ISSN 1437-8019 · Einzelverkaufspreis 4,– €
Ausgabe 4 2014

TZM News

www.tumorzentrum-muenchen.de

Schwerpunkt Hochrisiko-Weichteilsarkome: Systemische Therapieansätze mit und ohne Hyperthermie
Bernhard Ismann, Eric Kampmann, Dorit Di Gioia und Kollegen

Interview: „Wir müssen in der Lage sein, den Patienten Angebote zu machen."
Im Gespräch mit Peter Herschbach und Volker Heinemann, den Direktoren des neuen CCC München

TZM-Jahrbuch 2015
Therapie des Follikulären Lymphoms (Vorabdruck)
Till Seiler und Martin Dreyling

TZM Essentials 2015
Das komplette Programm des TZM-Jahreskongresses

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

XGEVA® – die bessere Wahl bei Knochenkomplikationen.

Überlegene Wirksamkeit gegenüber Zoledronsäure[1–5]

- 8,2 Monate mehr Zeit ohne SRE*, 1, 2
- 4 Monate Schmerzverzögerung**, 3, 4
- 1,2 Monate längeres Überleben#, 5

Alle 4 Wochen subkutan[1]

XGEVA® ist zugelassen zur Prävention von skelettbezogenen Komplikationen (pathologische Fraktur, Bestrahlung des Knochens, Rückenmarkkompression oder operative Eingriffe am Knochen) bei Erwachsenen mit Knochenmetastasen aufgrund solider Tumoren.[1]

XGEVA® ist zudem zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen und skelettal ausgereiften Jugendlichen mit Riesenzelltumoren des Knochens, die nicht resezierbar sind oder bei denen eine operative Resektion wahrscheinlich zu einer schweren Morbidität führt.[1]

* SRE: Skeletal Related Event. ** Auftreten von moderaten oder starken Schmerzen bei Patienten mit keinen oder leichten Schmerzen zu Studienbeginn. # Subgruppenanalyse der Patienten mit Lungenkarzinom.

1. XGEVA® (Denosumab) Fachinformation, Stand September 2014. **2.** Lipton A, et al. Eur J Cancer. 2012;48:3082–3092. **3.** Stopeck A, et al. J Clin Oncol. 2010;28:7s. Abstract 1024. **4.** Cleeland CS. Clin Cancer Res. 2006;12:6236–6242. **5.** Scagliotti GV, et al. J Thorac Oncol. 2012;7(12):1823–1829.

XGEVA® (denosumab)

XGEVA® 120 mg Injektionslösung in einer Durchstechflasche
Wirkstoff: Denosumab. ▼Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Jeder Verdachtsfall einer Nebenwirkung sollte gemeldet werden. **Zusammensetzung:** Arzneilich wirksamer Bestandteil: Jede Durchstechflasche enthält 120 mg Denosumab in 1,7 ml Lösung (70 mg/ml). Denosumab ist ein humaner monoklonaler IgG2-Antikörper, der mittels rekombinanter DNA-Technologie in einer Säugetierzelllinie (CHO) hergestellt wird. Sonstige Bestandteile: Essigsäure 99 %*, Natriumhydroxid (zur pH-Wert Einstellung)*, Sorbitol (E 420), Wasser für Injektionszwecke.* Der Acetatpuffer wird durch Mischen von Essigsäure mit Natriumhydroxid gebildet. **Anwendungsgebiete:** Prävention von skelettbezogenen Komplikationen (pathologische Fraktur, Bestrahlung des Knochens, Rückenmarkkompression oder operative Eingriffe am Knochen) bei Erwachsenen mit Knochenmetastasen aufgrund solider Tumoren. Behandlung von Erwachsenen und skelettal ausgereiften Jugendlichen mit Riesenzelltumoren des Knochens, die nicht resezierbar sind oder bei denen eine operative Resektion wahrscheinlich zu einer schweren Morbidität führt. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile; schwere, unbehandelte Hypokalzämie. **Nebenwirkungen:** Sehr häufig: Dyspnoe, Diarrhö, muskuloskelettale Schmerzen; häufig: Hypokalzämie, Hypophosphatämie, Zahnextraktion, Hyperhidrose, Kieferosteonekrose; selten: Arzneimittelüberempfindlichkeit, anaphylaktische Reaktion, atypische Femurfraktur. **Weitere Angaben:** s. Fach- und Gebrauchsinformation. **Verschreibungspflichtig. Stand der Information:** September 2014

AMGEN Europe B.V., 4817 ZK Breda, Niederlande; (Örtlicher Vertreter Deutschland: AMGEN GmbH, 80992 München)

© 2014 Amgen. Alle Rechte vorbehalten.
DMO-DEU-AMG-218-2014-February-P, 10/2014

AMGEN®
Onkologie

Prof. Dr. Jürgen E. Gschwend
Prof. Dr. Volkmar Nüssler

Liebe Leserin, lieber Leser,

am 1. Dezember ist es bei einer hochkarätig besetzten Pressekonferenz offiziell bekanntgegeben worden: Das *Comprehensive Cancer Center* München, eine Kooperation des Klinikums rechts der Isar der TU und der Universitätsklinik der Universität München ist von der Deutschen Krebshilfe als onkologisches Spitzenzentrum ausgezeichnet worden. Beteiligte Institutionen sind das CCC[LMU] sowie das RHCCC im Klinikum rechts der Isar und das Tumorzentrum. Am Rande der Pressekonferenz hatten wir Gelegenheit, ausführlich mit den beiden Direktoren des neuen CCC München, Volker Heinemann und Peter Herschbach, zu reden (Seite 11).

Zu den Pflichten eines CCCs gehören nicht nur Patientenbehandlung und Forschung, sondern auch die qualitätsgesicherte Verbreitung aktuellen Wissens in die Region. Mit dieser Aufgabe ist das Tumorzentrum München bestens vertraut, und zwar nicht nur durch die Aktivitäten der Projektgruppen und die Herausgabe der Blauen Manuale. Zum siebten Mal veranstalten wir am 24. Januar 2015 unseren Jahreskongress. Wir laden Sie herzlich ein, sich an diesem Tag alles das präsentieren zu lassen, was in den vergangenen zwölf Monaten fachlich wichtig war. Alle Vorträge werden wir wieder im TZM-Jahrbuch ausführlich dokumentieren – und einen Vorgeschmack dessen, was Sie im Jahrbuch erwartet, haben wir ab Seite 14 für Sie aufbereitet: Informieren Sie sich schon jetzt über aktuelle Entwicklungen in der Therapie Follikulärer Lymphome. Empfehlen können wir Ihnen schließlich schon jetzt ITOC-2, die Konferenz zur Immuntherapie gegen Krebs Ende März 2015 (Seite 23).

Liebe Kolleginnen und Kollegen, am Ende eines ereignisreichen Jahres danken wir Ihnen für Ihr Interesse, für Ihre Mitarbeit in den Projekt- und Arbeitsgruppen und für Ihre Kooperationsbereitschaft. Freuen Sie sich mit uns auf ein spannendes Jahr 2015, und genießen Sie die „Zeit zwischen den Jahren“ ganz nach Ihren eigenen Vorstellungen. Wir wünschen Ihnen frohe Festtage und einen guten Start ins neue Jahr.

Herzlichst
Ihre

Jürgen E. Gschwend

Volkmar Nüssler

Schwerpunkt 4
Hochrisiko-Weichteilsarkome: Systemische Therapieansätze mit und ohne Hyperthermie
Bernhard Ismann, Eric Kampmann, Dorit Di Gioia, Veit Bücklein, Falk Roeder, Rolf D. Issels, Lars H. Lindner
Die Prognose von Patienten mit Hochrisiko-Weichteilsarkomen ist trotz multimodaler Therapiekonzepte schlecht. Die 5-Jahres-Überlebensraten liegen abhängig von der Lokalisation bei 50% bis 75%. Die Oberflächen- und Tiefenhyperthermie ist mittlerweile eine etablierte Ergänzung zur neoadjuvanten oder adjuvanten Chemotherapie.

Interview 11
„Wir müssen in der Lage sein, den Patienten Angebote zu machen.“
Im Gespräch mit Peter Herschbach und Volker Heinemann, den Direktoren des neuen CCC München.

Projektgruppen 13
Alle Projektgruppen auf einen Blick

TZM-Jahrbuch 2015 14
Therapie des Follikulären Lymphoms (Vorabdruck)
Till Seiler und Martin Dreyling
Seit den 1990er Jahren hat der Anti-CD20-Antikörper Rituximab die Therapie des FL wesentlich verbessert. Weiterentwickelte CD20-Antikörper befinden sich in fortgeschrittener klinischer Prüfung. Mit der Kombination von Antikörper- und immunmodulatorischer Therapie sowie durch small molecules *wie den bcl-2-Inhibitor ABT199 eröffnen sich neue, chemotherapiefreie Behandlungsoptionen.*

TZM intern 21
Das Programm der TZM Essentials 2015 21
Neue Manuale 22
ITOC-2 im März 2015 in München 23
Alle verfügbaren Manuale auf einen Blick 23

Impressum 23

Hochrisiko-Weichteilsarkome

Systemische Therapieansätze mit und ohne Hyperthermie

Bernhard Ismann, Eric Kampmann, Dorit Di Gioia, Veit Bücklein, Falk Roeder, Rolf D. Issels, Lars H. Lindner

Die Prognose von Patienten mit Hochrisiko-Weichteilsarkom – Grad 2–3, >5 cm, tiefe Lage im Bezug zur oberflächlichen Faszie – ist trotz multimodaler Therapiekonzepte schlecht. Die 5-Jahres-Überlebensraten liegen abhängig von der Lokalisation bei etwa 70%–75% (Extremitäten) und 50% (Retroperitoneum). Schon heute ist die Anwendung der Oberflächen- und Tiefenhyperthermie, einer kontrollierten Temperaturerhöhung des Tumorgebietes auf 40–44 °C, in Ergänzung zur neoadjuvanten oder adjuvanten Chemotherapie eine standardisierte und etablierte Therapieoption [1]. Derzeit rekrutierende Studien wie NEOPAMAIN und Hyper-TET, prüfen neue kombinierte Behandlungsansätze unter Nutzung der regionalen Tiefenhyperthermie.

Epidemiologie und Ätiologie

Weichteilsarkome (*soft tissue sarcoma* = STS) sind eine heterogene Gruppe von malignen Tumoren und gehören zu den seltenen Malignomen, welche nach aktuellen Leitlinien einheitlich behandelt werden. Lediglich für die Entitäten des gastrointestinalen Stromatumors (GIST) und des Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) gibt es spezifische Therapiestrategien, die in dieser Arbeit nicht abgehandelt werden. Im Erwachsenenalter machen die STS etwa 1% der soliden malignen Tumoren aus [2], in den USA liegt die Zahl der Neuerkrankungen geschätzt bei etwa 12 000 pro Jahr [2], die Inzidenz bei 3–4 pro 100 000 Einwohnern pro Jahr [3]. Bisher bekannte Risikofaktoren für ihre Entstehung sind eine Exposition gegenüber ionisierender Strahlung oder eine Neurofibromatose vom Typ I [3, 4]. Häufigste Manifestationsorte der Weichteilsarkome sind mit 60% die Extremitäten, gefolgt von Körperstamm und Retroperitoneum (35%) sowie der Kopf-Hals-Region (5%) [5]. Die wichtigsten bekannten Risikofaktoren für einen aggressiven Verlauf sind ein großer Primärtumor (T2 >5 cm), eine tiefe Lage im Bezug zur oberflächlichen Faszie und ein G2- oder G3-Grading [6]. STS, die diese Risikofaktoren aufweisen, werden als Hochrisiko-STS bezeichnet [7].

Lokales Hochrisiko-STS: Neoadjuvante Strategien

Die neoadjuvante Chemotherapie beim Hochrisiko-STS soll den Primärtumor zum Zwecke einer besseren Operabilität verkleinern, das chirurgische Ergebnis verbessern und eventuell vorhandene radiologisch nicht erfasste Mikrometastasen bekämpfen. Aufgrund der vorliegenden Daten (Tab. 1) ist die neoadjuvante Chemotherapie mittlerweile ein essenzieller Bestandteil der multimodalen Therapie.

Mit einer neoadjuvanten anthrazyklinbasierten Chemotherapie lassen sich, abhängig vom verwendeten Schema, Ansprechraten zwischen 20% und 34% erreichen (Tab. 1). Während einer neoadjuvanten Chemotherapie zeigte sich in allen in Tabelle 1 genannten Studien ein relevantes Progressionsrisiko. Je nach verwendetem Schema lag es zwischen 6,8% und 30%. Für die Kombination von Chemotherapie mit regionaler Tiefenhyperthermie (RHT) war das Progressionsrisiko mit 6,8% am geringsten ausgeprägt [1].

Tabelle 1: Neoadjuvante Strategien bei der Behandlung von Patienten mit Weichteilsarkom.

Autor	Design	Patienten	Regime	Ansprechrate
Pister et. al [8] 1997	retrospektiv	76	Doxorubicin, Dacarbazin, +/- Cyclophosphamid	27,0 %
Gortzak et al. [9] 2001	prospektiv, randomisiert	105	Doxorubicin, Ifosfamid versus keine Neoadjuvanz	28,0 %
Meric et al. [10] 2002	retrospektiv	65	Doxorubicin, Ifosfamid oder Cyclophosphamid, Dacarbazin	34,0 %
Kraybill et al. [11] 2006	prospektiv, nicht randomisiert	64	Prä-OP Radiatio (44 Gy), Doxorubicin, Ifosfamid, Dacarbazin	22,0 %
Issels et al. [1] 2010	prospektiv, randomisiert	341	Doxorubicin, Etoposid, Ifosfamid, +/- RHT	28,8 %
Chen et al. [12] 2013	retrospektiv	120	Doxorubicin, Ifosfamid, +/- Dacarbazin	20,0 %

Lokales Hochrisiko-STS: Adjuvante Strategien

Der Stellenwert der adjuvanten Chemotherapie beim Hochrisiko-STS bleibt ein kontrovers diskutiertes Thema:

- Im Rahmen einer 2008 publizierten großen Metaanalyse von 18 prospektiv randomisierten Studien zur adjuvanten Chemotherapie mit insgesamt 1953 Patienten zeigte sich für die Kombination von Doxorubicin und Ifosfamid eine statistisch zwar signifikante, klinisch gesehen jedoch nur geringe Verlängerung des Gesamtüberlebens um 11% (p=0,03) [13].

- Eine weitere, bereits 1997 publizierte, große Metaanalyse mit 1315 Patienten aus 14 prospektiv randomisierten Studien 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) [14].

- Im Rahmen einer retrospektiven Analyse der französischen Sarkomarbeitsgruppe aus dem Jahr 2010 mit insgesamt 1513 berücksichtigten Patienten ließ sich mit einer adjuvanten Chemotherapie speziell bei Grad-3-Tumoren eine signifikante Verbesserung sowohl des metastasenfreien Überlebens (MFS) als auch des Gesamtüberlebens (OS) erreichen (5-Jahres-MFS: 58% versus 49% p=0,01; 5-Jahres-OS: 58% versus 45% p=0,0002). Diese Überlebensvorteile zeigten sich allerdings nicht bei den Grad-2-Tumoren [15].

- Die 2012 zur adjuvanten Chemotherapie veröffentliche prospektiv-randomisierte Studie von Woll und Kollegen zeigte keinen Vorteil für eine 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, Extremitäten-Lokalisation) profitieren könnten [16].

- Ein Überlebensvorteil nach adjuvanter Chemotherapie ergab sich schließlich in einer 2014 veröffentlichten retrospektiven Analyse der beiden größten adjuvanten EORTC-Studien für Patienten nach marginaler Tumorresektion (10-Jahres-OS: 44,7% versus 27,6% p=0,048). Das Gesamtüberleben war allerdings trotzdem schlechter als das für Patienten mit R0-Resektion, sodass das Ausmaß der Tumorresektion (R0 versus R1) als wichtigster prädiktiver Faktor für das OS identifiziert werden konnte [17].

Die aktuellen Leitlinien empfehlen die adjuvante Chemotherapie derzeit nicht als Behandlungsstandard. Sie bleibt nach ausführlicher Aufklärung und sorgfältiger Risiko-Nutzen-Abwägung auf Basis der genannten Studien und Analysen aber eine mögliche Therapieoption [7, 18].

Lokales Hochrisiko-STS: Hyperthermie

Bei der Therapie des lokal fortgeschrittenen Hochrisiko-STS (Grad 2/3, Größe >5cm, tiefe Lage im Bezug zur Faszie) hat sich die Regionale Hyperthermie (RHT) in Kombination mit einer Chemotherapie in Neoadjuvanz und Adjuvanz basierend auf Anthrazyklinen und Ifosfamid als ergänzende Behandlungsstrategie bewährt und deshalb Eingang in die aktuellen ESMO-Leitlinien gefunden [7, 18].

Im Rahmen einer prospektiven Phase-III-Studie der EORTC mit 341 Patienten zeigte sich durch die Hinzunahme der RHT zur neoadjuvanten und adjuvanten Chemotherapie (Etoposid – Ifosfamid – Doxorubicin, EIA) eine signifikante Verbesserung des lokalen progressionsfreien Überlebens, des krankheitsfreien Überlebens sowie eine Verdopplung des Therapieansprechens [1]. Dieser Vorteil blieb auch erhalten für Patienten mit retroperitonealer und abdomineller Tumorlokalisation nach makroskopisch vollständiger Tumorentfernung [33]. Es handelt sich bei dieser Studie um die bisher einzige prospektiv-randomisierte Studie, welche die neoadjuvante und adjuvante Chemotherapie beim retroperitonealen STS untersuchte. Die Studie prüfte die Wirksamkeit von neoadjuvant 4 Zyklen EIA (3-wöchig) mit oder ohne RHT. Nach Operation und/oder Strahlentherapie folgten wieder 4 Zyklen EIA mit oder ohne RHT.

Bezüglich des primären Endpunkts (lokales progressionsfreies Überleben) zeigte sich unabhängig von der Lokalisation ein für den RHT-Arm signifikant (p=0,003) besseres Ergebnis. Bei Nicht-Extremitätensarkomen (intraabdominell, retroperitoneal) lag das lokale progressionsfreie Überleben bei 64% nach 2 Jahren beziehungsweise 53% nach 4 Jahren.

Am Klinikum der Universität München wird die Therapie des Hochrisiko-STS derzeit wie im Studienprotokoll durchgeführt. Lediglich auf die Anwendung von Etoposid wird aufgrund hoher hämatologischer Toxizität – beobachtet wird ein vermehrtes Auftreten von therapieassoziierter AML – verzichtet. Zum Einsatz kommt stattdessen eine Kombination aus Doxorubicin (60 mg/qm KOF) und Ifosfamid (9 g/qm KOF bzw. 6 g/qm KOF bei Patienten >60 Jahre und in der Adjuvanz). Eine retrospektive Analyse [34] an insgesamt 64 Patienten zeigte keinen negativen Einfluss auf die Effizienz der Therapie durch das Weglassen von Etoposid.

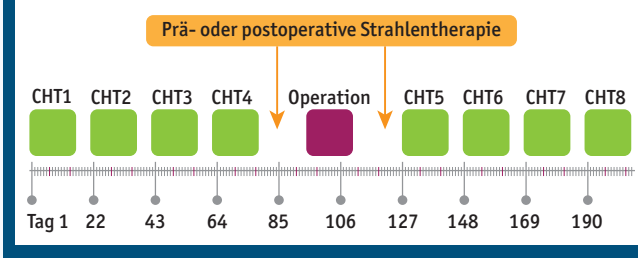


Abbildung 1. Multimodales Therapiekonzept des Sarkomzentrums München (SarKUM). Bei der CHT kommen Doxorubicin (60 mg/qm KOF) und Ifosfamid (9 bzw. 6 g/qm KOF) zum Einsatz. CHT Chemo-Hyperthermie-Therapie.

Wirkungen der Hyperthermie

Durch Temperaturerhöhungen über 40 °C im Rahmen der RHT werden die zytostatischen und zytotoxischen Eigenschaften vieler Chemotherapeutika wie zum Beispiel Oxazaphosphorinen und Platinderivaten gesteigert [19]. Neben diesem direkten Effekt der Chemosensibilisierung führt die Temperaturerhöhung auch zu gesteigerter Perfusion und deshalb erleichterter Aufnahme der Zytostatika in das erwärmte Gewebe [20]. Neben diesen Effekten kommt es durch die Einwirkung der erhöhten Temperatur auch zu einer direkten Zellschädigung. Insbesondere in vivo sind Tumorzellen aufgrund des Tumormilieus mit gestörter Vaskularisierung und Hypoxie gegenüber einer Hyperthermiebehandlung sensibler als Zellen im gesunden Gewebe [21].

Lokales Hochrisiko-STS: Strahlentherapie

Im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzepts hat die Strahlentherapie beim lokal fortgeschrittenen Weichteilsarkom einen wesentlichen Stellenwert. Der Unterschied zwischen prä- und postoperativer Strahlentherapie besteht hauptsächlich in den zu erwartenden Nebenwirkungen. So ist aufgrund der präoperativ verringerten Strahlendosis die Rate von Spätkomplikationen wie zum Beispiel Fibrosebildung vermindert. Es kommt jedoch zu einem erhöhten Risiko für Wundheilungsstörungen [22]. Bei retroperitonealen STS kann die Strahlentherapie vielfach nur präoperativ durchgeführt werden, da postoperativ strahlenempfindliche Strukturen wie etwa der Dünndarm im Strahlenfeld liegen. Der Stellenwert von Radiotherapie und anschließender Operation bei retroperitonealen STS wird derzeit prospektiv im Rahmen einer randomisierten Studie gegen die alleinige Strahlentherapie untersucht (*STRASS-trial of the EORTC*, NCT01344018).

Eine belegte Indikation zur postoperativen Radiatio besteht unter anderem bei Tumoren nach marginaler oder intraläsionaler Resektion ohne Möglichkeit einer Nachresektion [7, 23]. Bei Highgrade-Tumoren sollte nach Möglichkeit auch bei einer zu erwartenden/erfolgten Resektion im Gesunden die Radiatio im Therapiekonzept enthalten sein [7]. Ausnahmen von dieser Empfehlung können für kleine Tumoren gelten oder wenn sehr weite Resektionsränder wie zum Beispiel bei einer Kompartmentresektion vorliegen [7].

Lokales Hochrisiko-STS: Therapiestudie zur Erhaltungstherapie mit Pazopanib

Auch bei Einsatz des multimodalen Therapiekonzepts ist die Prognose insbesondere der intraabdominellen und retroperitonealen Hochrisiko-STS noch immer schlecht. Bei den Nicht-Extremitäten-STS lag beispielsweise in der Studie zum Stellenwert der RHT das OS nach 2 Jahren bei 70% und nach 4 Jahren bei 53% – und das für die signifikant überlegene Kombinationstherapie [1]. Nach Abschluss der multimodalen Therapie führten entweder lokale oder systemische Rezidive zu einer relevanten tumorbedingten Mortalität.

Das Bestreben, die Prognose des retroperitonealen und intraabdominellen Hochrisiko-STS durch die Applikation einer Erhaltungstherapie zu verbessern, gab den Anstoß zur Planung der NEOPAMAIN-Studie. Hierbei handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblind durchgeführte Phase-II-Studie zum Vergleich von Placebo und Pazopanib als 2-jährige Erhaltungstherapie bei Patienten mit retroperitonealem oder viszeralem Hochrisiko-STS im Anschluss an eine Doxorubicin- und Ifosfamid-haltige Chemotherapie kombiniert mit RHT (Abb. 2).

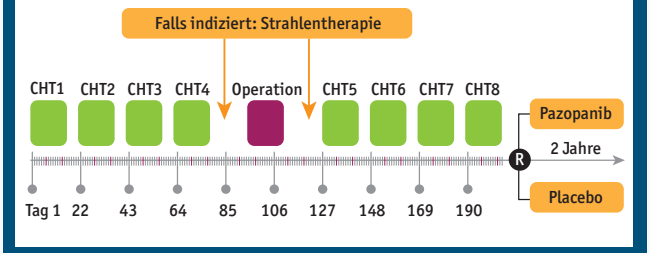


Abbildung 2. Design der NEOPAMAIN-Studie (*Pazopanib maintenance phase II*). CHT Chemo-Hyperthermie-Therapie. 8 Zyklen innerhalb von 27 Wochen: AI60/9 + RHT Doxorubicin 60 mg/qm Tag 1 Ifosfamid 3 g/qm Tag 1 bis 3, Regionale Tiefenhyperthermie Tag 1 und 3 AI 60/6 Dosisreduktion für Patienten >60 Jahre + RHT und in der Adjuvanz Doxorubicin 60 mg/qm Tag 1, Ifosfamid 1,5 g/qm Tag 1 bis 4, Regionale Tiefenhyperthermie Tag 1 und 3 oder Tag 2 und 4.

Patienten nach vorausgegangener Tumorresektion mit Sicherheitsabstand ≤1 cm und intraoperativer Tumoreröffnung können ebenfalls eingeschlossen werden; die Strahlentherapie kann sowohl prä- als auch postoperativ durchgeführt werden; nach Abschluss der Therapie erfolgt eine Randomisierung in den Pazopanib- oder den Placeboarm (2 Jahre).

Kontakt: PD Dr. L. H. Lindner, Dr. V. Bücklein, B. Ismann; Klinikum der Universität München, Sarkomzentrum München SarKUM. Kontakt über M. Lahm: 089-4400-74768, sarkum@med.uni-muenchen.de

Pazopanib ist derzeit auf Basis der PALETTE-Studienergebnisse beim fortgeschrittenen STS (außer beim Liposarkom) als Zweitlinientherapie nach einer absolvierten anthrazyklinhaltigen Chemotherapie zugelassen. Im Rahmen der PALETTE-Studie hatte sich im Vergleich zu Placebo ein signifikant verlängertes progressionsfreies Überleben (4,6 Monaten versus 1,6 Monate) gezeigt, jedoch ohne einen Vorteil für das OS [24].

Im Rahmen von NEOPAMAIN soll nun erstmals die Anwendung von Pazopanib als Erhaltungstherapie beim STS erprobt werden, wobei hier auch der Einschluss von Patienten mit Liposarkomen erlaubt sein wird. Im Anschluss an eine abgeschlossene multimodale Therapie erfolgt im Rahmen der NEOPAMAIN-Studie eine Randomisierung in einen Pazopanib- und einen Placeboarm. Als primärer Endpunkt wurde das progressionsfreie Überleben, als sekundäre Endpunkte wurden unter anderem das Gesamtüberleben und die Nebenwirkungen einer kontinuierlichen Pazopanibtherapie festgelegt. Insgesamt ist der Einschluss von 150 Patienten geplant (75 Patienten pro Arm). Das Nebenwirkungsprofil von Pazopanib, welches unter anderem Fatigue, Diarrhöen, Übelkeit,

Oraler Tyrosinkinase-Hemmer

Votrient®

pazopanib

Erstlinien-Therapie für Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom

Zweitlinien-Therapie für Patienten mit ausgewählten Subtypen eines fortgeschrittenen Weichteilsarkoms*

*(Aus der Zulassungsstudie ausgeschlossen waren adipozytische Sarkome, GIST und verschiedene seltene Subtypen, s. Fachinformation)

Votrient® 200 mg/400 mg Filmtabletten
Wirkstoff: Pazopanib. **Zusammensetzung:** Jede 200 mg Filmtablette enthält 200 mg Pazopanib, jede 400 mg Filmtablette enthält 400 mg Pazopanib (als Pazopanibhydrochlorid) entspr. 200 bzw. 400 mg Pazopanib. Sonst. Best.: Magnesiumstearat, Mikrokristalline Cellulose, Povidon (K30), Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A), Hypromellose, Macrogol 400, Polysorbat 80, Titandioxid (E171), bei 200 mg Tabletten zusätzlich Eisen(III)-oxid (E172). **Anwendungsgebiete:** Fortgeschrittenes/metastasiertes Nierenzellkarzinom und ausgewählte Subtypen eines fortgeschrittenen Weichteilsarkoms (s. Fachinformation). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Nicht empfohlen für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung. **Nebenwirkungen: Sehr häufig:** Bluthochdruck, Durchfall, Übelkeit oder Erbrechen, Magenschmerzen, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Geschmacksstörungen oder -verlust, Entzündungen im Mund, Kopfschmerzen, Kraftlosigkeit, Fatigue, Farbveränderungen der Haare, ungewöhnlicher Haarausfall oder Ausdünnung der Haare, Verlust von Hautpigment, Hautausschlag, Palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom, Anstieg von Leberenzymen, Thrombozytopenie, Neutropenie, Leukopenie. **Häufig:** Verdauungsstörungen, Blähbauch, Blähungen, Nasenbluten, Mundtrockenheit, Zahnfleischinfektion, Schwäche- und Müdigkeitsgefühl, abnormale Schläfrigkeit, Schlafstörungen, Thromboembolie, Herzattacken, Herzversagen, Blutungen im Mund, Mastdarm oder in der Lunge, Schwindel, verschwommenes Sehen, Hitzewallungen, Ödeme, Periphere sensorische Neuropathie, Hauterkrankungen, Hautrötung, Juckreiz, trockene Haut, Parästhesie, Kältegefühl mit Schüttelfrost, übermäßiges Schwitzen, Flüssigkeitsmangel, Muskel-, Gelenks-, Sehnen- oder Brustschmerzen, Muskelkrämpfe, Tumorschmerzen, Heiserkeit, Kurzatmigkeit, Husten, Bluthusten, Schluckauf, Pneumothorax, Unterfunktion der Schilddrüse, Leberfunktionsstörung, Hepatotoxizität, Proteinurie, Erhöhung von Bilirubin, Lipase, Kreatinin, sonstige Laborwertveränderungen. **Gelegentlich:** Schlaganfall, Mini-Schlaganfall, Herzinfarkt, Herzfunktionsstörung, Lungenembolie, schwere Blutungen im Verdauungssystem (wie Magen, Speiseröhre und Darm) oder in den Nieren, der Vagina oder im Gehirn, QT-Verlängerung, Bradykardie, Magen- oder Darmperforation, Darmfisteln, starke oder unregelmäßige Monatsblutung, hypertensive Krise, Pankreatitis, Hepatitis, Leberschädigung oder -versagen, Gelbsucht, Bauchfellentzündung, Geschwüre im Mund, Schnupfen, schwarze, teerartige Stühle, Blut im Stuhl, entzündliche oder juckende Hautausschläge, häufiger Stuhlgang, Photosensibilisierung, verringerte Empfindung oder Sensitivität, besonders der Haut, Infektionen, mit oder ohne Neutropenie, Hypokalzämie, Hypomagnesiämie, sonstige Laborwertveränderungen. **Selten:** Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES)/Reversibles posteriores Leukoenzephalopathie-Syndrom (RPLS), thrombotische Mikroangiopathie (einschließlich thrombotisch-thrombozytopenische Purpura und hämolytisch-urämisches Syndrom). **Verschreibungspflichtig. Stand:** Juli 2013 **GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, 80700 München.**

Weitere Informationen über das Arzneimittel: Dosierung und Art der Anwendung: 800 mg einmal täglich. Dosisanpassungen und weitere Informationen siehe Fachinformation. Pazopanib sollte auf nüchternen Magen, entweder mindestens eine Stunde vor oder mindestens zwei Stunden nach einer Mahlzeit eingenommen werden. Votrient® Filmtabletten müssen unzerkaut eingenommen und dürfen nicht zerbrochen oder zerkleinert werden. **Weitere Warnhinweise laut Fachinformation:** Leberschädigung, Hypertonie, Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES)/Reversibles posteriores Leukoenzephalopathie-Syndrom (RPLS), Kardiale Dysfunktion, Herzinsuffizienz, QT-Verlängerung und Torsade de Pointes, Arterielle oder venöse thrombotische Ereignisse, Thrombotische Mikroangiopathie, Hämorrhagische Ereignisse, Gastrointestinale Perforationen und Fisteln, Hypothyreose, Proteinurie, Pneumothorax, Infektionen. VEGF-Inhibitoren können Wundheilungsstörungen auslösen. Nicht bei Kindern unter 2 Jahren und nicht in Kombination mit Pemetrexed oder Lapatinib einsetzen. Informationen zu Schwangerschaft und zu Wechselwirkungen siehe Fachinformation. **Weitere Informationen siehe Fachinformation. Nebenwirkungsmeldungen richten Sie bitte ggf. an die GSK-Hotline: 0800-1223355**

DE/PAZ/0056/12(3) 08/2014

Gewichtsverlust und arterielle Hypertonie – zumeist in den weniger schwerwiegenden Graden 1 und 2 nach CTC (*common toxicity criteria*) – umfasst, legt die Vermutung nahe, dass dieses Medikament eine sichere und gut verträgliche Option zur Erhaltungstherapie beim Hochrisiko-STS sein könnte. Die Rekrutierung für die NEOPAMAIN-Studie hat Mitte Dezember 2014 begonnen.

Therapie des fortgeschrittenen Weichteilsarkoms

In der metastasierten Situation ist beim Weichteilsarkom bei fehlenden chirurgischen Optionen die Monotherapie mittels Anthrazyklinen (Standard: Doxorubicin 75 mg/qm) die Therapie der Wahl [7, 25]. Ebenfalls angewendet wird in der Erstlinie Ifosfamid [7, 18]. In der Mehrzahl der Fälle ist der Therapieansatz beim metastasierten Weichteilsarkom palliativer Natur. Lediglich im oligo-metastasierten Stadium kann durch chirurgische Maßnahmen noch eine Kuration angestrebt werden. Das mediane Überleben liegt jedoch in der metastasierten Situation bei etwa 12–15 Monaten [25].

In der Zweitlinie finden, auch in Abhängigkeit von der bestehenden Subentität, sequenziell Trabectedin, Gemcitabin, Docetaxel, Dacarbazin, Ifosfamid oder der Tyrosinkinase-Inhibitor Pazopanib Anwendung, wobei eine Zulassung nach Empfehlung der Europäischen Arzneimittelkommission (EMA) nur für Trabectedin, Pazopanib (Ausnahme Liposarkome) und Dacarbacin besteht. Als weitere nebenwirkungsarme Therapieoptionen speziell für multimorbide und alte Patienten stehen metronomisch verabreichtes Trofosfamid [26] oder metronomisch verabreichtes Cyclophosphamid mit Prednisolon zur Verfügung [27]. Beim Angiosarkom spielt nach Anthrazyklinversagen Paclitaxel als Monotherapeutikum eine Rolle. Im Rahmen der Angiotax-Studie zeigten sich durch die Paclitaxelanwendung bei guter Verträglichkeit progressionsfreie Überlebensraten von 74% beziehungsweise 45% nach 2 beziehungsweise 4 Monaten [28].

Fortgeschrittenes Weichteilsarkom: Zweitlinientherapie mit Trabectedin

Nach Versagen einer anthrazyklinhaltigen Chemotherapie plus Ifosfamid stellt das seit 2007 zugelassene Trabectedin (Yondelis®) eine Option für eine Zweitlinientherapie dar. Das Zytostatikum hat einen neuartigen Wirkmechanismus. Unter anderem bindet es an die DNA, beeinflusst die Transkription bestimmter Gene und hat günstige Einflüsse auf die Mikroumgebung des Tumors [29]. Im Rahmen einer prospektiven randomisierten Phase-II-Studie mit 270 Patienten, welche hauptsächlich an Lipo- und Leiomyosarkomen litten, wurde eine 3-wöchentliche Applikation von 1,5 mg/qm Trabectedin über 24 Stunden mit 1 wöchentlichen Applikation von 0,58 mg/qm Trabectedin über 3 Stunden für 3 Wochen mit 1 anschließenden Pausenwoche verglichen. Die alle 3 Wochen stattfindende Gabe zeigte hierbei Vorteile bezüglich des primären Endpunktes Zeit bis zur Progression (3,7 versus 2,3 Monate; p=0,0302) und im OS (13,9 versus 11,8 Monate) [30].

Die von Samuels et al. vorgestellte Studie *world wide access* zeigte für alle analog der 3-wöchentlichen Applikationsform mit Trabectedin behandelten Patienten unabhängig von der Subgruppe des Sarkoms ein Gesamtüberleben von 11,9 Monaten. Bei der Subgruppe der L-Sarkome (Leiomyosarkome und Liposarkome) wurde ein medianes Gesamtüberleben von 16,2 Monaten (18,1 Monate für Liposarkome, 16,2 Monate für Leiomyosarkome) erreicht und war damit signifikant besser als bei den Nicht-L-Sarkomen (8, 4 Monate). Auch das Therapieansprechen und der klinische Benefit waren bei den L-Sarkomen mit 7% beziehungsweise 48% stärker ausgeprägt als bei den anderen Subentitäten (4% beziehungsweise 38%). Hauptnebenwirkungen waren neben Emesis eine relevante Hepato- (vor allem Grad 1 und 2) und Myelotoxizität (vor allem Grad 2 und 3), therapieassoziierte Nebenwirkungen traten jedoch nur mit geringer Häufigkeit auf [31].

Fortgeschrittenes Weichteilsarkom: Neue Therapiestudie zu Trabectedin plus Hyperthermie

Im Rahmen einer neuen prospektiven randomisierten Phase-II-Studie soll nun bei bekannter klinischer Wirksamkeit von Trabectedin erstmals die Kombination mit Hyperthermie klinisch evaluiert werden. Grundlage für diesen Ansatz sind vielversprechende in vitro erhobene Daten, die eine Chemosensibilisierung des Pharmakons durch die Hyperthermie-induzierte Inhibition wichtiger DNA-Reparaturvorgänge nahelegen [32].

Im Rahmen der Hyper-TET-Untersuchung (*Hyper-Thermia enhanced anti-tumor efficacy of Trabectedin*) sollen Patienten mit einem progredienten oder rezidivierenden Sarkom nach anthrazyklin-

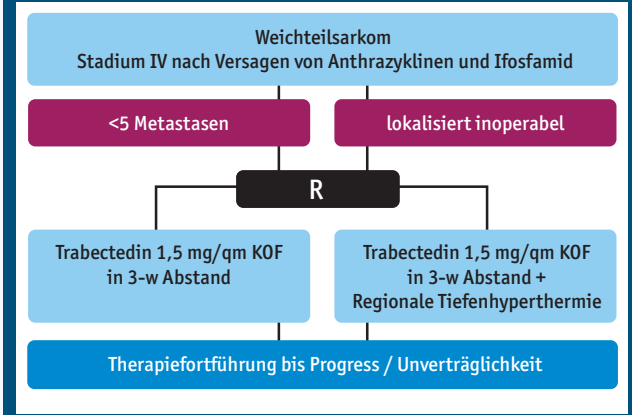
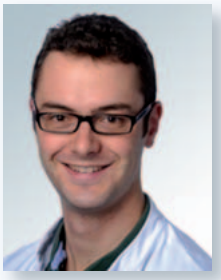


Abbildung 3. Studiendesign von Hyper-TET (*Hyperthermia induced anti-tumor efficacy of Trabectedin*). Zugelassen in der Studie sind Patienten mit einem progredienten oder rezidiverenden Sarkom, auch solche mit oligo-metastasierten STS (≤5 Metastasen) sowie lokale nicht operable STS.

Kontakt: Prof. Dr. R. D. Issels, Dr. E. Kampmann, PD Dr. L. H. Lindner, Klinikum der Universität München, Sarkomzentrum München SarKUM
Kontakt über M. Lahm: 089-4400-74768, sarkum@med.uni-muenchen.de

basierter Erstlinientherapie entsprechend der Zulassung mit Trabectedin als Standardtherapieoption in dieser Situation behandelt werden (Abb. 3). Es wird in zwei Arme randomisiert. In beiden Armen erfolgt die Applikation von Trabectedin entsprechend der Zulassung. Im experimentellen Arm erfolgt zusätzlich die Anwendung der RHT am Ende der insgesamt 24-stündigen Infusion von Trabectedin.

Zugelassen in der Studie sind auch oligo-metastasierte STS (≤5 Metastasen) sowie lokale, nicht operable STS. Die Hyperthermiebehandlungen werden unter Beachtung der Leitlinien der *European Society for Hyperthermic Oncology* (ESHO) durchgeführt. Primärer Studienendpunkt ist das progressionsfreie Überleben. Die Behandlung soll bis zum Progress der Erkrankung oder bis zur Unverträglichkeit fortgesetzt werden. Primärer Endpunkt ist das progressionsfreie Überleben (PFS), sekundäre Endpunkte sind das radiologische Ansprechen nach RECIST, das Gesamtüberleben (OS) und die Therapieverträglichkeit. Die Rekrutierung für Hyper-TET hat im vierten Quartal 2014 begonnen, geplant ist die Randomisierung von 120 Patienten (60 pro Arm).

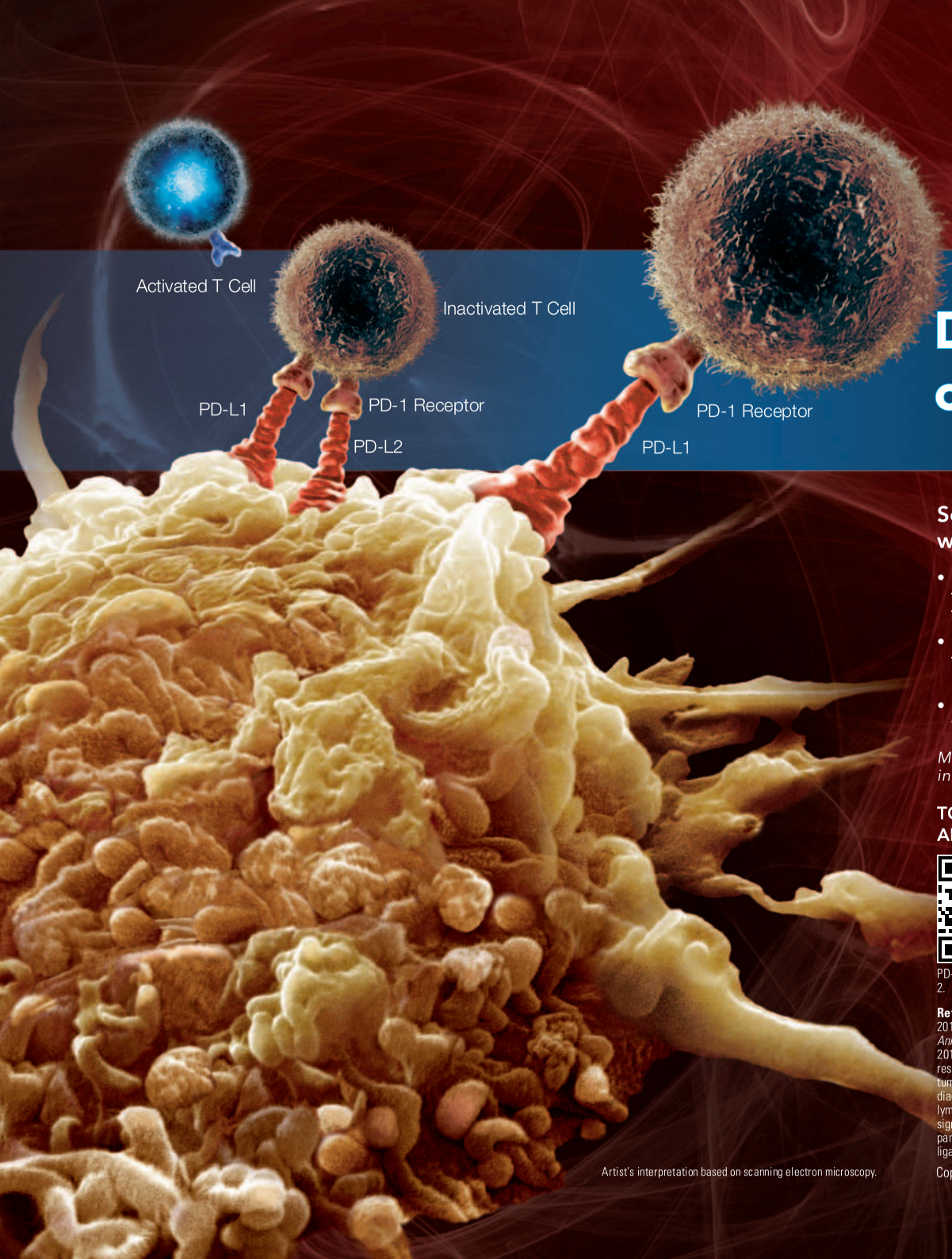


Bernhard Ismann
Klinikum der Universität München –
Campus Großhadern
Medizinische Klinik und Poliklinik III
bernhard.ismann@med.uni-muenchen.de

Dieser Beitrag ist die redaktionell gekürzte Fassung eines Artikels, der in Journal Onkologie 1-2015 erscheinen wird. Mit freundlicher Genehmigung der rs media GmbH, Regensburg.

Literatur

1. Issels, R.D., et al., Neo-adjuvant chemotherapy alone or with regional hyperthermia for localised high-risk soft-tissue sarcoma: a randomised phase 3 multicentre study. Lancet Oncol, 2010. 11(6): p. 561-70.
2. Siegel, R., et al., Cancer statistics, 2014. CA Cancer J Clin, 2014. 64(1): p. 9-29.
3. Samartzis, D., et al., Ionizing radiation exposure and the development of soft-tissue sarcomas in atomic-bomb survivors. J Bone Joint Surg Am, 2013. 95(3): p. 222-9.
4. Ferner, R.E. and D.H. Gutmann, International consensus statement on malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis. Cancer Res, 2002. 62(5): p. 1573-7.
5. Lawrence, W., Jr., et al., Adult soft tissue sarcomas. A pattern of care survey of the American College of Surgeons. Ann Surg, 1987. 205(4): p. 349-59.
6. Clark, M.A. and J.M. Thomas, Delay in referral to a specialist soft-tissue sarcoma unit. Eur J Surg Oncol, 2005. 31(4): p. 443-8.
7. Casali, P.G., J.Y. Blay, and E.C.E.C.P.o. experts, Soft tissue sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol, 2010. 21 Suppl 5: p. v198-203.
8. Pisters, P.W., et al., Preoperative chemotherapy for stage IIIB extremity soft tissue sarcoma: long-term results from a single institution. J Clin Oncol, 1997. 15(12): p. 3481-7.
9. Gortzak, E., et al., A randomised phase II study on neo-adjuvant chemotherapy for 'high-risk' adult soft-tissue sarcoma. Eur J Cancer, 2001. 37(9): p. 1096-103.
10. Meric, F., et al., Radiographic response to neoadjuvant chemotherapy is a predictor of local control and survival in soft tissue sarcomas. Cancer, 2002. 95(5): p. 1120-6.
11. Kraybill, W.G., et al., Phase II study of neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy in the management of high-risk, high-grade, soft tissue sarcomas of the extremities and body wall: Radiation Therapy Oncology Group Trial 9514. J Clin Oncol, 2006. 24(4): p. 619-25.
12. Chen, Y., et al., Radiographic response to neoadjuvant therapy and its impact on scope of surgery and prognosis in stage IIB/III soft tissue sarcomas. BMC Cancer, 2013. 13: p. 591.
13. Pervaiz, N., et al., A systematic meta-analysis of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma. Cancer, 2008. 113(3): p. 573-81.
14. Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft-tissue sarcoma of adults: meta-analysis of individual data. Sarcoma Meta-analysis Collaboration. Lancet, 1997. 350(9092): p. 1647-54.
15. Italiano, A., et al., Effect of adjuvant chemotherapy on survival in FNCLCC grade 3 soft tissue sarcomas: a multivariate analysis of the French Sarcoma Group Database. Ann Oncol, 2010. 21(12): p. 2436-41.
16. Woll, P.J., et al., Adjuvant chemotherapy with doxorubicin, ifosfamide, and lenograstim for resected soft-tissue sarcoma (EORTC 62931): a multicentre randomised controlled trial. Lancet Oncol, 2012. 13(10): p. 1045-54.
17. Le Cesne, A., et al., Doxorubicin-based adjuvant chemotherapy in soft tissue sarcoma: pooled analysis of two STBSG-EORTC phase III clinical trials. Ann Oncol, 2014. 25(12): p. 2425-32.
18. von Mehren, M., et al., Soft tissue sarcoma, version 2.2014. J Natl Compr Canc Netw. , 2014. 12(4): p. 473-83.
19. Issels, R.D., Hyperthermia adds to chemotherapy. Eur J Cancer, 2008. 44(17): p. 2546-54.
20. Urano, M., M. Kuroda, and Y. Nishimura, For the clinical application of thermochemotherapy given at mild temperatures. Int J Hyperthermia, 1999. 15(2): p. 79-107.
21. Vaupel, P., F. Kallinowski, and P. Okunieff, Blood flow, oxygen and nutrient supply, and metabolic microenvironment of human tumors: a review. Cancer Res, 1989. 49(23): p. 6449-65.
22. O'Sullivan, B., et al., Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: a randomised trial. Lancet, 2002. 359(9325): p. 2235-41.
23. Yang, J.C., et al., Randomized prospective study of the benefit of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcomas of the extremity. J Clin Oncol, 1998. 16(1): p. 197-203.
24. van der Graaf, W.T., et al., Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet, 2012. 379(9829): p. 1879-86.
25. Bramwell, V.H., et al., Doxorubicin-based chemotherapy for the palliative treatment of adult patients with locally advanced or metastatic soft tissue sarcoma. Cochrane Database Syst Rev, 2003(3): p. CD003293.
26. Kollmannsberger, C., et al., Phase II study of oral trofosfamide as palliative therapy in pretreated patients with metastatic soft-tissue sarcoma. Anticancer Drugs, 1999. 10(5): p. 453-6.
27. Mir, O., et al., Feasibility of metronomic oral cyclophosphamide plus prednisolone in elderly patients with inoperable or metastatic soft tissue sarcoma. Eur J Cancer, 2011. 47(4): p. 515-9.
28. Penel, N., et al., Phase II trial of weekly paclitaxel for unresectable angiosarcoma: the ANGIOTAX Study. J Clin Oncol, 2008. 26(32): p. 5269-74.
29. D'Incalci, M., et al., Trabectedin, a drug acting on both cancer cells and the tumour microenvironment. Br J Cancer, 2014. 111(4): p. 646-50.
30. Demetri, G.D., et al., Efficacy and safety of trabectedin in patients with advanced or metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma after failure of prior anthracyclines and ifosfamide: results of a randomized phase II study of two different schedules. J Clin Oncol, 2009. 27(25): p. 4188-96.
31. Samuels, B.L., et al., Clinical outcomes and safety with trabectedin therapy in patients with advanced soft tissue sarcomas following failure of prior chemotherapy: results of a worldwide expanded access program study. Ann Oncol, 2013. 24(6): p. 1703-9.
32. Harnicek, D., et al., Ann Oncol, 2014. 25(suppl 4: 10.1093/annonc/mdu354): p. 494-510.
33. Angele MK, Albertsmeier M, Prix NJ, Hohenberger P, Abdel-Rahman S, Dieterle N, Schmidt M, Mansmann U, Bruns CJ, Issels RD, Jauch KW, Lindner LH. Effectiveness of Regional Hyperthermia With Chemotherapy for High-Risk Retroperitoneal and Abdominal Soft-Tissue Sarcoma After Complete Surgical Resection: A Subgroup Analysis of a Randomized Phase-III Multicenter Study. Ann Surg. 2014 Nov;260(5):749-56.
34. P.O. Aubele, E. Kampmann, G. Schuebbe, S. Abdel-Rahman, N. Dieterle, R. Laubender, R. Issels, L. Lindner (2012) Comparison of two chemotherapy regimens (AI vs. EIA) combined with regional hyperthermie (RHT) in high risk soft tissue sarcoma (HR-STS). Ann Oncol 23 (Supplement 9): ix478 – ix491



Artist's interpretation based on scanning electron microscopy.

Discover PD-1: An immune checkpoint pathway[1]

Some tumor cells can evade the body's immune response, which may result in disease progression[2,3]

- One function of the body's immune response is to detect and destroy tumor cells through activated T cells and other mechanisms; tumor cells express multiple antigens that are not expressed in normal tissue.[1–3]
- However, some tumor cells may evade the body's immune response by exploiting the PD-1 checkpoint pathway through expression of the dual PD-1 ligands PD-L1 and PD-L2.[1,2,4-7]
- PD-L1 and PD-L2 engage the PD-1 receptor on T cells in order to inactivate T cells, which may allow tumor cells to evade the immune response.[1,2,8]

MSD is committed to furthering the understanding of immunology in cancer, including the role of the PD-1 pathway.

TO DISCOVER MORE ABOUT THE PD-1 CHECKPOINT PATHWAY IN CANCER AND TO REGISTER FOR UPDATES, VISIT WWW.MSD-IMMUNONKOLOGIE.DE/INFO

www.msd-immunonkologie.de/info

PD-1=programmed cell death protein 1; PD-L1=programmed cell death ligand 1; PD-L2=programmed cell death ligand 2.

References: 1. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer.* 2012;12(4):252–264. **2.** Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, et al. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol.* 2008;26:677–704. **3.** Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 2011;144(5):646–674. **4.** Quezada SA, Peggs KS. Exploiting CTLA-4, PD-1 and PD-L1 to reactivate the host immune response against cancer. *Br J Cancer.* 2013;108(8):1560–1565. **5.** Zou W, Chen L. Inhibitory B7-family molecules in the tumour microenvironment. *Nat Rev Immunol.* 2008;8(6):467–477. **6.** Rosenwald A, Wright G, Leroy K, et al. Molecular diagnosis of primary mediastinal B cell lymphoma identifies a clinically favorable subgroup of diffuse large B cell lymphoma related to Hodgkin lymphoma. *J Exp Med.* 2003;198(6):851–862. **7.** Nomi T, Sho M, Akahori T, et al. Clinical significance and therapeutic potential of the programmed death-1 ligand/programmed death-1 pathway in human pancreatic cancer. *Clin Cancer Res.* 2007;13(7):2151–2157. **8.** Latchman Y, Wood CR, Chernova T, et al. PD-L2 is a second ligand for PD-1 and inhibits T cell activation. *Nat Immunol.* 2001;2(3):261–268.

Copyright © 2014 MSD SHARP & DOHME GMBH, Lindenplatz 1, 85540 Haar. www.msd.de

ONCO-1116948-0000 05/14

Interview mit Professor Volker Heinemann und Professor Peter Herschbach anlässlich der Auszeichnung des CCC München zum onkologischen Spitzenzentrum

„Wir müssen in der Lage sein, den Patienten **Angebote** zu machen“

In diesem Jahr hat es endlich geklappt: Das von den beiden Münchener Universitätsklinika getragene *Comprehensive Cancer Center* München ist von der Deutschen Krebshilfe als onkologisches Spitzenzentrum ausgezeichnet worden. Welche Konsequenzen hat das für die Patientenversorgung? Wie wird sich das auf den Forschungsstandort München auswirken?

Im Gespräch mit den TZM-News erläutern die beiden Direktoren Professor Volker Heinemann [1] und Professor Peter Herschbach [2] die Aktivitäten des neuen Zentrums.

[1]

[2]

In München wird ja nicht erst seit diesem Jahr exzellente Tumorforschung und -therapie betrieben. Warum hat die Deutsche Krebshilfe München gerade jetzt – und nicht schon vor Jahren – als onkologisches Spitzenzentrum ausgezeichnet?

Herschbach: Wir haben unsere Motivation zu kooperieren dieses Mal sehr deutlich zum Ausdruck gebracht. Immerhin waren am Projektantrag viele Arbeitsgruppen mit insgesamt mehr als 50 Mitgliedern aus beiden Kliniken beteiligt. Der Spirit ist gut, jetzt müssen wir das in die Praxis umsetzen, was wir geplant haben.

Heinemann: Es kommt aus meiner Sicht noch etwas hinzu. Wir sind in diesem Jahr zum allerersten Mal tatsächlich auch vor Ort auditiert worden. Es ist also nicht nur nach „Aktenlage“ entschieden worden. Dieses Audit wiederum hat stattfinden können, weil wir der Krebshilfe die besondere Münchner Situation haben erläutern können. Wichtig ist schließlich auch, dass wir im DKTK, also im Deutschen Konsortium Translationale Krebsmedizin, seit einiger Zeit gemeinsam auftreten, als ein kooperierendes Zentrum wahrgenommen worden sind. Wir haben dort als gemeinsames Zentrum einen Stellenwert erlangt, an dem man jetzt nicht mehr vorbei konnte.

Herr Herschbach, wo muss ich mich hinwenden, wenn ich das CCC München aufsuchen will?

Herschbach: Wir haben mittlerweile die Geschäftsstelle in der Pettenkoferstraße bezogen, wo man ganz praktisch hingehen kann.

Im selben Haus befindet sich ja auch die Geschäftsstelle des Tumorzentrums München.

Herschbach: Nicht nur im selben Haus, sondern auf derselben Etage. Neben der CCC-München- und der TZM-Geschäftsstelle befindet sich dort außerdem die Krebsberatungsstelle des TZM und der Bayerischen Krebsgesellschaft. Weiterhin wird dort die Akademie für Psycho-Onkologie München, kurz APOM, in Kürze ihr Büro eröffnen, und auch das Büro des DKTK für den Standort München plant seinen Umzug dorthin …

Heinemann: … und Herr Jauch, der ärztliche Direktor in Großhadern, möchte in diesem Gebäude noch weitere Beratungsangebote etablieren, beispielsweise zu Ernährung und Sport bei Krebs. Ihm schwebt ein regelrechtes Gesundheitszentrum vor.

Damit ist das Haus in der Pettenkoferstraße erste Anlaufstelle für Patienten im CCC München?

Heinemann: Ja, allerdings werden dort ausschließlich Beratungs- und Orientierungsangebote vorgehalten, und von dort wird gegebenenfalls an weitere Ansprechpartner vermittelt. Eine klinische Behandlung findet dort jedoch nicht statt.

Sondern wo?
Herschbach: Nach wie vor in den Therapiezentren der beiden Universitätsklinika. Genau das macht das Besondere der Münchner Situation ja aus. Mit der Geschäftsstelle in der Pettenkoferstraße gibt es aber jetzt für Patienten zum ersten Mal eine gemeinsame erste Anlaufstelle, von wo aus weiter vermittelt werden kann.

Patientenberatung findet ja bereits seit einigen Jahren an der Krebsberatungsstelle des Tumorzentrums statt. Welche Rolle spielt das Tumorzentrum im neuen CCC München?
Herschbach: Eine sehr wichtige. Das CCC München wird von drei Partnern getragen: Vom CCC der LMU, vom CCC der TU und eben vom Tumorzentrum, das ja seit mehr als 30 Jahren eine Einrichtung der beiden Münchner medizinischen Fakultäten ist.

Pressekonferenz am 1. Dezember in München: Reiner Gradinger, Ärztlicher Direktor Krankenhaus rechts der Isar der TU München, Karl-Walter Jauch, Ärztlicher Direktor des Klinikums der Universiät München, Franz Kohlhuber, Deutsche Krebshilfe, Staatsminister Ludwig Spaenle, Peter Herschbach und Volker Heinemann, Direktoren des CCC München.

Das ist für Außenstehende sicher nicht ganz einfach zu verstehen. Wäre es nicht logischer und leichter kommunizierbar gewesen, die beiden bestehenden CCCs an den Unikliniken unter dem Dach des TZM zusammenzuführen?
Heinemann: Das mag von außen so aussehen, aber tatsächlich sind die Aufgaben des Tumorzentrums und des CCC München überhaupt nicht deckungsgleich. Das Tumorzentrum sorgt mit seinen interdisziplinären Projektgruppen für eine ausgezeichnete regelmäßige Fortbildung. Die Tumormanuale mit den zugrundeliegenden SOPs wirken beispielhaft qualitätssichernd und sorgen für die Verbreitung onkologischen Wissens in der gesamten Region. Das CCC München hat aber darüber hinausgehende Aufgaben: Dort werden Patienten behandelt, dort wird Forschung betrieben, werden wissenschaftliche Erkenntnisse generiert. Die Aufgaben des Tumorzentrums sind Teilaufgaben des CCC München, es besteht aber keine Deckungsgleichheit. Deshalb ist das Tumorzentrum nicht zum CCC selbst geworden, sondern unverzichtbarer Teil des neu gegründeten CCCs.

Ein essentieller Teil des Tumorzentrums war und ist das Tumorregister München. Wie sieht die Kooperation zwischen TRM und CCC München konkret aus?
Herschbach: Nach dem neuen Krebsregistergesetz ist für die Tumordokumentation ein Datensatz vorgeschrieben, der bundesweit in allen vergleichbaren Einrichtungen erhoben werden muss. Wir realisieren diese Vorschrift durch ein gemeinsames Dokumentationssystem, das in das gemeinsame SAP-System von CCC^{LMU} und RHCCC implementiert wird. Wir arbeiten zurzeit daran, aus diesem System heraus auch diejenigen Daten zu generieren, die das Tumorregister benötigt.

Heinemann: Wir sind als CCC gehalten, klinische Register aufzubauen, die weit über den ADT-Datensatz, also den Datensatz der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren, hinausgehen. Wir arbeiten jetzt daran, eine Schnittstelle zu schaffen, an der auch ein ADT-Datensatz generiert werden kann. Und dazu werden wir selbstverständlich eng mit dem Tumorregister kooperieren.

Wenn wir in drei Jahren das vierzigjährige Bestehen des Tumorzentrums München feiern und Sie aufgefordert werden, über die Fortschritte im CCC München zu berichten: was würden Sie dann sagen wollen?
Herschbach: Mir wären zwei Dinge wichtig. Ich würde davon berichten wollen, dass die vielen definierten Interaktionsfelder tatsächlich mit Leben gefüllt sind und sich funktionierende Strukturen entwickelt haben, dass alle Beteiligten an konkreten gemeinsamen Zielen arbeiten. Und dass wir den Patienten als Menschen bei allem medizinischen Fortschritt nicht vergessen. Ganz konkret würde ich auf dem Podium dann darüber berichten wollen, dass mittlerweile alle Krebspatienten des CCC München systematisch daraufhin untersucht werden, ob sie psychoonkologischer Unterstützung bedürfen und dass ihnen diese Unterstützung im Bedarfsfall auch angeboten wird.

Heinemann: Dem kann ich mich nur anschließen. Ich will den Fokus aber auch auf die personalisierte Krebsmedizin lenken, die deshalb so wichtig ist, weil wir sie wirklich heute schon leisten können. Patienten mit Lungenkrebs, Darmkrebs oder Hautkrebs können wir schon heute Therapieverfahren anbieten, die genau auf den jeweiligen Tumor angepasst sind, weil wir die Tumorgenome immer besser kennen. Was in den nächsten Jahren geschehen muss, ist die dafür notwendige Systematisierung und Vervoll-

Journalisten bei der Pressekonferenz zur Auszeichnung des CCC München.

ständigung der Datensammlung. Wir brauchen patientenbezogene, aber auch tumorbezogene Daten, die wir in Beziehung zueinander setzen. So können Register entstehen, in denen beispielsweise Daten zu Tumoren gesammelt sind, die durch bestimmte Mutationsmuster charakterisierbar und identifizierbar sind. Auf dieser Grundlage sind dann Studien planbar, die man entsprechenden Patienten ganz konkret anbieten kann.

Das hört sich großartig, aber auch sehr aufwendig an.

Heinemann: Personalisierte Krebsmedizin ist sehr aufwendig. Das beginnt mit der Beratung und Aufklärung des Patienten. Da muss ein Arzt den Patienten fragen, ob wir seinen Tumor auf genetische Aberrationen untersuchen dürfen, ob wir Gewebeproben des Tumors in der Biobank lagern dürfen – das allein kostet viel Zeit und Geld. Und dann folgt die ganze Kette an pathologischen und sonstigen Untersuchungen, und am Ende können wir diesem Patienten aber hoffentlich auch ein konkretes Angebot machen, etwa: Wir haben für Tumoren wie Ihren ein Medikament in der Entwicklung, von dem Sie profitieren könnten; wollen Sie an einer entsprechenden Studie teilnehmen? – Es hilft überhaupt nichts, wenn Sie dem Patienten nur sagen „Sie haben da aber eine sehr problematische Krebserkrankung". Wir müssen in der Lage sein, Angebote zu machen. Das ist eine Herkulesaufgabe, der wir uns im CCC München jetzt schon stellen.

Herr Herschbach, Herr Heinemann, haben Sie herzlichen Dank für dieses Gespräch.

– Anzeige –

Fachkompetenz seit 1973
KLINIK ALPENLAND

83435 Bad Reichenhall, Zenostraße 9
Tel.: 08651/603-0, Fax: 08651/78660
www.klinik-alpenland.de / info@klinik-alpenland.de

Fachklinik für onkologische Nachsorge, Psychosomatik und Innere Medizin, Psychoonkologische Behandlung, Stimmheilbehandlung, Gesundheitstraining, Gestaltungstherapie, Körpertherapie, Angst-, Depressions- und Krankheitsbewältigung.

Belegung durch Renten- und Krankenversicherung, AHB-Klinik, Pflegesatz nach §111 SGB V, beihilfefähig. Alle Zimmer mit DU/WC, Telefon, TV. Aufnahme von Begleitpersonen möglich. Aktions- und Gesundheitswochen auf Anfrage.

Alle Projektgruppen des Tumorzentrums München auf einen Blick

Endokrine Tumoren
Herr Prof. Dr. B. Göke
burkhard.goeke@med.uni-muenchen.de

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

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

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

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

Leukämien und MDS
Herr Prof. Dr. med. 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
Frau Prof. Dr. B. Schmalfeldt
barbara.schmalfeldt@lrz.tum.de

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

Multiples Myelom
Herr Prof. Dr. Ch. Straka
cstraka@schoen-kliniken.de

Psycho-Onkologie
Frau Dr. P. Heußner
pia.heussner@med.uni-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
Frau Prof. Dr. M. Retz
margitta.retz@lrz.tum.de

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

Therapie des Follikulären Lymphoms

Till Seiler, Martin Dreyling

In der klinischen Praxis bilden die Follikulären Lymphome die Mehrheit der niedrigmalignen Lymphome. Der klinische Verlauf ist heterogen. Meist schreitet die Erkrankung langsam über Jahre fort. Regelmäßige Rezidive und im Krankheitsverlauf kürzer dauernde Remissionen sind charakteristisch. Die große Mehrheit der Patienten wird im fortgeschrittenen Stadium III/IV diagnostiziert, sodass eine konventionelle Chemotherapie nur einen palliativen Therapieansatz darstellt. Das Gesamtüberleben der Patienten ist trotz intensiver Forschung und Einsatz verschiedener therapeutischer Strategien bis in die 1990er Jahre nahezu unverändert geblieben. Der Einsatz des Anti-CD20-Antikörpers Rituximab hat seither die Therapie wesentlich verbessert. Weiterentwickelte CD20-Antikörper befinden sich in fortgeschrittener klinischer Prüfung. Mit der Kombination von Antikörper- und immunmodulatorischer Therapie sowie durch *small molecules* wie den bcl-2-Inhibitor ABT199 eröffnen sich neue, chemotherapiefreie Therapieoptionen.

Diesen Beitrag haben wir mit freundlicher Genehmigung übernommen aus dem Jahrbuch 2015 des Tumorzentrums München, das Ende Januar 2015 erscheinen wird. Jeder Teilnehmer am TZM-Jahreskongress (24. Januar 2015, Programm siehe Seite 21) erhält dieses Buch kostenlos. Für TZM-Mitglieder ist es danach zu Sondernkonditionen über die Geschäftsstelle des Tumorzentrums zu beziehen.

Diagnostische Grundsätze und molekularpathologische Mechanismen

Die histologische Diagnose des Follikulären Lymphoms (Kiel-Klassifikation cb-cc: zentroblastisch-zentrozytischer Typ) ist aufgrund seines charakteristischen keimzentrumsähnlichen Wachstumsmusters relativ eindeutig. Demgegenüber kann die Diagnose eines Mantelzell-Lymphoms (MCL) in der Abgrenzung zu anderen Lymphomentitäten schwieriger sein. Gerade beim MCL sollte daher routinemäßig der molekulargenetische Nachweis der Translokation t(11;14) oder alternativ der immunhistochemische Nachweis der resultierenden Cyclin-D1-Überexpression erfolgen. Beim Follikulären Lymphom gelingt der Nachweis der chromosomalen Translokation t(14;18)(q32;q21) in 80%–90% aller Fälle. Generell ist eine alleinige zytologische Diagnosestellung nicht ausreichend, eine aussagekräftige Histologie sollte immer angestrebt werden.

Es lassen sich auch Übergangsformen zu anderen Histologien identifizieren. Anhand der Anzahl der vorhandenen Zentroblasten wird das Follikuläre NHL in Grad I–III eingeteilt, wobei Grad-III-Tumoren aufgrund morphologischer und molekulargenetischer Charakteristika in Typ IIIA und Typ IIIB unterschieden werden [47]:

- Typ IIIA ist durch ein buntes Zellbild (Zentrozyten, Zentroblasten, follikuläres und diffuses Wachstum) gekennzeichnet und ähnelt klinisch und zytogenetisch eher dem indolent verlaufenden Follikulären Lymphom Grad I und II.

- Typ IIIB ist ausschließlich durch Zentroblasten mit überwiegend diffusem Wachstum charakterisiert und sollte wie ein aggressives Lymphom behandelt werden. Letzterer Subtyp wird in der aktuellen WHO-Klassifikation als „Follikuläres Lymphom mit Anteilen eines diffus großzelligen Lymphoms“ bezeichnet [10].

Das Follikuläre Lymphom Grad IIIB (Follikuläres Lymphom mit Anteilen eines diffus großzelligen Lymphoms) sollte wie ein diffus großzelliges Lymphom behandelt werden.

Epidemiologische Untersuchungen zeigten – je nach untersuchter Patientenpopulation, diagnostischen Kriterien und Definition einer hochmalignen Transformation – in frühen und späten Stadien eine jährliche Transformationsrate um 2% [5, 39]. Dabei verbesserte sich im historischen Vergleich die Prognose unter Rituximab-haltiger Therapie signifikant. Beim *Staging* ist eine PET-Untersuchung dem CT potenziell überlegen. In einer italienischen Studie steigerte der Einsatz eines PET zusätzlich zur Computertomografie die Anzahl der detektierten nodalen und extranodalen Beteiligungen, was bei 18% der Patienten zu einer Erhöhung des FLIPI-Index führte (FLIPI: *Follicular Lymphoma International Prognostic Index*) (Erniedrigung des Index in 6% der Fälle). Insbesondere in frühen Stadien folgte aus dem Einsatz des PET bei 62% der Patienten ein *Upstaging* [40]. Eine Studie der GELA-Studiengruppe zeigte erstmalig die prognostische Bedeutung eines PET/CTs nach Ende der Induktionstherapie für das Gesamtüberleben [14, 41]. Die Konsensus-Empfehlungen der ICML *imaging group* [6, 12] unterstützen den Einsatz des PET/CTs

zum initialen *Staging* und Abschluss-Staging bei PET-aviden hochmalignen Lymphomen. Die Rolle beim FL und MCL ist nicht abschließend geklärt. Allerdings sollte sie bei Verdacht auf eine sekundäre Transformation zur gezielten Histologiegewinnung eingesetzt werden.

Molekulargenetik

Neben der Translokation t(14;18) sind zur klinischen Manifestation des Follikulären Lymphoms weitere sekundäre genetische Alterationen notwendig. Mit dem Nachweis rekurrenter Mutationen in den Genen MLL2, EZH2, CREBBP und MEF2B gelang in den letzten Jahren eine weitere genetische Charakterisierung [45, 48]. Diese Gene sind direkt oder indirekt an Chromatinmodifikationsprozessen beteiligt, was auf eine wichtige Rolle epigenetischer Veränderungen in der Pathogenese hindeutet. 89% der Patienten mit Follikulärem Lymphom haben Mutationen im MLL2-Gen, in 13% der Fälle konnten Mutationen im Gen MEF2B detektiert werden. Dabei scheinen EZH2-Mutationen, die bei circa 27% aller Patienten mit FL detektiert werden können, ein pathogenetisch frühes Ereignis zu sein [8]. Die pharmakologische Interaktion mit EZH2 stellt in präklinischen Modellen eine interessante potenzielle Therapieoption dar [44].

Beim MCL hat der Nachweis der Translokation t(11;14) diagnostische Relevanz. Analysen von MicroRNA-Signaturen zeigten, dass eine Überexpression der beiden MicroRNAs miR127-3P und miR-615-3P signifikant mit dem Gesamtüberleben assoziiert ist. Auf dem Boden dieser Daten konnte ein prognostisches Modell mit jeweils 2 Parametern konstruiert werden, deren prospektive Bestätigung jedoch noch aussteht. Im klinischen Alltag wird die Bewertung von Zellproliferation (Ki67) und klinischem Risiko-Score (MIPI) empfohlen [31, 33].

Follikuläres Lymphom: Therapie im Stadium I und II

In den bei 15%–20% der Patienten vorliegenden frühen Krankheitsstadien I und II ist die lokale Strahlentherapie (*extended* oder *involved field*; Gesamtdosis 30–40 Gy) mit kurativer Intention die Therapie der Wahl [2, 34]. Die häufigsten Rezidive treten außerhalb des ursprünglichen Strahlenfeldes auf. Insbesondere Patienten im Stadium I und mit Lymphknoten <2–3 cm scheinen von einer alleinigen Radiatio zu profitieren. Auf dem Boden dieser Ergebnisse wurde in der Phase-II-Studie der *German Low Grade Lymphoma Study Group* (GLSG) die Bestrahlung in Kombination mit einer Rituximab-Monotherapie geprüft [26]. Präliminäre Ergebnisse zeigten eine hohe Wirksamkeit. Das progressionsfreie 2-Jahres-Überleben (PFS) und das Gesamtüberleben (*overall survival*, OS) betrugen 90% bzw. 96%. Gerade bei Patienten im Stadium II bzw. mit größeren Lymphknoten (>3 cm) ist ein solcher Ansatz zu diskutieren. Eine niedrig dosierte Radiatio (2-mal 2 Gy) erzielt im palliativen Setting hohe Ansprechraten, die im Mittel jedoch nur 1 Jahr anhalten [51]. Daher ist diese Therapieoption streng vom potenziell kurativen Ansatz mit adäquater Dosis (24–36 Gy) in frühen Stadien zu unterscheiden.

Therapie im Stadium III und IV

Das Follikuläre Lymphom weist auch im fortgeschrittenen Stadium einen indolenten, häufig nur langsam voranschreitenden Krankheitsverlauf auf. Mit einer systemischen Immunchemotherapie lassen sich lang anhaltende Remissionen über 5–10 Jahre erzielen. Auf der anderen Seite stellt bei Patienten mit niedriger Tumorlast eine Watch-and-wait-Strategie weiterhin den therapeutischen Standard dar. Inwiefern gut verträgliche Soft-treatment-Strategien bei Niedrigrisiko-Patienten eine Rolle spielen werden, wird in aktuellen Studien geprüft. International gesehen sind die Therapiestrategien uneinheitlich. In Deutschland erfolgt eine systemische Therapie üblicherweise nur

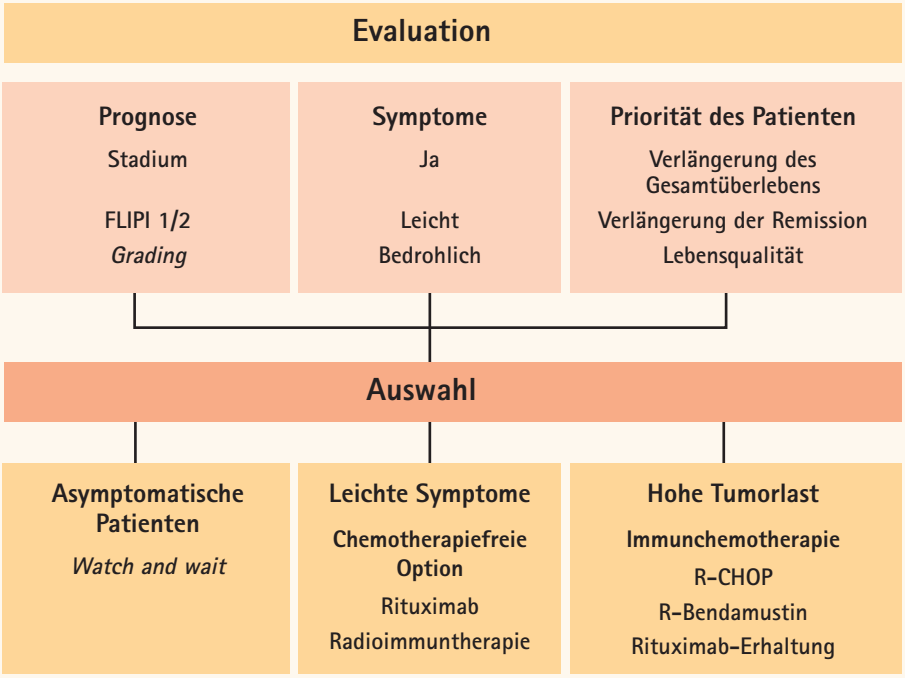


Abbildung 1. Verschiedene Therapieoptionen bei Patienten mit Follikulärem Lymphom je nach Symptomatik.

bei klinischer Symptomatik. Dieser Ansatz beruht auf retrospektiven Daten [30] und prospektiv randomisierten Studien [4, 9], die keinen Überlebensvorteil bei frühzeitiger Chemotherapie zeigen konnten. Einen Überblick gibt Abbildung 1 auf Seite 15.

Im fortgeschrittenen Stadium III/IV ist die Einleitung einer Chemotherapie nur bei großen Lymphommassen, rascher Progredienz oder vor allem klinischer Symptomatik indiziert.

Low tumor burden

International gesehen existiert kein Therapiestandard bei Patienten mit fortgeschrittenem FL ohne Symptomatik. Die Mehrzahl der US-amerikanischen Patienten erhält bereits bei Erstdiagnose auch bei Fehlen von klinischen Symptomen eine systemische Therapie [20]. Studien zum Nachweis eines Überlebensvorteils bei frühzeitiger Rituximab-Monotherapie fehlen. So zeigte sich in einer französischen Studie bei Patienten im fortgeschrittenen Stadium mit niedriger Tumorlast kein signifikanter Unterschied zwischen der Zeit bis zur Initiierung der Erstlinientherapie bei unbehandelten Patienten und der Zeit bis zum Therapieversagen bei den Patienten, die initial unmittelbar mit Rituximab therapiert worden waren [56]. Eine randomisierte amerikanische Studie verglich bei einem ähnlichen Patientenkollektiv in einer dreiarmigen Studie einen Watch-and-wait-Ansatz mit einer Rituximab-Induktionstherapie und einer Rituximab-Induktionstherapie gefolgt von einer Rituximab-Erhaltungstherapie [3]. Es zeigte sich zwar bei den sofort therapierten Patienten ein signifikanter Vorteil im progressionsfreien Überleben und in der Zeit bis zur Initiierung einer zytostatischen Therapie, allerdings war das Gesamtüberleben in allen 3 Gruppen gleich. Ein Unterschied in der Rate hochmaligner Transformationen zeigte sich nicht. Systematische Daten über Rituximab-Resistenzen und das Ansprechen auf eine Zweitlinientherapie beim Rückfall liegen nicht vor. Zur abschließenden Beurteilung dieser Studie ist ein längeres Follow-up nötig.

Die RESORT-Studie überprüfte den Stellenwert einer zeitlich unbegrenzten Erhaltungstherapie nach einer Rituximab-Induktionstherapie gegenüber einer erneuten Rituximab-Therapie bei Progress [35]. Nach einem medianen Follow-up von circa 4 Jahren war die Zeit bis zum Therapieversagen vergleichbar, sodass in dieser speziellen Situation eine intermittierende Rituximab-Therapie diskutiert werden kann.

Nach derzeitiger Datenlage besteht keine klare Indikation zur Initiierung einer Rituximab-Therapie bei Patienten im fortgeschrittenen Stadium mit niedriger Tumorlast.

High tumor burden

Je nach Allgemeinzustand, Alter und Komorbidität ist der Goldstandard in der ersten [28, 29, 52, 53] und in den weiteren Therapiephasen [17] eine Immunchemotherapie (Tab. 1) mit Rituximab und Bendamustin, CHOP oder CVP, gefolgt von einer 2-jährigen Rituximab-Erhaltungstherapie [52]. Die Frage, welches Chemotherapie-Regime eingesetzt werden sollte, ist nicht abschließend geklärt und sollte individuell für jeden Patienten entschieden werden. Eine Metaanalyse bestätigte zwar eine Verbesserung des Gesamtüberlebens unabhängig vom eingesetzten Chemotherapie-Regime [55]. Allerdings zeigen Ergebnisse der PRIMA-Studie [52] sowie einer prospektiv randomisierten Studie der italienischen FIL-Studiengruppe [15], dass eine Therapie mit R-CVP zu einer geringeren Ansprechrate führt als eine Therapie mit R-CHOP oder R-FCM. Eine Phase-III-Studie der StiL-Studiengruppe demonstrierte eine signifikant höhere Ansprechrate und ein deutlich verlängertes PFS unter R-Bendamustin als unter R-CHOP bei deutlich niedrigerer Toxizität [50]. Allerdings fand sich kein Vorteil im Gesamtüberleben. In einer Open-label-Phase-III-Studie ließen sich die Vorteile im Ansprechen und im PFS nicht bestätigen [16].

Die Immunchemotherapie stellt den therapeutischen Standard bei symptomatischen Patienten mit fortgeschrittenem FL dar. Die Auswahl der Chemotherapie erfolgt individuell. Gerade bei älteren, komorbiden Patienten kann der Einsatz der Bendamustin-Kombination aufgrund des günstigeren Nebenwirkungsprofils erwogen werden. Dagegen sollte bei klinischem Verdacht auf eine Transformation weiterhin das R-CHOP-Regime bevorzugt werden.

Erhaltungstherapie

Die Wirksamkeit einer Rituximab-Erhaltungstherapie nach Ansprechen auf eine Immunchemotherapie wurde in zwei randomisierten Studien beim rezidivierten Follikulären Lymphom belegt [18, 59]. Auch in der ersten Therapielinie kann die Rituximab-Erhaltungstherapie als therapeutischer Standard angesehen werden. In einer großen internationalen randomisierten Studie [52] zeigte sich nach einem medianen Follow-up von 36 Monaten ein PFS von 74,9% bei Patienten mit 2-jähriger Rituximab-Erhaltungstherapie gegenüber 57,6% in der Beobachtungsgruppe. Bezüglich des Gesamtüberlebens fand sich kein Unterschied. Grad-III/IV-Nebenwirkungen traten signifikant häufiger in der Rituximab-Erhaltungsgruppe auf (24% versus 17%, p=0,0026). Am häufigsten waren dies Infektionen (Grad II–IV bei 39% versus 24%, p<0,0001). In der geplanten Subgruppenanalyse wiesen alle Sub-

gruppen (jüngere und ältere Patienten, FLIPI-Score, Induktionschemotherapie oder CR versus PR) einen vergleichbaren Vorteil auf. Die Dauer der Erhaltungstherapie beträgt derzeit per Zulassung 2 Jahre.

Eine schweizerische Studie führte eine nahezu unbegrenzte Erhaltungstherapie durch, was zu einem verlängerten PFS führte. Kritisch zu bewerten ist allerdings, dass nicht der Gesamt-Benefit der Rituximab-Gabe bewertet wurde, das heißt auch bei erneutem Progress können die Patienten im Kontrollarm erneut mit Rituximab behandelt werden [57].

Aufgrund der Radiosensitivität des Follikulären Lymphoms wurde der Stellenwert der Radioimmuntherapie in der Konsolidierung erforscht. Morschhauser

Tabelle 1. Randomisierte Studien zur kombinierten Immunchemotherapie.

Autor	Regime (Anzahl Patienten)		p-Wert
Hiddemann 2005 [29]	CHOP (205)	R-CHOP (223)	
Ansprechrate	90%	96%	p=0,011
Zeit bis zum Therapieversagen	31 Monate	Nicht erreicht	p<0,0001
Gesamtüberleben (2 Jahre)	90%	95%	p=0,016
Marcus 2007 [42]	CVP (159)	R-CVP (162)	
Ansprechrate	57%	81%	p<0,0001
Zeit bis zum Therapieversagen	7 Monate	34 Monate	p<0,0001
Gesamtüberleben (4 Jahre)	71%	81%	p=0,029
Herold 2007 [28]	MCP (96)	R-MCP (105)	
Ansprechrate	75%	92%	p<0,001
Zeit bis zum Therapieversagen	19 Monate	Nicht erreicht	p<0,0001
Gesamtüberleben (4 Jahre)	74%	87%	p=0,016
Salles 2008 [53]	CHVP/IFN-α (183)	R-CHVP/IFN-α (175)	
Ansprechrate	85%	94%	p<0,0001
Zeit bis zum Therapieversagen	Nicht erreicht	Nicht erreicht	p<0,0001
Gesamtüberleben (4 Jahre)	79%	84%	Nur hohes FLIPI-Risiko!
Rummel 2013 [50]	R-CHOP	R-Bendamustin	
Ansprechrate	93%	91%	
Zeit bis zum Therapieversagen	41 Monate	Nicht erreicht	p=0,007
Gesamtüberleben (45 Monate)	84%	83%	

FLIPI Follicular Lymphoma International Prognostic Index; CHVP Cyclophosphamid, Doxorubicin, Etoposid, Prednisolon; INF-α Interferon-α; R Rituximab; CHOP Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; CVP Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison; MCP Mitoxantron, Chlorambucil, Prednison

– Anzeige –

Gauting: Spitzenmedizin rund um die Lunge

ASKLEPIOS
Fachkliniken München-Gauting

Klinik für Pneumologie

- Erkrankungen der Lunge und der Atemwege, einschließlich der durch Rauchen bedingten Lungenkrankheiten
- Tumorerkrankungen des Brustraums, Abklärung von Lungenrundherden
- Erkrankungen des Lungengewebes und der Lungengefäße inkl. Lungenhochdruck
- Infektionen der Atemwege und der Lunge

Prof. Dr. med. Jürgen Behr ist seit Januar 2013 Ärztlicher Direktor der Asklepios Fachkliniken München-Gauting sowie Inhaber des bayernweit ersten und einzigen Lehrstuhls für klinische Pneumologie an der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München und Leiter der neu gegründeten Medizinischen Klinik und Poliklinik V für Pneumologie am Klinikum Großhadern.

Klinik für Thoraxchirurgie

- Entfernung von krankhaftem Lungengewebe
- Laser-Entfernung von Lungenmetastasen
- Lokale Chemotherapie bei bösartigen Erkrankungen des Rippenfells
- Lungentransplantation gemeinsam mit dem Klinikum Großhadern

Prof. Dr. med. Rudolf Hatz ist Leiter der Klinik für Thoraxchirurgie in Gauting und an der LMU München Großhadern sowie Professor für Thoraxchirurgie an der Ludwig-Maximilians-Universität München. Zu seinen klinisch-wissenschaftlichen Schwerpunkten zählen die Organtransplantation, die chirurgische Onkologie sowie die minimalinvasive Thoraxchirurgie.

Klinik für Intensiv-, Schlaf- und Beatmungsmedizin

- Diagnostik und Therapieeinleitung bei allen Formen des nicht erholsamen Schlafes
- Einleitung und Kontrolle einer außerklinischen Beatmungstherapie
- Nichtinvasive und invasive Beatmung, Entwöhnung von Langzeitbeatmung

Dr. med. Jens Geiseler studierte Medizin an der Technischen Universität München und ist Facharzt für Innere Medizin mit den Schwerpunkten Pneumologie, Intensivmedizin und Notfallmedizin. Bereits seit 1999 ist Dr. Geiseler Arzt in den Asklepios Fachkliniken München-Gauting. Seit 2009 leitet er als Chefarzt die Klinik für Intensiv-, Schlaf- und Beatmungsmedizin.

Asklepios Fachkliniken München-Gauting
Robert-Koch-Allee 2
82131 Gauting
Tel.: (0 89) 8 57 91-77 77
gauting@asklepios.com
www.asklepios.com/gauting

HILFT

AUCH IN DER PRAXIS.

Unsere Versicherungs- und Vorsorgeprodukte für Berufe im Heilwesen.

Die Haftungsrisiken für Ärztinnen und Ärzte sind umfangreich und vielfältig. Als einer der erfahrensten Berufshaftpflichtversicherer bietet HDI Absicherungskonzepte, die wirkungsvoll schützen. Das gibt Sicherheit, auf die man vertrauen kann, sowohl bei privaten als auch beruflichen Risiken.

www.hdi.de/arzthaftpflicht

HDI

Das ist Versicherung.

und Kollegen therapierten Patienten, die nach einer Chemotherapie mindestens 1 partielle Remission (PR) erreicht hatten, mit 90Yttrium-Ibritumomab Tiuxetan. Verglichen mit alleiniger Beobachtung konnte das PFS um 3 Jahre verlängert werden [46]. Allerdings scheint eine 2-jährige Rituximab-Erhaltungstherapie einer einmaligen Gabe von 90Yttrium-Ibritumomab Tiuxetan überlegen zu sein (PFS nach 3 Jahren 86% versus 64%, p=0,01) [61].

Bei fortgeschrittenem Follikulärem Lymphom ist eine 2-jährige Rituximab-Erhaltungstherapie Therapiestandard in der Primärtherapie und im Rezidiv.

Neue Therapieansätze: Obinutuzumab

Der sogenannte Typ II CD20-Antikörper Obinutuzumab zeichnet sich, verglichen mit Rituximab, durch eine gesteigerte direkte und antikörpervermittelte zelluläre Toxizität aus, verfügt jedoch über eine geringere komplementvermittelte Zytotoxizität. In einer Phase-I/II-Studie zeigten sich bei stark vorbehandelten Patienten mit Follikulärem Lymphom Ansprechraten von 55%. Etwa die Hälfte der Patienten waren gegenüber Rituximab refraktär [54]. Hauptnebenwirkung dieser Substanz ist eine verglichen mit Rituximab stärker ausgeprägte Infusionsreaktion mit Fieber, Schüttelfrost und Hypotension. Die Wirksamkeit einer Kombination mit einer systemischen Chemotherapie wird zurzeit in der Primärtherapiestudie der GLSG geprüft.

Lenalidomid

Die Wirksamkeit der immunmodulatorisch wirksamen Substanz Lenalidomid konnte beim Follikulären Lymphom in einer Phase-II-Studie demonstriert werden [62]. In der Kombination mit Rituximab wurden in einer Phase-I/II-Studie 110 Patienten mit rezidiviertem niedrigmalignem NHL mit 20 mg Lenalidomid (d1-21) und 375 mg/qm Rituximab über 6 Zyklen therapiert. Von den 46 Patienten mit Follikulärem Lymphom sprachen 98% der Patienten an, 87% erreichten eine komplette Remission (CR) oder CRu (*unconfirmed complete remission*). Nach 22 Monaten Nachbeobachtungszeit lag das geschätzte 2-Jahres-PFS bei 89%. Fast alle Patienten erreichten auch eine molekulare Remission und 93% eine metabolische Remission (PET). Diese Ergebnisse sind umso überzeugender, als 78% der Patienten einen FLIPI-Index von ≥2 aufwiesen [19]. Eine randomisierte Phase-II-Studie konnte diese Ergebnisse nicht voll bestätigen [36]. Die Ansprechrate lag in der Rituximab-Lenalidomid-Kohorte bei 81% (CR-Rate: 36%). In der Erstlinientherapie wird das Rituximab-Lenalidomid-Regime in einer Phase-III-Studie (RELEVANCE-Studie, voll rekrutiert) mit einer Immunchemotherapie verglichen.

Btk- und PKCdelta-Inhibitoren

Der Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor Ibrutinib und der selektive PI3Kdelta-Inhibitor Idelalisib greifen in den B-Zell-Rezeptor-Signalpfad ein. Für die Indikation Follikuläres Lymphom ist derzeit nur Idelalisib in der Rezidivsituation zugelassen [22] (Abb. 2), jedoch sind beide Substanzen hoch aktiv: Idelalisib wurde bei Patienten mit indolentem Lymphom im Rezidiv untersucht. In der Subgruppe der Patienten mit Follikulärem Lymphom zeigten sich in der Monotherapie eine Gesamtansprechrate von 54% und ein PFS von 11 Monaten [60]. Beim rezidivierten Follikulären Lymphom zeigte eine Therapie mit Ibrutinib in einer Phase-II-Studie bei 6 von 11 Patienten ein Ansprechen (3 CR, 3 PR) mit einem medianen PFS von 13,4 Monaten [1]. Für beide Substanzen werden Kombinationstherapien derzeit untersucht, Ergebnisse liegen noch nicht vor.

Bcl-2-Inhibitoren

BCL-2 ist bei vielen Non-Hodgkin-Lymphomen überexprimiert. Venetoclax (ABT-199, GDC-0199) ist eine oral verfügbare Substanz, die BCL-2, aber – im Gegensatz zu ihrer Vorgängersubstanz Navitoclax – nicht BCL-xL inhibiert. Durch die höhere Spezifität konnte die On-target-Nebenwirkung der über

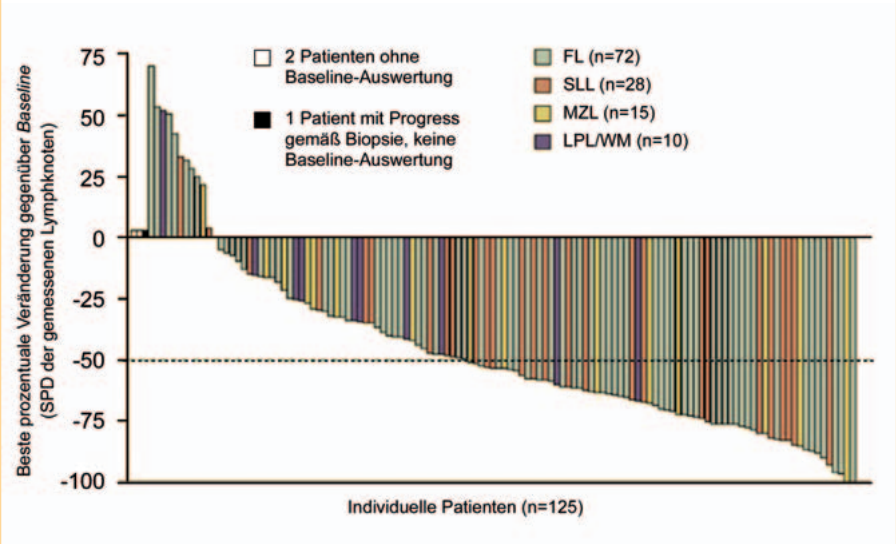


Abbildung 2. *Waterfall Plot*: Bestes Ansprechen unter Idelalisib. Besserung der Lymphadenopathie bei 110 von 122 Patienten (90%).

Gestrichelte Linie: 50%, Erreichen einer PR. FL Follikuläres Lymphom; LPL/WM lymphoplasmozytisches Lymphom mit/ohne Waldenström Makroglobulinämie; MZL Marginalzonen-Lymphom; SLL *small lymphocytic lymphoma*); SPD Summe der Produktdiameter.

Adaptiert nach [22].

BCL-xL vermittelten Thrombopenie deutlich reduziert werden. In einer Phase-I-Studie induzierte die Substanz als Monotherapie bei 8 von 15 Patienten (53%) mit rezidiviertem NHL anhaltende Remission, darunter bei 6 von 6 Patienten mit Mantelzell-Lymphom, 1 von 2 Patienten mit Morbus Waldenström und 1 von 2 Patienten mit diffus-großzelligem B-Zell-Lymphom. Nach Todesfällen im Zusammenhang mit Tumorlyse-Syndromen wurde in Folgestudien eine vorsichtige Aufdosierung etabliert, unter der das Risiko einer signifikanten Tumorlyse deutlich reduziert werden konnte [13].

Literaturverzeichnis auf Anfrage: TZMNews@Lukon.de

Dieser Beitrag erscheint Ende Januar im Jahrbuch 2015 des Tumorzentrums München anlässlich des TZM-Jahreskongresses am 24. Januar (siehe Seite 21).

Tabelle 2: Empfehlungen zur Therapie Follikulärer Lymphome (Grad I, II, IIIa).

Primärtherapie		
Niedrige Tumorlast	Stadium I/II: In ausgewählten Fällen:	Radiotherapie (*involved field*) 24–36 Gy *watchful waiting*
	Fortgeschrittene Stadien:	*watchful waiting*
Hohe Tumorlast	Stadium III/IV, fit: In ausgewählten Fällen: CR/PR:	Immunchemotherapie (z. B. R-CHOP, BR) Rituximab-Monotherapie Rituximab-Erhaltung bis zu 2 Jahre
	Stadium III/IV kompromittiert: In ausgewählten Fällen: CR/PR:	Immunchemotherapie (z. B. R-CHOP, BR) oder verkürzte Immunchemotherapie R-Chlorambucil, Rituximab-Monotherapie Rituximab-Erhaltung bis zu 2 Jahre
Rezidiv		
Niedrige Tumorlast	Stadium I/II: In ausgewählten Fällen:	*watchful waiting* Rituximab-Monotherapie palliative Bestrahlung
	Fortgeschrittene Stadien: In ausgewählten Fällen:	Immunchemotherapie (z. B. R-CHOP, BR) Rituximab-Monotherapie
Hohe Tumorlast	Stadium III/IV, fit: In ausgewählten Fällen:	Abhängig von Erstlinientherapie und Remissionsdauer: • Immunchemotherapie (z. B. R-CHOP, BR) • Idelalisib • Diskussion der Hochdosistherapie • Rituximab-Erhaltung • Alternativ: Radioimmuntherapie Allogene Transplantation
	Stadium III/IV kompromittiert:	Abhängig von Erstlinientherapie und Remissionsdauer: • Immunchemotherapie (z. B. R-CHOP, BR) • Rituximab-Erhaltung • Idelalisib • Alternativ: Radioimmuntherapie

R Rituximab; CHOP Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; BR Bendamustin, Rituximab; CR komplette Remission; PR partielle Remission

– Anzeige –

Ihr **Friseur Jumel & Wanner GmbH** im Klinikum **München-Großhadern – Besucherstraße –**

- spezialisiert auf Perücken – auch auf Rezept über die Krankenkasse (einfach ärztliches Attest mitbringen)
- Sie haben die Auswahl aus 800 Perücken am Lager
- Sonderbestellungen sind jederzeit möglich und binnen 2 Tagen vorrätig
- Tücher, Hauben, Hüte für empfindliche Kopfhaut aus Bambus, Baumwolle, Seide, Mischgewebe

Damen- und Herrenfriseur für Sie mit oder ohne Termin – gerne bedienen wir Sie auch auf dem Zimmer oder in unserer Einzelkabine!

Jeder Haarschnitt 10,00 Euro

Wir benützen ausschließlich Wella Professionals und Wella SP Produkte!

IHR FRISEUR

Jumel & Wanner GmbH

FRISEUR // PERÜCKEN // DROGERIE // TEXTIL

Öffnungszeiten:
Mo bis Fr 9.00-18.00 Uhr, Sa 8.00-16.00 Uhr,
So 13.00-17.00 Uhr (nur Verkauf)
Tel.: 089 7002002

www.jumel-wanner.de

Siebter TZM-Jahreskongress

24. Januar 2015 in München

TZM Essentials – dieser Name ist für das Tumorzentrum München Programm und unterdessen für Ärzte, die Tumorpatienten behandeln, auch ein etablierter Bestandteil ihrer Arbeit. Die Referentinnen und Referenten sitzen exakt an der Schnittstelle zwischen Wissenschaft und klinischer Praxis. Somit sind die TZM Essentials mehr als eine reine Update-Veranstaltung und bieten für jeden interessante Einblicke auch über den Tellerrand des eigenen Fachgebietes hinaus.

Der Jahreskongress des Tumorzentrums München findet von 9.00 Uhr bis 17.00 Uhr statt im Hörsaal A des Klinikums rechts der Isar der TU München. Die Teilnahmegebühren betragen 30 Euro. Jeder Teilnehmer erhält kostenlos das TZM-Jahrbuch 2015, in dem alle Vorträge noch einmal ausführlich dokumentiert sind. Anmeldungen sind online möglich ***unter www.tzm-essentials.de.***

Die Veranstaltung wurde von der Bayerischen Landesärztekammer mit 7 Punkten in der Kategorie A und von der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Krebsgesellschaft e.V. (AIO) mit 6 Punkten zertifiziert.

Programm

Mammakarzinom

Therapie des tripelnegativen Mammakarzinoms
Dr. med. J. Ettl

Ist eine Neubewertung des Mammographie-Screenings notwendig?
Prof. Dr. med. S. H. Heywang-Köbrunner

Stellenwert der Multigenanalysen in Diagnostik und Therapie
Prof. Dr. med. N. Harbeck

Gynäkologische Tumoren

Therapie der Ovarialtumoren
Prof. Dr. med. B. Schmalfeldt

Diagnostik und Therapie beim Zervixkarzinom
Prof. Dr. med. C. Dannecker

Maligne Hauttumoren

Therapie des malignen Melanoms
Prof. Dr. med. C. Berking

Leukämien und Lymphome

Therapie der B-Non-Hodgkin-Lymphome
Prof. Dr. med. M. Dreyling

Therapie von Myelodysplastischen Syndromen
PD Dr. med. K. Götze

Aktuelles aus dem Tumorregister

Langzeitergebnisse zu Patienten mit Magen-, Mamma- und Prostatakarzinom
Prof. Dr. med. J. Engel

Lungentumoren

Palliative systemische Therapie von Patienten mit Lungentumoren
Prof. Dr. med. R.M. Huber

Urogenitale Tumoren

Therapie von Prostata- und Blasenkarzinomen
Dr. med. M. Heck

Therapie von Hodentumoren
PD Dr. med. M. Hentrich

Hirntumoren

Konzepte der chirurgischen Therapie bei Hirntumoren
Prof. Dr. med. J. C. Tonn

Bedeutung Strahlentherapie bei der Behandlung von Hirntumoren
Prof. Dr. med. S. Combs

Psycho-Onkologie

Psychosoziale Beratung in Krebsberatungsstellen – aktuelle Aufgaben und Entwicklungen
Dipl.-Psych. M. Besseler

Gastrointestinale Tumoren

Zielgerichtete Therapie des Kolonkarzinoms
PD Dr. med. S. Stintzing

Aktueller Stand der molekularen Typisierung und Graduierung des kolorektalen Karzinoms
Prof. Dr. med. T. Kirchner

Therapie von Pankreastumoren
Prof. Dr. med. J. Kleeff

Symposium zur Vorstellung des Manuals: Leukämien, myelodysplastische und myeloproliferative Syndrome

Die vierte, neu bearbeitete Auflage des Manuals zu den Leukämien, MDS und MPS stellen Professor Karsten Spiekermann und seine Kollegen am Mittwoch, den 25. März 2015 am Campus Großhadern vor. Die Veranstaltung beginnt um 16 Uhr. Folgende Themen stehen auf dem Programm:

- **Akute myeloische Leukämie**
- **Myelodysplastisches Syndrom**
- **Chronisch myeloische Leukämie**
- **Myeloproliferative Neoplasien**
- **Akute lymphatische Leukämie**
- **Schwere aplastische Anämie, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie**
- **Hämatopoetische Zelltransplantation**

Ein Programm finden Sie auf der Homepage des Tumorzentrums unter www.tumorzentrum-muenchen.de

Neues Manual Kopf-Hals-Malignome

5. Auflage 2014, 396 Seiten,
W. Zuckschwerdt Verlag, ISBN: 978-3-86371-133-7
Für Mitglieder des TZM kostenlos über das Tumorzentrum erhältlich

Am 10. Dezember 2014 wurde das neue Manual zu den Kopf-Hals-Malignomen in der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie vorgestellt. Projektgruppenleiter Dr. Dr. Gerson Mast und Klinikdirektor Professor Michael Ehrenfeld begrüßten die Teilnehmer. Die Veranstaltung hatte zwei Schwerpunkte: digitale Technologien und individualisierte Therapien. Am Ende wurde das Manual selbst vorgestellt.

Das Manual ist in einen allgemeinen und einen speziellen Teil aufgeteilt. Im allgemeinen Teil werden Epidemiologie, Diagnostik und Therapie sowie die Nachbetreuung umfassend dargestellt. Zusätzlich finden sich hier unter anderem Aspekte zur Rehabilitation, Schmerzlinderung, Ernährung, Psychoonkologie, zur Arbeitsmedizin und zum Umgang mit Nebenwirkungen. Im speziellen Teil beschreiben Experten die einzelnen Malignome der verschiedenen Kopf-Hals-Regionen und deren Therapie.

Das Manual gibt einen praxisnahen Überblick über die wesentlichen Aspekte in der Diagnostik und Behandlung von Kopf-Hals-Malignomen und will interdisziplinäres Wissen zu diesen Tumoren in kompakter Weise zur Verfügung stellen. Dies auch vor dem Hintergrund, dass Kopf-Hals-Malignome zu den sieben häufigsten Tumorentitäten gehören, dies jedoch nicht so wahrgenommen wird, da sich ganz verschiedene Fachdisziplinen mit diesen Tumoren befassen.

– Anzeige –

ONKOLOGISCHES & PALLIATIVMEDIZINISCHES NETZWERK LANDSHUT

- Übergreifende Vernetzung von ambulantem und stationärem Sektor, Abbildung der gesamten Versorgungskette ab Erstdiagnose
- onkologische Belegabteilung und Hauptabteilung, 12 Betten Palliativstation, SAPV, einziges Hospiz in Niederbayern
- Sektorenübergreifende Personalrotation: niedergelassene Ärzte im Krankenhaus, Krankenhausärzte in der Arztpraxis
- Innovative Projekte in der Patientenversorgung wurden mehrfach für den Bayerischen Gesundheitspreis nominiert, Preisträger 2011
- Teilnahme an wissenschaftlichen Studien
- Aktuelles Forschungsprojekt: Mobiler Onkologische Dienst (MOD) in Zusammenarbeit mit dem Bayerischen Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit
- Nach den Vorgaben der DIN EN ISO 9001:2008, der DGHO und der ESMO zertifiziert

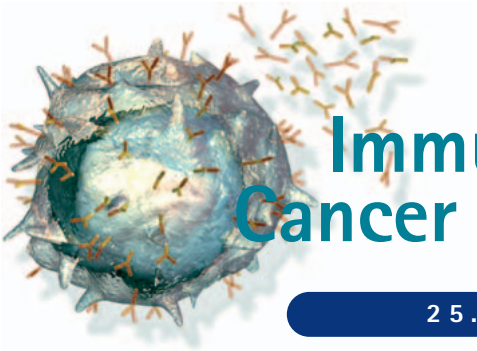
Wir suchen für unsere Einrichtungen ständig top ausgebildetes und engagiertes Personal mit Interesse, über den Tellerrand hinaus zu sehen – bewerben Sie sich!

www.onkologie-netzwerk.de – www.lakumed.de

HOT
INNERE MEDIZIN · HÄMATOLOGIE · ONKOLOGIE
PALLIATIVMEDIZIN · MEDIKAMENTÖSE TUMORTHERAPIE
BELEGBETTEN KKH LANDSHUT/ACHDORF
DR. MED. URSULA VEHLING-KAISER
DR. MED. DORIS GREIF
Hämatologisch-onkologische Schwerpunktpraxis mit Tagesklinik
Dr. med. U. Vehling-Kaiser
Ländgasse 132 -135 · 84028 Landshut
Praxisstandorte: Landshut, Vilsbiburg, Rottenburg, Dingolfing

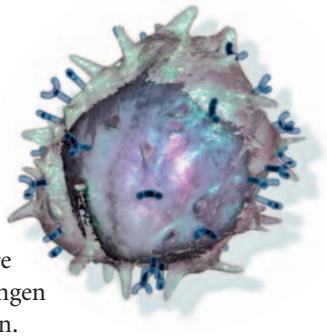
LAKU MED KLINIKEN
LAKUMED Kliniken
LAKUMED Kliniken
Achdorfer Weg 3 · 84036 Landshut
Einrichtungen: KH Landshut-Achdorf, KH Vilsbiburg
Schlossklinik Rottenburg, Stat. Hospiz Vilsbiburg

SAPV
ADIUVANTES-SAPV GMBH
SPEZIALISIERTE AMBULANTE PALLIATIVVERSORGUNG
LANDSHUT
Adiuvantes SAPV Landshut GmbH
Ländgasse 132 -135 · 84028 Landshut



Immunotherapy of Cancer Conference 2

25. bis 27. März 2015



Der Erfolg von Immuntherapeutika in der Therapie von Tumorerkrankungen ist unübersehbar. Eine Reihe von Neuzulassungen wird im nächsten Jahr erwartet. Die zweite internationale Konferenz zur Immuntherapie von Krebs (ITOC2) bietet allen am Entwicklungsprozess Beteiligten eine Plattform zum gegenseitigen Austausch. Präklinische und klinische Forscher, klinisch tätige Ärzte und andere *Healthcare Professionals* sowie Mitarbeiter aus Forschungseinrichtungen und Industrievertreter treffen sich vom 25. bis 27. März in München.

Das detaillierte Programm und die Möglichkeit zur Online-Anmeldung finden sich unter http://itoc-conference.eu.

Das Tumorzentrum München übernimmt für eine begrenzte Anzahl von Mitgliedern die Registrierungskosten für diese Veranstaltung. Bitte bewerben Sie sich unter tzmuenchen@med.uni-muenchen.de.

Alle Manuale

TZM

■Endokrine Tumoren
3. Auflage 2013,
246 Seiten, 24,90 €
ISBN 978-3-86371-080-4

■Gastrointestinale Tumoren
9. Auflage 2013,
360 Seiten, 27,90 €
ISBN 978-3-86371-106-1

■Hirntumoren und spinale Tumoren
3. Auflage 2007,
228 Seiten, 19,90 €
ISBN 978-3-88603-923-4

■Knochentumoren und Weichteilsarkome
5. Auflage 2011,
168 Seiten, 24,90 €
ISBN 978-3-86371-033-0

■Kopf- und Hals-Malignome
5. Auflage 2014,
396 Seiten, 27,90 €
ISBN 978-3-86371-133-7

■Leukämien und MDS
3. Auflage 2009,
250 Seiten, 18,90 €
ISBN 978-3-88603-961-6

■Maligne Lymphome
9. Auflage 2012,
284 Seiten, 24,90 €
ISBN 978-3-86371-045-3

■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
14. Auflage 2013,
354 Seiten, 27,90 €
ISBN 978-3-86371-103-0

■Multiples Myelom
4. Auflage 2012,
248 Seiten, 24,90 €
ISBN 978-3-86371-072-9

■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
10. Auflage 2014,
332 Seiten, 24,90 €
ISBN 978-3-86371-123-8

■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

ZUCKSCHWERDT

Bestellen Sie bei Ihrer Buchhandlung oder direkt beim Verlag.

W. Zuckschwerdt Verlag GmbH ·
Industriestraße 1· 82110 Germering ·
www.zuckschwerdtverlag.de

Impressum

TZM-News
ISSN: 1437-8019

© 2014 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
Manfred Just (Fon: 089-820737-0; M.Just@Lukon.de),
Anschrift wie Verlag

Herausgeber
Geschäftsführender Vorstand
des Tumorzentrums München
c/o Geschäftsstelle des Tumorzentrums München,
Pettenkoferstraße 8 a,
80336 München, Fon: 089-5160-2238
Fax: 089-5160-4787
tzmuenchen@med.uni-muenchen.de
www.tumorzentrum-muenchen.de

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

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

2. stellvertretender Vorsitzender
Prof. Dr. med. K.-W. Jauch, Ärztlicher Direktor des Klinikums der Universität München

Sekretär
Prof. Dr. med. Ch. Peschel, Direktor der 3. Medizinischen Klinik der Technischen Universität München

Schatzmeister
Prof. Dr. med. R. Gradinger, Ärztlicher Direktor des Klinikums rechts der Isar der TU München

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. rer. soc. P. Herschbach, Direktor
Roman-Herzog-Krebszentrum, Klinikum rechts der Isar der TU München

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

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

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

Abonnement
Die TZM-News erscheint viermal jährlich zum Einzelpreis von 4,00 €. Der Preis für ein Jahresabonnement beträgt 15,00 €. Die genannten Preise verstehen sich zuzüglich Versandkosten: Inland 3,00 €; Ausland: 12,00 €. Die Bezugsdauer beträgt ein Jahr.

Der Bezug verlängert sich automatisch um ein weiteres Jahr, wenn das Abonnement nicht spätestens sechs Wochen vor Ablauf des Bezugsjahres schriftlich gekündigt wird. Für Mitglieder des Tumorzentrums München ist der Bezug der TZM-News im Mitgliedsbeitrag bereits enthalten.

Layout und Illustration
Charlotte Schmitz, 42781 Haan

Bildnachweis
Titelseite links; fotoliaxrender - Fotolia
Titelseite rechts, Seiten 11 bis 13: Steffen Hartmann, Klinikum der Universität München
Seite 23: Bert Woodward, München
Alle Grafiken und Illustrationen:
Charlotte Schmitz, Haan

Druck
Flyeralarm, 97080 Würzburg; Printed in Germany

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

Auflage 2.000 Exemplare

Rotkreuz-Schlossbergklinik Oberstaufen

Hier geht es um Ihre Gesundheit!

DIN EN ISO 9001-Zertifikat Nr. Z11159

Willkommen

+ Akutklinik
  ++ Gynäkologie
  ++ Innere Medizin
+ Rehaklinik
  ++ Medizinische Rehabilitation
  ++ Psychologische Rehabilitation
  ++ Soziale & berufliche Rehabilitation

+ Psychoonkolgie
+ Hyperthermie
+ Ergotherapie
+ Palliativmedizin
+ Radiologie

Oberstaufen

Rotkreuz-Schlossbergklinik Oberstaufen

Kontinuität in Therapie und Diagnostik

Herzlich willkommen in der Rotkreuz-Schlossbergklinik Oberstaufen!

Die Rotkreuz-Schlossbergklinik im heilklimatischen Kurort Oberstaufen bietet ein umfassendes Betreuungsspektrum der Früherkennung über Tumordiagnostik, Behandlung, Rehabilitation bis hin zur lindernden Behandlung. Dabei verfolgt sie einen ganzheitlichen Ansatz: Ein auf jeden einzelnen Patienten abgestimmtes Behandlungskonzept schließt auch kompetente sozialpädagogische und psychologische Betreuung ein.

Als Akademisches Lehrkrankenhaus der Ludwig-Maximilians Universität München verfügt die Schlossbergklinik stets über modernste Diagnostik und Behandlungswege (u.a. Hyperthermie und Bestrahlung unter modernsten wissenschaftlichen Gesichtspunkten). Die Rehabilitationseinrichtung im selben Haus widmet sich auf höchstem Niveau den Folgen der Tumorbehandlung durch gezielte ausgewählte Programme.

Rotkreuz-Schlossbergklinik Oberstaufen
Schloßstraße 27-29 > 87534 Oberstaufen > Tel. 08386/701-0
Aufnahmesekretariat: Frau Julia Schäfle, Tel. 08386/701-601
www.schlossbergklinik-oberstaufen.de > www.rotkreuzkliniken-süd.de