



# wtz journal

Journal des  
Westdeutschen  
Tumorzentrums  
WTZ Essen



Prof. Dr. med. Martin Schuler, Direktor der Inneren Klinik (Tumorforschung)

## Nachlese zur ASCO-Jahrestagung 2016

- 4 *Wilfried E. E. Eberhardt*  
Thorax-Onkologie
- 6 *Bahriye Aktas*  
Gynäkologische Tumoren
- 8 *Anja Welt*  
Mammakarzinom
- 11 *Jens Siveke*  
Tumoren des oberen  
Gastrointestinal-Trakts
- 13 *Stefan Kasper*  
Kolorektalkarzinome und  
Kopf-Hals-Tumoren
- 17 *Johannes Meiler*  
Urogenitale Tumoren
- 20 *Sebastian Bauer*  
Weichgewebssarkome



# Langzeitüberleben ist für uns nicht nur ein Wort. Sondern konkretes Therapieziel.

ENDLICH  
**OPDIVO**<sup>®</sup>  
(nivolumab)



## OPDIVO<sup>®</sup>: Der erste PD-1-Antikörper mit breiter Zulassung

- **NSCLC:** lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes NSCLC nach vorheriger Chemotherapie<sup>1</sup>
- **Nierenzellkarzinom:** fortgeschrittenes RCC nach Vortherapie<sup>2</sup>
- **Melanom:** fortgeschrittenes (nicht resezierbares oder metastasiertes) Melanom als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab<sup>\*,3</sup>

\* Im Vergleich zur Nivolumab Monotherapie wurde in der Kombination Nivolumab mit Ipilimumab nur bei Patienten mit niedriger Tumor PD-L1-Expression ein Anstieg des progressionsfreien Überlebens (PFS) gezeigt.

 Bristol-Myers Squibb

 [bms-onkologie.de/immunonkologie](https://bms-onkologie.de/immunonkologie)

**OPDIVO**<sup>®</sup> 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. **Wirkstoff:** Nivolumab. **Sonst. Bestandteile:** Natriumcitratdihydrat, Natriumchlorid, Mannitol, Pentetsäure, Polysorbat 80, Natriumhydroxid, Salzsäure und Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** **Melanom:** OPDIVO<sup>®</sup> ist als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert. Im Vergleich zur Nivolumab Monotherapie wurde in der Kombination Nivolumab mit Ipilimumab nur bei Patienten mit niedriger Tumor PD-L1-Expression ein Anstieg des progressionsfreien Überlebens (PFS) gezeigt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). **Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC):** OPDIVO<sup>®</sup> ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert. **Nierenzellkarzinom (RCC):** OPDIVO<sup>®</sup> ist als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach Vortherapie indiziert. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Weitere Hinweise:** Wenn Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab angewendet wird, lesen Sie vor Behandlungsbeginn die Fachinformation für Ipilimumab. Bei Anwendung von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab wurden höhere Häufigkeiten von immunermedierten Nebenwirkungen beobachtet als bei der Nivolumab-Monotherapie. Patienten sollten engmaschig überwacht werden (mindestens bis zu 5 Monate nach der letzten Dosis), da Nebenwirkungen unter Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab jederzeit während oder nach der Behandlung auftreten können. **Nebenwirkungen:** **Sehr häufig:** Verminderter Appetit, Diarrhö, Übelkeit, Hautausschlag, Juckreiz, Müdigkeit, Hypokalziämie, Lymphopenie, Leukopenie, Anämie, Hyperkaliämie, Hypomagnesiämie, Hyponatriämie, Veränderung der Laborwerte. **Nivolumab-Monotherapie:** Hyperkaliämie, Hypokalziämie. **Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab:** Hypothyreose, Kopfschmerzen, Kolitis, Erbrechen, Bauchschmerzen, Arthralgie, Pyrexie, Neutropenie, Hypokalziämie. **Häufig:** Infektionen der oberen Atemwege, infusionsbedingte Reaktion, Hypersensibilität, Hyperthyreose, Hyperglykämie, periphere Neuropathie, Schwindelgefühl, verschwommenes Sehen, Hypertonie, Pneumonitis, Dyspnoe, Husten, Stomatitis, Obstipation, trockener Mund, Vitiligo, trockene Haut, Erythem, Alopezie, Muskel- und Skelettschmerzen, Ödeme (einschließlich peripheres Ödem), Hypermagnesiämie, Hypernatriämie, Gewichtsverlust. **Nivolumab-Monotherapie:** Hypothyreose, Kopfschmerzen, trockene Augen, Kolitis, Erbrechen, Bauchschmerzen, Arthralgie, Pyrexie, Neutropenie. **Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab:** Pneumonie, Eosinophilie, Nebenniereninsuffizienz, Hypophyseninsuffizienz, Hypophysitis, Thyroiditis, Dehydrierung, Hepatitis, Uveitis, Tachykardie, Lungenembolie, Gastritis, Ürtikaria, Nierenversagen, Schmerzen, Hyperkaliämie. **Gelegentlich:** Bronchitis, diabetische Ketoazidose, Pleuraerguss, Pankreatitis, Psoriasis, Arthritis, tubulointerstitielle Nephritis, Schmerzen in der Brust. **Nivolumab-Monotherapie:** Pneumonie, anaphylaktische Reaktion, Nebenniereninsuffizienz, Hypophyseninsuffizienz, Hypophysitis, Thyroiditis, Dehydrierung, metabolische Azidose, Hepatitis, Hyperbilirubinämie, Polyneuropathie, Uveitis, Tachykardie, Vaskulitis, Erythema multiforme, Rosazea, Ürtikaria, rheumatische Polymyalgie, Nierenversagen, Schmerzen. **Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab:** Sarkoidose, Diabetes mellitus, Guillain Barré-Syndrom, Polyneuropathie, Neuritis, Peroneuslähmung, autoimmune Neuropathie (einschließlich Gesichtsnerv- und Abduzensparese), Arrhythmie (einschließlich ventrikulärer Arrhythmie), Vorhofflimmern, Darmperforation, Duodenitis, Spondyloarthropathie, Sjögren-Syndrom, Myopathie. **Selten:** Toxische epidermale Nekrolyse. **Nivolumab-Monotherapie:** Histiozytär nekrotisierende Lymphadenitis (Kikuchi-Lymphadenitis), Eosinophilie, Diabetes mellitus, Cholestase, Guillain Barré-Syndrom, Demyelinisierung, myasthenes Syndrom, autoimmune Neuropathie (einschließlich Gesichtsnerv- und Abduzensparese), Arrhythmie (einschließlich ventrikulärer Arrhythmie), Vorhofflimmern, Lungeninfiltration, Gastritis, Zwölffingerdarmgeschwür, Myopathie.

Weitere Hinweise siehe Fachinformation. Verschreibungspflichtig. Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen. Pharmazeutischer Unternehmer: Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge UB8 1DH, Vereinigtes Königreich. Stand des Textes: v5 aktuelle Fachinformation

1. OPDIVO<sup>®</sup> ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert. 2. OPDIVO<sup>®</sup> ist als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach Vortherapie indiziert. 3. OPDIVO<sup>®</sup> ist als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert. Im Vergleich zur Nivolumab Monotherapie wurde in der Kombination Nivolumab mit Ipilimumab nur bei Patienten mit niedriger Tumor PD-L1-Expression ein Anstieg des progressionsfreien Überlebens (PFS) gezeigt.





Liebe Leserin,  
lieber Leser,

## editorial

auch im Jahr 2016 ist die dritte Ausgabe des WTZ-Journals der ASCO-Nachlese gewidmet. Experten der Inneren Klinik (Tumorforschung) präsentieren in diesem Heft ihre Zusammenfassungen vom international wichtigsten Krebskongress, der Anfang Juni in Chicago stattfand. Ob thorakale Tumoren, gynäkologische Tumoren, Mammakarzinome, Kopf-Hals- und GI-Tumoren, urogenitale Tumoren oder Weichgewebssarkome: Sie haben in dieser Ausgabe die Gelegenheit, die neuesten Entwicklungen in aller Ruhe nachzuvollziehen.

Selbstverständlich werden diese international präsentierten Erkenntnisse auch hier bei uns im WTZ umgesetzt. Die Expertise eines international anerkannten onkologischen Spitzenzentrums ist abhängig von den Menschen, die hier arbeiten. In diesem Zusammenhang freuen wir uns über neu an das WTZ gewechselte Kollegen, die wir Ihnen ab Seite 22 in der Rubrik WTZ-intern vorstellen.

Auch der Spätsommer dieses Jahres ist definitiv vorbei, und für viele Kolleginnen und Kollegen hat bereits die herbstliche Kongresszeit begonnen. Die nationalen Jahrestagungen der Urologen, Hämato-Onkologen und Gynäkologen stehen unmittelbar bevor und international sind wichtige Meetings bis in den Dezember hinein terminiert. Seien Sie versichert, dass wir diese Aktivitäten genau verfolgen und Sie über die wichtigen Entwicklungen auf dem Laufenden halten werden.

Zunächst aber wünschen wir Ihnen mit dieser Ausgabe eine erkenntnisreiche Lektüre und freuen uns über Ihre Rückmeldungen, am einfachsten per E-Mail unter [WTZ-journal@Lukon.de](mailto:WTZ-journal@Lukon.de)

Herzlichst Ihre

Dirk Schadendorf

Geschäftsführender  
Direktor des WTZ

Andreas Hüttmann

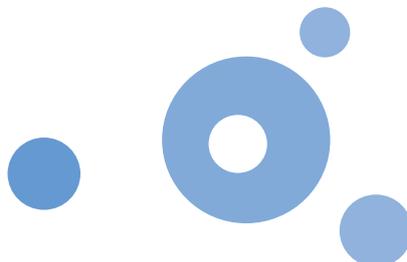
Redaktionsleiter des WTZ-Journals

Nachlese zur ASCO-Jahrestagung 2016

- 4 Thoraxonkologie**  
*Dr. med. Wilfried E. E. Eberhardt*
- 6 Gynäkologische Tumoren**  
*Priv.-Doz. Dr. med. Bahriye Aktas*
- 8 Mammakarzinom**  
*Dr. med. Anja Welt*
- 11 Tumoren des oberen Gastrointestinaltrakts**  
*Prof. Dr. med. Jens Siveke*
- 13 Kolorektalkarzinome und Kopf-Hals-Tumoren**  
*Priv.-Doz. Dr. med. Stefan Kasper*
- 17 Urogenitale Tumoren**  
*Dr. med. Johannes Meiler*
- 20 Weichgewebssarkome**  
*Prof. Dr. med. Sebastian Bauer*
- 12 Behandlungsprogramme Alle Behandlungsprogramme auf einen Blick**
- 22 WTZ-intern**  
*Neu am UK Essen:  
Prof. Dr. med. Jennifer Landsberg,  
Prof. Dr. med. Ken Herrmann*

10 Jahre Stiftung Universitätsmedizin

- 23 Impressum**





Vorstellung ausgewählter Präsentationen in der Essener Philharmonie

## Thorax-Onkologie



Dr. med. Wilfried Ernst Erich Eberhardt, Innere Klinik (Tumorforschung) des Universitätsklinikums Essen

Bei der ASCO-Jahrestagung 2016 wurden mehrere abschließende Ergebnisse von Phase-III-Studien präsentiert, die für eine Zulassung relevant sind. Die Ergebnisse wichtiger Phase-II-Studien werden zudem Grundlage für weiterführende Phase-III-Studien sein.

### *Kleinzelliges Lungenkarzinom (SCLC)*

#### **Radiotherapiekonzepte beim nicht metastasierten, limitierten kleinzelligen Lungenkarzinom (SCLC)**

*Im Rahmen einer prospektiven Phase-III-Studie wurde eine simultane Chemoradiotherapie mit 2-mal täglicher Radiotherapie bis 45 Gy gegenüber einer simultanen Chemoradiotherapie mit 1-mal täglicher Radiotherapieapplikation bis zu einer Gesamtdosis von 66 Gy geprüft [1].*

Die definitive Chemoradiotherapie ist akzeptierte Standardbehandlung beim nicht metastasierten kleinzelligen Lungenkarzinom (SCLC) im Stadium *Limited Disease* (LD-SCLC). Nach der großen nordamerikanischen Intergroup-Studie sind die günstigsten Ergebnisse mit einer simultanen Chemoradiotherapie mit 2-mal täglicher Strahlentherapie (BID) bis zu einer Dosis von 45 Gy beschrieben worden (Turrisi et al, NEJM 1999). Dennoch hat sich unter anderem aus logistischen Gründen die 2-mal tägliche Strahlentherapie

nicht in allen Ländern und Zentren durchgesetzt. Die vorliegende randomisierte Phase-III-Studie (CONSORT) hat an insgesamt 543 Patienten die simultane Chemoradiotherapie mit 1-mal täglicher Fraktion (OD) bis zu einer Gesamtdosis von 66 Gy gegenüber der Standardapplikation nach Turrisi (BID) randomisiert verglichen. Die 3-Jahres-Überlebensraten waren mit 43% (BID) versus 39% (OD) nicht signifikant unterschiedlich ( $p=0,15$ ). Beide Therapieoptionen können deshalb bei LD-SCLC mit Erfolg eingesetzt werden.

#### **Fazit**

Sowohl BID Radiotherapie bis 45 Gy als auch QD Radiotherapie bis 66 Gy können bei LD-SCLC als Standardschemata eingesetzt werden. Die unterschiedliche Länge der Gesamtbehandlung kann beim individuellen Patienten die letztendliche Therapieentscheidung leiten.

## Nicht kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC)

### Lokal konsolidierende Behandlung von Primärtumor und Metastasen beim oligometastasierten nicht kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC)

*Im Rahmen einer prospektiv randomisierten Therapiestudie wurde bei Patienten mit oligometastasiertem NSCLC (bis zu 3 Fernmetastasen) nach initialer systemischer Induktionschemotherapie entweder eine lokal konsolidierende Behandlung von Primärtumor und Metastasen oder beste supportive Behandlung (BSC) durchgeführt [2].*

Bei Patienten mit oligometastasiertem NSCLC im Stadium IV mit bis zu 3 Fernmetastasen ist aktuell noch die alleinige systemische, Platin-basierte Kombinationschemotherapie Standard an den weitaus meisten Therapiezentren. In einer oligozentrischen, randomisierten nordamerikanischen Studie wurden nach initialer Induktionschemotherapie Patienten ohne Nachweis einer Progression randomisiert in maximale lokale Konsolidierung mittels Radiotherapie und/oder Operation im Bereich von Primärtumor und Metastasen versus beste supportive Behandlung (BSC). Nach 49 randomisierten Patienten (24 BSC, 25 lokale Konsolidierung) wurde die Studie nach einer ersten geplanten Interimanalyse abgebrochen wegen signifikant günstiger PFS-Daten im Arm mit Lokaltherapie: Medianes PFS: 11,9 Monate versus 3,9 Monate;  $p=0,005$ . Die Daten zum Gesamtüberleben sind momentan noch präliminär und das weitere Follow-up hierzu muss abgewartet werden.

#### Fazit

Bei NSCLC-Patienten mit oligometastasierter Erkrankung (bis zu 3 Metastasenorte) zeigt sich ein bisher deutliches erstes Signal für den Einschluss einer Lokaltherapie im Bereich von Primärtumor sowie der Metastasenlokalisationen. Aufgrund der unklaren Patientenselektion der Studie (fehlende Patientencharakteristik!) und der sehr kleinen Patientenzahlen kann diese Studie aber leider noch nicht als „praxisverändernd“ gewertet werden.



### Alectinib versus Crizotinib bei Alk-Inhibitor-naiven Alk-positiven Patienten

J-ALEX-Studie: Erstlinienbehandlung eines fortgeschrittenen NSCLC

*Eine erste randomisierte Studie hat jetzt in der Erstlinie das spezifisch als selektiven Alk-Inhibitor entwickelte Alectinib gegenüber dem bekannten, zugelassenen Erstgenerations-Alk-Inhibitor Crizotinib beim Alk-positiven NSCLC getestet. Ergebnis: Alectinib führt zu einer signifikanten Verbesserung des progressionsfreien Überlebens [3].*

207 Alk-Positive Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC wurden randomisiert entweder primär mit dem neuen spezifischen Alk-Inhibitor Alectinib ( $n=103$ ) oder dem Erstgenerations-Inhibitor Crizotinib ( $n=104$ ) behandelt. Der primäre Endpunkt PFS war im Alectinib-Arm nach 24 Monaten noch nicht erreicht und lag im Crizotinib-Arm bei 10,2 Monaten ( $HR\ 0,34; p<0,0001$ ). Die Daten zum Gesamtüberleben sind bei der bisher erst zu kurzen Nachbeobachtungsperiode im weiteren Follow-up noch abzuwarten. Das Nebenwirkungsprofil von Alectinib zeigte sich darüber hinaus deutlich günstiger als das von Crizotinib.

#### Fazit

Neben Ceritinib für die Zweitlinientherapie nach Crizotinib bei Alk-positiven Patienten verfügen wir mit dem neuen spezifischen Alk-Inhibitor Alectinib sogar über eine Substanz, die in der Erstlinientherapie signifikant wirksamer ist als Crizotinib. Die mögliche künftige Zulassung der Substanz bei diesen vielversprechenden Ergebnissen bleibt damit abzuwarten.

### Sicherheit und Aktivität einer Erstlinientherapie mit der Kombination aus Nivolumab und Ipilimumab beziehungsweise einer Monotherapie mit Nivolumab

CheckMate 012: Patienten mit fortgeschrittenem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom

*Sowohl die Monotherapie mit Nivolumab als auch die unterschiedlich dosierten Kombinationen aus Nivolumab und Ipilimumab waren von den beobachteten Behandlungstoxizitäten her akzeptabel. Besonders die Patienten mit einer hohen Expression von PD-L1 in über 50% der Tumorzellen zeigten eine exzeptionell hohe objektive Ansprechrate von 92% auf die Kombination von Nivolumab plus Ipilimumab und immerhin noch 50% auf die Nivolumab-Monotherapie [4].*

129 Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC wurden randomisiert und entweder primär mit einer Monotherapie

aus Nivolumab 3 mg/kg KG qwk 2 (n=52) oder mit einer von zwei Dosierungen einer Kombination aus Nivolumab und Ipilimumab behandelt.

**Dosierung A (n=39):**

Nivo 3 mg/kg KG qwk 2 plus Ipi 1 mg/kg KG qwk 12

**Dosierung B (n=39):**

Nivo 3 mg/kg KG qwk 2 plus Ipi 1 mg/kg KG qwk 6

Der primäre Endpunkt dieser Studie waren Evaluation der Tolerabilität und eine detaillierte Toxizitätsanalyse. Dosierung B hatte insgesamt günstigste Toxizitätsprofil, und zwar bei auffällig hoher antitumorale Wirksamkeit. Es ist besonders erwähnenswert, dass Patienten mit einer PD-L1-Expression in über 50% der Tumorzellen eine hohe objektive Ansprechrates auf die beiden Immunkombination zeigten (insgesamt bei 12 von 13 Patienten).

**Fazit**

Die alleinige Erstlinientherapie mit der Immuntherapie Nivolumab und Ipilimumab stellt insbesondere bei Patienten mit einem hohen Expressionsprofil von PD-L1 im Tumorgewebe eine interessante Alternative zur konventionellen platinbasierten Chemotherapie dar. Die Ergebnisse der bereits laufenden randomisierten Phase-III-Studien mit diesen Immunkombinationen im Vergleich zur konventionellen Chemotherapie werden mit Spannung erwartet.

**Literatur**

- [1] Faivre-Finn C et al. (2016) CONVERT: An international randomised trial of concurrent chemo-radiotherapy (cCRT) comparing twice-daily (BD) and once-daily (OD) radiotherapy schedules in patients with limited stage small cell lung cancer (LS-SCLC) and good performance status (PS). *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl; abstr 8504)
- [2] Gomez DR et al. (2016) Local consolidative therapy (LCT) to improve progression-free survival (PFS) in patients with oligometastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) who receive induction systemic therapy (IST): Results of a multi-institutional phase II randomized study. *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl; abstr 9004)
- [3] Nokihara H et al. (2016) Alectinib (ALC) versus crizotinib (CRZ) in ALK-inhibitor naive ALK-positive non-small cell lung cancer (ALK+ NSCLC): Primary results from the J-ALEX study. *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl; abstr 9008)
- [4] Hellmann MD et al. (2016) CheckMate 012: Safety and efficacy of first-line (1L) nivolumab (nivo; N) and ipilimumab (ipi; I) in advanced (adv) NSCLC. *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl; abstr 3001)

# Gynäkologische Tumoren



Priv.-Doz. Dr. med. Bahriye Aktas, Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Essen

Die zielgerichtete Therapie bei den gynäkologischen Malignomen gewinnt immer mehr an Bedeutung, die Immuntherapie ist im Kommen.

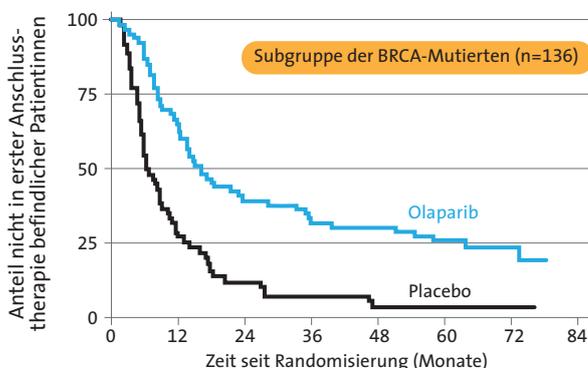
## Olaparib beim Ovarialkarzinom

Die dritte Interimsanalyse der Phase-II-Studie 19 (Abb.1) bestätigte die 2014 publizierten Daten zum Einsatz von Olaparib, einem PARP-Inhibitor, beim platinresistenten High-grade-Ovarialkarzinomrezidiv als Erhaltungstherapie [1].

Das progressionsfreie Überleben, die Zeit bis zur ersten Anschluss-therapie (Abb. 1 und 2) sowie zur zweiten Anschluss-therapie konnten signifikant verlängert werden. Es zeigte sich ein Überlebensvorteil für die Patientinnen mit Olaparib als Erhaltungstherapie, wobei das Überleben nicht als Endpunkt vordefiniert war.

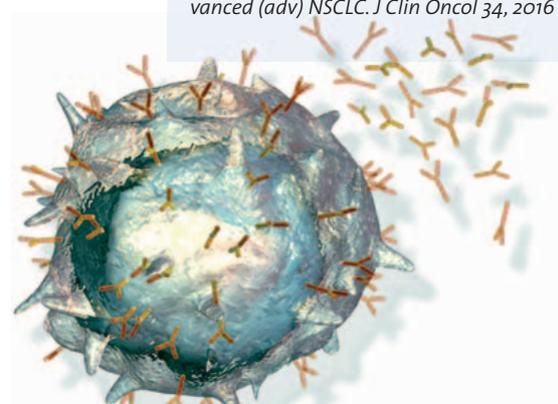
**Fazit**

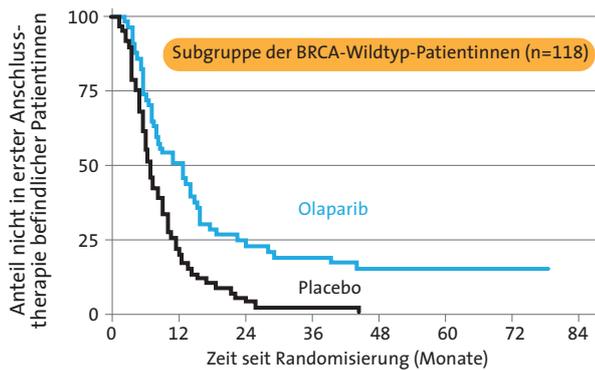
Ovarialkarzinom-Patientinnen mit einem Platin-sensiblen Rezidiv profitieren von der Hinzunahme von Olaparib als Erhaltungstherapie. Olaparib hat seit dem 16.12.2014 die EU-Zulassung für den Einsatz als Monotherapie bei Patientinnen mit Platin-sensiblen Rezidiv eines BRCA-mutierten Eierstock-, Eileiter- oder Peritoneal-Karzinoms.



|                                       | Olaparib (n=74) | Placebo (n=62) |
|---------------------------------------|-----------------|----------------|
| TFST-Ereignisse                       | 53 (72%)        | 59 (95%)       |
| Mediane TFST, Monate                  | 15,6            | 6,2            |
| HR=0,32 · 95%CI 0,22-0,48 · p<0,00001 |                 |                |

Abbildung 1. Zeit bis zur ersten Anschluss-therapie in der Gruppe der BRCA-mutierten Patientinnen. TFST Zeit bis zur ersten Anschluss-therapie oder Tod, Time to First Subsequent Therapy or death. Adaptiert nach [1].





|                                       | Olaparib (n=57) | Placebo (n=61) |
|---------------------------------------|-----------------|----------------|
| TFST-Ereignisse                       | 47 (82%)        | 60 (98%)       |
| Mediane TFST, Monate                  | 12,9            | 6,9            |
| HR=0,45 · 95%CI 0,30-0,66 · p=0,00006 |                 |                |

Abbildung 2: Zeit bis zur ersten Anschluss-therapie in der Gruppe der BRCA-Wildtyp-Patientinnen. TFST Zeit bis zur ersten Anschluss-therapie oder Tod, Time to First Subsequent Therapy or death. Adaptiert nach [1].

## Everolimus beim Endometriumkarzinom

Vielversprechende Ergebnisse zur Kombinationsbehandlung in der fortgeschrittenen Situation [2].

Eine weitere Phase-II-Studie, diesmal zum Endometriumkarzinom, zeigte einen vielversprechenden Ansatz in der fortgeschrittenen Situation mit der Kombination Metformin plus Aromatase-Inhibitor plus mTOR-Inhibitor. Teilnehmerinnen waren Patientinnen mit fortgeschrittenem Endometriumkarzinom und bis zu 2 vorhergegangenen Chemotherapien. Die Patientinnen erhielten 2-mal täglich 10 mg Everolimus und 2,5 mg Letrozol sowie 500 mg Metformin. Bei Progression oder toxisch bedingten Beschwerden wurde die Behandlung gestoppt. Primärer Endpunkt war die klinische Benefit-Rate, definiert als komplette beziehungsweise partielle Remission oder *stable disease*. Von den bislang rekrutierten 58 Patientinnen waren 48 bezüglich der Remission auswertbar. Erreicht wurde eine klinische Benefitrate von 66,7%.

### Fazit

Die Kombination von Metformin mit einem Aromatase-Inhibitor und einem mTOR-Inhibitor bei Patientinnen mit bis zu 2 vorangegangenen Chemotherapien stellt eine Alternative zu einer weiteren Chemotherapie dar.

## Zervixkarzinom: Immuntherapie mit Pembrolizumab (Abstract Nr 5515)

Die Phase-Ib-Studie KEYNOTE-028 zeigte vielversprechende Daten zur Immun-Checkpoint-Inhibitor-Therapie mit Pembrolizumab, einem PD-1-Inhibitor, bei PD-L1-positivem, fortgeschrittenem Zervixkarzinom [3].

24 Patientinnen mit fortgeschrittenem Zervixkarzinom und einer Expression von PD-L1 bei  $\geq 1\%$  der Tumor oder Stromazellen erhielten alle 2 Wochen Pembrolizumab in einer Dosis von 10 mg/kg KG, und zwar bis zu 24 Monate lang oder bis zur bestätigten Progression, nicht tolerierbarer Toxizität, Tod oder Abbruch der Behandlung. 18 Patientinnen (75,0%) hatten behandlungsbezogene Nebenwirkungen, davon 5 (20,8%) Grad-3-Nebenwirkungen. Grad-4/5-Nebenwirkungen kamen nicht vor. Pembrolizumab zeigte eine dauerhafte Antitumoraktivität bei PD-L1-positivem, fortgeschrittenem Zervixkarzinom. Es konnten Ansprechraten von im Median 26 Wochen erzielt werden, bei einigen hielt der Therapierfolg bis zu 1 Jahr. Das Gesamtüberleben lag im Median bei 9 Monaten, 67% der Patientinnen erreichten ein OS von 6 Monaten. (Abb. 3).

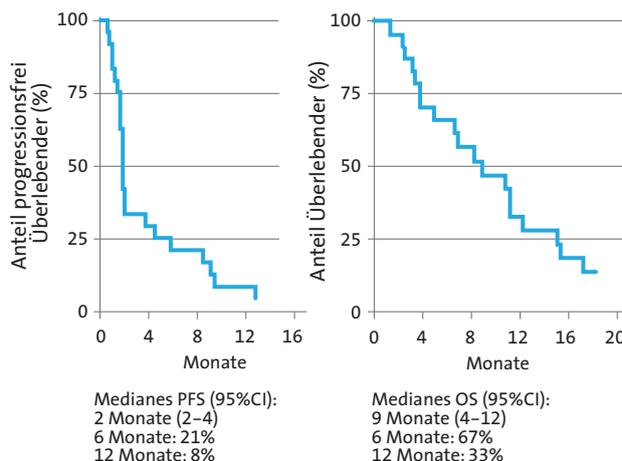


Abbildung 3. Progressionsfreies Überleben (links) und Gesamtüberleben (rechts) in der KEYNOTE-28-Studie. Adaptiert nach [3].

### Fazit

Die Immuntherapie mit Pembrolizumab stellt beim fortgeschrittenen Zervixkarzinom eine interessante Alternative zu einer weiteren Chemotherapie dar. Die Phase-II-Studie KEYNOTE-158 ist zur Rekrutierung offen.

### Literatur

- [1] Ledermann JA et al. (2016) Overall survival (OS) in patients (pts) with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer (PSR SOC) receiving olaparib maintenance monotherapy: An interim analysis. J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr 5501)
- [2] Soliman PT et al. (2016) Phase II study of everolimus, letrozole, and metformin in women with advanced/recurrent endometrial cancer. J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr 5506)
- [3] Frenel JS et al. (2016) Pembrolizumab in patients with advanced cervical squamous cell cancer: Preliminary results from the phase Ib KEYNOTE-028 study. J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr 5515)

# Mammakarzinom



Dr. med. Anja Welt,  
Innere Klinik (Tumorforschung) des  
Universitätsklinikums Essen

In **neoadjuvanter** Situation ist bei HER2-positiven Tumoren trotz sehr wirksamer Antikörperbehandlung eine Taxan-basierte Chemotherapie nicht verzichtbar geworden.

Für die **adjuvante** antihormonelle Therapie erweist sich besonders bei Risikokonstellation bei Hormonrezeptor-positiven Karzinomen eine verlängerte Behandlung als besonders wirksam. Aktuelle Daten weisen auf einen positiven Effekt von Capecitabin bei Patientinnen mit tripel-negativem Mammakarzinom hin.

Bei **Metastasierung** in Hormonrezeptor-positiver Situation steht vermutlich in Kürze eine Therapie mit dem CDK4/6-Inhibitor Palbociclib zur Verfügung.

## Neoadjuvante Situation

### Moderne Antikörpertherapie mit Trastuzumab beziehungsweise T-DM1 kombiniert mit Pertuzumab bei HER2-Überexpression

Die Kombination des TCH-Protokolls mit Pertuzumab war einer Therapie mit T-DM1 plus Pertuzumab deutlich überlegen [1]. Pertuzumab plus Trastuzumab war ohne Paclitaxel-Zugabe weniger wirksam [2].

Die Phase-III-Studie KRISTINE verglich bei 444 Patientinnen mit mindestens 2 cm messenden Tumoren die neoadjuvante Anwendung von

- 6 Kursen nach dem TCH-Protokoll (Docetaxel, Carboplatin, Trastuzumab) plus Pertuzumab (TCH + P) mit
- T-DM1, ebenfalls in Kombination mit Pertuzumab (T-DM1 + P).

Primärer Endpunkt war die pCR-Rate in Brust und Axilla. Postoperativ waren jeweils 12 Zyklen einer adjuvanten Therapie entweder mit Trastuzumab plus Pertuzumab oder aber mit T-DM1 plus Pertuzumab vorgesehen. Hier wurde der primäre Endpunkt nicht erreicht: Mit TCH plus P betrug

die pCR-Rate 56% gegenüber 44% im experimentellen Arm mit T-DM1 plus P und war somit um 11,3% schlechter. Auch war die Rate der brusterhaltend erfolgten Operationen höher (53% versus 42%). Lediglich das Nebenwirkungsprofil war im Taxan-freien Arm erwartungsgemäß günstiger [1].

Die Phase-II-Studie WSG-ADAPT HER2+/HR-, eine Substudie des in Deutschland aktiven ADAPT-Programms, überprüfte den Erfolg von 4 Kursen einer HER2-gerichteten Antikörpertherapie mit Trastuzumab plus Pertuzumab mit oder ohne begleitende wöchentliche Paclitaxel-Behandlung bei Patientinnen der Subgruppe mit HER2-positivem/Hormonrezeptor-negativem Mammakarzinom. Auch hier sollten nach 3 Wochen frühe Therapieansprecherinnen im Begleitprogramm identifiziert werden, definiert als niedrige Zellularität (<500 Tumorzellen) und/oder einem Ki-67-Abfall >30% in der Kontrollbiopsie. In beiden Armen lag diese Rate bei etwa 50%. Eine pCR wurde im Paclitaxel-Arm in 90,5% der Fälle, hingegen im Chemotherapie-freien Arm bei nur 33,7% ermittelt ( $p < 0,001$ ). Die pCR-Rate im Kombinationsarm lag damit deutlich höher als ursprünglich (60%) erwartet. Die Studie wurde angesichts der mehr als zweifachen Steigerung des Ansprechens durch die Hinzunahme von Paclitaxel vorzeitig geschlossen, nachdem ursprünglich 220 Patientinnen rekrutiert werden sollten. Bei den bisher durchgeführten Untersuchungen waren „Frühansprecherinnen“ mittels Biomarkern nicht zu ermitteln gewesen [2].

#### Fazit

Die Therapie mit Pertuzumab ist in neoadjuvanter Situation seit dem Sommer 2015 auch in Deutschland zugelassen. Sie sollte den Patientinnen mit HER2-positiven Tumoren nicht vorenthalten werden und mit einer Taxan-basierten Chemotherapie kombiniert werden.

## Adjuvante Situation

### Rückfallrisiko besteht auch nach 5-jähriger Hormontherapie weiter

Die Fernmetastasierungsrate beträgt selbst in der pT1a pN0-Situation noch jährlich knapp 1% in den Jahren 5–14 [3].

Eine aktuelle Metaanalyse der EBCTCG mit den Daten von 46 138 Patientinnen belegte, dass in den ersten 20 Jahren nach Diagnosestellung das Rückfallrisiko Fernmetastasen betreffend auch nach erfolgter 5-jähriger antihormoneller Behandlung (ohne Durchführung einer Chemotherapie) kontinuierlich fortbesteht (Abb. 1). Je nach Risikokonstellation, insbesondere lokalem Lymphknotenbefall und Tumorgroße, ließen sich so die Rückfallwahrscheinlichkeiten berechnen [3].

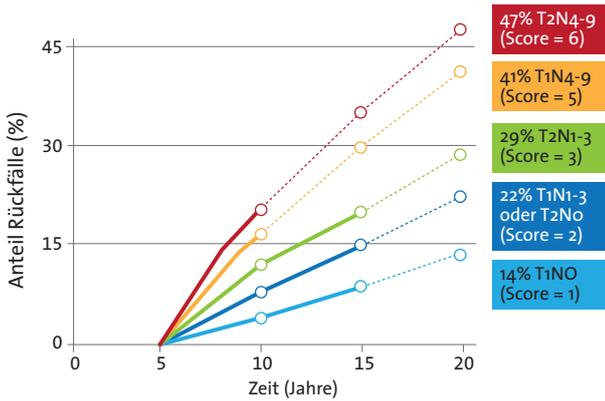


Abbildung 1. Fernmetastasierungsrisiko nach Berechnung der EBCTCG in Abhängigkeit von Tumorgroße und Nodalstatus nach abgeschlossener 5-jähriger Hormontherapie: Score 1 beziehungsweise 2 für T1 beziehungsweise T2 addiert mit Score 0/1/4 für No/N1-3/N4-9. Es ergeben sich theoretische Risikoscores von 1–6. Adaptiert nach [3].

## Aromatasehemmer über 10 Jahre?

Nachdem sich mit den Studien ATLAS und aTTom eine Verbesserung durch den 10- statt 5-jährigen Einsatz von Tamoxifen hatte belegen lassen, liegen nun auch Daten zum Langzeit-Einsatz von Aromatasehemmern vor [4, 5].

Eine 5-jährige adjuvante Therapie primär mit einem Aromatasehemmer oder aber eine Komplettierung nach vorheriger 2-bis 3-jähriger Tamoxifen-Therapie gilt derzeit in adjuvanter Situation für postmenopausale Patientinnen als möglicher Standard. Mit der prospektiv randomisierten Phase-III-Studie MA.17R, bei der nach 5-jähriger Therapie mit einem Aromatasehemmer oder wenn diese erst nach 2–5 Jahren Therapie mit Tamoxifen erfolgte, wurde doppelblind bei 1918 Patientinnen geprüft, ob die Fortsetzung der Aromatasehemmer-Therapie über weitere 5 Jahre mit Letrozol eine Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens (DFS) bringt (Abb. 2).



Abbildung 2. Design der MA.17R-Studie. Adaptiert nach [4, 5].

In beiden Therapiearmen hatten 58% der Frauen zuvor eine Chemotherapie erhalten. Alle Patientinnen hatten 4,5–6 Jahre eine adjuvante Therapie erhalten und eine Vorbehandlung auch mit Tamoxifen war erlaubt.

Nach einer medianen Beobachtungsdauer von 6,3 Jahren betrug die 5-Jahres-DFS-Rate 95% im Letrozol-Arm gegenüber 91% im Placebo-Arm (HR 0,66; 95%CI 0,48–0,91; p=0,01).

Diese Verbesserung im DFS war signifikant für Patientinnen mit nodalpositiver Erkrankung, jedoch nicht bei nodalnegativen Tumoren. Hinsichtlich des Gesamtüberlebens zeigte sich bei dieser Auswertung kein signifikanter Unterschied mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 93% mit Letrozol und 94% mit Placebo (HR 0,97; p=nicht signifikant). Die jährliche Inzidenzrate für kontralateralen Brustkrebs war signifikant niedriger in der Letrozol-Gruppe mit 0,21% versus 0,49% bei Placebo (HR 0,42; p=0,007). Die globale Lebensqualität betreffend zeigten sich keine Unterschiede, wohl aber hinsichtlich der typischen Aromatasehemmer-Nebenwirkungen wie Knochenschmerzen und auch Erhöhung von alkalischer Phosphatase und Transaminasen. Unter Letrozol traten mehr Frakturen auf (14%) als im Placebo-Arm (9%; p=0,001), und auch die Inzidenz einer neu aufgetretenen Osteoporose war entsprechend höher: 11% bei Letrozol und 6% bei Placebo; p<0,0001 [4, 5].

### Fazit

Insgesamt zeigt die Studie an Patientinnen mit offenbar sehr hoher Therapie-Adhärenz, dass eine längere Behandlung mit einem Aromatasehemmer vorteilhaft ist, wobei die exakte Dauer weiterhin unklar ist. Auch ist die individuelle Risikosituation der Patientin bezüglich Rückfällen und Knochengesundheit genauso zu bedenken wie die Tatsache, dass der Hauptunterschied in beiden Armen weniger durch eine geringere Rate von Fernmetastasierungen bedingt war (hier betrug die Differenz nur 1,1%), sondern mehr durch das geringere Auftreten von kontralateralem Brustkrebs.

## Positiver Effekt von Capecitabin?

Daten verschiedener Phase-III-Studien konnten bisher keinen deutlich positiven Effekt für den adjuvanten Einsatz von Capecitabin belegen. Eventuell profitiert hiervon jedoch die Subgruppe der Patientinnen mit tripelnegativen Tumoren (TNBC) [6].

Die prospektiv randomisierte Phase-III-Studie FinXX prüfte bei 1500 Patientinnen mit nodalpositivem Mammakarzinom die Effektivität einer zusätzlichen Behandlung mit Capecitabin parallel zu 3 Kursen Docetaxel gefolgt von Epirubicin/Cyclophosphamid/5-FU beziehungsweise Epirubicin/Cyclophosphamid. Im nun präsentierten 10-Jahres-Update fand sich für die Gesamtgruppe kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des rückfallfreien Überlebens (78,5% versus 76,5%; HR 0,88; 95%CI 0,71–1,08; p=0,225). Auch bezüglich der 10-Jahres-Gesamtüberlebensrate zeigte sich kein signifikanter Unterschied (HR 0,84; 95%CI 0,66–1,07; p=0,150) für die Gesamtgruppe. Die biologischen Subgruppen betreffend (Hormonrezeptor-positiv/HER2-negativ; Hormonrezeptor-positiv/HER2-positiv; Hormonrezeptor-negativ/HER2-positiv; Hormonrezeptor-negativ/HER2-negativ = TNBC) zeigte sich ein deutlicher Vorteil durch die Hinzunahme von Capecitabin für Patientinnen mit TNBC sowohl hinsichtlich des 10-Jahres-RFS (HR 0,54; 95%CI 0,31–0,92; p=0,23) als auch hinsichtlich des 10-Jahres-Gesamtüberlebens (HR 0,55; 95%CI 0,32–0,96; p=0,037) [6].

**Fazit**

Insgesamt zeigte sich für die Gesamtgruppe kein Vorteil durch die Hinzunahme von Capecitabin zur Anthrazyklin- und Taxan-haltigen Therapie. Der sich im Jahr 2012 bereits andeutende Vorteil für die Patientinnen mit TNBC hat sich bestätigt, muss jedoch angesichts der kleinen Fallzahl (etwa 200 Patientinnen) vorsichtig interpretiert werden – insbesondere da auch in anderen Phase-III-Studien weder die Gesamtgruppe noch die Patientinnen mit TNBC signifikant profitiert hatten.

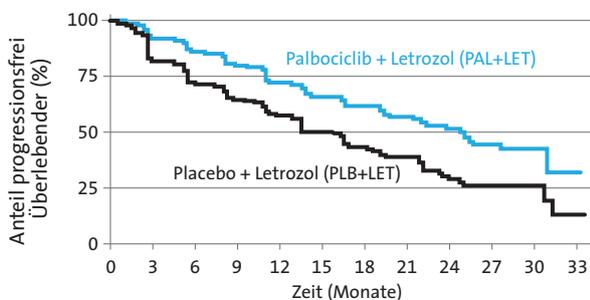
**Metastasierte Situation**

**Hormontherapie plus CDK4/6-Inhibitor Palbociclib deutlich effektiver**

*In den USA ist die Kombination von Aromatasehemmern und dem CDK4/6-Inhibitor Palbociclib nach den positiven Ergebnissen der Phase-II-Studie PALOMA-1 für die metastasierte Situation rasch vorläufig zugelassen worden. Nun wurden die Daten der analog durchgeführten Phase-III-Studie PALOMA-2 präsentiert [7].*

Der CDK4/6-Rb-Signalweg ist an der Regulation des Zellzyklus beteiligt. Palbociclib ist ein oral verfügbares kleines Molekül, welches die Cyclin-abhängige Kinase 4 und 6 (CDK4/6) hemmt. Die zelluläre DNA-Synthese wird dadurch verhindert, dass der Übergang des Zellzyklus von der G1-Phase zur S-Phase unterbunden wird, wobei diese Hemmung synergistisch mit Anti-Östrogenen wirkt.

Die Phase-III-Studie PALOMA-2 prüfte mit einem 2:1 randomisierten, doppelblind durchgeführtem Vergleich die Kombination von Palbociclib plus Letrozol (P+L) mit Placebo plus Letrozol (PLB+L) als erste Therapielinie für die metastasierte Erkrankung bei 666 postmenopausalen Patientinnen. Bei der ersten Analyse nach 22-monatiger Beobachtungsdauer



|                          | PAL+LET (n=444) | PLB+LET (n=222) |
|--------------------------|-----------------|-----------------|
| Anzahl Ereignisse, n (%) | 194 (44%)       | 137 (62%)       |
| Medianes (95%CI) PFS     | 24,8 (22,1–NR)  | 14,5(12,9–17,1) |

HR=0,58 (0,46–0,72) p<0,000001

Abbildung 3. Wahrscheinlichkeit des progressionsfreien Überlebens in der PALOMA-2-Studie zum Einsatz von Palbociclib. NR nicht erreicht, HR Hazard Ratio. Adaptiert nach [7].

betrug das mediane progressionsfreie Überleben 24,8 Monate (P+L) versus 14,5 Monate (PLB+L) (HR 0,58; 95%CI 0,46–0,72, p<0,000001; Abb. 3).

Die Ansprechrate (PR+CR) besserte sich durch Palbociclib auf 55,3% versus 44,4% bei Patientinnen mit messbarer Erkrankung (p=0,013). Eine Tumorrückbildung und/oder Stabilisierung (CBR) gelang mit Palbociclib bei 84,9% gegenüber 70,3% im Placebo-Arm (p=0,0001). Häufigere Nebenwirkungen von Palbociclib im Vergleich zu Placebo waren Neutropenie (79,5% versus 6,3%), Fatigue (37,4% versus 27,5%), Übelkeit (35,1% versus 26,1%) und etwas vermehrt auch Alopezie (32,9% versus 15,8%). Eine Grad-3-Neutropenie trat in 56,1% der Fälle unter PLB+L auf, aber – wie in den parallelen Studien auch – nur selten mit febriler Neutropenie (2,5%). Zu Therapieabbrüchen kam es im Palbociclib-Arm bei 9,7% gegenüber 5,9% (Placebo). Die finale Analyse des Gesamtüberlebens steht noch aus [7].

**Fazit**

Der positive Effekt von Palbociclib in Kombination mit Letrozol hat sich in dieser Phase-III-Studie zum Erstlinieneinsatz in vollem Umfang bestätigt. In Deutschland wird die Zulassung für die zweite Jahreshälfte 2016 erwartet.

**Literatur**

- [1] Hurvitz SA et al. (2016) Pathologic complete response (pCR) rates after neoadjuvant trastuzumab emtansine (T-DM1 [K]) + pertuzumab (P) vs docetaxel + carboplatin + trastuzumab + P (TCHP) treatment in patients with HER2-positive (HER2+) early breast cancer (EBC) (KRISTINE). J Clin Oncol 34 (suppl) Abstr 500
- [2] Nitz U et al. (2016) Final analysis of WSG-ADAPT HER2+/HR- trial: Efficacy, safety, and predictive markers for 12-weeks of neoadjuvant dual blockade with trastuzumab + pertuzumab ± weekly paclitaxel in HER2+/HR- early breast cancer (EBC). J Clin Oncol 34 (suppl) Abstr 518
- [3] Pan H et al. (2016) Predictors of recurrence during years 5-14 in 46,138 women with ER+ breast cancer allocated 5 years only of endocrine therapy (ET). J Clin Oncol 34 (suppl) Abstr 505
- [4] Goss PE et al. (2015) A randomized trial (MA.17R) of extending adjuvant letrozole for 5 years after completing an initial 5 years of aromatase inhibitor therapy alone or preceded by tamoxifen in postmenopausal women with early-stage breast cancer. J Clin Oncol 34 (suppl) Abstr LBA1
- [5] Goss PE et al. (2016) Extending Aromatase-Inhibitor Adjuvant Therapy to 10 Years. New Engl J Med 2016 Jun 5. [Epub ahead of print]
- [6] Joensuu H et al. (2016) Adjuvant capecitabine in combination with docetaxel (T), epirubicin (E), and cyclophosphamide (C) in the treatment of early breast cancer (BC): 10-year survival results from the randomized FinXX trial. J Clin Oncol 34 (suppl), Abstr 1001
- [7] Finn RS et al. (2016) PALOMA-2: Primary results from a phase III trial of palbociclib (P) with letrozole (L) compared with letrozole alone in postmenopausal women with ER+/HER2– advanced breast cancer (ABC). J Clin Oncol 34 (suppl) Abstr 507

# Tumoren des oberen Gastrointestinal-Trakts



Prof. Dr. med. Jens Siveke,  
Abteilung für Translationale  
Onkologie Solider Tumore, Innere Klinik  
(Tumorforschung) des Universitäts-  
Klinikums Essen

## Magenkarzinom

### Vergleich einer adjuvanten Radiochemotherapie (Capecitabin/Cisplatin) mit einer Chemotherapie nach präoperativer Chemotherapie und Gastrektomie beim resektablen Magenkarzinom (CRITICS-Studie)

*Eine adjuvante Radiochemotherapie mit Capecitabin/Cisplatin zeigt im Vergleich zur Fortführung einer perioperativen Chemotherapie mit Capecitabin/Cisplatin/Epirubicin keinen Unterschied im Gesamtüberleben [1].*

Die neoadjuvante und perioperative Chemotherapie ist in Europa die Standardtherapie beim lokal fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens und des gastroösophagealen Übergangs. In der multizentrischen randomisierten Phase-III-Studie CRITICS wurden postoperativ 3 Kurse der Standard-Chemotherapie ECC/EOC (Epirubicin, Capecitabin, Cisplatin beziehungsweise Oxaliplatin) gegen eine postoperative Radiochemotherapie mit 45 Gy in 25 Fraktionen in Kombination mit Capecitabin und Cisplatin geprüft. Alle Patienten erhielten präoperativ 3 Kurse ECC/EOC. Es zeigten sich nahezu deckungsgleiche Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben (OS) und das progressionsfreie Überleben (PFS) und somit kein Vorteil einer der Therapiestrategien. Grad-3/4-Toxizitäten waren abgesehen von der Neutropenie-Rate (34% im Chemotherapiearm versus 4% im Radiochemotherapiearm) vergleichbar. Bei weniger als 50% der Patienten konnte die komplette Therapiesequenz erfolgen.

#### Fazit

Beim lokal fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens und des gastroösophagealen Übergangs zeigt sich kein Unterschied zwischen einer postoperativen Fortführung der Kombinationschemotherapie und einer Radiochemotherapie. Die niedrige Rate an postoperativ planmäßig behandelten Patienten ist aus anderen perioperativen Studien bekannt und unterstreicht die Limitation intensiver postoperativer Strategien und die Bedeutung einer präoperativen Therapie in dieser Patientengruppe. Zukünftige Studien sollten molekulare Subgruppen und zielgerichtete Therapiestrategien stärker berücksichtigen.

### Zielgerichtete Therapie mit einem Antikörper gegen das Zelloberflächenprotein Claudin18.2 beim fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens und des gastroösophagealen Übergangs

*Eine zielgerichtete Therapie mit IMAB362, einem Antikörper gegen Claudin18.2, in Kombination mit Chemotherapie verbessert signifikant das Gesamtüberleben in der Erstlinientherapie bei fortgeschrittenem Magenkrebs [2].*

Eine Kombinationschemotherapie, in der Regel Platin/5-FU-basiert, ist die Standardtherapie beim fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens und des gastroösophagealen Übergangs. Für Patienten mit einer HER2-Überexpression ist zusätzlich eine zielgerichtete Therapie mit Trastuzumab effektiv und zugelassen. Allerdings ist der Anteil HER2-positiver Tumore auf etwa 20% begrenzt und vor allem bei Tumoren im distalen Magen und bei diffusem Subtyp sehr gering. Gerade diese Tumoren haben eine schlechte Prognose und schlechte Ansprechraten.

In der vorgestellten dreiarmligen Studie (zwei verschiedene IMAB362-Dosierungen) mit 246 Patienten wurde nun die Hinzunahme von IMAB362 zusätzlich zu einer Standardtherapie mit Epirubicin, Oxaliplatin und Capecitabin (EOX) multizentrisch randomisiert verglichen. Es zeigte sich durch die zusätzliche Gabe von IMAB362 800/600 mg/m<sup>2</sup> eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS) von 4,8 auf 7,9 Monate (HR=0,47; p=0,0001) und des Gesamtüberlebens (OS) von 8,4 auf 13,2 Monate (HR=0,51, p=0,0001). Bei selektierten Patienten mit der höchsten Expression von Claudin18.2 betrug das OS 16,7 Monate gegenüber 9 Monate unter Standardtherapie (HR=0,45, p<0,0005). Die Verträglichkeit war insgesamt gut mit Grad-3/4-Toxizitäten von 10,4% versus 3,6% für Erbrechen und 32,5% versus 21,4% für Neutropenien.

#### Fazit

Beim fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens und des gastroösophagealen Übergangs führt die Therapie mit IMAB362, einem Antikörper gegen Claudin18.2 in Kombination mit einer Chemotherapie (EOX) in einer internationalen, multizentrischen, randomisierten Phase-II-Studie zu einem signifikant verlängerten PFS und OS. Aufgrund der vielversprechenden Ergebnisse dieser Phase-II-Studie ist nun eine Phase-III-Studie geplant.



# Alle Behandlungsprogramme im Überblick

12

## Programm 1:

**Tumorerkrankungen des Magen-Darm-Traktes (Westdeutsches Magen-Darm-Zentrum)**

**Kontakt:** PD Dr. S. Kasper  
Innere Klinik (Tumorforschung)  
Telefon: 0201-723-2039  
Mail: stefan.kasper@uk-essen.de

## Programm 2:

**Tumorerkrankungen der Lunge und der Thoraxorgane (Lungenkrebszentrum am Westdeutschen Tumorzentrum)**

**Kontakt:** Dr. W. Eberhardt  
Innere Klinik (Tumorforschung)  
Telefon: 0201-723-3312  
Mail: wilfried.eberhardt@uk-essen.de

## Programm 3:

**Hämatologische Onkologie (Leukämien, Lymphome und Myelome)**

**Kontakt:** Prof. Dr. U. Dührsen  
Klinik für Hämatologie  
Telefon: 0201-723-2417  
Mail: ulrich.duehresen@uk-essen.de

## Programm 4:

**Gynäkologische Tumoren**

**Kontakt:** Prof. Dr. R. Kimmig  
Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
Telefon: 0201-723-2441  
Mail: rainer.kimmig@uk-essen.de

## Programm 5:

**Neuroonkologie**

**Kontakt:** Prof. Dr. U. Sure  
Klinik für Neurochirurgie  
Telefon: 0201-723-1201  
Mail: ulrich.sure@uk-essen.de

## Programm 6:

**Urologische Tumoren**

**Kontakt:** Prof. Dr. Dr. h. c. H. Rübber  
Klinik für Urologie  
Telefon: 0201-723-3211  
Mail: herbert.ruebben@uk-essen.de

## Programm 7:

**Pädiatrische Hämatologie/Onkologie**

**Kontakt:** Prof. Dr. D. Reinhardt  
Zentrum für Kinder und Jugendmedizin, Klinik für Kinderheilkunde III  
Telefon: 0201-723-3784  
Mail: dirk.reinhardt@uk-essen.de

## Programm 8:

**Hauttumoren**

**Kontakt:** Prof. Dr. D. Schadendorf  
Klinik für Dermatologie  
Telefon: 0201-723-2430  
Mail: dirk.schadendorf@uk-essen.de

## Programm 9:

**Endokrine Tumoren**

**Kontakt:** Prof. Dr. D. Führer-Sakel  
Klinik für Endokrinologie und Stoffwechselerkrankungen  
Telefon: 0201-723-6401  
Mail: dagmar.fuehrer@uk-essen.de

## Programm 10:

**Kopf-/Hals-Tumoren**

**Kontakt:** Prof. Dr. S. Lang  
Klinik für HNO-Heilkunde  
Telefon: 0201-723-2481  
Mail: stephan.lang@uk-essen.de

## Programm 11:

**Augentumoren**

**Kontakt:** Prof. Dr. K.-P. Steuhl  
Zentrum für Augenheilkunde  
Erkrankungen des vorderen Augenabschnitts  
Telefon: 0201-723-2370  
Mail: klaus-peter.steuhl@uk-essen.de

Prof. Dr. N. Bornfeld

Zentrum für Augenheilkunde  
Erkrankungen des hinteren Augenabschnitts  
Telefon: 0201-723-3568  
Mail: retina@uni-essen.de

## Programm 12:

**Knochen- und Weichteiltumoren**

**Kontakt:** Prof. Dr. S. Bauer  
Innere Klinik (Tumorforschung)  
Telefon: 0201-723-2112  
Mail: sebastian.bauer@uk-essen.de

## Programm 13:

**Knochenmarkstransplantation**

**Kontakt:** Prof. Dr. D. W. Beelen  
Klinik für Knochenmarkstransplantation  
Telefon: 0201-723-3136  
Mail: dietrich.beelen@uk-essen.de

## Programm 14:

**Primäre Tumoren der Leber (Lebertumor-Centrum am WTZ)**

**Kontakt:** Prof. Dr. G. Gerken  
Klinik für Innere Medizin, Gastroenterologie und Hepatologie  
Telefon: 0201-723-3611  
Mail: guido.gerken@uk-essen.de

## Pankreaskarzinom

### Intensivierung der adjuvanten Therapie beim duktalem Pankreaskarzinom

*Die ESPAC-4-Studie zeigt einen Überlebensvorteil für die Kombinationstherapie mit Gemcitabin/Capecitabin gegenüber einer Gemcitabin-Monotherapie beim Ro/R1-resezierten duktalem Pankreaskarzinom [3].*

Die adjuvante Chemotherapie mit Gemcitabin oder 5-FU für 6 Monate ist die Standardtherapie beim Ro/R1-resezierten duktalem Pankreaskarzinom. In der ESPAC-4-Studie, einer randomisierten, prospektiven, international multizentrischen Phase-III-Studie, wurde eine Kombinationstherapie mit Gemcitabin/Capecitabin mit einer Gemcitabin-Monotherapie verglichen.

Es zeigte sich ein Überlebensvorteil für den Kombinationsarm mit einem signifikant verlängerten mittleren Überleben von 28 versus 25,5 Monaten (HR 0,82, p=0,03) und einer annähernden Verdopplung des 5-Jahres-Überlebens von 16% auf 29%. Allerdings sind diese Daten derzeit noch inkomplett, da noch nicht alle Patienten die Studie beendet haben. Hinsichtlich der Nebenwirkungen der Therapie zeigte sich wie zu erwarten eine Zunahme der Grad-3/4-Toxizitäten für Diarrhö (5% versus 2%), des Hand-Fuß-Syndroms (7% versus 0%) und hämatologische unerwünschte Wirkungen (ANC, 38% versus 24%), wobei die Nebenwirkungen insgesamt jedoch moderat und im klinischen Alltag tolerabel erscheinen.

#### Fazit

Beim duktalem Pankreaskarzinom verbessert die adjuvante Chemotherapie mit Gemcitabin und Capecitabin das Überleben im Vergleich mit einer Gemcitabin-Monotherapie bei insgesamt moderat erhöhten Nebenwirkungen. Somit könnte die Kombination von Gemcitabin und Capecitabin ein zusätzlicher Standard in der adjuvanten Therapie des duktalem Pankreaskarzinoms werden, wobei die Langzeitdaten der Studie derzeit noch nicht vorliegen. Mit Spannung werden die Ergebnisse weiterer intensivierter adjuvanter Therapiestrategien mit Gemcitabin/nab-Paclitaxel (APACT-Studie) und modifiziertem FOLFIRINOX (PRODIGE/UNICANCER) erwartet.

### Gemcitabin und Evofosfamid (TH-302) nicht besser als Gemcitabin

*Bei Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem duktalem Pankreaskarzinom zeigte sich in der internationalen, multizentrischen, doppel-blind randomisierten Phase-III-Studie MAESTRO kein Zusatznutzen von Evofosfamid zur Standardtherapie mit Gemcitabin [5].*

In dieser großen Phase-III-Studie mit 693 Patienten wurde, ausgehend von positiven Phase-II-Daten, der Effekt von Evofosfamid in Kombination mit Gemcitabin mit einer Gemcitabin-Monotherapie verglichen. Dabei zeigte sich ein



grenzwertig verlängertes PFS (5,5 versus 3,7 Monate; HR=0,75; p=0,002) und ein knapp nicht signifikant verlängertes OS (8,7 versus 7,6 Monate; HR=0,84; p=0,059). Somit wird Evofosfamid vorerst keine Rolle in der Therapie des duktales Pankreaskarzinoms spielen, weitere Studien, beispielsweise mit intensiveren Kombinationstherapien (Gemcitabin/nab-Paclitaxel), laufen derzeit.

## Nab-Paclitaxel mit 5-FU/Leucovorin in der Erstlinientherapie des metastasierten duktales Pankreaskarzinoms

*Die randomisierte Phase-II-Studie AFUGEM zeigt vergleichbare Daten für PFS und OS für eine Therapie mit 5-FU/Leucovorin oder Gemcitabin jeweils in Kombination mit nab-Paclitaxel beim metastasierten duktales Pankreaskarzinom [4].*

Die Kombinationstherapie bestehend aus Gemcitabin und nab-Paclitaxel ist eine zugelassene Erstlinientherapie beim metastasierten duktales Pankreaskarzinom und zusammen mit FOLFIRINOX der Standard für Patienten in gutem Allgemeinzustand. Therapielimitierend können Substanz-spezifische Nebenwirkungen sein, sodass in der randomisierten Phase-II-Studie AFUGEM der französischen GERCOR-Studiengruppe der Austausch des Gemcitabin durch 5-FU/Leucovorin als Kombinationspartner für nab-Paclitaxel bei insgesamt 112 Patienten (2:1-Randomisation) untersucht wurde. Hier zeigte sich ein mindestens gleichwertiges PFS (4,9 Monate für NABGEM versus 6,0 Monate für NABFU) und OS (9,2 versus 11,4 Monate). Die Grad-3/4-Toxizitäten waren insgesamt vergleichbar und Substanz-abhängig höher für

NABGEM bezüglich hämatologischer Nebenwirkungen (vor allem Thrombozytopenie) beziehungsweise für gastrointestinale Nebenwirkungen bei NABFU.

### Fazit

Beim metastasierten duktales Pankreaskarzinom zeigt die Phase-II-Studie AFUGEM eine vergleichbare Effektivität von NABGEM und NABFU, sodass bei Unverträglichkeit von Gemcitabin eine Kombinationstherapie mit 5-FU/Leucovorin und nab-Paclitaxel eine mögliche Option darstellen könnte.

### Literatur

- [1] Verheij et al. (2016) A multicenter randomized phase III trial of neoadjuvant chemotherapy followed by surgery and chemotherapy or by surgery and chemoradiotherapy in resectable gastric cancer: First results from the CRITICS study. *J Clin Oncol* 34 (suppl; abstr 4000)
- [2] Al-Batran et al. (2016) FAST: An international, multicenter, randomized, phase II trial of epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine (EOX) with or without IMAB362, a first-in-class anti-CLDN18.2 antibody, as first-line therapy in patients with advanced CLDN18.2+ gastric and gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 34 (suppl; abstr LBA4001)
- [3] Neoptolemos JP et al. (2016) ESPAC-4: A multicenter, international, open-label randomized controlled phase III trial of adjuvant combination chemotherapy of gemcitabine (GEM) and capecitabine (CAP) versus monotherapy gemcitabine in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 34 (suppl; abstr LBA4006)
- [4] Hammel et al. (2016) Nab-paclitaxel plus gemcitabine or plus simplified LV5FU2 as first-line therapy in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma: A GERCOR randomized phase II study (AFUGEM). *J Clin Oncol* 34 (suppl; abstr 4120)
- [5] Van Cutsem et al. MAESTRO: A randomized, double-blind phase III study of evofosfamide (Evo) in combination with gemcitabine (Gem) in previously untreated patients (pts) with metastatic or locally advanced unresectable pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC). *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl; abstr 4007)

# Kolorektalkarzinome, Kopf-Hals-Tumoren



Priv.-Doz. Dr. med. Stefan Kasper, Innere Klinik (Tumorforschung) des Universitätsklinikums Essen

## Kolorektalkarzinome

### Auswirkungen der Lokalisation des Primärtumors auf die Erstlinientherapie des metastasierten Kolorektalkarzinoms

*Patienten mit Tumoren im rechtsseitigen Kolon haben eine deutlich schlechtere Prognose und scheinen weniger von einer anti-EGFR basierten Therapie zu profitieren – Subgruppenanalyse der CALGB/SWOG 80405 Studie [1].*

In der CALGB/SWOG-80405-Studie wurde der Vergleich einer Cetuximab- gegen eine Bevacizumab-basierte Erstlinientherapie mit FOLFOX oder FOLFIRI bei Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom ohne Nachweis einer KRAS-Exon-2-Mutation geprüft. Die Ergebnisse der Studie wurden bereits auf dem ASCO 2014 präsentiert und zeigten keinen signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben zwischen beiden Armen, wobei zahlreiche Daten dieser Studie wie Folgetherapien und Dosisdichte der einzelnen Regime noch nicht vorliegen und eine Vollpublikation der Studie bislang nicht erfolgte [2].

Bemerkenswert war jedoch das relativ lange Gesamtüberleben in beiden Armen mit über 30 Monaten. Auf dem diesjährigen ASCO wurde nun eine interessante Subgruppenanalyse zum Einfluss der Lokalisation des Primärtumors (rechts- versus linksseitig) präsentiert. Patienten mit Tumoren, die im Colon transversum lokalisiert waren, wurden von der Analyse ausgeschlossen (n=66).

Insgesamt hatten Patienten mit rechtsseitig lokalisierten Tumoren (n=293) ein deutlich verkürztes Gesamtüberleben von nur 19,4 Monaten im Vergleich zu Patienten mit linksseitig lokalisierten Tumoren mit einem Gesamtüberleben von 33,3 Monaten (HR 1,55; 95%CI 1,32–1,82);  $p < 0,0001$ ). Patienten mit Primärtumoren im rechtsseitigen Kolon, die mit einer Cetuximab-basierten Chemotherapie behandelt wurden, hatten zudem ein verkürztes Gesamtüberleben von 16,7 Monaten im Vergleich zu rechtsseitig betroffenen Patienten, die mit einer Bevacizumab-basierten Chemotherapie behandelt wurden, denn deren Gesamtüberleben betrug 24,1 Monaten (HR 1,26; 95%CI 0,98–1,63;  $p = 0,08$ ). Allerdings sind die Unterschiede statistisch nicht signifikant.

Bei Patienten mit linksseitig lokalisierten Tumoren waren die Ergebnisse entgegengesetzt. Hier profitierten die Patienten von einer Cetuximab-basierten Therapie mit einem Gesamtüberleben von 36,0 Monaten gegenüber 31,4 Monaten für Patienten, die mit einer Bevacizumab-basierten Erstlinienchemotherapie behandelt wurden (HR 0,82; 95%CI 0,69–0,96;  $p = 0,01$ ).

Die vorgestellten Daten bestätigen die bereits auf dem ASCO 2014 präsentierte Subgruppenanalyse der Studie AIO KRK-0303/FIRE-3, die eine FOLFIRI/Cetuximab-Therapie gegen eine FOLFIRI/Bevacizumab-Therapie evaluierte [3]. Auch in dieser Studie zeigte sich ein verkürztes medianes Gesamtüberleben für Patienten mit rechtsseitigen Tumoren, die mit Cetuximab/FOLFIRI behandelt wurden von 18,3 gegenüber 23,0 Monaten für Patienten, die mit Bevacizumab/FOLFIRI behandelt wurden (HR 1,3; 95%CI 0,81–2,11;  $p = 0,28$ ). Patienten mit linksseitigen Tumoren hatten in dieser Studie ein medianes Gesamtüberleben von 38,3 Monaten im Cetuximab-Arm gegenüber 28,0 Monaten im Bevacizumab-Arm (HR 0,63; 95%CI 0,48–0,85;  $p = 0,002$ , Tab. 1).

Tabelle 1. Unterschiede bezüglich der Therapieergebnisse je nach Lokalisation des Primarius und gewählter Therapie. Adaptiert nach [1, 3].

| CALBG/SWOG 80405 [1]                                     | KRAS wt (n=1025) |            |
|--|------------------|------------|
|  | Cet              | Bev        |
| Rechtsseitiger Primarius (n=293)<br>medianes OS (Monate) | 16,7             | 24,2       |
| Linksseitiger Primarius (n=732)<br>medianes OS (Monate)  | 36,0             | 31,4       |
| p (adjustiert)   | $p < 0,0001$     | $p = 0,01$ |

| AIO KRK-0303/FIRE-3 [3]                                 | All RAS wt (n=394) |             |
|---|--------------------|-------------|
|   | Cet                | Bev         |
| Rechtsseitiger Primarius (n=88)<br>medianes OS (Monate) | 18,3               | 23,0        |
| Linksseitiger Primarius (n=306)<br>medianes OS (Monate) | 38,3               | 28,0        |
| p (adjustiert)  | $p < 0,00001$      | $p = 0,038$ |

### Fazit

Patienten mit linksseitig lokalisierten Tumoren ohne Nachweis einer RAS-Mutation sollten eine Anti-EGFR-basierte Erstlinienchemotherapie erhalten. Bei Patienten mit rechtsseitigen Tumoren ohne Nachweis einer RAS-Mutation sollte der Einsatz von Anti-EGFR in der Erstlinientherapie kritisch diskutiert werden und präferentiell eine Bevacizumab-basierte Erstlinientherapie in Erwägung gezogen werden.

## HER2/neu-Amplifikation als möglicher negativ prädiktiver Faktor für die Wirksamkeit einer anti-EGFR-Therapie beim metastasierten Kolorektalkarzinom

*In retrospektiven Analysen zeigen Patienten mit HER2/neu Amplifikation ein kürzeres progressionsfreies Überleben unter anti-EGFR-Therapie als Patienten ohne Amplifikation [4].*

Der Stellenwert einer HER2/neu-Amplifikation beim Kolorektalkarzinom ist nicht abschließend geklärt. In präklinischen Tumor-Modellen konnte gezeigt werden, dass eine Aktivierung alternativer Rezeptor-Tyrosinkinasen wie HER2/neu oder c-MET eine Resistenz gegenüber Anti-EGFR-Therapien vermitteln kann. In einer retrospektiven Analyse von 97 Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom konnte nun gezeigt werden, dass Patienten mit RAS- und BRAF-WT-Tumoren, die eine HER2/neu-Amplifikation im Tumor aufwiesen, ein deutlich verkürztes progressionsfreies Überleben unter einer anti-EGFR-Antikörper-basierten Zweit- oder Drittlinientherapie hatten als Patienten ohne HER2/neu-Amplifikation (2,9 versus 8,1 Monate; HR 5,0;  $p < 0,0001$ ).

Insgesamt zeigten 14% der Patienten eine HER2/neu-Amplifikation. In der nicht anti-EGFR-basierten Erstlinientherapie hingegen zeigte sich kein Unterschied im progressionsfreien Überleben zwischen Patienten mit und ohne HER2/neu-Amplifikation. In einer zweiten Kohorte (n=99) konnten diese Ergebnisse bestätigt werden (2,8 versus 9,3 Monate; HR 6,6;  $p < 0,0001$ ). Insgesamt sollte dies jedoch noch an einem größeren Patientenkollektiv, das jeweils mit oder ohne Anti-EGFR-Antikörper therapiert wurde, validiert werden, um auszuschließen, dass eine HER2/neu-Amplifikation nicht nur einen negativen prognostischen Faktor nach Erstlinientherapie darstellt.

### Fazit

Patienten mit RAS-Wildtyp-metastasierten Kolorektalkarzinomen, die eine HER2/neu-Amplifikation aufweisen, scheinen weniger von einer anti-EGFR-basierten Zweit- beziehungsweise Drittlinienchemotherapie zu profitieren als Patienten ohne HER2/neu-Amplifikation. Die Ergebnisse müssen jedoch noch in einem größeren Patientenkollektiv validiert werden.

## Immuntherapie beim Mikrosatelliteninstabilen (MSI) Kolorektalkarzinom

*Doppelte Immun-Checkpoint-Blockade mit dem PD-1-Antikörper Nivolumab in Kombination mit dem CTLA-4-Antikörper Ipilimumab effektiver als Monotherapie bei Patienten mit MSI-Kolorektalkarzinomen [5].*

Bereits im letzten Jahr wurden spannende Daten einer Immun-Checkpoint-Modulation mit dem PD-1-Antikörper Pembrolizumab bei Patienten mit MSI-Tumoren vorgestellt und bereits publiziert [6]. Sowohl bei Patienten mit metastasierten MSI-Kolorektalkarzinomen als auch anderen Tumoren mit MSI zeigten sich beeindruckende Effektivitätsdaten. Aktuell wurden Daten mit dem PD-1-Antikörper Nivolumab als Monotherapie und in Kombination mit dem CTLA-4-Antikörper Ipilimumab bei Patienten mit Mikrosatelliteninstabilen (MSI) und -stabilen (MSS) Kolorektalkarzinomen, die mindestens eine Vortherapie hatten, demonstriert (CheckMate-142-Studie).

Während sowohl eine Monotherapie als auch die Kombination bei Patienten mit MSS-Tumoren unwirksam war, zeigten 56% der Patienten mit MSI-Tumoren eine Tumoregression unter Nivolumab (3 mg/kg KG) und sogar 81% der Patienten unter Nivolumab (3 mg/kg KG) in Kombination mit Ipilimumab (1 mg/kg KG). Das mediane PFS beziehungsweise OS lagen bei Patienten unter der Nivolumab-Monotherapie bei 5,3 beziehungsweise 17,1 Monaten. Im Kombinationsarm wurden das mediane PFS und OS noch nicht erreicht. Die Verträglichkeit sowohl der Monotherapie als auch der Kombination war sehr gut.

### Fazit

Der PD-1-Antikörper Nivolumab zeigt gute Wirksamkeit in der Monotherapie und insbesondere in Kombination mit dem CTLA-4-Antikörper Ipilimumab bei Patienten mit MSI-Kolorektalkarzinom nach Versagen konventioneller Chemotherapie.

## Kopf-Hals-Tumoren

### Cisplatin/Gemcitabin neuer Standard beim rezidierten oder metastasierten (r/m) Nasopharynxkarzinom

*Randomisierte Phase-III-Studie zeigt Überlegenheit von Cisplatin/Gemcitabin gegenüber Cisplatin/5-FU beim r/m Nasopharynxkarzinom [7].*

Die bisherige Standardtherapie bei Patienten mit rezidierten oder metastasierten (r/m) Kopf-Hals-Tumoren ist eine Cisplatin/5-FU-basierte Chemotherapie. Nasopharynxkarzinome waren jedoch häufig aufgrund ihrer besonderen Biologie von den klinischen Studien ausgeschlossen, sodass ein Standard

für eine Erstlinientherapie bisher nicht definiert werden konnte. In der vorgestellten asiatischen Phase-III-Studie wurde nun eine Kombination von Cisplatin (80 mg/m<sup>2</sup> Tag 1) mit Gemcitabin (1000 mg/m<sup>2</sup> an den Tagen 1 und 8, alle 3 Wochen) mit dem bisherigen Standard für r/m Kopf-Hals-Tumoren Cisplatin (80 mg/m<sup>2</sup> Tag 1) und 5-FU (4000mg/m<sup>2</sup> an den Tagen 1–4, alle 3 Wochen) verglichen. Insgesamt waren 362 Patienten in der ITT-Population auswertbar. Sowohl das mediane progressionsfreie Überleben (7,0 versus 5,6 Monate, HR 0,55; 95%CI 0,44–0,68, p<0,001) als auch das mediane Gesamtüberleben (29,1 versus 20,9 Monate, HR 0,62; 95%CI 0,45–0,84, p=0,002) waren mit der Kombination Cisplatin/Gemcitabin signifikant verlängert. Bezüglich der Toxizität kam es zu erhöhter Myelosuppression im Cisplatin/Gemcitabin-Arm und erhöhter Schleimhauttoxizität im Cisplatin/5-FU-Arm. Einschränkung ist zu sagen, dass lediglich asiatische Patienten in die Studie eingeschlossen wurden.

### Fazit

Cisplatin/Gemcitabin ist neuer Standard in der Erstlinientherapie des rezidierten oder metastasierten (r/m) Nasopharynxkarzinoms.

### Buparlisib in Kombination mit Paclitaxel in der Zweitlinientherapie bei Patienten mit r/m Kopf-Hals Tumoren

*Placebo-kontrollierte, randomisierte Phase-II-Studie (BERIL-1) zeigt Effektivität des PI3K-Inhibitors Buparlisib in Kombination mit Paclitaxel bei Patienten mit r/m Kopf-Hals-Tumoren nach Versagen einer Platin-basierten Erstlinientherapie [8].*

Patienten mit rezidierten oder metastasierten (r/m) Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereichs nach Versagen einer Platin-basierten Erstlinientherapie haben eine sehr schlechte Prognose mit sehr limitierten therapeutischen Optionen. Häufig eingesetzte Zweitlinientherapien sind Taxane oder Methotrexat. Alterationen im PI3K/AKT/mTOR-Signalweg werden häufig in Kopf-Hals-Tumoren beobachtet. Die randomisierte Phase-II-Studie BERIL-1 prüfte Placebo-kontrolliert die Addition des oralen PI3K-Inhibitors Buparlisib (100 mg täglich) zu einer wöchentlichen Paclitaxel-Zweitlinientherapie (80 mg/m<sup>2</sup>). Insgesamt wurden 158 Patienten in die Studie eingeschlossen.

Der primäre Endpunkt – das mediane progressionsfreie Überleben – war im Vergleich zu Placebo/Paclitaxel signifikant verlängert unter Buparlisib (4,6 versus 3,6 Monate; HR 0,65; 95%CI 0,45–0,95, p=0,01). Ebenfalls zeigte sich ein signifikant verlängertes medianes Gesamtüberleben von 10,4 versus 6,5 Monate für Patienten im Buparlisib-Arm (HR 0,75; 95%CI 0,56–0,92, p=0,041), außerdem eine deutlich erhöhte Ansprechrate von 39,2% versus 13,9% (p<0,001) im Vergleich zu Placebo. Als häufige Nebenwirkung unter Buparlisib wurden Hyperglykämien beobachtet.

**Fazit**

Der PI3K-Inhibitor Buparlisib in Kombination mit wöchentlichem Paclitaxel zeigt in der BERIL-1 Studie sehr vielversprechende Ergebnisse bei Patienten mit r/m Kopf-Hals-Tumoren nach Versagen einer Platin-basierten Chemotherapie.

**Immuntherapie mit Nivolumab bei Patienten mit fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren**

*Der PD-1-Antikörper Nivolumab ist einer Standardchemotherapie bei Patienten mit r/m Kopf-Hals Tumoren nach Versagen einer Platin-basierten Chemotherapie überlegen [9].*

Der PD-1-Antikörper Nivolumab ist bereits in einigen Tumor-entitäten wie zum Beispiel beim Plattenepithelkarzinom der Lunge nach Versagen einer Erstlinientherapie zugelassen. In der randomisierten Phase-III-Studie CheckMate 141 wurde nun die Effektivität des Immun-Checkpoint-Inhibitors bei Patienten mit rezidiertem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereiches untersucht. Insgesamt wurden 361 Patienten, die mindestens 1 Platin-basierte Vortherapie in der rezidierten oder metastasierten Erkrankungssituation erhalten hatten, 2:1 gegen 1 Standardtherapie (Docetaxel 30 mg/m<sup>2</sup>, Methotrexat 40 mg/m<sup>2</sup> oder Cetuximab 250 mg/m<sup>2</sup> wöchentlich, nach Entscheidung des Therapeuten) randomisiert. Über 50% der Patienten hatten mehr als 1 Vortherapie.

Aufgrund einer eindeutigen Überlegenheit von Nivolumab gegenüber der Standardtherapie wurde die Studie vorzeitig beendet. Das mediane Gesamtüberleben war mit 7,5 Monaten (95%CI 5,5–9,1) gegenüber 5,1 Monaten (95%CI 4,0–6,0) signifikant verlängert (HR 0,70; 97,73%CI 0,51–0,96, p=0,0101, Abb. 1).

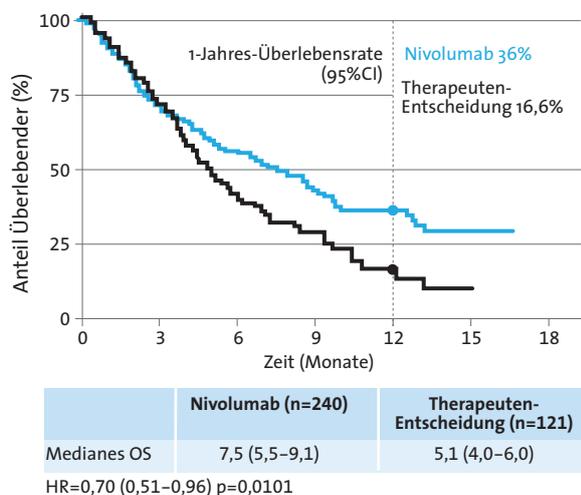


Abbildung 1. Gesamtüberleben in der Studie CheckMate 141. Adaptiert nach [9].

Die 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit lag im Nivolumab-Arm mit 36,0% mehr als doppelt so hoch wie im Standardtherapie-Arm mit 16,6%. Das mediane progressionsfreie Überleben war mit 2,0 Monaten (95%CI 1,9–2,1) gegenüber 2,3 Monaten (95%CI 1,9–3,1) interessanterweise nicht verlängert (HR 0,89; 95%CI 0,70–1,1; p=0,3236), wobei die Wahrscheinlichkeit, nach 6 Monaten keinen Progress zu erleiden, im Nivolumab-Arm bei 19,7% lag und im Standardtherapie-Arm bei nur 9,9%. Die Ansprechrage lag unter Nivolumab bei 13,3% und im Standard-Arm bei 5,8%. In der Subgruppenanalyse profitierten insbesondere Patienten mit HPV-(p16)-positiven Tumoren und Tumoren mit nachgewiesener PD-L1-Expression (≥1%). Unter Nivolumab blieb zudem die Lebensqualität der Patienten länger stabil als unter der Standardtherapie, sodass Nivolumab als ein neuer Standard nach Versagen einer Platin-basierten Therapie bei Patienten mit r/m Kopf-Hals-Tumoren angesehen werden kann. Aktuell ist die Therapie zur Zulassung eingereicht.

**Fazit**

Der PD-1-Antikörper Nivolumab ist einer Standardchemotherapie mit Docetaxel, Methotrexat oder Cetuximab bei Patienten mit r/m Kopf-Hals-Tumoren nach Versagen einer Platin-basierten Chemotherapie überlegen und kann zukünftig als ein neuer Standard angesehen werden.

**Literatur**

[1] Venook AP et al. (2016) Impact of primary (1<sup>o</sup>) tumor location on overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): Analysis of CALGB/SWOG 80405 (Alliance). *J Clin Oncol* 34 (suppl; abstr 3504)

[2] Venook AP et al. (2014) CALGB/SWOG 80405: Phase III trial of irinotecan/5-FU/leucovorin (FOLFIRI) or oxaliplatin/5-FU/leucovorin (mFOLFOX6) with bevacizumab (BV) or cetuximab (CET) for patients (pts) with KRAS wild-type (wt) untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum (MCRC). *J Clin Oncol* 32:55 (suppl; abstr LBA3)

[3] Heinemann V et al. (2014) Gender and tumor location as predictors for efficacy: Influence on endpoints in first-line treatment with FOLFIRI in combination with cetuximab or bevacizumab in the AIO KRK 0306 (FIRE3) trial. *J Clin Oncol* 32:55 (suppl; abstr 3600)

[4] Raghav S et al., *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl; abstr 3517)

[5] Overman MJ et al. (2016) Nivolumab ± ipilimumab in treatment (tx) of patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) with and without high microsatellite instability (MSI-H): CheckMate-142 interim results. *J Clin Oncol* 34 (suppl; abstr 3501)

[6] Le DT et al. (2015) PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med* 2015; 372:2509-2520

[7] Zhang L et al. (2016) Gemcitabine plus cisplatin (GP) versus 5-FU plus cisplatin (FP) as first-line treatment for recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma (NPC): A randomized, open-label, multicenter, phase III trial. *J Clin Oncol* 34 (suppl; abstr 6007)

[8] Soulieres D et al. (2016) BERIL-1: A phase II, placebo-controlled study of buparlisib (BKM120) plus paclitaxel in patients with platinum-pretreated recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl; abstr 6008)

[9] Ferris RL et al. (2016) Further evaluations of nivolumab (nivo) versus investigator's choice (IC) chemotherapy for recurrent or metastatic (R/M) squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN): CheckMate 141. *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl; abstr 6009)

# Urogenitale Tumoren



Dr. med. Johannes Meiler,  
Innere Klinik (Tumorforschung)  
des Universitätsklinikums Essen

Bei der ASCO-Jahrestagung 2016  
wurden zum Thema Urogenitale  
Tumoren insgesamt 397 Arbeiten

vorgelegt, davon entfielen allein auf das Prostatakarzi-  
nom 199 Arbeiten.

## Nierenzellkarzinom

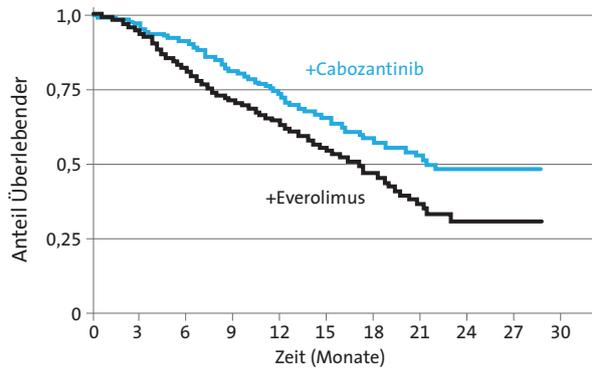
Beim metastasierten Nierenzellkarzinom stehen seit einigen Jahren mit Axitinib, Sorafenib und Everolimus mehrere Therapieoptionen in der zweiten und dritten Linie zur Verfügung. Allerdings konnten diese Medikamente in Studien keinen eindeutigen Überlebensvorteil zeigen. Dies gelang erst im letzten Jahr mit dem Anti-PD1-Antikörper Nivolumab im Rahmen der CheckMate 025 Studie [1]. Nahezu zeitgleich wurde die METEOR-Studie durchgeführt, die den Multikinase-Inhibitor Cabozantinib mit Everolimus verglich.

## Cabozantinib in der Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms

*In der METEOR-Studie konnte an 658 Patienten nach Versagen mindestens 1 Vortherapie ein signifikanter Vorteil von Cabozantinib im progressionsfreien Überleben sowie im Gesamtüberleben gegenüber Everolimus gezeigt werden [2].*

Toni Choueri präsentierte die aktualisierten Daten der METEOR-Studie mit den reifen Überlebensdaten. In der Studie wurde Everolimus in der gewohnten Dosierung von 10 mg/Tag mit Cabozantinib 60 mg/Tag verglichen. Eingeschlossen wurden 658 Patienten, die mindestens 1 Vorbehandlung mit einem Tyrosinkinase-Inhibitor erhalten haben, 30% der Patienten in der Studie hatten bereits 2 oder mehr Vortherapien.

Wie nicht anders zu erwarten, war die Ansprechrate mit 17% für Cabozantinib und 3% für Everolimus niedrig, das progressionsfreie Überleben war im Cabozantinib-Arm mit 7,4 Monaten gegenüber 3,9 Monaten mit Everolimus hochsignifikant verlängert (HR 0,51). Dieser Vorteil übersetzt sich in der aktualisierten Auswertung in einen statistisch ebenfalls hochsignifikanten Überlebensvorteil von 21,4 Monaten (Cabozantinib) gegenüber 16,4 Monaten (Everolimus) mit einer HR von 0,66 (Abb. 1).



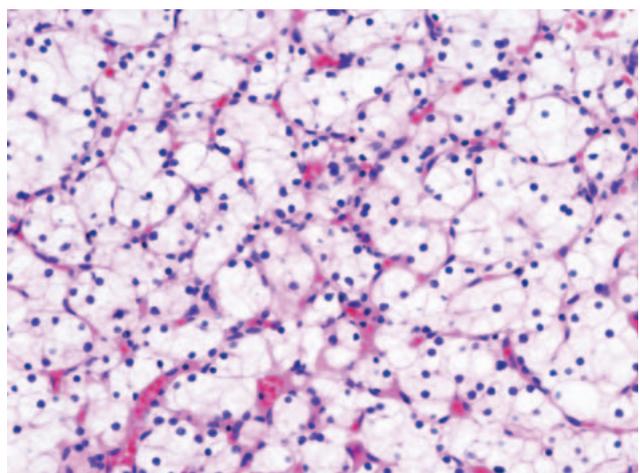
|                            | Carbozantinib (n=330)        | Everolimus (n=328) |
|----------------------------|------------------------------|--------------------|
| Medianes OS Monate (95%CI) | 21,4 (18,7 – Nicht erreicht) | 16,5 (14,7 – 18,8) |
| Todesfälle                 | 140                          | 180                |
| HR (95%CI)                 | 0,66 (0,53–0,83), p=0,0003   |                    |

Abbildung 1. Gesamtüberleben in der Studie CheckMate 141. Adaptiert nach [9].

Die Überlegenheit zeigte sich in allen vordefinierten Subgruppen, einschließlich der Hochrisikogruppe nach dem Risikoscore des Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC). Unter Cabozantinib wurden im Vergleich zu Everolimus Nebenwirkungen wie Diarrhö, Fatigue, arterielle Hypertonie, Appetitlosigkeit und Gewichtsverlust etwas häufiger berichtet, die Rate an nebenwirkungsbedingten Therapieabbrüchen war in beiden Armen mit 12% beziehungsweise 11% jedoch vergleichbar [2].

### Fazit

Oral verabreichtes Cabozantinib zeigte neben dem per Infusion zu verabreichenden PD-1-Antikörper Nivolumab in einer prospektiv randomisierten Studie einen signifikanten und relevanten Überlebensvorteil in der zweiten Therapielinie bei Patienten mit Nierenzellkarzinom. Cabozantinib zeigt dabei das typische Nebenwirkungsspektrum der Tyrosinkinase-Inhibitoren und ist sicherlich toxischer als Nivolumab, allerdings könnte die orale Verabreichung für viele Patienten ein Argument für Cabozantinib darstellen.



## Blasenkarzinom

Bereits zur ASCO-Jahrestagung 2014 zeigte Thomas Powles Phase-I-Daten zum PDL-1-Inhibitor Atezolizumab (MPDL3280), die so vielversprechend waren, dass die Substanz eine *Breakthrough Designation* der US-amerikanischen Zulassungsbehörde FDA erhielt, was die Planung und Durchführung weiterer Studien erleichtern soll [3].

### Palliative Behandlung des Blasenkarzinoms

*Die aktuellen Daten zum Einsatz von MPDL3280 (Atezolizumab) in der IMvigor210-Studie sind vielversprechend und im Vergleich, beispielsweise mit Vinflunin, scheinen Nebenwirkungen seltener zu sein [4, 5].*

Robert Dreicer und Arjun Balar präsentierten zum diesjährigen Kongress die Daten der IMvigor210-Studie, einer nicht randomisierten Phase-II-Studie. Eingeschlossen wurden einerseits Patienten mit metastasiertem Blasenkarzinom nach Versagen einer Platin-haltigen Vortherapie, andererseits auch Patienten in der ersten Therapielinie, die nicht für eine Cisplatin-Behandlung in Frage kommen (Abb. 2). Der häufigste Ausschlussgrund war eine bestehende Niereninsuffizienz. In beiden Kohorten erhielten die Patienten eine fixe Dosis von 1200 mg Atezolizumab alle 3 Wochen. Stratifiziert wurde unter anderem nach der Expression von PD-L1 (IC2/3, IC1 und IC0).

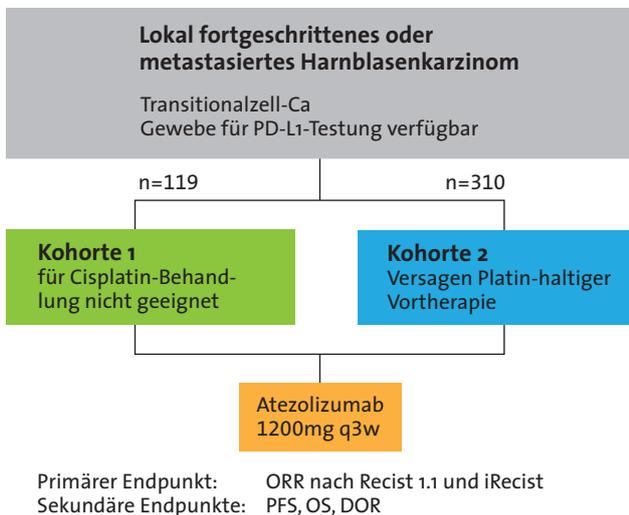


Abbildung 2: Design der Studie IMvigor210. PFS progressionsfreies Überleben; OS Gesamtüberleben; DOR Ansprechdauer; ORR Gesamtsprechrate. Adaptiert nach [4].

In der Zweitlinientherapie (Kohorte 2) konnte damit ein medianes Überleben von 7,9 Monaten und ein 12-Monats-Überleben von 38% erreicht werden [4]. In historischen Zweitlinienstudien war bislang lediglich ein 12-Monats-Überleben von etwa 20% erreicht worden. Patienten mit einer höheren PD-L1-Expression hatten etwas bessere Ansprechraten und

ein längeres Überleben, signifikantes Therapieansprechen zeigte sich jedoch in allen Subgruppen.

Für Patienten, die nicht für eine Cisplatin-Behandlung geeignet sind, hat bislang keine Therapieoption einen signifikanten Überlebensvorteil gezeigt. Die häufig eingesetzte Kombination Carboplatin/Gemcitabin erreicht ein medianes Gesamtüberleben von 9,3 Monaten. In der IMvigor210-Studie wurden 119 Patienten in der Kohorte 1 primär mit Atezolizumab behandelt. Auch hier wurde nach der PD-L1-Expression stratifiziert, bei insgesamt geringeren Patientenzahlen ergaben sich jedoch keine relevanten Unterschiede in der Wirksamkeit. Bei 59% der Patienten konnte ein Rückgang der Tumormasse festgestellt und ein medianes Gesamtüberleben von 14,8 Monaten erreicht werden [5].

Insgesamt war Atezolizumab in der IMvigor210-Studie sehr gut verträglich, schwergradige Nebenwirkungen waren nur bei 16% der Patienten zu verzeichnen, vorübergehende Steroidmedikation war nur bei 10% der Studienteilnehmer nötig. Auf der Basis dieser Daten erhielt Atezolizumab Ende Mai 2016 die FDA-Zulassung zur Behandlung des metastasierten Blasenkarzinoms. Eine Phase-III-Studie wird derzeit durchgeführt; eine Zulassung auch in Europa darf erwartet werden.

#### Fazit

Bisher haben Patienten mit einem rezidierten Blasenkarzinom eine sehr schlechte Prognose. Atezolizumab konnte in einer großen Phase-II-Studie eine hohe Wirksamkeit unter Beweis stellen, bei gleichzeitig geringer Toxizität, sodass auf Basis dieser Daten bereits eine FDA-Zulassung gewährt wurde. Die Ergebnisse laufender Phase-III-Studien bleiben allerdings abzuwarten.

## Hormonsensibles Prostatakarzinom

Nach der Präsentation der Daten der CHARTEED-Studie zur ASCO-Jahrestagung 2014, die einen deutlichen Vorteil der frühen Integration der Docetaxel-Chemotherapie zeigte [6], sowie der Präsentation der STAMPEDE-Studie, die die Wirksamkeit von Docetaxel im frühzeitigen Einsatz bestätigen konnte, wurde die Frage adressiert, inwieweit Docetaxel auch in der adjuvanten Behandlungssituation nach radikaler Prostatektomie zu einer Verringerung der Rezidivrate führt.

### Docetaxel ist in der adjuvanten Behandlung des Prostatakarzinoms unwirksam

*In einer prospektiven, randomisierten Studie konnte kein Vorteil einer adjuvanten Behandlung mit Docetaxel bei Patienten mit hohem Rezidivrisiko gezeigt werden. Vielmehr könnte die Chemotherapie in dieser Situation sogar einen negativen Effekt auf die Krankheitsprogression haben [7].*

Göran Ahlgren präsentierte für die skandinavische Prostatakarzinom-Studiengruppe die Daten der SPCG12-Studie. Es durften Patienten mit hohem Rezidivrisiko eingeschlossen werden (pT2 und R1 und Gleason 7b bis 10; pT3a und Gleason 7b bis 10; pT3b und Gleason 7a-10; pN1).

Es erfolgte eine 1:1-Randomisierung in einen Arm mit Docetaxel 75mg/m<sup>2</sup> KOF und einen Arm mit PSA-gesteuerter Nachsorge. Primärer Endpunkt war die biochemische Progression mit zwei PSA-Werten in Folge >0,5ng/l. In der Chemotherapiegruppe erhielten 79,1% der Patienten die geplanten 6 Zyklen Docetaxel. Das Ergebnis ist überraschend. Docetaxel konnte das Rezidivrisiko nicht verringern, es zeigt sich sogar ein Trend zu einem negativen Effekt (p=0,078), der sich in allen prädefinierten Subgruppen (Gleason-Score, T-Status, Lymphknotenstatus) zeigte (Abb. 3).

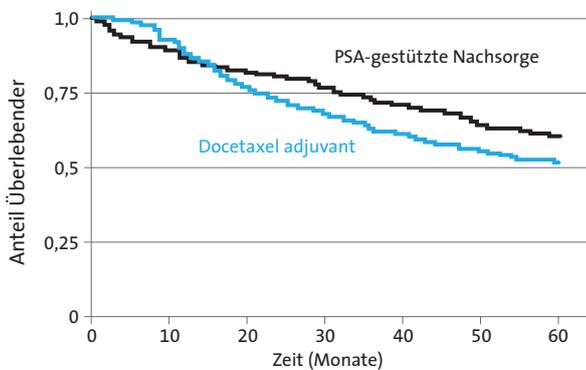


Abbildung 3: Überlebensdaten der SPCG12-Studie. Arm A: Docetaxel adjuvant, Arm B: PSA-gestützte Nachsorge. Deutlicher Trend zu einem negativen Ergebnis.

**Fazit**

Der frühzeitige Einsatz von Docetaxel in der Therapie des Prostatakarzinoms kann das Überleben deutlich verbessern und sollte zukünftig bei geeigneten metastasierten Patienten in die klinische Routine Einzug halten. In der adjuvanten Situation hingegen hat Docetaxel keine Wirkung, möglicherweise sogar einen nachteiligen Effekt.

**Literatur**

[1] Motzer RF et al. (2015) Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 373:1803-1813

[2] Choueiri TK et al. (2016) Overall survival (OS) in METEOR, a randomized phase 3 trial of cabozantinib (Cabo) versus everolimus (Eve) in patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (RCC). *J Clin Oncol* 34 (suppl; abstr 4506)

[3] Powles T et al. (2014) Inhibition of PD-L1 by MPDL3280A and clinical activity in pts with metastatic urothelial bladder cancer (UBC). *J Clin Oncol* 32 (suppl; abstr 5011)

[4] Dreicer R et al. (2016) Updated efficacy and >1-y follow up from IMvigor210: Atezolizumab (atezo) in platinum (plat) treated locally advanced/metastatic urothelial carcinoma (mUC): Primary analysis of IMvigor210 cohort 1. *J Clin Oncol* 34 (suppl; abstr 4515)

[5] Balar AV et al. (2016) Atezolizumab (atezo) as first-line (1L) therapy in cisplatin-ineligible locally advanced/metastatic urothelial carcinoma (mUC): Primary analysis of IMvigor210 cohort 1. *J Clin Oncol* 34 (suppl; abstr LBA4500)

[6] Sweeney C et al. (2014) Impact on overall survival (OS) with chemohormonal therapy versus hormonal therapy for hormone-sensitive newly metastatic prostate cancer (mPrCa): An ECOG-led phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 32 (suppl; abstr LBA2)

[7] Ahlgren G et al. (2016) A randomized phase III trial between adjuvant docetaxel and surveillance after radical prostatectomy for high risk prostate cancer: Results of SPCG12. *J Clin Oncol* 34 (suppl; abstr 5001)

Anzeige

# Colloquium Onkologie 22

Für onkologisch tätige Ärzte in Klinik und Praxis

Herausgegeben von Gerhard Ehninger und Stephan Petrasch  
ISBN 978-3-933012-36-4; Buchhandelspreis: 49,50 Euro

Alles was in Onkologie und Hämatologie in den vorangegangenen zwölf Monaten wichtig war, beschreiben Herausgeber und Autoren in diesem Werk. Das Themenspektrum umfasst Leukämien, Lymphome, Weichteilsarkome sowie solide Tumoren. Abgerundet wird das Buch durch eigene Kapitel zur Supportiv- und Schmerztherapie sowie zur Palliativmedizin.



Landsberger Straße 480 a  
81241 München  
www.Lukon.de

# Weichgewebssarkome

20



Prof. Dr. med. Sebastian Bauer,  
Innere Klinik (Tumorforschung) des  
Universitätsklinikums Essen

Nachdem im letzten Jahr gleich 4 randomisierte Phase-III-Studien bei Weichgewebssarkomen präsentiert worden waren, gab es im Jahr 2016 nur relativ wenige potenziell Praxis-verändernde Ergebnisse.

## Ewing-Sarkome

Die Plenarsitzung wurde eingeleitet mit den Langzeit-Ergebnissen der Ewing-99-Studie, einer Therapie-Optimierungsstudie für Patienten mit Ewing-Sarkomen. Die erste Präsentation umfasste lokalisierte Tumoren mit ungünstigem Therapieansprechen (>10% vitale Tumoren im Resektat). Dabei zeigte sich eine signifikante Verbesserung des 3-Jahres-Gesamtüberlebens von 70% auf 78%, wenn Patienten im Vergleich zur Standard-Erhaltungstherapie (8 Zyklen Vincristin plus Adriamycin plus Ifosfamid, VAI) eine Hochdosistherapie mit Busulfan und Melphalan erhalten hatten (Abb. 1). Auch ein deutlicher Vorteil gegenüber der kumulativen Inzidenz von Metastasen wurde durch die Hochdosis erzielt, wobei ein Vorteil lediglich bei Patienten beobachtet wurde, die unter 25 Jahre alt waren [1].

Die zweite Analyse, präsentiert von Uta Dirksen aus Münster, behandelte die Ergebnisse der Hochdosistherapie bei Patienten mit isolierter pulmonaler Metastasierung [2]. Dabei ergab sich kein signifikanter Unterschied, sondern lediglich

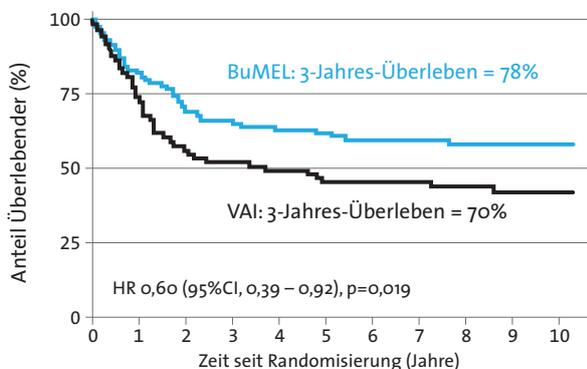


Abbildung 1: Gesamtüberleben (OS) für Patienten mit lokalisiertem Hochrisiko-Ewing-Sarkom ohne Metastasen. BuMEL Hochdosistherapie mit Busulfan und Melphalan, VAI Vincristin plus Adriamycin plus Ifosfamid. Adaptiert nach [1].

ein Trend zugunsten der Hochdosistherapie im Vergleich zur konventionellen Therapie (plus Ganzlungen-Be-strahlung). Grundsätzlich sollte allerdings auch weiterhin eine Behandlung der Patienten innerhalb des laufenden Nachfolge-Protokolls, der Ewing-2008-Studie (Leitung: Uta Dirksen), erfolgen.

Eine europäische randomisierte Studie zur Behandlung von Patienten mit Weichgewebssarkomen mit Regorafenib ergab eine zu Pazopanib vergleichbare Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (3–4 Monate) im Vergleich zu einer Therapie mit Placebo.

## Immuntherapie bei Weichteilsarkomen

Die ersten Daten zur Behandlung von Sarkomen mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren ergaben Hinweise, dass insbesondere Patienten mit undifferenzierten pleomorphen Sarkomen profitieren könnten [3]. Bei der kleinen Phase-II-Studie zur Monotherapie mit Pembrolizumab (40 Weichgewebssarkome/40 Knochensarkome) fand sich eine 44%ige Remissionsrate bei pleomorphen Sarkomen (UPS), aber auch immerhin eine 40%ige Stabilisierungsrate für die Gruppe aller Sarkome, also Leiomyosarkome, Liposarkome, Synovialsarkome, UPS (Tab. 1). Inwieweit eine immunogene Signatur das Therapieansprechen vorhersagen könnte, wurde in der Studie noch nicht gezeitigt.

Tabelle 1: Ergebnisse der Phase-II-Studie zur Behandlung von Weichteilsarkomen mit Pembrolizumab. PR partielle Remission, SD stable disease, PD progressive disease, Auswertung nach RECIST 1.1. Adaptiert nach [3].

| Weichgewebe-Subtyp | bestes Ansprechen nach RECIST 1.1 |          |          |       |
|--------------------|-----------------------------------|----------|----------|-------|
|                    | PR                                | SD       | PD       | Total |
| Leiomyosarkom      | 0 (0%)                            | 6 (60%)  | 4 (40%)  | 10    |
| Pleomorphes Sarkom | 4 (44%)                           | 3 (33%)  | 2 (22%)  | 9     |
| Liposarkom         | 2 (22%)                           | 4 (44%)  | 3 (33%)  | 9     |
| Synovialsarkom     | 1 (11%)                           | 2 (22%)  | 6 (66%)  | 9     |
| Gesamt             | 7 (19%)                           | 15 (40%) | 15 (40%) | 37    |

Bei 38 Patienten mit Knochensarkomen fanden sich leider nur 2 Patienten mit objektiven Remissionen (1 Chondrosarkom, 1 Osteosarkom) und auch insgesamt nur eine 24%ige Stabilisierungsrate, sodass PD1-gerichtete Antikörper für diese Patienten zurzeit generell nicht zu empfehlen sind. Eine kleine Phase-II-Studie zu Nivolumab bei Leiomyosarkomen ergab keine Wirksamkeit in dieser Sarkomsubgruppe [4].

Das auch am WTZ laufende DTK-Master-Programm für Patienten unter 50 Jahren untersucht diesbezüglich die Mutationslast von Patienten mit Sarkomen und könnte bei der Auswahl von Patienten helfen, die für eine Immuntherapie qualifizieren.

## Gastrointestinale Stromatumoren

Für Patienten mit GIST, bei denen sich keine der bekannten Mutationen identifizieren lassen (KIT/PDGFR $\alpha$ /NF1/SDH = Quadrupel-negative GIST), wurden die Ergebnisse eines Translokations-Screens gezeigt. Dabei fanden sich interessanterweise Translokationen mit NTRK3 oder auch FGFR1, die sich jeweils mit Tyrosinkinase-Inhibitoren hemmen lassen könnten [5].

Ein weiteres spannendes Feld war die Behandlung von GIST mit der Imatinib-resistenten D842V-Mutation. Dabei wurden zum einen die klinischen Ergebnisse zu dem PDGFR $\alpha$ -Inhibitor Crenolanib gezeigt [6], zum anderen aber auch präklinische Ergebnisse zu BLU-285, einem neuen, hoch spezifischen Inhibitor von D842V. Die Phase-I-Studie zu BLU-285 läuft aktuell am WTZ, die Studie mit Crenolanib vermutlich ab dem ersten Quartal 2017 [7].

## Ausblick

Spannende kleine Fallserien beschrieben die bemerkenswerte Wirksamkeit von oralem Vinorelbin bei Desmoid-Tumoren (32% Remissionen) [8] sowie bei epitheloiden Sarkomen (27% objektive Remissionen) [9]. Updates zu den aktuell noch am WTZ laufenden Phase-III-Studien zu Pexidartinib bei PVNS/tenosynovialen Riesenzelltumoren, Olaratumab oder den MDM2-Inhibitoren (HDM201) bei dedifferenzierten Liposarkomen werden für 2017 erwartet.

### Literatur

- [1] Whelan J et al. (2016) Efficacy of busulfan-melphalan high dose chemotherapy consolidation (BuMel) in localized high-risk Ewing sarcoma (ES): Results of EURO-EWING 99-R2 randomized trial (EEg9R2Loc). *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl; abstr 11000)
- [2] Dirksen U et al. (2016) Efficacy of busulfan-melphalan high dose chemotherapy consolidation (BuMel) compared to conventional chemotherapy combined with lung irradiation in ewing sarcoma (ES) with primary lung metastases: Results of EURO-EWING 99-R2pulp randomized trial (EEg9R2pul). *J Clin Oncol* 34 (suppl; abstr 11001)
- [3] Tawbi HA et al. (2016) Safety and efficacy of PD-1 blockade using pembrolizumab in patients with advanced soft tissue (STS) and bone sarcomas (BS): Results of SARCo28—A multicenter phase II study. *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl; abstr 11006)
- [4] George S et al. (2016) Phase 2 study of nivolumab in metastatic leiomyosarcoma of the uterus. *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl; abstr 11007)
- [5] Heinrich MC et al. (2016) Oncogenic receptor tyrosine kinase (RTK) translocations in a subset of quadruple wild-type gastrointestinal stromal tumors (GIST). *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl; abstr 11012)
- [6] von Mehren M et al. (2016) Dose escalating study of crenolanib besylate in advanced GIST patients with PDGFR $\alpha$  D842V activating mutations. *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl; abstr 11010)
- [7] Gebreyohannes YK et al. (2016) Efficacy of BLU-285, a novel, potent inhibitor of Exon 17 Mutant KIT and PDGFR $\alpha$  D842V, in patient-derived xenograft model of gastrointestinal stromal tumor (GIST). *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl; abstr 11030)
- [8] Mir O et al. (2016) Efficacy of oral vinorelbine in advanced/progressive desmoid tumours: An updated retrospective study in 50 patients. *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl; abstr 11050)
- [9] Tlemsani C et al. (2016) Vinorelbine-based chemotherapy in metastatic epithelioid sarcoma. *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl; abstr e22549)

– Anzeige –



Supportivtherapie erlaubt keine Kompromisse.

Be DIFferent

- Hohe Sicherheitsmarge durch **Duale Inaktivierung** (Pasteurisierung und Solvent-Detergent-Verfahren) und **Filtration** (20 nm)
- Bewährt und zuverlässig mit annähernd 100 Mio. Gramm Grifols IVIg weltweit
- Die einzige bis 30°C lagerbare, gebrauchsfertige IVIg-Lösung für maximale Flexibilität

Für weitere Information: Grifols Deutschland GmbH  
Tel. +49 69 660593-100 info.germany@grifols.com

**Flebogamma DIF 50 mg/ml Infusionslösung.** Wirkstoff: Normales Immunglobulin vom Menschen (IVIg) **Zusammensetzung:** Ein ml enthält 50 mg normales Immunglobulin vom Menschen, wovon mindestens 97% IgG sind. Verteilung der IgG-Subklassen (ungefähre Werte): 66,6% IgG<sub>1</sub>, 28,5% IgG<sub>2</sub>, 2,7% IgG<sub>3</sub>, 2,2% IgG<sub>4</sub>. Maximaler IgA-Gehalt: 50 µg/ml. Sonstige Bestandteile: D-Sorbitol (50 mg/ml), Wasser für Injektionszwecke.

**Flebogamma DIF 100 mg/ml Infusionslösung.** Wirkstoff: Normales Immunglobulin vom Menschen (IVIg) **Zusammensetzung:** Ein ml enthält 100 mg normales Immunglobulin vom Menschen, wovon mindestens 97% IgG sind. Verteilung der IgG-Subklassen (ungefähre Werte): 66,6% IgG<sub>1</sub>, 27,9% IgG<sub>2</sub>, 3,0% IgG<sub>3</sub>, 2,5% IgG<sub>4</sub>. Maximaler IgA-Gehalt: 100 µg/ml. Sonstige Bestandteile: D-Sorbitol (50 mg/ml), Wasser für Injektionszwecke.

**Anwendungsgebiete:** Substitutionstherapie bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen (2-18 Jahre) bei: Primären Immundefektkrankheiten mit eingeschränkter Antikörperproduktion; Hypogammaglobulinämie und rezidivierenden bakteriellen Infektionen bei Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie, die nicht auf prophylaktische Gabe von Antibiotika angesprochen haben; Hypogammaglobulinämie und rezidivierenden bakteriellen Infektionen bei Patienten in der Plateauphase des multiplen Myeloms, die nicht auf Pneumokokken-Immunisierung angesprochen haben; Hypogammaglobulinämie bei Patienten nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSZT); Kongenitalem AIDS mit rezidivierenden bakteriellen Infektionen. Immunmodulation bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen (2-18 Jahre) bei: Primärer Immuntrombozytopenie (ITP) bei Patienten mit hohem Blutungsrisiko oder vor Operation zur Korrektur der Thrombozytenzahl; Guillain-Barré-Syndrom; Kawasaki-Syndrom. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Unverträglichkeit gegenüber Immunglobulinen vom Menschen, insbesondere bei Patienten mit Antikörpern gegen IgA. Fruktoseintoleranz. Da bei Säuglingen und Kleinen Kindern (0-2 Jahre) eine hereditäre Fruktoseintoleranz (HF) möglicherweise noch nicht diagnostiziert wurde und tödlich verlaufen kann, darf ihnen dieses Arzneimittel nicht verabreicht werden. **Nebenwirkungen:** Gelegentlich: Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Schwindel, Fieber, Erbrechen, allergische Reaktionen, Übelkeit, Gelenkschmerzen, Hypotonie und leichte Rückenschmerzen. Selten: Plötzlicher Blutdruckabfall und - in Einzelfällen - anaphylaktischer Schock, auch wenn Patient bei früheren Verabreichungen keine Überempfindlichkeit gezeigt hat. Fälle reversibler aseptischer Meningitis. Seltene Fälle vorübergehender Hautveränderungen. Reversible hämolytische Reaktionen, insbesondere bei Patienten mit Blutgruppen A, B und AB. Selten nach hochdosierter IVIg-Behandlung: Transfusionsbedürftige hämolytische Anämie. Anstieg des Serumkreatininspiegels und/oder akutes Nierenversagen. Sehr selten: Thromboembolische Reaktionen wie Myokardinfarkt, Schlaganfall, Lungenembolie und tiefe Venenthrombosen. **Verschreibungspflichtig**

**Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller:** Instituto Grifols, S.A., Can Guasc, 2 - Parets del Vallès, E-08150 Barcelona

Stand der Information Flebogamma DIF 50 mg/ml: Juli 2014  
Stand der Information Flebogamma DIF 100 mg/ml: Dezember 2015

GRIFOLS

www.grifols.com

FLE04300716

## Neu am UK Essen

22



### Professorin Dr. Jennifer Landsberg

Sie ist Expertin für das Maligne Melanom und hat die Professur für Immundermatologie in der Medizinischen Fakultät der Universität Duisburg-Essen (UDE) übernommen: Professorin Jennifer Landsberg (34) ist auch neue Oberärztin in der Klinik für Dermatologie am Universitätsklinikum Essen.

Am Universitätsklinikum Essen wird sich Professorin Landsberg schwerpunktmäßig mit der Immuntherapie und mit der häufig auftretenden Resistenz der Tumorzellen gegen diese vergleichsweise neue Therapieform beschäftigen. Gleichzeitig liegt ihr daran, die translationalen immuntherapeutischen Forschungsansätze in Essen zu stärken.

Jennifer Landsberg studierte von 2001 bis 2008 Medizin an der Universität Bonn. Ihr Praktisches Jahr absolvierte sie anschließend an der *University of Pittsburgh* (USA) und am Universitätsklinikum Bonn. Nach ihrer Promotion (2011) war sie an der Bonner Uniklinik beschäftigt und leitete neben ihrer klinischen Tätigkeit auch eine wissenschaftliche Nachwuchsgruppe. Ihre Forschungsarbeit wurde schon mehrfach bundesweit gewürdigt. Unter anderem 2015 wurde sie vom Lisec-Artz-Stiftungsfonds der Bonner Universitätsstiftung als Nachwuchs-Krebsforscherin Deutschlands ausgezeichnet.

Professorin Dr. Jennifer Landsberg  
Jennifer.Landsberg@uk-essen.de

Professor Dr. Ken Herrmann  
Ken.Herrmann@uk-essen.de  
Fon: 0201-723-2032



### Professor Dr. Ken Herrmann

Der Nuklearmediziner Professor Ken Herrmann (39) wurde zum 1. August 2016 an die Medizinische Fakultät der Universität Duisburg-Essen (UDE) berufen. Gleichzeitig hat er die Leitung der Klinik für Nuklearmedizin am Universitätsklinikum Essen (UK Essen) übernommen, die bisher von Professor Andreas Bockisch geführt wurde. Die Nuklearmedizin am UK Essen ist seit vielen Jahren in der hybriden Bildgebung und in der Krebsbehandlung, unter anderem des Schilddrüsenkarzinoms, führend. Diese Position möchte Herrmann mit seinem Team künftig weiter ausbauen.

Neben der Behandlung von Schilddrüsenerkrankungen mithilfe der Radiojodtherapie oder der Therapie bösartiger Lebertumoren durch die Selektive Interne Radiotherapie möchte Ken Herrmann Forschungsergebnisse künftig schneller in den Klinikalltag tragen, sprich die translationale Forschung voranbringen. Von Vorteil sind diesbezüglich sicher seine Kontakte zur *University of California Los Angeles* (UCLA), wo er nach seiner Habilitation tätig war.

Ken Herrmann studierte bis 2004 Medizin an der Charité-Universitätsmedizin Berlin. Vor und nach seiner Promotion im Jahr 2007 arbeitete er in der Nuklearmedizinischen Klinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität in München. Parallel absolvierte er das Executive-MBA-Programm der Universität Zürich. Nach seiner Habilitation wechselte er nach Los Angeles, zunächst als *Visiting Assistant Professor* der UCLA. Seit 2012 war Herrmann stellvertretender ärztlicher Direktor der Abteilung für Nuklearmedizin am Universitätsklinikum Würzburg. Die UCLA ernannte ihn 2015 zum *Associate Professor* und *Director of Translational Research* der *Ahmanson Translational Imaging Division*.

# 10 Jahre Stiftung Universitätsmedizin Essen

## Impressum

### WTZ-Journal

ISSN: 1869-5892

© 2016 by Westdeutsches Tumorzentrum Essen und LUKON-Verlagsgesellschaft mbH, München

### Redaktion

PD Dr. med. Andreas Hüttmann  
(Redaktionsleitung, verantwortlich);  
Prof. Dr. med. Dirk Schadendorf;  
Günter Löffelmann, Tina Schreck (CvD),  
Ludger Wahlers  
(089-820 737-0; L.Wahlers@Lukon.de),  
Anschrift wie Verlag

### Anzeigen

Reinhard Bröker (089-820 737-0;  
R.Broeker@Lukon.de), Anschrift wie Verlag

### Herausgeber

Direktorium Westdeutsches Tumorzentrum Essen WTZ, vertreten durch Prof. Dr. med. Dirk Schadendorf, Hufelandstraße 55, 45122 Essen  
www.wtz-essen.de

### Verlag

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

### Abonnement

Das WTZ-Journal 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 Westdeutschen Tumorzentrums (WTZ) ist der Bezug des WTZ-Journals im Mitgliedsbeitrag bereits enthalten.

### Layout, Gestaltungskonzept und Illustration

Charlotte Schmitz, 42781 Haan

### Druck

flyeralarm, Würzburg. Printed in Germany

### Bildnachweis

Titel, Seiten 4 bis 21: Innere Klinik (Tumorforschung) UK-Essen. Seite 4 oben: Thomas Robbin, Seite 22: UK-Essen. Seite 23: Stiftung Universitätsmedizin Essen  
Alle Grafiken und Illustrationen: Charlotte Schmitz, Haan

### 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 unangeforderten Zusendung von Beiträgen und Informationen an den Verlag liegt das jederzeit widerrufliche Einverständnis, die zugesandten Beiträge beziehungsweise Informationen in Datenbanken einzustellen, die vom Verlag oder Dritten geführt werden.

Auflage 2000 Exemplare

Die Stiftung Universitätsmedizin Essen feiert in diesem Jahr ihr zehnjähriges Jubiläum. Um die vielfältigen Projekte in den Bereichen Forschung, Lehre und Krankenversorgung am UK Essen unterstützen zu können, erhielt sie seit ihrer Gründung im Jahr 2006 mehr als 6 Millionen Euro von ihren mittlerweile etwa 30 000 Förderern. Zum Jubiläum folgt nun ein weiterer Meilenstein: die Gründung der Initiative „Deutscher Stiftungsbund“.

Seit ihrer Gründung im Jahr 2006 hat die Stiftung mehr als 75 Projekte umgesetzt: vom Segeltörn der Kinderonkologie über die Förderung innovativer Lehrkonzepte für Studierende bis hin zur Unterstützung von Forschungsvorhaben. Ganz konkret haben in dieser Zeit 62 Medizinstudierende ein Stipendium erhalten, das ihnen die volle Konzentration auf ihr Studium ermöglichte. Darüber hinaus hat die Stiftung seit 2013 Preisgelder in Höhe von 500 000 Euro ausgelobt: für den Medizinpreis der Stiftung und für den Hermann-Seippel-Preis – Deutscher Forschungspreis für Kinderheilkunde.

Mit der neuen Initiative „Deutscher Stiftungsbund“ hat die Stiftung anlässlich ihres Jubiläums ein neues zukunftsweisendes Projekt gestartet: Ziel ist es, andere Stifter und Stiftungen zu beraten und zu unterstützen, die sich im Bereich der Gesundheits-

fürsorge zur Verbesserung von Krankenversorgung, Forschung oder Lehre nachhaltig engagieren möchten.

„Je nach Bedarf helfen wir zum Beispiel bei den Vorarbeiten zur Gründung einer Stiftung, übernehmen Verwaltungsaufgaben oder vermitteln Ansprechpartner in speziellen Fachbereichen. Treuhandstiftungen, die sich unseren Themen widmen, laden wir zum gemeinsamen Austausch über Kooperationsmöglichkeiten herzlich ein“, erklärt Jorit Ness, Geschäftsführer der Stiftung Universitätsmedizin und gleichzeitig Ansprechpartner des „Deutschen Stiftungsbunds“.

Das zehnjährige Jubiläum wird die Stiftung Universitätsmedizin im Rahmen einer Festveranstaltung am 27. Oktober 2016 um 17.30 Uhr im neuen Audimax der Universität Duisburg-Essen zusammen mit Unterstützern und Freunden feiern. Im Rahmen der Veranstaltung findet ebenfalls die Verleihung des „Hermann-Seippel-Preises – Deutscher Forschungspreis für Kinderheilkunde“ unter der Schirmherrschaft von Arzt und Kabarettist Dr. Eckart von Hirschhausen statt.

Geschäftsführer Jorit Ness  
Stiftung Universitätsmedizin Essen  
0201-723-4699 | jorit.ness@uk-essen.de  
www.universitaetsmedizin.de

Deutscher Stiftungsbund  
0201-723-3765  
www.deutscher-stiftungsbund.de



Prof. Dr. Karl-Heinz Jöckel, Vorstandsvorsitzender der Stiftung Universitätsmedizin Essen, Dekan Prof. Dr. Jan Buer, Kaufmännischer Direktor Thorsten Kaatze, Jorit Ness, Geschäftsführer Stiftung Universitätsmedizin Essen, Ärztlicher Direktor Prof. Dr. Jochen A. Werner. Die Deutschlandkarte zeigt, woher die Spender der Stiftung kommen.



Zugelassen zur Monotherapie  
des fortgeschrittenen Melanoms  
bei Erwachsenen



Zugelassen bei zuvor behandeltem,  
fortgeschrittenen NSCLC bei PD-L1  
exprimierenden Tumoren bei Erwachsenen

**KEYTRUDA®**  
Pembrolizumab, MSD

# BEHANDELN SIE MIT KEYTRUDA®: ANTI-PD-1-POWER<sup>1,\*</sup>

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



Jetzt auch zugelassen bei zuvor behandeltem,  
fortgeschrittenen **NSCLC\*** bei PD-L1  
exprimierenden Tumoren bei Erwachsenen.

\* KEYTRUDA® ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen angezeigt. Patienten mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen sollten vor der Therapie mit KEYTRUDA® bereits eine für diese Mutationen zugelassene Therapie erhalten haben.<sup>1</sup>  
KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Erwachsenen angezeigt.<sup>1</sup>

1. Fachinformation KEYTRUDA®, Stand Juli 2016.

PD-L1: programmierter Zelltod-Ligand 1 (programmed cell death ligand 1); ALK: anaplastische Lymphomkinase (anaplastic lymphoma kinase), EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (epidermal growth factor receptor).



**KEYTRUDA®**

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

**Wirkstoff:** Pembrolizumab **Zus.:** Arzneil. wirks. Bestand.: 1 Durchstechfl. enth. 50 mg Pembrolizumab. Nach Rekonstitution enth. 1 ml Konzentrat 25 mg Pembrolizumab. **Sonst. Bestand.:** L-Histidin, L-Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Sacrose, Polysorbat 80. **Anw.:** Als Monother. zur Behandl. d. fortgeschrittenen (nicht resezierbaren od. metastasierenden) Melanoms b. Erw. Zur Behandl. d. lokal fortgeschrittenen od. metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemother. b. Erw. Pat. mit EGFR- od. ALK-posit. Tumormutationen sollten vor Ther. bereits eine für diese Mutationen zugel. Ther. erhalten haben. **Gegenanz.:** Überempf.-keit gg. d. Wirkstoff od. e. d. sonst. Bestand. Stillzeit. **Vorsicht bei:** Schwere Einschränkung d. Nierenfunkt.; moderater od. schwerer Einschränkung d. Leberfunkt. Melanom d. Auges. Behandl. nach Risikoabwägung b. Pat. mit: akt. ZNS-Metastasen; HIV-, HBV- od. HCV-Infekt.; akt., system. Autoimmunerkrank.; interstit. Lungenkrankh. einer früheren Pneumonitis, d. system. Kortikoidbehandl. erforderte, od. schwerer Überempf.-keit gg. e. and. monoklonalen Antikörper in d. Anamnese; laufender Ther. mit Immunsuppressiva; schweren immunvermittelten Nebenw. unter Ipilimumab in d. Anamnese (jegliche Grad 4 od. Grad 3 Toxizität), d. eine Kortikosteroid-Behandl. über mehr als 12 Wo. erforderte (mehr als 10 mg/Tag Prednison od. Äquivalent in entspr. Dosierung); aktiv. Infekt.-erkrank. **Nicht empf.:** Schwangerschaft (Anw. nur, wenn klinisch erforderl.). **Nebenw.:** *Sehr häufig:* Diarrhö; Übelk. Hautausschl. (erythemat., follikul., general., makulärer, makulo-papulöser, papulöser, juck., vesikul. sowie genital. Hautausschl.); Pruritus (Urtikaria, papul. Urtikaria, general. sowie genital. Pruritus), Arthralgie, Müdigk./Erschöpf. *Häufig:* Anämie, Infusionsbedingte Reakt. (Überempf.-keit gg. d. Arzneimittel, anaphylakt. Reakt., Überempf.-keit u. „Cytokine-Release-Syndrom“ [Zytokinfreisetzung-Syndrom]), Hyperthyreose, Hypothyreose (Myxödem), Vermind. Appetit, Kopfschm., Schwindelgef., Dysgeusie, Trock. Augen, Pneumonitis (interstit. Lungenkrank.) (teils mit tödl. Ausgang), Dyspnoe; Husten, Kolitis (mikroskop. Kolitis u. Enterokolitis); Erbr.; Abdominalschm. (Abdominalbeschw., Oberbauch- u. Unterbauchschm.); Obstipat.; Mundtrockenh. Schwere Hautreakt. (exfoliativ. Dermatitis, Erythema multiforme, exfoliativ. Hautausschl., Pemphigoid, SJS sowie folg. Grad ≥ 3 Nebenw.: Pruritus, Hautausschl., general.

Hautausschl. u. makulo-papulöser Hautausschl.); Vitiligo (Hautdepigmentier., Hauthypopigmentier. sowie Hypopigmentier. d. Augenlids); akneiforme Dermatitis; trock. Haut; Erythem; Ekzem. Myositis (Myalgie, Myopathie, Polymyalgia rheumatica u. Rhabdomyolyse); muskuloskelett. Schm. (muskuloskelett. Beschw., Rückenschm., muskuloskelett. Steifheit, muskuloskelett. Brustschm. sowie Torticollis); Schm. in d. Extremitäten; Arthritis (Gelenkschwellung, Polyarthrit. sowie Gelenkerguss). Asthenie; Ödeme (periphere Ödeme, generalisierte Ödeme, Überwässerung, Flüssigkeitsretention, Augenlid- u. Lippenödeme, Gesichtsoedeme, lokalisierte Ödeme sowie periorbitale Ödeme); Fieber; grippeähn. Erkrank.; Schüttelfrost. Erhöht. Werte von: ALT, AST, alkal. Phosphatase im Blut, Kreatinin im Blut. *Gelegentl.:* Neutropenie; Leukopenie; Thrombozytopenie; Lymphopenie; Eosinophilie. Hypophysitis (Hypophysenunterfunkt.); Nebenniereninsuff.; Thyreoiditis. Typ-1-Diabetes mellitus (diabetische Ketoazidose); Hyponatriämie; Hypokalziämie; Hypokalziämie. Schlaflosigk. Epilepsie; Lethargie; periph. Neuropathie. Uveitis (Iritis u. Iridozyklitis). Hypertonie. Pankreatitis (autoimmune Pankreatitis u. akute Pankreatitis), Hepatitis (autoimmune Hepatitis u. arzneimittelinduz. Leberschädig.). Lichenoid. Keratose (Lichen planus u. Lichen sclerosus); Psoriasis; Alopezie; Erythema nodosum; Dermatitis; Änderungen d. Haarfarbe; Papeln. Tendosynovitis (Tendinitis, Synovitis sowie Sehnenbeschm.). Nephritis (autoimmune Nephritis, tubulointerst. Nephritis u. Nierenversagen od. akutes Nierenversagen mit Anzeichen einer Nephritis), Erhöht. Werte von: Amylase, Bilirubin im Blut; Hyperkalziämie. *Selten:* Immuthrombozytopen. Purpura; hämolyt. Anämie. Guillain-Barré-Syndrom; Myasthenie-Syndrom. Dünndarmparforation. *Zusätzl.:* Fokale Krampfanfälle b. einem Pat. mit Entzündungsherden im Hirnparenchym. Ther.-bedingte Antikörper. Atypisches Ansprechen (im Sinne eines anfängl. vorübergeh. Tumorstillstands od. kleiner neuer Läsionen innerh. d. ersten wenigen Monate mit anschl. Tumorrogression). **Warnhinw.:** Zuverlässige Verhütungsmethode b. Frauen im gebärf. Alter währ. u. bis 4 Mon. nach Behandl.-ende. **Hinw.:** NSCLC-Pat. sollten für eine Behandl. aufgrund einer mittels eines validierten Tests bestätigten PD-L1-Expression d. Tumoren selektiert werden. **Verschreibungspflichtig.** Stand: 07/2016

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

Pharmazeutischer Unternehmer: Merck Sharp & Dohme Limited, Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Vereinigtes Königreich

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



MSD Oncology © MSD SHARP & DOHME GMBH, 2016. MSD SHARP & DOHME GMBH, Lindenplatz 1, 85540 Haar, www.msd.de. Alle Rechte vorbehalten.

ONCO-1190862-0000 07/16