

# News

3 | 2020



**CCC MÜNCHEN**  
COMPREHENSIVE  
CANCER CENTER



- **Einladung zur virtuellen Nachlese vom ESMO-Kongress 2020**  
Donnerstag, 24. September 2020, 16:30 bis 20:30 Uhr, im Internet live übertragen
- **Update Magen-/Ösophagus-Karzinom**  
Prof. Sylvie Lorenzen
- **Kolorektales Karzinom**  
Prof. Volker Heinemann
- **Frühes Mammakarzinom**  
Dr. Tom Degenhardt
- **Ovarialkarzinom**  
Dr. Alexander Burges, PD Dr. Fabian Trillsch, Prof. Sven Mahner
- **Metastasiertes nichtkleinzelliges Lungenkarzinom**  
PD Dr. Niels Reinmuth

Highlights vom

 **ESMO** 2020

**VIRTUELLES  
SYMPOSIUM**



**ESMO-Highlights 2020**

Jetzt registrieren unter [www.esmo-highlights.de](http://www.esmo-highlights.de)

**Donnerstag, 24. September 2020**

**16:30 Uhr bis 20:30 Uhr**

Jetzt registrieren unter [www.esmo-highlights.de](http://www.esmo-highlights.de)

**16:30 Uhr Eröffnung Industrierausstellung**

**17:10 Uhr Karzinome der Frau**

**18:10 Uhr Thorakale Onkologie**

**18:40 Uhr Dermato-Onkologie**

**19:30 Uhr Uro-Onkologie**

**19:50 Uhr Gastrointestinale Tumore**

## Liebe Leserin, lieber Leser,

am 20. Juni 2020 gab es für das CCC München und das Tumorzentrum München eine echte Premiere: zum ersten Mal in der langjährigen Geschichte der ASCO-Nachberichterstattung wurden die Highlights des amerikanischen Krebskongresses live aus dem Hörsaal A des Klinikums rechts der Isar ins Internet übertragen.

Um es deutlich zu sagen: Das neue Format hat sich absolut bewährt. Im Vergleich zum Vorjahr haben wir die Anzahl ärztlicher Teilnehmer um 67% steigern können, mit anderen Worten: 334 Ärztinnen und Ärzte haben die Gelegenheit genutzt und sich zwischen virtueller Industrieausstellung und Vortragsraum bewegt und die Vorträge aufmerksam verfolgt. Und natürlich haben nicht nur Kolleginnen und Kollegen aus dem Großraum München teilgenommen. Registrierungen gab es vom hohen Norden der Republik bis nach Niederbayern, wir haben uns aber auch über Teilnehmer aus Luxemburg, Österreich, Italien und der Schweiz gefreut.

Natürlich kann eine solche virtuelle Tagung den persönlichen Kontakt, das Gespräch mit Kolleginnen und Kollegen, nicht ersetzen. Aber für die konzentrierte und zielgruppengerechte Wissensvermittlung sind gut gemachte Online-Veranstaltungen ein wirkmächtiges Instrument. Gestützt auf diese Erfahrung werden wir am 24. September dieses Jahres auch die ESMO-Nachlese 2020 als virtuelle Veranstaltung anbieten. Im nächsten Jahr hoffen wir dann echte Hybrid-Symposien durchführen zu können, Fortbildungen also, bei denen eine begrenzte Zahl von Kolleginnen und Kollegen vor Ort sein kann, bei denen aber ohne Qualitätsverlust auch eine Online-Teilnahme möglich ist.

Bei aller Begeisterung für virtuelle Formate werden wir klinisches Wissen aber weiterhin auch in geschriebener Form verbreiten, sei es, wie in diesem Heft, mit einer Sonderberichterstattung von der ASCO-Nachlese oder auch im TZM-Jahrbuch, das zuverlässig zu Beginn jeden Kalenderjahres erscheinen wird.

In diesem Sinn wünschen wir Ihnen eine entspannte und gewinnbringende Lektüre.

Ihre



Prof. Dr. med.  
Hana Algül  
Direktor des  
CCC München<sup>TUM</sup>



Prof. Dr. med.  
Volker Heinemann  
Direktor des  
CCC München<sup>LMU</sup>



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



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

### Highlights von der ASCO-Jahrestagung 2020

#### 4 Update Magen-/Ösophagus-Karzinom

Prof. Dr. med. Sylvie Lorenzen

#### 6 Kolorektales Karzinom

Prof. Dr. med. Volker Heinemann

#### 8 Frühes Mammakarzinom

Dr. med. Tom Degenhardt

#### 10 Ovarialkarzinom

Dr. med. Alexander Burges,  
PD Dr. med. Fabian Trillsch

#### 12 Nachgefragt

Interview zur Studie DESKTOP III  
mit Prof. Dr. med. Sven Mahner

#### 13 Metastasiertes nichtkleinzelliges Lungenkarzinom

PD Dr. med. Niels Reinmuth

### TZM/CCCM intern

#### 15 Highlights vom ESMO-Kongress 2020

Einladung zum virtuellen Kongress

#### 7 Alle Projekt- und Arbeitsgruppen des Tumorzentrums München

#### 15 Impressum

# Update Magen/Ösophagus- Karzinom



**Prof. Dr. med. Sylvie Lorenzen**

III. Medizinische Klinik, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München

Bei der ASCO-Jahrestagung 2020 gab es Neuigkeiten hinsichtlich der systemischen Therapie von lokalisierten sowie metastasierten Magen- und Ösophaguskarzinomen. Referiert werden die Ergebnisse der Studien NRG Oncology/RTOG 1010, PETRARCA, RAMSES/FLOT7, DESTINY-Gastric01 sowie RAMIRIS.

## Neoadjuvante/perioperative Therapie im lokal fortgeschrittenen Stadium

### Abstract 4500

Trastuzumab with trimodality treatment for esophageal adenocarcinoma with HER2 overexpression: NRG Oncology/RTOG 1010

Safran et al., J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 4500), Providence, USA

**Fragestellung:** Verlängert die Zugabe von Trastuzumab zur trimodalen Therapie das DFS? Das Ziel bestand in einer medianen DFS-Kontrolle von 15 Monaten versus 25 Monaten im Trastuzumab-Arm (HR 0,6 = 40% Risikoreduktion) bei Patienten mit HER2-exprimierendem ösophagealem Adenokarzinom in Kombination mit neoadjuvanter Radiochemotherapie.

**Ergebnisse:** Die Zugabe von Trastuzumab zur trimodalen Therapie bringt bei Patienten mit HER2-überexprimierendem ösophagealem Adenokarzinom keine Verlängerung des DFS: 19,6 versus 14,2 Monate.

Die Zugabe von Trastuzumab zur trimodalen Therapie bringt bei Patienten mit HER2-überexprimierendem ösophagealem Adenokarzinom keine Verbesserung der pCR-Rate (27% versus 29%), keine Verbesserung der R0-Resektionsrate (84% versus 81%) und keine Verlängerung des OS (38,5 versus 38,9 Monate).

Die Gabe von Trastuzumab verursachte keine zusätzlichen Toxizitäten, insbesondere keine kardialen Toxizitäten.

**Fazit: Kein synergistischer Effekt von Radiochemotherapie und Trastuzumab bei HER2-positiven ösophagealen Adenokarzinomen. Insgesamt vergleichbar schlechte DFS-Daten im Vergleich zu CROSS und perioperativen Studien mit FLOT, trotz höherer Strahlendosis (50,4 Gy). Dies könnte eventuell daran liegen, dass die HER2-Expression prognostisch ist beziehungsweise dass in beiden Armen nur knapp über 80% der Patienten eine Resektion erhielten. Dieses Konzept sollte nicht weiterverfolgt werden.**

### Abstract 4502

Perioperative trastuzumab and pertuzumab in combination with FLOT versus FLOT alone for HER2-positive resectable esophagogastric adenocarcinoma: Final results of the PETRARCA multicenter randomized phase II trial of the AIO

Hofheinz et al., J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 4502), Mannheim

**Hintergrund:** FLOT ist Standardtherapie beim resektablen gastroösophagealen Adenokarzinom (EGA). FLOT plus Trastuzumab zeigte in einer Phase-II-Studie von Hofheinz et al. (ASCO 2014) pCR Raten von 21,4% (n=58). Die Kombination von Trastuzumab und Pertuzumab ist Standard beim HER2-positiven Mammakarzinom (Gianni et al., Lancet Oncol. 2012).

**Fragestellung:** Lässt sich die pCR-Rate (12%–35%) bei HER2-positivem, resezierbarem EGA durch die Zugabe von Trastuzumab (TRAS) und Pertuzumab (PER) zu FLOT erhöhen?

**Ergebnisse:** Aufgrund der Negativ-Ergebnisse der Erstlinien-Studie JACOB bei HER2-positiven Tumoren mit Trastuzumab, Pertuzumab und Chemotherapie wurde die Rekrutierung für diese Studie nach 81 Patienten vorzeitig eingestellt.

Insgesamt zeigte sich im Antikörperarm ein Trend zu kleineren Tumoren im Sinne eines Downstagings ( $\leq T1$  43% versus 27%) sowie ein höherer Anteil nodalnegativer Tumoren (68% versus 39%). Die pCR-Rate als primärer Endpunkt war mit 35% gegenüber 12% signifikant zugunsten des Antikörpertherapiearmes verbessert. Erste präliminäre Ergebnisse deuten darauf hin, dass sich dies auch in eine Verlängerung des DFS und OS übersetzt. Allerdings war die Antikörpertherapie mit einem vermehrten Auftreten von Grad-3/4-Neutropenie (23%) und Diarrhö (42%) assoziiert. R0-Resektionen sowie chirurgische Morbidität und Mortalität waren vergleichbar.

**Fazit: Laut Leitlinien kann die zusätzliche, gegen HER2 gerichtete Antikörpertherapie bei lokal fortgeschrittenen Tumoren trotz der überzeugenden Ergebnisse nicht empfohlen werden. Bislang ist auch der Zusatznutzen der Pertuzumabtherapie nicht erwiesen. Die Ergebnisse der noch rekrutierenden EORTC INNOVATION Studie bleiben abzuwarten.**

## Metastasiertes Stadium

### Abstract 4513

Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd; DS-8201) in patients with HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma: A randomized, phase II, multicenter, open-label study (DESTINY-Gastric01)

Shitara et al., J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 4513), Chiba, Japan

### Abstract 4501

Perioperative ramucirumab in combination with FLOT versus FLOT alone for resectable esophago-gastric adenocarcinoma (RAMSES/FLOT7): Results of the phase II-portion - A multicenter, randomized phase II/III trial of the German AIO and Italian GOIM

Al-Batran et al., J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 4501), Frankfurt

**Fragestellung:** Verbessert die VEGF-R2-Inhibitor-Therapie mit Ramucirumab zusätzlich zu einer perioperativen Therapie mit FLOT die majore pathologische Remissionsrate (<10% vitale Tumorzellen im Resektat nach Becker) beim resezierbaren gastroösophagealen Adenokarzinom?

**Ergebnisse:** Die Zugabe von Ramucirumab zu FLOT führte zu keiner Steigerung der pCR-Rate (27% versus 30%). Allerdings zeigte sich eine signifikante Steigerung der R0-Resektionsrate (von 83% auf 97%) durch RAM/FLOT, was in dieser Population mit hohem Sichelringanteil von 40% außergewöhnlich ist, da diese histopathologische Subgruppe von einer Chemotherapie eher weniger profitiert. Zusätzlich zeigte sich ein Downstaging-Effekt insbesondere bei den initial großen T4-Tumoren sowie eine höhere Rate an nodalnegativen Tumoren (50% versus 39%), wenn Ramucirumab zusätzlich verabreicht wurde.

RAM/FLOT zeigte sich sicher, bei Ausschluss von Siewert-Typ-I-Tumoren (und von Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren).

**Fazit:** Die Studie bestätigt die Wirksamkeit einer antiangiogenen Therapie, auch wenn der primäre Endpunkt, die Steigerung der pathologischen Remission, nicht erreicht wurde. Eine Bestätigung sollte in einer Phase-III-Studie erfolgen.

### Abstract 4514

FOLFIRI plus ramucirumab versus paclitaxel plus ramucirumab as second-line therapy for patients with advanced or metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with or without prior docetaxel: Results from the phase II RAMIRIS Study of the AIO

Lorenzen et al., J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 4514), München

**Hintergrund:** Ramucirumab (Ram) +/- Paclitaxel ist aufgrund der Daten der RAINBOW-Studie als Zweitlinientherapie für das fortgeschrittene, Taxan-naive gastroösophageale Adenokarzinom zugelassen und stellt die Standardtherapie dar. Im klinischen Alltag werden Patienten zunehmend mit Docetaxel vortherapiert, entweder im lokal fortgeschrittenen Tumorstadium mit FLOT aufgrund der FLOT4-Studie oder in der Erstlinientherapie. Irinotecan ist eine wirksame Substanz, sowohl in der Erstlinie als auch in Folgetherapien.

**Fragestellung:** Wie wirksam und sicher ist Ram plus FOLFIRI im Vergleich zu Ram plus Paclitaxel als Zweitlinientherapie (insbesondere nach Docetaxel-Vortherapie)?

**Ergebnisse:** Die Intention-to-treat-Auswertung ergab im Trend höhere Ansprechraten mit Ram plus FOLFIRI (22% versus 11%) sowie vergleichbare mediane OS- (6,8 Monate versus 7,6 Monate) und PFS-Ergebnisse (3,9 versus 3,6 Monate). 67% beziehungsweise 63% der Patienten im experimentellen beziehungsweise Standardarm waren mit Docetaxel vorbehandelt. Für diese Patienten lagen die Ansprech- und die Krankheitskontrollrate mit 25% versus 8% sowie 65% versus 37% deutlich höher. Das PFS war in dieser Population signifikant auf 4,6 gegenüber 2,1 Monaten verlängert (p=0,007). Es traten keine unerwarteten unerwünschten Nebenwirkungen in der Kombination Ramucirumab plus FOLFIRI auf.

**Fazit:** Vor dem Hintergrund, dass Patienten mit einer Docetaxel-Vorbehandlung von einer Zweitlinientherapie mit Ram plus FOLFIRI mehr zu profitieren scheinen als von Ram plus Paclitaxel, wurde das Protokoll der Phase II amendiert und in eine Phase-III-Studie überführt (EudraCT Nummer: 2015-005171-24).

**Hintergrund:** Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) ist ein neues Antikörper-Wirkstoff-Konjugat, das aus einer Kombination des Anti-HER2-Antikörpers Trastuzumab und einem Topoisomerase-I-Inhibitor besteht. Für T-DXd besteht eine FDA-Zulassung für metastasierten Brustkrebs nach >2 Vortherapien und in Japan nach einer Chemotherapielinie. Beim fortgeschrittenen HER2-positiven Magenkarzinom zeigten Ergebnisse einer Phase-I-Studie mit T-DXd objektive Ansprechraten von 43,2% und ein medianes PFS von 5,6 Monaten.

**Fragestellung:** Verbessert T-DXd das objektive Ansprechen im Vergleich zu einer Chemotherapie nach Wahl des Untersuchers bei Patienten mit HER2-positivem Magenkarzinom nach  $\geq 2$  vorherigen Therapien und vorausgegangener Anti-HER2-Therapie?

**Ergebnisse:** T-DXd zeigte eine signifikante und klinisch bedeutsame Verbesserung der ORR (51% versus 14,3%) und der medianen Ansprechdauer (11,3 versus 3,9 Monate) sowie eine Verlängerung des medianen OS (12,4 versus 8,6 Monate) im Vergleich zur Standard-Chemotherapie mit Paclitaxel oder Irinotecan bei fortgeschrittenem GC. Das Nebenwirkungsprofil war beherrschbar mit 9,6% interstitieller Lungenerkrankung (ILDs), einer zu erwartenden Nebenwirkung unter T-DXd-Therapie.

**Fazit:** T-DXd ist ein neues Antikörper-Wirkstoff-Konjugat mit vielversprechender Wirkung im Bereich solider Tumoren (Zulassung Brustkrebs, vielversprechende Phase-I/II-Daten beim HER2-positiven Magen- und Kolonkarzinom). Studien in der Erstlinientherapie (Phase III Destiny Gastric03) befinden sich in der Rekrutierungsphase.





# Kolorektales Karzinom

Prof. Dr. med. Volker Heinemann

Medizinische Klinik und Poliklinik III, Comprehensive Cancer Center München, LMU-Klinikum

■ Die Integration der TNT in die Behandlung des lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinoms verbessert ypCR und DFS. Der Effekt auf das Gesamtüberleben (OS) ist noch unklar.

■ Die postoperative Chemotherapie nach Resektion von Lebermetastasen verbessert das DFS, der Effekt auf OS ist noch unklar.

■ Bei älteren Patienten ( $\geq 70$  J) erscheint 5-FU/LV plus Panitumumab vergleichbar effektiv wie FOLFOX/Panitumumab,

■ zeigt aber ein günstigeres Toxizitätsprofil.

■ Der KRAS-G12c Inhibitor AMG-510 ist beim vorbehandelten mCRC effektiv.

■ Encorafenib plus Cetuximab ist ein neuer Standard in der Therapie des vorbehandelten BRAF-V600E-mutierten mCRC.

■ Das Trastuzumab-Deruxtec-Konjugat T-DXd ist effektiv beim vorbehandelten HER2-positiven mCRC.

■ Pembrolizumab ist ein neuer Standard in der Erstlinientherapie des MSI-H/dMMR mCRC.

## Lokal fortgeschrittenes Rektumkarzinom

Die Integration der TNT (Total Neoadjuvant Therapy) in die Therapie des lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinoms (LARC) wurde in drei wichtigen randomisierten Studien untersucht: RAPIDO, PRODIGE-24 und OPRA [2, 4, 5]. Die RAPIDO-Studie führte im experimentellen Arm eine neoadjuvante Therapie durch, in der nach einer Kurzzeitbestrahlung (5-mal 5 Gy) eine Chemotherapie (FOLFOX/CAPOX) über 18 Wochen gegeben wurde, bevor sich die TME anschloss. In der PRODIGE-23-Studie erfolgte im experimen-

tellen Arm eine Therapieintensivierung, indem eine Sequenz aus 6 Zyklen FOLFIRINOX, gefolgt von konventioneller CRT und TME gegeben wurde.

Beide Studien setzten im Kontrollarm die konventionelle Sequenz aus CRT, gefolgt von TME und adjuvanter Therapie ein. Sowohl die RAPIDO- als auch die PRODIGE-Studie induzierten eine signifikante Steigerung der ypCR sowie auch des DFS. Mature Überlebensdaten liegen zu beiden Studien noch nicht vor. Die OPRA-Studie ging noch einen Schritt weiter und konnte zeigen, dass durch die TNT bei respondierenden Patienten (etwa die Hälfte der Studienpatienten) auf eine Operation verzichtet werden konnte (NOM = non-operative management).

Die genannten Studien zeigen die große Bedeutung der TNT und legen die Grundlage für einen neuen Therapiestandard, wengleich gegenwärtig die Überlebensdaten für eine abschließende Beurteilung noch fehlen.

## Chemotherapie nach Lebermetastasenresektion

Die Relevanz einer additiven Chemotherapie nach Lebermetastasenresektion wurde in der JCOG0603-Studie untersucht [6]. Diese Studie schloss nur chemo-naive Patienten ein, bei denen der Primärtumor reseziert worden war. Patienten, die eine postoperative Chemotherapie mit 12 Zyklen mFOLFOX6 erhielten, zeigten eine hochsignifikante Verlängerung des DFS (HR 0,67;  $p=0,006$ ), welches als primärer Endpunkt untersucht wurde. Überraschenderweise fiel aber das Gesamtüberleben zuungunsten des Chemotherapie-Arms aus (HR 1,25). Die endgültige Bewertung dieser Studie steht noch aus, da die Eventraten sowohl hinsichtlich des DFS (59% versus 51%) als auch des OS (21% versus 25%) noch sehr niedrig sind.

## Erstlinienchemotherapie bei älteren Patienten mit RAS-Wildtyp

Die Phase-II-Studie PANDA verglich bei älteren Patienten ( $\geq 70$  Jahre) eine Chemotherapie mit FOLFOX plus Panitumumab versus 5-FU/LV plus Panitumumab [8]. In beiden Therapiearmen wurde ein vergleichbares PFS (9,6 versus 9,1 Monate) bei erwartungsgemäß deutlich niedriger Toxizität im 5-FU/LV/Pani-Arm gemessen. Da das Studiendesign nicht primär komparativ ausgelegt war, können die Daten nur als hypothesengenerierend gewertet werden und sollten in einer prospektiven Phase-III-Studie validiert werden.

## Neuer Behandlungsansatz bei KRAS-G12c-Mutation

Die Studie CodeBreak 100 evaluiert die Effektivität von AMG 510, einem neuen KRAS G12c-Inhibitor [3]. Im Rahmen einer Phase-I/II-Studie wurden 42 Patienten mit KRAS-G12c-mutiertem, vorbehandeltem mCRC untersucht. Bei 25 Patienten, die eine AMG-510-Dosis von 960 mg erhielten, lag die ORR bei 12%, die DCR bei 80% und das mediane PFS bei 4,2 Monaten. Die Studie belegt also mit ersten Daten die Effektivität des Behandlungsansatzes.

## Molekularbiologisch gezielte Therapie bei BRAF-V600E-Mutation

Die BEACON-Studie untersuchte mCRC-Patienten, die 1–2 Vortherapien erhalten hatten und eine BRAF-V600E-Mutation aufwiesen [7]. Diese Phase-III-Studie verglich in drei Armen eine Triplette aus Encorafenib (BRA-

# Kolorektales Karzinom

Inhibitor) plus Binimetinib (MEK-Inhibitor) plus Cetuximab (EGFR-Inhibitor) mit einer Doublette aus Encorafenib plus Cetuximab gegen eine Cetuximab-basierte Chemotherapie (FOLFIRI oder Irinotecan). Auf der ASCO-Jahrestagung 2020 wurde ein erneutes Update der Studiendaten präsentiert. Dieses zeigt zunächst eine deutliche Überlegenheit des molekularbiologischen Behandlungsansatzes im Vergleich zur Chemotherapie. Allerdings ergibt sich eine vergleichbare Effektivität von Triplette und Doublette in Hinblick auf ORR (27% versus 20%), DCR (75% versus 75%), PFS (4,5 versus 4,3 Monate) und OS (9,3 versus 9,3 Monate) bei erwartungsgemäß besserer Verträglichkeit der Doublette. Entsprechend ist die BEACON-Studie auch die Grundlage für die Zulassung der Doublette sowohl durch die FDA als auch die EMA, womit wir beim vorbehandelten mCRC mit BRAF-V600E-Mutation einen neuen Therapiestandard haben.

## Behandlung des HER2-positiven (RAS/BRAF-Wildtyp) mCRC

Die Studie DESTINY-CRC01 untersuchte die Effektivität eines neuen Antikörper-Wirkstoff-Konjugats Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) beim vorbehandelten HER2-positiven mCRC [9]. In T-DXd wird Trastuzumab über einen abspaltbaren Linker mit dem Topoisomerase-I-Inhibitor Deruxtecan (gleicher Wirkmechanismus wie bei Irinotecan) verbunden. Wichtig ist hier der Hinweis, dass in die DESTINY-CRC01-Studie nur Patienten mit RAS/BRAF-WT eingeschlossen wurden,

da in Voruntersuchungen bei RAS-Mutation keine Wirksamkeit des anti-HER2-Behandlungsansatzes festgestellt worden war. In die Kohorte A wurden 53 Patienten (IHC-3+ oder IHC-2+/ISH-positiv) eingeschlossen. Diese Kohorte A wurde verglichen mit den deutlich kleineren Kohorten B (n=7; HER2 IHC-2+/ISH-negativ) oder Kohorte C (n=18; IHC-1+). Die Studie zeigt in Kohorte A (nicht aber in Kohorten B und C) eine hohe Wirksamkeit von T-DXd in Hinblick auf ORR (45,3%) und DCR (83%). Diese Resultate sind insofern bemerkenswert, als alle Patienten im Vorfeld Irinotecan erhalten hatten und die Behandlung auch nach Trastuzumab-Vortherapie effektiv war.

## Behandlung bei MSI-H(PCR) / dMMR

Die Studie KEYNOTE-177 wurde als randomisierte Phase-III-Studie in der Erstlinientherapie von mCRC-Patienten mit Nachweis einer defekten DNA-Mismatch-Reparatur (dMMR) oder einer Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) durchgeführt [1]. Sie verglich bei 307 Patienten eine Pembrolizumab-Monotherapie mit einer Chemotherapie nach Wahl des Investigators. Als duale primäre Endpunkte wurden PFS und OS untersucht. Die KEYNOTE-Studie zeigt im primären Endpunkt PFS eine deutliche Überlegenheit (HR 0,60, p=0,0002). Im Vergleich zur Chemotherapie konnten mit Pembrolizumab deutlich höhere 12-Monats-PFS-Raten (55% versus 37%) und 24-Monats-PFS-Raten (48% versus 19%) erzielt werden. Gleichermaßen lag auch die ORR im Pembrolizumab-Arm deutlich höher (43,8%) und be-

trug im Chemotherapie-Arm dagegen nur 33,1%. Mit der KEYNOTE-177-Studie wird insbesondere auch angesichts der im Vergleich zur Chemotherapie besseren Verträglichkeit des Checkpoint-Inhibitors ein neuer Behandlungsstandard für die Erstlinientherapie des MSI-H/dMMR mCRC gesetzt. Anlass zur Diskussion gibt allerdings die im Vergleich zur Chemotherapie höhere Rate der primären Progression im Pembrolizumab-Arm (29,4% versus 12,3%). Auch muss geklärt werden, ob allein die Biologie der Erkrankung für die auffallend niedrige ORR im Chemotherapie-Arm (33,1%) verantwortlich ist.

### Literatur

- [1] Andre T, Shiu KK, Kim TW, et al. (2020) Pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high/mismatch repair deficient metastatic colorectal cancer: The phase 3 KEYNOTE-177 study. *J Clin Oncol* 38 (suppl; abstr LBA4)
- [2] Conroy T, Lamfichek N, Etienne PL, et al. (2020) Total neoadjuvant therapy with mFOLFIRINOX versus preoperative chemoradiation in patients with locally advanced rectal cancer: Final results of PRODIGE 23 phase III trial, a UNICANCER GI trial. *J Clin Oncol* 38 (suppl; abstr 4007)
- [3] Fakih M, Desai J, Kuboki Y, et al. (2020) CodeBreak 100: Activity of AMG 510, a novel small molecule inhibitor of KRASG12C, in patients with advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 38 (suppl; abstr 4018)
- [4] Garcia-Aguilar J, Patil S, Kim JK, et al. on behalf of the OPRA Consortium. (2020) Preliminary results of the organ preservation of rectal adenocarcinoma (OPRA) trial. *J Clin Oncol* 38 (suppl; abstr 4008)
- [5] Hospers G, Bahadoer RR, Dijkstra EA, et al. (2020) Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before TME in locally advanced rectal cancer: The randomized RAPIDO trial. *J Clin Oncol* 38 (suppl; abstr 4006)
- [6] Kanemitsu Y, Shimizu Y, Mizusawa J, et al. (2020) A randomized phase II/III trial comparing hepatectomy followed by mFOLFOX6 with hepatectomy alone for liver metastasis from colorectal cancer: JCOG0603 study. *J Clin Oncol* 38 (suppl; abstr 4005)
- [7] Kopetz S, Grothey A, Van Cutsem E, et al. (2020) Encorafenib plus cetuximab with or without binimetinib for BRAF V600E metastatic colorectal cancer: Updated survival results from a randomized, three-arm, phase III study versus choice of either irinotecan or FOLFIRI plus cetuximab (BEACON CRC). *J Clin Oncol* 38 (suppl; abstr 4001)
- [8] Lonardi S, Schirripa M, Buggin F, et al. (2020) First-line FOLFOX plus panitumumab versus 5FU plus panitumumab in RAS-BRAF wild-type metastatic colorectal cancer elderly patients: The PANDA study. *J Clin Oncol* 38 (suppl; abstr 4002)
- [9] Siena S, Di Bartolomeo M, Raghav KPS, et al. (2020) A phase II, multicenter, open-label study of trastuzumab deruxtecan (T-DXd; DS-8201) in patients (pts) with HER2-expressing metastatic colorectal cancer (mCRC): DESTINY-CRC01. *J Clin Oncol* 38 (suppl; abstr 4000)

## Die Projekt- und Arbeitsgruppen des Tumorzentrums München

### Endokrine Tumoren

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

### Ernährung und Krebs

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

### Gastrointestinale Tumoren

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

### Hirntumoren

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

### Knochentumoren / Weichteilsarkome

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

### Kopf-Hals-Malignome

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

### Leukämien und MDS

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

### Maligne Lymphome

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

### Maligne Melanome

Herr PD Dr. C. Posch (komm.)  
christian.posch@mri.tum.de

### Maligne Ovarialtumoren

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

### Mammakarzinome

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

### Multiple Myelom

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

### Psycho-Onkologie

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

### Supportive Maßnahmen in der Hämatologie und Onkologie

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

### Tumoren der Lunge und des Mediastinums

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

### Urogenitale Tumoren

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

### Uterusmalignome

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

### AG Komplementärmedizin

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

# Frühes Mammakarzinom



**Dr. med. Tom Degenhardt**  
**Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, LMU Klinikum**

Die Präsentationen der virtuell durchgeführten ASCO-Jahrestagung 2020 haben die Ergebnisse der aktuellen Leitlinienempfehlungen zur Therapie des frühen Mammakarzinoms bestätigt. Weitere interessante Daten zu den unterschiedlichen Subtypen des Mammakarzinoms verbessern unser Verständnis von der Diversität der Erkrankung und helfen uns bei der Therapieentscheidung mit unseren Patientinnen. Dynamische Biomarker spielen in diesem Zusammenhang eine wichtige Rolle: Sie sollen bereits zu einem frühen Zeitpunkt Entscheidungen zur Eskalation oder Deeskalation der Therapie unterstützen und so dazu beitragen, die Therapieregime weiter zu individualisieren.

## HER2-positives Mammakarzinom

### Taxan plus duale Blockade versus Taxan-freie Therapie in der Adjuvanz

Nadia Harbeck präsentierte die Daten der KAITLIN-Studie zum 3-Jahres-Überleben ohne invasive Erkrankung [1]. In die Studie wurden 1846 Patientinnen mit HER2-positivem und vor allem nodalpositivem primärem Mammakarzinom nach der Operation eingeschlossen. Patientinnen mit nodalnegativer Erkrankung wurden nur bei Vorliegen von  $\geq T2$  und Hormonrezeptor-Negativität zugelassen.

Alle Patientinnen erhielten zunächst 3 bis 4 Zyklen einer Anthrazyklin-haltigen Standardchemotherapie. Anschließend wurden sie randomisiert zu

- 3 bis 4 Zyklen (12 Wochen) Taxan plus Trastuzumab plus Pertuzumab (duale Blockade) versus

- Taxan-freie Therapie mit dem Antikörper-Wirkstoff-Konjugat T DM1 plus Pertuzumab. T-DM1 wurde für insgesamt 18 Zyklen (1 Jahr) verabreicht.

Eine Überlegenheit der adjuvanten Taxan-freien gegenüber der adjuvanten Taxanhaltigen Standardtherapie konnte **nicht** gezeigt werden. Die Studie hat damit ihren primären Endpunkt nicht erreicht und ist als negativ zu bewerten. In beiden Studienarmen ergab sich jedoch trotz einer großen Anzahl von Patientinnen (ca. 90%) mit nodalpositiver

Erkrankung eine exzellente 3-Jahres-Überlebensrate ohne invasive Erkrankung von rund 93%. Hinsichtlich der Lebensqualität ergab sich ein Vorteil für Patientinnen mit Taxan-freier Therapie.

Die KAITLIN-Studie bildet die Therapieverhältnisse der Jahre 2009 bis 2011 ab. Mittlerweile werden Anthrazyklin-haltige Chemotherapie plus duale Blockade in der Neoadjuvanz eingesetzt; T-DM1 folgt als Standard in der Postneoadjuvanz, falls keine pCR erreicht werden konnte.

### Anthrazyklin-haltige versus Anthrazyklin-freie Chemotherapie in der Neoadjuvanz

Die für den klinischen Alltag wohl relevanteste Studie der ASCO-Jahrestagung 2020 war die klinische Phase-III-Studie TRAIN-2 [2]. 438 Patientinnen mit primärem HER2-positivem Mammakarzinom im Stadium II-III wurden – stratifiziert nach Tumorgröße, No-

dalstatus, Hormonrezeptorstatus und Alter – in zwei neoadjuvante Arme randomisiert:

- Anthrazyklin-haltiger Standardarm:** 3 Zyklen Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamid (FEC) plus duale Blockade mit Trastuzumab plus Pertuzumab (T+Ptz), 3-wöchentlich gefolgt von 6 Zyklen Paclitaxel, Trastuzumab, Carboplatin (PTC) plus Pertuzumab (Ptz), 3-wöchentlich. Tag 1 PTC+Ptz, Tag 8 nur P;

- Anthrazyklin-freier Studienarm:** 9 Zyklen Paclitaxel, Trastuzumab, Carboplatin (PTC) plus Pertuzumab (Ptz), 3-wöchentlich. Tag 1 PTC+Ptz, Tag 8 nur P.

Bereits 2018 war mit dem Erreichen von sehr hohen pCR-Raten in beiden Studienarmen (68% versus 67%) der primäre Endpunkt erreicht worden [3]. Bei der ASCO-Jahrestagung 2020 präsentierten die Autoren die Daten zum sekundären Endpunkt, dem ereignisfreien 3-Jahres-Überleben: Im Anthrazyklin-haltigen Arm ergaben sich 23 (11%) für den Endpunkt relevante Ereignisse gegenüber 21 (10%) im Anthrazyklin-freien Therapiearm. Die ereignisfreie 3-Jahres-Über-

Tabelle 1: Kardiotoxizität in der TRAIN-2-Studie. Adaptiert nach [2]. FEC Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamid, PTC Paclitaxel, Trastuzumab, Carboplatin, Ptz Pertuzumab, LVEF Linksventrikuläre Ejektionsfraktion.

	FEC→T+Ptz (n=220)	PTC+Ptz (n=218)	p-Wert
LVEF-Abfall $\geq 10\%$ oder LVEF $< 50\%$	n=80 (36%)	n=49 (22%)	0,0016
LVEF-Abfall $\geq 10\%$ und LVEF $< 50\%$	n=17 (8%)	n=7 (3%)	0,044

# Mammakarzinom

lebensrate war mit 93% in beiden Armen identisch hoch: HR 0,9; 95%CI 0,5–1,63.

Bei der Analyse der therapieassoziierten Nebenwirkungen fiel die um 30% (absolut) erhöhte Kardiotoxizitätsrate im Anthrazyklin-haltigen Standardtherapiearm auf (Tab. 1). Zudem wurden 2 akute Leukämien (1%) im Anthrazyklin-haltigen Arm als therapieassoziiert eingestuft [2].

Die DiskutantIn Sara Hurvitz fasste zusammen, dass mittlerweile Daten für über 5000 Patientinnen mit Anthrazyklin-freier Therapie auch mit befallenen Lymphknoten vorliegen und es schwierig geworden sei, die Zunahme von Anthrazyklinen beim HER2-positiven Mammakarzinom zur neoadjuvanten Chemotherapie zu rechtfertigen; auch vor dem Hintergrund der zahlreichen zusätzlichen Therapieoptionen (T-DM1, Neratinib, Pertuzumab), die uns zur Verfügung stehen.

## Tripelnegatives Mammakarzinom (TNBC)

Zum TNBC wurde mit der Studie SYSUCC-001 eine weitere Arbeit zur Therapieeskalation mit Capecitabin präsentiert. In der klinischen Phase-III-Studie wurden 434 Patientinnen nach abgeschlossener adjuvanter Therapie gemäß NCCN-Leitlinie (OP, neo-/adjuvante Chemotherapie, Bestrahlung) randomisiert in den Studienarm mit Capecitabin (650 mg/m<sup>2</sup> 1-0-1 für 1 Jahr p. o.) versus Observanz. Die Therapie erwies sich als gut verträglich und gut akzeptiert. 91,4% der Patientinnen nahmen das Capecitabin-Präparat 1 Jahr lang ein. Der primäre Endpunkt der Studie wurde erreicht, bezüglich der krankheitsfreien 5-Jahres-Überlebensrate ergab sich zwischen den Studienarmen mit 83% gegenüber 73% ein signifikanter Unterschied: HR 0,63; 95%CI 0,42–0,96; p=0,027 [4].

Damit unterstützen die Daten der SYSUCC-001-Studie die bereits bekannten Daten der Studien CREATE-X und GEICAM. Die Leitlinienempfehlung, Patientinnen mit non-pCR nach neoadjuvanter Chemotherapie die Capecitabin-Therapie analog der CREATE-X-Studie anzubieten, bleibt weiterhin bestehen [5].

## Hormonrezeptor(HR)-positives Mammakarzinom

Zum HR-positiven Mammakarzinom präsentierte Fatima Cardoso die fernmetastasenfreien 8-Jahres-Überlebensdaten der etwa 6000 Patientinnen der MINDACT-Studie [6]. Patientinnen mit HR-positivem primärem Mammakarzinom waren klinisch und mittels Genexpressionsanalyse (Mammaprint®) in 3 Gruppen eingeteilt worden.

- Hohes klinisches und hohes genomisches Risiko: Chemotherapie plus endokrine Therapie,
- niedriges klinisches und niedriges genomisches Risiko: Endokrine Therapie,
- Hohes klinisches/niedriges genomisches oder niedriges klinisches/hohes genomisches Risiko: Randomisierung in
  - Chemotherapie plus endokrine Therapie versus
  - endokrine Therapie.

Zusammengefasst ergab sich für alle Studienteilnehmerinnen außer den Patientinnen mit hohem klinischen und gleichzeitig hohem genomischen Risiko ein exzellentes fernmetastasenfreies 8-Jahres-Überleben (Tab. 2).

Das gilt auch für Patientinnen mit hohem klinischen und niedrigem genomischen Risiko, allerdings zeigte sich bei prämenopausalen Patientinnen in dieser Gruppe (Alter <50

Tabelle 2: Fernmetastasenfreie Überlebensrate nach 5 und nach 8 Jahren in der MINDACT-Studie. Adaptiert nach [6]. *cL* klinisch niedriges Risiko, *cH* klinisch hohes Risiko, *gL* genomisch niedriges Risiko, *gH* genomisch hohes Risiko.

Risiko	% nach 5 Jahren (95%CI)	% nach 8 Jahren (95%CI)
cL/gL	97,3 (96,6–97,9)	94,7 (93,8–95,6)
cL/gH	94,2 (92,0–95,9)	91,1 (88,4–93,3)
cH/gL	95,3 (95,0–96,2)	90,8 (89,1–92,2)
cH/gH	90,6 (89,1–91,9)	85,9 (84,2–87,5)

Jahre) ein gewisser Vorteil von 5% für die Zunahme der Chemotherapie. Es bleibt unklar, ob dieser Effekt tatsächlich direkt auf die Chemotherapie oder indirekt auf die ovarielle Suppression zurückzuführen ist. Das sollte in weiteren prospektiven Studien geklärt werden.

Die derzeit laufende ADAPTcycle-Studie widmet sich unter anderem auch dieser Fragestellung [7]. Sie vergleicht endokrine Therapie plus ovarielle Suppression plus Ribociclib bei Patientinnen direkt mit der Chemotherapie (Abb. 1). Grundsätzlich untersucht die Studie die Möglichkeit, konventionelle Chemotherapie durch eine endokrin basierte Therapie zu ersetzen, und zwar bei sorgfältig selektierten Patientinnen, deren Tumoren auf eine alleinige endokrine Therapie nicht ausreichend ansprechen.

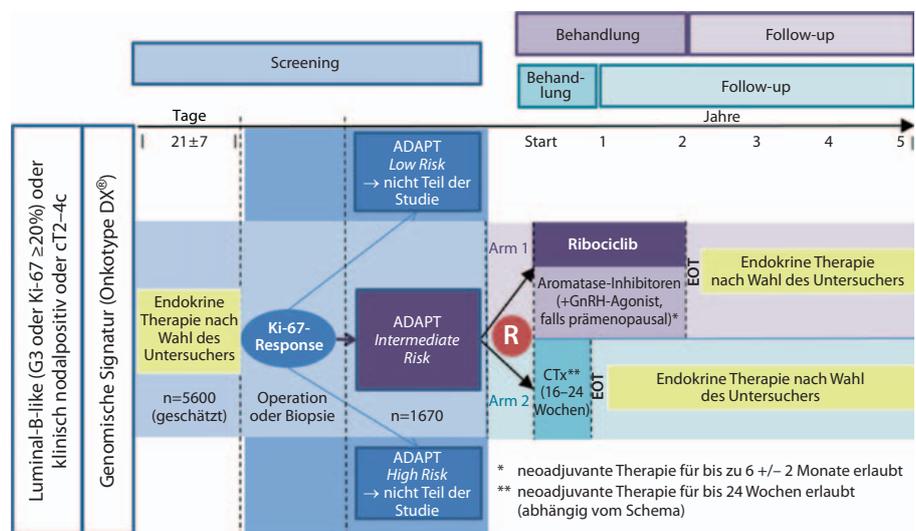


Abbildung 1: Design der Studie ADAPTcycle. EOT Ende der Therapie, CTx Chemotherapie. Adaptiert nach [7].



# Ovarialkarzinom

## Zusammenfassung

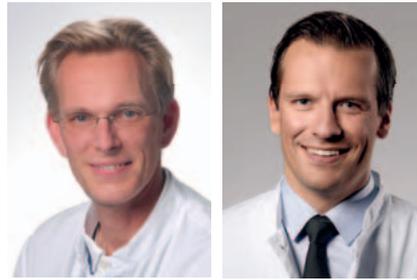
Beim HER2-positiven Mammakarzinom kann aufgrund der Langzeittoxizität und der äquivalenten Wirksamkeit auf Anthrazykline in der Neoadjuvanz verzichtet werden. Zusammen mit den aktuellen Ergebnissen der TRAIN-II-Studie gibt es nun Daten zu mehr als 5000 Patientinnen mit HER2-positivem Mammakarzinom und Anthrazyklin-freier Chemotherapie. Bei non-pCR besteht in der Postneoadjuvanz die Möglichkeit der Eskalation mit T-DM1.

Beim Hochrisiko-TNBC konnte der Benefit durch die Therapieeskalation mit Capecitabin nach abgeschlossener adjuvanter Therapie gezeigt werden. Die aktuell bestehende Leitlinienempfehlung für Capecitabin in der Postneoadjuvanz bei non-pCR wurde bestätigt und bleibt bestehen.

Beim HR-positiven Mammakarzinom ist der Nutzen der Chemotherapie für die prämenopausale Patientin mit hohem klinischen und niedrigem genomischen Risiko nicht abschließend geklärt. Der potenzielle Nutzen einer Chemotherapie sollte mit der Patientin besprochen werden. Die Entscheidung bezüglich der Chemotherapie sollte primär auf Basis der klinischen Risikofaktoren und gegebenenfalls unter Hinzunahme von Genexpressionsanalysen getroffen werden.

### Literatur

- [1] Harbeck N, et al. (2020) Primary analysis of KAITLIN: A phase III study of trastuzumab emtansine (T-DM1) + pertuzumab versus trastuzumab + pertuzumab + taxane, after anthracyclines as adjuvant therapy for high-risk HER2-positive early breast cancer (EBC). *J Clin Oncol* 38 (suppl; abstr 500). DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15\_suppl.500
- [2] van der Voort A, et al. (2020) Three-year follow-up of neoadjuvant chemotherapy with or without anthracyclines in the presence of dual HER2-blockade for HER2-positive breast cancer (TRAIN-2): A randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 38 (suppl; abstr 501). DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15\_suppl.501
- [3] van Ramshorst MS, et al. (2018) Neoadjuvant chemotherapy with or without anthracyclines in the presence of dual HER2 blockade for HER2-positive breast cancer (TRAIN-2): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 19(12):1630-1640. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30570-9. Epub 2018 Nov 6.
- [4] Wang Xi, et al. (2020) Phase III trial of metronomic capecitabine maintenance after standard treatment in operable triple-negative breast cancer (SYSUC-001). *J Clin Oncol* 38 (suppl; abstr 507). DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15\_suppl.507
- [5] [www.ago-online.de](http://www.ago-online.de)
- [6] Cardoso F, et al. (2020) MINDACT: Long-term results of the large prospective trial testing the 70-gene signature MammaPrint as guidance for adjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *J Clin Oncol* 38 (suppl; abstr 506). DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15\_suppl.506
- [7] [www.wsg-online.com](http://www.wsg-online.com)



Dr. med. Alexander Burges,  
PD Dr. med. Fabian Trillsch

Klinik und Poliklinik für  
Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
der Universität München (LMU)

Ist eine zytoreduktive Operation auch beim Ovarialkarzinomrezidiv sinnvoll? Welche Fortschritte gibt es bei der systemischen Therapie? Spielt das Alter eine Rolle bei der Wirksamkeit von PARP-Inhibitoren, und gibt es möglicherweise Aussichten auf eine Chemotherapie-freie Behandlungsoption für Patientinnen mit Ovarialkarzinomrezidiv? Antworten auf diese Fragen gab es bei der in diesem Jahr virtuell durchgeführten ASCO-Jahrestagung.

## DESKTOP III

### Auch im Rezidiv makroskopisch tumorfrei operieren

Zur operativen Therapie des Platin-geeigneten Ovarialkarzinomrezidivs präsentierte Andreas du Bois die finalen Überlebensdaten der Studie AGO DESKTOP III/ENGOT-ov20 [1], die zeigen sollte, ob Patientinnen auch im Rezidiv von einer zytoreduktiven Operation profitieren. Der Klärung dieser Frage war die gesamte Serie der DESKTOP-Studien gewidmet, die vor mittlerweile 18 Jahren begann (siehe Interview Seite 12).

Parallel zur DESKTOP III hatte die Gynecologic Oncology Group (GOG) in ihrer Studie 0213 ebenfalls den Einfluss der Operation auf das Überleben von Patientinnen mit Platin-geeigneten Rezidiven untersucht. Allerdings unterscheiden sich die beiden Studien insbesondere hinsichtlich der Kriterien, nach denen Patientinnen zugelassen wurden. Die GOG hatte bereits 2018 die Ergebnisse ihrer Studie GOG213 auf dem ASCO präsentiert und keinen Einfluss der Rezidiv-Operation auf das Überleben der Patientinnen festgestellt [2].

Anders die DESKTOP-III-Studie: Das Gesamtüberleben verbesserte sich durch die Operation in der ITT-Population im Median um 7,7 Monate bei einer Risikoreduktion von 25% und einem p-Wert von 0,02. Die makroskopisch tumorfreie Komplettresektion gelang in 74,2% der Fälle. Bei 35% der Frauen waren dazu gastrointestinale

Eingriffe, und bei 18% eine antibiotische Therapie (meist aufgrund von Harnwegsinfektionen) notwendig. Die Relaparotomie betrug 4%, die 30-beziehungswise 90-Tage-Mortalität 0 beziehungsweise 1. Am deutlichsten profitierten die Frauen, bei denen eine makroskopisch tumorfreie Komplettresektion gelang. Gegenüber Frauen, die nur mit Tumorrest operiert werden konnten, verlängerte sich das Überleben um 33,1 Monate, die Risikoreduktion beträgt 60%.

DESKTOP III ist damit die erste Studie, die bei Patientinnen mit einem Platin-geeigneten Ovarialkarzinomrezidiv einen Überlebensvorteil durch eine Operation zeigen konnte, wenn diese makroskopisch tumorfrei gelingt. Bei der Patientinnen-Auswahl ist der AGO-Score ein wertvolles Instrument (siehe auch Interview mit Professor Sven Mahner Seite 12).

## Systemtherapie

### Olaparib verlängert das Überleben

Das Highlight hinsichtlich der systemischen Ovarialkarzinomtherapie bei der ASCO-Jahrestagung war sicher die finale Auswertung der Studie SOLO2//ENGOT-ov21 [3]. Geprüft wurde die Erhaltungstherapie mit Olaparib bei BRCA-mutierten Patientinnen mit Platin-geeignetem Rezidiv. Die Einnahme von Olaparib verlängerte das mediane Überleben um knapp 13 Monate von 38,8 auf 51,7 Monate, und das,

obwohl mehr als ein Drittel der Patientinnen im Rahmen eines Crossover nach Placebo auch Olaparib erhalten hatte. Nach 5 Jahren betrug der Anteil der noch lebenden Patientinnen, die bis dahin keine Folgetherapie benötigten, in der Olaparib-Gruppe 28,3%, in der Placebo-Gruppe 12,8%. Insgesamt leben nach 5 Jahren in der Olaparib-Gruppe noch 42,1%, in der Placebo-Gruppe 33,2% der Patientinnen.

SOLO2 ist damit die erste Phase-III-Studie, in der eine Verlängerung des Gesamtüberlebens durch die Erhaltungstherapie mit einem PARP-Inhibitor bei Patientinnen mit Platin-geeignetem Rezidiv eines Ovarialkarzinoms und vorliegender BRCA-Mutation gezeigt wurde.

## Alter und Olaparib-Therapie

Fabian Trillsch aus unserer Klinik hat anhand der Daten der SOLO-2-Studie die Frage untersucht, ob das Alter einen Einfluss auf Effektivität und Nebenwirkungen einer Olaparib-Therapie hat [4].

Es wurde ein Cut-off von 65 Jahren gewählt. Sowohl hinsichtlich Effektivität als auch Nebenwirkungen ergaben sich in den Altersgruppen keine signifikanten Unterschiede. Wir dürfen also auch weiterhin unseren teils älteren Patientinnen Olaparib als Erhaltungstherapie anbieten. Mit anderen Worten: Wir sollten wegen des Alters unserer Patientinnen sicher nicht auf die Erhaltungstherapie mit Olaparib verzichten.

## Mögliche Chemotherapie-freie Behandlungsoption?

Zum möglichen Verzicht auf eine Chemotherapie bei Ovarialkarzinom-Patientinnen hat Joyce Liu die Daten einer Phase-III-Studie vorgestellt [5]. Verglichen wurden

- Monotherapie mit Olaparib,
  - Kombination aus Olaparib und dem Multi-Tyrosinkinase-Inhibitor Cediranib und
  - Platin-basierte Chemotherapie
- bei Patientinnen mit einem Platin-geeignetem Ovarialkarzinomrezidiv. Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 8,2 Monate versus 10,4 Monate versus 10,3 Monate.

Auch wenn damit der primäre Endpunkt eines gegenüber Chemotherapie signifikant verlängerten progressionsfreien Überlebens für die Kombination Olaparib und Cediranib nicht erreicht wurde, deuten die Ergebnisse jedoch darauf hin, dass es zukünftig möglicherweise Therapieoptionen geben kann, die Chemotherapie-frei sind und einen vergleichbaren prognostischen Effekt haben. Negativ anzumerken ist allerdings, dass im Chemotherapie-Arm keine Erhaltungstherapie verabreicht wurde.

Hinsichtlich des medianen Gesamtüberlebens sind die Behandlungsarme ebenfalls vergleichbar: Olaparib-Monotherapie 29,2 Monate, Kombinationstherapie Olaparib/Cediranib 30,5 Monate und Chemotherapie 31,3 Monate. Von einer Olaparib-haltigen Therapie profitieren erwartungsgemäß Patientinnen mit einer BRCA-Mutation am meisten, wenn auch die Effekte in der vorliegenden Phase-III-Studie etwas schwächer ausgeprägt zu sein scheinen als in der Phase-II-Studie von 2014 [6].

Relevant bei einer Chemotherapie-freien Option sind auch die Nebenwirkungen. Während bei der Chemotherapie erwartungsgemäß die Hämatotoxizität im Vordergrund stand, zeigten sich aber auch bei der zielgerichteten Therapiekombination zum Teil erhebliche nicht-hämatotoxische Nebenwirkungen, zum Beispiel Diarrhö, Hypertension und Fatigue, welche sich auch in der jeweiligen nebenwirkungsbedingten Therapieabbruchrate widerspiegeln. Diese war mit 21% am höchsten bei der Kombination aus Cediranib und

Olaparib, gefolgt von 15% bei mit Chemotherapie behandelten Patientinnen. Am niedrigsten war die nebenwirkungsbedingte Therapieabbruchrate bei Patientinnen, die eine Olaparib-Monotherapie erhielten.

## Take-Home-Message

Alles in allem gab es bei der ASCO-Jahrestagung 2020 sehr überzeugende Daten für das Ovarialkarzinom:

- Nachgewiesener Überlebensvorteil bei makroskopisch tumorfreier Komplettresektion auch im Platin-geeignetem Rezidiv.
- Die PARPi-Erhaltungstherapie im Platin-geeignetem Rezidiv ist bei Patientinnen mit BRCA-Mutation effektiv, und zwar unabhängig vom Lebensalter.

## Literatur

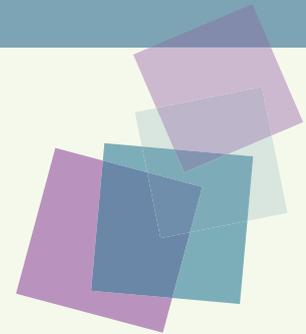
- [1] Du Bois A, et al. (2020) Randomized phase III study to evaluate the impact of secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: Final analysis of AGO DESKTOP III/ENGOT-ov20. *J Clin Oncol* 38 (suppl; abstr 6000). DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15\_suppl.6000
- [2] Coleman RL, et al. (2018) A phase III randomized controlled trial of secondary surgical cytoreduction (SSC) followed by platinum-based combination chemotherapy (PBC), with or without bevacizumab (B) in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer (PSOC): A NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group (GOG) study. *J Clin Oncol* 36 (suppl; abstr 5501)
- [3] Poveda A, et al. (2020) Final overall survival (OS) results from SOLO2/ENGOT-ov21: A phase III trial assessing maintenance olaparib in patients (pts) with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA mutation. *J Clin Oncol* 38 (suppl; abstr 6002). DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15\_suppl.6002
- [4] Trillsch F, et al. (2020) Efficacy and safety of olaparib according to age in BRCA-1/2 mutated patients with recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: Analysis of the phase III SOLO2 (AGO-OVAR 2.23/ENGOT-Ov21) study. *J Clin Oncol* 38 (suppl; abstr 6068). DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15\_suppl.6068
- [5] Liu JF, et al. (2020) A phase III study comparing single-agent olaparib or the combination of cediranib and olaparib to standard platinum-based chemotherapy in recurrent platinum-sensitive ovarian cancer. *J Clin Oncol* 38 (suppl; abstr 6003). DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15\_suppl.6003
- [6] Liu JF, et al. (2014) Combination cediranib and olaparib versus olaparib alone for women with recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol* 15: 1207-14





## Nachgefragt

bei Prof. Dr. med. Sven Mahner



*Warum hat die GOG-Studie 0213 in Bezug auf die Wirksamkeit einer zytoreduktiven Operation in der Rezidivsituation so ganz andere Ergebnisse erzielt als die AGO in der Desktop-III-Studie?*

Die Studie GOG-0213 ist ja primär eine Studie, in der die Rolle von Bevacizumab in der Rezidivtherapie des Ovarialkarzinoms untersucht wurde. Über diese Medikamentenfrage hinaus wurde die Rezidivoperation als Subprotokoll einbezogen. Auch die OP-Patientinnen wurden damit letztlich über eine Medikamentenstudie selektiert. Außerdem gab es keine festgelegten Kriterien für die Selektion der operativen Zentren, die Patienten wurden nach Wahl der hämato-onkologischen Untersucher weiter überwiesen.

*Also war die Patientinnen- und die Zentren-selektion eine andere als in DESKTOP III?*

Ganz genau. Die DESKTOP-Serie hat ja eine fast 20-jährige Geschichte. Ab 2002 wurde an verschiedenen Zentren in Deutschland die Erfahrung gemacht, dass es Patientinnen gibt, die länger überleben, wenn man sie auch im Rezidiv makroskopisch tumorfrei operieren kann. Die Frage war, welche Patientinnen genau profitieren; daraus wurde die Idee des sogenannten AGO-Scores generiert. Der besteht aus drei Komponenten: Wenn eine Patientin mit gutem Allgemeinzustand weniger als 500 ml Aszites hat und in der Primärsituation makroskopisch tumorfrei operiert werden konnte, dann ist sie AGO-Score-positiv, und die Erfolgsaussichten der Rezidivoperation liegen bei etwa 75%,

so die Hypothese. Die wurde in DESKTOP II prospektiv validiert. In DESKTOP III ging es schließlich darum, AGO-Score-positive Patientinnen zu randomisieren in einen OP- und einen Nicht-OP-Arm und zu prüfen, wer in welchem Maße von der OP profitiert.

*Und da ist zu unterscheiden zwischen ITT-Population – also alle Operierten versus nicht Operierte – sowie anderen Untergruppen.*

So ist es: In der ITT-Population gibt es für Operierte gegenüber Nicht-Operierten einen medianen Überlebensvorteil von 7,7 Monaten. Noch dramatischer wird der Vorteil, wenn man erfolgreich – also makroskopisch tumorfrei – Operierte mit den nicht erfolgreich – mit Tumorrest – Operierten vergleicht. Der Überlebensvorteil beträgt dann nicht mehr nur 7,7, sondern gut 33 Monate.

*Wie fällt der Vergleich aus für erfolgreich Operierte versus nicht Operierte?*

Der mediane Überlebensvorteil für die erfolgreich Operierten liegt bei fast 16 Monaten.

*Und nicht erfolgreich – also mit Tumorrest – Operierte versus nicht Operierte?*

Die mediane Überlebenszeit für operierte Patientinnen mit Resttumor beträgt 28,8 Monate, die für nicht operierte 46 Monate.

*Also überleben nicht Operierte median gut 17 Monate länger als nicht erfolgreich Operierte?*

Das wäre ein gefährlicher Trugschluss. Man muss die Zahlen richtig interpretieren: In der Gruppe der nicht Operierten sind theoretisch – weil alle AGO-Score-positiv waren – 75% erfolgreich operierbare Frauen, aber nur 25% mit Tumorrest operierbare Frauen. Die „guten“ Rezidive sind hier also dreimal so häufig vertreten wie die „schlechten“. Ganz anders in der Gruppe der mit Tumorrest Operierten: In dieser Gruppe gibt es zu 100%, also ausschließlich „schlechte“ Rezidive – und die müssen vom Gesamtüberleben her sehr viel schlechter abschneiden, als wenn sie durch „gute“ Rezidive sozusagen verdünnt würden.

*Die verkürzte Überlebenszeit in der Gruppe der mit Tumorrest Operierten hat also nichts mit der Operation als solcher zu tun?*

Nein, die Patientinnen hätten die schlechte Prognose auch ohne Operation gehabt, allerdings ohne davon zu wissen. Durch die Operation haben sie diesbezüglich Gewissheit erlangt.

*Gibt es eigentlich Zahlen darüber, zu welchem Anteil Frauen mit negativem AGO-Score erfolgreich operiert werden können?*

Evidenzbasierte Daten dazu haben wir nicht – weil der AGO-Score ja gerade als Selektionsinstrument entwickelt wurde. Im begründeten Einzelfall würde ich persönlich aber auch diesen Frauen zu einer Operation raten, selbst mit dem Risiko, nicht tumorfrei reseziieren zu können.

## Metastasiertes nichtkleinzelliges Lungenkarzinom



**Priv.-Doz. Dr. med. Niels Reinmuth**  
Asklepios Fachkliniken München-Gauting, Thorakale Onkologie

Beim metastasierten nichtkleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) haben sich in den letzten Jahren die Therapieoptionen erheblich diversifiziert. Nicht nur nach histologischen Charakteristika, auch nach molekularen Veränderungen und stromalen Faktoren (wie Expression von PD-L1) können Lungentumoren weiter differenziert werden. Der Nachweis von Treibermutationen (gehäuft zumeist bei Adenokarzinomen und/oder Nie-Rauchern) bietet die Möglichkeit einer zielgerichteten Therapie, die sich spezifisch gegen die molekulare Alteration richtet.

### Erstlinientherapie bei fehlender Treibermutation

Für Patienten ohne therapierbare Treibermutation kann aktuell als Erstlinientherapie – abhängig insbesondere vom histologischen Subtyp, vom Performancestatus, von Komorbiditäten und von der Höhe der PD-L1-Expression – zwischen

- einer Monotherapie mit einem Immun-Checkpoint-Inhibitor,
- einer Kombinationschemotherapie,
- einer Kombinationschemotherapie mit einem Immun-Checkpoint-Inhibitor oder
- einer Kombinationschemotherapie mit einem Immun-Checkpoint-Inhibitor und einem gegen VEGF gerichteten Antikörper ausgewählt werden [3].

### Immunkombination plus Chemotherapie

Ein möglicherweise weiteres Therapieschema wurde mit der Studie CheckMate-9LA präsentiert [9]: In der randomisierten Phase-III-Studie wurde die Immunkombination von Nivolumab und Ipilimumab plus 2 gleichzeitige Chemotherapiezyklen versus alleinige 4 Zyklen Chemotherapie bei 719 therapie-naiven Patienten mit metastasiertem oder rezidivierendem NSCLC untersucht. Bei der nun gezeigten Interimsanalyse nach einer Nachbeobachtungszeit von mindestens 12,7

Monaten verlängerte die Prüfltherapie im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie das mediane Gesamtüberleben (15,6 versus 10,9 Monate; HR 0,66; 95%CI 0,55–0,80) und das mediane progressionsfreie Überleben (6,7 versus 5,0 Monate; HR 0,68; 95%CI:0,57–0,82) sowie auch die Gesamtansprechrate: 38% versus 25%. Der klinische Vorteil zeigte sich unabhängig von der PD-L1-Expressionsrate oder der Tumorphistologie (Plattenepithelkarzinom oder Nichtplattenepithelkarzinom). Insgesamt litten 47% der Patienten unter der Kombinationstherapie gegenüber 38% im Chemotherapie-Arm unter schwerwiegenden therapieassoziierten unerwünschten Ereignissen (TEAEs, Grad  $\geq 3$ ), die primär Übelkeit, Anämie, Asthenie und Diarrhö umfassen.

Dass die Kombination der Immun-Checkpoint-Inhibitoren Nivolumab plus Ipilimumab gegenüber einer Platin-haltigen Chemotherapie in der Erstlinienbehandlung das Überleben verlängert, und zwar unabhängig vom PD-L1-Status, ist bereits in der Studie CheckMate-227 gezeigt worden [8]. Nach einer minimalen Nachbeobachtungszeit von 3 Jahren betrug dieser Überlebensvorteil bei Patienten mit PD-L1-Expression  $\geq 1\%$  im Median 2,2 Monate (17,1 versus 14,9 Monate; HR 0,79; 95%CI 0,67–0,93) und 5 Monate bei Patienten mit einer PD-L1-Expression  $< 1\%$  (17,2 Monate versus 12,2 Monate; HR 0,64; 95%CI 0,51–0,81). Nach 3 Jahren blieben 18% der Patienten mit Kombinations-Immuntherapie progressionsfrei versus 12%, die mit Nivolumab allein behandelt wurden, und 4% nach alleiniger Chemotherapie.

### Atezolizumab plus Tiragolumab

Eine andere Kombination mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren wurde in der Studie CITYSCAPE getestet [10]: In dieser Phase-II-Studie wurden 135 Immuntherapie-naive Patienten für eine Therapie mit Atezolizumab in Kombination mit dem gegen TIGIT gerichteten Antikörper Tiragolumab oder Placebo randomisiert. Die Kombination mit Tiragolumab führte zu einer Erhöhung der Ansprechrate (31,3% versus 16,2%) und einer Verlängerung des medianen progressionsfreien Überlebens (5,4 versus 3,6 Monate; HR 0,57; 95%CI 0,37–0,90). Daten zum Gesamtüberleben wurden noch nicht ausgelesen.

Besonders bemerkenswert war die Verbesserung von Ansprechen und PFS in der Subgruppe der Patienten mit hoher PD-L1-Expression (TPS  $\geq 50\%$ ). Die Anzahl der therapieabhängigen Grad-3/4-Nebenwirkungen unterschied sich im Prüf- und Kontrollarm mit 48% versus 44% nicht signifikant voneinander.

Lesen Sie bitte weiter auf Seite 14.

## Therapie bei Nachweis molekularer Alterationen

FHinsichtlich therapierelevanter molekularer Alterationen sind derzeit 5 zugelassene Therapieansätze verfügbar:

- Epidermal-Growth Factor Receptor (EGFR) Exon-18-21-Mutationen,
- Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Translokationen,
- ROS-Protoonkogen 1 (ROS1) Translokationen,
- B-Rat Fibrosarcoma (BRAF) V600 Mutationen und
- NTRK-Fusionen.

Für zahlreiche weitere Alterationen werden spezifische Therapiekonzepte geprüft. Die aktuelle Zulassungssituation wird in verschiedenen Therapieempfehlungen und Leitlinien zusammengefasst [2, 7].

## Strategien zur Wirkungsverstärkung

Anti-EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitoren sind hochwirksame Substanzen für Patienten mit aktivierender EGFR-Mutation und sollten als Erstlinie im Stadium IV eingesetzt werden. Durch die Kombination mit einer weiteren Substanz, wie beispielsweise dem Anti-VEGF-Antikörper Bevacizumab, wird versucht, die Effektivität der TKI-Therapie zu verbessern. In der früheren Phase-II-Studie J025567 [12] war unter der Kombination Erlotinib plus Bevacizumab im Vergleich zu Erlotinib allein das progressionsfreie Überleben, nicht aber das Gesamtüberleben signifikant verlängert [12]. In der nun vorgestellten finalen Analyse der Phase-III-Studie NEJ026 wurde der gleiche Ansatz bei 226 therapienaiven Patienten mit EGFR-mutiertem NSCLC geprüft [4]. Im Kombinationsarm war erneut das mediane PFS signifikant verlängert (16,9 Monate versus 13,3 Monate; HR 0,605; 95%CI 0,417–0,877;  $p=0,01573$ ) [11]. Dagegen war bei einem medianen Follow-up von 39,2 Monaten das mediane Überleben nicht signifikant verschieden: 50,7 versus 46,2 Monate; HR 1,00; 95%CI 0,68–1,48.

Ein anderer Ansatz der Wirkungsverstärkung wird derzeit bei oligometastasierten Patienten diskutiert. Die gleichzeitige lokale Therapie soll die Krankheitskontrolle verbessern und das Gesamtüberleben verlängern. In einer chinesischen Phase-III-Studie (SINDAS) wurden 133 Patienten mit EGFR-Mutation und oligometastasiertem NSCLC mit einem Anti-EGFR-TKI mit oder ohne zusätzlicher stereotaktischer Radiatio aller Tumorlokalisationen behandelt [13]. Oligometastasierung war definiert als maximal 2 Metastasen in einem Organ und 5 Metastasen insgesamt. Patienten mit zerebralen Metastasen waren hier ausgeschlossen – anders als in vielen anderen Studien zur Oligometastasierung. In der hier präsentierten Interimsanalyse und einer medianen Nachbeobachtungszeit von 19,6 Monaten verbesserte die zusätzliche stereotaktische Radiatio sowohl das mediane PFS (20,2 versus 12,5 Monate; HR 0,6188; 95%CI 0,3949–0,9697;  $p<0,001$ ) als auch das mediane Gesamtüberleben (25,5 versus 17,4 Monate; HR 0,6824; 95%CI 0,4654–1,001;  $p<0,001$ ). Signifikante Unterschiede in den Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet. Dieser Ansatz bestätigt damit grundsätzlich den bereits individuell verfolgten Ansatz bei oligometastasierten Patienten.

## Seltene molekulare Veränderungen

Neben der Wirkungsverstärkung von Therapieoptionen bei Treibermutationen werden auch verschiedene zielgerichtete Ansätze bei Patienten mit seltenen molekularen Veränderungen entwickelt. Beispielsweise wurden auf der ASCO-Jahrestagung 2020 Daten zu Therapien für Patienten mit Met-Amplifikationen, MET-Exon-14-Deletionen, RET-Fusionen, Exon-20-Insertionen oder HER2-Mutationen vorgestellt.

RET-Genfusionen sind seltene Veränderungen, die in unterschiedlichen Tumorentitäten detektiert werden können, beispielsweise bei bis zu 20% der Patienten mit papillärem Schilddrüsenkarzinom. Beim NSCLC sind Ret-Re-Arrangements in 1%–2% der nichtsquamösen NSCLC beschrieben worden. Pralsetinib (vormals bekannt als Blu667) ist ein selektiver RET-Inhibitor, der unter an-

derem in der Phase-I/II-Studie ARROW evaluiert wird. Nach vielversprechenden, bereits im letzten Jahr gezeigten Daten einer kleinen Kohorte aus dieser Studie wurden nun Informationen von 116 Patienten mit metastasiertem, RET-Fusion-positiven NSCLC vorgestellt [1]. Die Gesamt-Ansprechrage lag bei 65%, bei Patienten ohne Vortherapie sogar bei 73%. Von 9 Patienten mit ZNS-Metastasen zeigten 5 Patienten ein Ansprechen. Die mediane Ansprechdauer (duration of response, DOR) war noch nicht erreicht (95%CI, 11,3–nicht erreicht). Die Nebenwirkungen in der gesamten Kohorte über alle Tumorentitäten ( $n=354$ ) waren zumeist gering oder moderat (Grad-1/2-Toxizitäten), einschließlich erhöhter Aspartat-Aminotransferase (31%), Anämie (22%), erhöhter Alanin-Aminotransferase (21%), Konstipation (21%) und Hypertonie (20%). Die Therapieabbruchrate lag bei 4%.

## Alectinib versus Crizotinib

Dass ein zielgerichteter Ansatz bei molekularen Alterationen grundsätzlich ein vielversprechender Ansatz darstellt, wurde bei einem Update der Alex-Studie demonstriert. Für diese Phase-III-Studie war über das mediane progressionsfreie Überleben bereits berichtet worden: Im Vergleich einer TKI-Therapie mit Alectinib versus Crizotinib zeigte es sich bei vorher unbehandelten ALK-positiven NSCLC-Patienten signifikant verlängert: 34,8 versus 10,9 Monate, HR 0,43; 95%CI 0,32–0,58;  $p<0,001$  [5].

In einer erneuten Analyse nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 48,2 Monaten war das mediane Gesamtüberleben im Alectinib-Arm weiterhin nicht erreicht [6]. 35% der Patienten erhielten im Alectinib-Prüfarm weiterhin diesen TKI. Das mediane Gesamtüberleben im Crizotinib-Arm betrug 57,4 Monate. Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug 62,5% im Alectinib-Therapiearm. Diese Daten unterstreichen in dieser Subgruppe eindrucksvoll die Effektivität dieser rein systemischen Therapie und die Notwendigkeit einer molekularen Testung vor Therapiebeginn im Stadium IV.

## Zusammenfassung und Fazit

Die Therapiemöglichkeiten beim metastasierten NSCLC werden immer vielfältiger. Daher wird die Suche nach prädiktiven Markern als Entscheidungshilfe notwendiger. Als entscheidende Marker sind therapierbare genetische Alterationen bekannt, auf die daher umfassend getestet werden sollte. Zudem sollten Behandler und Patienten ermutigt werden, sich über mögliche Studienoptionen in akzeptabler Nähe zum Wohnort zu informieren.

### Literatur

1. Gainor JF, Curigliano G, Kim DW, et al. (2020) Registrational dataset from the phase I/II ARROW trial of pralsetinib (BLU-667) in patients (pts) with advanced RET fusion+ non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol*; 38: abstr 9515
2. Griesinger F, Eberhardt W, Früh M, et al. (2019) Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). *Onkopedia*.
3. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF) (2018) Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms.
4. Maemondo M, Fukuhara T, Saito H, et al. (2020) NEJ026: Final overall survival analysis of bevacizumab plus erlotinib treatment for NSCLC patients harboring activating EGFR-mutations. *J Clin Oncol*; 38: abstr 9506
5. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, et al. (2017) Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*; 377: 829-838.
6. Peters S, Mok TSK, Gadgeel SM, et al. (2020) Updated overall survival (OS) and safety data from the randomized, phase III ALEX study of alectinib (ALC) versus crizotinib (CRZ) in untreated advanced ALK+ NSCLC. *J Clin Oncol*; 38: 9518
7. Planchard D, Popat S, Kerr K, et al. (2019) Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*; 30: 863-870.
8. Ramalingam SS, Ciuleanu TE, Pluzanski A, et al. (2020) Nivolumab + ipilimumab versus platinum-doublet chemotherapy as first-line treatment for advanced non-small cell lung cancer: Three-year update from CheckMate 227 Part 1. *J Clin Oncol*; 38: abstr 9500
9. Reck M, Ciuleanu TE, Dols MC, et al. (2020) Nivolumab (NIVO) + ipilimumab (IPI) + 2 cycles of platinum-doublet chemotherapy (chemo) vs 4 cycles chemo as first-line (1L) treatment (tx) for stage IV/recurrent non-small cell lung cancer (NSCLC): CheckMate 9LA. *J Clin Oncol*; 38: abstr 9501
10. Rodriguez-Abreu D, Johnson ML, Hussein MA, et al. (2020) Primary analysis of a randomized, double-blind, phase II study of the anti-TIGIT antibody tiragolumab (tira) plus atezolizumab (atezo) versus placebo plus atezo as first-line (1L) treatment in patients with PD-L1-selected NSCLC (CITYSCAPE). *J Clin Oncol*; 38: abstr 9503
11. Saito H, Fukuhara T, Furuya N, et al. (2019) Erlotinib plus bevacizumab versus erlotinib alone in patients with EGFR-positive advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (NEJ026): interim analysis of an open-label, randomised, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*; 20: 625-635.
12. Seto T, Kato T, Nishio M, et al. (2014) Erlotinib alone or with bevacizumab as first-line therapy in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (JO25567): an open-label, randomised, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol*; 15: 1236-1244.
13. Wang X, Zeng M (2020) First-line tyrosine kinase inhibitor with or without aggressive upfront local radiation therapy in patients with EGFRm oligometastatic non-small cell lung cancer: Interim results of a randomized phase III, open-label clinical trial (SINDAS) (NCT02893332). *J Clin Oncol*; 38: abstr 9508

## Impressum

TJM-News  
ISSN: 1437-8019, © 2020 by Tumorzentrum München und LUKON Verlagsgesellschaft mbH, München

### Redaktion

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

### Anzeigen

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

### Herausgeber

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

### Vorsitzender

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

### 1. stellvertretende Vorsitzende

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

### 2. stellvertretender Vorsitzender

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

### Schatzmeister

Prof. em. Dr. med. R. Gradinger

### Direktor CCC<sup>TM</sup> und CCC München

Prof. Dr. med. H. Algül,  
Direktor Krebszentrum CCC<sup>TM</sup>,  
Klinikum rechts der Isar der der TU München

### Direktor CCC<sup>MMU</sup> und CCC München (Stellvertreter)

Prof. Dr. med. V. Heinemann,  
Direktor Krebszentrum CCC<sup>MMU</sup>,  
LMU Klinikum, Campus Großhadern

### Leitung TRM

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

### Geschäftsführender Koordinator

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

### Verlag

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

### Abonnement

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

### Layout und Illustration

Charlotte Schmitz, 42781 Haan

### Bildnachweis

Alle Grafiken und Illustrationen: Charlotte Schmitz, 42781 Haan

### Druck

Flyeralarm, 97080 Würzburg; Printed in Germany

### Urheber- und Verlagsrecht

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

Auflage 2.500 Exemplare

## Highlights vom



**VIRTUELLES SYMPOSIUM**

**Live übertragen am Donnerstag,  
24. September 2020, 16:30 Uhr bis  
20:30 Uhr**

Wir laden ein zum schnellen Wissenstransfer vom Kongress der *European Society of Medical Oncology*, kurz vom ESMO-Kongress 2020. Bereits drei Tage nach Ende dieser internationalen Tagung bietet das CCC München zusammen mit dem Tumorzentrum München eine virtuelle Nachlese an. Ähnlich wie bei den Highlights vom amerikanischen Krebskongress im Juni dieses Jahres übertragen wir die Vorträge und Diskussionen live aus dem Hörsaalzentrum des LMU Klinikums am Campus Großhadern. Wir erwarten wichtige praxisverändernde Erkenntnisse aus der Gynäko-Onkologie, der Thorakalen Onkologie, der Dermato-Onkologie sowie zu urogenitalen und gastrointestinalen Tumorerkrankungen.

Die Teilnahme ist kostenlos, die Zertifizierung bei der BLÄK ist beantragt. Teilnehmende müssen sich im Vorfeld lediglich registrieren. Nähere Infos dazu und zum konkreten Programm unter [www.esmo-highlights.de](http://www.esmo-highlights.de). Wir freuen uns auf die (virtuelle) Begegnung mit Ihnen.



**Registrierung unter  
[www.esmo-highlights.de](http://www.esmo-highlights.de)**

PRÄSENZ- UND  
ONLINEFORTBILDUNG



# Das sollte nicht nur der Gastroenterologe wissen!

Zur  
**Zertifizierung  
angemeldet**

## Einmal Krebs mit allem

**Kolorektales Karzinom – was hilft dem Patienten?  
Therapie am Zentrum oder personalisierte Medizin?**  
Prof. Dr. Thomas Seufferlein, Ulm

### HCC – klug entscheiden!

- **Chirurgie** Prof. Dr. Christiane Bruns, Köln
- **Lokale Therapie** Prof. Dr. Jens Ricke, LMU München
- **Systemtherapie** Prof. Dr. Tom Lüdde, Düsseldorf

### Magenkarzinom – Prognoseverbesserung durch multimodale Therapie

PD Dr. Christian Schulz, LMU München

### Präzisionsonkologie Pankreaskarzinom – Hype or Hope?

Prof. Dr. Jens Siveke, Essen

### Medikamentöse Therapie in der Gastroenterologie – gefährliche Interaktionen

Prof. Dr. David Anz, LMU München

## Ernährungstherapie häufig unterschätzt!

### Mangelernährung erkennen – nicht nur der onkologische Patient profitiert!

Prof. Dr. Jürgen Bauer, Heidelberg

### Fettleber – brauchen wir spezifische Medikamente oder reicht die Lebensstiländerung?

Prof. Dr. Frank Tacke, Berlin

### Chronische Lebererkrankung – Wege aus der Katabolie

Prof. Dr. Verena Keitel-Anselmino, Düsseldorf

### Zöliakie, CED und Kurzdarmsyndrom – Glaubenssache und neue Evidenz

Prof. Dr. Georg Lamprecht, Rostock

## 2020 – wo stehen wir, was hat die Praxis verändert?

**Hepatobiliär und Pankreas** Prof. Dr. Jochen Hampe, Dresden

**Gastrointestinaltrakt** Prof. Dr. Markus Neurath, Erlangen

**Differentialdiagnose – Nicht-kardialer Thoraxschmerz** Prof. Dr. H.D. Allescher, Garmisch-P.

**Differentialtherapie akute nekrotisierende Pankreatitis** Prof. Dr. Albrecht Neeße, Göttingen

## München

**Samstag, 12. September 2020  
8.30–15.00 Uhr**

### Veranstaltungsort

Paulaner am Nockherberg  
Hochstraße 77  
81541 München

### Wissenschaftliche Leitung

Prof. Dr. J. Mayerle  
LMU Klinikum München

Diese Veranstaltung findet unter Infektions-Schutzmaßnahmen statt – die Teilnehmerzahl vor Ort ist begrenzt. Die Präsenzveranstaltung wird zeitgleich ins Internet gestreamt.



Teilnahme nur nach  
vorheriger Anmeldung.

### Programmanforderung und Information

FALK FOUNDATION e.V.



Leinenweberstr. 5  
79108 Freiburg  
Germany

Tel.: +49 (0)761/1514-0

Fax: +49 (0)761/1514-379

E-Mail: [fortbildung@falkfoundation.de](mailto:fortbildung@falkfoundation.de)

[www.falkfoundation.de/GastroForen](http://www.falkfoundation.de/GastroForen)