

# TZM News



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

## ASCO-Nachlese 2017

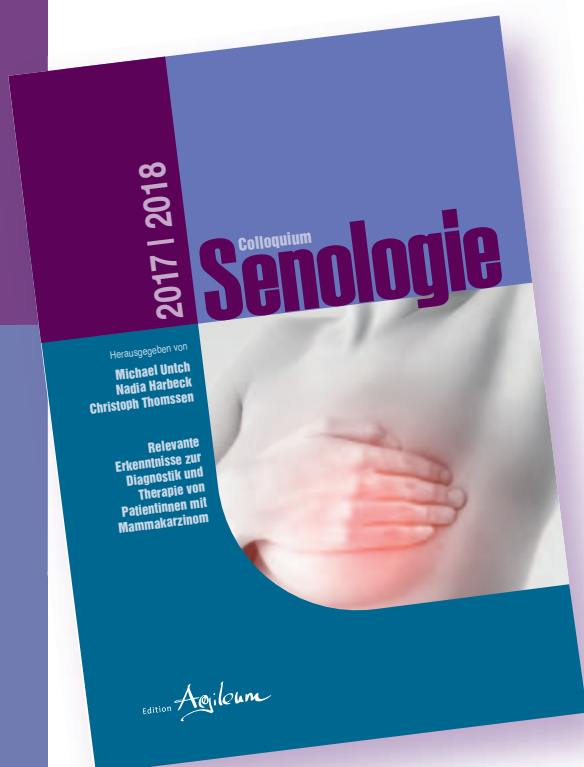
- **Thorakale Tumoren – Neue Optionen der *Targeted Therapy***  
Zulfiya Syunyaeva, Amanda Tufman, Rudolf M. Huber
- **Uroonkologie – Kastrationssensibles Prostatakarzinom und metastasiertes Urothelkarzinom**  
Thomas Horn
- **Gastroösophageale Tumoren – Perioperative Therapie mit FLOT versus ECF/ECX und präoperative Therapie bei resektablen Tumoren**  
Sylvie Lorenzen
- **Gallenwegskarzinom – BILCAP-Studie zur adjuvanten Capecitabin-Therapie**  
Hana Algül
- **Sarkome – Aldoxorubicin; TKI bei seltenen Sarkomen; Vakzine- und Checkpoint-Inhibitor-Therapie**  
Lars Lindner

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



## Colloquium Senologie

# Senologie begreifen



Herausgegeben von **Michael Untch,**  
**Nadia Harbeck** und **Christoph Thomssen**

### **Epidemiologie, Prävention und Pathologie**

*Jutta Engel, Sylvia Heywang-Köbrunner,  
Hans H. Kreipe, Markus Schmidt*

### **Familiär gehäuft auftretende Mammakarzinome**

*Christine Mau, Christine Zeder-Göß, Nina Ditsch,  
Stephan Niemann*

### **Therapie beim frühen Mammakarzinom**

*Thorsten Kühn, Wilfried Budach, Christoph Thomssen,  
Nadia Harbeck, Volkmar Müller*

### **Therapie beim fortgeschrittenen Mammakarzinom**

*Ingo Bauerfeind, Rachel Würstlein, Anton Scharl,  
Sibylle Loibl, Jens Huober, Oleg Gluz*

### **Osteonkologie, Supportive Maßnahmen und Komplementäre Verfahren**

*Ingo Diel, Petra Ortner, Gustav Dobos, Sherko Kümmel*

Colloquium Senologie erscheint alternierend zur Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe beziehungsweise der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, im Oktober jeden Jahres. Colloquium Senologie 2017/2018 erhalten Sie im Fachbuchhandel oder direkt beim Verlag.

Edition **Agileum**

Edition Agileum im LUKON Verlag  
Landsberger Straße 480 a · 81241 München  
Fon: 089-820 737 0  
info@Lukon.de · www.Lukon.de



Prof. Dr. Thomas Kirchner  
Prof. Dr. Volkmar Nüssler

## Liebe Leserin, lieber Leser,

die ASCO-Jahrestagung 2017 ist bereits länger vorbei, die Ergebnisse sind mittlerweile besser einzuordnen, und aus diesem Grund bieten wir Ihnen mit dieser Ausgabe der TZM-News eine Nachlese, bei der nicht in erster Linie Blockbuster-Themen Berücksichtigung finden. Bei den thorakalen Tumoren geht es deshalb ausnahmsweise nicht um die Immuntherapie, sondern um neue Optionen in der molekular zielgerichteten Behandlung. In der Uroonkologie dagegen überschlagen sich immuntherapeutisch die Ereignisse: Pembrolizumab und auch Atezolizumab sind im September für bestimmte Patienten mit Urothelkarzinom auch in Europa zugelassen worden. Wichtige Neuigkeiten gab es beim ASCO darüber hinaus beim kastrationssensiblen Prostatakarzinom. Gastroösophageale und Gallenwegskarzinome sowie die Sarkome runden unsere ASCO-Nachlese schließlich ab.


Wenn Sie an einem breiteren Überblick über die Entwicklungen der letzten 12 Monate interessiert sind, dürfen wir Sie schon heute auf den zehnten TZM-Jahreskongress, die TZM Essentials 2018 hinweisen: Am 20. Januar 2018 sind Sie eingeladen, sich an einem Tag die wichtigsten Entwicklungen des vorangegangenen Jahres präsentieren zu lassen. Nähere Info zum Programm und eine Online-Anmeldemöglichkeit finden Sie unter [www.tzm-essentials.de](http://www.tzm-essentials.de).

Jetzt aber wünschen wir Ihnen zunächst eine anregende Lektüre und freuen uns jederzeit über Ihre Rückmeldung.

Herzlichst  
Ihre



Thomas Kirchner



Volkmar Nüssler

### 4 Thorakale Tumoren

#### Neue Optionen der Targeted Therapy

Zulfiya Syunyaeva, Amanda Tufman, Rudolf M. Huber

### 8 Uroonkologie

#### Kastrationssensibles Prostatakarzinom und metastasiertes Urothelkarzinom

Thomas Horn

### 10 Gastroösophageale Tumoren

#### Perioperative Therapie mit FLOT versus ECF/ECX und präoperative Therapie bei resektablen Tumoren

Sylvie Lorenzen

### 11 Gallenwegskarzinom

#### BILCAP-Studie zur adjuvanten Capecitabin-Therapie

Hana Algül

### 12 Sarkome

#### Aldoxorubicin; TKI bei seltenen Sarkomen; Vakzine- und Checkpoint-Inhibitor-Therapie

Lars Lindner

3

### TZM intern

- 7 Beratungsangebote des TZM für Patientinnen und Patienten
- 11 Patientenforum: Methadon und Cannabis
- 14 Alle Projekt und Arbeitsgruppen auf einen Blick
- 15 Neue Manuale

#### Impressum

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

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

**Anzeigen**  
Reinhard Bröker (Fon: 089-820737-20;  
R.Bröker@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. stellvertretende Vorsitzende**  
Prof. Dr. med. J. E. Gschwend, Direktor der  
Urologischen Klinik und Poliklinik des Klinikums  
rechts der Isar der TU München

**Sekretär**  
Prof. Dr. med. Ch. Peschel, Direktor der 3. Medizinischen  
Klinik der Technischen Universität München

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

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

**Direktor RHCCC und CCC München (Stellvertreter)**  
Prof. Dr. rer. soc. P. Herschbach, 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: TzM-News@Lukon.de, www.lukon-verlag.de

**Abonnement**  
Die TZM-News erscheint viermal jährlich zum Einzel-  
preis von 4,00 €. Der Preis für ein Jahresabonnement  
beträgt 15,00 €. Die genannten Preise verstehen sich zu-  
sätzlich Versandkosten: Inland 3,00 €, Ausland: 12,00 €.  
Die Bezugsdauer beträgt ein Jahr. Der Bezug verlängert  
sich automatisch um ein weiteres Jahr, wenn das Abon-  
nement nicht spätestens sechs Wochen vor Ablauf des  
Bezugsjahres schriftlich gekündigt wird. Für Mitglieder  
des Tumorzentrums München ist der Bezug der TZM-  
News im Mitgliedsbeitrag bereits enthalten.

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

**Bildnachweis**  
Alle Grafiken und Illustrationen: Charlotte Schmitz,  
Haan; Titel links: © ASCO/Scott Morton 2017  
Titel rechts: © ASCO/Danny Morton 2017

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

**Urheber- und Verlagsrecht**  
Die Zeitschrift und alle in ihr enthaltenen einzelnen  
Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich ge-  
schützt. Mit Annahme des Manuskripts gehen das Recht  
zur Veröffentlichung sowie die Rechte zur 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 Zu-  
stimmung des Verlags unzulässig. In der unaufgefor-  
derten Zusendung von Beiträgen und Informationen an  
den Verlag liegt das jederzeit widerrufliche Ein-  
verständnis, die zugesandten Beiträge beziehungsweise  
Informationen in Datenbanken einzustellen, die vom  
Verlag oder Dritten geführt werden.

Auflage 2.500 Exemplare

# Thorakale Tumoren

## Neue Optionen der Targeted Therapy



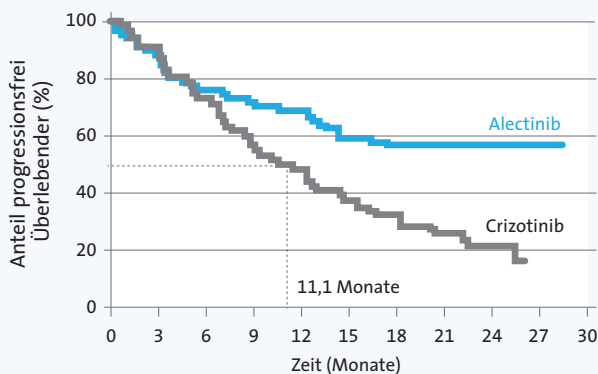
Zulfya Syunyaeva<sup>1</sup>, Dr. med. Amanda Tufman<sup>1,2</sup>, Prof. Dr. med. Rudolf M. Huber<sup>1,2</sup>  
<sup>1</sup>Sektion Pneumologie Innenstadt und Thorakale Onkologie, Medizinische Klinik und Poliklinik V, Klinikum der Universität München  
<sup>2</sup>Sektion Pneumologie Innenstadt und Thorakale Onkologie, Medizinische Klinik und Poliklinik V, Klinikum der Universität München, Lungentumorzentrum München, Comprehensive Pneumology Center, Mitglied des Deutschen Zentrums für Lungenforschung (DZL CPC-M)

### Alectinib versus Crizotinib bei Patienten mit therapienaivem ALK-positivem NSCLC

Der Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) Alectinib zeigt im Vergleich zu dem bereits zugelassenen TKI Crizotinib in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen ALK-positiven Adenokarzinoms der Lunge sehr gute Ergebnisse bezüglich des progressionsfreien Überlebens: HR 0,34;  $p < 0,0001$  [1].

In die offene, randomisierte, multizentrische Phase-III-Studie ALEX wurden 303 therapienaive Patienten mit fortgeschrittenem, immunhistochemisch als ALK-positiv charakterisiertem NSCLC (Stadium IIIb-IV, asymptomatische ZNS-Metastasierung, ECOG 0-2) eingeschlossen und 1:1 zu Alectinib 600 mg oder Crizotinib 250 mg bid randomisiert. Primärer Endpunkt war das PFS nach RECIST, die sekundären Endpunkte waren OS, ORR, Sicherheit und Zeit bis zur ZNS-Progression.

Bezüglich der Progressions-Risikoreduktion zeigt Alectinib eine signifikante Überlegenheit gegenüber Crizotinib: HR 0,47; 95%CI 0,34-0,65;  $p < 0,0001$ . Das mediane PFS beträgt für Crizotinib 11,1 Monate (95%CI 9,1-13,1) und ist für Alectinib noch nicht erreicht (95%CI 17,7-NE; Abb. 1). Die Zeit bis zum Progress oder der ZNS-



Patienten										
<b>Crizotinib</b>	151	132	104	84	65	46	35	16	5	
<b>Alectinib</b>	152	135	113	109	97	81	67	35	15	3

Abbildung 1: Progressionsfreies Überleben in der multizentrischen Phase-III-Studie ALEX. Adaptiert nach [1].

Metastasierung war unter Alectinib signifikant verlängert: HR 0,16; 95%CI 0,10-0,28;  $p < 0,0001$ . Auch die Verträglichkeit von Alectinib scheint besser zu sein als die von Crizotinib, sodass Dosisreduktion und Therapieunterbrechungen seltener vorgenommen werden mussten. Grad-3/4-Nebenwirkungen ergaben sich unter Alectinib bei 41%, unter Crizotinib bei 50% der Patienten.

### Fazit

Alectinib zeigt ein signifikant verlängertes PFS bei therapienaivem, fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC in der Erstlinientherapie, und das bei guter Verträglichkeit. Insbesondere die Zeit bis zum Auftreten beziehungsweise dem Progress der zerebralen Metastasierung wird deutlich verlängert, sodass mit Alectinib eine weitere mögliche spezifische Therapieoption für das ALK-translozierte Adenokarzinom der Lunge zu erwarten ist.

### Nivolumab zusammen mit Ceritinib beim fortgeschrittenen ALK-positiven NSCLC

Eine Kombinationstherapie aus Ceritinib und Nivolumab beim fortgeschrittenen ALK-positiven NSCLC zeigte Wirksamkeit in einer Phase-I-Studie mit 36 Patienten [2]. Das PFS betrug 16,6 Monate bei therapienaiven Patienten und 4,6 Monate bei vorbehandelten Patienten.

In dieser offenen Phase-I-Studie zur Dosisescalation wurde die bereits beim ALK-positiven NSCLC zugelassene TKI-Therapie mit Ceritinib um Nivolumab i.v. 3 mg/kg KG alle 2 Wochen erweitert. Eingeschlossen wurden 36 Patienten mit einem fortgeschrittenen ALK-translozierten Adenokarzinom der Lunge mit und ohne vorhergehende Therapie. Eine asymptomatische zerebrale Filialisierung war kein Ausschlusskriterium. Als primäre Endpunkte wurden das RDE (*recommended dose for expansion*) während der Dosisescalationsphase und die Antitumoraktivität in der Expansionsphase festgelegt. Sekundäre Endpunkte waren die Sicherheit sowie Ansprechrate (ORR), progressionsfreies Überleben (PFS), Gesamtüberleben (OS), Krankheitskontrollrate (DCR) und Zeit des Ansprechens (DoR). Die Patienten erhielten entweder 300 mg oder 450 mg Ceritinib pro Tag mit einer fettarmen Mahlzeit. Die Dosis konnte bei guter Verträglichkeit auf 600 mg/d gesteigert werden.



Das mediane PFS betrug 16,6 für ALK-TKI-naive und 4,6 Monate für ALK-TKI-vorbehandelte Patienten. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Durchfälle (64%), Hautausschläge (61%), Leberwert-erhöhungen (ALT 56%, AST 44%) und Erbrechen (42%). Als Grad-3/4-Nebenwirkungen wurden Erhöhungen von ALT (22%), gGT (17%), Amylase (11%) und Lipase (11%) sowie Hautausschläge (11%) gemeldet. 16 (44%) Patienten mussten die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen unterbrechen.

## Fazit

Die Erweiterung der ALK-TKI-Therapie mit Ceritinib um Nivolumab 3 mg/kg KG alle 2 Wochen zeigt Wirksamkeit beim therapienaiven und vorbehandelten fortgeschrittenen ALK-positiven Adenokarzinom der Lunge. Im indirekten Vergleich zur Monotherapie mit Ceritinib ist das PFS nicht verlängert: ASCEND 1, Ceritinib 750 mg/Tag, PFS 18,4 Monate bei therapienaiven und 6,9 Monate bei vortherapierten Patienten. Die Erweiterung der ALK-TKI-Therapie mit Ceritinib um Nivolumab ist zwar effektiv, aber bezüglich des PFS nicht besser und deshalb kritisch zu hinterfragen. Auch die Häufigkeit der Grad-3/4-Nebenwirkungen ist höher: In ASCEND 1 kam es zur ALT-Erhö- hung bei 30%, zur AST-Erhöhung bei 10%, zu Durchfall bei 6% und zu Erbrechen ebenfalls bei 6% der Patienten.

## Lorlatinib bei therapienaivem und vor-therapiertem ALK/ROS1-positivem NSCLC

Lorlatinib beweist eine gute Wirksamkeit als ZNS-gängiger TKI bei ALK- beziehungsweise ROS1-translozierten Adenokarzinomen der Lunge. In der Phase-I/II-Studie zur Wirksamkeit und The- rapiesicherheit bei therapienaiven und vorbehandelten Patienten konnten eine gute ORR und zerebrale ORR gezeigt werden.

Lorlatinib ist ein ZNS-gängiger TKI bei ALK- oder ROS1-aberriertem NSCLC. In der Phase-I/II-Studie wurden 260 ALK- (220) oder ROS1- positive (40) Patienten mit fortgeschrittenem Adenokarzinom der Lunge eingeschlossen. Als primärer Endpunkt wurden ORR, zerebrales ORR und als sekundärer Endpunkt die Sicherheit festgelegt. Die Mehr- zahl der eingeschlossenen Patienten hatte zahlreiche Vortherapien (1 TKI, 2 TKIs, TKI plus Chemotherapie). Das ORR der Crizotinib-vor- therapierten Patienten betrug 57,1%, für 1 TKI +/- Chemotherapie- vorbehandelte Patienten 44,4% und für 2 TKIs +/- Chemotherapie 25,0% sowie für 3 TKIs +/- Chemotherapie 30,8% (Abb. 2).

Die häufigsten Nebenwirkungen unter 100 mg/Tag Lorlatinib waren Hypercholesterinämie (Grad 3: 90%; Grad 4: 17%) und Hyperlipidämie (Grad 3: 72%; Grad 4: 17%). Therapieunterbrechung und Dosisreduktion waren in 29% beziehungsweise 20% der Fälle notwendig. 14% der Patienten hatten ein schwerwiegendes unerwünschtes Er- eignis (SAE) und 5 Patienten (4%) mussten die Therapie wegen Nebenwirkungen beenden. Somit zeigt Lorlatinib ein gutes Anspre- chen mit guter zerebraler Wirksamkeit und guter Verträglichkeit bei Patienten mit TKI- und chemotherapeutischer Vorbehandlung.

## Fazit

Mit Lorlatinib steht für das ALK- beziehungsweise ROS1-mutierte nicht-plattenepitheliale NSCLC eine weitere gute Therapieoption für therapienaive und bereits stark vortherapierte Patienten bei guter Verträglichkeit zur Verfügung. Hyperlipid- und Hypercholes- terinämien sind als Therapie Nebenwirkungen zu beachten.

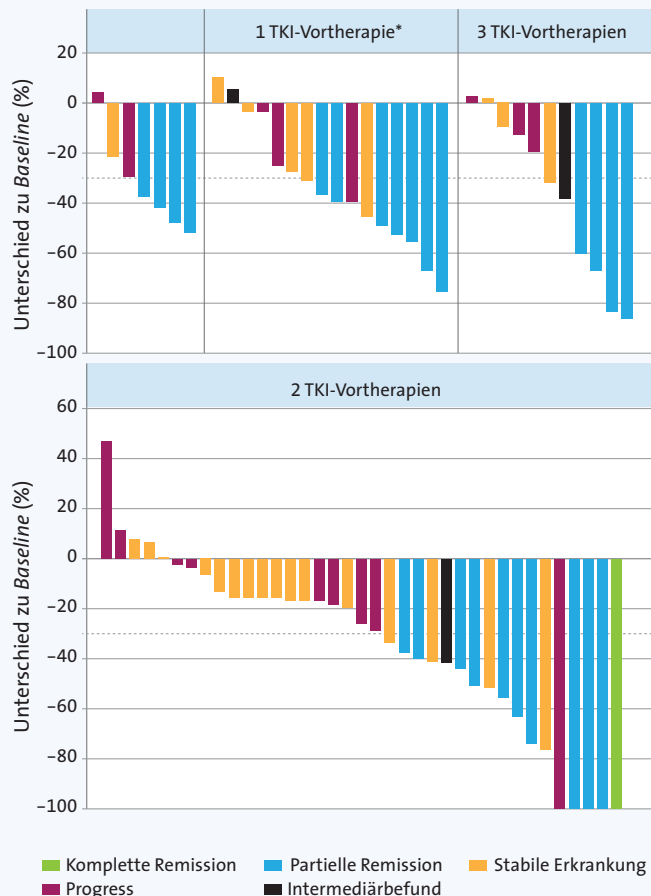


Abbildung 2: Therapieansprechen von Lorlatinib beim ALK- oder ROS1-mutierten NSCLC und mindestens 1 TKI-Vortherapie. \*Andere als Crizotinib. Adaptiert nach [5].

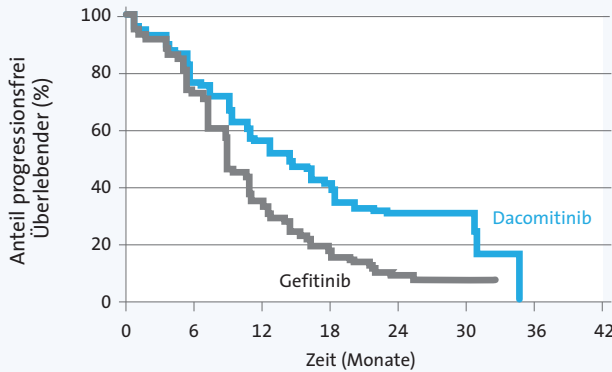
## Dacomitinib versus Gefitinib in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen EGFR-mutierten NSCLC

Der Zweit-Generations-TKI Dacomitinib zeigt erfolgver- sprechende Ergebnisse in der Erstlinientherapie des fortge- schrittenen EGFR-mutierten NSCLC verglichen mit dem bereits zugelassenen TKI Gefitinib: Medianes PFS für Dacomitinib 14,7 Monate versus 9,2 Monate für Gefitinib: HR 0,59; p<0,0001 [3].

Für die Phase-III-Studie ARCHER-1050 wurden 452 Patienten mit einem therapienaiven, fortgeschrittenen EGFR-mutierten NSCLC 1:1 zu Dacomitinib 45 mg täglich oder Gefitinib 250 mg täglich rando- misiert. Eine vorbestehende ZNS-Metastasierung galt als Ausschluss- kriterium. Als primärer Endpunkt wurden das PFS (*blinded inde- pendent review*) und als sekundäre Endpunkte unter anderem OS, ORR und PFS (*investigator-assessed*) und Sicherheit definiert. Die randomisierten Patienten wurden nach asiatischer und nicht-asiatischer Herkunft und der EGFR-Mutation (Exon-19-Deletion und Exon 21 L858R +/- Exon 20 T790M) stratifiziert. Die eingeschlossene Population bestand überwiegend aus asiatischen Patienten mit blander Nikotinanamnese und Nachweis einer Exon-19-Deletion.



Nach 24 Monaten zeigt Dacomitinib eine deutliche Überlegenheit hinsichtlich des primären Endpunkts: Das mediane PFS in der Dacomitinib-Gruppe beträgt 14,7 Monate, in der Gefitinib-Gruppe 9,2 Monate (HR 0,59;  $p < 0,0001$ ; Abb. 3). Im Vergleich zu Gefitinib scheinen unter Dacomitinib häufiger Hautausschläge (13,7 %) und Durchfälle (8,4 %) aufzutreten. Dosisanpassungen mussten daher unter Dacomitinib häufiger (66% versus 18%) durchgeführt werden.



Patienten								
<b>Dacomitinib</b>	227	154	106	73	20	6	0	0
<b>Gefitinib</b>	225	155	69	34	7	1	0	0

Abbildung 3: PFS-Wahrscheinlichkeit unter Dacomitinib und Gefitinib beim fortgeschrittenen EGFR-mutierten Adenokarzinom der Lunge (ARCHER-1050-Studie). Adaptiert nach [3].

## Fazit

Mit Dacomitinib bestätigt sich in der Studie ARCHER 1050 ein weiterer Zweit-Generations-TKI für die Erstlinientherapie des metastasierten EGFR-mutierten Adenokarzinoms der Lunge. Im Vergleich zu Gefitinib zeigt sich ein verlängertes PFS: 14,7 versus 9,2 Monate; HR 0,59;  $p < 0,0001$ . Die tägliche Therapie mit Dacomitinib war jedoch mit häufigerem Auftreten der TKI-typischen Nebenwirkungen Hautausschläge und Durchfälle assoziiert.

## Zerebrale Wirksamkeit von Osimertinib bei EGFR-mutiertem NSCLC

Mit Osimertinib besteht eine sehr gute Therapieoption bei EGFR-mutierten Patienten mit Progress nach einer TKI-Therapie und Nachweis der T790M-Resistenzmutation. Die Subgruppenanalyse der AURA-3-Studie zu zerebral metastasierten Patienten zeigt ein signifikant besseres zerebrales Ansprechen mit lang andauerndem Therapieansprechen. ZNS-PFS: Osimertinib 11,7 Monate versus 5,6 Monate unter Platin-haltiger Chemotherapie. HR 0,32; 95%CI 0,15–0,69;  $p = 0,004$  [4].

In der AURA-3-Studie wurden 419 Patienten mit EGFR-mutiertem NSCLC und Progress nach einer TKI-Therapie und Nachweis der T790M-Resistenzmutation zu Osimertinib oder Platin-haltiger Kom-



Erste zielgerichtete Erhaltungstherapie

**GETESTET**  
auf BRCA  
**THERAPIERT**  
mit Lynparza\*

\*Lynparza beim Platin-sensitiven Ovarialkarzinom-Rezidiv mit BRCA Mutation

Verlängert das PFS auf 11,2 Monate<sup>1</sup>  
Orale, gut verträgliche Therapie<sup>1</sup>  
Erster zugelassener PARP-Inhibitor<sup>2</sup>

**Lynparza**<sup>TM</sup>  
olaparib

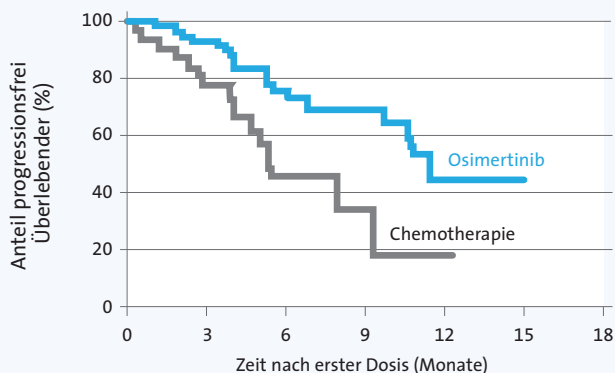
1 Lederermann J et al. Lancet Oncol 2014; 15 (8): 852-61.  
2 Fachinformation Lynparza, Stand Dezember 2016.

**Lynparza<sup>TM</sup> 50 mg Hartkapseln**

▽ 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:** Olaparib. Verschreibungspflichtig. **Zusammensetzung:** Jede Hartkapsel enthält 50 mg Olaparib. **Sonstige Bestandteile:** Kapselhülle: Macrogolglycerollaurate (32 E0-Einheiten) (Ph.Eur.), Kapselhülle: Hypromellose, Titandioxid (E171), Gellan Gummi (E418), Kaliumacetat, Drucktinte: Schellack, Eisen(II,III)-oxid (E172). **Anwendungsgebiet:** Lynparza wird als Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines BRCA-mutierten (Keimbahn und/oder somatisch) *high-grade* serösen epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms angewendet, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen (vollständiges oder partielles Ansprechen). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen sonstigen Bestandteil. Stillen während der Behandlung und 1 Monat nach Einnahme der letzten Dosis. **Nebenwirkungen:** Möglicherweise dringend ärztliche Behandlung ist erforderlich bei folgenden Nebenwirkungen: *Sehr häufig:* Neutropenie, Lymphopenie, Anämie. *Häufig:* Thrombozytopenie. Andere Nebenwirkungen sind: *Sehr häufig:* Kopfschmerzen, Schwindel, verminderter Appetit, Erschöpfung (einschließlich Asthenie), Übelkeit, Erbrechen, Dysgeusie, Dyspepsie, Diarrhö, Anstieg des Kreatinin-Wertes im Blut, Erhöhung des mittleren korpuskulären Volumens. *Häufig:* Stomatitis; Schmerzen im Oberbauch.  
**Weitere Hinweise:** siehe Fachinformation. **Pharmazeutischer Unternehmer:** AstraZeneca GmbH; 22876 Wedel, E-Mail: azinfo@astrazeneca.com, www.astrazeneca.de, Servicehotline für Produktanfragen: 0800 22 88 660.  
**Stand:** Dezember 2016. 102615001/16

binationschemotherapie (2:1) randomisiert. Die Patienten erhielten entweder 80 mg/Tag Osimertinib oder eine Platin-haltige Chemotherapie (maximal 6 Zyklen, alle 3 Wochen) mit der Möglichkeit einer Pemetrexed-Erhaltungstherapie.

In der Subgruppenanalyse von Patienten mit asymptomatischer zerebraler Filialisierung und mindestens einem messbaren Herd wurden durch verblindete zentrale radiologische Beurteilung das ZNS-ORR, DoR und PFS nach RECIST beurteilt. 116 Patienten (44 %) konnten entsprechend cFAS (*CNS full analysis*) ausgewertet werden. Für die cFAS zeigte die ZNS-ORR 40% unter Osimertinib und 17% unter Chemotherapie. Das mediane ZNS-DoR betrug 8,9 Monate für Osimertinib und 5,7 Monate für Chemotherapie. Das ZNS-PFS war unter Osimertinib mit 11,7 Monaten deutlich länger als unter Platin-haltiger Chemotherapie mit 5,6 Monaten (HR 0,32; 95%CI 0,15–0,69; p=0,004, Abb. 4). Somit zeigt Osimertinib eine bessere ZNS-Wirksamkeit mit besserem und längerfristigem Ansprechen im Vergleich zur Platin-haltigen Chemotherapie bei Patienten mit Vorliegen der T790M-Resistenzmutation. Dies stimmt mit dem PFS der AURA-3-Studie überein: medianes PFS 10,1 Monate unter Osimertinib versus 4,4 Monate unter Chemotherapie. HR 0,30; 95%CI 0,23–0,41; p<0,001.



Medianes ZNS-PFS in Monaten

	n	ZNS-PFS	HR (95%CI)
Osimertinib	75	11,7	0,32 (0,15–0,69)
Chemotherapie	41	5,6	p=0,004

Abbildung 4: ZNS-PFS von Patienten mit EGFR-mutiertem NSCLC und Progress nach einer TKI-Therapie mit Nachweis der T790-Resistenzmutation. Adaptiert nach [4].

## Fazit

Mit Osimertinib besteht eine hervorragende Therapieoption bei TKI-vorbehandelten Patienten mit T790M-Mutation. Auch zerebral ist die Substanz gut wirksam und zeigt ein deutlich besseres Ansprechen im Vergleich zur Platin-haltigen Kombinationstherapie.

[1] Shaw AT, et al. (2017) Alectinib Versus Crizotinib in Treatment-Naive Advanced ALK Positive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): Primary Results of the Global Phase III ALEX Study. J Clin Oncol (suppl):abstr LBA9008

[2] Felip E, et al. (2017) Ceritinib plus nivolumab (NIVO) in patients (pts) with anaplastic lymphoma kinase positive (ALK+) advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). J Clin Oncol 35(suppl):abstr 2502

[3] Mok T, et al. (2017) Dacomitinib Versus Gefitinib For The First-Line Treatment of Advanced EGFR Mutation Positive Non-Small Cell Lung Cancer (ARCHER 1050): A Randomized, Open-Label Phase III Trial. J Clin Oncol 35(suppl abstr.) LBA9007

[4] Mok T, et al. (2017) CNS response to osimertinib in patients (pts) with T790M-positive advanced NSCLC: Data from a randomized phase III trial (AURA3). J Clin Oncol 35 (suppl: abstr 9005)

[5] Shaw AT, et al. (2017) Efficacy and Safety of Lorlatinib in ALK+ Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients (pts) with >1 Prior ALK Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI): A Phase 1/2 Study. J Clin Oncol 35(suppl: abstr 9006)

## Beratungsangebote des TZM für Patientinnen und Patienten

Das Tumorzentrum München ist seit Jahrzehnten bekannt für seine interdisziplinären Fortbildungsangebote, die von 13 Projekt- und 2 Arbeitsgruppen gestaltet werden. Neben diesen Aktivitäten für *Health Professionals* bietet das TZM auch viele Serviceleistungen für Patienten und ihre Angehörigen.

### Krebsberatungsstelle am TZM

Die im Jahr 2010 gegründete Krebsberatungsstelle betreibt das TZM in Kooperation mit der Bayerischen Krebsgesellschaft e.V. Dr. med. Carola Riedner [1] und die Sozialpädagogin Petra Winter [2] beantworten Fragen, geben praktische



Tipps und unterstützen Patienten bei der Bewältigung der Erkrankung. Die Themen reichen vom Sozialrecht bis hin zur ärztlichen Zweitmeinung.

### Beratungsstelle für Ernährung

Das Thema Ernährung spielt im Leben nahezu jedes Krebspatienten eine zentrale Rolle, bietet es doch die Möglichkeit, ganz direkt selbst etwas für die eigene Gesundheit zu tun. Gleichzeitig ist die angepasste Ernährung für Krebspatienten nicht selten ein Problem: Appetitlosigkeit, Übelkeit, Schluckstörungen, Geschmacksveränderungen und Verdauungsbeschwerden sind als Nebenwirkung verschiedener Therapieformen bekannt. Aber man kann etwas dagegen tun. In der Beratungsstelle für Ernährung am TZM ist die Ernährungswissenschaftlerin Eva Kerschbaum Ansprechpartnerin für alle ernährungsbezogenen Fragen.



### Beratungsstelle für Komplementärmedizin

Ebenfalls in Kooperation mit der Bayerischen Krebsgesellschaft e.V. betreibt das TZM die Beratungsstelle für Komplementärmedizin. Nahezu jeder von Krebs betroffene Mensch möchte sich über ergänzend zur sogenannten Schulmedizin eingesetzte Behandlungsansätze informieren. Yoga, Meditation, aber auch Bewegung oder bestimmte pflanzliche Präparate können zur Unterstützung und zur Bewältigung von Krankheitssymptomen oder Therapie Nebenwirkungen



sinnvoll sein. Wolfgang Doerfler ist Facharzt für Neurologie und Arzt für Naturheilverfahren. Er kennt den sehr unübersichtlichen „Markt“ für komplementärmedizinische Verfahren und berät persönlich, am Telefon oder per E-Mail.

Alle Beratungen sind für Krebspatienten und ihre Angehörigen kostenfrei. Wenn Sie oder Ihre Patienten sich über das gesamte Angebotspektrum informieren möchten, gehen sie bitte ins Internet:

[www.tumorzentrum-muenchen.de/patienten.html](http://www.tumorzentrum-muenchen.de/patienten.html)





# Uroonkologie

Priv.-Doz. Dr. med. Thomas Horn,  
Urologische Klinik und Poliklinik im Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München

*Bei der ASCO-Jahrestagung 2017 gab es zwei Themenbereiche, welche die uroonkologische Therapie nachhaltig verändern werden. Zum einen wurden zwei Studien zur Therapie des kastrationssensiblen Prostatakarzinoms mit Abirateronacetat vorgestellt (LATITUDE, STAMPEDE). Beide waren in der gewählten Therapie identisch, unterschieden sich jedoch in den Einschlusskriterien. Zum anderen wurden nicht ganz neue, aber aktualisierte Überlebensdaten der Studie KEYNOTE 45 vorgestellt, welche einen Überlebensvorteil für eine Therapie mit Pembrolizumab gegenüber einer Monotherapie beim metastasierten Urothelkarzinom nach Versagen einer Cisplatin-haltigen Therapie zeigte.*

## Abirateron in Kombination mit Androgenentzug beim kastrationssensiblen Prostatakarzinom: LATITUDE-Studie

Eine randomisierte, placebokontrollierte Studie beim neu diagnostizierten metastasierten, kastrationssensiblen Prostatakarzinom mit Hoch-Risikokriterien zur Therapie mit Androgenentzug mit oder ohne Abirateron zeigt einen deutlichen Überlebensvorteil für die Kombinationstherapie.

Lange Zeit wurde die Therapie des metastasierten, kastrationrefraktären Prostatakarzinoms (mCRPC) durch die Chemotherapie mit Docetaxel in eine Vor-Docetaxel- und eine Nach-Docetaxel-Phase eingeteilt. Der Inhibitor der adrenalen Testosteronproduktion Abirateron hat für beide Therapiesituationen eine Verlängerung des Gesamtüberlebens zeigen können und eine Zulassung erhalten. Im Jahr 2014 hat sich durch die Verlagerung der Chemotherapie mit Docetaxel an den Beginn der Therapiesequenz im kastrationssensiblen Stadium ein Paradigmenwechsel ergeben, durch den eine enorme Verlängerung der Überlebenszeit erreicht werden konnte (Studien CHAARTED, STAMPEDE). Die beim ASCO 2017 präsentierte Studie prüft nun, ob eine frühe Therapie mit Abirateron in Kombination mit einem LHRH-Analogen zur Suppression der testikulären Androgenproduktion ebenso eine Verlängerung des Gesamtüberlebens bewirken kann (LATITUDE-Studie).

Es wurden 1199 Patienten placebokontrolliert randomisiert und erhielten entweder eine Androgendeprivation mittels LHRH-Analogen allein oder in Kombination mit 1000 mg Abirateronacetat und 5 mg Prednison täglich. Die Patienten hatten alle ein neu diagnostiziertes, kastrationssensibles Prostatakarzinom und mussten mindestens 2 der 3 folgenden High-risk-Kriterien erfüllen:

- mindestens 3 Knochenmetastasen,
- Vorhandensein von viszerale Metastasen oder
- Gleason-Score  $\geq 8$ .

Die beiden primären Endpunkte waren das Gesamtüberleben und das radiologisch geprüfte progressionsfreie Überleben. Nach einem medianen Follow-up von 30,4 Monaten, zum Zeitpunkt einer geplanten Interimsanalyse, zeigte sich ein signifikant verlängertes Gesamtüberleben in der Gruppe der mit Abirateron therapierten Patienten: nicht erreicht versus 34,7 Monate, HR 0,62; 95%CI 0,51–0,76. Das mediane progressionsfreie Überleben war durch die Hinzunahme von Abirateron von 14,8 auf 33 Monate verlängert: HR 0,47; 95%CI 0,39–0,55;  $p < 0,001$ . Abirateron war bei jedem sekundären Endpunkt der Placebogabe signifikant überlegen, unter an-

derem bei der Zeit bis zur Schmerzprogression, der Zeit bis zu einer Folgetherapie, dem Beginn einer Chemotherapie und der PSA-Progression. Nach dieser Interimsanalyse wurde die Studie entblindet und ein Crossover der Patienten vom Placebo- in den Verumarm gestattet. Wie durch den Wirkmechanismus von Abirateron erwartet, traten im Verumarm häufiger eine arterielle Hypertonie und eine Hypokaliämie auf.

## Fazit

Die Bedeutung dieser Studie ist immens. Erst 2014 war durch den frühen Einsatz der Chemotherapie im kastrationssensiblen Stadium des Prostatakarzinoms eine Revolution der Therapie erfolgt. Nun wird dies dadurch in Frage gestellt, dass nicht mit einem Chemotherapeutikum, sondern mit dem gut verträglichen Abirateron sehr vergleichbare Überlebensergebnisse durch einen frühen Einsatz erzielt werden können. Zum jetzigen Zeitpunkt (September 2017) besteht noch keine Zulassung für Abirateron in dieser Indikation und es bleibt abzuwarten, wie die Indikation entweder zur frühen Chemotherapie oder zur frühen Therapie mit Abirateron in der Praxis gestellt werden wird. Möglicherweise wird auch Patienten ohne Komorbidität eine Therapie mit Chemotherapie und Abirateron in Kombination gegeben werden. In die Betrachtung muss sicherlich auch einfließen, dass der Preis für die Chemotherapie um ein Vielfaches unter der von Abirateron liegt, was bei der Häufigkeit des Prostatakarzinoms auch für das Gesundheitssystem Relevanz haben könnte.

## Abirateron in Kombination mit Androgenentzug beim kastrationssensiblen Prostatakarzinom: STAMPEDE-Studie

Der Hintergrund für die Durchführung dieser Studie ist der gleiche wie der bei der Studie LATITUDE von Karim Fizazi et al. Die STAMPEDE-Studie ist eine Multiarm-Studie, die prüft, ob die Hinzunahme verschiedener therapeutischer Modalitäten zur konventionellen Androgendeprivation bei der Erstlinientherapie des Prostatakarzinoms einen Benefit bringt.

Die Studientherapie ist mit derjenigen in der LATITUDE-Studie identisch. Es wurden 1917 Patienten randomisiert. Sie erhielten eine Androgendeprivation entweder allein oder in Kombination mit Abirateron 1000 mg plus Prednisolon 5 mg täglich. Die Einschlusskri-



terien beschränkten sich nicht wie in der LATITUDE-Studie auf Patienten mit einem metastasierten Prostatakarzinom mit erfüllten Hoch-Risikokriterien. Zusätzlich konnten auch Patienten mit einem PSA-Rezidiv oder einem lokalisierten Prostatakarzinom vor Strahlentherapie eingeschlossen werden. Gut die Hälfte (52%) der Patienten litt an einer metastasierten Erkrankung, 28% der Patienten hatten ein LK-negatives, nicht metastasiertes Prostatakarzinom. Dieses musste für die Studienteilnahme jedoch gewissen High-risk-Kriterien genügen. 2 der folgenden 3 Kriterien mussten erfüllt sein:

- PSA über 40 ng/ml, ■ Gleason 8–10 oder ■ cT3/4.

Neben dem Endpunkt Gesamtüberleben wurde der Endpunkt *failure-free survival* eingeführt. *Failure*, also Versagen der Therapie, war definiert als radiologischer, biochemischer, klinischer Progress oder tumorbedingter Tod. Patienten mit geplanter Strahlentherapie erhielten die Kombinationstherapie mit Abirateron über 2 Jahre, alle anderen bis zum Progress.

Es ereigneten sich in der Gruppe mit Abirateron 184 Todesfälle, verglichen mit 262 in der Kontrollgruppe: HR 0,63, 95%CI 0,52–0,76;  $p < 0,001$ . Die *Hazard Ratio* lag bei metastasierter Erkrankung bei 0,61, bei lokalisierter Erkrankung bei 0,75. Das 95%-Konfidenzintervall für die *Hazard Ratio* des Gesamtüberlebens bei Patienten mit nicht-metastasierter Erkrankung lag bei 0,48–1,18. Dies ist vermutlich der Tatsache einer noch zu kurzen Follow-up-Zeit geschuldet. Denn bis zur Präsentation der Studie waren erst 78 Todesfälle aufgetreten und es zeigte sich ein deutlicher Unterschied im *failure-free survival*. Hinsichtlich dieses Endpunktes lag die *Hazard Ratio* bei 0,29 zugunsten der Therapie mit Abirateron (95%CI 0,25–0,34;  $p < 0,001$ ; HR 0,21 bei lokalisierter und 0,31 bei metastasierter Erkrankung). Hinsichtlich der Sicherheit und Verträglichkeit der Kombinationstherapie ergaben sich keine neuen Signale.

## Fazit

Beim ASCO 2017 waren die beiden Studien LATITUDE [1] und STAMPEDE [2] die uroonkologischen Highlights. Ähnlich dem Paukenschlag der Hormonchemotherapie aus dem Jahr 2014 ist mit diesen beiden Studien belegt, dass die frühe Therapie mit Abirateron plus Androgendeprivation im Gegensatz zur alleinigen Androgendeprivation einen dramatischen Überlebensvorteil bringt. Unklar ist allein, warum in beiden Studien die Patienten im Kontrollarm auch nach Progression nur zu einem sehr geringen Anteil Abirateron erhielten. Kritiker könnten einwenden, dass es nicht um den Zeitpunkt der Therapie mit Abirateron geht, sondern um die Frage, ob überhaupt eine Abiraterontherapie durchgeführt wird. Dennoch bleibt der übergroße Vorteil im Gesamtüberleben für die Kombinationstherapie bestehen. Die Frage der Folgetherapien bleibt weiteren Updates dieser Studien vorbehalten.

## Pembrolizumab in der Zweitlinientherapie des metastasierten Urothelkarzinoms

Eine Therapie mit dem PD1-Antikörper Pembrolizumab verlängert das Gesamtüberleben in der Zweitlinientherapie des metastasierten Urothelkarzinoms im Vergleich zu einer Monotherapie mit Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin.

In der Therapie des metastasierten Urothelkarzinoms gab es 15 Jahre lang keine klinisch relevanten Verbesserungen. In der Erstlinientherapie ist eine Chemotherapie mit Gemcitabin/Cisplatin üblich.

Für die Zweitlinientherapie wurde 2009 mit Vinflunin die erste Substanz in Europa zugelassen, jedoch war in der zugrunde liegenden Phase-III-Studie der Benefit im Gesamtüberleben marginal gegenüber *best supportive care*. Auf dem SITC-Meeting im November 2016 wurde die Studie KEYNOTE 45 erstmals vorgestellt, welche randomisiert die Gabe des PD1-Antikörpers Pembrolizumab (200 mg alle 3 Wochen) gegenüber einer Monotherapie nach Cisplatin-haltiger Erstlinientherapie überprüft. Dabei konnten die Prüfarzte im Chemotherapiearm zwischen den Substanzen Docetaxel, Paclitaxel und Vinflunin wählen. Vinflunin ist in Europa für diese Indikation zugelassen, die Taxane sind in den USA gängige Praxis. Auf dem ASCO 2017 wurden aktualisierte Überlebensdaten vorgestellt [3].

Es wurden 542 Patienten randomisiert. Koprimary Endpunkte waren das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben. Beides wurde zum einen bei der Gesamtpopulation, zum anderen bei PD-L1-positiven Patienten (definiert als einem Anteil positiver Tumor- und Immunzellen unter allen Zellen von über 10%) evaluiert. Das mediane Gesamtüberleben betrug in der Gruppe der mit Pembrolizumab behandelten Patienten 10,3 Monate (95%CI 8,0–11,8) und 7,4 Monate (95%CI 6,1–8,3) in der Vergleichsgruppe: HR 0,70; 95%CI 0,57–0,86;  $p = 0,0004$ . Bei den PD-L1-positiven Patienten lagen die Überlebenszeiten in der Pembrolizumabgruppe bei 8,0 Monaten (95%CI 5,0–12,3) und in der Chemotherapiegruppe bei 5,2 Monaten (95%CI 4,0–7,4). Die *Hazard Ratio* betrug 0,57 (95%CI 0,38–0,86;  $p = 0,0034$ ). Das progressionsfreie Überleben war zwischen den Gruppen nicht signifikant unterschiedlich. Das Risiko für Nebenwirkungen generell sowie für Grad-3/4- oder -5-Nebenwirkungen war bei der Therapie mit Pembrolizumab deutlich geringer (15% versus 49,4%). Die Autoren schlussfolgern, dass Pembrolizumab bei weniger Nebenwirkungen das mediane Gesamtüberleben gegenüber einer Monotherapie statistisch signifikant um 3 Monate verlängert.

## Fazit

Am 2. Juni 2017 wurde mit Nivolumab in Europa die erste gegen PD1/PD-L1 gerichtete Substanz zur Therapie des Urothelkarzinoms zugelassen. Die Daten für diese Zulassung stammten aus Phase-II-Studien. Die hier vorgestellte Studie stellt einen Meilenstein in der Therapie des metastasierten Urothelkarzinoms dar und wird wohl Pembrolizumab als neuen Standard in der Second-line-Therapie etablieren. Dies gilt umso mehr, als eine exakt gleich konzipierte Studie mit dem PD-L1-Antikörper Atezolizumab keine Verlängerung des Gesamtüberlebens erreichte (Daten noch nicht voll publiziert). Die Gründe für diese unterschiedlichen Ergebnisse müssen anhand der Vollpublikation analysiert werden, voreilige Schlüsse verbieten sich.

Im September 2017 wurden auf der Basis der genannten Phase-III-Studien (Zweitlinie) sowie großer Phase-II-Studien (Erstlinie) sowohl Pembrolizumab als auch Atezolizumab für die Zweitlinientherapie bei allen Patienten und für die Erstlinientherapie bei Patienten mit Kontraindikationen gegen Cisplatin zugelassen.

Mit großer Spannung erwartet werden weiterhin Daten aus Studien zur Erstlinientherapie, die einen PD1/PD-L1-Inhibitor in Kombination mit konventioneller Chemotherapie (KEYNOTE 361-Studie) oder mit einem CTLA-4-Antikörper (DANUBE-Studie) untersuchen.

[1] Fizazi K et al. (2017) LATITUDE: A phase III, double-blind, randomized trial of androgen deprivation therapy with abiraterone acetate plus prednisone or placebos in newly diagnosed high-risk metastatic hormone-naïve prostate cancer. *J Clin Oncol* 35 (suppl; abstr LBA3)

[2] James ND et al. (2017) Adding abiraterone for men with high-risk prostate cancer (PCa) starting long-term androgen deprivation therapy (ADT): Survival results from STAMPEDE (NCT00268476). *J Clin Oncol* 35 (suppl; abstr LBA5003)

[3] Bajorin DF, et al. (2017) Planned survival analysis from KEYNOTE-045: Phase 3, open-label study of pembrolizumab (pembro) versus paclitaxel, docetaxel, or vinflunine in recurrent, advanced urothelial cancer (UC). *J Clin Oncol* 35 (suppl; abstr 4501)





# Gastroösophageale Tumoren

Priv.-Doz. Dr. med. Sylvie Lorenzen, III. Medizinische Klinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München

## Perioperative Therapie mit FLOT versus ECF/ECX bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen Karzinomen am ösophagogastralen Übergang und am Magen

Phase-III-Studie FLOT4-AIO – Bereits 2016 waren die Ergebnisse der entsprechenden Phase-II-Studie zum Endpunkt pathologisch komplette Remission (pCR) publiziert worden [1]. Sie zeigten einen Vorteil für FLOT gegenüber ECF/ECX mit einer signifikant höheren pCR: 15,8% versus 5,6%;  $p=0,015$ . Die jetzt präsentierten Phase-III-Daten bestätigen die Überlegenheit von FLOT [2].

Nach einem medianen Follow-up von 43 Monaten lag das mediane OS für ECF/ECX bei 35 Monaten und für FLOT bei 50 Monaten (HR 0,77;  $p=0,012$ ). Das 3-Jahres-OS betrug 48% mit ECF/ECX und 57% mit FLOT. Außerdem wurde das mediane PFS mit FLOT auf 30 gegenüber 18 Monaten mit ECF/ECX verlängert. Auch die Rate an kompletten Resektionen (RO) war mit FLOT signifikant erhöht: 84% versus 77%;  $p=0,011$ . Die relative Wirksamkeit von FLOT zeigte sich konsistent über alle Subgruppen (Alter, Histologie, Stadien, Lokalisation).

Die Rate an perioperativen Komplikationen war in beiden Armen vergleichbar: 50% mit ECF/ECX und 51% mit FLOT. Zudem gab es mit FLOT keine Steigerung der perioperativen Letalität, Morbidität oder Re-Operationen. Auch in der Durchführbarkeit zeigten sich keine relevanten Unterschiede; ECF/ECX führte zu mehr Grad-3/4-Übelkeit und -Erbrechen (8% versus 2%), mit FLOT waren dagegen Grad-3/4-Neutropenien häufiger: 51% versus 39%. Auf der Grundlage dieser Ergebnisse ist FLOT eine neue Standardtherapie beim resektablen Adenokarzinom des ösophagogastralen Übergangs und des Magens.

### Fazit

Die Ergebnisse der Phase-III-Studie FLOT4-AIO zeigen, dass sich die signifikante Erhöhung der pCR-Rate um 10% mit FLOT gegenüber ECF/ECX aus der Phase-II-Studie in eine signifikante und klinisch relevante Verlängerung des Überlebens übersetzt. Die perioperative Therapie mit FLOT sollte bei resektablen Adenokarzinomen des ösophagogastralen Übergangs und des Magens unabhängig von Alter, Geschlecht und histopathologischem Subtyp die neue Standardtherapie darstellen.

**Hinweis:** Derzeit sind 3 perioperative Studien aktiv rekrutierend, die alle das FLOT-Schema als Standard-Chemotherapie-Regime beinhalten: Die RAMSES/FLOT7-Studie evaluiert bei HER2-negativen Tumoren den zusätzlichen Nutzen des VEGF-Rezeptor-2-Antikörpers Ramucirumab zur alleinigen perioperativen Therapie mit FLOT. Für Patienten mit HER2-überexprimierenden Tumoren untersucht die PETRARCA/FLOT6-Studie den zusätzlichen Nutzen der beiden monoklonalen Antikörper Trastuzumab und Pertuzumab zur FLOT-Therapie. Zuletzt untersucht die Phase-

III-Studie RENAISSANCE/FLOT5 den Effekt der alleinigen FLOT-Chemotherapie versus der FLOT-Chemotherapie, gefolgt von Resektion bei Patienten mit limitiert-metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder des ösophagogastralen Übergangs im perioperativen Setting (FLOT bis Progress versus FLOT plus Resektion). Ob sich FLOT auch international als neue Standardtherapie im Alltag und in Studien zur perioperativen Therapie etablieren wird, gilt abzuwarten.

## Präoperative Therapie bei resektablen Ösophaguskarzinomen

Phase-III-Studie Intergroup SAKK 75/08 – Diese Studie bestätigt die Wirksamkeit von Cetuximab als Radiosensitizer mit verbesserter lokaler Kontrollrate, allerdings ohne zusätzliche systemische Wirksamkeit bei vergleichbarer Fernmetastasierungsrate und keiner signifikanten Verbesserung in PFS und OS [3].

Die Studie Intergroup SAKK 75/08 sollte bei Patienten mit Adeno- (63%) und Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus eine Verbesserung im 3-Jahres-PFS von 38% auf 53% (HR 0,656) zeigen, und zwar durch die Hinzugabe von Cetuximab zu 2 Zyklen Induktionschemotherapie, gefolgt von RCTX (45 Gy) und Operation beziehungsweise – im experimentellen Arm – 3 weiteren Monaten Cetuximab adjuvant. Bei gleich hoher Rate an kurativen Resektionen (95% mit Cetuximab und 97% ohne Cetuximab) zeigte sich eine signifikante Verbesserung der Lokalrezidivrate (HR für Adenokarzinome: 0,59; HR für Plattenepithelkarzinome: 0,43) durch die Hinzunahme von Cetuximab. Sowohl PFS (2,9 Jahre versus 2,0 Jahre) als auch OS (5,1 Jahre versus 3,0 Jahre) waren zugunsten des Cetuximab-Armes nicht signifikant verbessert, mit deutlichen Vorteilen bei den Plattenepithelkarzinomen (HR für OS SCC versus AC: 0,78 versus 0,64).

### Fazit

Die vorliegenden Daten sprechen dafür, dass Patienten mit resektablem Ösophaguskarzinom hinsichtlich der Verbesserung der lokalen Kontrollrate von der Cetuximab-Gabe zusätzlich zur RCTX profitieren, diese sich jedoch nicht in einen signifikanten Überlebensvorteil übersetzt. Von der zusätzlichen Cetuximab-Gabe zur neo-adjuvanten RCTX beim Ösophaguskarzinom sollte daher zum jetzigen Zeitpunkt Abstand genommen werden.

[1] Al-Batran SE, et al. (2016) Histopathological regression after neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine in patients with resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4-AIO): results from the phase 2 part of a multicentre, open-label, randomised phase 2/3 trial. *Lancet Oncol* 17(12):1697-1708

[2] Al-Batran SE, et al. (2017) Perioperative chemotherapy with docetaxel, oxaliplatin, and fluorouracil/leucovorin (FLOT) versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine (ECF/ECX) for resectable gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma (FLOT4-AIO): A multicenter, randomized phase 3 trial. *J Clin Oncol* 35 (suppl; abstr 4004)

[3] Ruhstaller T, et al. (2017) Intergroup phase III trial of neo-adjuvant chemotherapy, followed by chemoradiation and surgery with and without cetuximab in locally advanced esophageal carcinoma: First results from the SAKK 75/08 trial. *J Clin Oncol* 35 (suppl; abstr 4019)



# Gallenwegskarzinom

Univ.-Prof. Dr. med. Hana Algül, MPH, Mildred-Scheel-Proessur für Tumormetabolismus, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II im Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München

## BILCAP-Studie zur adjuvanten Therapie mit Capecitabin

Eine 6-monatige adjuvante Therapie mit Capecitabin kann im Vergleich zu alleiniger Beobachtung das Überleben von Patienten mit einem resezierten Karzinom der Gallenwege (intra-/extrahepatische Gallengangs- und Gallenblasenkarzinome) um 15 Monate verlängern. Damit kann die Prognose dieser Patienten mit Gallenwegskarzinomen deutlich verbessert werden.

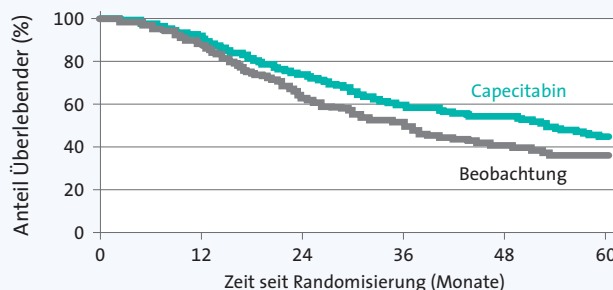
Gallenwegskarzinome sind sehr selten und haben insgesamt eine schlechte Prognose. Die einzige Heilungschance besteht in der chirurgischen Therapie. Allerdings können nur etwa 20% der diagnostizierten Patienten operiert werden. Trotz erfolgreicher Operation überleben weniger als 10% der Patienten länger als 5 Jahre. Gerade die Prognose dieser Patienten zu verbessern, war das zentrale Anliegen der BILCAP-Studie. Darin wurde im Vergleich zur reinen Beobachtung (n=224) der therapeutische Nutzen von 8 Zyklen (Dosierung 1250 mg/m<sup>2</sup>) Capecitabin (n=223) bei Patienten mit reseziertem Gallenwegskarzinom in Bezug auf das Gesamtüberleben untersucht. Eingeschlossen wurden mit Ausnahme der Papillenkarzinome die intra- beziehungsweise extrahepatischen Gallengangs- sowie Gallenblasenkarzinome.

In der BILCAP-Studie wurde bei Patienten mit makroskopisch reseziertem Gallenwegskarzinom untersucht, wie sich das oral applizierbare 5-Fluorouracil-Prodrug Capecitabin (n=223) im Vergleich zu reiner Beobachtung (n=224) auf den Endpunkt Gesamtüberleben auswirkt. Die Studie zeigt, dass Capecitabin im Vergleich zu reiner Beobachtung das mediane Gesamtüberleben bei reseziertem Gallenwegskarzinom in der Intention-to-Treat-Analyse von 36 auf 51 Monate verlängert [1].

In der Gesamtpopulation (ITT) betrug die mediane Überlebenszeit unter Capecitabin 51,1 Monate (95%CI 34,6–59), bei alleiniger Beobachtung nur 36,4 Monate (95%CI 29,7–44,5). Mit einer *Hazard Ratio* von 0,81 (95%CI 0,63–1,04) war jedoch der Unterschied zwischen beiden Gruppen nicht signifikant (p=0,097). Schließt man jedoch all die Patienten aus den Analysen aus, die das Capecitabin nicht über die vorgesehene Zeit von 6 Monaten eingenommen hatten, so wurde der Unterschied mit p=0,028 signifikant (Abb. 1). In einer Auswertung der nach Protokoll behandelten (PP) 430 Patienten senkte Capecitabin das Sterberisiko um 25%. Rezidivfrei überlebten die Patienten mit Capecitabin im Schnitt 25 Monate, ohne Capecitabin 18 Monate. Häufigste Grad-3/4-Nebenwirkung war das bei Capecitabin bekannte Hand-Fuß-Erythem, gefolgt von Fatigue und Diarrhö. Die Lebensqualität blieb im Wesentlichen unbeeinflusst.

### Fazit

Eine 6-monatige adjuvante Chemotherapie mit Capecitabin stellt den neuen Therapiestandard für Patienten nach kurativer Resektion eines Gallenwegskarzinoms dar.



Therapie	Medianes OS (95%CI)						
Capecitabin	210	190	152	105	83	56	52,7 Monate (40,3–NR)
Beobachtung	220	190	134	92	64	44	36,1 Monate (29,6–44,2)
HR (95%CI)	0,75 (0,58–0,97) p=0,028						

Abbildung 1: Gesamtüberleben in der Per-Protocol-Population beider Gruppen. Adaptiert nach [1].

[1] Primrose JN, et al. (2017) Adjuvant capecitabine for biliary tract cancer: The BILCAP randomized study. J Clin Oncol 35 (suppl; abstr 4006)

## Patientenforum zu Methadon und Cannabis

Montag, 27. November 2017, 17 Uhr bis 19 Uhr  
Hörsaal der Augenklinik, Mathildenstraße 8, 80336 München

Das Comprehensive Cancer Center München veranstaltet in Kooperation mit dem Tumorzentrum München, der Bayerischen Krebsgesellschaft e.V. und dem Verein Lebensmut ein Forum zu derzeit besonders kontrovers diskutierten Behandlungsansätzen. Am Montag, den 27. November 2017 geht es zum einen um Methadon, das in Deutschland ausschließlich zur Heroinsubstitution zugelassen ist, durch die Aktivitäten der Ulmer Chemikerin Dr. Claudia Friesen respektive der daraus resultierenden Berichterstattung aber schon als potenzielles Krebsmedikament bezeichnet wird.

Als zweites Thema wird Cannabis besprochen werden. Es soll krebsbedingte Schmerzen lindern, Nebenwirkungen einer Chemotherapie lindern sowie den Appetit anregen und stimmungsaufhellend wirken.

Welche Bedeutung haben Methadon und Cannabis in der Therapie von Krebserkrankungen? Expertinnen und Experten des Comprehensive Cancer Center München stellen sich den Fragen der Teilnehmer. Diskussionspartner sind:

- Professorin Claudia Bausewein, Direktorin der Klinik und Poliklinik für Palliativmedizin am Klinikum der Universität München,
- Professorin Shahnaz Christina Azad, Leiterin der Schmerzambulanz und der Tagesklinik am Klinikum der Universität München sowie
- Professor Volker Heinemann, stellvertretender Direktor des CCC München, Direktor des CCCLMU am Klinikum der Universität München.

Die Teilnahme ist kostenlos, eine Anmeldung ist nicht erforderlich.



# Sarkome

Prof. Dr. med. Lars Lindner  
Medizinische Klinik und Poliklinik III im Klinikum der Universität München – Campus Großhadern

## Aldoxorubicin gegenüber *investigator's choice* als Zweitlinientherapie beim metastasierten Weichteilsarkom

Phase-III-Studie – Die Studie zeigt für die Gesamtgruppe der Sarkomsubtypen keinen Vorteil im PFS gegenüber *investigator's choice* [1]. In Subgruppenanalysen kann eine Verbesserung des PFS für Patienten aus den USA und für L-Sarkome (Lipo- und Leiomyosarkome) gezeigt werden. Die Kardiotoxizität ist gegenüber konventionellem Doxorubicin verringert. Eine mögliche Erklärung für den bei US-amerikanischen Patienten gesehenen Therapieeffekt ist der Umstand, dass dort in der Erstlinie Doxorubicin oft nicht gegeben wird.

Mit Aldoxorubicin liegt ein Doxorubicin-Prodrug vor, welches sich nach der intravenösen Gabe kovalent an Albumin bindet. Über diese Bindung kommt es zu einer veränderten Biodistribution, die zu einer bevorzugten Aufnahme in die Tumorzellen führen soll. Über den intratumoral erniedrigten pH-Wert erfolgt anschließend die Abspaltung des Doxorubicins, das folglich intrazellulär wirksam werden kann. Bis vor kurzem lagen lediglich Phase-II-Daten zur Erstlinientherapie vor [2]. In der zugrunde liegenden Studie waren 126 Patienten 2:1 randomisiert worden, und zwar für 6 Zyklen Aldoxorubicin versus Doxorubicin. Im Aldoxorubicin-Arm war das progressionsfreie Überleben mit 5,6 (95%CI 3,0–8,1) versus 2,7 (95%CI 1,6–4,3) Monaten signifikant verlängert ( $p=0,02$ ). Kein Unterschied zeigte sich beim Gesamtüberleben: 15,8 (95%CI 13,0–XX) versus 14,3 (95%CI 8,6–20,6) Monate ( $p=0,21$ ).

Das objektive Ansprechen lag im Doxorubicin-Arm bei ungewöhnlichen 0%, im Aldoxorubicin-Arm bei 25%. Die Neutropenierate war unter Aldoxorubicin mit 29% versus 12% erhöht. Dies hatte aber keinen Einfluss auf die Rate an febrilen Neutropenien (14% versus 18%). Es zeigte sich keine kumulative Kardiotoxizität.

Aufgrund des fehlenden Überlebensvorteils in der Erstlinientherapie wurde Aldoxorubicin nun bei bereits vorbehandelten Patienten im Phase-III-Design getestet. Insgesamt wurden 433 Patienten randomisiert, 218 Patienten erhielten 350 mg/m<sup>2</sup> Aldoxorubicin und 215 eine Therapie nach *investigator's choice*. In diesem Therapiearm waren Pazopanib, Gemcitabin/Docetaxel, Dacarbazin, Doxorubicin und Ifosfamid erlaubt. Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben. Das mediane Alter der Patienten lag bei 58 (Aldoxorubicin) beziehungsweise 57 Jahren (*investigator's choice*). Es wurden überwiegend Patienten <65 Jahre eingeschlossen (77% versus 71%). Der überwiegende Anteil der Patienten kam mit 68,4% aus den USA und nur etwa 21% stammten aus Europa.

Über alle Patienten ergab sich hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens zwischen beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied: 4,11 (95%CI 2,79–5,06) versus 2,96 (95%CI 2,56–4,17) Monate ( $p=0,087$ ). Lediglich in der Subgruppe der L-Sarkome (circa 55% der Sarkomsubtypen) zeigte sich ein PFS-Vorteil für die Aldoxorubicin-Gruppe: 5,32 (95%CI 3,45–7,16) versus 2,96 (95%CI 2,10–4,37) Monate ( $p=0,007$ ). Auch in der Subgruppe der aus den USA stammenden Patienten ergab sich für Aldoxorubicin ein statistisch signifikanter PFS-Vorteil: 4,21 (95%CI 2,92–6,21) versus 2,96 (95%CI 2,76–4,07) Monate ( $p=0,023$ ).

Bei der Interpretation der Ergebnisse muss berücksichtigt werden, dass in den USA im Gegensatz zu Europa Doxorubicin trotz klarer Datenlage häufig nicht in der Erstlinie eingesetzt wird. So erhielten Patienten in den USA häufig erst im Rahmen der Studienteilnahme eine effektive Anthrazyklintherapie – wenn sie in der Verumgruppe waren. Patienten, die nach *investigator's choice* behandelt wurden, erhielten möglicherweise auch in der Zweitlinie kein Doxorubicin, sodass in dieser Gruppe letztlich eine Anthrazyklintherapie mit einer Nicht-Anthrazyklintherapie verglichen wurde, bei der Patienten unter Anthrazyklintherapie natürlich besser abschnitten. In Europa dagegen erhalten Patienten mit metastastasierter Sarkomerkrankung in der Regel bereits in der Erstlinientherapie Doxorubicin. Europäische Patienten im Aldoxorubicin-Arm hatten also mehrheitlich bereits eine Anthrazyklinvorbehandlung absolviert. Wurden sie nach *investigator's choice* behandelt, erhielten europäische Patienten eine effektive Zweitlinientherapie mit einer anderen Substanzklasse.

Die Ansprechrate lag für Aldoxorubicin mit 8,3% auf dem für die Anthrazyklintherapie bekannten Niveau und unterschied sich nicht signifikant vom Ansprechen unter Standard-Doxorubicin (4,2%;  $p=0,11$ ). Gegenüber den Patienten, die nach *investigator's choice* Standard-Doxorubicin erhielten, war die Kardiotoxizität signifikant verringert: 3,8% versus 8,5%.

## Fazit

Mit Aldoxorubicin liegt ein Anthrazyklin mit gegenüber Doxorubicin verringerter Kardiotoxizität vor. Aufgrund des bislang nur in der Subgruppe der L-Sarkome gesehenen PFS-Vorteils und vor dem Hintergrund, dass mehr als zwei Drittel der Studienpatienten aus den USA stammen und dort nicht standardmäßig Doxorubicin bereits in der Erstlinie erhalten haben, ist es fraglich, ob Aldoxorubicin in Europa eine Zulassung erhalten wird. Für eine Anthrazyklintherapie mit verringerter Kardiotoxizität liegen mit peg-liposomalem Doxorubicin und der kardioprotektiven Substanz Dexrazoxan weitere Therapieoptionen vor.



## Tyrosinkinase-Inhibitoren bei seltenen Sarkomsubtypen

Die Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) Pazopanib, Cediranib und Regorafenib wurden in verschiedenen Phase-II-Studien bei Patienten mit solitär fibrösen Tumoren (Pazopanib) [3], alveolärem Weichteilsarkom (Cediranib) [4] beziehungsweise refraktärem Ewing-Sarkom (Regorafenib) [5] getestet. Während es sich für Pazopanib und Regorafenib um einarmige Studien handelte, wurde Cediranib Placebo-kontrolliert untersucht. In allen 3 Phase-II-Studien zeigte sich eine Wirksamkeit der jeweiligen TKI-Therapie.

In der Phase-II-Studie zu solitär fibrösen Tumoren (SFT) wurden 34 Patienten mit malignem oder dedifferenziertem Phänotyp mit dem Multi-Tyrosinkinase-Inhibitor Pazopanib (VEGF 1-3, c-KIT, PDGFR- $\alpha$  und - $\beta$ ) in einer Dosierung von 800 mg pro Tag behandelt. Eine Chemotherapie-Vorbehandlung der Patienten war erlaubt. Primärer Endpunkt war das Ansprechen nach Choi-Kriterien. Hier lag das Ansprechen bei 52% partieller Remissionen (PR). Einen stabilen Krankheitsverlauf (SD) zeigten 22% der Patienten und das progressionsfreie Überleben nach 6 Monaten lag bei 40%. Nach RECIST-Kriterien hätten nur 3% der Patienten eine partielle Remission erreicht und 61% eine Krankheitsstabilisierung. 35% der Patienten hingegen hätten formal eine Krankheitsprogression erlitten (Tab. 1).

Cediranib, das ebenfalls eine starke Anti-VEGFR-Aktivität besitzt, wurde im Rahmen einer Placebo-kontrollierten Phase-II-Studie beim alveolären Weichteilsarkom (ASPS) geprüft. Die Dosierung lag bei 30 mg pro Tag. Es wurden 48 Patienten 2:1 randomisiert, sodass 32 Patienten mit progredientem ASPS Cediranib und 16 Placebo erhielten. Über 40% der Patienten waren bereits mit TKI vorbehandelt worden. Zum Zeitpunkt des Response-Assessments nach 24 Wochen hatte die Summe definierter Markerläsionen um 83,3% abgenommen, wohingegen in der Placebogruppe eine Zunahme um 13,4% zu verzeichnen war. Das mediane PFS betrug für die mit Cediranib behandelte Gruppe 10,8 Monate gegenüber 3,7 Monaten in der Placebogruppe (Tab. 2).

30 Patienten mit refraktärem Ewing-Sarkom schließlich wurden mit Regorafenib behandelt. Diese Patienten hatten im Median 5 Vortherapien und waren 32 Jahre alt. Eine TKI-Vortherapie war nicht erlaubt. Die Dosierung betrug 160 mg 2-mal täglich für 21 Tage eines 28-Tage-Zyklus. 3 Patienten zeigten eine partielle Remission und 18 Patienten waren 8 Wochen nach Therapiebeginn noch ohne Krankheitsprogression. Die mediane Ansprechdauer lag bei 5,5 Monaten. In vielen Fällen war eine Dosisreduktion erforderlich. Die mediane Dosis lag am Studienende bei 140 mg/Tag (Tab. 3).

## Fazit

Mit Pazopanib beim SFT, Cediranib beim ASPS und Regorafenib beim Ewing-Sarkom liegen für drei weitere TKI Effektivitätsdaten bei seltenen Sarkomsubtypen vor. Die berichteten Daten zum progressionsfreien Überleben beim SFT und ASPS sind allerdings nicht besser als die für Sunitinib, sodass aufgrund dieser Daten Sunitinib weiter zu bevorzugen wäre. Beim SFT besteht mit Temozolamid/Bevacizumab noch eine weitere Therapieoption. Wichtig ist, die Effektivitätsbeurteilung beim SFT nach den Choi-Kriterien vorzunehmen, da unter der Therapie gehäuft Pseudoprogressionen auftreten. Regorafenib kann bei Patienten mit therapierefraktärem Ewing-Sarkom noch eine weitere Therapieoption sein. Dabei müssen die für Regorafenib typischen Nebenwirkungen – etwa Hypophosphatämie, Hypertension, Leberwerterhöhungen – beachtet und die Dosis gegebenenfalls angepasst werden.

Tabelle 1: Therapie von solitär fibrösen Tumoren. Adaptiert nach [6]. ORR Ansprechen, PFS Progressionsfreies Überleben, TMZ/BEV Temozolamid/Bevacizumab

Substanz	Patienten n	Choi			Recist
		ORR	Medianes PFS	6-Monats-PFS	ORR
Pazopanib GEIS	31	52%	5,5 Monate	40%	3%
Pazopanib RMH 2015	13	46%	Nicht verfügbar	Nicht verfügbar	6%
Sunitinib	31	48%	7 Monate	Nicht verfügbar	6%
TMZ/BEV	14	79%	9,7 Monate	79%	14%
Dasatinib	25	20%	2 Monate	30%	0%

Tabelle 2: Therapie von alveolären Weichteilsarkomen. Adaptiert nach [6]. CASPS Ceridanib beim alveolären Weichteilsarkom, n.a. nicht angegeben, ORR Ansprechen, PFS Progressionsfreies Überleben

Substanz	Patienten n	ORR nach RECIST	Medianes PFS	progressionsfrei nach 24 Wochen
Cediranib CASPS	28	21%	10,8 Monate	61%
Placebo	14	0%	3,7 Monate	40%
Cediranib	43	35%	n. a.	84%
Sunitinib	9	56%	17 Monate	88%
Sunitinib	15	40%	19 Monate	86%
Dasatinib	12	0%	11 Monate	62%

Tabelle 3: Therapie des Ewing-Sarkoms. Adaptiert nach [6]. n.a. nicht angegeben, RR Ansprechen, PFS Progressionsfreies Überleben, OS Gesamtüberleben

Substanz (Studie)	Pat. n	RR	8-Wochen- PFS	Medianes PFS	Medianes OS
Regorafenib (SARCO24)	30	10%	60%	3,6 Monate	n.a.
Imatinib (SARCO01)	13	0%	8%	n.a.	n.a.
Dasatinib (SARCO09)	17	0%	24%	1,7 Monate	7,5 Monate
R1507(SARCO11 IGF1-R)	115	10%	42% (6 Wo)	1,3 Monate	7,6 Monate
Robatumumab (IGF1-R)	116	7%	34%	n. a.	6,9 Monate
Pembrolizumab (SARCO28)	13	0%	15%	1,75 Monate	10,25 Monate
Olaparib (PARP)	12	0%	33%	1,4 Monate	n.a.



## Vakzinetherapie mit dendritischen Zellen bei NY-ESO-1-positiven Sarkomen und duale Checkpoint-Inhibitor-Therapie

Die Impfung gegen das Tumorantigen NY-ESO-1 über dendritische Zellen in Kombination mit einem TLR-4-Agonisten (CMB305) zeigt eindrucksvolle klinische Effekte bei Patienten mit Synovialsarkom und myxoidem Liposarkom [7]. Die duale Checkpoint-Inhibitor-Therapie mit dem PD1-Antikörper Nivolumab und dem CTLA-4-Antikörper Ipilimumab ist gegenüber der Monotherapie überlegen und verbessert sowohl das Ansprechen als auch das mediane progressionsfreie Überleben.

In einer Phase-1-Immuntherapie-Studie zur Vakzinierung gegen NY-ESO-1, das unter anderem auf Synovialsarkomen und myxoiden Liposarkomen exprimiert wird, wurden Patienten sowohl mit lentiviral transfizierten dendritischen Zellen zur Expression von NY-ESO-1 als auch mit TLR-4-Agonisten zur Potenzierung der Immunantwort behandelt. Die Therapie wurde über 1 Jahr regelmäßig in Abständen von 14 Tagen alternierend wiederholt. Bei guter Verträglichkeit entwickelten 64% der Patienten spezifische T-Zellen und 72% Antikörper gegen NY-ESO-1. Eine Krankheitsstabilisierung konnte für 53% der Synovialsarkom-Patienten und 75% der anderen Patienten erzielt werden. Nach 3 Monaten waren noch 75% der Patienten progressionsfrei. Nach 1 Jahr lag das Gesamtüberleben für Synovialsarkom-Patienten bei 86%, für alle anderen bei 100%. Am längsten überlebten Patienten, bei denen bereits vor der Vakzinetherapie eine Immunantwort gegen NY-ESO-1 nachweisbar war und deren Immunantwort durch die Therapie verstärkt werden konnte. Aufgrund der vielversprechenden Daten ist in der Folge eine randomisierte Studie geplant.

Nachdem bereits auf dem letzten ASCO die ersten Daten zur Checkpoint-Inhibitor-Therapie mit den PD1-Inhibitoren Nivolumab und Pembrolizumab präsentiert worden sind, wurden in diesem Jahr erstmals Daten zur dualen Checkpoint-Inhibitor-Therapie mit Nivolumab und dem CTLA-4-Antikörper Ipilimumab vorgestellt.

85 Patienten mit Refraktärität gegenüber mindestens 3 Vortherapien wurden entweder mit Nivolumab alleine oder mit der Kombination behandelt. Das objektive Ansprechen betrug 5% (2/38) im Monotherapiearm und 16% (6/38) im Kombinationsarm. Ein Zusammenhang mit speziellen histologischen Subtypen ließ sich nicht erkennen. Das mediane progressionsfreie Überleben lag bei 2,1 versus 4,4 Monaten (Mono- versus Kombinationstherapie). Die Überlebensrate von 54% für die Kombinationstherapie nach 1 Jahr lag über den Erwartungen, sodass mit weiteren Studien gerechnet wird.

## Fazit

Immuntherapeutische Ansätze beim Weichteilsarkom sind auf dem Vormarsch. Mit der bislang gut verträglichen NY-ESO-1-Vakzinetherapie besteht außerdem ein vielversprechender Ansatz für die Therapie von NY-ESO-1-positiven Sarkomen wie dem Synovialsarkom und dem myxoiden Liposarkom. Die duale Checkpoint-Inhibitor-Therapie mit PD1- und CTLA-4-Antikörpern zeigt eine bessere Effektivität als der PD1-Antikörper alleine. Weitere Studiendaten sind noch abzuwarten, bevor ein Einsatz außerhalb klinischer Studien zu rechtfertigen ist [8].

[1] Chawla SP, et al. (2017) Phase III study of adoxorubicin vs investigators' choice as treatment for relapsed/refractory soft tissue sarcomas. J Clin Oncol 35 (suppl; abstr 11000)

[2] Chawla SP, et al. (2015) First-Line Adoxorubicin vs Doxorubicin in Metastatic or Locally Advanced Unresectable Soft-Tissue Sarcoma: A Phase 2b Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 1:1272-80

[3] Broto JM, et al. (2017) Multi-institutional European single-arm phase II trial of pazopanib in advanced malignant/differentiated solitary fibrous tumors (SFT): A collaborative Spanish (GEIS), Italian (ISG), and French (FSG) sarcoma groups study. J Clin Oncol 35, 2017 (suppl; abstr 11003)

[4] Judson IR, et al. (2017) Activity of cediranib in alveolar soft part sarcoma (ASPS) confirmed by CASPS (cediranib in ASPS), an international, randomised phase II trial (C2130/A12118). J Clin Oncol 35 (suppl; abstr 11004)

[5] Attia S, et al. (2017) A phase II trial of regorafenib (REGO) in patients (pts) with advanced Ewing sarcoma and related tumors (EWS) of soft tissue and bone: SARCO24 trial results. J Clin Oncol 35, 2017 (suppl; abstr 11005).

[6] Schuetze SM, et al. (2017) Phase 2 study of dasatinib in patients with alveolar soft part sarcoma, chondrosarcoma, chordoma, epithelioid sarcoma, or solitary fibrous tumor. Cancer 123(1):90-97

[7] Komarov Y, et al. (2017) NY-ESO-1 antigen expression as a prognostic factor for soft tissue sarcomas. J Clin Oncol 35 (suppl; abstr 11075)

[8] D' Angelo SP, et al. (2017) A multi-center phase II study of nivolumab +/- ipilimumab for patients with metastatic sarcoma (Alliance A091401). J Clin Oncol 35, 2017 (suppl; abstr 11007).

## Alle Projekt- und Arbeitsgruppen des Tumorzentrums München auf einen Blick

### Endokrine Tumoren

Herr Prof. Dr. H. Fürst  
heinrich.fuerst@martha-maria.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 PD Dr. L. Lindner  
lars.lindner@med.uni-muenchen.de

### Kopf-Hals-Malignome

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

### Leukämien und MDS

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

### Maligne Lymphome

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

### Maligne Melanome

Frau Prof. Dr. C. Berking  
carola.berking@med.uni-muenchen.de

### Maligne Ovarialtumoren

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

### Mammakarzinome

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

### Multiples Myelom

Herr Prof. Dr. Ch. Straka  
christian.straka@lmu.de

### Psycho-Onkologie

Frau Dr. D. Pouget-Schors  
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

### Tumoren der Lunge und des Mediastinums

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

### Urogenitale Tumoren

Herr PD Dr. S. Tritschler  
stefan.tritschler@med.uni-muenchen.de

### Uterusmalignome

Herr Prof. Dr. Ch. Dannecker  
christian.dannecker@med.uni-muenchen.de

### AG Ernährung und Krebs

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

### AG Komplementärmedizin

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

## Neue Manuale

### Manual Knochentumoren und Weichteilsarkome

Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge.  
Herausgegeben von L. Lindner, 6. Auflage, 232 Seiten,  
ISBN 978-3-86371-242-6, 24,90 Euro, Zuckschwerdt Verlag



Die Projektgruppe Knochentumoren und Weichteilsarkome unter Leitung von Professor Dr. Lars Lindner hat das Tumormanual „Knochentumoren und Weichteilsarkome“ neu aufgelegt. Die 6. Auflage ist im September 2017 erschienen und nun verfügbar – als Buch, in der TZM-App und auf der Homepage des Tumorzentrums als pdf. Für TZM-Mitglieder über die Geschäftsstelle kostenlos erhältlich.

Weichteil- und Knochentumoren sind selten, die Gruppe der Tumoren ist jedoch sehr heterogen. Die Therapiekonzepte sind meist multimodal, in Abhängigkeit von Histologie, Resektabilität, zu erwartendem Funktions-

verlust, Alter und Komorbidität. Die Behandlung erfolgt interdisziplinär, meist an spezialisierten Zentren. Den häufigeren Tumoren sind eigene Kapitel gewidmet: den Osteosarkomen, den Chondrosarkomen und den Ewing-Sarkomen; auch der Behandlung von Weichteilsarkomen im Kindes- und Jugendlichenalter.

Neu hinzugekommen sind Kapitel zur Pathogenese, zur orthopädischen Rehabilitation und zur Palliativmedizin. Alle Kapitel wurden interdisziplinär überarbeitet und aktualisiert, sodass sie den behandelnden Ärzten die konkrete Therapieplanung für Patienten mit Knochentumoren und Weichteilsarkomen erleichtern.



### Manual Mammakarzinome

Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge.  
Herausgegeben von I. Bauerfeind, 16. Auflage, 420 Seiten,  
ISBN 978-3-86371-246-4, 27,90 Euro, Zuckschwerdt Verlag



Die Projektgruppe Mammakarzinome unter Leitung von Dr. Ingo Bauerfeind hat das Tumormanual neu aufgelegt. Die 16. Auflage ist

im Oktober 2017 erschienen und nun verfügbar – als Buch, in der TZM-App und auf der Homepage des Tumorzentrums als pdf. Für TZM-Mitglieder über die Geschäftsstelle kostenlos erhältlich.



### Manual Endokrine Tumoren

Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge.  
Herausgegeben von H. Fürst, 4. Auflage, 312 Seiten,  
ISBN 978-3-86371-249-5, 24,90 Euro, Zuckschwerdt Verlag



Die 4. Auflage des Manuals „Endokrine Tumoren“ ist am Mittwoch, den 8. November 2017 am Campus Großhadern, Hörsaal I, im Rahmen eines Symposiums der Öff-

fentlichkeit vorgestellt worden und nun verfügbar – als Buch, in der TZM-App und auf der Homepage des Tumorzentrums als pdf. Für TZM-Mitglieder über die Geschäftsstelle kostenlos erhältlich.



## Alle Manuale | TZM

- **Endokrine Tumoren**  
4. Auflage 2017, 312 Seiten, 24,90 €  
ISBN 978-3-86371-249-5
- **Gastrointestinale Tumoren**  
9. Auflage 2013, 360 Seiten, 27,90 €  
ISBN 978-3-86371-106-1
- **Hirntumoren und spinale Tumoren**  
4. Auflage 2016, 284 Seiten, 24,90 €  
ISBN 978-3-86371-199-3
- **Knochentumoren und Weichteilsarkome**  
6. Auflage 2017, 232 Seiten, 24,90 €  
ISBN 978-3-86371-242-6
- **Kopf- und Hals-Malignome**  
5. Auflage 2014, 396 Seiten, 27,90 €  
ISBN 978-3-86371-133-7
- **Leukämien, myelodysplastische Syndrome und myeloproliferative Neoplasien**  
4. Auflage 2015, 252 Seiten, 24,90 €  
ISBN 978-3-88603-160-3
- **Maligne Lymphome**  
10. Auflage 2015, 272 Seiten, 24,90 €  
ISBN 978-3-86371-185-6
- **Maligne Melanome**  
6. Auflage 2011, 164 Seiten, 19,90 €  
ISBN 978-3-88603-995-1
- **Maligne Ovarialtumoren**  
10. Auflage 2014, 156 Seiten, 18,90 €  
ISBN 978-3-86371-111-5
- **Malignome des Corpus uteri**  
3. Auflage 2007, 88 Seiten, 19,90 €  
ISBN 978-3-88603-906-7
- **Mammakarzinome**  
16. Auflage 2017, 420 Seiten, 27,90 €  
ISBN 978-3-86371-246-4
- **Multipl. Myelom**  
5. Auflage 2017, 308 Seiten, 24,90 €  
ISBN 978-3-86371-211-2
- **Psychoonkologie**  
3. Auflage 2009, 296 Seiten, 18,90 €  
ISBN 978-3-88603-964-7
- **Supportive Maßnahmen in der Hämatologie und Onkologie**  
2. Auflage 2014, 182 Seiten, 24,90 €  
ISBN 978-3-86371-129-0
- **Tumoren der Lunge und des Mediastinums**  
11. Auflage 2017, 340 Seiten, 24,90 €  
ISBN 978-3-86371-209-9
- **Urogenitale Tumoren**  
4. Auflage 2008, 372 Seiten, 18,90 €  
ISBN 978-3-88603-941-8
- **Malignome der Vulva und Vagina**  
2. Auflage 2011, 76 Seiten, 14,90 €  
ISBN 978-3-86371-009-5
- **Zervixkarzinom**  
2. Auflage 2004, 96 Seiten, 25,10 €  
ISBN 978-3-88603-839-4

Bestellen Sie bei Ihrer Buchhandlung oder direkt beim Verlag.

Die nächste TZM-News erscheint am  
Dienstag, den 5. Dezember 2017



W. Zuckschwerdt Verlag GmbH  
Industriestraße 1  
82110 Germering  
www.zuckschwerdtverlag.de





KYPROLIS®  
**reduzierte das  
 Sterberisiko**  
 um 21%<sup>1,2</sup>

## Längeres Überleben für Patienten – mit KYPROLIS®

- KYPROLIS® (KRd27 und Kd56) ist derzeit die erste und einzige Therapieoption, die das OS um **ca. 8 Monate\*** verlängerte und das Sterberisiko für Patienten um **21 % reduzierte**.<sup>1,2,\*\*</sup>
- KYPROLIS® (KRd27) erhöhte die Chancen für ein komplettes Ansprechen um das **3fache und verlängerte das PFS um 1 Jahr** im 1. Rezidiv im Vergleich zu Rd.<sup>3</sup>
- KYPROLIS® (KRd27 und Kd56) zeigte ein günstiges Nutzen-Risiko-Profil und verbesserte die Lebensqualität der Patienten.<sup>3,4</sup> KYPROLIS® (Kd56) sorgte für **5fach weniger Neuopathien** als Vd (6 % vs. 32 %) und ermöglichte eine längere Therapie.<sup>2,5</sup>



\* Kd: +7,6 Monate, KRd: +7,9 Monate. \*\* Im Vergleich zur bisherigen Standardbehandlung (Rd oder Vd) in der Rezidivtherapie des multiplen Myeloms. **KRd/KRd27:** KYPROLIS® + Lenalidomid + Dexamethason; **Kd/Kd56:** KYPROLIS® + Dexamethason; **Rd:** Lenalidomid + Dexamethason; **Vd:** Bortezomib + Dexamethason. **1** AMGEN. Second Phase 3 Study Shows KYPROLIS® (Carfilzomib) Regimen Significantly Improves Overall Survival in Patients With Relapsed Multiple Myeloma. Pressemitteilung vom 12. Juli 2017. Verfügbar unter <http://www.amgen.com/media/news-releases/2017/07/second-phase-3-study-shows-kyprolis-carfilzomib-regimen-significantly-improves-overall-survival-in-patients-with-relapsed-multiple-myeloma/>. **2** Dimopoulos MA et al. IMW Congress 2017; oral presentation. **3** Stewart AK et al. N Engl J Med 2015;372:142–152. **4** Dimopoulos MA et al. J Clin Oncol, 2015 (suppl; abstr 8525). **5** Dimopoulos MA et al. Lancet Oncol 2016;17:27–38.

**Kurzinformation:** Kyprolis® 10 mg/30 mg/60 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. **Wirkstoff:** Carfilzomib. **▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Jeder Verdachtsfall einer Nebenwirkung sollte gemeldet werden.**  
**Zusammensetzung:** Arzneilich wirksamer Bestandteil: Jede Durchstechflasche enthält 10 mg/30 mg/60 mg Carfilzomib. Sonstige Bestandteile: Hexakis- und Heptakis-O-(4-sulfobutyl)cyclomaltoheptaose-Natriumsalz (1,6,2-6,9), Citronensäure (E 330), Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung). Jeder ml der rekonstituierten Lösung enthält 7 mg Natrium. **Anwendungsgebiet:** Kyprolis® ist in Kombination mit entweder Lenalidomid und Dexamethason oder Dexamethason allein zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit multiplen Myelom indiziert, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Stillende Frauen. Da Kyprolis® in Kombination mit anderen Arzneimitteln angewendet wird, sind deren Fachinformationen bezüglich zusätzlicher Gegenanzeigen zu beachten. **Nebenwirkungen:** Sehr häufig: Pneumonie, Infektion der Atemwege, Nasopharyngitis, Thrombozytopenie, Neutropenie, Anämie, Lymphopenie, Hypokaliämie, Hyperglykämie, vermindertes Appetit, Schlaflosigkeit, Schwindel, periphere Neuropathie, Kopfschmerzen, Hypertonie, Dyspnoe, Husten, Erbrechen, Diarrhö, Konstipation, abdominale Schmerzen, Übelkeit, Rückenschmerzen, Arthralgie, Schmerzen in den Extremitäten, Muskelkrämpfe, erhöhtes Kreatinin im Blut, Infusionsreaktionen, Pyrexie, periphere Ödeme, Asthenie, Fatigue. Häufig: Sepsis, Grippe, Infektion der Harnwege, Bronchitis, Virusinfektion, Rhinitis, febrile Neutropenie, Leukopenie, Dehydratation, Hyperkaliämie, Hypomagnesiämie, Hyponatriämie, Hyperkalzämie, Hypokalzämie, Hypophosphatämie, Hypoalbuminämie, Parästhesie, Hypoästhesie, Katarakt, verschwommenes Sehen, Herzinsuffizienz, Vorhofflimmern, Tachykardie, Herzklopfen, tiefe Venenthrombose, Hypotonie, Hautrötung, Lungenembolie, Lungenödem, Epistaxis, oropharyngeale Schmerzen, Dysphonie, Keuchen, pulmonale Hypertonie, Dyspepsie, Zahnschmerzen, erhöhte Alanin-Aminotransferase, erhöhte Aspartat-Aminotransferase, erhöhte Gamma-Glutamyl-Transferase, Hyperbilirubinämie, Hautausschlag, Pruritus, Erythem, Hyperhidrose, muskuloskeletale Schmerzen, muskuloskeletale Schmerzen in der Brust, Knochenschmerzen, Myalgie, Muskelschwäche, akutes Nierenversagen, Nierenversagen, Nierenfunktionsstörung, verminderte renale Kreatinin-Clearance, Brustschmerzen, Schmerzen, Reaktionen an der Infusionsstelle, Schüttelfrost, erhöhtes C-reaktives Protein, erhöhte Harnsäure im Blut. Gelegentlich: Infektion der Lunge, Arzneimittelüberempfindlichkeit, hämolytisch-urämisches Syndrom, Tumolyse-Syndrom, intrakranielle Hämorrhagie, Schlaganfall, Herzstillstand, Myokardinfarkt, myokardiale Ischämie, verringerte Ejektionsfraktion, Perikarditis, Perikarderguss, hypertensive Krisen, Hämorrhagie, ARDS, akutes Lungenversagen, pulmonale Hämorrhagie, interstitielle Lungenerkrankung, Pneumonitis, gastrointestinale Hämorrhagie, gastrointestinale Perforation, Leberversagen, Cholestase, Multiorganversagen. Selten: thrombotisch-thrombozytopenische Purpura, thrombotische Mikroangiopathie, posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom, hypertensive Notfälle. **Weitere Angaben: s. Fach- und Gebrauchsinformation. Verschreibungspflichtig. Stand der Information: Dezember 2016. AMGEN Europe B.V., 4817 ZK Breda, Niederlande (örtlicher Vertreter Deutschland: AMGEN GmbH, 80992 München)**