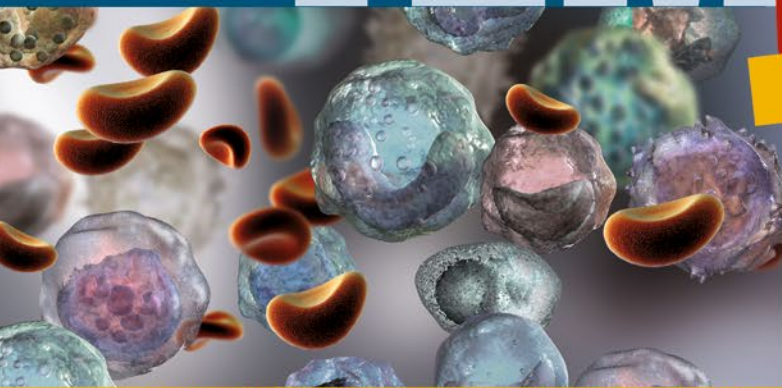


TZM News

Sonderausgabe



www.tumorzentrum-muenchen.de



Herrschinger Hämato-Onkologie- Symposium 2017

- Differenzialdiagnose der Splenomegalie und Morbus Gaucher
Jörg Westermann, Berlin
- Neue Entwicklungen in der Behandlung hochmaligner Non-Hodgkin Lymphome
Ulrich Keller, München
- Aktuelle Entwicklungen beim Multiplen Myelom
Christian Straka, München
- Neue systemische Therapieoptionen für das metastasierte Pankreaskarzinom
Stefan Böck, München
- Neue Entwicklungen in der Behandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC)
Niels Reinmuth, Gauting
- Metastasiertes Mammakarzinom
Rachel Würstlein, München

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



Differenzialdiagnose der Splenomegalie und Morbus Gaucher 3

Jörg Westermann, Berlin

Die Differenzialdiagnose der Splenomegalie kann im Einzelfall eine interdisziplinäre klinische Herausforderung darstellen.

Neue Entwicklungen in der Behandlung hochmaligner Non-Hodgkin Lymphome 7

Ulrich Keller, München

Trotz klar definierter Standardtherapien und teilweise hoher Heilungsraten bei einigen Subtypen der aggressiven Lymphome existieren nur bei einem Teil der Patienten langfristig wirksame Therapieoptionen.

Aktuelle Entwicklungen beim Multiplen Myelom 10

Christian Straka, München

Die in 2015 einsetzende und bis jetzt fortgesetzte „Flut“ neu zugelassener Medikamente ist dabei, die Praxis und die Studienlandschaft der Therapie beim multiplen Myelom weitreichend zu verändern.

Neue systemische Therapieoptionen für das metastasierte Pankreaskarzinom 13

Stefan Böck, München

Nach langer Zeit der Stagnation konnten in den letzten Jahren in der Therapie des metastasierten Pankreaskarzinoms relevante Fortschritte erzielt werden.

Neue Entwicklungen in der Behandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) 16

Niels Reinmuth, Gauting

In den letzten Jahren ist es in der Behandlung von Patienten mit NSCLC zu einer bis dahin kaum möglich gehaltenen Ausweitung an therapeutischen Alternativen gekommen.

Metastasiertes Mammakarzinom 20

Rachel Würstlein, München

Aufrechterhaltung der Lebensqualität und frühzeitiger Einsatz palliativer Maßnahmen als Entscheidungsmaxime zu Pflege und Behandlung von Frauen mit metastasierter Brustkrebserkrankung



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

Liebe Leserin, lieber Leser,

es ist uns eine besondere Freude, dass wir in diesem Jahr zum siebten Mal eine Sonderausgabe der TZM-News mit den Beiträgen der Referentinnen und Referenten unseres 19. Herrschinger Hämato-Onkologie-Symposiums herausgeben können, das am 25. März 2017 wieder in Zusammenarbeit mit dem Tumorzentrum München stattgefunden hat.

Zu der umfangreichen Differenzialdiagnose der Splenomegalie gehört so Prof. Dr. Jörg Westermann in seinem Vortrag auch der Morbus Gaucher (mit Thrombopenie und chronischen Knochenschmerzen). Eine frühe Diagnosestellung, die heute ein Trockenbluttest ermöglicht, ist zur Vermeidung von Langzeitkomplikationen durch rechtzeitiges Einsetzen einer lebenslangen intravenösen Enzyersatz-(ERT) oder Substratreduktionstherapie (SRT) wichtig.

Die Themenpalette der übrigen Vorträge reichte von den hämatologischen Neoplasien, konkret Aggressive Lymphome von Prof. Dr. med. Ulrich Keller sowie Multiples Myelom von Prof. Dr. med. Christian Straka, bis hin zu fortgeschrittenen und/oder metastasierten soliden Tumoren des Pankreaskarzinoms (Prof. Dr. med. Stefan Böck), des NSCLC (PD Dr. med. Niels Reinmuth) sowie des Mammakarzinoms (Dr. med. Rachel Würstlein). Auf all diesen Gebieten befinden wir uns bezüglich Diagnostik und Therapie mitten in zum Teil Aufsehen erregenden neuen Entwicklungen: Neue Risikostratifikationen, prädiktive Biomarker, zielgerichtete und individualisierte Therapie mit modernen, kaum mehr überschaubaren innovativen Chemo-, Immun- und Immunonkologie-Therapien.

Wir danken allen Vortragenden sehr herzlich für die Erstellung der Manuskripte zu ihren Referaten und wünschen Ihnen eine anregende und informative Lektüre.

Herrsching, im Juni 2017

Volkmar Nüssler

Hermann Dietzfelbinger

Max Hubmann

Impressum

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

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

Anzeigen
Reinhard Broker (Fon: 089-820737-20;
R. Broker@lukon.de), Anschrift wie Verlag

Herausgeber
Geschäftsführender Vorstand des
Tumorzentrums München,
c/o Geschäftsstelle des Tumorzentrums München,

Pettenkoferstraße 8 a, 80336 München,
Fon: 089-44005-2238, Fax: 089-44005-4787
tzmuenchen@med.uni-muenchen.de
www.tumorzentrum-muenchen.de

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 Einzel-
preis 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
verlangt 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.

Bildnachweis
Charlotte Schmitz, 42781 Haan

Layout und Satzherstellung
Fotosatz-Service Köhler GmbH, Würzburg

Druck
Flyeralarm, 97080 Würzburg; Printed in Germany

Auflage 2.500 Exemplare

Urheber- und Verlagsrecht

Die Zeitschrift und alle in ihr enthaltenen einzelnen
Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich ge-
schützt. Mit Annahme des Manuskripts gehen das
Recht zur Veröffentlichung sowie die Rechte zur Über-
setzung, zur Vergabe von Nachdruckrechten, zur Her-
stellung von Sonderdrucken, Fotokopien und Mikro-
kopien an den Verlag über. Jede Verwertung außerhalb
der durch das Urheberrechtsgesetz festgelegten Gren-
zen ist ohne Zustimmung des Verlags unzulässig. In
der unaufgeforderten Zusendung von Beiträgen und
Informationen an den Verlag liegt das jederzeit wider-
ruffliche Einverständnis, die zugesandten Beiträge
beziehungsweise Informationen in Datenbanken ein-
zustellen, die vom Verlag oder Dritten geführt werden.

Differenzialdiagnose der Splenomegalie und Morbus Gaucher



Prof. Dr. med. Jörg Westermann

Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie, Campus Virchow-Klinikum, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin

joerg.westermann@charite.de

Zusammenfassung

Die Differenzialdiagnose der Splenomegalie kann im Einzelfall eine interdisziplinäre klinische Herausforderung darstellen, insbesondere dann, wenn weitere klare Symptome/Befunde einer zugrunde liegenden (System-)Erkrankung fehlen. Das Spektrum der Differenzialdiagnosen ist breit und umfasst benigne sowie maligne Erkrankungen, welche beim Erwachsenen vorwiegend in die Fachdisziplinen Hämatologie, Gastroenterologie/Stoffwechselerkrankungen, Infektiologie und Rheumatologie/Orthopädie fallen. Zu den seltenen Stoffwechselerkrankungen mit Splenomegalie zählt auch der Morbus Gaucher. Der M. Gaucher ist eine autosomal-rezessiv vererbte lysosomale Speicherkrankheit (Sphingolipidose), der ein Defekt des Enzyms β -Glucocerebrosidase zugrunde liegt. Die wesentlichen klinischen Leitbefunde sind Splenomegalie, Thrombozytopenie und (chronische) Knochenschmerzen. Diese Befundkonstellation führt besonders häufig zum Hämatologen. Eine zügige Diagnose hilft, möglicherweise irreversible Langzeitkomplikationen der Erkrankung zu verhindern. Die Diagnosestellung erfolgt durch Nachweis des Enzymdefektes an peripheren Leukozyten. Die therapeutischen Optionen umfassen einerseits die Enzyersatztherapie (ERT), andererseits eine Substratreduktionstherapie (SRT), welche lebenslang erfolgen muss.

Differenzialdiagnose Splenomegalie

Im klinischen Alltag kann bereits die Diagnose einer (isolierten) Splenomegalie im Einzelfall Schwierigkeiten bereiten, da die diagnostischen Kriterien nicht sehr scharf sind und es so in Grenzfällen zu Fehlinterpretationen kommen kann. Die Literaturangaben für die sonographische oder CT-basierte Längen-/Volumenbestimmung sind heterogen und unterliegen subjektiven und anatomischen Schwankungen, ein maximaler Längsdurchmesser von etwa 13 cm kann jedoch als pragmatischer Kompromiss betrachtet werden [10]. Bei einem großen Teil der Patienten mit Splenomegalie lässt sich die Milzvergrößerung ohne größere Probleme einer zugrunde liegenden Erkrankung zuordnen. Hier sind in den westlichen Industriestaaten insbesondere lymphoproliferative Erkrankungen, myeloproliferative Neoplasien und die portale Hypertension zu nennen. Das Spektrum der Differenzialdiagnosen ist jedoch noch viel breiter und umfasst akute und chronische Leukämien, chronische Hämolyse, akute und chronische Infektionen einschließlich Tropenerkrankungen (insbesondere Malaria, Leishmaniose, Schistosomiasis in entsprechenden Regionen), chronisch-entzündliche Systemerkrankungen (Lupus erythematoses, Rheumatoide Arthritis, Morbus Felty), die Sarkoidose sowie sehr seltene (isolierte) Hämangiome, Milzmetastasen (insbesondere Bronchial- und Mammakarzinom, Melanom) sowie benigne Zysten (Abb.1).

Zu den seltenen Differenzialdiagnosen der Splenomegalie zählen jedoch auch Stoffwechselerkrankungen wie die lysosomalen Speichererkrankungen (LSD). Eine Subgruppe der LSD, die Sphingolipidosen, wird durch eine Dysfunktion von Enzymen gekennzeichnet, welche zellphysiologisch wichtige Metaboliten abbauen. In dieser Gruppe ist der M. Gaucher die häufigste Erkrankung [13]. Die typische klinische Konstellation bei M. Gaucher umfasst Splenomegalie, Thrombozytopenie und (chronische) Knochenschmerzen beziehungsweise Skelettkomplikationen in der Anamnese. Bei einer Umfrage unter nordamerikanischen Hämatologen wurde bei Vorliegen einer solchen typischen Konstellation der M. Gaucher trotzdem nur von 20% der Befragten in die Differenzialdiagnose einbezogen. Der häufig mehrjährige Krankheitsverlauf bis zur Diagnosestellung kann zu (irreversiblen) Organ- und Skelettkomplikationen führen, welche bei früherer Therapieeinleitung vermeidbar gewesen wären [8]. Da die klassische Befundkonstellation beim erwachsenen Patienten oft zum Hämatologen führt, ist eine Verbesserung der Aufmerksamkeit für die Leitbefunde bei M. Gaucher wünschenswert.

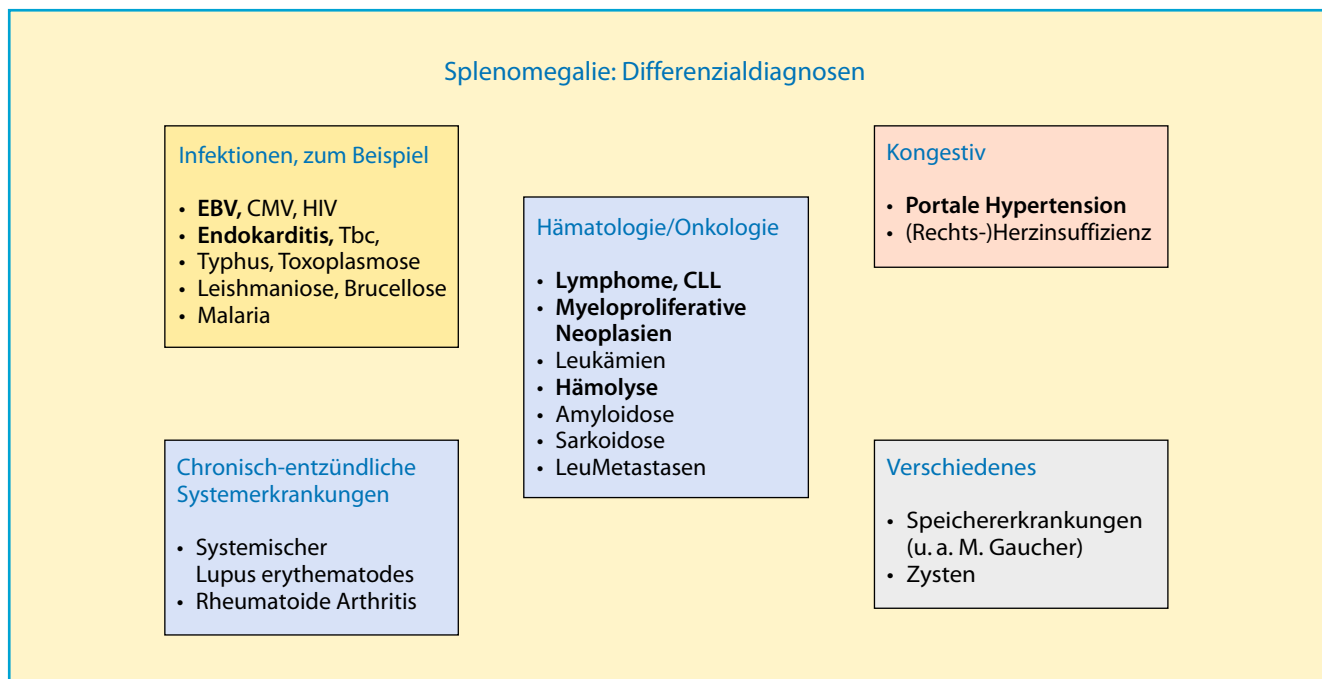


Abbildung 1: Differenzialdiagnosen zur Splenomegalie.

M. Gaucher – Pathophysiologie

Die Erstbeschreibung eines Patienten mit M. Gaucher erfolgte 1882 durch Philippe Charles-Ernest Gaucher in seiner Dissertation als Epitheliom der Milz [4]. Die weitere Entwicklung führte dann in den 1960er-Jahren zur Entdeckung des zugrunde liegenden Enzymdefektes (β -Glucocerebrosidase) mit konsekutiver Akkumulation von Glucocerebrosiden in den Geweben. Diese Akkumulation, insbesondere in Lysosomen von Makrophagen, führt unter anderem auch über einen chronischen inflammatorischen Prozess zu den entsprechenden Organschäden. Hierbei spielen die abgelagerten Gaucher-Lipide (Glucocerebroside, aber auch Abbauprodukte wie Glycosylsphingosine) eine zentrale Rolle [7, 11].

Der M. Gaucher folgt einem autosomal-rezessiven Erbgang. Der zugrunde liegende Defekt betrifft das Gen für Glucocerebrosidase (GBA1) auf Chromosom 1q21 [5, 1]. Es handelt sich dabei insbesondere um Punktmutationen, es werden aber auch Insertionen, Deletionen und Splicing-Varianten in GBA1 beschrieben, welche alle einen (funktionalen) Enzymdefekt nach sich ziehen. Bis heute sind mehr als 300 verschiedene GBA1-Mutationen beschrieben. Die Inzidenz liegt in etwa bei 1:40 000–1:60 000 aller Geburten und ist besonders hoch unter aschkenasischen Juden (etwa 1:850). Die Versuche, zu einer strikten Genotyp-Phänotyp-Korrelation zu gelangen, waren nur sehr begrenzt erfolgreich, was auf zusätzliche (bisher größtenteils unbekannte) Faktoren in der (molekularen) Pathogenese hinweist [7, 11].

Klinisches Bild und Diagnostik

Klinisch werden drei Subtypen des M. Gaucher unterschieden (Abb. 2):

- Typ 1: Nicht-neuronopathisch – oft Erwachsene, chronischer Verlauf (ca. 90–95%)
- Typ 2: Akut neuronopathisch, neurologische Symptome im Vordergrund – Neugeborene, Kinder (<5%)
- Typ 3: Chronisch neuronopathisch, subakut – juvenil (ca. 5%)

In der Erwachsenenmedizin werden in der Regel Patienten mit M. Gaucher vom Typ I diagnostiziert. Klinische Leitbefunde sind (Hepato-)Splenomegalie (>80%), Thrombozytopenie (>80%), Knochenschmerzen (>30%) und Blutungsneigung (ca. 40%) [12]. Radiologisch finden sich häufig Knochenexturstörungen/Skelettveränderungen, welche im Einzelfall (wie die Erlenmeyerkolben-Deformität am distalen Femur) sehr charakteristisch für einen M. Gaucher sind [6].

Da die meisten dieser klinischen Symptome/Befunde für sich alleine keine hohe Spezifität haben, ist es wichtig, im Alltag insbesondere bei entsprechenden Kombinationen an die seltene Differenzialdiagnose M. Gaucher zu denken. Außerdem ist bemerkenswert, dass die klinische Symptomatik von Gaucher-Patienten ein sehr breites Kontinuum aufweist (weitgehend asymptomatische bis schwer invalidisierende Verläufe), ohne dass hier eine klare Korrelation zum Genotyp besteht.

Bei der Labordiagnostik finden sich typischerweise ein erhöhtes Serumferritin (>80%), erhöhtes ACE im Serum (>90%) und erniedrigtes HDL-Cholesterin (>70%). Serum-Biomarker mit etwas höherer Spezifität (auch zum Monitoring unter Therapie) sind Chitotriosidase und CCL18, welche erhöht sind [12]. Obwohl Gaucher-Zellen ein typischer

Morbus Gaucher: Klinik

M. Gaucher: Subtypen

Typ 1:
Nicht-neuronopathisch
u. a. Erwachsene, chronischer Verlauf
(ca. 90%–95% der Fälle)

Typ 2:
Akut-neuronopathisch
Neugeborene, Kinder
(< 5% der Fälle)

Typ 3:
Chronisch (subakut) neuronopathisch
Kinder, Jugendliche
(ca. 5% der Fälle)

Klinische Leitbefunde/Symptome

- **(Hepato-)Splenomegalie** (ca. 80%)
- **Thrombozytopenie** (ca. 80%)
- **Anämie** (ca. 80%)
- **Knochenschmerzen** (ca. 30%–40%)

Diagnostik

Nachweis verminderter Aktivität der β -Glucocerebrosidase in Leukozyten aus peripherem Blut
(z. B. Trockenbluttest)

Biomarker:
Chitotriosidase, Glycosylsphingosin CCL18, (Ferritin, ACE) im Serum

Abbildung 2: Klinik des Morbus Gaucher.

Befund bei der morphologischen Knochenmarkdiagnostik sein können (aber eben nicht sein müssen!), wird die Knochenmarkpunktion in der Diagnostik des M. Gaucher nicht routinemäßig empfohlen [6]. Allenfalls unter differenzialdiagnostischen Gesichtspunkten (Abgrenzung von anderen Erkrankungen oder Diagnose einer zusätzlich vorliegenden hämatologischen Neoplasie bei Gaucher-Patienten) wird Knochenmarkdiagnostik empfohlen.

Die Diagnose M. Gaucher wird im klinischen Alltag durch Nachweis des Enzymdefektes (β -Glucocerebrosidase) in Leukozyten des peripheren Blutes (oder in Fibroblasten) gestellt. Dies kann auch als Trockenbluttest durchgeführt werden. Zusätzlich kann gegebenenfalls molekulargenetisch ein Mutationsnachweis erfolgen. Bemerkenswert ist beim M. Gaucher (insbesondere in Israel mit hoher Prävalenz der Erkrankung) eine erhöhte Inzidenz einzelner Erkrankungen (MGUS/Myelom, Lymphome, ITP, Cholelithiasis, M. Parkinson), ohne dass die Pathogenese im Detail geklärt ist [7, 11]. Allerdings konnte kürzlich gezeigt werden, dass klonale Immunglobuline bei M. Gaucher gegen Lyso glycosylceramid gerichtet sein können [9]. Dies legt nahe, dass eine humorale Immunreaktion gegen pathologisch akkumulierte Metabolite ein MGUS induzieren kann.

Therapie des M. Gaucher

Seit den 1990er-Jahren ist eine Therapie des M. Gaucher mit (rekombinanter) Glucocerebrosidase möglich. Eine präferenzielle Aufnahme des rekombinanten Enzyms in Makrophagen konnte u. a. durch terminale Mannosereste erreicht werden. Es handelt sich hierbei um eine lebenslange intra-

venöse Enzyzersatztherapie (ERT), deren Wirksamkeit (insbesondere Rückbildung der Organomegalie, Blutbildveränderungen, Blutungsneigung, Vermeidung von Skelettkomplikationen) in mehreren Kohortenstudien und entsprechenden Registern belegt wurde. Zugelassen wurden Aglucerase (historisch), Imiglucerase, Velaglucerase- α und Taliglucerase- α (letzteres nicht in der EU) für die nicht-neuronopathischen Formen des M. Gaucher (Ausnahme: Zulassung von Imiglucerase bei M. Gaucher Typ 3 mit klinisch signifikanten nicht-neuronopathischen Manifestationen). Die Wirksamkeit bei neuronopathischen Manifestationen ist nicht ausreichend belegt [7, 11].

Eine weitere therapeutische Option bietet die Substratreduktionstherapie (SRT) mit Inhibitoren der Substratsynthese. Hier wurden seit dem Jahre 2000 Miglustat und Eliglustat als orale Therapien zugelassen. Eine kürzlich publizierte Studie mit SRT nach Krankheitsstabilisierung durch ERT bei Patienten mit M. Gaucher Typ 1 führte zu ermutigenden Ergebnissen [3].

Fazit

Bei Splenomegalie (insbesondere in Kombination mit Thrombozytopenie und Knochenschmerzen) sollte der M. Gaucher in die Differenzialdiagnose einbezogen werden. Eine möglichst frühe Diagnosestellung ist wichtig, um Langzeitkomplikationen der Erkrankung zu vermeiden. Die Diagnose wird durch den Nachweis einer verminderten Enzymaktivität im Blut gestellt. Als therapeutische Optionen stehen die (lebenslange) intravenöse Enzyzersatztherapie (ERT) oder die orale Substratreduktionstherapie (SRT) zur Verfügung.

Literatur

1. Barneveld RA, Keijzer W, Tegelaers FP, (1983) Assignment of the gene coding for human beta-glucocerebrosidase to the region q21-31 of chromosome 1 using monoclonal antibodies. *Human Genet* 64: 227–231.
2. Beutler E, Saven A (1990) Misuse of marrow examination in the diagnosis of Gaucher disease, *Blood* 76: 646–648.
3. Cox TM, Drelichman G, Cravo R, et al. (2017) Eliglustat Maintains Long-term Clinical Stability in Patients with Gaucher Disease Type 1 Stabilized on Enzyme Therapy. *Blood* 129(17): 2375–2383. doi: 10.1182/blood-2016-12-758409. Epub 2017 Feb 6.
4. Gaucher P. (1882) De L'épithéliome primitif de la rate, hypertrophie idiopathique de la rate sans leucémie. Paris 1882.
5. Ginns EI, Choudary PV, Tsuji S, et al. (1985). Gene mapping and leader polypeptide sequence of human glucocerebrosidase: implications for Gaucher disease. *Proc natl Acad Sci USA* 1985; 7101–7105.
6. Mikosch P, Hughes D (2010) An overview on bone manifestations in Gaucher disease. *WMW* 160:609–624.
7. Mistry PK, Lopez G, Schiffmann R, et al. (2017) Gaucher disease: Progress and ongoing challenges. *Mol Gen Metab* 120: 8–21.
8. Mistry PK, Sadan S, Yang R, et al. (2007) Consequences of diagnostic delays in type-1 Gaucher disease: the need for greater awareness among hematologists-oncologists and an opportunity for early diagnosis and intervention. *Am J Hematol* 82: 697–701.
9. Nair S, Branagan AR, Liu J, et al. (2016) Clonal Immunoglobulin against Lysolipids in the origin of myeloma. *N Engl J Med* 374: 555–561.
10. Pozo AL, Godfrey EM, Bowles KM (2009) Splenomegaly: Investigation, diagnosis and management. *Blood Reviews* 23:105–111.
11. Stirnemann J, Belmatoug N, Camou F, et al. (2017) A Review of Gaucher Disease Pathophysiology, Clinical Presentation and Treatments. *Int J Mol Sci* 18: 441–471.
12. Thomas AS, Mehta AB, Hughes DA (2013) Diagnosing Gauchers disease: An ongoing need for increased awareness amongst hematologists. *Blood Cells Mol Dis* 50:212–217.
13. vom Dahl S, Mengel E (2010) Lysosomal storage diseases as differential diagnosis of hepatosplenomegaly. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 24: 619–628.

Neue Entwicklungen in der Behandlung hochmaligner Non-Hodgkin Lymphome



Prof. Dr. med. Ulrich Keller

Klinikum rechts der Isar der TU München, III. Medizinische Klinik und Poliklinik,
Ismaninger Straße 22, 81675 München

ulrich.keller@tum.de

Zusammenfassung

Zu den aggressiven Lymphomen zählen sowohl Hodgkin-Lymphome (HL) als auch aggressive B-Zell- und T-Zell/Natürliche-Killer-Zell-Non-Hodgkin-Lymphome (NHL). Trotz klar definierter Standardtherapien und teilweise hoher Heilungsraten bei einigen Subtypen der aggressiven Lymphome existieren insbesondere in Hochrisikosituationen und speziell bei aggressiven T-Zell-NHL vor allem im Rezidiv und bei primär refraktärer Erkrankung nur bei einem Teil der Patienten langfristig wirksame Therapieoptionen. Erste Daten zur humoralen und zellulären Immuntherapie sind vielversprechend und stellen einen wesentlichen Inhalt aktueller und geplanter Therapiestudien dar.

Die Diagnostik der NHL ist weitgehend standardisiert und orientiert sich an der WHO-Klassifikation (vorab in 2016 in verschiedenen Publikationen öffentlich gemacht), erfordert aber häufig die Hinzunahme weiterer Parameter. Wesentliche Neuerungen sind unter anderem die obligate Bestimmung des MYC-, BCL2- und BCL6-Status für die High-grade-B-Zell-Lymphome [9].

Diffus-großzellige B-Zell-Lymphome – Erstlinientherapie

Das diffus-großzellige B-Zell-Lymphom (DLBCL) ist der häufigste Subtyp unter den aggressiven B-Zell-NHL (Abb. 1). Der langjährige Therapiestandard besteht aus CHOP in Kombination mit dem Anti-CD20-Antikörper Rituximab.

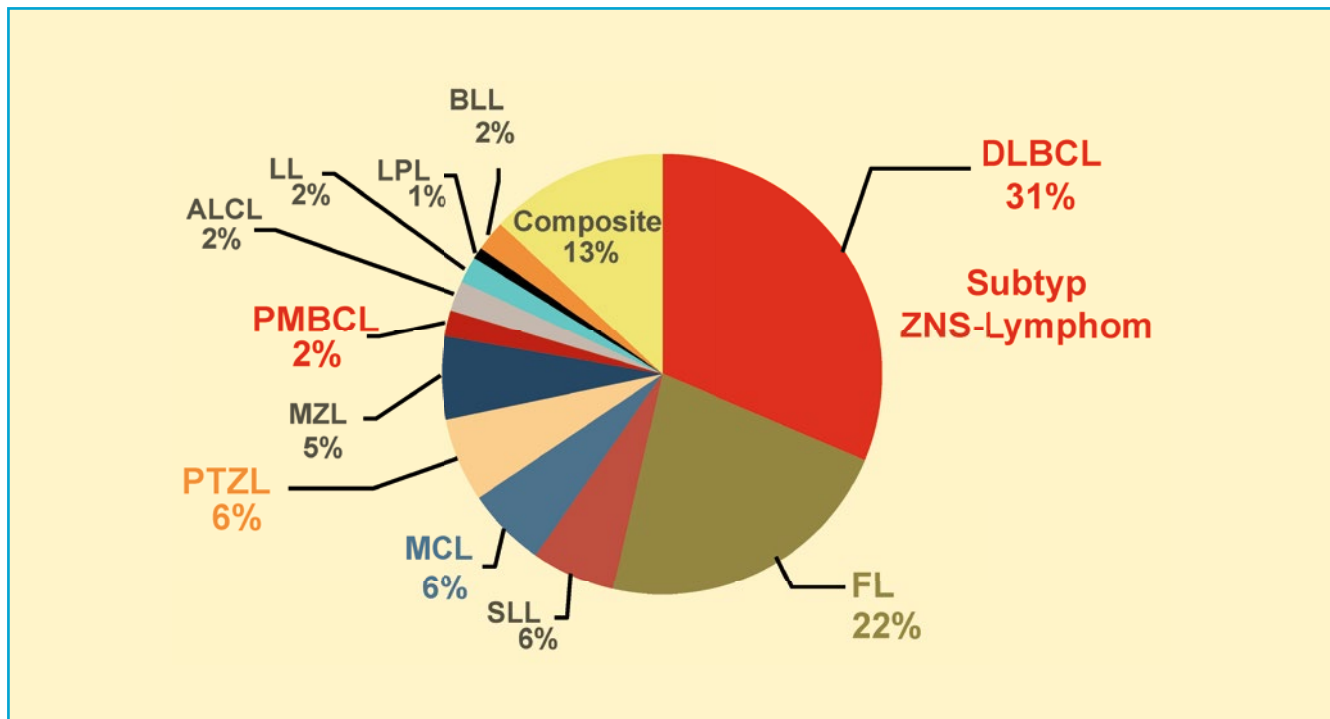


Abbildung 1: Relative Inzidenz der NHL Subtypen (ohne CLL). Adaptiert nach [7]. ALCL anaplastisch großzelliges Lymphom, BLL Burkitt-ähnliches Lymphom, DLBCL Diffus-großzelliges B-Zell-Lymphom, FL Follikuläres Lymphom, LL Lymphozytisches Lymphom, LPL lymphoplasmazytisches Lymphom, MCL Mantelzell-Lymphome, MZL Marginalzonen-B-Zell-Lymphom, PMBCL Primäres mediastinales B-Zell-Lymphom, PTZL Periphere T-Zell-Lymphome, SLL kleines lymphozytisches Lymphom.



so viel mehr ist machbar.*

Jetzt auch als Einzelsubstanz zugelassen
FÜR ALLE 1ST-LINE-PATIENTEN



Als Einzelsubstanz z. Bhdlg. erw. Pat. m. nicht vorbd. chron. lymphatischer Leukämie (CLL) und als Einzelsubstanz od. in Kombi. m. Bendamustin u. Rituximab (BR) z. Bhdlg. erw. Pat. m. CLL, d. mind. eine vorangeh. Therapie erhalten haben

* Signifikant verlängertes PFS unter Ibrutinib im Vergleich zu Chlorambucil. Burger JA, et al. N Engl J Med 2015;373(25):2425–2437.

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Daher ist es wichtig, jeden Verdacht auf Nebenwirkungen in Verbindung mit diesem Arzneimittel zu melden.

IMBRUVICA® 140 mg Hartkapseln. Wirkstoff: Ibrutinib. **Zusammensetzung:** Jede Hartkapsel enth. 140mg Ibrutinib. Sonst. Bestandt.: Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat, mikrokrist. Cellulose, Natriumdodecylsulfat, Gelatine, Titandioxid (E171), Schellack, Eisen(II,III) oxid (E172), Propylenglycol. **Anw.geb.:** Als Einzelsubstanz z. Bhdlg. erw. Pat. m. rezidiv. od. refrakt. Mantelzell-Lymphom (MCL) und z. Bhdlg. erw. Pat. m. nicht vorbd. chron. lymphatischer Leukämie (CLL). Als Einzelsubstanz od. in Kombi. m. Bendamustin u. Rituximab (BR) z. Bhdlg. erw. Pat. m. CLL, d. mind. eine vorangeh. Therapie erhalten haben. Als Einzelsubstanz z. Bhdlg. erw. Pat. m. Morbus Waldenström (MW), d. mind. eine vorangeh. Therapie erhalten haben, od. zur Erstlinien-Therapie b. Pat., d. für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind. **Gegenanz.:** Überempfindl. gg. d. Wirkstoff od. einen d. sonst. Bestandt.; gleichz. Anw. v. Präp., d. Johanniskraut enth.; gleichz. Einn. zus. m. Grapefruit od. Bitterorangen (Sevilla Orangen) sowie Säften od. Nahrungsergänzungsmitteln, d. diese Früchte enthalten könnten; Schwangerschaft (währ. d. Einn. u. bis zu 3 Mon. danach unter Anw. e. Barrieremethode); Stillzeit. **Warnhinw. u. Vorsichtsmaßn.:** Hämorrhag. Ereign.; Einn. v. Arzneim. od. Nahrungsergänzungsmitteln, d. das Blutungsrisiko erhöhen; Leukostase; Infektionen; progressive multifokale Leukoencephalopathie (PML); Zytopenie; interstit. Lungenerkr.; Vorhofflimmern/Vorhofflattern; Tumorlysesyndrom; nicht-melanozytärer Hautkrebs; schwere Herzschwäche; Pat. m. Risiko f. weit. Verkürzung d. QTc Zeit; Leber- u. Nierenfunkt.störg.; chirurg. Eingriff. **Nebenwirk.:** Sehr häufig: Pneumonie, Infekt. d. ob. Atemwege, Infekt. d. Haut, Sinusitis, Neutropenie, Thrombozytopenie, Kopfschm., Blutung, Bluterguss, Diarrhö, Erbr., Stomatitis, Übelk., Obstip., Hautausschlag, Arthralgie, Muskelspasmen, muskuloskelettale Schm., Fieber, periph. Ödeme. **Häufig:** Sepsis, Harnwegsinfekt., nicht-melanozytärer Hautkrebs, Basalzellkarzinom, Plattenepithelzellkarzinom, febrile Neutropenie, Leukozytose, Lymphozytose, interstit. Lungenerkr., Tumorlysesyndr., Hyperurikämie, Schwindel, Verschwommensehen, Vorhofflimmern, subdurales Hämatom, Nasenbluten, Petechien, Hypertonie, Urtikaria, Erythem, Onychoklasie. **Gelegentl.:** Leukostasesyndr., Angioödem. **Nicht bekannt:** Lebersversagen, Stevens-Johnson-Syndrom. **Verschreibungspflichtig. Warnhinw.:** Arzneimittel f. Kdr. unzugänglich aufbew.. **Weit. Ang.:** siehe Fachinformation u.a. zu Wechselwirkungen. **Pharmazeut. Unternehmer:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B 2340 Beerse, Belgien. **Örtlicher Vertreter für Deutschland:** Janssen-Cilag GmbH, Johnson & Johnson Platz 1, 41470 Neuss. **Stand d. Inform.:** 02/2017.

Bei fitten Patienten unter 60 Jahren in Hochrisikokonstellationen kommt gegebenenfalls Etoposid hinzu (R-CHOEP). In 2016 wurden erneut zahlreiche Studien publiziert, die keine Verbesserung dieser Therapiestandards darstellen.

Fortschritte in der molekularen Diagnostik lassen allerdings hoffen, dass neue Therapieoptionen wie zum Beispiel die PD-1-Blockade auch in definierten Subgruppen von aggressiven B-Zell-NHL, etwa primär mediastinalen B-Zell-NHL sowie primären Hoden- und ZNS-Lymphomen, zu einer Verbesserung der Prognose führen werden [1].

Im Subtyp des primären B-Zell-Lymphoms des zentralen Nervensystems (PCNSL) hat sich durch die Publikation der Studie IELSG 32 für fitte Patienten, die für eine aggressive Therapie mit konsolidierender Hochdosis-Chemotherapie und autologer Blutstammzelltransplantation geeignet sind, ein neuer Therapiestandard ergeben [3]. Die Induktionstherapie mit Rituximab, Methotrexat, Cytarabin und Thiotepa (MATRix-Schema) wird in zukünftigen Studien als neuer Standard eingesetzt. Die prospektive Phase-II-Studie PRIMAIN hat für ältere Patienten mit PCNSL, die nicht für aggressive Therapieansätze in Frage kommen, hervorragende Langzeitergebnisse gezeigt und wird deshalb in vielen Zentren den neuen Therapiestandard darstellen [4].

Diffus-großzellige B-Zell-Lymphome – refraktär und rezidiert

Primär refraktäre und nach Rituximab-haltiger Erstlinientherapie rezidierte DLBCL stellen eine große therapeutische Herausforderung dar. Für ältere Patienten und Patienten, die ungeeignet sind für intensive Salvage Therapieprotokolle, stehen gut verträgliche Therapieschemata zur Verfügung (zum Beispiel Rituximab, Gemcitabin, Oxaliplatin). Diese Therapieansätze resultieren zumeist in nicht langfristiger Remission. Für geeignete Patienten (fit, bis 70 Jahre) stellen intensive Cis-/Carboplatin-haltive Therapieprotokolle, bei Ansprechen gefolgt von Hochdosistherapie mit autologer Blutstammzelltransplantation, nach wie vor die Standardbehandlung dar.

Die CORAL-Studie hat jedoch gezeigt, dass die Langzeitdaten jenseits von Spätrezidiven und bei Rituximab-Vorbehandlung schlecht sind [5]. Bei primär refraktärer Erkrankung und bei Remissionsdauer <1 Jahr stellt deshalb die allogene Transplantation zunehmend die erste Wahl als Konsolidierungstherapie dar, jedoch assoziiert mit recht hoher Therapie-assoziiierter Mortalität.

Jüngst vorgestellte Ergebnisse der Phase-II-Studie ZUMA-1 zeigen vielversprechende Ergebnisse durch eine Therapie mit autologen CAR (chimärer Antigenrezeptor) T-Zellen, die das CD19-Epitop erkennen [8]. Sollte diese Therapiemodalität auch langanhaltende Remissionen erzielen, mit vertretbarer Toxizität verbunden und im klinischen Alltag verfügbar sein, so könnten CAR T-Zell-Therapien zu einem neuen Standard werden und den ersten großen Fortschritt seit Einführung der CD20-Antikörpertherapie darstellen.

Mantelzell-Lymphome – Erstlinien- und Rezidivtherapie

Patienten mit Mantelzell-Lymphom (MCL) haben mit Einführung der Anti-CD20-Antikörper-basierten Therapieprotokolle eine massive Verbesserung der Prognose erfahren. Einen weiteren wichtigen Baustein der Therapie stellt seit geraumer Zeit die konsolidierende Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation bei fitten Patienten dar. Aktuelle Phase-III-Daten belegen nun klar, dass Cytarabin in der Induktionstherapie zu einer signifikanten langfristigen Verbesserung der Krankheitskontrolle führt [6]. Aktuelle Studien testen diesen Standard nun gegen Therapieprotokolle, die Kinase-Inhibitoren (speziell: Ibrutinib) als Targeting des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs in Kombination einsetzen. Ibrutinib, ein Inhibitor der Bruton's Tyrosinkinase, hat sich als effektive molekular zielgerichtete Therapieoption bei MCL weiter etabliert [2].

Literatur

1. Chapuy B, Roemer MGM, Stewart C, et al. (2016) Targetable genetic features of primary testicular and primary central nervous system lymphomas. *Blood* 127, 869–881.
2. Dreyling M, Jurczak W, Jerkeman M, et al. (2016) Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: an international, randomised, open-label, phase study. *Lancet* 387, 770–778.
3. Ferreri AJM, Cwynarski K, Pulczynski E, et al. (2016). Chemoimmunotherapy with methotrexate, cytarabine, thiotepa, and rituximab (MATRix regimen) in patients with primary CNS lymphoma: results of the first randomisation of the International Extranodal Lymphoma Study Group-32 (IELSG32) phase 2 trial. *Lancet Haematol* 3, E217–E227.
4. Fritsch K, Kasenda B, Schorb E, et al. (2017) High-dose methotrexate-based immuno-chemotherapy for elderly primary CNS lymphoma patients (PRIMAIN study). *Leukemia* (4):846–852. doi:10.1038/leu.2016.334. Epub 2016 Nov 15.
5. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Singh Gill D, et al. (2010). Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol* 28, 4184–4190.
6. Hermine O, Hoster E, Walewski J, et al. (2016). Addition of high-dose cytarabine to immunochemotherapy before autologous stem-cell transplantation in patients aged 65 years or younger with mantle cell lymphoma (MCL Younger): a randomised, open-label, phase 3 trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network. *Lancet* 388, 565–575.
7. Jemal A, Siegel R, Xu J, et al. (2010) Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin.* 2010 Sep–Oct;60(5):277–300.
8. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, et al. (2016) Kte-C19 (anti-CD19 CAR T Cells) Induces Complete Remissions in Patients with Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): Results from the Pivotal Phase 2 ZUMA-1. *ASH Annual Meeting* 2016, LBA-6.
9. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. (2016). The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 127, 2375–2390.

Aktuelle Entwicklungen beim multiplen Myelom



Prof. Dr. med. Christian Straka

Tumorzentrum München, Pettenkoferstraße 8a, 80337 München

Christian.Straka@lmu.de

Zusammenfassung

Die in 2015 einsetzende und bis jetzt fortgesetzte „Flut“ neu zugelassener Medikamente ist dabei, die Praxis und die Studienlandschaft der Therapie beim multiplen Myelom weitreichend zu verändern. Erstmals wurden für das multiple Myelom in 2016 monoklonale Antikörper (Daratumumab und Elotuzumab) zugelassen. Die Weiterentwicklung der Proteasom-Inhibitoren ermöglichte die Verfügbarkeit von Carfilzomib, das sich durch ein nur geringes Polyneuropathierisiko auszeichnet, und Ixazomib, dem ersten oral wirksamen Proteasom-Inhibitor. Beide treten zu dem bislang verwendeten Bortezomib in Konkurrenz. Unter den Immunmodulatoren ist das Thalidomid vielfach durch Lenalidomid abgelöst worden.

Primärtherapie ohne Transplantation

Bei Patienten, die für eine Hochdosistherapie mit autologer Blutstammzelltransplantation nicht geeignet sind oder diese ablehnen, wurden in den letzten Jahren die Kombinationen MPT (Melphalan, Prednison, Thalidomid) oder VMP (Bortezomib, Melphalan, Prednison) als Standardregime in der Praxis eingesetzt. Nachteilig waren hier das Auftreten von Polyneuropathien, das Thromboserisiko sowie die kumulative Knochenmarktoxizität des oral eingenommenen Melphalans. Als neues Standardregime wurde im Jahr 2015 die Kombination Lenalidomid mit niedrig dosiertem Dexamethason (Rd) zugelassen. Hervorzuheben ist das bei dieser Therapie nur sehr geringe Polyneuropathierisiko und die Tatsache, dass aufgrund der guten Tolerabilität und Steuerbarkeit der Therapie diese längerfristig durchgeführt werden kann. Eine aktuelle Analyse des Langzeitüberlebens zeigt sogar einen Überlebensvorteil im Vergleich zu MPT [7].

In einer prospektiv randomisierten Studie, die VRD (Bortezomib, Lenalidomid, Dexamethason) mit Rd verglich [6], zeigte sich ein signifikanter Vorteil für VRD im progressionsfreien Überleben: 43 versus 30 Monate. Allerdings fand sich unter VRD, in dessen Rahmen Bortezomib noch 2-mal wöchentlich intravenös appliziert wurde, eine unverhältnismäßig hohe Polyneuropathierate. Eine explizite Zulassung für VRD existiert bisher nicht. Der Versuch, Carfilzomib in der Primärtherapie zu etablieren, bei dem CMP (Carfilzomib, Melphalan, Prednison) in einer Studie prospektiv randomisiert mit VMP verglichen wurde, scheiterte, da die für CMP postulierte Überlegenheit im progressionsfreien Überleben nicht nachgewiesen werden konnte. Erwartet werden im Jahr 2017 die Studienergebnisse zu IRd (Ixazomib, Lenalidomid, Dexamethason) im Vergleich zu Rd in der Primärtherapie.

Primärtherapie mit Transplantation

Die Hochdosistherapie mit Melphalan, gefolgt von autologer Blutstammzelltransplantation, bleibt weiterhin die Standardtherapie für alle dafür qualifizierenden Patienten. Eine definitive Altersobergrenze existiert nicht. Das typische Hochdosiskonzept umfasst heute Induktion und Stammzellmobilisierung vor der Transplantation sowie Konsolidierung und Erhaltung danach. In Deutschland ist aktuell VCD (Bortezomib, Cyclophosphamid, Dexamethason) der häufigste Standard in der Induktion.

Eine nach der Transplantation über 2–4 Zyklen verabreichte Konsolidierung soll die Remissionstiefe und damit auch das Anhalten der Remission weiter verbessern. Die meisten Wirksamkeitsdaten existieren hierzu für das VTD-Regime (Bortezomib, Thalidomid, Dexamethason), welches von VRD aufgrund der besseren Verträglichkeit verdrängt wird. Der Nachweis eines unabhängigen Beitrags zum progressionsfreien Überleben konnte mit der EMN02/HO95-Studie für eine VRD-Konsolidierung geführt werden [13].

Kürzlich wurde Lenalidomid zur Erhaltungstherapie nach autologer Transplantation zugelassen. Die Studienergebnisse zeigen einheitlich eine sehr ausgeprägte Verlängerung des progressionsfreien Überlebens nach einer Lenalidomid-Erhaltungstherapie gegenüber Placebo. Die Tolerabilität der Therapie ist sehr gut und das Risiko eines Sekundärmalignoms zwar um den Faktor 2–3 erhöht, dennoch bleibt die absolute Anzahl so niedrig, dass der Vorteil der Erhaltungstherapie klar überwiegt. In einer aktuellen Metaanalyse der vorhandenen Phase-III-Studien konnte nun gezeigt werden, dass die Lenalidomid-Erhaltungstherapie mit einem Überlebensvorteil von beachtlichen etwa 2,5 Jahren im Vergleich zu keiner Erhaltungstherapie verbunden ist [2].

Tabelle 1: Ergebnisse zu progressionsfreiem Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS) nach Therapie mit neuen Substanzen mit und ohne autologe Stammzelltransplantation.

Autoren	Therapie	PFS	OS
Palumbo et al. 2014 [11]	4x Rd, Tandem ASCT, ± R-Erhaltung	43 Monate (median)	81,6% (4 Jahre)
	versus	p<0,001	p=0,02
	4x Rd, 6x MPR, ± R-Erhaltung	22,4 Monate (median)	65,3% (4 Jahre)
Gay et al. 2015 [8]	4x Rd, Tandem-ASCT, R- oder RP-Erhaltung	43,3 Monate (median)	86% (4 Jahre)
	versus	p<0,0001	p=0,004
	4x Rd, 6x CRD, R- oder RP-Erhaltung	28,6 Monate (median)	73% (4 Jahre)
Attal et al. 2015 [1]	3x RVD, ASCT, 2x RVD, R-Erhaltung	61% (3 Jahre)	88% (3 Jahre)
	versus	p<0,0002	p=0,25
	3x RVD, 5x RVD, R-Erhaltung	48% (3 Jahre)	88% (3 Jahre)
Cavo et al. 2016 [3]	3–4x VCD, 1 oder 2 ASCT, ± 2x VRD, R-Erhaltung	66% (3 Jahre)	nicht angegeben
	versus	p=0,01	
	3–4x VCD, 4xVMP, ± 2x VRD, R-Erhaltung	57,5% (3 Jahre)	nicht angegeben

ASCT autologe Stammzelltransplantation, CRD Cyclophosphamid/Lenalidomid/Dexamethason, MPR Melphalan/Prednison/Lenalidomid, Rd Lenalidomid/niedrig dosiertes Dexamethason, R Lenalidomid, RP Lenalidomid/Prednison, RVD Lenalidomid/Bortezomib/Dexamethason, VCD Bortezomib/Cyclophosphamid/Dexamethason, VMP Bortezomib/Melphalan/Prednison, VRD Bortezomib/Lenalidomid/Dexamethason

Tabelle 2: Studienergebnisse, die in 2015 und 2016 zum Teil zu Neuzulassungen führten.

Autoren	Titel	Therapie	Medianes PFS	CR-Rate	Gesamtansprechen
Stewart et al. 2015 [14]	ASPIRE	KRd Rd	26,3 Monate 17,6 Monate (p=0,0001)	32% 9%	87% 67%
Dimopoulos et al. 2016 [4]	ENDEAVOR	Kd VD	18,7 Monate 9,4 Monate (p<0,0001)	13% 6%	77% 62%
Moreau et al. 2016 [10]	TOURMALINE-MM1	IRd Rd	20,6 Monate 14,7 Monate (p=0,01)	14% 7%	78% 72%
Lonial et al. 2015 [9]	ELOQUENT-2	Elo-Rd Rd	19,4 Monate 14,9 Monate (p<0,001)	4% 7%	79% 66%
Palumbo et al. 2016 [12]	CASTOR	VD-Dara VD	noch nicht erreicht 7,2 Monate (p<0,001)	19% 9%	83% 63%
Dimopoulos et al. 2016 [5]	POLLUX	Rd-Dara Rd	noch nicht erreicht 18,4 Monate (p<0,001)	43% 19%	93% 76%

Elo-Rd Elotuzumab/Lenalidomid/niedrig dosiertes Dexamethason, IRd Ixazomib/Lenalidomid/niedrig dosiertes Dexamethason, Kd Carfilzomib/niedrig dosiertes Dexamethason, KRd Carfilzomib/Lenalidomid/niedrig dosiertes Dexamethason, Rd Lenalidomid/niedrig dosiertes Dexamethason, Rd-Dara Lenalidomid/niedrig dosiertes Dexamethason/Daratumumab, VD Bortezomib/Dexamethason, VD-Dara Bortezomib/Dexamethason/Daratumumab

Neue Studienergebnisse (Tab. 1) zeigen, dass Therapien, die vorrangig aus einer komplexen Kombination und Sequenz neuer Substanzen und konventionell dosiertem Melphalan bestehen, ähnlich komplexen Therapien, die jedoch auch Hochdosis-Melphalan mit autologer Stammzelltransplantation einschließen, unterlegen sind [11, 8, 1, 3].

Rezidivtherapie

Für die Rezidivtherapie sind die meisten Fortschritte und Neuzulassungen zu verzeichnen. Die zugrunde liegenden Studienergebnisse sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Rd kann mit einer gewissen Berechtigung als *Backbone* der Rezidivtherapie bezeichnet werden, da die zu prüfenden neuen Therapien meistens dem Format Rd plus X folgten. Als X wurden hier Carfilzomib, Ixazomib, Elotuzumab und Daratumumab eingesetzt.

Für **Carfilzomib** gab es auf der Basis der ASPIRE-Studie [14]) zunächst eine Zulassung im Rahmen des KRd-Regimes. Von besonderer Bedeutung war der direkte Kopf-an-Kopf-Vergleich von Carfilzomib mit Bortezomib mit den Studienarmen Kd versus VD in der ENDEAVOR-Studie [4]. Aufgrund der Überlegenheit von Carfilzomib wurde die Zulassung auf Kd erweitert. Spezielle Beachtung erfordern die kardialen Nebenwirkungen von Carfilzomib, besonders wenn kardiale Vorerkrankungen vorliegen. Für den ersten oralen Proteasom-Inhibitor **Ixazomib** gab es die Zulassung in Form des IRd-Regimes aufgrund der Ergebnisse der TOURMALINE-MM1-Studie, die IRd mit Rd verglich [10].

Als erster monoklonaler Antikörper in der Therapie des multiplen Myeloms wurde **Elotuzumab** zugelassen. Sein Target ist das SLAMF7-Antigen auf Myelom- und natürlichen Killerzellen ist. Die ELOQUENT-2-Studie [9] zeigte die Überlegenheit von Elo-Rd gegenüber Rd allein. Elotuzumab ist in der Monotherapie nicht wirksam, sehr wohl jedoch **Daratumumab**, das auch eine Zulassung als Monotherapie erhielt. Daratumumab ist gegen das CD38-Antigen gerichtet. In 2016 wurden die hervorragenden Daten der CASTOR-beziehungsweise und POLLUX-Studien [12, 5] veröffentlicht. Die Verbesserung des primären Studienendpunktes progressionsfreies Überleben war für die beiden Vergleiche VD-Dara versus VD sowie Rd-Dara versus Rd so ausgeprägt, dass die *Hazard Ratios* in beiden Studien jeweils unter 0,5 lagen.

Literatur

1. Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, et al. (2015) Autologous transplantation for multiple myeloma in the era of new drugs: a phase III study of the Intergroupe Francophone Du Myelome (IFM/DFCI 2009 trial). *Blood* 126, Abstract 391.
2. Attal M, Palumbo A, Holstein SA, et al. (2016) Lenalidomide (LEN) maintenance (MNTC) after high-dose melphalan and autologous stem cell transplant (ASCT) in multiple myeloma (MM): A meta-analysis (MA) of overall survival (OS). *J Clin Oncol* 34 (suppl; abstract 8001).
3. Cavo M, Palumbo A, Zweegman S, et al. (2016) Upfront autologous stem cell transplantation (ASCT) versus novel agent-based therapy for multiple myeloma (MM): a randomized phase 3 study of the European Myeloma Network (EMN02/HO95 MM trial). *J Clin Oncol* 34 (suppl; abstract 8000).
4. Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, et al. (2016) Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomized, phase 3, open-label, multicenter study. *Lancet Oncol* 17: 27–38.
5. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi A, et al. (2016b) Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 375: 1319–1331.
6. Durie BGM, Hoering A, Abidi MH, et al. (2016) Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomized, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*, published online December 22, 2016.
7. Facon T, Dimopoulos M, Dispenzieri A, et al. (2016) Final analysis of overall survival from the FIRST trial. 58th Annual Meeting of the American Society of Hematology; Dec 3–6, 2016; San Diego, California. Abstract 241.
8. Gay F, Oliva S, Petrucci MT, et al. (2015) Chemotherapy plus lenalidomide versus autologous transplantation, followed by lenalidomide plus prednisone versus lenalidomide maintenance, in patients with multiple myeloma: a randomized, multicenter, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 16: 1617–1629.
9. Lonial S, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. (2015) Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 373:621–631 August 13, 2015 DOI: 10.1056/NEJMoa1505654.
10. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, et al. (2016) Oral Ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 374: 1621–1634.
11. Palumbo A, Cavallo F, Gay F, et al. (2014) Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. *N Engl J Med* 371: 895–905.
12. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, et al. (2016) Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 375: 754–766.
13. Sonneveld P, Beksac M, van der Holt B, et al. (2016) Consolidation followed by maintenance therapy versus maintenance alone in newly diagnosed, transplant eligible patients with multiple myeloma (MM): A randomized phase 3 study of the European Myeloma Network (EMN02/HO95 MM Trial). 58th Annual Meeting of the American Society of Hematology; Dec 3–6, 2016; San Diego, California. Abstract 242.
14. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. (2015) Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 372: 142–152.

Neue systemische Therapieoptionen für das metastasierte Pankreaskarzinom



Prof. Dr. med. Stefan Böck

Medizinische Klinik und Poliklinik III und Pankreaszentrum am Comprehensive Cancer Center der LMU (CCC^{LMU}),
Klinikum der Universität München - Campus Großhadern

stefan.boeck@med.uni-muenchen.de

Zusammenfassung

In der Therapie des metastasierten Pankreaskarzinoms konnten in den letzten Jahren, nach langer Zeit der Stagnation, relevante therapeutische Fortschritte erzielt werden: In der Erstlinientherapie haben sich das FOLFIRINOX-Schema und die Kombination von Gemcitabin mit der neuen Taxan-Formulierung nab-Paclitaxel etabliert, in der Zweitlinienbehandlung nach Versagen einer Gemcitabin-basierten Vorthherapie stehen nun mit dem OFF-Schema und der Kombination von 5-FU/Folinsäure und nanoliposomalem Irinotecan zwei Regime zur Verfügung, die im Rahmen von Phase-III-Studien einen Überlebensvorteil im Vergleich zu einer alleinigen Therapie mit 5-FU/Folinsäure zeigten.

Epidemiologie

Das exokrine Pankreaskarzinom, welches histologisch in der Mehrzahl der Fälle als duktales Adenokarzinom auftritt, ist nach wie vor mit einer ungünstigen Prognose assoziiert. Aktuelle statistische Projektionen gehen sowohl in den USA als auch in Deutschland von einer steigenden Anzahl an Todesfällen bis 2030 aus. Damit wird das Pankreaskarzinom möglicherweise zur zweithäufigsten Todesursache solider Tumoren [9, 8]. Für Deutschland wird eine Zunahme der jährlichen Neuerkrankungen von 16 200 (2010) auf 23 000 (2030) erwartet, gleichzeitig wird eine Zunahme der jährlichen Todesfälle von 16 100 (2010) auf 21 700 (2030) vorhergesagt [8]. Allein diese Zahlen verdeutlichen eindrücklich die dringende Notwendigkeit, wissenschaftliche Aktivitäten bei dieser Erkrankung weiter zu fördern und auszubauen.

Erstlinientherapie des metastasierten Pankreaskarzinoms

Über mehr als eine Dekade war das 1997 in Deutschland zugelassene Nukleosidanalogon Gemcitabin der wesentliche Grundpfeiler in der Therapie des fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms. Leider konnte eine Vielzahl von Phase-III-Studien keinen Vorteil für eine Gemcitabin-basierte Kombinationstherapie im Vergleich zur Monotherapie belegen [4]. Lediglich für die Kombination aus Gemcitabin und dem oralen EGFR-Inhibitor Erlotinib fand sich eine statistisch signifikante (HR 0,82; $p=0,038$), jedoch klinisch nur moderate Überlebensverlängerung [6]. Interessanterweise fand sich der größte Nutzen für die Hinzunahme von Erlotinib zu Gemcitabin bei jenen Patienten, die während der Therapie ein akneiformes Hautexanthem entwickelten [6, 5]

(Abb. 1). Prädiktive Biomarker zur Identifikation dieser Subgruppe mit günstiger Prognose vor Therapiebeginn konnten bisher leider noch nicht identifiziert werden.

Durch die Einführung des FOLFIRINOX-Schemas (5-FU, Folinsäure, Irinotecan, Oxaliplatin) ließ sich eine signifikante Prognoseverbesserung für selektionierte Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom erreichen [1]: In der französischen Studie Prodiges-4-ACCORD 11/0402 fand sich für FOLFIRINOX im Vergleich zu Gemcitabin ein signifikanter Überlebensvorteil: 11,1 versus 6,8 Monate (HR 0,57; $p<0,0001$). Auch sekundäre Studienendpunkte wie die Ansprechraten oder das progressionsfreie Überleben (PFS) zeigten sich statistisch signifikant und klinisch relevant verbessert (Tab. 1). Es muss jedoch betont werden, dass in diese Studie nur selektionierte Patienten mit *good risk* eingeschlossen wurden, definiert unter anderem durch einen guten Performance-Status (ECOG 0 oder 1), eine gute Leberfunktion (Bilirubin $<1,5$ ULN) und ohne kardiovaskuläre Komorbiditäten. In einer Nachfolgepublikation zur Hauptstudie wurde 2013 weiterhin berichtet, dass es unter FOLFIRINOX zu einem signifikant längeren Erhalt einer besseren Lebensqualität kommt [3]. In den letzten Jahren haben viele Zentren lokale Modifikationen dieses doch intensiven Therapieschemas entwickelt (häufig wird hier der 5-FU Bolus weggelassen und/oder die Dosis von Irinotecan und Oxaliplatin auf beispielsweise 75% reduziert), vor allem unter der Vorstellung, Toxizität bei gleichzeitigem Erhalt der Effektivität zu vermindern. Dass dieser Ansatz eines „modifizierten“ FOLFIRINOX-Schemas sinnvoll sein kann, wurde erst kürzlich durch eine einarmige prospektive Phase-II-Studie bestätigt [10].

Die 2013 vollpublizierte globale MPACT-Studie konnte ebenfalls eine (in der Folge auch zugelassene) neue Therapieoption etablieren: Hier wurden 861 Patienten zwischen einem Standardarm mit Gemcitabin und einem Kombina-

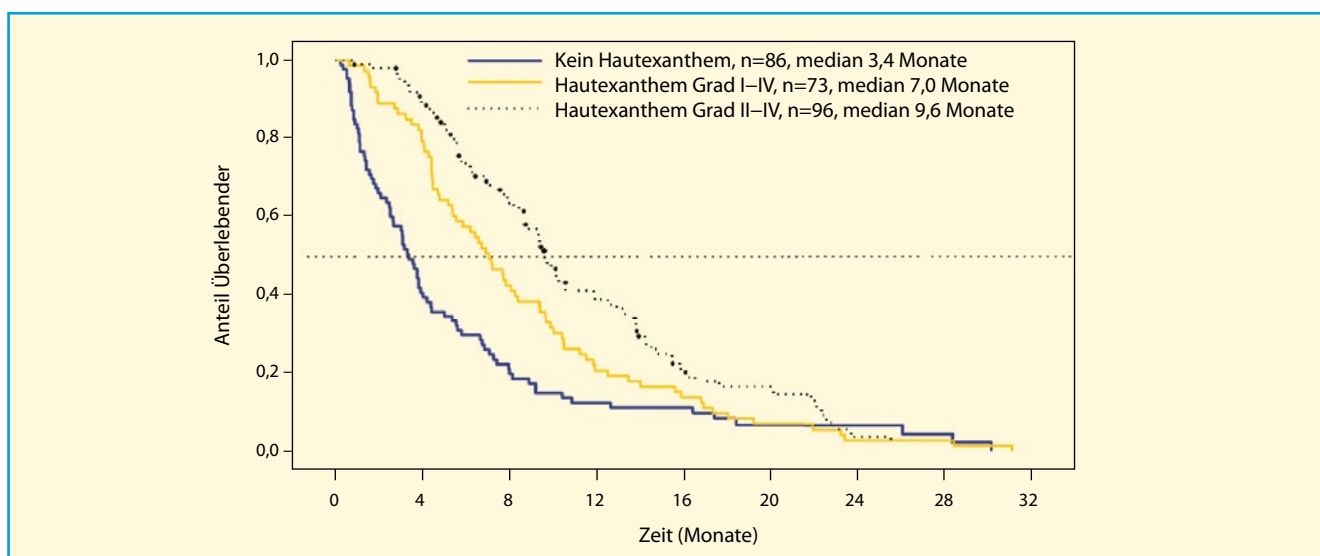


Abbildung 1: Gesamtüberleben nach Grad des Hautexanthems bei Erlotinib-behandelten Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom: Subgruppen-Analyse der Studie AIO-PK0104. Adaptiert nach [5].

tionsarm mit Gemcitabin plus nab-Paclitaxel randomisiert [11]. Für die Kombination zeigte sich eine signifikante Überlebensverlängerung von 6,7 auf 8,5 Monate (HR 0,72; $p=0,000015$). Auch hier waren sekundäre Endpunkte wie Ansprechrates und PFS im Kombinationsarm besser (Tab. 1). Betont werden muss, dass auch in diese Studie nur selektionierte Patienten aufgenommen werden konnten, unter anderem war hier ein normwertiger Bilirubinwert als Einschlusskriterium festgelegt.

Bisher sind keine klaren, international akzeptierten Kriterien definiert, welche Therapieoption (FOLFIRINOX versus Gemcitabin/nab-Paclitaxel) präferenziell bei welchem Patienten eingesetzt werden sollte. Da bisher keine vergleichende Studie zwischen beiden Therapien durchgeführt wurde (und wahrscheinlich auch nie durchgeführt werden wird), bleibt es der individuellen Entscheidung des Patienten und des behandelnden Onkologen überlassen, welcher Therapie im Einzelfall ein günstigeres Effektivitäts-/Toxizitätsprofil zugeschrieben wird. Wünschenswert wären hier natürlich prädiktive Biomarker zur Patientenselektion. Die Ergebnisse größerer Studien zur Rolle von hENT1 als Marker

für die Effektivität von Gemcitabin oder von SPARC als Marker für die Effektivität von nab-Paclitaxel waren bisher jedoch widersprüchlich beziehungsweise negativ.

Zweitlinientherapie nach Versagen einer Gemcitabin-basierten Erstlinientherapie

In Studien – die ja *per se* immer durchaus sehr selektionierte Patienten mit eher günstigen Prognosefaktoren wie gutem Performance-Status und guten Organfunktionen einschließen – liegt die Rate der Patienten, welche nach Versagen der Erstlinientherapie eine weitere Chemotherapie erhalten, bei maximal 50%. Zudem muss man sich bewusst machen, dass die meisten in dieser Indikation durchgeführten Studien eine Population untersuchten, die mit einer Gemcitabin-basierten Vortherapie behandelt wurden; ein relevanter Anteil der Studienpatienten hat auch lediglich Gemcitabin als Monotherapie erhalten.

In der CONKO-003-Studie der Studiengruppe aus der Charité Berlin fand sich ein signifikanter Überlebensvorteil für das sogenannte OFF-Schema (5-FU/Folinsäure an Tag 1,

Tabelle 1: Studienübergreifender Vergleich zwischen Prodigé-4-ACCORD 11/0402 (FOLFIRINOX) und MPACT (Gemitabin plus nab-Paclitaxel) bezüglich selektionierter Variablen zu Patientencharakteristika und Effektivitätsdaten. Adaptiert nach [1, 11]. OS Gesamtüberleben, PFS progressionsfreies Überleben, RR Ansprechrates.

	Prodige-4-Accord 11/0402 (FOLFIRINOX)	MPACT (CAD46) (Gem plus nab-Paclitaxel)
Medianes Alter (Jahre)	61 (25–75)	63 (27–88)
Erkrankung	Metastasiertes Adenokarzinom	Metastasiertes Adenokarzinom
Performance	ECOG 0–1	KPS $\geq 70\%$
Bilirubin	$\leq 1,5 \times \text{ULN}$ [Stent: 16%]	$\leq \text{ULN}$ [Stent: 17%]
RR	9% versus 32%	8% versus 29%
PFS	3,3 versus 6,4 Monate (HR 0,47)	3,7 versus 5,5 Monate (HR 0,69)
OS	6,8 versus 11,1 Monate (HR 0,57)	6,7 versus 8,5 Monate (HR 0,72)

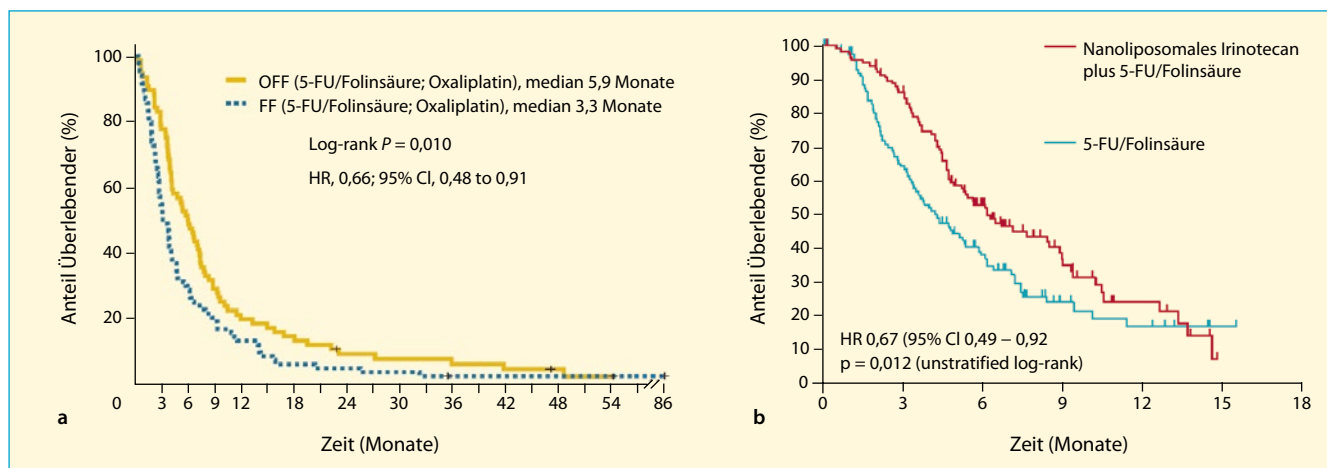


Abbildung 2: Gesamtüberleben in Zweitlinientherapie-Studien nach Versagen einer vorherigen Gemcitabin-basierten Therapie. **a.** CONKO-003-Studie: 5-FU/Folinsäure versus 5-FU/Folinsäure/Oxaliplatin (OFF). **b.** NAPOLI-1-Studie: 5-FU/Folinsäure versus 5-FU/Folinsäure/nal-Irinotecan. Adaptiert nach [7, 12].

8, 15, 22 sowie Oxaliplatin an Tag 8 und 22) im Vergleich zur alleinigen Therapie mit infusionalem 5-FU und Folinsäure (Abb. 2 a): medianes OS 5,9 versus 3,3 Monate; HR 0,66, $p=0,01$ [7]. Interessanterweise konnte solch ein Überlebensvorteil für das 2-wöchentliche mFOLFOX-6-Regime im Zweitlinien-Setting in der erst kürzlich publizierten PANCREOX-Studie nicht bestätigt werden [2]. Hier fand sich im mFOLFOX6-Arm eine deutlich höhere Rate an Grad-3/4-Toxizitäten als im Referenzarm mit infusionalem 5-FU und Folinsäure: 63% versus 11%. Diese Studie verdeutlicht eindrücklich, dass in der palliativen Zweitlinien-Chemotherapie die Themen adäquate Patientenselektion und Toxizitäten sehr relevant sind.

Als weitere Neuerung konnte erst kürzlich nanoliposomales (nal-)Irinotecan in der Therapie des metastasierten Pankreaskarzinoms durch die NAPOLI-1-Studie etabliert werden. Auch hier dienten, in Analogie zur CONKO-003-Studie, infusionales 5-FU und Folinsäure als Referenzarm, der experimentelle Arm bestand aus der Kombination von 5-FU/Folinsäure mit nal-Irinotecan. Alle Patienten hatten mindestens eine Gemcitabin-basierte Vortherapie erhalten (diese konnte jedoch auch in adjuvanter Intention verabreicht worden sein), rund 30% der Patienten hatten ≥ 2 Vortherapien [12]. Im Kombinationsarm mit nal-Irinotecan fand sich ein signifikanter Überlebensvorteil mit einer HR von 0,67 und einem p-Wert von 0,012 (Abb. 2b). Diese Daten führten zur Zulassung von nal-Irinotecan in dieser Indikation. In Deutschland verfügbar ist die Substanz seit November 2016. Es sollte an dieser Stelle jedoch betont werden, dass bisher keine vergleichenden Studien zu konventionellem Irinotecan vorliegen und es bis dato unklar bleibt, inwiefern die neue Formulierung im Vergleich zu Irinotecan eine verbesserte Effektivität oder ein günstigeres Toxizitätsprofil aufweist.

Literatur

- Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. (2011) FOLFIRINOX versus Gemcitabine for Metastatic Pancreatic Cancer. *N Engl J Med* 364:1817–1825.
- Gill S, Ko YJ, Cripps C, et al. (2016) *J Clin Oncol* 34(32):3914–3920 PANCREOX: A Randomized Phase III Study of Fluorouracil/Leucovorin With or Without Oxaliplatin for Second-Line Advanced Pancreatic Cancer in Patients Who Have Received Gemcitabine-Based Chemotherapy.
- Gourgou-Bourgade S, Bascoul-Mollevi C, Desseigne F, et al. (2013) Impact of FOLFIRINOX Compared With Gemcitabine on Quality of Life in Patients With Metastatic Pancreatic Cancer: Results From the PRODIGE 4/ACCORD 11 Randomized Trial. *J Clin Oncol* 31:23–29.
- Heinemann V, Haas M, Boeck S. (2012) Systemic treatment of advanced pancreatic cancer. *Cancer Treat Rev*. 38(7):843–53. doi: 10.1016/j.ctrv.2011.12.004. Epub 2012 Jan 4.
- Heinemann V, Vehling-Kaiser U, Waldschmidt D, et al. (2013) Gemcitabine plus erlotinib followed by capecitabine versus capecitabine plus erlotinib followed by gemcitabine in advanced pancreatic cancer: final results of a randomised phase 3 trial of the 'Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie' (AIO-PK0104) *Gut* 62:751–759.
- Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, et al. (2007) Erlotinib Plus Gemcitabine Compared With Gemcitabine Alone in Patients With Advanced Pancreatic Cancer: A Phase III Trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 25: 1960.
- Oettle H, Riess H, Stieler JM, et al. (2014) Second-line oxaliplatin, folinic acid, and fluorouracil versus folinic acid and fluorouracil alone for gemcitabine-refractory pancreatic cancer: outcomes from the CONKO-003 trial. *J Clin Oncol*. 32(23):2423–9.
- Quante AS, Ming C, Rottmann M, et al. (2016) Projections of cancer incidence and cancer-related deaths in Germany by 2020 and 2030. *Cancer Med*.5(9):2649–56. doi: 10.1002/cam4.767. Epub 2016 Jun 29.
- Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, et al. Pancreatic Cancer Action Network (2014) Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. *Cancer Res* 74: 2913–21.
- Stein SM, James ES, Deng Y, et al. (2016) Final analysis of a phase II study of modified FOLFIRINOX in locally advanced and metastatic pancreatic cancer. *Br J Cancer*. 114:737–743.
- von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, et al. (2013) Increased Survival in Pancreatic Cancer with nab-Paclitaxel plus Gemcitabine. *N Engl J Med* 369:1691–1703.
- Wang-Gillam A, Li CP, Bodoky G, et al. (2016) Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): a global, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 387(10018):545–557.

Neue Entwicklungen in der Behandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC)



Priv.-Doz. Dr. med. Niels Reinmuth

Leiter Thorakale Onkologie, Asklepios Fachkliniken München-Gauting, Robert-Koch-Allee 2, 82131 Gauting

n.reinmuth@asklepios.com

Zusammenfassung

Die Behandlung von Patienten mit nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen (NSCLC) hat sich in den letzten Jahren deutlich verändert – insbesondere im metastasierten Stadium. Die Identifikation immer weiterer molekularer Zielstrukturen wie ROS-1, neue Generationen von Tyrosinkinase-Inhibitoren und die Entwicklung neuer Therapieansätze wie immunmodulatorische Antikörper haben zu einer bisher kaum für möglich gehaltenen Ausweitung an therapeutischen Alternativen und unterschiedlichen Therapieansätzen geführt, die auch in den nächsten Jahren zu Veränderungen der Standardtherapie führen werden.

Einführung

Unter den Lungenkarzinomen bilden nicht-kleinzellige Lungenkarzinome (NSCLC) mit 80%–85% der Fälle die größte Gruppe. Lange galt als Standardtherapie im metastasierten Stadium eine zytotoxische Chemotherapie, die in einzelnen Fällen über mehrere Linien durchgeführt wurde. In den letzten Jahren hat sich das biologische Verständnis von NSCLC-Tumoren erheblich erweitert, was zur Entwicklung weiterer Therapieansätze führte, die in bestimmten Situationen bereits heute die Chemotherapie als Standardtherapie verdrängt haben. Im Folgenden soll auf einige Entwicklungen exemplarisch eingegangen werden.

Lungenkarzinome stellen eine sehr heterogene Gruppe unterschiedlicher Tumoren dar: Im Allgemeinen weisen Lungenkarzinome eine hohe Anzahl genomischer Veränderungen, also einen hohen *mutational load* auf. Dies gilt in besonderem Maß für Patienten mit Raucheranamnese (Abb. 1). Der Nachweis von Treibermutationen, die gehäuft bei Adenokarzinomen und/oder Tumoren von Nierauchern vorkommen, bietet wiederum die Möglichkeit einer zielgerichteten Therapie, die sich spezifisch gegen die molekulare Alteration richtet.

Diese Erkenntnis führte und führt zu einer deutlichen Ausweitung der diagnostischen Anforderungen zur Abgrenzung der einzelnen Tumorformen. In den nächsten Jahren wird sich diese Entwicklung fortsetzen, weil mit der Identifikation weiterer, therapeutisch bedeutsamer genetischer Veränderungen und der Etablierung neuer, hochsensitiver diagnostischer Verfahren in der Routinediagnostik (zum Beispiel *Next Generation Sequencing*, NGS) zu rechnen ist [4, 9]. Klinisch von herausragender Bedeutung sind zurzeit mindestens 3 Gen-Alterationen, für die zugelassene Therapieoptionen zur Verfügung stehen.

EGFR-Mutationen

Aktivierende Mutationen im epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR) sind prädiktiv für das Ansprechen auf eine Therapie mit einem Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI). Aktuell sind für die initiale Therapie des metastasierten NSCLC mit aktivierender EGFR-Mutation 3 TKI verfügbar: Erlotinib, Gefitinib und Afatinib (letzterer ausschließlich für TKI-naive Patienten), die in Phase-III-Studien bei therapienaiven Patienten mit aktivierender EGFR-Mutation statistisch signifikant verbessertes Ansprechen sowie verzögerte Erkrankungsprogression im Vergleich zur Chemotherapie gezeigt haben [6]. Die sogenannten Drittgenerations-EGFR-TKI wie Osimertinib oder Olmutinib (weitere Substanzen befinden sich noch in früher klinischer Entwicklung) zeigen insbesondere bei Vorliegen der T790M-gatekeeper-Mutation eine hohe Aktivität mit Krankheits-Kontrollraten von über 90% (Osimertinib) und einer Ansprechrate von 70%. Durch die relativ geringe Wirkung der Substanzen auf den EGFR-Wildtyp sind die klassenspezifischen Nebenwirkungen wie Hautveränderungen und Diarrhö deutlich seltener und weniger intensiv als bei den Erst- und Zweitgenerations-TKI.

ALK- und ROS-1-Aktivierung

Weitere Zielstrukturen sind die aktivierten ALK- oder ROS1-Tyrosinkinasen. In verschiedenen Studien konnte die Effektivität des ALK- und ROS1-Inhibitors Crizotinib belegt werden, weshalb diese Substanz als Erstlinientherapie zugelassen ist und auch bevorzugt eingesetzt werden sollte [10]. Bei Versagen von Crizotinib bei Patienten mit ALK-aktiviertem NSCLC stehen mit Alectinib und Ceritinib zwei zugelassene Zweitgenerations-TKI zur Verfügung, die unabhängig vom möglichen Resistenzmechanismus eingesetzt

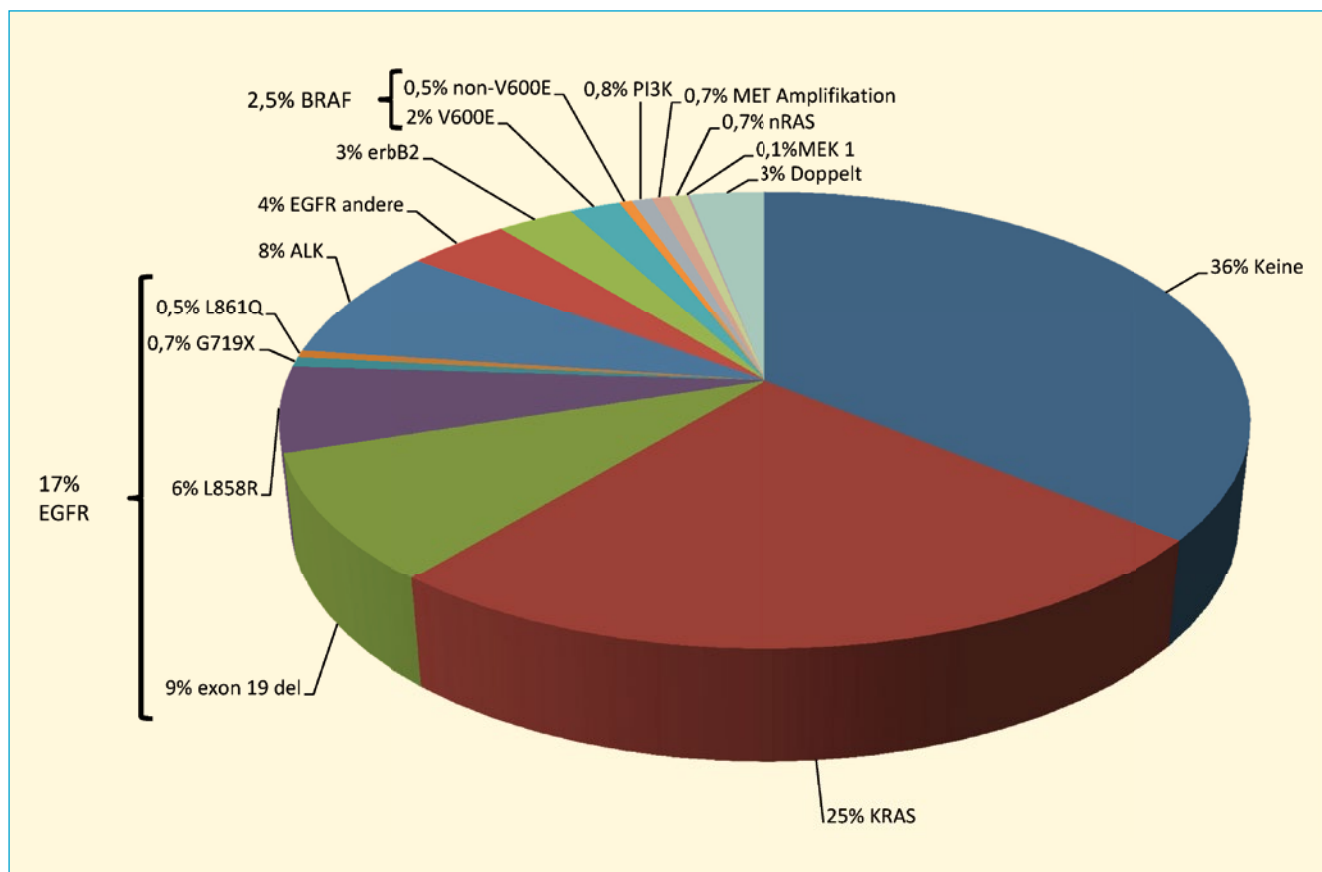


Abbildung 1: Onkogene Treibermutationen bei Patienten mit metastasiertem pulmonalem Adenokarzinom. Von den 733 Patienten waren 33% Nieraucher; 60% der Patienten waren weiblich. Alle Tumoren wurden auf Vorhandensein von 10 molekularen Alterationen mittels unterschiedlicher analytischer Methoden (*mass spectrometry*, *multiplexed single nucleotide extension sequencing* oder *Sanger sequencing*) geprüft. Adaptiert nach [5].

werden können. Es ist jedoch zu erwarten, dass zukünftig die Kenntnis des Resistenzmechanismus eine klinisch bedeutsamere Rolle spielen wird. Weitere Zweitgenerations-ALK-Inhibitoren wie Brigantinib oder Lorlatinib befinden sich in klinischer Entwicklung.

Immunmodulatoren

Während prinzipiell die Reaktion des Immunsystems gegen den Tumor zur Eliminierung von Tumorzellen führen kann, sprechen auch viele Argumente dafür, dass die Tumorsurveillance in etablierten soliden Tumoren nur begrenzt wirksam ist und immunologische Faktoren die Tumorentstehung sogar eher fördern. In den letzten Jahren haben immunmodulierende Therapieansätze die onkologische Therapie einschließlich des NSCLC erheblich erweitert.

Innerhalb der komplexen Regulation des Immunsystems existieren verschiedene Elemente, welche die Immunantwort inhibieren oder co-stimulieren, sogenannte Checkpoints. Mit der Zulassung von Nivolumab, einem Antikörper gegen den Checkpoint *Programmed cell death 1* (PD-1), gilt dieser Ansatz bereits als Therapiestandard des vorbehandelten squamösen NSCLC und als wichtige therapeutische Option des vorbehandelten nicht-squamösen NSCLC [2, 1]. Bei letzterer Subgruppe wurde zudem eine Korrela-

tion zwischen verbessertem Gesamtüberleben sowie Ansprechen und dem Nachweis einer PD-L1-Expression auf Tumorzellen nachgewiesen.

Die Immuntherapie mit Nivolumab zeigte im Vergleich zu Docetaxel zudem ein deutlich günstigeres Toxizitätsprofil, behandlungsinduzierte schwere Grad-3/4-Toxizitäten traten mit 7% versus 55% deutlich seltener auf.

Mit Pembrolizumab ist ein weiterer Anti-PD-1-Antikörper zur Therapie vorbehandelter NSCLC-Patienten mit Nachweis einer PD-L1-Expression zugelassen. In der Zulassungsstudie Keynote 010 mit 1034 Patienten war das Gesamtüberleben mit einer *Hazard Ratio* (HR) von 0,71 für eine Therapie mit 2 mg/kg Pembrolizumab gegenüber einer Therapie mit Docetaxel signifikant verlängert [3].

Ein alternativer immunmodulatorischer Ansatz wurde mit der Entwicklung von PD-L1-Antikörpern beschritten. Die Therapie mit dem Anti-PD-L1-Antikörper Atezolizumab erwies sich in der OAK-Studie gegenüber der Docetaxeltherapie bei Patienten mit NSCLC IIIB/IV und Versagen von 1–2 vorherigen Therapielinien (mindestens eine davon Platinhaltig) als signifikant überlegen. Der ko-primäre Endpunkt Gesamtüberleben war im Atezolizumab-Arm deutlich verlängert (13,8 Monate versus 9,6 Monate, HR 0,73), und zwar sowohl bei squamösen wie nicht-squamösen NSCLC [8]. Die Toxizität war ähnlich der von PD-1-Antikörpern. Eine EMA-Zulassung wird für Sommer 2017 erwartet.

Veränderungen in der Erstlinientherapie

Nach den Ergebnissen einer Phase-III-Erstlinienstudie wurde Pembrolizumab kürzlich auch als mögliche Erstlinientherapie für ausgewählte NSCLC-Patienten zugelassen. Bei 305 therapienaiven Patienten mit Stadium IV NSCLC und nachgewiesener PD-L1-Expression von mindestens 50% in den Tumorzellen führte eine Behandlung mit Pembrolizumab im Vergleich zu einer Platin-haltigen Kombinations-Chemotherapie zu einem signifikant verlängerten progressionsfreien Überleben (10,3 Monate versus 6,0 Monate, HR 0,50) und zu einem besseren Therapieansprechen (44,8% versus 27,8%) bei insgesamt besserer Verträglichkeit [7].

Ausblick

Zahlreiche weitere Studien zur Weiterentwicklung der Erstlinientherapie werden aktuell durchgeführt. Im Fokus steht insbesondere eine Kombination unterschiedlicher Checkpoint-Inhibitoren wie Anti-PD1- plus Anti-CTLA4-Antikörpern sowie eine Kombination von Anti-PD1- oder Anti-PD-L1-Antikörpern mit Chemotherapie. Es ist daher zu erwarten, dass in naher Zukunft der immunmodulatorische Ansatz für viele Patienten noch mehr an Bedeutung gewinnen wird. Dabei müssen aber auch mögliche Nebenwirkungen beachtet werden, die insbesondere bei Kombinationen deutlich erhöht sein können. Weitere aktuelle Fragen ergeben sich hinsichtlich der besseren Selektion geeigneter Patienten (beispielsweise durch PD-L1-Testung) und in Bezug auf die finanziellen Konsequenzen für das Gesundheitssystem.

Zusammengefasst wird die Therapie des NSCLC zunehmend komplexer. Weitere, größere Veränderungen der therapeutischen Standards sind zu erwarten. Eine Orientierung hierzu bieten die regelmäßig aktualisierten Therapieempfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) sowie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO).

Literatur

1. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. (2015) Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 373:1627–1639.
2. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. (2015) Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 373:123–135.
3. Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. (2016) Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* 387:1540–1550.
4. Kerr KM, Bubendorf L, Edelman MJ, et al. (2014) ESMO consensus conference on lung cancer: pathology and molecular biomarkers for non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 25: 1681–1690.
5. Kris MG, Johnson BE, Berry LD, et al. (2014) Using multiplexed assays of oncogenic drivers in lung cancers to select targeted drugs. *JAMA*. 311(19):1998–2006.
6. Lee CK, Brown C, Gralla RJ, et al. (2013) Impact of EGFR inhibitor in non-small cell lung cancer on progression-free and overall survival: a meta-analysis. *Journal of the National Cancer Institute* 105:595–605.
7. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, et al. (2016) Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England journal of medicine* 375: 1823–1833.
8. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, et al. (2017) Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 389(10066): 255–265.
9. Sebastian M, Niederle N, Thomas M, et al. [Molecular genetic tests in advanced non-small cell lung cancer: practical relevance]. (2014) *Dtsch Med Wochenschr* 139:2096–2100.
10. Solomon BJ, Mok T, Kim DW, et al. (2014) First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 371:2167–2177.

EXJADE® Filmtabletten

**JETZT UMSTELLEN
auf die EXJADE®
Filmtabletten**

Nur noch Restbestände
der Suspensionstabletten
verfügbar!



Jetzt noch einfachere Einnahme¹

Hier erhalten
Sie weitere
Informationen.



1 | EXJADE® Fachinformation, Stand: Januar 2017

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

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. **Wirkstoff:** Deferasirox. **Zus.-setzung:** 1 Tablette enthält: *Arzneilich wirksamer Bestandteil:* 90 mg/180 mg/360 mg Deferasirox. *Sonstige Bestandteile:* Tablettenkern: Mikrokristalline Cellulose, Crospovidon, Povidon (K30), Magnesiumstearat, Hochdisperses Siliciumdioxid, Poloxamer 188. *Filmüberzug:* Hypromellose, Titandioxid [E171], Macrogol (4000), Talkum, Indigocarmin-Aluminiumsulfat [E132]. **Anwend.-gebiete:** Behandlung der chronischen Eisenüberladung auf Grund häufiger Transfusionen (≥ 7 ml/kg/Monat Erythrozytenkonzentrat) bei Patienten mit Beta-Thalassämie major im Alter von 6 Jahren und älter. Behandlung der chronischen, transfusionsbedingten Eisenüberladung, wenn eine Deferoxamin-Therapie bei folgenden Patientengruppen kontraindiziert oder unangemessen ist: - bei Kdr. im Alter zw. 2 und 5 Jahren mit Beta-Thalassämie major mit Eisenüberladung auf Grund häufiger Transfusionen (≥ 7 ml/kg/Monat Erythrozytenkonzentrat); - bei Erw., Kdr. u. Jugendl. im Alter von 2 Jahren od. älter mit Beta-Thalassämie major mit Eisenüberladung auf Grund seltener Transfusionen (< 7 ml/kg/Monat Erythrozytenkonzentrat); - bei Erw., Kdr. u. Jugendl. im Alter von 2 Jahren und älter mit anderen Anämien. Behandlung der chronischen Eisenüberladung, wenn eine Deferoxamin-Therapie bei Patienten mit nicht-transfusionsabhängigen Thalassämie-Syndromen im Alter von 10 Jahren und älter, die eine Chelat-Therapie benötigen, kontraindiziert oder unangemessen ist. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Kombination mit anderen Eisenchelatherapien. Pat. mit einer Kreatininclearance < 60 ml/min. **Nebenwirkungen:** *Sehr häufig:* Erhöhtes Serumkreatinin. *Häufig:* Kopfschmerz, Diarrhö [bei Kindern im Alter v. 2-5 Jahren häufiger als bei älteren Patienten], Obstipation, Erbrechen, Übelkeit, Bauchschmerzen, Blähungen, Dyspepsie. Erhöhte Transaminasen. Hautausschlag, Juckreiz. Proteinurie, Gallensteine u. damit verbundene Gallenerkrankungen. *Gelegentlich:* Angstzustände, Schlafstörungen, Schwindel, Katarakt, Makulopathie, Taubheit, Laryngeale Schmerzen. Gastrointestinale Blutungen, Magenulkus [einschl. multipler Ulzera], Zwölffingerdarmgeschwür, Gastritis, Hepatitis, Cholelithiasis, Pigmentierungsstörung. Renaltubuläre Störung [erworbenes Fanconi-Syndrom] [hpsl. b. Kindern u. Jugendlichen m. Beta-Thalassämie], Glukosurie, Fieber, Ödeme, Müdigkeit. *Selten:* Entzündung des Sehnervs, Ösophagitis. *Häufigkeit nicht bekannt:* Panzytopenie, Thrombozytopenie, verschlimmerte Anämie, Neutropenie. Überempfindlichkeitsreaktionen [einschließlich anaphylaktischer Reaktionen und Angioödem]. Metabolische Azidose [meist b. Pat. m. eingeschr. Nierenfunkt., Nierentubulopathie [Fanconi-Syndr.] od. Durchfall, od. Erkr. m. Säure-Base-Ungleichgewicht als Komplikation. Bei Kdr. meist in Zusammenhang m. Fanconi-Syndrom]. Gastrointestinale Perforation, akute Pankreatitis [insb. bei Kdr. u. Jugendl.]. Leberversagen [manchmal mit tödlichem Ausgang, insb. bei Patienten mit vorbestehender Leberzirrhose]. Stevens-Johnson-Syndrom, Hypersensitivitätsvaskulitis, Urtikaria, Erythema multiforme, Alopezie, toxische epidermale Nekrolyse [TEN]. Akutes Nierenversagen, tubulointerstitielle Nephritis, Nephrolithiasis, renale tubuläre Nekrose. **Verschreibungspflichtig.** **Weitere Hinweise:** Siehe Fachinformation. Stand: Januar 2017 [MS 03/17.03]. Novartis Pharma GmbH, Roonstr. 25, 90429 Nürnberg. Tel.: [0911] 273-0, Fax: [0911] 273-12 653. www.novartis.de

Metastasiertes Mammakarzinom



Dr. med. Rachel Würstlein

Brustzentrum der LMU München, Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe,
Marchioninistraße 15, 81377 München

rachel.wuerstlein@med.uni-muenchen.de

Zusammenfassung

Anders als beim primären Mammakarzinom verfügen wir hinsichtlich Häufigkeit und Verlauf weder national noch international über genaue Zahlen zum metastasierten Mammakarzinom. Erfahrungsgemäß werden etwa 20%–25% der Patientinnen mit primärer Erkrankung zu einem späteren Zeitpunkt wegen der Metastasierung behandelt. Bei den alle 2 Jahre stattfindenden ABC-Kongressen (*advanced breast cancer*) in Lissabon diskutieren Experten – unter ihnen Nadia Harbeck und Christoph Thomssen sowie Renate Haidinger von Brustkrebs Deutschland e.V. – Behandlungsempfehlungen zur metastasierten Erkrankung. Vor nahezu 2 Jahren veröffentlichte das Expertenpanel erstmals Zielsetzungen für die künftige Therapie des metastasierten Mammakarzinoms, und zwar für Patientinnen, Pflegepersonal und Ärzte sowie für die Öffentlichkeit (<http://www.breastcancervision.com>). Danach sollte das Gespräch mit der Patientin und ihrer Familie beziehungsweise ihrem Umfeld im Fokus stehen; denn es gilt Entscheidungen zu Pflege und Behandlung unter Berücksichtigung der Lebensqualität und zum frühzeitigen Einsatz palliativer Maßnahmen zu treffen. Das Ziel besteht darin, die metastasierte Brustkrebserkrankung durch innovative Ansätze und gute Versorgungsstrukturen zu einer chronischen Erkrankung mit guter Lebensqualität und verlängerter Lebenszeit zu machen.

Netzwerk zum Wohle der Patientin

Zu Diagnostik und Therapie des metastasierten Mammakarzinoms erhalten wir im Brustzentrum der LMU in den letzten Jahren deutlich mehr Anfragen. Die betroffenen Patientinnen sind mobil und informiert, häufig fragen ärztliche Kolleginnen und Kollegen nach speziellen Studienangeboten und individualisierten Therapieoptionen.

Diese Anfragen können wir dank der Netzwerk-Strukturen im Tumorzentrum München in aller Regel zur Zufriedenheit der Patientin bearbeiten. Besonders hervorzuheben ist die interdisziplinäre Zusammenarbeit mit Kolleginnen und Kollegen aus Klinik und Praxis aus der Pathologie, der Hämato-Onkologie, der Strahlentherapie und der diagnostischen wie interventionellen Radiologie. Auch ein großes Begleitangebot wird vorgehalten: Psychoonkologie, Sozialdienst, Ernährungsberatung und Komplementärmedizin. Besonders hervorzuheben ist auch die enge und frühzeitige Kooperation mit der Palliativmedizin.

Individualisierte Therapiestrategien

Jede Patientin sollte bei jeder erforderlichen Therapieumstellung in einer interdisziplinären Tumorkonferenz vorgestellt werden, um den bestmöglichen Behandlungsvorschlag erst im Team und dann mit der Patientin und ihrer Familie zu diskutieren. Auch die konkreten Behandlungsziele wie Symptomreduktion, Lebensqualität, Lebenszeit, Kontroll-

intervalle, Therapiealternativen und komplementäre Ansätze sind Gegenstand der offenen Aussprache zwischen Ärzten sowie der Patientin.

Eine Metastasenbiopsie ist häufig sinnvoll; denn die so gewonnenen Einsichten zu den tumorbiologischen Eigenschaften sind auch für die Prognose der Patientin relevant (Abb. 1).

Von diagnostischer Bedeutung können auch zirkulierende Tumorzellen im Blut sein. Den Stellenwert ihrer Messung prüft derzeit beispielsweise das Studienprogramm DETECT. Erste vielversprechende Daten weisen darauf hin, dass Mutationsanalysen freier Tumorzell-DNA als prädiktive Marker – im Sinne einer *liquid biopsy* – eingesetzt werden können. Mit anderen Worten: Die Metastasenbiopsie könnte in nicht allzu ferner Zukunft durch die Analyse einer einfachen Blutprobe ersetzt werden.

Die für die einzelne Patientin zu entwickelnde Therapiestrategie wird derzeit noch anhand immunhistochemisch gemessener klassischer Tumoreigenschaften und in Abhängigkeit von der individuellen Symptomlast festgelegt (Abb. 2).

Hinsichtlich der operativen und strahlentherapeutischen Optionen sind heute individualisierte Therapieansätze in Kombination mit der systemischen Behandlung möglich. Neben Metastasen Chirurgie und Bestrahlung kommen darüber hinaus innovative lokale Behandlungsmethoden bei ZNS-, Pleura- und Leberbefall zum Einsatz.

Bei der medikamentösen Therapie bildet der therapeutische Index die Grundlage unseres Tuns. Mit anderen Worten:

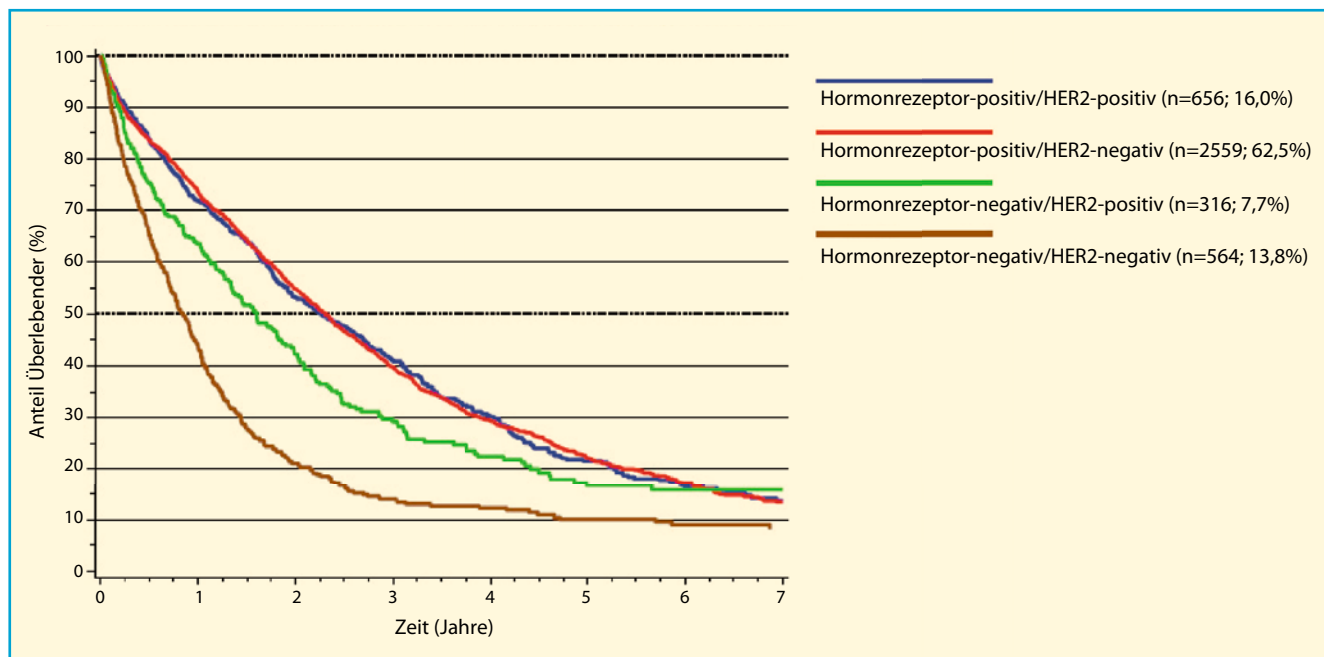


Abbildung 1: Gesamtüberleben von Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom in Abhängigkeit von den tumorbiologischen Eigenschaften. Diagnosen ab 2001. Daten des Tumorregisters München.

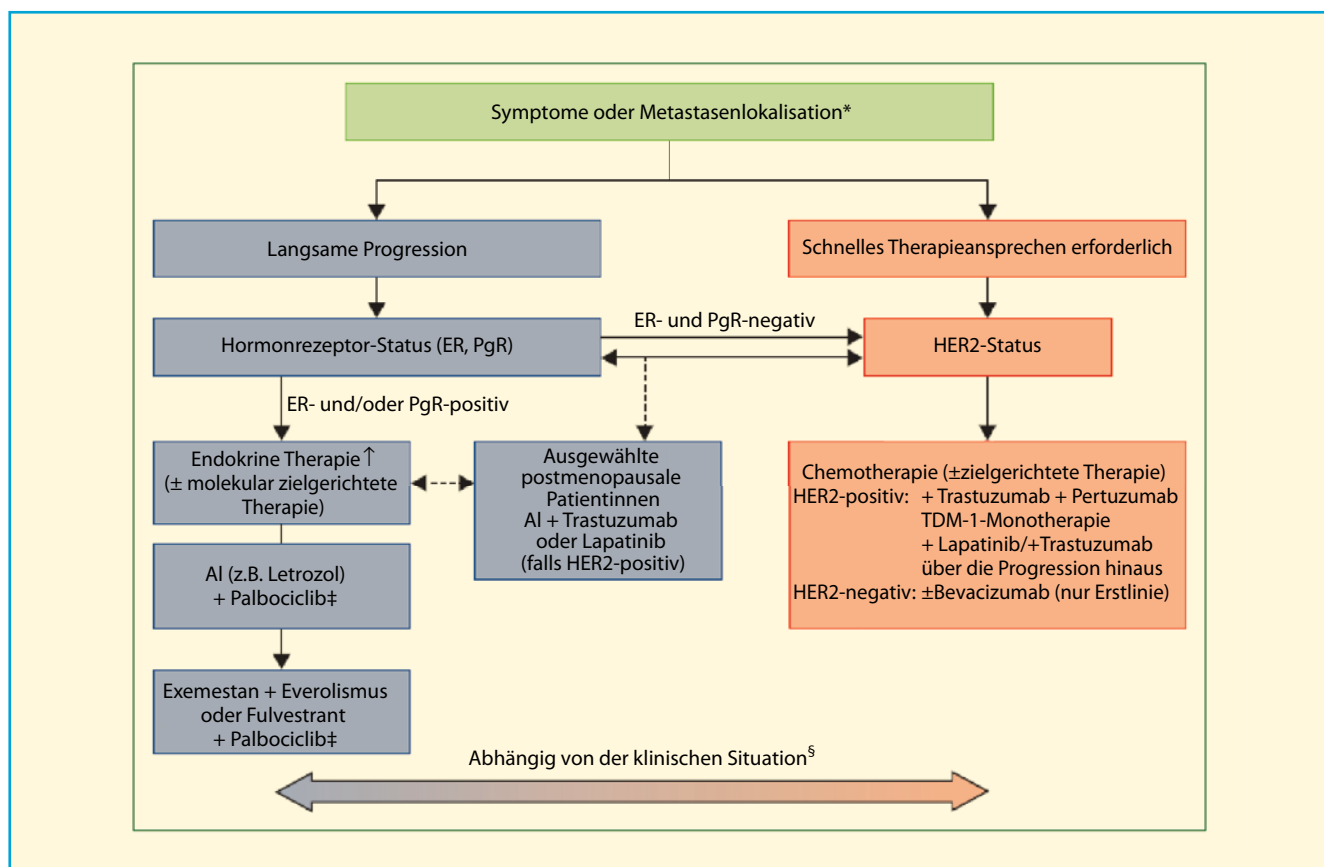


Abbildung 2: Algorithmus zur systemischen Therapie bei metastasiertem Brustkrebs. Entscheidend sind die Art der vorangegangenen Therapien und die Wünsche der Patientin. ER Estrogenrezeptor, PgR Progesteronrezeptor, AI Aromatasehemmer, TDM-1 Trastuzumab-Emtansin. *Bei Knochenmetastasen zusätzlich Bisphosphonate oder Denosumab. †bei prämenopausalen Patientinnen immer mit Ovar-suppression kombinieren. ‡ Bislang ist nur eine Linie der Palbociclibtherapie evidenzbasiert. § Nur bei ER- und/oder PgR-positiven Tumoren einsetzbar. Aus: Harbeck N, Gnant M (2017) Breast cancer. Lancet 389(10074):1134-1150. Epub 2016 Nov 17.

Der Nutzen der Behandlung im Sinne von Lebensqualität und Lebenszeit muss bei der einzelnen Patientin deutlich größer sein als das Risiko von Nebenwirkungen.

Hormonrezeptor-positive metastasierte Mammakarzinome

Die wesentlichen Änderungen in der Therapie Hormonrezeptor-positiver metastasierter Mammakarzinome haben sich in den vorangegangenen zwölf Monaten durch neue Daten zu zwei Behandlungsschemata ergeben:

- Einsatz von Fulvestrant in der Erstlinientherapie,
- Kombinationsbehandlung mit Fulvestrant beziehungsweise Aromatasehemmer plus CDK4/6-Inhibitoren wie Palbociclib (zugelassen als Ibrance®), Ribociclib (vor Zulassung) und Abemaciclib (in Studien).

Diese Daten haben unmittelbaren Einfluss auf unser klinisches Handeln und unsere Behandlungsroutinen; denn sie ermöglichen eine orale Medikation mit anderem Nebenwirkungsspektrum, führen zu einem verlängerten PFS und sind dazu geeignet, den ersten Einsatz einer Chemotherapie in die hinteren Linien zu verschieben.

Der breite Einsatz bei prä- und postmenopausalen Patientinnen in unterschiedlichen Therapiekonstellationen hat die Therapielandschaft bei Hormonrezeptor-positiven Tumoren verändert: Die Möglichkeit zur Kombination auch mit neuen Substanzen wie CDK4/6- oder PIK3-Inhibitoren ergänzen das bisherige Portfolio, bestehend aus Antiöstrogenen, Aromatasehemmern (gegebenenfalls in Kombination mit Everolimus) – und das bei gleichzeitig hoher Lebensqualität für unsere Patientinnen.

Die neuen Möglichkeiten erfordern eine strategische Therapiesequenz-Planung und damit eine gute Expertise in der langfristigen Patientinnenbegleitung. Nach wie vor unklar sind die Kriterien für die Auswahl des konkreten CDK4/6-Inhibitors und für die Therapieentscheidung nach Progress. Vor allem aber fehlen Biomarker zur Selektion geeigneter Patientinnen. Ersatzweise bietet die molekulare Bildgebung, beispielsweise mit östrogenselektiven PET-Tracern, neue Chancen zur Individualisierung der Therapie. Eingesetzt wird dieses Verfahren beispielsweise in unserer aktuellen TRANSCAN-Studie mit Patientinnen nach erstmaliger Metastasierung des Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinoms. Nähere Informationen dazu finden sich unter www.lmu-brustzentrum.de (Studienzentrale).

HER2-positive metastasierte Mammakarzinome

Die vorliegenden Daten bestätigen die bestehenden empfohlenen Therapiesequenzen von Taxan plus Trastuzumab plus Pertuzumab in der Erstlinie über T-DM1 in der Zweitlinie bis hin zu Kombinationen aus Trastuzumab oder Lapatinib plus endokrine Therapien oder Mono-Chemotherapien in späteren Behandlungslinien. Mit dieser Strategie konnte das Gesamtüberleben relevant verlängert werden.

Die laufenden Diskussionen, beispielsweise zum Einsatz von Biosimilars oder die Therapie in Abhängigkeit spezifischer Metastasenlokalisationen wie im ZNS (Brainmet-Register der GBG, unser Poster P1-12-10 beim SABCS 2016), machen klar, dass wir auch hier auf dem Weg zur größerer Individualisierung der Therapie sind und dass verschiedene Applikationen und Strategien sich miteinander kombinieren lassen.

Tripelnegative metastasierte Mammakarzinome

Wir wissen mittlerweile, dass das tripelnegative Mammakarzinom (TNBC) aus mindestens 4 Subtypen besteht, für die jeweils einzeln zielgerichtete Therapiestrategien entwickelt werden müssen. Die translationale Forschung zeigt diesbezüglich erste Erfolge in Richtung Prognoseverbesserung.

Gerade für diese oft multipel und in rascher Sequenz vorbehandelten Patientinnen ist die Teilnahme an Studien eine echte Zusatzchance, bieten sie doch einen weiteren meist innovativen Therapieschritt unter optimaler Überwachung. Eine Therapieoption besteht in der Hemmung der DNA-Reparatur durch den Einsatz Platin-haltiger Kombinationen. Zusätzlich bieten PARP-Inhibitoren Möglichkeiten bei BRCA-positiven metastasierten Mammakarzinomen. Ihre Anwendung setzt allerdings die Kenntnis des Mutationsstatus des Tumors voraus.

Neue Substanzen wie Enzalutamid setzen an den Androgenrezeptoren des TNBC an. Aktuelle Real-World-Daten weisen zudem darauf hin, dass die Kombination aus Monochemotherapie plus antiangiogenetisch wirksamer Substanz (Bevacizumab) im Sinne einer verminderten Tumervaskularisation besonders bei TNBC-Patientinnen wirksam ist.

Nicht nur beim malignen Melanom oder beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom, sondern auch beim Mammakarzinom und dort insbesondere beim TNBC gewinnen wir mehr und mehr Erfahrungen mit dem Einsatz von Immun-Checkpoint-Inhibitoren. Diese PD-1- beziehungsweise PD-L1-Antikörper wie Pembrolizumab oder Atezolizumab kommen als Monosubstanzen oder auch in Kombination mit Monochemotherapien im Rahmen von Studienprogrammen zum Einsatz. Eine Übersicht zu den beteiligten Studienzentren in der Region München findet sich unter www.tumorzentrum-muenchen.de.

Die Zeit bis zum nächsten Progress bei akzeptabler Lebensqualität möglichst zu verlängern ist ein allgemeines Ziel jeder Krebsbehandlung, für Patientinnen mit TNBC allerdings besonders entscheidend. Wichtig ist es deshalb, bei allen Subgruppen aktiv das Nebenwirkungsspektrum und die Therapieadhärenz individuell abzufragen. Die Verfügbarkeit mobiler Kommunikationsgeräte eröffnet in diesem Zusammenhang neue Möglichkeiten. Im Rahmen verschiedener Modelle wie CANKADO oder in der Pre-cycle-Studie sind deshalb bereits heute E-Health-Elemente in unsere klinische Versorgung integriert.

Patientinnen mit metastasierten Mammakarzinomen könnten künftig von Biomarker-getriebenen Therapiestrategien profitieren, die sich auf Ergebnisse des *next generation sequencing* oder die *liquid biopsy* stützen. Inwieweit diese Hoffnung berechtigt ist, wird derzeit unter wissenschaftlicher Begleitung auch durch das Molekulare Tumorboard am *Comprehensive Cancer Center München* evaluiert.

Fazit

Die Krankheitsverläufe beim metastasierten Mammakarzinom haben sich über die letzten Jahrzehnte zum positiven verändert. Verantwortlich dafür ist neben einer Vielzahl struktureller Maßnahmen auch die Etablierung neuer diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen. Dieser stetige Optimierungsprozess wird wesentlich getragen durch evidenzbasierte Leitlinien und Empfehlungen sowie die Nutzung der bestehenden Studienangebote. Hinsichtlich der evidenzbasierten Therapie sei auf die jährlich aktualisierten Empfehlungen der AGO-Kommission Mamma verwiesen: www.ago-online.de. Die Studienangebote von Zentren in der Region sind auf der TZM-Homepage gelistet: www.tumorzentrum-muenchen.de.



Unsere Vision:
Nicht der Tumor
wächst, sondern die
Überlebenschancen.

Pionier der personalisierten Immunonkologie

Mit unserer Biomarker-Strategie gehen wir bewusst auch den personalisierten Weg in der Immunonkologie. So finden wir die Patienten, die am wahrscheinlichsten von einer immunonkologischen Therapie profitieren. Mit über 400 klinischen Studien in der Mono- und Kombinationstherapie bei mehr als 30 Tumorarten treibt MSD ein umfassendes und rasch wachsendes klinisches Entwicklungsprogramm in der Immunonkologie voran.

Weitere Informationen finden Sie auf: www.msd-immunonkologie.de

© 2017 MSD SHARP & DOHME GMBH, Lindenplatz 1, 85540 Haar. www.msd.de



ONCO-1209221-0000 02/17

Erster immunaktivierender Antikörper beim Multiplen Myelom
für Patienten mit mindestens einer Vortherapie.^{1,*}

AKTIVIERT DAS IMMUNSYSTEM^{2,3}
FÜR LANGFRISTIGE **WIRKSAMKEIT**^{4,5}



Immunonkologischer Fortschritt

Empliciti® aktiviert direkt Natürliche Killerzellen
für ein lang anhaltendes progressionsfreies Überleben.²⁻⁵

www.empliciti.de

Empliciti.
(elotuzumab)

* In Kombination mit Lenalidomid + Dexamethason.

1. <http://www.ema.europa.eu/ema>. 2. Hsi ED et al. Clin Cancer Res. 2008; 14(9): 2775-84. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-07-4246. 3. Collins SM et al. Cancer Immunol Immunother. 2013; 62(12): 1841-9. doi: 10.1007/s00262-013-1493-8. 4. Loniat S et al. N Engl J Med. 2015; 373(7): 621-31. doi: 10.1056/NEJMoa1505654. 5. Dimopoulos M et al. ELOQUENT-2 Update: A Phase 3, Randomized, Open-Label Study of Elotuzumab in Combination with Lenalidomide / Dexamethasone in Patients with Relapsed / Refractory Multiple Myeloma- 3-Year Safety and Efficacy Follow-up. Oral presentation. ASH 2015. Abstr. 27.

EMPLICITI 300 mg / 400 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Wirkstoff: Elotuzumab. **Sonst. Bestandteile:** Sucrose, Natriumcitrat, Citronensäuremonohydrat, Polysorbat 80. **Anwendungsgebiete:** EMPLICITI ist in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei Erwachsenen indiziert, welche mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Nebenwirkungen:** **Sehr häufig:** Herpes Zoster, Nasopharyngitis, Pneumonie, Infekt der oberen Atemwege, Lymphopenie, Kopfschmerzen, Husten, Diarrhoe, Fatigue, Fieber, Gewichtsverlust. **Häufig:** Hypersensitivität, Stimmungsschwankungen, Hypästhesie, tiefe Venenthrombose, oropharyngeale Schmerzen, Nachtschweiß, Schmerzen in der Brust, infusionsbedingte Reaktionen. **Gelegentlich:** Anaphylaktische Reaktion. Weitere Hinweise siehe Fachinformation. Verschreibungspflichtig. Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen. **Pharmazeutischer Unternehmer:** Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge UB8 3DH, Vereinigtes Königreich. **Stand des Textes:** V1 aktuelle Fachinformation.

689 DE 1701611/05.2017