

Jetzt anmelden:
www.highlights2021.de

News

2 | 2021



CCC MÜNCHEN
COMPREHENSIVE
CANCER CENTER



- **Berichterstattung vom 23. Herrschinger Hämato-Onkologie-Symposium**
Kolorektales Karzinom, Melanom, Komplementärmedizin, Multiples Myelom
- **Highlights 2021 vom amerikanischen Krebskongress am 18. und 19. Juni 2021**
Hauptprogramm und Infos zur Registrierung
- **„Man sollte die Marke TZM im CCC München unbedingt weiter pflegen.“**
Im Gespräch mit Professor Thomas Kirchner und Professor Karl-Walter Jauch
- **Panorama**
Patiententag mit 3400 Teilnehmenden
Symposien zur Vorstellung neuer Manuale

LEBEN NEU ERLEBEN

ULTOMIRIS®: Jetzt 10-fach konzentrierter^{1,*}



- **GEZIELTE HEMMUNG DER INTRAVASKULÄREN HÄMOLYSE** – reduziert das Thromboserisiko und die Symptomlast¹⁻³
- **WIRKUNG NUR AUF TERMINALES KOMPLEMENTSYSTEM¹** – terminaler Angriffspunkt erhält einen wichtigen Teil der Immunabwehr^{1,4,5}
- **STANDARD OF CARE IN DER BEHANDLUNG DER PNH^{2,3}** – verbessert die Lebensqualität bei normaler Lebenserwartung^{6,7}

**NEUE KONZENTRATION:
100 mg/ml**
- Weniger Vials pro Infusion^{1,a}
- Kürzere Infusionszeiten^{1,b}

* Ultomiris® wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie (PNH):
- bei Patienten mit Hämolyse zusammen mit einem oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität,
- bei Patienten, die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen 6 Monate mit Eculizumab behandelt wurden (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

a > 70%-Reduktion benötigter Vials in der Erhaltungsphase bei Patienten mit ≥ 60 bis < 100 kg Körpergewicht im Vergleich zu ULTOMIRIS® 10 mg/ml. **b** Bis zu 80 Minuten Zeitersparnis pro Infusion in der Erhaltungsphase bei Patienten mit ≥ 60 bis < 100 kg Körpergewicht. **1** ULTOMIRIS® Fachinformation. **2** Kulasekararaj AG et al., Blood 2019; 133(6):540–549. **3** Lee JW et al., Blood 2019; 133(6):530–539. **4** Antwi-Baffour S et al., Autoimmun Highlights 2016; 7(1):6 **5** Karp DR & Holers VM, Goldman's Cecil Medicine 2012; 24(1):239–244 **6** Peipert JD et al., PLoS ONE 2020, 15(9):e0237497 **7** Kelly RJ, et al., Blood 2011; 117(25):6786–92.

Ultomiris 300 mg/3 ml, 1.100 mg/11 ml, 300 mg/30 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. **Wirkstoff:** Ravulizumab. Wirkstoffgruppe: Immunsuppressiva, selektive Immunsuppressiva, ATC-Code: L04AA43. **Zusammensetzung:** Eine Durchstechflasche mit 30 ml enthält 300 mg Ravulizumab. Nach Verdünnung beträgt die endgültige Konzentration der zu infundierenden Lösung 5 mg/ml. Eine Durchstechflasche mit 3 ml enthält 300 mg Ravulizumab (100 mg/ml). Nach Verdünnung beträgt die Endkonzentration der zu infundierenden Lösung 50 mg/ml. Eine Durchstechflasche mit 11 ml enthält 1.100 mg Ravulizumab (100 mg/ml). Nach Verdünnung beträgt die Endkonzentration der zu infundierenden Lösung 50 mg/ml. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Natrium (5 mmol/115 mg pro Durchstechflasche). Sonstige Bestandteile: Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Dinatriumphosphat-Dihydrat, Natriumchlorid, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiet:** Behandlung von Erwachsenen mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH): Patienten mit Hämolyse zusammen mit einem oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität; Patienten, die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen 6 Monate mit Eculizumab behandelt wurden. Behandlung von Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg mit atypischem hämolytisch-urämisches Syndrom (aHUS), die zuvor nicht mit Komplementinhibitoren behandelt worden waren oder Eculizumab mindestens 3 Monate lang erhalten und nachweislich auf Eculizumab angesprochen haben. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Ravulizumab oder einen der sonstigen Bestandteile; Patienten mit nicht ausgeheilte Infektion mit *Neisseria meningitidis* bei Behandlungsbeginn; Patienten ohne aktuellen Impfschutz gegen *Neisseria meningitidis*, es sei denn, sie erhalten eine geeignete Antibiotikaprophylaxe bis zu zwei Wochen nach der Impfung. **Nebenwirkungen:** Sehr häufig ($\geq 1/10$): Infektion der oberen Atemwege, Nasopharyngitis, Kopfschmerz, Diarrhoe, Übelkeit, Fieber, Fatigue. Häufig ($\geq 1/100$, < 1/10): Schwindelgefühl, abdomineller Schmerz, Erbrechen, Dyspepsie, Ausschlag, Pruritus, Arthralgie, Rückenschmerzen, Myalgie, Muskelspasmen, grippeähnliche Erkrankung, Asthenie. Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, < 1/100): Meningokokkeninfektion, Schüttelfrost. **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit:** siehe veröffentlichte Fachinformation. **Verschreibungspflichtig/Rezept- und apothekenpflichtig. Pharmazeutischer Unternehmer/Zulassungsinhaber:** Alexion Europe SAS, 103–105, rue Anatole France, 92300 Levallois-Perret, Frankreich. **Stand der Information:** November 2020

Liebe Leserin, lieber Leser,

nahezu geräuschlos in den Ruhestand sind sie getreten: Professor Karl-Walter Jauch bereits Ende letzten Jahres und Professor Thomas Kirchner im Februar dieses Jahres. Beide haben sich um das Tumorzentrum und das CCC München sehr verdient gemacht, und die Corona-Pandemie hat eine Verabschiedung in größerem Rahmen leider verhindert. Wir danken Professor Karl-Walter Jauch und Professor Thomas Kirchner deshalb ausdrücklich auch auf diesem Wege herzlich für ihr jahrelanges, erfolgreiches Engagement. Im TZM-Vorstand haben sie zu einer Zeit kooperiert, als das CCC München entstanden und das TZM ein Teil des Comprehensive Cancer Centers geworden ist. Wir haben die beiden gebeten, in einem Redaktionsgespräch noch einmal ihre Sicht der Dinge auf diese Entwicklung zu erläutern. Herausgekommen ist sehr viel mehr als nur ein Blick zurück. Lesen Sie das komplette Interview ab Seite 27 dieser Ausgabe.

In diesem Heft dokumentieren wir außerdem ausgewählte Vorträge des Herrschinger Symposiums, das im März dieses Jahres bereits zum 23. Mal stattfand und ein Beispiel für mustergültige Outreach-Aktivitäten von Tumorzentrum und CCC München darstellt. Das Themenspektrum reicht vom kolorektalen Karzinom, über Melanom und Multiples Myelom bis hin zur Komplementärmedizin.

Sowohl das Redaktionsgespräch mit Thomas Kirchner und Karl-Walter Jauch als auch das Herrschinger Symposium haben natürlich ohne persönliche Begegnung jeweils als Online-Veranstaltungen stattgefunden. Und dieses Format – das für die Wissensvermittlung viele Vorteile bringt, wie nicht zuletzt der Patiententag von TZM und BKG e.V. mit 3400 Teilnehmern gezeigt hat – wird uns auch in die zweite Jahreshälfte begleiten: Im Mittelteil dieser Ausgabe haben wir Ihnen das Hauptprogramm zu den Highlights 2021 vom amerikanischen Krebskongress, sprich zur ASCO-Nachlese zusammengestellt. Gut einen Monat später folgt dann das Update in der Hämatologie, ein Fortbildungsangebot der Medizinischen Klinik III des LMU Klinikums, bei dem einschlägige Experten vom Kongress der European Hematology Association und von der International Conference on Malignant Lymphoma in Lugano berichten werden.

Ende September schließlich haben wir auch eine Nachlese zum ESMO-Kongress 2021 geplant. Möglicherweise ist zu diesem Zeitpunkt auch eine Präsenz- beziehungsweise Hybridveranstaltung unter Einhaltung strenger Hygienevorschriften möglich. Wir würden es uns wünschen und halten Sie selbstverständlich auf dem Laufenden.

Herzlichst
Ihre



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



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



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



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

Berichterstattung vom 23. Herrschinger Hämato-Onkologie-Symposium

4 Therapie des kolorektalen Karzinoms

Prof. Dr. med. Sebastian Stintzing von der Charité-Universitätsmedizin Berlin berichtete über aktuelle Entwicklungen und Standards 2021

8 Update zur Therapie des Melanoms

Prof. Dr. med. Lucie Heinzerling, MPH; Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, LMU Klinikum

14 Evidenzbasierte Komplementärmedizin?

Wolfgang Doerfler, Facharzt für Neurologie, Arzt für Naturheilverfahren; Beratungsstelle Komplementärmedizin und Naturheilkunde am Tumorzentrum München

23 Multiples Myelom

Prof. Dr. med. Sebastian Theurich, Medizinische Klinik und Poliklinik III, LMU Klinikum, berichtete über die dramatischen Veränderungen der Therapielandschaft

17 Virtuelles Symposium mit Industrieausstellung

Highlights 2021 vom amerikanischen Krebskongress

Einladung zur ASCO-Nachlese am 18. und 19. Juni 2021; Hauptprogramm

27 Interview

„Man sollte die Marke TZM im CCC München unbedingt weiter pflegen“

Prof. Dr. med. Karl-Walter Jauch und Prof. Dr. med. Thomas Kirchner im Gespräch mit Ludger Wahlers

31 Panorama

Wissen gegen Krebs

Beim Patiententag von TZM, BKG e.V. und CCC München haben mehr als 3400 Betroffene und Interessierte teilgenommen

Vor Ort und auf jeden Fall online

Zu den Manual-Neuerscheinungen „Mammakarzinome“ und „Uterusmalignome“ stehen die Symposiums-Termine fest

12 Alle Projekt- und Arbeitsgruppen

31 Impressum

Berichte vom 23. Herrschinger Hämato-Onkologie- Symposium

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

Nach den positiven Erfahrungen des im Juli 2020 erstmals virtuell durchgeführten Herrschinger Symposiums hatten sich Veranstalter und wissenschaftliche Initiatoren entschlossen, im Jahr 2021 trotz der nach wie vor geltenden pandemiebedingten Einschränkungen zum „klassischen“ Veranstaltungsrhythmus zurückzukehren. Und so waren Ärztinnen und Ärzte aus der ganzen Republik am 20. März 2021 dabei, als das 23. Herrschinger Hämato-Onkologie-Symposium online ging.

Die Zahl der registrierten Teilnehmenden lag erwartungsgemäß sehr viel höher als zu Zeiten der Präsenzveranstaltung. Aber auch im Vergleich zum vir-

tuellen Symposium im Juli 2020 hat die Zahl der Interessenten deutlich zugenommen, die Zahl der tatsächlich im virtuellen Vortragssaal anwesenden Ärztinnen und Ärzte wurde mit mehr als 200 fast verdoppelt. Und: Dreiviertel dieser Teilnehmenden war deutlich länger als 90 Minuten im Vortragssaal – das Herrschinger Symposium hat sich im 23. Jahr seines Bestehens also auch virtuell etabliert. Alle Vorträge sind weiterhin in der Mediathek verfügbar (www.herrschinger-symposium.de/mediathek/). Das notwendige Passwort erhalten Sie auf Nachfrage unter event@Lukon.de.

Ausgewählte Beiträge des 23. Herrschinger Hämato-Onkologie-Symposiums haben wir auf den folgenden Seiten für Sie dokumentiert.



Kolorektales Karzinom



Therapie des kolorektalen Karzinoms

Aktuelle Entwicklungen und Standards 2021

Prof. Dr. med. Sebastian Stintzing, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorummunologie (CCM), Charité-Universitätsmedizin Berlin

Das kolorektale Karzinom (KRK) gehört, trotz Vorsorgekoloskopie und seit Jahren sinkender Inzidenz, nach wie vor zu den häufigsten Malignomen in Deutschland. Pro Jahr erhalten etwa 58 000 Menschen in Deutschland die Diagnose Darmkrebs, und etwa 25700 Patienten versterben aufgrund einer metastasierten Erkrankung [1]. Neben der chirurgischen und der onkologisch-systemischen Therapie ist, insbesondere auch beim Sonderfall Rektumkarzinom, die interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Radiologen, Pathologen und Strahlentherapeuten essenziell, um das bestmögliche Behandlungsergebnis für den Patienten zu erreichen. Diese Zusammenarbeit wird in den deutschlandweit über 200 zertifizierten Darmzentren gelebt. In dieser Übersicht geht es um drei große Komplexe: Standards beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom, die Frage der neoadjuvanten Therapie sowie neue Therapieoptionen für BRAFV600E-mutierte und hochgradig Mikrosatelliten-instabile (MSI-h) Tumoren.

Neue Standards und aktuelle Studien beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom

Der bisherige Standard beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom stammt aus der vielbeachteten Studie der Deutschen Rektum-Studiengruppe unter Leitung von Rolf Sauer aus Erlangen 2004 [2]. Seitdem ist bei lokal fortgeschrittenem Rektumkarzinom (cT3/T4; cN+) des mittleren und unteren Rektumdrittels die Sequenz von Radiochemotherapie (50,4 Gy hyperfraktioniert in Kombination mit 5-Fluorouracil [5-FU]), gefolgt von der Operation das Standardvorgehen.

2020 wurde dieser Standard gleich durch zwei randomisierte Phase-III-Studien in Bezug auf das rezidivfreie Überleben übertriften. Für Patienten mit einem weit fortgeschrittenen lokalem Rektumkarzinom (de-

finiert über eines der folgenden Kriterien: cT4, extramurale vaskuläre Infiltration [EMVI+], cN2, vergrößerte laterale Lymphknoten, Beteiligung des zirkumferenziellen Resektionsrand, CMR-positiv) testete die niederländische RAPIDO-Studie das Konzept einer Kurzzeitbestrahlung (5-mal 5 Gy), gefolgt von einer 18-wöchigen Gabe von 5-FU oder Capecitabin plus Oxaliplatin (6-mal CAPOX oder 9-mal FOLFOX), gefolgt von der Operation des Primarius (Abb. 1) [3]. Der Anteil der Patienten, welche nach 3 Jahren ein Rezidiv erlitten hatten, war mit 23,7% signifikant geringer als im Standardarm, in dem 30,5% rezidiert waren: HR 0,75; p=0,0019. Dabei war die Komplikationsrate der Operation vergleichbar.

beiden Studien verdeutlichen noch einmal die Sinnhaftigkeit einer neoadjuvanten Chemotherapie und Strahlentherapie beim lokal weit fortgeschrittenen Rektumkarzinom mit hohem Rezidivrisiko.

Gemeinsame Statements der AIO, der ARO und der ACO empfehlen diese sogenannte totale neoadjuvante Therapie deshalb als neuen Standard für Patienten mit einem lokal weit fortgeschrittenen Rektumkarzinom [5]. Die Wertigkeit von Irinotecan und damit FOLFOXIRI ist allerdings unklar, sodass das niederländische RAPIDO-Konzept favorisiert wird.

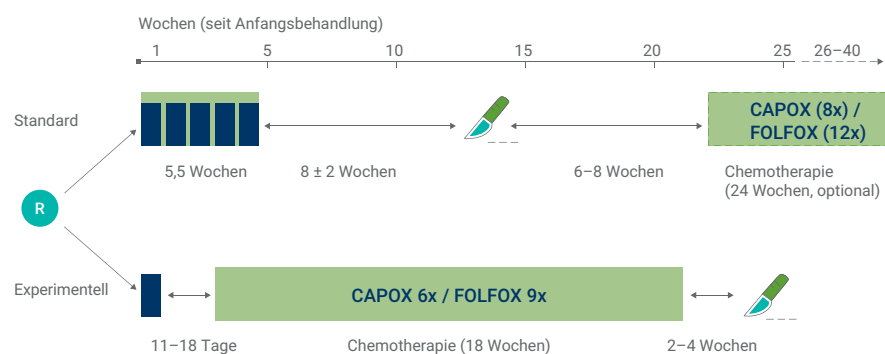


Abbildung 1: RAPIDO-Studienkonzept zur Verdeutlichung der neoadjuvanten Therapiesequenz. Im Standardarm wurde in den ersten 6 Wochen 28-mal mit 1,8 Gy oder 25-mal mit 2,0 Gy bestrahlt. An den Tagen 1, 33 und 38 erhielten Patienten Capecitabin 2-mal täglich. Im experimentellen Arm wurde in der ersten Woche 5-mal mit 5,0 Gy bestrahlt, von Woche 3 bis 20 6-mal mit CAPOX (Capecitabin/Oxaliplatin) oder 9-mal mit FOLFOX4 (Folinsäure, 5-Fluorouracil, Oxaliplatin) behandelt. Adaptiert nach [6].

Ähnliche Ergebnisse brachte die französische Studie PRODIGE-23 [4]. Hierbei wurden 6 Zyklen (3 Monate) mFOLFIRINOX als Chemotherapie gegeben, gefolgt von einer Standard-Radiochemotherapie (50,4 Gy plus 16 mg/m² Capecitabin), gefolgt von der Operation. In beiden Studienarmen schloss sich eine adjuvante Chemotherapie mit FOLFOX oder Capecitabin an. Der primäre Endpunkt, das krankheitsfreie Überleben nach 3 Jahren, war im experimentellen Arm signifikant verbessert und erreichte 75,7% gegenüber 68,5% im Standardarm: HR 0,69, p=0,034. Diese

Die aktuellen Studien der Deutschen Rektum-Studiengruppe untersuchen die Behandlung von lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinomen mit geringem (AIO 18.2) oder hohem (AIO 18.1) Rezidivrisiko. Die von Ralf Hofheinz aus Mannheim durchgeführte Studie AIO 18.2 (NCT04495088) untersucht Patienten mit cT1/2, cN+, CRM-, EMVI- oder cT3/4. Im Standardarm folgt auf die primäre Operation eine risikoadaptierte, adjuvante Chemotherapie. Im experimentellen Arm wird die neoadjuvante Chemotherapie über 3 Monate (6-mal FOLFOX oder 4-mal CAPOX), ge-

folgt von der Operation getestet. Primärer Endpunkt ist das krankheitsfreie Überleben nach 3 Jahren. Die Studie AIO 18.1 (NCT 04246684) untersucht bei Patienten mit hohem lokalem Rezidivrisiko (cT4, cN2, EMVI+, vergrößerte laterale Lymphknoten, CMR+) das RAPIDO-Konzept im Vergleich zu einer Radiochemotherapie mit 50,4 Gy in Kombination mit 5-FU und Oxaliplatin. Beide Studien sind für die Rekrutierung geöffnet.

Neoadjuvante Therapie

Die 2019 präsentierte FOxTROT-Studie der britischen Studiengruppe um Matt Seymour zeigte einen nicht signifikanten Vorteil für die Behandlung von lokal fortgeschrittenen Kolonkarzinomen (cT3/cT4) vor der Operation des Primarius, gefolgt von einer adjuvanten Chemotherapie gegenüber der alleinigen adjuvanten Therapie [7]. Die Rate an Rezidiven nach 2 Jahren, welche der primäre Endpunkt der Studie war, war mit 13,6% gegenüber 17,2% im experimentellen Arm nicht signifikant verbessert: HR 0,75; p=0,08. Dabei führte die neoadjuvante Gabe von 3 Zyklen FOLFOX zu einer Verbesserung der R0-Resektionsrate, ohne die Komplikationsrate der Operation zu erhöhen.

Interessant ist insbesondere die Subgruppenauswertung nach Mikrosatellitenstatus. Hierbei zeigte sich in der retrospektiven und vorab ungeplanten Analyse, dass Patienten mit einem Mikrosatelliten-stabilen Tumor (MSS-Tumor) von der neoadjuvanten Therapie mit FOLFOX über 6 Wochen deutlich stärker und bezüglich des Endpunkts Krankheitsfreiheit nach 2 Jahren signifikant profitieren (HR 0,69).

Aufgrund dieser Daten verfolgt die Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) derzeit mehrere Studienkonzepte. Zum einen ist für die BRAF-mutierten Tumoren die Studie NEOBRAF (AIO-KRK-0420) zu nennen. In ihr sollen Patienten mit BRAFV600E-mutierten Karzinomen vor der Operation mit Cetuximab und Encorafenib behandelt werden. Es handelt sich dabei um eine einarmige offene Studie mit dem Endpunkt pathologischer Grad der Tumorregression. Die Studie wird von Alexander Stein aus Hamburg geleitet. Daneben soll in der von Dominik Modest aus Berlin konzipierten randomisierten PROTECTOR-Studie (AIO-KRK-0620) die 12-wöchige neoadjuvante Chemotherapie gegenüber der postoperativen adjuvanten Chemo-

therapie multizentrisch getestet werden. Beide Studien befinden sich noch in der Vorbereitungsphase. Ihre Initiierung ist bis Ende 2021 geplant.

Insgesamt wird durch die präoperative Chemotherapie beim Kolonkarzinom der therapeutische Ablauf für Patienten mit lokal fortgeschrittenem Kolonkarzinom verändert. Hier werden in den nächsten Jahren sicher auch internationale Studiengruppen die Therapie verändernde Daten präsentieren.

Metastasiertes kolorektales Karzinom (mKRK)

In der Behandlung des metastasierten kolorektalen Karzinoms spielt die Zuordnung zu molekularen Subgruppen eine zunehmend wichtige Rolle. Wie in der seit 2019 gültigen S-3-Leitlinie [8] beschrieben, sind vor Beginn einer Chemotherapie die Bestimmung der RAS-Mutationen in KRAS und NRAS Exon 2, 3 und 4 (RAS-Status) sowie die Bestimmung der BRAFV600E-Mutation und der Mikrosatelliten-Status essenziell.

Für Patienten mit einem RAS-Wildtyp-Tumor ist die Tumorlokalisation in der weiteren therapeutischen Entscheidungsfindung wichtig. Als rechtsseitige Tumoren werden Karzinome des Appendix, des Zökums, des Colon ascendens, der rechten Flexur sowie des Colon transversum bezeichnet. Alle distalen Darmabschnitte einschließlich des Rektums werden als linksseitig definiert.

Die Gabe der EGFR-Antikörper in der Erstlinientherapie zeigte insbesondere bei RAS-Wildtyp-Tumoren der linken Seite eine hoch-

signifikante Verlängerung des Überlebens sowohl gegenüber der alleinigen Gabe von Chemotherapie [9, 10] als auch im Vergleich zur Chemotherapie mit Bevacizumab [11, 12]. Daher wird die Gabe von FOLFOX oder FOLFIRI zusammen mit Cetuximab oder Panitumumab in der Erstlinientherapie der linksseitigen RAS-Wildtyp-Tumoren empfohlen. Für rechtsseitige RAS-Wildtyp-Tumoren ist dies nur für die Situation des dringenden Ansprechens empfohlen. Ansonsten ist, wie auch bei den RAS-mutierten Tumoren, die Gabe von FOLFOX oder FOLFIRI mit Bevacizumab im Rahmen der Erstlinie als Standard anzusehen (Abb. 3).

Für die Subgruppe der BRAFV600E-mutierten Tumoren gibt es aufgrund fehlender randomisierter Daten für die Erstliniensituation keine klare Empfehlung. Aufgrund einer Subgruppenanalyse von 28 Patienten aus der TRIBE-Studie [13] wurde FOLFOXIRI plus Bevacizumab von der ESMO-Leitlinie empfohlen. Gepoolte Analysen aus 2020 zeigten allerdings, dass die Gabe einer Doublette (FOLFIRI oder FOLFOX) mit Bevacizumab zu vergleichbaren Überlebensdaten bei BRAFV600E-mutierten Tumoren führt wie FOLFOXIRI plus Bevacizumab [14]. Ähnliche Ergebnisse wurden zu der Frage, ob EGFR-Antikörper oder Bevacizumab die bessere Wahl für BRAFV600E-mutierte Tumoren sind, mithilfe einer gepoolten Analyse der ARCAD-Datenbank [15] generiert. Hier war bezüglich des Gesamtüberlebens die Gabe von Chemotherapie plus Cetuximab vergleichbar mit der Gabe von Chemotherapie plus Bevacizumab. Zu dieser Frage werden 2021 die Daten der Studie FIRE-4.5 (AIO-KRK-0116) [16] erwartet, welche randomisiert die Gabe von FOLFOXIRI mit Cetuximab oder mit Bevacizumab bei 108 Patienten prüft.

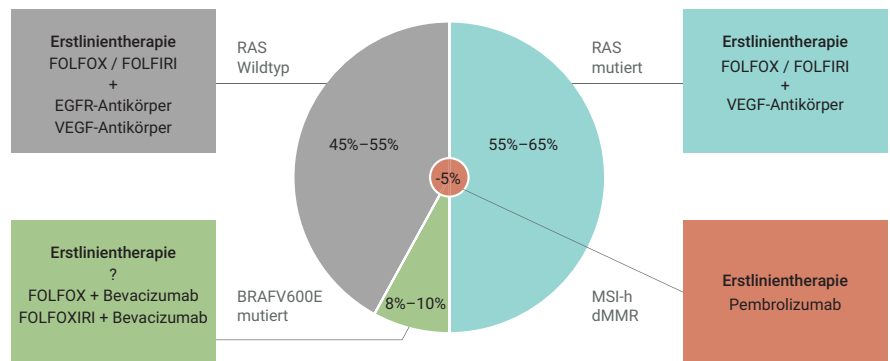


Abbildung 2: Molekulare Subgruppen und Erstlinienoptionen beim mKRK. RAS rat sarcoma; BRAF RAS-assoziiertes Faktor B; VEGF vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor; EGFR epithelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor; MSI-h hochgradig Mikrosatelliten-instabil; dMMR defizientes Mismatch-Reparatur-System; FOLFOX 5-Fluorouracil, Leucovorin, Oxaliplatin; FOLFIRI 5-Fluorouracil, Leucovorin, Irinotecan; FOLFIRI 5-Fluorouracil, Leucovorin, Oxaliplatin, Irinotecan.

Kolorektales Karzinom

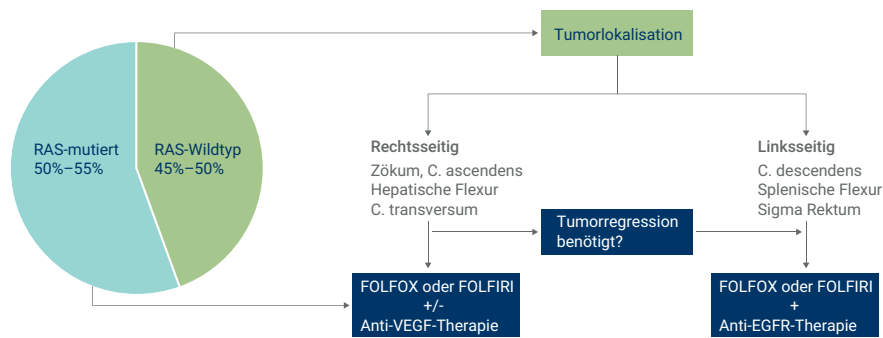


Abbildung 3: Behandlungsentscheidungen bei fitten Patienten mit mKRK in der Erstlinie. Adaptiert nach [21].

Die wichtigsten Zulassungen in der Therapie des mKRK des Jahres 2020 beziehen sich auf die Subgruppen der BRAFV600E-mutierten sowie der hochgradig Mikrosatelliten-instabilen (MSI-h) Tumoren beziehungsweise auf Tumoren mit defizientem Mismatch-Reparatur-System (dMMR).

Für die Therapie der BRAFV600E-mutierten Tumoren ist seit 2020 die Therapie mit dem BRAF-Inhibitor Encorafenib in Kombination mit dem EGFR-Antikörper Cetuximab bei Patienten nach einer systemischen Vortherapie zugelassen. Ausschlaggebend für die Zulassung waren die Daten der BEACON-Studie, welche auf Phase-III-Niveau eine signifikante Verbesserung der drei wesentlichen Endpunkte

- Tumoransprechen (27% versus 20%),
- progressionsfreies Überleben (1,5 Monate versus 4,3 Monate) und
- Gesamtüberleben (5,9 Monate versus 9,3 Monate; primärer Endpunkt)

durch die Gabe von Encorafenib plus Cetuximab gegenüber einer Therapie mit FOLFIRI plus Cetuximab zeigte [17]. Die Gabe von Encorafenib plus Cetuximab wird seitdem als Standard in der vortherapierten Situation bei BRAFV600E-mutierten Tumoren angesehen. Inwieweit dieses Konzept auch für nicht vorbehandelte Patienten funktioniert, wird in der ANCHOR-Studie untersucht, deren Rekrutierung bereits abgeschlossen ist. Die bisherigen Daten der ersten 40 von geplanten 90 Patienten zeigten ein moderates medianes PFS von 4,9 Monaten bei einer Tumoransprechrate von 50% [18].

Für die Therapie der MSI-h-Tumoren ist seit 2021 die Zulassung im Rahmen der Erstlinientherapie für Pembrolizumab erfolgt. Die

Studie KEYNOTE-177 zeigte im Vergleich zu einer frei wählbaren Standardtherapie eine signifikante Verbesserung von Tumoransprechen (43,8% versus 33,1%) und PFS (16,5 Monate versus 8,2 Monate; HR 0,6; $p=0,0002$) [19]. Insbesondere das langfristige Ansprechen mit einer 2-Jahres-PFS-Rate von 48% im Pembrolizumab-Arm gegenüber 19% im Standardarm zeigt die Überlegenheit der Immun-Checkpoint-Therapie. Die im Rahmen der SMPC (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytrudaepar-product-information_en.pdf) öffentlich gewordenen, noch unreifen Überlebensdaten – nur 45% beziehungsweise 37% der Ereignisse waren eingetreten – zeigen bei einer Crossover-Rate von 59% ein medianes Gesamtüberleben von 34,8 Monaten im Standardarm und ein noch nicht erreichtes medianes Gesamtüberleben bei den Pembrolizumab-behandelten Patienten. Da neben den verbesserten Wirksamkeitsdaten auch die Grad- ≥ 3 -Toxizität mit 22% versus 66% und die Lebensqualität einen klaren Vorteil für die Immun-Checkpoint-Inhibition mit Pembrolizumab zeigten, wird die Gabe von Pembrolizumab für diese Patienten als Standardtherapie angesehen. Eine Änderung der Leitlinie wird noch 2021 erwartet.

Ausblick

Molekulare Subgruppen werden auch in der Zukunft eine wesentliche Rolle spielen. Hier ist die Erstlinientherapie von MSI-h-Tumoren mit einer Kombination aus Pembrolizumab und Chemotherapie, welche im Rahmen der aktuell rekrutierenden Studie BREAKWATER getestet wird, ebenso zu nennen wie die Kombination zweier Immun-Checkpoint-Inhibitoren (zum Beispiel Nivolumab und Ipilimumab). Ebenso in Studien wird die Möglichkeit der Therapie mit Immun-Checkpoint-

Inhibitoren bei MSS-Tumoren überprüft, und zwar häufig in Kombination mit Kinase-Inhibitoren. In einer Subgruppenanalyse einer Phase-II-Studie konnte beispielsweise die Kombination aus Levantinib plus Pembrolizumab in der fortgeschrittenen Therapiesituation ermutigende Ergebnisse erzielen [20]. Interessant werden Studien, welche spezifisch die KRASG12C-Mutation hemmen. Hierzu werden 2021 auch in Deutschland Studien zur Rekrutierung geöffnet. Geeignete Patienten gilt es frühzeitig zu identifizieren, um ihnen die Option einer Studienteilnahme zu ermöglichen.

Therapiefortschritte beim kolorektalen Karzinom sind in den letzten Jahren insbesondere durch die differenzierte Betrachtung von molekularen Subgruppen erreicht worden. Die Integration dieses wachsenden Wissens in klinische Handlungsempfehlungen wird in Zukunft den Therapieerfolg noch stärker als bisher beeinflussen.

Literatur:

- [1] Barnes B, Kraywinkel K, Nowossadeck E, et al. (2016) Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland. <https://doi.org/10.17886/rkipubl-2016-014>. [2] Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. (2004) Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med*. 351(17):1731-40 [3] Bahadoer RR, Dijkstra EA, van Etten B, et al. (2021) Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 22(1):29-42 [4] Conroy T, Lamfichekh N, Etienne PL, et al. (2020) Total neoadjuvant therapy with mFOLFIRINOX versus preoperative chemoradiation in patients with locally advanced rectal cancer: Final results of PRODIGE 23 phase III trial, a UNICANCER GI trial. *J Clin Oncol*. 38(15). [5] Attenberger UI, Clasen S, Ghadimi M, et al. (2020) Importance and Qualitative Requirements of Magnetic Resonance Imaging for Therapy Planning in Rectal Cancer - Interdisciplinary Recommendations of AIO, ARO, ACO and the German Radiological Society. *Rofo-Fortschritte Auf Dem Gebiet Der Röntgenstrahlen Und Der Bildgebenden Verfahren*. [6] Hospers G, Bahadoer RR, Dijkstra EA, et al. (2020) Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before TME in locally advanced rectal cancer: The randomized RAPIDO trial. *J Clin Oncol*. 38(15):4006. [7] Seymour MT, Morton D (2019) FoxTROT: an international randomised controlled trial in 1052 patients (pts) evaluating neoadjuvant chemotherapy (NAC) for colon cancer. *J Clin Oncol*. 37(15). [8] Schmiegel W, Buchberger B, Follmann M, et al. (2017) S3-Leitlinie - Kolorektales Karzinom. *Z Gastroenterol*. 55(12): 1344-1498 [9] Qin S, Li J, Wang L, et al. (2018) Efficacy and Tolerability of First-Line Cetuximab Plus Leucovorin, Fluorouracil, and Oxaliplatin (FOLFOX-4) Versus FOLFOX-4 in Patients With RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: The Open-Label, Randomized, Phase III TAILOR Trial. *J Clin Oncol*. 36(30):3031-3039. [10] To. Tejpar S, Stintzing S, Ciardello F, et al. (2017) Prognostic and Predictive Relevance of Primary Tumor Location in Patients With RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: Retrospective Analyses of the CRYSTAL and FIRE-3 Trials. *JAMA Oncol*. 3(2):194-201 [11] Heinemann V, Fischer von Weikersthal L, Decker Thomas, et al. (2021) FOLFIRI plus cetuximab or bevacizumab for advanced colorectal cancer: final survival and per-protocol analysis of FIRE-3, a randomised clinical trial. *Br J Cancer* 124(3):587-594. doi: 10.1038/s41416-020-01140-9 [12] Venook AP, Niedzwiecki D, Lenz HJ, et al. (2017) Effect of First-Line Chemotherapy Combined With Cetuximab or Bevacizumab on Overall Survival in Patients With KRAS Wild-Type Advanced or Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 317(23):2392-2401 [13] Cremonini C, Loupakis F, Antoniotti C, et al. (2015) FOLFIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. *Lancet Oncol*. 16(13):1306-15 [14] Cremonini C, Antoniotti C, Stein A, et al. (2020) Individual Patient Data Meta-Analysis of FOLFIRI Plus Bevacizumab Versus Doublets Plus Bevacizumab as Initial Therapy of Unresectable Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol*. JCO2001225 [15] Karapetis CS, Liu H, Sorich M, et al. (2020) Impact of molecular markers status on treatment effects comparing EGFR and VEGF monoclonal antibodies (mAbs) in untreated metastatic colorectal cancer (mCRC): Pooled individual patient data (IPD) analysis of randomized trials from the ARCAD database. *Annals of Oncology*. 31:S246 [16] Stintzing S (2017) FIRE-4.5-Studie. *Forum*. 32: 54. doi:10.1007/s12312-016-0186-6 [17] Kopetz S, Grothey A, van Cutsem E, et al. (2020) Encorafenib plus cetuximab with or without binimetinib for BRAF V600E metastatic colorectal cancer: Updated survival results from a randomized, three-arm, phase III study versus choice of either irinotecan or FOLFIRI plus cetuximab (BEACON CRC). *J Clin Oncol*. 38(15) [18] Grothey A, Tabernero J, Taieb J, et al. (2020) ANCHOR CRC: a single-arm, phase 2 study of encorafenib, binimetinib plus cetuximab in previously untreated BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*. 31:S242-S243 [19] Andre T, Shiu KK, Kim TW, et al. (2020) Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med*. 383(23):2207-2218 [20] Lwin Z, Gomez-Roca C, Saada-Bouidiz E, et al. (2020) LEAP-005: Phase II study of levatinib (len) plus pembrolizumab (pembro) in patients (pts) with previously treated advanced solid tumours. *Ann Oncol*. 31:S1170 [21] Stintzing S, Modest DP (2018) Molekulare Stratifizierung von kolorektalen Karzinomen – was hat Relevanz für die klinische Praxis? *TumorDiagn u Ther*. 39(1):29-32.



Update zur Therapie des Melanoms

Prof. Dr. med. Lucie Heinzerling, MPH

Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, LMU Klinikum, München

Mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von etwa 50% hat sich das Gesamtüberleben von Patienten mit metastasiertem Melanom seit Einführung der modernen Onkologika extrem verbessert. Die Therapien mit Checkpoint-Inhibitoren und BRAF/MEK-Inhibitoren sind hochwirksam und werden inzwischen auch in der adjuvanten Situation eingesetzt. Natürlich induzieren diese Therapien auch neuartige Nebenwirkungsprofile, deren Kenntnis Voraussetzung für ein adäquates Nebenwirkungsmanagement ist. Zu seltenen Nebenwirkungen können Erkenntnisse nur gemeinsam gewonnen werden. Hier kann das SERIO-Register für seltene therapierefraktäre und komplexe Nebenwirkungen Daten sammeln, Auswertungen generieren (www.serio-registry.org) und damit Zusammenhänge aufklären.

Nach Jahrzehnten frustrierender Therapie beim metastasierten Melanom kamen mit den Immun-Checkpoint-Inhibitoren (ICI) und BRAF/MEK-Inhibitoren endlich wirksame Substanzen zunächst in Studien zum Einsatz. Seit der Zulassung des Anti-CTLA4-Antikörpers Ipilimumab 2011 und des BRAF-Inhibitors Vemurafenib 2012 wurde eine Vielzahl von Medikamenten gegen Hautkrebs verfügbar (Abb. 1). Nicht nur für das Melanom, sondern auch für zahlreiche andere Tumor-entitäten werden mittlerweile ICI eingesetzt. Beim Hautkrebs ist Avelumab für die Therapie des Merkelzellkarzinoms zugelassen und Cemiplimab für das Plattenepithelkarzinom. Mit Sonidegib und Vismodegib wurden neue Substanzen mit dem neuen Wirkmechanismus der Hedgehog-Inhibition zur Therapie des Basalzellkarzinoms entwickelt.

Tabelle 1: BRAF/MEK-Inhibitor-Kombinationen und ihre Dosierung für die Melanomtherapie. Angaben nach Fachinformationen der jeweiligen Hersteller.

Wirkstoff	Dabrafenib
Handelsname	Tafinlar®
Dosierung	150 mg (2 Tabletten à 75 mg) 2-mal täglich p.o., nüchtern einnehmen (1h vor dem Essen oder 2h danach)
Wirkstoff	Trametinib
Handelsname	Mekinist®
Dosierung	2 mg/d Im Kühlschrank lagern
Wirkstoff	Encorafenib
Handelsname	Braftovi®
Dosierung	450 mg (6 Kapseln à 75 mg) 1-mal täglich p.o., mit oder ohne Nahrung
Wirkstoff	Binimetinib
Handelsname	Mektovi®
Dosierung	45 mg (3 Tabletten zu 15 mg) 2-mal täglich p.o.
Wirkstoff	Vemurafenib
Handelsname	Zelboraf®
Dosierung	960 mg (4 Tabletten à 240 mg) 2-mal täglich p.o.
Wirkstoff	Cobimetinib
Handelsname	Cotellic®
Dosierung	60 mg täglich p.o. (20 mg 3-0-0) für 21 Tage, dann 7 Tage Pause, 7 Tage Pause beachten

Therapie mit BRAF/MEK-Inhibitoren

Die drei zugelassenen BRAF/MEK-Inhibitor-Kombinationen Dabrafenib/Trametinib, Encorafenib/Binimetinib und Vemurafenib/Cobimetinib zeigen alle hohe Ansprechraten von 68% [35], 63%–76% [10] und 70% [4]. Auch wenn die Studien nicht direkt miteinander verglichen werden sollten, bewegen sich die Zahlen für das 2-Jahres-Überleben der verschiedenen BRAF/MEK-Inhibitor-Kombinationen auf jeweils

ähnlichem Niveau. Bei den Nebenwirkungen scheint die Vemurafenib/Cobimetinib-Kombination einen höheren Anteil schwerer Nebenwirkungen (Grad 3/4) zu induzieren mit 69% im Vergleich zu 46%–56% bei Therapie mit Dabrafenib/Trametinib und 58% mit Encorafenib/Binimetinib. Die zugelassenen Therapien bei Melanom-Patienten mit BRAF-Mutation im Stadium III/IV sind (Tab. 1):

- Dabrafenib plus Trametinib,
- Encorafenib plus Binimetinib und
- Vemurafenib plus Cobimetinib.

BRAF-Inhibitoren: Nebenwirkungsmanagement

Typische BRAF-Inhibitor-Nebenwirkungen sind Nausea/Diarrhö, QTc-Verlängerung, Arthralgien, Myalgien, Alopezie, Haarveränderungen, Fatigue, Uveitis/Konjunktivitis/trockene Augen, Exanthem, Hyperkeratosen beziehungsweise Plattenepithelkarzinom (SCC). Die hyperproliferativen kutanen Nebenwirkungen treten allerdings in der Kombination mit MEK-Inhibitoren sehr viel seltener auf. MEK-Inhibitor-Nebenwirkungen umfassen Diarrhö, Nausea, Chorioretinopathie, Pruritus und Xerose, Transaminasen- und CK-Erhöhungen, ein Absinken der Ejektionsfraktion sowie das akneiforme Exanthem. Letzteres wiederum tritt sehr viel seltener unter der Kombination mit einem BRAF-Inhibitor auf. Nebenwirkungen sind vor allem in den ersten 4 Wochen zu erwarten. Das Nebenwirkungsmanagement inklusive der Möglichkeit von Therapiepausen und Dosisreduktionen ist sowohl in den Fachinformationen als auch in Therapiemanagement-Broschüren und einer Open-access-Publikation dargelegt [17].

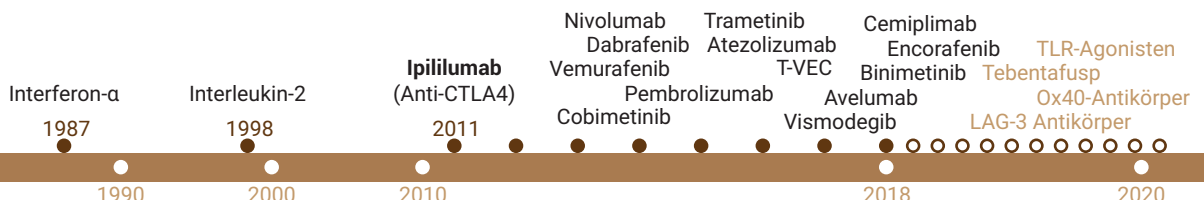
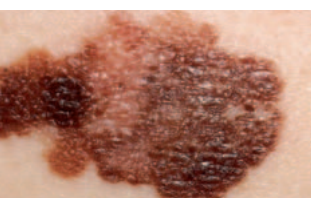


Abbildung 1: Therapeutika bei Hauttumoren nach Jahr der Zulassung in der Europäischen Union.

Therapie des Melanoms

Abbildung 2: Nebenwirkungen der Immun-Checkpoint-Inhibitoren können in allen Organsystemen auftreten und tödlich verlaufen.

Manche der Nebenwirkungen sind off-target, so dass ein Umsetzen bei Auftreten dieser Nebenwirkungen auf eine andere Kombination sinnvoll sein kann. Hierzu zählen

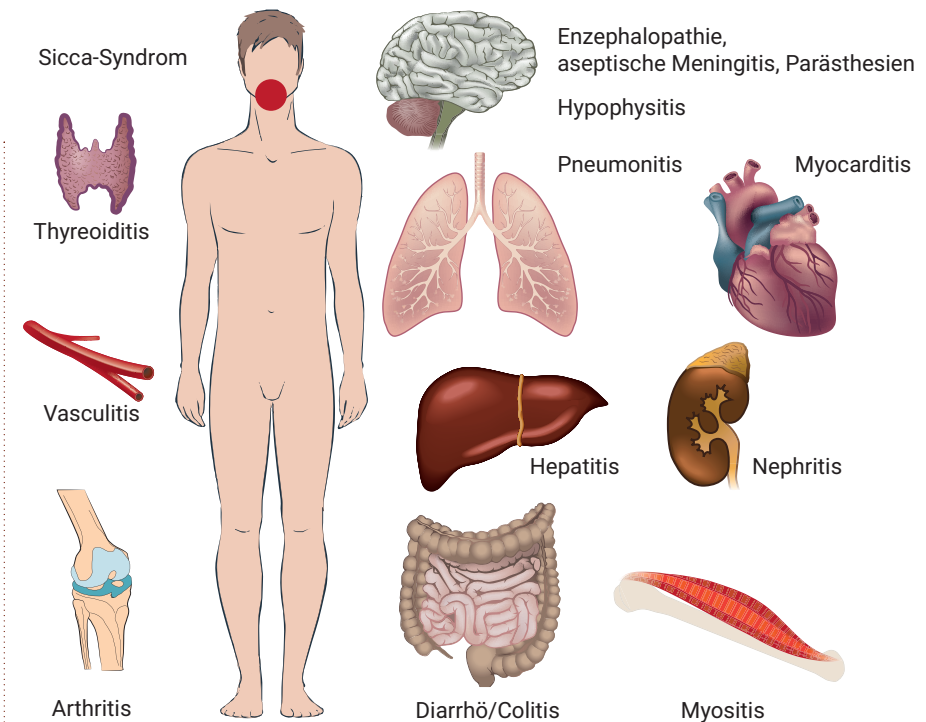
- Fieber bei Dabrafenib/Trametinib,
- Phototoxizität, Radiotoxizität und Exantheme bei Vemurafenib/Cobimetinib und
- in geringerem Umfang Fazialisparese bei Encorafenib/Binimetinib.

Auch die Häufigkeit der unterschiedlichen Nebenwirkungen variiert, so dass bei Co-Morbiditäten der Patienten ein Vergleich der Nebenwirkungsprofile der jeweiligen BRAF/MEK-Inhibitor-Kombination vor Auswahl der Therapie durchaus anzuraten ist: Schwere Transaminasenerhöhungen wurden beispielsweise unter Dabrafenib/Trametinib seltener beobachtet als unter Vemurafenib/Cobimetinib.

Die Radiosensibilisierung wurde im Rahmen einer multizentrischen Studie untersucht. Hier zeigten sich keine Organschäden und eine Radiosensibilisierung ließ sich ex vivo nur für Vemurafenib zeigen [15].

Therapie mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren

Immun-Checkpoint-Inhibitoren (ICI), die die Interaktion zwischen T-Lymphozyten Antigen-präsentierenden Zellen und Tumorzellen modulieren, haben ohne Zweifel die Onkologie revolutioniert [32]. Antikörper gegen das Cytotoxice-T-lymphocyte antigen 4 (CTLA-4), gegen programmed cell death 1 (PD-1) beziehungsweise programmed cell death-ligand 1 (PD-L1) inhibieren die Herunterregulation von T-Lymphozyten. Die erste Zulassung erfolgte für das Melanom, so dass hierfür die längsten Erfahrungen vorliegen [22]. Inzwischen wurden ICI für zahlreiche Tumorentitäten zugelassen: Nichtkleinzelliger Lungenkrebs, Hodgkin-Lymphom, Urothelkarzinom, Merkelzellkarzinom, Plattenepithelkarzinom. Entitätsunabhängig kommen ICI zur Behandlung von Patienten mit Mikrosatelliten-instabilen Tumoren zum Einsatz [14]. Beim Melanom findet aktuell eine Therapie auch im adjuvanten Setting statt [2, 12] und im Rahmen klinischer Studien sogar im neoadjuvanten Setting [36].



Bei Melanom-Patienten im Stadium III/IV sind folgende Therapien zugelassen:

- Ipilimumab/Nivolumab: Ipilimumab 3 mg/kg plus Nivolumab 1 mg/kg alle 3 Wochen für 4 Infusionen;
- Pembrolizumab: 200 mg Pembrolizumab alle 3 Wochen oder 400 mg Pembrolizumab alle 6 Wochen;
- Nivolumab: 240 mg Nivolumab alle 2 Wochen oder 480 mg Nivolumab alle 4 Wochen.

Immun-Checkpoint-Inhibitoren: Nebenwirkungsmanagement

Mit der guten Wirkung der Checkpoint-Inhibitoren gehen allerdings auch zahlreiche Nebenwirkungen einher (Abb. 2). Diese sogenannten immune related adverse events (irAE) werden bei 86%–96% der Patienten induziert [16]. Nebenwirkungen können in allen Organsystemen auftreten [48] und tödlich sein [18], jedoch trägt gutes Nebenwirkungsmanagement zur Reduktion von Morbidität und Mortalität bei. Das Management der häufigen Nebenwirkungen wie Hautnebenwirkungen (46%–62%), irColitis (22%–48%), irHepatitis (7%–33%) und Endokrinoopathien (12%–34%) ist etabliert und wurde in Therapiealgorithmen niedergelegt [5, 6, 13, 16, 46]. Mit dem häufigeren Einsatz von ICI werden wir aber auch zunehmend mit selteneren Nebenwirkungen konfrontiert. Diese umfassen Pneumonitis (3%–8%), Nephritis (1%–7%), Adrenalitis (1%–4%), neurologische Nebenwirkungen (2,9%), ophthal-

mologische (1%), rheumatische (0,7%–5,5%) kardiale (0,09%) und hämatologische Nebenwirkungen (0,04%–3,6%) [6, 7, 16, 19, 24, 28, 29, 34]. Gerade bei den seltenen Nebenwirkungen wurde zum Teil eine hohe Fatalitätsrate beschrieben [50], beispielsweise bei der Myositis oder der Cardiomyositis. Hier ist die Charakterisierung als eigenständiges Krankheitsbild wichtig, da sich sowohl die klinische und laborchemische Manifestation als auch das Ansprechen auf Therapie von den bekannten spontanen Autoimmunerkrankungen unterscheidet [33]. Die ursprünglich als gefährlich eingeschätzten ICI-induzierten Autoimmunämien [8] zeigten sich hingegen in einer retrospektiven Multicenterstudie als seltener verantwortlich für tödlich verlaufende Fälle, hier waren eher

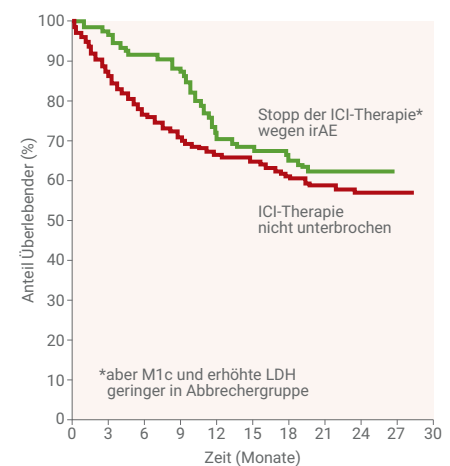


Abbildung 3: Gesamtüberleben von Patienten, die ihre ICI-Therapie wegen Nebenwirkungen abbrechen mussten, und solchen, bei denen ein Abbruch nicht erforderlich war. Adaptiert nach [40].

die Agranulozytosen mit hohem Risiko behaftet [27].

Das diagnostische und therapeutische Vorgehen bei Auftreten von Nebenwirkungen wurde in einem Übersichtsartikel des Deutschen Ärzteblatts dargelegt [16]. Melanompatienten, die aufgrund irAE die ICI-Therapie abbrechen mussten und mit Kortison behandelt wurden, zeigen mindestens das gleiche Überleben wie Patienten, die die Therapie fortsetzen [40].

Adjuvante Therapie

Die adjuvante Therapie kann eine Reduktion des Rezidivrisikos auf die Hälfte erreichen [3, 12, 31]. Bei nach Resektion tumorfreien Melanompatienten sind folgende Therapien zugelassen, die jeweils über 1 Jahr verabreicht werden:

- Dabrafenib/Trametinib: Dabrafenib (Stadium III, BRAF-mutiert),
- Pembrolizumab (Stadium III),
- Nivolumab (Stadium III/IV tumorfrei).

Mit dem Switch zu früheren Stadien gewinnen lebensverändernde Nebenwirkungen an Bedeutung. Vor der Einleitung einer ICI-Therapie sollte auf die Möglichkeit der Entwicklung eines Diabetes, einer Hypophysitis, einer Myositis sowie auf potenziell tödliche Nebenwirkungen wie Myokarditis oder Enzephalopathie hingewiesen werden [18]. Insbesondere neurologische Nebenwirkungen heilen meist nicht folgenlos ab [52]. Daher sollte auch über potenziell bleibende Folgen aufgeklärt werden [11].

Für das Patientengespräch, genauer: zur Erläuterung der Risikoreduktion mit Hilfe der adjuvanten Therapie halten die Hersteller von Immun-Checkpoint-Inhibitoren hilfreiche Gesprächsunterlagen bereit.

Welche Systemtherapie in der Erstlinie?

Bei Patienten mit BRAF-Mutation stellt sich die Frage, welche Therapieoption in der Erstlinie gegeben werden sollte. Auch wenn noch keine Daten aus prospektiven, randomisierten Studien vorliegen, zeigt sich in retrospektiven Analysen eine langfristige Überlegenheit der Immuntherapie hinsichtlich

des Überlebens [47]. Wird eine kurzfristige Tumorkontrolle angestrebt, zeigt sich die BRAF/MEK-Inhibitor-Therapie als schneller wirksam.

Wann Mono-, wann kombinierte Immuntherapie?

Die Ansprechraten der Kombinationstherapie (Ipilimumab/Anti-PD-1-Antikörper) liegen bei 58%–61%, während die der Anti-PD-1-Antikörper Nivolumab oder Pembrolizumab allein 36%–44% beträgt [39, 51]. Die entsprechenden Überlebensraten liegen nach 5 Jahren bei 52% für die Kombinationstherapie und bei 44% für die Monotherapie mit Anti-PD-1-Antikörpern. Diese Zahlen gelten für die Erstlinientherapie und bei einer Kohorte mit Patienten, die vorwiegend an einem kutanen Melanom erkrankt sind [43]. Eine Subgruppenanalyse der Schleimhautmelanom-Patienten in derselben Studie zeigte zum einen die bekannte wesentlich schlechtere Prognose dieser Subgruppe, zum anderen auch eine sehr viel größere Differenz in der 5-Jahres-Überlebensrate bei Mono- beziehungsweise Kombinationstherapie mit 17% versus 36% [43].

Übersicht 1: Kombinierte ICI-Therapien sind zu empfehlen ...

- bei Patienten mit einem metastasierten Schleimhautmelanom,
- bei Patienten mit Hirnmetastasen (auch symptomatischen mit und ohne Steroidtherapie),
- bei Patienten mit einem metastasierten Uveamelanom,
- wenn das Überleben im Vordergrund steht,
- wenn Therapiefreiheit erreicht werden soll.

Bei Patienten mit metastasiertem Uveamelanom (n=86) liegt die Ansprechrate gegenüber Anti-PD-1-Monotherapie bei 4,7% [20, 21, 53]. Auch in dieser Subgruppe ist die Kombinationstherapie mit Anti-PD-1/CTLA-4-ICI mit 5-Jahres-Überlebensraten von bis zu 20% deutlich weniger wirksam als bei Patienten mit kutanem Melanom. Sie ist aber auf jeden Fall gegenüber der Monotherapie zu favorisieren. Wir empfehlen bei Patienten mit metastasiertem Uveamelanom ein kombiniertes Vorgehen aus lokaler Therapie (OP,

selektive interne Radiotherapie – SIRT, Radiofrequenzablation – RFA, Brachytherapie) und kombinierter Immuntherapie mit Anti-PD-1/Ipilimumab [26].

Bei Patienten mit Hirnmetastasen wurde das Ansprechen auf eine kombinierte ICI-Therapie im Rahmen einer Phase-II-Studie mit 57% und ein komplettes Ansprechen bei 26% der Patienten dokumentiert [45]. Das bedeutet, dass auch für diese schwierigen Situationen mit der kombinierten ICI-Therapie eine hochwirksame Therapieoption zur Verfügung steht. In Übersicht 1 sind die Indikationen zur kombinierten ICI-Therapie noch einmal zusammengefasst aufgeführt.

Wege aus der Resistenz: Was tun für die Nichtansprecher?

Trotz der guten Ansprech- und Überlebensraten zeigt immer noch ein großer Teil der Patienten eine primäre oder sekundäre Resistenz. Insbesondere Patienten mit BRAF-Wildtyp und primärer Resistenz gegenüber ICI-Therapie haben eine sehr schlechte Prognose.

Wir erproben im Rahmen einer multizentrischen Investigator-initiierten Studie die Möglichkeit, mittels einer kurzfristig applizierten Chemotherapie die Resistenz zu durchbrechen. Die Chemotherapie soll Mutationen induzieren und damit eine Präkonditionierung von Tumor, Tumormikromilieu und Immunsystem für die Immuntherapie (PROMIT) herbeiführen (EudraCT-Nr.: 2017-003556-23).

Andere Ansätze verfolgen die intratumorale Immunaktivierung mit IL-12-kodierender DNA oder mit einem TLR-7/8- und RIG-1-Agonisten (Curevac-Studie bei Patienten mit Melanom und Plattenepithelkarzinom) unter anderem in Kombination mit der Checkpoint-Inhibitor-Therapie.

Aktuell gibt es umfassende Forschungsanstrengungen zum Thema Mikrobiom und Ansprechen auf beziehungsweise Toxizität durch Immuntherapie. Auch die LMU München ist Konsortiumspartner eines Horizon2020-Projekts unter Leitung von Laurence Zitvogel vom Institut Gustave Roussy in Paris, welches diese Zusammenhänge untersucht. Schon





+ 2 Zyklen
Chemotherapie



OPDIVO® + **YERVOY®**
(nivolumab) (ipilimumab)

DIE IMMUNONKO-LOGISCHSTEN KOMBINATIONEN

OPDIVO® + YERVOY® – der kluge Kombinations-
ansatz, der Patienten das schenken kann, was
wirklich zählt: mehr Lebenszeit.*^{1,2}

5 Jahre Erfahrung#: mehr als 8.000 Patienten
in Deutschland behandelt[§]

Jetzt NEU zugelassen in der 1L NSCLC
OPDIVO® + YERVOY® + 2 Zyklen Chemotherapie^{◇, 1, 2}

OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. **Wirkstoff:** Nivolumab. **Sonst. Bestandteile:** Natriumcitratdihydrat, Natriumchlorid, Mannitol, Pentetsäure, Polysorbit 80, Natriumhydroxid, Salzsäure und Wasser für Injektionszwecke. **YERVOY®** 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. **Wirkstoff:** Ipilimumab. **Sonst. Bestandteile:** Trometamolhydrochlorid, Natriumchlorid, Mannitol, Pentetsäure, Polysorbit 80, Natriumhydroxid, Salzsäure und Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** OPDIVO® / YERVOY® ist in Kombination mit Ipilimumab/Nivolumab bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert. Im Vergleich zur Nivolumab Monotherapie wurde in der Kombination Nivolumab mit Ipilimumab nur bei Patienten mit niedriger Tumor PD-L1-Expression ein Anstieg des progressionsfreien Überlebens (PFS) und des Gesamtüberlebens (OS) gezeigt. OPDIVO® / YERVOY® ist in Kombination mit Ipilimumab/Nivolumab für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil indiziert. OPDIVO® / YERVOY® ist in Kombination mit Ipilimumab/Nivolumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie für die Erstlinientherapie des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei Erwachsenen, deren Tumoren keine sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation aufweisen, indiziert. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Nebenwirkungen** (Häufigkeit und Schweregrad der Nebenwirkungen können je nach Kombination der erhaltenen Krebsmedikamente variieren) **Sehr häufig:** Hypothyreose, Hyperthyreose, verminderter Appetit, Kopfschmerzen, Dyspnoe, Kolitis, Diarrhoe, Erbrechen, Übelkeit, Bauchschmerzen, Hautausschlag, Pruritus, Muskel- und Skelettschmerzen, Arthralgie, Fatigue, Pyrexie, AST-Anstieg, ALT-Anstieg, Anstieg des Gesamt-Bilirubins, Anstieg der alkalischen Phosphatase, Lipase-Anstieg, Amylase-Anstieg, Kreatinin-Anstieg, Hyperglykämie, Hypoglykämie, Lymphopenie, Leukopenie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie, Hyperkalzämie, Hypokalzämie, Hyperkälämie, Hypokälämie, Hypomagnesiämie, Hyponatriämie. **Häufig:** Pneumonie, Infektionen der oberen Atemwege, Konjunktivitis, febrile Neutropenie, Eosinophilie, infusionsbedingte Reaktion, Hypersensibilität, Nebenniereninsuffizienz, Hypophyseninsuffizienz, Hypophysitis, Thyroiditis, Diabetes mellitus, Dehydrierung, Hypoalbuminämie, Hypophosphatämie, periphere Neuropathie, Schwindelgefühl, Uveitis, verschwommenes Sehen, trockene Augen, Tachykardie, Hypertonie, Pneumonitis, Pleuraerguss, Lungenembolie, Husten, Stomatitis, Pankreatitis, Obstipation, trockener Mund, Hepatitis, Vitiligo, trockene Haut, Erythem, Alopezie, Urtikaria, Arthritis, Muskelspasmen, muskuläre Schwäche, Nierenversagen (einschließlich akutem Nierenversagen), Ödeme (einschließlich peripheres Ödem), Schmerzen, Schmerzen in der Brust, Schüttelfrost, Hypermagnesiämie, Hypermatriämie, Gewichtsverlust, TSH-Anstieg. **Gelegentlich:** Bronchitis, aseptische Meningitis, Sarkoidose, diabetische Ketoazidose, metabolische Azidose, Guillain-Barré-Syndrom, Polyneuropathie, Neuritis, Peroneuslähmung, autoimmune Neuropathie (einschließlich Gesichtsnerv- und Abduzensparese), Myasthenia gravis, Enzephalitis, Arrhythmie (einschließlich ventrikulärer Arrhythmie), Bradykardie, Vorhofflimmern, Myokarditis, Episkleritis, Darmporformation, Gastritis, Duodenitis, Psoniasis, Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme, Spondyloarthropathie, Sjögren-Syndrom, Myopathie, Polymyalgia rheumatica, Myositis (einschließlich Polymyositis), Rhabdomyolyse, Nephritis, Anstieg Gammaglutamyltransferase. **Selten:** Toxische epidermale Nekrolyse, seröse Netzhautablösung. **Nicht bekannt:** Hämophagozytische Lymphohistiozytose, Abstoßung eines soliden Organtransplantats, Tumorlyse-Syndrom, Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom, perikardiale Erkrankungen.

Weitere Hinweise siehe jeweilige Fachinformation. Verschreibungspflichtig. Pharmazeutischer Unternehmer: Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Plaza 254, Blanchardstown Corporate Park 2, Dublin 15, D15 T867, Irland. Stand des Textes: V9.

* Vs. Vergleichstherapie, siehe Fachinformationen # 11.05.2016: EU-Zulassung von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms. § Bristol Myers Squibb, Data on File, wird auf Anfrage gerne zur Verfügung gestellt. ◇ OPDIVO®/YERVOY® ist in Kombination mit Ipilimumab/Nivolumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie für die Erstlinientherapie des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei Erwachsenen, deren Tumoren keine sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation aufweisen, indiziert.

1. OPDIVO®-Fachinformation, aktueller Stand 2. YERVOY®-Fachinformation, aktueller Stand



© Bristol Myers Squibb, 02/2021, 79561E75000400-01

Die Projekt- und Arbeitsgruppen des Tumorzentrums München

Endokrine Tumoren

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

Ernährung und Krebs

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

Gastrointestinale Tumoren

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

Hirntumoren

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

Knochtumoren / Weichteilsarkome

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

Kopf-Hals-Malignome

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

Leukämien und MDS

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

Maligne Lymphome

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

Maligne Melanome

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

Maligne Ovarialtumoren

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

Mammakarzinome

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

Multiple Myelom

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

Psycho-Onkologie

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

Supportive Maßnahmen in der Hämatologie und Onkologie

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

Tumoren der Lunge und des Mediastinums

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

Urogenitale Tumoren

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

Uterusmalignome

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

AG Komplementärmedizin

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

jetzt ist klar, dass durch den gezielten fäkalen Mikrobiomtransfer (FMT) zumindest sekundäre Resistenz durchbrochen werden kann. In einer Studie profitierten von 15 Patienten, die unter Anti-PD-1 progredient waren, 6 von der Behandlung mit FMT, in einer zweiten Studie immerhin 3 von 10 [9].

Wie bewerten und behandeln wir die Nebenwirkungen?

Hinsichtlich des Nebenwirkungsmanagements ist vor allem die adäquate Aufklärung des Patienten und seiner Angehörigen essenziell. Der explizite Hinweis, dass auch bei Unterbrechung der Therapie der Benefit bestehen bleibt, sollte hier nicht fehlen. Ebenso statuen wir die Patienten mit einem Notfallpass aus, der das Präparat erwähnt – hilfreich, falls der Patient in einer auswärtigen Notaufnahme behandelt wird – sowie die im Falle von Nebenwirkungen zu kontaktierende Telefonnummer unserer Klinik.

Da insbesondere in den frühen Stadien vermehrt schwere und auch tödliche Nebenwirkungen bei kombinierter Immuntherapie zu beobachten waren, kann der Einsatz der sogenannten Flip-dose sinnvoll sein. Hier erfolgt die Gabe von Ipilimumab in reduzierter Dosis bei voller Dosis des Anti-PD-1-Antikörpers. Dies wurde im metastasierten Stadium bereits untersucht. Die Therapie mit Ipilimumab 1 mg/kg Körpergewicht plus Pembrolizumab 2 mg/kg zeigte Ansprechraten von 57% bei einer Grad-3/4-Nebenwirkungsrate von 42% [25, 30].

Eine Wiedereinleitung der Immuntherapie nach vorangegangenen schweren Nebenwirkungen sollte mit dem Patienten diskutiert werden. Hierbei sollten neben der Schwere der Nebenwirkung und dem Ansprechen auf die Immunsuppression, die Prognose der Tumorerkrankung und gegebenenfalls bestehende alternative Therapieoptionen in Betracht gezogen werden. Bei lebensbedrohlichen Nebenwirkungen ist eine Wiedereinleitung der Immuntherapie sicherlich die letzte Wahl. Die erneute Anti-PD-1-Therapie induziert bei etwa 25% der Patienten erneut Nebenwirkungen [38]. Exazerbationen bei Re-Exposition wurden unter anderem bei Kardiomyositis, Thrombopenien und bullösen Hauterkrankungen beschrieben [1, 42, 44].

Für das interdisziplinäre Nebenwirkungsmanagement haben wir gute Erfahrungen mit dem sogenannten interdisziplinären Tox-Board gemacht: zu diesem Board gehören Vertreter von Kardiologie, Neurologie, Rheumatologie, Gastroenterologie, Ophthalmologie, Pulmologie und Endokrinologie (toxboard@med.uni-muenchen.de). Hier etablieren wir Standards zum Nebenwirkungsmanagement, beraten über Diagnostik und Therapie von Patienten mit komplexer Erkrankung und planen retrospektive sowie prospektive Analysen.

Im Rahmen unseres internationalen Nebenwirkungsregisters Side effect registry immunoncology – SERIO (www.serio-registry.org), welches wir in Kooperation mit dem Paul Ehrlich-Institut betreiben, dokumentieren wir seltene, komplexe, therapierefraktäre und tödliche Nebenwirkungen. Hier vermerken wir auch, ob biologische Proben entnommen wurden, so dass diese bei zukünftigen Untersuchungen angefragt werden können. In dem Register sind mittlerweile mehr als 1700 Fälle seltener, komplexer oder sehr schwerer Nebenwirkungen mit Meldungen aus 26 Zentren in 6 Ländern (D, CH, AU, F, US, Oz) erfasst. Dokumentiert werden Nebenwirkungen auf Immuntherapien mit Ipilimumab, Nivolumab, Atezolizumab, Tremelimumab, Pembrolizumab sowie auf mTOR-Inhibitoren. Regelmäßig veröffentlichen wir Übersichtsarbeiten zu ausgewählten Themen, in denen alle Melder als Co-Autoren aufgeführt sind [23, 49, 52].

Neue Entwicklungen

Erste Studien zeigen einen Benefit der Immuntherapie bei Patienten mit Melanom im Stadium II beziehungsweise in der Neoadjuvanz im Stadium IIIB/C [37]. Hier ist jedoch das Verhältnis zwischen Risiko und Benefit einer ICI-Therapie ein ganz anderes, da diese Patienten ein besseres Gesamtüberleben haben und auch mit einer Operation (zunächst) tumorfrei sind. Die neoadjuvante Therapie im Stadium IIIB/C mit Ipilimumab (1 mg/kg) und Nivolumab (3 mg/kg) induzierte ein radiologisches Ansprechen bei 45% der Patienten. In der anschließenden Resektion zeigte sich darüber hinaus ein pathologisches Ansprechen bei 71% der Patienten. Das Phänomen von radiologisch noch feststellbaren Raumforderungen, die kein vitales Tumorgewebe mehr enthalten, wurde bereits im metastasierten Setting als sogenannte

Therapie des Melanoms

concealed response beschrieben [41]. Daher sollten im Zweifel histologische Proben entnommen werden. Essenziell für die Risiko-Nutzen-Analyse ist die Tatsache, dass es auch in den frühen Stadien zu tödlichen Nebenwirkungen bei Patienten mit relativ niedrigem Risiko kam. Dies muss mit den Patienten besprochen werden.

Prävention und Nachsorge

Die Inzidenz des Melanoms steigt. Ein Risikofaktor hierfür ist die UV-Exposition. Das heißt Schutz vor UV-Strahlung ist wichtig. Wenn gerade junge Menschen gemäß dem gängigen Schönheitsideal trotzdem gerne braun sein wollen, kann als Argumentationshilfe die Falteninduktion durch die UV-Strahlung angeführt werden. Früh erkannt ist das Melanom heilbar, daher ist die Früherkennung sehr wichtig. Schicken Sie bei auffälligen Pigmentmalen die Patienten lieber einmal zu viel zum Dermatologen.

Selten kommt es auch bei dünnen Melanomen zu einer Fernmetastasierung. Wir versuchen aktuell im Rahmen von Analysen des Primärtumors das Risikoprofil des individuellen Patienten für einen Progress zu ermitteln. Hierzu führen wir Genexpressionsuntersuchungen an den Primärtumoren durch. Damit hoffen wir, die Nachsorge ebenso wie die adjuvante Therapie an das persönliche Risikoprofil des Patienten anpassen zu können. Dieses Konzept wird derzeit im Rahmen einer klinischen Studie untersucht.

Zusammenfassung

Die kombinierten Therapien zeigen gute Wirksamkeit beim Melanom. Weiterhin sind allerdings 50% der fernmetastasierten Patienten nach 5 Jahren verstorben. Wirkung beziehungsweise Resistenz und Nebenwirkungen lassen sich nicht vorhersagen. Eine Resistenz lässt sich nur schwer durchbrechen. Ein aussichtsreicher Weg ist die gezielte Beeinflussung des Darmmikrobioms.

- Anastasopoulou A, Papaxoinis G, Diamantopoulos P, et al. (2018) Bullous pemphigoid-like skin lesions and overt eosinophilia in a patient with melanoma treated with nivolumab: case report and review of the literature. *J Immunother*;41:164–167
- Amara RN, Reddy SM, Tawbi HA, et al. (2018) Neoadjuvant immune checkpoint blockade in high-risk resectable melanoma. *Nat Med*;24:1649–54
- Ascierto PA, Del Vecchio M, Mandalá M, et al. (2020) Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage IIIB–C and stage IV melanoma (CheckMate 238): 4-year results from a multicentre, double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*;11:1465–1477
- Ascierto PA, McArthur GA, Dréno B, et al. (2016) Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAF(V600)-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*;17:1248–1260.
- Boutros C, Tarhini A, Routier E, et al. (2016) Safety profiles of anti-CTLA-4 and anti-PD-1 antibodies alone and in combination. *Nat Rev Clin Oncol*;13:473–86
- Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al. (2018) Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American society of clinical oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol*;36:1714–68
- Buder-Bakhaya K, Benesova K, Schulz C, et al. (2018) Characterization of arthralgia induced by PD-1 antibody treatment in patients with metastasized cutaneous malignancies. *Cancer Immunol Immunother*;67:175–82
- Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM, Bonn) und Paul-Ehrlich-Institut (PEI, Langen) (2016) Bulletin zur Arzneimittelsicherheit
- Davar D, Dzutsev AK, McCulloch JA, et al. (2021) Fecal microbiota transplant overcomes resistance to anti-PD-1 therapy in melanoma patients. *Science*;371(6529):595–602
- Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, et al. (2018) Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*;19:603–615
- Duong SL, Zierold S, Kramer R, et al. (2021) Spätfolgen nach Immuntherapie. *Der Onkologe*, April 2021
- Eggermont AMM, Blank CU, Mandalá M, et al. (2018) Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma. *N Engl J Med*;378: 1789–1801
- Haanen JBAG, Carbonnel F, Robert C, et al. (2017) Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*;28:iv119–iv142
- Hargadon KM, Johnson CE, Williams CJ (2018) Immune checkpoint blockade therapy for cancer: An overview of FDA-approved immune checkpoint inhibitors. *Int Immunopharmacol*;62:29–39
- Hecht M, Zimmer L, Loquai C, et al. (2015) Radiosensitization by BRAF inhibitor therapy – mechanism and frequency of toxicity in melanoma patients. *Ann Oncol*;6:1238–44
- Heinzerling L, De Toni E, Schett G, et al. (2019) Checkpoint-Inhibitoren. *Dtsch Arztebl Int*;116:119–26
- Heinzerling L, Eigentler TK, Fluck M, et al. (2019) Tolerability of BRAF/MEK inhibitor combinations: Adverse event evaluation and management. *ESMO Open*;4(3):e000491
- Heinzerling L, Goldinger SM (2017) A review of serious adverse effects under treatment with checkpoint inhibitors. *Curr Opin Oncol*;29:136–44
- Heinzerling L, Ott PA, Hodi FS, et al. (2016) Cardiotoxicity associated with CTLA4 and PD1 blocking immunotherapy. *J Immunother Cancer*;4:50
- Heppert MV, Amaral T, Köhler KC, et al. (2019) Combined immune checkpoint blockade for metastatic uveal melanoma: a retrospective, multi-center study. *J Immunother Cancer*;7: 299
- Heppert MV, Heinzerling L, Köhler KC, et al. (2017) Prognostic factors and outcomes in metastatic uveal melanoma treated with PD-1 or combined PD-1 / CTLA-4 inhibition. *Eur J Cancer*;82:56–65
- Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. (2010) Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*;363:711–23
- Hofmann L, Forscher A, Loquai C, et al. (2016) Cutaneous, gastrointestinal, hepatic, endocrine and renal side effects of anti-PD-1 therapy. *Eur J Cancer*;60:190–209
- Johnson DB, Balko JM, Compton ML, et al. (2016) Fulminant Myocarditis with Combination Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med*;375:1749–55
- Kirchberger MC, Hauschild A, Schuler G, et al. (2016) Combined low-dose ipilimumab and pembrolizumab after sequential ipilimumab and pembrolizumab failure in advanced melanoma. *Eur J Cancer*;65:182–184
- Kirchberger MC, Moreira A, Erdmann M, et al. (2018) Real world experience in low-dose ipilimumab in combination with PD-1 blockade in advanced melanoma patients. *Oncotarget*;48:28903–09
- Kramer R, Zaremba A, Moreira A, et al. (2021) Hematological immune related adverse events after treatment with immune checkpoint inhibitors. *Eur J Cancer*;147:170–181
- Le Burel S, Champiat S, Mateu C, et al. (2017) Prevalence of immune-related systemic adverse events in patients treated with anti-Programmed cell Death 1/Anti-Programmed cell Death-Ligand 1 agents: A single-centre pharmacovigilance database analysis. *Eur J Cancer*;82:34–44
- Lidar M, Giat E, Garelick D, et al. (2018) Rheumatic manifestations among cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors. *Autoimmun Rev*;17:284–9
- Long GV, Atkinson V, Cebon JS, et al. (2017) Standard-dose pembrolizumab in combination with reduced-dose ipilimumab for patients with advanced melanoma (KEYNOTE-029): an open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol*;18:1202–1210
- Long GV, Hauschild A, Santinami M, et al. (2017) Adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med*;377: 1813–1823
- Melero I, Hervas-Stubbs S, Glennie M, et al. (2007) Immunostimulatory monoclonal antibodies for cancer therapy. *Nat Rev Cancer*;7:95–106
- Moreira A, Loquai C, Pföhler C, et al. (2018) Myositis and neuromuscular side effects induced by immune checkpoint inhibitors. *Eur J Cancer*;106:12–23
- Nishino M, Giobbie-Hurder A, Hatabu H, et al. (2016) Incidence of Programmed Cell Death 1 Inhibitor-Related Pneumonitis in Patients With Advanced Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*;2:1807–16
- Robert C, Grob JJ, Stroyakovskiy D, et al. (2019) Five-Year Outcomes with Dabrafenib plus Trametinib in Metastatic Melanoma. *N Engl J Med*;381:626–636
- Rozeman EA, Hoefsmit EP, Reijers ILM, et al. (2021) Survival and biomarker analyses from the OpACIN-neo and OpACIN-neoadjuvant immunotherapy trials in stage III melanoma. *Nature Med*;27:256–263
- Rozeman EA, Menzies AM, van Akkooi ACJ, et al. (2019) Identification of the optimal combination dosing schedule of neoadjuvant ipilimumab plus nivolumab in macroscopic stage III melanoma (OpACIN-neo): a multicentre, phase 2, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol*;20:948–960
- Santini FC, Rizvi H, Wilkins O, et al. (2017) Safety of retreatment with immunotherapy after immune-related toxicity in patients with lung cancers treated with anti-PD(L)-1 therapy. *J Clin Oncol*;35(suppl);abstr9012
- Schachter J, Ribas A, Long GV, et al. (2017) Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *Lancet*;390: 1853–62.
- Schadendorf D, Wolchok JD, Hodi FS, et al. (2017) Efficacy and Safety Outcomes in Patients With Advanced Melanoma Who Discontinued Treatment With Nivolumab and Ipilimumab Because of Adverse Events: A Pooled Analysis of Randomized Phase II and III Trials. *J Clin Oncol*;34:3807–3814
- Schliep S, Agaimy A, Cavallaro A, et al. (2018) Concealed complete response in melanoma patients under therapy with immune checkpoint inhibitors: two case reports. *J Immunother Cancer*;1:2
- Shiuan E, Beckermann KE, Ozgun A, et al. (2017) Thrombocytopenia in patients with melanoma receiving immune checkpoint inhibitor therapy. *J Immunother Cancer*;5:8
- Shoushtari AN, Wagstaff J, Ascierto PA (2020) CheckMate 067: Long-term outcomes in patients with mucosal melanoma. *J Clin Oncol*;38(suppl);abstr10019
- Tajmir-Riahi A, Bergmann T, Schmid M, et al. (2018) Life-threatening autoimmune cardiomyopathy reproducibly induced in a patient by checkpoint inhibitor therapy. *J Immunother*;41:35–38
- Tawbi HA, Forsyth PA, Algazi A, et al. (2018) Combined Nivolumab and Ipilimumab in Melanoma Metastatic to the Brain. *N Engl J Med*;379:722–730
- Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer J, et al. (2020) NCCN Guidelines Insights: Management of Immunotherapy-Related Toxicities, Version 1.2020. *J Natl Compr Canc Netw*;18:230–41
- Ugurel S, Röhmel J, Ascierto PA, et al. (2020) Survival of patients with advanced metastatic melanoma: The impact of MAP kinase pathway inhibition and immune checkpoint inhibition - Update 2019. *Eur J Cancer*;130:126–138
- Voskens CJ, Cavallaro A, Erdmann M, et al. (2012) Anti-CTLA-4 Induced Regression Of Spinal Cord Metastases In Association With Renal Failure, Atypical Pneumonia, Vision Loss And Hearing Loss. *J Clin Oncol*;33:e356–7
- Voskens CJ, Goldinger SM, Loquai C, et al. (2013) The price of tumor control: An analysis of rare side effects of anti-CTLA-4 therapy in metastatic melanoma from the ipilimumab network. *PLoS ONE*;8(1):e53745
- Wang DY, Salem JE, Cohen JV, et al. (2018) Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*;12: 1721–1728
- Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. (2017) Overall survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med*;377: 1345–56
- Zimmer L, Goldinger SM, Hofmann L, et al. (2016) Neurological, respiratory, musculoskeletal, cardiac and ocular side effects of anti-PD-1 therapy. *Eur J Cancer*;60:210–25
- Zimmer L, Vaubel J, Mohr P, et al. (2015) Phase II DeCOG-Study of Ipilimumab in Pretreated and Treatment-Naïve Patients with Metastatic Uveal Melanoma. *PLoS One*;10(3): e0118564

Evidenzbasierte



Komplementärmedizin?

Wolfgang Doerfler

Beratungsstelle Komplementärmedizin und
Naturheilkunde am Tumorzentrum München (TZM)

Das Thema Komplementärmedizin (Complementary and alternative Medicine, CAM) wird hitzig diskutiert, insbesondere im Rahmen ihrer Anwendung innerhalb der Onkologie: auf der einen Seite fehlen für eine größere Anzahl komplementärmedizinischer Verfahren wissenschaftlich plausible Erklärungen oder ausreichende klinische Wirksamkeits- beziehungsweise Unbedenklichkeitsnachweise. Andererseits ist die Nachfrage unter krebserkrankten Patienten nach naturheilkundlich-komplementärmedizinischer Unterstützung groß. Und es verdichten sich die Hinweise auf die Wirksamkeit einiger CAM-Methoden im Nebenwirkungsmanagement oder als Radio- und Chemosensitizer. Der Zugewinn an wissenschaftlichen Erkenntnissen zu CAM-Verfahren mündete inzwischen in leitlinienähnliche Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO) zur Komplementärmedizin beim Mammakarzinom [10] und eine S3-Leitlinie zur Komplementärmedizin in der Onkologie steht kurz vor ihrer Finalisierung [12].

Begriffsbestimmung: CAM ist nicht gleich CAM

Bei der Auseinandersetzung mit CAM stößt man auf eine Vielzahl unterschiedlicher Begriffe, die sich nicht immer eindeutig voneinander abgrenzen lassen.

1. Komplementärmedizin

Verfahren der komplementären Medizin (Complementary Medicine) sind Verfahren der Naturheilkunde und anderer Medizinsysteme, mit denen die konventionelle Medizin ergänzt und unterstützt werden kann, bevorzugt Verfahren mit wissenschaftlich begründeten Hinweisen auf ihre Wirksamkeit [6].

2. Alternativmedizin

Verfahren, die anstelle der wissenschaftlich begründeten Medizin angewendet werden [10]. Es ist selbsterklärend, dass diese Art

von Medizin nur in extrem gut begründeten Situationen und ausschließlich als Ausnahme akzeptiert werden kann.

3. Naturheilkunde

Es gibt keine einheitliche Definition von Naturheilkunde, als kleinster gemeinsame Nenner könnte „natürliche Heilfaktoren, deren Ausprägung und Anzahl aber offengelassen werden muss“ dienen [3]. Als Hauptvertreter gelten die klassischen Naturheilverfahren [5].

4. **Weitere Kategorien**, wie sie in der zukünftigen S3-Leitlinie [12] Anwendung finden:

- Medizinische Systeme (whole medical systems), etwa Traditionelle Chinesische Medizin (TCM), Ayurveda, klassische Naturheilverfahren, anthroposophische Medizin, Homöopathie;
- Mind-Body-Verfahren, beispielsweise Meditation, achtsamkeitsbasierte Stressreduktion (Mindfulness-Based Stress Reduction, MBSR), Yoga, Tai-Chi, QiGong;
- manipulative Körpertherapien, zum Beispiel Osteopathie, Massage, Hyperthermie, sogenannte Bioenergiefeld-Therapien;
- biologische Therapien, zum Beispiel Phytotherapeutika, Vitamine, Spurenelemente, spezielle Diäten.

5. Integrative Onkologie

Der modernste Begriff im CAM-Setting lautet Integrative Onkologie. Hierbei wird versucht, der skizzierten Komplexität von CAM in der Onkologie gerecht zu werden: „Integrative oncology is a patient-centered, evidence-informed field of cancer care that utilizes mind and body practices, natural products and/or lifestyle modifications from different traditions alongside conventional cancer treatments. Integrative oncology aims to optimize health, quality of life, and clinical outcomes across the cancer care continuum“ [15].

Wie auch immer man sich zu CAM positioniert, die meisten klinisch tätigen Ärztinnen und Ärzte werden sich sicherlich zumindest

in Teilbereichen der Definition Integrative Onkologie wiederfinden können. Und sei es „nur“ in der Erkenntnis der Bedeutung eines guten Ernährungsstatus oder Bewegungsverhaltens ihrer Patienten.

Evidenz Based Medicine (EBM) in der Praxis

In der Entscheidungsfindung für oder gegen eine CAM-Therapie spielen neben der externen wissenschaftlichen Evidenz zwei weitere Faktoren eine relevante Rolle (Abb. 1) [13]:

- Therapiekonzepte basierend auf tradierten und dokumentierten Überlieferungen und den individuellen Erfahrungen der Ärztinnen und Ärzte;
- individuelle Vorstellungen und Erwartungen der Patientinnen und Patienten.

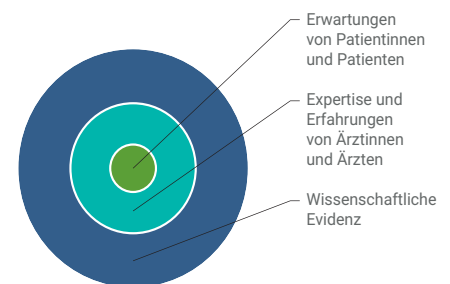


Abbildung 1: Sphären der evidenzbasierten Therapieentscheidung. Adaptiert nach [13].

Wegen weiterhin fehlender verlässlicher Daten zu einer Reihe komplementärmedizinischer Verfahren spielen insbesondere in der CAM die zwei letztgenannten „Evidenzsphären“ eine manchmal ungewollt dominante Rolle: Ärzte müssen in der verantwortlichen Einschätzung von Nutzen-Risiko-Profilen primär auf die eigene oder die Erfahrung von Kollegen sowie auf ihre medizinischen Grundkenntnisse zurückgreifen, um den Patienten bei der individuellen Einordnung von CAM-Verfahren beistehen zu können.

Komplementärmedizin

Tabelle 1: CAM-Verfahren im Nebenwirkungsmanagement und zur Rezidivprophylaxe. Adaptiert nach [10]. *AI* Aromatase-Inhibitoren, *DGE* Deutsche Gesellschaft für Ernährung, *TENS* transkutane elektrische Nervenstimulation, *WCRF* World Cancer Research Fund

Beschwerde Prä-/Postoperativ	CAM-Verfahren	Oxford LoE	Oxford GR	AGO
Prä-OP Angst	Hypnose	1b	B	+
Post-OP Schmerzen/Ängstlichkeit	Akupunktur	1b	B	+/- (kann)
Post-OP Übelkeit/Erbrechen	Akupunktur	2b	B	+
Post-OP Lymphödem	Körperliche Aktivität	1a	A	+
Post-OP Arm-/Schulterschmerz	Yoga	2b	C	+
Post-OP Schmerzen nach Mastektomie	Musiktherapie	2b	C	+/-
Beschwerde Toxizität	CAM-Verfahren	Oxford LoE	Oxford GR	AGO
Nebenwirkungen/QoL	Misteltherapie	1a	B	+/-
Risiko schwere Infektionen	Thymustherapie	2a	B	+/-
Radiodermatitis	Curcumin	1b	B	+/-
Übelkeit/Erbrechen	Ingwer	1b	C	+/-
Anthrazyklin/Cardiotoxizität	Verschiedene antioxidative Extrakte	2b	B	+/-
Radiodermatitis	Topisches Silymarin	3a	B	+/-
Fatigue, Schmerz, Angst, Nausea	Massage	1b	C	+/-
Beschwerde Nebenwirkungen	CAM-Verfahren	Oxford LoE	Oxford GR	AGO
CTX Übelkeit	Akupunktur/Akupressur	1b	B	+
Schmerzen	Tumor, AI-induzierte-Arthralgien, TENS	1b, 2a, 2b	B, B, D	+, +, +/-
Fatigue	Akupressur	1b	B	+
Angst und Depression	Akupunktur	2b	B	+
Menopausale Symp. Mamma	Akupunktur	1b	B	+
Leukopenie	Moxibustion	2b	B	+/-
CINP (Therapie)	Akupunktur	2b	B	+/-
Chron. Lymphödem nach MaCa	Akupunktur	2b	B	+/-
Verbesserung Behandlungsphase	CAM-Verfahren	Oxford LoE	Oxford GR	AGO
QoL, Fatigue, Schlaf, körperliche Leistung, Stress, Depression	Mindfulness-Based Stress Reduction (MBSR)	1a	A	+
QoL, Fitness, körperliche Leistung, Schlaf, Schmerz, Stress, Depression, Lymphödem	Körperliches Training/Sport (mind. 3-mal wöchentlich Ausdauer, in Kombination mit 2-mal wöchentlichem Gerätetraining)	1a	A	++
QoL, Angst, Übelkeit, psychische Belastung	Entspannungstechniken	2b	C	+/-
QoL, Fatigue, Schlaf, Angst, Stress, Depression	Yoga	1b	A	+
QoL, Fatigue, Stimmung	QiGong	2a	B	+/-
QoL, Muskelkraft, Schlaf	Tai-Chi	2a	B	+/-
Fatigue (RTX), Stress	Hypnose (+ kogn. Therapie)	1b	A	+
Chron. Lymphödem nach MaCa	Akupunktur	2b	B	+/-
Rezidivprävention (Mammakarzinom)	CAM-Verfahren	Oxford LoE	Oxford GR	AGO
DFS, OS (MaCa)	Körperliches Training/Sport (mind. 3-5 Stunden wöchentlich mäßiggradiges Ausdauertraining)	2a	A	++
Gesamtüberleben	Nikotin-/Alkoholreduktion	2b	A	++
Gesamtüberleben	Normalen BMI anstreben	1a	A	++
Gesamtüberleben	Mediterrane Kost (DGE-, WCRF-Empfehlungen)	2a	B	++
Gesamtüberleben	Diät-Extreme (etwa ketogene Ernährung)	2a	B	--
Rezidivprävention (MaCa)	CAM-Verfahren	Oxford LoE	Oxford GR	AGO
Gesamtüberleben	Antioxidantien	2a	B	+/-
	Vitamine (C, E, D)	2a	B	+/-
	Sojaprodukte	2a	B	+/-
	Traubensilberkerze	3b	C	+/-
	Grüner Tee	3a	C	+/-
	Sauerstoff- und Ozon-Therapie, Laetrile, Methadon	5, 1c, 5	D	--



Indikation von CAM in der Onkologie – die Beratungsstelle

Auch wenn eine der Stärken von CAM-Interventionen die Prävention ist (vor allem wegen der Einflussnahme auf den Lebensstil) [9], wenden sich Patienten in erster Linie zur Therapiebegleitung und mit Fragen zur Rezidivprophylaxe an das Tumorzentrum München. In Praxis kann den meisten Ratsuchenden mit praktischen und oftmals selbst durchführbaren Maßnahmen im Umgang mit den häufigsten Nebenwirkungen beigestanden werden. Oberste Maxime in den Beratungen ist, ausschließlich Maßnahmen zu vermitteln, die bei unklarem Wirksamkeitsprofil zumindest und mit höchster Wahrscheinlichkeit nicht schaden und insbesondere die onkologische Haupttherapie nicht konterkarieren.

Exemplarisch sei hier die äußerliche Anwendung von Olivenöl/Hanfamenöl-Zucker-Peelings (eventuell mit Beigabe von Cannabidiol-Öl 5%) genannt, mit der sich die Auswirkungen einer leichten CIPN (Chemotherapie-induzierten Polyneuropathie) lindern lassen. Bei einer mit starken Schmerzen einhergehenden CIPN kann zusätzlich eine Akupunkturserie erwogen werden, die bei fachgerechter Durchführung im Gesamtkontext der onkologischen Therapie als unproblematisch zu bewerten ist [10].

Evidenzbasierte Komplementärmedizin?

Ist im Lichte des bisher Gesagten eine evidenzbasierte Komplementärmedizin überhaupt möglich? Die Antwort lautet: Eindeutig ja. Zum einen sind für einige CAM-Verfahren mittlerweile schlüssige wissenschaftliche Handlungsanleitungen verfügbar, zum anderen sind die beschriebenen „Evidenzsphären“ (Abb. 1) wesentliche Elemente eines ärztlichen Settings, das sich im Rahmen der evidenzbasierten Medizin (EBM) bewegt. Dennoch, als zentraler Bestandteil der EBM zählt in der modernen, akademischen Medizin ausschließlich die wissenschaftliche Erkenntnislage.

Basierend auf den AGO-Empfehlungen und der zukünftigen S3-Leitlinie können heute schon einige in Deutschland relevante CAM-Therapieverfahren empfohlen oder erwogen werden. Darüber hinaus gibt es auch eindeutige Belege dafür, welche Verfahren nach dem

heutigen Stand des Wissens abzulehnen sind. In Tabelle 1 sind einige CAM-Ansätze mit ihrem Evidenzstatus aufgeführt. In Anbetracht der enormen Anzahl von Verfahren, die im weitesten Sinne CAM zuzuordnen sind, kann es hier nur bei einer Auswahl bleiben. Zur weiteren Orientierung empfiehlt sich das Studium der AGO-Empfehlungen [10] und der finalen S3-Leitlinie [12].

Auch eine disziplinierte Beachtung der AGO-Empfehlungen (wie auch der kommenden S3-Leitlinie) entlässt CAM-Therapeuten nicht aus der Verantwortung, sich fortlaufend ein eigenes Bild zur aktuellen Studienlage zu machen und sich dazu sowie zu den individuellen Patientenwünschen (auch im Sinne des Self-Empowerments) eine eigene Meinung zu bilden. Als Beispiel sei die Diskussion zu Daten einer nicht gänzlich in Abrede zu stellenden Verlängerung des Gesamtüberlebens durch Misteltherapie bei einzelnen Tumorentitäten genannt [1, 14].

Ein weiteres Beispiel sind die hochaktuellen Überlegungen zur Vitamin-D-Substitution, die eine Prognoseverbesserung zum Ziel hat. Aktuelle Daten weisen darauf hin, dass eine gute Vitamin-D-Versorgung das allgemeine Tumorzusatzrisiko um bis zu 13% senken kann [11]. Die S3-Leitlinie wird vermutlich immerhin konsensorientiert empfehlen, dass zum Erkennen von Mangelzuständen bei onkologischen Patienten 25-OH-Vitamin-D-Spiegelmessungen durchgeführt werden sollten [12].

Unterstützung für Patienten und ärztliche Kollegen

Die Beratungsstelle für Komplementärmedizin und Naturheilkunde des Tumorzentrums München [8] hat es sich zur Aufgabe gemacht, in dem von Unsicherheit geprägten Spannungsfeld von aktuell zugänglicher externer Evidenz, ärztlicher Expertise und Erwartungshaltung der Betroffenen möglichst konkret zu beraten. Ziel ist dabei, den Ansprüchen an praxisnahe EBM so gut wie möglich nachzukommen. Die Beratung (Behandlungen finden nicht statt) geschieht ideologisch und finanziell unabhängig und stets in Absprache mit den behandelnden Onkologen. Das Angebot wendet sich sowohl an Patienten und ihre Angehörigen als auch an ärztliche Kollegen. Interessierte Ärzte sind zudem eingeladen, sich in der TZM-Arbeitsgruppe „Komplementärmedizin“ weiter zu informieren. Sie bietet ein unabhängiges

Forum zur Fortbildung und zum kollegialen Austausch zu CAM in der Onkologie [7].

Fazit und Ausblick

Die Komplementärmedizin kann bei onkologischen Patienten vermutlich mehr Positives hinsichtlich Nebenwirkungsmanagement und Rezidivprophylaxe ausrichten als bisher bekannt war. Existierende und entstehende Leitlinien bieten eine gute Orientierungshilfe. Weiterhin bestehen jedoch große Lücken in der wissenschaftlichen Aufarbeitung vieler eingesetzter CAM-Verfahren.

Erfahrungsmmedizinische Therapieansätze haben in verantwortlicher Hand jedoch auch ihren Platz, solange sie der Maxime „schaden zumindest nicht“ folgen. Der kleinste gemeinsame Nenner muss sein, onkologische Patienten frühzeitig und offen auf CAM anzusprechen, um auf deren Einsatzmöglichkeiten, aber auch Risiken (etwa Wechselwirkungen) hinweisen zu können [12].

Das Tumorzentrum München steht sowohl für den kollegialen Austausch zu CAM als auch für eine unabhängigen Beratung von betroffenen Patienten zur Verfügung.

- [1] Horneber M, Ackeren G, Linde K, et al. (2008) Mistletoe therapy in oncology. Cochrane Database of Systematic Reviews; 2: CD 003297 | [2] https://cdn.pixabay.com/photo/2017/05/02/06/38/acupuncture-2277444_1280.jpg | [3] <https://www.aerzteblatt.de/archiv/18480/Naturheilkunde-im-19-Jahrhundert-Wir-duerfen-nicht-fanatich-sein> (aufgerufen 15.04.2021) | [4] <https://www.bmj.com/content/312/7023/71.full> (aufgerufen 15.04.2021) | [5] <https://www.internisten-im-netz.de/fachgebiete/komplementaermedizin/was-ist-naturheilkunde/klassifikation-der-naturheilverfahren.html> | [6] <https://www.internisten-im-netz.de/fachgebiete/komplementaermedizin/was-ist-naturheilkunde/naturheilkunde-komplementaermedizin.html> (aufgerufen 15.04.2021) | [7] <https://www.tumorzentrum-muenchen.de/aerzte/arbeitsgruppen/komplementaermedizin.html> (aufgerufen 15.04.2021) | [8] <https://www.tumorzentrum-muenchen.de/komplementaermedizin.html> (aufgerufen 15.04.2021) | [9] <https://www.wcrf.org/sites/default/files/german.pdf> (aufgerufen 15.04.2021) | [10] Janni W für die Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (2021) Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome. AGO-Empfehlungen 2021. Komplementäre Therapie, „Survivorship“. https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2021/Einzeldateien_Literatur/2021D_23_Komplementaermedizin_MASTER_final_20210302_inklRef.pdf (aufgerufen 15.04.2021) | [11] Keum N, Lee DH, Greenwood DC, et al. (2019) Vitamin D supplementation and total cancer incidence and mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Oncol*;30(5):733-743 | [12] Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Komplementärmedizin in der Behandlung von onkologischen PatientInnen, Langversion 1.01 – Konsultationsfassung, 2020, AWMF Registernummer: 032/0550L, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/komplementaermedizin/> (aufgerufen 15.04.2021) <https://www.bmj.com/content/312/7023/71.full> (aufgerufen 15.04.2021) | [13] Sackett DL, Rosenberg WMC, Gray JAM, et al. (1996) Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 312:71 | [14] Tröger W, Galun D, Reif M, et al. (2013) Viscum album [L.] extract therapy in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer: A randomised clinical trial on overall survival. *Eur J Cancer*;49(18):3788-97 | [15] Witt CM, Balneaves LG, Cardoso MJ, et al. (2017) A Comprehensive Definition for Integrative Oncology. *J Natl Cancer Inst Monogr*;52:lgx012

Highlights

2021 vom amerikanischen Krebskongress

Fortbildung des Comprehensive Cancer Center München



Virtuelles Symposium

Freitag, 18. Juni 2021

14:30 Uhr bis 19:30 Uhr

Samstag, 19. Juni 2021

8:30 Uhr bis 13:45 Uhr

**Jetzt anmelden: www.highlights2021.de
und 8 Fortbildungspunkte sichern!**

ÜBERLEBENSERWARTUNG NEU DEFINIERT

mit KEYTRUDA® als Schlüssel für immer mehr Indikationen!

Q3W*
200 mg

Q6W*
400 mg

KEYTRUDA® als Monotherapie schafft Freiräume durch 9 Infusionen im Jahr mit Q6W



www.keytruda.de

KEYTRUDA®
Pembrolizumab, MSD

Q3W = alle 3 Wochen; Q6W = alle 6 Wochen

KEYTRUDA® als Monotherapie bei Erwachsenen:

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

* Die empfohlene Dosis von KEYTRUDA® als Monotherapie beträgt 200 mg alle 3 Wochen oder 400 mg alle 6 Wochen als intravenöse Gabe über 30 Minuten.

KEYTRUDA® als Kombinationstherapie bei Erwachsenen:

k mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positiv Tumormutationen; **l** mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen NSCLC; **m** mit Axitinib zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms; **n** mit Platin- und 5-FU-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden oder nicht rezidivierenden rezidivierenden HNSCC mit PD-L1-kombiniertem positivem Score (CPS) ≥ 1

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



KEYTRUDA®

KEYTRUDA® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Wirkstoff: Pembrolizumab. **Zusatzstoffe:** Arzneil. wirts. Bestand.: 1 Durchstechfl. (4 ml) enth. 100 mg Pembrolizumab. 1 ml Konz. enth. 25 mg Pembrolizumab. **Sonst. Bestand.:** L-Histidin, L-Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Sacrose, Polysorbat 80 (E 433), Wasser für Injekt.-zwecke. **Anw.:** Als Monotherapie zur Behandl. d. fortgeschrittenen (nicht rezidivierenden od. metastasierenden) Melanoms b. Erw. Als Monotherapie zur adjuvanten Behandl. des Melanoms im Tumorstadium III m. Lymphknotenbeteilig. nach vollständ. Resektion bei Erw. Als Monotherapie zur Erstlinienbehandl. d. metastasierenden nicht-plattenepithelialen NSCLC m. PD-L1 exprimierenden Tumoren (Tumor Proportion Score [TPS] $\geq 50\%$) ohne EGFR- od. ALK-pos. Tumormutationen b. Erw. In Komb. m. Pemetrexed u. Platin-Chemotherapie zur Erstlinienbehandl. d. metastasierenden nicht-plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- od. ALK-pos. Tumormutationen b. Erw. In Komb. m. Carboplatin u. entweder Paclitaxel od. nab-Paclitaxel zur Erstlinienbehandl. d. metastasierenden plattenepithelialen NSCLC bei Erw. Als Monotherapie zur Behandl. d. lokal fortgeschrittenen od. metastasierenden NSCLC m. PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS $\geq 1\%$) nach vorheriger Chemother. b. Erw. Pat. m. EGFR- od. ALK-pos. Tumormutationen sollten vor Ther. ebenfalls eine auf diese Mutationen zielgericht. Ther. erhalten haben. Als Monotherapie zur Behandl. d. rezidivierenden od. refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms (HL) b. Erw. nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) u. einer Behandl. m. Brentuximab Vedotin (BV), od. nach Versagen einer Behandl. m. BV, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt. **Anw.:** Als Monotherapie zur Behandl. d. lokal fortgeschrittenen od. metastasierenden Urothelkarzinoms nach vorheriger Platin-basierter Ther. b. Erw. Als Monotherapie zur Behandl. d. lokal fortgeschrittenen od. metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erw., die nicht für e. Cisplatin-basierte Ther. geeignet sind u. deren Tumoren PD-L1 m. einem kombinierten positiven Score (CPS) ≥ 10 exprimieren. Als Monotherapie od. in Komb. m. Platin- u. 5-Fluorouracil(5-FU)-Chemotherapie zur Erstlinienbehandl. d. metastasierenden oder nicht rezidivierenden rezidivierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region (HNSCC) b. Erw. m. PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1). Als Monotherapie zur Behandl. d. rezidivierenden od. metastasierenden HNSCC m. PD-L1-exprimierenden Tumoren (TPS $\geq 50\%$) und einem Fortschreiten der Krebserkrank. während od. nach vorheriger Platin-basierter Ther. b. Erw. In Komb. m. Axitinib zur Erstlinienbehandl. d. fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (RCC) b. Erw. Als Monotherapie zur Erstlinienbehandl. d. metastasierenden Kolorektalkarzinoms (CRC) b. Tumoren m. hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) od. e. Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) b. Erw. **Gegenanz:** Überempf.-keit gg. d. Wirkstoff od. e. d. sonst. Bestand. **Vorsicht bei:** Schwere Einschränkung d. Nierenfunkt.; moderater od. schwerer Einschränkung d. Leberfunkt. Melanom d. Auges. Anamnese best. immunvermittelte Myokarditis. Behandl. nach Risikoabwägung b. Pat. m.: aktiven ZNS-Metastasen; ECOG-Performance-Status ≥ 2 ; HIV-, HBV-, od. HCV-Infekt.; aktiven, system. Autoimmunerkrank.; interstit. Lungenerkrank.; einer früheren Pneumonitis, d. system. Kortikoidbehandl. erforderte; schwerer Überempf.-keit gg. e. and. monoklonalen Antikörper in d. Anamnese; laufender Ther. m. Immunsuppressiva; schweren immunvermittelten Nebenw. unter Ipilimumab in d. Anamnese (jegliche Grad 4 od. Grad 3 Toxizität); d. eine Kortikosteroid-Behandl. über mehr als 12 Wo. erforderte (mehr als 10 mg/Tag Prednison od. Äquivalent in entspr. Dosierung); aktiv. Infekt.-erkrank.; Pat., d. unter vorhergeh. Krebsbehandl. m. immunstimulierenden Arzneimittel od. lebensbedroh. Nebenw. d. Haut hatten; Pat., d. ein solides Organtransplantat empfangen haben; Pat. m. allo-HSCT in Krankengesch. Hinw. zu Schwangersch./Stillzeit beachten. Unter den immunvermittelten Nebenw. waren schwere Fälle u. Todesfälle. **Zusätzl. bei HNSCC:** Pat. m. vorheriger Strahlenther. **Zusätzl. bei klass. HL:** Pat. ≥ 65 J. Pat. m. rezidivierendem od. refraktärem klassischen HL, für die aus and. Gründen als dem Versagen einer Salvage-Chemother. eine auto-SZT nicht in Frage kommt. Bei allo-HSCT bei klassischem HL nach Ther. m. Pembrolizumab sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung (GVHD u. schwere Lebervenenverschlusskrankheit als Komplikation beobachtet). **Zusätzl. bei rezidiertem Stadium-III-Melanom, MSI-H- od. dMMR-CRC, fortgeschrittenem RCC, Erstlinienbehandl. bei HNSCC:** Pat. ≥ 75 J. **Zusätzl. bei Urothelkarzinom n. vorh. Platin-basierter Ther.:** Pat. m. schlechterer Prognose u./od. aggressiv. Krankheitsverl. Bei Erstlinienbehandl. von NSCLC od. HNSCC m. PD-L1 exprimierenden Tumoren: Nutzen u. Risiko e. Komb. m. Chemother. im Vgl. zu Pembrolizumab Monotherapie abwägen. **Nebenw.:** Monother.: Sehr häufig: Anämie, Hypothyreose, Vermind. Appetit, Kopfschm., Dyspnoe, Husten, Diarrhö, Abdominalschm.; Übelk.; Erbr.; Obstipat. Hautausschlag; Pruritus, Muskuloskelett. Schm.; Arthralgie, Müdigk./Erschöpf.; Asthenie; Ödeme; Fieber. Häufig: Pneumonie, Thrombozytopenie, Lymphopenie, Neutropenie, Infusionsbed. Reakt. Hypothyreose; Psoriasis; Schwere Hautreakt.; akneiforme Dermatitis; Dermatitis; Ekzem; Erythem. Myositis; Arthritis; Tendosynovitis. Akutes Nierenvers.; Nephritis. Ödeme; grippeähn. Erkrank. Schüttelfrost. Alkal. Phosphatase im Blut erhöht; Hyperkalzämie; Bilirubin im Blut erhöht. Hypophyse; Hypoparathyreämie; Hypokaliämie; Hypokalzämie. Schlaflosigk. Schwindelgef.; periph. Neuropathie; Lethargie; Ge-

schmacksstör. Trock. Augen. Kardiale Arrhythmie (einschl. Vorhofflimmern). Hypertonie. Pneumonitis. Kolitis; Mundtrockenh. Schwere Hautreakt.; Erythem; trock. Haut; Vitiligo; Ekzem; Alopezie; akneiforme Dermatitis; Dermatitis. Schm. in d. Extremitäten; Myositis; Arthritis. Grippeähn. Erkrank.; Schüttelfrost. AST erhöht; ALT erhöht; ALT erhöht; ALT erhöht; ALT erhöht; ALT erhöht; Bilirubin im Blut erhöht; Kreatinin im Blut erhöht. **Gelegentl.:** Leukopenie; Eosinophilie. Sarkoidose. Nebenniereninsuff.; Hypophysitis. Typ-1-Diabetes-mellitus. Epilepsie. Uveitis. Myokarditis; Perikarderguss; Perikarditis. Pankreatitis; gastrointestinale Ulzeration. Hepatitis. Lichenoides Keratose; Psoriasis; Papeln; Änd. d. Haarfarbe. Tendosynovitis. Nephritis. Amylase erhöht. **Selten:** Immnthrombozytopenie; hämolyt. Anämie; isolierte aplast. Anämie; hämophagozytische Lymphohistiocytose. Enzephalitis; Guillain-Barré-Syndrom; Myelitis; Myasthenie-Syndrom; Meningitis (aseptisch). Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom. Vaskulitis. Dünn-darmperforation. TEN; SJS; Erythema nodosum. Sjögren-Syndrom. **Nicht bekannt:** Abstoßung e. soliden Organtransplantats. **Zusätzl.:** Hinw. zu Abw. bei Laborwerten beachten. **B. Komb. m. Chemother.:** Sehr häufig: Anämie; Neutropenie; Thrombozytopenie. Hypokaliämie; vermind. Appetit. Schwindelgef.; Kopfschm.; periphere Neuropathie; Geschmacksstör. Dyspnoe; Husten. Diarrhö; Übelk.; Erbr.; Obstipat.; Abdominalschm. Hautausschl.; Alopezie; Pruritus. Muskuloskelett. Schm.; Arthralgie. Müdigk./Erschöpf.; Asthenie; Fieber; Ödeme. Kreatinin im Blut erhöht. Häufig: Pneumonie. Febrile Neutropenie; Leukopenie; Lymphopenie. Infusionsbed. Reakt. Hypothyreose; Hypertyreose. Hypoparathyreämie; Hypokalzämie. Schlaflosigk. Lethargie. Trock. Augen. Kardiale Arrhythmie (einschl. Vorhofflimmern). Hypertonie. Pneumonitis. Kolitis; Mundtrockenh. Schwere Hautreakt.; Erythem; trock. Haut. Myositis; Schm. in d. Extremitäten; Arthritis. Nephritis; akutes Nierenvers. Schüttelfrost; grippeähn. Erkrank. Hyperkalzämie; ALT erhöht; AST erhöht; alkal. Phosphatase im Blut erhöht. **Gelegentl.:** Hypophysitis; Thyreoiditis; Nebenniereninsuff. Typ-1-Diabetes-mellitus. Epilepsie. Perikarderguss. Vaskulitis. Pankreatitis; gastrointestinale Ulzeration. Hepatitis. Psoriasis; akneiforme Dermatitis; Dermatitis; Vitiligo; Ekzem. Tendosynovitis. Bilirubin im Blut erhöht; Amylase erhöht. **Selten:** Eosinophilie. Myokarditis; Perikarditis. Änd. d. Haarfarbe; lichenoides Keratose; Papeln. Sjögren-Syndrom. **Zusätzl.:** Hinw. zu Abw. bei Laborwerten beachten. **B. Komb. m. Axitinib:** Sehr häufig: Hypertyreose; Hypertyreose. Vermind. Appetit. Kopfschm.; Geschmacksstör. Hypertonie. Dyspnoe; Husten; Dysphonie. Diarrhö; Abdominalschm.; Übelk.; Erbr.; Obstipat. Palmar-plantares Erythrodyasästhesie-Syndr.; Hautausschl.; Pruritus. Muskuloskelett. Schm.; Arthralgie; Schm. in d. Extremitäten. Müdigk./Erschöpf.; Asthenie; Fieber. ALT erhöht; AST erhöht; Kreatinin im Blut erhöht. Häufig: Pneumonie. Anämie; Neutropenie; Leukopenie; Thrombozytopenie. Infusionsbed. Reakt. Hypophysitis; Thyreoiditis; Nebenniereninsuff. Hypokalzämie; Hypoparathyreämie; Hypokalzämie. Schlaflosigk. Schwindelgef.; Lethargie; periphere Neuropathie. Trock. Augen. Kardiale Arrhythmie (einschl. Vorhofflimmern). Pneumonitis. Kolitis; Mundtrockenh. Hepatitis. Schwere Hautreakt.; akneiforme Dermatitis; Dermatitis; Ekzem; Erythem. Myositis; Arthritis; Tendosynovitis. Akutes Nierenvers.; Nephritis. Ödeme; grippeähn. Erkrank. Schüttelfrost. Alkal. Phosphatase im Blut erhöht; Hyperkalzämie; Bilirubin im Blut erhöht. **Gelegentl.:** Lymphopenie; Eosinophilie. Typ-1-Diabetes-mellitus. Myasthenie-Syndrom. Uveitis. Myokarditis. Pankreatitis; gastrointestinale Ulzeration. Änd. d. Haarfarbe; lichenoides Keratose; Papeln; Psoriasis; Vitiligo. Sjögren-Syndrom. Amylase erhöht. **Zusätzl.:** Hinw. zu Abw. bei Laborwerten beachten. **Warnhinw.:** Nicht schüttdeln. **Hinw.:** Untersuch. der PD-L1-Tumor-Expression mittels eines validierten Tests bei Pat. m. NSCLC, HNSCC od. zuvor unbehandeltem Urothelkarzinom. Untersuch. des MSI-H/dMMR-Tumorstatus mittels eines validierten Tests b. Pat. m. CRC. Zuverlässige Verhütungsmethode b. Frauen im gebärf. Alter währ. Behandl. u. bis min. 4 Mon. nach letzter Dosis. **Verschreibepflichtig.** Stand: 01/2021a

Bitte lesen Sie vor Verordnung von KEYTRUDA® die Fachinformation!

Pharmazeutischer Unternehmer:
Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Niederlande
Lokaler Ansprechpartner:
MSD Sharp & Dohme GmbH
Lindenplatz 1
85540 Haar

MSD
Infocenter

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

RCN: 000015708-DE; 000019693-DE

Sehr geehrte Kolleginnen und Kollegen,

die alljährlich etwa zur Jahresmitte stattfindende Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology (ASCO) ist das weltweit größte Forum zur Präsentation und Diskussion klinisch-wissenschaftlicher Entwicklungen im Bereich Onkologie. Seit dem letzten Jahr lässt sich das fünftägige Kongressprogramm auch online verfolgen, und auch 2021 werden Poster und Präsentationen sowie Educational Symposia zu allen wichtigen Themen über das Internet erreichbar sein.

Trotz dieses im Vergleich zur Präsenzveranstaltung sicher niedrighschwelligeren Angebots ist es manchmal nicht einfach, den Blick für das Wesentliche zu behalten und gerade die Entwicklungen zu verfolgen, die klinisch relevant sind und Auswirkungen auf unsere tägliche Arbeit haben. Das Comprehensive Cancer Center München (CCC München) präsentiert deshalb auch in diesem Jahr die Highlights vom amerikanischen Krebskongress, und zwar ebenfalls in einem einfachen digitalen Format, in dem sichergestellt ist, dass Sie als Teilnehmende genau das erfahren, wofür Sie sich interessieren.

Referierende und Vorsitzende dieses Symposiums sind Experten vom Klinikum rechts der Isar der TU München und vom LMU Klinikum, also den beiden universitären Institutionen, die ihre onkologische Expertise im CCC München gebündelt haben. Wir laden Sie ein, sich unter www.highlights2021.de zu registrieren, um dann am 18. und 19. Juni 2021 bei den „Highlights vom amerikanischen Krebskongress 2021“ dabei sein zu können. Wir freuen uns auf erkenntnisreiche virtuelle Begegnungen und anregende Diskussionen.



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



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

<u>Programm</u>	<u>Seite 20</u>
<u>Vorsitzende und Referierende</u>	<u>Seite 21</u>
<u>Sponsoren und Aussteller</u>	<u>Seite 22</u>

Registrierung und Anmeldung

Für Ihre Teilnahme an den digitalen Highlights 2021 vom amerikanischen Krebskongress ist eine Registrierung und Anmeldung auf unserer Website www.highlights2021.de notwendig. Nach Ihrer Registrierung erhalten Sie einen persönlichen Zugangscode. Wenige Tage vor der Veranstaltung erinnern wir Sie per E-Mail an die Highlights 2021. Auch die Teilnehmerzertifikate der Bayerischen Landesärztekammer können wir nur dann versenden, wenn Sie angemeldet sind und tatsächlich teilnehmen.

Veranstalter und wissenschaftlich Verantwortliche

Wissenschaftliche Initiatoren der Highlights 2021 sind die Direktoren des Comprehensive Cancer Center München, die auch das Programm und die Auswahl der Referierenden verantworten.

Veranstalter der Highlights 2021 ist die LUKON Gesundheitskommunikation in der LUKON Verlagsgesellschaft mbH, Landsberger Straße 480 a, 81241 München. Auf www.highlights2021.de finden sich regelmäßig aktualisierte Informationen. Für die Beantwortung von Fragen steht Kirsten Wengmann zur Verfügung: K.Wengmann@Lukon.de; 089-76 77 38 24.

PROGRAMM

Freitag, 18. Juni 2021

14:30 Uhr Eröffnung der Industrieausstellung

15:00 Uhr Begrüßung
Prof. V. Heinemann,
Direktor des CCC München^{LMU}

15:10 Uhr Urogenitale Tumoren

Vorsitz: Prof. B. Schlenker, Dr. R. Tauber

15:10 Uhr Nieren-/Harnblasenkarzinom | Dr. R. Tauber

15:30 Uhr Prostatakarzinom | Dr. J. Casuscelli

15:50 Uhr Maligne Hauttumoren

Vorsitz: Priv.-Doz. Dr. Posch

15:50 Uhr Malignes Melanom | Prof. L. Heinzerling

16:10 Uhr Sarkome

Vorsitz: Dr. C. Knebel

16:10 Uhr GIST-Tumoren und Weichgewebesarkome
Prof. L. Lindner

16:30 Uhr Kopf-Hals-Tumoren

Vorsitz: Prof. M. Canis

16:30 Uhr HNO-Tumoren | Prof. B. Wollenberg

16:50 Uhr Pause mit Besuch der Industrieausstellung

17:20 Uhr Neuroonkologische Tumoren

Vorsitz: Prof. B. Meyer

17:20 Uhr Neuroonkologische Tumoren | Prof. N. Thon

17:40 Uhr Endokrine Tumoren

Vorsitz: Dr. A. von Werder

17:40 Uhr Neuroendokrine Tumoren
Prof. C. Auernhammer

17:55 Uhr Schilddrüsenkarzinom | Prof. C. Spitzweg

18:10 Uhr Aktuelle Highlights

Vorsitz: Prof. V. Heinemann, Prof. H. Algül

19:30 Uhr Ende des ersten Kongresstages

Samstag, 19. Juni 2021

08:30 Uhr Eröffnung der Industrieausstellung

09:00 Uhr Begrüßung
Prof. H. Algül,
Direktor des CCC München^{TUM}

09:10 Uhr Mammakarzinom

Vorsitz: Dr. S. Kahlert (angefragt),
Dr. S. Paepke (angefragt)

09:10 Uhr Frühes Mammakarzinom
Dr. T. Degenhardt

09:30 Uhr Metastasiertes Mammakarzinom
Dr. J. Ettl

09:50 Uhr Gynäko-Onkologie

Vorsitz: Prof. M. Kiechle, Prof. S. Mahner

09:50 Uhr Ovarialkarzinom
Dr. A. Burges

10:10 Uhr Endometrium- und Zervixkarzinom
Priv.-Doz. Dr. H. Bronger

10:30 Uhr Pause mit Besuch der Industrieausstellung

11:00 Uhr Gastrointestinale Tumoren

Vorsitz: Prof. H. Algül, Prof. V. Heinemann

11:00 Uhr Ösophagus und Magen
Prof. S. Lorenzen

11:20 Uhr Pankreas-/Gallenwegstumoren
Prof. M. Reichert

11:40 Uhr Hepatozelluläres Karzinom
Prof. E. De Toni

12:00 Uhr Kolorektales Karzinom
Prof. V. Heinemann

12:20 Uhr Thorakale Tumoren

Vorsitz: Prof. H. Hoffmann,
Priv.-Doz. Dr. A. Tufman

12:20 Uhr Perioperative Therapie | Dr. F. Schneller

12:40 Uhr Erstlinientherapie | Priv.-Doz. Dr. A. Tufman

13:00 Uhr Rezidivtherapie | Priv.-Doz. Dr. N. Reinmuth

13:20 Uhr Abschlussdiskussion und Schlusswort

13:45 Uhr Ende der Veranstaltung

Vorsitzende

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

[1] Prof. Dr. med. Hana Algül
Comprehensive Cancer CenterTUM

[2] Prof. Dr. med. Hans Hoffmann
Sektion Thoraxchirurgie

[3] Prof. Dr. med. Marion Kiechle
Frauenklinik und Poliklinik

[4] Dr. med. Carolin Knebel
Klinik und Poliklinik für Orthopädie
und Sportorthopädie

[5] Prof. Dr. med. Bernhard Meyer
Neurochirurgische Klinik und Poliklinik

[6] Dr. med. Dipl.-Med. Stefan Paepke
Interdisziplinäres Brustzentrum

[7] Dr. med. Robert Tauber
Urologische Klinik und Poliklinik

[8] Dr. med. Alexander von Werder
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II

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

[9] Prof. Dr. med. Martin Canis
Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-
Ohren-Heilkunde, Klinikum der
Universität München

[10] Prof. Dr. med. Volker Heinemann
Comprehensive Cancer Center^{LMU},
Medizinische Klinik und Poliklinik III

[11] Dr. med. Steffen Kahlert
Brustzentrum der LMU

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

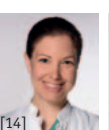
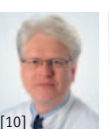
[13] Prof. Dr. med. Boris Schlenker
Urologische Klinik und Poliklinik

**LMU Klinikum, Campus Innenstadt,
Ziemssenstraße 1, 80336 München**

[14] Priv.-Doz. Dr. med. Amanda Tufman
Medizinische Klinik und Poliklinik V

**TU München, Biedersteiner Straße 29,
80802 München**

[15] Priv.-Doz. Dr. med. Christian Posch
Klinik und Poliklinik für Dermatologie
und Allergologie am Biederstein



Referierende

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

[16] Priv.-Doz. Dr. Holger Bronger
Frauenklinik und Poliklinik

[17] Dr. med. Johannes Ettl
Frauenklinik und Poliklinik

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

[19] Prof. Dr. med. Maximilian Reichert
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II

[20] Dr. med. Folker Schneller
III. Medizinische Klinik

[21] Dr. med. Robert Tauber
Urologische Klinik und Poliklinik

[22] Prof. Dr. med. Barbara Wollenberg
Klinik und Poliklinik für Dermatologie,
Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde

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

[23] Prof. Dr. med. Christoph Auernhammer
Medizinische Klinik und Poliklinik IV

[24] Dr. med. Alexander Burges
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde
und Geburtshilfe

[25] Dr. med. Jozefina Casuscelli
Urologische Klinik und Poliklinik

[26] Prof. Dr. med. Enrico De Toni
Medizinische Klinik II

[27] Dr. med. Tom Degenhardt
Klinik und Poliklinik für
Frauenheilkunde und Geburtshilfe

[28] Prof. Dr. med. Volker Heinemann
Comprehensive Cancer Center^{LMU},
Medizinische Klinik und Poliklinik III

[29] Prof. Dr. med. Lars Lindner
Medizinische Klinik und Poliklinik III

[30] Prof. Dr. med. Christine Spitzweg
Medizinische Klinik und Poliklinik IV

[31] Prof. Dr. med. Niklas Thon
Neurochirurgische Klinik und Poliklinik

**LMU Klinikum, Campus Innenstadt,
Frauenlobstraße 9-11, 80337 München**

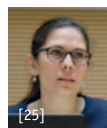
[32] Prof. Dr. med. Lucie Heinzerling
Klinik und Poliklinik für Dermatologie

**LMU Klinikum, Campus Innenstadt,
Ziemssenstraße 1, 80336 München**

[33] Priv.-Doz. Dr. med. Amanda Tufman
Medizinische Klinik und Poliklinik V

**Asklepios Fachkliniken München-Gauting,
Robert-Koch-Allee 2, 82131 Gauting**

[34] Priv.-Doz. Dr. med. Niels Reinmuth
Thorakale Onkologie



Highlights

2021 vom amerikanischen Krebskongress

DIGITAL und doch dicht dran

Wir danken unseren Sponsoren für die freundliche Unterstützung der Highlights 2021.

6.000,00 €	MSD Sharp & Dohme GmbH		
4.500,00 €	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG		
2.400,00 €	Alexion Pharma Germany GmbH		
2.300,00 €	Amgen GmbH		
2.300,00 €	Seagen Germany GmbH		
2.100,00 €	SERVIER Deutschland GmbH		
1.900,00 €	Daiichi Sankyo Deutschland GmbH		
1.900,00 €	Merck Serono GmbH		
1.800,00 €	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG		
1.800,00 €	Boehringer Ingelheim		
1.800,00 €	Janssen-Cilag GmbH		
1.800,00 €	Lilly Deutschland GmbH		
1.800,00 €	Pfizer Pharma GmbH		
1.800,00 €	Roche Pharma AG		
1.800,00 €	Sirtex Medical Europe GmbH		
1.800,00 €	Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co.KG		



Stand bei Drucklegung am 18. Mai 2021. Die Offenlegung der Unterstützung erfolgt gemäß erweiterter Transparenzvorgabe des FSA-Kodex Fachkreise (§20, Absatz 5). Die Sponsoren erhalten die Möglichkeit, sich im Rahmen der Fortbildungsveranstaltung mit einem virtuellen Stand und Informationsmaterialien zu präsentieren. Eine ständig aktualisierte Sponsorenliste wird unter www.highlights2021.de/sponsoren veröffentlicht.

Multiples Myelom



Prof. Dr. med. Sebastian Theurich

Medizinische Klinik und Poliklinik III,
LMU Klinikum München

Die Therapielandschaft beim multiplen Myelom hat sich in den letzten Jahren dramatisch verändert, und dieser Trend hält weiter an. So haben sich für Myelom-Patienten verbesserte Therapieoptionen ergeben, für Ärzte besteht die Herausforderung in der situativ bestmöglichen Therapieauswahl. In diesem Übersichtsartikel wird auf die wichtigsten Neuerungen der letzten Zeit eingegangen und eine kurz gefasste Orientierungshilfe angeboten.

Therapie-Indikation, SLiM-CRAB-Kriterien und Smouldering Myelom

Im Jahr 2014 wurden durch die International Myeloma Working Group (IMWG) die Diagnosekriterien und die Trigger für eine Therapie-Indikation geändert; indirekt wurde damit auch eine weitere Abgrenzung des Smouldering Myeloms von der monoklonalen Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) vorgenommen. Zusätzlich zu den klassischen CRAB-Kriterien – Hyperkalzämie, Niereninsuffizienz, Anämie, Knochenläsionen – wurden hier Biomarker hinzugenommen, die ein behandlungsbedürftiges Myelom definieren [1]:

- Knochenmarkinfiltration >60%,
- Quotient involvierte/nicht-involvierte freie Leichtkette im Serum ≥ 100 ,
- mehr als 1 fokale Knochenläsion (>5mm im MRT).

Allerdings ist die Erfüllung eines einzigen Biomarkers nicht zwangsläufig eine Therapie-Indikation und muss in den klinischen Kontext gestellt werden. Denn die Transformationsrate von Patienten, die einen der neuen Myelom-definierenden Biomarker aufweisen (aber keine CRAB-Kriterien), liegt nach 2 Jahren zwischen 55% und 94%, sodass in diesen Einzelfällen sowohl eine Watchful-waiting-Strategie mit engmaschigen Kontrolluntersuchungen als auch die Einleitung einer Therapie zu vertreten ist. Seitens der IMWG wird bei Erreichen der vor-

genannten Kriterien eine Therapie-Einleitung empfohlen, Daten prospektiver Studien zum positiven Einfluss einer frühzeitigen Therapie auf Überlebenszeit und Lebensqualität liegen allerdings bislang noch nicht vor.

Tabelle 1: SLiM-CRAB-Kriterien der IMWG. Adaptiert nach [1].

Plasmazellinfiltration von mehr als 10% und einer der folgenden Punkte:

- erhöhter Serum-Kalzium-Spiegel (Calcium): >0,25 mmol/l oberhalb des oberen Normwertes oder >2,75 mmol/l,
- Niereninsuffizienz (Renal): Kreatinin-Clearance <40ml/min oder Serum-Kreatinin-Wert >2,0 mg/dl,
- Anämie (Anemia): Hb-Wert >2,0 g/dl unterhalb des unteren Normwertes oder <10 g/dl,
- Skelettkomplikationen (Bone): Osteolyse(n),
- klonale Plasmazellen im Knochenmark $\geq 60\%$ (Sixty),
- freie Leichtketten-Ratio (betroffen/nicht betroffen) ≥ 100 (Light Chains) und Absolutwert >100mg/L,
- >1 fokale Läsion (>5mm) in der Ganzkörper-MRT-Bildgebung.

Das schwelende (smouldering) Myelom (SM) wird nach den vorgenannten IMWG-Kriterien diagnostiziert und spiegelt gewissermaßen eine Übergangsphase zwischen MGUS und symptomatischem Myelom wider. Allerdings stellt das SM eine durchaus heterogene Entität mit indolentem Langzeitverlauf, aber auch hochdynamischem Progress in ein symptomatisches Myelom dar.

Diese große klinische Bandbreite bedeutet eine echte Herausforderung für das klinische Management. In der QuiRedex-Studie wurde der Einsatz einer frühzeitigen Lenalidomid-Monotherapie versus watch and wait bei Hochrisiko-SM-Patienten überprüft, und es konnte ein Vorteil sowohl in Bezug auf die Progression als auch auf das Gesamtüberleben der Lenalidomid-behandelten Patienten gezeigt werden [2]. Da in dieser Studie jedoch auch teils wenig sensitive radiologische Untersuchungen angewendet wurden, ließ

sich der Verdacht, dass auch symptomatische Myelom-Patienten eingeschlossen waren, nicht ausräumen. Daher wurde Lenalidomid in dieser Indikation nicht zugelassen. So stellt der klinische Standard bei Patienten mit SM außerhalb von Studien derzeit immer noch die engmaschige Verlaufskontrolle dar, und es gibt derzeit noch keine Medikamentenzulassung in dieser Indikation.

In der Absicht, die Risikoabschätzung beim SM besser durchführen zu können, wurde im Jahr 2020 auf Basis einer international angelegten, großen Analyse (2000 Patienten, 75 Myelomzentren, 23 Länder) ein neues, alltagstaugliches Modell zur Risikostratifizierung entwickelt: die sogenannte 2/20/20-Regel. Sie beruht auf den folgenden Faktoren, die das Progressionsrisiko in ein behandlungsbedürftiges Myelom besonders gut vorhergesagt haben [3]:

- Serum-M-Protein >2g/dl,
- Freie-Leichtketten-Quotient >20 und eine
- Plasmazell-Knochenmarkinfiltration >20%.

Man darf erwarten, dass sich die Therapieempfehlungen in naher Zukunft auch beim SM ändern werden, und zwar zugunsten einer frühzeitigen Intervention bei Hochrisiko-SM-Patienten.

Erstlinientherapie für intensiv behandelbare Patienten

Bei Patienten, die für eine intensive Therapie grundsätzlich infrage kommen, stellt die Induktionstherapie, gefolgt von autologer Stammzellapherese und Hochdosis-Melphalan-Therapie (HD-Mel) mit anschließender autologer Stammzelltransplantation (ASZT) nach wie vor den klinischen Standard dar. Ebenso ist die Erhaltungstherapie mit Lenalidomid, für die in Metaanalysen nahezu eine Verdopplung der Überlebenszeit gezeigt wurde, bei fehlenden Kontraindikationen als Standard akzeptiert [4].



Geändert hat sich jedoch die Zusammensetzung der Induktionstherapie, die in Deutschland über viele Jahre nach dem VCD-Schema (Bortezomib, Cyclophosphamid, Dexamethason) gegeben wurde und mittlerweile durch die Neuzulassung der Kombination aus Proteasom-Inhibitor, IMiD und CD38-Antikörper, genauer: Dara-VTd (Bortezomib, Thalidomid, Dexamethason, Daratumumab) herausgefordert wird. Basis der Zulassung war die CASSIOPEIA-Studie, in der die Dara-VTd-Therapie der alleinigen Gabe von VTd 100 Tage nach ASZT überlegen war: 29% der mit Dara-VTd behandelten Patienten zeigten zu diesem Zeitpunkt ein tiefes Ansprechen in Form einer stringenten CR nach der Konsolidierung, während dieser Anteil bei mit VTd allein behandelten Patienten lediglich 20% betrug: OR 1,6; 95%CI 1,21–2,12; $p=0,001$. Der Anteil der Patienten, die mindestens eine CR oder ein besseres Ansprechen erreichten, war mit 39% unter D-VTd gegenüber 26% unter VTd allein signifikant erhöht ($p<0,0001$). Das mediane PFS wurde in beiden Armen nicht erreicht, aber es ergab sich ein signifikanter PFS-Vorteil für den Dara-VTd-Arm gegenüber dem VTd-Arm: HR 0,47; 95%CI 0,33–0,67; $p<0,0001$ [5].

Kritisch diskutiert wurde die Studie hierzu insbesondere aufgrund der als niedrig empfundenen berichteten Neurotoxizitätsrate, wegen einer Reduktion der Zahl apheresierbarer Stammzellen und weil etwa 20% der Patienten zur erfolgreichen Stammzellmobilisierung Plerixafor benötigten. All dies hat sich in einer Folgeuntersuchung jedoch nicht auf die Transplantierbarkeit oder das Engraftment ausgewirkt, sodass die Therapie in dieser Hinsicht als sicher angesehen werden kann [6].

In der derzeitigen COVID-Pandemie könnten allerdings resultierende logistische Aspekte (wiederholte Mobilisierungstherapien/Apheresen) ebenso wie Fragen zur praktischen Durchführbarkeit und zur notwendigen Frequenz von Praxis- oder Klinikbesuchen Argumente dafür sein, eine etablierte Dreierkombinationstherapie zu erwägen. Als eine alternative Dreierkombination zu VCD ist die Kombination von Bortezomib/Thalidomid/Dexamethason (VTD) zugelassen. Diese war dem VCD-Schema hinsichtlich des Ansprechens in mehreren Studien und Metaanalysen überlegen [7]. Allerdings liegen hierfür keine vergleichenden Analysen zu PFS oder OS nach Hochdosistherapie vor. Trotz der Zulassung wird VTD in Deutschland

aufgrund des Nebenwirkungsspektrums, insbesondere der recht hohen Polyneuropathie-Rate, nur selten verwendet.

In jedem Fall aber hat die Zulassung der Viererkombination Dara-VTD für intensiv behandelbare Myelom-Patienten in der Induktionsphase eine neue Ära eingeläutet. Aktuelle Studien der deutschen Myelom-Studiengruppen (GMMG und DSMM) überprüfen derzeit ebenfalls intensiviertere Kombinationstherapiekonzepte im Rahmen der HD-7-Studie (Lenalidomid, Bortezomib, Dexamethason, Isatuximab) und der DSMM-XVII-Studie (Carfilzomib, Lenalidomid, Dexamethason, Elotuzumab).

Unverändert hoher Stellenwert der HDT/ASZT

Auch im Kontext der neuen, hoch effektiven konventionellen Therapieoptionen haben randomisierte Studien den unverändert hohen Stellenwert der Hochdosistherapie für das Erreichen einer tiefen Remission und einer langen progressionsfreien Zeit wiederholt belegt. Ganz aktuell beispielsweise die FORTE-Studie, für die ein Update bei der ASH-Jahrestagung 2020 präsentiert wurde. FORTE prüfte die Sicherheit und Wirksamkeit des Proteasom-Inhibitors Carfilzomib in Kombination mit entweder Lenalidomid/Dexamethason (KRd) oder Cyclophosphamid/Dexamethason (KCd), jeweils gefolgt von HD-Mel und ASZT versus einer Behandlung mit KRd. Sekundäres Ziel der Studie war der Vergleich von Carfilzomib/Lenalidomid versus Lenalidomid allein in der Erhaltungstherapie.

An der Studie nahmen 474 MM-Patienten teil, die für eine Transplantation infrage kamen und <65 Jahre alt waren. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit ab der ersten Randomisierung (Induktionstherapie) von 45 Monaten wurde das mediane PFS mit KRd ASZT nicht erreicht, das mediane PFS mit KRd12 betrug 57 Monate und mit KCd ASZT 53 Monate. Die jeweiligen Hazard Ratios sind die folgenden [8]:

- KRd ASZT versus KCd_ASZT: HR 0,53; $p<0,001$,
- KRd ASZT versus KRd12: HR 0,64; $p=0,023$,
- KRd12 versus KCd ASZT: HR 0,82; $p=0,262$.

Somit unterstreicht die FORTE-Studie den Stellenwert der HD-Mel-Therapie als weiterhin gültigen Therapiestandard und integralen

Bestandteil der Erstlinientherapie bei entsprechend geeigneten Myelom-Patienten.

Erstlinientherapie für nicht intensiv behandelbare Patienten

Bei Patienten, die nicht für eine HD-Mel-Therapie infrage kommen, hat sich in der jüngsten Vergangenheit in mehreren randomisierten Studien gezeigt, dass Dreier- und sogar Viererkombinationstherapien bestehend aus einem CD38-Antikörper plus X verträglich und auch über Myelom-Risikogruppen hinweg wirksam sind.

- ALCYONE ist die Zulassungsstudie für Dara-VMP (Daratumumab, Bortezomib, Melphalan, Dexamethason) [9];
- MAIA ist die Zulassungsstudie für Dara-Rd (Daratumumab, Lenalidomid, Dexamethason) [10].

Beide Kombinationen sind für die Erstlinientherapie zugelassen und stellen hochwirksame Optionen dar. Die logistischen Anforderungen und auch das Risiko einer Hämatotoxizität bei Dara-VMP gilt es in der klinischen Praxis abzuwägen.

Rezidivtherapie

Das Patientenkollektiv in der Rezidivsituation ist aufgrund zunehmenden Alters und des vorangegangenen Krankheits- und Therapieverlaufs sehr heterogen. Insbesondere durch die Zulassung neuer zielgerichteter Substanzen bieten sich hier zahlreiche Therapieoptionen, die an die individuelle Situation angepasst werden sollten. Durch die in diesem Jahr erwartete Zulassung der ersten CAR-T-Zelltherapie für Patienten mit refraktärem, rezidiviertem Myelom eröffnen sich weitere hochinteressante Optionen.

Bei der Auswahl der Rezidivtherapie spielen Patienten- und Krankheitscharakteristika, aber auch die vorherige Therapie, das Ansprechen und die Verträglichkeit der Vorbehandlung jeweils eine zentrale Rolle. Allgemein wird empfohlen, Dreifachtherapien gegenüber Zweifachkombinationen zu bevorzugen, da sie wirksamer sind. Allerdings können gebrechliche Patienten auch mit einer Zweifachkombination erfolgreich behandelt werden. Im Folgenden sind aufgrund der Fülle der Therapieoptionen nur die neuesten Zulassungen und zukünftige T-Zell-basierte Behandlungen aufgeführt.

Multiplres Myelom

Neue CD38-Antikörper

Auf Basis der IKEMA-Studie wurde der CD38-Antikörper Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason (Isa-Kd) kürzlich für die Behandlung von Patienten mit einem rezidierten Myelom zugelassen. Die Vollpublikation der bei der ASH-Jahrestagung präsentierten Ergebnisse wird in Kürze erwartet [15].

Antikörper-Wirkstoff-Konjugate

Der humanisierte monoklonale Antikörper Belantamab Mafodotin ist gegen das BCMA-Antigen gerichtet und mit dem Mitosehemmstoff Monomethyl-Auristatin-F (MMAF) gekoppelt. Die Ergebnisse der Studie DREAMM-2 führten 2020 zur Zulassung in der EU, und zwar als Monotherapie bei rezidiertem Myelom ab der fünften Therapielinie. Die Ansprechrate betrug 34% bei einem stark vorbehandelten Patientenkollektiv [11].

Als häufige, teils therapielimitierende Nebenwirkungen wurden eine Thrombozytopenie und die Substanz-spezifische Keratopathie beobachtet. Letztere trat in der Studie bei bis zu 75% der Patienten auf, war in der Regel aber transient und meist vollständig reversibel. Patienten müssen über diese besondere Nebenwirkung, die subjektiv durchaus als sehr unangenehm empfunden werden kann, aufgeklärt werden und sich vor Einleitung der Therapie und auch währenddessen regelmäßigen augenärztlichen Untersuchungen unterziehen.

Bispezifische Antikörper und CAR-T-Zelltherapie

T-Zell-basierte Konzepte stellen innovative und hochattraktive Therapieansätze in der Hämatologie dar und werden derzeit auch für das multiple Myelom entwickelt. Bispezifische, T-Zell-involvierende monoklonale Antikörper (BiTEs) sind gentechnisch so modifiziert, dass sie einerseits über den CD3-Rezeptor T-Zellen binden und andererseits ein Tumorantigen (wie BCMA beim Myelom) erkennen können. So kommt es zu einer Annäherung und Aktivierung von T-Zellen im direkten Kontakt mit Myelomzellen (Abb. 1).

Derzeit befindet sich eine Vielzahl von BiTEs in der klinischen Entwicklung, aber bislang wurde noch kein BiTE für die Therapie des Myeloms zugelassen. Der erste Vertreter war

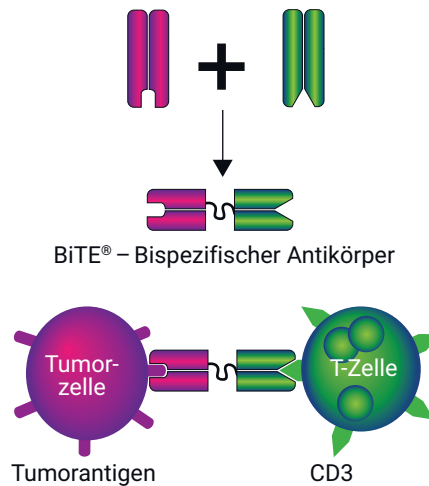


Abbildung 1: Bispezifische Antikörper stellen wie ein Adapter die Verbindung zwischen T-Zelle und Tumorzelle her.

AMG420 (BCMA x CD3 BiTE), der in einer Phase-I-Studie bei stark vorbehandelten Patienten eine Gesamtansprechrate von 31% zeigte. Kam die maximal tolerierte Dosis zum Einsatz, betrug die Gesamtansprechrate sogar 70% [12]. Wegen der kurzen Halbwertszeit erwies sich das klinische Handling allerdings als nicht praktikabel und der BiTE wird nun

mit veränderter Pharmakodynamik als AMG701 weiterentwickelt.

Die CAR-T-Zelltherapie, mit der sich bei B-Zell-Lymphomen langanhaltende Remissionen erzielen lassen, zeigt auch Wirksamkeit beim multiplen Myelom. Bei der CAR-T-Zelltherapie werden T-Zellen des Patienten im Labor mit einem chimären Antigen-Rezeptor versehen, der ein Antigen der Myelomzellen erkennt (Abb. 2). Schwerwiegende Nebenwirkungen des Verfahrens sind Neurotoxizität und das sogenannte Zytokin-Freisetzungssyndrom, das sich durch hohes Fieber, Schüttelfrost und kapilläre Leckagen auszeichnet. BCMA ist das derzeit am besten untersuchte Zielantigen und wird vor allem auf benignen und malignen Plasmazellen, jedoch nicht auf gesunden nicht-hämatopoetischen Zellen exprimiert [13].

Gegen andere Zielstrukturen gerichtete CAR-T-Zelltherapien haben beim multiplen Myelom bisher keine ausreichende Wirksamkeit oder Spezifität gezeigt, es wird aber intensiv an alternativen Epitopen als CAR-T-Zielstrukturen geforscht. Derzeit sind mehr als 30 verschiedene gegen BCMA gerichtete Therapien

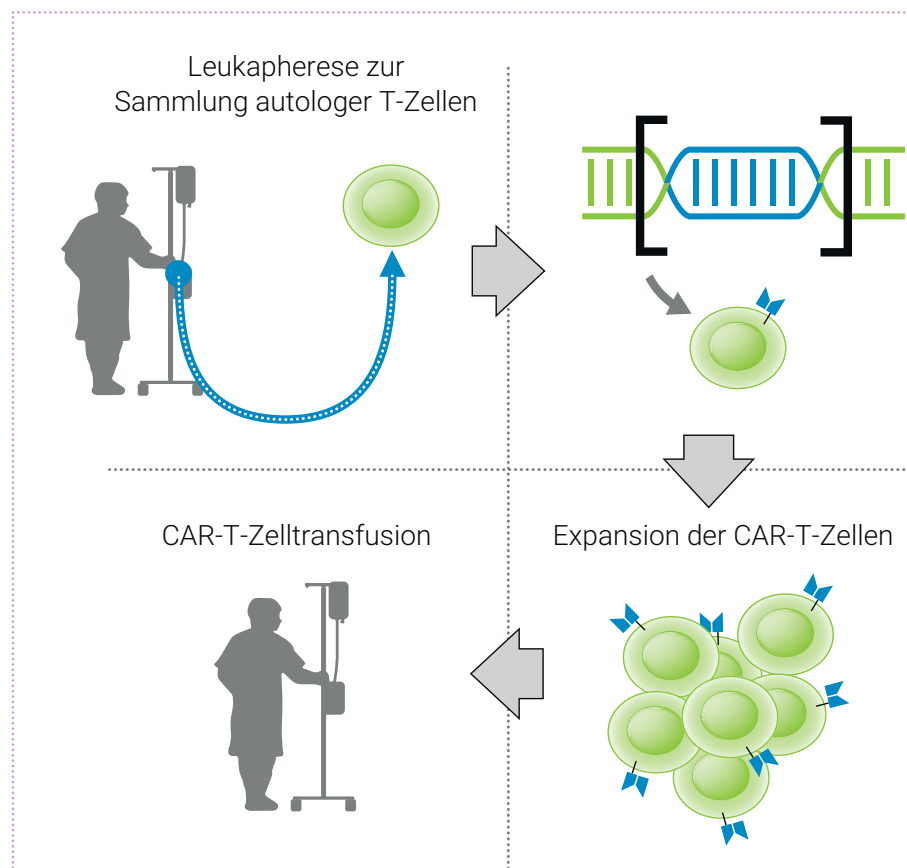


Abbildung 2: Prinzip der CAR-T-Zelltherapie. T-Zellen des Patienten werden gesammelt und im Labor gentechnisch mit einem chimären Antigenrezeptor ausgestattet, der in der Lage ist, das BCMA-Antigen auf Myelomzellen zu erkennen. Die CAR-T-Zellen werden klonal vermehrt und dem Patienten re-infundiert.

in der Entwicklung. Die CAR-T-Zelltherapie kann bei Patienten mit einem extrem stark vorbehandelten und refraktären Myelom ein rasches Therapieansprechen und tiefe Remissionen bewirken. Sie sind mit den bisherigen Ansätzen allerdings mit weniger als 1,0–1,5 Jahren offensichtlich nicht dauerhaft anhaltend.

Mit dem BCMA-CAR-T-Konstrukt Idecabtagen Vicleucel (Ide-Cel) konnte in der KarMMA-Studie nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 13,3 Monaten bei 94 von 128 behandelten Patienten (73%) ein Ansprechen erreicht werden, 42 von 128 (33%) erreichten eine Komplettremission und 26% eine MRD-negative Komplettremission. Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 8,8 Monate (95%CI 5,6–11,6) [14]. Auf Basis dieser Daten wurde die Zulassung für Ide-Cel beantragt. Sie wird für Deutschland und die EU für das dritte Quartal des Jahres 2021 erwartet. Am LMU Klinikum werden wir diese Therapie dann umgehend anbieten können.

Weitere Informationen zu CAR-T- oder BiTE-Therapien sind in der Medizinischen Klinik und Poliklinik III des LMU Klinikums erhältlich. Bitte wenden Sie sich an:

- CART@med.uni-muenchen.de oder
- MED3.Myelom@med.uni-muenchen.de.

Als Ansprechpartner steht der Autor dieses Beitrags gerne zur Verfügung.

Prof. S. Theurich; Fon 089-4400-52205,
Sebastian.Theurich@med.uni-muenchen.de

- [1] Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. (2014) International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *The Lancet Oncology*; 15: e538–e548.
- [2] Mateos M-V, Hernández M-T, Giraldo P, et al. (2016) Lenalidomide plus dexamethasone versus observation in patients with high-risk smouldering multiple myeloma (QuiRedex): long-term follow-up of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*; 17: 1127–1136.
- [3] Mateos MV, Kumar S, Dimopoulos MA, et al. (2020) International Myeloma Working Group risk stratification model for smoldering multiple myeloma (SMM). *Blood Cancer J*; 10: 102.
- [4] McCarthy PL, Holstein SA, Petrucci MT, et al. (2017) Lenalidomide Maintenance After Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Meta-Analysis. *JCO*; 35: 3279–3289.
- [5] Moreau P, Attal M, Hulin C, et al. (2019) Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before

and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*; 394: 29–38.

[6] Hulin C, Offner F, Moreau P, et al. (2021) Stem cell yield and transplantation in transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma patients receiving daratumumab + bortezomib/thalidomide/dexamethasone in the phase 3 CASSIOPEIA study. *Haematologica*.

[7] Leiba M, Kedmi M, Duek A, et al. (2014) Bortezomib-Cyclophosphamide-Dexamethasone (VCD) versus Bortezomib-Thalidomide-Dexamethasone (VTD) -based regimens as induction therapies in newly diagnosed transplant eligible patients with multiple myeloma: a meta-analysis. *Br J Haematol*; 166: 702–710.

[8] Gay F, Musto P, Rota Scalabrini D, et al. Survival Analysis of Newly Diagnosed Transplant-Eligible Multiple Myeloma Patients in the Randomized Forte Trial. 62nd ASH. Abstract 141.

[9] Mateos MV, Dimopoulos MA, Cavo M, et al. (2018) Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Myeloma. *N Engl J Med*; 378: 518–528.

[10] Facon T, Kumar S, Plesner T, et al. (2019) Daratumumab plus Lenalidomide and Dexamethasone for Untreated Myeloma. *N Engl J Med*; 380: 2104–2115.

[11] Lonial S, Lee HC, Badros A, et al. (2020) Belantamab mafodotin for relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-2): a two-arm, randomised, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol*; 21: 207–221.

[12] Topp MS, Duell J, Zugmaier G, et al. (2020) Anti-B-Cell Maturation Antigen BiTE Molecule AMG 420 Induces Responses in Multiple Myeloma. *JCO*; 38: 775–783.

[13] Ghosh A, Mailankody S, Giralt SA, et al. (2018) CAR T cell therapy for multiple myeloma: where are we now and where are we headed? *Leukemia & Lymphoma*; 59: 2056–2067.

[14] Munshi NC, Anderson LD, Shah N, et al. (2021) Idecabtagene Vicleucel in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*; 384: 705–716.

[15] Moreau P, Dimopoulos MA, Mikhael J, et al. (2020) Isatumumab Plus Carfilzomib and Dexamethasone Vs Carfilzomib and Dexamethasone in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (IKEMA): Interim Analysis of a Phase 3, Randomized, Open-Label Study. 62nd ASH. Abstract 2316.

Save the Date:

Fortbildungsveranstaltungen mit Beteiligung von TQM und CCC München

iTOC8

CONFERENCE

www.itoc-conference.eu

8TH IMMUNOTHERAPY
OF CANCER CONFERENCE

Freitag, 8. + Samstag, 9. Oktober 2021

virtuelle Konferenz:

www.itoc-conference.eu

Das Konferenzprogramm ist mittlerweile online. Das Tumorzentrum München hält für Studierende, Promovierende und PostDocs 20 Registrierungen zum Sonderpreis bereit. Bei Interesse nehmen Sie bitte Kontakt auf mit Frau Hayriye Bekcan (Hayriye.Bekcan@med.uni-muenchen.de). Die Tickets werden auf der Basis First come, first served vergeben.

UPDATE IN DER HÄMATOLOGIE

Berichte von EHA und ICML 2021

Virtuelles Symposium der Med. Klinik III des LMU Klinikums, München

Wissenschaftliche Leitung
Prof. M. Dreyling, Prof. M. von Bergwelt

Mittwoch, 14. Juli 2021
15:30 Uhr bis 20:00 Uhr

Jetzt anmelden und Fortbildungspunkte sichern:

www.Update-Hämatologie.de

Ansprechpartnerin:
Kirsten Wengmann
K.Wengmann@Lukon.de;
089-76 77 3824



Man sollte die Marke TZM im CCC München unbedingt weiter pflegen.

Im Gespräch mit Professor Thomas Kirchner
und Professor Karl-Walter Jauch

Sie haben die Struktur des Tumorzentrums beide maßgeblich weiterentwickelt, sie haben im geschäftsführenden Vorstand des Tumorzentrums nach eigener Aussage „sehr gut“ zusammengearbeitet und sind Ende 2020 beziehungsweise Anfang 2021, also mitten in der Corona-Pandemie, nahezu geräuschlos in den Ruhestand getreten. Anlass genug also, ein wenig ausführlicher mit Professor Thomas Kirchner und Professor Karl-Walter Jauch zu reden¹.

Herr Professor Kirchner, Herr Professor Jauch, wie kommen Sie ganz persönlich durch die Pandemie?

■ **Kirchner:** Als Pathologe war ich zu Beginn der Pandemie sehr intensiv an der Diskussion beteiligt, ob man Patienten, bei denen der Verdacht bestand, an oder mit COVID-19 verstorben zu sein, obduzieren sollte oder nicht. Ich habe solche Obduktionen unter strengsten Sicherheitsvorkehrungen befürwortet und wir haben sie in München durchgeführt, um das wahre Ausmaß der Lungenschädigungen und weiterer Organschäden – insbesondere durch thrombotische Komplikationen – genauer zu charakterisieren. Die Erkenntnis war, dass Sars-CoV2-Infizierte meist nicht an ihren Vorerkrankungen, sondern an schweren Virusbedingten Komplikationen, die nicht nur die Lunge betreffen, versterben.

Und in Ihrem persönlichen Umfeld?

■ **Kirchner:** Da ist meine Familie, was die Infektion – respektive Erkrankungen oder gar Todesfälle – angeht, gottlob verschont geblieben. Das ist schon bemerkenswert, da meine Kinder in der Zahnmedizin und Medizin in Bereichen mit hohem Ansteckungsrisiko arbeiten. Aber bislang ist alles gut gegangen.

■ **Jauch:** In meinem näheren Umfeld gab es durchaus eine Infektion, die aber glimpflich abgelaufen ist. Im weiteren Verwandtschaftskreis war dagegen auch ein Todesfall

zu beklagen. Der Patient ist am Ende sehr allein im Krankenhaus verstorben – und das hat mich schon beschäftigt, muss ich sagen. Allerdings habe ich derzeit auch noch beruflich mit COVID zu tun.

Inwiefern?

■ **Jauch:** Ich bin Leiter der Bayerischen Impfkommision und wahrscheinlich noch bis Mai damit beschäftigt, all die Sonder- und Härtefälle zu koordinieren und abzuarbeiten.

Da sind – wie so häufig in Ihrem Berufsleben – offensichtlich Ihre Managementqualitäten gefragt. Und damit sind wir bei Ihrer beider Zusammenarbeit im Vorstand des Tumorzentrums München. Sie, Herr Jauch, waren von 2005 bis 2015 und Sie, Herr Kirchner, sind seit 2012 bis heute im Vorstand aktiv. Beide gemeinsam haben Sie damit auch die erfolgreiche Gründung des CCC München in 2014 erlebt und die Zusammenführung mit dem TZM mit begleitet. Warum ist seinerzeit das TZM eigentlich nicht einfach im CCC München aufgegangen?

■ **Jauch:** Weil Struktur und Ziele von TZM und CCC München nicht deckungsgleich sind – und nicht deckungsgleich sein können. Das CCC München ist eine rein universitäre Einrichtung, das TZM ist darüber hinaus – speziell über seine Projekt- und Arbeitsgruppen – in der Region verwurzelt, verfolgt also einen sehr viel breiteren An-

satz. Jeder Arzt und jede Ärztin, die sich der Betreuung von Krebspatienten widmet, kann sich in den Projekt- und Arbeitsgruppen engagieren. Und das ist beim CCC anders.

■ **Kirchner:** Ich glaube, man muss das auch zeitgebunden betrachten. Letztlich war die Gründung des TZM 1977 ein großer und erfolgreicher Schritt zur Qualitätssicherung in der Krebsmedizin, ohne dass man das damals schon so genannt hat. Und da zur LMU-Initiative schon 1978 die TUM und ein regionales Tumorregister als Partner hinzugekommen sind, entwickelte sich das TZM zu einem leistungsstarken Verbund und einem der führenden Tumorzentren in Deutschland. Die Strukturen des TZM waren geradezu exemplarisch – denken Sie an die Entwicklung der Krebsregister oder auch an die Blauen Manuale, die ein Stück weit Vorbild waren für die Entwicklung der Leitlinienmedizin.

Professor Thomas Kirchner

Von 2005 bis 2021 war Thomas Kirchner Direktor des Pathologischen Instituts der LMU. Seine Forschungsschwerpunkte sind die Entstehung, Progression und Diagnostik von Tumorerkrankungen. Im TZM-Vorstand ist er seit 2012 aktiv, derzeit bekleidet er die Position des zweiten stellvertretenden Vorstandsvorsitzenden. Er hat die Zusammenführung von TZM und CCC München zusammen mit Karl-Walter Jauch wesentlich mit begleitet und betrachtet das TZM heute als „Marke“ des CCC München. Thomas Kirchner wurde 2004 in die Nationale Akademie der Wissenschaften Leopoldina aufgenommen und war in der Leopoldina Senator der Sektion Pathologie/Rechtsmedizin von 2016 bis 2020.



¹ Das Gespräch führte Ludger Wahlers für die TZM/CCCM-Redaktion.

r/r DLBCL

Patienten brauchen Hoffnung



Etwa die Hälfte der Patienten **braucht eine Alternative** zur Stammzelltransplantation¹

Selbst nach Salvage-Therapie beträgt das Gesamtüberleben dieser Patienten **nur etwa 12 Monate**^{2,3}

Wir forschen
**FÜR NEUE
HOFFNUNG**
beim r/r DLBCL



¹ Gisselbrecht C et al.; Br J Haematol. 2018; 182(5):633 – 643.
² Crump M et al.; Blood. 2017; 130(16):1800 – 1808.
³ Sehn LH et al.; J Clin Oncol. 2020; 38(2):155 – 165.

Und dann kam 2008 der Nationale Krebsplan ...

■ **Kirchner:** Ja, und der forderte zur Qualitätssicherung unter anderem die zertifizierte Einrichtung von Organzentren, die sich zu Onkologischen Zentren für mehrere Organe weiterentwickeln können. An der Spitze stehen schließlich die Comprehensive Cancer Center, die organübergreifende onkologische Zentren mit Forschungsschwerpunkten sind und meist Expertise für die gesamte Onkologie vorhalten.

Und die Tumorzentren?

■ **Kirchner:** Ein Tumorzentrum verstand sich im Grunde genommen als der Zusammenschluss der onkologisch tätigen Ärzte in einer Region, um die Behandlung von Menschen mit Krebs zu verbessern und auch um eine gewisse Vereinheitlichung, eine Standardisierung zu erreichen. Das aber war alles in einem relativ losen Zusammenschluss organisiert. In den erwähnten zertifizierten Zentren laufen diese Bemühungen sehr viel kontrollierter. Da wird darauf geachtet, dass die Leitlinien eingehalten werden, dass die Ausstattung einem Mindeststandard entspricht, damit leitliniengerechte Behandlung tatsächlich stattfinden kann. Im Comprehensive Cancer Center schließlich findet zusätzlich Forschung statt – Forschung, die sich darum bemüht, die erreichten Standards weiter zu verbessern oder auch komplett neue Standards zu schaffen.

Gibt es also für beide Einrichtungen eine Existenzberechtigung?

■ **Kirchner:** Es handelt sich um einen stufenförmigen Entwicklungsprozess: ohne die Tumorzentren würde es heute keine Comprehensive Cancer Center geben. Zwischen beiden Einrichtungen gibt es sehr viele Synergien, das CCC entwickelt Standards und das Tumorzentrum trägt diese Standards über seine Strukturen in die Region. Und damit ist das Tumorzentrum ein Teil des CCC – und so ist es ja hier in München auch angelegt und etabliert.

Aber es ist trotzdem wichtig, weiter zwischen TZM und CCC München zu unterscheiden?

■ **Kirchner:** Das TZM hat eine eigene Geschichte und es hat ein eigenes Selbst-

verständnis. Und das sollte man auch nicht ändern, das heißt, diejenigen, die historisch über ihre Arbeit im TZM wirken und gewirkt haben, die würden sich ohne das TZM nicht ohne Weiteres in das CCC München integrieren lassen.

■ **Jauch:** Ich würde das noch ein wenig differenzieren wollen. Das TZM war seit seiner Gründung viele Jahre lang wirklich ein Leuchtturm unter den Tumorzentren in Deutschland. Ich war ja auch einige Jahre in Regensburg tätig, unter anderem auch als Tumorzentrum-Vorsitzender. Das Regensburger Tumorzentrum wurde erst 1991 gegründet und war von vornherein sehr viel breiter angelegt als das TZM – auch in der konkreten klinischen Umsetzung. Dort wurden von vornherein schon Standards gesetzt, die ein wenig in Richtung CCC gewiesen haben.

Aber genau das gab es in München ja nicht.

■ **Jauch:** Ja, das liegt aber daran, dass wir in München immer schon eine größere Zahl von Playern im Feld der Krebsmedizin hatten und haben – mit jeweils selbst gelebten Standards. Der daraus entstehende Wettbewerb hat aber auch dafür gesorgt, dass es hier eine sehr bemerkenswerte Qualität in der Versorgung von Tumorpatienten gibt. Das TZM hatte in diesem speziellen Umfeld eine sehr wichtige qualitätssichernde Funktion, nämlich hochqualifizierten Austausch und hochqualifizierte Fortbildung zu gewährleisten. Das TZM war aber nie so angelegt, dass es bei den einzelnen Mitgliedern klinisch-organisatorisch hätte eingreifen können. Gerade dadurch aber ist es als Institution sehr stark geworden.

Sie wollen damit sagen, dass überall dort, wo es kein so starkes Tumorzentrum wie das in München gab, die Gründung eines CCC einfacher war?

■ **Jauch:** So kann man das sagen. Jede erfolgreiche Struktur hat zunächst einmal das Bestreben, sich möglichst selbst zu erhalten. Und deshalb war das Zusammenwachsen von TZM und CCC München schon eine Herausforderung. Jetzt, sieben Jahre nach der Gründung des CCC München, würde ich aber von einer Erfolgsgeschichte sprechen: Es ist gelungen, das nach wie vor sehr starke TZM in das CCC München zu integrieren. Davon profitieren Patienten, Ärzte

und Forscher jeweils in hohem Maß. Das Zusammenwachsen ist vielleicht noch nicht in allen Bereichen zu 100 Prozent vollzogen, aber ich bin sehr zuversichtlich, dass alle Beteiligten auf einem guten Weg sind.

Professor Karl-Walter Jauch



Als Direktor der Klinik und Poliklinik für Chirurgie der LMU war Karl-Walter Jauch von 2002 bis 2013 aktiv. Seine Forschungsschwerpunkte sind Tumorchirurgie und Transplantationsmedizin. Von 2014 bis 2020 war er hauptamtlicher Ärztlicher Direktor des LMU Klinikums und hat die Neugestaltung am Campus Großhadern maßgeblich mit beeinflusst, nachdem er seit 2008 dem Vorstand angehörte und zuvor schon Bauverantwortlicher für das OP-Zentrum war. In den TZM-Vorstand wurde er bereits 2005 gewählt, von 2012 bis 2015 – also zur Zeit der Zusammenführung von TZM und CCC München – hat er im Vorstand eng mit Thomas Kirchner zusammengearbeitet. Karl-Walter Jauch ist seit 2013 Mitglied der Nationalen Akademie der Wissenschaften Leopoldina und seit 2015 Träger des Bundesverdienstkreuzes am Bande.

■ **Kirchner:** TZM und CCC München gehören zusammen, da gibt es keinerlei Zweifel. Man sollte aber die Marke TZM im CCC München unbedingt erhalten und weiter pflegen. Denn Ärztinnen und Ärzte in der Region identifizieren sich mit der Marke TZM und sind auf diese Weise auch eng an das CCC München gebunden.

Welche Verbindungen zwischen Ärztinnen und Ärzten aus der Region ins CCC München könnten Sie sich darüber hinaus vorstellen?

■ **Jauch:** Es gibt zum Teil Verbindungen in der Form, dass auch auswärtige Ärzte an den Tumorboards der verschiedenen Zentren teilnehmen. Sehr großes Potenzial hat diesbezüglich das jetzt sehr stark ausgebaute molekulare Tumorboard. Die dort diskutierten Fragestellungen interessieren auch Kolleginnen und Kollegen auswärtiger

Kliniken sehr, und sie suchen den Austausch.

■ **Kirchner:** Für die Ausstrahlung in die Region – das sogenannte Outreach – reicht ein informeller Austausch allerdings nicht. Es muss gemeinsame Aufgaben geben, Ziele, die man gemeinsam erreichen möchte. Deshalb habe ich immer dafür plädiert, auch die Blauen Manuale – selbstverständlich in zeitgemäßem, digitalem Format – weiterzuführen, nicht zuletzt als regionale Plattform zur Diskussion der Leitlinien. Weiterbestehen sollten unbedingt auch die alljährlich im Januar oder Februar veranstalteten TQM Essentials – die sind ja auch von den TQM-Projektgruppen vorbereitet und finden ein immens großes Publikum.

■ **Jauch:** TQM und CCC München gehören untrennbar zueinander. Wie das Verhältnis der beiden zu beschreiben ist, wird immer mal wieder diskutiert. Aus meiner Sicht ist das TQM mit seinen Projekt- und Arbeitsgruppen so etwas wie die Basis einer Pyramide, auf die das CCC München aufsetzt. Die Basis bildet also die Reichweite in der Region, dann folgt die klinische Spitzenleistung des CCC und ganz oben in dieser Pyramide findet Forschungs-Translation statt.

Ein schönes Bild.

■ **Jauch:** Ja, und ich denke, dieser Leberhaken mit der Nicht-Anerkennung als NCT hat viele Beteiligte noch einmal zum Nachdenken gebracht.

Nur zur Erläuterung: Das CCC München hat sich im letzten Spätsommer um die Anerkennung als Nationales Centrum für Tumorerkrankungen, kurz NCT, beworben, ist aber letztlich nicht zum Zuge gekommen; angeblich, weil das CCC München es versäumt hatte, sich in der Fläche, also in der Region Kooperationspartner zu suchen.

■ **Jauch:** Und im Prinzip hätten wir diese Kooperationspartner in der Fläche ja über das Tumorzentrum durchaus gehabt. Die Integration der TQM-Strukturen in das CCC München war allerdings noch nicht genügend weit abgeschlossen. Und deshalb ist das NCT Nordbayern unter Federführung des Zentrums in Würzburg zum Zuge gekommen.

■ **Kirchner:** Ich glaube, wir sind in München in der Bewerbungsphase bei der Konzeption des NCT davon ausgegangen, dass das Ganze nach einem Stufenmodell funktioniert: Wir waren der Ansicht, dass es ein funktionierendes CCC geben muss, das gleichzeitig DKTK-Standort* ist – und dann käme on top das NCT. So wurde das vom Bundesministerium für Bildung und Forschung und vom Deutschen Krebsforschungszentrum jedenfalls kommuniziert.

■ **Jauch:** Wie auch immer, die Würfel sind nun vorerst gefallen. Eine wirklich weise Entscheidung unseres bayerischen Gesundheitsministeriums war es in diesem Zusammenhang, alle Krebszentren in Bayern zum Bayerischen Krebsforschungszentrum zusammenzuführen. Das ist für mich ein großer Meilenstein. Das von Erlangen aus betreute Zentrum ist jetzt aber auch mit Leben zu füllen.

Wie aber geht es jetzt in München ganz konkret weiter? Was raten Sie Ihren Nachfolgern?

■ **Jauch:** Selbst wohlgemeinte Ratschläge werden letztlich immer als Schläge empfunden. Aber meiner Meinung nach wäre es gut, in der klinischen Versorgung und vor allem bei klinischen Studien besser zusammenzuarbeiten. In gemeinsamen Studien über Standorte hinweg zu rekrutieren und sich zu unterstützen, ist der entscheidende Fortschritt, den es zu realisieren gilt. In der Forschung sind wir so stark – da gehen wir den eingeschlagenen Weg einfach weiter. Da ist Erfolg nicht nur eine Frage des Geldes, sondern es kommt darauf an, welche Strukturen schon bestehen und wie sie weiterentwickelt werden können. In zwei, drei Jahren wird sicher klarer werden, wie sich die einzelnen Standorte entwickelt haben. Und dann müssen wir in München anhand unserer Entwicklung gezeigt haben, dass wir in den Kreis der NCTs zwingend hineingehören.

■ **Kirchner:** Nicht zu vergessen, dass ein NCT auch international sichtbar sein sollte. Speziell wenn Sie Digitalisierung und KI in der Onkologie entwickeln wollen, brauchen Sie ein eng geknüpftes Netzwerk mit sehr intensiver Zusammenarbeit. All das ist in München gegeben, nicht zuletzt durch die räumliche Nachbarschaft zu den in der Region ansässigen Biotec-Firmen und Part-

nern in den Universitäten und bei Helmholtz.

Dieses Gespräch findet pandemiebedingt als Video-Chat statt, und Sie sind beide noch aus Ihren beruflichen Wirkungsstätten zugeschaltet – sind Sie also noch gar nicht wirklich im Ruhestand?

■ **Kirchner:** Das kann man so oder so sehen. Ich genieße die Tatsache, dass ich zum ersten Mal seit sehr langer Zeit über eine Portion wirklich freier Zeit verfügen kann. Ein paar Aufgaben bleiben noch: Ich arbeite noch in der Forschungsförderung, genauer im Stiftungsrat der Wilhelm-Sander-Stiftung. Und in der Pandemie bin ich noch als Referenzpathologe tätig.

■ **Jauch:** Bei mir ist sozusagen das Licht am Ende des Tunnels erkennbar. Die schon erwähnte Aufgabe in der Bayerischen Impfkommision ist im Augenblick ein Full-time-Job. Darüber hinaus habe ich noch einen begrenzten Beratervertrag, um die Übergabe der Aufgaben in der Ärztlichen Direktion sauber abzuschließen und kümmer mich noch ein wenig um einzelne Bauprojekte.

Und wo ist dann das Licht am Ende des Tunnels?

■ **Jauch:** Im Mai sollte das Engagement in der Impfkommision Geschichte sein. Zum Jahreswechsel oder spätestens in einem Jahr, wenn ich meinen nächsten runden Geburtstag feiere, möchte ich dem Klinikum gegenüber keine Verpflichtungen mehr haben. Und dann beginnt endgültig ein neuer Lebensabschnitt, den ich momentan nur teilweise frei gestalten kann.

Der bei Ihnen schon begonnen hat, Herr Professor Kirchner?

■ **Kirchner:** Unbedingt. Nachdem ich nun zweieinhalb Monate die neue Freiheit habe genießen können, möchte ich sie auf gar keinen Fall mehr missen.

Herr Professor Jauch, Herr Professor Kirchner, haben Sie herzlichen Dank für das Gespräch.

* DKTK: Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung. In diesem Konsortium ist München mit beiden Universitätsklinika bereits seit 2012 aktiv.

Wissen gegen Krebs



Beim Patiententag haben Mitte April 3.400 Betroffene und Interessierte teilgenommen.

Im vergangenen Jahr musste der geplante Patiententag pandemiebedingt noch ersatzlos abgesagt werden. In diesem Jahr haben die Veranstalter – Tumorzentrum München, Bayerische Krebsgesellschaft e.V. und CCC München – von vornherein auf eine Online-Veranstaltung gesetzt, und das Konzept ist aufgegangen: Unter dem Motto „Wissen gegen Krebs“ gab es Angebote zu den Themen Ernährung, Komplementärmedizin, Psychoonkologie und körperliche Aktivität. Auch Fragen zu COVID-19-Erkrankung und Krebs und zur Impfung gegen das Corona-virus wurden beantwortet.

Rund 3.400 Teilnehmer – also sechs- bis siebenmal so viel wie bei den Präsenzveranstaltungen vergangener Jahre – verfolgten

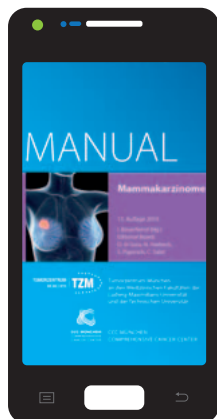
den Patiententag, der neben der reinen Wissensvermittlung auch mit kulinarischen und kulturellen Highlights glänzte: Professor Volkmars Nüssler lud in seine heimische Küche ein, um Topfen-Gnocchi und Ofencurrygemüse zuzubereiten. Als Klassik-Duo debütierten auf der Bühne des Patiententags darüber hinaus Professorin Sylvie Lorenzen und Jonathan Doerfler.

Fazit: Eine rundum gelungene Veranstaltung, die zudem jetzt noch nachhaltige Wirkung entfaltet. Unter www.tzm-patiententag.de/vortraege können alle Beiträge noch einmal angesehen werden. Und im FAQ-Bereich auf derselben Website haben die Referierenden die noch offenen Fragen nach Abschluss der Veranstaltung schriftlich beantwortet.

Manual-Symposien vor Ort und immer online



Noch für dieses Jahr können Mitglieder des TZM sich aktuelle Termine von Symposien zu neuen Manualen vormerken. Den Auftakt macht die Projektgruppe „Mammakarzinome“ (Dr. Ingo Bauerfeind) am 30. Oktober, gefolgt von der Gruppe „Uterusmalignome“ (Prof. Dr. Doris Mayr), die ihr Symposium für den 24. November anberaumt hat.



Beide Tagungen sind als Präsenzveranstaltung geplant. Neu ist, dass sie nach Durchführung auf jeden Fall für sechs Monate online zur Verfügung stehen werden. Wer die Tagung vor Ort verpasst, kann sich Vorträge und Diskussion also – wie in einer Mediathek – zu einem selbst gewählten Zeitpunkt anhören.

Damit, so die Überlegung der Veranstalter, wird die Reichweite der Tagungen weiter vergrößert.

Sollten Präsenzveranstaltungen zu den vorgesehenen Terminen – anders als erhofft – noch immer nicht möglich sein, werden die Symposien virtuell durchgeführt.

Auf jeden Fall kann auf die neuen Tumor-manuale des TZM unter <https://blaue-manuale.de> auch online zugegriffen werden. Neuerdings ist das auch ganz einfach direkt von der TZM-Website aus möglich <https://www.tumorzentrum-muenchen.de/aerzte/manuale.html>. Ein kurzes Tutorial zur Nutzung von TZM Manuale Online findet sich bei YouTube. Eine Suche nach „TZM Manuale“ führt direkt dorthin.

Natürlich sind die traditionellen gedruckten Bände der Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge ebenso weiter zu haben wie die E-Book-Ausgaben (PDF). Für Nachfragen und Anregungen steht der Leiter des Zuckschwerdt Verlags, Dr. Jörg Meidenbauer, unter meidenbauer@zuckschwerdtverlag.de gerne zur Verfügung.

Impressum

TZM-News
ISSN: 1437-8019, © 2021 by Tumorzentrum München und LUKON Verlagsgesellschaft mbH, München

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

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

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

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

1. stellvertretender Vorsitzender
Prof. Dr. med. V. Heinemann, Direktor Krebszentrum CCCTM, LMU Klinikum, stellvertretender Direktor des CCC München

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

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

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

Direktor CCCTM und CCC München
Prof. Dr. med. H. Algül, Direktor Krebszentrum CCCTM, Klinikum rechts der Isar der der TU München

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

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

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

Layout und Illustration
Charlotte Schmitz, 42781 Haan

Bildnachweis
Seite 8: National Cancer Institute (wikipedia.org); Seite 31 oben: [vitanovski](http://vitanovski.com) (Fotolia) Alle Grafiken und Illustrationen: Charlotte Schmitz, 42781 Haan

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

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

Druck
Flyeralarm, 97080 Würzburg; Printed in Germany

Auflage 2.500 Exemplare

Lonsurf®

Trifluridin/Tipiracil

In der Therapie des
vorbehandelten mCRC & mGC

Mehr Lebenszeit – mehr wertvolle Momente.¹



1 Fachinformation LONSURF

Lonsurf 15 mg/6,14 mg bzw. 20 mg/8,19 mg Filmtabletten Zusammensetzung: Lonsurf 15 mg/6,14 mg Filmtabletten: Jede Filmtablette enthält 15 mg Trifluridin und 6,14 mg Tipiracil (als Hydrochlorid). Lonsurf 20 mg/8,19 mg Filmtabletten: Jede Filmtablette enthält 20 mg Trifluridin und 8,19 mg Tipiracil (als Hydrochlorid). Sonst. Best.: Lactose-Monohydrat, vorverkleisterter Stärke (Mais), Stearinsäure, Hypromellose, Macrogol (8000), Titandioxid (E171), Magnesiumstearat, Schellack, Eisen(III)-oxid (E172), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172), Indigocarmin-Aluminiumsalz (E132), Carnaubawachs, Talkum. **Anwendungsgebiete:** Als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom, die bereits mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder die für diese nicht geeignet sind. Diese Therapien beinhalten Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und Anti-EGFR-Substanzen. Als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom einschließlich Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, die bereits mit mindestens zwei systemischen Therapieregimen für die fortgeschrittene Erkrankung behandelt worden sind. **Dosierung und Art der Anwendung:** Empf. Anfangsdos.: 35 mg/m²/Dosis 2x tägl. oral an Tag 1-5 und Tag 8-12 von jedem 28-Tagezyklus, innerh. 1 Std. nach Mahlzeit am Morgen und Abend (20 mg/m²/Dosis für Pat. mit schw. Nierenfunkt.stör.); Dos. wird nach KOF berechnet, darf 80 mg/Dos. nicht überschreiten; ggf. Dos.anpassung je nach Sicherheit/Verträgl.; Dosisreduktionen bis Minimaldosis 20 mg/m² 2x tägl. erlaubt (15 mg/m²/Dosis für Pat. mit schw. Nierenfunkt.stör.); nach Dosisreduktion darf diese nicht wieder erhöht werden. **Gegenanzeigen:** Überempf. geg. Wirkst. od. sonst. Bestandteil. **Warnhinweise:** Knochenmarksuppr.; Gesamtblutbild vor Therapiebeginn, jedem Zyklus u. bei Bedarf; Behandl. nicht beginnen, wenn Neutrophilenzahl < 1,5 x 10⁹/l, Thrombozytanzahl < 75 x 10⁹/l od. bei best. Grad 3 od. 4 nicht-hämatol. Tox.; Pat. engmaschig wg. Infektionsrisiken überwachen, ggf. geeignete Maßnahmen ergreifen. Gastrointest. Tox.: antiemet., anti-diarrhoische Maßnahmen anwenden, ggf. And. d. Dosis. Nierenfunkt.stör.: nicht empf. b. term. Niereninsuff.; bei Nierenfunkt.stör. engmasch. überw., bei maß. od. schw. Nierenfunkt.stör. häufiger auf hämatol. Tox. kontrollieren. Leberfunkt.stör.: nicht empf. b. maß. od. schw. Leberfunkt.stör. zu Behandl.beginn. Proteinurie: Urinkontrolle (Teststreifen) vor u. währ. Behandl. Enthält Lactose. **Wechselwirkungen:** Vorsicht bei AM, die m. Nukleosid-Transportern CNT1, ENT1, ENT2 interagieren, OCT2- od. MATE1-Inhibitoren, humanen Thymidin-Kinase-Substr. (z.B. Zidovudin – Konkurrenz um Aktivierung durch Thymidin-Kinase), horm. Kontrazeptiva (zusätzl. Barrieremethode anw.), Schwangerschaft/Stillzeit: Kontraindiziert. Empfängnisverhütung: Während und bis 6 Mon. nach Behandlungsende. Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen: Ermüdung, Schwindel od. Unwohlsein mögl. **Nebenwirkungen:** Sehr häufig: Neutropenie, Leukopenie, Anämie, Thrombozytopenie, vermind. Appetit, Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, Ermüdung, Häufig: Infektion d. unteren Atemwege, febrile Neutropenie, Hypoalbuminämie, Geschmacksstör., periphere Neuropathie, Dyspnoe, Abdominalschmerz, Obstipation, Stomatitis, Erkrank. d. Mundraumes, Hyperbilirubinämie, Palmar-plantares Erythrodyasästhesie-Syndrom, Hautausschlag, Alopezie, Pruritus, trockene Haut, Proteinurie, Fieber, Ödem, Schleimhautentzünd., Unwohlsein, Leberenzyme erhöht, alkalische Phosphatase erhöht, Gewichtsabnahme, Gelegentlich: sept. Schock, infekt. Enteritis, Lungeninfekt., Gallengangsentzündung, Grippe, Harnwegsinfekt., Gingivitis, Herpes Zoster, Tinea pedis, Candida-Infektion, bakt. Infekt., Infektion, neutropenische Sepsis, Infektion der oberen Atemwege, Konjunktivitis, Krebschmerzen, Panzytopenie, Granulozytopenie, Monozytopenie, Erythropenie, Leukozytose, Monozytose, Dehydratation, Hyperglykämie, Hyperkaliämie, Hypokalämie, Hypophosphatämie, Hypernatriämie, Hyponatriämie, Hypokalzämie, Gicht, Angst, Schlaflosigkeit, Neurotox., Dysästhesie, Hyperästhesie, Hypästhesie, Synkope, Parästhesie, Brennen, Lethargie, Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, Sehstärke vermind., verschwomm. Sehen, Diplopie, Katarakt, trock. Auge, Vertigo, Ohrenbeschw., Angina p., Arrhythmie, Palpitationen, Embolie, Hypertonie, Hypotonie, Flush, Lungenembolie, Pleuraerguss, Rhinorrhoe, Dysphonie, Schmerzen im Oropharynx, Epistaxis, Husten, hämorrhagische Enterokolitis, GI-Blutung, akute Pankreatitis, Aszites, Ileus, Subileus, Kolitis, Gastritis, Refluxgastritis, Ösophagitis, Magenentleerung gestört, Bauch aufgetrieben, Analentzündung, Mundulzeration, Dyspepsie, gastroösoph. Refluxkrank., Proktalgie, Polyp an Wangenschleimhaut, Zahnfleischbluten, Glossitis, Parodontose, Zahnerkrank., Brechreiz, Flatulenz, Mundgeruch, Hepatotox., Gallenblasendil., Exfoliation der Haut, Urtikaria, Lichtempf.reakt., Erythem, Akne, Hyperhidrosis, Blase, Nagelerkrank., Gelenkschwellung, Arthralgie, Knochenschmerzen, Myalgie, muskuloskelet. Schmerz, Muskelschwäche, Muskelspasmen, Schmerz in Extremitäten, Nierenversagen, nichlinfekt. Zystitis, Störungen bei Entleerung d. Harnblase, Hämaturie, Leukozyturie, Menstruationsstör., generelle Verschlecht. d. phys. Gesundheitszust., Schmerzen, Gefühl der Körpertemp.änd., Xerose, Unbehagen, Kreatinin erhöht, Verlängerung QT im EKG, INR erhöht, aktivierte partielle Thromboplastinzeit verlängert, Blutharnstoff erhöht, Lactatdehydrogenase erhöht, Gesamtprotein erniedrigt, C-reaktives Protein erhöht, Hämatokrit erniedrigt. Erfahrungen nach der Marktzulassung: interstitielle Lungenerkrank. Weitere Hinweise siehe Fachinformation. **Verschreibungspflichtig.** Pharmazeut. Unternehmer: Les Laboratoires Servier; 50, rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, Frankreich. Örtl. Vertreter: Servier Deutschland GmbH, Eisenheimerstr. 53, D-80687 München, Tel.: +49 (0)89 57095 01 Stand: Dezember 2020

LONSURF® is licensed to Servier by Taiho,
co-developed globally and marketed in their respective territories.

