

# News

4 | 2019



**CCC MÜNCHEN**  
COMPREHENSIVE  
CANCER CENTER



- **Gynäko-onkologische Highlights vom ESMO-Kongress 2019**  
Mit Beiträgen zur First-line- und Rezidivtherapie des Ovarialkarzinoms, zu Endometrium- und Zervixkarzinomen sowie zum frühen und fortgeschrittenen Mammakarzinom
- **„Jeden Therapieschritt so planen, dass für den folgenden die größtmöglichen Chancen auf Erfolg bestehen“**  
Sven Mahner zu Therapiestrategien beim Ovarialkarzinom
- **Interventionelle, bildgeführte Verfahren: Lokale Ablation und lokoregionäre Zytoreduktion**  
Jens Ricke
- **Das Birt-Hogg-Dubé-Syndrom**  
Verena Steinke-Lange, Elke Holinski-Feder
- **Nachruf auf Professor Hans Ehrhart**  
Thomas Kirchner, Volkmar Nüssler

# ÜBERLEBENSERWARTUNG NEU DEFINIERT

mit KEYTRUDA® als Schlüssel für immer mehr Indikationen!



Melanom<sup>a,b</sup>



NSCLC<sup>c,d,i,j</sup>



cHL<sup>e</sup>



Urothelkarzinom<sup>f,g</sup>



HNSCC<sup>h</sup>



Nierenzellkarzinom<sup>k</sup>

NEU



KEYTRUDA®  
Pembrolizumab, MSD

Q3W = alle 3 Wochen; Q6W = alle 6 Wochen

## KEYTRUDA® als Monotherapie bei Erwachsenen:

**a** mit fortgeschrittenem (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanom; **b** zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion; **c** zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden NSCLC mit hoher Tumor-PD-L1-Expression (TPS  $\geq 50\%$ ) ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen; **d** zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden PD-L1-positiven NSCLC (TPS  $\geq 1\%$ ) nach vorheriger Chemotherapie. Patienten mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen sollten vor der Therapie mit KEYTRUDA® ebenfalls eine auf diese Mutationen zielgerichtete Therapie erhalten haben; **e** beim rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphom nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) und Behandlung mit Brentuximab Vedotin (BV); oder nach Versagen einer Behandlung mit BV, wenn auto-SZT nicht in Frage kommt; **f** mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom mit PD-L1-kombiniertem positivem Score (CPS)  $\geq 10$  bei nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeigneten Patienten in der Erstlinie; **g** mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom nach vorheriger Platin-basierter Therapie; **h** beim rezidivierenden oder metastasierenden Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit hoher Tumor-PD-L1-Expression (TPS  $\geq 50\%$ ) und fortschreitender Krebserkrankung während/nach vorheriger Platin-basierter Therapie

## KEYTRUDA® als Kombinationstherapie bei Erwachsenen:

**i** mit Pemmetrexed und Platin-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen; **j** mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen NSCLC; **k** mit Axitinib zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms

Die empfohlene Dosis von KEYTRUDA® als Teil einer Kombinationstherapie beträgt 200 mg alle 3 Wochen als intravenöse Gabe über 30 Minuten.

## KEYTRUDA® 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung KEYTRUDA® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

**Wirkstoff:** Pembrolizumab **Zusatz:** Arzneil. wirks. Bestandt.: - 50 mg Pulver: 1 Durchstechfl. enth. 50 mg Pembrolizumab. Nach Rekonstitution enth. 1 ml Konz. 25 mg Pembrolizumab. - 25 mg/ml Konz.: 1 Durchstechfl. (4 ml) enth. 100 mg Pembrolizumab. 1 ml Konz. enth. 25 mg Pembrolizumab. **Sonst. Bestandt.:** L-Histidin, L-Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Sacrose, Polysorbitat 80. - 25 mg/ml Konz. **zusätzl.:** Wasser für Injekt.-zwecke. **Anw.:** Als Monotherapie zur Behandlung, d. fortgeschrittenen (nicht resezierbaren od. metastasierenden) Melanoms b. Erw. Als Monotherapie zur adjuvanten Behandl. des Melanoms im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteilig. nach vollständ. Resektion bei Erw. Als Monotherapie zur Erstlinienbehandl. d. metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) m. PD-L1 exprimierenden Tumoren (Tumor Proportion Score [TPS]  $\geq 50\%$ ) ohne EGFR- od. ALK-pos. Tumormutationen b. Erw. In Komb. m. Pemmetrexed u. Platin-Chemotherapie zur Erstlinienbehandl. d. metastasierenden nicht-plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- od. ALK-pos. Tumormutationen bei Erw. In Komb. m. Carboplatin u. entweder Paclitaxel od. nab-Paclitaxel zur Erstlinienbehandl. d. metastasierenden plattenepithelialen NSCLC bei Erw. Als Monotherapie zur Behandl. d. lokal fortgeschrittenen od. metastasierenden NSCLC m. PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS  $\geq 1\%$ ) nach vorheriger Chemotherapie. b. Erw. Pat. m. EGFR- od. ALK-pos. Tumormutationen sollten vor der Ther. ebenfalls eine auf diese Mutationen zielgericht. Ther. erhalten haben. Als Monotherapie zur Behandl. d. rezidivierenden od. refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms (HL) b. Erw. nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) u. einer Behandl. m. Brentuximab Vedotin (BV), od. nach Versagen einer Behandl. m. BV, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt. Als Monotherapie zur Behandl. d. lokal fortgeschrittenen od. metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erw. d. nicht für e. Cisplatin-basierte Ther. geeignet sind u. deren Tumoren PD-L1 m. einem kombinierten positiven Score (CPS)  $\geq 10$  exprimieren. Als Monotherapie zur Behandl. d. rezidivierenden od. metastasierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region (HNSCC) m. PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS  $\geq 50\%$ ) und einem Fortschreiten der Krebserkrank. während od. nach vorheriger Platin-basierter Ther. b. Erw. In Komb. m. Axitinib zur Erstlinienbehandl. d. fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (RCC) b. Erw. **Gegenanz.:** Überempf.-keit gg. d. Wirkstoff od. e. d. sonst. Bestandt. **Vorsicht bei:** Schwere Einschränkung d. Nierenfunkt.; moderater od. schwerer Einschränkung d. Leberfunkt. Melanom d. Auges. Anamnese bek. immunvermittelte Myokarditis. Behandl. nach Risikoabwägung b. Pat. m. aktiven ZNS-Metastasen; ECOG-Performance-Status  $\geq 2$  (außer bei Urothelkarzinom u. RCC); HIV-, HBV- od. HCV-Infekt.; aktiven, system. Autoimmunerkrank.; interstit. Lungenkrankh.; einer früheren Pneumonitis d. system. Kortikoidbehandl. erforderliche; schwerer Überempf.-keit gg. e. and. monoklonalen Antikörper in d. Anamnese; laufender Ther. m. Immunsuppressiva; schweren immunvermittelten Nebenw. unter Ipilimumab in d. Anamnese (gleiche Grad 4 od. Grad 3 Toxizität), d. eine Kortikosteroid-Behandl. über mehr als 12 Wo. erforderliche (mehr als 10 mg/Tag Prednison od. äquivalent in entspr. Dosierung); aktiv. Infekt.-erkrank.; Pat., d. unter vorhergeh. Krebsbehandl. m. immunstimulierenden Arzneim. schwere od. lebensbedrohli. Nebenw. d. Haut hatten; Pat., d. ein solides Organtransplantat empfangen haben; Pat. m. allo-HS-ZT in Krankengesch. Hinw. zu Schwangersch./Stillzeit beachten. Unter den immunvermittelten Nebenw. waren schwere Fälle u. Todesfälle. **Zusätzl. bei HNSCC:** Pat. m. vorheriger Strahlenther. **Zusätzl. bei klass. HL:** Pat.  $\geq 65$  J. Pat. m. rezidivierendem od. refraktärem klassischen HL, für die aus and. Gründen als dem Versagen einer Salvage-Chemother. eine auto-SZT nicht in Frage kommt. Bei allo-HS-ZT bei klassischem HL nach Ther. m. Pembrolizumab sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung (GVHD) u. schwere Lebererkrankung als Komplikation beobachtet. **Zusätzl. bei rezidierendem Stadium-III-Melanom, fortgeschrittenem RCC u. Erstlinienbehandl. bei NSCLC:** Pat.  $\geq 75$  J. **Zusätzl. bei Urothelkarzinom n. vorh. Platin-basierter Ther.:** Pat. m. schlechterer Prognose u./od. aggressiv. Krankheitsverl. **Zusätzl. bei Pat. m. Urothelkarzinom, d. nicht f. Cisplatin-basierte Ther. geeignet sind u. deren Tumoren PD-L1 m. einem CPS  $\geq 10$  exprimieren:** gebrechliche Pat. (z. B. ECOG-Performance-Status 3). **Bei Erstlinienbehandl. von NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren:** Nutzen u. Risiko e. Komb. mit Chemotherapie im Vgl. zu Pembrolizumab Monotherapie abwägen. **Nebenw. Monotherapie:** **Sehr häufig:** Anämie, Hypothyreose, Vermind. Appetit, Kopfschm. Dyspnoe, Husten, Diarrhö; Abdominalschm.; Übelk.; Erbr.; Obstipation, Hautausschl.; Pruritus, Muskuloskelett. Schm.; Arthralgie, Müdigk./Erschöpf.; Asthenie; Ödeme; Fieber. **Häufig:** Pneumonie, Thrombozytopenie; Lymphopenie, Infusionsbed. Reakt. Hypothyreose, Hyponatriämie; Hypokaliämie; Hypokalzämie, Schlaflosigk. Schwindelgef.; periph. Neuropathie; Lethargie; Geschmacksstör. Trock. Augen. Kardiale Arrhythmie (einschl. Vorhofflimmern), Hypertonie, Pneumonitis, Kolitis; Mundtrockenh. Schwere Hautreakt.; Erythem; Vitiligo; trock. Haut; Alopezie; Ekzem; akneiforme Dermatitis. Schm. in d. Extremitäten; Myositis; Arthritis, Grippeähnli. Erkrank.; Schüttelfrost. AST erhöht; ALT erhöht; Hyperkalzämie; alkal. Phosphatase im Blut erhöht; Bilirubin im Blut erhöht; Kreatinin im Blut erhöht. **Gelegentl.:** Neutropenie; Leukopenie; Eosinophilie, Sarkoidose, Hypophysitis; Thyreoiditis; Nebenniereninsuff. Typ-1-Diabetes mellitus. Epilepsie. Uveitis. Perikarderguss; Perikarditis. Pankreatitis. Hepatitis. Lichenoides Keratose; Psoriasis; Dermatitis; Papeln; Änd. d. Haarfarbe. Tendosynovitis. Nephritis. Amylase erhöht. **Selten:** Immunthrombozytopen. Purpura; hämolyt. Anämie; isolierte aplast. Anämie; hämophagozytische Lymphohistiocytoze. Guillain-Barré-Syndrom; Myasthenie-Syndrom; Meningitis (aseptisch); Enzephalitis. Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom. Myokarditis. Dünndarmperforation. TEN; SJS; Erythema nodosum. **Nicht bekannt:** Abstoßung eines soliden Organtransplantats. **Zusätzl.:** Hinweise zu Abw. bei Laborwerten beachten. **B. Komb. m. Chemother.:** **Sehr häufig:** Neutropenie; Anämie; Hypothyreose; Vermind. Appetit, Kopfschm.; Geschmacksstör. Hypertonie, Dyspnoe; Husten; Diarrhö; Abdominalschm.; Übelk.; Erbr.; Obstipation; Abdominalschm. Hautausschl.; Alopezie; Pruritus, Muskuloskelett. Schm.; Arthralgie, Müdigk./Erschöpf.; Asthenie; Ödeme; Fieber. ALT erhöht; Kreatinin im Blut erhöht. **Häufig:** Pneumonie. Febrile Neutropenie; Leukopenie; Lymphopenie, Infusionsbed. Reakt. Hypothyreose; Hypertonie; Hypokalzämie; Hypokalzämie, Schlaflosigk. Schwindelgef.; periph. Neuropathie; Lethargie; Geschmacksstör. Trock. Augen. Kardiale Arrhythmie (einschl. Vorhofflimmern), Hypertonie, Pneumonitis, Kolitis; Mundtrockenh. Schwere Hautreakt.; Erythem; akneiforme Dermatitis; trock. Haut; Myositis; Schm. in d. Extremitäten; Arthritis, Nephritis; akutes Nierenvers. Schüttelfrost; grippeähnli. Erkrank. AST erhöht; Hyperkalzämie; alkal. Phosphatase im Blut erhöht; Bilirubin im Blut erhöht. **Gelegentl.:** Eosinophilie, Hypophysitis; Thyreoiditis; Nebenniereninsuff. Typ-1-Diabetes mellitus. Epilepsie. Perikarderguss; Perikarditis. Pankreatitis. Psoriasis; Dermatitis; Ekzem; Änd. d. Haarfarbe; lichenoides Keratose; Papeln; Vitiligo. Tendosynovitis. Amylase erhöht; Bilirubin im Blut erhöht. **Zusätzl.:** Hinweise zu Abw. bei Laborwerten beachten. **B. Komb. m. Axitinib:** **Sehr häufig:** Hypothyreose; Hypothyreose. Vermind. Appetit, Kopfschm.; Geschmacksstör. Hypertonie, Dyspnoe; Husten; Diarrhö; Abdominalschm.; Übelk.; Erbr.; Obstipation. Palmar-plantares Erythrodyssäthesie-Syndr. Hautausschl.; Pruritus, Muskuloskelett. Schm.; Arthralgie; Schm. in d. Extremitäten. Müdigk./Erschöpf.; Asthenie; Fieber. ALT erhöht; AST erhöht; Kreatinin im Blut erhöht. **Häufig:** Pneumonie. Anämie; Neutropenie; Leukopenie; Thrombozytopenie, Infusionsbed. Reakt. Hypophysitis; Thyreoiditis; Nebenniereninsuff. Hypokalzämie; Hyponatриämie; Hypokalzämie, Schlaflosigk. Schwindelgef.; Lethargie; periph. Neuropathie. Trock. Augen. Kardiale Arrhythmie (einschl. Vorhofflimmern), Hypertonie, Pneumonitis, Kolitis; Mundtrockenh. Schwere Hautreakt.; Erythem; trock. Haut; Alopezie; Ekzem; akneiforme Dermatitis; Dermatitis; trock. Haut; Alopezie; Ekzem; Erythem, Myositis; Arthritis; Tendosynovitis. Akutes Nierenvers.; Nephritis; Ödeme; grippeähnli. Erkrank.; Schüttelfrost. Alkal. Phosphatase im Blut erhöht; Hyperkalzämie; Bilirubin im Blut erhöht. **Gelegentl.:** Lymphopenie; Eosinophilie, Typ-1-Diabetes mellitus, Myasthenie-Syndrom. Uveitis. Myokarditis. Pankreatitis. Änd. d. Haarfarbe; lichenoides Keratose; Papeln; Psoriasis; Vitiligo. Amylase erhöht. **Zusätzl.:** Hinw. zu Abw. bei Laborwerten beachten. **Warnhinw.:** KEYTRUDA® 25 mg/ml Konz.: Nicht schütten. **Hinw.:** Untersuch. der PD-L1-Tumor-Expression mittels eines validierten Tests bei Pat. mit NSCLC, zuvor unbehandeltem Urothelkarzinom od. HNSCC. Zuverlässige Verhütungsmethode b. Frauen im gebärf. Alter währ. Behandl. u. bis min. 4 Mon. nach letzter Dosis.

**Verstreichungspflichtig.**

## Bitte lesen Sie vor Verordnung von KEYTRUDA® die Fachinformation!

Pharmazeutischer Unternehmer:  
Merck Sharp & Dohme B.V.,  
Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Niederlande

Lokaler Ansprechpartner:  
MSD SHARP & DOHME GMBH, Lindenplatz 1, 85540 Haar

MSD  
Infocenter

Tel. 0800 673 58 38  
Fax 0800 673 673 329  
E-Mail infocenter@msd.de

## Liebe Leserin, lieber Leser,

in der Folge der ASCO-Nachberichterstattung hatte sich bereits angedeutet, dass beim europäischen Krebskongress Ende September in Barcelona weitere wichtige praxisverändernde Neuigkeiten präsentiert werden würden. Wir haben uns deshalb vergleichsweise kurzfristig entschlossen, auch in München eine ESMO-Nachlese anzubieten und waren über den Erfolg ehrlich überrascht: Mehr als 100 Ärztinnen und Ärzte folgten der Einladung des CCC München nach Großhadern und haben sich unter dem Vorsitz von Frau Professorin Marion Kiechle und Herrn Professor Sven Mahner über Neuigkeiten zum Ovarial-, Endometrium und Zervixkarzinom und auch zum Mammakarzinom informiert.

Spektakuläre Erfolge in der Onkologie sind allerdings nicht immer nur das Ergebnis neuer systemischer Therapieansätze. In den letzten Jahren hat sich diesbezüglich bei den interventionellen, bildgeführten Verfahren Einiges getan. Professor Jens Ricke von der Klinik und Poliklinik für Radiologie an der Universität München berichtet in seinem Beitrag über lokal-ablative Verfahren und über Möglichkeiten zur lokoregionären Zytoreduktion.

Wenn Sie dieses Heft in Händen halten, stehen die beiden großen internationalen Dezemberkongresse unmittelbar bevor. Die Rede ist von der ASH-Jahrestagung 2019, der für Hämatologen weltweit wichtigsten Veranstaltung, und vom San Antonio Breast Cancer Symposium 2019, bei dem sich Forscher und klinisch tätige Spezialisten zu Fortschritten in der Brustkrebstherapie austauschen. Beim Wintersymposium der LMU-Frauenklinik wird es eine Live-Schaltung nach San Antonio geben; hämatologisch Interessierte haben Mitte Januar Gelegenheit, sich bei der Post-ASH-Veranstaltung auszutauschen. Einen zusammenfassenden Überblick zu allen wichtigen hämatologischen Entwicklungen und einen Ausblick auf 2020 bietet schließlich der 12. Jahreskongress des Tumorzentrums München Anfang Februar 2020, zu dem wir Sie schon heute einladen dürfen.

Am Ende dieses sehr bewegten Jahres haben wir schließlich die traurige Pflicht, Sie darüber zu informieren, dass Professor Hans Ehrhart, der Gründungssekretär des Tumorzentrums München, am 9. Oktober 2019 verstorben ist. Wir würdigen ihn mit einem Nachruf auf Seite 35 dieser Ausgabe.

Herzlichst  
Ihre



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



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



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



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

## Post-ESMO Gynäko-Onkologie

- 5** „Jeden Therapieschritt so planen, dass für den folgenden die größtmöglichen Chancen auf Erfolg bestehen“  
Prof. Dr. med. Sven Mahner zu  
Therapiestrategien beim Ovarialkarzinom
- 9** First-line-Therapie des Ovarialkarzinoms  
Dr. med. Alexander Burges
- 13** Rezidivtherapie des Ovarialkarzinoms  
Priv.-Doz. Dr. med. Christine Brambs
- 16** Endometriumkarzinom  
Priv.-Doz. Dr. med. Fabian Trillsch
- 19** Zervixkarzinom  
Priv.-Doz. Dr. med. Holger Bronger
- 21** Frühes Mammakarzinom  
Dr. med. Friederike Hagemann
- 23** Fortgeschrittenes Mammakarzinom  
Dr. med. Franziska Kotzur

## Interventionelle Verfahren

- 25** Der interventionell-radiologische, interdisziplinäre Werkzeugkasten  
Prof. Dr. med. Jens Ricke

## Onkologische Rehabilitation

- 28** „Den Menschen wieder aufrichten“  
Onkologische Reha in der  
Klinik Professor Schedel  
*Ludger Wahlers*

## Seltene erbliche Tumoren

- 32** Das Birt-Hogg-Dubé-Syndrom  
Dr. med. Verena Steinke-Lange,  
Prof. Dr. med. Elke Holinski-Feder

- 30** TZM/CCM intern
  - 30 .....Projekt- und Arbeitsgruppen
  - 31 .....12. Jahreskongress des TZM
  - 31 .....Neue Manuale
  - 34 .....School of Oncology –  
interdisziplinäre Onkologie  
*Franziska Zur*
  - 35 .....Nachruf auf Prof. Dr. Hans Ehrhart  
*Prof. Dr. Thomas Kirchner*  
*Prof. Dr. Volkmar Nüssler*

- 32** Impressum



**CCC MÜNCHEN**  
COMPREHENSIVE  
CANCER CENTER

**2019**

# Post-ESMO Gynäko-Onkologie



Verantwortlich für das Programm waren Professor Sven Mahner, Direktor der Frauenklinik der Universität München und Professorin Marion Kiechle, Direktorin der Frauenklinik am Klinikum rechts der Isar der TU München.



Deutlich mehr als 100 Ärztinnen und Ärzte sind eine gute Woche nach Ende des ESMO-Kongresses 2019 in Barcelona der Einladung des Comprehensive Cancer Centers München ins Klinikum Großhadern gefolgt, um sich über die in Barcelona präsentierten Daten zur Gynäko-Onkologie zu informieren.

Verantwortlich für das Programm in München waren die Direktoren der beiden universitären Frauenkliniken, Professorin Marion Kiechle vom Klinikum rechts der Isar der TUM und Professor Sven Mahner vom Klinikum der Universität München.

Vortragende aus beiden Kliniken berichteten über praxisverändernde Entwicklungen in Diagnostik und Therapie von Ovarialkarzinom und Mammakarzinom.

Die TJM/CCCM-News dokumentieren die Veranstaltung im folgenden redaktionellen Sonderteil, dem ein Interview mit Sven Mahner vorangestellt ist, das wir nach der Veranstaltung geführt haben. Der ausgewiesene Ovarialkarzinom-Experte erläutert darin grundsätzliche Therapiestrategien zur Behandlung von Frauen mit Eierstockkrebs.

Es folgen Berichte von Alexander Burges und Christine Brambs, die den neuen Optionen in Erstlinientherapie und Rezidivtherapie des Ovarialkarzinoms gewidmet sind. Fabian Trillsch und Holger Bronger beschäftigen sich in ihren Beiträgen mit praxisverändernden Neuigkeiten beim Endometrium- und Zervixkarzinom. ESMO-Daten zum frühen und fortgeschrittenen Mammakarzinom schließlich erläutern Friederike Hagemann und Franziska Kotzur.

Die Teilnehmer\*innen der Veranstaltung waren sich übrigens einig: Der erste Post-ESMO des CCC München war ein voller Erfolg. Auch im nächsten Jahr ist eine vergleichbare Veranstaltung in München geplant. Die TJM/CCCM-News werden Sie diesbezüglich auf dem Laufenden halten.

## Therapiestrategien beim Ovarialkarzinom

# „Jeden **Therapieschritt** so planen, dass für den folgenden die **größtmöglichen Chancen auf Erfolg** bestehen!“

Interview mit Professor Sven Mahner, Direktor der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Universität München

Im zweiten Jahr in Folge hat der ESMO-Kongress für die medikamentöse Therapie des Ovarialkarzinoms bemerkenswerte Fortschritte gebracht. Die Erhaltungstherapie mit PARP-Inhibitoren rückt in die Erstlinie, kommt also Patientinnen zugute, die nach der Operation auf eine platinbasierte Chemotherapie angesprochen haben. Möglicherweise ist sogar eine Kombination von PARP-Inhibitoren mit der Chemotherapie sinnvoll. Die Behandlung von Patientinnen mit Ovarialkarzinom ist heute eine wirkungsvollere als noch vor wenigen Jahren, aber sie ist auch komplexer geworden. Professor Sven Mahner erläutert im Gespräch mit Ludger Wahlers die derzeit gültigen Prinzipien einer personalisierten Ovarialkarzinomtherapie.

■ **Herr Professor Mahner, wenn eine Patientin mit Verdacht auf Ovarialkarzinom zu Ihnen kommt: Was ist in dieser Situation heute anders als vor 3 Jahren?**

Die umfangreichsten Veränderungen hat es bezüglich der systemischen Therapie gegeben, da haben wir nach den wirklich ermutigenden Daten zu den PARP-Inhibitoren eine Menge mehr Möglichkeiten. Diese Fortschritte kommen unseren Patientinnen aber nur dann maximal zugute, wenn sie insgesamt nach evidenzbasierten Kriterien diagnostiziert und behandelt werden.

■ **Was meinen Sie damit konkret?**

Das beginnt bei der Erstvorstellung der Patientin mit Verdacht auf Ovarialkarzinom. Handelt es sich um eine 25-Jährige mit unklarem Ultraschallbefund? – Dann fallen mir eine Menge möglicher Ursachen ein, von denen das Ovarialkarzinom nur eine der unwahrscheinlicheren wäre. Vielleicht leidet diese junge Patientin ja unter einer Endometriose, einem gutartigen Keimzelltumor oder einem Abszess. Das gilt es abzuklären. Ist die Patientin dagegen 75 Jahre alt, ist die Wahrscheinlichkeit eines Ovarialkarzinoms sehr viel größer. An dieser Stelle fällt die erste wichtige Entscheidung: Ist auf Grundlage der klinischen Untersuchung und der Bildgebung ein Bauchschnitt sinnvoll, um den Tumor zu entfernen? Oder macht es mehr Sinn, zunächst laparoskopisch vorzugehen, um mehr Klarheit zu bekommen und anschließend zu entscheiden, ob die Patientin eine Kandidatin für eine große OP ist oder nicht.

■ **Und wenn dann klar ist, dass es sich um ein histologisch gesichertes Ovarialkarzinom handelt?**

Dann wäre die bislang noch theoretische Frage, ob die Patientin von einer neoadjuvanten Therapie profitieren würde. Theoretisch ist diese Frage, weil wir darauf erst nach Abschluss der TRUST-Studie eine evidenzbasierte Antwort haben werden.

■ **Also gehen wir davon aus, dass die Patientin mit histologisch gesichertem Ovarialkarzinom zunächst operiert wird.**

Das Ergebnis der Operation ist ein wichtiger Meilenstein in der Therapie. Die Frage lautet: Ist es gelungen, den Tumor oder besser: die multiplen Tumorherde makroskopisch tumorfrei zu entfernen? Wenn das so ist, hat die Patientin die besten Chancen, sogar eine Heilung ist möglich.

■ **Falls sie anschließend eine platinbasierte Chemotherapie erhält.**

So ist es, aber schon an dieser Stelle kommen möglicherweise die PARP-Inhibitoren ins Spiel. In der VELIA-Studie wurde Veliparib nicht sequenziell, sprich nach Ansprechen auf die Chemotherapie, sondern parallel dazu verabreicht und nach Ende der Chemotherapie als Erhaltungstherapie fortgesetzt. Dieser Aspekt ist beim ESMO-Kongress angesichts der sehr prominent diskutierten Ergebnisse von Olaparib und Niraparib ein bisschen untergegangen. Wenn aber unser Ziel ist, möglichst vielen Patientinnen die Gelegenheit zu einer PARP-Inhibitoren-Therapie zu geben, dann ist die Kombination mit der Chemotherapie die konzeptionell überzeugendste.

■ **Aber wirken PARP-Inhibitoren nicht besser, wenn es aufgrund einer platinbasierten Therapie zunächst zu DNA-Doppelstrangbrüchen gekommen ist, mit anderen Worten: Ist das Ansprechen auf die Chemotherapie nicht Voraussetzung für die Wirksamkeit der PARP-Inhibitor-Therapie?**

Das lässt sich aus den Daten der VELIA-Studie leider genauso wenig ablesen

wie eine synergistische Wirkung von Chemotherapie und Veliparib.

### ■ Und warum halten Sie die kombinierte Gabe dann gegebenenfalls trotzdem für sinnvoll?

Weil man auf diese Weise mehr Patientinnen in die PARP-Inhibitor-Therapie mitnehmen kann. Bei sequenzieller Gabe haben weniger Patientinnen Gelegenheit den PARPi zu bekommen; denn nur diejenigen werden ihn erhalten, die die Chemotherapie komplett absolviert haben und die darauf angesprochen haben.

### ■ Also ist die Upfront-Gabe zu bevorzugen?

Wenn man das Erreichen einer PARPi-Erhaltungstherapie zum Erfolgskriterium macht, dann ja. Es wäre allerdings hilfreich zu wissen, was in dieser Situation eine zusätzliche Bevacizumab-Gabe bringt. Denn wir wissen ja, dass Bevacizumab in der Erhaltungstherapie das progressionsfreie Überleben verlängert, und wir wissen auch, dass es – in der Erstlinie parallel zur Chemotherapie gegeben – zu etwa 10 bis 15 Prozent mehr Remissionen führt. Leider ist Bevacizumab in der VELIA-Studie aber nicht geprüft worden.

### ■ Was bedeutet das für die Therapiestrategie?

Insgesamt muss man sich überlegen, was nach der optimalerweise makroskopisch tumorfreien, also erfolgreichen Operation strategisch angezeigt ist: Eine reine Chemotherapie? Oder eine Chemotherapie plus PARPi oder Chemo plus PARPi plus Bevacizumab?

### ■ Wir reden jetzt aber völlig losgelöst von Zulassungen oder Kostenerstattungen.

In erster Linie geht es ja darum, für die einzelne Patientin die beste Therapiestrategie zu finden. Und strategisch geht es immer um die Frage: Wie erreicht unsere Patientin optimal den nächsten Meilenstein der Therapie. Anders formuliert: Wie schaffe ich es als Arzt, jeden Therapieschritt so zu planen und durchzuführen, dass für den darauf folgenden die größtmöglichen Chancen auf Erfolg bestehen? In Bezug auf die Operation geht es um die makroskopisch tumorfreie Resektion. Wenn das gelungen ist, sind das die besten

Voraussetzungen für den nächsten Schritt, sprich: Chemotherapie und mehr.

### ■ Wie ist die Studienlage?

Dass die Kombination aus Carboplatin, Paclitaxel und Bevacizumab in der Erstlinientherapie besser ist als Carboplatin und Paclitaxel allein, das wissen wir sehr eindeutig aus den Studien GOG 218 und AGO Ovar-11, die seinerzeit zur Zulassung geführt und diese Therapie zum Standard gemacht haben. Insofern ist – bezogen auf das, was vor der Ära der PARP-Inhibitoren heute in der Praxis verfügbar ist – die Dreierkombination aus Carboplatin, Paclitaxel und Bevacizumab das Optimum. Denn mit dieser ist die Chance am größten, dass die Patientin nach 6 Zyklen noch tumorfrei ist oder auf die Kombinationstherapie zumindest angesprochen hat.

### ■ ... und damit Kandidatin für eine Erhaltungstherapie ist.

Genauso ist es. Vor dem ESMO-Kongress 2018 in München war Bevacizumab im Hinblick auf die Erhaltungstherapie die einzige Option. Nach 6 Zyklen wurde die Chemotherapie beendet, Bevacizumab als Erhaltungstherapie für bis zu 15 Monate fortgeführt. Seit der beim ESMO-Kongress 2018 präsentierten SOLO-1-Studie ist klar, dass Olaparib allein als Erhaltungstherapie bei Patientinnen mit BRCA-mutiertem Tumor das progressionsfreie Überleben nicht nur im Rezidiv, sondern auch nach der Erstlinien-Chemotherapie signifikant verlängert.

### ■ Also ist Olaparib neben Bevacizumab für BRCA-positive Patientinnen in der Erhaltungstherapie eine zusätzliche Option.

SOLO-1 hat den Benefit in der Erhaltungstherapie nur bezogen auf Olaparib allein gezeigt und auch nur für Patientinnen mit BRCA-mutierten Tumoren. Die Kombination aus Olaparib und Bevacizumab wurde in der Studie PAOLA-1 geprüft, und zwar unabhängig vom BRCA-Status. Die Ergebnisse kennen wir seit dem ESMO-Kongress 2019: Für Patientinnen mit BRCA-mutierten Tumoren ergibt sich für das progressionsfreie Überleben eine Hazard Ratio von 0,3; für Patientinnen mit BRCA-Wildtyp-Tumoren liegt die HR bei 0,7. Für das Gesamt-

kollektiv beträgt die Hazard Ratio 0,59. Eine der möglichen Interpretationen dieser Daten besteht deshalb darin, dass alle Patientinnen unabhängig vom BRCA-Status in der Erhaltungstherapie Olaparib plus Bevacizumab erhalten sollten.

### ■ Damit hat die Patientin die nächste Therapiephase erreicht. Was ist jetzt zu tun, um sie vor dem ersten Rezidiv zu bewahren?

In dieser Situation stellt sich als nächstes die Frage, wie lange wir die Erhaltungstherapie durchführen, wie lange die Patientin also auch Nebenwirkungen in Kauf nimmt. Die angenommene Grenze liegt für die PARP-Inhibitoren bei 2 beziehungsweise 3 Jahren. Noch hat allerdings kaum eine Patientin einen PARP-Inhibitor in der ersten Behandlungslinie über einen solch langen Zeitraum erhalten, aber für viele stellt sich dann demnächst die Frage nach der Weiterführung der Therapie. Antworten darauf kann man derzeit fast nur klinisch begründen, Daten gibt es dazu noch keine.

### ■ Und wie lauten Ihre Antworten?

Da muss man genau hinschauen. Bei einem Tumor im Stadium FIGO III, der nur eine einzige Metastase im Netz hat und ansonsten unauffällig ist – da könnte man Zweifel haben, dass die Weiterführung einer Erhaltung etwas bringt, und eher eine Watch-and-wait-Strategie befürworten. Aber im Stadium FIGO IV, also bei einer Patientin, der wir Tumor beispielsweise auch aus dem Brustkorb entfernt haben oder wo eine makroskopisch tumorfreie Resektion vielleicht sogar überhaupt nicht möglich war, da sind die Voraussetzungen andere. Wenn in solchen Fällen zum Beispiel nach 15 Monaten Erhaltungstherapie mit Bevacizumab kein Tumor mehr zu sehen ist, denken wir auch heute bereits über die Weiterführung der Therapie nach und tun das auch in einzelnen Fällen, obwohl es dazu noch keine Daten gibt. Da können wir nur aus der Rezidivsituation extrapolieren, in der Bevacizumab ja bis zum Progress gegeben wird.

### ■ Bei aller Euphorie angesichts der beim ESMO-Kongress 2019 präsentierten Ergebnisse: PARP-Inhibitoren nutzen nicht allen Ovarialkarzinom-

NEU

Rubraca®  
(Rucaparib) Tabletten

Rezidiertes Ovarialkarzinom

# LASSEN SIE KEINE PATIENTIN ZURÜCK

## Die neue Erhaltungstherapie

für Ihre platinsensitiven Patientinnen mit rezidiertem, *high-grade* epithelalem Ovarialkarzinom

- Mutationsunabhängig<sup>2,a</sup>
- Signifikante Verdoppelung des PFS in der ITT-Population vs. Placebo (gemäß Prüfarztbewertung; 10,8 vs. 5,4 Monate; HR 0,36)<sup>1</sup>

## Auch für die Rezidivtherapie

bei platinsensitiven Patientinnen mit *BRCA*-Mutationen, die keine weitere platinhaltige Chemotherapie tolerieren<sup>2,b</sup>

**RUBRACA. VEREINT STÄRKE ZEIGEN.**

### RUBRACA (Rucaparib) 200 mg, 250 mg und 300 mg Filmtabletten:

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. **Wirkstoff:** Rucaparib. **Zusammensetzung:** Jede Tablette enthält Rucaparib-(+)-camsilat, entsprechend 200 mg Rucaparib. **Sonstige Bestandteile:** Tablettüberzug: Poly(vinylalkohol) (E1203), Titandioxid (E171), Macrogol 4000 (E1521), Talkum (E553b), Brillantblau FCF Aluminiumsalz (E133), Indigocarmin Aluminiumsalz (E132). **Anwendungsgebiet:** Rubraca ist indiziert als Monotherapie für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit platinsensitivem, rezidiertem, *high-grade* epithelalem Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach platinbasierter Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell). Rubraca ist indiziert als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit platinsensitivem, rezidiertem oder progressivem, *high-grade* epithelalem Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinom mit *BRCA*-Mutationen (Keimbahn und / oder somatisch), die mit zwei oder mehr vorherigen platinbasierten Chemotherapielinien behandelt wurden und keine weitere platinhaltige Chemotherapie tolerieren. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen sonstigen Bestandteil. Stillen während der Behandlung und 2 Wochen nach Einnahme der letzten Dosis. **Nebenwirkungen:** **Sehr häufig:** Anämie, Thrombozytopenie, Neutropenie, verminderter Appetit, erhöhtes Kreatinin im Blut, Dysgeusie, Schwindel, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Dyspepsie, Schmerzen des Abdomens. Erhöhte Alanin Aminotransferase, erhöhte Aspartat-Aminotransferase, Lichtempfindlichkeitsreaktion, Hautausschlag, Müdigkeit, Fieber. **Häufig:** Myelodysplastisches Syndrom /akute myeloische Leukämie, febrile Neutropenie, Leukopenie, Lymphopenie, Dehydratation, Hypercholesterinämie, Dyspnoe, Erhöhte Transaminasen, Makulopapulöser Ausschlag, palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom, Erythem. **Abgabestatus:** Verschreibungspflichtig. **Weitere Hinweise:** siehe Fachinformation. **Pharmazeutischer Unternehmer:** Clovis Oncology Ireland Ltd. Country Dublin, K67 P6K2, Irland. **Örtlicher Vertreter:** Clovis Oncology Germany GmbH, Theatinerstr. 11, 80333 München. **E-Mail:** office.de@clovisoncology.com. **Servicehotline für Produktanfragen:** +49 (0)8005892665. **Stand:** Februar 2019.

a Für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit platinsensitivem, rezidiertem, *high-grade* epithelalem Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach platinbasierter Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell).<sup>2</sup>  
b Zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit platinsensitivem, rezidiertem oder progressivem *high-grade* epithelalem Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinom mit *BRCA*-Mutationen, (Keimbahn und / oder somatisch), die mit zwei oder mehr vorherigen platinbasierten Chemotherapielinien behandelt wurden und keine weitere platinhaltige Chemotherapie tolerieren.<sup>2</sup>

**Referenzen:** 1. Coleman RL, et al. Lancet. 2017; 390(10106): 1949–1961. 2. Rubraca Fachinformation, Stand: Februar 2019.

### **Patientinnen. Gibt es zwischenzeitlich verlässliche Biomarker, mit denen sich voraussagen lässt, wer profitiert und wer nicht?**

Weitgehend unzweifelhaft ist, dass Ovarialkarzinom-Patientinnen mit BRCA-mutierten Tumoren von einem PARP-Inhibitor profitieren. Andererseits ist seit der Zulassungsstudie von Niraparib in der Rezidivsituation klar, dass auch Patientinnen mit BRCA-Wildtyp-Tumoren von PARP-Inhibitoren signifikant profitieren, wenn auch nicht in gleichem Ausmaß. Der BRCA-Mutationsstatus ist damit also kein geeigneter Biomarker zur Vorhersage einer PARPi-Wirkung.

### **■ Und die sogenannte homologe Rekombinations-Defizienz?**

Das theoretische Konzept dieser HRD ist überzeugend: PARP-Inhibition funktioniert nur dort, wo eine homologe Rekombinations-Defizienz vorliegt. Warum? Die homologe Rekombination ist, grob vereinfachend gesagt, ein Weg zur Reparatur von geschädigter DNA. Im Falle einer homologen Rekombinations-Defizienz oder kurz HRD kommt ein Ersatzweg zur DNA-Reparatur zum Zug, der über das Enzym PARP gesteuert wird. Wenn man

die Aktivität von PARP hemmt – und nichts anderes machen PARP-Inhibitoren –, sollte die Zelle absterben, da sie spezielle DNA-Schäden nicht mehr reparieren kann. Tumoren mit HRD sollten also PARPi-empfindlich sein, solche ohne HRD aber nicht.

### **■ Und hat sich das in der Praxis bestätigt?**

Die PRIMA-Studie mit Niraparib hat das in der Primärtherapie als einzige Studie wirklich systematisch untersucht, will sagen, der HRD-Status war ein Stratifikationsmerkmal in diesem Studienprotokoll. In der Gruppe der Patientinnen mit HRD war die Hazard Ratio in Bezug auf das PFS 0,43. In der Gesamtgruppe – also bei Patientinnen mit und ohne HRD – betrug die Hazard Ratio 0,62. Und auch bei Patientinnen ohne HRD war die Hazard Ratio 0,68 und zeigte damit eine signifikante Verbesserung. Damit ist einerseits belegt, dass Niraparib unabhängig von einer HR-Defizienz wirkt. Andererseits bedeutet das aber auch, dass die HRD ebenfalls kein geeigneter Biomarker für die Vorhersage einer PARPi-Wirkung zu sein scheint.

### **■ Ist das tatsächlich so oder sind vielleicht die HRD-Tests nicht genügend eindeutig?**

Es ist zu vermuten, dass die Tests nicht genügend trennscharf sind. In den anderen PARPi-Studien wurde der HRD-Status lediglich explorativ untersucht, war aber kein Stratifikationsmerkmal. Die entsprechenden Analysen lassen es möglich erscheinen, dass HRD-negative Patientinnen von einer PARPi nicht profitieren. Mit anderen Worten: die verfügbaren HRD-Tests geben zwar Hinweise, es reicht jedoch nicht für den Nachweis statistisch signifikanter Unterschiede. Es hapert darüber hinaus bei der Reproduzierbarkeit der Testergebnisse.

### **■ Was bedeutet das letztlich für den Einsatz von Niraparib?**

Die PRIMA-Studie zeigt, dass Niraparib unabhängig von BRCA-Mutationen und HRD auch in der Erstlinientherapie wirkt. Den Studiendaten zufolge ist Niraparib darüber hinaus die einzige Substanz, bei der eindeutig gezeigt wurde, dass sie auch bei Patientinnen mit HRD-negativen Tumoren wirksam ist.

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

Jetzt online anmelden!

[www.wintersymposium-muenchen.de](http://www.wintersymposium-muenchen.de)

## **13. Wintersymposium München 2019**

14. Dezember 2019 Hilton Munich Park

### **Gynäkologische Tumoren und Brustkrebs: Aktuelle Entwicklungen – Neues aus San Antonio**

Veranstalter:  
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde  
und Geburtshilfe der Universität München (LMU)  
Direktor: Prof. med. Sven Mahner

Wissenschaftliche Leitung:  
Prof. Dr. med. Nadja Harbeck  
Prof. Dr. med. Sven Mahner



# Ovarialkarzinom



## Neue Optionen in der First-line-Therapie

Dr. med. Alexander Burges, LMU-Frauenklinik

Aus gynäko-onkologischer Sicht war der ESMO 2019 in Barcelona ein sehr interessanter und wichtiger Kongress. Im Rahmen des Presidential Symposiums wurden gleich 3 Studien vorgestellt, die sich mit der Erhaltungstherapie nach der First-line-Chemotherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms befassen. Die Kongresszeitung titelte denn auch: „PARP-Inhibitoren dehnen ihre Bedeutung über die BRCA-Mutation in der First-line-Therapie des neu diagnostizierten Ovarialkarzinoms hinaus aus.“ Welche unmittelbaren Konsequenzen für den klinischen Alltag ergeben sich?

### PRIMA-Studie mit Niraparib

Antonio González-Martín eröffnete die Sitzung mit den Daten der Studie PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 [1]. In dieser Arbeit wurde der Effekt einer PARP-Inhibitor-Erhaltungstherapie mit Niraparib in der Erstlinie, also nach Ansprechen auf eine platinhaltige Chemotherapie untersucht. Die Studie hat ihren primären Endpunkt erreicht, das mediane progressionsfreie Überleben in der Gesamtpopulation betrug unter Niraparib 13,8 Monate, in der Placebo-gruppe 8,2 Monate (Abb. 1).

Als kleines Manko aus deutscher Sicht war im Standardarm kein Bevacizumab vorgesehen. Auch dass bei Patientinnen im Stadium FIGO III nur solche mit Tumorrest eingebracht werden durften, entspricht nicht unserem Standard. Ein gewisser Bias könnte außerdem darin liegen, dass tumorfrei operierte Patientinnen dann eingebracht werden durften, wenn sie sich zuvor einer neoadjuvanten Chemotherapie unterzogen hatten.

In der Stratifizierung wurde auch das Ergebnis des Tests zur homologen Rekombination respektive der homologen Rekombinations-Defizienz (HRD) berücksichtigt. Verwendet wurde dazu der Test myChoice der Firma Myriad. Mit anderen Worten: Im Placebo wie im Studienarm waren Patientinnen mit und ohne HRD, also

HRD-positive und HRD-negative Patientinnen vertreten. Die Hazard Ratio für Patientinnen mit HRD-positiven Tumoren betrug 0,48. In der Gruppe der Patientinnen mit HRD-negativen Tumoren lag die HR bei 0,68; in der Gesamtgruppe bei 0,62. Damit ist Niraparib der einzige der drei vorgestellten PARP-Inhibitoren, bei dem eindeutig gezeigt wurde, dass er auch bei Patientinnen mit HRD-negativen Tumoren wirksam ist.

### PAOLA-1-Studie mit Olaparib plus Bevacizumab

Isabelle Ray-Coquard stellte die Daten der Studie PAOLA-1/ENGOT-ov25 vor [2]. In dieser wurde die Erhaltungstherapie mit der Kombination des PARP-Inhibitors Olaparib und des Angiogenesehemmers Bevacizumab geprüft. Alle in die Studie eingebrachten Patientinnen erhielten Carboplatin, Paclitaxel und Bevacizumab, im experimentellen Arm zusätzlich Olaparib versus Placebo. Es erfolgte eine Stratifizierung nach BRCA-Mutationsstatus, eine Stratifizierung nach HRD-Testung war nicht vorgesehen. Auch diese Studie erreichte ihren primären Endpunkt, nämlich die signifikante Verlängerung des PFS in der Intention-to-treat-Population: 16,6 Monate versus 22,1 Monate. Die Hazard Ratio für die Gesamtgruppe liegt bei 0,59 (Abb. 2).

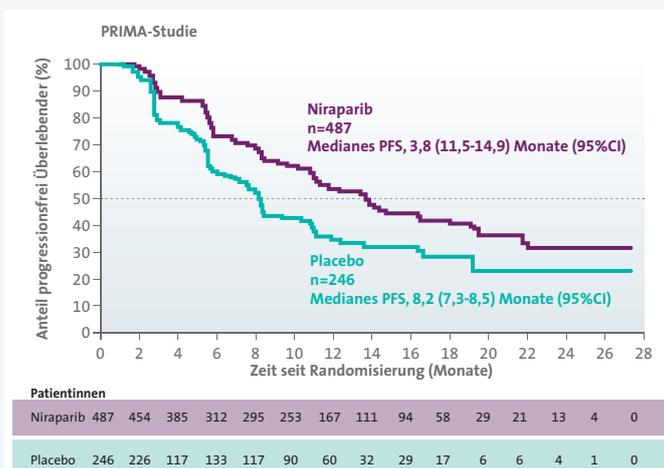


Abbildung 1: Primärer Endpunkt der PRIMA-Studie – progressionsfreies Überleben in der Gesamtpopulation. Adaptiert nach [1].

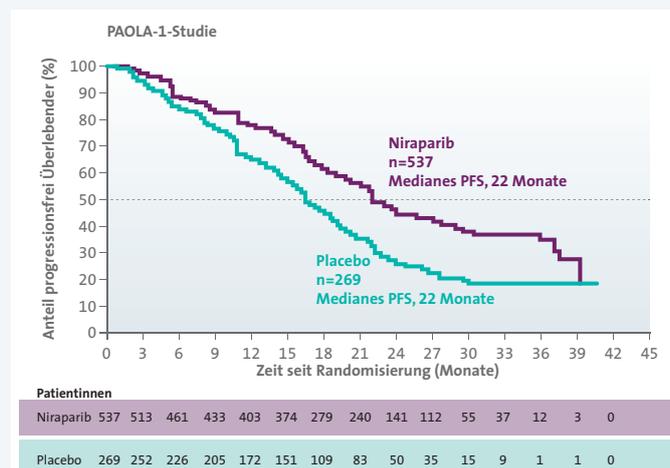


Abbildung 2: Primärer Endpunkt der PAOLA-1-Studie – progressionsfreies Überleben in der Intention-to-treat-Population. Adaptiert nach [2].

### VELIA-Studie: Veliparib in Kombination mit Chemotherapie und als anschließende Erhaltungstherapie

Die dritte Studie stellte Robert L. Coleman vor [3]. Gegenstand der Untersuchung war der PARP-Inhibitor Veliparib, der in der Erstlinie zunächst als Kombinationspartner zusammen mit der Chemotherapie verabreicht wurde, um anschließend im Sinne einer Erhaltungstherapie gegenüber Placebo untersucht zu werden. Einen reinen Erhaltungstherapie-Arm gab es in dieser Studie leider nicht. Auch die VELIA-Studie erreichte ihren primären Endpunkt, die Verlängerung des PFS in der Intention-to-treat-Population: Bei einer Hazard Ratio von 0,68 betrug das mediane PFS in der Verumgruppe 23,5 Monate, in der Kontrollgruppe 17,3 Monate (Abb. 3).

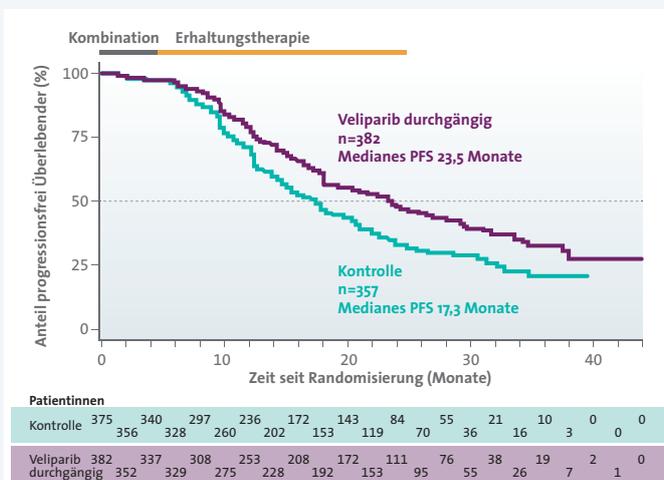


Abbildung 3: Progressionsfreies Überleben unter Veliparib in Kombination mit Chemotherapie und unter Veliparib-Erhaltungstherapie in der first line (Intention-to-treat-Population). Adaptiert nach [3].

Alle drei Studien sind letztlich als positiv zu bewerten, und auch wenn sich ein direkter Vergleich der Untersuchungen aufgrund von Unterschieden in den Einschlusskriterien, den Randomisierungszeitpunkten und in den Standardarmen verbietet, bleibt grundsätzlich festzuhalten: Der stärkste Effekt von PARP-Inhibitoren ist immer bei Patientinnen mit BRCA-Mutation zu verzeichnen, die gleichzeitig HR-defizient sind. Auch die Subgruppe der BRCA-negativen, aber HR-defizienten Patientinnen profitiert offensichtlich im Sinne einer PFS-Verlängerung.

### BRCA-Status und HRD-Status

Für die BRCA-negative Subgruppe ist ein direkter Vergleich der Studien nicht möglich, da hierzu in der PRIMA-Studie bislang keine Daten vorliegen. Interessant ist aber auch die Subgruppe der BRCA-negativen und der HR-profizienten Patientinnen. Hierzu ist allerdings zu berücksichtigen, dass eine Stratifizierung nach HRD-Testung ausschließlich in der PRIMA-Studie erfolgte. In der PAOLA-1- und der VELIA-Studie erfolgte die Stratifizierung lediglich nach BRCA-Mutationsstatus.

Während in der PRIMA-Studie in der Gruppe HR-profizienter Tumoren mit Niraparib eine signifikante Verlängerung des PFS um circa 3 Monate gezeigt werden konnte (5,4 versus 8,1 Monate), erwies sich der ganz ähnliche Unterschied bei Patientinnen mit BRCA-Wildtyp-Tumoren in der VELIA-Studie (15,1 Monate unter Placebo versus 18,2 Monate unter Veliparib) als statistisch nicht signifikant. Der analoge Vergleich in der PAOLA-1-Studie – Olaparib/Bevacizumab bei Patientinnen mit BRCA-Wildtyp-Tumoren – brachte ebenfalls ein statistisch nicht signifikant unterschiedliches Ergebnis (16,0 Monate unter Placebo versus 16,9 Monate unter Olaparib/Bevacizumab).

Weiterhin fallen die PFS-Unterschiede in den jeweiligen Kontrollgruppen auf: In der PRIMA-Studie liegen sie mit median 5,4 Monaten deutlich niedriger als in VELIA (15,1 Monate) und PAOLA-1 (16,0 Monate). Verantwortlich dafür ist unter anderem die Tatsache, dass Patientinnen an der PRIMA-Studie nur dann teilnehmen durften, wenn bei ihnen noch ein Tumorrest nachweisbar war. Auch die Randomisierungszeiträume unterscheiden sich: In der PRIMA-Studie war eine Randomisierung bis 12 Wochen, in der PAOLA-1-Studie bis 9 Wochen nach der letzten Chemotherapie möglich. In der VELIA-Studie fand die Randomisierung noch vor der Chemotherapie statt, womit sich bereits methodisch ein etwa 3-monatiger PFS-Vorteil ergibt.

Derzeit ist noch keine sinnvolle Analyse der operativen Daten im Vergleich möglich, unter anderem weil in der PRIMA-Studie Angaben zu den Komplettresektionsraten derzeit noch nicht bekannt sind. Ein möglicher Einfluss von Tumorrest oder Zeitpunkt der Operation kann daher derzeit noch nicht beurteilt werden.

### Drei mögliche Szenarien

Wie können wir also die vorliegenden Daten für unsere Patientinnen sinnvoll einsetzen? Die Zulassung der Medikamente wird etwa ein Jahr in Anspruch nehmen. Diesbezüglich ist derzeit überhaupt nicht absehbar, wie die Zulassungstexte aussehen werden. Möglich erscheint auf Grund der Daten eine „offene“ Zulassung ohne HRD-, aber mit BRCA-Testung. Möglich erscheint auch eine Verpflichtung zur HRD-Testung, um Subgruppen zu identifizieren, die von einer reinen PARP-Inhibitoren- oder einer Kombinationstherapie profitieren. Derzeit wird intensiv überprüft, inwiefern eine HRD-Testung reproduzierbar, flächendeckend und sinnvoll eingesetzt werden kann. Bis zu einer möglichen Zulassung müssen wir unseren Patientinnen allerdings praktikable Konzepte für die Erhaltungstherapie anbieten. Bis zu diesem Zeitpunkt sind aus unserer Sicht grundsätzlich drei Szenarien vorstellbar.

**All in:** Gestützt wird dieses Szenario von der Annahme, dass eine Option zur Heilung unserer Patientinnen ausschließlich in der First-line-Therapie des Ovarialkarzinoms besteht. Alle therapeutischen Optionen werden daher auf die primäre Therapie und die daran anschließende Erhaltungstherapie konzentriert, wohl wissend, dass dadurch in der Rezidivsituation gegebenenfalls weniger therapeutische Optionen zur Verfügung stehen.



# Individuell WIRKSAM 1x täglich

**Zejula**<sup>®</sup>  
niraparib

**1 x tägliche** einfache Einnahme, einfaches Therapiemanagement<sup>1</sup>

**Individuelle** Dosierung, anpassbar an die Patientin und ihren Alltag<sup>1-3</sup>

**Wirksame** Erhaltungstherapie bei Patientinnen mit bzw. ohne *BRCA*-Keimbahnmutation vs. Placebo beim rezidierten Ovarialkarzinom: mPFS von 21,0 vs. 5,5 und 9,3 vs. 3,9 Monaten<sup>1,2</sup>

**1 x täglich**

#### Literatur

1. ZEJULA Fachinformation, Stand: Juni 2019.
2. Mirza, M.R. et al., Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer, *New England Journal of Medicine*, vol. 375, no. 22, 2016, pp. 2154–2164.
3. Berek J.S. et al., Safety and dose modification for patients receiving niraparib, *Annals of Oncology*, vol. 29, no. 8, 2018, pp. 1784–1792.

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden.

**Zejula 100 mg Hartkapseln. Wirkstoff:** Niraparib (als Tosilat 1 H<sub>2</sub>O) **Zusammensetzung:** Magnesiumstearat, Lactose-H<sub>2</sub>O, Titandioxid, Gelatine, Brillantblau FCF, Erythrosin, Tartrazin, Schellack, Propylenglycol, KOH, Eisen(II,III)-oxid, NaOH, Povidon. **Anwendungsgebiete:** Zejula wird als Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei erwachs. Patientinnen mit Rezidiv eines Platin-sensiblen, gering differenzierten serösen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit prim. Peritonealkarzinose, die sich nach einer Platinbasierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden, angewendet. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit geg. Niraparib oder einen d. sonstigen Bestandteile; Stillen. **Nebenwirkungen:** *Sehr häufig:* Harnwegsinfekt., Thrombozytopenie, Anämie, Neutropenie, Appetit vermindert, Schlaflosigkeit, Kopfschmerz, Schwindelgefühl, Geschmacksstörung, Palpitationen, Hypertonie, Dyspnoe, Husten, Nasopharyngitis, Übelkeit, Obstipation, Erbrechen, Abdominalschmerz,

Diarrhoe, Dyspepsie, Rückenschmerzen, Arthralgie, Ermüdung, Asthenie; *Häufig:* Bronchitis, Konjunktivitis, Leukopenie, Hypokaliämie, Angst, Depression, Tachykardie, Epistaxis, Mundtrockenheit, Aufblähung des Abdomens, Schleimhautentzündung (einschließlich Mukositis), Stomatitis, Photosensitivität, Ausschlag, Myalgie, Ödem peripher, Gamma-Glutamyl-Transferase erhöht, AST erhöht, Kreatinin im Blut erhöht, ALT erhöht, alkalische Phosphatase im Blut erhöht, Gewicht erniedrigt; *Gelegentlich:* Panzytopenie, febrile Neutropenie. **Warnhinweise:** Enthält Lactose und Tartrazin (E 102). **Abgabestatus:** Verschreibungspflichtig. **Pharmazeutischer Unternehmer:** TESARO Bio Netherlands B.V., Joop Geesinkweg 901, 1114 AB Amsterdam-Duivendrecht, Niederlande. **Örtlicher Vertreter:** TESARO Bio GERMANY GmbH, Leopoldstr 37 A, 80802 München **Stand:** Juni 2019. © 2019 Tesaro, Inc. Alle Rechte vorbehalten.

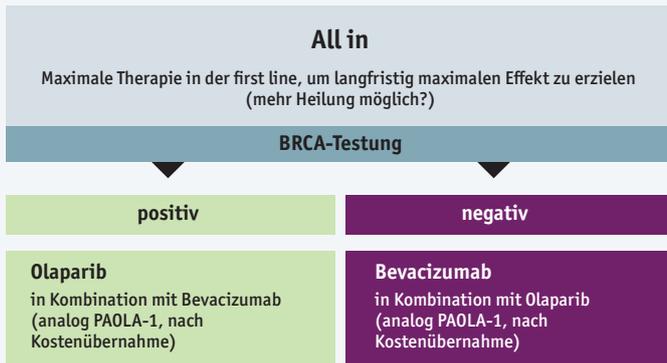


Abbildung 4: PARP-Inhibitoren in der Praxis – Szenario 1: All in.

Das bedeutet konkret: Für Patientinnen mit einer BRCA-Mutation besteht eine Zulassung für Olaparib. Über einen Kostenübernahmeantrag auf Grundlage der PAOLA-1-Daten sollte es möglich sein, die Patientinnen auch mit Bevacizumab zu behandeln. Patientinnen mit BRCA-Wildtyp können gemäß der bestehenden Zulassung nach der First-line-Chemotherapie Bevacizumab als Erhaltungstherapie bekommen. Über einen Kostenübernahmeantrag sollte diesen Patientinnen die Möglichkeit gegeben werden, entsprechend den PAOLA-1-Daten Olaparib zusätzlich zu erhalten (Abb. 4).

**Eins nach dem anderen:** Gestützt von der Vorstellung, Nebenwirkungen in der Erstlinie gegebenenfalls zu reduzieren und gleichzeitig für die Rezidivsituation eine weitere Option in der Hinterhand zu haben, ließe sich die First-line-Erhaltungstherapie für Patientinnen mit BRCA-Mutation entsprechend der bestehenden Zulassung auf die Gabe von Olaparib beschränken. Patientinnen mit BRCA-Wildtyp würden gemäß dieses Szenarios nach einem positiv beschiedenen Kostenübernahme-Antrag den PRIMA-Daten entsprechend eine Niraparib-Erhaltungstherapie bekommen (Abb. 5).

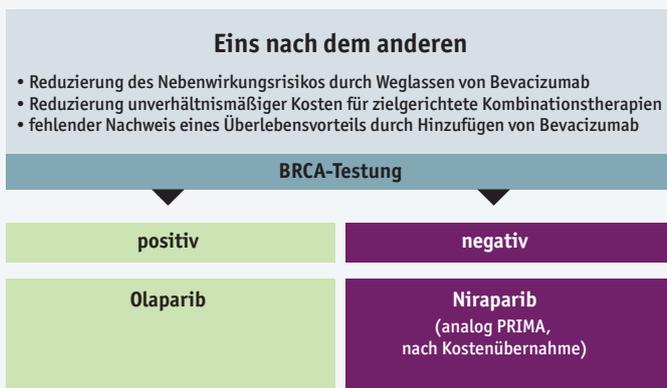


Abbildung 5: PARP-Inhibitoren in der Praxis – Szenario 2: Eins nach dem anderen.

Eine weitere Option wäre die Einführung eines reproduzierbaren, einheitlichen HRD-Tests für Patientinnen ohne BRCA-Mutation. Patientinnen mit HR-Defizienz würden dann entsprechend den PRIMA-Daten eine Niraparib-Erhaltungstherapie bekommen.

**HRDo it:** HR-defiziente Patientinnen können auf Grundlage der PRIMA-Daten nach Kostenübernahme Niraparib erhalten, alternativ könnten diese Patientinnen auch Bevacizumab entsprechend der Zulassung und nach Kostenübernahme zusätzlich Olaparib entsprechend dem PAOLA-1-Protokoll bekommen.

Für HR-profiziente Patientinnen bestünde weiter die Möglichkeit Bevacizumab zu erhalten, bei Kontraindikationen gegen Bevacizumab oder als Alternative könnte nach Kostenübernahme auch Niraparib eingesetzt werden (Abb. 6).

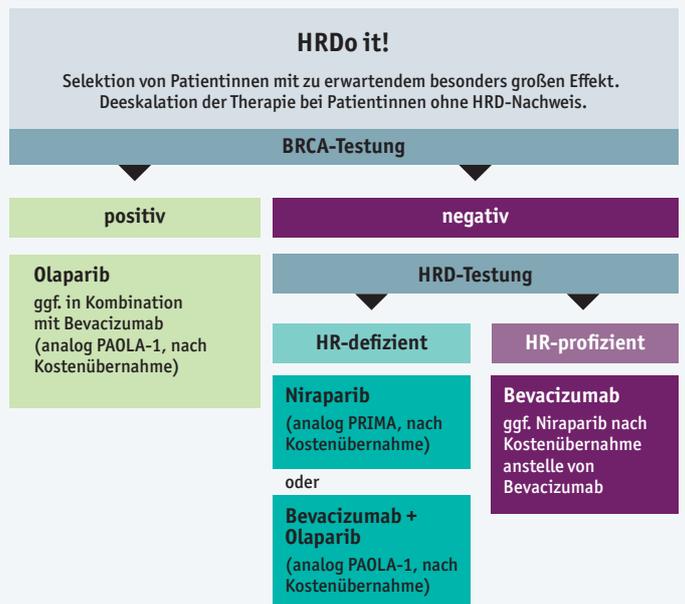


Abbildung 6: PARP-Inhibitoren in der Praxis – Szenario 3: HRDo it!

**Fazit: Die Therapieentscheidungen in der Betreuung von Patientinnen mit Ovarialkarzinom werden durch die neuen Studiendaten sicher nicht einfacher, aber es besteht die berechtigte Hoffnung, zukünftig eine Individualisierung der Therapie bei gleichzeitiger Verlängerung des PFS und hoffentlich auch des Gesamtüberlebens zu ermöglichen.**

Literatur

[1] Gonzalez-Martin A, Pothuri B, Vergote I, et al. (2019) Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. N Engl J Med 2019. DOI: 10.1056/NEJMoa1910962

[2] Ray-Coquard JL, Pautier P, Pignata S, et al. (2019) Phase III PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial: Olaparib plus bevacizumab (bev) as maintenance therapy in patients with newly diagnosed, advanced ovarian cancer treated with platinum-based chemotherapy plus bev. ESMO Congress 2019. Abstr LBA2\_PR

[3] Coleman RL, Fleming GF, Brady MF, et al. (2019) Veliparib with First-Line Chemotherapy and as Maintenance Therapy in Ovarian Cancer. N Engl J Med, 2019. DOI: 10.1056/NEJMoa1909707

# Ovarialkarzinom



## Neue Optionen in der Rezidivtherapie

Priv.-Doz. Dr. med. Christine Brambs  
Frauenklinik und Poliklinik der Technischen Universität München (TUM)

**Beim Auftreten eines Ovarialkarzinom-Rezidivs bestehen abhängig von der Ausdehnung des Rezidivs und dem Zeitpunkt des Auftretens nach der letzten Chemotherapie unterschiedliche konservative und operative Therapieoptionen. Beim ESMO-Kongress 2019 wurden zur konservativen Therapie in der Rezidivsituation verschiedene klinische Studien vorgestellt, die zumindest in Subgruppen interessante Ansätze aufzeigen. Darüber hinaus waren Daten zum low-grade serösen Ovarialkarzinom-Rezidiv von Interesse, die möglicherweise Eingang in die klinische Routine erlangen könnten.**

### Platin-sensitives Ovarialkarzinom-Rezidiv MEDIOLA [1]

Die Phase-I/II-Studie MEDIOLA umfasst mehrere Kohorten. Beim ESMO-Kongress 2019 wurden die Daten einer Kohorte vorgestellt. Bei 34 PARP-Inhibitor- und Immuntherapie-naiven Patientinnen mit einer BRCA1- oder BRCA2-Keimbahn-Mutation wurden die Krankheitskontrollrate nach 12 Wochen sowie Sicherheit und Verträglichkeit unter einer Kombinationstherapie mit Olaparib und Durvalumab nach einer 4-wöchigen Run-in-Phase von Olaparib mono evaluiert. Nach 12 Wochen zeigte sich eine Krankheitskontrollrate von 81,3%, nach 28 Wochen betrug sie noch 65,6%, wobei die stärkste prozentuale Größenveränderung der Targetläsion bei Patientinnen mit bis zu 2 vorherigen Chemotherapielinien zu verzeichnen war. Grad-3/4-Nebenwirkungen zumeist hämatologischer Art (vor allem Anämien) kamen bei 58,8% der Patientinnen vor. 50% der Patientinnen zeigten immunvermittelte unerwünschte Ereignisse. Zusammenfassend zeigte die Kombination von Olaparib und Durvalumab eine vielversprechende Aktivität bei akzeptabler Verträglichkeit. Die ausstehenden Auswertungen der aktuell noch nicht abgeschlossenen Kohorten Olaparib plus Durvalumab sowie Olaparib plus Durvalumab plus Bevacizumab bei jeweils nicht Keimbahn-mutierten Patientinnen sind von großem Interesse.

### Platin-resistentes Ovarialkarzinom-Rezidiv FORWARD I [4]

Die Phase-III-Studie FORWARD I randomisierte 366 Patientinnen mit einem Platin-resistenten Ovarialkarzinom-Rezidiv und maximal 3 vorherigen Therapielinien und Folatrezeptor-alpha-positiver Tumorexpression in zwei Arme: Mirvetuximab Suravtansin versus einer Chemotherapie mit Paclitaxel, Topotecan oder pegyliertem liposomalem Doxorubicin. Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben. Beide Gruppen zeigten ein vergleichbares PFS bei besserer Verträglichkeit in der Mirvetuximab-Gruppe. Die Folatrezeptor-alpha-high-Gruppe wies ein besseres Outcome unter Mirvetuximab auf, was auf potenzielle neue Therapieansätze bei Patien-

tinnen mit hoher Folatrezeptor-alpha-Expression hindeuten könnte, aktuell allerdings keine Änderung der Standardtherapie mit sich bringt.

### Platin-resistentes Ovarialkarzinom-Rezidiv KONSTANTINOPOULOS [3]

In einer randomisierten Phase-II-Studie untersuchten Konstantinopoulos et al. den ATR-Inhibitor M6620 in Kombination mit Gemcitabin versus Gemcitabin mono im Hinblick auf das progressionsfreie Überleben von 70 Patientinnen mit Platin-resistentem Ovarialkarzinom-Rezidiv. Beide Gruppen zeigten abgesehen von den  $\geq$ Grad-3-Thrombozytopenien (Gemcitabin mono 6% versus Gemcitabin plus M6620 24%) eine vergleichbare Verträglichkeit. Lediglich in der Gruppe der Patientinnen mit einem Platin-freien Intervall von  $<$ 3 Monaten zeigte sich ein Benefit im progressionsfreien Überleben zugunsten der Kombinationstherapie: 9 Wochen versus 27,7 Wochen. Der Vorteil innerhalb dieser Gruppe ist möglicherweise auf einen höheren replikativen Stress und eine damit verbundene größere Sensibilität gegenüber ATR-Inhibition zurückzuführen.

### Low-grade seröses Ovarialkarzinom GERSHENSON [2]

Gershenson et al. präsentierten beim ESMO-Kongress 2019 Daten zum Rezidiv eines low-grade serösen Ovarialkarzinoms. Low-grade seröse Ovarialkarzinome machen 5%–10% aller Ovarialkarzinome aus. Ein Großteil der Patientinnen wird im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert, und  $>$ 70% der Patientinnen im Stadium II–IV erleiden ein Rezidiv. Die Therapie der ersten Wahl ist die Operation, konservative Optionen in der Rezidivsituation sind limitiert. Veränderungen im MAP-Kinase-Pathway, eine erhöhte Chemotherapie-Resistenz und ein verlängertes Gesamtüberleben im Vergleich zu

# Ovarialkarzinom 14

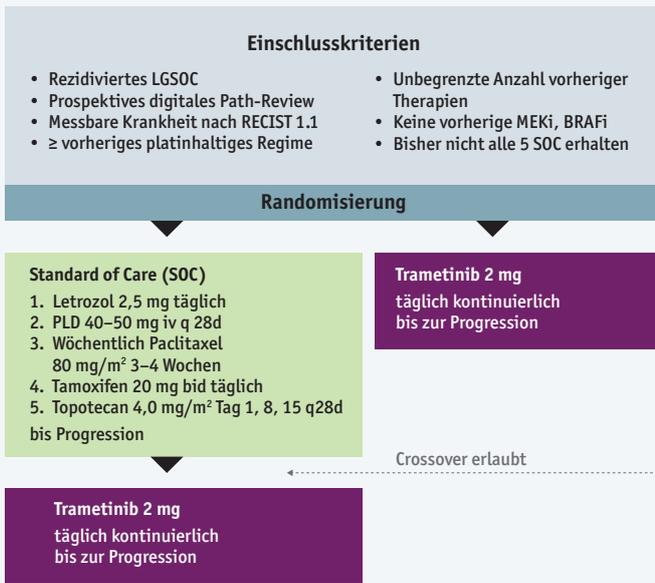


Abbildung 1: Design der Phase-II/III-Studie von Gershenson et al. [2]. N=260; primärer Endpunkt: PSF (investigator-assessed). MEKi MEK-Inhibitoren; BRAFi BRAF-Inhibitoren

high-grade serösen Tumoren sind charakteristisch für die low-grade serösen Ovarialkarzinome.

Im Rahmen ihrer randomisierten Phase-II/III-Studie untersuchten Gershenson et al. das progressionsfreie Überleben von 260 Patientinnen mit einem rezidierten low-grade Ovarialkarzinom unter Trametinib, einem MEK-Kinase-Inhibitor, der aktuell beim Melanom und Lungenkarzinom zugelassen ist, versus einer Chemotherapie oder antihormonellen Therapie (Abb. 1).

Die Patientinnen unter dem MEK-Kinase-Inhibitor zeigten ein signifikant verlängertes progressionsfreies Überleben (7,2 Monate versus 13,0 Monate; p<0,0001) und einen Trend zu einem besseren Gesamtüberleben: 29,2 Monate versus 37,0 Monate (Abb. 2).

In der Standardtherapie-Gruppe (Letrozol, Tamoxifen, Paclitaxel, pegyliertes liposomales Doxorubicin, Topotecan) zeigten Patientinnen unter Letrozol und pegyliertem liposomalem Doxorubicin stabile Krankheitsraten von 70% beziehungsweise 80%. Patientinnen unter MEK-Kinase-Inhibitor-Therapie zeigten höhere Raten an ≥Grad-3-Nebenwirkungen der Haut sowie gastrointestinalen Nebenwirkungen, wobei mit einem heterogenen Kollektiv (Chemotherapien, endokrine Therapien) verglichen wurde. Unerwünschte Ereignisse, die charakteristisch für eine MEK-Inhibitor-Therapie sind (etwa Netzhauterkrankungen, retinale vaskuläre Störungen, linksventrikuläre Beeinträchtigungen, Pneumonitiden), wurden mit einer Häufigkeit von zumeist deutlich <10% beobachtet.

**Zusammenfassend bietet Trametinib eine interessante Therapieoption für Patientinnen mit rezidiertem low-grade serösem Ovarialkarzinom bei akzeptabler Verträglichkeit und könnte eine neue Standardtherapie in dieser Situation darstellen.**

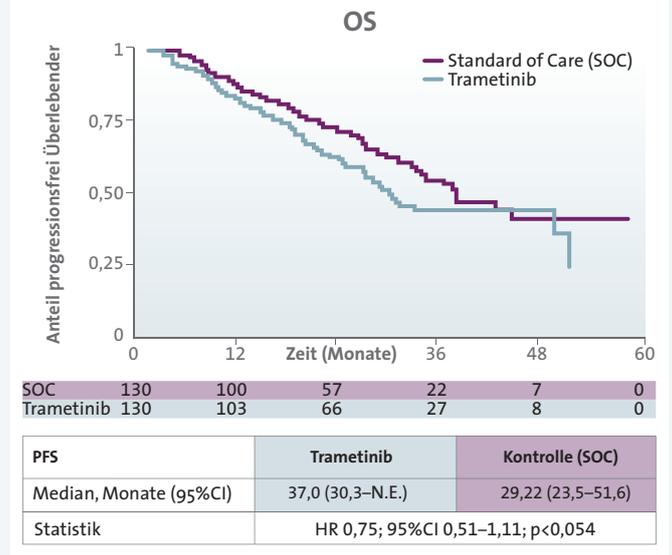
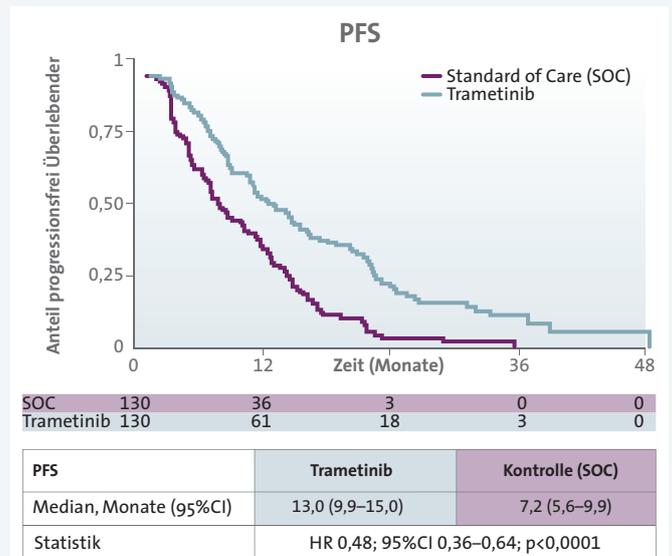


Abbildung 2: Progressionsfreies Überleben in der Young-PEARL-Studie. Adaptiert nach [2]. \*OS im SOC-Arm beinhaltet den Effekt von Trametinib bei Crossover-Patientinnen

**Literatur**

[1] Drew Y, et al. (2019) Phase II study of olaparib + durvalumab (MEDIOLA): Updated results in germline BRCA-mutated platinum-sensitive relapsed (PSR) ovarian cancer (OC). ESMO (2019) Abstr 1190PD

[2] Gershenson D, et al (2019) A randomized phase II/III study to assess the efficacy of trametinib in patients with recurrent or progressive low-grade serous ovarian or peritoneal cancer (ID 2738) ESMO 2019; LBA61

[3] Konstantinopoulos PA, et al. (2019) Randomized Phase 2 Study of ATR inhibitor M6620 in Combination with Gemcitabine versus Gemcitabine alone in Platinum Resistant High Grade Serous Ovarian Cancer (HGSOC)(NCT02595892). ESMO (2019) Abstr 1547 LBA60

[4] Moore K, et al. (2019) FORWARD I (GOG 3011): A Phase III study of mirvetuximab soravtansine, a folate receptor alpha (FRα)-targeting antibody-drug conjugate (ADC), versus chemotherapy in patients (pts) with platinum-resistant ovarian cancer (PROC). ESMO (2019) Abstr 9920



---

# Gemeinsam Grenzen in der Krebstherapie verschieben

---



## **Unser Ziel: Die Krebstherapie umfassend optimieren.**

Wir erforschen innovative Therapien, die neue Maßstäbe setzen können, und bieten damit Lösungen für bisher nicht ausreichend behandelbare Krebserkrankungen.

Unsere Pipeline umfasst eine Vielzahl neuer Moleküle, die derzeit in über 20 Krebsformen und Tumorarten in klinischen Studien untersucht werden.

[www.abbvie.de](http://www.abbvie.de)

[twitter.com/abbvie\\_de](https://twitter.com/abbvie_de)

**abbvie**

Menschen.  
Möglichkeiten.  
Leidenschaft.



# Endometriumkarzinom

Priv.-Doz. Dr. med. Fabian Trillsch

Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe; Klinikum der Universität München

**Auch für das Endometriumkarzinom wurden beim ESMO-Kongress 2019 Studienergebnisse präsentiert, die ab sofort den klinischen Alltag beeinflussen werden und neue Therapieoptionen für die Patientinnen eröffnen.**

## Molekulare Subtypen des high-risk Endometriumkarzinoms

Für die Auswahl der adjuvanten Therapie ist die molekulare Klassifikation von hoher prognostischer Bedeutung, wie eine Subgruppen-Analyse der Studie PORTEC-3 zeigt. In dieser prospektiv-randomisierten Phase-III-Studie waren bei Patientinnen mit hohem Rezidivrisiko nach Abschluss der primären operativen Therapie zwei Therapieschemata miteinander verglichen worden: Postoperative Radiochemotherapie plus anschließender Kombinationschemotherapie, bestehend aus 4 Zyklen Carboplatin/Paclitaxel, versus alleinige Strahlentherapie. Ergebnisse dieser Studie wurden erstmals 2016 präsentiert: für die insgesamt 660 einbezogenen Patientinnen konnte allerdings sowohl für PFS als auch OS kein signifikanter prognosevorteil gezeigt werden, sodass aktuell weiterhin unklar ist, wie die optimale adjuvante Therapie für Patientinnen mit fortgeschrittenem oder Hochrisiko-Endometriumkarzinom zusammengesetzt sein sollte [3].

Die nun vorgestellte, explorative Analyse des PORTEC-3-Kollektivs berücksichtigt die Erkenntnisse der molekularen Klassifikation auf Basis von Daten zum Endometriumkarzinom aus dem Projekt The Cancer Genome Atlas (TCGA). Analog zum Ovarialkarzinom waren in der Vergangenheit auf Initiative des National Cancer Institute im Rahmen des TCGA-Projekts Genexpressionsanalysen ausgewertet und zu Subgruppen mit ähnlichem Expressionsverhalten zusammengefasst worden, die für die Patientinnen auch eine prognostische Relevanz zu haben scheinen [1]. Hierbei wurden vier molekulare Subtypen identifiziert: der POLE-ultramutierte Subtyp, der mikrosatelliteninstabile hypermutierte (MSI oder Mismatch Repair defizient, MMRd) Subtyp, der mikrosatellitenstabile endometroide (Copy-number low) Subtyp sowie der serös-ähnliche (Copy-number high) Subtyp.

Die POLE-mutierten Tumoren weisen im Vergleich zu den anderen Subtypen eine sehr günstige Prognose auf, dennoch spielt die molekulare Subtypisierung aktuell noch keine Rolle bei der Therapieentscheidung für das Endometriumkarzinom [4]. Zuletzt konnte nun herausgearbeitet werden, dass diese auf den Genexpressionsdaten basierende molekulare Subklassifikation mittels lediglich dreier immunhistochemischer Färbungen (PMS2, MLH6, p53) und einer einzigen Mutationsanalyse (POLE-Mutationstestung) nachempfunden werden kann. Dies konnte eindrucksvoll auch am Kollektiv der PORTEC-3-Studie demonstriert werden (Abb. 1).

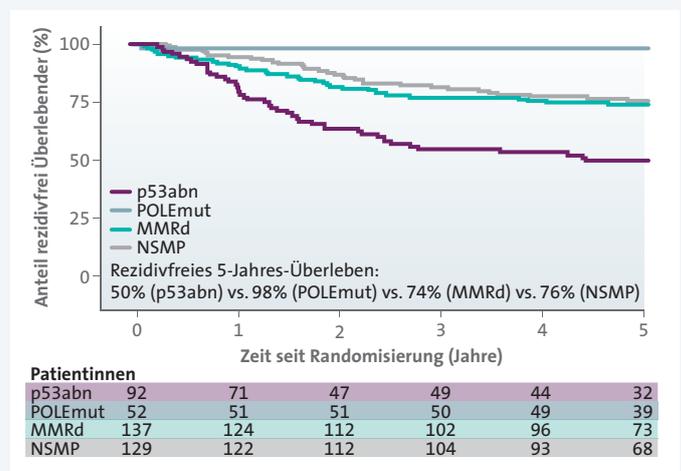


Abbildung 1: Rezidivfreies Überleben nach molekularem Subtyp im Kollektiv der PORTEC-3-Studie. Adaptiert nach [2].

Im Rahmen der weiteren Analyse wurde zudem klar, dass sich einzelne dieser Subgruppen auch hinsichtlich des Therapieansprechens unterscheiden. Während Patientinnen mit POLE-mutierten Tumoren allgemein eine sehr gute Prognose aufweisen, zeigte sich für die Gruppe der MMR-defizienten (MMRd) sowie der mikrosatellitenstabilen endometroiden (Copy-number low oder No specific molecular profile/NSMP) Tumoren kein Zusatznutzen durch eine ergänzende zusätzliche adjuvante Chemotherapie. Im Gegensatz dazu scheint sich bei Patientinnen mit p53-mutierten Tumoren (p53abn beziehungsweise serös-ähnlich, Copy-number high) das rezidivfreie Überleben durch die Hinzunahme einer adjuvanten Chemotherapie im Vergleich zu Patientinnen mit alleiniger Strahlentherapie signifikant zu verbessern: HR 0,50; 95%CI 0,28–0,88 (Abb. 2).

Auch wenn diese Erkenntnisse bisher noch keinen direkten Einfluss auf die klinische Entscheidungsfindung haben, verdeutlichen die Daten eindrucksvoll, dass molekulare Subtypen eine hohe prognostische Aussagekraft für das high-risk Endometriumkarzinom haben und vermutlich das Therapieansprechen der adjuvanten Therapie vorhersagen können [2]. Aus diesem Grund sollten vor allem zukünftige Therapiestudien die molekulare Subklassifikation berücksichtigen und spezielle Zielpopulationen beschreiben, wie es in der aktuell rekrutierenden PORTEC-4-Studie bereits geschehen ist.

# Endometriumkarzinom

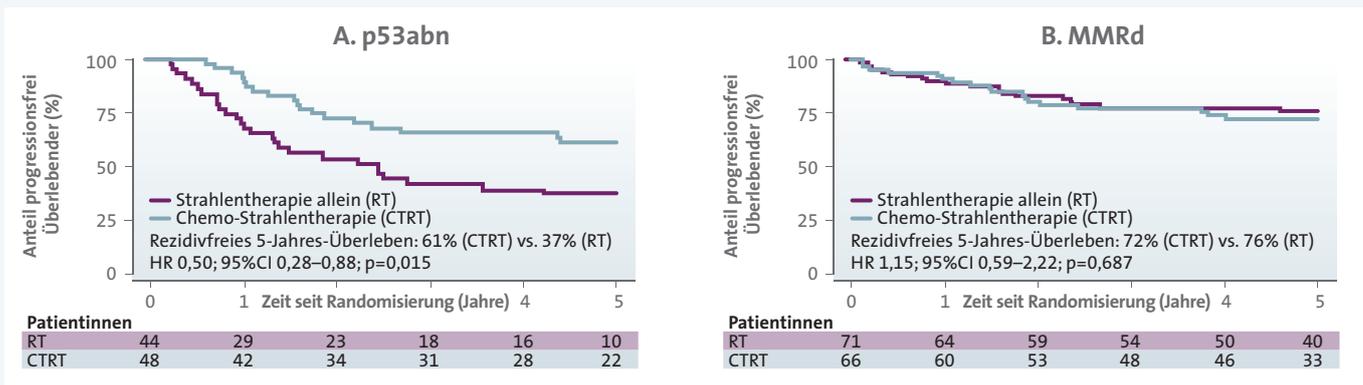


Abbildung 2: Rezipidfreies Überleben nach Behandlungsarm für Endometriumkarzinom-Patientinnen mit A. p53-mutierten (p53abn) und B. MMR-defizienten Tumoren. Adaptiert nach [2].

## Medikamentöse Therapie

Auf der Ebene der medikamentösen Therapie des Endometriumkarzinoms hat die Immuntherapie in den vergangenen Jahren viel Aufmerksamkeit erfahren und das Therapiespektrum bereits erweitern können. Dies ist beim Endometriumkarzinom von besonderer Bedeutung, da es neben der First-line-Chemotherapie aus Carboplatin und Paclitaxel wenig etablierte Therapiekonzepte gibt. Basierend auf Ergebnissen zum Einsatz des PD-1-Antikörpers Pembrolizumab bei Mismatch-Repair-defizienten Tumoren (MMRd) unabhängig vom Primarius, erteilte die FDA im Mai 2015 erstmals Tumorentitäts-übergreifend die Zulassung von Pembrolizumab für Tumoren mit diesen molekularen Eigenschaften.

Da Endometriumkarzinome in über 15% der Fälle eine Mismatch-Repair-Defizienz aufweisen, konnte in den letzten Jahren bei einem relevanten Teil der Patientinnen (nach positiv beschiedenem Kostenübernahme-Antrag) eine Pembrolizumab-Therapie durchgeführt werden. Da Patientinnen ohne Mismatch-Repair-Defizienz jedoch fast gar nicht auf die alleinige Pembrolizumab-Therapie angesprochen haben, stellte die Bestimmung des MMR-Status einen wichtigen Indikator für das Therapieansprechen und die Voraussetzung für den Therapieeinsatz dar.

Beim ESMO-Kongress 2019 präsentierte Vicky Makker vom Memorial Sloan Kettering Cancer Center die Ergebnisse einer Phase-II-Studie zur Kombination von Pembrolizumab und dem Multikinase-Inhibitor Lenvatinib unabhängig vom MMR-Mutationsstatus, deren klinische Bedeutung ebenfalls erheblich ist [5].

In diese einarmige Open-label-Studie waren insgesamt 108 Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidiertem Endometriumkarzinom einbezogen worden, die im Vorfeld bis zu 2 Chemotherapien erhalten haben durften. Die Patientinnen erhielten alle 3 Wochen die Infusionstherapie mit Pembrolizumab 200 mg in Kombination mit der oralen Therapie Lenvatinib 20 mg pro Tag bis zum Progress oder bis zum Auftreten von nicht tolerierbaren Nebenwirkungen (Abb. 3). Bezogen auf den MMRd-Status ergab sich folgendes Bild: 94 Patientinnen (87,0%) waren nicht MMR-defizient, 11 Patientinnen (10,2%) waren MMR-defizient; bei 3 Patientinnen (2,8%) war der MMRd-Status unbekannt. Bei knapp der Hälfte (49,1%) der Patientinnen wurde außerdem ein positiver PD-L1-Status fest-

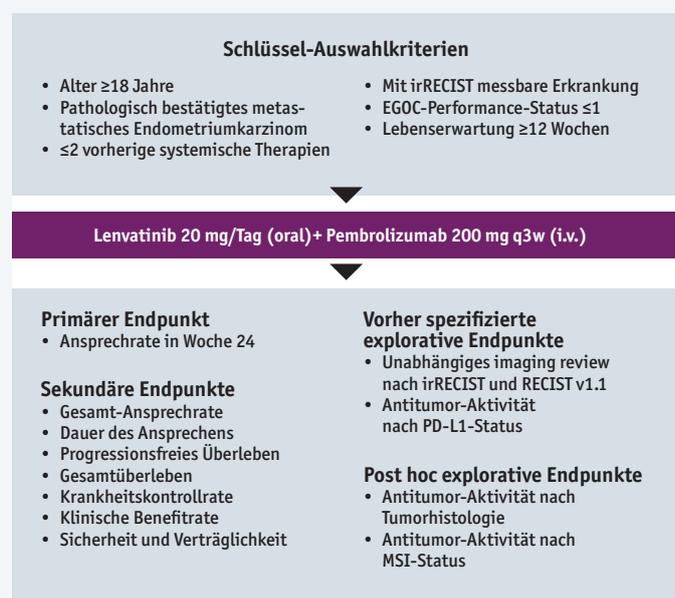


Abbildung 3: Design der einarmigen Phase-II-Studie zur Kombination von Lenvatinib und Pembrolizumab bei Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidiertem Endometriumkarzinom. Adaptiert nach [5].

gestellt, jedoch hatte diese Information keinen Einfluss auf das Therapieansprechen.

Vielmehr zeigte sich, dass wie erwartet bei den MMRd-Patientinnen ein besonders gutes objektives Therapieansprechen in 63,6% der Fälle nachgewiesen werden konnte, gleichzeitig aber auch die Patientinnen ohne Mismatch Repair-Defizienz (non-MMRd) eine erfreuliche hohe Therapieansprechrates von 38,3% aufwiesen (Tab. 1). Bei 85,7% der Non-MMRd-Patientinnen zeigte sich allgemein eine Reduktion der Tumorgroße, bei 31% der Patientinnen betrug diese Größenreduktion sogar mehr als die Hälfte. Sowohl für den PD-L1-Expressionsstatus als auch für die histologischen Subtypen konnten keine Subgruppen identifiziert werden, die nicht oder besonders stark von der Kombinationstherapie profitierten. Für den klinischen Alltag von großer Relevanz erscheint in diesem Zusammenhang die Tatsache, dass es bei dieser insgesamt sehr schlecht zu behandelnden Patientinnenkohorte eine Gruppe von Patientinnen gibt, die ein Langzeit-Therapieansprechen aufweisen, und somit über mehrere Jahre von der Kombinationstherapie aus Pembrolizumab und Lenvatinib profitieren können (Abb. 4).

Tabelle 1: Ansprechen auf die Kombinationsbehandlung mit Lenvatinib und Pembrolizumab. Adaptiert nach [5].

Kategorie	Total (n=108)	Non-MMRd (n=94)	MMRd (n=11)
Bestes Gesamtansprechen, n (%)			
Komplette Remission	11 (10,2)	10 (10,6)	1 (9,1)
Partielle Remission	33 (30,6)	26 (27,7)	6 (54,5)
Stabile Erkrankung	42 (38,9)	38 (40,4)	3 (27,3)
Progression	8 (7,4)	8 (8,5)	1 (9,1)
Nicht auswertbar	8 (7,4)	8 (8,5)	0
Objektive Ansprechrates = komplette Remission + partielle Remission, n (%), 95%CI			
	44 (40,7) 31,4–50,6	36 (38,3) 28,5–48,9	7 (63,6) 30,8–89,1
Mediane Dauer des Ansprechens (Monate)			
	14,8	Nicht erreicht	Nicht erreicht

Tabelle 2: Therapiebezogene unerwünschte Nebenwirkungen (≥20%) in der Phase-II-Studie zur Kombination von Lenvatinib und Pembrolizumab [5].

Bezeichnung, n (%)	Vorbehandelte Patientinnen (n=108)	
	jeder Grad	Grad 3/4
Patientinnen mit irgendeiner therapiebezogenen Nebenwirkung	105 (97,2)	75 (69,4)
Bluthochdruck	65 (60,2)	35 (32,4)
Diarrhö	57 (52,8)	7 (6,5)
Verminderter Appetit	51 (47,2)	0
Fatigue	56 (51,9)	9 (8,3)
Schilddrüsenunterfunktion	47 (43,5)	1 (0,9)
Übelkeit	43 (39,8)	3 (2,8)
Stomatitis	36 (33,3)	0
Athralgie	34 (31,5)	1 (0,9)
Dysphonie	30 (27,8)	0
Erbrechen	29 (26,9)	0
Hand-Fuß-Syndrom	28 (25,9)	3 (2,8)
Gewichtsabnahme	28 (25,9)	2 (1,9)
Proteinurie	24 (22,2)	4 (3,7)
Kopfschmerz	22 (20,4)	0

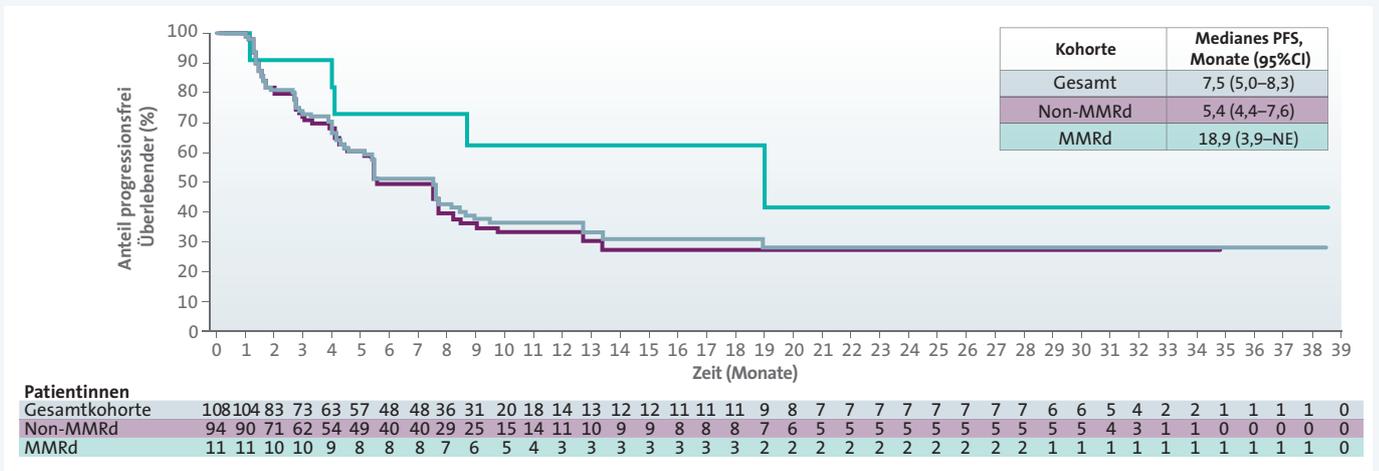


Abbildung 4: Progressionsfreies Überleben unter Lenvatinib/Pembrolizumab für die Gesamtkohorte und für Patientinnen mit Non-dMMR- sowie dMMR-Tumoren. Adaptiert nach [5].

Trotz dieser sehr vielversprechenden Daten muss bei dieser neuen Therapiekombination besonderes Augenmerk auf das Therapiemanagement gelegt werden. Im Rahmen der Studie wurden unerwünschte Nebenwirkungen bei 97,2% der Patientinnen registriert, davon 69,4% Grad-3/4-Nebenwirkungen, was für die Therapiebegleitung eine Herausforderung darstellen kann. Bei den Grad-3/4-Nebenwirkungen zeigten sich vor allem Hypertonie (32,4%), Fatigue (8,3%), Durchfälle (6,5%) und Übelkeit (2,8%) als zahlenmäßig relevant (Tab. 2), was im Rahmen der Aufklärung berücksichtigt werden muss. Die Abbruchraten lagen über alle Patientinnen bei 18,5%, eine Dosisreduktion von Lenvatinib war bei 64,8% der Patientinnen erforderlich [5].

Insgesamt sind die Studienergebnisse als klinisch hoch relevant einzustufen, da es gerade für Patientinnen ohne Mismatch-Repair-Defizienz bisher kaum etablierte Therapieoptionen gibt. Dies wurde auch von den Gesundheitsbehörden in den USA, in Australien und in Kanada entsprechend eingeschätzt, sodass in diesen Ländern gleichzeitig am 17. September 2019 eine Zulassung für die Kombinationstherapie aus Lenvatinib und Pembrolizumab für Patientinnen mit fortgeschrittenem Endometriumkarzinom ohne Nachweis einer Mismatch-Repair-Defizienz erteilt wurde.

Für die Zulassung in Europa ist zunächst noch eine Bestätigung der Wirksamkeit im Rahmen einer Phase-III-Studie erforderlich. Allerdings erscheint basierend auf den vorliegenden Daten schon jetzt ein Antrag auf Kostenübernahme bei den Kostenträgern gerechtfertigt. Die beschriebenen Ergebnisse eröffnen Patientinnen ohne Nachweis einer Mismatch-Repair-Defizienz ab sofort im klinischen Alltag eine weitere Therapieperspektive und belegen somit eine sehr erfreuliche Entwicklung für Frauen mit Endometriumkarzinom.

Literatur

[1] [1] Cancer Genome Atlas Research Network, Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD, et al. (2013) Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature* 497(7447):67–73

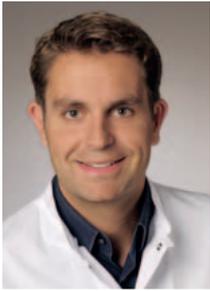
[2] Creutzberg CL, Leon-Castillo A, de Boer SM, et al. (2019) Molecular classification of the PORTEC-3 trial for high-risk endometrial cancer: Impact on adjuvant therapy. *Ann Oncol* 30 (suppl\_5): v851-v934. 10.1093/annonc/mdz394

[3] de Boer SM, Powell ME, Mileshkin L, et al.; PORTEC study group (2018) Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): final results of an international, open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 19(3):295-309

[4] Emons G, Steiner E, Vordermark D, et al. (2018) Interdisciplinary Diagnosis, Therapy and Follow-up of Patients with Endometrial Cancer. Guideline (S3-Level, AWMF Registry Nummer 032/034-OL, April 2018) - Part 1 with Recommendations on the Epidemiology, Screening, Diagnosis and Hereditary Factors of Endometrial Cancer. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 78(10):949-971

[5] Makker V, Taylor MH, Aghajanian C, et al. (2019) Lenvatinib (LEN) and pembrolizumab (PEMBRO) in advanced endometrial cancer (EC) *Ann Oncol* 30 (suppl\_5): v403-v434. 10.1093/annonc/mdz250

# Zervixkarzinom



## Zervixkarzinom

Priv.-Doz. Dr. med. Holger Bronger  
Frauenklinik und Poliklinik der Technischen Universität München (TUM)

Obwohl beim ESMO-Kongress 2019 nur vergleichsweise wenige Arbeiten zum Zervixkarzinom präsentiert wurden, stellen die Ergebnisse der Studie CheckMate 358 eine echte neue (wenn auch bislang nicht zugelassene) Therapiemöglichkeit beim rezidierten oder metastasierten Zervixkarzinom dar.

### Deutlich eingeschränkte Möglichkeiten in der Zweitlinie

Während die Therapie mit Cisplatin/Paclitaxel/Bevacizumab (beziehungsweise Topotecan/Paclitaxel/Bevacizumab) entsprechend der Ergebnisse der Phase-III-Studie GOG 240 den derzeitigen systemtherapeutischen Erstlinienstandard beim metastasierten Zervixkarzinom darstellt [1], sind die Möglichkeiten in der zweiten Linie deutlich eingeschränkt. Fast alle eingesetzten Monochemotherapien zeigen Ansprechraten zwischen 5% und 20%, und das mediane Gesamtüberleben schwankt zwischen 5 und 9 Monaten [2]. Die Evidenz liegt hier fast ausschließlich auf Phase-II-Niveau. Das Gesamtüberleben nach Zweitlinie konnte letztlich auch in der Studie GOG 240 nicht verlängert werden [1].

Die beim PD-L1-positiven Zervixkarzinom durch die FDA zugelassene Therapie mit dem Immun-Checkpoint-Inhibitor Pembrolizumab hat in der Phase-II-Studie KEYNOTE158 ebenfalls eine Ansprechrate von 15% gezeigt.

### CheckMate 358: NIVO3+IPI1 versus NIVO1+IPI3

In der nun beim ESMO-Kongress präsentierten Studie CheckMate 358, einer randomisierten Phase-II-Studie mit 91 Patientinnen, wurden zwei unterschiedliche Dosierungen der Kombination aus Nivolumab, einem Anti-PD-1-Antikörper, und Ipilimumab, einem Anti-CTLA-4-Antikörper, bei Patientinnen mit rezidiertem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom der Cervix uteri getestet [3]. Das erste Schema NIVO3/IPI1 (Nivolumab 3 mg/kg q2w plus Ipilimumab 1 mg/kg q6w) ist bereits aus der Therapie des Nierenzellkarzinoms bekannt, das zweite Schema NIVO1/IPI3 (Nivolumab 1 mg/kg plus Ipilimumab 3 mg/kg q3w x 4, gefolgt von Nivolumab 240 mg q2w) wird aktuell beim malignen Melanom eingesetzt.

Die Patientinnen mussten für die Studie in einem guten Allgemeinzustand (ECOG 0-1) sein und durften maximal 2 Vortherapien in der fortgeschrittenen Situation erhalten haben (Abb. 1). Primärer Endpunkt war die allgemeine Ansprechrate (ORR, entspricht Komplettremission oder partielles Ansprechen), sekundäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben (OS), das progressionsfreie Überleben

(PFS) sowie die Ansprechdauer. Etwa die Hälfte der einbezogenen Patientinnen war im Rahmen der rezidierten oder metastasierten Erkrankung vorbehandelt. 90% hatten ein Platinsalz bekommen, etwa die Hälfte Bevacizumab.

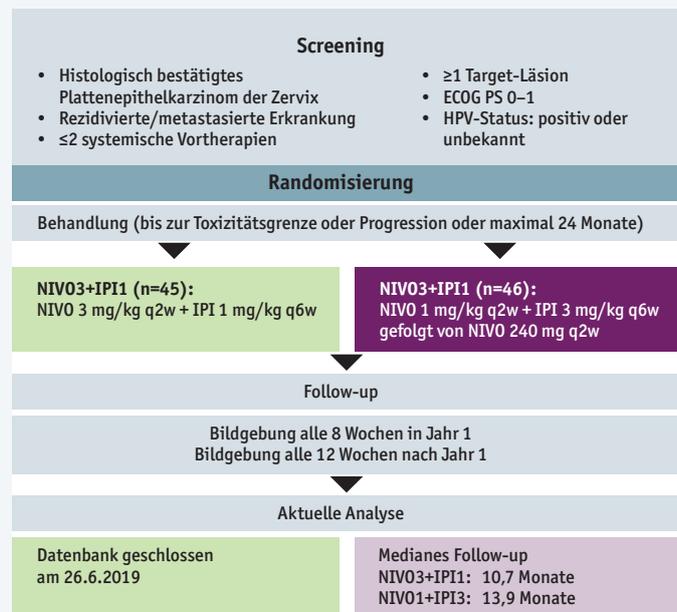


Abbildung 1: Design der Studie CheckMate 358. ECOG Eastern Cooperative Oncology Group, IPI Ipilimumab, NIVO Nivolumab, PS Performance Status. Adaptiert nach [3].

### Nominell deutlich erhöhte Ansprechraten für die Immun-Kombination

Die Ansprechraten lagen im NIVO3/IPI1-Arm bei etwa 32% für therapienaive und bei 23% für vorbehandelte Patientinnen (Tab. 1). Im NIVO1/IPI3-Arm zeigten knapp 46% der therapienaiven Patientinnen und 36% der vortherapierten Patientinnen ein Ansprechen.

Somit liegen die Ansprechraten auch im vorbehandelten Kollektiv nominell deutlich über den für die meisten anderen Therapien berichteten Raten. Interessanterweise war dieses Ansprechen unabhängig vom PD-L1-Status (Tumorzellexpression), auch wenn die Fallzahlen der Subgruppen hier sehr niedrig waren (Tab. 1).

Tabelle 1: Ansprechen in der Studie CheckMate 358. Adaptiert nach [3]. NR nicht erreicht, ORR objektive Ansprechrate, PST vorherige systemische Therapie, r/m rezidiert/metastasiert. \*Anteil von Patientinnen mit einer kompletten oder partiellen Remission oder stabiler Erkrankung.

Ansprechen bei allen behandelten Patientinnen	NIVO 3 + IPI 1		NIVO 1 + IPI 3	
	Ohne PST für r/m Erkrankung, n=19	PST für r/m Erkrankung, n=26	Ohne PST für r/m Erkrankung, n=24	PST für r/m Erkrankung, n=22
ORR, % (95%CI)	31,6 (12,6–56,6)	23,1 (9,0–43,6)	45,8 (25,6–67,2)	36,4 (17,2–59,3)
Klinische Benefit-Rate*, (95%CI)	63,2 (38,4–83,7)	53,8 (33,4–73,4)	70,8 (48,9–87,4)	72,7 (49,8–89,3)
<b>Bestes Gesamt-Ansprechen</b>				
Komplette Remission, n (%)	3 (15,8)	1 (3,8)	1 (4,2)	3 (13,6)
Partielle Remission, n (%)	3 (15,8)	5 (19,2)	10 (4,7)	5 (22,7)
Stabile Erkrankung, n (%)	6 (31,6)	8 (30,8)	6 (25,0)	8 (36,4)
Progression, n (%)	7 (36,8)	11 (42,3)	6 (25,0)	5 (22,7)
Mediane Dauer der Remission, Monate (95%CI)	NR (6,6–NR)	14,6 (7,5–NR)	NR (4,6–NR)	9,5 (1,9–NR)
<b>ORR nach PD-L1-Expression auf Tumorzellen</b>				
PD-L1 ≥1%, zutreffend/behandelt (%) [95%CI]	4/13 (30,8) [0,8–90,6]	4/10 (40,0) [12,2–73,8]	4/11 (36,4) [10,9–69,2]	2/12 (16,7) [2,1–48,4]
PD-L1 <1%, zutreffend/behandelt (%) [95%CI]	[0,8–90,6]	[0,2–41,3]	[0,0–60,2]	[18,4–90,1]

### Verlängertes Überleben, mehr gastrointestinale Nebenwirkungen

Die Gesamtüberlebensrate für Patientinnen, die in der rezidierten oder metastasierten Situation zuvor keine Systemtherapie erhalten hatten, lag nach 12 Monaten in beiden Armen bei etwa 80% (Abb. 2). Hier zeigte sich zusätzlich eine gewisse Plateaubildung, die auf längerfristige Ansprechdauern dieser Immuntherapie regime hoffen lassen. Bei den vorbehandelten Patientinnen lag das 1-Jahres-Überleben bei 38% in der NIVO3/IPI1-Gruppe (medianes OS 10,3 Monate) und bei knapp 85% in der NIVO1/IPI3-Gruppe (medianes OS 25,4 Monate). Das progressionsfreie Überleben zeigte einen ähnlichen Trend (Abb. 3). Das verbesserte Ergebnis im NIVO3/IPI1-Arm wurde jedoch durch eine höhere Toxizität erkauft, vor allem bei den gastrointestinalen Nebenwirkungen. Es traten keine therapiebedingten Todesfälle auf.

Somit stellt die Kombinationstherapie aus Nivolumab und Ipilimumab eine interessante neue Therapieoption beim rezidierten beziehungsweise metastasierten Plattenepithelkarzinom der Cervix uteri dar, und zwar unabhängig vom PD-L1-Status.

**Auch wenn es sich bei CheckMate 358 lediglich um eine Phase-II-Studie mit nur 91 Patientinnen handelt, so ist die klinische Evidenz für praktisch alle in der ab Zweitlinie eingesetzten Systemtherapien schlechter. Den guten Ansprechraten und Gesamtüberlebensraten steht die durchaus hohe Toxizität gegenüber. Da die Therapie für diese Indikation nicht zugelassen ist, muss vor Beginn eine Kostenübernahmezusage eingeholt werden. Die Studie CheckMate 358 liefert dazu eine sehr gute Argumentationsgrundlage.**

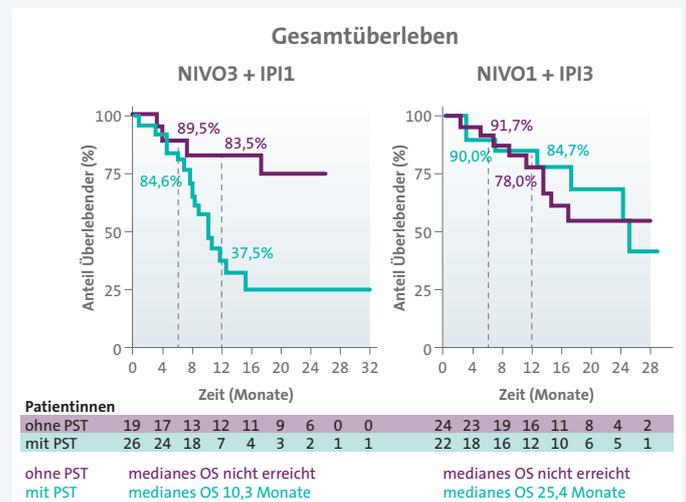


Abbildung 2: Gesamtüberleben in CheckMate 358 für NIVO3+IPI1 (links) sowie NIVO1+IPI3 (rechts). Verglichen werden jeweils Patientinnen ohne vorherige und mit vorheriger systemischer Therapie (PST). Adaptiert nach [3].

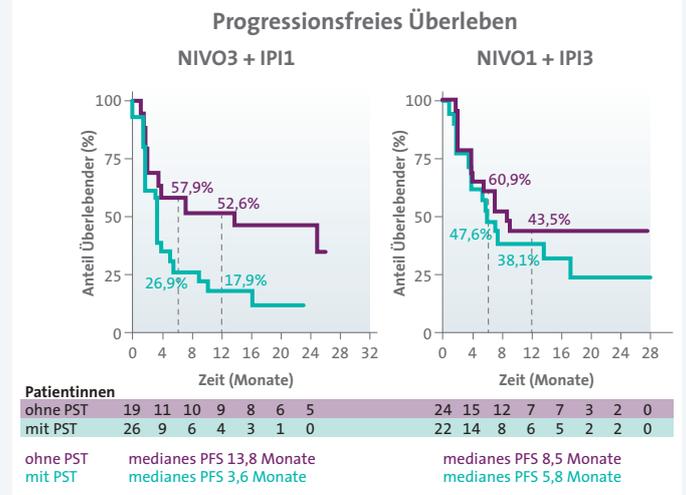


Abbildung 3: Progressionsfreies Überleben in CheckMate 358 für NIVO3+IPI1 (links) sowie NIVO1+IPI3 (rechts). Verglichen werden jeweils Patientinnen ohne vorherige und mit vorheriger systemischer Therapie (PST). Adaptiert nach [3].

Literatur

- [1] Tewari KS, Sill MW, Penson RT, et al. (2017) Bevacizumab for advanced cervical cancer: final overall survival and adverse event analysis of a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial (Gynecologic Oncology Group 240). Lancet 390(10103):1654-1663
- [2] Marth C, Landoni F, Mahner S, et al. (2017) Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 28(suppl\_4):iv72-iv83
- [3] Naumann RW, Oaknin A, Meyer T, et al. (2019) Efficacy and safety of nivolumab (Nivo) + ipilimumab (Ipi) in patients (pts) with recurrent/metastatic (R/M) cervical cancer: Results from CheckMate 358. Abstr LBA62

# Mammakarzinom



## Frühes Mammakarzinom

Dr. med. Friederike Hagemann  
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
Klinikum der Universität München

**Auch in der Frauenheilkunde gab es beim ESMO-Kongress 2019 eine Reihe wichtiger Ergebnisse. Besonders beeindruckend sind die Erfolge der kombinierten Immun- und Chemotherapie beim frühen TNBC und die klinischen Ergebnisse in der Hochrisikogruppe der TailorX-Studie. Wichtige Einsichten gab es zum (vorübergehenden) PNP-Auftreten nach postneoadjuvanter T-DM1-Therapie im Rahmen der KATHARINE-Studie, zur targeted axillary dissection, zur Chemotherapie-induzierten Ovarsuppression bei jungen Patientinnen und zur verbesserten Versorgung von Patientinnen zwischen 65 und 75 Jahren.**

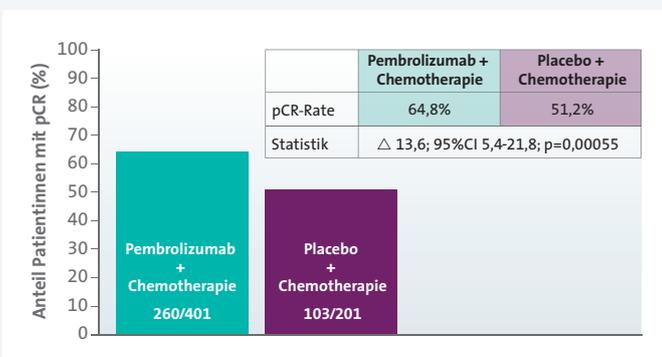


Abbildung 1: Pathologische Komplettremission (pCR) in Brust und Lymphknoten bei 602 Patientinnen in der Studie KEYNOTE-522. Adaptiert nach [4].

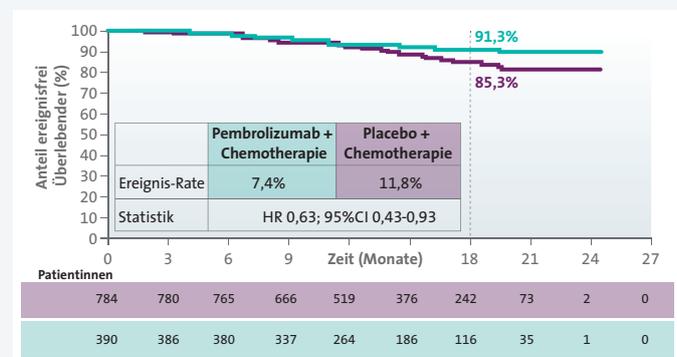


Abbildung 2: Ergebnis einer Interims-Analyse zum ereignisfreien Überleben in der Studie KEYNOTE-522. Adaptiert nach [4].

### Immuntherapie plus Chemotherapie beim frühen TNBC

Im Presidential Symposium II stellte Peter Schmid die Studie KEYNOTE-522 vor, eine prospektiv randomisierte doppelblinde Phase-III-Studie zum frühen tripelnegativen Mammakarzinom [4]. Das tripelnegative Mammakarzinom ist eine besonders aggressive Brustkrebsform und zeigt die Tendenz zum frühen Rezidiv. Das Standardvorgehen ist die neoadjuvante Chemotherapie mit darauffolgender Operation. Bei Erreichen einer pathologischen Komplettremission (pCR) ist die Heilungswahrscheinlichkeit sehr gut.

In KEYNOTE-522 wurden 1174 Patientinnen mit frühem Mammakarzinom 2:1 randomisiert, um eine neoadjuvante Chemotherapie mit Anthrazyklinen, Taxanen und Platin entweder mit Pembrolizumab oder mit Placebo zu erhalten. Nach Abschluss der Chemotherapie erfolgte die Operation. Nach abgeschlossener Operation erhielten die Patientinnen 9 Zyklen einer adjuvanten Therapie mit Pembrolizumab oder Placebo. Endpunkte der Studie waren das Erreichen einer pCR und das ereignisfreie Überleben (EFS). Nach einem medianen Follow-up von 15,5 Monaten zeigte die Analyse der ersten 602 Patientinnen eine Erhöhung der pCR-Rate im Pembrolizumab-Arm von 13,6%: 64,8% versus 51,2%; p = 0,00055 (Abb. 1). Die vorläufigen Daten einer EFS-Interims-Analyse waren ebenfalls ermuti-

gend: Beim ereignisfreien 18-Monats-Überleben zeigte sich ein Vorteil für Pembrolizumab von 6%: 91,3% versus 85,3% (Abb. 2).

Grad-3/4- Nebenwirkungen kamen in beiden Armen mit vergleichbarer Häufigkeit vor. Die Anti-PD-1-Therapie mit Pembrolizumab ist die erste Immuntherapie in Kombination mit neoadjuvanter Chemotherapie, die signifikant die pCR-Rate beim frühen tripelnegativen Mammakarzinom senken konnte. Der Therapieerfolg war unabhängig vom PD-L1-Status.

**KEYNOTE-522 zeigt, dass eine Immuntherapie auch im Frühstadium des tripelnegativen Mammakarzinoms wirksam ist.**

### Klinische Ergebnisse in der Hochrisikogruppe der TailorX-Studie

In der Sitzung mit freien Vorträgen wurden unter anderem die Daten zur TailorX-Studie – in Bezug auf die Hochrisikogruppe – vorgestellt [5]. Die Daten zur intermediären Risikogruppe waren bereits beim ASCO 2018 präsentiert worden. Sie belegten, dass Patientinnen mit intermediärem Risiko ohne Einbuße in den Heilungschancen auf eine Chemotherapie verzichten können. In der Hochrisikogruppe

mit einem Recurrence Score von 26–100 sieht das anders aus. Eine Chemotherapie plus endokrine Therapie verbessert signifikant das rezidivfreie Langzeit-Überleben bei Frauen mit Hochrisiko-Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom.

Die Daten der Hochrisikogruppe zeigten bei 86,8% der Patientinnen, die mit einer Chemotherapie, gefolgt von einer endokrinen Therapie behandelt wurden, ein fernmetastatenfreies Überleben (DDFS) nach 9 Jahren. In einem Vergleichskollektiv aus der Studie NSABP-B20 erreichten unter alleiniger endokriner Therapie lediglich 65,4% der Patientinnen ein DDFS [5].

**Die Daten zur Hochrisikogruppe in der TailorX-Studie bestätigen ein weiteres Mal, dass Patientinnen mit hohem Rückfallrisiko von einer Kombination aus Chemotherapie und endokriner Therapie profitieren.**

Die Daten belegen aber auch die Notwendigkeit, neue Therapiekonzepte zu entwickeln und neue Substanzen in die neoadjuvante und adjuvante Therapie des Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Mammakarzinoms zu integrieren, insbesondere für Patientinnen in der Hochrisiko-Situation. Hierzu ist die Durchführung weiterer Studien notwendig. Seit Sommer 2019 wird am LMU-Brustzentrum dazu die Studie ADAPTcycle angeboten, die die Integration eines CDK4/6-Inhibitors (Ribociclib) in die Therapie prüft.

### Vorübergehende PNP in der KATHARINE-Studie

Zudem wurden die Ergebnisse zur Ausprägung von Polyneuropathien bei T-DM1 versus Trastuzumab nach neoadjuvanter Chemotherapie im Rahmen der KATHARINE-Studie vorgestellt [6]. Die KATHARINE-Studie hatte zeigen können, dass Patientinnen mit HER2-positivem Mammakarzinom, die nach neoadjuvanter Chemotherapie keine pCR erreicht haben, postneoadjuvant von der Therapie mit T-DM1 (im Vergleich zu Trastuzumab) im Sinne eines signifikant verlängerten invasiven erkrankungsfreien Überlebens (IDFS, invasive disease free survival) profitieren. Das 3-Jahres-IDFS betrug im T-DM1-Arm 88,3%, im Trastuzumab-Arm 77,0% (HR 0,5; 95%CI 0,39–0,64;  $p < 0,0001$ ).

Beim ESMO-Kongress 2019 wurden nun Daten zum Auftreten von Polyneuropathien (PNP) vorgestellt. Ungeachtet einer bereits bei Baseline vorliegenden Neuropathie zeigte sich eine periphere Neuropathie im T-DM1-Arm etwa doppelt so häufig wie im Trastuzumab-Arm: 36,3% versus 17,5% bei vorliegender Baseline-Neuropathie und 31,1% versus 16,8% bei fehlender Baseline-Neuropathie. Die Nebenwirkung trat bei den meisten Patientinnen allerdings nur vorübergehend auf, bei 64% bis 82% von ihnen bildete sie sich komplett zurück [6].

**In Anbetracht des Überlebensvorteils von T-DM1 muss die klinische Relevanz des PNP-Auftretens als relativ eingestuft werden. Patientinnen sollten im Vorfeld allerdings entsprechend informiert werden. Ein proaktives Nebenwirkungsmanagement in Bezug auf PNP sollte bereits bei der Taxangabe begonnen werden.**

### Poster: Axilläre Dissektion, CTX-induzierte Ovarsuppression, ältere Patientinnen

In der Postersession gab es ebenfalls einige interessante Beiträge, unter anderem die folgenden drei Highlights:

Die **SENTA-Studie** von Mattea Reinisch et al. belegte die Durchführbarkeit einer targeted axillary dissection (TAD) in einem Real-world-Setting [3]. Die ermittelte Falsch-negativ-Rate von 4,3% erscheint akzeptabel. Zur endgültigen Beurteilung der TAD sind jedoch weitere Untersuchungen notwendig.

Das Poster von Jenny Furlanetto et al. belegt den positiven Einfluss einer **Chemotherapie-induzierten Ovarsuppression (CIOF)** auf das Outcome von Hormonrezeptor-positivem Brustkrebs [2]. Patientinnen mit einer CIOF nach A/T-basierter Chemotherapie profitieren im Sinne eines verlängerten DFS, speziell Frauen mit Hormonrezeptor-positivem frühem Brustkrebs und/oder einem Lebensalter  $< 30$  Jahre. Der DFS-Vorteil übersetzt sich offenbar auch in einen OS-Vorteil für junge Patientinnen, ähnlich wie im SOFT-TRIAL.

Das Poster von Nienke de Glas et al. beschäftigte sich mit dem verlängerten Überleben von **Brustkrebs-Patientinnen im Alter von 65 bis 75 Jahren** im Stadium III. Dies ist voraussichtlich durch optimierte systemische Therapie erzielt worden [1]. Die Schlussfolgerung: Eine Untertherapie muss bei fitten älteren Patientinnen unbedingt vermieden werden.

Insgesamt war der ESMO-Kongress 2019 eine wichtige Veranstaltung mit interessanten Daten und vielen Highlights. Die Therapie- und Versorgungsmöglichkeiten unserer Patientinnen und Patienten entwickeln sich stetig weiter. Das zeigt, wie wichtig die Teilnahme an Studien ist. Eine Auswahl aktueller Studien am LMU-Brustzentrum findet sich unter [www.lmu-brustzentrum.de](http://www.lmu-brustzentrum.de).

#### Literatur

- [1] De Glas N, Bastiaannet E, de Boer A, et al. (2019) Improved survival of older patients with advanced breast cancer due to an increase in systemic treatments – a population-based study. ESMO 2019, 181PD
- [2] Furlanetto J, Nekljudova V, Schneeweiss A, et al. (2019) Impact of Chemotherapy-induced Ovarian Failure (CIOF) on Disease-free Survival (DFS) and Overall Survival (OS) in Young Women with Early Breast Cancer (EBC). ESMO 2019, 180PD
- [3] Reinisch M, Heil J, Rüländ A, et al. (2019) Prospective, multicenter registry trial to evaluate the clinical feasibility of targeted axillary dissection (TAD) in patients (pts) with breast cancer (BC) and core biopsy proven axillary involvement (cN&#x0002B;). ESMO 2019, 177PD
- [4] Schmid P, Cortés J, Dent R, et al. (2019) KEYNOTE-522: Phase 3 study of pembrolizumab (pembro) + chemotherapy (chemo) vs placebo (pbo) + chemo as neoadjuvant treatment, followed by pembro vs pbo as adjuvant treatment for early triple-negative breast cancer (TNBC). ESMO 2019, LBA8\_PR
- [5] Sparano JA, Gray RF, Makower DF, et al. (2019) Clinical Outcomes in Early Breast Cancer With a High 21-Gene Recurrence Score of 26 to 100 Assigned to Adjuvant Chemotherapy Plus Endocrine Therapy A Secondary Analysis of the TAILORx Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol doi:10.1001/jamaoncol.2019.4794
- [6] Untch M, Geyer C, Huang C, et al. (2019) Peripheral neuropathy (PN), thrombocytopenia (TCP) and central nervous system (CNS) recurrence: an update of the phase III KATHERINE trial of post-neoadjuvant trastuzumab emtansine (T-DM1) or trastuzumab (H) in patients (pts) with residual invasive HER2-positive breast cancer (BC). ESMO 2019, LBA19

# Mammakarzinom



## Fortgeschrittenes Mammakarzinom

Dr. med. Franziska Kotzur  
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde der Technischen Universität München

Zur Therapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms wurden beim ESMO 2019 etliche interessante Arbeiten präsentiert. Im Folgenden werden die wichtigsten Daten zu den Studien MONARCH-2, MONALEESA-3, MonarcHER und KEYNOTE-119 zusammengefasst.

### HR-positives, HER2-negatives Mammakarzinom: CDK4/6-Inhibitoren Abemaciclib und Ribociclib

Für das Hormonrezeptor-positive, HER2-negative Mammakarzinom wurden beim ESMO-Kongress 2019 die vielversprechenden Überlebensdaten der MONARCH-2- und der MONALEESA-3-Studie vorgestellt. Die **MONARCH-2-Studie** untersuchte den CDK4/6-Inhibitor Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant. 669 prä- und postmenopausale Patientinnen wurden 2:1 randomisiert in einen Studienarm mit Abemaciclib plus Fulvestrant und einen Kontrollarm mit Fulvestrant allein. Prämenopausale Patientinnen erhielten außerdem GnRH-Analoga zur Ovarsuppression. Einschlusskriterium war die endokrine Resistenz, definiert entweder durch ein Rezidiv innerhalb 1 Jahres nach adjuvanter endokriner Therapie oder durch Progress unter endokriner Erstlinientherapie in der Metastasierung. Von der Studie ausgeschlossen waren Patientinnen, die bereits eine Chemotherapie in der Metastasierung erhalten hatten. Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS), sekundärer Endpunkt das Gesamtüberleben (OS).

Beim medianen PFS zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen dem Abemaciclib-Arm und dem Kontrollarm von 16,9 Monaten versus 9,3 Monaten: HR 0,54; 95%CI 0,45–0,65; p<0,0001. Auch

das mediane Gesamtüberleben (OS) war im Studienarm signifikant verlängert: 46,7 Monate versus 37,3 Monate; HR 0,76; 95%CI 0,61–0,95; p=0,014 (Abb. 1). In der Subgruppe der Patientinnen mit viszeralen Metastasen, die insgesamt eine schlechtere Prognose hatten, zeigte sich ebenfalls ein verlängertes medianes OS: 40,3 versus 32,2 Monate (HR 0,68; 95%CI 0,51–0,89). Die häufigste Nebenwirkung bei den mit Abemaciclib therapierten Patientinnen war mit 87,1% versus 27,8% die Diarrhö. Von Bedeutung waren außerdem Neutropenie (49,7% versus 4,0%), Übelkeit (49,2% versus 25,1%) und Fatigue (42,9% vs. 25,1%) [1].

Ein ähnliches Studiendesign wies die **MONALEESA-3-Studie** zu dem CDK4/6-Inhibitor Ribociclib auf: 726 postmenopausale Patientinnen erhielten nach 2:1-Randomisierung entweder Ribociclib plus Fulvestrant oder Fulvestrant allein. Die Patientinnen durften in der Metastasierung zuvor eine endokrine Therapielinie, aber keine Chemotherapie erhalten haben. Auch hier konnten signifikante Unterschiede sowohl zum primären Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) als auch zum sekundären Endpunkt Gesamtüberleben (OS) zugunsten der Kombination mit Ribociclib gezeigt werden: Das mediane PFS war im Studienarm um 7,8 Monate verlängert: 20,6 versus 12,8 Monate; HR 0,59; 95%CI 0,49–0,71; p<0,001. Bezogen auf das Gesamtüberleben wurde der Median im Ribociclib-Arm noch nicht er-

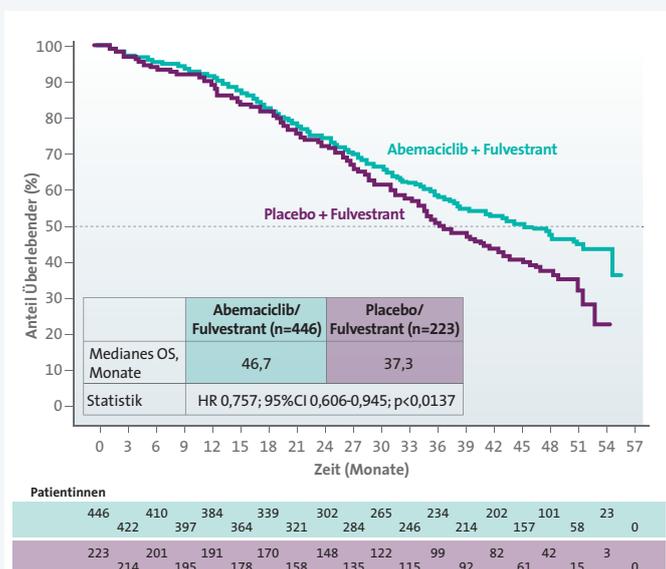


Abbildung 1: Gesamtüberleben in der Studie MONARCH-2. Adaptiert nach [1].

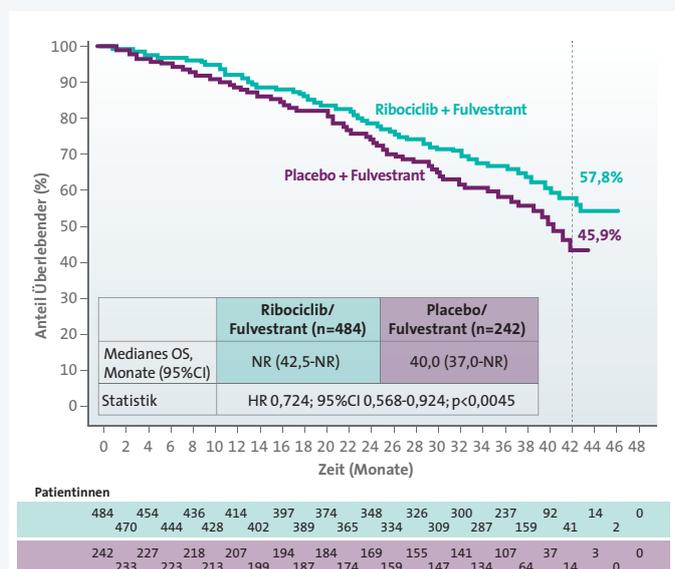


Abbildung 2: Gesamtüberleben in der Studie MONALEESA-3. Adaptiert nach [2].

reicht. Nach 42 Monaten lebten im Ribociclib-Arm noch 57,8% der Patientinnen, im Kontrollarm 45,9%: HR 0,72; 95% CI 0,57–0,92;  $p=0,0045$  (Abb. 2). Die Ergebnisse bestätigten sich in den Subgruppen der therapie-naiven und endokrin resistenten Patientinnen [2].

**Die Daten der Studien MONARCH-2- und MONALEESA-3 bestätigen den großen Nutzen der mit CDK4/6-Inhibitoren kombinierten endokrinen Therapie und unterstützen deren Einsatz ab der Erstlinie.**

### HR-positives, HER2-positives Mammakarzinom: CDK4/6-Inhibitor Abemaciclib in Kombination mit Trastuzumab und Fulvestrant

Vielversprechende Daten zum vorbehandelten HER2-positiven Mammakarzinom wurden von Tolaney et al. vorgestellt: Die Phase-II-Studie MonarchHER untersuchte die Kombination aus dem CDK4/6-Inhibitor Abemaciclib und Trastuzumab mit oder ohne Fulvestrant im Vergleich zur Standardtherapie. Einbezogen wurden 237 Patientinnen mit HR-positivem und HER2-positivem Mammakarzinom, die mindestens 2 Vortherapien absolviert hatten, darunter 1 Taxan- und 1 T-DM1-Therapie. Diese wurden 1:1:1 in drei Arme randomisiert:

- Arm A: Abemaciclib + Trastuzumab + Fulvestrant
- Arm B: Abemaciclib + Trastuzumab
- Arm C: Trastuzumab + Standard-Chemotherapie

Im Arm A ergab sich gegenüber dem Kontrollarm C ein verlängertes progressionsfreies Überleben: 8,3 versus 5,7 Monate; HR 0,67; 95%CI 0,45–1,00;  $p=0,0253$ . Zwischen Arm B und Arm C wurde kein Unterschied im PFS festgestellt (Abb. 3) [3].

**Diese Daten geben einen vielversprechenden Ausblick auf zukünftige Therapieoptionen für das mehrfach vortherapierte HER2-positive Kollektiv.**

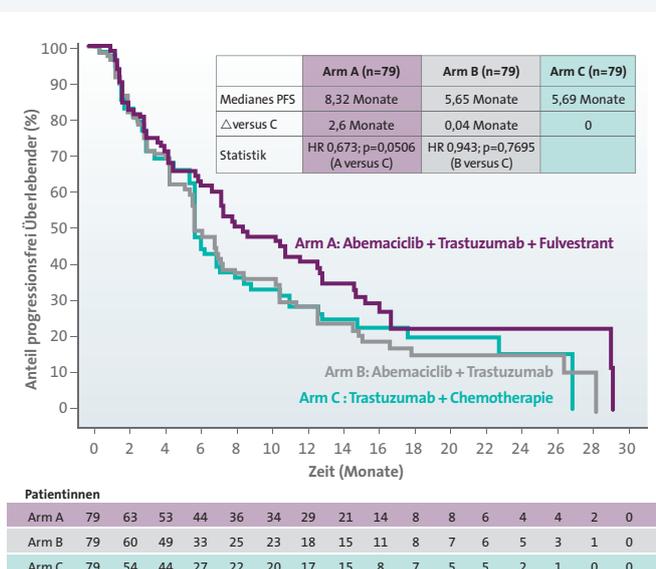


Abbildung 3: Progressionsfreies Überleben in der MonarchHER-Studie. Adaptiert nach [3].

### Tripelnegatives Mammakarzinom: PD-1-Inhibitor Pembrolizumab

Mit der KEYNOTE-119 wurde eine Phase-III-Studie zur Monotherapie mit dem PD-1-Inhibitor Pembrolizumab beim metastasierten tripelnegativen Mammakarzinom vorgestellt. 600 Patientinnen mit 1 oder 2 Vortherapien in der metastasierten Situation erhielten entweder Pembrolizumab oder eine durch den Studienarzt gewählte Chemotherapie. Zur Auswahl standen Capecitabin, Eribulin, Gemcitabin oder Vinorelbin.

Primäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben (OS) in der Intent-to-treat-Population (ITT) und in den Subgruppen mit einem PD-L1-Combined-Positive-Score (CPS)  $\geq 1$  und  $\geq 10$ . In allen drei Gruppen ergab sich kein signifikanter Überlebensvorteil im Pembrolizumab-Arm, das Studienziel wurde somit nicht erreicht. Allerdings zeigte sich ein Trend zu besserer Effektivität von Pembrolizumab in den Subgruppen mit höherem PD-L1-CPS (Abb. 4). Die Inzidenz höhergradiger Nebenwirkungen war im Pembrolizumab-Arm niedriger als im Kontrollarm [4].

**Trotz des aktuell verpassten primären Endpunktes könnten die Ergebnisse der KEYNOTE-119-Studie Hypothesen für zukünftige Forschungsansätze zu Checkpoint-Inhibitoren beim tripelnegativen Mammakarzinom eröffnen.**

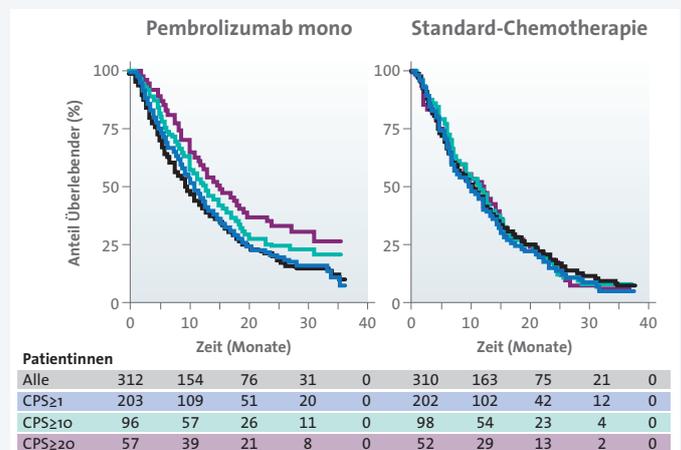
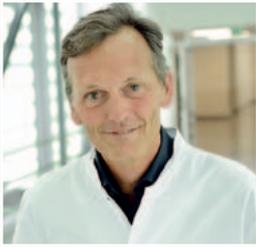


Abbildung 4: Gesamtüberleben stratifiziert nach PD-L1-Combined-Positive-Score (CPS) in der Studie KEYNOTE-119. Vergleich zwischen Pembrolizumab-Monotherapie und Standard-Chemotherapie. Adaptiert nach [4].

#### Literatur

- [1] Sledge GW Jr, Toi M, Neven P, et al. (2019) The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy - MONARCH 2: A Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol e194782
- [2] Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. (2019) Overall survival results of the Phase III MONALEESA-3 trial of postmenopausal patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor 2-negative advanced breast cancer treated with Fulvestrant ± Ribociclib. ESMO Congress 2019. Abstr LBA7\_PR
- [3] Tolaney SM, Wardly AM, Zambelli S, et al. (2019) MonarchHER: A randomized phase II study of abemaciclib plus trastuzumab with or without fulvestrant versus trastuzumab plus standard-of-care chemotherapy in women with HR+, HER2+ advanced breast cancer. ESMO Congress. Abstr LBA23
- [4] Cortés J, Lipatov O, Im S-A, et al. (2019) KEYNOTE-119 Phase III study of pembrolizumab (pembro) versus single-agent chemotherapy (chemo) for metastatic triple negative breast cancer (mTNBC). ESMO Congress Abstr LBA21

# Interventionelle Verfahren



## Der interventionell-radiologische, interdisziplinäre Werkzeugkasten

SIRT, RFA, CT-Brachytherapie & Co.

Prof. Dr. med. Jens Ricke, Klinik und Poliklinik für Radiologie, Klinikum der Universität München

Interventionelle, bildgeführte Verfahren gewinnen aufgrund ihrer minimalen Invasivität und schnellen Innovationszyklen erheblich an Aufmerksamkeit und klinischer Bedeutung. Mittlerweile ist eine ganze Reihe von Verfahren verfügbar, die einen Werkzeugkasten für ganz unterschiedliche, individuelle Patientensituationen generieren. Als erste Leitlinie hatte die ESMO 2016 diesen Werkzeugkasten in ihre Empfehlungen für das metastasierte kolorektale Karzinom (mCRC) integriert – sowohl in der oligometastasierten wie auch in der palliativen Therapiesituation.

Zu unterscheiden sind insbesondere lokale von lokoregionären Verfahren. Während lokale Verfahren wie beispielsweise die Radiofrequenzablation (RFA), die stereotaktische Bestrahlung (SBRT) oder die CT-gesteuerte Brachytherapie auf vollständige lokale Kontrolle zielen (Vollremission), werden lokoregionäre Verfahren wie die Y90-Radioembolisation (SIRT) bei diffuseren Tumorverteilungen innerhalb eines Organsystems mit dem Ziel einer partiellen Remission eingesetzt (Abb. 1).

Wichtigster Vertreter der lokoregionär-ablativen Eingriffe ist die Y90-Radioembolisation (*Selective Internal Radiation Therapy*, SIRT). Rein technisch gesehen erlaubt der Werkzeugkasten den Einsatz gezielter Tumorthherapie im Rahmen ganz unterschiedlicher Behandlungsstrategien und in verschiedenen Erkrankungsstadien von Patienten mit soliden metastasierten Tumoren. Das Spektrum reicht von oligometastasierten Tumoren über Konsolidierungsstrategien (Chemopause) bis hin zur Palliation in fortgeschrittenen Tumorstadien.

## Lokale Tumorablation

### Thermische Ablation

Die Radiofrequenzablation (RFA) ist ein in den 1990er-Jahren eingeführtes Verfahren zur vollständigen lokalen Tumordestruktion. Eine Weiterentwicklung stellt die Mikrowellenablation dar. Derzeit werden die Verfahren trotz technischer Unterschiede klinisch als etwa gleichwertig angesehen. Die Domäne der Verfahren liegt in der Ablation von Leber- und Lungentumoren. Bei eindeutig kurativer Ausrichtung und Eignung der Patienten wird üblicherweise die Resektion als etabliertes Verfahren gegenüber der Ablation bevorzugt.

Einen Einblick in die Möglichkeiten der RFA im Vergleich zur chirurgischen Resektion erlaubt beispielsweise eine Publikation von Tanis et al. von 2014 [11]. Die Gruppe hat die Rohdaten der EPOC-Studie und der CLOCC-Studie mit identischen Chemotherapie-Armen beim mCRC miteinander verglichen. Herangezogen wurden Patienten aus der EPOC-Studie mit hepatischer Resektion und aus der CLOCC-Studie mit Radiofrequenzablation hepatischer Läsionen.

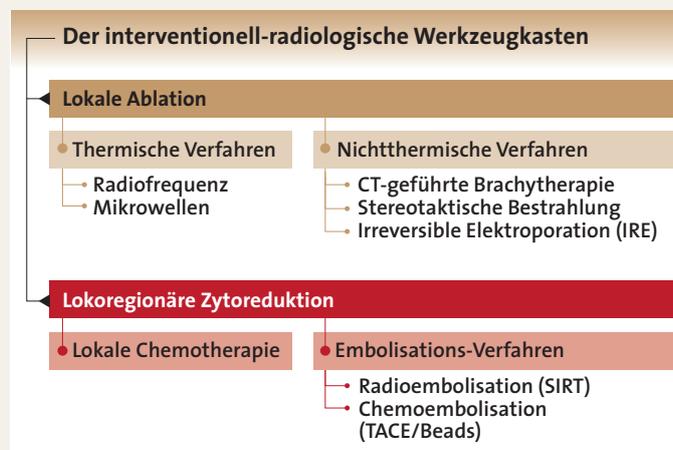


Abbildung 1: Der Werkzeugkasten ablativer, bildgeführter Verfahren. Unterschieden werden Verfahren für die vollständige lokale Ablation (links) sowie lokoregionäre Verfahren zur Erreichung einer partiellen Remission (rechts). SBRT Stereotaktische Bestrahlung, SIRT Selektive Interne Radio-Therapie, TACE Transarterielle Chemoembolisation. Adaptiert nach [13].

Über alle Läsionen betrachtet lag die Rate der R0-Resektionen beziehungsweise die Lokalrezidiv-freie Rate für die Chirurgie bei 93,5% und für die Radiofrequenzablation bei 94%. Interessanterweise lag die R1-Resektionsrate bei Läsionen über 3 cm für die chirurgische Resektion bei 0%, wohingegen bei Läsionen unter 3 cm eine R1-Resektionsrate von 6,1% vermerkt wurde. Bei der Radiofrequenzablation verhielt es sich genau umgekehrt: bei Läsionen über 3 cm lag die Lokalrezidivrate bei 21,4%, bei Läsionen unter 3 cm bei 2,9%. Die Erklärung hierfür dürfte sein, dass die Patienten in der EPOC-Studie mit großen Tumoren eine ausgedehntere Leberteilresektion, etwa eine Hemihepatektomie mit naturgemäß großem Sicherheitssaum durchliefen, wohingegen bei kleinen Herden gehäuft atypische Resektionen durchgeführt wurden. Die Radiofrequenzablation verliert mit einem Schwellwert von etwa 3 cm an Effektivität im Sinne eines steigenden Lokalrezidivrisikos.

### Nichtthermische Ablation

Die CT-gesteuerte Brachytherapie zählt wie die stereotaktische Bestrahlung (Stereotactic Body Radiation Therapy, SBRT) zu den hochkonformalen, hypofraktionierten strahlentherapeutischen Verfahren. Die CT-gesteuerte



Brachytherapie wird interdisziplinär zwischen Strahlentherapie und interventioneller Radiologie durchgeführt. Sie basiert auf der Dosisexposition von innen nach außen (durch Katheter im Tumor selbst) und bedingt so auch gegenüber stereotaktischer Bestrahlung eine geringere Dosisexposition umgebender gesunder Strukturen [3]. Vorteilhaft ist dies insbesondere bei sehr großen Tumoren oder bei einer Vielzahl von Tumoren in Leber oder Lunge. Unstrittig ist demgegenüber die geringere Invasivität der stereotaktischen Bestrahlung durch den Verzicht auf eine Katheter-Einbringung, sodass der Einsatz des jeweiligen Verfahrens individuell abzuwägen ist. Bei sehr großen Tumoren jenseits der für die SBRT etablierten maximalen Größe von 4–6 cm erreicht die Brachytherapie lokale Kontrollraten von 90% nach 12 Monaten für metastasierte kolorektale (bis 13,5 cm) beziehungsweise hepatozelluläre (bis 10 cm) Karzinome [4, 6].

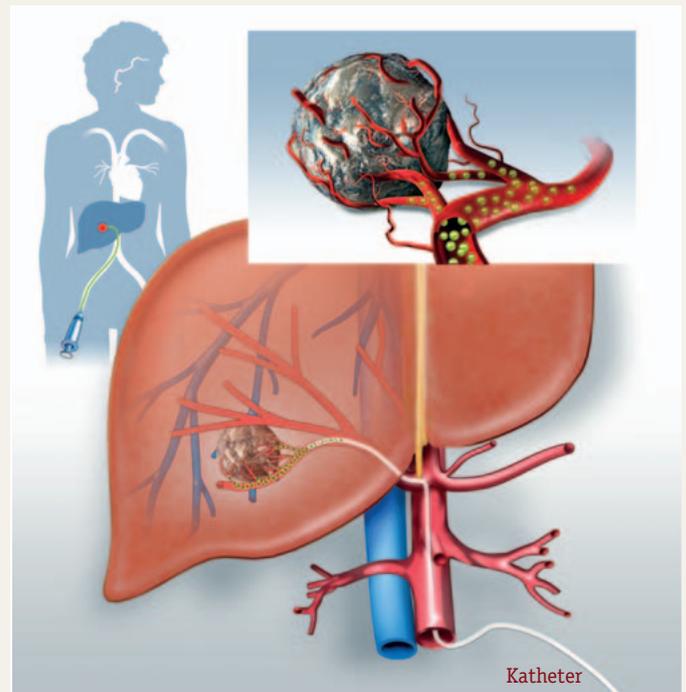
## Lokoregionäre Tumorablation

### SIRT (Y90-Radioembolisation)

Für die lokoregionär in der Leber zugelasene SIRT ist eine Reihe neuer Daten verfügbar, die die Indikationsstellung erleichtern. Die SIRT ist ein kombiniert radiologisch-nuklearmedizinisches Verfahren, bei dem ein an Mikrosphären gekoppelter Betastrahler ( $^{90}\text{Yttrium}$ ) zur Behandlung primärer oder sekundärer Lebermalignome selektiv über die Leberarterie appliziert wird. Randomisierte Studien liegen für das metastasierte, chemo-naive kolorektale Karzinom und das hepatozelluläre Karzinom vor. SIRFLOX ist eine prospektive Multicenterstudie, die – als Phase-III-Studie konzipiert – den additiven Wert der Y90-Radioembolisation mit Stärke-Mikrosphären (SIR-Spheres<sup>®</sup>) bei nichtresektablen Lebermetastasen des kolorektalen Karzinoms untersucht hat. Eingeschlossen wurden 530 chemo-naive Patienten, die mit mFolFox6 (optional kombiniert mit Bevacizumab) behandelt und für SIRT versus keine SIRT randomisiert wurden. Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben. Eingeschlossen wurden unter anderem Patienten mit extrahepatischer Metastasierung: bis zu 5 Lungenmetastasen  $\leq 1$  cm oder singuläre Lungenmetastase  $\leq 1,7$  cm oder Lymphknotenmetastasen  $< 2$  cm in einer anatomischen Region.

Die Randomisierung von 267 gegen 263 Patienten (mit/ohne SIRT) erfolgte 1:1. Bei 46% und 44% der Patienten war das Primum in situ belassen; 39% und 40% der Patienten wiesen extrahepatische Metastasen auf, 27% und 30% eine hepatische Tumorlast  $> 25\%$ . Der Anteil synchroner Metastasierung lag bei 87% und 90%. Der primäre Endpunkt progressionsfreies Überleben wurde verfehlt: das mediane PFS bezogen auf alle Läsionen betrug im SIRT-Arm 10,7 und im Kontrollarm 10,2 Monate (HR 0,93; 95%CI 0,77–1,22;  $p=0,43$ ). Das mediane PFS bezogen auf hepatische Läsionen war dagegen signifikant von 12,6 (Kontrolle) auf 20,5 Monate (SIRT) verlängert: HR 0,69; 95%CI 0,55–0,90;  $p=0,002$  [14].

Eine Überlebensverlängerung durch die Kombination aus SIRT mit Chemotherapie bestätigte sich nicht in der gepoolten Analyse dreier fast identischer Studien (SIRFLOX, FOXFIRE, FOXFIRE global) mit insgesamt 549 (Chemo allein) gegen 544 Patienten (Chemo plus SIRT) [16]. In der Subpopulation der rechtsseitigen kolorektalen Primären



Die Selektive Interne Radio-Therapie (SIRT) ist ein kombiniert radiologisch-nuklearmedizinisches Verfahren, bei dem ein an Mikrosphären gekoppelter Betastrahler ( $^{90}\text{Yttrium}$ ) zur Behandlung primärer oder sekundärer Lebermalignome selektiv über die Leberarterie appliziert wird. Der Zugang erfolgt über einen Katheter in der Leiste. Die Y90-beladenen Mikrosphären werden über den Katheter langsam verabreicht, gelangen über die Leberarterie in das gut durchblutete Tumorgewebe und bleiben in den kleinen Gefäßen stecken.

fand sich dagegen bei 179 Patienten (24,2% der Gesamtkohorte aus SIRFLOX und FOXFIRE global) ein verlängertes Überleben durch die Kombination mit SIRT (median 22,0 versus 17,1 Monate; HR 0,641;  $p=0,008$ ). Bei den linksseitigen Tumoren fehlte der Überlebensvorteil: 540 Patienten, median 24,6 versus 26,6 Monate; HR 1,120;  $p=0,264$  [2].

**Zusammenfassend wird die SIRT bei metastasiertem CRC in der Erstliniensituation nicht, im Einzelfall aber bei rechtsseitigen Tumoren und insbesondere bei Patienten ohne chemotherapeutische Optionen empfohlen.**

### SIRT in der palliativen Situation von Patienten mit mCRC

Ein anderes Bild ergibt sich in der palliativen Behandlungssituation lebermetastasierter Patienten mit CRC. So empfiehlt beispielsweise die ESMO (European Society of Medical Oncology) den Einsatz der SIRT in der Salvage-Situation für leberdominante Patienten [13]. Diese Empfehlung stützt sich auf multiple Phase-II-Studien, eine randomisierte Studie sowie eine Matched-Pair-Studie, die einen günstigen Einfluss der Y90-Radioembolisation bei leberdominanter Erkrankung annehmen lassen.

Bester et al. [1] haben in einer 224 Patienten umfassenden Kohorte mit kolorektalen Karzinomen einen Vergleich mit 29 weiteren Patienten publiziert, die als Teilnehmer derselben Studienkohorte aus prognostisch nicht relevanten Gründen – wie dem Vorliegen anatomischer Varianten in der leberarteriellen Versorgung, dem Rückzug

# Interventionelle Verfahren

der Konsentierung für eine Radioembolisation o. a. – die SIRT **nicht** erhalten und stattdessen eine best supportive care oder eine alternative Chemotherapie durchlaufen haben. Ergebnis: Der Überlebensvorteil für die SIRT-Patienten war hochsignifikant: medianes OS 11,9 versus 6,6 Monate; HR 0,5;  $p < 0,001$ . Gleichfalls signifikant mit einem medianen OS von 8,3 versus 3,5 Monaten ( $p < 0,001$ ) war der Überlebensvorteil einer Gruppe von refraktären Salvage-Patienten, die in einer Matched-Pair-Analyse eine Y90-Radioembolisation erhalten hatten im Vergleich zu Patienten mit best supportive care [10].

## Einsatz von SIRT beim hepatozellulären Karzinom (HCC)

In den letzten 12 Monaten wurden drei randomisierte Studien zum Einsatz der SIRT beim HCC publiziert. Während SIRVENIB und SARAH Patienten mit fortgeschrittenem HCC (Stadium C der Barcelona-Klassifikation, BCLC) für eine Behandlung mit SIRT oder Sorafenib randomisierten, verglich SORAMIC (eine multizentrische unabhängige, Investigator-initiierte Studie der eigenen Arbeitsgruppe) die Kombination aus SIRT und Sorafenib mit Sorafenib allein. Sowohl SARAH als auch SIRVENIB zeigten ähnliche mediane Überlebenszeiten. In der Studie SARAH lag das mediane Überleben bei 8,0 Monaten (95%CI 6,7–9,9) in der SIRT-Gruppe versus 9,9 Monate (95%CI 8,7–11,4) in der Sorafenib-Gruppe: HR 1,15; 95%CI 0,94–1,41. In der Studie SIRVENIB lag das mediane Überleben bei 8,8 beziehungsweise 10,0 Monaten für SIRT beziehungsweise Sorafenib: HR 1,1; 95%CI 0,9–1,4;  $p = 0,36$ . In den Studien hatten 26% und 28% der Patienten im SIRT-Arm die SIRT meist aus technischen Gründen nicht erhalten.

Auch für die Kombination aus SIRT und Sorafenib wurde in SORAMIC in der Intention-to-treat-Population der primäre Endpunkt einer Überlebenszeitverlängerung verfehlt [5]. Dafür fanden sich in Analysen der Per-protocol-Population für die Kombination aus SIRT mit Sorafenib Überlebensvorteile für Patienten ohne Zirrhose (HR 0,46;  $p = 0,02$ ), für Patienten mit Zirrhosen nichtalkoholischer Genese (HR 0,63;  $p = 0,12$ ) oder Patienten  $\leq 65$  Jahre (HR 0,65;  $p = 0,05$ ).

Aktuell in Begutachtung ist eine Metaanalyse der Per-protocol-Populationen aller drei Studien SARAH, SIRVENIB und SORAMIC, die die Nicht-Unterlegenheit der SIRT gegenüber Sorafenib belegt: das mediane Überleben nach SIRT mit oder ohne Sorafenib in der Folge lag bei 10,2 versus 9,2 Monaten: HR 0,91; 95%CI 0,78–1,05. Treatment-related severe adverse events traten bei 149/515 (28,9%) Patienten nach SIRT und bei 249/575 (43,3%) bei Patienten mit Sorafenib-Monotherapie auf ( $p < 0,01$ ) [15].

**Zusammenfassend spielt für die SIRT-Indikation beim HCC die Leberfunktion eine entscheidende Rolle. In SORAMIC profitierten vermutlich Patienten ohne Zirrhose oder mit gut kompensierter Leberfunktion, einschließlich der Patienten, die vor Einschluss keine transarterielle Chemoembolisation (TACE) bekommen hatten. In SARAH war das kumulative Progressionsrisiko in der Leber deutlich geringer für Patienten in der SIRT- als für solche in der Sorafenib-Gruppe (HR 0,72; 95%CI 0,56–0,93;  $p = 0,0143$ ), ohne jedoch einen Überlebensvorteil zu erbringen. Vermutliche Ursache für den fehlenden Überlebensvorteil ist die partielle**

**Exposition funktionellen Leberparenchyms gegenüber SIRT, die bei signifikanter Vorschädigung zu Leberfunktionseinschränkungen durch fokale RILD (radiation induced liver disease) führen kann. Wichtig ist daher nicht nur die Selektion von Patienten mit guter Leberfunktion für die SIRT, sondern auch geeignete RILD-Prävention durch hochselektive Applikation des  $^{90}\text{Y}$ trium sowie gegebenenfalls medikamentöse Prophylaxe bei Risikopatienten, wie sie kürzlich aus der LMU-Arbeitsgruppe vorgestellt wurde und derzeit weiter klinisch evaluiert wird [9].**

## Weitere SIRT-Indikationen

Neben den Daten zum metastasierten kolorektalen oder dem hepatozellulären Karzinom existieren für die SIRT zu einer Vielzahl von Tumoren einarmige Phase-II-Studien. Kennzeichnend sind hohe Ansprechraten auch in therapierefraktären Situationen, die beispielsweise für das cholangiozelluläre Karzinom zur Aufnahme in Leitlinien (nach Versagen in der Erstlinie) geführt haben [12]. Insbesondere leberdominante Mammakarzinom-Patientinnen weisen Ansprechraten bis zu 60% auch in refraktären Situationen auf, wobei für diese Patientinnen eine RILD-Prophylaxe und der Ausschluss einer diffusen oder gar miliaren Leberaussaat entscheidend ist, um eine Leberdekomensation auszuschließen [7, 8]. Entsprechend sieht auch die aktuelle S3-Leitlinie Mammakarzinom (2017) bei kontrollierter, nicht diffuser extrahepatischer Erkrankung die SIRT als Alternative bei Lebermetastasierung vor.

Für weitere hepatisch metastasierte Tumoren ist aufgrund der limitierten Datenlage eine klare Aussage zum Einfluss der SIRT auf das Gesamtüberleben gleichfalls kaum möglich. Empfehlungen beschränken sich daher in aller Regel auf symptomatische Indikationen, zum Beispiel funktionelle neuroendokrine Tumoren, oder den Einsatz in therapierefraktärer, leberdominanter Salvage-Situation.

## Fazit für die Praxis

In den letzten Jahren wurde durch die interventionelle Radiologie gemeinsam mit der Strahlentherapie und der Nuklearmedizin eine Reihe von Eingriffen entwickelt und etabliert, die auf der Basis radiologischer Bildführung lokale Tumordstrukturen bei minimalem Patiententrauma ermöglichen. Entsprechend offensiver kann auch in palliativer Situation die Indikationsstellung für einen ablativen Eingriff gestellt werden. Unter individuellem Einsatz der verfügbaren Techniken (Werkzeugkasten) bestehen technisch kaum Einschränkungen hinsichtlich Größe oder Lokalisation von Läsionen. Für die fortgeschrittene, diffuse Tumorausbreitung in der Leber steht insbesondere die SIRT zur Verfügung. Als entscheidend für den effektiven Einsatz der SIRT gelten neben der sorgfältigen Selektion der Patienten – unter anderem hinsichtlich der Leberfunktion – auch die sorgfältige Anwendung selektiver Techniken und eine möglicherweise durchzuführende medikamentöse Leberprotektion. Wesentliche Variable für die Auswahl geeigneter Patienten und ablativer Techniken ist die onkologische Strategie, sprich die Bekämpfung einer Oligometastasierung, das Erreichen einer Konsolidierung oder die Beschränkung auf eine Palliation.



# „Den Menschen wieder aufrichten“

Onkologische Reha in der Klinik Professor Schedel, Kellberg/Thyrnau bei Passau

Bereits seit 1960 ist die Klinik Professor Schedel im niederbayerischen Kellberg bei Passau Garant für patientenorientierte, ganzheitliche Rehabilitation. Das Haus wird in zweiter Generation von Professor Hannes Schedel geführt. Der 59-jährige Mediziner war in seinem „ersten Leben“ unter anderem leitender Oberarzt der Klinik für radiologische Diagnostik und Strahlentherapie an der Charité in Berlin. 1996 übernahm er die Leitung der Rehaklinik von seinen Eltern.

## Klinik-Check

### ■ Offizielle Bezeichnung

Klinik Prof. Schedel GmbH  
Prof.-Dr.-Schedel-Straße 2  
94136 Thyrnau-Kellberg  
Telefon: 0 85 01/8 09-0  
Telefax: 0 85 01/8 09-7 55  
E-Mail: [info@klinik-prof-schedel.de](mailto:info@klinik-prof-schedel.de)  
[www.klinik-prof-schedel.de](http://www.klinik-prof-schedel.de)

### ■ Personal

13 Ärzte, davon 5 Fachärzte für Hämato-Onkologie, Urologie und Gynäkologie; 17 Gesundheits- und Krankenpfleger, 7 Experten in Psychoonkologie, Ergotherapie und Diätetik, 19 Beschäftigte in der Physio- und Sporttherapie

### ■ Beziehungen zum TZM

Assoziierte Klinik des Tumorzentrums München

### ■ Ausstattung

205 Zimmer mit 245 Betten, Schwimmbad, Fitnesscenter, Gymnastikhalle, Gruppen- und Entspannungsräume, 3 Vortragsräume, Diätlehrküche, Cafeteria, großer Klinikpark mit schottischen Hochlandrindern, Fischweihern und einer Aroniapflanzung

Das die Klinik in ihrer Bezeichnung nach wie vor den Namen ihrer Gründer trägt, sei kein Zufall, erzählt Hannes Schedel. Seine Eltern haben 1957 das damalige Sanatorium in Kellberg gekauft und zur Klinik ausgebaut, weil sie die medizinische Notwendigkeit sahen, nicht in erster Linie, weil sie ein bestimmtes Geschäftsmodell verfolgten. Seit in Kellberg 1839 eine eisenhaltige Quelle entdeckt worden war, wurden dort mehr oder weniger qualifizierte Badekuren angeboten. Der Klinikbetrieb der Familie Schedel startete 1960. Hauptzielgruppe waren seinerzeit frisch Operierte sowie Mütter, die sich von den Strapazen einer Geburt erholen mussten.

### Medizinischer Nutzen wichtiger als das Geschäftsmodell

Mit der Übernahme der Klinik durch Professor Hannes Schedel ging die weitere Spezialisierung auf onkologische Rehabilitationsmaßnahmen einher. Seit 2010 ist das Haus auch assoziierte Klinik des Tumorzentrums München. Eingebettet in die traumhafte Landschaft des Passauer Landes bietet die Klinik heute das gesamte Spektrum rehabilitativer Leistungen. Ärzte, Psychologen, Ergo-, Physio- und Sporttherapeuten sowie Ernährungsex-

perten, Gesundheits- und Krankenpfleger kümmern sich um das Wohl von bis zu 200 Patienten, die hier behandelt werden können.

Das Ziel jeder Behandlung besteht darin, in einem individuell festgelegten Programm Patienten sozusagen wieder aufzurichten, sie mit Hilfe eines multiprofessionellen Teams wieder fit zu machen für die Anforderungen ihres Alltags. Ganz in diesem Sinn will Hannes Schedel auch das Logo der Klinik verstanden wissen: „Die drei sich aufrichtenden Säulen stehen für den idealen Verlauf eines Aufenthalts bei uns“.

Menschen mit unterschiedlichen Beeinträchtigungen sollen in Kellberg Kraft tanken und ganz konkret befähigt werden, mit den Anforderungen ihres Alltags klarzukommen, um nach Abschluss der Maßnahme gestärkt und zuversichtlich die Heimreise anzutreten.

### Anschlussrehabilitation und Rehabilitation nach Tumorerkrankungen

Die große Mehrheit der Patienten in Kellberg sind Menschen mit Krebs, die ihre Akutbehandlung abgeschlossen



Porträt



haben. Sie absolvieren eine sogenannte Anschlussheilbehandlung (AHB siehe Kasten Seite 30) und auf die jeder Krebspatient Anspruch hat. Nicht selten werde eine AHB auch direkt nach der operativen Versorgung verordnet, so Schedel. Das sei immer dann der Fall, wenn wie bei vielen Prostatektomien Strahlen- oder medikamentöse Therapien nicht notwendig sind oder wenn Patienten sich vor der Fortsetzung der Behandlung zunächst von ihrer Operation erholen müssten.

Eine Anschlussrehabilitation sollten Patienten in aller Regel 14 Tage nach der Operation oder nach Abschluss der Akutbehandlung antreten. Davon abzugrenzen ist die onkologische Rehabilitation, genauer: die Rehabilitation nach Tumorerkrankungen. Diese Maßnahme kann auf Antrag innerhalb eines Jahres nach Ende der Akutbehandlung durchgeführt und gegebenenfalls als Festigungskur innerhalb von zwei Jahren wiederholt werden (siehe „Nachgefragt“ nebenstehend).

### Wie kommt man in eine Rehaklinik?

Egal, ob Anschlussrehabilitation oder Rehabilitation nach Tumorerkrankungen: Beide Maßnahmen müssen durch den Patienten beantragt werden. Am Ende eines Krankenhausaufenthalts geschieht das in aller Regel im Austausch mit dem Kliniksozialdienst, der alle Formalitäten übernimmt. Will man als Patient das gesetzlich verankerte Wunsch- und Wahlrecht wahrnehmen, sollte man darauf schon im Gespräch mit dem Sozialdienst hinweisen.

Wer sich in ambulanter Behandlung befindet und in Übereinstimmung mit

Lesen Sie bitte weiter auf Seite 30

# „AHB und onkologische Rehabilitation ist auch ein Thema für niedergelassene Ärzte“



Nachgefragt bei Professor Hannes Schedel

### Warum sind AHB und onkologische Rehabilitation auch ein Thema für niedergelassene Ärzte, die Krebspatienten betreuen?

Die Anschlussrehabilitation findet ja nicht zwangsläufig direkt nach der Operation, sprich unmittelbar nach dem Klinikaufenthalt statt; sie kann auch nach Abschluss von Strahlen- oder Chemotherapie indiziert sein. Und vor allem die Chemotherapie wird heute ja ambulant auch von niedergelassenen Kolleginnen und Kollegen durchgeführt.

Auch nach alleiniger Chemotherapie können niedergelassene Hämato-Onkologen für ihre Patienten eine AHB beantragen.

### Und Anspruch auf eine onkologische Reha besteht ebenfalls?

Ganz genau. Eine AHB beginnt in aller Regel 14 Tage nach Ende einer Akutbehandlung; eine onkologische Reha kann bis zu 12 Monate nach Ende der Akutbehandlung angetreten und gegebenenfalls innerhalb von 24 Monaten noch einmal wiederholt werden.

### Was ist der wesentliche Unterschied zwischen AHB und onkologischer Rehabilitation?

Das kommt auf den Einzelfall an. Die Instrumente, sprich Physio- und Ergotherapie, Entspannungstrainings, Massagen, Bäder, sportliche Aktivitäten und Informationsvorträge, sind im Wesentlichen dieselben. Unserer Erfahrung nach steht bei der AHB die Psychoonkologie im Sinne der Krankheitsbewältigung im Vordergrund, bei der onkologischen Reha eher physische Aspekte der Regeneration.

### Wie häufig werden diese Möglichkeiten aus der ambulanten Situation heraus genutzt?

Dazu verlässliche Zahlen zu erhalten, ist nicht einfach. Ich hatte kürzlich Gelegenheit zu einem Gedankenaustausch mit hochrangigen Vertretern der Deutschen Rentenversicherung (Bund). Insgesamt ist demnach ein Rückgang von AHB und onkologischer Reha zu verzeichnen. Die Vermutung steht im Raum, dass Patienten in der Obhut von niedergelassenen Kolleginnen und Kollegen zu AHB und Rehabilitation vergleichsweise wenig beraten werden.



## Stichworte zur Rehabilitation

### Anschlussheilbehandlung (AHB)

heißt heute Anschlussrehabilitation (AHR) und ist eine Reha-Maßnahme, die in der Regel innerhalb von 14 Tagen nach Ende der (stationären) Behandlung beginnt. Bei onkologischen Patienten, die noch eine Chemo- und/oder Strahlentherapie zu absolvieren haben, beginnt die AHR gegebenenfalls erst nach Ende dieser Therapien.

### Onkologische Rehabilitation

heißt mittlerweile „Rehabilitation nach Tumorerkrankungen“. Dabei handelt es sich um eine Form der medizinischen Rehabilitation, die auf Antrag innerhalb eines Jahres nach Ende der Akutbehandlung durchgeführt werden kann. Liegen erhebliche Beeinträchtigungen durch die Tumorerkrankung oder Spätfolgen der Therapie vor, ist eine weitere Nach- oder Festigungskur innerhalb von zwei Jahren nach Ende der Akutbehandlung möglich.

### Wunsch- und Wahlrecht des Patienten

Auch wenn ein Kostenträger eine eigene Rehabilitationsklinik betreibt, können Patienten sich für eine Rehamaßnahme in einer anderen, entsprechend qualifizierten Einrichtung entscheiden. Dieses sogenannte

Wunsch- und Wahlrecht ist gesetzlich verankert in § 8 des Sozialgesetzbuches IX (SGB IX). Danach wird bei der „Entscheidung über ... die Ausführungen der Leistung ... berechtigten Wünschen der Leistungsberechtigten entsprochen“. Voraussetzung ist allerdings, dass die Patientin oder der Patient bereits bei der Beantragung der Maßnahme seine/ihre Wünsche nennt und begründet.

### Beratungsangebote für Patienten in ambulanter Behandlung

■ Krebsberatungsstelle des Tumorzentrums München. [www.tumorzentrum-muenchen.de/beratung.html](http://www.tumorzentrum-muenchen.de/beratung.html)

■ Unabhängige Patientenberatung Deutschland. 0800-011 77 22; [www.patientenberatung.de](http://www.patientenberatung.de)

■ Gesetzliche Rentenversicherung. 0800-1 000 48 00; [www.deutsche-rentenversicherung.de](http://www.deutsche-rentenversicherung.de)

■ Bundesministerium für Gesundheit. 030-340 60 66-01; [www.bmg.bund.de](http://www.bmg.bund.de)  
Bundesministerium für Arbeit und Soziales. 030-221 911-004; [www.bmas.bund.de](http://www.bmas.bund.de)

den behandelnden Ärzten eine Rehabilitationsmaßnahme wünscht, findet Unterstützung zur Regelung der Formalitäten bei einer Reihe von Organisationen. Hilfestellung leisten die meisten Krebsberatungsstellen, außerdem die im Auftrag des Gesetzgebers agierende unabhängige Patientenberatung Deutschlands oder auch die Berater an den Bürgertelefonen der Bundesministerien für Gesundheit sowie Arbeit und Soziales (siehe Kasten links).

### Indikationskatalog

Zurück zur Klinik Professor Schedel: Auf die Bedürfnisse von Patienten mit Tumoren der folgenden Organe hat man sich dort spezialisiert: Verdauungsorgane, Niere, ableitende Harnwege und männliches Genitale; Brustdrüse, weibliches Genitale, Schilddrüse und Haut. Auch Patienten mit malignen Systemerkrankungen sind in Kellberg/Thyrnau gut aufgehoben.

## Die Projekt- und Arbeitsgruppen des Tumorzentrums München

### Endokrine Tumoren

Herr Prof. Dr. H. Fürst  
[heinrich.fuerst@martha-maria.de](mailto:heinrich.fuerst@martha-maria.de)

### Gastrointestinale Tumoren

Herr Prof. Dr. J. Werner  
[jens.werner@med.uni-muenchen.de](mailto:jens.werner@med.uni-muenchen.de)

### Hirntumoren

Herr Prof. Dr. J.-C. Tonn  
[joerg.christian.tonn@med.uni-muenchen.de](mailto:joerg.christian.tonn@med.uni-muenchen.de)

### Knochentumoren / Weichteilsarkome

Herr Prof. Dr. L. Lindner  
[lars.lindner@med.uni-muenchen.de](mailto:lars.lindner@med.uni-muenchen.de)

### Kopf-Hals-Malignome

Herr Dr. Dr. G. Mast  
[gerson.mast@med.uni-muenchen.de](mailto:gerson.mast@med.uni-muenchen.de)

### Leukämien und MDS

Herr Prof. Dr. K. Spiekermann  
[karsten.spiekermann@med.uni-muenchen.de](mailto:karsten.spiekermann@med.uni-muenchen.de)

### Maligne Lymphome

Herr Prof. Dr. M. Dreyling  
[martin.dreyling@med.uni-muenchen.de](mailto:martin.dreyling@med.uni-muenchen.de)

### Maligne Melanome

Frau Prof. Dr. C. Berking  
[carola.berking@med.uni-muenchen.de](mailto:carola.berking@med.uni-muenchen.de)

### Maligne Ovarialtumoren

Herr Dr. A. Burges  
[alexander.burges@med.uni-muenchen.de](mailto:alexander.burges@med.uni-muenchen.de)

### Mammakarzinome

Herr Dr. I. Bauerfeind  
[frauenklinik@klinikum-landshut.de](mailto:frauenklinik@klinikum-landshut.de)

### Multiples Myelom

Herr Prof. Dr. Ch. Straka  
[christian.straka@lmu.de](mailto:christian.straka@lmu.de)

### Psycho-Onkologie

Frau Dr. D. Pouget-Schors  
[d.pouget-schors@lrz.tu-muenchen.de](mailto:d.pouget-schors@lrz.tu-muenchen.de)

### Supportive Maßnahmen in der Hämatologie und Onkologie

Herr Prof. Dr. H. Ostermann  
[helmut.ostermann@med.uni-muenchen.de](mailto:helmut.ostermann@med.uni-muenchen.de)

### Tumoren der Lunge und des Mediastinums

Herr Prof. Dr. R. M. Huber  
[pneumologie@med.uni-muenchen.de](mailto:pneumologie@med.uni-muenchen.de)

### Urogenitale Tumoren

Herr Dr. med. R. Tauber  
[robert.tauber@tum.de](mailto:robert.tauber@tum.de)

### Uterusmalignome

Frau Prof. Dr. J. Gallwas  
[julia.gallwas@med.uni-muenchen.de](mailto:julia.gallwas@med.uni-muenchen.de)

### AG Ernährung und Krebs

Herr Prof. Dr. H. Hauner,  
[hans.hauner@tum.de](mailto:hans.hauner@tum.de)

### AG Komplementärmedizin

Frau Prof. Dr. S. Combs  
[stephanie.combs@mri.tum.de](mailto:stephanie.combs@mri.tum.de)

# 12. Jahreskongress des Tumorzentrum München

Samstag, 8. Februar 2020, Klinikum rechts der Isar, Hörsaal A



„Das ganze Jahr an einem Tag“, diesem Anspruch wird der Jahreskongress des Tumorzentrum München – kurz TZM Essentials – auch 2020 wieder gerecht werden. Die Rubrik „Interdisziplinäre Themen“ hat sich bewährt und wird 2020 mit den Themen Komplementärmedizin und Impfstrategien belegt. Am Tag des Symposiums erscheint auch das TZM-Jahrbuch, in dem alle Vorträge ausführlich dokumentiert und vertieft sind. Eingeladen sind Ärzte, die sich der Betreuung von Menschen mit Krebs widmen.

Anmeldungen unter [www.tzm-essentials.de](http://www.tzm-essentials.de).

## Programm 8. Februar 2020

09:00 Begrüßung | T. Kirchner

09:05 **Interdisziplinäre Themen**  
Vorsitz: T. Kirchner und V. Nüssler

Komplementäre Medizin  
| D. Paepke, A. Wölfel  
Impfstrategien bei Tumorpatienten  
| C. Rieger

09:50 **Maligne Hauttumoren**  
Vorsitz: R. Hein und W. Stolz

Therapie Maligner Melanome  
und Epithelialer Hauttumoren  
| M. Schlaak, C. Posch

10:15 **Mammakarzinom**  
Vorsitz: I. Bauerfeind und C. Salat

Das frühe Mammakarzinom  
| R. Würstlein  
Das metastasierte Mammakarzinom  
| J. Ettl

11:15 **Gynäkologische Tumoren**  
Vorsitz: M. Kiechle und S. Mahner

Primärtherapie des Ovarialkarzinoms  
| A. Burges  
Rezidivtherapie des Ovarialkarzinoms  
| H. Bronger

11:55 **Lymphome**  
Vorsitz: F. Bassermann, M. Dreyling

Therapie der chronischen lymphatischen  
Leukämie | C. Wendtner  
Therapie des Multiplen Myeloms  
| C. Straka

13:45 **Psycho-Onkologie**  
Vorsitz: F. Mumm

Elektronisches Screening und E-Health  
in der Psycho-Onkologie | A. Dinkel

14:05 **Endokrine Tumoren**  
Vorsitz: H. Fürst und T. Negele

Präzisionsmedizin beim fortgeschrittenen  
Schilddrüsenkarzinom –  
wo stehen wir? | C. Spitzweg  
Malignes Phäochromozytom/  
Paragangliom – ein Update | S. Nölting

14:45 **Urogenitale Tumoren**  
Vorsitz: J. Casuscelli und R. Tauber

Systemische Therapie des  
Urothelkarzinoms | R. Tauber  
Systemische Therapie des  
Prostatakarzinoms | J. Casuscelli

15:45 **Gastrointestinale Tumoren**  
Vorsitz: H. Algül und J. Werner

Update Kolorektales Karzinom  
| V. Heinemann  
Update Pankreaskarzinom | R. Schmid  
Update Magenkarzinom | S. Lorenzen

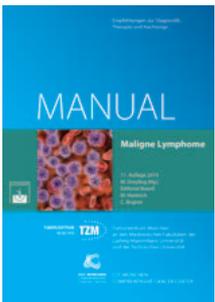
16:45 **Lungentumoren**  
Vorsitz: R. Hatz und S. Münch

Zielgerichtete Therapie im metastasierten  
Stadium | M. Merk  
Immuntherapie im metastasierten  
Stadium | F. Schneller  
Multimodale Therapie | R.M. Huber

17:45 Schlussworte und Verabschiedung

31

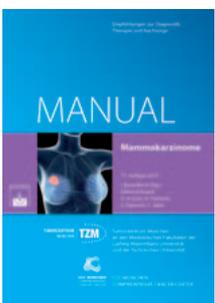
## Vorstellung Neue Manuale



Sie sind das, was das Tumorzentrum München seit mehr als 40 Jahren im Innersten zusammenhält: Die regelmäßig aktualisierten Manuale mit Empfehlungen zu Therapie, Diagnostik und Nachsorge für alle wichtigen hämato-onkologischen Entitäten. Wie im Sommer angekündigt, sind mittlerweile die beiden ersten Manuale im neuen Layout erschienen. Den Anfang machte die Projektgruppe Maligne Lymphome, sie präsentierte ihr Manual im Rahmen eines interdisziplinären Symposiums am 6. November 2019.

Martin Dreyling (Hg.)

Manual Maligne Lymphome – Empfehlungen zur Therapie, Diagnostik und Nachsorge  
ISBN: 978863713225 · 408 Seiten · Ladenpreis: 40,00 € · Zuckschwerdt Verlag München



Am 23. November 2019 präsentierte die Projektgruppe Mammakarzinome ihre aktualisierten Empfehlungen. Mehr denn je bieten die Manuale sozusagen eine Blaupause für die interdisziplinär organisierte Zusammenarbeit. Neue Standard Operating Procedures (SOPs) und ein neues, lesefreundliches Layout unterstützen diesen Anspruch wirkungsvoll.

Ingo Bauerfeind (Hg.)

Manual Mammakarzinome – Empfehlungen zur Therapie, Diagnostik und Nachsorge  
ISBN: 978863713171 · 544 Seiten · Ladenpreis: 50,00 € · Zuckschwerdt Verlag München

Mit Spannung erwartet wird darüber hinaus die für Mitte Januar 2020 angekündigte Datenbank „Manuale Online“. Sie wird u.a. optimierte Recherche- und Notizfunktionen enthalten und eine zeitnahe Pflege der Inhalte ermöglichen.

# Das Birt-Hogg-Dubé-Syndrom

## BHDS

### Europäisches Referenznetzwerk für genetische Tumor-Risiko-Syndrome

Verena Steinke-Lange, Elke Holinski-Feder

**K**rebs ist nach wie vor eine existenzbedrohende Erkrankung, das gilt umso mehr, je seltener und komplexer eine Tumorerkrankung ist. Das Europäische Referenz-Netzwerk für Genetische Tumor-Risiko-Syndrome (ERN GENTURIS) soll mit dazu beitragen, aussagekräftige Studien mit größeren Patientenzahlen zu generieren, um letztlich möglichst vielen betroffenen Patienten in Europa den Zugang zur bestmöglichen Versorgung zu ermöglichen ([www.genturis.eu](http://www.genturis.eu)).

Am ERN GENTURIS sind in Deutschland Zentren in Bonn, Dresden und München beteiligt. Die ärztliche Leiterin des Medizinisch Genetischen Zentrums in München, Elke Holinski-Feder, ist gleichzeitig die nationale Koordinatorin für GENTURIS in Deutschland. Gemeinsam mit Verena Steinke-Lange stellt sie in den TJM-News in loser Folge seltene erbliche Tumorsyndrome vor. In der dritten Folge geht es um das Birt-Hogg-Dubé-Syndrom.

### Genetik und Prävalenz

Die Prävalenz des seltenen Birt-Hogg-Dubé-Syndroms liegt bei 1:200 000 bis 1:1 000 000, vermutlich ist das Syndrom aber deutlich unterdiagnostiziert. Pathogene Varianten finden sich bei den meisten (etwa 90%), aber nicht bei allen Patienten ausschließlich im FLCN-Gen. Die genaue Genfunktion ist noch nicht bekannt; es wird vermutet, dass das zugehörige Protein Folliculin eine Rolle im mTOR-Pathway spielt. Die Penetranz im Falle einer Anlageträgerschaft liegt bei über 90% (Abb. 1).

### Klinik

Das klinische Spektrum umfasst neben verschiedenen Hautmanifestationen auch zystische Lungenveränderungen, die zu einem

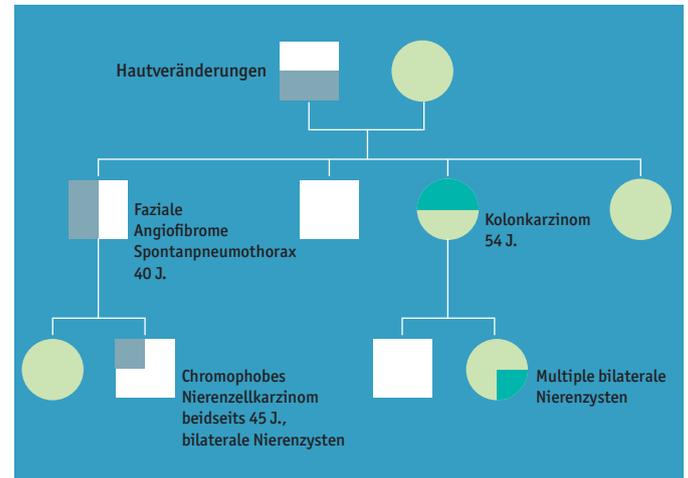


Abbildung 1: Beispielhafter Stammbaum einer Familie mit Birt-Hogg-Dubé-Syndrom.

Pneumothorax führen können, und histologisch unterschiedliche Nierentumoren. Das klinische Bild kann innerhalb einer Familie sehr variabel sein, das Auftreten eines Nierentumors und eines Pneumothorax ohne Hautmanifestation ist möglich.

**Haut:** Die Hautveränderungen treten meist ab dem 20. bis 30. Lebensjahr im Gesicht sowie der Hals- und Thoraxregion auf und sind generell bei Männern stärker ausgeprägt als bei Frauen. Am häufigsten finden sich Fibrofollikulome; dabei handelt es sich um eine histologisch darstellbare Fibroblastenvermehrung mit Kollagenanreicherung um die Haarfollikel, etwa 2 mm bis 5 mm über dem Hautniveau, ohne dass Juckreiz auftritt. Seltener liegen Perifollikulofibrome und hamartomatöse Tumoren wie Trichodyscomen, Angiofibrome und Akrochordome vor. Die Entwicklung von Dermato-

### Impressum

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

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

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

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

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

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

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

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

**Direktor CCC<sup>M</sup> und CCC München**  
Prof. Dr. med. V. Heinemann, Direktor Krebszentrum CCC<sup>M</sup>, Klinikum der Universität München, Großhadern

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

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

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

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

**Layout und Illustration**  
Charlotte Schmitz, 42781 Haan

**Druck**  
Flyeralarm, 97080 Würzburg; Printed in Germany

**Bildnachweis**  
Alle Grafiken und Illustrationen: Charlotte Schmitz, Haan  
Titel und S. 4: Stephan Beißner, München; S. 28/29: Klinik Prof. Schedel, Kellberg/Thyrnau; S. 34: Franziska Zur, München

**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 im Mitgliedsbeitrag bereits enthalten.

**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 Nachdrucken, 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**

# Seltene Tumoren

fibrosarkomen und Leiomyosarkomen sind Einzelfallbeschreibungen [1], ein erhöhtes Melanomrisiko wird diskutiert [2]. Epidermale Zysten finden sich bei 14% der Patienten [3].

■ **Niere:** Die Odds Ratio für die meist multifokalen, bilateralen und in der Regel langsam wachsenden Nierentumoren ist 7,0 [4], das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 48 Jahren. Histologisch finden sich Onkozytome, chromophobe Nierentumoren, hybride Onkozytome/Nierenzellkarzinome und klarzellige Nierenzellkarzinome sowie Nierenzysten. Rauchen ist ein Risikofaktor für die Entwicklung von Nierentumoren.

■ **Atemwege:** Die bei 89% der Patienten vorliegenden meist beidseitigen und multifokalen Lungenzysten bleiben zunächst oft unbemerkt, das Risiko für einen Spontanpneumothorax (SP) liegt bei 25% (Odds Ratio 50) [4]. Alle Patienten, die einen SP aufweisen, hatten im Mittel 16 (0–166) Lungenzysten. Die Lungenzysten sind oft nur in einem hochauflösenden CT zu sehen, sie befinden sich ohne Entzündungszeichen im Kontaktbereich der Alveoli mit dem umgebenden Bindegewebe [5]. Der SP kann je nach Ausmaß asymptomatisch sein oder mit veränderten Atemgeräuschen beziehungsweise Thoraxschmerzen einhergehen. Insbesondere kleine, lokalisierte SP sind ebenfalls nur in einem hochauflösenden CT sichtbar [1, 6].

■ **Parotis:** Onkozytome der Parotis sind bei einer Reihe von BHDS-Patienten beschrieben, zudem pleiomorphe Adenome und in Einzelfällen Warthin-Tumoren [1, 7, 8, 9].

■ **Schilddrüse:** Noduläre Schilddrüsenveränderungen und Schilddrüsenzysten sind häufig und treten in 65% bis 90% der Fälle auf. Schilddrüsenkarzinome sind nur in Einzelfällen beschrieben [3].

■ **Weitere Manifestationen:** Möglicherweise besteht eine Risikoerhöhung für maligne Melanome und kolorektale Karzinome.

## Klinische Verdachtskriterien

Bei Vorliegen eines der folgenden Merkmale sollte eine molekulargenetische Diagnostik bezüglich eines BHDS erfolgen:

- 5 oder mehr typische Hautveränderungen im Gesichts-/Hals-/Brustbereich, von denen ein Follikulofibrom histologisch gesichert ist,
- faziale Angiofibrome (ohne Hinweise auf tuberöse Sklerose oder multiple endokrine Neoplasie Typ 1),
- multiple und bilaterale onkozytäre/chromophobe Nierentumore mit entsprechender Histologie,
- zwei Familienmitglieder mit gegebenenfalls einzelnen onkozytären/chromophoben Nierentumoren,
- spontaner Pneumothorax über zwei Generationen ohne COPD oder Nikotinanamnese.

## Genotyp-Phänotyp Korrelation

Bei der Sequenzvariante c.1285delC scheint ein niedrigeres Nierenkarzinomrisiko vorzuliegen, wohingegen die Sequenzvariante c.1285dupC mit einem erhöhten Kolonkarzinomrisiko einherzugehen scheint [10].

## Vorsorge und Prävention

■ **Niere:** Ab dem 18. Lebensjahr Nieren-MRT, bei früher Tumormanifestation in der Familie entsprechend früher. Der Nierenultraschall hilft bei der Charakterisierung einer Nierenveränderung, sollte aber als alleinige Bildgebung in der Vorsorge nicht verwendet werden. CTs werden wegen der unklaren Folgen der Strahlenbelastung nicht empfohlen. Wiederholt unauffällige Befunde können nach 2 Jahren kontrolliert werden, bei Nachweis von Tumoren oder Zysten sollten die Intervalle auf 1 Jahr verkürzt werden. Schnell wachsende Tumoren sollten intensiver kontrolliert werden; hier ist auch das PET-CT eine Option.

■ **Haut:** Auch bei nicht gesichertem Melanomrisiko wird aufgrund der ohnehin notwendigen dermatologischen Kontrollen eine Melanomvorsorge empfohlen.

**Was vermieden werden sollte: Nikotinkonsum, Tätigkeiten, die den Luftdruck in der Lunge deutlich erhöhen (zum Beispiel Tauchen), Strahlenbelastung.**

## Therapie

■ **Haut:** Für die Follikulofibrome scheint eine Erbium-YAG- oder fraktionierte CO<sub>2</sub>-Laser-Behandlung nachhaltiger zu sein als ablativ Verfahren.

■ **Lunge:** Keine Besonderheiten bei der Therapie des Pneumothorax.

■ **Niere:** Nierentumore >3 cm und schnell wachsende Tumoren sollten möglichst organerhaltend operiert werden. Auch wenn der Gendefekt alle Nierenzellen betrifft, wachsen die Tumoren oft sehr langsam, nur selten sind mehrfache Eingriffe zur Tumorkontrolle notwendig [11].

## Differentialdiagnose

- Marfan-Syndrom, Ehlers-Danlos-Syndrom, Alpha1-Antitrypsin-Mangel, Cystische Fibrose bei SP.
- Von-Hippel-Lindau-Syndrom und hereditäre Leiomyomatose mit Nierenzellkarzinom bei Nierentumoren.



Prof. Dr. med. Dipl.-Chem. Elke Holinski-Feder [1] ist Fachärztin für Humangenetik und ärztliche Leiterin des Medizinisch Genetischen Zentrums in München

Dr. med. Verena Steinke-Lange [2] ist ebenfalls Fachärztin für Humangenetik am Medizinisch Genetischen Zentrum in München

Literaturverzeichnis auf Anfrage: [tzmnews@Lukon.de](mailto:tzmnews@Lukon.de)

# Interdisziplinäre Onkologie

School of Oncology – zweitägige Fortbildung in Herrsching



Lesen Sie mehr über die Herbstseminare School of Oncology „Interdisziplinäre Onkologie“ auf der Homepage des CCC München:

<http://www.ccc-muenchen.de/de/Fort-und-Weiterbildung/Studierende-der-Humanmedizin/index.html>



**CCC MÜNCHEN**  
COMPREHENSIVE  
CANCER CENTER

Unter der Leitung des CCC München hat Anfang Oktober 2019 das 3. Herbstseminar School of Oncology „Interdisziplinäre Onkologie“ stattgefunden. Erneut wurde die zweitägige Fortbildung in Herrsching für Studierende ab dem vierten Studienjahr der beiden medizinischen Fakultäten in München, LMU und TUM, mit großer Begeisterung aufgenommen. Mittlerweile sind die Herbstseminare School of Oncology „Interdisziplinäre Onkologie“ eine feste Größe im Tätigkeitsbereich des CCC Comprehensive Cancer Center München geworden. Die Direktoren Professor Volker Heinemann (LMU) und Professor Hana Algül (TUM) planen derzeit bereits das 4. Herbstseminar für 2020.

## Zweitägiges Programm mit mehr als 20 Referent\*innen

Das anspruchsvolle Programm, das an einem Freitag und Samstag im Herbst für 30 Studierende mit über 20 Vortragenden aus LMU und TUM durchgeführt wird, spricht viel mehr Interessierte an als Plätze zur Verfügung stehen. „Mit der Diagnose Krebs beginnt ein gewaltiger Entscheidungsbaum, in dem es unzählige interdisziplinäre Interventionen gibt, und doch muss immer individuell für den Patienten entschieden werden.“ Diese Erkenntnis nimmt eine Teilnehmerin des Herbstseminars mit zurück in ihren Studienalltag.

Als im Jahr 2017 Professor Peter Herschbach, der damalige Direktor des CCC München, die Idee hatte, Medizinstudierende für die Onkologie zu interessieren, war der Plan, Dozent\*innen mit Studierenden beider Universitäten zusammenzubringen, um gemeinsam zu erarbeiten, dass moderne Onkologie interdisziplinäres Denken und Handeln erfordert.

In einem zweitägigen Programm mit vier Blöcken – Behandlungskonzepte,

Personalisierte Medizin, Onkologische Versorgungsstrukturen, Psychosoziale Unterstützung – erfahren die Teilnehmer\*innen wirklichkeitsnah, wie interdisziplinäre Onkologie funktioniert. Moderner Klinikalltag und Tumorboardkonferenzen werden simuliert; neueste Ansätze zur personalisierten Therapie und zu Forschungsstrategien werden vermittelt. Einen wichtigen Teil nehmen Psychoonkologie, Palliativmedizin und Ethik ein: in Rollenspielen mit Schauspielern trainieren die Studierenden unter anderem schwierige beziehungsweise hoch emotionale Patientengespräche wie etwa die Mitteilung einer Krebsdiagnose mit nur kurzer Überlebenserwartung (Breaking Bad News).

## Karriereplanung, Belastungen und privater Ausgleich

Im Programmpunkt Meet the Expert stellen sich drei Expert\*innen (Klinikleiter\*in, Ärztin oder Arzt, Wissenschaftler\*in) den mitunter auch sehr persönlichen Fragen der Studierenden zu Themen wie Karrierewege beziehungsweise Karriereplanung, belastendes onkologisches Arbeitsleben und private Kompensation und vieles mehr. Gerade das Thema

Kinder und Karriere interessiert die Studentinnen, die fast zwei Drittel der Teilnehmenden ausmachen. Beides zusammen zu bringen ist schwierig, mussten sie in diesem Jahr erkennen, denn dem CCC München ist es heuer nicht gelungen, für diese ungezwungenen Gesprächsrunden mit offenem Ende am Freitagabend eine „Karriere-Mutter“ zu finden, die Tipps für eine erfolgreiche berufliche Laufbahn im Einklang mit der Familie weitergibt. Dafür wurden die anderen Expert\*innen umso mehr ausgefragt.

Neben den Inhalten ist es dem CCC München sehr wichtig, für das Seminar einen möglichst persönlichen Rahmen zu bieten, in dem Studierende sich gegenseitig kennenlernen und austauschen können. Deshalb findet die School of Oncology in aller Regel in außeruniversitären Räumlichkeiten statt. Das Haus der bayerischen Landwirtschaft in Herrsching am Ammersee bietet eine ungezwungene, fast familiäre Atmosphäre, die viel zum Erfolg des Seminars beiträgt.

## Begehrte Ergänzung zur konventionellen Lehre

Die Herbstseminare School of Oncology „Interdisziplinäre Medizin“ des CCC München sind zur begehrten Ergänzung der konventionellen Lehre in der Universität geworden und zu einer hilfreichen Orientierung, wenn es darum geht, sich für die interdisziplinäre Onkologie zu entscheiden. Die systematische Evaluation der Beiträge durch die Studierenden brachte auch dieses Mal wieder hervorragende Werte. „Das kann man nie in Seminaren an der Uni lernen“, fasste ein Teilnehmer das Seminar für sich zusammen.



## Zum Tod von Prof. Dr. Hans Ehrhart, dem Gründungssekretär des Tumorzentrums München

**S**eine ersten Erfahrungen in der Onkologie sammelte Hans Ehrhart Mitte der 1950er-Jahre. Es war die Gründerzeit der Chemotherapie, man experimentierte mit hochtoxischen Substanzen wie Stickstofflost. Bei einem Forschungsaufenthalt im Memorial Sloan Kettering Cancer Center in New York lernte er bereits 1956 Konzepte zur ambulanten chemotherapeutischen Versorgung von Krebspatienten kennen. Und seither hat ihn die Onkologie nicht mehr losgelassen. 1960 war Hans Ehrhart beispielsweise an der Gründung der ersten hämatologischen Ambulanz in der Münchner Ziemssenstraße beteiligt.

Den Limitationen der damaligen Krebsbehandlung war er sich immer bewusst. Er unterstützte deshalb alle Anstrengungen zur interdisziplinären Weiterentwicklung der Onkologie. Der erste Meilenstein dieser Aktivitäten war um das Jahr 1970 die Gründung des Interdisziplinären onkologischen Arbeitskreises in München, in dem er unter anderem mit dem Strahlentherapeuten und Nuklearmediziner Josef Lissner und dem Pathologen Max Eder zusammen arbeitete. Schon damals wurden in diesem Gremium Kasuistiken besprochen und interdisziplinäre Behandlungsstrategien entworfen – ein echter Vorläufer heutiger Tumorboard-Sitzungen.

Dass die Aktivitäten des onkologischen Arbeitskreises letztlich in die Gründung des Tumorzentrums München mündeten, daran hatte Hans Ehrhart entscheidenden Anteil. Im Jahr 1974 hatte sich die Deutsche Krebshilfe konstituiert, die bereits damals Fördergelder zur Gründung von interdisziplinären Zentren zur Verfü-

gung stellte. Voraussetzung war die erfolgreiche Präsentation eines entsprechenden Konzepts in Bad Godesberg vor dem Beirat der Krebshilfe. Und diese Präsentation übernahm im Jahr 1976 Hans Ehrhart mit einem vierseitigen Konzeptpapier in der Tasche und ganz konkreten Vorstellungen zur Arbeitsweise des neuen Zentrums im Kopf. Man wollte Projektgruppen gründen, die Dokumentation verbessern und sich bei all dem Entwicklungsspielraum lassen, gemeinsam lernen. Damit überzeugte er den wissenschaftlichen Beirat der Krebshilfe, dem seinerzeit unter anderem C. G. Schmidt angehörte; die Förderung wurde bewilligt, und im Sommer des Jahres 1977 wählte das Tumorzentrum München seinen ersten geschäftsführenden Vorstand – mit Hans Ehrhart als seinem Gründungssekretär.

Alle notwendigen Koordinierungsarbeiten erledigte er mit Bravour und großem Charme. Ganz besonders lagen ihm darüber hinaus die Konsiliardienste in Bad Trissl und Oberstaufen am Herzen. In heutiger Terminologie würde man von Qualitätsmanagement reden, das Hans Ehrhart damals eingeführt hat. Er war alles andere als ein Besserwisser, sondern baute mit dem notwendigen Fingerspitzengefühl ein tragfähiges Vertrauensverhältnis zu den Kolleginnen und Kollegen auf. So wurde das wöchentliche Tumorkonsil schließlich eine wirklich interdisziplinäre Veranstaltung; regelmäßig führen aus München Radiologen, Chirurgen und Gynäko-Onkologen nach Bad Trissl und Oberstaufen, um konkrete Krankheitsverläufe zu diskutieren und Fortbildungen anzubieten. Im Gegenzug

hatte das Tumorzentrum München die Gelegenheit, in den Kliniken Therapiestudien durchzuführen. So hat der Konsiliardienst auch zur wissenschaftlichen Weiterentwicklung des Tumorzentrums beigetragen.

Hans Ehrhart hat die Onkologie in München nach vorne gebracht, und er ist München Zeit seines Berufslebens und darüber hinaus treu geblieben. In einem Interview aus dem Jahr 2007 hat er diese Treue einmal selbst begründet: „Ich hatte in München eine ungemein privilegierte Situation. Als TJM-Sekretär habe ich einen großen Gestaltungsfreiraum gehabt ... und das immer mit dem Gefühl, etwas wirklich Wichtiges und Wertvolles zu tun. ... Ich bin in erster Linie wegen des Tumorzentrums in München geblieben.“ Die aus diesen Worten ablesbare Wertschätzung erwidern wir als heutige TJM-Vertreter auf das herzlichste.

Am 9. Oktober 2019 ist Professor Hans Ehrhart im 95. Lebensjahr verstorben. Wir verneigen uns vor einem bis ins hohe Alter ungemein engagierten Onkologen und liebenswerten Kollegen. Geschichte und Erfolg des Tumorzentrums München sind untrennbar mit ihm und seinem Namen verbunden. Und dafür sind wir sehr dankbar.

Thomas Kirchner, Vorsitzender  
des geschäftsführenden Vorstands

Volkmar Nüssler,  
geschäftsführender Koordinator



**KLINIK**  
**Bad Trissl**  
Onkologisches Kompetenzzentrum



## ONKOLOGISCHES KOMPETENZZENTRUM OBERAUDORF



**AKUTMEDIZIN**



**REHABILITATION**



**PSYCHOONKOLOGIE**

---

Behandlung aller Tumorerkrankungen • Medikamentöse Therapien (Chemo-, Immun-, Hormon- und Antikörpertherapie) • Strahlentherapie • Regionale Tiefenhyperthermie (gemeinsam mit dem Klinikum der Universität München, Großhadern) • Moderne Kombinationsbehandlungen aus Chemotherapie, Strahlentherapie und Hyperthermie • Psychologie und Psychoonkologie • Schmerztherapie und Palliativmedizin • Medizinische Rehabilitation • Umfangreiches Therapieangebot • Ernährungsmedizin und -beratung

---

**Klinik Bad Trissl GmbH** | Bad-Trissl-Straße 73 | 83080 Oberaudorf  
Telefon 08033/200 | [info@klinik-bad-trissl.de](mailto:info@klinik-bad-trissl.de)

**[www.klinik-bad-trissl.de](http://www.klinik-bad-trissl.de)**