

News

Sonderausgabe

2 | 2018

Herrschinger

Hämato-Onkologie-Symposium 2018



CCC MÜNCHEN
COMPREHENSIVE
CANCER CENTER



- Immunonkologie 2018 – Chancen und Herausforderungen
Michael von Bergwelt
- Therapieoptionen beim rezidierten/refraktären
Multiplen Myelom
Gloria Weidenegger, Florian Bassermann
- Aktuelle Daten zum Ovarialkarzinom
Sven Mahner, Alexander Burges, Fabian Trillsch
- Personalisierte Medizin am Beispiel des
kolorektalen Karzinoms
Sebastian Stintzing
- Phänomenologie der Krebserkrankung –
ein Plädoyer für eine Ethik der Zuwendung
Giovanni Maio

EXJADE® Filmtabletten

Für alle polytransfundierte Patienten
mit chronischer Eisenüberladung*



- Verbesserte Hämatopoese¹
- Längeres Überleben²
- Einfache Einnahme und bessere Verträglichkeit^{3, 4}

* EXJADE® ist angezeigt zur Behandlung der chronischen, transfusionsbedingten Eisenüberladung, wenn eine Deferoxamin-Therapie kontraindiziert oder unangemessen ist.

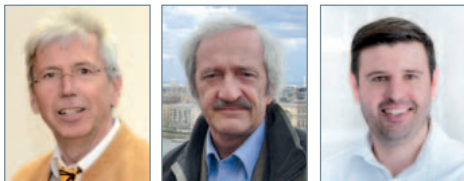
Hier erhalten
Sie weitere
Informationen.



1. Gattermann N et al. Iron overload in MDS-pathophysiology, diagnosis, and complications. Ann Haematol 2011; 90: 1 – 10. 2. Rose C et al. Does iron chelation therapy improve survival in regularly transfused lower risk MDS patients? A multicenter study by the GFM (Groupe Francophone des Myélodysplasies). Leukemia Research 2010; Vol 34(7): 864 – 870. 3. Fachinformation EXJADE® Filmtabletten. 4. Taher AT, Origa R, Perrotta S et al. New Film-Coated Tablet Formulation of Deferasirox Is Well Tolerated in Patients with Thalassemia or MDS: Results of the Randomized, Phase-II-E.C.L.I.P.S.E.-Study. ASH Annual Meeting Abstracts 2016; Abstract 1285.

EXJADE® 90 mg/- 180 mg/- 360 mg Filmtabletten

▼ **Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung.** **Wirkstoff:** Deferasirox. **Zus.-setzung:** 1 Tablette enthält: *Arzneilich wirksamer Bestandteil:* 90 mg/180 mg/360 mg Deferasirox. *Sonstige Bestandteile:* *Tablettenkern:* Mikrokristalline Cellulose, Crospovidon, Povidon (K30), Magnesiumstearat, Hochdisperses Siliciumdioxid, Poloxamer 188. *Filmüberzug:* Hypromellose, Titandioxid (E171), Macrogol (4000), Talkum, Indigocarmin-Aluminiumsalz (E132). **Anwend.-gebiete:** Behandlung der chronischen Eisenüberladung auf Grund häufiger Transfusionen (≥ 7 ml/kg/Monat Erythrozytenkonzentrat) bei Patienten mit Beta-Thalassämia major im Alter von 6 Jahren und älter. Behandlung der chronischen, transfusionsbedingten Eisenüberladung, wenn eine Deferoxamin-Therapie bei folgenden Patientengruppen kontraindiziert oder unangemessen ist: - bei Kdr. im Alter zw. 2 und 5 Jahren mit Beta-Thalassämia major mit Eisenüberladung auf Grund häufiger Transfusionen (≥ 7 ml/kg/Monat Erythrozytenkonzentrat); - bei Erw., Kdr. u. Jugendl. im Alter von 2 Jahren od. älter mit Beta-Thalassämia major mit Eisenüberladung auf Grund seltener Transfusionen (< 7 ml/kg/Monat Erythrozytenkonzentrat); - bei Erw., Kdr. u. Jugendl. im Alter von 2 Jahren und älter mit anderen Anämien. Behandlung der chronischen Eisenüberladung, wenn eine Deferoxamin-Therapie bei Patienten mit nicht-transfusionsabhängigen Thalassämie-Syndromen im Alter von 10 Jahren und älter, die eine Chelat-Therapie benötigen, kontraindiziert oder unangemessen ist. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Kombination mit anderen Eisenchelathérapien. Pat. mit einer Kreatininclearance < 60 ml/min. **Nebenwirkungen:** *Sehr häufig:* Erhöhtes Serumkreatinin. *Häufig:* Kopfschmerz, Diarrhö (bei Kindern im Alter v. 2-5 Jahren häufiger als bei älteren Patienten), Obstipation, Erbrechen, Übelkeit, Bauchschmerzen, Blähungen, Dyspepsie. Erhöhte Transaminasen. Hautausschlag, Juckreiz, Proteinurie, Gallensteine u. damit verbundene Gallenerkrankungen. *Gelegentlich:* Angstzustände, Schlafstörungen, Schwindel, Katarakt, Makulopathie, Taubheit, Laryngeale Schmerzen, Gastrointestinale Blutungen, Magenulkus (einschl. multipler Ulzera), Zwölffingerdarmgeschwür, Gastritis, Hepatitis, Cholelithiasis. Pigmentierungsstörung. Renaltubuläre Störung (erworbenes Fanconi-Syndrom) [hpsl. b. Kindern u. Jugendlichen m. Beta-Thalassämie], Glukosurie, Fieber, Ödeme, Müdigkeit. *Selten:* Entzündung des Sehnervs. Ösophagitis. Arzneimittellexanthem m. Eosinophilie u. systemischen Symptomen (DRESS). *Häufigkeit nicht bekannt:* Panzytopenie, Nierenfunkt., Nierentubulopathie (Fanconi-Syndr.) od. Durchfall, od. Erkr. m. Säure-Base-Ungleichgewicht als Komplikation. Bei Kdr. meist in Zusammenhang m. Fanconi-Syndrom.). Gastrointestinale Perforation, akute Pankreatitis (insb. bei Kdr. u. Jugendl.). Leberversagen (manchmal mit tödlichem Ausgang, insb. bei Patienten mit vorbestehender Leberzirrhose). Stevens-Johnson-Syndrom, Hypersensitivitätsvaskulitis, Urtikaria, Erythema multiforme, Alopezie, toxische epidermale Nekrolyse (TEN). Akutes Nierenversagen, tubulointerstitielle Nephritis, Nephrolithiasis, renale tubuläre Nekrose. **Verschreibungspflichtig. Weitere Hinweise:** Siehe Fachinformation. Stand: November 2017 [MS 12/17.05]. Novartis Pharma GmbH, Roonstr. 25, 90429 Nürnberg. Tel.: (0911) 273-0, Fax: (0911) 273-12 653. www.novartis.de



Prof. Dr. Volkmar Nüssler
Dr. Hermann Dietzfelbinger
Dr. Max Hubmann

Titelbild: Das Ovarialkarzinom metastasiert auch im Bereich des viszeralen Peritoneums, doch selbst hier ist eine makroskopische Komplettresektion aller Tumormanifestationen in den meisten Fällen möglich.

Liebe Leserin, lieber Leser,

20 Jahre Herrschinger Hämato-Onkologie-Symposium! - Dass wir ein so schönes Jubiläum am 10. März dieses Jahres am malerischen Ufer der Ammersee-Metropole Herrsching im Festsaal der Privatlinik Dr. R. Schindlbeck feiern konnten, das erfüllte uns mit ganz besonderem Stolz. Wir konnten dieses Jubiläum in wahrhaft fröhlicher und festlicher Atmosphäre zelebrieren. Es war uns eine außerordentliche Freude, dass uns die drei neuen Ordinarien aus den beiden Universitäten Münchens die Ehre gaben, über die neuesten, zum Teil Aufsehen erregenden Entwicklungen ihrer Spezialgebiete referierten.

Nach Prof. Dr. med. Sven Mahner aus der Frauenklinik und Poliklinik der LMU zeigte die DESKTOP-III-Studie, dass Patientinnen auch mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom noch von einer Operation profitieren, wenn eine makroskopische Komplettresektion erzielt werden kann. Die PARP-Inhibitoren stellen bei dieser Diagnose neue Ansätze für eine zielgerichtete Behandlung dar. Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Michael von Bergwelt aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik III des Klinikums der Universität München vermittelte uns in einem umfassenden Überblick tiefgründige Einblicke in die neuesten bahnbrechenden Entwicklungen der Immun-Onkologie, von den Checkpoint-Inhibitoren bis zur CAR-T-Zell-Therapie, die derzeit im Brennpunkt wissenschaftlichen Interesses steht. Prof. Dr. med. Florian Bassermann aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik III des Klinikums rechts der Isar der TUM berichtete über die Palette neuer Therapieoptionen beim rezidivierten/refraktären Multiplen Myelom. Die möglichst tiefe Remission ist das Ziel jeder Therapie. Durch MRD-Analyse wird versucht, die Rezidiv-Wahrscheinlichkeit zu bestimmen. Prof. Dr. med. Sebastian Stintzing vom Klinikum der Universität München hob Fortschritte der personalisierten Medizin bei kolorektalen Karzinomen hervor: Nicht nur die molekularen Biomarker, sondern auch die Lokalisation des Primarius müssen für eine klare Therapiestrategie berücksichtigt werden. Als auswärtigen Gast aus Freiburg schließlich konnten wir Herrn Prof. Dr. med. Giovanni Maio, Direktor des dortigen Instituts für Ethik und Geschichte der Medizin, begrüßen. Er hielt das Plädoyer für eine Ethik der Zuwendung zum Krebspatienten: Hilfe zur Wiederentdeckung des eigenen Selbst, die auch in Zeiten der Durchökonomisierung Kern der Medizin bleiben muss.

Wir danken allen Vortragenden sehr herzlich für die Erstellung der Manuskripte zu ihren Referaten und wünschen Ihnen eine anregende und informative Lektüre.

Herrsching, im Mai 2018

Volkmar Nüssler

Hermann Dietzfelbinger

Max Hubmann

Immunologie 2018 – Chancen und Herausforderungen..... 4

Michael von Bergwelt

Personalisierte Therapiekonzepte anhand immunologischer Profile und prädiktiver Biomarker.

Therapieoptionen beim rezidivierten/refraktären Multiplen Myelom 8

Gloria Weidenegger, Florian Bassermann

Die möglichst tiefe Remission ist das Ziel jeder MM-Therapie. Die Bestimmung der Rezidivwahrscheinlichkeit durch eine MRD-Analyse gewinnt an Bedeutung.

Aktuelle Daten zum Ovarialkarzinom12

Sven Mahner, Alexander Burges, Fabian Trillsch

Neues zu Lymphonodektomie, neoadjuvanten Therapiekonzepten, zytoreduktiven Operationen und Erhaltungs-therapien.

Personalisierte Medizin am Beispiel des kolorektalen Karzinoms16

Sebastian Stintzing

Nicht nur die Selektion der Patienten nach molekularen Markern ist wichtig, auch die Lokalisation des Primarius ist zu berücksichtigen.

Phänomenologie der Krebserkrankung – ein Plädoyer für eine Ethik der Zuwendung 21

Giovanni Maio

Wir müssen uns vergegenwärtigen, was die Krebskrankheit mit dem Menschen macht.

Impressum

ZYM-News
ISSN: 1437-8019
© 2018 by Tumorzentrum München und LUKON Verlagsgesellschaft mbH, München

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

Anzeigen
Reinhard Bröker (Fon: 089-820737-20; R. Broeker@Lukon.de), Anschrift wie Verlag

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

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: TZY-News@Lukon.de,
www.lukon-verlag.de

Layout und Illustration
Charlotte Schmitz, 42781 Haan

Druck
Flyeralarm, 97080 Würzburg
Printed in Germany

Auflage 2.500 Exemplare

Bildnachweis
Titel, S. 12, 13 oben: LMU-Frauenklinik, München; S. 4, 16: Med. Klin. III, Klinikum der Uni München; S. 6: Vit Kovalcik (stock.adobe.com); S. 8 oben: III. Med. Klin. rechts der Isar, TU München; S. 21: Inst. Ethik, Geschichte der Medizin, Uni Freiburg

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

Urheber- und Verlagsrecht
Die Zeitschrift und alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Mit Annahme des Manuskripts gehen das Recht zur Veröffentlichung sowie die Rechte zur Übersetzung, zur Vergabe von 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 wider-rufliche Einverständnis, die zugesandten Beiträge beziehungsweise Informationen in Datenbanken einzustellen, die vom Verlag oder Dritten geführt werden.



Immunonkologie 2018

Chancen und Herausforderungen

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Michael von Bergwelt
 Direktor der Medizinischen Klinik und Poliklinik III am Klinikum der Universität München –
 Campus Großhadern und Campus Innenstadt

Nach bahnbrechenden Fortschritten ist die Immunonkologie bereits heute ein wichtiger Pfeiler der onkologischen Therapie [1]. In Zukunft wird es möglich sein, Krebspatienten anhand individueller immunologischer Profile und prädiktiver Biomarker personalisierte Therapiekonzepte anzubieten, die aus konventionellen onkologischen Behandlungen und Immuntherapien sowie deren Kombinationen bestehen. Gleichzeitig bringen die Fortschritte auf diesem Gebiet aber auch neue Herausforderungen hinsichtlich des Komplikationsmanagements sowie der beträchtlichen Kosten mit sich.

1. Neue Immuntherapien

Da die Regulation der antitumoralen Immunität äußerst komplex ist, stehen die Identifikation tumorimmunologischer Mechanismen und die daraus abgeleitete Entwicklung neuer Therapieansätze im Mittelpunkt des Interesses. Alle Therapieansätze zeichnen sich dadurch aus, dass sie sich nicht gegen Tumorzellen direkt richten, sondern das körpereigene Immunsystem gegen den Tumor mobilisieren. Eine Vielzahl an immunonkologischen Therapien befindet sich derzeit bereits in der (prä-)klinischen Entwicklung. Sie werden im Folgenden kurz zusammengefasst.

1.1 Immun-Checkpoint-Modulatoren

Checkpoint-Modulatoren, also inhibitorische und immunstimulatorische Moleküle, zählen zu den aussichtsreichsten Substanzklassen (Abb. 1) [2]. Checkpoint-Inhibitoren ermöglichen über die Blockade inhibitorischer Checkpoints die Aktivierung antitumoraler Immunantworten, indem sie zentrale Mechanismen der tumoralen Immunsuppression hemmen. Nachdem der Wirknachweis für die Checkpoint-Blockade mit monoklonalen Antikörpern gegen CTLA-4 (*cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4*) und PD-1 (*programmed cell death protein 1*) erbracht wurde, befindet sich aktuell eine Reihe von monoklonalen Antikörpern gegen weitere Immun-Checkpoints in der klinischen Testung (Tab. 1). Viele dieser Zielstrukturen gehören zu den immunregulatorischen Oberflächenmolekülen der B7-Familie, wie z. B. CD276, B7-H3 und VISTA.

Bei einigen wenigen Patienten ist unter Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren jedoch eine plötzliche Volumenzunahme des Tumors im Sinne einer Hyperprogression zu beobachten. Diese beschleunigte Tumorprogression könnte mit genomischen Veränderungen wie etwa MDM2-Amplifikationen oder EGFR-Aberrationen in Zusammenhang stehen. Dies ist Gegenstand aktueller Forschung, und sollte sich diese Theorie bestätigen, könnte ein Gentest vor Therapiebeginn Patienten mit einem Hyperprogressionsrisiko identifizieren [3].

Tabelle 1: Eine Liste ausgewählter zugelassener oder in der Entwicklung befindlicher Immun-Checkpoint-Modulatoren

Zielstruktur	Wirkstoffnamen
Checkpoint-Inhibitoren	
CTLA-4	Ipilimumab
PD-1	Nivolumab, Pembrolizumab
PD-L1	MPDL3280A, MEDI4736, MSB0010718
Checkpoint-Stimulatoren	
CD40	CP-870, 893
GITR	TRX518
OX40	MEDI6469
CD27	Varlilumab
4-1BB	Urelumab
CTLA-4	= cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4
PD-1	= programmed cell death protein 1
PD-L1	= programmed cell death ligand 1

Nachdem die ersten zugelassenen Substanzen gegen inhibitorische Checkpoints gerichtet waren, befinden sich nun auch einige Checkpoint-Stimulatoren in der präklinischen Entwicklung. Zu den vielversprechendsten stimulatorischen Zielstrukturen zählen Mitglieder der Tumornekrosefaktor-Rezeptor-Superfamilie wie CD27, CD40, 4-1BB, OX40 und GITR. Weitere aussichtsreiche Kandidaten sind CD28 und ICOS. All diesen Molekülen ist gemeinsam, dass sie für

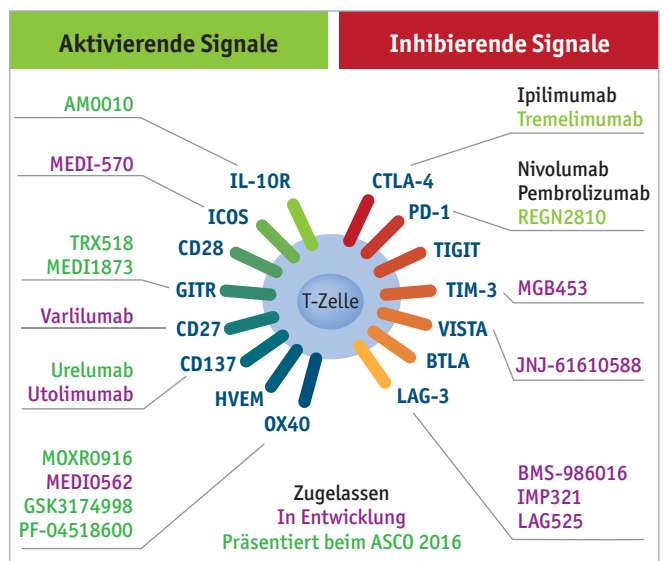


Abbildung 1: Checkpoint-Moleküle der dritten Generation: Übersicht über weitere inhibitorische und aktivierende Checkpoint-Moleküle in unterschiedlichen klinischen Entwicklungsstufen.

die Aktivierung der antitumoralen Immunantwort benötigt werden. Die Fortschritte im Bereich der Immun-Checkpoint-basierten Therapien zielen jedoch nicht nur auf die Identifikation neuer Targets ab, sondern beruhen auch auf der Verbesserung pharmakologischer Eigenschaften. Während die bisher zugelassenen Substanzen ausschließlich intravenös zu applizierende monoklonale Antikörper sind, wird mit Nachdruck an der Entwicklung von oralen small-molecule-Inhibitoren gearbeitet.

1.2 Antikörperkonjugate

In der onkologischen Therapie eingesetzte Antikörperkonjugate bestehen in der Regel aus einem Toxin oder einem radioaktiven Molekül, das an einen gegen ein Oberflächenmolekül auf Tumorzellen gerichteten monoklonalen Antikörper gekoppelt ist. Während Substanzen der ersten Generation nur eine geringe Wirksamkeit zeigten, ermöglichen biotechnologische Fortschritte deutlich verbesserte Konstrukte, und in den nächsten Jahren wird eine Reihe weiterer Immunkonjugate das verfügbare Spektrum an antikörperbasierten Therapien erweitern [4].

1.3 Bispezifische Antikörper

Bispezifische Antikörper sind gentechnisch hergestellte Konstrukte aus zwei Fab-Fragmenten, welche sich gegen ein von Tumorzellen exprimiertes Antigen und ein Antigen auf Immunzellen, beispielsweise T-Zellen, richten [5]. Sie bringen Tumorzellen einerseits und immunologische Effektorzellen andererseits in unmittelbare Nachbarschaft zueinander und können über die Aktivierung der letzteren die Elimination maligner Zellen auslösen, zum Beispiel durch Induktion der Apoptose (Abb. 2). Neben dem ersten bereits zugelassenen bispezifischen Antikörper Blinatumomab, der gegen CD3 und CD19 gerichtet ist, befinden sich aktuell weitere Antikörperkonstrukte in der präklinischen Testung. Zielstrukturen sind zum Beispiel EpCAM (*epithelial cell adhesion molecule*), HER2 oder CD33.

1.4 Andere Immunmodulatoren

Darüber hinaus gibt es eine Vielzahl weiterer Mechanismen zur immuntherapeutischen Modulation. So kann die Beeinflussung immunmetabolischer Checkpoints zukünftig eine wichtige Rolle spielen. Beispielsweise hemmt das Enzym Indolamin-2,3-Dioxygenase über den Abbau der essenziellen Aminosäure Tryptophan die Aktivierung von T-Lymphozyten [6]. Daneben scheint auch die epigenetische Modulation ein wichtiger Ansatz zur Reversion der tumorvermittelten Immunsuppression zu sein [7]. Es konnte gezeigt werden, dass epigenetische Markierungen auf den Chromosomen für das „Ausschalten“ von Genen mitverantwortlich sind, die für die Aktivierung der antitumoralen Immunantwort benötigt werden. Mit Hilfe von Histondeacetylase(HDAC)-Inhibitoren lassen sich diese Markierungen entfernen. In tierexperimentellen Studien führte die Gabe in Kombination mit Immuntherapeutika zu einer erhöhten Immunogenität des Tumormikroenvironments mit synergistischer Wirkung.

1.5 Zelluläre Therapien

Mit Tisagenlecleucel (CTL019) wurde im August 2017 in den USA die erste CAR-T-Zell-Therapie (CAR = chimärer Antigen-Rezeptor) zur Behandlung von Patienten mit rezidivierender/refraktärer akuter lymphatischer Leukämie (ALL) zugelassen. Aufgrund der beeindruckenden Ergebnisse der CAR-T-Zell-basierten Therapie [8, 9] wird der langjährige Schwerpunkt Zelltherapie am Campus Großhadern des Klinikums der Universität München weiter ausgebaut

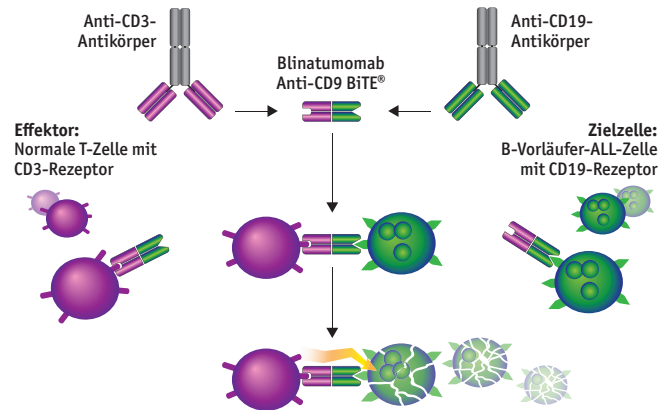


Abbildung 2: Blinatumomab besteht aus den Antigen-bindenden Fragmenten zweier Antikörper: Auf der einen Seite erkennt das Konstrukt das CD3-Antigen von T-Effektorzellen, auf der anderen Seite das bei den meisten B-ALL-Zellen stabil exprimierte CD19-Antigen. Die resultierende Verbindung der beiden Zellen führt zur Lyse der B-ALL-Zellen.

werden. Etwa ab dem dritten Quartal 2018 werden wir Münchner Patienten mit refraktärer ALL beziehungsweise B-NHL die Teilnahme an mehreren CAR-T-Studien anbieten können. Ein besonderer mittelfristiger Fokus ist die Durchführung von Zelltherapien bei bestimmten soliden Tumoren. Ab Mai 2018 wird eine multizentrische, BMBF-geförderte CAR-T-Studie für Patienten mit metastasiertem Melanom (CARTIME) unter Leitung von Michael von Bergwelt in Kooperation mit den Universitäten Heidelberg und Köln starten.

1.6 Krebsimpfstoffe

Eine weitere große Gruppe der Immuntherapeutika stellen die Krebsvakzine dar, welche eine spezifisch gegen den Tumor gerichtete Immunantwort auslösen sollen [10]. Zwar waren die bisher mit Krebsimpfstoffen erzielten Ergebnisse klinischer Studien nicht sehr überzeugend. Allerdings führen Medikamente, die tumorvermittelte Immun-Evasionsmechanismen blockieren können, möglicherweise zu einer erhöhten Wirksamkeit von Krebsvakzinen. Deshalb besteht an dieser Therapieform wieder verstärkt Interesse. Krebsvakzine werden beispielsweise als mögliche synergistisch wirkende Kombinationspartner von Immun-Checkpoint-Inhibitoren diskutiert.

2. Kombinationstherapien

Kombiniert mit anderen immunmodulatorischen Substanzen oder antineoplastisch wirkenden Medikamenten versprechen Immuntherapeutika bessere Ansprech- und Überlebensraten. Es gibt eine schier endlose Anzahl an möglicherweise synergistisch wirkenden Kombinationspartnern (Tab. 2, Seite 6). Im Folgenden soll daher exemplarisch auf einige der vielversprechendsten Kombinationstherapien eingegangen werden.

2.1 Duale Checkpoint-Blockade

Die duale Checkpoint-Blockade gehört zu den ersten klinisch erprobten Kombinationstherapien [11]. So zeigte sich für die Kombination des CTLA-4-Inhibitors Ipilimumab mit dem PD1-Inhibitor Nivolumab eine im Vergleich zur Monotherapie höhere Wirksamkeit [12]. Diese war jedoch in einer Phase-III-Studie zu dieser Kombination beim fortgeschrittenen malignen Melanom mit einer erhöhten Rate an Nebenwirkungen verbunden [13].

2.2 Checkpoint-Blockade plus klassische antineoplastische Therapie

Auch die Kombination von Immuntherapeutika mit klassischen Therapiemodalitäten wie Chemo- und Strahlentherapie zeigt in einigen Fällen synergistische Aktivität. Die Verstärkung einer antitumoralen Immunreaktion durch konventionelle Krebstherapien beruht vermutlich in erster Linie auf Exposition und Freisetzung von Tumorantigenen durch Apoptose. Darüber hinaus kann lokal oder systemisch applizierte Chemotherapie die Immun-Evasionsmechanismen des Tumors hemmen, beispielsweise über die Depletion regulatorischer T-Zellen. Gelegentlich wird bei Patienten im Rahmen einer Strahlentherapie ein sogenannter abscopaler Effekt beobachtet [14]. Durch die lokale Bestrahlung kommt es zur Auslösung einer immunologischen Reaktion, die zum Ansprechen von Tumoraläsionen außerhalb des Strahlenfeldes führt. Aktuell wird daher ein möglicher synergistischer Effekt der Kombination von Checkpoint-Blockade und ionisierender Strahlung untersucht [15].

2.3 Checkpoint-Blockade plus Krebsimpfstoffe

Die Auswertungen der Daten vieler kleiner Vakzinierungsstudien haben ergeben, dass sich in einigen Fällen durch Krebsimpfstoffe spezifische, gegen Tumorantigene gerichtete Immunantworten induzieren lassen [16, 17]. Ein möglicher Erklärungsansatz für die dennoch geringen Ansprechraten besteht darin, dass die induzierten Immunantworten zu gering waren, um die tumorale Immunevasion zu überwinden. Daher erscheint es sinnvoll, Checkpoint-Inhibitoren, die eben jene immunsuppressiven Mechanismen blockieren, mit Krebsvakzinen zu kombinieren.

2.4 Checkpoint-Inhibitoren plus Kinase-Inhibitoren

Einige der Kinase-Inhibitoren, die die onkologische Therapie vieler Tumoren in den letzten Jahren revolutioniert haben, zeigen immunmodulatorische Eigenschaften und machen sie daher zu aussichtsreichen Kombinationspartnern für Checkpoint-Inhibitoren. Großes Potenzial zeigen beispielsweise gegen EGFR (*epidermal growth factor receptor*) oder VEGF (*vascular endothelial growth factor*) gerichtete Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI). Aufgrund der raschen Entwicklung neuer zielgerichteter Therapien werden sich auch in Zukunft viele Möglichkeiten zur rationalen Kombination von immunonkologischen Substanzen mit TKI ergeben. Jedoch ist bei der Kombination von TKI mit Checkpoint-Inhibitoren auch mit unerwarteten Nebenwirkungen zu rechnen. So kam es bei einer Studie mit dem BRAF-Inhibitor Vemurafenib in Kombination mit einem Checkpoint-Inhibitor zu teils lebensbedrohlichen Hypersensitivitätsreaktionen mit Multiorganversagen.

3. Personalisierte Immunonkologie

In Zukunft wird auch in der Immunonkologie eine Entwicklung hin zur zunehmenden Personalisierung der Therapie stattfinden.

3.1 Biomarker-gestützte Therapie

Wichtigste Voraussetzung für eine maßgeschneiderte Therapie mit Immuntherapeutika ist die Identifikation valider Biomarker, welche die zugrundeliegende Tumorbiologie widerspiegeln und sich zur Prädiktion eines Therapieansprechens eignen. Bisher gibt es jedoch keine Biomarker, die diese Kriterien ausreichend erfüllen. Zwar korreliert die PD-L1 (*programmed cell death protein ligand 1*)-Expression mit dem Ansprechen auf eine PD1-Blockade, jedoch sprechen auch einige Patienten an, die keine oder eine nur sehr geringe

Tabelle 2: Rationale Kombinationstherapien mit immunonkologischen Medikamenten (synergetischer Mechanismus)

Checkpoint-Inhibitor kombiniert mit
Checkpoint-Inhibitor: Blockade inhibitorischer Checkpoints
Radiotherapie: Induktion eines immunogenen Zelltods
CAR-T-Zell-Therapie: Synergie der CAR-T-Zell-Antwort durch Hemmung inhibitorischer Mechanismen
Krebsvakzine: Verstärkung der antitumoralen Immunantwort
Targeted drugs, beispielsweise Bortezomib: Sensibilisierung der Tumorzellen für die immunvermittelte Induktion der Apoptose

füge PD-L1-Expression zeigen. Die zunehmende Anzahl möglicher Kombinationstherapien kompliziert die Suche nach prädiktiven Markern zusätzlich.

Ein zentrales Merkmal vieler Tumoren ist die Immunevasion, und es überrascht nicht, dass Immunonkologika, die zu einer generellen Immunaktivierung führen, bei einem breiten Spektrum von Tumorentitäten wirken. In Zukunft wird die Behandlung daher primär auf Grundlage prädiktiver genetischer Eigenschaften ausgerichtet werden und weniger anhand der Tumorentität. Pembrolizumab ist das erste Krebsmedikament, das eine entitätsunabhängige Zulassung für solide Tumoren mit Mikrosatelliteninstabilität oder defizienter Mismatch-Reparatur erhalten hat. Zudem ist Pembrolizumab auch das erste Immuntherapeutikum, das in Verbindung mit einem zusätzlichen Biomarkertest (PD-L1-Expression) zugelassen wurde.

3.2 Omics und Big Data in der Immunonkologie

Erste Studien zur Behandlung mit Immunonkologika haben wichtige Einblicke in die Regulation der antitumoralen Immunantwort gegeben. Die Zusammensetzung des Mikrobioms scheint einen entscheidenden Einfluss auf das Therapieansprechen zu haben [18]. Es eröffnet sich daher die Möglichkeit, durch Manipulation des Mikrobioms die Ergebnisse der Immuntherapie zu verbessern. Mit Hilfe der durch technologische Fortschritte ermöglichten Hochdurchsatzanalyse von Transkriptom, Proteom, Metabolom und



Abbildung 3: Die Hochdurchsatzanalyse von Transkriptom, Proteom, Metabolom und Mikrobiom wird die Erstellung individueller Profile ermöglichen, auf deren Grundlage sich Therapieentscheidungen präziser steuern lassen.

Mikrobiom werden sich in Zukunft Profile erstellen lassen, anhand derer Therapieentscheidungen präziser gesteuert werden können. Das *next generation sequencing* ermöglicht darüber hinaus die Analyse der tumoralen Mutationslandschaft und aufbauend darauf die Prädiktion von Neoepitopen [19, 20]. In diesem Zusammenhang fallen große Datenmengen an, welche die Integration mittels computerbasierter Methoden und Technologien erfordern [21]. Datenbanken und intelligente Algorithmen werden dabei helfen, die optimale Sequenz und Kombination der immunonkologischen Therapien zu finden.

3.3 Funktionelle Tests

Da das menschliche Immunsystem ein hochkomplexes Netzwerk ist, reicht die Bestimmung von immunphänotypischen Merkmalen oder von Protein- beziehungsweise Genexpression allein kaum aus, um Aussagen über die Immunreaktivität treffen zu können. Funktionelle Tests werden daher künftig an Bedeutung gewinnen. Derzeit ist die Durchführung solcher Tests noch sehr arbeitsaufwendig und unzureichend standardisiert. Die Entwicklung mikrofluider Chips erscheint in dieser Hinsicht vielversprechend [22], und erste Prototypen ermöglichen als sogenanntes *lab-on-a-chip* eine präzise Analyse funktioneller Eigenschaften von Immunzellen.

4. Immunonkologie bei älteren Patienten

Immuntherapeutika scheinen aufgrund der guten Verträglichkeit besonders geeignet für ältere Patienten, bei denen eine aggressive Chemo- oder Strahlentherapie häufig nicht durchführbar ist. Durch bisher noch unzureichend entschlüsselte Mechanismen der Immunseneszenz kommt es allerdings zu einer altersbedingten Abnahme der Immunantwort [23]. Zumindest teilweise scheint es jedoch möglich, die Auswirkungen des Alterungsprozesses auf die Immunfunktion therapeutisch zu modulieren.

5. Komplikationen der Immuntherapien

Im Allgemeinen sind die neuen immuntherapeutischen Therapien relativ sicher und gut verträglich. Allerdings treten teils auch lebensbedrohliche Nebenwirkungen auf, die sich von denen klassischer Krebstherapeutika unterscheiden (Tab. 3). Die Behandlung der Komplikationen von Immuntherapien ist Gegenstand der Forschung und erfordert daher neben onkologischer Expertise auch umfangreiche immunologische Kenntnisse und eine intensive interdisziplinäre Zusammenarbeit.

Bei etwa der Hälfte der Patienten, die im Rahmen von Studien mit CAR-T-Zellen behandelt wurden, kam es zu einem schweren (Grad 3/4) *cytokine release syndrome* [24], welches teils intensivmedizinische Maßnahmen erforderte. Eine breite antiinflammatorische Therapie dieser Nebenwirkungen – beispielsweise mit Kortison – birgt allerdings auch das Risiko, dass die therapeutischen Effekte der Immuntherapie beeinträchtigt werden. Ein alternativer Ansatz zur Therapie des *cytokine release syndromes* besteht darin, gezielter gegen bestimmte Zytokine wirkende Substanzen einzusetzen. Tocilizumab beispielsweise ist vor allem in der Hemmung von Interleukin-6-(IL-6)-vermittelten Signalen effektiv. [25]. Tocilizumab wurde in den USA als der erste gegen den IL-6-Rezeptor gerichtete monoklonale Antikörper zugelassen zur Behandlung des durch eine CAR-T-Zell-Therapie induzierten schweren bis lebensbedrohlichen *cytokinerelease syndromes*.

Tabelle 3: Mögliche lebensbedrohliche Nebenwirkungen von immunonkologischen Therapien

Medikamentenklasse Checkpoint-Inhibitoren
Nebenwirkungen Pneumonitis, Kolitis Therapie: Kortison
Nebenwirkung Hypophysitis Therapie: Hormonsubstitution
Medikamentenklasse CAR-T-Zell-Therapie
Nebenwirkung <i>cytokine release syndrome</i> Therapie: Tocilizumab, Kortison
Nebenwirkungen Myokarditis, Enzephalitis Therapie: Kortison

Um die sichere Durchführung von innovativen Immuntherapien zu etablieren, gründete Michael von Bergwelt zusammen mit Kollegen aus den Bereichen Intensiv- und Krebsmedizin multinationale Netzwerke wie beispielsweise iCHOP (<https://www.dgho.de/arbeitskreise/i-k/intensivmedizin>), einen gemeinsamen Arbeitskreis der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO) sowie der Deutschen Gesellschaft für Internistische Intensiv- und Notfallmedizin (DGIIN).

6. Ethische Herausforderungen

Doch die Immuntherapie birgt nicht nur Chancen, sie hat auch ihren Preis. Die Therapiekosten der neuen Immunonkologika betragen oft bis zu 100.000 € pro Patient und Jahr. Diese erheblichen Kosten stellen ein gesundheitsökonomisches Problem dar und werfen ethische Fragen auf [26]. Es bedarf der Entwicklung innovativer Kostenbewertungs- und Entgeltsysteme, um die Vorteile der immunonkologischen Therapie möglichst vielen Patienten zugänglich zu machen.

Literatur

- Couzin-Frankel J (2013) Breakthrough of the year 2013. Cancer immunotherapy. *Science* 342(6165):1432-3
- Graniere C, et al. (2017) Mechanisms of action and rationale for the use of checkpoint inhibitors in cancer. *ESMO Open*. 2(2):e000213
- Kato S, et al. (2017) Hyperprogressors after Immunotherapy: Analysis of Genomic Alterations Associated with Accelerated Growth Rate. *Clin Cancer Res* 23(15):4242-4250.
- Sau S, et al. (2017) Advances in antibody-drug conjugates: A new era of targeted cancer therapy. *Drug Discov Today* 2017 Jun 13. [Epub ahead of print]
- Zhukovsky EA, et al. (2016) Bispecific antibodies and CARs: generalized immunotherapeutics harnessing T cell redirection. *Curr Opin Immunol* 40:24-35
- Mackler MB, et al. (2014) Targeting T cell immunometabolism for cancer immunotherapy; understanding the impact of the tumor microenvironment. *Front Oncol* 4:107
- Gallagher SJ, et al. (2017) Epigenetic modulation in cancer immunotherapy. *Curr Opin Pharmacol*. 35:48-56
- Thomas S, Prendergast GC (2016) Cancer Vaccines: A Brief Overview. *Methods Mol Biol* 1403:755-61
- Porter DL, et al. (2011) Chimeric antigen receptor-modified T cells in chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med*. 2011;365(8):725-33
- Grupp SA, et al. (2013) Chimeric antigen receptor-modified T cells for acute lymphoid leukemia. *N Engl J Med* 368(16):1509-18
- Vilgelm AE, et al. (2016) Combinatorial approach to cancer immunotherapy: strength in numbers. *J Leukoc Biol*. 100(2):275-90
- Postow MA, et al. (2015) Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. *N Engl J Med* 372(21):2006-17
- Wolchok JD, et al. (2013) Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 369(2):122-33
- Postow MA, et al. (2012) Immunologic correlates of the abscopal effect in a patient with melanoma. *N Engl J Med* 366(10):925-31
- Theurich S, et al. (2016) Local Tumor Treatment in Combination with Systemic Ipilimumab Immunotherapy Prolongs Overall Survival in Patients with Advanced Malignant Melanoma. *Cancer Immunol Res* 4(9):744-54
- Rosenberg SA, et al. (2004) Cancer immunotherapy: moving beyond current vaccines. *Nat Med*. 10(9):909-15
- Draube A, et al. (2011) Dendritic cell based tumor vaccination in prostate and renal cell cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 6(4):e18801
- Bhatt AP, et al. (2017) The role of the microbiome in cancer development and therapy. *CA Cancer J Clin* 67(4):326-44
- Rizvi NA, et al. (2015) Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Science* 348(6230):124-8
- Sahin U, et al. (2017) Personalized RNA mutanome vaccines mobilize poly-specific therapeutic immunity against cancer. *Nature*. 547(7662):222-6
- Hackl H, et al. (2016) Computational genomics tools for dissecting tumour-immune cell interactions. *Nat Rev Genet* 17(8):441-58
- Boussommier-Calleja A, et al. (2016) Microfluidics: A new tool for modeling cancer-immune interactions. *Trends Cancer* 2(1):6-19
- Tomihara K, et al. (2013) Optimization of immunotherapy in elderly cancer patients. *Crit Rev Oncol* 18(6):573-83
- Fitzgerald JC, et al. (2017) Cytokine Release Syndrome After Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. *Crit Care Med* 45(2):e124-e131
- Lee DW, et al. (2014) Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood* 124(2):188-95
- Zafar SY (2015) Financial Toxicity of Cancer Care: It's Time to Intervene. *J Natl Cancer Inst* 108(5). pii: djv370



Therapieoptionen

beim rezidierten/refraktären Multiplen Myelom

Gloria Weidenegger, Prof. Dr. med. Florian Bassermann,
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III, Hämatologie / Onkologie,
Universitätsklinikum rechts der Isar der Technischen Universität München

Die Therapieentscheidung beim Multiplen Myelom (MM) ist abhängig von Biologie und Genetik des MM, von Art und Anzahl der Vortherapien und von der individuellen Situation des Patienten. Besondere Herausforderungen ergeben sich bei Resistenzen schon in der ersten Rezidivsituation. Triplet-Therapien sollten dann eingesetzt werden. Eine möglichst tiefe Remission ist das Ziel jeder Therapie. Patienten mit Rezidiven schon nach 1–3 Vortherapien sollten möglichst in Studien mit neuen Substanzen eingeschlossen werden. Die Analyse der *Minimal Residual Disease* (MRD-Analyse) gewinnt zunehmend an Bedeutung und wird zukünftig eine wichtige Rolle in der Therapiestratifizierung spielen.

1. Einführung

Das Multiple Myelom (MM) ist eine bösartige Tumorerkrankung, die durch die monoklonale Vermehrung von Plasmazellen im Knochenmark charakterisiert ist. Nach WHO-Kriterien ist das MM den B-Zell-Lymphomen zugehörig. Symptome werden insbesondere durch die Verdrängung der normalen Hämatopoese, die Destruktion der Knochen, hohe Immunglobulin-Konzentrationen sowie sekundäre Immundefekte verursacht.

Zunächst aus seinen asymptomatischen Vorläufern, der MGUS (Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz) oder dem Smoldering Myelom hervorgehend, ist der Therapieverlauf geprägt durch rezidivierende aktive Krankheitsphasen mit intermittierenden Remissionen nach durchgeführter Therapie, wobei die Remissionsdauer mit der Anzahl der Therapielinien abnimmt und die Erkrankung letzten Endes refraktär wird, was auf eine klonale Evolution der Erkrankung zurückgeführt werden kann. Konträr zum Krankheitsverlauf verhält sich die Knochenmarkfunktion, welche aufgrund kumulativer Knochenmarktoxizität mit der Zahl der durchgeführten Therapien im Laufe der Zeit abnimmt.

Die Therapielandschaft beim Multiplen Myelom wird immer komplexer, insbesondere in der Rezidivsituation. Es gibt viele neue Therapieansätze, welche über unterschiedlichste Mechanismen entweder an der Myelomzelle selbst und/oder am umgebenden Knochenmarkenenvironment angreifen [1]. Die Therapiesequenz ist jedoch unklar, weshalb die Therapieentscheidung gefällt werden sollte in Abhängigkeit von

- Biologie und Genetik des Multiplen Myeloms,
- Situation und Zustand des Patienten sowie
- Art und Anzahl der Vortherapien.

Besondere Herausforderungen stellen sich insbesondere bei Patienten, welche aufgrund der immer häufiger werdenden konti-

nuerlichen Therapien und Erhaltungstherapien in der ersten Rezidivsituation bereits refraktär auf bestimmte Substanzen sind (etwa Lenalidomid). In dieser Situation sind Triplet-Therapien aufgrund des verlängerten PFS zu bevorzugen [2].

2. Neue Therapie-Regime

2.1 Kombinationen mit Carfilzomib

Eine dieser Triplet-Therapien ist Carfilzomib/Lenalidomid/Dexamethason. Die Hinzunahme von Carfilzomib zu Lenalidomid/Dexamethason führte bei Patienten mit rezidivierendem Myelom zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens: 26,3 versus 17,6 Monate (HR für Progression/Tod 0,69; $p=0,0001$; Abb. 1).

	Carfilzomib-Gruppe (KRd, n=396)	Kontrollgruppe (Rd, n=396)
Progression der Erkrankung oder Tod	207 (52,3%)	224 (56,6%)
Medianes progressionsfreies Überleben	26,3 Monate	17,6 Monate
Hazard Ratio (95%CI)	0,69 (0,57–0,83)	
Statistische Signifikanz	$p=0,0001$	

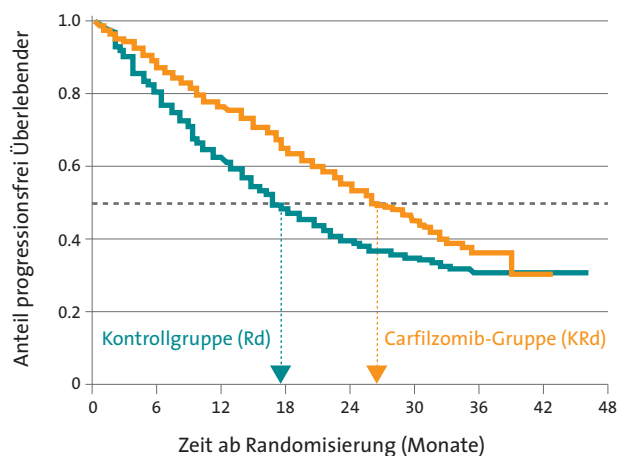


Abbildung 1: Signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens durch Hinzunahme von Carfilzomib zu Lenalidomid und Dexamethason. Adaptiert nach [3].

Das mediane Gesamtüberleben wurde in dieser Studie noch nicht erreicht. Die Gesamtüberlebensrate nach 24 Monaten war in der Carfilzomib-Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe signifikant erhöht: 73,3% versus 65,0% ($p=0,04$). Auch bezüglich der Remissionsraten gab es in der Carfilzomib-Gruppe einen Vorteil: 87,1% versus 66,7% ($p<0,001$). Von einer Therapie mit Carfilzomib ist bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen jedoch abzuraten, da Carfilzomib vermehrt zu kardiovaskulären Beschwerden wie Dyspnoe, Herzversagen, Myokardischämien oder arterielle Hypertonie sowie akutem Nierenversagen führt [3].

Multiplres Myelom

In der ENDEAVOR-Studie, einer randomisierten, multizentrischen Phase-III-Studie wurde Carfilzomib/Dexamethason (Kd) gegen Bortezomib/Dexamethason (Vd) bei rezidivierten MM-Patienten untersucht. Auch hier konnte ein signifikant längeres progressionsfreies Überleben für die Kombination Carfilzomib/Dexamethason verglichen zu Bortezomib/Dexamethason gezeigt werden. Kd führte sogar zu einem gegenüber der Vd-Gruppe doppelt so langen PFS: 18,7 Monate versus 9,4 Monate ($p=0,0001$). Das Gesamtüberleben betreffend konnte für die Kombination Carfilzomib/Dexamethason ebenfalls ein signifikanter Überlebensvorteil von 7 Monaten gezeigt werden: Kd 47,6 Monate versus Vd 40,0 Monate ($p=0,01$) [4].

2.2 Kombination mit Ixazomib

Den hohen Stellenwert von Proteasomen-Inhibitoren in der Myelomtherapie und insbesondere in der Rezidiv- beziehungsweise refraktären Situation belegt auch die TOURMALINE-MM1-Studie. Sie untersuchte den neuen oralen Proteasomeninhibitor Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid/Dexamethason (IRd) gegen Lenalidomid/Dexamethason (Rd) allein. Etwa zwei Drittel der teilnehmenden Patienten waren mit Bortezomib vorbehandelt.

Die Kombination IRd verlängerte das PFS gegenüber Rd allein um etwa 6 Monate: IRd 20,6 Monate versus Rd 14,7 Monate ($p=0,01$). Vor allem Patienten mit Hochrisiko-Zytogenetik profitierten mit einem um 11 Monate verlängerten PFS: IRd 21,4 Monate versus Rd 9,7 Monate ($p=0,02$) (Abb. 2). In Bezug auf unerwünschte Ereignisse waren in der IRd-Gruppe mehr Grad-3/4-Thrombozytopenien, Hautausschlag, Diarrhöen oder Polyneuropathie zu verzeichnen [5].

2.3 Kombination mit Panobinostat

Auch durch die Hinzunahme von Panobinostat, einem oralen Deacetylase-Inhibitor, kann das PFS von rezidivierten/refraktären Patienten signifikant verlängert wie die PANORAMA-Studie zeigte. Hier konnte das PFS durch Kombination von Panobinostat mit Bortezomib/Dexamethason verglichen zu Bortezomib/Dexamethason alleine um knapp 4 Monate verlängert werden: 11,99 versus

8,08 Monate ($p<0,0001$). An Grad-3/4-Nebenwirkungen kam es in der Panobinostat-Gruppe häufiger zu Thrombopenien, Lymphopenie, Fatigue, Diarrhöen und Polyneuropathie. Ein signifikanter Überlebensvorteil konnte im bisherigen Beobachtungszeitraum allerdings nicht gezeigt werden [6].

2.4 Kombinationen mit monoklonalen Antikörpern

Als wichtige Therapieoption beim rezidivierten/refraktären Multiplen Myelom etablieren sich zunehmend neue Immuntherapien. Insbesondere monoklonale CD38-Antikörper und SLAMF7-Antikörper haben hier zuletzt die Therapie deutlich verbessert.

2.4.1 Kombinationen mit Daratumumab

Beeindruckende Ergebnisse zeigten zwei große Phase-III-Studien, in welchen durch Kombination von Daratumumab, einem monoklonalen CD38-Antikörper, mit Bortezomib/Dexamethason (DVd) (CASTOR-Studie, Abb. 3) beziehungsweise Lenalidomid/Dexamethason (DRd) (POLLUX-Studie, Abb. 4) jeweils im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne Daratumumab ein hochsignifikant längeres PFS und hochsignifikant bessere Ansprechraten erreicht wurden. Das mediane PFS lag in der DVd-Gruppe bei 16,7 Monaten, in der Vd-Gruppe dagegen nur bei 7,1 Monate ($p<0,0001$). In der DRd-Gruppe ist das mediane PFS noch nicht erreicht, in der Rd-Gruppe lag das PFS bei 17,5 Monaten ($p<0,0001$). Die besten PFS-Ergebnisse wurden jeweils in der ersten Therapielinie erreicht. Die Gesamtansprechraten (ORR) betragen in der DVd-Gruppe 84%, in der Vd-Gruppe 63% ($p<0,0001$). Die ORR in der DRd-Gruppe lag bei 93%, in der Rd-Gruppe bei 76% ($p<0,0001$) [7, 8].

In der POLLUX-Studie konnte gezeigt werden, dass vor allem Patienten >75 Jahre von der Hinzunahme von Daratumumab zu Lenalidomid/Dexamethason profitierten [8]. Aber auch Patienten mit Hochrisiko-Zytogenetik profitierten im Sinne eines signifikant verlängerten PFS durch Hinzunahme von Daratumumab zu Bortezomib/Dexamethason [7].

	Ixazomib-Gruppe (IRd, n=360)	Kontrollgruppe (Rd, n=362)
Progression der Erkrankung oder Tod	129 (35,8%)	157 (43,4%)
Medianes progressionsfreies Überleben	20,6 Monate	14,7 Monate
Hazard Ratio (95%CI)	0,74 (0,59–0,94)	
Statistische Signifikanz	p=0,01	

	Daratumumab-Gruppe (DRd, n=251)	Kontrollgruppe (Rd, n=247)
Progression der Erkrankung oder Tod	67 (26,7%)	122 (49,4%)
Medianes progressionsfreies Überleben	nicht erreicht	7,2 Monate
12-Monats-PFS	60,7% (51,2–92,0)	26,9% (17,1–37,5)
Hazard Ratio (95%CI)	0,39 (0,28–0,53)	
Statistische Signifikanz	p<0,001	

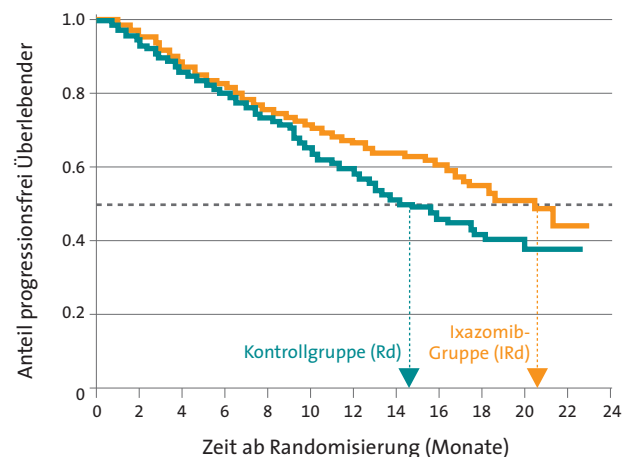


Abbildung 2: Signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens durch Kombination von Ixazomib/Revlimid/Dexamethason (IRd) verglichen zu Revlimid/Dexamethason (Rd). Adaptiert nach [5].

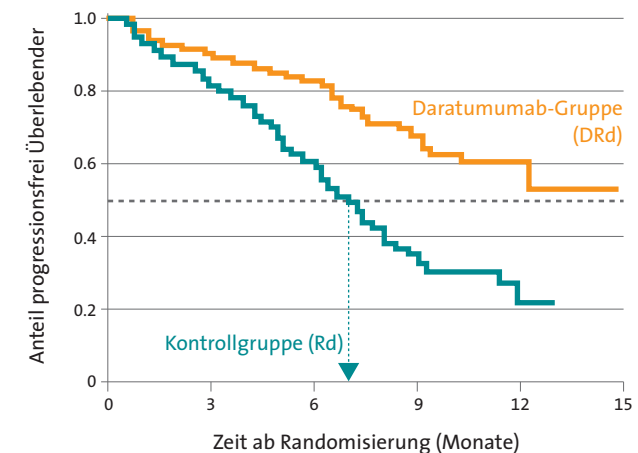


Abbildung 3: CASTOR-Studie: Signifikant verlängertes progressionsfreies Überleben durch Hinzunahme von Daratumumab zu Bortezomib/Dexamethason. Adaptiert nach [7].



	Daratumumab-Gruppe (DRd, n=286)	Kontrollgruppe (Rd, n=283)
Progression der Erkrankung oder Tod	53 (18,5%)	116 (41,0%)
Medianes progressionsfreies Überleben	nicht erreicht	18,4 Monate
12 Monate progressionsfreies Überleben	83,2 (78,3–87,2)	60,1 (54,0–65,7)
Hazard Ratio (95%CI)	0,37 (0,27–0,52)	
Statistische Signifikanz	p=0,001	

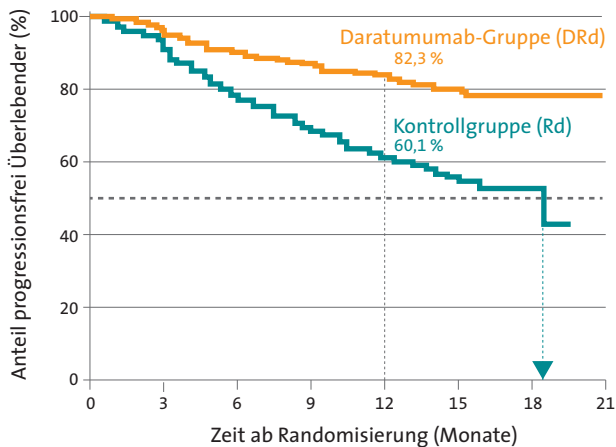


Abbildung 4: POLLUX-Studie: Signifikant längeres progressionsfreies Überleben durch Kombination von Daratumumab mit Lenalidomid/Dexamethason. Adaptiert nach [8].

2.4.2 Kombination mit Elotuzumab

Auch Elotuzumab, ein monoklonaler Antikörper mit dualem Wirkmechanismus durch Bindung an das Oberflächen-Protein SLAMF7 auf NK-Zellen und MM-Zellen, zeigt vielversprechende Ergebnisse in Kombinationstherapien. Elotuzumab aktiviert einerseits NK-Zellen, andererseits werden MM-Zellen gebunden und durch Antikörper-abhängige zelluläre Zytotoxizität (ADCC) zerstört [9].

In der ELOQUENT-2-Studie konnte gezeigt werden, dass das relative 3-Jahres-PFS bei älteren Patienten durch eine Kombinationstherapie aus Elotuzumab/Lenalidomid/Dexamethason (ERd) um 44% im Vergleich zu Lenalidomid/Dexamethason (Rd) erhöht werden kann. Auch das Gesamtüberleben betreffend sind die vorläufigen Ergebnisse mit einem signifikant längeren Gesamtüberleben in der ERd- verglichen zur Rd-Gruppe vielversprechend, die endgültigen Langzeitergebnisse werden folgen [10].

3. CAR-T-Zell-Therapie, Venetoclax, Selinexor, Pomalidomid, Immun-Checkpoint-Inhibition

Eine weitere sehr vielversprechende neue Form der Immuntherapie beim MM stellen autologe CAR-T-Zell-Therapien dar. Hier zeigen aktuell BCMA-CAR-T-Zellen, welche sich gegen das BCMA (*B-cell maturation antigen*) richten, beeindruckende Ansprechraten in Frühe-Phase-Studien bei multipel vortherafierten und bei Patienten mit refraktärem MM [11]. BCMA wird ausschließlich auf Plasmazellen und reifen B-Zellen sowie auf fast allen Myelomzellen exprimiert. Die Gesamtansprechraten der gegen BCMA gerichteten CAR-T-Zell-Therapie lag in einer Studie bei 94%, wobei 56% der Patienten eine CR erreichten. Letztere wurden zu 90% MRD-negativ. Eine anhaltende Verbesserung des Ansprechens konnte bis über 15 Monate nach Applikation gezeigt werden [12].

Eine weitere neue Substanz in der MM-Therapie ist Venetoclax, ein BCL-2-Inhibitor, welcher bereits erfolgreich in der CLL-Therapie angewandt wird. Hier konnten Ansprechraten bis 40% bei Patienten mit einer Translokation t(4;14) verzeichnet werden [13]. Auch Daten von Venetoclax in Kombination mit Bortezomib mit Ansprechraten von aktuell 67% sind vielversprechend [14]. Ein weiteres Medikament mit Zukunftspotenzial ist Selinexor, der erste Vertreter einer neuen Substanzklasse, welche auf den nuclear-protein-1-export-(XPO1-)Weg abzielt. In einer Phase-I-Studie mit Selinexor wurde bei 67% der Patienten mit Proteasomen-Inhibitor-Resistenz ein Ansprechen erreicht [21].

Ebenfalls auf gute Ergebnisse lässt die Kombination aus dem neueren Immunmodulator Pomalidomid mit CD38-Antikörpern hoffen [15]. Eine möglicherweise bedeutende Rolle werden auch Immun-Checkpoint-Inhibitoren spielen, insbesondere in Kombination mit Immunmodulatoren, da letztere bei Myelomzellen die PD-L1-Expression herabregulieren [16]. Die Kombination aus Pembrolizumab/Pomalidomid und Dexamethason zeigte bereits bei 60% der Patienten ein Ansprechen, ging jedoch auch mit erheblicher Toxizität einher [17]. Aktuell wurden laufende Studien zur Kombination von Immun-Checkpoint-Inhibitoren und IMiDs aufgrund bisher nicht veröffentlichter Sicherheitssignale ausgesetzt. Vor einer abschließenden Klärung dieses Themas ist diese Kombination daher aktuell nicht zu empfehlen.

4. Therapiealgorithmus

Wichtige Fragen, die in der Rezidivsituation gestellt werden sollten, sind: Wann soll behandelt werden? Wie intensiv? In welcher Therapiesequenz? Die Entscheidung sollte dabei vom Allgemeinzustand des Patienten, den Komorbiditäten, der Aggressivität der Erkrankung, den Vortherapien (Lenalidomid-naiv oder -sensitiv, Bortezomib-naiv- oder -sensitiv) und den früheren Nebenwirkungen (z. B. Polyneuropathie, Infusionsreaktionen), dem aktuellen Blutbild (Neutropenie, Thrombopenie), der Tiefe und Dauer der früheren Remissionen, der aktuellen Zyto-/Molekulargenetik sowie dem Patientenwunsch abhängig gemacht werden. Das Ziel ist jeweils eine möglichst tiefe Remission, da die Tiefe der Remission mit einem verlängerten PFS und OS assoziiert ist [18].

Patienten mit frühen Rezidiven (1–3 Vortherapien) sollten, wenn möglich, in Studien mit neuen Substanzen eingeschlossen werden. Für alle anderen Patienten wird eine IMiDs- oder Proteasomen-Inhibitor-basierte Therapie analog der oben aufgeführten Studien empfohlen. Eine konsolidierende Therapie mittels Hochdosischemotherapie ist empfehlenswert, sofern das Ansprechen nach einer vorherigen Hochdosistherapie mehr als 18 Monate betrug oder in der Erstlinie keine Hochdosistherapie durchgeführt wurde.

Für die Empfehlung einer allogenen Stammzelltransplantation (SZT) sind die Selektionskriterien aktuell nicht eindeutig. Eine Subgruppenanalyse der DSMM-V-Studie konnte insbesondere bei Patienten mit der zytogenetischen Hochrisiko-Konstellation (del13q/del17p) einen Vorteil für die allogene SZT in der Erstlinientherapie belegen [19]. Bei diesen Patienten sollte daher die Möglichkeit einer allogenen SZT diskutiert werden. Weitere Indikationen, insbesondere in der Rezidivsituation, sollten im Rahmen von hämatologischen Tumorboards individuell entschieden werden

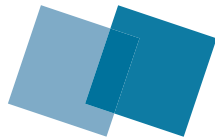
Multiplres Myelom

und weiterhin in klinischen Studien geprüft werden. Bei späten Rezidiven (>3 Vortherapien) ist, sofern kein Studieneinschluss möglich, bei Lenalidomid- und/oder Bortezomib-refraktären oder Patienten mit 17p-Deletion eine Therapie mit Pomalidomid/Dexamethason in Erwägung zu ziehen. Ebenfalls kann auch ein in einer früheren Linie angewandtes Therapieregime herangezogen werden. Aufgrund der Heterogenität des MM und der klonalen Evolution unter verschiedenen Therapien kann ein solches Vorgehen erfolgreich sein.

Eine zunehmende Rolle wird zukünftig auch die MRD-Analyse (*Minimal Residual Disease*) beim Multiplen Myelom spielen. Je geringer ausgeprägt die MRD ist, desto geringer ist die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs [20]. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass MRD-Negativität ($MRD < 10^{-6}$) mit einem hochsignifikant längeren Gesamtüberleben assoziiert ist. Aufgrund der höheren Sensitivität wird der MRD-Diagnostik daher zunehmende Bedeutung zukommen und zukünftig Bestandteil der Therapiestratifizierung hinsichtlich Konsolidierung, Erhaltung sowie Erhaltungsdauer sein.

Literatur

- [1] Mahindra A, et al. (2012) Latest advances and current challenges in the treatment of multiple myeloma. *Nat Rev Clin Oncol* 9(3):135-143
- [2] van Beurden-Tan CHY, Franken MG, Blommestein HM, et al. (2017) Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis of Treatment Outcomes in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. *J Clin Oncol* 35, 1312-1319
- [3] Stewart AK, et al. (2015) Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *The N Engl J Med* 372, 142-152
- [4] Dimopoulos MA, et al. (2016) Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol* 17, 27-38
- [5] Moreau P, et al. (2016) Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 374, 1621-1634
- [6] San-Miguel JF, et al. (2014) Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone versus placebo plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: a multicentre, randomised, double-blind phase 3 trial. *Lancet Oncol* 15, 1195-1206
- [7] Palumbo A, et al. (2016) Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 375, 754-766
- [8] Dimopoulos MA, et al. (2016) Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 375, 1319-1331
- [9] Balasa B, et al. (2015) Elotuzumab enhances natural killer cell activation and myeloma cell killing through interleukin-2 and TNF-alpha pathways. *Cancer Immunol Immunother* CII 64, 61-73
- [10] Lonial S, et al. (2015) Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 373, 621-631
- [11] Ali SA, et al. (2016) T cells expressing an anti-B-cell maturation antigen chimeric antigen receptor cause remissions of multiple myeloma. *Blood* 128, 1688-1700
- [12] Berdeja JG, et al. (2017) Durable Clinical Responses in Heavily Pretreated Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Updated Results from a Multicenter Study of bb2121 Anti-Bcma CAR T Cell Therapy. *Blood* 130, 740-740
- [13] Kumar S, et al. (2017) Efficacy of venetoclax as targeted therapy for relapsed/refractory t(11;14) multiple myeloma. *Blood* 130, 2401-2409
- [14] Moreau P, et al. (2017) Promising efficacy and acceptable safety of venetoclax plus bortezomib and dexamethasone in relapsed/refractory MM. *Blood* 130, 2392-2400
- [15] Chari A, et al. (2017) Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone in relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Blood* 130, 974-981
- [16] Gorgun G, et al. (2015) Lenalidomide Enhances Immune Checkpoint Blockade-Induced Immune Response in Multiple Myeloma. *Clin Cancer Res* 21, 4607-4618
- [17] Badros A, et al. (2017) Pembrolizumab, pomalidomide, and low-dose dexamethasone for relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood* 130, 1189-1197
- [18] Schinke C, et al. (2017) The prognostic value of the depth of response in multiple myeloma depends on the time of assessment, risk status and molecular subtype. *Haematologica* 102, e313-e316
- [19] Knop S, et al. (2014) Autologous Followed By Allogeneic Versus Tandem-Autologous Stem Cell Transplant in Newly Diagnosed FISH-del13q Myeloma. *Blood* 124, 43-43
- [20] Moreau P, Zamagni E (2017) MRD in multiple myeloma: more questions than answers? *Blood Cancer J* 7, 639
- [21] Bahlis NJ, et al. (2016) Selineor in Combination with Bortezomib and Dexamethasone (SdB) Demonstrates Significant Activity in Patients with Refractory Multiple Myeloma (MM) Including Proteasome-Inhibitor Refractory Patients: Results of the Phase I Stomp Trial. *Blood* 128:977



- Anzeige -



NINLARO® stellt das Multiple Myelom auf den Kopf.

Bei Hochrisikopatienten[†] konnte nur NINLARO® + Rd* den prognostischen PFS-Nachteil bei gleichzeitiger PFS-Verlängerung[#] um rund 12 Monate überwinden.¹

NINLARO® in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason ist die erste komplett orale Dreifachkombinationstherapie mit einem Proteasom-Inhibitor zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Multiplem Myelom und mindestens einer vorangegangenen Therapie.

 **NINLARO®**
(Ixazomib) Hartkapseln

[†] Hochrisikopatienten = definiert als Patienten mit del(17p), t(4;14) und/oder t(14;16)¹, * R = Lenalidomid, d = Dexamethason, # im Vergleich zu Placebo + Rd, 1 Moreau P et al. *N Engl J Med* 2016;374:1621-1634.

NINLARO® 2,3 mg / NINLARO® 3 mg / NINLARO® 4 mg Hartkapseln. Zusammensetzung: Jede Hartkapsel enthält 2,3 mg/3 mg/4 mg Ixazomib (entspricht 3,3 mg/4,3 mg/5,7 mg Ixazomibcitrat). **Sonstige Bestandteile: Kapselinhalt:** Mikrokristalline Cellulose, Magnesiumstearat, Talkum. **Kapselhülle:** Gelatine, Titandioxid (E 171), Eisen(III)-oxid (E 172) [3 mg: Eisen(II,III)-oxid (E 172), 4 mg: Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172), Eisen(III)-oxid (E 172)]. **Drucktinte:** Schellack, Propylenglycol, Kaliumhydroxid, Eisen(II,III)-oxid (E 172). **Anwendungsgebiete:** NINLARO® ist in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten indiziert, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit geg. den Wirkstoff od. einen d. sonstigen Bestandteile. Da NINLARO® in Kombination mit Lenalidomid u. Dexamethason angewendet wird, sind die Fachinformationen dieser Arzneimittel im Hinblick auf zusätzliche Kontraindikationen zu beachten. **Kinder u. Jugendliche unter 18 Jahren:** Nicht empfohlen. **Schwangerschaft:** Nicht empfohlen. **Stillzeit:** Stillen vor Einnahme beenden. Gebärfähige weibliche und zeugungsfähige männliche Patienten müssen während und bis zu 90 Tage nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. **Nebenwirkungen:** Da NINLARO® in Kombination mit Lenalidomid u. Dexamethason angewendet wird, sind die Fachinformationen dieser Arzneimittel im Hinblick auf zusätzliche Nebenwirkungen zu beachten. **Nebenwirkungen, die eine sofortige Information des Arztes erforderlich machen:** *Sehr häufig, schwerwiegend:* Thrombozytopenie, die zu Nasenbluten u. leicht auftretenden blauen Flecken führen kann, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, periphere Neuropathie, peripheres Ödem, Hautausschlag, der jucken kann und nur an wenigen Körperstellen oder am ganzen Körper auftritt. *Selten:* akute febrile neutrophile Dermatose (Sweet-Syndrom), Stevens-Johnson-Syndrom, Muskelschwäche, Gefühlsverlust in den Zehen und Füßen oder Lähmungen der Beine (Querschnittsmyelitis), posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom, Tumolyse-Syndrom, thrombotisch-thrombozytopenische Purpura. **Sonstige mögliche Nebenwirkungen:** *Sehr häufig:* Verstopfung, Rückenschmerzen, Infektion der oberen Atemwege, Fatigue, Neutropenie, Appetitverlust, Arrhythmie, Augenprobleme, einschließlich verschwommenes Sehen, trockenes Auge, Konjunktivitis. *Häufig:* Herpes zoster, Hypotonie, Herzinsuffizienz, Leberinsuffizienz einschl. Enzymstörungen, Hypokalämie. Über eine Pilzinfektion u. virale Pneumonie mit tödlichem Ausgang wurde bei Patienten, die NINLARO®, Lenalidomid und Dexamethason in Kombination erhielten, selten berichtet. **Warnhinweis:** Zytotoxisch. **Wechselwirkungen sowie weitere Hinweise:** siehe Fachinformation. **Verschreibungspflichtig. EU-Zulassungsinhaber:** Takeda Pharma A/S, Taastrup, Dänemark. **Kontaktadresse d. Pharmazeutischen Unternehmens in Deutschland:** Takeda GmbH, Byk-Gulden-Str. 2, 78467 Konstanz, Tel.: 0800 8253325, medinfo@takeda.de. Stand: 09/2017 **ONCOLOGY**



Ovarialkarzinom

Aktuelle Daten

Prof. Dr. med. Sven Mahner, Dr. med. Alexander Burges,
Priv.-Doz. Dr. med. Fabian Trillsch, Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde
und Geburtshilfe, Klinikum der Universität München, Campus Großhadern
und Campus Innenstadt

Auf Basis der LION-Daten sollte bei Patientinnen mit fortgeschrittenem, peritoneal metastasiertem Ovarialkarzinom zukünftig im Falle von klinisch unauffälligen Lymphknoten nach makroskopischer Komplettresektion auf eine Lymphonodektomie verzichtet werden. Bezüglich des Zeitpunkts der Operation gilt bis zum Abschluss der TRUST-Studie, dass die Primäroperation des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms mit anschließender Platin-basierter Chemotherapie Goldstandard der Therapie ist. Hinsichtlich der zytoreduktiven Operation im Rahmen der Rezidivtherapie zeigen die Daten der DESKTOP-III-Studie, dass Patientinnen dann von der Operation profitieren, wenn eine makroskopische Komplettresektion erzielt werden kann. Mit den PARP-Inhibitoren Olaparib und Niraparib hat nach Bevacizumab eine weitere zielgerichtete Therapieoption Einzug in den klinischen Alltag gehalten. Zur Immuntherapie beim Ovarialkarzinom ergeben sich nun auch in Deutschland die ersten größeren Studienkonzepte.

1. Operative und Primärtherapie des Ovarialkarzinoms

Das Erzielen makroskopischer Tumorfreiheit im Rahmen der operativen Therapie ist das übergeordnete Therapieziel, um nach Erstdiagnose eines Ovarialkarzinoms einen kurativen Ansatz verfolgen zu können (Abb. 1). Bisher wird als Goldstandard die primäre zytoreduktive Operation (*primary debulking surgery*) mit dem Ziel der makroskopischen Tumorfreiheit und anschließender Platin-basierter Kombinations-Chemotherapie angesehen.

Die zytoreduktive Operation besteht den aktuellen Leitlinien entsprechend aus bilateraler Adnexektomie, Hysterektomie und intraabdominaler Omentektomie sowie aus der systematischen pelvinen und paraaortalen Lymphonodektomie, um intraabdominal eine Tumorfreiheit zu erreichen [12]. Je nach intraoperativem Befund können weitere Operationsschritte wie Darmresektionen, Oberbaucheingriffe mit Zwerchfell-Deperitonealisierung, Leberteilresektionen, Cholezystektomie oder Splenektomie erforderlich sein.

1.1 Stellenwert der LNE

Im Rahmen der LION-Studie, einer von der AGO-Studiengruppe geleiteten internationalen, prospektiv randomisierten, operativen Studie [4], wurden nun der Stellenwert der systematischen Lymphonodektomie (LNE) beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom untersucht und die finalen Ergebnisse 2017 auf dem amerikanischen Krebskongress (ASCO) präsentiert. In dieser Studie waren insgesamt 1385 Patientinnen mit Verdacht auf Ovarialkarzinom registriert

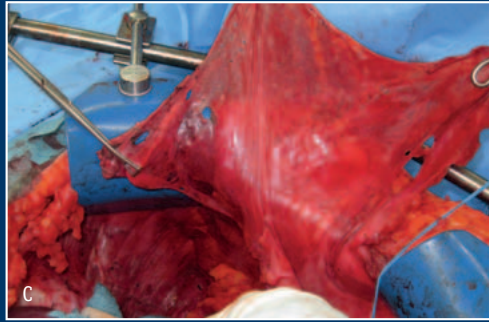
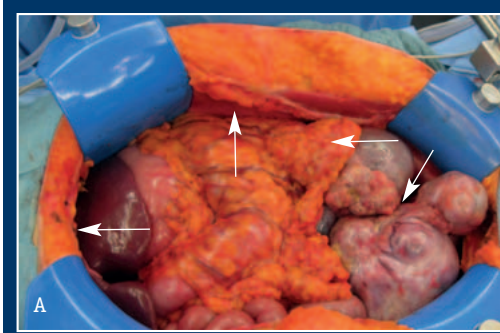
und anschließend mit dem Ziel der makroskopischen Komplettresektion operiert worden. Für den Fall, dass ein FIGO-Stadium IIB-IV vorlag, die makroskopische Tumorfreiheit erzielt wurde und keine vergrößerten sowie anderweitig suspekten Lymphknoten auffindbar waren, erfolgte die intraoperative Randomisierung zur „systematischen pelvinen und paraaortalen Lymphonodektomie“ oder zum Therapiearm „keine Lymphonodektomie“.

Insgesamt wurden 650 Patientinnen randomisiert und entsprechend operiert. Besonders hervorzuheben sind dabei die exzellenten operativen Ergebnisse mit einer medianen Operationszeit von 340 Minuten (mit LNE) beziehungsweise 280 Minuten (ohne LNE) und einem hervorragenden medianen Gesamtüberleben (OS) der Gesamtkohorte von 67,2 Monaten sowie einem progressionsfreien Überleben (PFS) von 25,5 Monaten. Bei den Patientinnen der LNE-Gruppe wurden median 57 Lymphknoten entfernt. Beim Vergleich der Überlebensdaten zeigten sich mit 65,5 versus 67,2 Monaten für das OS und 25,5 Monaten für das PFS keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Therapiearmen, obwohl bei 56% der Patientinnen in der histologischen Aufarbeitung subklinische Lymphknotenmetastasen nachgewiesen werden konnten. Im Gegensatz dazu traten bei Patientinnen der LNE-Gruppe signifikant häufiger perioperative Komplikationen auf und die 60-Tages-Mortalitätsrate lag mit 3,1% im Vergleich zu 0,9% signifikant höher.

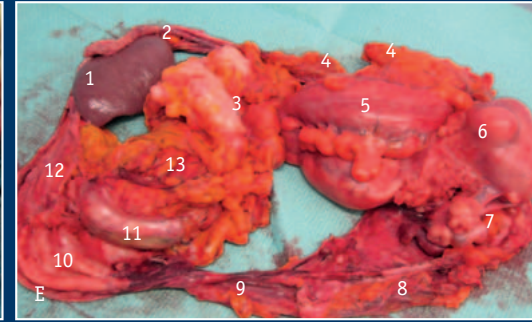
Auf Basis dieser Daten wird bei Patientinnen mit fortgeschrittenem, peritoneal metastasiertem Ovarialkarzinom zukünftig im Falle von klinisch unauffälligen Lymphknoten nach makroskopischer Komplettresektion auf eine Lymphonodektomie verzichtet.

1.2 Zeitpunkt der Operation

Zusätzlich ist in den vergangenen Jahren die Frage des optimalen Zeitpunkts der operativen Therapie beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom in die Diskussion geraten. In zwei prospektiv randomisierten Phase-III-Studien wurde die Bedeutung der neoadjuvanten Chemotherapie beim Ovarialkarzinom untersucht und publiziert [5, 11]. Seither wird das Therapiekonzept einer neoadjuvanten Chemotherapie gefolgt von einer Intervall-Operation als Alternative zur Therapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms angesehen und als Vorteil eine möglicherweise reduzierte perioperative Morbidität angegeben. Da beide Studien vor allem bezüglich der Qualität der operativen Therapie gravierende Einschränkungen aufweisen, muss die vorliegende Evidenz jedoch weiterhin als insuffizient beurteilt werden, um darauf aufbauend die Abfolge der Therapiemodalitäten zu bestimmen. Aus diesem Grund wird im Rahmen der kürzlich gestarteten prospektiven, randomisierten und multizentrischen TRUST-Studie [8] der AGO-Studiengruppe OVAR die ope-



- 1 Milz
- 2 Peritoneum Zwerchfell li
- 3 Omentum
- 4 Peritoneum Bauchwand li
- 5 Rectosigmoid
- 6 Uterus
- 7 Adnexe
- 8 Pelvines Peritoneum
- 9 Peritoneum Bauchwand re
- 10 Peritoneum Zwerchfell re
- 11 Gallenblase
- 12 Zwerchfellteilresektion
- 13 Leberteilresektion



rative Qualität der beteiligten internationalen Studienzentren als entscheidendes Gütekriterium berücksichtigt (Abb. 2).

Neben strengen Qualifikationskriterien hinsichtlich operativer Charakteristika werden auch regelmäßige Audits der Studienzentren durchgeführt, um eine einheitlich hohe operative Qualität garantieren zu können und somit wirklich verlässliche und allgemein anwendbare Antworten auf die wichtige Fragestellung des optimalen Zeitpunktes der operativen Therapie zu erhalten. **Bis dahin gilt weiterhin, dass für Patientinnen außerhalb der TRUST-Studie die Primäroperation des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms mit anschließender Platin-basierter Chemotherapie Goldstandard der Therapie ist.** Die derzeit aktuellen Studiendaten dürfen nicht als Vorwand dazu dienen, die operative Radikalität zu vermindern.

2. Rezidivtherapie des Ovarialkarzinoms

2.1 Zytoreduktive Operation

Der Stellenwert der zytoreduktiven Operation bei Erstdiagnose eines Platin-sensiblen Ovarialkarzinomrezidivs wurde in den vergangenen Jahren im Rahmen der DESKTOP-III-Studie, einer ebenfalls aus Deutschland von der AGO-Studiengruppe geleiteten, internationalen Phase-III-Studie, untersucht [1]. Basierend auf den eigenen Vorarbeiten zur umfangreichen DESKTOP-Serie [2, 3] wurden insgesamt 408 Patientinnen mit positivem AGO-Score (ECOG 0, Komplettresektion bei Primär-OP, Aszites $\leq 500\text{ml}$) eingeschlossen und randomisiert.

Während die eine Kohorte die zytoreduktive Operation mit anschließender Platin-haltiger Chemotherapie erhielt, wurde bei der zweiten Kohorte direkt die Platin-haltige Chemotherapie begonnen. Auf dem ASCO wurde 2017 das Ergebnis einer geplanten Zwischenanalyse vorgestellt. Auch im Rahmen dieser Studie fiel zunächst einmal die sehr hohe operative Qualität auf: bei einer medianen Operationszeit von 220 Minuten wurde bei 72,5% der operierten Patientinnen eine makroskopische Komplettresektion erzielt. Die Komplikationsraten waren insgesamt sehr niedrig, wie sich beispielsweise in der Re-Laparotomie-Rate von nur 3,2% zeigt.

Abbildung 1: Multiviszerele Resektionen beim Ovarialkarzinom.

(A) Intraabdominale Ausbreitung des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms. Neben den Eierstöcken (rechte Bildseite) sind vor allem das Omentum maius, und das Peritoneum ausgedehnt tumorbefallen.

(B) Die multiviszerele Resektion im kleinen Becken erfolgt in der Regel en bloc und umfasst neben Uterus und Adnexen auch das pelvine Peritoneum und das Rectosigmoid.

(C) Nach Mobilisation der Leber ist eine Deperitonealisierung des Zwerchfells meist problemlos durchführbar.

(D) Auch im Bereich des viszeralen Peritoneums, wie hier am Mesenterium, ist eine makroskopische Komplettresektion aller Tumormanifestationen in den meisten Fällen möglich.

(E) Zur Veranschaulichung der Ausbreitung der Erkrankung und konsekutiv auch der Ausdehnung des operativen Eingriffs ist hier eine En-bloc-Resektion aller Tumormanifestationen abgebildet. Aufgrund der Ausbreitung der Erkrankung über das Peritoneum ist das zusammenhängende Wachstum gut erkennbar.

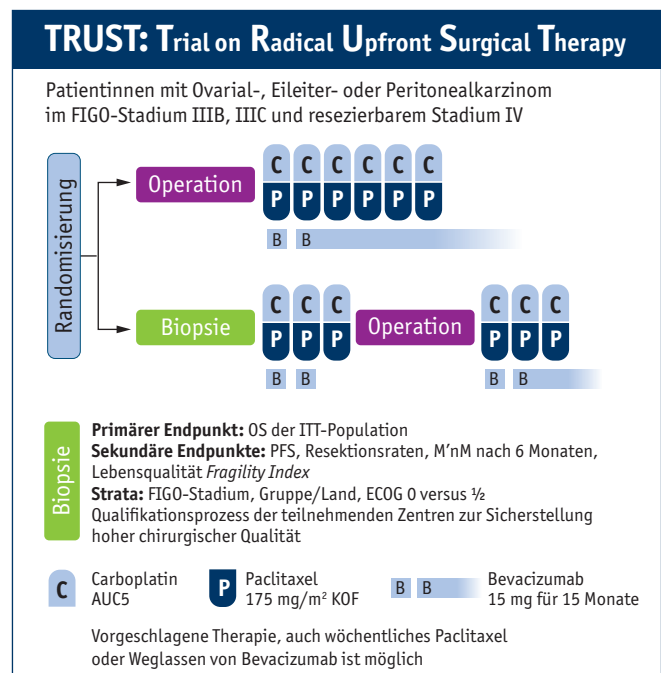


Abbildung 2: Design der TRUST-Studie. Adaptiert nach [8].

Für das PFS ergab sich eine signifikante Verlängerung von 5,6 Monaten (19,6 versus 14,0 Monaten; HR 0,66; 95%CI 0,52–0,83; $p < 0,001$) für diejenigen Patientinnen, die operiert wurden. Die Daten für das Gesamtüberleben sind bis dato noch nicht reif. Wichtig zu beachten sind die Ergebnisse einer Subgruppenanalyse, derzufolge dieser Effekt ausschließlich für Patientinnen mit makroskopischer Komplettresektion erzielt wurde. Dementsprechend erscheint, neben der sorgfältigen Patientenselektion, auch für die eventuelle Rezidiv-Operation eine Konzentrierung der Operation auf spezialisierte gynäkologisch-onkologische Zentren sinnvoll.

Trotz der noch ausstehenden Bestätigung eines Überlebensvorteils sind diese Informationen bereits jetzt für die tägliche Praxis von Bedeutung und unterstützen die Diskussion mit unseren Patientinnen hinsichtlich einer möglichen Rezidiv-Operation beim Ovarialkarzinom.

2.2 Systemtherapie

Im mittlerweile erfreulich weiten und vielfältigen Feld der Systemtherapie des Ovarialkarzinoms hat nach den positiven Ergebnissen zur anti-angiogenen Therapie mit dem VEGF-Antikörper Bevacizumab mit der Substanzklasse der PARP(Poly-[ADP-Ribose]-Polymere)-Inhibitoren eine weitere zielgerichtete Therapie Einzug in den klinischen Alltag gefunden, die mit der homologen Rekombination einen zentralen Reparaturmechanismus der Tumorzellen blockiert.

In der prospektiv randomisierten Phase-II-Studie *Study 19* wurde eine Erhaltungstherapie des PARP-Inhibitors Olaparib bei 265 Patientinnen mit Platin-sensiblen Rezidiv eines schlecht differenzierten, serösen Ovarialkarzinoms als Erhaltungstherapie im Anschluss an die Platin-haltige Chemotherapie untersucht [6]. Der Effekt der PARP-Inhibitoren war bei einer retrospektiven Subgruppenanalyse bei Patientinnen mit nachgewiesener BRCA-Mutation sehr deutlich und verlängerte das PFS von 4,3 Monaten mit Placebo auf 11,2 Monate (HR 0,18; $p < 0,001$). Trotz noch ausstehender Phase-III-Daten hatten diese Daten bereits im Dezember 2014 zur Zulassung von Olaparib als Erhaltungstherapie für Patientinnen mit nachgewiesener BRCA1/2-Mutation geführt. Die Daten der *Study 19* wurden 2017 durch die Phase-III-Studie SOLO-2 (AGO-OVAR 2.23) für Patientinnen mit BRCA-Mutation bestätigt und wiesen für Olaparib auch in Tablettenform vergleichbare Effekte auf das PFS auf [10].

In einer weiteren Phase-III-Studie, der AGO-OVAR 2.22, konnte auch die Wirksamkeit des PARP-Inhibitors Niraparib bei insgesamt 553 Patientinnen gezeigt werden. In diesem Zusammenhang ist wichtig, dass im Rahmen dieser Studie ein signifikanter Vorteil für das PFS unabhängig vom BRCA-Mutationsstatus gezeigt wurde. Zwar zeigten Patientinnen mit bekannter BRCA1/2-Mutation den deutlichsten Therapieeffekt mit einem PFS von 21 versus 5,5 Monaten (HR 0,27, $p < 0,0001$), allerdings war auch der Therapieeffekt bei Patientinnen ohne BRCA-Mutation mit einer hohen statistischen Signifikanz klinisch relevant [9]. Der Effekt der Niraparib-Erhaltungstherapie setzte sich auch über den Progress hin fort, wie die Analysen zum Beginn der nachfolgenden Chemotherapie und dem PFS 2 zeigten [7]. Kürzlich wurde dementsprechend Niraparib nun auch in der Europäischen Union die Zulassung als Erhaltungstherapie nach Platin-haltiger Chemotherapie, unabhängig vom Mutationsstatus, erteilt.

Neben der sich damit ergebenden Frage nach der Auswahl des PARP-Inhibitors wird zu klären sein, ob nach einer bereits erfolgten PARP-Inhibitor-Therapie ein Wechsel auf die jeweils andere Substanz möglich ist. Die OReO-Studie (AGO-OVAR 2.31) wird unter anderem genau diese Fragestellung untersuchen. Wie bereits in der AGO-OVAR-20-Studie (PAOLA) für die Primärtherapie adressiert, wird zudem die Kombination aus PARP-Inhibitor und anti-angiogener Therapie in der Rezidivsituation als „chemofreie“ Therapiealternative untersucht werden.

Auch wenn die Immuntherapie beim Ovarialkarzinom im Vergleich zu anderen Tumorentitäten noch in den Kinderschuhen steckt, ergeben sich nach ersten positiven Ergebnissen nun auch die ersten größeren Studienkonzepte in Deutschland. Die AGO-OVAR-22-(IMagyn 050)-Studie untersucht mit dem PD-L1-Antikörper Atezolizumab erstmals in einer Phase-III-Studie zur Primärtherapie des Ovarialkarzinoms ein Immuntherapeutikum in Kombination zu Bevacizumab als Erhaltungstherapie. Im Verlauf wird dieselbe Substanz auch beim Platin-sensiblen Rezidiv in Kombination zur Platinhaltigen Chemotherapie mit Bevacizumab versus Placebo verglichen werden (AGO-OVAR 2.30; ATALANTE). Weiterführende Informationen zu allen derzeit laufenden und geplanten Studienkonzepten finden sich unter www.ago-ovar.de sowie www.lmu-frauenklinik.de.

Die Thematik der zielgerichteten Substanzen allgemein sowie der PARP-Inhibitoren und der Immuntherapie im Speziellen wird somit beim Ovarialkarzinom auch in Zukunft den klinischen und wissenschaftlichen Alltag entscheidend beeinflussen.

Literatur

- [1] du Bois A, et al. (2017) Randomized controlled phase III study evaluating the impact of secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: AGO DESKTOP III/ENGOT ov20. *J Clin Oncol* 35, 2017 (suppl); abstr 5501
- [2] Harter P, et al. (2006) Surgery in recurrent ovarian cancer: the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) DESKTOP OVAR trial. *Ann Surg Oncol*. 13(12):1702-10
- [3] Harter P, et al. (2011) Prospective validation study of a predictive score for operability of recurrent ovarian cancer: the Multi-center Intergroup Study DESKTOP II. A project of the AGO Kommission OVAR, AGO Study Group, NOGGO, AGO-Austria, and MITO. *Int J Gynecol Cancer*. 21(2):289-95
- [4] Harter P, et al. (2017) LION: Lymphadenectomy in ovarian neoplasms—A prospective randomized AGO study group led gynecologic cancer intergroup trial. *J Clin Oncol* 35 (suppl); abstr 5500
- [5] Kehoe S, et al. (2015) Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 386(9990):249-57
- [6] Ledermann J, et al. (2014) Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 15(8):852-61
- [7] Mahner S, et al. (2017) ENGOT-OV16/NOVA: results of secondary efficacy endpoints of niraparib maintenance therapy in ovarian cancer. Paper presented at: the Society of Gynecologic Oncology Annual Meeting on Women's Cancer; March 12-15, 2017; National Harbor, Maryland. Seminal session 1 presentation
- [8] Mahner S, et al. (2017) TRUST: Trial of radical upfront surgical therapy in advanced ovarian cancer (ENGOT ov33 / AGO-OVAR 0P7). *J Clin Oncol* 35 (suppl); abstr TPS5602
- [9] Mirza MR, et al. (2016) Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 375:2154-2164
- [10] Pujade-Lauraine E, et al. (2017) Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 18(9):1274-1284.
- [11] Vergote I, et al. (2010) Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIc or IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 363(10):943-53
- [12] Wagner U, et al. (2016) Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Kurzversion 2.0, 2016, AWMF-Registrierungsnummer: 032-0350L, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Ovarialkarzinom.61.0.html>

Myelofibrose
Polycythaemia vera

MIT JAKAVI®
ZURÜCK
INS LEBEN!



SPLENOMEGALIE
SYMPTOMLAST
PROGRESSION

 **JAKAVI**
ruxolitinib

Jakavi® 5 mg/- 10 mg/- 15 mg/- 20 mg Tabletten

Wirkstoff: Ruxolitinib. **Zus.-setzung:** 1 Tablette enthält: *Arzneilich wirksamer Bestandteil:* 5 mg/10 mg/15 mg/20 mg Ruxolitinib (als Phosphat). *Sonstige Bestandteile:* Lactose-Monohydrat, Mikrokristalline Cellulose, Magnesiumstearat, Hochdisperses Siliciumdioxid, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A), Povidon, Hydrolyse. **Anwend.-gebiete:** Jakavi ist angezeigt für die Behandlung von krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen bei Erwachsenen mit primärer Myelofibrose (MF) (auch bekannt als chronische idiopathische Myelofibrose), Post-Polycythaemia-vera-Myelofibrose oder Post-Essentieller-Thrombozythämie-Myelofibrose. Jakavi ist angezeigt für die Behandlung von Erwachsenen mit Polycythaemia vera (PV), die resistent oder intolerant gegenüber Hydroxycarbamid sind. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Schwangerschaft und Stillzeit. **Nebenwirkungen:** *Sehr häufig:* Harnwegsinfektionen. Anämie, Thrombozytopenie, Neutropenie, Blutung (jede Blutung einschl. intrakranieller u. gastrointestinaler Blutung, Blutergüsse u. and. Blutungen), Blutergüsse, and. Blutungen (einschl. Nasenbluten, postprozedurale Blutung u. Hämaturie), Gewichtszunahme, Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie, Schwindel, Kopfschmerzen, Erhöhte Alanin-Aminotransferase-Werte, erhöhte Aspartat-Aminotransferase-Werte, Hypertonie. *Häufig:* Pneumonie, Herpes zoster (über postherpet. Neuralgie bei PV-Pat. wurde berichtet), Sepsis, Intrakranielle Blutung, gastrointestinale Blutung, Flatulenz, Obstipation. *Gelegentlich:* Tuberkulose. *Häufigk. nicht bekannt:* Sonst. schwerwieg. bakt., mykobakt., fungale, virale u. and. opportunist. Infektionen. **Warnhinweis:** Enthält Lactose. **Verschreibungspflichtig.** **Weitere Angaben:** Siehe Fachinformation. Stand: Dezember 2017 (MS 12/17.21). **Novartis Pharma GmbH, Roonstr. 25, 90429 Nürnberg.** Tel.: (09 11) 273-0, Fax: (09 11) 273-12 653. www.novartis.de

 **NOVARTIS**



Personalisierte Medizin

in der soliden Onkologie am Beispiel des kolorektalen Karzinoms¹

Prof. Dr. med. Sebastian Stintzing,
Medizinische Klinik und Poliklinik III, Klinikum der Universität München,
Campus Großhadern und Campus Innenstadt

Personalisierte Therapie des kolorektalen Karzinoms bedeutet heutzutage nicht nur, nach molekularen Markern zu selektieren und den Allgemeinzustand des Patienten zu beachten, sondern auch die Lokalisation des Primarius zu berücksichtigen. Dabei profitieren bestimmte Subgruppen, genauer: MSI-h und linksseitige RAS-Wildtyp-Tumoren, besonders von einer klaren Therapiestrategie. Insbesondere die frühzeitige Identifikation solcher Patienten mittels molekular pathologischer Tests und eine dementsprechende Therapieeinleitung erhöht die Chance auf ein über das bisher gekannte Maß verlängertes Gesamtüberleben.

Die Therapie solider Tumoren wird zunehmend individualisierter. Dies spiegelt sich in der zunehmenden Subklassifizierung von Tumorentitäten wider und gipfelt in der Zulassung von Medikamenten, welche nicht mehr entitätsspezifisch, sondern aufgrund bestimmter genetischer Veränderungen erfolgt. Als Beispiel ist hier die FDA-Zulassung von Pembrolizumab für alle hochgradig Mikrosatelliteninstabilen (MSI-h) Tumoren unabhängig von ihrer Herkunft zu nennen. Durch diese zunehmende Diversifikation werden selbst häufige Tumoren wie das NSCLC oder der Darmkrebs in kleine Subentitäten aufgespalten und somit zum Teil zu sogenannten *orphan diseases*. Dies gilt nun auch für das kolorektale Karzinom, für das die aktuelle S3-Leitlinie zumindest vier unterschiedliche, durch genetische Untersuchungen unterscheidbare Subgruppen definiert, welche vor Start einer palliativen Systemtherapie bestimmt werden sollten. Zusätzlich werden klinische Charakteristika der Tumoren wie zum Beispiel die TNM-Klassifikation herangezogen, um spezifische Handlungsanweisungen für die Therapie zu geben. Inwieweit dies für die Behandlung des kolorektalen Karzinoms schon heute praxisrelevant ist, wird im folgenden Beitrag dargestellt.

1. Personalisierte Therapie in der Adjuvanz

1.1 UICC-Stadium III: Bei welchen Patienten reichen 3 Monate Therapie?

Seit ihrer ersten Präsentation bei der ASCO-Jahrestagung 2017 gehören die Auswertungen der IDEA-Studienkollaboration [10] zu den am meisten diskutierten Daten. Dabei handelt es sich um eine prospektiv geplante, gepoolte Analyse von sechs weltweit durchgeführten Studien mit der Fragestellung, ob im UICC-Stadium III 3 Monate adjuvante Therapie mit FOLFOX/CAPOX (5-FU/Oxaliplatin

beziehungsweise Capecitabin/Oxaliplatin) gleichwertig sind zum Standard einer 6-monatigen Therapiedauer. Ob die Fluoropyrimidin-Gabe (5-FU) infusional als FOLFOX oder oral als CAPOX erfolgte, war dabei dem jeweiligen Studiendesign beziehungsweise dem Behandler freigestellt. Es erfolgte also keine Stratifizierung oder Randomisierung bezüglich Capecitabin und infusionaler 5-FU-Gabe. Für die IDEA-Auswertung standen Daten von mehr als 12 800 Patienten zur Verfügung. Das primäre Studienziel war der Nachweis der Nicht-Unterlegenheit der 3-monatigen Therapiedauer gegenüber der 6-monatigen in Bezug auf das krankheitsfreie Überleben nach 3 Jahren (3-Jahres-DFS). Dabei wurde ein oberer Wert des 95%-Konfidenzintervalls (95%CI) der *Hazard Ratio* (HR) von 1,12 als akzeptable Nicht-Unterlegenheits-Grenze angesehen. Beide Therapiearme zeigten ein vergleichbares 3-Jahres-DFS von 74,6% beziehungsweise 75,5%. Das primäre Studienziel wurde mit einer HR von 1,07 (95%CI 1,00–1,15) verfehlt, und die Nicht-Unterlegenheit konnte nicht nachgewiesen werden. Mit anderen Worten: 3 Monate adjuvante Therapie sind bezüglich des 3-Jahres-DFS einer 6-monatigen Therapie nicht gleichzusetzen, auch wenn der absolute Unterschied sehr gering war.

Die Toxizität, insbesondere die Oxaliplatin-bedingte Polyneuropathie, war in der Gruppe, welche nur 3 Monate behandelt wurde, wie erwartet signifikant geringer ausgeprägt. So war die Rate an Grad-2-CTC-AE (*Common toxicity criteria adverse event*) für Polyneuropathie bei Patienten, welche nur 3 Monate behandelt wurden, mit 12%–14% deutlich niedriger als bei Patienten, welche über 6 Monate behandelt wurden (32%–36%). Für die Rate an Grad-3/4-Polyneuropathien wurden Häufigkeiten von 3% (3-Monats-Therapie) gegenüber 9%–16% (6-Monats-Therapie) verzeichnet. Diese für die Lebensqualität unserer Patienten wichtigen und zum Teil fortbestehenden Toxizitäten sollten in die Bewertung des Studienergebnisses Eingang finden.

Daneben wurden nicht geplante Subgruppenanalysen durchgeführt, um die Unterschiede im 3-Jahres-DFS für verschiedene Risikogruppen und die Frage der Art der 5-FU-Gabe zu eruieren. Patienten in der Hoch-Risikogruppe mit T4- oder N2-Tumoren haben eine um 20% höhere 3-Jahres-Rezidivrate als Patienten mit T1–3- oder N1-Tumoren. In der Subgruppenanalyse der Patienten mit einem geringen Rezidivrisiko (n>6500; T1–3-/N1-Tumoren) war die 3-monatige Therapie der 6-monatigen Therapie nicht unterlegen, wohingegen bei Patienten mit hohem Rezidivrisiko (T4- oder N2-Tumoren) die 6-monatige Therapie der 3-monatigen überlegen war. Zusätzlich erfolgte eine geplante Analyse bezüglich des verwendeten Regimes (FOLFOX oder CAPOX). Hierbei war bei einer Auswertung von 5071 Patienten die 3-monatige CAPOX-Gabe der 6-monatigen

1 | Teile dieses Beitrags sind in leicht veränderter Form bereits im TZM-Jahrbuch 2018 im Februar 2018 erschienen (ISBN 978-3-933012-43-2)

nicht unterlegen: 75,9% versus 74,8%; HR 0,95; 95%CI 0,85–1,06. Die 3-monatige Gabe von FOLFOX hingegen zeigte sich bei der Subgruppenanalyse von 7763 Patienten der 6-monatigen unterlegen: 73,6% versus 76,0%; HR 1,16; 95%CI 1,06–1,26. Die Gründe für diese Ergebnisse sind unklar, da auch ein Selektions-Bias aufgrund des Studiendesigns nicht ausgeschlossen werden kann, denn es wurde bezüglich der infusionalen und oralen 5-FU-Gabe nicht stratifiziert.

Zusammenfassend kann bei Patienten mit einem geringen Rezidivrisiko (T1–3-/N1-Tumoren) eine 3-monatige FOLFOX/CAPOX-Therapiedauer diskutiert werden. Hierbei sollte, wenn möglich, das CAPOX-Regime zum Einsatz kommen. Patienten mit einem hohen Rezidivrisiko (T4 oder N2) sollten aber weiterhin, wenn aufgrund der Toxizität möglich, über einen Zeitraum von 6 Monaten behandelt werden. Inwieweit dies auch für Patienten mit anderen Risikofaktoren (etwa V1, L1 etc.) gilt, bleibt abzuwarten.

Fazit: Bei Patienten mit UICC-Stadium-III-Tumoren und geringem Risiko (T1–3, N1) kann eine 3-monatige Therapiedauer diskutiert werden. Präferenziell sollte dann ein orales Therapiergime mit CAPOX zum Einsatz kommen. Patienten mit hohem Rezidivrisiko (T4 oder N2) sollten weiterhin 6 Monate lang behandelt werden.

1.2 Neue Biomarker bei UICC-II-Tumoren? Daten zu CDX2, MSI-h und Tumor Budding

Im Stadium UICC II ist der absolute Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie bezüglich des 5-Jahres-Überlebens mit etwa 2%–3% klein, sodass keine generelle Empfehlung zur Durchführung einer adjuvanten Systemtherapie gegeben werden kann. Ausnahmen hiervon bilden Patienten, bei denen spezielle Risikofaktoren vorliegen. Zu diesen gehören

- ein T4-Tumor,
- eine Notfalloperation,
- eine Tumorobstruktion, welche zu einem Ileus geführt hat,
- weniger als 12 entfernte Lymphknoten.

Bei Vorliegen eines oder mehrerer dieser Risikofaktoren kann eine adjuvante Therapie auch im UICC-Stadium II diskutiert werden.

Seit Jahren werden Biomarker gesucht, welche im Stadium UICC II eine schlechte Prognose definieren, um Patienten zu identifizieren, welche auch im Stadium UICC II von einer adjuvanten Systemtherapie profitieren. Die bisher kommerziell erhältlichen, zumeist auf Genexpression beruhenden Tests können die Rezidivwahrscheinlichkeit voraussagen. Allerdings liegen noch keine Daten vor, ob Patienten, welche aufgrund eines Testergebnisses eine hohe Rezidivwahrscheinlichkeit haben, auch von einer adjuvanten Therapie profitieren. Der prädiktive Wert dieser Tests ist daher unklar. In den letzten Jahren haben MSI-h, CDX 2 und *Tumor Budding* die Diskussion um prädiktive Marker im Stadium UICC II bereichert.

1.2.1 MSI-h

Ribic und Kollegen konnten in einer retrospektiven Auswertung bereits 2003 zeigen, dass Patienten im Stadium UICC II eine hervorragende Prognose haben, welche sich durch die Gabe einer adjuvanten Therapie mit einem Fluoropyrimidin nicht weiter verbessern

lässt [13]. Diese Ergebnisse konnten in einer unabhängigen zweiten Analyse, welche Daten von fünf Studien gemeinsam untersuchte, bestätigt werden [14]. Daher sollte bei Patienten, bei denen eine Monotherapie mit einem Fluoropyrimidin (5-FU infusional oder Capecitabin als Monotherapie) geplant ist, vor Beginn der Therapie auf MSI getestet werden. Bei Vorliegen eines MSI-h-Tumors sollte keine Monotherapie verabreicht werden. Die Kombination aus Fluoropyrimidin plus Oxaliplatin behält aber im UICC-Stadium III seine Effektivität auch bei Vorliegen eines MSI-h-Tumors.

1.2.2 CDX2 (*caudal type homeobox transcription factor 2*)

CDX2 ist ein Marker für gastrointestinale Differenzierung. Tumoren welche CDX2-negativ sind, zeigen einen geringen Differenzierungsgrad (undifferenzierte Karzinome) und haben eine deutlich schlechtere Prognose in den UICC-Stadien II und III [15]. Eine hochrangig publizierte, retrospektive Analyse konnte zeigen, dass im UICC-Stadium II Patienten mit CDX2-negativen Tumoren deutlich von einer adjuvanten Therapie profitierten, wohingegen die adjuvante Chemotherapie bei CDX2-positiven Tumoren keine Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens zeigte. Bei hoher Motivation des Patienten kann im Stadium UICC II bei CDX2-negativen Tumoren eine adjuvante Chemotherapie diskutiert werden.

1.2.3 Tumor Budding

Mit dem Phänomen des *Tumor Budding* werden einzelne, dedifferenzierte Zellen oder Zellgruppen beschrieben, welche an der Tumordinvasionsfront auftreten. Zeigt ein Tumor das Phänomen des *Tumor Buddings*, ist das Rezidivrisiko im UICC-Stadium II deutlich erhöht. Inwieweit eine adjuvante Therapie dieses Rezidivrisiko verringert, bleibt abzuwarten. *Tumor Budding* sollte daher nicht alleine als Kriterium für die Entscheidung zu einer adjuvanten Therapie herangezogen werden [16].

2. Metastasiertes Kolonkarzinom

2.1 Therapieführung nach RAS-Mutationsstatus und primärer Tumorlokalisation

Im metastasierten Stadium des Kolonkarzinoms (mKRK) schreitet die Individualisierung der Therapie weiter fort. So werden in der gerade aktualisierten S3-Leitlinie für das kolorektale Karzinom [9] die Bestimmung des MSI-Status sowie die erweiterte RAS-Testung und die BRAF-Testung vor Beginn einer Erstlinientherapie empfohlen. Die Bestimmung des HER2-Status wird erst in späteren Therapielinien empfohlen, um eine Therapieevaluation bezüglich einer HER2-gezielten Therapie zu ermöglichen.

Insbesondere für Patienten mit einem RAS(*rat sarcoma*)-Wildtyp-Karzinom ist die Wahl der Antikörperstrategie im Rahmen der Erstlinientherapie von großer Bedeutung. So konnte zunächst für Patienten mit einem RAS-Wildtyp-Tumor gezeigt werden, dass die Gabe eines gegen den epithelialen Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR) gerichteten Antikörpers (Cetuximab oder Panitumumab) in Kombination mit einer Chemotherapie (FOLFOX oder FOLFIRI) zu einem längeren medianen Überleben führt als die Kombination mit dem gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) gerichteten Antikörper Bevacizumab [5].

Ergänzend zeigten mehrere retrospektive Auswertungen die Bedeutung der Lokalisation des Primärtumors. Patienten mit Tumoren, welche ihren Ursprung in der rechten Seite des

Kolons (*Caecum, Colon ascendens, hepatische Flexur, Colon transversum*) haben, zeigen eine signifikant schlechtere Prognose als Patienten mit Tumorsprung in der linken Seite (splenische Flexur, *Colon descendens, Sigma* und Rektum). Diese Beobachtung gilt unabhängig von der Therapie. Die Lokalisation ist demnach ein prognostischer Faktor. Es ist bekannt, dass die mit einer schlechteren Prognose vergesellschafteten BRAF-mutierten Tumoren und histologische Sondertypen (zum Beispiel muzinöse oder siegelringzellige Karzinome) sich häufiger auf der rechten Seite finden. Auch nach Adjustierung für alle der bisher bekannten Risikofaktoren bleibt die primäre Tumorlokalisation als unabhängiger prognostischer Faktor bestehen [12]. Die biologische Rationale ist demnach noch nicht komplett verstanden.

Bei RAS-Wildtyp-Tumoren ist der Effekt der EGFR-Antikörper Cetuximab und Panitumumab in retrospektiven Analysen [2, 11] auf linksseitige Tumoren beschränkt. Linksseitige RAS-Wildtyp-Tumoren profitieren besonders von einer Anti-EGFR-Strategie und zeigten im Vergleich zu linksseitigen Tumoren, welche mit Bevacizumab in der Erstlinie behandelt wurden, ein im Median um etwa 6–10 Monate längeres Überleben. Die Metaanalysen zu dieser Frage zeigen daher eine hochsignifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens mit einer HR von 0,76 und einem p-Wert von <0,001 für die Kombination mit Anti-EGFR-Antikörper in der Erstlinientherapie [1]. Daher sollten Patienten im Rahmen der Erstlinientherapie mit einer Kombination aus Chemotherapie plus EGFR-Antikörper behandelt werden, wenn dem keine Kontraindikationen entgegenstehen.

Im Rahmen der Erstlinientherapie zeigten auch rechtsseitige RAS-Wildtyp-Tumoren ein signifikant besseres Tumorsprechen in der Kombination aus EGFR-Antikörper mit Chemotherapie [1]. Dies übertrug sich aber nicht auf das PFS oder das OS. Daher sollte bei rechtsseitigen Primären die EGFR-Antikörpertherapie nur beim Therapieziel Tumorreduktion erwogen werden, ansonsten aber eine Therapie aus Chemotherapie mit Bevacizumab durchgeführt werden. Ein möglicher Therapiealgorithmus ist in Abbildung 1 dargestellt. Interessanterweise konnten Studien, welche die EGFR-Antikörper in der Zweitlinie (181-Studie: FOLFIRI ± Panitumumab) oder in späteren Therapielinien (NCIC CO.17-Studie: Cetuximab versus *best supportive care*, BSC) prüften, eine Wirksamkeit der EGFR-Antikörper gegenüber Chemotherapie und BSC zeigen, sodass diese Therapieoption in späteren Therapielinien diskutiert werden sollte.

Fazit: Patienten mit RAS-Wildtyp-Tumoren der linken Seite sollten im Rahmen der Erstlinientherapie eine Kombination aus Chemotherapie und EGFR-Antikörper erhalten.

Erste Effektivitätsdaten für die Kombination aus FOLFOXIRI ± Panitumumab wurden im September 2017 im Rahmen des ESMO-Kongresses in Madrid präsentiert. Die Phase-II-Studie VOLFI (AIO KRK-0109) [4] verglich als primäres Studienziel die Ansprechrate (ORR) zwischen den beiden Therapiearmen bei RAS-Wildtyp-Tumoren. Diese zeigte eine signifikante Verbesserung durch die Hinzunahme von Panitumumab zur Triplet-Therapie von 60,6% auf 85,7% ($p=0,0096$). Diese Verbesserung in der Ansprechrate war sowohl für linksseitige als auch für rechtsseitige Tumoren zu sehen. Ein Unterschied im PFS war nicht feststellbar (10,5 Monate versus 10,8 Monate; $p=0,66$); die Daten zum OS sind noch vorläufig

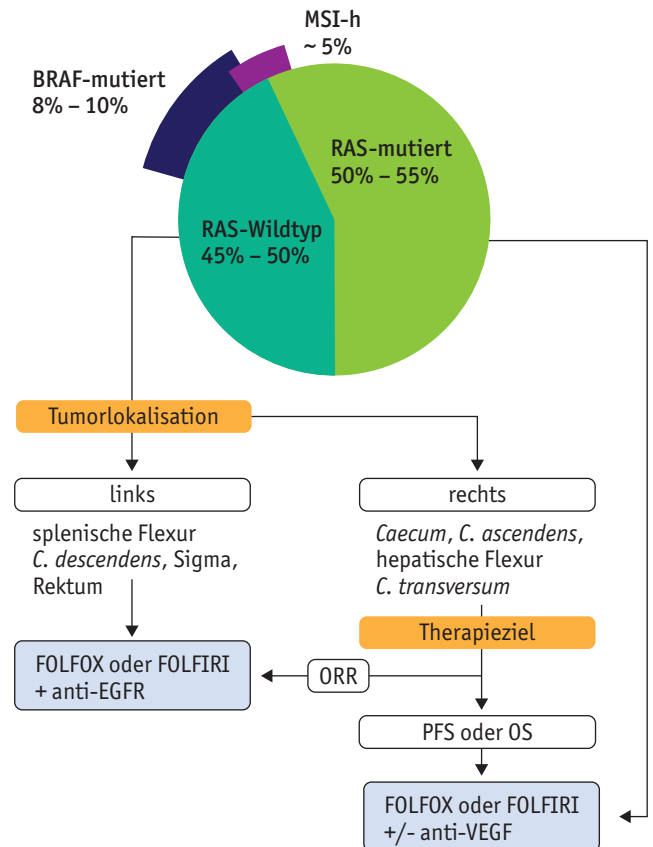


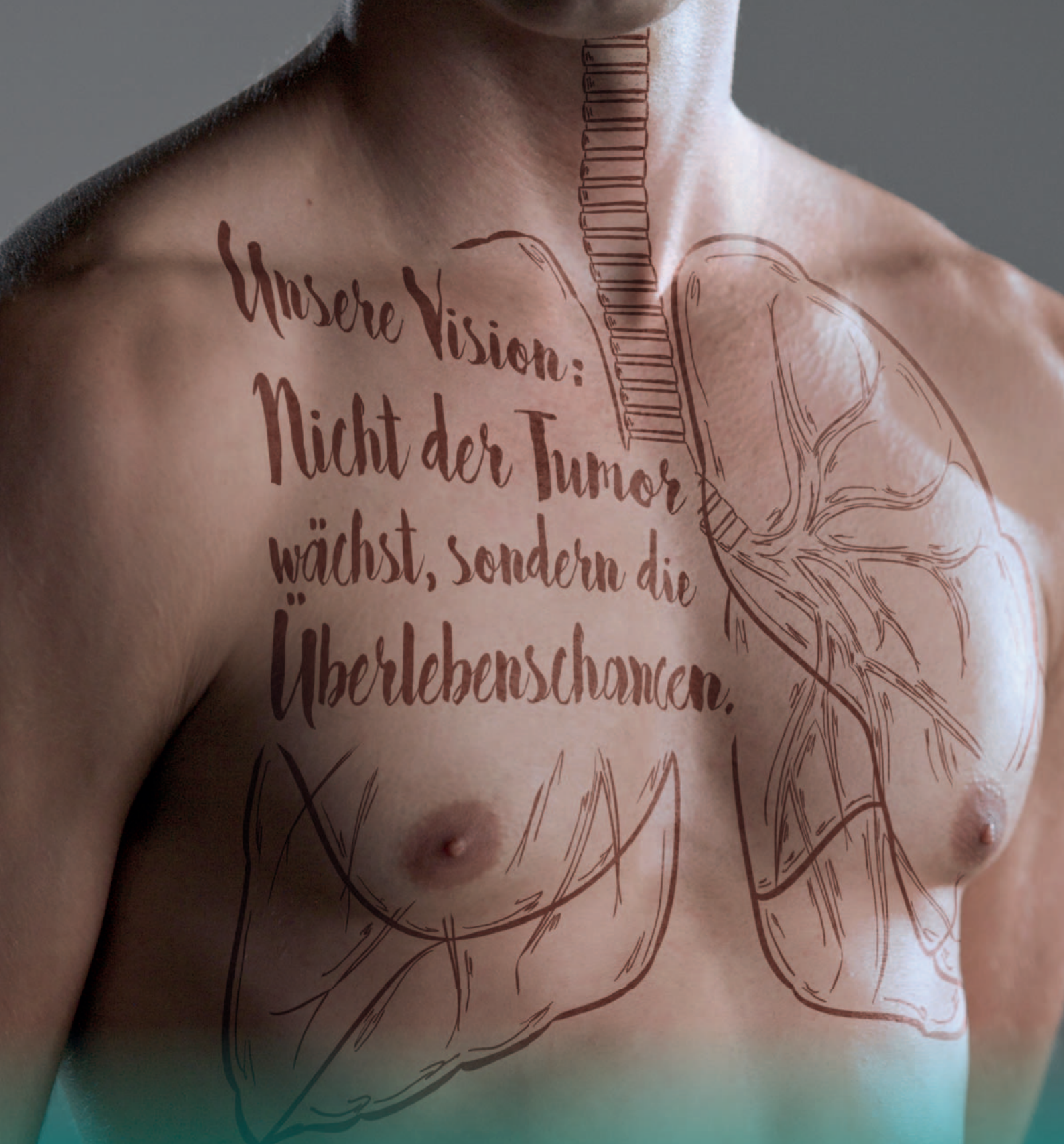
Abbildung 1: Möglicher Algorithmus zur Auswahl der Erstlinientherapie beim mKRK. *RAS* rat sarcoma, *BRAF* RAF proto-Onkogen, *MSI-h* hochgradige Mikrosatelliteninstabilität, *anti-EGFR* EGFR-Antikörper Cetuximab oder Panitumumab, *anti-VEGF* Bevacizumab, *FOLFOX* 5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin, *FOLFIRI* 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan, *FOLFOXIRI* FOLFOX + Irinotecan, *OS* Gesamtüberleben, *PFS* progressionsfreies Überleben, *ORR* Tumorsprechrate.

und müssen weiter abgewartet werden. Für fitte Patienten, die von einer maximalen Tumorschrumpfung profitieren, kann daher die Kombination aus FOLFOXIRI plus EGFR-Antikörper diskutiert werden.

Für Patienten mit RAS-mutierten Tumoren bleibt die Therapie im Rahmen der ersten Therapielinie unverändert. Hier sollten FOLFIRI oder FOLFOX in Kombination mit Bevacizumab appliziert werden (Abb. 1). Eine Therapieeskalation auf FOLFOXIRI hat im Rahmen der retrospektiven Auswertung der TRIBE-Studie keinen signifikanten Vorteil bezüglich des Gesamtüberlebens gezeigt [3]. In der Subgruppenanalyse der RAS-mutierten Tumoren aus der ML22011-Studie (AIO KRK 0110) scheint auch eine sequenzielle Therapie mit Fluoropyrimidin und Bevacizumab mit darauf folgender Eskalation auf FOLFIRI bezüglich des Überlebens vergleichbar zu sein mit dem Beginn einer Kombinationstherapie mit FOLFIRI plus Bevacizumab [8].

Fazit: Bei Patienten mit RAS-mutierten Tumoren besteht die Erstlinientherapie aktuell aus einer Kombination aus Chemotherapie und Bevacizumab.

In der Zusammenschau dieser Daten kann geschlussfolgert werden, dass die Biologie der RAS-mutierten Tumoren



Unsere Vision:
Nicht der Tumor
wächst, sondern die
Überlebenschancen.

Pionier der personalisierten Immunonkologie

Mit unserer Biomarker-Strategie gehen wir bewusst auch den personalisierten Weg in der Immunonkologie. So finden wir die Patienten, die am wahrscheinlichsten von einer immunonkologischen Therapie profitieren. Mit über 400 klinischen Studien in der Mono- und Kombinationstherapie bei mehr als 30 Tumorarten treibt MSD ein umfassendes und rasch wachsendes klinisches Entwicklungsprogramm in der Immunonkologie voran.

Weitere Informationen finden Sie auf: www.msd-immunonkologie.de

© 2017 MSD SHARP & DOHME GMBH, Lindenplatz 1, 85540 Haar. www.msd.de



noch nicht vollständig verstanden ist und für diese Patienten dringend klinische Studien benötigt werden, um auch hier Fortschritte in der Behandlung zu erzielen.

Im Rahmen der Zweitlinie sind, neben der reinen Chemotherapie, die Substanzen Aflibercept und Ramucirumab zugelassen. Diese sollten, wenn im Rahmen einer Sequenzbehandlung möglich, auch eingesetzt werden, um die Patienten allen zugelassenen Therapiemöglichkeiten zuführen zu können. Die Zulassung beider Substanzen ist unabhängig vom molekularen Profil des Tumors. Dies gilt ebenso für TAS-102 (Tipiracil/Trifluridin), welches nach Versagen der Standardtherapie als Monotherapie zugelassen ist. Regorafenib ist in derselben Therapiesituation wie TAS-102 zugelassen, wird derzeit aber nicht regulär in Deutschland vertrieben.

2.2 BRAF-V600E-mutierte Tumoren

BRAF-mutierte Tumoren finden sich fast ausschließlich innerhalb der RAS-Wildtyp-Population und sind im metastasierten Stadium mit einer besonders schlechten Prognose assoziiert. Selbst mit der von der aktuellen ESMO-Leitlinie empfohlenen Kombination aus FOLFOXIRI plus Bevacizumab erreichen die medianen Überlebenszeiten keine 20 Monate [3]. Daher wird dieser Subpopulation von kolorektalen Karzinomen besondere Aufmerksamkeit geschenkt, und Patienten sollten, wenn immer möglich, innerhalb von Studienkonzepten behandelt werden. Im Rahmen der Erstlinientherapie wird mit der aus München geleiteten Studie FIRE-4.5 (AIO KRK-0116; LKP Volker Heinemann) die Therapie mit FOLFOXIRI und Cetuximab oder Bevacizumab untersucht.

Im Rahmen der Zweitlinientherapie wurden bei der ASCO-Jahrestagung 2017 Daten der SWOG-1406-Studie präsentiert [6]. Hierbei wurde in der Zweitlinientherapie die Gabe von Irinotecan und Ce-

tuximab ± dem BRAF-Inhibitor Vemurafenib geprüft. Bei einem guten Toxizitätsprofil wurde das mediane PFS signifikant verlängert (4,3 Monate versus 2,0 Monate, $p=0,001$) und der primäre Endpunkt damit erreicht [6]. Bevor die Gabe von Vemurafenib beim mKRK initiiert wird, muss allerdings wegen fehlender Zulassung die Kostenübernahme mit der zuständigen Krankenversicherung geklärt werden. Daneben wird in der Zweitliniensituation eine große Anzahl von Kombinationen aus BRAF-Inhibitor, EGFR-Antikörper sowie MEK- oder PIK3-Inhibitoren getestet. Wenn möglich, sollten Patienten an Zentren verwiesen werden, um diese Kombinationen, wenn möglich im Rahmen von Studien, zu erhalten.

Fazit: Patienten mit BRAF-mutierten Tumoren sollten, wenn möglich, innerhalb von Studienkonzepten behandelt werden.

2.3 MSI-h-Tumoren

Hochgradig Mikrosatelliten-instabile Tumoren (MSI-h) finden sich bei etwa 3%–5% der mKRK und können sowohl BRAF- als auch RAS-mutiert sein. Der Nachweis einer MSI-h erfolgt meist durch die immunhistochemische Analyse der Mismatch-Reparaturgene MLH1, MSH2, MSH6 und PMS2. Der Ausfall dieser Proteine lässt den Rückschluss auf einen MSI-h-Tumor zu.

Während MSI-h-Tumoren in den UICC-Stadien II und III eine hervorragende Prognose haben, ist die Prognose im metastasierten Stadium wahrscheinlich nicht besser als bei anderen mKRK im Stadium UICC IV. Für diese besondere Gruppe von Tumoren hat die US-amerikanische Zulassungsbehörde FDA im April 2017 eine Zulassung für den Immun-Checkpoint-Inhibitor Pembrolizumab unabhängig vom Ursprungsorgan ausgesprochen. Grund hierfür ist, dass es bei MSI-h-Tumoren zu einer hohen Anzahl von Mutationen kommt, welche konsekutiv eine große Anzahl von Neo-Antigenen bedingt. Diese führen zu einer erhöhten Immunogenität, die durch die Immun-Checkpoint-Inhibitoren therapeutisch genutzt werden können.

Die bisher größte Publikation untersuchte Patienten mit MSI-h-Tumoren, welche im Rahmen der Checkmate-142-Studie mit Nivolumab (PD1-Inhibitor) oder Nivolumab plus Ipilimumab (CTLA4-Inhibitor) behandelt wurden [17]. In dieser vorbehandelten Gruppe konnte mit der Kombinationstherapie eine 12-Monats-PFS-Rate von 71% und eine 12-Monats-OS-Rate von 85% erreicht werden. Der Einsatz von Immun-Checkpoint-Inhibitoren verändert daher für die Subgruppe der Patienten mit MSI-h-Tumoren die Krankheit hin zu einer chronischen Erkrankung mit der Chance auf Heilung. Die bisher beim mKRK publizierten Daten sind beeindruckend [7] und haben zu einer Vielzahl von Studien geführt, welche dieses neue Therapieprinzip sowohl im metastasierten Bereich als auch in der Adjuvanz (ATOMIC-Studie) untersuchen. Aktuell sollte aufgrund der möglichen therapeutischen Konsequenz eine MSI-Testung frühzeitig erfolgen, um MSI-h-Patienten zu identifizieren und rechtzeitig einen Antrag auf Kostenübernahme an die Krankenkasse stellen zu können.

Fazit: MSI-h-Tumoren stellen eine besondere Gruppe von Tumoren dar, bei der eine hohe Erfolgsaussicht durch die Behandlung mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren besteht. Da diese bislang jedoch nicht zugelassen sind, muss vor Therapiebeginn die Kostenzusage durch den jeweiligen Kostenträger vorliegen.

Literatur

- [1] Arnold D, et al. (2017) Prognostic and predictive value of primary tumour side in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy and EGFR directed antibodies in six randomized trials. *Ann Oncol* 28(8): p. 1713–1729.
- [2] Boeckx N, et al. (2017) Primary tumor sidedness has an impact on prognosis and treatment outcome in metastatic colorectal cancer: results from two randomized first-line panitumumab studies. *Ann Oncol* 28(8): p. 1862–1868.
- [3] Cremolini C, et al. (2015) FOLFOXIRI 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*.
- [4] Geissler M, et al. (2017) VOLFI: mFOLFOXIRI + Panitumumab versus FOLFOXIRI as first-line treatment in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer (mCRC): a randomized phase II trial of the AIO (AIO-KRK-0109) *Annals of Oncology* 28 (suppl_5): v158–v208.
- [5] Heinemann V, et al. (2016) A study-level meta-analysis of efficacy data from head-to-head first-line trials of epidermal growth factor receptor inhibitors versus bevacizumab in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* 67: p. 11–20.
- [6] Kopetz S, et al. (2017) Randomized trial of irinotecan and cetuximab with or without vemurafenib in BRAF-mutant metastatic colorectal cancer (SWOG 1406). *Journal of Clinical Oncology* 35(4_suppl): p. 520–520.
- [7] Le DT, et al. (2017) Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 357(6349): p. 409–413.
- [8] Modest DP, et al. (2017) Sequential first-line therapy of metastatic colorectal cancer (mCRC) starting with fluoropyrimidine (FP) plus bevacizumab (BEV) followed by IRI+ FP+ BEV at first progression vs. initial FP+ IRI+ BEV in patients (pts) with untreated mCRC. *Annals of Oncology* (2017) 28 (suppl_5): v158–v208.
- [9] Schmiegel W, et al. (2017) *Z Gastroenterol* 55(12): p. 1344–1498.
- [10] Shi Q, et al. (2017) Prospective pooled analysis of six phase III trials investigating duration of adjuvant (adjuv) oxaliplatin-based therapy (3 vs 6 months) for patients (pts) with stage III colon cancer (CC): The IDEA (International Duration Evaluation of Adjuvant chemotherapy) collaboration. *J Clin Oncol* 35, 2017 (suppl; abstr LBA1).
- [11] Tejpar S, et al. (2016) 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*.
- [12] Venook AP, et al. (2017) Primary (1°) tumor location as an independent prognostic marker from molecular features for overall survival (OS) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): Analysis of CALGB / SWOG 80405 (Alliance). *Journal of Clinical Oncology* 35(15_suppl): p. 3503–3503.
- [13] Ribic CM, et al. (2003) Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med* 349(3):247–57
- [14] Sargent DJ, et al. (2010) Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer. *J Clin Oncol* 28(20):3219–26
- [15] Dalerba P, et al. (2016) CDX2 as a Prognostic Biomarker in Stage II and Stage III Colon Cancer. *N Engl J Med* 374(3):211–22
- [16] Koelzer VH, et al. (2016) Tumor budding in colorectal cancer—ready for diagnostic practice? *Hum Pathol* 47(1):4–19
- [17] Overman MJ, et al. (2018) Durable Clinical Benefit With Nivolumab Plus Ipilimumab in DNA Mismatch Repair-Deficient/Microsatellite Instability-High Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 36(8):773–779



Phänomenologie der Krebserkrankung – als Plädoyer für eine Ethik der Zuwendung

Prof. Dr. med. Giovanni Maio,
Direktor des Instituts für Ethik und Geschichte der Medizin, Freiburg

Wollen wir eine gehaltreiche Ethik der Onkologie formulieren, müssen wir uns genauer damit beschäftigen, was es heißt, den kranken Menschen im Leben zu halten. Es muss der Onkologie letzten Endes darum gehen, nicht nur gegen den Krebs zu kämpfen, sondern vor allen Dingen dabei zu helfen, mit der Krankheit zu leben. Das Leben im Kranksein – das wäre das zentrale Ziel der Onkologie, und doch können wir die konkrete Bedeutung dieses Ziels in der Tiefe nur dann verstehen, wenn wir uns vergegenwärtigen, was die Krebserkrankung mit dem Menschen macht.

Daher soll zunächst eine Phänomenologie der Krebserkrankung entwickelt werden, um daraus abzuleiten, was für eine Ethik der Onkologie von Bedeutung ist. Was also macht der Krebs mit dem Menschen?

■ 1. Der Krebs als Disruptor

Die Krankheit Krebs bricht ein in eine Biographie, sie durchbricht die Kontinuität des Lebens, sie unterbricht die Selbstverständlichkeit der Vollzüge. Die Krebserkrankung ist ein radikaler Unterbrecher; sie lässt schlichtweg nicht zu, dass es so weitergeht wie bisher. Das ist das Virulente an der Krebserkrankung, dass sie jede Kontinuitätserwartung durchkreuzt und dem Krankgewordenen keine Wahl lässt, denn die Krankheit diktiert ihm eine neue Herrschaft. Plötzlich wird die Art und Weise, wie man bisher gelebt hat, vollkommen brüchig, die Sicherheit des Lebens geht radikal verloren, die Krankheit kündigt eine neue Zukunft an, eine Zukunft, von der wir am Anfang nur eines wissen: dass sie absolut unsicher ist. Im Bewusstsein des Krankgewordenseins erscheint jede Zukunft nunmehr als unberechenbar. Die Zukunft des krank gewordenen Menschen ist eine Zukunft, die er nicht mehr einfach festzurren und planmäßig in die Hand nehmen kann, sondern sie wird zu einer Zukunft, die nach eigenen und scheinbar undurchsichtigen Gesetzen verlaufen wird.

■ 2. Die Krebserkrankung als Aussetzen von Normalität

Auf diese Weise wird das Kranksein als etwas erlebt, das jede Normalität aufkündigt, sowohl im Blick auf die Bewältigung von Alltagssituationen als auch im Blick auf die alltäglichen Interaktionen. Nichts kann mehr wie gewohnt ablaufen, auch die Gespräche mit den anderen nicht. Man wird als krebserkrankter Mensch unweigerlich von der Umgebung auf das Krankgewordensein reduziert; alles kreist nur noch darum. Eine Normalität aufrechtzuerhalten ist hier zunächst einmal schier unmöglich. Daraus kann die Gefahr erwachsen, dass der kranke Mensch nicht nur Widrigkeiten ausgesetzt ist, sondern sich selbst der Konfrontation mit diesem Nor-

malitätsbruch zunehmend entzieht und damit einen sozialen Rückzug antritt. Der kranke Mensch ist daher von sozialer Isolation bedroht, und zwar nicht nur dadurch, dass er in seinem Bewegungsspielraum und seiner Alltagsbewältigung eingeschränkt wird, sondern weil es ihm unmöglich gemacht wird, sich in und trotz seines Krankseins als „normal“ zu erfahren.

■ 3. Die Krebserkrankung als Durchkreuzung der Kontrollerwartung

Die Krebserkrankung stellt eine Konfrontation mit dem Eigendynamischen dar. Das Leben mit der Krankheit ist ein komplett anderes, weil die Krankheit die Kontrollerwartung durchkreuzt. Man hat das Leben bis dahin komplett kontrolliert, es auf eine planmäßige Abfolge festgezurr, und jetzt kommt die Krankheit und zeigt auf, dass das Leben nun nicht mehr so planmäßig ablaufen wird wie gewohnt, weil die Krebserkrankung eben nicht gleichförmig verläuft, sondern Hochs und Tiefs aufkommen lässt. Das, was die Krebserkrankung ausmacht, ist ihre Wechselhaftigkeit, das nicht kalkulierbare und auch nicht kontrollierbare Auf und Ab. Sie diktiert dem Menschen einen neuen Rhythmus, einen Rhythmus, der dadurch charakterisiert ist, dass sein Taktstock im Verborgenen einen undurchschaubaren Takt angibt.

■ 4. Die Krebserkrankung als schonungsloser Infragesteller

Die Krebserkrankung stellt infrage, sie stellt die bisherigen Rollen radikal infrage, sie stellt die bisher formulierten Lebensziele grundlegend infrage, sie stellt nicht weniger infrage als die eigene Identität. Die Krankheit zwingt dem Menschen Fragen auf, die er sich vorher nie gestellt hat, sie hält ihn an, alles Bisherige neu zu überdenken, neu zu konzeptualisieren, oft überhaupt neu auf sein Leben zu reflektieren, mit der Folge, dass das gesamte Leben durch die Krankheit eine Neubewertung erfährt.

■ 5. Der Krebs als Katalysator einer inneren Entwicklung

Die Krebserkrankung geht einerseits mit Verlust einher, mit dem Verlust an Sicherheit, auch mit dem Verlust an Autonomie – aber sie braucht den Menschen nicht bei diesem Verlust stehenzulassen, denn bei rechter Unterstützung birgt jede Krankheit zugleich auch ein Transitions Potenzial in sich (Maio 2016). Die Krebserkrankung ist nichts anderes als ein Katalysator von Veränderung, von äußeren Veränderungen auch, aber vor allem von innerer Veränderung. Sie kann gerade deswegen eine Triebkraft zur Veränderung werden, weil man ihr nicht ausweichen kann.



So lässt sich sagen, dass die Krankheit unweigerlich eine Aufgabe stellt, sie stellt nichts anderes als eine Entwicklungsaufgabe. Die Krebskrankheit initiiert eine Phase des Übergangs, sie fordert zur Veränderung, zur Entwicklung auf. Und es sind die Kontextbedingungen, die darüber entscheiden, ob diese Entwicklung stattfindet und wie erfolgreich sie sein wird. Doch es ist wichtig, die Krankheit eben zu konzeptualisieren als einen Beginn und nicht nur als einen Abschied. Sie ist eben Abschied wie Beginn. Abschied von den gewohnten Rollen, aber zugleich Beginn, und zwar Beginn einer Metamorphose. Die Krankheit ist nicht weniger als ein Metamorphosekatalysator. Sie verändert unweigerlich die Selbstdeutung des Menschen.

6. Krebs als existenzieller Anstoß zu einem Neuanfang

Was im Verlauf der Erkrankung geschieht, ist nicht weniger als eine Metamorphose der Zukunftsziele bis hin zur Metamorphose der eigenen Persönlichkeit. Zu Beginn der Erkrankung fällt man zunächst ins Bodenlose; es ist nicht möglich, in dieser Phase neue Ziele zu formulieren, denn alle Sicherheit ist weggebrochen und man gerät in einen Zustand der völligen Unerfahrenheit. Man hat keine Erfahrung im Umgang mit einer solchen Situation, man weiß nicht, was einem bevorsteht, man weiß nicht, wie es weitergeht, da die Krankheit und deren Verlauf als etwas völlig Fremdes in Erscheinung treten. Man muss sich zunächst mit ihr vertraut machen, Erfahrungen sammeln, um überhaupt handlungsfähig zu werden. Dies stellt eine einschneidende Erfahrung dar, die der Krebs einem auferlegt, die Erfahrung nämlich, dass man selbst nicht alles aktiv gestalten kann, dass aber das, was man gestalten kann, nunmehr einen ganz neuen Wert erhält. Der Verlust von Gestaltungsräumen bezogen auf die Zukunft geht einher mit einer Aufwertung der Gestaltungsräume im Hier und Jetzt.

Die Zeit ist enger, die Planbarkeit geringer, aber die verbliebene Zeit wird bewusster in Angriff genommen, sie wird in gewisser Weise veredelt durch das Bewusstsein der enger gewordenen Zeit. Die Krebskrankheit kann als existenzieller Anstoß zu einem Neuanfang fungieren. Sie erscheint somit in ihrer Doppelgestalt als traumatisierendes Lebensereignis und zugleich als Entwicklungschance. Durch die Krankheit verliert man die Weite des Zeithorizonts und gewinnt doch an Tiefe. Die Tiefe entsteht durch das bewusster Leben, durch die viel bewusster Wahl der eigenen Präferenzen, aber auch der Beziehungen. Man wird wählerischer, erkennt bisher hingenommene sinnentleerte Beziehungen oder Tätigkeiten und konzentriert sich auf das, was einem wirklich wichtig ist. Diese Verlusterfahrung von Krebs ist somit gekoppelt an eine „Gewinnerfahrung“, indem der Krebs zu einer verstärkten Sensibilität für Vorgänge und Wirklichkeiten führt, die man bis dahin gar nicht wahrgenommen hatte.

Viele Krebspatienten berichten, dass sie durch die Krankheit Vorgänge beispielsweise in der Natur miterlebten, die ihnen früher vollständig entgangen waren. So kann das Aufbrechen einer Pflanze im eigenen Garten den kranken Menschen in einer bislang unvorstellbaren Weise erfreuen. Die Krankheit sensibilisiert und öffnet die Augen. Sie öffnet die Augen auch für den Augenblick und ermöglicht auf diese Weise eine Erfahrung, die tiefer gehen kann als vieles bisher Erlebte. Es verändert sich das Zeitbewusstsein, und der Umgang mit der kostbarer gewordenen Lebenszeit bekommt einen völlig neuen Charakter. Das Bewusstsein, schwer krank zu sein, hält einen dazu an, auf das zu fokussieren, was einem lieb und teuer ist. Und aus diesem geschärften Bewusstsein kann der Wille zur Gestaltung des eigenen Lebens erwachsen.

Aber diese Chance erwächst eben nicht allein; sie stellt sich nicht automatisch ein, sondern sie wird dann handfest, wenn dieser Mensch auf andere Menschen stößt, die in ihm diese Katalyskraft

Alle Manuale | TZM

■ Endokrine Tumoren

4. Auflage 2017, 312 Seiten, 24,90 €
ISBN 978-3-86371-249-5

■ Gastrointestinale Tumoren

9. Auflage 2013, 360 Seiten, 27,90 €
ISBN 978-3-86371-106-1

■ Hirntumoren und spinale Tumoren

4. Auflage 2016, 284 Seiten, 24,90 €
ISBN 978-3-86371-199-3

■ Knochentumoren und Weichteilsarkome

6. Auflage 2017, 232 Seiten, 24,90 €
ISBN 978-3-86371-242-6

■ Kopf- und Hals-Malignome

5. Auflage 2014, 396 Seiten, 27,90 €
ISBN 978-3-86371-133-7

■ Leukämien, myelodysplastische Syndrome und myeloproliferative Neoplasien

4. Auflage 2015, 252 Seiten, 24,90 €
ISBN 978-3-88603-160-3

■ Maligne Lymphome

10. Auflage 2015, 272 Seiten, 24,90 €
ISBN 978-3-86371-185-6

■ Maligne Melanome

6. Auflage 2011, 164 Seiten, 19,90 €
ISBN 978-3-88603-995-1

■ Maligne Ovarialtumoren

10. Auflage 2014, 156 Seiten, 18,90 €
ISBN 978-3-86371-111-5

■ Malignome des Corpus uteri

3. Auflage 2007, 88 Seiten, 19,90 €
ISBN 978-3-88603-906-7

■ Mammakarzinome

16. Auflage 2017, 420 Seiten, 27,90 €
ISBN 978-3-86371-246-4

■ Multiples Myelom

5. Auflage 2017, 308 Seiten, 24,90 €
ISBN 978-3-86371-211-2

■ Psychoonkologie

3. Auflage 2009, 296 Seiten, 18,90 €
ISBN 978-3-88603-964-7

■ Supportive Maßnahmen in der Hämatologie und Onkologie

2. Auflage 2014, 182 Seiten, 24,90 €
ISBN 978-3-86371-129-0

■ Tumoren der Lunge und des Mediastinums

11. Auflage 2017, 340 Seiten, 24,90 €
ISBN 978-3-86371-209-9

■ Urogenitale Tumoren

4. Auflage 2008, 372 Seiten, 18,90 €
ISBN 978-3-88603-941-8

■ Malignome der Vulva und Vagina

2. Auflage 2011, 76 Seiten, 14,90 €
ISBN 978-3-86371-009-5

■ Zervixkarzinom

2. Auflage 2004, 96 Seiten, 25,10 €
ISBN 978-3-88603-839-4

Bestellen Sie bei Ihrer Buchhandlung oder direkt beim Verlag.



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

wecken können. Das Wecken der im Inneren schlummernden motivationalen Energien zum Durchbruch in ein neues Leben nicht gegen die Krankheit, sondern mit der Krankheit, dieses Potenzial der Weckung von inneren Kräften auszuschöpfen, das ist eine der wichtigsten Aufgaben einer ganzheitlichen Onkologie.

■ Für eine Ethik der Zuwendung

Zusammengefasst lässt sich zunächst sagen, dass die Krebskrankheit eine Erschütterung des eigenen Selbst darstellt, eine Erschütterung bisheriger Selbstbilder. Durch sie wird die bisherige Konzeption der eigenen Lebensgeschichte brüchig, erhält einen Riss, und dieser Riss fordert dazu auf, diese Geschichte neu zu erzählen, dem eigenen Leben eine andere Wendung zu geben, es zu einer ganz anderen Einheit zusammenzuführen. Die eigentliche Hilfe für Menschen mit der Erkrankung kann daher nur darin bestehen, in der Erschütterung zugleich das Potenzial des Wachstums zu erblicken, des Wachstums zu einem neuen Bewusstsein von Leben, das verlangt, die eigene Lebensgeschichte neu so zu erzählen, dass der durch die Krankheit bewirkte Bruch der Normalität nicht zugleich den Abbruch des Lebens darstellt, sondern den Durchbruch zu einem neuen Lebensentwurf.

Das Krankwerden geht mit einer Irritation des Lebens einher; es beschädigt das Leben und ruft vor allen Dingen Unsicherheiten hervor. In dieser Phase entscheidet sich alles. Es entscheidet sich, ob der Krankgewordene in die soziale Desintegration driftet oder ob er in eine neue Normalität einmündet. Eines ist gewiss, eine Renormalisierung des Lebens im Sinne eines Zurück zur bisher so selbstverständlichen Normalität kann es nicht geben, und diese Einsicht ist genauso schmerzhaft wie chancenreich.

Die Unterstützung des kranken Menschen muss eine Unterstützung in der Neudefinition des eigenen Lebens, in der Neudefinition der eigenen Lebensziele, der eigenen Identität liegen. Diese Neudefinition aber ergibt sich nicht aus der Schublade. Wie neu zu definieren ist, das kann kein Dritter entscheiden, da gibt es keine Norm, die man vorschlagen kann, da gibt es kein Konzept, das man aus der Schublade ziehen kann, sondern diese Neudefinition ist ein Vorgang, den nur der Einzelne selbst leisten kann. Aber ob er ihn leistet und wie er ihn leistet, das hängt vor allen Dingen davon ab, auf wen er stößt, wer ihm die Krankheit und ihre Implikationen erklärt und Deutungen anheimstellt, es hängt davon ab, wie ernsthaft es dem Helfer darum geht, dem kranken Menschen dabei zu helfen, seine neuen Lebensziele selbst zu finden.

Medizin ist eine soziale Praxis; ihr Ziel ist das Wohlergehen des Menschen. Daher dient Medizin primär der Humanisierung der Gesellschaft. Die Humanisierung erfolgt vor allem dadurch, dass die Medizin vor allen Dingen versuchen muss, dem kranken Menschen etwas zurückzugeben, was er vielleicht am meisten vermisst nach seiner Krankheit, nämlich das Gefühl, ein vollgültiges Mitglied dieser Gesellschaft zu sein, das Gefühl, sich als wertvollen Teil des Ganzen zu begreifen. Das zentrale Ziel einer jeden Therapie müsste daher sein, den Menschen ein neues Selbstwertgefühl mitzugeben, sie zu bestärken, ihr Leben zu leben, ihnen Anerkennung zukommen zu lassen, Anerkennung, ja Wertschätzung für sie als Person. Therapie sehe ich letzten Endes als Hilfe zur Wiederentdeckung des eigenen Selbst, als Hilfe zur Neuentdeckung der eigenen wertvollen Ressourcen, als Hilfe zur Wiederaufwertung der eigenen Person. Sie hat es daher unweigerlich mit der Arbeit an Haltungen zu

tun, an Haltungen zu sich selbst, weil Therapie nur funktioniert als Hilfe zur Ablösung der Selbststereotypisierung hin zu einem neuen Selbst-Wert-Gefühl. Darin liegt ein zentraler Wert der Zuwendung zum kranken Menschen, die auch in Zeiten der Durchökonomisierung Kern der Medizin bleiben muss.

Literatur

Maio, Giovanni (2016) Den kranken Menschen verstehen. Für eine Medizin der Zuwendung. Freiburg, Herder

Chicago



München

Highlights 2018 vom amerikanischen Krebskongress

30. Juni 2018, 9:00 bis 17:00 Uhr

Gemeinsame Fortbildung des
CCC München und des TZM im Hörsaaltrakt des
Klinikums der Universität – Campus Großhadern

**Jetzt anmelden unter
www.highlights2018.de**



**Vorstellung neuer Manuale
Mittwoch, 4. Juli 2018**

Ernährung in der Onkologie

Die Arbeitsgruppe „Ernährung und Krebs“ des Tumorzentrums München hat ihre Vorbereitungen zur Veröffentlichung ihres ersten Manuals abgeschlossen. „Ernährung in der Onkologie“, so der Titel des Werks, wird herausgegeben von Professor Hans Hauner und Professor Marc Martignoni. Am Mittwoch, den 4. Juli ab 17:00 Uhr wird das Buch im Rahmen eines Symposiums im Klinikum rechts der Isar vorgestellt.

Inhaltlich geht es unter anderem um die Vorstellung der Mangelernährungsstudie, um Screening und Anamnese sowie Ernährungstherapie in ausgewählten Situationen.



Avastin®* Überleben¹ erleben²

Avastin®* verlängert bei rechtsseitigen
All-RAS-WT Tumoren das Gesamtüberleben**^{3,4}



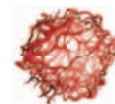
* In Kombination mit einer Fluoropyrimidin-haltigen Chemotherapie. ** Nicht signifikante numerische Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens bei rechtsseitigen All-RAS-WT Tumoren gemäß einer retrospektiven Subgruppenevaluierung der CALGB 80405-Studie im Vergleich mit Cetuximab + FOLFIRI/mFOLFOX6.

Referenzen:

1. Hurwitz et al. N Engl J Med 2004; 350: 2335-2342. 2. Quiddle et al. Ann Oncol 2016; 27: 2203-2210. 3. Venook et al. Oral Presentation at ESMO Special Symposium, 2016. Presented by Lenz H-J. 4. Heinemann et al. Oral Presentation at ESMO Special Symposium, 2016.

Avastin® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Wirkstoff: Bevacizumab. **Zusammensetzung:** Jede Durchstechflasche Bevacizumab 25 mg/ml enthält 100 mg/400 mg Bevacizumab in 4 ml/16 ml. Sonstige Bestandteile: α , β -Trehalose 2 H₂O, Natriumphosphat, Polysorbat 20, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** In Kombination mit einer Chemotherapie auf Fluoropyrimidin-Basis zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Kolon- oder Rektumkarzinom. In Kombination mit Paclitaxel oder Capecitabin zur First-Line-Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom. Zusätzlich zu einer platinhaltigen Chemotherapie zur First-Line-Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem, metastasiertem oder rezidivierendem nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom, außer bei vorwiegender Plattenepithel-Histologie. In Kombination mit Erlotinib zur First-Line-Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem, metastasiertem oder rezidivierendem nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom mit Mutationen, die den epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR) aktivieren. In Kombination mit Interferon alfa 2a zur First-Line-Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem und/oder metastasiertem Nierenzellkarzinom. In Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zur Primärbehandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem epitheliales Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primärem Peritonealkarzinom in den FIGO-Stadien IIIB, IIIC und IV. In Kombination mit Carboplatin und Gemcitabin oder mit Carboplatin und Paclitaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem ersten platinempfindlichen Rezidiv eines epitheliales Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms, die zuvor noch nicht mit Bevacizumab oder mit anderen VEGF-Inhibitoren bzw. auf den VEGF-Rezeptor zielenden Substanzen behandelt wurden. In Kombination mit Paclitaxel, Topotecan oder pegyliertem liposomalem Doxorubicin zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit platinresistentem Rezidiv eines epitheliales Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms, die zuvor mit höchstens zwei Chemotherapien behandelt wurden und die zuvor keine Therapie mit Bevacizumab oder einem anderen VEGF-Inhibitor bzw. auf den VEGF-Rezeptor zielenden Substanzen erhalten haben. In Kombination mit Paclitaxel und Cisplatin, oder alternativ mit Paclitaxel und Topotecan bei Patienten, die keine platinhaltige Therapie erhalten können, zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasiertem Zervixkarzinom. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gg. den Wirkstoff, einen der sonstigen Bestandteile, CHO-Zellprodukte oder andere rekombinante humane oder humanisierte Antikörper, Schwangerschaft. **Nebenwirkungen:** Febrile Neutropenie, Leukopenie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Anorexie, Hypomagnesiämie, Hyponatriämie, periphere sensorische Neuropathie, Dysarthrie, Kopfschmerzen, Dysgeusie, Augenerkrankung, erhöhter Tränenfluss, Hypertonie, (venöse) Thromboembolie, Dyspnoe, Rhinitis, Epistaxis, Husten, Rektalblutung, Stomatitis, Verstopfung, Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Wundheilungsstörungen, exfoliative Dermatitis, trockene Haut, Hautverfärbung, Arthralgie, Myalgie, Proteinurie, Ovarialinsuffizienz, Asthenie, Fatigue, Pyrexie, Schmerzen, Schleimhautentzündung, Gewichtsabnahme, Sepsis, Abszess, Zellulitis, Infektion, Harnwegsinfekt, Anämie, Lymphopenie, Überempfindlichkeit, infusionsbedingte Reaktionen, Dehydratation, Apoplex, Synkope, Schläfrigkeit, kongestive Herzinsuffizienz, supraventrikuläre Tachykardie, (arterielle) Thromboembolie, Blutungen, tiefe Venenthrombose, Lungeneinblutung/Bluthusten, Lungenembolie, Hypoxie, Dysphonie, Magen-Darm-Perforation, Darm-Perforation, Ileus, intestinale Obstruktion, rektovaginale Fisteln, Erkrankung des Gastrointestinaltrakts, Proktalgie, palmoplantares Erythrodysesthesie-Syndrom, Fisteln, Muskelschwäche, Rückenschmerzen, Schmerzen im Becken, Lethargie, nekrotisierende Faszitis, posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom, hypertensives Enzephalopathie, renale thrombotische Mikroangiopathie, pulmonale Hypertonie, Perforation der Nasenschleimwand, Magen-Darm-Ulzera, Gallenblasenperforation, Kiefernekrose, nicht-mandibuläre Osteonekrose, fetale Anomalien. Veränderungen der Laborwerte: Hyperglykämie, erniedrigter Hämoglobinwert, Hypokaliämie, Hyponatriämie, reduzierte Leukozytenzahl, erhöhte International Normalised Ratio (INR), erhöhter Serumkreatininspiegel sowohl mit als auch ohne Proteinurie. Verschreibungspflichtig. **Hinweise der Fachinformation beachten. Pharmazeutischer Unternehmer:** Roche Registration Limited, UK-Welwyn Garden City. Weitere Informationen auf Anfrage erhältlich. Vertreter in Deutschland: Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen. Stand der Information: Juni 2017.



AVASTIN®
bevacizumab