

mit Hauptprogramm der Highlights 2022
vom amerikanischen Krebskongress
www.onko-highlights.de

ISSN 1437-8019
Einzelverkaufspreis 4,- €

News

2 | 2022



Prof. Volker Heinemann, Direktor des CCC München^{LMU} und Prof. Hana Algül, Direktor des CCC München^{TUM} sowie Prof. Volkmar Nüssler, geschäftsführender Koordinator des Tumorzentrums München (kleines Bild), bei der Eröffnung des CCC-Patientenhauses. Siehe Beitrag Seite 17.



CCC MÜNCHEN
COMPREHENSIVE
CANCER CENTER
TZM MÜNCHEN

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

- **Neue Entwicklungen in der Therapie des Mammakarzinoms**
Nadia Harbeck, Rachel Würstlein,
Brustzentrum der LMU Frauenklinik
- **Neuroendokrine Neoplasien des GEP-Systems**
Christoph J. Auernhammer, Medizinische Klinik IV,
LMU Klinikum
- **Psychoonkologie heute**
Peter Herschbach, Klinikum rechts der Isar, TU München
- **Chronische lymphatische Leukämie**
Manuela A. Hoehstetter, München Klinik Schwabing
- **„Molekulare Subgruppen weisen den Weg.“**
Sven Mahner im Interview zu Fortschritten
in der gynäkologischen Onkologie

EXTENDING *our STRENGTHS* to FIGHT GI CANCERS



Servier Ihre GI-Experten

DREI PRODUKTE FÜR DREI INDIKATIONEN.



onivyde[®]
pegylated liposomal irinotecan

Lonsurf[®]
Trifluridin/Tipiracil

ALYMSYS[®]
[BEVACIZUMAB]

Fachinformation ONIVYDE[®], LONSURF[®] UND ALYMSYS[®]

Credits: SEBASTIAN KAULITZKI/SCIENCE PHOTO LIBRARY

© Getty images - sciencepics/shutterstock.com - SciePro/shutterstock.com - viktorov.pro/shutterstock.com.



Liebe Leserin, lieber Leser,

zum Ende eines sehr bewegten ersten Halbjahres 2022 können wir Sie nach fast drei Jahren wieder zu einer größeren Fortbildungsveranstaltung in Präsenz einladen. Am Samstag, den 25. Juni 2022 starten um 8:30 Uhr die „Highlights vom amerikanischen Krebskongress“, also die Nachlese zur ASCO-Jahrestagung 2022, im Hörsaalzentrum des Klinikums rechts der Isar. Das Programm der Highlights liegt dieser Ausgabe bei, und wir laden Sie herzlich ein. Registrieren Sie sich unter <https://onko-highlights.de> und freuen Sie sich auf praxisrelevante Vorträge und Diskussionen, aber auch auf die Gelegenheit, sich mit Kolleginnen und Kollegen vor Ort persönlich auszutauschen.

Auch wenn die sommerlichen Temperaturen und die weniger bedrohlich erscheinenden Inzidenzzahlen eine Rückkehr zum *Business as usual* möglich erscheinen lassen, haben wir die Folgen der Pandemie gerade in der Onkologie noch nicht überwunden. Die Versorgungssituation für KrebspatientInnen ist nach wie vor angespannt, und wir hoffen sehr, dass sie sich im Lauf des Sommers weiter verbessert.

Für eine erfolgreiche onkologische Versorgung ist eine exzellente medizinische Versorgung notwendige Voraussetzung. Sie allein reicht aber nicht aus, das wissen wir nicht erst seit der Pandemie: PatientInnen benötigen zusätzliche Unterstützung, etwa bei der ganz praktischen Neuorganisation ihres Alltags, beim Umgang mit Angehörigen und Freunden und auch bei der persönlichen Bewältigung der nach wie vor existenzbedrohenden Erkrankung. Wir freuen uns deshalb sehr, dass wir Ende April unser neues Patientenhaus feierlich eröffnen konnten, in dem wir künftig alle therapiebegleitenden und weitere Zusatzangebote bündeln. Wir danken in diesem Zusammenhang auch unseren Kooperationspartnern Bayerische Krebsgesellschaft e.V. und lebensmut e.V., die das Angebot im Patientenhaus bereichern werden.

In dieser Ausgabe empfehlen wir Ihnen schließlich auch die Dokumentation ausgewählter Beiträge des 24. Herrschinger Hämato-Onkologie-Symposiums, das Ende März noch rein digital über die Bühne gegangen ist. Jetzt aber freuen wir uns auf ein persönliches Wiedersehen mit Ihnen anlässlich der „Highlights vom amerikanischen Krebskongress“. Seien Sie dabei, es wird sich lohnen.

Herzlichst
Ihre



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



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



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



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

Berichte vom 24. Herrschinger Hämato-Onkologie-Symposium

Original-Vorträge sind in der Mediathek verfügbar: www.herrschinger-symposium.de/mediathek/

4 Neue Entwicklungen in der Therapie des Mammakarzinoms

Prof. Dr. med. Nadia Harbeck,
PD Dr. med. Rachel Würstlein, Brustzentrum,
Frauenklinik, LMU Klinikum

Fortschritte im Bereich des frühen und des metastasierten Mammakarzinoms beschreiben die beiden Autorinnen, außerdem den neuen Subtyp HER2-low.

9 Neuroendokrine Neoplasien des gastroentero-pankreatischen Systems

Prof. Dr. med. Christoph J. Auernhammer,
Medizinische Klinik IV, LMU Klinikum

GEP-NEN sind seltene Erkrankungen mit allerdings steigender Inzidenz. Ein Update zur Therapieplanung.

14 Psychoonkologie heute

Prof. Dr. rer. soc. Peter Herschbach,
Klinikum rechts der Isar, TU München

Im Grunde haben Onkologie und Psychoonkologie gemeinsame historische Wurzeln. Was aus der Therapie der „Melancholia“ wurde.

18 Chronische lymphatische Leukämie

Dr. med. Manuela A. Hoehstetter,
München Klinik Schwabing

Der ubiquitäre Einsatz von zielgerichteten Substanzen anstelle der Chemo-Immuntherapie stellt einen Paradigmenwechsel dar.

23 Interview

„Molekulare Subgruppen weisen den Weg.“

Prof. Dr. med. Sven Mahner im Gespräch mit Ludger Wahlers zu den Fortschritten der gynäkologischen Onkologie.

17/22 Panorama

- 17 Patientenhaus des CCC München feierlich eröffnet
- 22 Neue Leitung der Projektgruppe Mammakarzinom
- 22 Neue Manuale „Corpus uteri“ und „Supportive Maßnahmen“

8 Alle Projekt- und Arbeitsgruppen ...

... mit Terminen der Projektgruppensitzungen im Juni und Juli 2022

21 Impressum



Neue Entwicklungen in der Therapie des Mammakarzinoms

Prof. Dr. med. Nadia Harbeck, Priv.-Doz. Dr. med. Rachel Würstlein,
Brustzentrum, Frauenklinik, LMU Klinikum München

Auch in den vorangegangenen 12 bis 15 Monaten haben wir in der Behandlung von Frauen und Männern mit Mammakarzinom viel Fortschritt gesehen. Insgesamt ist die primäre Operation für viele PatientInnen nicht die optimale Therapie. Bei luminalen Mammakarzinomen kann eine kurze präoperative endokrine Therapie Klarheit bezüglich einer später notwendigen oder nicht notwendigen Chemotherapie bringen. Bei HER2-positiven Mammakarzinomen bleibt die neoadjuvante Therapie Standard. Speziell beim metastasierten Mammakarzinom werden Biomarker für die Therapieentscheidung immer wichtiger. Und schließlich ermöglicht die Teilnahme an klinischen Studien unseren Patientinnen und Patienten mehr denn je den frühen Zugang zu neuen Substanzen.

Frühes Mammakarzinom (EBC)

Beim frühen Mammakarzinom müssen heute die Therapiekonzepte von Anfang an im interdisziplinären Team festgelegt werden, da die primäre Operation für viele PatientInnen nicht die optimale Therapie darstellt.

Frühes HR-positives/HER2-negatives Mammakarzinom

Beim Hormonrezeptor-positiven/HER2-negativen frühen Mammakarzinom sind zunächst drei wichtige Fragen zu beantworten, bevor das endgültige Therapiekonzept mit dem oder der PatientIn besprochen werden kann:

1. Was ist die optimale endokrine Therapie? Hier wird bei jungen Frauen mit einem hohen Rezidivrisiko die ovarielle Suppression zusätzlich zu Tamoxifen oder einem Aromatasehemmer (AI) empfohlen.

2. Wer benötigt zusätzlich zur endokrinen Therapie eine Chemotherapie? Hier ermöglicht eine kurze präoperative endokrine Therapie die Abschätzung des endokrinen An-

sprechens. Die ADAPT-Studie hat gezeigt, dass PatientInnen mit

- einem Oncotype DX® Recurrence Score <25
- und bis zu 3 befallenen Lymphknoten
- und einem endokrinen Ansprechen nach der präoperativen Therapie (definiert als Ki-67post ≤10%)

keine weitere Chemotherapie benötigen. Sie erreichen mit der endokrinen Therapie eine Fernmetastasen-freie 5-Jahres-Überlebensrate von ≥95% (Abb. 1) [8]. Gerade auch prämenopausalen PatientInnen kann durch die

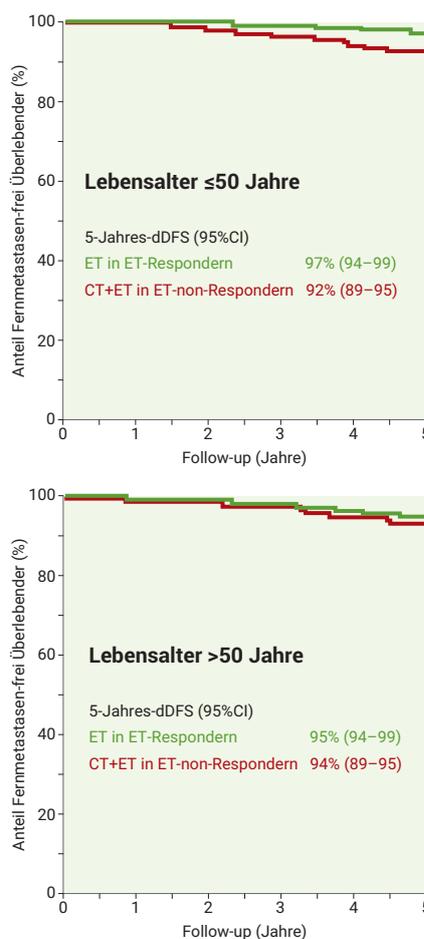


Abbildung 1: Fernmetastasen-freies Überleben (dDFS) in der ADAPT-Studie in Alters-Subgruppen. PatientInnen, die auf die präoperative endokrine Therapie (ET) angesprochen haben (Ki-67post ≤10%, ET-Responder), erreichen mit der ET allein eine bessere dDFS-Rate als ET-non-Responder, die zusätzlich eine Chemotherapie (CT) erhalten. Adaptiert nach [8].

Bestimmung des endokrinen Ansprechens eine Chemotherapie erspart werden – die alleinige Genexpressionsanalyse ist hier vor allem bei nodalpositiven Karzinomen nicht ausreichend.

In der noch rekrutierenden Studie ADAPT-cycle wird derzeit bei Patientinnen mit einem intermediären bis hohen Rückfallrisiko geprüft, ob eine endokrin-basierte Therapie mit Ribociclib für 2 Jahre die Heilungschancen gegenüber einer Standardchemotherapie verbessert. PatientInnen in beiden Studienarmen erhalten zusätzlich eine endokrine Standardtherapie für 5–10 Jahre (Tab. 1, Seite 6).

3. Wer benötigt mehr als Chemo- und endokrine Therapie? Bei nodalpositiven Karzinomen gibt es seit März 2022 eine Zulassung für 2 Jahre Abemaciclib zusätzlich zur endokrinen Therapie, basierend auf den Daten der Studie MonarchE [6]. Nach 3 Jahren zeigte sich ein Vorteil im invasiven krankheitsfreien Überleben (iDFS) zugunsten von Abemaciclib von 5,4% (HR 0,696; p< 0,0001).

In der noch rekrutierenden Studie ADPT-late wird geprüft, ob PatientInnen mit hohem Rückfallrisiko auch noch mehr als 1 Jahr nach Beginn der endokrinen Therapie von der zusätzlichen adjuvanten Abemaciclib-Therapie profitieren (Tab. 1).

Frühes tripelnegatives Mammakarzinom (TNBC): Immuntherapie zusätzlich zur Chemotherapie

Beim frühen TNBC verbessert die Gabe von Pembrolizumab zusätzlich zu einer Anthrazyklin-, Taxan- und Carboplatin-haltigen neoadjuvanten Chemotherapie die pCR-Rate sowie das krankheitsfreie Überleben gegenüber der alleinigen Chemotherapie. Diese Verbesserung ist unabhängig vom PD-L1-Status. In der Studie KEYNOTE 522 wurden Tumoren >2 cm oder mit Nodalbefall eingeschlossen.

Lesen Sie weiter auf Seite 6.



TUKYSA®

+ Trastuzumab + Capecitabin¹

Neuer Überlebensstandard

beim HER2+ mBC
nach ≥ 2 Anti-HER2-Therapien^a

- ✓ Nahezu alle profitieren²
- ✓ Mehr als die Hälfte lebt noch nach zwei Jahren³
- ✓ Kann Entstehung von ZNS-Metastasen verzögern^{2, b}
- ✓ Erhält die Lebensqualität⁴

TUKYSA®
tucatinib
50 mg | 150 mg Filmtabletten

AGO Empfehlung ab 1L^{5, c}

a Zugelassen für Patienten, die zuvor mindestens 2 gegen HER2+ mBC Behandlungsschemata erhalten haben (eBC/mBC).¹

b Der explorative Endpunkt bildet die Zeit bis zur Entstehung einer neuen ZNS-Metastase oder Mortalität ab.

c AGO+ in der 1L (nach Tz, Pz + T-DM1 (neo)adj, TFI <6-12 Mo oder >6-12 Mo) und AGO++ Empfehlung in der 2L & 3L.

1 Aktuelle Fachinformation TUKYSA®. **2** Bachelot T, et al, ESMO 2020 P # 293, Abstr. No 2073. **3** Curigliano G, et al. Ann Oncol. 2021 Dec 22;S0923-7534(21)04879-1.

4 Mueller V, et al. European Journal of Cancer 2021; 153: 223 – 233. **5** <https://www.ago2022.de/download-empfehlungen-2022> (aufgerufen am 21.03.2022).

eBC: Mammakarzinom im frühen Stadium, **mBC:** lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes HER2+ Mammakarzinom, **ZNS:** zentrales Nervensystem.

Tukysa® 50 mg/150 mg Filmtabletten. Wirkstoff: Tucatinib. **Zusammensetzung:** Arzneilich wirksamer Bestandteil: Tucatinib. Sonstige Bestandteile des Tablettenkerns: Copovidon (E1208), Crospovidon (E1202), Natriumchlorid, Kaliumchlorid (E508), Natriumhydrogencarbonat (E500), Siliciumdioxid, kolloidal, wasserfrei (E551), Magnesiumstearat, Mikrokristalline Cellulose. Sonstige Bestandteile des Filmüberzugs: Poly(vinylalkohol) (E1203), Titandioxid (E171), Macrogol 4000 (E1521), Talkum (E553b), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172) **Anwendungsgebiete:** Tukysa® wird angewendet in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Behandlungsschemata erhalten haben. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:** Erhöhte ALT-, AST- und Bilirubinwerte sollen alle drei Wochen oder bei klinischer Indikation überwacht werden. Je nach Schweregrad der Nebenwirkung sollte die Behandlung mit Tukysa® unterbrochen werden und anschließend die Dosis verringert oder die Behandlung dauerhaft abgesetzt werden. Tukysa® ist ein starker CYP3A-Inhibitor und ein P-gp Substrat. Zeitgleiche Gabe von CYP3A/CYP2C8-Induktoren und CYP2C8-Inhibitoren ist zu vermeiden und P-gp-Substrate sind mit Dosisreduktion gemäß der Fachinformation mit Vorsicht zu verabreichen, wenn minimale Konzentrationsänderungen zu schwerwiegenden oder lebensbedrohlichen Nebenwirkungen führen können. In der Schwangerschaft kontraindiziert. **Warnhinweise:** Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren. **Nebenwirkungen:** Sehr häufig ($\geq 1/10$): Epistaxis, Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen, Stomatitis (Stomatitis, oropharyngeale Schmerzen, Ulzeration im Mund, Schmerzen im Mund, Ulzeration auf den Lippen, Glossodynie, Blasenbildung an der Zunge, Lippenbläschen, orale Dysästhesie, Ulzeration an der Zunge, aphthöse Ulzera), Ausschlag (makulopapulöses Exanthem, Exanthem, akneiforme Dermatitis, Erythem, makulöses Exanthem, papulöses Exanthem, pustulöses Exanthem, pruritisches Exanthem, erythematöser Ausschlag, Exfoliation der Haut, Urtikaria, allergische Dermatitis, Palmarerythem, Plantarerythem und Hauttoxizität), Arthralgie, Gewichtsabnahme, AST und ALT erhöht, Bilirubin (Hyperbilirubinämie) erhöht. Es kann zu einem Kreatinin-Anstieg kommen, ohne beeinträchtigte Nierenfunktion. **Verschreibungspflichtig.** Seagen B.V., 1118CL Schiphol, Niederlande. Stand: Februar 2021



Fachinformation:
tukysa.de/fi



Über TUKYSA®:
tukysa.de

seagen.de

Seagen and its logo are trademarks of Seagen Inc., registered in the European Union and elsewhere.
© 2022 Seagen Germany GmbH. All rights reserved. DE-TUP-21-117-MT 04/2022

Seagen®

Tabelle 1: Phase-III-Studien mit adjuvanten CDK4/6-Inhibitoren in frühen HR-positiven/HER2-negativen Mammakarzinomen. Die Studien ADAPT-cycle und ADAPT-late rekrutieren noch. *BID* 2-mal täglich, *CDK4/6i* CDK4/6-Inhibitor, *dDFS* Fernmetastasen-freies Überleben, *f* weiblich, *iDFS* invasives krankheitsfreies Überleben, *m* männlich, *w* Woche

| Studie | PALLAS NCT02513394 | PENELOPE B NCT1864746 | MONARCH E NCT03155997 | NATALEE NCT03701334 | ADAPT-cycle NCT04055493 | ADAPT-late NCT04565054 |
|-----------------------|--------------------------------------|------------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|---|
| Patientenzahl | 5760 (m, f) | 1250 (f) | 5637 (f) | 4000 (m, f) | 1670 (f) | 903 (f) |
| CDK4/6i Tagesdosis | Palbociclib 125 mg | Palbociclib 125 mg | Abemaciclib 150 mg BID | Ribociclib 400 mg | Ribociclib 600 mg | Abemaciclib 150 mg BID |
| CDK4/6i Schema | 3 w on / 1 w off | 3 w on / 1 w off | kontinuierlich | 3 w on / 1 w off | 3 w on / 1 w off | kontinuierlich |
| CDK4/6i Dauer | 2 Jahre | 1 Jahr (nach non-pCR) | 2 Jahre | 3 Jahre | 2 Jahre (versus Chemotherapie) | 2 Jahre (2–6 Jahre nach Primärdiagnose) |
| Primärer Endpunkt | iDFS | iDFS | iDFS | iDFS | DFS; 5-Jahres- dDFS >92% | iDFS |
| Status | Publiziert | Publiziert | Publiziert | Rekrutierung abgeschlossen | Begonnen 2019 | Begonnen 2020 |
| Ergebnisse | Negativ | Negativ | Positiv | Noch offen | Noch offen | Noch offen |
| Studiengruppen | ABCSG, BIG, GBG, NSABP, PrECOG | GBG, ABO-B, BIG, NSABP u. a. | Industrie (Lilly) | TRIO | WSG | WSG |

Pembrolizumab wurde unabhängig vom pCR-Status auch noch 9-mal postoperativ als adjuvante Therapie gegeben [10].

Eine FDA-Zulassung besteht, und auch die EMA hat im Mai 2022 die Zulassung erteilt.

HER2-negatives frühes Mammakarzinom mit gBRCA-Mutation

Bei HER2-negativem frühem Mammakarzinom mit einer BRCA-Mutation in der Keimbahn (gBRCA-Mutation) und hohem Rezidivrisiko verbessert die adjuvante Olaparib-Gabe für 1 Jahr die 4-Jahres-Gesamtüberlebensrate um 3,4% (HR 0,68; $p=0,009$) [11]. Die Zulassungserweiterung für Olaparib, basierend auf den Daten der OlympiA-Studie, liegt allerdings noch nicht vor, so dass hier vor der Therapie nach wie vor ein Kostenübernahmeantrag gestellt werden muss.

Optionen nach non-pCR

Beim tripelnegativen und beim HER2-positiven frühen Mammakarzinom ist die neo-adjuvante Therapie heute Standard. Anhand des pCR-Status kann dann die adjuvante Therapie für den oder die einzelne PatientIn optimiert werden. Derzeit laufen in Deutschland mehrere Studien für PatientInnen mit non-pCR (TNBC: SASCIA mit Sacituzumab Govitecan; HER2-positiv: ASTEFANIA mit Atezolizumab oder DESTINY Breast 05 mit T-DXd).

Eine Studienteilnahme ist hier empfehlenswert, da sie PatientInnen mit hohem Rückfallrisiko frühzeitig den Zugang zu neuen vielversprechenden Substanzen ermöglicht.

Metastasiertes Mammakarzinom (MBC)

Beim metastasierten Mammakarzinom gab es 2021 viele vielversprechende Studiendaten mit substanziellen Fortschritten für die PatientInnen. Allein beim ESMO-Kongress 2021 wurden zu allen Subtypen Phase-III-Daten mit Überlebensvorteil vorgestellt. In der Zwischenzeit ist bereits ein Teil der entsprechenden Zulassungen erteilt worden. Im Herbst 2021 stellten Gennari et al. die neue ESMO-Leitlinie zum metastasierten Mammakarzinom vor (www.esmo.org). Die Empfehlungen entsprechen im Wesentlichen denen der deutschen Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO-Empfehlungen, www.ago-online.org).

HR-positives/HER2-negatives MBC

Beim HR-positiven/HER2-negativen MBC bleibt in der Erstlinientherapie der Einsatz eines CDK4/6-Inhibitors gemeinsam mit endokriner Therapie (AI oder Fulvestrant) der Standard. Die Studie MONALEESA 2 zeigte erstmalig einen Überlebensvorteil für einen

CDK4/6-Inhibitor in einer reinen Erstlinienstudie: Das mediane Gesamtüberleben betrug 63,9 Monate im Ribociclib-Arm versus 51,4 Monate im Kontrollarm. Im Ribociclib-Arm betrug die mediane Zeit bis zur Chemotherapie 50,6 Monate [7].

In der zweiten Linie gibt es mehrere Therapiemöglichkeiten – hier spielen Biomarker eine entscheidende Rolle. Bei PIK3CA-Mutation besteht die Möglichkeit, Alpelisib und Fulvestrant analog der SOLAR-1-Studie einzusetzen [1]. Da Alpelisib in Deutschland nicht verfügbar ist, sollte hier die Kostenübernahme für den Import über die Internationale Apotheke mit der Krankenkasse abgeklärt werden. Bei gBRCA-Mutation ist ein PARP-Inhibitor (Olaparib, Talazoparib) mit einem Vorteil im progressionsfreien Überleben (PFS) gegenüber einer Monotherapie verbunden.

HER2-positives MBC

Beim HER2-positiven MBC ist das gegen HER2 gerichtete Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd), basierend auf den Daten der Studie DESTINY Breast 03, der neue Zweitlinienstandard. T-DXd zeigte gegenüber T-DM1 einen hochsignifikanten PFS-Vorteil mit einer 12-Monatsrate von 75,8% gegenüber 34,1% unter T-DM1: HR 0,28; $p=7,8 \times 10^{-22}$ [3].

Lesen Sie weiter auf Seite 8.



MIT
Zuversicht
NACH VORNE BLICKEN




Verzenios[®]
abemaciclib

HR+, HER2- Brustkrebs in
der Adjuvanz*:

Behandeln Sie Ihre Patientinnen
und Patienten mit hohem
Rezidivrisiko[#] effektiver als je zuvor.¹

Referenz: 1. Verzenios[®] Fachinformation (aktueller Stand).

*Verzenios[®] ist in Kombination mit einer ET angezeigt für die adjuvante Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit HR+, HER2-, nodal-positivem Brustkrebs im frühen Stadium mit einem hohen Rezidivrisiko[#]. [#]Hohes Rezidivrisiko definiert als ≥ 4 positive axilläre Lymphknoten (paLN) oder 1-3 paLN und mind. eins der folgenden Kriterien: Tumorgöße ≥ 5 cm oder histologischer Grad 3.¹

ET = endokrine Therapie; HER2- = humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2-negativ; HR+ = Hormonrezeptor-positiv.

Bezeichnung der Arzneimittel: Verzenios[®] 50 mg/100 mg/150 mg Filmtabletten. **Zusammensetzung:** *arzneilich wirksamer Bestandteil:* Jede Filmtablette enthält entsprechend der Bezeichnung 50 mg, 100 mg bzw. 150 mg Abemaciclib; *sonstige Bestandteile:* **Tablettenkern:** Croscarmellose Natrium, Lactose Monohydrat, Mikrokristalline Cellulose, Siliciumdioxid Hydrat, Natriumstearyl fumarat; **Filmüberzug:** Poly(vinylalkohol) (E1203), Titandioxid (E171), Macrogol (E1521), Talkum (E553b), Eisen(III) hydroxid oxid x H₂O (E172) [nur bei 50 mg und 150 mg Tabletten], Eisen(III) oxid (E172) [nur bei 50 mg Tabletten]. **Anwendungsgebiete:** Brustkrebs im frühen Stadium: Verzenios[®] ist in Kombination mit einer endokrinen Therapie angezeigt für die adjuvante Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2)-negativem, nodal-positivem Brustkrebs im frühen Stadium mit einem hohen Rezidivrisiko (siehe Fachinformation Abschnitt 5.1). Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Aromatasehemmer-Therapie mit einem LHRH-Agonisten (LHRH= Luteinising Hormone Releasing Hormone) kombiniert werden. **Fortgeschrittener oder metastasierter Brustkrebs:** Verzenios[®] ist angezeigt zur Behandlung von Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie. Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten kombiniert werden. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Nebenwirkungen:** *Sehr häufig:* Infektionen, Neutropenie, Leukopenie, Anämie, Thrombozytopenie, Lymphopenie, verminderter Appetit, Kopfschmerzen, Dysgeusie, Schwindel, Diarrhö, Erbrechen, Übelkeit, Stomatitis, Alopezie, Pruritus, Ausschlag, Pyrexie, Fatigue, und ALT- und AST Erhöhung. *Häufig:* erhöhter Tränenfluss, venöse Thromboembolie, interstitielle Lungenerkrankung (ILD) / Pneumonitis, Dyspepsie, Störungen im Bereich der Nägel, trockene Haut, Muskelschwäche, *Gelegentlich:* febrile Neutropenie. **Warnhinweise:** Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren. Enthält Lactose. Weitere Warnhinweise siehe Fachinformation. **Verschreibungspflichtig.** **Zulassungsinhaber:** Eli Lilly Nederland B.V.; Papendorpseweg 83; 3528 BJ Utrecht; Niederlande. **Ansprechpartner in Deutschland:** Lilly Deutschland GmbH, Werner-Reimers-Straße 2-4, D-61352 Bad Homburg. **Stand der Information: April 2022**

Lilly

Mit Sitzungsterminen im Juni und Juli 2022

Endokrine Tumoren

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

Ernährung und Krebs

Herr Prof. Dr. H. Hauner
hans.hauner@tum.de

Gastrointestinale Tumoren

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

Hirntumoren

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

Knochentumoren/Weichteilsarkome

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

Kopf-Hals-Malignome

Herr Prof. Dr. C. Reichel
christoph.reichel@med.uni-muenchen.de

Leukämien und MDS

Herr Prof. Dr. K. Spiekermann
karsten.spiekermann@med.uni-muenchen.de

Maligne Lymphome

Herr Prof. Dr. M. Dreyling
martin.dreyling@med.uni-muenchen.de

Mo. 25. Juli 2022, 18:00 – 20:00 Uhr

Maligne Melanome

Frau Prof. Dr. L. Heinzerling, MPH (komm.)
lucie.heinzerling@med.uni-muenchen.de

Maligne Ovarialtumoren

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

Mi. 29. Juni 2022, 17:15 – 19:30 Uhr

Mammakarzinome

Frau PD Dr. med. Rachel Würstlein
rachel.wuerstlein@med.uni-muenchen.de
Herr PD Dr. med. Johannes Ettl
johannes.ettl@tum.de

Do. 28. Juli 2022, 17:00 – 20:00 Uhr

Multiple Myelome

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

Psycho-Onkologie

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

Supportive Maßnahmen in der Hämatologie und Onkologie

Frau Prof. Dr. C. Rieger
christina.rieger@med.uni-muenchen.de

Tumoren der Lunge und des Mediastinums

Herr Prof. Dr. R. M. Huber
pneumologie@med.uni-muenchen.de

Mi. 20. Juli 2022, 17:00 – 19:00 Uhr

Urogenitale Tumoren

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

Uterusmalignome

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

Mi. 27. Juli 2022, 17:00 Uhr s.t.

AG Komplementärmedizin

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

Für die Drittlinie besteht mit Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin ebenfalls eine Therapieoption mit einem Überlebensvorteil. Die Studie HER2CLIMB belegt die Wirksamkeit dieser Kombinationstherapie bei PatientInnen mit aktiven, nicht lokaltherapeutisch behandelten Hirnmetastasen [4].

Tripelnegatives MBC

Beim tripelnegativen MBC ist die Immuntherapie heute Standard in der Erstlinientherapie bei PD-L1-positiven Tumoren – beide verfügbaren Immuntherapien sind mit einem Gesamtüberlebensvorteil gegenüber der alleinigen Chemotherapie verbunden. Bei PD-L1-Immunität (PD-L1ic >1%) kann Atezolizumab mit nab-Paclitaxel eingesetzt werden; bei PD-L1 CPS >10 besteht eine Indikation für Pembrolizumab, basierend auf den Daten der Studie KEYNOTE 355 [9]. Die Zulassung für Pembrolizumab wurde im Oktober 2021 erteilt. Pembrolizumab kann mit mehreren Chemotherapie-Regimen (Paclitaxel, nab-Paclitaxel und Carboplatin/Gemcitabin) und auch bei Metastasierung 6 Monate nach Ende der (neo-)adjuvanten Therapie eingesetzt werden.

Der neue Zweitlinienstandard beim tripelnegativen MBC ist das gegen TROP2 gerichtete Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Sacituzumab Govitecan. In der ASCENT-Studie zeigte sich ein Gesamtüberlebensvorteil von 12,1 versus 6,7 Monaten (HR 0,48; p<0,0001) unter Chemotherapie nach Wahl der Therapeuten [2]. Eine TROP2-Bestimmung ist für den Einsatz der Substanz nicht notwendig. Die EMA-Zulassung wurde im November 2021 erteilt.

HER2-low als neuer Subtyp

In naher Zukunft wird es einen weiteren therapeutisch relevanten Mammakarzinom-Subtyp geben. Etwas mehr als die Hälfte der metastasierten Mammakarzinome ist nicht eindeutig HER2-positiv, sondern HER2-low, das heißt die Tumorzellen exprimieren HER2 in geringerer Dichte. Als HER2-low werden Zellen bezeichnet, die immunhistochemisch entweder HER2-1+ oder HER2-2+ und zusätzlich negativ in der In-situ-Hybridisierung (ISH) sind.

Die noch nicht publizierte Studie DESTINY Breast 04 (DB04) zeigt beim HER2-low MBC offensichtlich einen Vorteil für Trastuzumab-Deruxitecan (T-DXd) hinsichtlich PFS und Ge-

samtüberleben, und zwar im Vergleich zur Chemotherapie nach Wahl der behandelnden Ärzte (Pressemitteilung AstraZeneca vom 21.2.2022). Etwas mehr als die Hälfte der metastasierten Mammakarzinome sind HER2-low. Um abschätzen zu können, wo die Substanz ihren Stellenwert beim tripelnegativen und beim HR-positiven/HER2-negativen MBC haben wird, muss die wissenschaftliche Publikation der DB04-Studie abgewartet werden. Die Daten werden bei der ASCO-Jahrestagung 2022 präsentiert.

Literatur

1. André F, Ciruelos EM, Juric D, et al. (2021) Alpelisib plus fulvestrant for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from SOLAR-1. *Ann Oncol* 32(2):208-217
2. Bardia A, Hurvitz SA, Tolane SM, et al., ASCENT Clinical Trial Investigators (2021) Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 384(16):1529-1541
3. Cortés J, Kim SB, Chung WP, et al, DESTINY-Breast03 Trial Investigators (2021) Trastuzumab Deruxitecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer. *N Engl J Med* 386(12):1143-1154
4. Curigliano G, Mueller V, Borges V, et al. (2022) Tucatinib versus placebo added to trastuzumab and capecitabine for patients with pretreated HER2+ metastatic breast cancer with and without brain metastases (HER2CLIMB): final overall survival analysis. *Ann Oncol* 33(3):321-329
5. Gennari A, André F, Barrios CH, et al., ESMO Guidelines Committee (2021) Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 32(12):1475-1495
6. Harbeck N, Rastogi P, Martin M, for the monarchE Committee Members (2021) Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy for high-risk early breast cancer: updated efficacy and Ki-67 analysis from the monarchE study. *Ann Oncol* 32(12):1571-1581
7. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. (2022) Overall Survival with Ribociclib plus Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 386(10):942-950
8. Nitz UA, Gluz O, Kümmel S, et al., West German Study Group (2022) Endocrine Therapy Response and 21-Gene Expression Assay for Therapy Guidance in HR+/HER2- Early Breast Cancer. *J Clin Oncol* JCO2102759
9. Rugo H, Cortes J, Cescon DW, et al. (2021) KEYNOTE-355: Final results from a randomized, double-blind phase III study of first-line pembrolizumab + chemotherapy vs placebo + chemotherapy for metastatic TNBC. *Ann Oncol* 32 (suppl_5): S1283-S1346
10. Schmid P, Cortes J, Dent R, et al., KEYNOTE-522 Investigators (2022) Event-free Survival with Pembrolizumab in Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 386(6):556-567
11. Tutt ANJ, Garber J, Gelber RD, et al. (2022) Pre-specified event driven analysis of overall survival (OS) in the OLYMPIA phase II trial of adjuvant olaparib (OL) in germline BRCA1/2 mutation (gbrcam) associated breast cancer. ESMO Virtual Plenary March 16, 2022.





Neuroendokrine Neoplasien des gastroentero-pankreatischen Systems

Prof. Dr. med. Christoph J. Auernhammer,
Medizinische Klinik IV, LMU Klinikum, Campus Großhadern
Interdisziplinäres Zentrum für Neuroendokrine Tumoren des
Gastro-Entero-Pankreatischen Systems (GEPNET-KUM), LMU Klinikum

Neuroendokrine Neoplasien des gastroentero-pankreatischen Systems (GEP-NEN) sind seltene Erkrankungen mit allerdings steigender Inzidenz. Dieser Beitrag liefert ein Update zur Therapieplanung in Anlehnung an aktuelle Leitlinienempfehlungen.

WHO-Einteilung in NET und NEC

Neuroendokrine Neoplasien (NEN) des gastroentero-pankreatischen Systems (GEP-Systems) werden nach der WHO-Klassifikation in gut differenzierte neuroendokrine Tumoren (NET) und gering differenzierte neuroendokrine Karzinome (NEC) unterteilt [28, 34]. Anhand des Proliferationsmarkers Ki-67 erfolgt das Grading der NET in

- NET G1 (Ki-67 <3%),
- NET G2 (Ki-67 3%–20%) und
- NET G3 (Ki-67 >20 %).

Im Gegensatz hierzu werden bei den NEN der Lunge die typischen Karzinoide (TC) und die atypischen Karzinoide (AC) vom SCLC (small lung cell cancer) und LCNEC (large cell neuroendocrine carcinoma) der Lunge unterschieden [5, 34]. Die Differenzierung in TC und AC erfolgt anhand der Mitosenzahl und des Vorhandenseins von Nekrosen, der Proliferationsmarker Ki-67 geht in die Klassifikation nicht ein [5, 34]. Die Zweitbegutachtung der Histologie von NEN in spezialisierten Zentren führt bei 25% zu einer klinisch relevanten Änderung des Befunds [22].

Funktionell inaktive und aktive neuroendokrine Tumoren

Etwa zwei Drittel bis drei Viertel aller NET sind funktionell inaktiv und weisen kein durch hormonelle Hypersekretion verursachtes klinisches Syndrom auf [28]. Die häufigsten hormonellen Hypersekretionssyndrome bei funktionell aktiven NET sind

- das Karzinoidsyndrom bei NET des Jejunums beziehungsweise Ileums, gekennzeichnet durch Flush, chronische Diarrhöen, Hedingger-Syndrom mit kardialer Beteiligung mit Endokardfibrose, Trikuspidalinsuffizienz, Pulmonalklappenstenose, Rechts-Links-Shunt bei peristierendem Foramen ovale,
- das Insulinom (hyperinsulinämische Hypoglykämie) sowie
- das Gastrinom, gekennzeichnet durch therapieresistente, chronisch rezidivierende Helicobacter-pylori-negative Ulcera bei NET des Duodenums oder des Pankreas [28].

Genetik der NET des Pankreas und des Jejunums/Ileums

Etwa 10% aller NET des Pankreas treten im Rahmen eines familiären Tumor-Prädispositionssyndroms auf [8, 15]. Hiervon sind bis zu 80% MEN1- und 15% VHL-Syndrom-assoziiert. Seltene Syndrome sind die NF1, TSC1/2 und MEN4. Familiäre Syndrome bei NET des Jejunums/Ileums sind ebenfalls beschrieben, jedoch bisher weniger gut definiert [25]. Bisher wurden nur bei einzelnen Familien Mutationen zum Beispiel in MUTHY, IPMK oder die Aktivierung von WNT2 beschrieben [25, 29]. Die in etwa 25% aller Fälle auftretenden multiplen NET des Jejunums/Ileums sind in der Mehrzahl der Fälle sporadischer Natur und nicht klonalen Ursprungs [11]. Am ehesten werden hier bisher unbekanntes Umweltfaktoren oder epigenetische Mechanismen als Ursache diskutiert.

Expression des SSR 2 und funktionelle Bildgebung (PET/CT)

Neuroendokrine Tumoren des GEP-Systems exprimieren in 85%–95% aller Fälle den Somatostatinrezeptor Typ 2 (SSR 2). Die SSR-basierte PET/CT-Bildgebung ist zum Staging bei allen NET indiziert [2, 28]. Hiervon ausgenommen sind lediglich NET des Magens Typ1 und kleine (<1 cm) NET des Rektums sowie kleine (<1 cm) NET der Appendix. Die Darstellung der Somatostatinrezeptor-Expression in der funktionellen Bildgebung ist auch als theranostischer Ansatz weiterführend [2, 28], und zwar in der Stratifizierung von NET für eine mögliche Systemtherapie mit Somatostatinanaloga oder mit der Peptidrezeptor-basierten Radiotherapie (PRRT).

Resektion von NET

Die chirurgische Resektion ist der einzige kurative Ansatz für NET des GEP-Systems [28]. Auch bei nicht resektabler Fernmetastasierung zeigt die Primäresektion in großen retrospektiven Serien einen Überlebensvorteil [37, 39]. Die Debulking-Operation mit Primäresektion wird insbesondere bei symptomatischen NET des Jejunums/Ileums (mesenterialer Lymphknotenbuckel, desmoplastische Reaktion) empfohlen. Sie sollte jedoch auch bei NET des Pankreasschwanzes im Einzelfall diskutiert werden [28].

Therapie von Lebermetastasen bei NET (NELM)

Die Lebermetastasen Chirurgie mit R0/R1-Resektion ist nur bei 10%–20% aller neuroendokrinen Tumoren mit Lebermetastasen (NELM) zu erreichen [18]. Die R0/R1-Resektion von NELM zeigt einen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber einer R2-Debulking-Operation bei NELM (HR 3,47) [18]. Die Lebermetastasen Chirurgie als Debulking-Operation sollte nur dann angestrebt werden,

wenn eine Tumormassenreduktion >90% beziehungsweise zumindest >70% erreicht werden kann [18, 28].

Bei inoperablen NELM sollten thermische und nichtthermische lokalablative Verfahren wie Radiofrequenzablation, Mikrowellen-Ablation (thermisch) oder Brachytherapie, stereotaktische Radiatio (nichtthermisch) in Erwägung gezogen werden. Auch lokoregionäre Verfahren wie Radioembolisation (SIRT), transarterielle Chemoembolisation (TACE) und transarterielle Embolisation (TAE) sind als individualisierte Therapieoptionen zu diskutieren [28].

Systemische Tumorthherapie bei inoperablen NET

Bei fortgeschrittenen, inoperabel metastasierten neuroendokrinen Neoplasien ist eine Systemtherapie indiziert [3, 4, 28, 35, 36].

Lanreotid oder Octreotid

Die Somatostatinanaloga Lanreotid oder Octreotid zeigen eine antiproliferative Wirkung und Verbesserung des PFS bei NET (PROMID-Studie, CLARINET-Studie); insbesondere sind Somatostatinanaloga bei NET mit niedrigem Proliferationsindex (Ki-67 $\leq 10\%$) und bei niedriger Tumordynamik beziehungsweise niedriger Tumordynamik zur Tumorkontrolle indiziert [3, 4, 28, 35, 36].

Eine Dosissteigerung auf eine off-label Hochdosistherapie mit Somatostatinanaloga kann zu einem erneuten PFS beziehungsweise einer erneuten Symptomkontrolle führen [10, 27]. Die Ergebnisse der prospektiven Studie CLARINET-FORTE [27] zeigen, dass bei progredienten NET eine Hochdosistherapie mit Lanreotid 120 mg alle 14 Tage zu einem erneuten PFS von etwa 8 Monaten bei NET des Dünndarms und NET des Pankreas bei Ki-67 $\leq 10\%$ führt. Nach einer Chemotherapie bei NET des Pankreas lässt sich – wie in vorläufigen Ergebnissen der REMINET-Studie [19] gezeigt – durch eine Erhaltungstherapie mit Lanreotid Autogel versus watch & wait ein signifikant verbessertes PFS von 19,4 versus 7,6 Monate erreichen. Die Datenlage zum Stellenwert einer Erhaltungstherapie mit Somatostatinanaloga nach stattgehabter PRRT ist nicht eindeutig [28]. Die ESMO-Leitlinie empfiehlt sie deshalb nicht. Aufgrund

ermutigender retrospektiver Daten [41] und dem Studienkonzept der Studie NETTER-1 [38] empfehlen wir jedoch zentrumspezifisch die Erhaltungstherapie mit Somatostatinanaloga nach PRRT.

Peptid-Rezeptor-Radio-Therapie (PRRT) mit ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE

Die PRRT mit ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE ist für die Behandlung von SSR-positiven NET des Dünndarms und des Pankreas zugelassen [28]. In der Studie NETTER-1 zeigte die PRRT bei Midgut-NET eine signifikante Verbesserung des PFS [38]. Jedoch war bei Analyse der 5-Jahresdaten die Verlängerung des OS um 11,7 Monate statistisch nicht signifikant [38]. Auch in einer großen retrospektiven Analyse zeigte die Erstlinientherapie mit PRRT im Vergleich zu Chemotherapie beziehungsweise molekular zielgerichteter Therapie ein verbessertes PFS, jedoch kein signifikant verbessertes OS [32]. Dies kann unter anderem durch Cross-Over-Effekte bedingt sein [32, 38]. Die Lebensqualität unter PRRT ist gut beziehungsweise wird durch die PRRT verbessert [13]. Langfristige Toxizität der PRRT ist die Therapie-assoziierte myeloische Neoplasie (MDS/AML), die bei etwa 2% der PatientInnen auftritt [38]. Vor diesem Hintergrund muss der Einsatz der PRRT im Therapiealgorithmus jeweils individualisiert unter sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung festgelegt werden. Insgesamt sollte aufgrund des günstigen PFS und der guten QoL die PRRT im Therapiealgorithmus angeboten werden. Die noch ausstehenden Ergebnisse des Head-to-head-Vergleichs in den Phase-III-Studien COMPETE (NCT03049189), OCCLURANDOM (NCT02230176) und COMPOSE (NCT04919226) werden zu einem evidenzbasierten Stellenwert der PRRT im Therapiealgorithmus der NET beitragen. Die Studie NETTER-2 (NCT03972488) wird den Stellenwert der PRRT bei höher proliferativen NET (Ki-67 10%–55%) evaluieren.

NET des Pankreas: Chemotherapie

Ausschließlich bei den neuroendokrinen Tumoren des Pankreas spielt die Chemotherapie mit Streptozotocin/5-Fluorouracil oder Capecitabin/Temozolomid eine Rolle [3, 4, 28, 35, 36]. Wegen der hohen Ansprechrate (ORR) von 35%–50% kommt die Chemotherapie insbesondere bei hoher Tumordynamik beziehungs-

weise hohem Remissionsdruck oder hoher Tumordynamik der NET des Pankreas zum Einsatz. Für den off-label Einsatz des oralen Chemotherapieregimes Capecitabin/Temozolomid liegen große Fallserien bezüglich ORR, PFS und Toxizität vor [1]. Der mTOR-Inhibitor Everolimus ist für die NET des Pankreas (RADIANT-3-Studie) und für NET der Lunge (RADIANT-4-Studie, LUNA-Studie) sowie NET extrapancreatischen Ursprungs (RADIANT-2- und -4-Studien) jeweils zugelassen. Der Multi-Tyrosinkinase-Inhibitor Sunitinib ist für NET des Pankreas (SUNNET-Studie) zugelassen [3, 4, 5, 28, 35, 36].

Symptomkontrolle des Karzinoidsyndroms

Für die Symptomkontrolle des Karzinoidsyndroms kommen neben der Standardtherapie mit Somatostatinanaloga eine symptomadaptierte Dosissteigerung der Somatostatinanaloga sowie der orale Serotoninsynthesehemmer Teloristat Ethyl in Frage. Auch die lokalablative beziehungsweise lokoregionäre Therapie von Lebermetastasen und die PRRT mit ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE als Systemtherapie sind effektiv in der Symptomkontrolle des Karzinoidsyndroms [3, 4, 5, 14, 16, 28, 35, 36].

Systemische Tumorthherapie bei inoperablen NEC

Neuroendokrine Karzinome des GEP-Systems haben eine ungünstige Prognose [21, 28]. Die empfohlene Erstlinien-Chemotherapie ist Cisplatin/Etoposid (oder Carboplatin/Etoposid) [21, 28]. Als Zweitlinien-Chemotherapie werden bei NEC des GEP-Systems jeweils FOLFIRI oder FOLFOX empfohlen [21, 28].

Neue Therapieoptionen bei NET und NEC

Neue Multi-Tyrosinkinase-Inhibitoren wie Surufatinib (Phase III), Cabozantinib (Phase II), Lenvatinib (Phase II) und Pazopanib (Phase II) haben in klinischen Studien bei pankreatischen und extrapancreatischen NET jeweils vielversprechende Therapieergebnisse gezeigt [35]. Surufatinib ist aktuell im Zulassungsverfahren bei FDA und EMA. Für Cabozantinib werden die Ergebnisse der CABINET-Studie (NCT03375320) als zulassungsrelevante Phase-III-Studie bei NET zeitnah erwartet.



LEBEN NEU ERLEBEN

ULTOMIRIS®: Der Standard of Care in der PNH-Therapie^{*,1-3}



- **Gezielte Hemmung der intravaskulären Hämolyse** – reduziert das Thromboserisiko und die Symptomlast^{#,1-3}
- **Wirkung nur auf terminales Komplementsystem¹** – terminaler Angriffspunkt erhält einen wichtigen Teil der Immunabwehr^{1,4,5}
- **Standard of Care in der Behandlung der PNH^{*,2,3}** – verbessert die Lebensqualität^{#,§,2,6} bei normaler Lebenserwartung⁷

ULTOMIRIS®
(Ravulizumab)

* ULTOMIRIS® wird angewendet zur Behandlung erwachsener und pädiatrischer Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH):
- bei Patienten mit Hämolyse zusammen mit einem oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität,
- bei Patienten, die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen 6 Monate mit Eculizumab behandelt wurden (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Bei Komplementinhibitor-naïven Patienten wird durch die Ravulizumab-Behandlung die Symptomlast reduziert.² Das hohe Maß an Wirksamkeit, Sicherheit und Lebensqualität bleibt auch nach der Umstellung von Eculizumab auf Ravulizumab erhalten.⁸ Bei Patienten, die unter Eculizumab stabil waren, dürfte die Umstellung auf Ravulizumab zu einer wesentlich geringeren Behandlungslast, weniger Durchbruchhämolyse sowie deren klinischen Folgen und einer verbesserten Lebensqualität führen.²

§ Eine Patientenbefragung ergab die klare Präferenz für Ravulizumab. Die genannten Gründe waren u. a. die gesundheitsbezogene Lebensqualität und die Effektivität des Medikaments bis zur nächsten Infusion.⁶

1 ULTOMIRIS® Fachinformation. 2 Kulasakararaj AG et al., Blood 2019; 133(6):540–549. 3 Lee JW et al., Blood 2019; 133(6):530–539. 4 Antwi-Baffour S et al., Autoimmun Highlights 2016; 7(1):6. 5 Karp DR & Holers VM, Goldman's Cecil Medicine 2012; 24(1):239–244. 6 Peipert JD et al., PLoS ONE 2020, 15(9):e0237497. 7 Kelly RJ, et al., Blood 2011; 117(25):6786–92. 8 Schrezenmeier H et al., Ther Adv Hematol 2020; 11:1–14.

Ultomiris 300 mg/3 ml, 1.100 mg/11 ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. **Wirkstoff:** Ravulizumab. **Wirkstoffgruppe:** Immunsuppressiva, selektive Immunsuppressiva, ATC-Code: L04AA43. **Zusammensetzung:** Eine Durchstechflasche mit 3 ml enthält 300 mg Ravulizumab (100 mg/ml). Eine Durchstechflasche mit 11 ml enthält 1.100 mg Ravulizumab (100 mg/ml). Nach Verdünnung beträgt die Endkonzentration der zu infundierenden Lösung 50 mg/ml. **Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:** Natrium (4,6 mg pro 3 ml-Durchstechflasche, 16,8 mg pro 11 ml-Durchstechflasche) **Sonstige Bestandteile:** Natriumdihydrogenphosphat-Monohydrat, Dinatriumhydrogenphosphat-Heptahydrat, Polysorbat 80, Arginin, Sucrose, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Behandlung von Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH): Patienten mit Hämolyse zusammen mit einem oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität; Patienten, die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen 6 Monate mit Eculizumab behandelt wurden. Behandlung von Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg mit atypischem hämolytisch-urämischem Syndrom (aHUS), die zuvor nicht mit Komplementinhibitoren behandelt worden waren oder Eculizumab mindestens 3 Monate lang erhalten und nachweislich auf Eculizumab angesprochen haben. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Ravulizumab oder einen der sonstigen Bestandteile; Patienten mit nicht ausgeheilte Infektion mit *Neisseria meningitidis* bei Behandlungsbeginn; Patienten ohne aktuellen Impfschutz gegen *Neisseria meningitidis*, es sei denn, sie erhalten eine geeignete Antibiotikaprophylaxe bis zu zwei Wochen nach der Impfung. **Nebenwirkungen:** Sehr häufig (≥ 1/10): Infektion der oberen Atemwege, Nasopharyngitis, Kopfschmerz, Diarrhoe, Übelkeit, Fieber, Fatigue. Häufig (≥ 1/100, < 1/10): Schwindelgefühl, abdomineller Schmerz, Erbrechen, Dyspepsie, Ausschlag, Pruritus, Arthralgie, Rückenschmerzen, Myalgie, Muskelspasmen, grippeähnliche Erkrankung, Asthenie, Infusionsbedingte Reaktionen. Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100): Meningokokkeninfektion, Urtikaria, Schüttelfrost, Anaphylaktische Reaktionen, Überempfindlichkeit. **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit:** siehe veröffentlichte Fachinformation. **Verschreibungspflichtig/Rezept- und apothekenpflichtig. Pharmazeutischer Unternehmer/Zulassungsinhaber:** Alexion Europe SAS, 103–105, rue Anatole France, 92300 Levallois-Perret, Frankreich. **Stand der Information:** April 2022

Belzutifan, ein Inhibitor des hypoxia-inducible factor-2 alpha (HIF-2 alpha), wurde aktuell bei PatientInnen mit VHL-Syndrom zur Tumorkontrolle von der FDA zugelassen [17]. Es zeigte sich bei n=61 PatientInnen jeweils eine hohe ORR bei Nierenzellkarzinom (30/61 oder 49%), NET des Pankreas (20/22 oder 91%) und beim Hämangioblastom (15/50 oder 30%) [17]. Somit steht erstmalig eine molekular zielgerichtete Therapie bei PatientInnen mit Keimbahnmutation bei VHL-Syndrom zur Verfügung. Die Effekte von Belzutifan allgemein in pNET werden aktuell in einer Phase-II-Studie (NCT04924075) untersucht [9].

Immuntherapie bei GEP-NEN

Bisherige Studien zur Immuntherapie bei NEN zeigten bei unselektionierten NET G1/G2 keine klinisch relevante Effektivität [31, 32]. Nur in der jeweils kleinen Subgruppe von NEN mit Mikrosatelliten-Instabilität (MSI) beziehungsweise NEN mit hoher Tumor-Mutationslast (TMB high) ist die Immuntherapie indiziert [6, 26]. Eine MSI tritt jedoch nur

bei 0%/4% aller NET/NEC und ein TMB high nur bei 1%/7% aller NET/NEC auf [31]. Günstiger scheint der Stellenwert der Immuntherapie bei NEC/NET G3. Die duale Checkpointblockade mit Nivolumab plus Ipilimumab zeigt bei NEC/NEN G3 ein positives Signal [6, 26]. In der Studie NICE-NEC mit n=38 PatientInnen, die an einem extrapulmonalen NEC erkrankt waren, führte die Erstlinientherapie mit Nivolumab plus Chemotherapie (Carboplatin/Etoposid) zu einer ORR von 50%. Das mediane PFS betrug 5,9 Monate [33]. In der Studie NIPI-NEC führte die Zweitlinientherapie mit Nivolumab plus Ipilimumab bei n=185 PatientInnen mit pulmonalen und extrapulmonalen NEC zu einer ORR von 14,9% bei einem medianen PFS von 1,9 Monaten [12].

Neue mögliche Biomarker

Die Molekularpathologie mit Next Generation Sequencing (NGS), Tumor Mutational Burden (TMB), Mismatch-Repair Deficiency (MMR-D) und die immunhistochemische Bestimmung von MSI-Markern und PD-L1-Expression kann

nach Ausschöpfen der etablierten Standardtherapie-Optionen individualisierte Therapieansätze im Rahmen der Präzisionsonkologie ermöglichen [3, 23, 30, 31, 40]. Beispielsweise können eine hohe TMB, eine MSI oder eine PD-L1-Expression eine Präselektion von NET für die Immuntherapie ermöglichen [6, 26].

BRAF-Mutationen treten bei 20%–25% aller kolorektalen NEC auf, und zwar insbesondere bei NEC des rechtsseitigen Kolons [30, 40]. Hier wurden in mehreren Fallberichten zielgerichtete Therapien mit BRAF- plus MEK-Inhibitoren [30, 40] oder BRAF- plus EGFR-Inhibitoren [7, 24] beschrieben. Die Beurteilung aller Mutationen im Hinblick auf ihren klinischen Stellenwert als mögliche Targets sollte nach der ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT) [20] in einem molekularen Tumorboard erfolgen.

Lesen Sie weiter auf Seite 13.



AUS DEN PROJEKTGRUPPEN

TJM MANUALE

Zuletzt erschienen

D. Mayr (Hg.)
D.-M. Burgmann, I. Himsl, M. Kolben
(Editorial Board)
Malignome des Corpus Uteri
Empfehlungen zur Diagnostik,
Therapie und Nachsorge
4. Auflage 2022

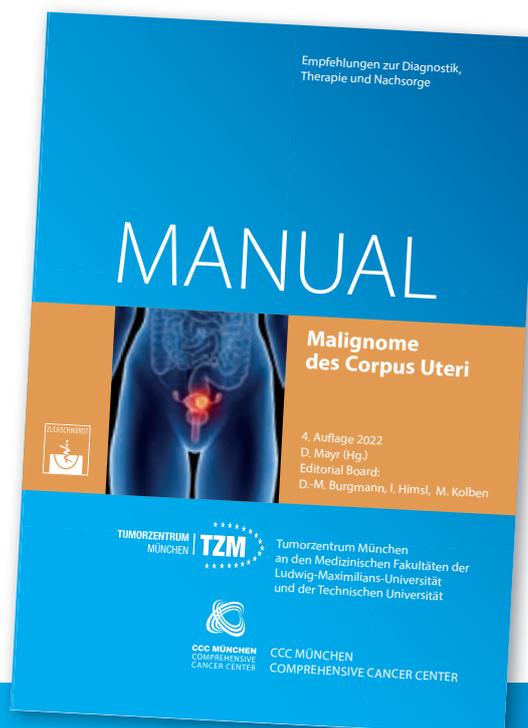
Print-Ausgabe

978-3-86371-381-2
152 S.

für Mitglieder kostenfrei über
das TJM (im Handel 35,00 €)

Online

www.tumorzentrum-muenchen.de/aerzte/manuale



Als Video-Aufzeichnung online unter

www.blaue-manuale.de/symposien/malignome-des-corpus-uteri (bis 8. Oktober 2022)



Die nächsten Symposien

| | |
|--|--------------------------------------|
| Supportive Maßnahmen (C. Rieger) | Samstag, 14.5. 9.00 – 12.30 Uhr |
| Multiples Myelom (C. Straka) | Mittwoch, 13.7. 16.30 – 19.30 Uhr |

Alle Symposien sind als Präsenzveranstaltungen geplant. CME-Punkte werden beantragt.

Weitere Informationen unter
www.blaue-manuale.de oder unter
post@zuckschwerdtverlag.de

Neuroendokrine Neoplasien

Zusammenfassung

Die differenzierte Therapie von neuroendokrinen Neoplasien des gastroenteropankreatischen Systems (NEN des GEPNET-Systems) erfolgt unter Berücksichtigung der Tumorklassifikation, des Gradings, der Primärlokalisation, hepatischer und extrahepatischer Fernmetastasierung, der Tumordynamik, Tumorlast und dem Remissionsdruck, ferner unter Berücksichtigung der Funktionalität, Genetik und der Somatostatinrezeptor-Expression [3, 4, 28, 35, 36]. Etablierte Systemtherapieoptionen bei NET sind Somatostatinanaloga, die Peptid-Rezeptor-basierte Radiotherapie (PRRT), die molekular zielgerichtete Therapie mit Everolimus oder Sunitinib sowie bei pNET die Streptozotocin- oder Temozolomid-basierte Chemotherapie [3, 4, 28, 35, 36]. Bei NEC des GEP-Systems besteht die Erstlinientherapie aus Cisplatin/Etoposid [3, 4, 21, 28, 35, 36 28].

Neue, noch in Evaluation befindliche Therapieoptionen für NEN des GEP-Systems sind unter anderem neue Multi-Tyrosinkinase-Inhibitoren (Surufatinib, Cabozantinib, Lenvatinib, Pazopanib) [35] sowie in selektionierten Subgruppen das Next Generation Sequencing (NGS) und die Präzisionsonkologie [3, 7, 20, 23, 24, 31, 30, 40], bei NEC/NET G3 außerdem die Immuntherapie mit dualer Immuncheckpoint-Inhibition mit Nivolumab plus Ipilimumab [3, 6, 26, 31, 33]. Bei PatientInnen mit VHL-Syndrom steht mit dem HIF-2-alpha-Inhibitor Belzutifan erstmalig eine gezielte Systemtherapie für PatientInnen mit einer Keimbahnmutation zur Verfügung [9, 17]. Die Behandlungsplanung von NEN erfordert ein interdisziplinäres Tumorboard – vorzugsweise in spezialisierten Zentren, die von der European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) als Center of Excellence zertifiziert wurden (<https://www.enets.org/coe.html>). Das European Reference Network EURACAN (<https://euracan.eu>) für seltene Tumorerkrankungen fördert unter anderem den Zugang von PatientInnen und Zuweisenden an entsprechend spezialisierte Zentren für neuroendokrine Neoplasien (NEN).

Literatur

- Al-Toubah T, Pelle E, Valone T, et al. (2021) Efficacy and Toxicity Analysis of Capecitabine and Temozolomide in Neuroendocrine Neoplasms. *J Natl Compr Canc Netw*. 20(1):29-36.
- Ambrosini V, Kunikowska J, Baudin E, et al. (2021) Consensus on molecular imaging and theranostics in neuroendocrine neoplasms. *Eur J Cancer*. 146:56-73.
- Auernhammer CJ, Böck S, Westphalen CB, et al. (2021) Medikamentöse Systemtherapie bei Neuroendokrinen Neoplasien des Gastroenteropankreatischen Systems. *Der Nuklearmediziner*. 44(04): 326-333.
- Auernhammer CJ, Spitzweg C, Angele MK, et al. (2018) Advanced neuroendocrine tumours of the small intestine and pancreas: clinical developments, controversies, and future strategies. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 6(5):404-415.
- Baudin E, Caplin M, Garcia-Carbonero R, et al.; ESMO Guidelines Committee (2021) Lung and thymic carcinoids: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 32(4):439-451.
- Bongiovanni A, Maiorano BA, Azzali I, et al. (2021) Activity and Safety of Immune Checkpoint Inhibitors in Neuroendocrine Neoplasms: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pharmaceuticals (Basel)*. 14(5):476.
- Capdevila J, Arqués O, Hernández Mora JR, et al. (2020) Epigenetic EGFR Gene Repression Confers Sensitivity to Therapeutic BRAFV600E Blockade in Colon Neuroendocrine Carcinomas. *Clin Cancer Res*. 26(4):902-909.
- Chatani PD, Agarwal SK, Sadowski SM (2021) Molecular Signatures and Their Clinical Utility in Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 11:575620.
- Deeks ED (2021) Belzutifan: First Approval. *Drugs*. 81(16):1921-1927.
- Diamantopoulos LN, Laskaratos FM, Kalligeros M, et al. (2021) Antiproliferative Effect of Above-Label Doses of Somatostatin Analogs for the Management of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology*. 111(7):650-659.
- Elias E, Ardalan A, Lindberg M, et al. (2021) Independent somatic evolution underlies clustered neuroendocrine tumors in the human small intestine. *Nat Commun*. 12(1):6367.
- Girard N, Mazieres J, Otto J, et al. (2021) Nivolumab (nivo) ± ipilimumab (ipi) in pre-treated patients with advanced, refractory pulmonary or gastroenteropancreatic poorly differentiated neuroendocrine tumors (NECs) (GCO-001 NIPINEC). *Ann Oncol* 32 (suppl_5) abstr LBA41.
- Gosain R, Gupta M, Roy AM, et al. (2022) Health-Related Quality of Life (HRQoL) in Neuroendocrine Tumors: A Systematic Review. *Cancers (Basel)*. 14(6):1428.
- Hoffland J, Herrera-Martínez AD, Zandee WT, et al. (2019) Management of carcinoid syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Endocr Relat Cancer*. 26(3):R145-R156.
- Ishida H, Lam AK (2022) Pancreatic neuroendocrine neoplasms: Updates on genomic changes in inherited tumour syndromes and sporadic tumours based on WHO classification. *Crit Rev Oncol Hematol*. 172:103648.
- Jin XF, Spampatti MP, Spitzweg C, et al. (2018) Supportive therapy in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: Often forgotten but important. *Rev Endocr Metab Disord*.
- Jonasch E, Donskov F, Iliopoulos O, et al.; MK-6482-004 Investigators (2021) Belzutifan for Renal Cell Carcinoma in von Hippel-Lindau Disease. *N Engl J Med*. 385(22):2036-2046.
- Kulkarni R, Kabir I, Hodson J, et al. (2022) Impact of the extent of resection of neuroendocrine tumor liver metastases on survival: A systematic review and meta-analysis. *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg*. 26(1):31-39.
- Lepage C, Phelip JM, Lievre A, et al. (2020). 1163P - Lanreotide as maintenance therapy after first-line treatment in patients with non-resectable duodeno-pancreatic neuroendocrine tumours (NETs): An international double-blind, placebo-controlled randomized phase II trial. *Ann Oncol*. 31(4): S711-S724.
- Mateo J, Chakravarty D, Dienstmann R, et al. (2018) A framework to rank genomic alterations as targets for cancer precision medicine: the ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT). *Ann Oncol*. 29(9):1895-1902.
- McNamara MG, Scoazec JY, Walter T (2020) Extrapulmonary poorly differentiated NECs, including molecular and immune aspects. *Endocr Relat Cancer*. 27(7) (2020) R219-R238.
- Merola E, Zandee W, de Mestier L, et al. (2021) Histopathological Revision for Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms in Expert Centers: Does It Make the Difference? *Neuroendocrinology*. 111(1-2):170-177.
- Mosele F, Remon J, Mateo J, et al. (2020) Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol*. 31(11):1491-1505.
- Nakano M, Shimada Y, Matsumoto Y, et al. (2022) Efficacy of BRAF inhibitor and anti-EGFR antibody in colorectal neuroendocrine carcinoma. *Clin J Gastroenterol*. 15(2):413-418.
- Neklasen DW, VanDerslice J, Curtin K, et al. (2016) Evidence for a heritable contribution to neuroendocrine tumors of the small intestine. *Endocr. Relat. Cancer*, 23, 93-100.
- Park EJ, Park HJ, Kim KW, et al. (2022) Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors against Advanced or Metastatic Neuroendocrine Neoplasms: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel)*. 14(3):794.
- Pavel M, Ćwikła JB, Lombard-Bohas C, et al. (2021) Efficacy and safety of high-dose lanreotide autolog in patients with progressive pancreatic or midgut neuroendocrine tumours: CLARINET FORTE phase 2 study results. *Eur J Cancer*. 157:403-414.
- Pavel M, Öberg K, Falconi M, et al.; ESMO Guidelines Committee (2020) Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 31(7):844-860.
- Perez K, Kulke MH, Chittenden A, et al. (2021) Clinical Implications of Pathogenic Germline Variants in Small Intestine Neuroendocrine Tumors (SI-NETs). *JCO Precis Oncol*. 5:808-816.
- Prisciandaro M, Antista M, Raimondi A, et al. (2022) Biomarker Landscape in Neuroendocrine Tumors With High-Grade Features: Current Knowledge and Future Perspective. *Front Oncol*. 12:780716.
- Puccini A, Poorman K, Salem ME, et al. (2020) Comprehensive Genomic Profiling of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms (GEP-NENs). *Clin Cancer Res*. 26(22):5943-5951.
- Pusceddu S, Prinzi N, Tafuto S, et al. (2022) Association of Upfront Peptide Receptor Radionuclide Therapy With Progression-Free Survival Among Patients With Enteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *JAMA Netw Open*. 5(2):e220290.
- Riesco-Martínez MC, Capdevila J, Alonso V, et al. (2021) Nivolumab plus platinum-doublet chemotherapy as first-line therapy in unresectable, locally advanced or metastatic G3 neuroendocrine Neoplasms (NENs) of the gastroenteropancreatic (GEP) tract or unknown (UK) origin: Preliminary results from the phase II NICE-NEC trial (GETNE T1913). *Ann Oncol* 32 (suppl_5) abstr 10980.
- Rindi G, Mete O, Uccella S, et al. (2022) Overview of the 2022 WHO Classification of Neuroendocrine Neoplasms. *Endocr Pathol*. 33(1):115-154.
- Rinke A, Auernhammer CJ, Bodei L, et al. (2021) Treatment of advanced gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasia, are we on the way to personalised medicine? *Gut*. 70(9):1768-1781.
- Rinke A, Wiedenmann B, Auernhammer CJ, et al. (2018) [Practice guideline neuroendocrine tumors - AWMF-Reg. 021-27]. *Z Gastroenterol*. 56(6):583-681.
- Shaib WL, Zakka K, Penley M, et al. (2021) Role of Resection of the Primary in Metastatic Well-Differentiated Neuroendocrine Tumors. *Pancreas*. 50(10).
- Strosberg JR, Caplin ME, Kunz PL, et al.; NETTER-1 investigators (2021) 177Lu-Dotatate plus long-acting octreotide versus high-dose long-acting octreotide in patients with midgut neuroendocrine tumours (NETTER-1): final overall survival and long-term safety results from an open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 22(12):1752-1763.
- Tsilimigras DI, Hyer JM, Paredes AZ, et al. (2021) Resection of Primary Gastrointestinal Neuroendocrine Tumor Among Patients with Non-Resected Metastases Is Associated with Improved Survival: A SEER-Medicare Analysis. *J Gastrointest Surg*. 25(9):2368-2376.
- Venizelos A, Elvebakken H, Perren A, et al. (2021) The molecular characteristics of high-grade gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Endocr Relat Cancer*. 29(1):1-14.
- Yordanova A, Wicharz MM, Mayer K, et al. (2018) The Role of Adding Somatostatin Analogs to Peptide Receptor Radionuclide Therapy as a Combination and Maintenance Therapy. *Clin Cancer Res*. 24(19):4672-4679.



Psychoonkologie heute

Prof. Dr. rer. soc. Peter Herschbach,
Klinikum rechts der Isar, TU München

Das deutsche Krebsforschungszentrum rechnet zukünftig mit einem Anstieg der Zahl onkologischer Neuerkrankungen und der Zahl der überlebenden KrebspatientInnen. Damit wird auch die psychoonkologische Betreuung von PatientInnen und Angehörigen zu einer wachsenden Herausforderung. Dieser Beitrag liefert eine Einschätzung des aktuellen Standes der Psychoonkologie, und zwar in Hinblick auf Forschung und die Integration in die onkologische Versorgung.

Geschichte der Psychoonkologie

Im Grunde haben Onkologie und Psychoonkologie gemeinsame historische Wurzeln. In der Antike, um 400 v. Chr., ging die allgemeine Krankheitslehre des Hippokrates davon aus, dass Krankheiten auf einem Ungleichgewicht der Körperflüssigkeiten Blut, schwarze Galle, gelbe Galle und Schleim beruhen. Diese Lehre wurde von Galenus von Pergamon noch 500 Jahre weiterverfolgt. Er entwickelte die „Viersäftheorie“ weiter und machte ein Übermaß von schwarzer Galle sowohl für Krebs als auch für Melancholia verantwortlich [13].

Die moderne Psychoonkologie konnte sich natürlich erst etablieren, nachdem ein größerer Anteil der Erkrankten überlebte. Dies wurde erst möglich mit der erfolgreichen Einführung chirurgischer Techniken zu Beginn des zwanzigsten Jahrhunderts sowie der Chemo- und Strahlentherapie ab etwa 1950 [10].

Eine wegweisende Publikation aus dieser Zeit stammt von Rennecker und Cutler [16]. Die Autoren beschreiben, wie sich seinerzeit Chirurgen aus dem Chicago Tumor Institute und Psychoanalytiker aus dem Chicago Institute for Psychoanalysis zu einer Studie mit Brustkrebspatientinnen zusammenfanden, die das Ziel hatte, die emotionale Unterstützung der Patientinnen zu verbessern. Sowohl Hintergrund als auch Intention sind bis heute Grundlage psychoonkologischer Interdisziplinarität geblieben.

Eine wenig nachhaltige Etappe war in den 1980er-Jahren durch die psychosomatische Ursachenforschung geprägt. Das gilt für psychologische Krebsursachen ebenso wie

für die Krebspersönlichkeit oder den Einfluss von Psychotherapie auf die Überlebenszeit [1, 5, 19]. Die meisten der untersuchten Annahmen ließen sich empirisch nicht bestätigen. Ein Relikt aus dieser Zeit sind einige Mythen, die teilweise bis heute Einfluss haben.

Mythen der Psychoonkologie

- Psychologische Faktoren haben Einfluss auf die Krebsentstehung
- Psychologische Faktoren haben Einfluss auf die Lebenslänge
- Psychotherapie kann das Leben verlängern
- Es gibt generelle gute Bewältigungsstrategien
- Ein guter Onkologe macht den Psychoonkologen überflüssig

Für den deutschen Sprachraum sei Fritz Meerwein ergänzt. Als psychoonkologischer Vorreiter initiierte er bereits in den 1970er-Jahren einen medizinspsychologischen Dienst an der Abteilung für Onkologie des Universitätsspitals Zürich; zudem gab er 1981 ein frühes Lehrbuch heraus, die „Einführung in die Psycho-Onkologie“ [11].

Die aktuelle Situation

Die Wirksamkeit psychoonkologischer Behandlung konnte inzwischen gezeigt werden [4]. Im Zentrum steht heute die Beachtung der emotionalen (Stress-)Reaktion der PatientInnen auf ihre Erkrankung.

Die psychoonkologische Versorgung von PatientInnen und ihren Angehörigen gilt heute

als fester Bestandteil einer umfassenden Krebsbehandlung. Sie gehört zu den Zertifizierungskriterien für Organkrebszentren, onkologische Krebszentren und onkologische Spitzenzentren. In so gut wie allen onkologischen Leitlinien wird die psychoonkologische Unterstützungsoption eingefordert. Seit 2014 liegt eine eigene psychoonkologische S3-Leitlinie vor, die derzeit aktualisiert wird.

Wesentlich beigetragen zu dieser Entwicklung hat der Nationale Krebsplan, der am 16.6.2008 vom Bundesministerium für Gesundheit, der Deutschen Krebsgesellschaft, der Deutschen Krebshilfe und der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren auf den Weg gebracht wurde. Von allen relevanten gesundheitspolitischen Institutionen wurde hier konsentiert: „Alle Krebspatienten erhalten bei Bedarf eine angemessene psychoonkologische Versorgung.“ [6].

Insgesamt wird psychoonkologische Unterstützung heute angeboten in Krebszentren, Rehabilitationskliniken, Krebsberatungsstellen sowie in onkologischen und psychotherapeutischen Praxen.

Psychische Belastungen nach Krebs

Grundlage für die Organisation der psychoonkologischen Versorgung sind empirische Daten über Art und Umfang der psychischen Belastung der PatientInnen.

Psychische Störungen (nach ICD) müssen dabei von Belastungen beziehungsweise Distress unterschieden werden. Unter Distress sind hohe (und behandlungsbedürftige) psychosoziale Belastungen zu verstehen, deren Merkmale aber nicht den Kriterien von ICD-Störungen (F-Diagnosen) entsprechen.

Wir gehen heute davon aus, dass etwa 32% aller KrebspatientInnen eine psychische Störung aufweisen [12]; am häufigsten sind Angststörungen, Depressionen und Anpassungsstörungen.

Eigenen, an 21 680 PatientInnen erhobenen Daten zufolge haben 33,5% der PatientInnen eine erhöhte Stressbelastung, die als Indikator für psychologischen Unterstützungsbedarf angesehen wird [2]. Im Einzelnen handelt es sich um die folgenden Probleme (Rangreihe):

- Angst haben vor dem Fortschreiten/der Ausweitung der Erkrankung,
- sich schlapp und kraftlos fühlen,
- früheren Hobbys nicht mehr nachgehen können,
- Schlafstörungen haben,
- Anspannung/Nervosität spüren,
- sich körperlich unvollkommen fühlen,
- Schmerzen haben,
- mangelndes Einfühlungsvermögen des Partners oder der Partnerin spüren,
- keine psychologischen ExpertInnen sprechen können,
- Informationsdefizite haben.

Die Indikationsstellung in den Krebszentren

Diese allgemeinen Kenntnisse helfen im Einzelfall nur wenig. Wie wird entschieden, welche PatientInnen einer psychoonkologischen Unterstützung bedürfen und welche nicht [9]? Klassischer Weise treffen in der stationären Krebsbehandlung behandelnde OnkologInnen die Entscheidung, bei welchen PatientInnen ein psychoonkologisches Konsil angefordert werden sollte und bei welchen nicht.

Wie diverse Studien gezeigt haben, ist diese Indikationsentscheidung häufig unzuverlässig [18]. Als Gründe auf ärztlicher Seite werden unter anderem genannt:

- Keine hinreichende Qualifizierung hinsichtlich sogenannter *communication skills*,
- Schwierigkeiten, nonverbale Hinweise zuzuordnen,
- Schwierigkeiten, mit den eigenen Emotionen umzugehen, wenn mit starken Emotionen von PatientInnen und Angehörigen konfrontiert,
- Angst, Emotionen hervorzurufen, die dann nicht adäquat beantwortet werden können,

- Schwierigkeiten im Umgang mit Verleugnung bei PatientInnen und
- Angst vor Stigmatisierung der PatientInnen.

Vor diesem Hintergrund haben sich national und international Leitlinien durchgesetzt, in denen die Durchführung eines speziellen Belastungsscreenings empfohlen wird. In den zertifizierten Krebszentren sind diese Screenings heute obligatorisch: „Zur Identifikation des Behandlungsbedarfs ist es erforderlich, ein Screening zu psychischen Belastungen durchzuführen.“ (DKG-Kriterien für Onkologische Zentren vom 17.7.2020)

In der klinischen Praxis wird dazu von PatientInnen ein kurzer psychologischer Test bearbeitet. Zeigt sich bei der Auswertung, dass ein definierter Schwellenwert überschritten wurde, so soll ein Psychoonkologe hin-

zugezogen werden [8, 20]. Abbildung 1 zeigt ein Beispiel eines solchen Tests, das sogenannte Distress-Thermometer.

Nutzung der Therapieangebote

Die Einführung des Distress Screenings hat die psychoonkologische Versorgung von KrebspatientInnen sicherlich verbessert. Trotzdem bleiben Probleme. Neben der noch unvollständigen Realisierung der Screening-Prozeduren in den Krebszentren ist etwas anderes bemerkenswert: Wir stellen fest, dass etwa die Hälfte der als belastet gescreenten Patienten psychoonkologische Unterstützungsangebote ablehnen [3, 14, 15].

Die Forschung hat bisher eine Reihe von Faktoren zusammengetragen, die eine solche Ablehnung wahrscheinlich machen. Hierzu

Das Distress-Thermometer

Anleitung:

ERSTENS: Bitte kreisen Sie am Thermometer rechts die Zahl ein (0-10) die am besten beschreibt, wie belastet Sie sich in der letzten Woche einschließlich heute gefühlt haben.



ZWEITENS: Bitte geben Sie an, ob Sie in einem der nachfolgenden Bereiche in der letzten Woche einschließlich heute Probleme hatten. Kreuzen Sie für jeden Bereich JA oder NEIN an.

| JA | NEIN | | JA | NEIN | |
|-----------------------|-----------------------|--|-----------------------|-----------------------|----------------------------------|
| <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | Praktische Probleme | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | Körperliche Probleme |
| <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | Wohnsituation | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | Schmerzen |
| <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | Versicherung | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | Übelkeit |
| <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | Arbeit/Schule | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | Erschöpfung |
| <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | Beförderung (Transport) | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | Schlaf |
| <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | Kinderbetreuung | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | Bewegung/Mobilität |
| <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | Finanzielle Sorgen | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | Waschen, Ankleiden |
| <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | Betreuung/Pflege Angehöriger | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | Äußeres Erscheinungsbild |
| | | | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | Atmung |
| | | Familiäre Probleme | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | Entzündungen im Mundbereich |
| <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | Im Umgang mit dem Partner | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | Essen/Ernährung |
| <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | Im Umgang mit den Kindern | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | Verdauungsstörungen |
| | | | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | Verstopfung |
| | | Emotionale Probleme | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | Durchfall |
| <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | Sorgen | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | Veränderungen beim Wasser lassen |
| <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | Ängste | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | Fieber |
| <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | Traurigkeit | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | Trockene/juckende Haut |
| <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | Depression | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | Trockene/verstopfte Nase |
| <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | Nervosität | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | Kribbeln in Händen/Füßen |
| <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | Verlust des Interesses an alltäglichen Aktivitäten | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | Angeschwollen/aufgedunsen fühlen |
| | | | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | Hitzewallungen/Schweißausbrüche |
| | | Spirituelle/religiöse Belange | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | Schwindel |
| <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | In Bezug auf Gott | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | Gedächtnis/Konzentration |
| <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | Verlust des Glaubens | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | Sexuelle Probleme |

Sonstige Probleme: _____

NCCN 1.2005 Distress Management Guideline. © National Comprehensive Cancer Network. Alle Rechte vorbehalten. Deutsche Version: Mehnert, A., Möller, D., Lehmann, C., Koch, U. (2006) Die deutsche Version des NCCN Distress-Thermometers - Empirische Prüfung eines Screening-Instrumentes zur Erfassung psychosozialer Belastung bei Krebspatienten. Zeitschrift für Psychiatrie, Psychologie und Psychotherapie, 54 (3), 219-223.

zählen fortgeschrittenes Alter, männliches Geschlecht, schlechte körperliche Verfassung, negative Einstellung gegenüber Psychologie, Scham, Verleugnung, falscher Zeitpunkt des Angebots, schlechtes Informiertsein über Psychoonkologie und andere. Die mangelnde Spezifität der Psychotherapieangebote und die Qualität der Patienteninformation sind hier als die Hauptschwachpunkte anzusehen.

Die ambulante psychoonkologische Versorgung

Die wichtigsten Träger der ambulanten psychotherapeutischen Versorgung in Deutschland sind die Krebsberatungsstellen und die niedergelassenen PsychotherapeutInnen.

Wir gehen nach der PsoViD-Studie von 2018 von bundesweit etwa 1380 psychologischen und ärztlichen PsychotherapeutInnen mit psychoonkologischem Schwerpunkt aus [17]. Die ambulante Psychotherapie wird im Rahmen der Richtlinien-Psychotherapie finanziert. Bedingung für die Kostenübernahme ist das Vorliegen einer psychiatrischen Diagnose. Diese Bedingung ist jedoch inadäquat für die Onkologie, denn es gibt eine große Zahl von KrebspatientInnen, die unter einer schwerwiegenden psychosozialen Störung leiden, die aber nicht den Kriterien für eine psychiatrische Erkrankung entspricht.

Der PsoViD-Studie zufolge gab es 2018 in Deutschland 370 Krebsberatungsstellen (inkl. Außenstellen). Hier ist eine positive Entwicklung zu verzeichnen, denn seit dem 1.9.2021 können Träger von ambulanten psychosozialen Krebsberatungsstellen eine 80%-Förderung durch die gesetzlichen beziehungsweise privaten Krankenversicherungen beantragen.

Zusammenfassung

Die psychoonkologische Unterstützung von Krebskranken konnte sich in den letzten Jahrzehnten zu einem festen Bestandteil der deutschen Krebsmedizin entwickeln. Etwa ein Drittel aller KrebspatientInnen ist so stark belastet, dass eine psychotherapeutische Unterstützung angezeigt ist. Die flächendeckende Organisation der Versorgung ist aber nach wie vor eine große Herausforderung. Das gilt für die Erreichbarkeit der betroffenen PatientInnen, die Finanzierung der Therapieangebote sowie die vollständige Integration in die onkologischen Behandlungsabläufe, zum Beispiel bezüglich der Tumordokumentation und der Beteiligung an Tumorboards. Auch in Klinikentlassungsberichten wird Psychoonkologie zu wenig thematisiert.

Literatur

1. Bahnson CB (1981) Stress and cancer: The state of the Art. *Psychosomatics* 22:207–220
2. Book K, Marten-Mittag B, Henrich G, et al. (2011). Distress screening in oncology-evaluation of the questionnaire on distress in cancer patients-short form (QSC-R10) in a German sample. *Psycho-Oncology* 20:287–293
3. Dilworth S, Higgins I, Parker V, et al. (2014) Patient and health professional's perceived barriers to the delivery of psychosocial care to adults with cancer: a systematic review. *Psycho-oncology* 23(6):601–12
4. Faller H, Schuler M, Richard M, et al (2013) Effects of psycho-oncologic interventions on emotional distress and quality of life in adult patients with cancer: Systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 31(6):782–793
5. Grossarth-Maticek R, Kanazir DT, Schmidt P, Vetter H (1982) Psychosomatic factors in the process of cancerogenesis. *Psychother Psychosom* 38:284–302
6. Herschbach P, Mandel T (2011) Psychoonkologische Versorgung im Nationalen Krebsplan. *Der Onkologe* 17:1107–1114
7. Herschbach P (2019) Psychoonkologie. Anspruch für die nächsten Jahre. *Der Onkologe* 25:96–101
8. Herschbach P (2021) Psychosoziales Screening. *Best Practice Onkologie* 16: 384–390
9. Herschbach P (2006) Behandlungsbedarf in der Psychoonkologie. *Der Onkologe* 12: 41–47
10. Holland JC (2002) History of Psycho-Oncology: Overcoming attitudinal and conceptual barriers (2002). *Psychosomatic Medicine* 64:206–221
11. Meerwein F (1981) Einführung in die Psychoonkologie. Bern Hand Huber
12. Mehnert A, Brähler E, Faller H, et al. (2014). Four-week prevalence of mental disorders in patients with cancer across major tumor entities. *J Clin Oncol* 32(31):3540–3546
13. Mukherjee S (2012) Der König aller Krankheiten. DuMont, Köln
14. Pichler T, Dinkel A, Marten-Mittag B, et al. (2019) Factors associated with the decline of psychological support in hospitalized patients with cancer. *Psychooncology* 28(10):2049–59
15. Pichler T, Herschbach P, Frank, T, et al. (2022) Barrieren der Inanspruchnahme psychoonkologischer Versorgung. *Der Onkologe*
16. Rennecker R, Cutler C (1952) Psychological Problems of Adjustment to Cancer of the Breast. *JAMA* 148(10), 833–838
17. Schulz H, Bleich CH, Bokemeyer C, et al. (2018) Psychoonkologische Versorgung in Deutschland: Bundesweite Bestandsaufnahme und Analyse. Wissenschaftliches Gutachten im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit. Universitätsklinikum Hamburg.
18. Söllner W, De Vries A, Steixner E, et al. (2001) How successful are oncologists in identifying patient distress, perceived social support, and need for psychosocial counselling? *Br J Cancer* 84:179–185
19. Spiegel D, Kraemer HC, Bloom JR, Gotthel E (1989) Effect of psychosocial treatment on survival of patients with metastatic breast cancer. *Lancet* 334:879–934
20. Stengel A, Dinkel A, Karger A, et al. (2021) Best Practice: psychoonkologisches Screening an Comprehensive Cancer Centers. *Forum* 36(4):278–283

Save the Date

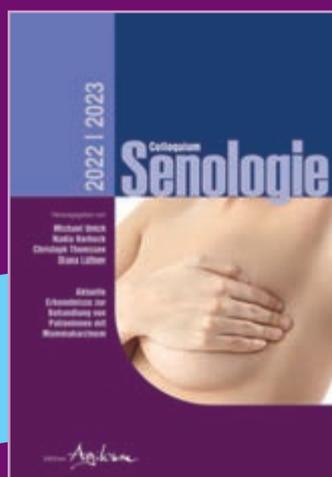
Colloquium Senologie

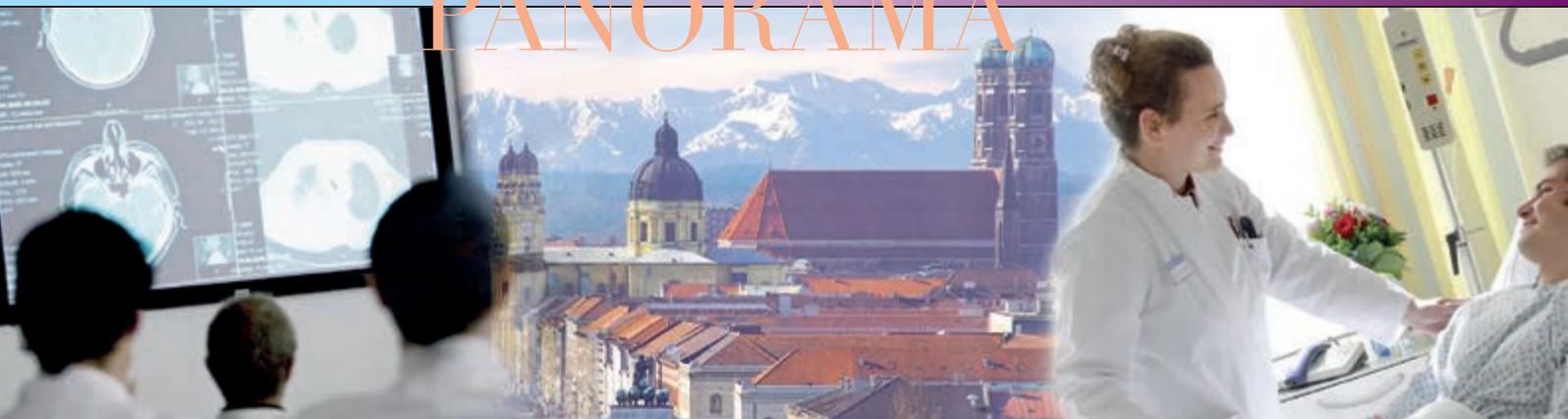
Praxisverändernde Entwicklungen
in der Brustkrebstherapie

Online-Fortbildung
und Buchpräsentation

Jetzt anmelden und
Fortbildungspunkte sichern!
www.Colloquium-Senologie.de

Mittwoch, 6. Juli 2022,
16:30 Uhr bis 20:30 Uhr





Patientenhaus des CCC München eröffnet

Markus Bessler,
Geschäftsführer Bayerische
Krebsgesellschaft e.V.

Ende April 2022 ist es eröffnet worden: das neue Patientenhaus des Comprehensive Cancer Centers München (CCC München) in der Nähe des Sendlinger Tors, genauer: in der alten Poliklinik des LMU Klinikums an der Pettenkofferstraße. Hier finden Krebspatientinnen und -patienten, ihre Angehörigen und Freunde ab sofort alle wichtigen unterstützenden Angebote unter einem Dach.

Die Angebote des neuen Hauses richten sich nicht nur an Krebspatientinnen und -patienten vor, während oder unmittelbar nach einer Behandlung, sondern auch an Menschen, die schon viele Jahre mit einer Krebserkrankung leben, außerdem an ihre Familienangehörigen und Freunde. Als einen „Gewinn für die gesamte Münchner Krebsmedizin und für jeden, der den Kampf gegen den Krebs aufnehmen muss“, bezeichnete bei der feierlichen Eröffnung Markus Blume, Bayerischer Staatsminister für Wissenschaft und Kunst, das Patientenhaus.

Therapiebegleitende und weitere unterstützende Angebote sind schon seit geraumer Zeit Teil der onkologischen Versorgung im CCC München. Das Tumorzentrum München etwa hält gleich drei Beratungsstellen für PatientInnen vor: eine psychosoziale Krebsberatungsstelle, eine Beratungsstelle für Ernährung sowie eine Beratungsstelle für Komplementärmedizin.

Im neuen Patientenhaus des CCC München wird dieses Angebot nun weiter ausgebaut. Als wichtige Kooperationspartner verstärken die Bayerische Krebsgesellschaft e.V. und der Verein lebensmut e.V. die psychosoziale Krebsberatung. Lebensmut e.V. bietet außerdem eine Familiensprechstunde an, in denen

die Bedürfnisse von Kindern krebskranker Eltern besonders berücksichtigt werden. Unter dem Stichwort #FreiRaum gibt es auch ein entsprechendes Angebot für Jugendliche und junge Erwachsene. Gruppen- und Einzelberatungen sollen schließlich auch im Rahmen des Projektes Krebs im Alter, kurz KiA, durchgeführt werden. Daneben wollen die Initiatoren – zu denen auch der Patientenbeirat des CCC München gehört – im Patientenhaus eine Vermittlungsstelle für medizinische Fragen und für Zweitmeinungen einrichten. Und nicht zuletzt sind auch regelmäßige offene Informationsveranstaltungen geplant.

In der Novemberausgabe der TZM/CCCM-News werden wir ausführlich über die Angebote und die jeweils Beteiligten berichten.



Corina Weixler,
Patientenbeirat CCC München



Prof. Wolfgang Hiddemann,
Vorstandsvorsitzender
lebensmut e.V.

Zugang zum Patientenhaus
in der Pettenkofferstraße 8a

Chronische lymphatische Leukämie



Dr. med. Manuela A. Hoechstetter

Klinik für Hämatologie, Onkologie, Immunologie, Palliativmedizin, Infektiologie und Tropenmedizin, München Klinik Schwabing

Der ubiquitäre Einsatz von zielgerichteten Substanzen anstelle der Chemo-Immuntherapie stellt einen Paradigmenwechsel im Management von therapiebedürftigen PatientInnen mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) dar. Aktuell werden in klinischen Studien folgende Fragestellungen zur Wahl der Erstlinien- beziehungsweise Rezidivtherapie untersucht: Welche Subgruppe profitiert von einer zeitlich limitierten Therapie, welche von einer kontinuierlichen Therapie? Welchen zusätzlichen Benefit bringt die Addition von anti-CD20 Antikörpern zu zielgerichteten Substanzen? Und schließlich: Wie wirksam sind die Kombinationen aus BTK-Inhibitoren (BTKi) und Bcl-2-Inhibitoren (Bcl-2i) unter Berücksichtigung potenzieller Nebenwirkungen?

Kürzlich publizierte Langzeitdaten aus den relevanten Zulassungsstudien bestätigen die Überlegenheit der zielgerichteten Substanzen gegenüber der Standard-Chemo-Immuntherapie, vor allem in Bezug auf das progressionsfreie Überleben. Teilweise liegen auch positive Ergebnisse für das Gesamtüberleben vor. PatientInnen mit unmutiertem IGHV-Status oder del(17p)/TP53-Mutation scheinen besonders von einer kontinuierlichen BTKi-Therapie zu profitieren. Bei der Bcl-2i-basierten, zeitlich limitierten Therapie führt die Verwendung des anti-CD20 Antikörpers Obinutuzumab anstelle von Rituximab zu höheren nicht messbaren MRD-Raten (uMRD-Raten). Neue Studienergebnisse umfassen erste Wirksamkeitsdaten von chemotherapiefreien Kombinationen, bestehend aus BTKi und Bcl-2i, die in aktuell rekrutierenden Studien randomisiert geprüft werden. Nichtkovalente BTKi, mit denen sich die klassischen Resistenzmutationen in der BTK überwinden lassen, werden ebenfalls in klinischen Studien untersucht.

Frühe Stadien der CLL: „watch and wait“ bleibt der Standard

Etwa 80% aller neu diagnostizierten CLL-PatientInnen befinden sich in einem frühen Stadium und bedürfen nach den Kriterien des International Workshop for CLL (iwCLL) von 2018 keiner Therapie [9].

Das CLL12-Protokoll der Deutschen CLL-Studiengruppe prüfte den risikoadaptierten Einsatz von Ibrutinib als kontinuierliche Therapie bis zum Progress oder bis zur Unverträglichkeit versus Placebo bei asymptomatischen PatientInnen. Zwar konnte wie erwartet das ereignisfreie Überleben (EFS) signifikant verbessert werden, Daten zum Gesamtüberleben, die zu einem Strategiewechsel führen würden, liegen nach 31 Monaten medianen Follow-ups aber noch nicht vor. Daher wird für diese PatientInnen weiterhin außerhalb von klinischen Studien auch bei Vorliegen einer del(17p)/TP53-Mutation die „watch and wait“-Strategie favorisiert [10].

Erstlinientherapie der aktiven CLL

Die neuen Therapieempfehlungen wurden im September 2020 in der aktuellen Onkopedia-Leitlinie veröffentlicht [18]. Die Empfehlungen zur Erstlinientherapie der symptomatischen oder aktiven CLL orientieren sich am genetischen Risikoprofil des oder der PatientIn. PatientInnen mit Nachweis einer del(17p)/TP53-Mutation, eines komplexen Karyotyps oder eines unmutierten IGHV-Status haben eine schlechtere Prognose und sollten ausschließlich mit zielgerichteten Therapieprotokollen behandelt werden. Auch jüngere, fitte PatientInnen, die für eine Chemo-Immuntherapie mit Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) geeignet wären, profitieren unabhängig vom genetischen Risiko von zielgerichteten Therapieprotokollen [15]. Lediglich bei älteren PatientInnen wird bei günstigem genetischem Risikoprofil die Chemo-Immuntherapie noch empfohlen (Abb. 1).

Beim virtuellen Jahrestreffen der Europäischen Hämatologie-Gesellschaft (EHA) im Juni 2021 und der amerikanischen Gesellschaft für Hämatologie (ASH) im Dezember 2021 wurden (Langzeit)daten aus folgenden Studien präsentiert:

- **RESONATE-2**
(Ibrutinib versus Chlorambucil)
- **iLLUMINATE**
(Ibrutinib plus Obinutuzumab versus Chlorambucil plus Obinutuzumab)
- **E1912 und FLAIR**
(Ibrutinib plus Rituximab versus FCR)
- **CLL14**
(Venetoclax plus Obinutuzumab versus Chlorambucil plus Obinutuzumab)
- **ELEVATE TN**
(Acalacrutinib versus Acalabrutinib plus Obinutuzumab versus Idelalisib plus Rituximab oder Bendamustin/Rituximab)

RESONATE-2 und iLLUMINATE

Vor allem PatientInnen mit Risikofaktoren wie einem unmutierten IGHV-Status oder einer del(17p)/TP53-Mutation zeigen unter einer kontinuierlichen Therapie mit BTKi ein längeres progressionsfreies Überleben als unter einer zeitlich limitierten Bcl-2i-basierten Therapie (cross trial), allerdings gibt es noch keine randomisierten Studiendaten zu einem direkten Vergleich [4, 12].

E1912 und FLAIR: Ibrutinib plus Rituximab

In der E1912-Studie konnte bei jüngeren PatientInnen (<70 Jahre), die mehr als 5 Jahre Ibrutinib einnehmen, der signifikante Überlebensvorteil von Ibrutinib plus Rituximab versus Fludarabin, Cyclophosphamid, Rituximab (FCR) bestätigt werden [14]. Die FLAIR-Studie untersuchte zusätzlich die MRD-Negativität in beiden Therapiearmen (Ibrutinib plus Rituximab versus FCR). Obwohl die Rate der MRD-negativen PatientInnen in der FCR-Gruppe höher war, zeigte sich ein signifikant besseres PFS für Ibrutinib plus Rituximab [6].

Update CLL

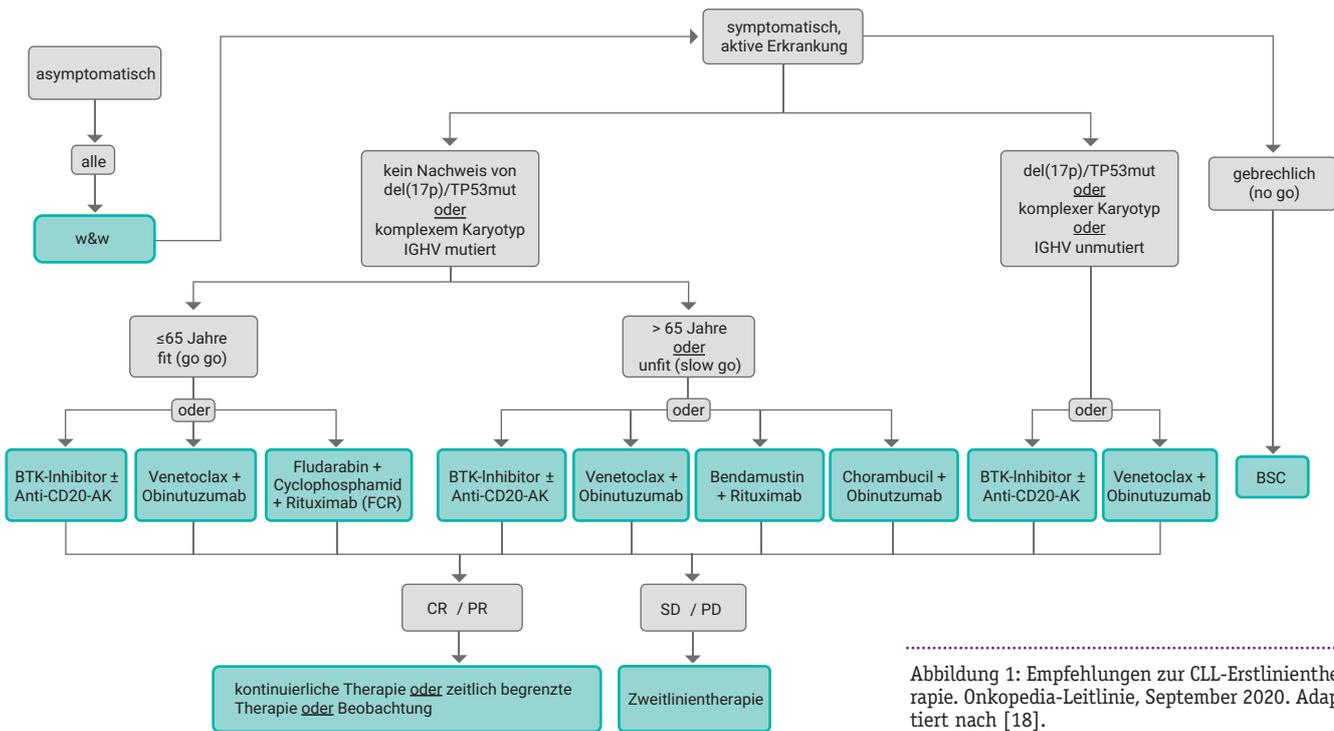


Abbildung 1: Empfehlungen zur CLL-Erstlinientherapie. Onkopedia-Leitlinie, September 2020. Adaptiert nach [18].

CLL14: Venetoclax plus Obinutuzumab (zeitlich limitiert)

Die schon bei der ASH-Jahrestagung 2020 gezeigten guten MRD-Ergebnisse für die Kombinationstherapie mit Venetoclax plus Obinutuzumab spiegeln sich auch im Langzeitüberleben wider [2].

Al-Sawaf et al. hatten bereits 2020 in Lancet Oncology über eine auch 2 Jahre nach Behandlungsende bestehende signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens berichtet, und zwar mit der Kombinationstherapie Venetoclax plus Obinutuzumab gegenüber einer Chemo-Immuntherapie mit Chlorambucil und Obinutuzumab: HR 0,31; Median nicht erreicht [3].

In der nun vorgestellten 4-Jahres-Analyse (Medianes follow up 52,4 Monate) zeigte sich weiterhin ein signifikant längeres progressionsfreies Überleben für die mit Venetoclax plus Obinutuzumab behandelten PatientInnen: 74% der Ven0-PatientInnen waren zu diesem Zeitpunkt progressionsfrei, im Vergleich zu 35,4% unter OC1b. Das Risiko für Krankheitsprogression oder Tod war bei der Kombinationstherapie mit Venetoclax plus Obinutuzumab um 67% gegenüber der Chemo-Immuntherapie mit Chlorambucil plus Obinutuzumab reduziert [1].

Verglichen mit Chlorambucil plus Obinutuzumab bestand der Vorteil im progressionsfreien Überleben unabhängig vom TP53-Mutationsstatus (Median 49,0 Monate versus

20,8 Monate, HR 0,44), wobei sich jedoch über beiden Gruppen hinweg zeigte, dass das progressionsfreie Überleben bei PatientInnen mit einer del(17p)/TP53-Mutation deutlich kürzer war im Vergleich zu PatientInnen ohne TP53-Aberrationen.

Sowohl bei PatientInnen mit mutiertem als auch solchen mit unmutiertem IGHV zeigte sich die Kombinationstherapie mit Venetoclax plus Obinutuzumab bezüglich des progressionsfreien Überlebens signifikant der Therapie mit Chlorambucil plus Obinutuzumab überlegen (Abb. 2). In beiden Armen war das progressionsfreie Überleben länger bei PatientInnen mit mutiertem IGHV gegenüber PatientInnen mit unmutiertem IGHV [1].

Glow-Studie: Venetoclax plus Ibrutinib (zeitlich limitiert)

Die Glow-Studie verglich die zeitlich limitierte Kombination von Ibrutinib plus Venetoclax über 12 Monate mit Chlorambucil plus Obinutuzumab über 6 Monate in der Erstlinientherapie bei älteren PatientInnen mit Komorbidität und ohne del(17p)/TP53-Mutation. Nach einer medianen Beobachtungszeit von 34 Monaten zeigte sich eine PFS-Rate von 80,5% für Ibrutinib plus Venetoclax versus 35,8% für Chlorambucil plus Obinutuzumab (Abb. 3, Seite 20). mit einer deutlich höheren uMRD-Rate $<10^{-4}$ sowohl im peripheren Blut ($p=0,0259$) als auch im Knochenmark ($p<0,0001$) [13].

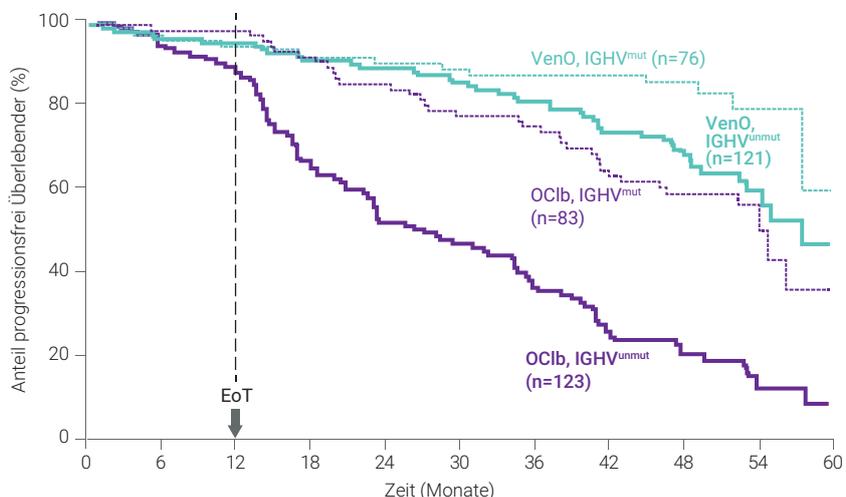


Abbildung 2: Progressionsfreies Überleben, abhängig von Therapie und IGHV-Mutationsstatus, in der CLL14-Studie. Ven0 Venetoclax/Obinutuzumab, OC1b Obinutuzumab/Chlorambucil, EoT Ende der Therapie. Adaptiert nach [1].



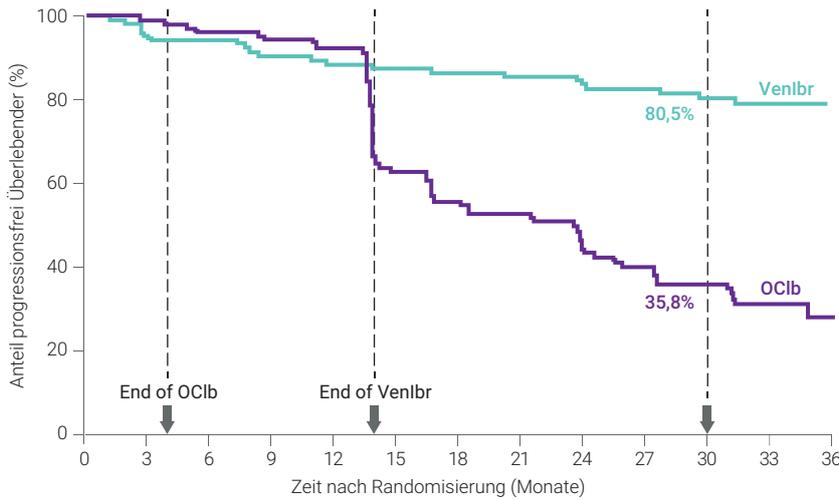


Abbildung 3: Progressionsfreies Überleben nach zeitlich limitierter Gabe von Obinutuzumab/Chlorambucil (OC1b) versus Venetoclax/Ibrutinib (VenIbr) in der Glow-Studie. Adaptiert nach [13].

CLL13: Venetoclax plus Ibrutinib plus Obinutuzumab (zeitlich limitiert)

Erste klinische Ansprechdaten und MRD-Daten (peripheres Blut: 4-Farben-Immunzytologie und NGS) liegen auch aus der vierarmigen CLL13-Studie der DCLLSG vor. Sie verglich FCR/BR (SCIT) versus Rituximab plus Venetoclax (RVe) versus Obinutuzumab plus Venetoclax (GVe) versus Venetoclax plus Ibrutinib plus Obinutuzumab (GIVe) bei fitten PatientInnen ohne del(17p)/TP53-Mutation in der Erstlinie. Das beste Ansprechen konnte mit GIVe erreicht werden. Die unvollständige hämatologische Komplettremissionsrate (CRi) betrug 61,9%.

Die beiden Obinutuzumab-haltigen Regime zeigten eine deutlich bessere uMRD-Rate (GiVe 92,2%; GVe 86,5%) als die Rituximab-haltigen Regime (Abb. 4) [7]. Dies konnten Fürstenau et al. mithilfe der NGS-MRD-Rate,

in der uMRD bis zu einem Level von $<10^{-6}$ gemessen wird, bestätigen [8]. Bemerkenswert ist die deutlich höhere Rate an Grad-3/4-Infektionen im GIVe-Arm.

CLL17: Ibrutinib versus VenObi versus VenIbr (chemotherapiefrei)

Die prospektive CLL17-Studie der DCLLSG, welche im letzten Jahr aktiviert wurde, vergleicht die Wirksamkeit und Sicherheit einer Ibrutinib-Monotherapie mit einer zeitlich limitierten Therapie, bestehend aus Venetoclax plus Obinutuzumab oder Ibrutinib plus Venetoclax bei bisher unbehandelten fitten und unfitten PatientInnen, inklusive del(17p)/TP53-Mutation.

CLL16: GAVe versus VenObi

Die aktuell rekrutierende zweiarmige Nachfolgestudie CLL16 vergleicht zeitlich limitiertes Venetoclax plus Obinutuzumab versus zeitlich

limitiertes Venetoclax plus Acalabrutinib plus Obinutuzumab (GAVe) in der Erstlinie bei fitten und unfitten PatientInnen mit del(17p)/TP53-Mutation.

SEQUOIA: Zanubrutinib

Die Phase-III-Studie SEQUOIA untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit des selektiven BTK-Inhibitors Zanubrutinib bei PatientInnen mit unbehandelter CLL/SLL ohne 17p-Deletion versus Bendamustin plus Rituximab. Die PatientInnen erhielten entweder Zanubrutinib in einer Dosis von 160 mg zweimal täglich bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität oder Bendamustin (90mg/m² an Tag 1 und Tag 2) plus Rituximab (500 mg/m² in Zyklus 1, 375 mg/m² in den Zyklen 2–6) für sechs 28-tägige Zyklen. Es wurden PatientInnen eingeschlossen, die entweder mindestens 65 Jahre alt oder für eine Therapie mit FCR ungeeignet waren.

Bei der ASH-Jahrestagung 2021 wurden nun neue Daten hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens vorgestellt. So konnte eine im Vergleich zu den im BR-Arm behandelten PatientInnen signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens über 24 Monate für PatientInnen gezeigt werden, die Zanubrutinib erhalten hatten (HR 0,42). Hinsichtlich des IGHV-Status profitierten lediglich die PatientInnen mit unmutiertem IGHV von der Behandlung mit Zanubrutinib (HR 0,24).

Zu den häufigen Nebenwirkungen einer Zanubrutinib-Therapie gehörten Infektionen und – wie bei BTKi zu erwarten – geringgradige Blutungen. Der Anteil der PatientInnen mit Vorhofflimmern war mit 3,3% hingegen gering [17].

Neues zur Rezidivtherapie der CLL

Die Wahl der Rezidivtherapie richtet sich wie in der Erstlinie nach der genetischen Risikokonstellation, sie unterscheidet sich je nach primär gewählter Erstlinientherapie (Abb. 5).

ELEVATE-RR: Acalabrutinib versus Ibrutinib (kontinuierlich)

Die Phase-III-Studie ELEVATE-RR hat in einem Head-to-Head-Vergleich die PFS-bezogene Nichtunterlegenheit von Acalabrutinib gegenüber Ibrutinib bei zuvor behandelter Hochrisiko-CLL gezeigt. Interessant ist vor allem, dass das Nebenwirkungsprofil von Acalabrutinib aufgrund von weniger off-target Effek-

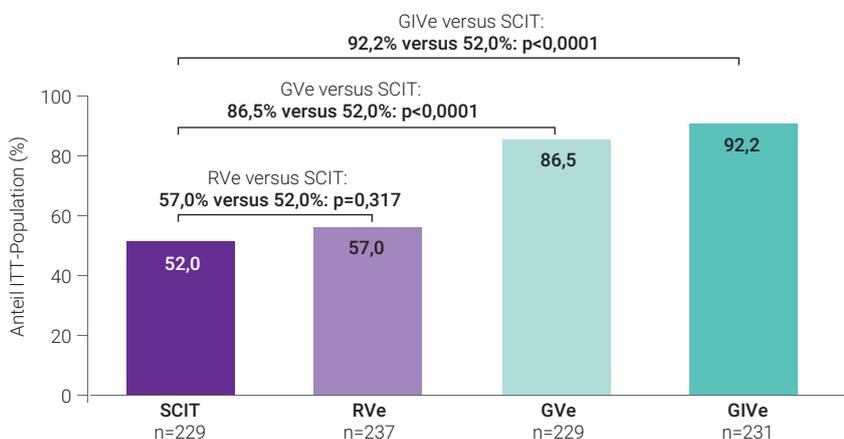


Abbildung 4: uMRD-Raten bei fitten PatientInnen ohne del(17p)/TP53-Mutation aus der vierarmigen CLL13-Studie. SCIT Standard-Chemo-Immuntherapie mit FCR/BR, RVe Rituximab plus Venetoclax, GVe Obinutuzumab plus Venetoclax, GIVe Venetoclax plus Ibrutinib plus Obinutuzumab. Adaptiert nach [7].

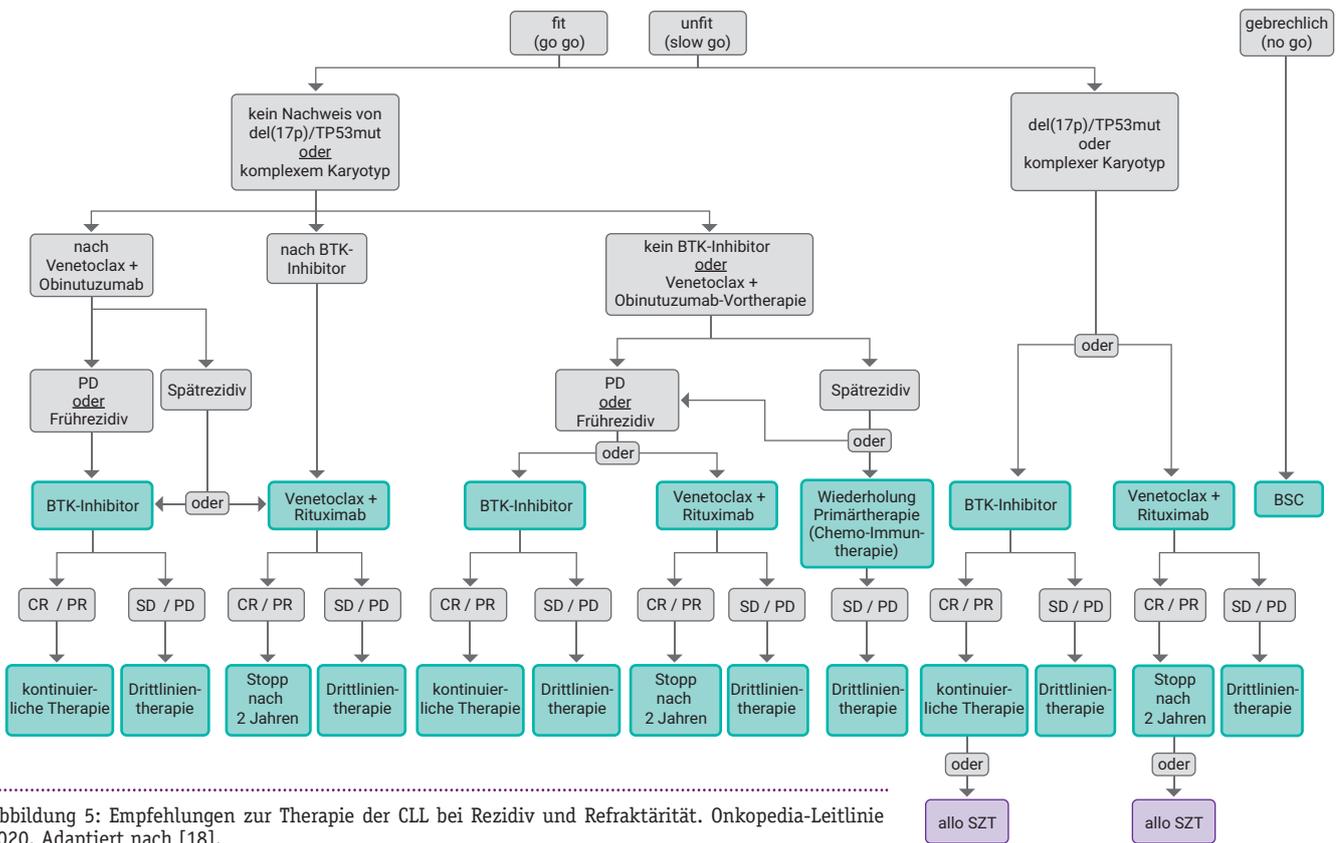


Abbildung 5: Empfehlungen zur Therapie der CLL bei Rezidiv und Refraktärität. Onkopedia-Leitlinie 2020. Adaptiert nach [18].

ten günstiger erscheint, vor allem Vorhofflimmern oder arterielle Hypertension treten seltener auf [5].

Next-Generation BTK-Inhibitor LOXO-305

Pirtobrutinib (LOXO-305) ist ein hochselektiver, nichtkovalenter bindender BTKi, der sowohl die C481-Wildtyp- als auch die C481-mutierte Bruton-Tyrosinkinase hemmt. BTK-C481-Mutationen sind der häufigste Grund für eine Progression der CLL unter kovalent bindenden BTK-Inhibitoren.

Die multizentrische Phase-I/II-Studie BRUIN untersuchte Pirtobrutinib bei 323 PatientInnen mit verschiedenen B-Zell-Neoplasien (davon 170 PatientInnen mit CLL/SLL), die zuvor mindestens 2 Therapielinien erhalten hatten. Der Großteil der PatientInnen mit CLL/SLL bekam bereits eine Vortherapie mit einem BTKi, einem Anti-CD20-Antikörper oder einer Chemotherapie [11].

Bei den mit einem BTKi vorbehandelten PatientInnen betrug die Ansprechrate 62%, wobei PatientInnen mit einer Nachbeobachtungszeit von mindestens 10 Monaten über die Zeit ein verbessertes Ansprechen (ORR 86%) zeigten. Die Ansprechraten waren bei PatientInnen, die zuvor wegen eines Progresses eine Therapie mit einem BTK-Inhibitor abgebrochen hatten, mit 67% ähnlich

hoch wie bei PatientInnen, die wegen Nebenwirkungen oder aus anderen Gründen die Therapie beendet hatten (52%). Anhand des BTK-C481-Mutationsstatus ließ sich nicht vorhersagen, ob der oder die PatientIn von einer Therapie mit Pirtobrutinib profitiert.

Insgesamt war die Verträglichkeit von Pirtobrutinib gut, die häufigste Grad-3/4-Nebenwirkung war mit 10% eine Neutropenie [11].

Lesen Sie weiter auf Seite 22.

Impressum TZM/CCCM-News
ISSN: 1437-8019. © 2022 by Tumorzentrum München und LUKON Verlagsgesellschaft mbH, München

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

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

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

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

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

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

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

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

Direktor CCC^{TMU} und CCC München
Prof. Dr. med. H. Algül, Direktor Krebszentrum CCC^{TMU}, 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

Layout, Grafik und Illustration
Charlotte Schmitz, 42781 Haan

Bildnachweis
Titel, Seite 17: Steffen Hartmann, LMU Klinikum München; Seite 22: Brustzentrum, Frauenklinik, LMU Klinikum München

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

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.

Druck
Flyeralarm, 97080 Würzburg; Printed in Germany

Auflage 2.500 Exemplare

Zusammenfassung

- In der Erstlinie erzielen Kombinationstherapien wie das auf 12 Monate limitierte VenO lang anhaltende Remissionen nach Therapieende und tiefe molekulare Remissionen. PatientInnen mit del(17p)/TP53-Mutation, sowie PatientInnen mit unmutiertem IGHV-Status haben im Vergleich zu PatientInnen ohne diese Mutationen ein kürzeres PFS (CLL14).
- PatientInnen mit unmutiertem IGHV-Status oder del(17p)/TP53-Mutation profitieren von einer kontinuierlichen BTKi-basierten Langzeittherapie im Vergleich zur SCIT (RESONATE-2, ILLUMINATE, E1912, FLAIR, ELEVATE-TN).
- Zweit-Generations-BTKi wie Acalabrutinib und Zanubrutinib zeigen ein günstigeres Nebenwirkungsprofil im Vergleich zu Ibrutinib aufgrund höherer BTK-Spezifität (ELEVATE-RR, SEQUOIA).
- Venetoclax plus Ibrutinib zeigen in der Erstlinie auch nach Therapieende anhaltende Remissionen, perspektivisch könnten sie bald neuer Standard in der Erstlinie werden (Glow).
- Pirtobrutinib (nichtkovalent bindender, Dritt-Generations-BTKi) ist in Phase-I/II sicher und wirksam und überwindet die klassische BTK-Resistenzmutation (BRUIN).

Literatur:

1. Al-Sawaf O, Zhang C, Lu T, et al. (2021) Minimal Residual Disease Dynamics after Venetoclax-Obinutuzumab Treatment: Extended Off-Treatment Follow-up From the Randomized CLL14 Study. *J Clin Oncol* 20;39(36):4049-4060
2. Al-Sawaf O, Zhang C, Robrecht S, et al. (2020) Clonal Dynamics after Venetoclax-Obinutuzumab Therapy: Novel Insights from the Randomized, Phase 3 CLL14 Trial. *ASH 2020*, abstr 127
3. Al-Sawaf O, Zhang C, Tandon M, et al. (2020) Venetoclax plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL14): follow-up results from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 21(9):1188-1200
4. Barr PM, Owen C, Robak T, et al. (2022) Up to 8 Years Follow-up From RESONATE-2: First-Line Ibrutinib Treatment for Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. *Blood Adv* 2022 Apr 4;bloodadvances.2021006434. doi: 10.1182/bloodadvances.2021006434. Epub ahead of print
5. Byrd JC, Hillmen P, Ghia P, et al. (2021) Acalabrutinib Versus Ibrutinib in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia: Results of the First Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol* 39(31):3441-3452
6. Collett L, Howard DR, Munir T, McParland L, et al. (2017) Assessment of ibrutinib plus rituximab in front-line CLL (FLAIR trial): study protocol for a phase III randomised controlled trial. *Trials* 18(1):387
7. Eichhorst B, Niemann C, Kater AP, et al. (2021) 71 A Randomized Phase III Study of Venetoclax-Based Time-Limited Combination Treatments (RVE, GVE, GIVE) Vs Standard Chemoimmunotherapy (CIT: FCR/BR) in Frontline Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) of Fit Patients: First Co-Primary Endpoint Analysis of the International Inter-group GAIA (CLL13) Trial. *ASH 2021*, abstr 71A
8. Fürstenau M, Schilhabel A, Robrecht S, et al. (2021) 72 High Resolution Assessment of Minimal Residual Disease (MRD) By Next-Generation Sequencing (NGS) and High-Sensitivity Flow Cytometry (hsFCM) in the Phase 3 GAIA (CLL13) Trial. *ASH 2021*, abstr 72
9. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. (2018) iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood* 131(25):2745-2760
10. Langerbeins P, Zhang C, Robrecht S, et al. (2022) The CLL12 trial: ibrutinib vs placebo in treatment-naïve, early-stage chronic lymphocytic leukemia. *Blood* (2022) 139(2): 177-187
11. Mato AR, Pagel JM, Coombs CC, et al. (2021) Pirtobrutinib, A Next Generation, Highly Selective, Non-Covalent BTK Inhibitor in Previously Treated CLL/SLL: Updated Results from the Phase 1/2 BRUIN Study. *ASH 2021*, abstr 391
12. Moreno C, Greil R, Demirkan F, et al. (2022) First-line treatment of chronic lymphocytic leukemia with ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab: final analysis of the randomized, phase 3 ILLUMINATE trial. *Haematologica* doi: 10.3324/haematol.2021.279012. Online ahead of print
13. Munir T, Moreno C, Owen C, et al. (2021) 70 First Prospective Data on Minimal Residual Disease (MRD) Outcomes after Fixed-Duration Ibrutinib Plus Venetoclax (Ibr+Ven) Versus Chlorambucil Plus Obinutuzumab (Cib+O) for First-Line Treatment of CLL in Elderly or Unfit Patients: The Glow Study. *ASH 2021*, abstr 70
14. Shanafelt TD, Wang XV, Hanson CA, et al. (2022) Long-term Outcomes for Ibrutinib-Rituximab and Chemoimmunotherapy in CLL: Updated Results of the E1912 Trial. *Blood*; blood.2021014960. doi: 10.1182/blood.2021014960. Online ahead of print
15. Shanafelt TD, Wang XV, Kay NE et al. (2019) Ibrutinib-Rituximab and Chemoimmunotherapy for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 381(5): 432-443
16. Sharmann JP, Egyed M, Jurczak W, et al. (2020) Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naïve chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet* 395(10232): 1278-1291
17. Tam CS, Giannopoulos K, Jurczak W, et al (2021) SEQUOIA: Results of a Phase 3 Randomized Study of Zanubrutinib versus Bendamustine + Rituximab (BR) in Patients with Treatment-Naïve (TN) Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL) Trial. *ASH 2021*, abstr 396
18. Wendtner CM, Dreger P, Eichhorst B et al. (2020) Onkopedia Guidelines. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-lymphatische-leukaemie-ll/@guideline/html/index.html> (zugegriffen am 14.5.2022)



Neue Leitung der TZM-Projektgruppe Mammakarzinom

Anfang Mai hat die Projektgruppe Mammakarzinom eine neue Leitung gewählt: Frau PD Dr. Rachel Würstlein und PD Dr. Johannes Ettl. Damit wird in einer Projektgruppe erstmals eine Doppelspitze aus dem LMU Klinikum und aus dem Klinikum rechts der Isar der TUM aktiv. Dem bisherigen Projektgruppenleiter Dr. Ingo Bauerfeind, Landshut, dankte Prof. Volkmar Nüssler im Namen des Tumorzentrums für 10 Jahre erfolgreiche Arbeit.

Die nächste Projektgruppen-Sitzung ist für Donnerstag, den 28. Juli 2022 einberufen worden. Dort werden die stellvertretenden Vorsitzenden gewählt. Die Gruppe versteht sich als regionales Netzwerk Mammakarzinom und wird weiterhin interdisziplinär sowie fachgruppen- und sektorübergreifend arbeiten.

Panorama

Neue Manuale „Corpus uteri“ und „Supportive Maßnahmen“

Im April und Mai 2022 sind zwei neue Ausgaben der Blauen Manuale erschienen und jeweils in einem Symposium vorgestellt worden. Anfang April stellte Professorin Doris Mayer gemeinsam mit ihren Co-Referierenden die mittlerweile vierte Auflage des Manuals „Malignome des Corpus uteri“ vor. Mitte Mai 2022 folgte das in Rekordzeit von gut einem halben Jahr entstandene Manual „Supportive Maßnahmen in der Hämatologie und Onkologie“ unter der Federführung von Professorin Christina Rieger.

Beide Werke sind für Mitglieder des TZM kostenfrei über die Geschäftsstelle zu beziehen. In der Datenbank www.blaue-manuale.de sind sie darüber hinaus passwortgeschützt in einer regelmäßig aktualisierten Datenbank verfügbar. Auch Videoaufzeichnungen der Einführungssymposien sind dort abrufbar.

„Molekulare Subgruppen weisen den Weg.“



Professor Sven Mahner zu den Highlights von der SGO-Jahrestagung 2022

Ende März dieses Jahres hat die LMU-Frauenklinik zum ersten Mal eine Nachlese zur Jahrestagung der amerikanischen Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie initiiert. Welchen Stellenwert hat die SGO-Jahrestagung mittlerweile? Was waren die Kernaussagen zu den vier wichtigen gynäo-onkologischen Indikationen? Professor Sven Mahner, Direktor der LMU-Frauenklinik, stand der TJM/CCCM-Redaktion Rede und Antwort*.

Herr Professor Mahner, die SGO-Jahrestagung ist im Bewusstsein der meisten Gynäko-Onkologen in Deutschland nur wenig verankert. Aber das Interesse der Community an dieser Veranstaltung scheint zu wachsen, warum?

■ **Mahner:** Das liegt sicher an der immer besser werdenden Qualität der auf der SGO-Jahrestagung vorgestellten Studien. So wie in der Onkologie insgesamt der ESMO-Kongress gegenüber der ASCO-Jahrestagung an Bedeutung gewonnen hat, so hat sich die SGO-Jahrestagung hinsichtlich gynäo-onkologischer Themen gegenüber dem ASCO emanzipiert. Und es kommt noch etwas hinzu, womit wir alle nicht gerechnet hätten: Durch die pandemiebedingt zwei Jahre lang nur digital durchgeführten internationalen Kongresse sind wir weltweit als wissenschaftliche Community tatsächlich noch weiter zusammengedrückt. Und diese engere Vernetzung wird sicher bleiben.

Also mal ein positiver Nebeneffekt der Pandemie. Auch die Münchner Nachlese ist rein virtuell gelaufen.

■ **Mahner:** So ist es, und wir hatten mehr als einhundert Teilnehmende. Das finde ich angesichts des großen Angebots an virtuellen Fortbildungen ehrlich bemerkenswert.

Was waren die Inhalte?

■ **Mahner:** Wir haben uns bei unserer Nachlese auf die vier Haupt-Entitäten konzentriert, also auf das Endometrium-, das Zervix-, das Vulva- und auf das Ovarialkarzinom. Ein einziges herausstechendes Highlight gab es nicht, sondern mehrere wichtige Weiterentwicklungen. Speziell beim Endometrium- und beim Vulvakarzinom zeichnet sich ab, dass molekulare Untergruppen für die Therapie immer wichtiger werden. Sie werden künftig den Weg zur Therapie weisen. Dass ein Zervixkarzinom nur offen und nicht minimalinvasiv operiert werden darf, weil Patientinnen dann länger leben, wurde noch einmal deutlich mit weiteren Auswertungen der LACC-Studie belegt. Und auch beim Ovarialkarzinom gibt es wichtige Arbeiten zur Fokussierung der PARP-Inhibitor-Therapie. Es scheint so, als würden in absehbarer Zeit neue Tests zur Messung der homologen Rekombinationsdefizienz, kurz HRD, zur Verfügung stehen.

Endometriumkarzinom



„Die molekulare Klassifikation des Endometriumkarzinoms gewinnt zunehmend Bedeutung für die Festlegung der individuellen Therapie.“

Prof. Fabian Trillsch

Lassen Sie uns das Endometriumkarzinom genauer besprechen.

■ **Mahner:** Sehr gern. Professor Trillsch aus unserer Klinik hat die neuen Erkenntnisse zur molekularen Klassifikation präsentiert. Etwas vereinfacht gesagt, unterteilen wir Karzinome in 4 Gruppen: solche mit einer sogenannten POLE-Hypermuation, solche mit Mikrosatelliten-Instabilität, solche mit p53-Mutation und den Rest.

Wie sind diese molekularen Typen mit kürzerem oder längerem Überleben assoziiert?

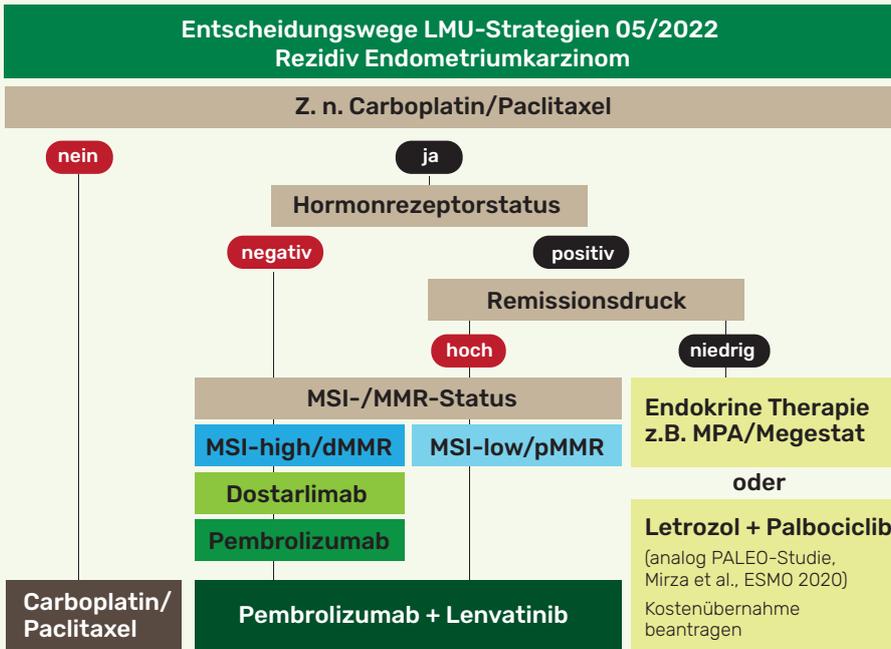
■ **Mahner:** Dazu gab es beim SGO eine Übersichtsarbeit vom Memorial Sloan Kettering Cancer Center in New York. Grob gesagt kann man davon ausgehen, dass Patientinnen, die an einem Endometriumkarzinom mit POLE-Hypermuation erkrankt sind, 3 Jahre nach Diagnose noch alle leben. Die Gesamtüberlebensrate für Patientinnen mit hoher Mikrosatelliten-Instabilität beträgt nach 3 Jahren knapp 94%, bei Vorliegen einer p53-Mutation allerdings nur 70%.

Was bedeuten diese Erkenntnisse praktisch?

■ **Mahner:** Diese neue Einteilung muss unsere Therapiealgorithmen prägen. Nicht mehr die Einteilung in Typ-I- oder Typ-II-Endometriumkarzinom ist wichtig, sondern die Zuordnung zu einer der molekularen Subgruppen. Damit können wir Phänomene verstehen, die uns früher einigermaßen ratlos gemacht haben, die wir jedenfalls nicht erklären konnten.

Nämlich?

■ **Mahner:** Es gibt Frauen mit einem Endometriumkarzinom im Stadium IA, also sehr früh diagnostiziert und behandelt, die aber dennoch Metastasen bekommen und versterben. Umgekehrt haben wir immer wieder Frauen mit sehr großen



Tumoren gesehen, bei denen wir nach erfolgter Operation zum Beispiel eine Strahlentherapie verordnen wollten, die Patientin sie aber abgelehnt hat. Und trotzdem ist diese Patientin letztlich geheilt worden. Heute wissen wir, dass die Frau mit dem vermeintlich leicht zu behandelnden Tumor im Stadium IA sehr wahrscheinlich eine p53-Mutation aufwies und deshalb von vornherein ein hohes Risiko hatte. Oder es lag eine hohe Mikrosatelliten-Instabilität mit einer Mismatch-Repair-Defizienz vor, und deshalb trug sie ein hohes Risiko. Bei der Frau mit dem großen Tumor bestand wahrscheinlich eine POLE-Hypermuation, die sie letztlich trotz des großen Tumors überleben ließ.

Welche Konsequenzen haben diese Erkenntnisse für die klinische Routine?

■ **Mahner:** Klassischerweise wird zunächst eine Ausschabung gemacht. Anhand des Abradats wird die Diagnose gestellt und anschließend wird die Patientin hysterektomiert. Wenn sich dann herausstellt, dass der Tumor sehr groß ist oder irgendwelche Komplikationen zu befürchten sind, erfolgt die Vorstellung in einem größeren Zentrum.

Und was ist daran suboptimal?

■ **Mahner:** Es sind mehrere Chancen vergeben worden, wichtige Erkenntnisse zu generieren: Anhand des Abradats hätte man zusätzlich den molekularen Subtyp ermitteln können. Möglicherweise wäre es auch sinnvoll gewesen, zusammen mit der

Hysterektomie eine Sentinellymphknoten-Untersuchung vorzunehmen, um zu prüfen, ob eine Lymphonodektomie notwendig ist oder nicht. Wenn die Gebärmutter aber einmal entfernt ist, geht das nicht mehr. Und so kann es sein, dass die Patientin ins Zentrum überwiesen wird und ein zweites Mal operiert werden muss – was hätte vermieden werden können.

Welchen Behandlungspfad würden Sie bevorzugen?

■ **Mahner:** Es geht darum, die Behandlungsstrategie klar definiert zu haben, bevor hysterektomiert wird. Mit anderen Worten: Nach der Abrasio werden alle pathologisch wichtigen Informationen abgeleitet. Dieser Befund wird im Tumorboard besprochen, danach die Therapie festgelegt.

Wie sieht die systemische Therapie aus?

■ **Mahner:** Eine adjuvante systemische Therapie ist beispielsweise notwendig bei high grade und p53-mutierten Karzinomen. Da ist der Erstlinienstandard trotz aller Fortschritte in der Immuntherapie zunächst eine Chemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel.

Und bei rezidivierten oder metastasierten Endometriumkarzinomen?

■ **Mahner:** Falls die Patientin noch keine Chemotherapie hatte, ist Carboplatin/Paclitaxel auch hier die erste Wahl. Bei Zustand nach Chemotherapie wird zunächst der Hormonrezeptorstatus ermittelt.

Bei HR-Negativität kann dann je nach Mikrosatelliten-Instabilität beziehungsweise Mismatch-Repair-Defizienz die Immuntherapie zum Einsatz kommen. Das gilt auch für HR-positive Tumoren mit hohem Remissionsdruck. Bei niedrigem Remissionsdruck ist auch eine endokrin basierte Therapie möglich, wie Sie unserem LMU-Therapie-Algorithmus entnehmen können.

Zervixkarzinom



„Die Ergebnisse der LACC-Studie sind eindeutig: Ein Zervixkarzinom sollte immer offen operiert werden.“

Prof. Sven Mahner

Kommen wir zum Zervixkarzinom. Da hat schon vor mehreren Jahren die LACC-Studie von sich reden gemacht.

■ **Mahner:** Das kann man wohl sagen. Die Ergebnisse haben seinerzeit zu einem Erdbeben in der gynäkologischen Onkologie geführt. Die Studie war durchgeführt worden mit dem Ziel, die Nicht-Unterlegenheit der minimalinvasiven Operation gegenüber der offenen Operation zu belegen.

Das Gegenteil ist der Fall gewesen.

■ **Mahner:** So ist es. Unter der minimalinvasiven Intervention war die Lokalrezidivrate höher, die Fernmetastasenrate höher, und das Gesamtüberleben war bei minimalinvasiv behandelten Patienten sehr viel kürzer. Nach der ersten Veröffentlichung hat es dann in der Community eine 180-Grad-Wende gegeben. Heute ist die offene Operation wieder der Standard bei Zervixkarzinom-Eingriffen.

Welche zusätzlichen Erkenntnisse gab es dazu bei der SGO-Jahrestagung?

■ **Mahner:** Es sind Langzeitüberlebensdaten vorgestellt worden. Denn natürlich gab es kritische Stimmen, die wissen wollten, ob die initialen Ergebnisse möglicherweise nur einen Kurzeiteffekt darstellten. Es wurden außerdem explorative Subanalysen präsentiert: Hängen die Ergebnisse zusammen mit

GEZIELT THERAPIEREN – das Endometriumkarzinom im Fokus

JEMPERLI eröffnet Perspektiven für Ihre Patientinnen mit rezidivierendem oder fortgeschrittenem dMMR/MSI-H Endometriumkarzinom – mit einer zielgerichteten Behandlung.¹



Belegte Wirksamkeit in der GARNET-Studie*:

- Objektive Ansprechrate (ORR) **43,5%**
- Krankheitskontrollrate (DCR) **55,6%**



Anhaltendes Ansprechen

89,4% der Patientinnen mit Ansprechen bei Datenschluss



Geringe Abbruchrate von

3,3% aufgrund unerwünschter Ereignisse**



Einfaches Dosierungsschema und verlängerte Dosierungsintervalle

Verabreichung **Q6W** nach den ersten vier Zyklen (Q3W)

Alle Ärzte, die JEMPERLI verschreiben, müssen die Patientinnen über das beauftragte Schulungsmaterial (Patientenkarte) informieren und erklären, was im Falle von Symptomen immunvermittelter Nebenwirkungen zu tun ist. Weitere Informationen siehe Fachinformation.

EC = Endometriumkarzinom; dMMR/MSI-H = Mismatch-Reparatur-Defizienz/hohe Mikrosatelliteninstabilität; ORR = Objektive Ansprechrate (objective response rate); Q6W = alle 6 Wochen; Q3W = alle 3 Wochen. * Die Wirksamkeitsanalysen umfassten 108 Patientinnen mit dMMR/MSI-H EC (Kohorte A1). ** Die Sicherheit von JEMPERLI wurde bei 515 Patientinnen mit Endometriumkarzinom (inkl. Kohorte A1) oder anderen fortgeschrittenen soliden Tumoren beurteilt, die eine JEMPERLI-Monotherapie im Rahmen der GARNET Studie erhielten.

Referenz: 1. JEMPERLI, Fachinformation, Stand Juli 2021.

Jemperli 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Wirkstoff: Dostarlimab **Zusammensetzung:** 1 ml der Infusionslösung enth. 50 mg Dostarlimab. Sonst. Bestand: Natriumcitrat (Ph. Eur.), Citronensäure-Monohydrat, Argininhydrochlorid, Natriumchlorid, Polysorbat 80 und Wasser f. Injektionszw. **Anwendungsgebiete:** JEMPERLI ist als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit rezidivierendem oder fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (endometrial cancer, EC) mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR)/hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) angezeigt, das während oder nach einer vorherigen Behandlung mit einer Platin-basierten Therapie progredient ist. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Dostarlimab oder einen der genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels, Schwangerschaft, Stillzeit **Nebenwirkungen:** Jemperli ist am häufigsten mit immunvermittelten Nebenwirkungen assoziiert. Die meisten dieser Nebenwirkungen, einschließlich schwerwiegender Reaktionen, klangen nach Einleitung einer angemessenen medizinischen Therapie oder Beendigung der Jemperli-Therapie ab. **Sehr häufig:** (>1/10) Anämie, Hypothyreose, Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, Hautrötung und Ausschlag, Blasenbildung der Haut oder Schleimhäute, juckende Haut, Arthralgie, Fieber, erhöhte Werte der Leberenzyme im Blut **Häufig:** (<1/10) Hyperthyreose, Nebenniereninsuffizienz, Lungenentzündung, Kolitis, Pankreatitis, Myalgie, Schüttelfrost, infusionsbedingte Reaktion **Gelegentlich:** (<1/100) Entzündung der Hypophyse, in der Basis des Gehirns, Schilddrüsenentzündung, Diabetes mellitus Typ 1 oder Komplikationen bei Diabetes (diabetische Ketoazidose), Augenentzündung im Bereich der Iris (farbiger Teil des Auges) und des Ziliarkörpers (Bereich um die Iris), Nierenentzündung, Hepatitis **Verschreibungspflichtig.** Stand: Juli 2021 **GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, 80700 München, de.gsk.com** **Weitere Informationen über das Arzneimittel: Dosierung und Art der Anwendung:** intravenöse Infusion (30 min) 500 mg Jemperli alle 3 Wochen Zyklen 1–4, gefolgt von 1000 mg alle 6 Wochen ab Zyklus 5. **Weitere Warnhinweise laut Fachinformation:** Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden. Für Patientinnen mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion oder terminaler Niereninsuffizienz, die eine Dialyse erhalten, liegen nur begrenzte Daten vor. Für Patientinnen mit mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion liegen nur begrenzte Daten vor, für Patientinnen mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion liegen keine Daten vor. Bei Patienten, die mit Antikörpern behandelt werden, die den Signalweg des *programmed cell death protein-1 / programmed cell death-ligand 1* (PD-1/PD-L1) blockieren, einschließlich Jemperli, können immunvermittelte Nebenwirkungen (Pneumonitis, Kolitis, Hepatitis, Endokrinopathien, Hypothyreose und Hyperthyreose, Nebenniereninsuffizienz, Nephritis, Hautausschlag, Arthralgie, andere immunvermittelte Nebenwirkungen siehe dazu Fachinformation) auftreten, die schwerwiegend oder tödlich sein können. Diese treten meist während aber auch nach der Behandlung auf. Immunvermittelte Nebenwirkungen können in jedem Organ oder Gewebe auftreten

und mehr als ein Organsystem gleichzeitig betreffen. Die frühzeitige Erkennung und Behandlung von immunvermittelten Nebenwirkungen ist wichtig, um die sichere Anwendung von Anti-PD-1/PD-L1-Antikörpern zu gewährleisten. Die Patientinnen sollten auf Anzeichen und Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen überwacht werden. Basierend auf dem Schweregrad der Nebenwirkung, sollte die Behandlung mit Jemperli unterbrochen oder dauerhaft beendet werden und Kortikosteroide (1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder ein gleichwertiges Präparat) oder eine andere angemessene Therapie verabreicht werden (siehe Fachinformation). Bei einer Verbesserung auf Grad \leq 1 sollte das Ausschleichen der Kortikosteroide beginnen und für 1 Monat oder länger fortgesetzt werden. Basierend auf begrenzten Daten aus klinischen Studien mit Patientinnen, deren immunvermittelte Nebenwirkungen nicht mit der Anwendung von Kortikosteroiden kontrolliert werden konnten, kann die Verabreichung anderer systemischer Immunsuppressiva in Erwägung gezogen werden. Bei Endokrinopathien sollte eine Hormonersatztherapie eingeleitet werden, wenn dies gerechtfertigt ist. Die Behandlung mit Jemperli sollte dauerhaft abgesetzt werden, wenn eine immunvermittelte Nebenwirkung des Grades 3 erneut oder eine immunvermittelte Nebenwirkung des Grades 4 auftritt, außer für Endokrinopathien, die mit Hormonersatztherapien kontrolliert sind, und wenn in Tabelle 2 der Fachinformation nicht anders angegeben.

Infusionsbedingte Reaktionen Jemperli kann infusionsbedingte Reaktionen verursachen, die schwerwiegend sein können (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Bei schwerwiegenden (Grad 3) oder lebensbedrohlichen (Grad 4) infusionsbedingten Reaktionen sollte die Infusion abgebrochen und die Behandlung dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2 Fachinformation). **Patientinnen, die von klinischen Studien ausgeschlossen wurden** Patientinnen mit folgendem Status wurden von der GARNET-Studie ausgeschlossen: Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-Performance-Score bei Baseline \geq 2; unkontrollierte Metastasen im Zentralnervensystem oder karzinomöse Meningitis; andere Malignome innerhalb der letzten 2 Jahre; Immundefizienz oder Erhalt einer immunsuppressiven Therapie innerhalb von 7 Tagen; aktive HIV-, Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Infektion; aktive Autoimmunerkrankung, die innerhalb der letzten 2 Jahre eine systemische Therapie, ausgenommen Ersatztherapie, erforderte; interstitielle Lungenerkrankung in der Vorgeschichte; Verabreichung eines Lebendimpfstoffes innerhalb von 14 Tagen. **Weitere Informationen siehe Fachinformation** Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Str. 51-59, 63225 Langen, Tel: +49 6103 77 0, Fax: +49 6103 77 1234, Website: www.pei.de zu melden.

PM-DE-DST-JRNA:210001 (April 2022)

Jemperli 
(dostarlimab) Injektion 500 mg

Weitere Informationen
auf jemperli.de



der Tumorgröße, sind sie möglicherweise davon abhängig, ob vorher eine Konisation stattgefunden hat? Die Dokumentation der Studie ist hervorragend, das Follow-up wirklich vollständig. Das heißt, es bleibt dabei: Das Zervixkarzinom muss offen operiert werden.

Vulvakarzinom



„Die genomische Subtypisierung beim Vulvakarzinom könnte langfristig eine gezieltere Therapie ermöglichen.“

PD Dr. Holger Bronger

Weiter geht es bei unserer Tour d'horizon mit dem Vulvakarzinom. Dazu gab es bei der SGO-Jahrestagung nicht wirklich viele Vorträge, oder?

■ **Mahner:** Das stimmt möglicherweise im Vergleich mit den anderen Indikationen. Aber dass es überhaupt relevante Beiträge gab, ist ein großer Fortschritt. Das Vulvakarzinom ist heute viel sichtbarer auf den internationalen Kongressen als noch vor 10 Jahren.

Wie häufig ist das Vulvakarzinom?

■ **Mahner:** Wir gehen in Deutschland von 3.000 bis 4.000 Fällen pro Jahr aus. Es besteht aber eine hohe Dunkelziffer, da viele ältere Patientinnen betroffen sind, bei denen der Tumor unentdeckt bleibt. Das Vulvakarzinom ist damit zwar nicht häufig, aber auch nicht wirklich selten. Wer gynäkologische Patientinnen betreut, sollte an die Möglichkeit eines Vulvakarzinoms denken.

Was gab es nun bei der SGO-Jahrestagung?

■ **Mahner:** Dr. Bronger von der Frauenklinik am Klinikum rechts der Isar hat die Präsentationen des Kongresses aufgearbeitet. Dort gab es interessante Daten zur möglichen genomischen Subtypisierung. HPV-positive und HPV-negative Vulvakarzinome unterscheiden sich beispielsweise hinsichtlich des Ansprechens auf Immuncheckpoint-Inhibitoren. Möglicherweise lassen sich diese Ergebnisse auch auf das Ansprechen auf andere zielgerichtete Therapien extrapolieren.

Da ist man aber noch ganz am Anfang eines langen Wegs.

■ **Mahner:** Das mag richtig sein, aber ich bin davon überzeugt, dass die Richtung stimmt. Vor mehr als 10 Jahren haben wir in der AGO-CaRE-Studie eine Datenbank aufgebaut, um Vulvakarzinome anhand verschiedener Parameter zu klassifizieren. Und heute sind wir in der Lage, die genomische Landschaft von Vulvakarzinomen sehr viel exakter zu beschreiben.

Ovarialkarzinom



„Wir benötigen eindeutigere Biomarker für den Einsatz von PARP-Inhibitoren. Zusätzliche validierte HRD-Tests werden die Situation verbessern.“

PD Dr. Alexander Burges

Kommen wir auch noch zum Ovarialkarzinom. Was gab es Neues in der medikamentösen Therapie?

■ **Mahner:** Die PARP-Inhibitoren sind nach wie vor der größte Gewinn in der systemischen Therapie der letzten Jahre.

Allerdings ist die Selektion der Patientinnen nicht immer einfach, wie Dr. Burges aus unserer Klinik bei der Veranstaltung erläutert hat. Und in diesem Zusammenhang ist es sehr zu begrüßen, dass demnächst mit der Einführung weiterer HRD-Tests zu rechnen ist.

Wozu werden HRD-Tests benötigt, wann ist das Testergebnis ausschlaggebend für die Therapieentscheidung?

■ **Mahner:** Das Testergebnis wird immer dann wichtig, wenn keine BRCA-Mutation in der Keimbahn nachweisbar ist. Bei etwa 20% bis 30% der Patientinnen liegt eine BRCA-Mutation vor, sie profitieren also eindeutig vom PARPi-Einsatz. Bei den anderen lohnt sich eine HRD-Testung, um zusätzlich diejenigen herauszufinden, die ebenfalls profitieren könnten. Zu erwarten ist eine HRD bei etwa der Hälfte dieser BRCA-negativen Patientinnen.

Was genau bedeutet nochmal HRD?

■ **Mahner:** HRD steht für homologe Rekombinations-Defizienz. Ist ein Ovarialkarzinom HRD-positiv, besteht eben diese Defizienz, die DNA-Reparatur in der Zelle funktioniert nicht mehr und die betroffene Patientin wird wahrscheinlich vom Einsatz eines PARP-Inhibitors profitieren.

Und bislang ist nur ein Test verfügbar?

■ **Mahner:** Die meisten Studien zu PARP-Inhibitoren sind bislang mit demselben kommerziell erhältlichen HRD-Test durchgeführt worden. Wir warten schon längere Zeit auf weitere validierte Tests, mit denen eine HRD-Messung ebenfalls zuverlässig möglich ist. Anhand der PAOLA-I-Studie werden gegenwärtig mehrere solcher Verfahren geprüft, und anlässlich der SGO-Jahrestagung ist nun ein Test der Universität im belgischen Leuven vorgestellt worden, weitere werden folgen. Die für den PARPi-Einsatz wichtige HRD-Testung wird damit auf ein breiteres Fundament gestellt.

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

Save the date

THE **5**
BIG
IN HEMATOLOGY

Freitag, 1. Juli 2022,
16:30 Uhr bis 20:30 Uhr

Essential by Dorint
Heilbronner Straße 15-17
70771 Leinfelden-Echterdingen

Registrierung unter
www.big5-symposium.de



EMPOWERING HEMATOLOGY

Vielfältige Expertise. Von Menschen. Für Menschen.



Mehr geben, kann
so **einfach** sein.

Mehr Freiraum

dank **neuer Kurzinfusion** beim FL¹

Mehr Sicherheit

durch **vertraute Anwendung**

Mehr Ruhe

durch **zeitlich begrenzte Therapie**¹



Zu den Basistexten:
go.roche.de/haema

¹ Aktuelle Fachinformation GAZYVARO®.

Erstlinie FL und CLL

EMPOWERING HEMATOLOGY

Vielfältige Expertise. Von Menschen. Für Menschen.



**DLBCL:
Rezidiv-Risiko 40%**



**Firstline-
Chancen
verbessern.**

Daran arbeiten wir.



https://go.roche.de/DLBCL_1L
Zum Experteninterview
Medical Need 1L DLBCL

Eine erfolgreiche DLBCL-Firstline-Therapie ist die beste Chance auf ein progressionsfreies Leben¹ – bisher nur für 60% der Patienten. DLBCL-Firstline-Chancen verbessern – daran arbeiten wir.