirurgen Halsteds die chirurgische Welt. Sie besagt, dass die Ausbreitung einer Krebserkrankung „kontinuierlich" erfolgt [20]:

> *»Cancer of the breast in spreading centrifugally preserves in the main continuity with the original growth, and before involving the viscera may become widely diffused along surface planes.«*

Mit anderen Worten: Je radikaler der Primärtumor reseziert wird, desto geringer ist das Risiko einer Metastasierung. Tatsächlich gipfelten Halsteds Erkenntnisse in der Einführung der radikalen En-bloc-Chirurgie [19, 20]. Die radikale Mastektomie nach Halsted, die radikale Hysterektomie nach Wertheim-Meigs und die Rektumexstirpation nach Miles mit der jeweils standardmäßig vorzunehmenden systematischen Dissektion des regionären Lymphabflussgebietes (LAD): diese Verfahren bildeten die Blaupause für eine Vielzahl von Tumorentitäten und stellen das onkologische Operationsprinzip des 20. Jahrhunderts dar.

Neben dieser sogenannten „kontinuierlichen" Theorie entwickelte sich die Überzeugung, dass Krebs eine systemische Erkrankung ist, Tumorzellen also von Anfang an mehr oder weniger ubiquitär auftreten können. Die radikale Intervention zur Therapie lokaler oder regionaler Tumormanifestationen könne deshalb das Überleben nicht wesentlich verlängern, so die Rationale der „systemischen" Theorie. Durch diese Einsicht wurde das Halsted-Dogma mit seiner Supra-Radikalität aufgeweicht. Beim Mammakarzinom ist nicht mehr die Mastektomie State of the Art, sondern die brusterhaltende Operation (BET) mit Entfernung des markierten Wächter(Sentinel)-Lymphknotens anstelle der routinemäßig durchgeführten Axilladissektion. Dieses vermindert aggressive Vorgehen hat sich mittlerweile dank der Ergebnisse aus der LION-Studie auch in der Therapie des Ovarialkarzinoms etabliert, und es kann hier ebenfalls auf die standardmäßige paraaortale Lymphonodektomie (LNE) verzichtet werden [21].

Allerdings können sowohl die kontinuierliche als auch die systemische Theorie nicht erklären, was heute über Tumorprogression aus

klinischer Erfahrung und auf dem Boden molekulargenetischer Erkenntnisse bekannt ist: Tumoren sind nicht entweder nur lokal oder systemisch verbreitet. Es gibt offensichtlich auch ein sogenanntes intermediäres Stadium, in dem vereinzelte Metastasen in der Nachbarschaft zum Wirtsorgan vorliegen. Samuel Hellman und Ralph Weichselbaum prägten dafür im Jahr 1995 den Begriff „Oligometastasierung". Die Oligometastasierung bezeichnet einen intermediären Zustand zwischen lokal beschränktem Tumorstadium und dem Vorliegen einer „echten" polytop fernmetastasierten Erkrankung.

Bei bestimmten Tumoren sind Metastasen auf ein einziges oder eine begrenzte Anzahl von Organen beschränkt, wobei Tumorgröße und histologisches Grading Hauptgrundlage für das Tumorstaging sind und mit der Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Metastasen korrelieren. Eine klinisch signifikante Oligometastasierung kann für betroffene Patienten (trotz der Metastasierung) die Chance auf Kuration eröffnen. Nachgewiesenermaßen profitieren sie von einer gezielten Bekämpfung der (wenigen) Metastasen im Sinn eines verlängerten Überlebens [22, 39].

Etabliert ist dieses Therapiekonzept insbesondere bei Leber- und Lungenmetastasen des kolorektalen Karzinoms. Aber auch bei vielen anderen Tumorentitäten werden Metastasen erfolgreich und teilweise kurativ reseziert (Übersicht 1).

Übersicht 1. Die chirurgische Intervention bei Oligometastasierung ist etabliert bei

- Leber- und Lungenmetastasen kolorektaler Karzinome,
- Gastrointestinalen Stromatumoren (GIST),
- Lungenmetastasen von Weichteilsarkomen,
- Lebermetastasen und zur Debulking-OP bei neuroendokrinen Tumoren (NET),
- Hirnmetastasen nicht kleinzelliger Lungenkarzinome (NSCLC).

Motiviert durch Therapieerfolge bei diesen Entitäten wächst mittlerweile auch die Bedeutung der chirurgischen Resektion bei Oligometastasen nicht gastrointestinaler Tumoren, wie dem Nierenzellkarzinom, dem Mammakarzinom oder dem malignen Melanom. Exemplarisch werden im Folgenden die Tumorentitäten GIST, Pankreaskarzinom und die Peritonealkarzinose infolge eines kolorektalen Karzinoms beschrieben, um Spannweite und Grenzen der Metastasenchirurgie aufzuzeigen.

Tabelle 1: Prognosefaktoren für GIST. Das Metastasierungsrisiko ist auch von der Lage des Tumors abhängig. Adaptiert nach [26].

Gruppe	Parameter		%-Anteil der Patienten mit progressiver Erkrankung | Metastasierungsrisiko			
	Tumorgröße (cm)	Mitosen (pro 50 HPF)	Magen	Duodenum	Jejunum, Ileum	Rektum
1	≤2	≤5	0% | kein	0% | kein	0% | kein	0% | kein
2	>2 ≤5	≤5	1,9% | sehr niedrig	8,3% | niedrig	4,3% | niedrig	8,5% | niedrig
3a	>5 ≤10	≤5	3,6% | niedrig	34% | hoch	24% | mäßig	57% | hoch
3b	>10	≤5	12% | mäßig	34% | hoch	52% | hoch	57% | hoch
4	≤2	>5	0%	?	50%	54%
5	>2 ≤5	>5	16% | mäßig	50% | hoch	73% | hoch	52% | hoch
6a	>5 ≤10	>5	55% | hoch	86% | hoch	85% | hoch	71% | hoch
6b	>10	>5	86% | hoch	86% | hoch	90% | hoch	71% | hoch

3. Fortgeschrittene Gastrointestinale Stromatumoren (GIST)

Ein modellhaftes Beispiel für die Effektivität der Kombination von Chirurgie und Systemtherapie stellt die Therapie der fortgeschrittenen GIST dar [32]. Das Metastasierungsrisiko von GIST ist nicht nur von der Tumorgröße und von der mitotischen Aktivität, sondern auch vom Ort der Läsion abhängig (Tab. 1). Betroffene Patienten können weder durch alleinige Chirurgie noch durch die alleinige medikamentöse Therapie geheilt werden oder eine dauerhafte Remission erreichen. Durch die Kombination beider Modalitäten gelingt jedoch in vielen Fällen eine langfristige Tumorkontrolle (Übersicht 2).

Übersicht 2: Fortgeschrittene GIST – Kombination von Chirurgie und systemischer Therapie

- Zur Therapieplanung ist eine Mutationsanalyse unverzichtbar!
- Nach initial gutem Ansprechen auf Imatinib kommt es zu therapierefraktären Sekundärmutationen: Therapie durch Kombination von Chirurgie und Systemtherapie.
- Bei großen und ungünstig gelegenen GIST ist neoadjuvante Systemtherapie indiziert.
- In der metastasierten Situation können die Residualtumorresektion (bei generalisiertem Ansprechen) und die Resektion fokal progredienter Metastasen sinnvoll sein.

Aufgrund ihrer charakteristischen Tumorbiologie mit Mutationen in den Protoonkogenen c-KIT und PDGFR [26], die das Ansprechen auf beziehungsweise die Resistenz gegen Tyrosinkinase-Hemmer bedingen und unter Systemtherapie in einzelnen Tumorläsionen neu (im Sinne von Sekundärmutationen) auftreten können, ergeben sich bei gastrointestinalen Stromatumoren folgende Ansätze für ein chirurgisches Vorgehen.

- Bei großen Primärtumoren kann nach einem Downsizing durch neoadjuvante Chemotherapie eine organerhaltende, limitierte Operation ermöglicht werden [2].

- Eine weitere Option ist die Resektion des Residualtumors oder einer Tumorläsion, die nach oder unter laufender Systemtherapie weiter progredient ist: Sie kann die Entwicklung eines resistenten Tumorklons verhindern und so die Umstellung auf eine Zweit- oder Drittlinientherapie mit anderen TKIs (etwa Sunitinib oder Regorafenib) weiter hinauszögern [32].

Bei diffuser Metastasierung (abdominale Sarkomatose) verbleiben nur rein palliative Eingriffe mit dem Ziel, einen Ileus oder Blutungen zu vermeiden.

4. Metastasiertes Pankreaskarzinom (mPDCA)

Ganz anders sieht die Situation beim Pankreaskarzinom aus. Es ist derzeit die vierthäufigste Ursache krebsbedingter Mortalität in westlichen Industrieländern [33] und wird Vorhersagen zufolge innerhalb des nächsten Jahrzehnts die zweithäufigste Ursache werden [31]. Die Prognose des duktalen Karzinoms hat sich in den letzten Jahren nur unwesentlich verbessert: Mit einer globalen 5-Jahres-Überlebensrate von etwa 5% hat

Was wahre Stärke ausmacht?

Ein sanfter Auftritt.

EMPLICITI® - DIE SANFTE VERSTÄRKUNG FÜR DIE IMiD®-BASIERTE* THERAPIE

- für ein verlängertes progressionsfreies Überleben[1,2]
- für ein verlängertes Gesamtüberleben[2,3]
- mit einer überzeugenden Verträglichkeit[1,2]

Empliciti® (elotuzumab)

Bristol-Myers Squibb

Immunonkologie

bms-onkologie.de

* IMiD® = immunmodulatorische Substanz, bezieht sich auf die zugelassene Kombination mit Revlimid® und Dexamthason.

1. Lonial S et al. Poster 8040 presented at the 54th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO), 01–05 June 2018, Chicago, USA.
2. EMPLICITI®, aktuelle Fachinformation.
3. Lonial S et al. Poster 8028 presented at the 53rd Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO), 02–06 June 2017, Chicago, USA.

EMPLICITI® 300 mg / 400 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.
Wirkstoff: Elotuzumab. **Sonst. Bestandteile:** Sucrose, Natriumcitrat, Citronensäuremonohydrat, Polysorbat 80. **Anwendungsgebiete:** EMPLICITI® ist in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei Erwachsenen indiziert, welche mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Nebenwirkungen: Sehr häufig:** Herpes Zoster, Nasopharyngitis, Pneumonie, Infekt der oberen Atemwege, Lymphopenie, Kopfschmerzen, Husten, Diarrhoe, Fatigue, Fieber, Gewichtsverlust. **Häufig:** Hypersensitivität, Stimmungsschwankungen, Hypästhesie, tiefe Venenthrombose, oropharyngeale Schmerzen, Nachtschweiß, Schmerzen in der Brust, infusionsbedingte Reaktionen. **Gelegentlich:** Anaphylaktische Reaktion. Weitere Hinweise siehe Fachinformation. Verschreibungspflichtig. Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen. **Pharmazeutischer Unternehmer:** Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Plaza 254, Blanchardstown Corporate Park 2, Dublin 15, D15 T867, Irland. **Stand des Textes:** v2 aktuelle Fachinformation.

© Bristol-Myers Squibb, 689DE19SD00378-01 / 02.2019

das duktale Pankreaskarzinom die schlechteste Prognose aller gastrointestinalen Malignome. Die Gründe dafür liegen in einem aggressiven lokalen Tumorwachstum mit hoher Tendenz zur Rezidivierung sowie einer ausgeprägten Neigung zur Frühmetastasierung. Nur 10%–20% der Patienten präsentieren sich bei Diagnosestellung mit noch lokal resektablen Tumoren. Bei diesen Patienten führt eine Resektion, gefolgt von adjuvanter Chemotherapie zu 5-Jahres-Überlebensraten von etwa 20% [24].

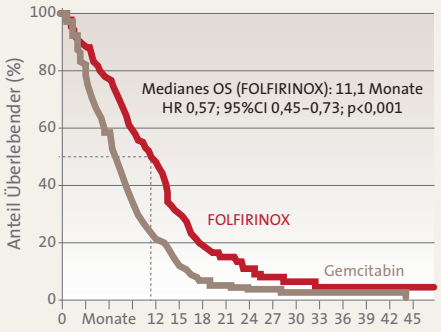


Abbildung 1: Gesamtüberleben nach (ausschließlich) medikamentöser Therapie des fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms mit Gemcitabin versus FOLFIRINOX. Adaptiert nach [7].

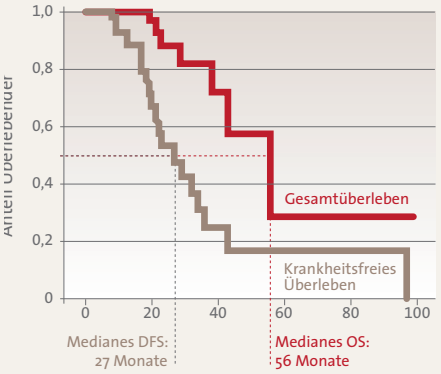


Abbildung 2: Pankreasresektion nach erfolgreicher neoadjuvanter Chemotherapie (pathologische Komplettremission der Metastasen). Auswirkungen auf Gesamtüberleben und krankheitsfreies Überleben. Adaptiert nach [15].

Eine deutliche Verbesserung in der Therapie des fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms hat die Einführung der 4-fach-Chemotherapie mit FOLFIRINOX gegenüber der Monotherapie mit Gemcitabin gebracht: In der Studie von Conroy wird ein medianes Gesamtüberleben von 11,1 Monaten berichtet: Das entspricht größenordnungsmäßig den Ergebnissen, die sich chirurgisch (und mit adjuvanter Chemotherapie) bei lokal resektablen Tumoren erreichen lassen (Abb. 1) [7].

Noch beeindruckender sind die Ergebnisse mit FOLFIRINOX in der adjuvanten Systemtherapie bei Patienten mit R0/R1-resezierten Pankreaskarzinomen: Das mediane krankheitsfreie Überleben verdoppelte sich in der FOLFIRINOX-Gruppe gegenüber der Gemcitabin-Gruppe auf 21,6 Monate. Das mediane Gesamtüberleben wurde von 35 Monaten (Gemcitabin) auf 54,4 Monate (FOLFIRINOX) verlängert [8]. Diese Ergebnisse der französischen Studie PRODIGE 24 haben die FOLFIRINOX-Therapie in der Adjuvanz nach R0/R1-Resektion zum neuen Standard werden lassen.

Eine Tumorresektion im metastasierten Stadium ist aufgrund der schlechten Ergebnisse in den aktuell gültigen nationalen und internationalen Leitlinien grundsätzlich nicht empfohlen. Die italienische Arbeitsgruppe um Butturini aus Verona ist aber der interessanten Frage nachgegangen, ob es eine kleine Gruppe von Patienten gibt, die dennoch von einer chirurgischen Resektion profitieren kann. In einer retrospektiven, aber sehr großen Studie wurden 535 Patienten mit einem Pankreaskarzinom im hepatisch-oligometastasierten Zustand analysiert [15]. Sie wurden im Sinne einer Induktionschemotherapie entweder mit FOLFIRINOX, Gemcitabin-Monotherapie oder Gemcitabin plus nab-Paclitaxel neoadjuvant behandelt. Bei 24 Patienten (4,5%) gelang die komplette Remission der Lebermetasen. Bei ihnen wurde der Pankreastumor reseziert, und zwar in 88% der Fälle im Sinn einer R0-Resektion. Diese Patienten erreichten ein medianes PFS von 27 Monaten und ein errechnetes Gesamtüberleben von 56 Monaten (Abb. 2). Das bedeutete für diese hoch selektionierte Patientengruppe gegenüber der alleinigen Chemotherapie mit FOLFIRINOX mehr als eine Verdopplung des medianen PFS.

Ein weiteres, typisches Problem beim Pankreaskarzinom ist das bei Diagnosestellung meist bereits weit fortgeschrittene Tumorwachstum. In den meisten Fällen sind die Tumoren gar nicht oder nur fraglich R0-resezierbar [12, 16]. Durch eine neoadjuvante Systemtherapie kann die Resektabilität um etwa 30% erhöht werden. Allerdings ist das Ansprechen auf die Systemtherapie präoperativ nur bedingt evaluierbar.

So führt FOLFIRINOX nicht zu einer Reduktion des formalen Grades der Gefäßbeteiligung, was eben nicht mit einer möglichen R0-Resektion korreliert. Trotz moderner Bildgebung lassen sich posttherapeutische Fibrose und vitales Tumorgewebe nicht sicher voneinander unterscheiden. Schlussfolgerung: Alle Patienten, die unter neoadjuvanter Therapie keinen Progress zeigen, sollten operativ exploriert werden, um die Resektabilität des Tumors zu überprüfen [24].

Ähnlich wie bei den hämatologischen Erkrankungen wird auch bei soliden Tumoren der molekulargenetische Footprint immer wichtiger. Einen Ausblick, wie die Behandlung von Patienten mit Pankreaskarzinom in Zukunft individualisiert werden könnte, gibt eine Studie aus Australien.

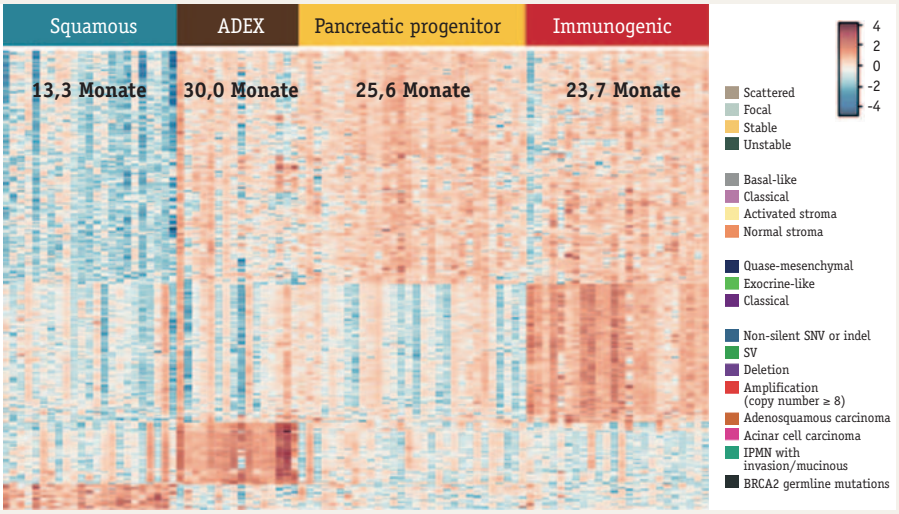


Abbildung 3: Die molekulargenetische Analyse des Tumorgenoms identifiziert vier molekulare Subtypen des Pankreaskarzinoms, die mit unterschiedlichen medianen Überlebenszeiten assoziiert sind. Adaptiert nach [1].

Bailey und Kollegen haben anhand von fast 500 Patienten das Pankreaskarzinom genetisch analysiert und konnten dabei vier molekulare Subtypen charakterisieren, die sich hinsichtlich biologischem Verhalten und Prognose voneinander unterscheiden [1]. Das Pankreaskarzinom mit diesen vier Subtypen als plurale Entität zu begreifen, kann die unterschiedliche Reaktion sowohl auf Chemotherapie als auch auf chirurgische Eingriffe erklären. Gleichzeitig bietet die Identifizierung dieser molekularen Subtypen die Chance, auch für das Pankreaskarzinom eine individualisierte Therapie zu entwickeln (Abb. 3).

Zusammengefasst empfehlen die internationalen und nationalen Leitlinien beim mPDCA prinzipiell keine Tumorresektion. Aktuelle Studien liefern allerdings Hinweise dafür, dass es möglicherweise Patienten mit Pankreaskarzinom im hepatisch oligometastasierten Stadium gibt, die von einer Tumor- und Metastasen-Resektion profitieren könnten [9, 24].

5. Peritonealkarzinose nach kolorektalem Karzinom

Ganz im Sinn des Oligometastasierungskonzepts haben sich Therapieoptionen und Prognose für Patienten mit Leber- und Lungenmetastasen respektive Lokalrezidiv eines kolorektalen Karzinoms deutlich gebessert. Die Therapieerfolge bei Peritonealkarzinose nach CRC sind dagegen weiterhin als deletär zu bezeichnen.

Für die Therapie von Leber- und Lungenmetastasen und auch für die Lokalrezidivtherapie existieren mehr oder weniger evidenzbasierte Algorithmen. Anders bei der Peritonealkarzinose: Sie ist mit Abstand mit der schlechtesten Prognose vergesellschaftet, Daten aus prospektiv randomisierten Studien liegen kaum vor.

Die in den letzten Jahren beim CRC zu verzeichnende Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens ist vornehmlich auf den Fortschritt bei der Therapie von Lebermetastasen zurückzuführen. Die Peritonealkarzinose wird in manchen Studien unter Lebermetastasen subsumiert oder stellt gar ein Ausschlusskriterium dar. Trotz aller Bemühungen versterben die meisten Patienten etwa 7 bis 12 Monate nach der Diagnose [6, 17, 23].

Abbildung 4: Vollständig von Tumorgewebe durchsetztes Omentum majus (großes Netz), auch als omental cake bezeichnet.

Abbildung 5: Aufgrund massiver Tumorinfiltration müssen häufig En-bloc-Resektionen durchgeführt werden, hier bestehend aus Rectosigmoid, Uterus, Adnexen und Douglasperitoneum.

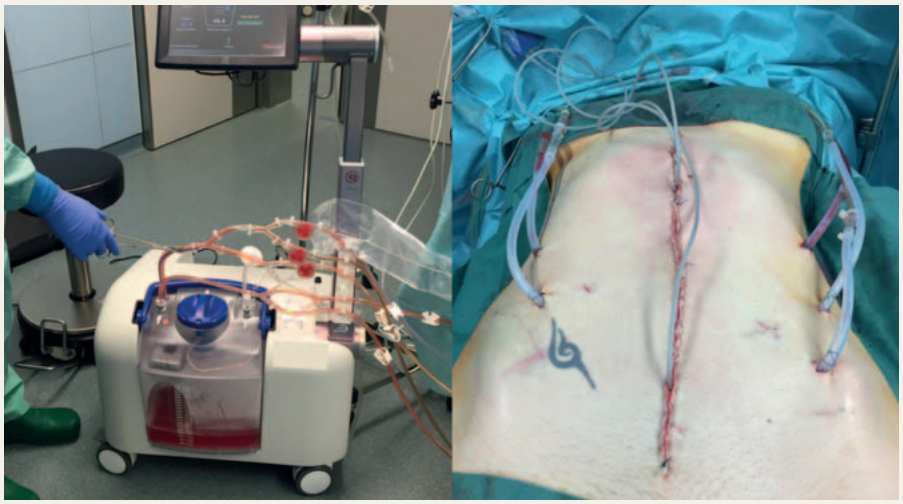


Abbildung 6: Nach Abschluss der Zytoreduktion kann die intraperitoneale, hypertherme Chemoperfusion (HIPEC, meist mit Oxaliplatin) erfolgen. Sie dauert zwischen 60 und 90 Minuten bei 42 Grad Celsius.

Durch die Einführung moderner Chemotherapie-Tripletten wie FOLFOX/FOLFIRI mit und ohne Antikörpertherapie konnte das 5-Jahres-Überleben von etwa 7 Monaten auf 15–22 Monate verlängert werden [28]. Durch die Beobachtung, dass die wenigsten Patienten mit einer Peritonealkarzinose zusätzlich weitere Orte der Metastasierung aufweisen, entwickelte sich die Vorstellung von der Peritonealkarzinose als einer Kompartmenterkrankung. Darauf fußt das chirurgische Konzept einer optimalen Zytoreduktion mit dem Ziel einer makroskopischen Tumorfreiheit in der Bauchhöhle [13, 35]. Die eigentliche Resektion beginnt meist mit der Omentektomie des Omentum majus, das als sogenannter omental cake vollständig von Tumorzellen durchsetzt sein kann (Abb. 4). Vergleichsweise häufig muss aufgrund massiver Tumorinfiltrationen eine En-bloc-Resektion erfolgen (Abb. 5).

Zum Abschluss des Eingriffes kann eine intraperitoneale hypertherme Chemoperfusion (HIPEC) erfolgen (Abb. 6). Diese vielstündigen Eingriffe erfordern eine geeignete Patientenselektion [18]. Dies vorausgesetzt können diese großen Operationen mit nicht erhöhter Mortalität und Morbidität sowie einer guten Lebensqualität durchgeführt werden [29].

In den randomisierten Studien von Verwaal [37, 38] und bestätigt von der Matched-pair-

Analyse von Elias [11] konnte durch die Kombination von Zytoreduktion und HIPEC beim metastasierten CRC eine deutliche Verlängerung des medianen Überlebens auf 63 Monate gezeigt werden (Abb. 7). Eine Vielzahl von Beobachtungsstudien unterstützt diese Ergebnisse [5, 10, 25, 35, 36].

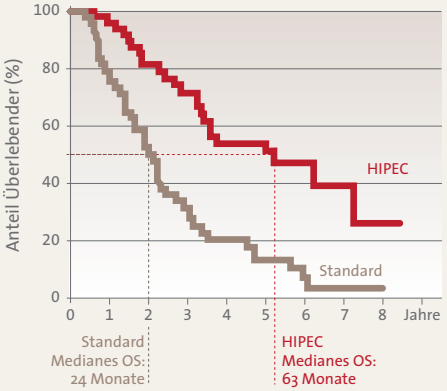


Abbildung 7: Effekte der kompletten Zytoreduktion mit und ohne HIPEC (mit Oxaliplatin) zur Therapie der Peritonealkarzinose nach kolorektalem Karzinom auf das Gesamtüberleben. Adaptiert nach [8].

Allerdings ist die Bedeutung der HIPEC aufgrund von Daten der randomisierten Studie PRODIGE 7 zuletzt wieder relativiert worden [30]. Präsentiert bei der ASCO-Jahrestagung 2018, konnte die – mit einigen Mängeln behaftete und noch nicht endgültig publizierte – Studie gegenüber der optimalen Zytoreduktion keinen Vorteil einer zusätzlichen HIPEC mit Oxaliplatin belegen. Das mediane Überleben betrug in beiden Armen rund 41 Monate. Zumindest die Bedeutung der optimalen chirurgischen Zytoreduktion (ob mit oder ohne HIPEC) ist damit jedoch belegt, da die Überlebenszeit mit 41 Monaten [30] gegenüber der mit Chemotherapie allein erreichbaren (15,2 Monate [23]) deutlich verlängert ist. Ob die Rolle des HIPEC zukünftig in einer anderen prospektiv randomisierten Studie geprüft werden wird, erscheint fraglich. Zu komplex und aufwendig ist es angesichts der hohen Belastung der Patienten, ein vergleichbares Setting bezüglich Histologie, Ausmaß der Peritonealkarzinose, systemischer Chemotherapie mit und ohne HIPEC zu erreichen.

6. Fazit

Abschließend ist festzuhalten, dass sich in den letzten Jahren bei zahlreichen Tumorerkrankungen durch das Zusammenspiel zielgerichteter Systemtherapien, lokal ablativer Verfahren und verbesserter chirurgischer Strategien neue Optionen auch im Stadium der Oligometastasierung ergeben haben. Voraussetzung hierfür ist eine geeignete Selektion; denn es gilt, Patienten mit einer vergleichsweise wenig aggressiven Tumorbiologie zu identifizieren (Übersicht 3). Durch eine entsprechend personalisierte Therapieplanung ist im Einzelfall eine Kuration erreichbar [34].

Übersicht 3. Selektionskriterien für Resektionsoperationen bei Oligometastasierung:

- Weniger als 5 Metastasen,
- Befall nur eines Organs,
- Primarius ist entfernt oder entfernbar,
- Ansprechen auf eine präoperative Systemtherapie,
- krankheitsfreies Intervall von mehr als 12 Monaten,
- guter Allgemeinzustand und hohe Motivation des Patienten.

Literatur

1. Bailey P, Chang DK, Nones K, et al. (2016) Genomic analyses identify molecular subtypes of pancreatic cancer. Nature. 531(7592):47-52. doi:10.1038/nature16965.

2. Bauer H, Bruch HP (2011) Organisationsformen der Notfallmedizin aus Sicht der DGCH und des BDC. Chirurg. 82(4):326-333. doi:10.1007/s00104-010-2024-1.

3. Bruns CJ (2016) Expansion of the surgical spectrum through novel oncological therapies. Chirurg. 87(5):369-370. doi:10.1007/s00104-016-0195-0.

4. Bruns CJ (2018) Rolle der Viszeralchirurgie bei Oligometastasierung. Chirurg. July:1-2. doi:10.1007/s00104-018-0664-8.

5. Cao C, Yan TD, Black D, et al. (2009) A Systematic Review and Meta-Analysis of Cytoreductive Surgery with Perioperative Intraperitoneal Chemotherapy for Peritoneal Carcinomatosis of Colorectal Origin. Ann Surg Oncol. 16(8):2152-2165. doi:10.1245/s10434-009-0487-4.

6. Chu D (1988) Peritoneal Carcinomatosis in Nongynecologic Malignancy. Cancer. June:1-4.

7. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. (2011) FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. N Engl J Med. 364(19):1817-1825. doi:10.1056/NEJMoa1011923.

8. Conroy T, Hammel P, Hebbar M, et al. (2018) FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. N Engl J Med. 379(25):2395-2406. doi:10.1056/NEJMoa1809775.

9. Damanakis AI, Bruns C (2018) Oligometastasierung beim Pankreaskarzinom. Chirurg. July:1-6. doi:10.1007/s00104-018-0626-1.

10. Elias D, Gilly F, Boutitie F, et al. (2010) Peritoneal Colorectal Carcinomatosis Treated With Surgery and Perioperative Intraperitoneal Chemotherapy: Retrospective Analysis of 523 Patients From a Multicentric French Study. Journal of Clinical Oncology. 28(1):63-68. doi:10.1200/JCO.2009.23.9285.

11. Elias D, Lefevre JH, Chevalier J, et al. (2009) Complete Cytoreductive Surgery Plus Intraperitoneal Chemohyperthermia With Oxaliplatin for Peritoneal Carcinomatosis of Colorectal Origin. Journal of Clinical Oncology. 27(5):681-685. doi:10.1200/JCO.2008.19.7160.

12. Esposito I, Kleeff J, Bergmann F, et al. (2008) Most Pancreatic Cancer Resections are R1 Resections. Ann Surg Oncol. 15(6):1651-1660. doi:10.1245/s10434-008-9839-8.

13. Esquivel J, Sticca R, Sugarbaker P, et al. (2006) Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in the Management of Peritoneal Surface Malignancies of Colonic Origin: A Consensus Statement. Ann Surg Oncol. 14(1):128-133. doi:10.1245/s10434-006-9185-7.

14. Fidler IJ (2003) The pathogenesis of cancer metastasis: the "seed and soil" hypothesis revisited. Nature Reviews Cancer. 3(6):453-458. doi:10.1038/nrc1098.

15. Frigerio I, Regi P, Giardino A, et al. (2017) Downstaging in Stage IV Pancreatic Cancer: A New Population Eligible for Surgery? Ann Surg Oncol. May:1-7. doi:10.1245/s10434-017-5885-4.

16. Gillen S, Schuster T, Friess H, et al. (2011) Palliative resections versus palliative bypass procedures in pancreatic cancer – a systematic review. AJS.

17. Glehen O, Gilly FN (2000) Peritoneal Carcinomatosis from Non-GynecologicMalignancies (EVOCAPE 1). American Cancer Society. January:1-6.

18. Glockzin G, Schlitt HJ, Piso P (2009) Peritoneal carcinomatosis: patients selection, perioperative complications and quality of life related to cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. World J Surg Onc. 7(1):5. doi:10.1186/1477-7819-7-5.

19. Halsted WS (1898) I. A Clinical and Histological Study of certain Adenocarcinomata of the Breast: and a Brief Consideration of the Supraclavicular Operation and of the Results of Operations for Cancer of the Breast from 1889 to 1898 at the Johns Hopkins Hospital. Annals of Surgery. 28(5):557-576.

20. Halsted WS (1907) I. The Results of Radical Operations for the Cure of Carcinoma of the Breast. Annals of Surgery. 46(1):1-19.

21. Harter P, Sehouli J, Lorusso D, et al. (2017) LION: Lymphadenectomy in ovarian neoplasms—A prospective randomized AGO study group led gynecologic cancer intergroup trial. J Clin Oncol. 35(15_suppl):5500-5500. doi:10.1200/JCO.2017.35.15 _suppl.5500.

22. Hellmann S, Weichselbaum RR (1995) Oligometastases. J Clin Oncol. 13(1):8-10.

23. Klaver YLB, Simkens LHJ, Lemmens VEPP, et al. (2012) Outcomes of colorectal cancer patients with peritoneal carcinomatosis treated with chemotherapy with and without targeted therapy (CAIRO). European Journal of Surgical Oncology. 38(7):617-623. doi:10.1016/j.ejso.2012.03.008.

24. Kleeff J, Stöß C, Yip V, et al. (2016) Resection for advanced pancreatic cancer following multimodal therapy]. Chirurg. 87(5):406-412. doi:10.1007/s00104-016-0184-3.

25. Maggiori L, Elias D (2010) Curative treatment of colorectal peritoneal carcinomatosis: Current status and future trends. European Journal of Surgical Oncology. 36(7):599-603. doi:10.1016/j.ejso.2010.05.007.

26. Miettinen M, Lasota J (2006) Gastrointestinal stromal tumors: Pathology and prognosis at different sites. Seminars in Diagnostic Pathology. 23(2):70-83. doi:10.1053/ j.semdp. 2006.09. 001.

27. Paget S (1889) The distribution of secondary growths in cancer of the breast. The Lancet. September:1-3.

28. Pelz JO, Chua TC, Esquivel J, et al. (2010) Evaluation of Best Supportive Care and Systemic Chemotherapy as Treatment Stratified according to the retrospective Peritoneal Surface Disease Severity Score (PSDSS) for Peritoneal Carcinomatosis of Colorectal Origin. BMC Cancer. 10(1):689. doi:10.1186/1471-2407-10-689.

29. Pelz JOW, Germer CT (2013) Morbidity and mortality of hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion. Chirurg. 84(11):957-961. doi:10.1007/s00104-013-2513-0.

30. Quenet F, Elias D, Roca L, et al. (2018) A UNICANCER phase III trial of hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy (HIPEC) for colorectal peritoneal carcinomatosis (PC): PRODIGE 7. J Clin Oncol 36 (suppl; abstr LBA3503).

31. Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, et al. (2014) Projecting Cancer Incidence and Deaths to 2030: The Unexpected Burden of Thyroid, Liver, and Pancreas Cancers in the United States. Cancer Research. 74(11):2913-2921. doi:10.1158/0008-5472.CAN-14-0155.

32. Ronellenfitsch U, Henzler T, Menge F et al. (2016) Advanced gastrointestinal stromal tumors: What role does surgery currently play in multimodal concepts? Chirurg. 87(5):389-397. doi:10.1007/s00104-016-0180-7.

33. Siegel RL, Miller KD, Jemal A (2015) Cancer statistics, 2015. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 65(1):5-29. doi:10.3322/ caac.21254.

34. Stippel D, Bruns C (2018) Die Rolle der Viszeralchirurgie bei Oligometastasierung nichtgastrointestinaler Tumoren. Chirurg. July:1-6. doi:10.1007/s00104-018-0647-9.

35. Sugarbaker PH (2011) Achieving Long-term Survival with Cytoreductive Surgery and Perioperative Chemotherapy to Peritoneal Surfaces for Metastatic Colon Cancer. April:1-5.

36. Turaga K, Levine E, Barone R, et al. (2013) Consensus Guidelines from The American Society of Peritoneal Surface Malignancies on Standardizing the Delivery of Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) in Colorectal Cancer Patients in the United States. Ann Surg Oncol. 21(5):1501-1505. doi:10.1245/s10434-013-3061-z.

37. Verwaal VJ, Bruin S, Boot H, et al. (2008) 8-Year Follow-up of Randomized Trial: Cytoreduction and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy Versus Systemic Chemotherapy in Patients with Peritoneal Carcinomatosis of Colorectal Cancer. Ann Surg Oncol. 15(9):2426-2432. doi:10.1245/s10434-008-9966-2.

38. Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E, et al. (2003) Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. J Clin Oncol. 21(20):3737-3743. doi:10.1200/JCO.2003.04.187.

39. Weichselbaum RR, Hellman S (2011) Oligometastases revisited. Nat Rev Clin Oncol. Jun;8(6):378-82. doi: 10.1038/nrclinonc.2011.44. Epub 2011 Mar 22.

Praxisrelevante Entwicklungen zur Therapie des Mammakarzinoms

Dr. med. Sabine Anthuber

Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe,
Klinikum Starnberg[1]

Die Therapie des Mammakarzinoms besteht im Wesentlichen nach wie vor aus der Kombination von Operation, Strahlen- und Systemtherapie. Allerdings haben sich Reihenfolge und Intensität der Interventionen verändert. Junge Patientinnen haben das Recht auf Beratung und die Durchführung fertiprotektiver Maßnahmen. Bei vermuteter genetischer Variante eines Mammakarzinoms sind genetische Beratung und Testung erforderlich.

1. Einführung

Brustkrebs ist die häufigste Krebserkrankung der Frau. Eine von acht Frauen erkrankt im Laufe ihres Lebens, drei von zehn Brustkrebs-Patientinnen sind bei Diagnosestellung jünger als 55 Jahre. Mit Einführung eines flächendeckenden Mammografie-Screeningprogramms in Deutschland hat die Erkrankungsrate seit ungefähr 2005 zunächst zugenommen, um dann seit 2010 langsam zu sinken.

Heutzutage werden zwei Drittel der Mammakarzinome in einem lokal frühen T1-Tumorstadium entdeckt [12]. Die Zahl der Mammakarzinom-bedingten Sterbefälle sinkt seit einigen Jahren. Über 80% aller Patientinnen leben 5 Jahre nach Diagnosestellung noch.

Die Therapie des Mammakarzinoms besteht aus der Kombination von Operation, Strahlen- und Systemtherapie. Die Reihenfolge und die Intensität der Interventionen haben sich in der Vergangenheit geändert. Neue Entwicklungen und Therapiekonzepte sowie die interdisziplinäre Betreuung in zertifizierten Brustzentren verbessern Heilungs- und Langzeitüberlebenschancen unserer Patientinnen. Patientenorientierte und individualisierte Therapien werden heute gefordert. Wann können Therapien deeskaliert, wann müssen sie zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens oder des Gesamtüberlebens eskaliert und intensiviert werden?

2. Einteilung der Mammakarzinome

Das Mammakarzinom ist eine heterogene Erkrankung und die Therapieempfehlungen orientieren sich heute überwiegend an der Biologie des Tumors. Luminal-A-Mammakarzinome exprimieren Östrogen- und Progesteronrezeptoren, der Proliferationsindex Ki-67 ist <14%. Luminal-B-Tumoren exprimieren ebenfalls Östrogen- und Progesteronrezeptoren, der Proliferationsindex Ki-67 ist >14%.

Die dritte Gruppe umfasst die HER2-überexprimierenden Tumoren. Diese sind deutlich aggressiver als Luminal-A- und -B-Tumoren. Tripelnegative Mammakarzinome (TNBC) als vierte Gruppe exprimieren weder HER2- noch Hormonrezeptoren und sind deshalb weder für eine endokrine noch für eine Anti-HER2-Therapie geeignet [3].

3. Neoadjuvante Therapie und pathologische Komplettremission (pCR)

Wird aufgrund der Tumorbiologie die Indikation zur Chemotherapie gestellt, sollte diese vor Operation und Strahlentherapie erfolgen. Die Vorteile liegen in der Beurteilung des Therapieansprechens, der Verkleinerung von primär inoperablen zu operablen Tumoren und in der Beurteilung der pathologischen Remission nach der Operation.

Von Minckwitz belegte 2012 den Stellenwert der pathologischen Komplettremission (pCR) je nach biologischem Tumorsubtyp [10]. Bei Patientinnen mit tripelnegativen und solchen mit HER2-positiven (und gleichzeitig Hormonrezeptor-negativen) Tumoren wurde das progressionsfreie Überleben dann maximal verlängert, wenn es gelang, eine pathologische Komplettremission zu erreichen.

Dieser Zusammenhang zwischen pCR und Überlebenszeit wurde 2018 in einer US-amerikanischen Metaanalyse an etwa 27 000 Patientinnen mit frühen Mammakarzinomen bestätigt [7]. Für alle Karzinome betrug die 5-Jahres-Rezidivfreiheit bei Vorliegen einer pCR 88% gegenüber 67% bei non-pCR. Den größten Unterschied im rezidivfreien Überleben wiesen die Patientinnen mit einem TNBC auf: 90% bei pCR versus 57% bei non-pCR. Dementsprechend gilt eine pCR als ein prognostischer Marker.

Ist eine Chemotherapie indiziert, stellt dies die Therapeuten auch vor logistische Herausforderungen. Neben der Koordination der Systemtherapie, präinterventioneller Anlage eines intravenösen Portsystems und möglicher Zusatzuntersuchungen der Brust – wie zum Beispiel MRT sowie radiologischen Kontrollen des Therapieansprechens – sind Staginguntersuchungen zum Ausschluss einer Fernmetastasierung sowie Beratungen zu Fertiprotektion und Genetik erforderlich. Diese Beratungen sollten bereits vor dem Beginn einer Systemtherapie durchgeführt werden.

[1] Dieser Beitrag entstand auf Grundlage eines Vortrags der Autorin beim 21. Herrschinger Hämato-Onkologie-Symposium am 30. März 2019 in Herrsching am Ammersee.

Mammakarzinom

4. Fertiprotektion vor der onkologischen Therapie

Jede Patientin im fertilen Alter mit nicht abgeschlossener Familienplanung muss über die Möglichkeiten reproduktiv erhaltender Maßnahmen aufgeklärt und beraten werden, wenn eine ovartoxische Systemtherapie durchgeführt werden soll. Die Deutsche Krebsgesellschaft hat dazu eine Standardvorgehensweise erstellt. Jede fertile Patientin muss entsprechend dieser Richtlinie beraten werden, die Beratung ist schriftlich zu dokumentieren [2].

Die Kryokonservierung von Ovargewebe, unbefruchteter oder – bei bestehender Partnerschaft – befruchteter Eizellen sowie die Ovarsuppression mittels GnRH-Analoga stehen prinzipiell zur Verfügung. Entsprechende Maßnahmen müssen vor Beginn der onkologischen Therapie in die Wege geleitet werden. Das Ovargewebe wird während einer Laparoskopie entnommen und an die Universität Bonn zur Lagerung geschickt.

Die Entnahme von Eizellen bedarf der vorherigen ovariellen Stimulation und Abpunktion möglichst vieler Zellen in einem reproduktionsmedizinischen Zentrum. Die enge Kooperation mit nahegelegenen reproduktionsmedizinischen Zentren ist daher wichtig. Kontaktadressen finden sich über das Netzwerk Fertiprotekt [11].

Die Ovarsuppression mittels GnRH-Analoga wurde als möglicher Risikofaktor für eine mögliche Verkürzung des progressionsfreien Überlebens oder des Gesamtüberlebens immer wieder kontrovers diskutiert. Eine Reviewanalyse aus dem Jahre 2018 zeigt den reproduktiven Benefit, den Patientinnen durch den Einsatz von GnRH-Analoga hatten. 873 Patientinnen aus fünf Studien waren eingeschlossen. Die Rate eines prämaturen Ovarialversagens durch die Systemtherapie lag in der GnRHa-Gruppe bei 14,1% versus 30,9% in der Kontrollgruppe. 10,3% der Patientinnen mit GnRHa hatten nach Therapieende wenigstens 1 Schwangerschaft, in der Kontrollgruppe nur 5,5%. Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied im krankheitsfreien Überleben oder im Gesamtüberleben [5].

5. Therapiekonzepte

5.1 Frühes HER2-positives Mammakarzinom

Liegt ein HER2-überexprimierender Tumor vor, ist die Indikation zur Chemotherapie gegeben. Ausnahmen stellen kleine nodalnegative Tumoren <5 mm dar. Zwischen 5 und 10 mm Tumorgröße ist der Benefit nicht klar belegt. Die Systemtherapie muss hier individuell mit der Patientin besprochen werden. Die Patientin erhält eine Anthrazyklin- und Taxan-basierte Chemotherapie über eine Therapiedauer von 18 Wochen und synchron zur Taxangabe den gegen HER2 gerichteten Antikörper Trastuzumab. Dieser wird für insgesamt 12 Monate gegeben [1].

Pertuzumab, ein weiterer gegen HER2 gerichteter Antikörper, wird in Kombination mit Trastuzumab als duale Blockade eingesetzt und ist sowohl in der Neoadjuvanz als auch in der Adjuvanz zugelassen. Die Studie APHINITY belegte vor allem in den Subgruppen der Patientinnen mit

a. nodalpositiven oder
b. Hormonrezeptor-negativen und HER2-positiven Tumoren

ein um 23% respektive 24% signifikant geringeres Risiko für Rückfall oder Tod in diesen Subgruppen, wenn die duale Blockade zum Einsatz kommt [9]. Die Hinzunahme von Pertuzumab wird deshalb bei diesen mit einem höheren Rückfallrisiko verbundenen Risikofaktoren auch von der AGO empfohlen [1].

5.2 Fortgeschrittenes/metastasiertes HER2-positives Mammakarzinom

In der metastasierten Situation wird bei Versagen oder Nichtansprechen des Antikörpers Trastuzumab das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat T-DM1 (Trastuzumab Emtansin) erfolgreich eingesetzt. In der Studie KATHERINE, deren Ergebnisse 2018 präsentiert wurden, erhielten Patientinnen, die nach neoadjuvanter Chemotherapie keine pathologische Komplettremission erreicht hatten, entweder T-DM1 oder die Standardtherapie Trastuzumab mit oder ohne Pertuzumab. Nach 36 Monaten zeigte sich in der T-DM1-Gruppe eine Halbierung des relativen Risikos für ein invasives Rezidiv. Das Risiko für eine Fernmetastasierung verringerte sich ebenfalls: 89,7% versus 83%. Auch das Mortalitätsrisiko sank in der T-DM1-Gruppe, allerdings nur im statistisch nicht signifikanten Ausmaß [8].

Aufgrund dieser Daten sollte allen Patientinnen mit HER2-positiven Tumoren und non-pCR nach neoadjuvanter Therapie die Fortführung der postneoadjuvanten Therapie mit T-DM1 nicht vorenthalten werden. Anträge zur Kostenübernahme der Therapie können an die Kostenträger gestellt werden. Wird nach der neoadjuvanten Therapie eine pathologische Komplettremission erreicht, bleibt es bei der Applikation von Trastuzumab mit oder ohne Pertuzumab für die Dauer von insgesamt 12 Monaten.

5.3 Das tripelnegative Mammakarzinom (TNBC) und die genetische Beratung

Die Standardtherapie des TNBC besteht in einer Anthrazyklin- und Taxan-haltigen neoadjuvanten Therapie in Kombination mit einem Platinsalz. Etwa 30% der Patientinnen mit TNBC haben eine BRCA-Mutation. Bei jeder Patientin wird während der initialen Beratung die Checkliste der Deutschen Krebsgesellschaft zur Erfassung einer möglichen erblichen Brust- und/oder Eierstockkrebserkrankung abgearbeitet. Wird ein Score ≥3 ermittelt, erhält die Patientin die Möglichkeit zur Risikoberatung und Testung in einer spezialisierten genetischen Sprechstunde.

In die Checkliste aufgenommen wurde mit einer Mutationsnachweisrate <10% das TNBC unterhalb des 60. Lebensjahres. Eine Testung kann in solchen Fällen erfolgen. Die Konsequenz ist bei Vorliegen einer BRCA-Mutation der Einsatz des PARP-Inhibitors Olaparib, der in der Phase-III-Studie OlympiAD getestet wurde [6]. Auf Grundlage der Ergebnisse hat Olaparib Mitte April 2019 die Zulassung für die Therapie des BRCA1/2-positiven und Anthrazyklin-/Taxan-vorbehandelten (auch neoadjuvant), lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinoms als Monotherapie erhalten.

Patientinnen mit TNBC und non-pCR nach neoadjuvanter Therapie können analog der Create-X-Studie mit 8 Zyklen Capecitabin postneoadjuvant behandelt werden. Die Daten dieser 2017 publizierten Studie mit 910 Patientinnen belegen einen Überlebensbenefit durch die Hinzunahme von Capecitabin, und zwar von 6,6% bei allen Patien-

tinnen und 8,5% bei der Untergruppe der TNBC-Patientinnen [13]. Dementsprechend muss die Patientin darüber aufgeklärt und ihr bei non-pCR dieses Regime angeboten werden.

Der Nachweis einer BRCA-Mutation in Folge einer genetischen Beratung und Testung hat auch Konsequenzen für die Wahl des Operationsverfahrens. Zur Risikoreduktion kann der Patientin die haut- und nippelsparende Mastektomie (SSM/NSM) mit simultanem Wiederaufbau gleichzeitig auf der gesunden und der betroffenen Seite angeboten werden, wenn es unter onkologischen Gesichtspunkten möglich ist.

5.4 Operation nach systemischer Therapie

Hat die Patientin eine neoadjuvante Therapie erhalten, kann die Resektion des Tumors nach entsprechender bildgebender Diagnostik in neuen Grenzen vorgenommen beziehungsweise das zuvor clipmarkierte Tumorareal entfernt werden. Dies wird als sicher eingestuft und trägt zur Verbesserung kosmetisch günstiger und brusterhaltender Operationen bei.

Die Radikalität der Axilladissektion geht immer weiter zurück. Bei klinisch und sonografisch unauffälligem Nodalstatus ist die Sentinel-Lymphonodektomie nach neoadjuvanter Systemtherapie Standard. Die axilläre Lymphonodektomie wird letztendlich nur noch bei prä- und posttherapeutisch positivem Lymphknotenstatus und posttherapeutisch neu aufgetretenem positiven Nodalstatus empfohlen. Die Konsequenz daraus ist eine intensivierte Bestrahlung der Lymphabflusswege oder eine Erweiterung der postneoadjuvanten Systemtherapie.

5.5 Hormonrezeptor-positives, HER2-negatives Mammakarzinom

Standardtherapie für das frühe Hormonrezeptor-positive, HER2-negative Mammakarzinom ist die Operation, gefolgt von Radiatio und endokriner Systemtherapie über mindestens 5 Jahre. In der Prämenopause ist dies Tamoxifen, bei unter 35-Jährigen die Kombination mit einem GnRH-Analogon. In der Postmenopause wird Tamoxifen alleine, bei erhöhtem Rückfallrisiko Tamoxifen gefolgt von einem Aromatasehemmer (AI) sowie bei lobulärem Subtyp der AI alleine eingesetzt.

Nodalpositive Patientinnen oder solche, die ihr Karzinom in der frühen Postmenopause erlitten haben, profitieren von einer erweiterten 5-jährigen Einnahme. Für den erweiterten Einsatz eines AI entweder nach Tamoxifen allein, nach Switchtherapie von Tamoxifen gefolgt von einem AI oder AI nach AI wurden 2018 auf dem SABCS Daten von etwa 25 000 Mammakarzinom-Patientinnen vorgestellt. Eine statistisch signifikante Minderung des Rezidivrisikos ergab sich für Patientinnen, die zuvor 5 Jahre Tamoxifen erhalten hatten. Geringer war der Nutzen für die Therapie mit AI nach Switchtherapie (TAM/AI) und am geringsten, jedoch immer noch statistisch signifikant, für den Aromatasehemmer nach Aromatasehemmer [4]. Es ergab sich keine statistisch signifikante Mortalitätsreduktion. Der Einsatz eines Aromatasehemmers erfordert regelmäßige Knochendichtemessungen sowie die Substitution von Calcium und Vitamin D3.

Der wichtigste praxisrelevante Fortschritt bei der Therapie des metastasierten Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Mammakarzinoms ist die Zulassung der CDK4/6-Inhibitoren Palbociclib, Ribociclib und Abemaciclib. In großen Studienprogrammen wurde eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens betroffener Patientinnen nachgewiesen.

6. Zusammenfassung

Systemtherapie, Operation und Radiatio bilden eine Therapieeinheit beim Mammakarzinom. Ist eine Chemotherapie aufgrund der Tumorbiologie indiziert, wird diese präoperativ durchgeführt. Bei gutem Therapieansprechen ist eine Deeskalation der operativen und der strahlentherapeutischen Maßnahmen möglich. Bei schlechtem Ansprechen ist die Eskalation durch erweiterte Systemtherapien und neue Therapiestrategien zur Minderung des Rückfallrisikos mit jeder Patientin zu diskutieren. Junge Patientinnen haben das Recht auf Beratung und die Durchführung reproduktionserhaltender Maßnahmen, die vor einer Therapie starten müssen. Bei vermuteter genetischer Variante eines Mammakarzinoms sind genetische Beratung und Testung erforderlich.

Literatur

1. AGO Breast Committee. (2019) Diagnosis and Treatment of Patients with Primary and Metastatic Breast Cancer. Recommendations 2018. www.ago-online.de. Zugriff am 13.5.2019
2. CCC Erlangen, Deutsche Krebsgesellschaft (2016) SOP Fertilitätserhalt 161101. https://www.krebsgesellschaft.de/zertdokumente.html
3. Gnant M, Harbeck N, Thomssen, C (2017) St. Gallen/Vienna 2017: A Brief Summary of the Consensus Discussion about Escalation and De-Escalation of Primary Breast Cancer Treatment. Breast Care (Basel) 12: 102-7
4. Gray R, Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group University of Oxford (2018) Effects of prolonging adjuvant aromatase inhibitor therapy beyond five years on recurrence and cause-specific mortality: An EBCTCG meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials including 24,912 women. SABC 2018, abstract GS3-03
5. Lambertini M, Moore HCF, Leonard RCF, et al. (2018) Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists During Chemotherapy for Preservation of Ovarian Function and Fertility in Premenopausal Patients With Early Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Patient–Level Data. J Clin Oncol 36:19, 1981-1990
6. Robson M, Im SA, Senkus E, et al. (2017) Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. N Engl J Med. 377(6):523-533
7. Spring LM, Fell G, Arfe A, t al. (2018) Pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy and impact on breast cancer recurrence and mortality, stratified by breast cancer subtypes and adjuvant chemotherapy usage: individual patient-level meta-analyses of over 27.000 patients. SABCS 2018, Abstract GS2-03
8. von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, et al. for the KATHERINE Investigators (2019) Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. N Engl J Med 380;7
9. von Minckwitz G, Procter M, Azambuja E, et al. for the APHINITY Steering Committee and Investigators (2017) Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. N Engl J Med. 377(2): 122–131
10. von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, et al. (2012) Definition and Impact of Pathologic Complete Response on Prognosis After Neoadjuvant Chemotherapy in Various Intrinsic Breast Cancer Subtypes. J Clin Oncol 30:1796-1804
11. www.fertiprotect.de
12. www.krebsdaten.de
13. Zujewski JA, Rubinstein L (2017) CREATE-X a role for capecitabine in early-stage breast. npj Breast Cancer (2017) 3:27; doi:10.1038/s41523-017-0029-3

Victories Over Cancer
zielgerichtet und passgenau

Unser Ziel bei Janssen ist es, dass Krebs kein Leid mehr verursacht. Unser Wissen über Krebserkrankungen wächst mit jedem Tag. Unsere Methoden werden immer genauer, unsere Instrumente immer feiner. Dank Präzisionsmedizin sind wir immer besser in der Lage, Therapien individuell auf Patienten abzustimmen. Dazu gehört auch der Blick auf unterschiedliche Gene, Lebensweisen und Umwelteinflüsse.

Je präziser uns das gelingt, desto mehr Erfolge erreichen wir gemeinsam.

Janssen-Cilag GmbH
www.janssen.com/germany www.victoriesovercancer.de
www.youtube.com/JanssenDeutschland Twitter: @janssen_presse

Janssen Oncology
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson & Johnson

Die neuen Manuale kommen

Neue Datenbank, neue SOPs, neues Layout

Sie sind das, was das Tumorzentrum München seit mehr als 40 Jahren im Innersten zusammenhält: Die regelmäßig aktualisierten Blauen Manuale zu allen wichtigen hämato-onkologischen Entitäten. Ab der zweiten Jahreshälfte 2019 stehen sie nicht nur als E-Book und gedruckte Werke zur Verfügung; es wird auch eine Datenbank geben, die Herausgeber und Autoren bei der Erstellung unterstützt und die letztlich auch für registrierte Benutzer den punktgenauen Online-Zugang zu den Inhalten gewährleisten wird.

Die Blauen Manuale sind und bleiben ein zentrales, nach innen und außen wirksames Instrument für das CCC München und das Tumorzentrum München. Den einzelnen Projektgruppen liefern sie sozusagen eine Blaupause für die interdisziplinär organisierte Zusammenarbeit. Gleichzeitig sind sie in ihrer Außenwirkung kaum zu überschätzen, bilden sie doch einen wichtigen Teil der „Marke" TZM/CCCM.

Neue SOPs für Herausgeber und Autoren

Um diesem Anspruch auch zukünftig und angesichts des veränderten Nutzungsverhaltens von potenziellen Leserinnen und Lesern gerecht zu werden, haben der Zuckschwerdt Verlag und das Tumorzentrum München gemeinsam neue Standard Operating Procedures (SOPs) entwickelt, die Projektgruppenleiter, Herausgeber und Autoren bei der Schritt-für-Schritt-Erstellung unterstützen.

Dabei bleiben die einzelnen Projektgruppen autonom, da jede Gruppe unabhängig von Dritten ihre Inhalte selbst festlegt. Gleichzeitig verpflichten sich die jeweiligen Editorial Boards dazu, fachlich einen Bezug zu gegebenenfalls vorhandenen S3-Leitlinien herzustellen und vor Veröffentlichung einen Peer Review zu organisieren.

Neue Layouts für Umschlag und Innenteil

Als äußeres Zeichen dieser Neuorientierung werden die Layouts von Umschlag und Innenseiten deutlich modernisiert. Das Beitrags-Layout überzeugt durch Verschlagwortung und eine Marginalien-Spalte, die Lesern eine schnelle Orientierung ermöglichen wird.

Sozusagen das Herzstück aller Neuerungen ist der ab dem zweiten Halbjahr 2019 geplante Online-Zugang zu allen aktuellen Inhalten in einer neuen Datenbank. Er wird optimierte Recherche- und Notizfunktionen enthalten. Es wird auch möglich sein, Kongressberichte oder aktuelle andere Publikationen sehr zeitnah einzupflegen respektive zu kommentieren. Verständlicherweise wird diese Datenbank nicht für die allgemeine Öffentlichkeit freigeschaltet werden. Wer konkret Zugang zu diesem Herzstück der neuen Manuale erhalten wird, wollen Tumorzentrum und Verlag vor dem „Go Live" bekannt geben.

Garantierte Erreichbarkeit der Scientific Community

Auch und gerade die neuen Publikationsformen stellen zweierlei sicher: Alle hämato-onkologisch engagierten Ärzte der Region werden in die Lage versetzt, sich kontinuierlich fortzubilden und an der Erstellung der Inhalte gegebenenfalls selbst mitzuarbeiten. Darüber hinaus wird mit den neuen Manualen die Scientific Community erreicht. Jeder einzelne Manual-Artikel ist zitierfähig, die Einbindung in Wissensdatenbanken ist möglich.

Fazit: Wir dürfen gespannt sein auf den Launch der „neuen Manuale". Wer jetzt schon neugierig ist, kann sich direkt an Dr. Jörg Meidenbauer, den Leiter des Zuckschwerdt Verlags, wenden, am einfachsten unter meidenbauer@zuckschwerdtverlag.de.

Alle Manuale | TZM

- Endokrine Tumoren
4. Auflage 2017, 312 Seiten, 24,90 €
ISBN 978-3-86371-249-5
- Ernährung in der Onkologie
1. Auflage 2018, 136 Seiten, 30,00 €
ISBN 978-3-86371-267-9
- Gastrointestinale Tumoren
9. Auflage 2013, 360 Seiten, 27,90 €
ISBN 978-3-86371-106-1
- Hirntumoren und spinale Tumoren
4. Auflage 2016, 284 Seiten, 24,90 €
ISBN 978-3-86371-199-3
- Knochentumoren und Weichteilsarkome
6. Auflage 2017, 232 Seiten, 24,90 €
ISBN 978-3-86371-242-6
- Kopf- und Hals-Malignome
5. Auflage 2014, 396 Seiten, 27,90 €
ISBN 978-3-86371-133-7
- Leukämien, myelodysplastische Syndrome und myeloproliferativeNeoplasien
4. Auflage 2015, 252 Seiten, 24,90 €
ISBN 978-3-88603-160-3
- Maligne Lymphome
10. Auflage 2015, 272 Seiten, 24,90 €
ISBN 978-3-86371-185-6
- Maligne Melanome
6. Auflage 2011, 164 Seiten, 19,90 €
ISBN 978-3-88603-995-1
- Maligne Ovarialtumoren
10. Auflage 2014, 156 Seiten, 18,90 €
ISBN 978-3-86371-111-5
- Malignome des Corpus uteri
3. Auflage 2007, 88 Seiten, 19,90 €
ISBN 978-3-88603-906-7
- Mammakarzinome
16. Auflage 2017, 420 Seiten, 27,90 €
ISBN 978-3-86371-246-4
- Multiples Myelom
5. Auflage 2017, 308 Seiten, 24,90 €
ISBN 978-3-86371-211-2
- Psychoonkologie
3. Auflage 2009, 296 Seiten, 18,90 €
ISBN 978-3-88603-964-7
- Supportive Maßnahmen in der Hämatologie und Onkologie
2. Auflage 2014, 182 Seiten, 24,90 €
ISBN 978-3-86371-129-0
- Tumoren der Lunge und des Mediastinums
11. Auflage 2017, 340 Seiten, 24,90 €
ISBN 978-3-86371-209-9
- Urogenitale Tumoren
4. Auflage 2008, 372 Seiten, 18,90 €
ISBN 978-3-88603-941-8
- Malignome der Vulva und Vagina
2. Auflage 2011, 76 Seiten, 14,90 €
ISBN 978-3-86371-009-5
- Zervixkarzinom
2. Auflage 2004, 96 Seiten, 25,10 €
ISBN 978-3-88603-839-4

Bestellen Sie bei Ihrer Buchhandlung oder direkt beim Verlag.

Zuckschwerdt Verlag
Haager Straße 10
81671 München
www.zuckschwerdtverlag.de

Buchtipp

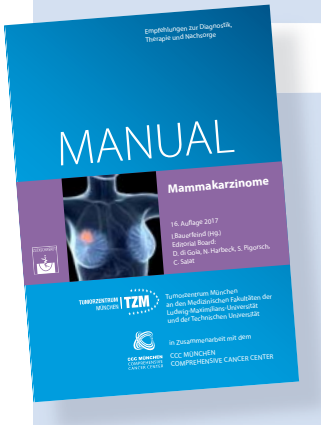
Jahrbuch 2019 des TZM

Im Februar jeden Jahres eröffnen die *TZM Essentials* – also der Jahreskongress des Tumorzentrums München – das Fortbildungsjahr für die Region München. Etwa 500 Teilnehmer kommen, um in etwa 20 Vorträgen all das zu erfahren, was zu den wichtigsten soliden Tumoren und zu malignen hämatologischen Erkrankungen in den vorangegangenen 12 Monaten wirklich wichtig und praxisverändernd war. Die Fülle der Informationen ist für den einzelnen Kongressbesucher kaum bewältigbar; und so ist es seit mehr als 10 Jahren gute Tradition, dass die Vortragenden ihre Botschaften in diesem Buch vertiefend dokumentieren.

Im Jahrbuch 2019 stechen zwei Beiträge besonders heraus, da sie sich dem klassischen Update-Format entziehen. „Krebs in der Schwangerschaft“ von Fuat S. Oduncu behandelt erstmals seit vielen Jahren wieder in deutscher Sprache ein schwieriges und doch unendlich wichtiges Thema, da jede 1000. Schwangere hierzulande an Krebs leidet. Der Beitrag behandelt nicht nur klassisch-medizinische Fragestellungen, sondern stellt sich dem latent immer vorhandenen Konflikt zwischen mütterlichem und kindlichem Wohlergehen.

Genauso interdisziplinär und auf ganz andere Art sehr wichtig ist der zusammenfassende Beitrag zur Immuntherapie, den Stephan Kruger, Gesa Schuebbe und Michael von Bergwelt beisteuern. Sie bieten einen umfassenden und auf kein Vorwissen aufbauenden Überblick zu Immun-Checkpoint-Modulatoren und CAR-T-Zellen.

Hinzu kommen sorgfältig recherchierte und lektorierte Beiträge zu 19 unterschiedlichen hämato-onkologischen Entitäten. Ein rundum lesenswertes Buch also. Und nun kommt die gute Nachricht: Dank einer Kooperationsvereinbarung zwischen TZM und LUKON können sich alle TZM-Projektgruppenmitglieder das E-Book dieser Publikation kostenlos downloaden. Gutscheincodes dazu gibt es in der TZM-Geschäftsstelle.



Vorstellung neuer Manuale

Jedes Manual wird im Rahmen eines eigenen Symposiums vorgestellt. Die ersten Termine für die „neuen Manuale“ stehen bereits fest:

30.10.2019: Martin Dreyling, Maligne Lymphome

23.11.2019: Ingo Bauerfeind, Mammakarzinome

27.11.2019: Jens Werner, Gastrointestinale Tumoren

Die jeweiligen Veranstaltungsorte und die genauen Programme werden auf der Homepage des Tumorzentrums München rechtzeitig bekannt gegeben:

www.tumorzentrum-muenchen.de.

Impressum

TZM-News
ISSN: 1437-8019, © 2019 by Tumorzentrum München und LUKON Verlagsgesellschaft mbH, München

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

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

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

Vorsitzender
Professor Dr. med T. Kirchner, Direktor des Pathologischen Instituts der LMU

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

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

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

Direktor CCC[LMU] und CCC München
Prof. Dr. med. V. Heinemann, Direktor Krebszentrum CCC[LMU], Klinikum der Universität München, Großhadern

Direktor RHCCC und CCC München (Stellvertreter)
Prof. Dr. med. Hana Algül, Direktor Roman-Herzog-Krebszentrum, Klinikum rechts der Isar der TU München

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

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

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

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

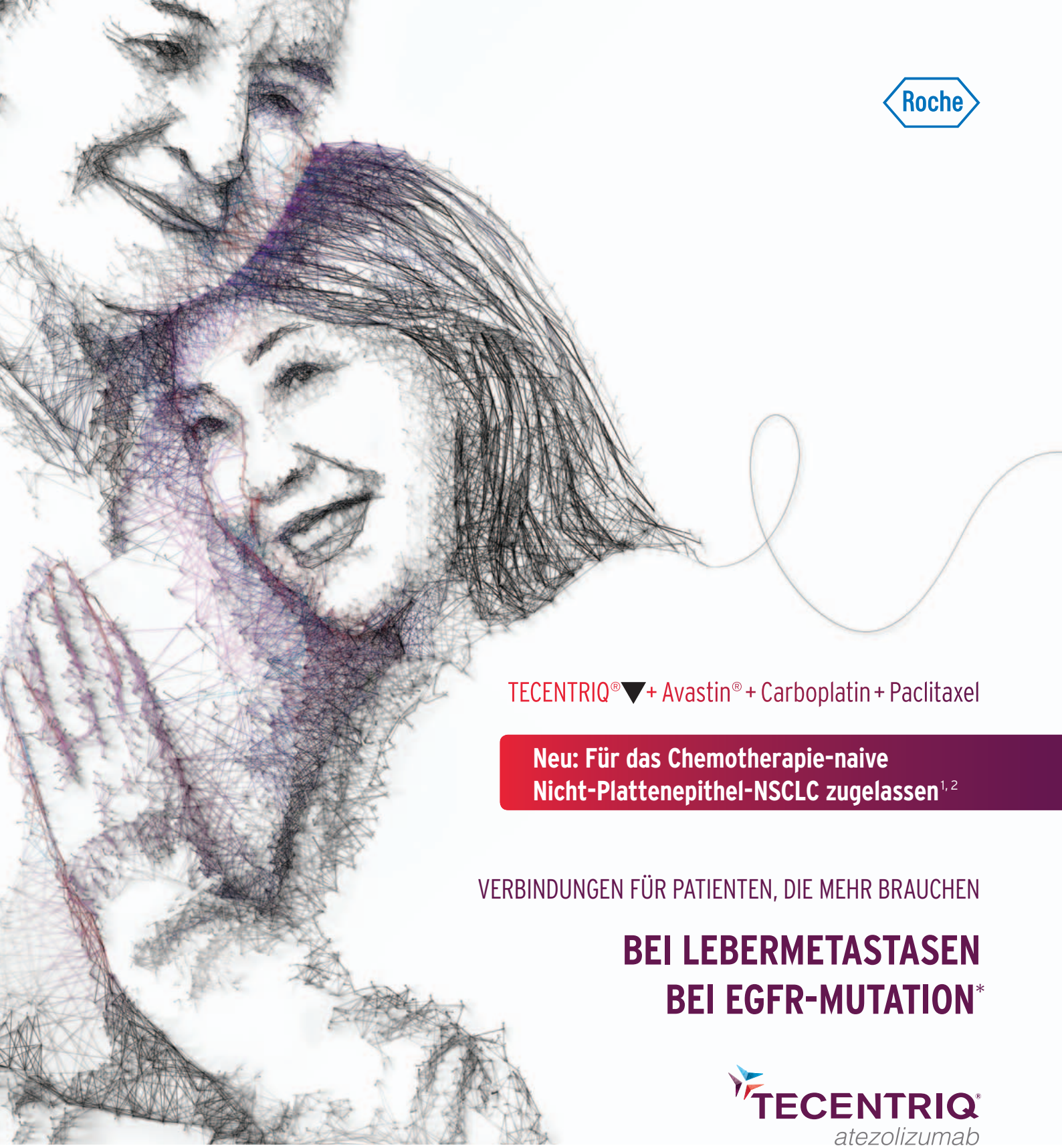
Layout und Illustration
Charlotte Schmitz, 42781 Haan

Bildnachweis
Alle Grafiken und Illustrationen: Charlotte Schmitz, Haan; Titel: Privatklinik Dr. R. Schindlbeck, Herrsching am Ammersee; S. 14: Dr. Sennewald Medizintechnik, München; S. 16 und 19: Lisa Möbius, Oberpfaffenhofen; S. 18 links: B. BOISSONNET / BSIP, mitte: YakobchukOlena (Fotolia), rechts: Wavebreak MediaMicro (Fotolia)

Druck
Flyeralarm, 97080 Würzburg; Printed in Germany

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

Auflage 2.500 Exemplare



Roche

TECENTRIQ®▼ + Avastin® + Carboplatin + Paclitaxel

Neu: Für das Chemotherapie-naive Nicht-Plattenepithel-NSCLC zugelassen[1, 2]

VERBINDUNGEN FÜR PATIENTEN, DIE MEHR BRAUCHEN

BEI LEBERMETASTASEN BEI EGFR-MUTATION*

TECENTRIQ®
atezolizumab

Dem Leben verbunden.

* Nach Versagen der entsprechenden zielgerichteten Therapien

1 Aktuelle Fachinformation TECENTRIQ®

2 Socinski MA et al. N Engl J Med 2018; 378: 2288-2301. doi: 10.1056/NEJMoa1716948

Tecentriq® 1.200 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Bitte melden Sie Nebenwirkungen an die Roche Pharma AG (grenzach.drug_safety@roche.com oder Fax +49 7624/14-3183) oder an das Paul-Ehrlich-Institut (www.pei.de oder Fax: +49 6103/77-1234).

Wirkstoff: Atezolizumab. **Zusammensetzung:** Eine Durchstechflasche mit 20 ml Konzentrat enthält 1.200 mg Atezolizumab, entsprechend einer Konzentration von 60 mg/ml vor Verdünnung. Sonstige Bestandteile: L-Histidin, Essigsäure 99 %, Sucrose, Polysorbat 20, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiet(e):** *Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Urothelkarzinom:* Tecentriq als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms (UC) nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie oder, die für eine Behandlung mit Cisplatin als ungeeignet angesehen werden, und deren Tumoren eine PD-L1-Expression ≥ 5 % aufweisen. *Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom:* Tecentriq wird angewendet in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit nicht-plattenepithelialer Histologie. Bei Patienten mit EGFR-Mutationen oder ALKpositivem NSCLC ist Tecentriq in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin nur nach Versagen der entsprechenden zielgerichteten Therapien anzuwenden. Tecentriq als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger Chemotherapie. Patienten mit EGFR-Mutationen oder ALK-positivem NSCLC sollten vor der Therapie mit Tecentriq zudem auch bereits entsprechende zielgerichtete Therapien erhalten haben. **Gegenanzeigen**: Überempfindlichkeit gegen Atezolizumab oder einen der oben genannten sonstigen Bestandteile. **Nebenwirkungen:** *Monotherapie:* Harnwegsinfektionen, verminderter Appetit, Husten, Dyspnoe, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Hautausschlag, Pruritus, Arthralgie, Rückenschmerzen, Fieber, Fatigue, Asthenie, Thrombozytopenie, Hypersensitivität, Hypothyreose, Hypokaliämie, Hyponatriämie, Hypotonie, Pneumonitis, Hypoxie, verstopfte Nase, Bauchschmerzen, Kolitis, Dysphagie, erhöhte AST/ ALT, Hepatitis, Schmerzen des Bewegungsapparates, infusionsbedingte Reaktionen, grippeähnliche Erkrankung, Schüttelfrost, Hyperthyreose, Diabetes mellitus, Nebenniereninsuffizienz, Guillain-Barré-Syndrom, Meningoenzephalitis, Pankreatitis, Hypophysitis, myasthenes Syndrom, Myokarditis, Nephritis. *Kombinationstherapie:* Anämie, Thrombozytopenie, Neutropenie, Hypothyreose, verminderter Appetit, Hypomagnesiämie, periphere Neuropathie, Dyspnoe, Übelkeit, Diarrhoe, Verstopfung, Hautausschlag, Pruritus, Arthralgie, Fieber, Fatigue, Hypokaliämie, Hyponatriämie, Stomatitis. Verschreibungspflichtig. **Hinweise der Fachinformation beachten. Pharmazeutischer Unternehmer:** Roche Registration GmbH, Grenzach-Wyhlen, DE. Weitere Informationen auf Anfrage erhältlich. Vertreter in Deutschland: Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen. Stand der Information: März 2019

www.krebsimmuntherapie.de