

News

3+4 | 2023

TZM Essentials 2024
Jetzt Frühbucherpreis nutzen:
www.tzm-essentials.de

Ganz in lila getaucht waren Gebäude der beiden Universitätsklinika am 16. November 2023, dem Weltpankreas-krebstag. Im Bild: Klinikum rechts der Isar der TU München.



CCC MÜNCHEN
COMPREHENSIVE
CANCER CENTER
TZM - MÜNCHEN

- **Update: Tumoren des Magens und des Ösophagus**
Prof. Dr. med. Sylvie Lorenzen
- **Hauptprogramm der TZM Essentials 2024**
Nutzen Sie jetzt den Frühbucherpreis
zum Jahreskongress
- **Liquid Biopsy zur Krankheitsüberwachung
bei TumorpatientInnen**
Dr. Ariane Hallermayr, Dr. Verena Steinke-Lange,
Dr. Thomas Keßler, Prof. Dr. med. Dipl.-Chem.
Elke Holinski-Feder
- **Panorama**
Highlights vom ESMO-Kongress 2023
Neues Tumormanual Mammakarzinom
Krebs-Informationstag 2024
„HPV hat viele Gesichter“
10. Weltpankreas-krebstag
Deutscher Krebspreis für Prof. Dr. med. Nadia Harbeck

EXTENDING our *STRENGTHS* to FIGHT GI CANCERS

TIBSOVO®
jetzt zugelassen
beim CCA mit IDH1-Mutation*

NEU

LONSURF®
+ Bevacizumab**

NEU

Credits: SEBASTIAN KAULITZKI/SCIENCE PHOTO LIBRARY
© Getty images - sciencepics/shutterstock.com -
SciePro/shutterstock.com - viktorov.pro/shutterstock.com.

DREIFACHE KOMPETENZ IN VIER INDIKATIONEN

 **TIBSOVO®**
Ivosidenib Tabletten 250mg

 **onivyde®**
pegylated liposomal irinotecan

 **Lonsurf®**
Trifluridin/Tipiracil



Basisinformation
TIBSOVO®, ONIVYDE®,
LONSURF®

* Tibsovo® als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind.

** Lonsurf® wird angewendet in Kombination mit Bevacizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (KRK), die zuvor bereits zwei Krebstherapien erhalten haben. Diese Therapien beinhalten Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und/oder Anti-EGFR-Substanzen.

Liebe Leserin, lieber Leser,

kurz nach Erscheinen dieser Ausgabe der CCCM/TZM-News haben die beiden letzten internationalen Kongresse des Jahres, die für Hämatologen und Onkologen weltweit von enormer Bedeutung sind, begonnen: das San Antonio Breast Cancer Symposium, kurz SABCS, und direkt im Anschluss die 65. Jahrestagung der American Society of Hematology (ASH) in San Diego. Wie gewohnt werden Expertinnen und Experten des CCC München über beide Kongresse zeitnah berichten: Beim Münchner Symposium der LMU-Frauenklinik am 15. und 16. Dezember dieses Jahres werden unter anderem die Neuigkeiten aus San Antonio referiert und bewertet. Etwa vier Wochen später, genauer: am Samstag, den 13. Januar 2024 präsentieren die Teams der beiden Kliniken für Innere Medizin III von LMU und TU München die praxisrelevanten Ergebnisse der ASH-Jahrestagung.

Einen weiteren Bogen über das gesamte Fachgebiet von Hämatologie und Onkologie spannt schließlich der Jahreskongress des Tumorzentrums am CCC München, den wir am Samstag, den 3. Februar 2024 ausrichten. Das Hauptprogramm dieser TZM Essentials finden Sie in der Heftmitte dieser Ausgabe. Wie in jedem Jahr erscheint pünktlich zum Jahreskongress auch unser Jahrbuch, in dem die Referierenden der TZM Essentials ihre Beiträge noch einmal vertiefend dokumentieren. Als kleinen Appetizer für dieses Werk finden Sie ab Seite 4 den Beitrag von Professorin Sylvie Lorenzen, die sich mit den Neuigkeiten zu Tumoren des Magens und des Ösophagus beschäftigt. Übrigens: Die Anmeldung zu den TZM Essentials ist schon seit Ende November unter der gleichnamigen Website geöffnet. Nutzen Sie die vergünstigten Konditionen für Frühbucher. Seien Sie dabei, es lohnt sich sicher.

Jetzt bleibt uns noch, Ihnen für die Advents- und Weihnachtszeit unsere besten Wünsche zu übermitteln. Wir wünschen Ihnen die Gelegenheit innezuhalten, zur Ruhe zu kommen und Kraft zu tanken für ein neues Jahr, das für Sie persönlich nur positive Überraschungen bereithalten möge.



Prof. Dr. med.
Volker Heinemann

Vorsitzender des TZM-Vorstands
Direktor des CCC MünchenTM



Prof. Dr. med.
Hana Algül

stellv. Vorsitzender des TZM-Vorstands
Direktor des CCC MünchenTM

4 Update zu Tumoren des Magens und des Ösophagus

Prof. Dr. med. Sylvie Lorenzen
Magen- und Speiseröhrenkrebs sind häufige bösartige Erkrankungen, die meist erst in fortgeschrittenem Stadium diagnostiziert werden und einer multimodalen Therapie bedürfen.

11 TZM Essentials 2024

16. Jahreskongress des Tumorzentrums am CCC München im Hörsaaltrakt des LMU Klinikums am Campus Großhadern. Hauptprogramm mit allen wichtigen Informationen. Infos und Anmeldung online unter www.tzm-essentials.de.

17 TZM/CCCM intern

- Tumormanual Mammakarzinom – 19. Auflage erschienen
- Rückblick: 22. Krebs-Informationstag in München
- Info-Ausstellung zur Impfung gegen humane Papillomviren
- Rückblick: 10. Weltpankreas-Krebstag am 16. November 2023
- Ausgezeichnet mit dem Deutschen Krebspreis: Professorin Nadia Harbeck

21 Liquid Biopsy zur Krankheitsüberwachung

Dr. Ariane Hallermayr, Dr. Verena Steinke-Lange, Dr. Thomas Keßler, Prof. Dr. Dipl.-Chem. Elke Holinski-Feder

Die zirkulierende Tumor-DNA, kurz ctDNA, korreliert direkt mit der Tumormasse, wenn sie für den zielgerichteten Nachweis von somatischen Hotspot-Varianten genutzt wird. Falls solche Varianten nicht vorliegen, kommt auch der ctDNA-Nachweis mittels Genomsequenzierung infrage.

19 Projekt- und Arbeitsgruppen des Tumorzentrums München

23 Impressum



Tumoren des Magens und des Ösophagus

Prof. Dr. med. Sylvie Lorenzen
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III, Hämatologie/Oncologie
Klinikum rechts der Isar der TU München

1. Einführung

Mit über 1 Million Neuerkrankungen im Jahr 2020 sind Magen- und Speiseröhrenkrebs zwei der häufigsten bösartigen Erkrankungen weltweit [1]. Bei der überwiegenden Mehrheit der Tumoren der Speiseröhre, des gastroösophagealen Übergangs (GEJ) und des Magens wird die Diagnose in einem fortgeschrittenen Stadium mit cT2-4 und/oder positiven Lymphknoten gestellt, in dem eine Resektion allein nicht ausreicht und multimodale perioperative Therapiekonzepte angewandt werden. Dennoch ist die Prognose nach wie vor schlecht, und das Risiko für ein Tumorrezidiv ist erheblich.

2. Perioperative Therapie

bei lokal fortgeschrittenem Magenkarzinom und gastroösophagealem Übergangstumor

2.1 Status quo

Die Therapie des nicht fernmetastasierten Adenokarzinoms von Ösophagus und gastroösophagealen Übergangs erfolgt üblicherweise multimodal. Die S3-Leitlinien für Ösophagus- und Magenkarzinom [2] sowie die aktualisierten ESMO-Leitlinien [3, 4] empfehlen für alle lokal fortgeschrittenen Tumoren, definiert als $\geq T2$ und/oder bei Vorliegen von Lymphknotenmetastasen (N+), eine perioperative Chemotherapie mit FLOT [5], alternativ eine neoadjuvante Radiochemotherapie für die gastroösophagealen Übergangskarzinome.

2.2 Perioperative Chemotherapie versus neoadjuvante Radiochemotherapie

Die Neo-AEGIS-Studie (NCT01726452) ist die erste publizierte Studie zum direkten Vergleich einer neoadjuvanten Radiochemotherapie mit perioperativer Chemotherapie bei Adenokarzinomen des gastroösophagealen Übergangs [6]. Die neoadjuvante Radiochemotherapie bestand aus Carboplatin/Paclitaxel plus 41,4 Gy Strahlentherapie (CROSS), die perioperative Chemotherapie zunächst aus dem modifizierten MAGIC-Regime Epirubicin, Cisplatin (oder Oxaliplatin), 5-FU (oder Capecitabin). 85% der PatientInnen wurden mit diesem MAGIC-Regime behandelt, das im Verlauf der Studie durch (das wirksamere) FLOT-Regime (Docetaxel, 5-FU- Leucovorin, Oxaliplatin) ersetzt wurde.

Nach einem medianen Follow-up von 38,8 Monaten lag die 3-Jahres-Überlebensrate mit perioperativer Chemotherapie bei 55% und mit CROSS bei 57%: HR 1,02; 95%CI 0,74–1,42. Die sekundären Endpunkte waren alle signifikant zu Gunsten der Radiochemotherapie verbessert:

- Rate pathologischer Komplettremissionen (pCR): 16% versus 5%,
- Rate majorer pathologischer Remissionen (Tumor-Regressionsgrad 1+2): 32% versus 12%,
- R0-Resektionsrate: 95% versus 82%,
- Nodale Downstaging-Rate: 60% versus 45%.

Die postoperative Morbidität und Mortalität war in beiden Armen vergleichbar. Damit definiert die Neo-AEGIS-Studie keinen neuen Behandlungsstandard – beide Therapieoptionen, perioperative Chemotherapie und neoadjuvante Radiochemotherapie, behalten weiterhin ihre Relevanz und werden als gleich wirksam angesehen. Die sehr guten 3-Jahres-Überlebensraten sprechen für ein selektioniertes Patientenkollektiv. Die Ergebnisse von drei weiteren Phase-III-Studien zu dieser Fragestellung (TOP-GEAR, ESOPEC und RACE) bleiben abzuwarten. Für PatientInnen, die nach der Chemo(radio)therapie pathologisch noch Residuen des Primärtumors oder von Lymphknotenmetastasen aufweisen, ist die adjuvante Immuntherapie mit Nivolumab über 1 Jahr nach den Daten der Studie CheckMate 577 die nach den aktuellen Leitlinien empfohlene Standardtherapie [7].

2.3 Stellenwert der Immuntherapie

Der Einfluss einer zusätzlichen Immuntherapie zur perioperativen Chemotherapie auf das Überleben ist derzeit noch ungewiss, aber die Selektion mithilfe von Biomarkern könnte die Zukunft sein.

Derzeit wird bei PatientInnen mit gastroösophagealen Tumoren, die sich nach FLOT einer chirurgischen Resektion unterziehen, eine Rückfallquote von etwa 50% beobachtet. Zwischenanalysen von 2 Phase-III-Studien, in denen die Ergänzung der Chemotherapie durch eine Immuntherapie (IO-Therapie) im perioperativen Setting bei PatientInnen mit einem unbehandelten, resektablen Magen- oder einem Karzinom des gastroösophagealen



Dieser Beitrag ist Teil des Jahrbuchs 2024 von CCC und Tumorzentrum München, das am 3. Februar 2024 anlässlich der TJM Essentials 2024 erscheint.

Update

Übergangs untersucht wurde, zeigen positive Ergebnisse in Bezug auf die pCR-Rate, aber ihre Auswirkungen auf das Überleben sind noch ungewiss.

Auf dem ESMO-Kongress 2023 wurden die Daten von 2 globalen Phase-III-Studien zum zusätzlichen Einsatz einer IO-Therapie berichtet, der: KEYNOTE-585- sowie MATTERHORN-Studie.

Die Daten der Studie KEYNOTE-585 [8] (dritte Zwischenanalyse) belegen eine verbesserte pCR-Rate (primärer Endpunkt) bei den PatientInnen, die den PD-1-Inhibitor Pembrolizumab im Vergleich zu Placebo zusätzlich zu einer neoadjuvanten und adjuvanten Chemotherapie (Fluorouracil plus Cisplatin [FP] oder Fluorouracil, Leucovorin, Oxaliplatin plus Docetaxel [FLOT]) erhielten: 13,0% versus 2,4%; $p < 0,0001$. Die meisten PatientInnen in der Hauptkohorte ($n=804$) erhielten kein FLOT, und die pCR-Raten lagen bei 12,9% mit Pembrolizumab plus Chemotherapie gegenüber 2,0% mit Placebo plus Chemotherapie ($p < 0,00001$).

Die Kombinationstherapie verlängerte den ko-primären Endpunkt ereignisfreies Überleben (EFS) allerdings weder in der Hauptkohorte (median 44,4 Monate gegenüber 25,3 Monate: HR 0,81; $p=0,0198$) noch in der Haupt-plus-FLOT-Kohorte (median 45,8 Monate gegenüber 25,7 Monate: HR 0,81) signifikant. Das mediane Gesamtüberleben in der Hauptkohorte (ein weiterer primärer Endpunkt) betrug 60,7 Monate mit Pembrolizumab und 58,0 Monate mit Placebo (HR 0,90) und wird bis zur endgültigen Analyse weiter beobachtet. Die Raten der arzneimittelbedingten unerwünschten Ereignisse (AEs) des Grades ≥ 3 waren in der Pembrolizumab- und der Placebogruppe mit 65% versus 63% vergleichbar.

Insgesamt konnte sich die Steigerung der pCR-Rate in dieser Studie nicht in eine Überlebensverlängerung übersetzen, was darauf zurückzuführen sein könnte, dass die PatientInnen in dieser Studie nicht nach PD-L1-Expression ausgewählt wurden. Bei PatientInnen mit hoch PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10), war der Unterschied im ereignisfreien Überleben (EFS) für die mit Pembrolizumab Behandelten signifikant (HR 0,70).

Die zweite der beiden vorgestellten Studien war MATTERHORN [9], die einen signifikanten Anstieg der pCR-Rate bei PatientInnen

zeigte, die mit Durvalumab plus FLOT ($n=474$) behandelt wurden. Vergleichsarm war Placebo plus FLOT ($n=474$); die pCR-Raten betragen 19% beziehungsweise 7% ($p < 0,00001$). Die kombinierte Rate von vollständigem (pCR) und fast vollständigem pathologischen Ansprechen lag bei 27% in der Durvalumab- gegenüber 14% in der Placebogruppe. Der Anteil der PatientInnen in beiden Gruppen, die sich einer Operation unterzogen, unterschied sich nicht signifikant (87% versus 84%), und auch die Resektionsrate war mit jeweils 86% in der Durvalumab- und der Placebogruppe gleich.

Bei den PatientInnen, die sich einer Operation unterzogen, erwies sich Durvalumab hinsichtlich des Downstaging gegenüber Placebo als wirksamer: pT0-Rate 23% versus 11% sowie pN0-Rate 52% versus 36% (nach zentraler Überprüfung). Die Raten an unerwünschten Ereignissen waren in beiden Therapiearmen vergleichbar. Die Studie wird hinsichtlich des primären Endpunkts EFS fortgesetzt.

2.4 Können Immuntherapie und zielgerichtete Therapien die Operation ersetzen?

Aktuelle Daten haben gezeigt, dass die Einbeziehung von Immuncheckpoint-Inhibitoren und zielgerichteten Therapien in die neoadjuvante und adjuvante systemische Behandlung das Potenzial hat, die pCR-Raten deutlich zu erhöhen und auch die Langzeitprognose von PatientInnen mit lokal fortgeschrittenen gastroösophagealen Tumoren zu verbessern. In Anbetracht der hohen pCR-Raten bei ausgewählten PatientInnen mit bestimmten molekularen Merkmalen, wie sie in der NEONIPIGA-Studie für MSI-high-Tumoren überzeugend gezeigt wurden [10], stellt sich die Frage, ob die chirurgische Resektion des Primärtumors immer noch notwendig ist.

Laufende Studien wie die AIO PRESTO (EudraCT 2022-001752-42), in der untersucht wird, ob eine Kombination aus neoadjuvanten Durvalumab, Chemotherapie und Radiochemotherapie bei Adenokarzinomen am gastroösophagealen Übergang im Frühstadium eine sichere Behandlungsoption für PatientInnen ist, die eine pCR erreichen, werden zeigen, inwieweit Resektionen sich in Zukunft vermeiden lassen.

2.5 Organerhalt – eine Option nach neoadjuvanter Radiochemotherapie und klinisch kompletter Remission?

Die aktive Überwachung nach einer neoad-

juvanten Radiochemotherapie kann für einige PatientInnen mit Speiseröhrenkrebs eine Alternative zur Operation sein. Dies legen Daten aus der niederländischen SANO-Studie nahe, die auf dem ESMO-Kongress 2023 vorgestellt wurden [11]. Bei der SANO-Studie handelt es sich um eine die Nicht-Unterlegenheit prüfende, randomisierte Stepped-Wedge-Cluster-Studie, in der PatientInnen mit Plattenepithel- oder Adenokarzinom mit klinisch komplettem Ansprechen (CCR, das heißt, keine Resterkrankung 6 und 12 Wochen nach neoadjuvanter Radiochemotherapie) in zwei Arme randomisiert wurden: Aktive Überwachung ($n=198$) oder Standardoperation ($n=111$). In der aktiven Überwachungsgruppe wurde die chirurgische Resektion nur solchen PatientInnen angeboten, bei denen ein lokoregionäres Nachwachsen stark vermutet oder nachgewiesen wurde und bei denen keine Fernmetastasierung vorlag.

Die 2-Jahres-Ergebnisse zeigen, dass hinsichtlich des Gesamtüberlebens die aktive Überwachung der Operation nicht unterlegen ist (HR 1,14; $p=0,55$). Darüber hinaus war die globale gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) nach 6 und 9 Monaten bei den PatientInnen, die sich einer aktiven Überwachung unterzogen, signifikant besser als bei den operierten PatientInnen. Allerdings entwickelten 17% Fernmetastasen; 48% der Patienten entwickelten ein lokoregionäres Rezidiv von denen 89% operiert wurden. Insgesamt hatten 35% ein anhaltendes vollständiges klinisches Ansprechen.

3. Palliative medikamentöse Therapie

bei PatientInnen mit Magenkarzinom und/oder Karzinomen des gastroösophagealen Übergangs

Mehr als ein Drittel aller PatientInnen mit gastroösophagealen Tumoren weist bereits bei Erstdiagnose eine Fernmetastasierung auf [13], sodass eine kurative Behandlung außer in Einzelfällen mit Oligometastasierung nicht mehr möglich ist. Eine palliative Chemotherapie hat für diese PatientInnen lediglich einen limitierten Einfluss auf das Überleben, und die Prognose des metastasierten Magenkarzinoms ist weiterhin kritisch.

Mit der Immuntherapie ergeben sich, insbesondere für definierte molekulare Subgruppen, vielversprechende therapeutische Optionen, um die Prognose von PatientInnen

mit Magenkarzinom wesentlich zu verbessern. Zielgerichtete Therapien gegen definierte Strukturen (CLDN 18.2, FGFR2b, siehe Abschnitt 5) befinden sich in klinischen Studien in Evaluation und zeigen erste vielversprechende Ergebnisse.

3.1 Palliative Sequenztherapie des metastasierten Magenkarzinoms

PatientInnen mit fortgeschrittenem, inku-rablem Magenkarzinom soll eine palliative Chemotherapie mit dem Ziel der Lebenszeitverlängerung, Verbesserung der Symptomkontrolle und Erhalt der Lebensqualität angeboten werden. Die Überlebenszeit liegt jedoch, trotz Einführung sequenzieller Behandlungslinien, im Mittel bei nur einem Jahr.

3.1.1 Zytostatische palliative Erstlinientherapie

Als therapeutischer Standard gilt eine Erstlinientherapie mit einer Kombination aus einem Platinderivat und einem Fluoropyrimidin (FOLFOX/CAPOX) [4]. In Abhängigkeit vom Nebenwirkungsprofil kann Oxaliplatin durch Irinotecan (FOLFIRI/CAPIRI) bei gleicher Wirksamkeit ersetzt werden [13]. Durch die Kombination mit Docetaxel (FLOT) lässt sich darüber hinaus eine marginale Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (PFS), des Gesamtüberlebens (OS) und der objektiven Ansprechrate (ORR) erzielen [14].

Die kürzlich vorgestellte Phase-III-Studie GASTFOX-PRODIGE untersuchte die Dreifachkombination (Triplette) mit modifiziertem FLOT (mFLOT = TFOX = FOLFOX plus Docetaxel) versus FOLFOX in der Erstlinientherapie und zeigte eine bedeutsame Verbesserung durch die Triplette bezüglich PFS (7,6 versus 6,0 Monate), OS (15 versus 12,6 Monate), ORR (66% versus 57%) gegenüber FOLFOX. Auch die Lebensqualitätsdaten waren im Triplette-Arm besser [15]. Die Triplette ist damit eine Erstlinienoption für PatientInnen ohne Taxan-Vortherapie, aber mit hoher Tumorlast und gutem ECOG-Performance Status. Die Dreifachkombination geht allerdings mit gesteigerten Toxizitätsraten einher, so dass die Docetaxel-haltige Triplette nur bei jungen/fitten PatientInnen und hohem Remissionsdruck indiziert ist.

3.1.2 Integration der Immuntherapie in die palliative Erstlinientherapie

Seit 2021 ist die Kombination aus Immuncheckpoint-Inhibition und Chemotherapie bei definierten Subgruppen in Abhängigkeit von der PD-L1-Expression (gemessen mit dem CPS-Score) fester Bestandteil des Therapiealgorithmus und wird entsprechend in den aktualisierten ESMO-Leitlinien empfohlen (Abb. 1) [4].

3.2 Palliative Erstlinientherapiestudien bei HER2-negativen Tumoren

In der palliativen Erstlinientherapie-Studie CheckMate 649 [16] konnte bei PatientInnen mit HER2-negativem Adenokarzinom des Magens, des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ) für die ko-primären Endpunkte Gesamtüberleben (OS) und progressionsfreies Überleben (PFS) bei PD-L1-positiven Tumoren (CPS ≥ 5) gezeigt werden, dass die Kombination von Nivolumab mit Chemotherapie (CAPOX oder FOLFOX) im Vergleich zu Chemotherapie allein sowohl das OS (HR 0,71; $p < 0,0001$) als auch das PFS (HR 0,68; $p < 0,0001$) signifikant verbessert. Seit Oktober 2021 ist die Kombination FOLFOX plus Nivolumab für Karzinome mit einem CPS ≥ 5 von der EMA zugelassen.

Kürzlich wurden auch die Ergebnisse der Phase-III-Studie KEYNOTE-859, die in der Erstlinientherapie Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie versus Chemotherapie allein beim HER2-negativen metastasierten Adenokarzinom des Magens oder des GEJ untersucht hat, veröffentlicht [17]. Der primäre Endpunkt wurde erreicht: Das Gesamtüberleben war in der Intention-to-treat-Population im Pembrolizumab-Arm statistisch signifikant und klinisch bedeutend verlängert: 12,9 Monate versus 11,5 Monate (HR 0,78; 95%CI 0,70–0,87; $p < 0,0001$). Das mediane PFS war mit 6,9 versus 5,6 Monaten ebenfalls verlängert: HR 0,76; $p < 0,0001$. Die objektive Ansprechrate (ORR) war mit 51,3% versus 42,0% verbessert ($p = 0,00009$).

Die Ergebnisse zeigten sich über alle Subgruppen hinweg konsistent, jedoch mit größerem Effekt in Abhängigkeit von der PD-L1-Expression: Für Tumoren mit CPS ≥ 1 betrug die HR 0,74 für solche mit CPS ≥ 10 betrug die HR 0,64. Entsprechend erfolgte im November 2023 die Zulassung für Pembrolizumab ab einem CPS-Wert von ≥ 1 durch die EMA. In der Studie KEYNOTE-859 hatten etwa 80% der PatientInnen Karzinome, die PD-L1 (CPS ≥ 1) exprimierten.

3.3 Palliative Erstlinientherapie bei HER2-positiven Tumoren – Kombination aus Immuncheckpoint-Inhibition und Anti-HER2-Therapie

Die am längsten etablierte molekulare Zielstruktur beim Magenkarzinom ist das HER2-Onkogen. Eine Amplifikation des HER2-Onkogens und/oder seine Überexpression findet sich bei 17%–20% der Magenkarzinome. PatientInnen mit einem HER2-positiven Magenkarzinom profitieren von einer Behand-

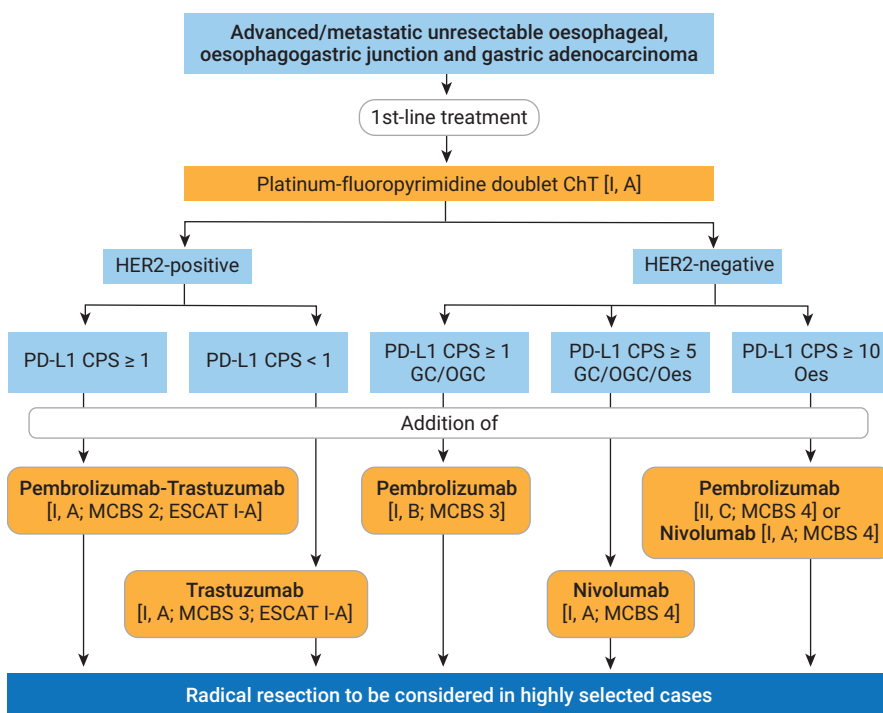


Abbildung 1: Living Guideline der ESMO für das Magenkarzinom und Karzinome des gastroösophagealen Übergangs. Adaptiert nach [4]. AC Adenokarzinom, CPS combined positive score, ESCAT ESMO Scale for Clinical Actionability of Molecular Targets, GC Magenkarzinom, IHC Immunhistochemie, MCBS ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale, Oes Ösophaguskarzinom, OGC Karzinome des gastroösophagealen Übergangs.

Update

lung mit dem HER2-Antikörper Trastuzumab plus Chemotherapie, gefolgt von einer Trastuzumab-Erhaltungstherapie. In der ToGA-Studie konnte durch die Addition von Trastuzumab zur Chemotherapie ein medianes Überleben von 16,0 versus 11,1 Monaten unter Chemotherapie allein erreicht werden: HR 0,74; $p=0,0046$ [18].

In Analogie zu den HER2-negativen Tumoren stellt sich für die HER2-positiven Karzinome die Frage, ob auch diese von einer zusätzlichen Immuncheckpoint-Inhibition profitieren. Die Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie KEYNOTE-811 verglich in der palliativen Ersttherapie von HER2-positiven Adenokarzinomen die Kombination aus Chemotherapie, Trastuzumab mit und ohne Pembrolizumab. Eine Zwischenanalyse der Studie zeigte einen signifikanten Vorteil der ORR (74% versus 52%) zu Gunsten der Therapie mit Pembrolizumab ($p<0,0001$) [19]. Beim ESMO-Kongress 2023 wurde in der dritten Zwischenanalyse eine statistisch signifikante Reduktion der Krankheitsprogression durch Pembrolizumab gezeigt: Das mediane PFS

betrug in der Pembrolizumab-Gruppe 10 Monate, in der Placebogruppe 8,1 Monate: HR 0,72; $p=0,0002$ [19].

Bei PatientInnen mit PD-L1-positiven Tumoren ($CPS \geq 1$) war das mediane progressionsfreie Überleben in der Pembrolizumab-Gruppe verlängert, und zwar auf 10,8 Monate gegenüber 7,2 Monaten (HR 0,70). In Bezug auf das Gesamtüberleben ergab sich in derselben Gruppe lediglich ein numerisch verbessertes Ergebnis: 20,5 Monate versus 15,6 Monate (HR 0,79).

Auf Grundlage dieser Daten erteilte im August 2023 die EMA die Zulassung von Pembrolizumab zusätzlich zu einer Erstlinienchemotherapie mit Trastuzumab für Karzinome mit einem $CPS \geq 1$. In der Studie lag der Anteil der Tumoren mit $CPS \geq 1$ bei 85% und damit weit über den in anderen Studien berichteten Werten. Erste Ergebnisse aus korrelativen Untersuchungen der DESTINY-Gastric03-Studien deuten auf eine Koexpression von HER2 und PD-L1 hin [21].

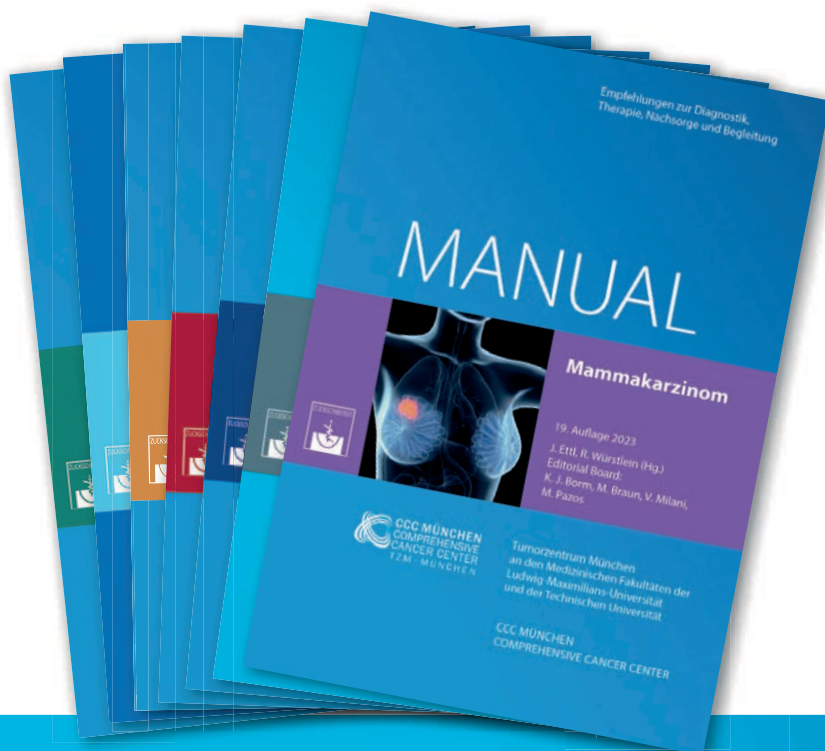
3.4 Neue gegen HER2 gerichtete Therapieoptionen

Neben Trastuzumab als zugelassene Therapie HER2-positiver Tumoren sollen zukünftig neue gegen HER2 gerichtete Therapieansätze die Therapielandschaft des HER2-positiven Magenkarzinoms ergänzen.

Bislang erwiesen sich fast alle gegen HER2 zielgerichteten Therapien bei HER2-positiven PatientInnen, die unter Trastuzumab progressionsfrei sind, negativ. Anders als beim HER2-positiven Brustkrebs waren weder Pertuzumab in der Erstlinientherapie, noch Trastuzumab-Emtansin in der Zweitlinientherapie ausreichend wirksam [22, 23]. Eine neue wirksame Therapieoption stellt dagegen Trastuzumab-Deruxtecan (T-DXd) dar. Es handelt sich um ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat, bestehend aus dem Anti-HER2-Antikörper Trastuzumab, der mit einem Topoisomerase-Hemmer konjugiert ist. Seit Dezember 2022 ist T-DXd zur Behandlung des HER2-positiven Magenkarzinoms nach vorangegangener Therapie mit Trastuzumab auf Grund der positiven Daten der asiatischen

TZM MANUALE

AUS DEN PROJEKTGRUPPEN



Zuletzt erschienen

J. Ettl, R. Würstlein (Hg.)
K. J. Borm, M. Braun, V. Milani, M. Pazos (Editorial Board)
Mammakarzinom
Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie, Nachsorge und Begleitung
19. Auflage 2023

Print-Ausgabe

978-3-86371-395-9
400 S.

Für Mitglieder kostenfrei über das TZM (im Handel 57,00€)

Online

Als PDF



Als Video-Aufzeichnung



(bis 31. Mai 2024)

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



Online
www.blaue-manuale.de
www.tumorzentrum-muenchen.de/aerzte/manuale



Print
www.zuckschwerdtverlag.de



Studie DESTINY-Gastric 01 und der kaukasischen DESTINY-Gastric-02-Studie zugelassen [24, 25].

Die Therapie mit T-DXd führte, verglichen mit konventioneller Chemotherapie, zu signifikant besseren bestätigten Gesamtansprechraten (43% versus 12%; $p < 0,001$) und einer verlängerten medianen Überlebenszeit: 12,5 versus 8,4 Monate; HR 0,59 (DESTINY-Gastric-01-Studie) [24].

In der Studie DESTINY-Gastric 02 [25] zeigte T-DXd in HER2-positiven Magenkarzinomen/GEJ nach Versagen einer Trastuzumabhaltigen Erstlinientherapie ebenfalls eine gute Wirksamkeit (ORR 42%; medianes OS 12,1 Monate, medianes PFS 5,6 Monate) und ein beherrschbares Nebenwirkungsprofil. Unter T-DXd trat bei 10,1% der PatientInnen eine interstitielle Lungenerkrankung (ILD) auf. Es handelte sich in der Mehrheit um Grad-1/2-Nebenwirkungen, in zwei Fällen allerdings um tödlich verlaufende Grad-5-Nebenwirkungen. Eine entsprechende Aufklärung sowie ein adäquates Nebenwirkungsmanagement sind daher unabdingbar. Die globale, randomisierte Studie DESTINY-Gastric 04 evaluiert in der Zweitlinientherapie T-DXd gegenüber dem Standard mit Ramucirumab und Paclitaxel.

In Anbetracht dieser vielversprechenden Daten wurde die Phase-Ib/II-Studie DESTINY-Gastric 03 (NCT04379596) initiiert, in der die Sicherheit, Tolerabilität und Effektivität von T-DXd allein und in Kombination mit Chemotherapie und/oder einem PD-L1-Antikörper bei PatientInnen mit einem HER2-positiven Magenkarzinom oder GEJ untersucht wird.

4. Therapieoptionen nach Progress

unter palliativer Erstlinientherapie bei HER2-negativen Tumoren

Eine Zweitlinien-Chemotherapie verlängert das Überleben und soll PatientInnen nach Progress unter palliativer Erstlinientherapie angeboten werden. Als therapeutischer Standard hat sich seit der RAINBOW-Studie die Kombination aus Paclitaxel mit dem Anti-VEGFR-Antikörper Ramucirumab etabliert [26]. Für PatientInnen in einem reduzierten Allgemeinzustand oder bei Kontraindikationen gegen die Chemotherapie steht eine Monotherapie mit Ramucirumab zur Verfügung [27].

Eine Alternative in der Zweitlinientherapie ist die Irinotecan-Monotherapie, deren Wirksamkeit ähnlich wie die der Paclitaxel-Monotherapie einzuschätzen ist [28]. In Deutschland ist Irinotecan dafür allerdings nicht zugelassen. Die Auswahl der Zweitlinientherapie soll abhängig von den in der Erstlinie eingesetzten Substanzen getroffen werden, da die Re-Exposition mit der gleichen Substanzgruppe nicht erfolgversprechend ist.

PatientInnen mit einem mikrosatelliteninstabilen Magenkarzinom respektive einer Mismatch-Repair-Defizienz (MSI/dMMR) profitieren wesentlich von einer Immuntherapie. In der Studie KEYNOTE-158 erzielte eine Immuncheckpoint-Inhibition mit Pembrolizumab nach Versagen von mindestens einer Standardtherapielinie ein Ansprechen von 45,8% in Magenkarzinomen. Auf Grundlage dieser Daten wurde die Zulassung von Pembrolizumab bei vorbehandelten MSI-H/dMMR Magenkarzinomen im März 2022 erweitert [29].

Durch stetige Weiterentwicklung innovativer Therapiekonzepte werden immer mehr PatientInnen auch in der Drittlinientherapie erfolgreich behandelt. Die oral verfügbare Wirkstoffkombination Trifluridin-Tipiracil (TAS-102) kann in der Drittlinie das OS von PatientInnen mit stark vorbehandelten metastasierten Magenkarzinomen signifikant verlängern – auch nach Progress unter einer 5-FU/Platin-haltigen Therapie [30].

5. Zielgerichtete Therapieansätze

Neue vielversprechende zielgerichtete Therapieansätze gegen Claudin 18.2 und FGFR2b

Ein neuer vielversprechender Therapieansatz ist die gegen Claudin 18.2 gerichtete Antikörpertherapie. Claudin 18.2 (CLDN18.2) ist ein hochselektives Markerprotein, das ausschließlich in differenzierten Magenschleimhaut-Epithelzellen exprimiert wird. Der Antikörper Zolbetuximab nutzt als Zielstruktur das Transmembranprotein CLDN18.2 auf der Oberfläche von Tumorzellen des gastrischen Epithels. Der chimäre monoklonale Antikörper aktiviert mit der Antikörper-abhängigen zellvermittelten Zytotoxizität (ADCC) und der komplementabhängigen Zytolyse (CTC) zwei unterschiedliche Wege des Immunsystems. Biomarker für diese zielgerichtete Therapie ist damit die CLDN18.2-Positivität.

In der Phase-II-Studie FAST verbesserte die Zugabe von Zolbetuximab zu EOX (Epirubicin, Oxaliplatin und Capecitabin) das PFS und das OS signifikant [31]. Das Ausmaß des beobachteten Überlebensvorteils war insbesondere bei PatientInnen mit hoher CLDN18.2-Expression ($\geq 70\%$ der Tumorzellen) nachweisbar.

Kürzlich wurden die Daten der beiden Phase-III-Studien SPOTLIGHT [32] und GLOW [33] publiziert. In SPOTLIGHT (68% nicht-asiatische PatientInnen) erhielten 565 PatientInnen mit CLDN18.2-positiven Tumoren (38,5% der gescreenten Fälle) entweder mFOLFOX6 plus Zolbetuximab oder Placebo. Die Addition von Zolbetuximab zur Chemotherapie verbesserte sowohl das mediane PFS (10,6 versus 8,7 Monate: HR 0,751; $p = 0,0066$) als auch das mediane OS (18,2 versus 15,5 Monate: HR 0,750; $p = 0,0053$) in allen erfassten Subgruppen signifikant. Das Risiko für Progression oder Tod war unter Chemotherapie plus Zolbetuximab also um 24,9% reduziert. Als häufigste Nebenwirkungen unter Zolbetuximab wurden Übelkeit (81% alle Grade, 16,1% Grad ≥ 3) und Erbrechen (64,5% alle Grade, 16,1% Grad ≥ 3) berichtet.

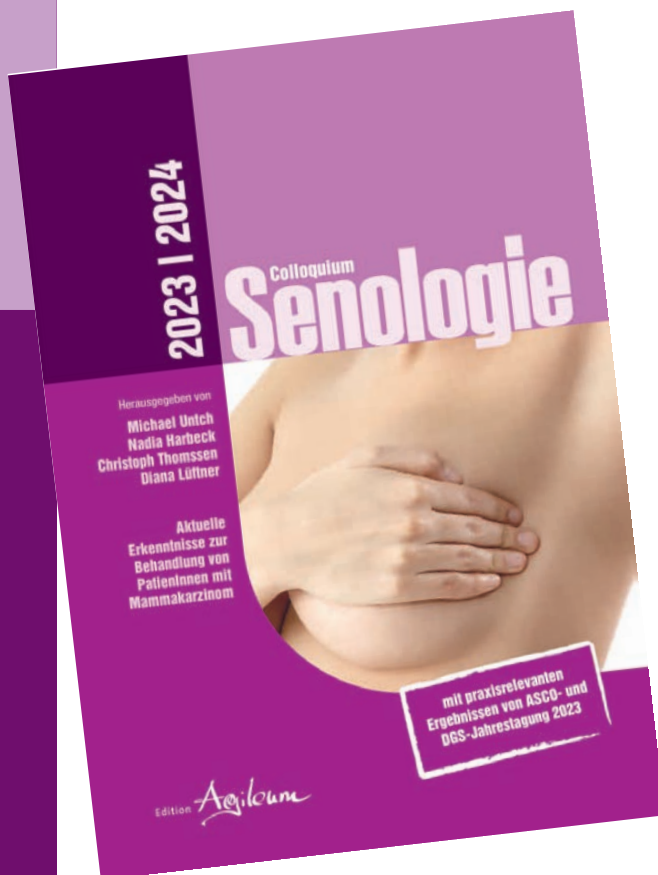
Auch die GLOW-Studie, welche eine Kombination aus Zolbetuximab versus Placebo in Kombination mit dem oralen Fluorouracil-Prodrug Capecitabin und Oxaliplatin (CAPOX) untersuchte, erreichte den primären Endpunkt PFS sowie den sekundären Endpunkt OS. Die Ergebnisse für PatientInnen mit CLDN18.2-positiven Karzinomen: Das mediane PFS betrug im Zolbetuximab-Arm 8,2 Monate versus 6,8 Monate im Placeboarm: HR 0,687; $p = 0,0007$. Das mediane OS betrug 14,4 Monate versus 12,2 Monate: HR 0,771; $p = 0,0118$. Damit ist Zolbetuximab ein potentieller neuer Standard für PatientInnen mit fortgeschrittenem CLDN18.2-positivem und HER2-negativem Magenkarzinom oder AEG.

Neben CLDN18.2 ist der FGFR2b-Rezeptor ein potenzieller neuer Biomarker, der in etwa 30% der fortgeschrittenen HER2-negativen Magenkarzinome überexprimiert ist [34]. Bemarituzumab ist ein gegen FGFR2b gerichteter Immunglobulin-G1-Antikörper, der selektiv an den Rezeptor bindet und über die Antikörper-abhängige Zytotoxizität zur Zerstörung von Tumorzellen führt. In einer Phase-I-Studie wurden für die Monotherapie mit Bemarituzumab bei PatientInnen mit refraktärem, aber FGFR2b-positivem Magenkarzinom keine dosislimitierenden Toxizitäten



Colloquium Senologie

2023
2024



Das Handbuch für alle Ärztinnen und Ärzte, die sich der Behandlung von Frauen (und Männern!) mit Brustkrebs widmen.

Herausgegeben von Michael Untch, Nadia Harbeck, Christoph Thomssen und Diana Lüttner

Ausgewählte Highlights der aktuellen Ausgabe

- Aussagekräftige Daten zum Mammographie-Screening-Programm
- Alle praxisverändernden Entwicklungen von der ASCO- und der Senologie-Jahrestagung 2023
- Überblicksbeiträge zur Therapie des frühen und des fortgeschrittenen Mammakarzinoms
- Updates von Epidemiologie über Pathologie, Sonderformen des Mammakarzinoms bis hin zu Supportivtherapie und Komplementärmedizin

ISBN 978-3-933012-83-8 (Printwerk) – 39,50 €
ISBN 978-933012-84-5 (E-Book) – 24,50 €

Das Werk ist im Fachbuchhandel oder im LUKON-Onlineshop erhältlich.



[www.Lukon.de/produkt/
Colloquium-Senologie/](http://www.Lukon.de/produkt/Colloquium-Senologie/)

LUKON
GesundheitsKommunikation

LUKON Verlagsgesellschaft mbH
Landsberger Straße 480 a · 81241 München
Fon: 089-820 737 0 · Fax: 089-820 737 17
www.LUKON.de

ten festgestellt und die objektive Ansprechrate lag bei 18% [35].

In der Phase-II-Studie FIGHT, in der die Wirksamkeit von mFOLFOX6 plus Bemarituzumab gegenüber mFOLFOX6 plus Placebo in der Erstlinie untersucht wurde, zeigte sich der primäre Endpunkt PFS nicht statistisch signifikant verlängert: 9,5 Monate (Bemarituzumab) versus 7,4 Monate (Placebo); HR 0,68; $p=0,073$. In einer explorativen Analyse mit längerem Follow-up zeigte sich das mediane OS im Bemarituzumab-Arm allerdings um 5,7 Monate gegenüber Placebo verlängert: 19,2 versus 13,5 Monate; HR 0,6 [36].

Zusammenfassung

- Bei PatientInnen mit gastroösophagealem Adenokarzinom sollte bei Erstdiagnose einer fortgeschrittenen Erkrankung eine Bestimmung der Biomarker HER-2, PD-L1-Expression und Mikrosatellitenstatus (MSI/MMR) erfolgen.
- Mikrosatelliten-instabile (MSI-H/dMMR) Magenkarzinome zeigen eine erhöhte Sensibilität für Immuncheckpoint-Inhibitoren. Eine Zulassung für Pembrolizumab ab der Zweitlinie besteht seit 2022.
- Für PatientInnen mit Adenokarzinom des Magens oder GEJ und positiver PD-L1-Expression besteht eine Zulassung für Nivolumab plus Chemotherapie (CPS ≥ 5) oder für Pembrolizumab plus Chemotherapie (CPS ≥ 1).
- Die Zugabe von Pembrolizumab in der Erstlinientherapie von HER2-positiven, metastasierten Magenkarzinomen zu Trastuzumab und Chemotherapie zeigt eine statistisch signifikante Verbesserung der Ansprechrate und des progressionsfreien Überlebens (KEYNOTE-811) bei PatientInnen mit einer PD-L1-Expression von CPS ≥ 1 . In Europa ist Pembrolizumab seit August 2023 beim HER2-positiven fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens und gastroösophagealen Übergangs in der

Erstlinie zusätzlich zu einer platinbasierten Dublette und Trastuzumab ab einer PD-L1-Expression von CPS ≥ 1 zugelassen. Das betrifft etwa 85% der HER2-positiven PatientInnen.

- Trastuzumab-Deruxtecan (T-DXd) ist eine wirksame Therapieoption nach Versagen einer Trastuzumab-haltigen Erstlinientherapie, wie die Studie DESTINY-Gastric 02 gezeigt hat: ORR 42%; medianes PFS 5,6 Monate; medianes OS 12,1 Monate. Auf Grundlage dieser Daten hat die EMA kürzlich die Zulassung erteilt.
- Die in den Studien SPOTLIGHT und GLOW untersuchte Kombination des gegen CLDN18.2 gerichteten Antikörpers Zolbetuximab plus Chemotherapie in der Erstlinientherapie führt zu einer Verbesserung von PFS und OS im Vergleich zu Chemotherapie allein. Eine Zulassung wird für 2024 erwartet.

Literaturverzeichnis auf Anfrage.
Schreiben Sie an: tzm-news@Lukon.de



Highlights vom



Die ausschließlich in Präsenz angebotene Fortbildung haben rund 120 Ärztinnen und Ärzte besucht und sich in der Evaluation über Verlauf und Qualität der Veranstaltung zufrieden oder sehr zufrieden gezeitigt.

Zum mittlerweile fünften Mal hatte das Comprehensive Cancer Center München im November zu einer Präsentation der Highlights vom europäischen Krebskongress eingeladen.

2019 startete dieses neue Bildungsformat auf Initiative von Professor Sven Mahner und der LUKON Gesundheitskommunikation mit Vorträgen ausschließlich aus der Gynäkologischen Onkologie, weil sich seinerzeit der Siegeszug der PARP-Inhibitoren bei der Behandlung von Patientinnen mit Ovarialkarzinom abzeichnete. Mittlerweile ist daraus eine Veranstaltung mit hoher Informationsdichte geworden, die in Qualität und Quantität den Post-ASCO-Veranstaltungen des CCC München durchaus ebenbürtig ist.

Herzlich eingeladen sind Sie zu den TJM Essentials, also dem Jahreskongress 2024 des Tumorzentrums am CCC München. Details dazu ab der nächsten Seite dieser Ausgabe.



TZM Essentials

16. Jahreskongress des Tumorzentrums am CCC München

Samstag, 03. Februar 2024

Hörsaal III + IV, LMU Klinikum
Campus Großhadern, München

Jetzt registrieren unter
tzm-essentials.de

Frühbucherpreis
Vollzahlerpreis

bis 31.12.2023
ab 01.01.2024

30,00 €
50,00 €

Hauptprogramm

2024

TZM Essentials

16. Jahreskongress des Tumorzentrums am CCC München



Wissenschaftliche Leitung

Prof. Dr. med. V. Heinemann
Prof. Dr. med. H. Algül
CCC München
Pettenkoferstraße 8 a
80336 München
Fon: 089-4400-57430
ccc-muenchen@med.uni-muenchen.de



Veranstalter & Kongressorganisation

LUKON Gesundheitskommunikation
in der LUKON Verlagsgesellschaft mbH
Landsberger Straße 480 a
81241 München

Ansprechpartner: Kirsten Wengmann

Fon: 089-820 737-0
tzm-essentials@Lukon.de
www.tzm-essentials.de



Tagungsort

LMU Klinikum, Campus Großhadern, Hörsaal III + IV
Marchioninistraße 15 · 81377 München



Teilnahmegebühren

Frühbucher	30,00 €
Vollzahler	50,00 €
Studierende	kostenfrei



Tagungswebsite und Registrierung

www.tzm-essentials.de

08:30 Uhr	Begrüßung (V. Heinemann)	12:35 Uhr	Mittagspause
<hr/>		<hr/>	
	Psychoonkologie und Komplementärmedizin Vorsitz: Dr. med. F. Mumm, W. Doerfler (angefragt)		Maligne Lymphome Vorsitz: Dr. C. Schmidt, Dr. B. Schmidt (angefragt)
08:35 Uhr	Aktualisierung der S3-Leitlinie Psycho- onkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten (A. Dinkel)	13:30 Uhr	Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (L. Illert)
08:50 Uhr	S3-Leitlinie Komplementärmedizin (D. Paepke)	13:45 Uhr	Chronische Lymphatische Leukämie (C. Wendtner)
09:05 Uhr	Diskussion	14:00 Uhr	Multipl. Myelom (F. Bassermann)
<hr/>		14:15 Uhr	Diskussion
	Hirntumoren Vorsitz: Prof. B. Meyer, Prof. L. von Baumgarten (angefragt)	<hr/>	
09:15 Uhr	Aktuelle Therapiestrategien in der Behandlung von Gliomen (N. Thon)		Leukämien und Myelodysplastische Neoplasien Vorsitz: Dr. J. Hecker, Prof. O. Weigert
09:30 Uhr	Strahlentherapie bei PatientInnen mit Gliomen und Hirnmetastasen – what's new? (S. Combs)	14:30 Uhr	Akute Myeloische Leukämie / Myelo- dysplastische Neoplasien (K. Götze)
09:45 Uhr	Diskussion	14:45 Uhr	Chronische Myeloische Leukämie / Myeloproliferative Neoplasien (K. Spiekermann)
09:55 Uhr	Kaffeepause	15:00 Uhr	Diskussion
<hr/>		<hr/>	
	Mammakarzinom Vorsitz: PD Dr. R. Würstlein, PD Dr. J. Ettl		Urogenitale Tumoren Vorsitz: Prof. M. Hentrich, Prof. A. Gerl
10:15 Uhr	Frühes Mammakarzinom (A. Hester)	15:10 Uhr	Prostatakarzinom (N.N.)
10:30 Uhr	Fortgeschrittenes / Metastasiertes Mammakarzinom (A. Krämer)	15:25 Uhr	Urothelkarzinom (J. Casuscelli)
10:45 Uhr	Diskussion	15:40 Uhr	Diskussion
<hr/>		15:50 Uhr	Kaffeepause
	Gynäkologische Tumoren Vorsitz: Prof. Marion Kiechle, Prof. Sven Mahner (angefragt)	<hr/>	
10:55 Uhr	Maligne Neoplasien des Ovars (A. Burges)		Thorakale Tumoren Vorsitz: PD Dr. Safi Seyer, Prof. R.M. Huber
11:10 Uhr	Endometriumkarzinom (B. Czogalla)	16:10 Uhr	Immuntherapie im Stadium IV (F. Schneller, angefragt)
11:17 Uhr	Zervixkarzinom (M. Burgmann)	16:25 Uhr	Zielgerichtete Therapie im Stadium IV (N. Reinmuth)
11:25 Uhr	Diskussion	16:40 Uhr	Multimodale Therapie im Stadium I-III (N.N.)
<hr/>		16:55 Uhr	Diskussion
	Kopf-Hals-Malignome Vorsitz: Prof. B. Wollenberg, Prof. C. Reichel (angefragt)	<hr/>	
11:35 Uhr	Therapie des Nasopharynxkarzinoms (St. Pigorsch)		Gastrointestinale Tumoren Vorsitz: J. Werner, M. Michl
11:50 Uhr	Diskussion	17:10 Uhr	Update zum Pankreaskarzinom (H. Algül)
<hr/>		17:25 Uhr	Update zu Cholangiokarzinomen (S. Böck)
	Endokrine Tumoren Vorsitz: Prof. R. Ladurner, Dr. A. von Werder	17:40 Uhr	Update zum Magenkarzinom (S. Lorenzen)
11:55 Uhr	Das anaplastische Schilddrüsen- karzinom – Neues zur Systemtherapie (Ch. Spitzweg)	17:55 Uhr	Update zum kolorektalen Karzinom (V. Heinemann)
12:10 Uhr	Neuroendokrine Neoplasien des GEP-Systems - Leitlinienempfehlungen 2023 und Update Systemtherapie (C. Auernhammer)	18:10 Uhr	Diskussion
12:25 Uhr	Diskussion	18:30 Uhr	Zusammenfassung und Schlussworte (V. Heinemann/H. Algül)
<hr/>		19:00 Uhr	Ende der Veranstaltung

Referierende

**Klinikum rechts der Isar
der TU München**
Ismaninger Straße 22
81675 München

Prof. Dr. med. Hana Algül
Klinik und Poliklinik für
Innere Medizin II
Comprehensive Cancer Center
München^{TUM}

Prof. Dr. med. Florian Bassermann
Klinik und Poliklinik für Innere
Medizin III, Hämatologie/Onkologie

Prof. Dr. med. Stephanie E. Combs
Klinik und Poliklinik für Radio-
Onkologie und Strahlentherapie

Prof. Dr. rer. nat. Andreas Dinkel
Klinik und Poliklinik für
Psychosomatische Medizin und
Psychotherapie

Prof. Dr. med. Katharina Götze
Klinik und Poliklinik für Innere
Medizin III, Hämatologie/Onkologie

Dr. med. Anne Katrin Krämer
Klinik und Poliklinik für
Frauenheilkunde und Geburtshilfe

Prof. Dr. med. Lena Illert
Chair Personalized Oncology
Mildred-Scheel-Professorin

Prof. Dr. med. Sylvie Lorenzen
Klinik und Poliklinik für Innere
Medizin III, Hämatologie/Onkologie

PD Dr. med. Steffi Pigorsch
Klinik und Poliklinik für Radio-
Onkologie und Strahlentherapie

Dr. med. Folker Schneller
Klinik und Poliklinik für Innere
Medizin III, Hämatologie/Onkologie

Dr. med. Robert Tauber
Klinik und Poliklinik für Urologie

.....
LMU Klinikum, Campus Großhadern
Marchioninistraße 15
81377 München

**Prof. Dr. med.
Christoph Auernhammer**
Medizinische Klinik IV

PD Dr. med. Alexander Burges
Klinik und Poliklinik für
Frauenheilkunde und Geburtshilfe

**Dr. med. Donata-Maximiliane
Burgmann**
Klinik und Poliklinik für
Frauenheilkunde und Geburtshilfe

**PD Dr. med.
Jozefina Casuscelli**
Urologische Klinik und Poliklinik

PD Dr. med. Bastian Czogalla
Klinik und Poliklinik für
Frauenheilkunde und Geburtshilfe

Prof. Dr. med. Volker Heinemann
Medizinische Klinik und Poliklinik III
Comprehensive Cancer Center
München^{LMU}

PD Dr. med. Anna Hester
Klinik und Poliklinik für
Frauenheilkunde und Geburtshilfe

Prof. Dr. med. Karsten Spiekermann
Medizinische Klinik und Poliklinik III
Hämatologie/Onkologie

Prof. Dr. med. Christine Spitzweg
Interdisziplinäres Schilddrüsenzentrum

Prof. Dr. med. Niklas Thon, MBA
Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie

.....
Prof. Dr. med. Stefan Böck
Klinik für Hämatologie und Onkologie
und Palliativmedizin
München Klinik Harlaching
Sanatoriumsplatz 2 · 81545 München

PD Dr. med. Daniela Paepke
Zentrum für integrative,
komplementäre Medizin & TCM (ZIMT)
Praxiszentrum Zollikerberg
Trichtenhauserstrasse 2
8125 Zollikerberg

Prof. Dr. med. Niels Reinmuth
Thorakale Onkologie
Asklepios Fachkliniken
München-Gauting
Robert-Koch-Allee 2 · 82131 Gauting

Prof. Dr. med. Clemens Wendtner
Klinik für Hämatologie, Onkologie,
Immunologie, Palliativmedizin
München Klinik Schwabing
Kölner Platz 1 · 80804 München

Vorsitzende

**Klinikum rechts der Isar
der TU München**
Ismaninger Straße 22
81675 München

Dr. med. Judith Hecker
Klinik und Poliklinik für Innere
Medizin III

Prof. Dr. med. Marion Kiechle
Klinik und Poliklinik für
Frauenheilkunde und Geburtshilfe

Prof. Dr. med. Bernhard Meyer
Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie
im Neurokopfzentrum

PD Dr. med. Seyer Safi
Sektion Thoraxchirurgie

Prof. Dr. med. Barbara Wollenberg
Klinik und Poliklinik für Radio-
Onkologie und Strahlentherapie

.....
**LMU Klinikum,
Campus Großhadern**
Marchioninistraße 15
81377 München

Prof. Dr. med. Roland Ladurner
Interdisziplinäres Schilddrüsenzentrum

Prof. Dr. med. Sven Mahner
Klinik und Poliklinik für
Frauenheilkunde und Geburtshilfe

Dr. med. Friederike Mumm
Interdisziplinäres Zentrum für
Psycho-Onkologie (IZPO)
Medizinische Klinik und Poliklinik III

Prof. Dr. med. Christoph Reichel
Klinik und Poliklinik für
Hals-Nasen-Ohrenheilkunde

Dr. med. Christian Schmidt
Medizinische Klinik III

**Prof. Dr. med. Louisa
von Baumgarten**
Neurochirurgische Klinik und Poliklinik

Dr. med. Alexander von Werder
Medizinische Klinik IV

Prof. Dr. med. Oliver Weigert
Medizinische Klinik und Poliklinik III

Prof. Dr. med. Jens Werner
Klinik für Allgemein-, Viszeral- und
Transplantationschirurgie

Anfahrt

PD Dr. med. Rachel Würstlein

Brustzentrum der LMU Frauenklinik
Klinik für Frauenheilkunde und
Geburtshilfe

PD Dr. med. Johannes Ettl

Klinkverbund Allgäu gGmbH
Klinikum Kempten
Robert-Weixler-Straße 50
87439 Kempten

Prof. Dr. med. Arthur Gerl

Praxis für Hämatologie und
internistische Onkologie
Herzog-Heinrich-Straße 10
80336 München

Prof. Dr. med. Marcus Hentrich

Innere Medizin III -
Hämatologie und Onkologie
Rotkreuzklinikum München
Nymphenburger Straße 163
80634 München

Prof. Dr. med. Rainer Maria Huber

Lungenpraxis München
Sendlinger-Tor-Platz 7
80336 München

PD Dr. med. Marlies Michl

Hämatologisch-onkologische
Schwerpunktpraxis
Sollner Straße 65 b
81479 München

Dr. med. Burkhard Schmidt

Praxis für Hämatologie und
Onkologie
Bäckerstraße 4
81241 München



Veranstaltungsort:

LMU Klinikum, Campus Großhadern,
Marchioninstraße 15, 81377 München,
Hörsaalzentrum, Hörsaal III + IV

Verkehrsverbindung:

U-Bahn: U6 bis Haltestelle „Großhadern“
Bus: Linie 266, Haltestelle Klinikum Nord
Pkw: Am Campus Großhadern stehen
kostenpflichtige Parkplätze zur Verfügung.

Wir danken den Sponsoren und Ausstellern für die Unterstützung der TZM Essentials 2024.

Stand bei Drucklegung am 4. Dezember 2023 - Die ständig aktualisierte Liste der Unterstützer ist unter www.tzm-essentials.de/sponsoren zugänglich.



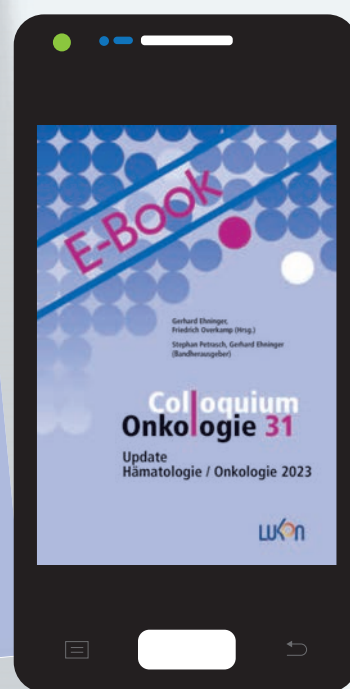
Printwerk oder E-Book

Bestellen Sie jetzt im LUKON-Onlineshop: Lukon.de/produkt/colloquium-onkologie



Colloquium Onkologie 31

das unverzichtbare Jahrbuch für hämatologisch-onkologisch tätige Ärztinnen und Ärzte



Aus dem Inhalt

- Leukämien und Blutstammzelltransplantation
- Lymphome
- Weichgewebesarkome und Gastrointestinale Stromatumoren (GIST)
- Update Dermatookologie
- Tumoren des Nervensystems
- Kopf-Hals-Tumoren
- Karzinome der Frau
- Lungenkarzinome
- Urologische Tumoren
- Gastrointestinale Tumoren
- Supportive Therapie
- Tumorschmerztherapie
- Palliativmedizin

Colloquium Onkologie 31

Update Hämatologie / Onkologie 2023
herausgegeben von
Stephan Petrasch und Gerhard Ehninger
ca. 600 Seiten,
zahlreiche Abbildungen und Tabellen
ISBN 978-3-933012-85-2 (Printwerk): 55,00 €
ISBN 978-3-933012-86-9 (E-Book): 29,50 €

Erhältlich im Fachbuchhandel
oder direkt beim Verlag:

Online: Lukon.de/produkt/colloquium-onkologie

LUKON Verlagsgesellschaft mbH
Landsberger Straße 480 a · 81241 München
Fon: 089-820 737-0 · Fax: 089-820 737-17
E-Mail: Update@Lukon.de

Projektgruppen

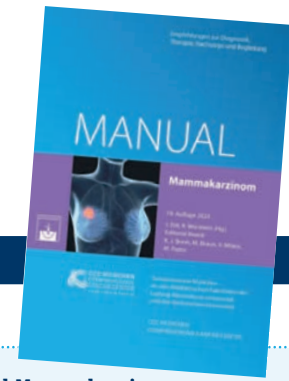
Tumormanual Mammakarzinom

19. Auflage Mitte Oktober 2023 präsentiert

Auf 366 Seiten und in 11 Kapiteln präsentieren die Autorinnen und Autoren der Projektgruppe Mammakarzinom ein komplett neues Tumormanual. Als 2022 eingesetzte „Doppelspitze“ der Projektgruppe zeichnen PD Dr. med. Rachel Würstlein und PD Dr. med. Johannes Ettl gemeinsam verantwortlich für das Werk. Ob Epidemiologie, Genetik oder Lebensstil, Bildgebung, Pathologie, Operation und systemische Therapie sowie ergänzende Maßnahmen und Nachsorge: Das Buch bietet einen kompletten Überblick für alle Kolleginnen und Kollegen, die sich in der Betreuung von Patientinnen und Patienten mit Brustkrebs engagieren.

Beim Symposium zur Vorstellung des neuen Manuals Mitte Oktober im Klinikum rechts der Isar stellten ausgewählte Kapitel-Verantwortliche ihre jeweiligen hot topics vor, die

im Plenum der rund 180 Teilnehmenden lebhaft diskutiert wurden. Einer der Höhepunkte war außerdem die Keynote Lecture von Professorin Nadia Harbeck, der Trägerin des Deutschen Krebspreises für Klinische Forschung 2023. Sie schilderte eindrücklich die Forschungsarbeiten zur Therapie-Deeskalation in der systemischen Therapie beim frühen Mammakarzinom.



Manual Mammakarzinom

J. Ettl, R. Würstlein (Hg.)
Editorial Board: K.J. Borm, M. Braun, V. Milani, M. Pazos
19. überarbeitete Auflage 2023, 400 Seiten
57,00 Euro, Zuckschwerdt Verlag München
ISBN 978-3-86371-395-9

Die Projektgruppe Mammakarzinome ist offen nicht nur für Gynäkologinnen und Gynäkologen, sondern versteht sich als interdisziplinäre Plattform für alle in der Senologie Tätigen. Zur nächsten Projektgruppensitzung am 1. Februar 2024 sind sie alle herzlich eingeladen.

Autorinnen und Autoren aus der Projektgruppe Mammakarzinom präsentieren ihr neues Manual, das von Rachel Würstlein (3. v. links) und Johannes Ettl (8. v. links) herausgegeben wird. Nadia Harbeck, Trägerin des Deutschen Krebspreises für Klinische Forschung 2023 (ganz rechts) hielt die Keynote Lecture.

LMU KLINIKUM

Klinik und Poliklinik für
Frauenheilkunde und Geburtshilfe

LMU Frauenklinik Münchner Symposium '23

Live vor Ort

15. – 16.12.2023, Hilton Munich Park

Gynäkologische Tumoren und Brustkrebs
Neues aus San Antonio
State of the Art
Gynäkologie und Geburtshilfe



Veranstalter und Organisation:
EUROKONGRESS GmbH
Congress + Event + Exhibition Management

www.muenchner-symposium.de

22. Krebs-Informationstag in München

16 Beiträge sind noch bis 17. Dezember 2023 im Netz verfügbar

In 35 Vorträgen und vier Workshops konnten PatientInnen, Angehörige und Interessierte sich am 11. November 2023 beim 22. Krebs-Informationstag über die aktuellen Fortschritte in der Krebsmedizin informieren. Medizinische Expertinnen und Experten standen Rede und Antwort, viele Selbst-

hilfegruppen, Vertreter des Patientenbeirats des CCC München sowie die Beraterinnen und Berater im Patientenhaus waren vor Ort.

Zum ersten Mal seit 2019 fand die Veranstaltung wieder ausschließlich in Präsenz statt, das heißt die Möglichkeit zur Online-Teilnahme bestand in diesem Jahr nicht. Wer sich noch nachträglich informieren möchte, hat dazu im Internet Gelegenheit:

Unter <https://krebsinfotag-muenchen.de/expertengespraech-live> sind 16 Beiträge der Krebs-Informationstags noch als Video abrufbar.

Professor Hana Algül, Direktor des CCC München, begrüßt die Teilnehmenden des 22. Krebs-Informationstags.



Regener Austausch im Foyer des Hörsaalzentrums des LMU Klinikums am Campus Großhadern

Der Verein lebensmut e.V. hat den Krebs-Informationstag 2002 zum ersten Mal veranstaltet, zu einer Zeit also, als solche Formate zur Patientenbeteiligung noch nicht selbstverständlich waren. Im Laufe der Jahre konnten Mitveranstalter gewonnen werden, und mittlerweile sind das CCC München, die Bayerische Krebsgesellschaft e.V. und das Bayerische Zentrum für Krebsforschung Mitveranstalter.

Impfung gegen humane Papillomviren

Info-Ausstellung macht bis Februar 2024 an sieben Standorten in Bayern Station

Krebs kann auch eine Infektionskrankheit sein. Humane Papillomviren (HPV) sind Auslöser nicht nur von Zervix- und Vulvakarzinom. Auch Peniskarzinome sowie viele Krebserkrankungen im Mund-Rachen-Raum sind viral verursacht. Eine Impfung gegen Humane Papillomviren schützt lange Zeit, manchmal sogar lebenslang vor HPV-bedingten Krebserkrankungen. Die Ständige Impfkommission empfiehlt eine Impfung für Mädchen und Jungen vorzugsweise zwischen dem 9. und 14. Lebensjahr. Doch die Impfquote in Deutschland ist eher bescheiden. Sie betrug bei 15-jährigen Mädchen 54%, bei gleichaltrigen Jungen nur 25%.

Das deutsche Krebsforschungszentrum (dkfz) und das 2019 gegründete Bayerische Zentrum für Krebsforschung (BZKF) haben deshalb gemeinsam eine Aufklärungskampagne in Bayern gestartet. Die mit Hilfe der preventa Stiftung entstandene Ausstellung „HPV hat viele Gesichter“ war bis Mitte November zu Gast im LMU Klinikum am Campus Großhadern und ist bis Februar 2024 an sechs weiteren Standorten zu sehen, vom 8. bis 21. Februar auch am Klinikum rechts der Isar der TU München.



Bei der Ausstellungseröffnung in Großhadern dabei: Professor Claus Belka, Professor Sven Mahner, Dr. Nobila Ouédraogo vom dkfz, die Patienten Stefan Kübler und Yvonne Köth sowie Professor Martin Canis.

Wanderausstellung „HPV hat viele Gesichter“

20.11. – 01.12.2023	Universität Augsburg, Foyer im Hörsaalzentrum/Gebäude C
06.12. – 20.12.2023	Universitätsklinikum Würzburg, Lichthof der Neuen Universität Würzburg
08.01. – 12.01.2024	Klinikum Fürth
15.01. – 26.01.2024	Universitätsklinikum Erlangen, Translational Research Center (TRC)
30.01. – 06.02.2024	St. Marien Schulen in Regensburg, Gymnasium und Realschule
08.02. – 21.02.2024	Klinikum rechts der Isar der TU München, Haupteingangsbereich

10. Weltpankreaskrebstag

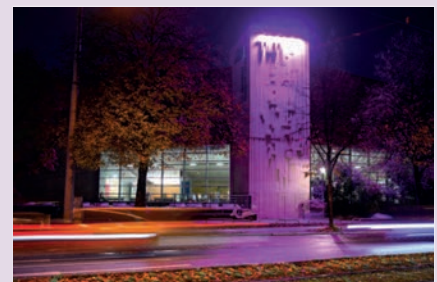
Der 16. November 2023 war lila

Nach wie vor ist Bauchspeicheldrüsenkrebs eine der aggressivsten Tumorerkrankungen und mit einer hohen Mortalität verbunden. Die meisten Betroffenen sind über 70 Jahre alt, und häufig ist die Erkrankung bei Diagnose bereits weit fortgeschritten. Wie für viele andere Tumoren gilt deshalb auch hier: Die Aussichten auf eine erfolgreiche Behandlung sind umso größer, je früher der Krebs diagnostiziert wird.

Seit 2014 richtet die in den USA beheimatete World Pancreatic Cancer Coalition (WPCC) den Weltpankreaskrebstag aus, und mittlerweile beteiligen sich weltweit hunderte von Kliniken. Als visuelles Zeichen der Hoffnung und der Solidarität mit Patientinnen und Patienten erstrahlen an diesem Tag viele Gebäude in der Farbe lila. Auch am Klinikum rechts der Isar und am LMU Klinikum, Standort Großhadern, strahlten am 16. November mit Anbruch



der Dunkelheit viele Gebäude in dieser Farbe. In beiden Unikliniken gab es den Tag über Info- und Gesprächsangebote für Betroffene, Angehörige und Interessierte.



Weltpankreaskrebstag im Klinikum rechts der Isar; Expertinnen und Experten am Infostand. Von links nach rechts: Dr. Nadine Westphal, Dr. Florian Scheufele, Prof. Marc Martignoni, Dr. Aliussa Jell, Prof. Hana Algül, Andrea Ziller von der Pankreaskrebs-Selbsthilfegruppe AdP e.V. und Prof. I. Ekin Demir (Fotos: Klinikum rechts der Isar/K. Czoppelt).

19

Die Projekt- und Arbeitsgruppen des Tumorzentrums München

Endokrine Tumoren

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

Ernährung und Krebs

Herr Prof. Dr. M. Martignoni
marc.martignoni@tum.de

Gastrointestinale Tumoren

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

Hirntumoren

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

Knochentumoren/Weichteilsarkome

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

Kopf-Hals-Malignome

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

Leukämien und MDS

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

Maligne Lymphome

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

Maligne Melanome

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

Maligne Ovarialtumoren

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

Malignome des Corpus uteri

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

Mammakarzinome

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

Multipl. Myelom

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

Psycho-Onkologie

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

Supportive Maßnahmen in der Hämatologie und Onkologie

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

Tumoren der Lunge und des Mediastinums

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

Urogenitale Tumoren

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

AG Komplementärmedizin

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

AG Körperliche Aktivität in der Onkologie

Herr Prof. Dr. S. Theurich
sebastian.theurich@med.uni-muenchen.de

Nadia Harbeck mit dem Deutschen Krebspreis ausgezeichnet!



Prof. Dr. med. Nadia Harbeck, Leiterin des Brustzentrums der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe am LMU Klinikum

Für ihre exzellente Arbeit in Krebsmedizin und -forschung sind Professorin Nadia Harbeck vom Brustzentrum der Frauenklinik des LMU Klinikums und Professorin Ulrike Nitz von der Westdeutsche Studiengruppe (WSG) am 2. Juni 2023 mit dem Deutschen Krebspreis in der Kategorie „Klinische Forschung“ ausgezeichnet worden. Der Preis der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Krebsstiftung zählt zu den höchsten Auszeichnungen in der Onkologie.

Genetischer Fingerabdruck und kurze präoperative endokrine Therapie

Nadia Harbeck und Ulrike Nitz leiten die Westdeutsche Studiengruppe (WSG). Gemeinsam haben sie beim frühen Brustkrebs herausragende wissenschaftliche Leistungen zur Vermeidung von Über- oder Untertherapie mit Chemotherapie und bei der Entwicklung von modernen Deeskalations-Strategien erbracht. Die von den beiden entwickelten personalisierten Therapiekonzepte haben Eingang in die deutschen Leitlinien und den Behandlungsalltag gefunden.

Die Auszeichnung bezieht sich insbesondere auf ihre wissenschaftlichen Leistungen im Rahmen der Studien WSG Plan-B und WSG ADAPT. Bei der häufigsten Form von Brustkrebs, der Hormonrezeptor-positiven Erkrankung, wurde durch präzise Risikoeinschätzung mittels genetischem Fingerabdruck des Tumors (Plan-B) in Kombination mit dem individuellen Ansprechen auf eine kurze präoperative endokrine Behandlung (ADAPT) gezeigt, dass der Verzicht auf eine adjuvante Chemotherapie ohne Beeinträchtigung der Heilungschancen bei vielen Betroffenen möglich ist. Die ADAPT-Studie war weltweit die erste Studie beim frühen Mammakarzinom, die subtypspezifische Therapiekonzepte zur Therapie-Deeskalation einsetzt.

Klinische Forschung, die die Brustkrebstherapie weltweit verändert

„Je früher die Brustkrebserkrankung erkannt wird, desto besser ist sie heilbar“, erläutert Nadia Harbeck. „Gerade bei der häufigsten Art – der hormonempfindlichen HER2-negativen Erkrankung – konnten wir

durch unsere Forschungsergebnisse zeigen, dass ein gutes Ansprechen auf eine kurze vierwöchige Antihormontherapie vor der Operation auch insgesamt gute Heilungschancen vorhersagt. Bei vielen dieser Patientinnen konnten wir auf eine Chemotherapie verzichten.“ Die Forscherinnen schätzen, dass dies im Jahr auf etwa 15.000 neu erkrankte Frauen in Deutschland zutrifft.

Gemeinsam mit der WSG arbeiten Nadia Harbeck und Ulrike Nitz daran, die klassische Chemotherapie bei immer mehr Patientinnen weglassen zu können – dies gelingt unter anderem durch eine bessere Auswahl der Patientinnen, mit Hilfe zielgerichteter Therapieansätze oder neuer Antikörper-Wirkstoff-Konjugate. Die beiden Forscherinnen realisieren international einzigartige Studienkonzepte, die bereits für die teilnehmenden Patientinnen von Vorteil sind. Langfristig sollen die Ergebnisse die Brustkrebstherapie weltweit dauerhaft verbessern.



26

Herrschinger
Hämatologie-Symposium

Jetzt schon Termin vormerken • Save the date • Jetzt schon

26. Herrschinger Hämato-Onkologie-Symposium Samstag, 16. März 2024

Immunthrombozytopenie (ITP), Chronische Lymphatische Leukämie (CLL), Bispezifische Antikörper und CAR-T-Zelltherapie, Maligne Hauttumoren, Tumoren des Magens und des gastroösophagealen Übergangs, Immuntherapie bei gastrointestinalen Tumoren

www.Herrschinger-Symposium.de



HÄMATOLOGIE
& ONKOLOGIE
DR. MAX HUBMANN



CCC MÜNCHEN
COMPREHENSIVE
CANCER CENTER
TJM - MÜNCHEN

Liquid Biopsy

zur Krankheitsüberwachung bei TumorpatientInnen

Dr. Ariane Hallermayr, Dr. Verena Steinke-Lange, Dr. Thomas Keßler, Prof. Dr. med. Dipl.-Chem. Elke Holinski-Feder



Die Liquid Biopsy (LB) birgt ein vielversprechendes Potenzial, insbesondere für die nichtinvasive Diagnostik von TumorpatientInnen. Vor allem die Messung der zirkulierenden Tumor-DNA (circulating tumor DNA, ctDNA) welche als Teil der gesamten zellfreien DNA (circulating free DNA, cfDNA) direkt mit dem Vorhandensein von Tumorzellen korreliert, erscheint für die klinische Anwendung aussichtsreich. Der bisherige Fokus der LB liegt primär auf dem zielgerichteten Nachweis von somatischen Hotspot-Varianten, welche spezifisch für die Tumorzellen und somit für ctDNA sind. Entsprechend repräsentieren sie die Tumormast. Darüber hinaus besteht auch die Möglichkeit, ctDNA mittels einer Genomsequenzierung (whole

genome sequencing, WGS) nachzuweisen. Dies ist insbesondere interessant für PatientInnen deren Tumoren keine spezifischen Hotspot-Varianten aufweisen, was bei vielen Tumorerkrankungen der Fall ist. Gleichgültig, welcher Analyseansatz genutzt wird, wichtig sind immer zwei Fragen:

1. Ist ctDNA noch nachweisbar, liegt also eine minimale Resterkrankung vor (minimal residual disease, MRD)?
2. Nimmt die ctDNA-Konzentration im Therapieverlauf zu oder ab, ist die ctDNA also für die Behandlungskontrolle geeignet (therapy monitoring, TM)?

Um die Vorteile einer ctDNA-Analyse für möglichst viele TumorpatientInnen zu nutzen, haben wir die sogenannte LIFE-CNA (*L*iquid *b*iopsy *F*ragmentation, *E*pigenetic signature and *C*opy *N*umber *A*lteration analysis) entwi-

ckelt, eine nicht zielgerichtete Methode, welche auf einer genomweiten Sequenzierung der ctDNA basiert. Diese ermöglicht die Analyse verschiedener Veränderungen, die in praktisch allen Tumoren vorkommen, wie eine veränderte Chromatinstruktur oder strukturelle Veränderungen der ctDNA, insbesondere Änderungen in der Kopienanzahl.

Histon-Modifikationen, Fragmentierung, Kopienanzahl

Die Aktivierung der Genexpression erfordert eine Veränderung der Chromatinstruktur. Das Chromatin (also die Histon-Verpackung der DNA im Zellkern) muss sich öffnen oder schließen, damit regulatorische Proteine das Ablesen von Genen an- oder abschalten können. Das Öffnen und Schließen des Chromatins wird unter anderem durch Histon-Modifikationen initiiert. Diese Modifikationen werden als epigenetische Signatur bezeichnet. Entsprechend der sie ummantelnden Chromatinstruktur ist ctDNA im Plasma unter-

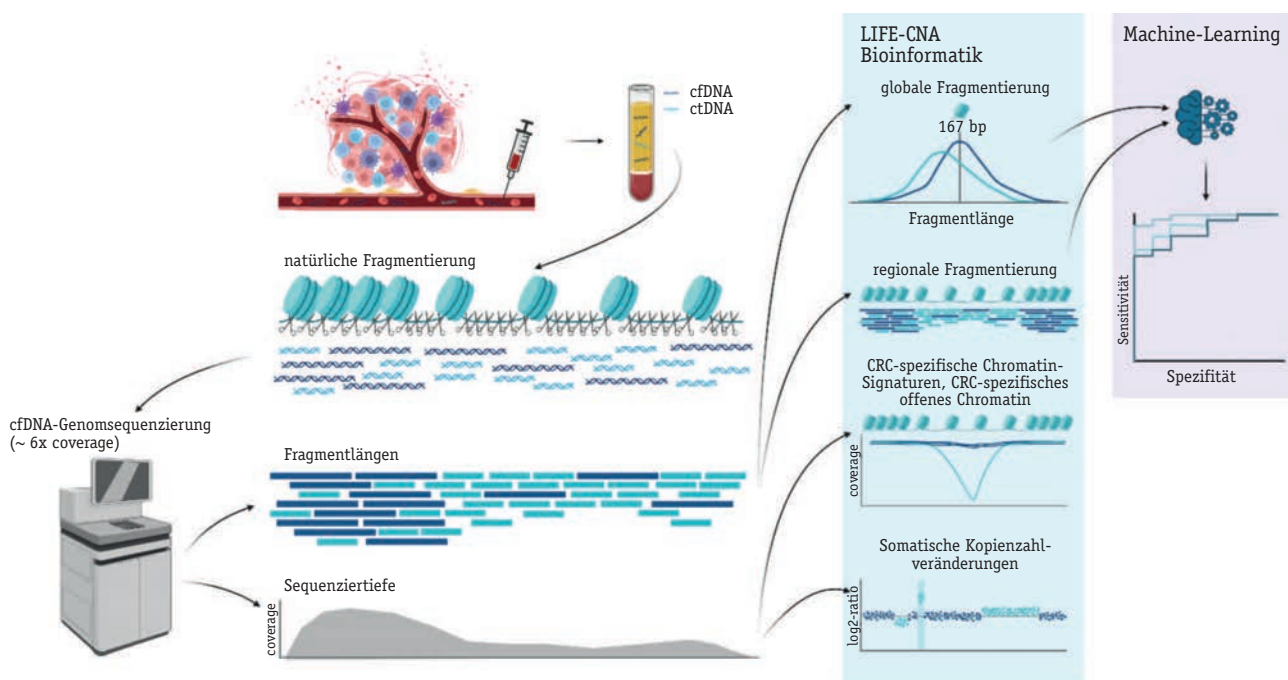


Abbildung 1. Nicht zielgerichtete ctDNA-Analyse am Beispiel des kolorektalen Karzinoms (CRC). Offenes Chromatin mit größeren Abständen der Histone führt zu kürzeren DNA-Fragmenten (türkis versus dunkelblau) und einer geringeren Sequenziertiefe (grau) im Vergleich zu geschlossenem Chromatin. Diese genomweit erhobenen Parameter werden über LIFE-CNA und mit Machine-learning-Algorithmen ausgewertet (rechts). Dabei werden für eine Tumorentität – hier für das kolorektale Karzinom (CRC) – spezifische Regionen mit hoher Aussagekraft besonders berücksichtigt und somit die Sensitivität verbessert.



schiedlich gut vor Abbau geschützt. So wird mit geöffnetem Chromatin assoziierte ctDNA vergleichsweise schnell abgebaut, was in der Folge zu kürzeren ctDNA-Fragmenten und einer niedrigeren Sequenziertiefe im Vergleich zu ctDNA mit geschlossenem Chromatin führt. Durch die genomweite Analyse der Fragmentierung und Sequenziertiefe der ctDNA werden Rückschlüsse auf offenes und geschlossenes Chromatin und somit auf die tumorspezifische Genexpression möglich.

Hinzu kommen in fast jeder Tumorzelle vorhandene strukturelle Veränderungen, in der Regel Verluste und Zugewinne von Abschnitten der DNA (*somatic copy number alterations, SCNA*). Diese entstehen unter anderem wegen der nicht vollständig korrekten Replikation vor der Zellteilung infolge der sehr hohen Zellteilungsrate. Eine hohe tumorspezifische Sensitivität für diese Parameter erhält man, in dem man Analysedaten von TumorpatientInnen mit denen gesunder ProbandInnen bioinformatisch vergleicht. Zum Einsatz kommen darauf trainierte Machine-Learning-Algorithmen (Abb. 1).

Untersuchung an 50 PatientInnen und 61 gesunden ProbandInnen

In unserer Entwicklungskohorte von 50 PatientInnen mit Stadium I-IV CRC und 61 gesunden ProbandInnen ermöglichte LIFE-CNA den Nachweis von ctDNA in 81% der PatientInnen mit lokalisiertem und in 94% der PatientInnen mit einem metastasierten kolorektalen Karzinom bei Diagnose. Darüber ließ sich mit LIFE-CNA die Therapie von CRC-PatientInnen zuverlässig überwachen (Abb. 2). Das Ansprechen auf die Therapie konnte bis zu 3 Monate und eine eventuelle Resistenz gegen die Therapie bis zu 4 Monate vor dem entsprechenden Bildgebungs-gestützten Befund detektiert werden [1].

Messung von ctDNA als Kriterium für die adjuvante Chemotherapie

Vielversprechende Ergebnisse der prospektiven DYNAMIC-Studie belegen den klinischen Nutzen des Nachweises postoperativ gemessener ctDNA [2]. Das Messergebnis bildete

die Grundlage für die Stratifizierung für eine adjuvante Chemotherapie oder eine Nachsorge ohne Chemotherapie (Abb. 3).

LIFE-CNA hat gegenüber diesen zielgerichteten Analysen, die auf das Vorhandensein einer tumorspezifischen Hotspot-Variante angewiesen sind, den Vorteil, eine solche Variante eben nicht zu benötigen, da es sich nicht um eine gezielte, sondern um eine genomweite Sequenzanalyse der ctDNA handelt. Ebenso lässt sich das System auf unterschiedliche Tumorentitäten bioinformatisch trainieren. Die Anwendung von LIFE-CNA an wenigen PatientInnen mit kolorektalem Karzinom haben sehr erfreuliche Ergebnisse hinsichtlich des Nachweises einer fortschreitenden Erkrankung deutlich vor dem klinisch erkennbaren Progress gezeigt (Abb. 2).

Weitere Studien geplant

In weiteren unabhängigen, größeren Studien ist geplant, die Zuverlässigkeit von LIFE-CNA für den Nachweis von minimaler Resterkrankung

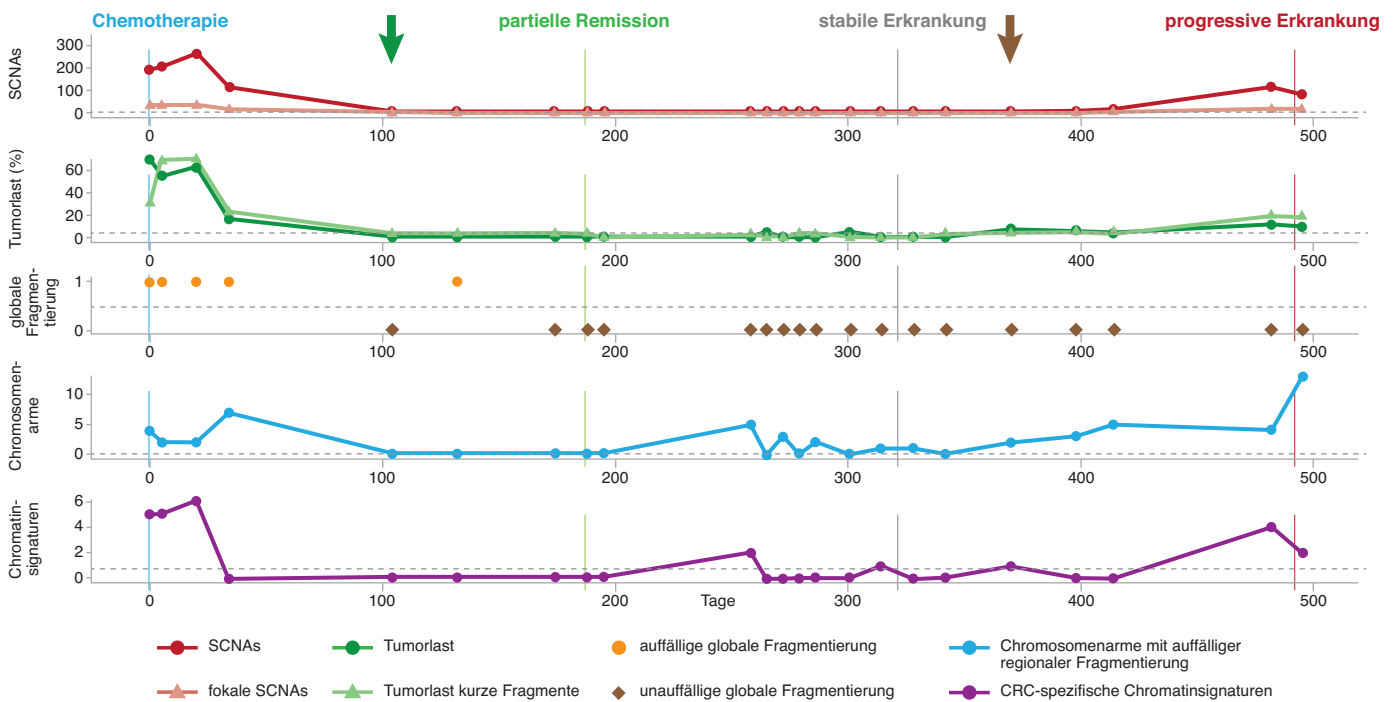


Abbildung 2. Krankheitsüberwachung anhand verschiedener ctDNA-spezifischer Merkmale bei einem Patienten mit kolorektalem Karzinom unter Chemotherapie: Die grauen gestrichelten Linien markieren den jeweiligen Grenzwert zur Unterscheidung von ctDNA-positiv und ctDNA-negativ. *SCNAs* Anzahl der Kopienzahlveränderungen (dunkelrot); *fokale SCNAs* Anzahl an SCNAs, welche tumorassoziierte Gene betreffen (hellrot); *Tumorlast* Gesamtmenge an ctDNA (dunkelgrün); *Tumorlast, kurze Fragmente* Gesamtmenge an ctDNA in kurzen Fragmenten (hellgrün); *auffällige globale Fragmentierung* signifikant größerer Anteil an kurzen Fragmenten im Vergleich zu gesunden Personen (orange); *unauffällige globale Fragmentierung* vergleichbarer Anteil an kurzen Fragmenten im Vergleich zu gesunden Personen (braun); *Chromosomenarme mit auffälliger regionaler Fragmentierung* Anzahl der Chromosomenarme mit signifikantem Fragmentierungsunterschied im Vergleich zu gesunden Personen (hellblau); *CRC-spezifische Chromatinsignaturen* Anzahl der Regionen von Interesse mit signifikanter Änderung der Sequenziertiefe im Vergleich zu gesunden Personen (violett). Durch die Normalisierung all dieser ctDNA-spezifischen Merkmale konnte das Ansprechen auf die Therapie bereits drei Monate vor der Bildgebung detektiert werden (grüner Pfeil). Wieder auftretende ctDNA-spezifische Merkmale, zunächst in Form von signifikanten Unterschieden in der regionalen Fragmentierung, konnten eine Resistenz auf die Therapie bereits vier Monate vor der Bildgebung prognostizieren (brauner Pfeil).

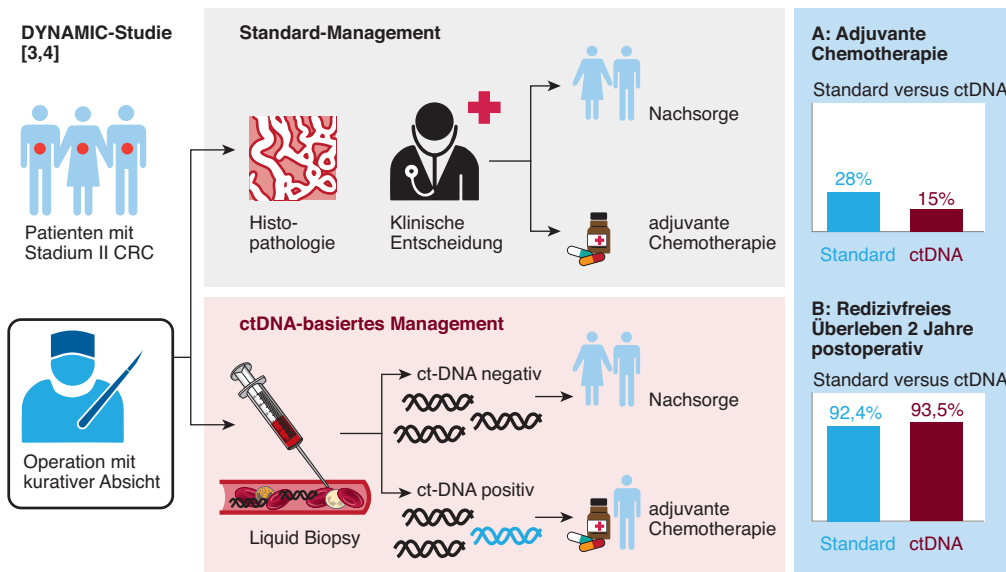


Abbildung 3. Im Rahmen der DYNAMIC-Studie wurde gezeigt, dass, obwohl nur etwa halb so viele PatientInnen mit CRC im Stadium II eine adjuvante Chemotherapie erhielten, das rezidivfreie Überleben nicht beeinträchtigt war, wenn die Entscheidung auf postoperativ gemessener ctDNA basierte. (A) 28% beziehungsweise 15% der PatientInnen unter Standard-beziehungsweise ctDNA-basiertem Management wurden mit einer adjuvanten Chemotherapie behandelt. (B) Zwei Jahre nach Operation konnte kein Unterschied hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens zwischen beiden Gruppen beobachtet werden (Standard: 92,4%, ctDNA: 93,5%). Dies stellt im Vergleich zu den Ergebnissen früherer Studien eine deutliche Verbesserung dar, in denen die meisten PatientInnen mit postoperativ gemessener ctDNA, welche keine adjuvante Chemotherapie erhielten, ein Rezidiv entwickelten. Adaptiert nach [3, 4].

kung (MRD) beziehungsweise Rezidiven ebenso wie die Krankheitsüberwachung für kolorektale Karzinome zu zeigen. Des Weiteren ist geplant, LIFE-CNA für weitere Tumorentitäten zu etablieren und sie um eine indirekte Expressionsanalyse zu ergänzen, um tumorspezifische Veränderungen in der Genregulation zu erkennen, und so eine funktionelle Analyse der Tumorbiologie zu ermöglichen.



Die AutorInnen dieses Beitrags sind Mitglieder der Projektgruppen Mammakarzinom und gastrointestinale Tumoren des Tumorzentrums München und Mitarbeitende des Medizinisch Genetischen Zentrums München. Sie stehen zur Beantwortung von Fragen gern zur Verfügung. Schreiben Sie an TJM-News@Lukon.de, wir leiten Ihre Anfrage weiter.

Literatur

- [1] Hallermayr A, Wohlfrom T, Steinke-Lange V, et al. (2022) Somatic copy number alteration and fragmentation analysis in circulating tumor DNA for cancer screening and treatment monitoring in colorectal cancer patients. *Journal of Hematology & Oncology* 2022; 15(1):125
- [2] Tie J, Cohen JD, Lahouel K, et al., DYNAMIC Investigators (2022) Circulating Tumor DNA Analysis Guiding Adjuvant Therapy in Stage II Colon Cancer. *N Engl J Med* 386(24):2261-2272
- [3] Tie J, Wang Y, Tomasetti C, et al. (2016) Circulating tumor DNA analysis detects minimal residual disease and predicts recurrence in patients with stage II colon cancer. *Sci Transl Med* 8(346):346ra92
- [4] Tie J, Cohen JD, Lo SN, et al. (2021) Prognostic significance of postsurgery circulating tumor DNA in nonmetastatic colorectal cancer: Individual patient pooled analysis of three cohort studies. *Int J Cancer* 148(4):1014-1026



Ariane Hallermayr



Verena Steinke-Lange



Thomas Keßler



Elke Holinski-Feder

Impressum

TJM/CCCM-News
ISSN: 1437-8019, © 2023 by Tumorzentrum München und LUKON Verlagsgesellschaft mbH, München

Redaktion
Ludger Wahlers (verantwortlich),
Günter Löffelmann, Tina Schreck (CvD),
Anschrift wie Verlag

Anzeiger
Katharina Kabisch (Fon: 089-820 737-0;
K.Kabisch@Lukon.de); Anschrift wie Verlag

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

Herausgeber
Geschäftsführender Vorstand des Tumorzentrums München, c/o Geschäftsstelle des Tumorzentrums München, Pettenkoflerstraße 8 a, 80336 München, Fon: 089-44005-2238, Fax: 089-44005-4787; tzmuenchen@med.uni-muenchen.de <https://ccc-muenchen.de/tumorzentrum>

Vorsitzender
Prof. Dr. med. V. Heinemann,
Direktor Krebszentrum CCCTM, LMU Klinikum

1. stellvertretender Vorsitzender
H. Algül, Direktor CCCTM, Klinikum rechts der Isar

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

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

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, Grafik und Illustration
Charlotte Schmitz, 42781 Haan

Bildnachweis
Titel und Seite 19: Klinikum rechts der Isar, K. Czoppelt;
S. 17: Projektgruppe Mammakarzinom;
S. 18: CCC MünchenTM; Seite 23: MGZ 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 kostenfrei.

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

Druck
Flyeralarm, 97080 Würzburg; Printed in Germany

Auflage 2.500 Exemplare



Meine Zeit? KANN WEITERLAUFEN.

Zeit ist kostbar. Vertrauen Sie auf den CDK4/6-Inhibitor KISQALI® bei der Behandlung ihrer metastasierten HR+/HER2- Brustkrebs-Patientinnen. KISQALI® zeigte eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens – unabhängig von Menopausen-Status, endokrinem Partner, Therapielinie und Metastasen-Anzahl und-Lokalisation.¹⁻⁵



HER2-: Wachstumsfaktor-Rezeptor-2-negativ; HR+: Hormonrezeptor-positiv.

1. Aktuelle Fachinformation KISQALI®. 2. Hortobagyi GN et al. N Engl J Med. 2022;386(10):942-950. 3. Slamon DJ et al. Ann Oncol. 2021;32(8):1015-1024. 4. Lu YS et al. Clin Cancer Res. 2022;28(5):851-859. 5. Yardley D et al. ESMO 2022. Abs. 2554.

KISQALI® 200 mg Filmtabletten. Wirkstoff: Ribociclib. **Zus.-setz.:** 1 Tablette enth.: Arzneil. wirksamer Bestandteil: 200 mg Ribociclib. Sonst. Bestand.: Mikrokristalline Cellulose, Crospovidon (Typ A), Hyprolose (5,0-16,0% m/m Hydroxypropoxy-Gruppen), Magnesiumstearat, Hochdisperses Siliciumdioxid, Eisen(II,III)-oxid (E172, schwarz), Eisen(III)-oxid (E172, rot), Phospholipide aus Sojabohnen (E322), Poly(Vinylalkohol), Talkum, Titandioxid (E171), Xanthangummi. **Anwend.-gebiete:** Zur Behandlung d. Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen, lokal fortgeschrittenen od. metastasierten Mammakarzinoms in Kombination mit e. Aromatasehemmer oder Fulvestrant bei Frauen als initiale endokrin-basierte Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie. Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten (Luteinising Hormone-Releasing Hormone) kombiniert werden. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen d. Wirkstoff od. gegen Erdnuss, Soja oder e. d. sonst. Bestand. **Nebenwirkungen:** **Sehr häufig:** Infektionen (wie Harnwegsinfektionen, Atemwegsinfektion, Gastroenteritis, Sepsis (<1%). Neutropenie, Leukopenie, Anämie, Lymphopenie. Verminderter Appetit, Kopfschmerzen, Benommenheit, Dyspnoe, Husten, Übelkeit, Diarrhö, Erbrechen, Obstipation, Abdominalschmerzen (Bauchschmerzen, Oberbauchschmerzen), Stomatitis, Dyspepsie. Alopezie, Hautausschlag (einschließlich makulopapulöser Hautausschlag, juckender Hautausschlag), Pruritus, Rückenschmerzen, Fatigue, peripheres Ödem, Pyrexie, Asthenie. Abnormale Ergebnisse von Leberfunktionstests (ALT erhöht, AST erhöht, Bilirubin im Blut erhöht). **Häufig:** Thrombozytopenie, febrile Neutropenie, Hypokalzämie, Hypokaliämie, Hypophosphatämie, Schwindel, Erhöhter Tränenfluss, trockenes Auge, Synkope. Interstitielle Lungenkrankheit (ILD)/ Pneumonitis, Dysgeusie. Hepatotoxizität (hepatische Zytolyse, hepatzelluläre Schädigung, arzneimittelbedingter Leberschaden (< 1%), Hepatotoxizität, Leberversagen, autoimmune Hepatitis (Einzelfall)), Hauttrockenheit, Erythem, Vitiligo. Oropharyngeale Schmerzen Mundtrockenheit, Erhöhter Kreatininwert im Blut, verlängerte QT-Zeit im Elektrokardiogramm. **Nicht bekannt:** Toxische epidermale Nekrolyse (TEN). **Warnhinweise:** Enthält Phospholipide aus Sojabohnen. **Verschreibungspflichtig.** **Weitere Hinweise:** Siehe Fachinformation. Stand: Dezember 2022 (MS 12/22.16). Novartis Pharma GmbH, Roonstr. 25, 90429 Nürnberg. Tel.: (0911) 273-0, Fax: (0911) 273-12 653. www.novartis.de