

Thomas Kirchner, Volkmar Nüssler (Hg.)

**TZM**

# Tumorzentrum München Jahrbuch 2018



CCC MÜNCHEN  
COMPREHENSIVE  
CANCER CENTER

Thomas Kirchner · Volkmar Nüssler (Herausgeber)  
Stephanie E. Combs · Jürgen E. Gschwend · Reiner Gradinger  
Jutta Engel · Volker Heinemann · Peter Herschbach

---

**Tumorzentrum München**  
**Jahrbuch 2018**

Edition *Agileum*

in der LUKON Verlagsgesellschaft mbH München



Thomas Kirchner · Volkmar Nüssler (Herausgeber)  
Stephanie E. Combs · Jürgen E. Gschwend · Reiner Gradinger  
Jutta Engel · Volker Heinemann · Peter Herschbach

---

# Tumorzentrum München Jahrbuch 2018

Mit 44 Abbildungen und 22 Tabellen

Edition *Agileum*

in der LUKON Verlagsgesellschaft mbH München

**Auslieferung:**

LUKON Verlagsgesellschaft mbH  
Landsberger Straße 480a  
81241 München  
Telefon 089/82 07 37-0  
Fax 089/82 07 37-17  
info@Lukon.de  
www.Lukon.de

**Bibliografische Information der Deutschen Bibliothek**

Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.ddb.de> abrufbar.

**Wichtiger Hinweis**

Forschung und klinische Erfahrung tragen dazu bei, dass sich die Erkenntnisse bezüglich Behandlung und medikamentöser Therapie ständig erweitern. Autoren und Verlag haben größte Sorgfalt darauf verwandt, Angaben zur Dosierung und Applikation von Medikamenten gemäß dem aktuellen Stand des Wissens zu dokumentieren. Für die Richtigkeit dieser Angaben können Autoren und Verlag allerdings keine Gewähr übernehmen.

Jeder Leser ist angehalten, durch sorgfältiges Studium der jeweiligen Beipackzettel und/oder durch Konsultation eines kompetenten Experten zu prüfen, ob die in diesem Werk festgehaltenen Angaben zu Indikation, Kontraindikation und Dosierung noch dem aktuellen Stand des Wissens entsprechen. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu in Verkehr gebracht worden sind. Jede Anwendung eines in diesem Werk empfohlenen Arzneimittels oder einer empfohlenen Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers. Für Korrekturhinweise oder Verbesserungsvorschläge seitens der Leser sind Autoren und Verlag immer offen.

Das Werk einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Grenzen des Urheberrechts bedarf der vorherigen schriftlichen Einwilligung des Verlages.

Sind gesetzlich geschützte Warennamen ohne besondere Kennzeichnung (Warenzeichen) aufgeführt, berechtigt dies nicht zur Annahme, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

ISSN: 1868-8004  
ISBN: 978-3-933012-43-2

© 2018 by LUKON Verlagsgesellschaft mbH,  
Landsberger Straße 480a, 81241 München

Printed in Germany

Das Buch wurde »klimaneutral mit mineralölfreien Farben gedruckt«

Anzeigen: Reinhard Bröker

Redaktion: Ludger Wahlers (verantwortlich), Tina Schreck, München

Dr. Anja Becker, Riemerling, Dr. Sonja Schneider, Hamburg

Umschlaggestaltung: Charlotte Schmitz, Haan

Layout, Satzherstellung und Digitalisierung der Abbildungen:

Fotosatz-Service Köhler GmbH – Reinhold Schöberl, Würzburg

# Geleitwort

---

Liebe Besucherinnen der *TZM Essentials* 2018,  
Liebe Leser des TZM-Jahrbuchs 2018,

mit der Herausgabe dieses Buches feiert das Tumorzentrum München gleich ein doppeltes Jubiläum: Unser Jahreskongress findet heuer zum zehnten Mal statt; außerdem ist das Tumorzentrum München im Herbst letzten Jahres stolze 40 Jahre alt geworden. Anlass genug also, die diesjährigen *TZM Essentials* mit einem Festvortrag zu eröffnen. Wir freuen uns sehr, dass wir dazu den langjährigen Vorsitzenden des geschäftsführenden TZM-Vorstands, Professor Reiner Gradinger, gewinnen konnten.

Danach haben Sie Gelegenheit, 21 Referenten bei ihrem Rückblick auf praxisrelevante Entwicklungen der vorangegangenen 12 Monate zu folgen – das Wichtigste aus einem Jahr an einem einzigen Tag sozusagen. Vertiefende Informationen finden Sie in den Fachkapiteln des Ihnen nun vorliegenden Buches. Die Autoren haben die bedeutendsten Journale ihrer jeweiligen Fachgebiete genauso berücksichtigt wie die großen Kongresse des letzten Jahres. Auch die wichtigsten Ergebnisse der großen Dezember-Kongresse, namentlich des *San Antonio Breast Cancer Symposiums* (SABCS) und der Jahrestagung der US-amerikanischen Fachgesellschaft für Hämatologie (ASH) sind in unserem Jahrbuch dokumentiert.

Wie Sie sich unschwer vorstellen können, ist die Hauptarbeit an diesem Buch von Ende November des letzten bis Anfang Januar des gerade begonnenen Jahres geleistet worden. Allen Autorinnen und Autoren, aber auch den Mitarbeitern des LUKON Verlags danken wir an dieser Stelle sehr für ihren Einsatz.

Die *TZM Essentials* wie auch dieses Buch richten sich an alle onkologisch tätigen Ärzte. Mit dieser und mit anderen Publikationen bemühen wir uns im Tumorzentrum München seit mittlerweile mehr als 40 Jahren um die Translation akademischen Wissens in die klinische Praxis. Nehmen Sie unser Angebot wahr und nutzen Sie das vorliegende Buch als Hilfe für Ihre tägliche Arbeit. Selbstverständlich sind wir auch offen für jede Art von Verbesserungsvorschlag: eine E-Mail an [TZMuenchen@med.uni-muenchen.de](mailto:TZMuenchen@med.uni-muenchen.de) genügt. Wir wünschen Ihnen eine anregende Lektüre.

München, im Januar 2018



*Prof. Dr. med. Thomas Kirchner*  
Vorsitzender des  
Geschäftsführenden TZM-Vorstands



*Prof. Dr. med. Volkmar Nüssler*  
Geschäftsführender Koordinator  
des Tumorzentrums München



# Inhaltsverzeichnis

---

<b>Tumorzentrum München: Von der Idee zur unverzichtbaren Institution</b> . . . . .	<b>1</b>
Reiner Gradinger	
<b>Tumorregister München: Datenintegration, Datennutzung und Rückkopplung von Ergebnissen</b> . . . . .	<b>9</b>
Gabriele Schubert-Fritschle, Jutta Engel	
<b>Individualisierte Systemtherapie des metastasierten Mammakarzinoms</b> . . . . .	<b>23</b>
Johannes Ettl, Anne Katrin Krämer	
<b>Individualisierte (neo-)adjuvante Therapie</b> . . . . .	<b>33</b>
Rachel Würstlein, Nadia Harbeck	
<b>Neue Leitlinien zur adjuvanten Strahlentherapie des Mammakarzinoms</b> . . . . .	<b>49</b>
Steffi U. Pigorsch, Michael C. Mayinger, Stephanie E. Combs	
<b>Neue operative Daten zum Ovarialkarzinom</b> . . . . .	<b>65</b>
Alexander Burges	
<b>PARP-Inhibitoren in der Therapie des Ovarialkarzinoms</b> . . . . .	<b>73</b>
Andreas Schnelzer	
<b>Aktuelle Fortschritte in Diagnostik und Therapie des Melanoms</b> . . . . .	<b>91</b>
Markus Heppt, Carola Berking	
<b>Innovationen in der Therapie akuter Leukämien</b> . . . . .	<b>103</b>
Karsten Spiekermann	
<b>Aggressive und indolente Lymphome: Diagnostik und Therapie des Mantelzell-Lymphoms</b> .	<b>115</b>
Andrea Mayer, Martin Dreyling	
<b>Targeted therapy und Molekulardiagnostik beim Lungenkarzinom</b> . . . . .	<b>127</b>
Thomas Duell	
<b>Immuntherapie im Stadium IV des metastasierten nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms</b> .	<b>149</b>
Folker Schneller	
<b>NSCLC: Aktuelle Entwicklungen in Immundiagnostik und -therapie</b> . . . . .	<b>157</b>
Rudolf M. Huber, Amanda Tufman	
<b>Low-grade Gliom: Paradigmenwechsel in der adjuvanten Therapie</b> . . . . .	<b>167</b>
Jörg-Christian Tonn	



<b>Primäre und sekundäre Hirntumoren: Mapping und moderne Bildgebung für die Resektionsplanung</b> . . . . .	<b>175</b>
Sandro M. Krieg	
<b>Höhergradige Gliome des alten Patienten: Radiochemotherapie auch im Alter</b> . . . . .	<b>189</b>
Maximilian Niyazi	
<b>Hirnmetastasen: Lokale Therapieoptionen in der Radioonkologie</b> . . . . .	<b>199</b>
Stephanie E. Combs	
<b>Urogenitale Tumoren: Umwälzungen in der Therapie des hormonsensitiven Prostatakarzinoms</b> . . . . .	<b>209</b>
Alexander Kretschmer	
<b>Urogenitale Tumoren: Aktuelle Standards bei der Systemtherapie des Nierenzellkarzinoms</b>	<b>219</b>
Robert Tauber	
<b>Darmkrebs: Neue Entwicklungen in Adjuvanz und metastasierter Situation</b> . . . . .	<b>233</b>
Dominik Modest, Sebastian Stintzing	
<b>Gastrointestinale Tumoren: Chirurgische Metastasentherapie</b> . . . . .	<b>243</b>
Michael Thomas, Jens Werner	
<b>Neue Therapieoptionen beim Pankreaskarzinom</b> . . . . .	<b>259</b>
Hana Algül	
<b>Autorenverzeichnis</b> . . . . .	<b>270</b>

# Tumorzentrum München: Von der Idee zur unverzichtbaren Institution

REINER GRADINGER

Interdisziplinärer Arbeitskreis Onkologie \_\_\_\_ 3

Erste TZM Essentials im Jahr 2009 und neue Angebote  
für Krebspatienten \_\_\_\_ 6

2014: CCC München wird anerkanntes onkologisches  
Spitzenzentrum \_\_\_\_ 7

Noch mehr Vernetzung und Verankerung in der Region:  
Mitglieder, Assoziierte Kliniken und Praxen \_\_\_\_ 8



Seit mehr als 40 Jahren sichert das Tumorzentrum München die hohe Qualität der onkologischen Versorgung in der Region München. Seine bewegte Geschichte ist getragen von der Mission, Menschen mit Krebserkrankungen stets Zugang zur individuell besten verfügbaren Behandlung zu verschaffen. Gleichzeitig ist es mit seinen 18 Projekt- und Arbeitsgruppen nicht nur ein Musterbeispiel gelebter Interdisziplinarität, sondern hat sich in gesundheitspolitisch sehr bewegten Zeiten immer als Institution erwiesen, die zu integrieren in der Lage ist und auf die man sich verlassen kann. Das Tumorzentrum München ist darüber hinaus für onkologisch aktive Ärzte eine Plattform für den industrieunabhängigen fachlichen Austausch, wie sie es so in Deutschland nur selten gibt.

## Interdisziplinärer Arbeitskreis Onkologie

Die Anfänge reichen zurück in die 1970er-Jahre. Interdisziplinarität galt zwar theoretisch als erwünscht, war in der praktischen Umsetzung aber alles andere als einfach. Ordinarien-Universität und Partikularinteressen waren bestimmende Größen. Trotzdem wuchs die Einsicht, dass Krebs nicht nur von einer einzigen Disziplin therapiert werden kann. Onkologie, so die damals keimende Erkenntnis, muss interdisziplinär angegangen werden. Es kam zur Gründung des „Arbeitskreises Onkologie“ an der medizinischen Fakultät der LMU, in dem Pathologen, Gynäkologen, Strahlentherapeuten und Internisten gemeinsam über Patientengeschichten diskutierten und konkrete Behandlungsstrategien entwarfen. Der Leiter dieses Kreises war der Radiologe, Strahlentherapeut und Nuklearmediziner Josef Lissner. Gemeinsam mit dem Pathologen Max Eder schaffte er wichtige Grundlagen zur formalen Gründung eines interdisziplinären Tumorzentrums.

Max Eder war einer der akademischen Lehrer von Mildred Scheel gewesen, die seinerzeit als Röntgenärztin am Universitätsklinikum der LMU arbeitete und auf deren Initiative sich 1974 die Deutsche Krebshilfe e.V. konstituiert hatte. Max Eder wurde in den Beirat der Krebshilfe berufen und signalisierte Josef Lissner, dass der neu gegründete Verein Fördergelder für die Verbesserung der Versorgung von Krebspatienten zur Verfügung stellen wolle. Die Protagonisten des onkologischen Arbeitskreises brachten ihre Vorstellungen von interdisziplinärer onkologischer Versorgung zu Papier, und Hans Ehrhart, der spätere erste Sekretär des Tumorzentrums München, präsentierte dieses Konzept im September 1976 erfolgreich bei der Krebshilfe in Bad Godesberg.

Mit der Förderungszusage beginnt die Erfolgsgeschichte des Tumorzentrums München, dessen offizielle Gründung am 10. Mai 1977 mit der Verabschiedung des TZM-Statuts vollzogen wurde. Erster geschäftsführender Vorsitzender wurde Professor Josef Lissner. Noch im selben Jahr begann der Aufbau des Tumorregisters, wurden entitätsspezifische Projektgruppen gegründet und ein telefonisches Tumorkonsil

eingerichtet, an das sich onkologisch engagierte Ärzte aus der Region wenden konnten.

Außer in München wurden seinerzeit auch in Mainz, Köln, Hamburg und Essen interdisziplinäre Tumorzentren errichtet. In München aber gab es angesichts der an LMU und TU bestehenden zwei medizinischen Fakultäten eine „ganz spezielle Situation“, auf die später noch einzugehen sein wird. Das Tumorzentrum München jedenfalls hat schon im Jahr 1978 sein integratives Potenzial bewiesen und mit der Einbeziehung der TU die tumortherapiebezogene Qualitätssicherung in ganz München vorangebracht. Mit der Aufnahme der Klinik Bad Trissl (1977) und der Schlossbergklinik Oberstaufen (1978) gelang es dem TZM, auch weiter in die Region zu wirken. Keine zwei Jahre später forcierte das TZM die Zusammenarbeit mit den kommunalen Kliniken der Umgebung und suchte aktiv die Kooperation mit niedergelassenen Ärzten. Zwischenzeitlich war die Zahl der Projektgruppen auf zwölf angewachsen. Ab 1982 wurde das Tumorregister zum klinischen Krebsregister, an das alle am TZM angeschlossenen Institutionen Daten lieferten.

Übersicht 1 liefert eine kurze Zusammenstellung der „TZM-Meilensteine“, die hier alle zu würdigen nicht möglich ist. Erwähnt aber seien die „Blauen Manuale“, die viel dazu beigetragen haben, dass onkologisches Wissen auch in Zeiten ohne Internet und Leitlinienmedizin vergleichsweise rasch Verbreitung fand. 1983 wurde das erste Manual noch in hektografiert Form vorgestellt, im Jahr 2000 ist das erste verlegerisch professionell erstellte Blaue Manual „Maligne Melanome“ im Zuckschwerdt Verlag erschienen.

#### **Übersicht 1:**

##### **Meilensteine des Tumorzentrums München**

1976, Juli	Gründung des Onkologischen Arbeitskreises
1976, September	Vorstellung Tumorzentrums-Konzept Förderungszusage der Deutschen Krebshilfe e.V.
1977, Februar	Beschluss zur „Bildung des Tumorzentrums München“
1977, Mai	Verabschiedung TZM-Statut. Offizielles Gründungsdatum
1977, Juli	Mitgliederversammlung, Wahl von Josef Lissner zum ersten geschäftsführenden Vorstand
1977, November	Aufnahme der Klinik Bad Trissl in das TZM
1977, Dezember	Eröffnung Sekretariat/Geschäftsstelle
1978	Einbeziehung des Klinikums rechts der Isar der TU. Offizielle Bezeichnung: Tumorzentrum München an den Medizinischen Fakultäten der Ludwig-Maximilians-Universität und der Technischen Universität München

1979	Aufnahme der Schlossbergklinik Oberstaufen in das TZM
1980	Einbeziehung der kommunalen Kliniken Münchens 12 Projektgruppen aktiv Zahlreiche Fortbildungsveranstaltungen
1981	Ende der Förderung durch die Krebshilfe – Beginn der Förderung durch das Bundesministerium für Arbeit und Soziales
1982	Tumorregister München wird klinisches Krebsregister
1983	Erste Blaue Manuale in Verbindung mit Fortbildungsveranstaltungen
1984	Einführung Vorsorgekalender
1986	Beginn der Förderung durch den Freistaat Bayern
1996	20-Jahr-Feier in der Bayerischen Akademie der Wissenschaften
1998	Volkmar Nüssler wird fest angestellter Koordinator des TZM
1999	Beginn der Kooperation mit dem Zuckschwerdt Verlag
2000	Erstes Blaues Manual als Verlagsobjekt
2004	Republikweite Evaluation. TZM wird erstplatziertes von 34 teilnehmenden Tumorzentren
2006	Beginn der Kooperation mit dem LUKON Verlag Relaunch der TZMNews
2007	30-Jahr-Feier mit Pressekonferenz, Festakt und Podiumsdiskussion in der Münchner Resistenz
2009	TZM Essentials – erster TZM-Jahreskongress – erstes TZM-Jahrbuch
2010, November	Eröffnung der Krebsberatungsstelle für Patienten
2012, April	Erster Patiententag des TZM in Kooperation mit der Bayerischen Krebsgesellschaft e.V.
2012	Eröffnung der Ernährungsberatungsstelle für Patienten
2012	Eröffnung der Beratungsstelle für Komplementärmedizin
2014, Dezember	Das TZM wird Teil des CCC München
2018, Januar	10. Jahreskongress des Tumorzentrums München

Diese Professionalisierung ist nicht zuletzt mit dem Namen Volkmar Nüssler verbunden, der seit 1998 fest angestellter Koordinator des TZM und damit Leiter der TZM-Geschäftsstelle ist. Auf seine Initiative gehen auch der Aufbau einer Website und die Herausgabe der seit 2006 beim LUKON Verlag erscheinenden TZMNews zurück.

Im Jahr 2004 ist die Zahl der Tumorzentren in Deutschland auf mehr als 30 angewachsen. Die Qualität des Münchner Zentrums wird nicht zuletzt bei einer Evaluation aus demselben Jahr deutlich. Das TZM schneidet als republikweit als bestes von 34 teilnehmenden Zentren ab. Trotz dieser beeindruckenden Zahlen erscheint die Versorgung von Menschen mit Krebs vor allem in der Fläche nicht optimal. Die 2000er-Jahre markieren die Etablierung der evidenzbasierten Medizin, der Leitlinien und der zentrumsorientierten Versorgung. Die Deutsche Krebshilfe e.V. macht sich in dieser Zeit einmal mehr auf den Weg und fordert die großen Universitätskliniken der Republik dazu auf, sich als onkologische Spitzenzentren nach dem Vorbild der US-amerikanischen *Comprehensive Cancer Centers* zertifizieren zu lassen. Bei der 30-Jahr-Feier des Tumorzentrums München im Herbst 2007 gibt der TZM-Vorstand bekannt, bei der Bewerbung um diese Auszeichnung Unterstützung leisten zu wollen.

Doch die bereits erwähnte „spezielle“ Münchner Situation erweist sich als echte Herausforderung: Zwei medizinische Fakultäten mit jeweils eigenen hämato-onkologisch spezialisierten Kliniken in einem gemeinsamen Spitzenzentrum zu bündeln, ist schwieriger als zunächst erwartet. Im Jahr 2008 scheitert der Antrag auf Anerkennung als onkologisches Spitzenzentrum.

## Erste TZM Essentials im Jahr 2009 und neue Angebote für Krebspatienten

Die inhaltliche Arbeit des Tumorzentrums ist dadurch nicht beeinträchtigt. Im Gegenteil: 2008 greifen Martin Dreyling, Christiane Bruns und Ilona Funke – allesamt junge Oberärzte in unterschiedlichen TZM-Projektgruppen – die Anregung des Koordinators Volkmar Nüssler auf und konzipieren mit Unterstützung des LUKON Verlags ein neues Fortbildungsformat: die *TZM Essentials*. Im Februar 2009 geht der erste TZM-Jahreskongress über die Bühne. Das Konzept ist genauso einfach wie bestechend: Organ-Onkologen und internistische Hämato-Onkologen tragen vor, was es in den vorangegangenen 12 Monaten an wichtigen Entwicklungen gegeben hat. Die Vortragenden sind gleichzeitig Autoren des im LUKON Verlag erscheinenden TZM-Jahrbuchs. Mittlerweile markiert diese Veranstaltung, die 2018 zum zehnten Mal stattfindet, jeweils die Eröffnung des Münchner hämato-onkologischen Fortbildungsjahres.

Ein gutes Jahr nach den ersten *TZM Essentials* geht das Tumorzentrum eine wegweisende Kooperation mit der Bayerischen Krebsgesellschaft e.V. ein. Die gemeinsame Krebsberatungsstelle nimmt am 2. November 2010 ihre Arbeit auf. Mittlerweile sind zusätzlich eine Ernährungsberatungsstelle und eine Beratungsstelle für komplementärmedizinische Behandlungsverfahren hinzugekommen. Abgerundet wird das TZM-Patienten-Engagement durch den seit 2012 jährlich statt-

findenden Patiententag mit regelmäßig mehr als 400 Teilnehmern. Im Mittelpunkt stehen jeweils Tipps und Hinweise zur Unterstützung der Behandlung und zur Steigerung des individuellen Wohlbefindens von Krebspatienten.

## 2014: CCC München wird anerkanntes onkologisches Spitzenzentrum

Theorie und Praxis der Hämato-Onkologie befinden sich in München schon seit Jahrzehnten auf höchstem Niveau. Das hat nicht zuletzt auch damit zu tun, dass an diesem attraktiven Standort zwei medizinische Fakultäten in gewisser Weise miteinander konkurrieren. Dieser speziellen Münchner Situation ist allerdings auch die Verzögerung zur Anerkennung des CCC München als onkologischem Spitzenzentrum geschuldet. Seit 2013/2014 hat sich diese Situation jedoch geändert. Die Universitätsklinik links und rechts der Isar – sprich die Unikliniken der LMU und der TU – kooperieren seither sehr eng miteinander, und das Tumorzentrum München stellt im Organigramm des CCC München die verbindende Klammer dar (Abb. 1).



**Abbildung 1:** Organigramm des *Comprehensive Cancer Centers* München mit dem Tumorzentrum München als verbindender Klammer.



Mit anderen Worten: Das CCC München sorgt in seinen Zentren in den beiden Universitätsklinika der Stadt für die interdisziplinäre Versorgung von Patienten. Das Tumorzentrum München ist zuständig für Fortbildungs- und Outreach-Aktivitäten in der gesamten Region: Unter seinem Dach sind 18 Projekt- und Arbeitsgruppen mit insgesamt etwa 2000 Mitgliedern aktiv. Daneben sorgt das Tumorregister München für die Sammlung und Auswertung von Patientendaten der Region.

## Noch mehr Vernetzung und Verankerung in der Region: Mitglieder, Assoziierte Kliniken und Praxen

Das Tumorzentrum München lebt von den Menschen, die sich im Kampf gegen den Krebs engagieren. Formale Mitglieder des TZM sind neben den beiden Universitätsklinika auch deren kooperierende Lehrkrankenhäuser der Region. Darüber hinaus können Kliniken und Praxen, die Menschen mit Krebs versorgen, TZM-assoziierte Institutionen werden, wenn sie bestimmte Qualitätskriterien erfüllen. Das Tumorregister München bietet den Organzentren der Region Unterstützung bei der Datenhaltung an, die für die Rezertifizierung von immenser Bedeutung ist.

**Fazit:** Das Tumorzentrum München, geboren aus der Einsicht, dass Hämatologie und Onkologie nur interdisziplinär praktiziert werden können, hat sich für die Region München zur unverzichtbaren Institution weiterentwickelt. Das TZM ist nicht nur in den Kliniken der beiden Universitäten beheimatet – es bildet ein unterstützendes Netzwerk sowohl für Patienten wie auch für Ärzte der Region, die sich der Betreuung und Versorgung von Menschen mit Krebs widmen.



# Individualisierte Systemtherapie des metastasierten Mammakarzinoms

JOHANNES Ettl, ANNE KATRIN KRÄMER

- 1 Einleitung** \_\_\_\_ 25
- 2 CDK4/6-Inhibitoren** \_\_\_\_ 25
  - 2.1 Studienergebnisse in der Erstlinie \_\_\_\_ 25
  - 2.2 Studien in der endokrin resistenten Situation \_\_\_\_ 26
- 3 PARP-Inhibitoren** \_\_\_\_ 27
  - 3.1 Olaparib \_\_\_\_ 27
  - 3.2 Talazoparib \_\_\_\_ 28
- 4 TNBC und antiandrogene Substanzen** \_\_\_\_ 30
- 5 Fazit und Ausblick** \_\_\_\_ 31
- 6 Literatur** \_\_\_\_ 32



# 1 Einleitung

Pro Jahr versterben in Deutschland etwa 17 000 Frauen an Brustkrebs. Die meisten von ihnen durchlaufen während ihrer Erkrankungsphase mit Metastasen eine oder mehrere medikamentöse Therapielinien. Sowohl hinsichtlich Verträglichkeit als auch Effektivität bestehen bedeutende Unterschiede zwischen den verschiedenen Therapeutika, die beim metastasierten Mammakarzinom (MBC) eingesetzt werden können. Die Herausforderung bei der Therapie des MBC besteht darin, basierend auf einem individualisierten Vorgehen der Patientin zum richtigen Zeitpunkt die richtige Therapieoption zu empfehlen. Jenseits längst etablierter internationaler und nationaler Therapieleitlinien ist die Kenntnis aktueller Neuerungen auf dem Gebiet der Systemtherapeutika Voraussetzung dafür, unsere Patientinnen bestmöglich zu behandeln. Der folgende Beitrag wirft einen übersichtsartigen Blick auf die Neuerungen auf dem Gebiet der medikamentösen Therapie des MBC. Konkret geht es um CDK4/6-Inhibitoren in klinischer Routine, PARP-Inhibitoren beim BRCA-positiven Mammakarzinom und um innovative Therapie-Optionen beim tripelnegativen Mammakarzinom (TNBC).

## 2 CDK4/6-Inhibitoren

Mit der Zulassung des ersten verfügbaren CDK4/6-Inhibitors Palbociclib für die Erst- und Zweitlinientherapie des metastasierten Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Mammakarzinoms im November 2016 wurde ein neuer Therapiestandard in die klinische Routine eingeführt. Seit August 2017 ist mit Ribociclib eine zweite Substanz in der Erstlinientherapie zugelassen. Der dritte verfügbare CDK4/6-Inhibitor Abemaciclib wurde in den USA im September 2017 in der Kombination mit Fulvestrant oder als Monotherapie in der endokrin resistenten Situation zugelassen.

### 2.1 Studienergebnisse in der Erstlinie

Beim Blick auf die Zulassungsstudien der erwähnten Substanzen ist bemerkenswert, welche Konstanz in den Ergebnissen der unabhängig voneinander durchgeführten Studien liegt (Tab. 1). Bei den Patientinnen mit messbarer Erkrankung lag die Ansprechrate in allen vier Studien bei über 50%. Die *Hazard Ratio* für das PFS liegt für alle drei Substanzen zwischen 0,49 und 0,58.

Die Response-Raten sind durchaus mit denen einer Erstlinien-Chemotherapie vergleichbar. Der Anteil an Patientinnen mit viszeraler Metastasierung bewegte sich in allen Studien um die 60%.

---

#### **TZM Essential**

Die Response-Raten der CDK4/6-Inhibitoren in der Erstlinie sind mit denen einer Erstlinien-Chemotherapie vergleichbar.

---

**Tabelle1:** Übersicht über die Erstlinien-Studien mit CDK4/6-Inhibitoren.

Studie	Phase, Therapie	Patientinnen (n)	ORR	PFS (Monate)	Hazard Ratio
PALOMA-1 [3]	Phase II, Letrozol/ Palbociclib	165	39% versus 55%	10,2 versus 20,2	0,49
PALOMA-2 [4]	Phase III, Letrozol/ Palbociclib	666	44% versus 55%	14,5 versus 24,8	0,58
MONALEESA-2 [6]	Phase III, Letrozol/ Ribociclib	668	37% versus 53%	14,7 versus NR	0,56
Monarch-3 [5]	Phase III, NSAI/ Abemaciclib	493	44% versus 59%	14,7 versus NR	0,54
MONALEESA-7 [14]	Phase III, ET+OS/ Ribociclib	672	36% versus 51%	13,0 versus 23,8	0,55

NSAI Nichtsteroidaler Aromatasehemmer, ET Endokrine Therapie, NR nicht erreicht, OS Ovarielle Suppression, PFS progressionsfreies Überleben, ORR objektive Ansprechrate.

Daraus ergibt sich, dass es in der Gruppe der MBC-Patientinnen mit Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Tumoren in Zukunft noch weniger Frauen geben sollte, denen in der ersten Therapielinie eine Chemotherapie zugemutet werden muss.

Erst vor Kurzem wurden auf dem SABCS 2017 die Daten der Phase-III-Studie MONALEESA-7 vorgestellt. Sie prüft die kombinierte endokrine Therapie mit Ribociclib bei prämenopausalen Patientinnen:

Die Ergebnisse (PFS-Verlängerung von 13,0 auf 23,8 Monate; HR 0,55) reihen sich nahtlos in die der anderen Studien ein, sodass die CDK4/6-Inhibitoren sowohl in der Prä- als auch in der Postmenopause Standardoption der kombinierten endokrinen Therapie beim Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen MBC in der Erstlinie sind.

#### **TZM Essential**

Eine Chemotherapie als Erstlinientherapie bei MBC-Patientinnen mit HR-positiven, HER2-negativen Tumoren sollte auf wenige Einzelfälle (lebensbedrohliche viszerale Krise) beschränkt sein.

## **2.2 Studien in der endokrin resistenten Situation**

Tabelle 2 zeigt die bisher ausgewerteten Studien zu CDK4/6-Inhibitoren in der endokrin resistenten Situation.

Sowohl in der PALOMA-3- als auch in der MONARCH-2-Studie wurde Fulvestrant als endokriner Kombinationspartner in Verbindung mit Palbociclib beziehungsweise Abemaciclib verabreicht. Die *Hazard Ratios* für beide Studien sind erneut bemerkenswert ähnlich. Aufgrund deutlicher Unterschiede im Patientenkollektiv können die Ansprechraten der beiden Studien nicht direkt miteinander verglichen werden: In der PALOMA-3-Studie fanden sich auch Pa-

#### **TZM Essential**

CDK4/6-Inhibitoren sind sowohl in der Prä- als auch in der Post-Menopause Standard in der kombinierten endokrinen Therapie beim HR-pos HER2-neg MBC in der Erstlinie.

**Tabelle2:** Übersicht über Studien mit CDK4/6-Inhibitoren in der endokrin resistenten Situation.

Studie	Phase, Therapie	Patientinnen (n)	ORR	PFS (Monate)	Hazard Ratio
PALOMA-3 [15]	Phase III, Fulvestrant/ Palbociclib	521	11% versus 25%	4,6 versus 9,5	0,46
MONARCH-2 [13]	Phase III, Fulvestrant/ Abemaciclib	669	21% versus 48%	9,3 versus 16,4	0,55
MONARCH-1 [1]	Phase II, Abemaciclib-Monotherapie	132	20%	6,0	

tienten, die in der Erstlinie eine Chemotherapie erhalten hatten. Diese Patientinnen durften in die MONARCH-2-Studie nicht eingeschlossen werden. Bedeutsam ist auch, dass mit der MONARCH-1-Studie alleine für Abemaciclib Daten zur Effektivität eines CDK4/6-Inhibitors als Monotherapie vorliegen, sodass Abemaciclib der einzige CDK4/6-Inhibitor ist, der in fortgeschrittenen Therapielinien als Monotherapie zugelassen sein wird.

---

**TZM Essential**

Abemaciclib zeigt Wirksamkeit als Monotherapie in fortgeschrittener Therapielinie.

---

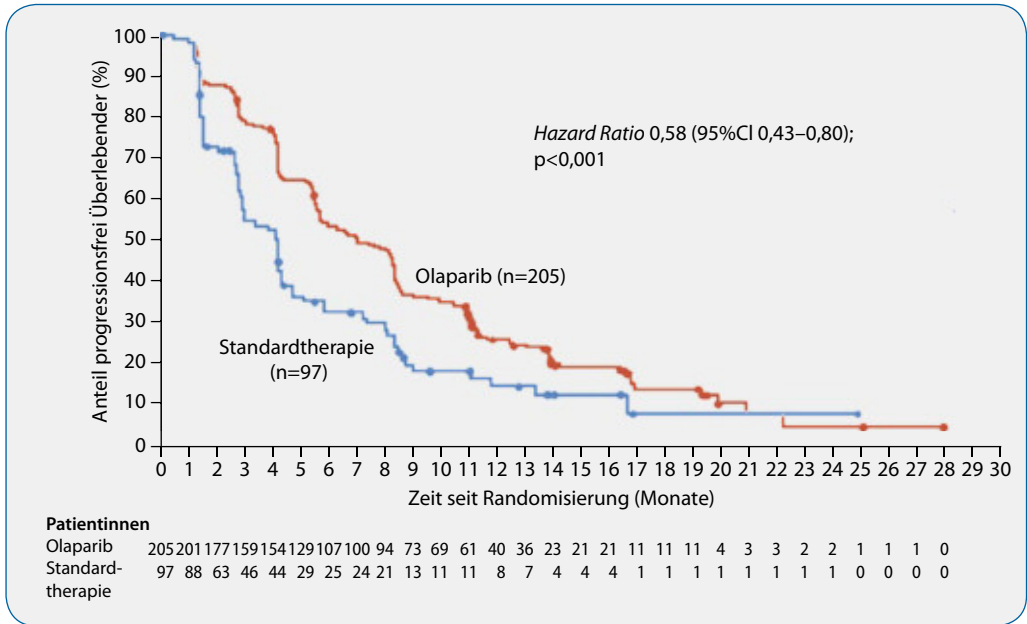
### 3 PARP-Inhibitoren

Zurzeit befinden sich mehrere PARP-Inhibitoren in der klinischen Prüfung in der Therapie des Mammakarzinoms. Für Olaparib und Talazoparib konnten 2017 Ergebnisse von Phase-III-Studien präsentiert werden.

#### 3.1 Olaparib

Erstmalig wurden 2017 positive Phase-III-Daten für einen PARP-Inhibitor publiziert. In der OlympiAD-Studie wurde Olaparib beim BRCA-assoziierten MBC gegen eine aus drei verschiedenen Standardtherapien (Capecitabin, Eribulin oder Vinorelbin) auswählbare Monochemotherapie (*therapy of physician's choice*) getestet. Eingeschlossene Patientinnen durften nicht mehr als 2 Chemotherapielinien in der metastasierten Situation gehabt haben. Eine Platin-Vortherapie war nur erlaubt, falls die Patientinnen darunter nicht progredient geworden waren und das therapiefreie Intervall nach (neo)-adjuvanter Platingabe mindestens 12 Monate betrug.

Das mediane PFS verlängerte sich signifikant von 4,2 auf 7,0 Monate zugunsten von Olaparib [12] (Abb. 1). Die HR betrug 0,58 (95%CI 0,43–0,80;  $p < 0,001$ ). Auch die Ansprechrate lag mit Olaparib signifikant höher als mit der Monochemotherapie (59,9% versus 28,8%). Bemerkenswert ist, dass diese Effektivitätssteigerung mit einer im Ver-



**Abbildung 1:** Progressionsfreies Überleben in der OlympiAD-Studie. Adaptiert nach [12].

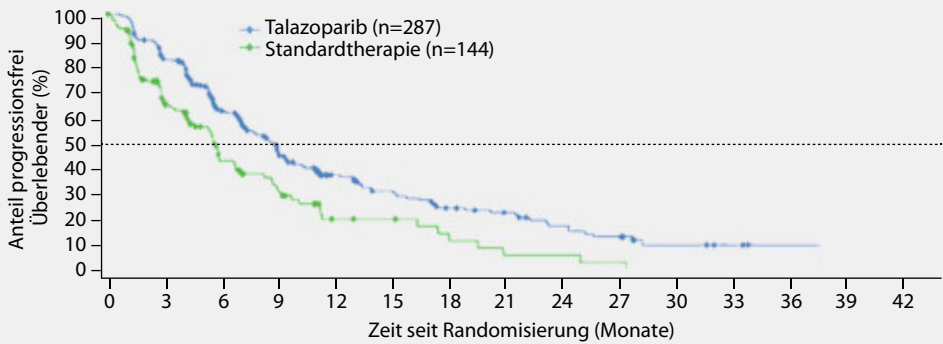
gleich zur Chemotherapie niedrigeren Rate an schweren Nebenwirkungen (36,6 % im Olaparib-Arm versus 50,5% im Chemotherapie-Arm) erreicht werden konnte.

### 3.2 Talazoparib

Nachdem auf der ASCO-Jahrestagung 2017 erste Effektivitäts-Daten aus der Phase II präsentiert worden waren, wurden auf dem SABCS 2017 erste Daten aus der Phase-III-Studie EMBRACA präsentiert. Das Studiendesign unterschied sich von der OlympiAD-Studie lediglich in der Art der verfügbaren Vergleichstherapien: In EMBRACA war neben Capecitabin, Eribulin und Vinorelbin auch Gemcitabin als Monotherapie im Kontrollarm erlaubt. Bezüglich des tatsächlich eingeschlossenen Patientinnenkollektivs ergaben sich folgende Unterschiede: In EMBRACA wurden mehr Patientinnen, die in der metastasierten Situation chemo-naiv waren und mehr Hormonrezeptor-positive Patientinnen eingeschlossen als in OlympiAD.

EMBRACA ist eine für alle Endpunkte positive Studie: Talazoparib reduzierte das Risiko für Progression oder Tod um 46% (HR 0,54; 95%CI 0,41–0,71). Das mediane PFS verlängerte sich signifikant von 5,6 auf 8,6 Monate (Abb. 2). Die Gesamt-Ansprechrates konnte mehr als verdoppelt werden (von 27,2% auf 62,6%). Die Effektivitätssteigerung blieb in den klinisch relevanten Subgruppen signifikant: Art der BRCA-Mutation, Hormonrezeptor-Status, Vorliegen von Hirnmetastasen ja/





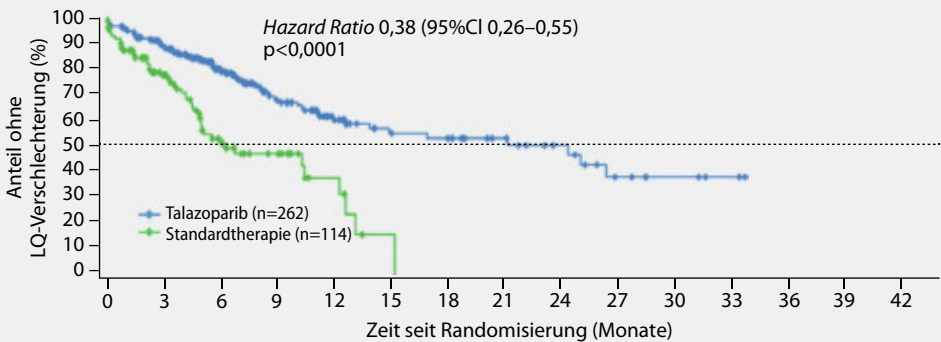
**Patientinnen**

Talazoparib	287	229	148	91	55	42	29	23	16	12	5	3	1	0	0
Standard	144	68	34	22	9	8	4	2	2	1	0	0	0	0	0

**Abbildung 2:** Krankheitsfreies Überleben in der EMBRACA-Studie. Adaptiert nach [9].

nein, viszerale Metastasierung ja/nein, krankheitsfreies Intervall zwischen initialer Diagnose und Metastasierung weniger oder mehr als 12 Monate, Anzahl der vorhergehenden Chemotherapien.

Hervorzuheben ist, dass sowohl die qualitativen als auch die quantitativen Unterschiede im beobachteten Nebenwirkungsspektrum zugunsten des PARP-Inhibitors Talazoparib ausfielen: Die meisten Grad-3/4-Toxizitäten von Talazoparib sind hämatologische Laborveränderungen (Anämie, Neutropenie, Thrombopenie) ohne begleitende klinische Symptomatik. Die klinisch relevanten hochgradigen nicht-hämatologischen Nebenwirkungen wie Alopezie, Hand-Fuß-Syndrom,



**Patientinnen**

Talazoparib	262	212	139	78	44	28	26	20	14	7	4	2	0	0	0
Standardtherapie	114	64	30	17	6	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0

**Abbildung 3:** Zeit bis zur klinisch bedeutsamen Verschlechterung der Lebensqualität, gemessen anhand des EORTC-QLQ-C30-Fragebogens in der EMBRACA-Studie. Adaptiert nach [9].



# Individualisierte (neo-)adjuvante Therapie

RACHEL WÜRSTLEIN, NADIA HARBECK

- 1 Einleitung** \_\_\_\_ 35
  
- 2 Was ist neu?** \_\_\_\_ 36
  - 2.1 Neoadjuvanz \_\_\_\_ 36
  - 2.2 Adjuvanz \_\_\_\_ 41
  - 2.3 Post-Neoadjuvanz \_\_\_\_ 45
  
- 3 Fazit** \_\_\_\_ 46
  
- 4 Literatur** \_\_\_\_ 47



# 1 Einleitung

Die Therapie des primären Mammakarzinoms ist durch die Vielfalt individueller Einflussfaktoren deutlich komplexer geworden. Insbesondere die Festlegung des ersten Behandlungsschritts sowohl lokaltherapeutisch/operativ als auch systemisch und die optimale Sequenz der Behandlungsschritte hängen von vielen Einzelheiten ab: Diese betreffen die Patientin (Alter, Menopausenstatus, soziales Umfeld, Mobilität, Familienstand, Komorbiditäten, Komedikationen), das Tumorstadium (klinisch/bildgebend eingeschätzte Größe des Tumors, gegebenenfalls Multizentrität/-fokalität, bilaterale Therapieindikation, Nodalstatus), die Abklärung bei Rezidivrisiko/Verdacht auf Fernmetastasierung sowie die Tumorbiologie (in der Regel gewonnen aus der Biopsie: Tumortyp, *Grading*, Proliferation, Hormonrezeptorstatus, HER2-Status). Dazu kommen gegebenenfalls Erkenntnisse aus bekanntem oder bestimmtem BRCA-Status sowie die Beurteilung des Tumoransprechens unter Therapie/Neoadjuvanz, wie beispielsweise die klinische pCR (pathologische komplette Remission). Hinzu kommt, dass die Abgrenzung neoadjuvant versus adjuvant durch adaptierte Therapieregime oder Post/Neoadjuvanz-Therapiekonzepte zunehmend fließend wird. Risikoadaptierte Strategien der Eskalation und Deeskalation von bisher definierten Standardregimen ergänzen das Spektrum.

Die interdisziplinäre Tumorkonferenz vor dem ersten Therapie-schritt nach sorgfältiger Anamnese, Untersuchung und erweiterter Diagnostik ist obligater Bestandteil eines individuellen lokaltherapeutischen sowie medikamentösen Behandlungskonzepts. Dieser Vorschlag kann dann abgestimmt werden mit den persönlichen Präferenzen oder Wünschen der Patientin. Diese zunehmende Individualisierung der Therapiekonzepte erfordert hohe klinische Erfahrung und onkologische Expertise, wie sie in unseren Netzwerken gewährleistet wird. Wo immer möglich sollten eine Studienteilnahme in den aktuellen diagnostischen, operativen und systemtherapeutischen Angeboten erwogen und auch Registerstudien genutzt werden. Das Netzwerk des TZM ist hier ein Beispiel für regionale und überregionale Kooperation und den Erfolg der großen deutschen Studiengruppen. Die Indikationsstellung erfolgt nach dem folgenden Therapiealgorithmus (Abb. 1) [7]:

Die Bedeutung der in Deutschland seit Langem leitliniengerecht etablierten Neoadjuvanz (siehe jährliche AGO-Empfehlungen [www.ago-online.de](http://www.ago-online.de)) wurde 2017 durch die Abstimmung des St.-Gallen-Panels bestärkt. Der St.-Gallen-Konsensus hat ganz klar das neoadjuvante Vorgehen als Standard bei tripelnegativem (TNBC) und HER2-positivem Mammakarzinom ab Stadium II festgelegt. Diese Präferenz ist schon seit Längerem in den AGO-Empfehlungen festgeschrieben (Tab. 1).

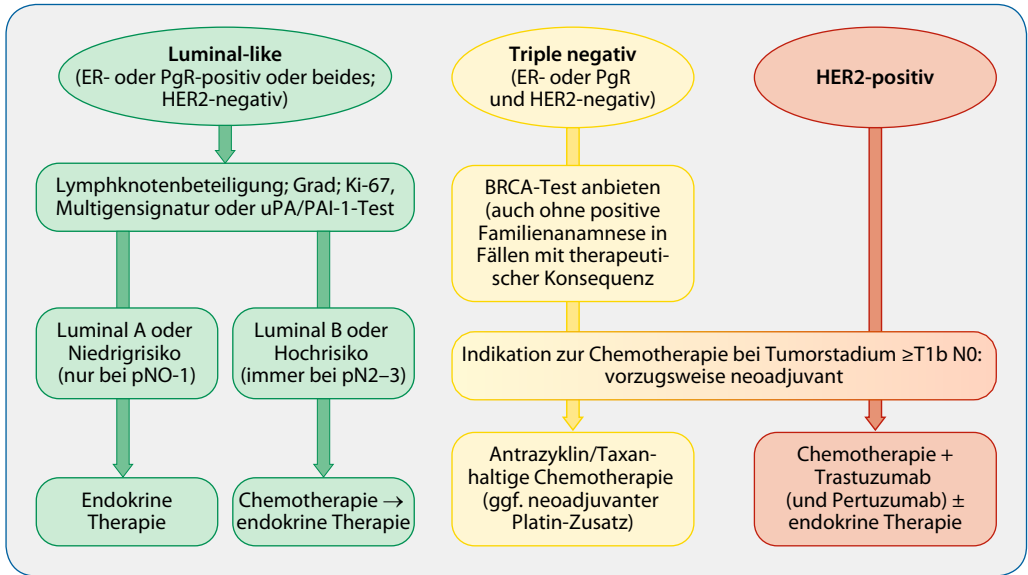


Abbildung 1: Therapiealgorithmus primäres, nicht metastasiertes Mammakarzinom. Adaptiert nach [7].

## 2 Was ist neu?

### 2.1 Neoadjuvant

#### 2.1.1 Tripelnegatives Mammakarzinom (TNBC)

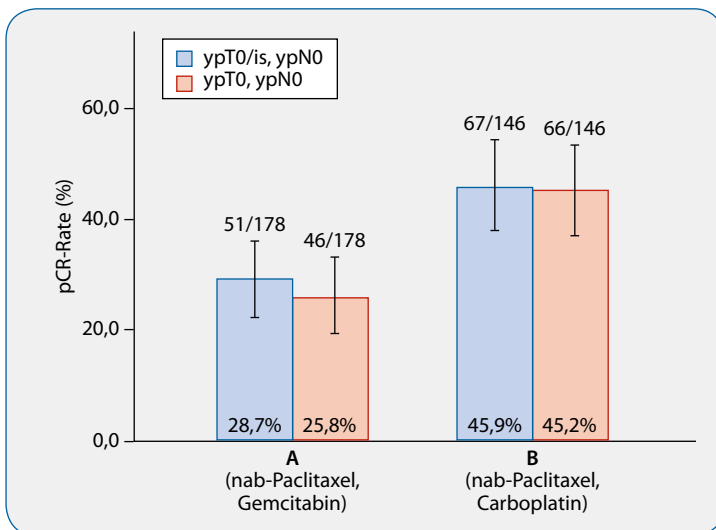
Im Bereich des TNBC zeigen aktuelle Studienergebnisse klar den Trend zur Therapieintensivierung durch Hinzunahme neuer Substanzen. Beispiele für Erfolge bei der Steigerung der pCR-Rate und ein damit einhergehendes verbessertes Überleben der Patientinnen sind die Publikationen aus ADAPT und GearSepto.

In der ADAPT-TN-Studie konnten Gluz et al. [3] eine pCR-Rate von 45,9% mit der Kombinationstherapie von nab-Paclitaxel 125 mg/m<sup>2</sup> plus Carboplatin AUC2 d1,8 q3w über 4 Zyklen zeigen. Ein frühes Ansprechen war prädiktiv, die Carboplatin-haltige Therapiekombination war dem Vergleichsarm mit nab-Paclitaxel plus Gemcitabin mit einer pCR-Rate von 28,7% signifikant überlegen ( $p=0,002$ ) (Abb. 2).

Aktuelle Daten zu GearSepto wurden in San Antonio 2017 präsentiert [13]. Es liegen bereits publizierte Daten für die signifikante Erhöhung der pCR-Rate zugunsten nab-Paclitaxel im Anthrazyklin/Taxan-haltigen Schema vor (29% versus 38%) [17], neu gezeigt wurden jetzt die 5-Jahres-Daten für das DFS. Wir sehen eine signifikante Verbesserung des DFS durch den Einsatz von nab-Paclitaxel versus Paclitaxel (HR 0,69;  $p=0,0044$ ) mit ähnlichem Effekt sowohl bei TNBC als auch bei HR+/HER2-. Die pCR-Verbesserung korreliert somit mit signifikantem DFS-Benefit, und Patient ohne pCR haben mit nab-Paclitaxel

**Tabelle 1:** Subtyp-spezifische Strategien zur neoadjuvanten Systemtherapie. Adaptiert nach [www.ago-online.de](http://www.ago-online.de).

Strategie	AGO-Bewertung
Wenn die Indikation zur Chemotherapie aufgrund der Tumorbiologie gegeben ist, sollte eine neoadjuvante Therapie erwogen werden	++
Hormonrezeptor-positiv/HER2-negativ mit „niedrigem Risiko“	
Endokrine Therapie ohne Chemotherapie	++
Hormonrezeptor-positiv/HER-negativ mit „hohem Risiko“	
Konventionell dosierte AT-basierte Chemotherapie	++
Dosisdichte, dosis-intensivierte Chemotherapie bei großer Tumorlast	+
Anschließend endokrine Therapie	++
HER2-positives Mammakarzinom	
Trastuzumab (plus Pertuzumab neoadjuvant) plus	++
Sequenzielles AT-basiertes Regime mit simultaner Gabe von Taxan und Trastuzumab	++
Anthrazyklin-freie, Platin-haltige Therapie	+
Anthrazyklin-freie, Taxan-haltige Therapie bei niedriger Tumorlast	+
Dosisdichte, dosis-intensivierte Chemotherapie bei großer Tumorlast	+
Tripelnegatives Mammakarzinom (TNBC)	
Konventionell dosierte AT-basierte Chemotherapie	++
Dosisdichte, dosis-eskalierte Chemotherapie	+
Neoadjuvante Platin-haltige Chemotherapie	+



**Abbildung 2:** pCR-Raten in der ADAPT-TN-Studie. Adaptiert nach [3].





# Neue operative Daten zum Ovarialkarzinom

ALEXANDER BURGES

- 1 Einleitung \_\_\_\_ 67
- 2 Update Operation nach Primärdiagnose \_\_\_\_ 67
- 3 Update Operation im Rezidiv \_\_\_\_ 69
- 4 Ausblick \_\_\_\_ 69
- 5 Literatur \_\_\_\_ 70



# 1 Einleitung

Pro Jahr erkranken mehr als 7000 Frauen in Deutschland an einem malignen Tumor der Eierstöcke, der Eileiter oder dem Müller-Epithel des Peritoneums. Die Sterberate beträgt mehr als 7% [14].

Voraussetzung für einen kurativen Ansatz ist die makroskopisch komplette Resektion des Tumors im primären operativen Eingriff. Denn der Zusammenhang von postoperativem Tumorrest und Überleben konnte bereits 1975 von Griffiths et al. demonstriert werden [5]. Die Korrelation zwischen postoperativem Tumorrest und verkürztem Gesamtüberleben wurde auch durch viele andere Arbeiten bestätigt [1, 2, 4]. Neben Alter und Allgemeinzustand der Patientin sowie Tumorstadium und präoperativer Aszitesmenge gilt das Erzielen der makroskopischen Tumorfreiheit als wichtigster Prognosefaktor für das Überleben von Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom; entsprechend lautet auch die Empfehlung der aktuellen S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren vom November 2017 [10] (Tab. 1).

## TZM Essential

Alter, Allgemeinzustand, Tumorstadium, präoperative Aszitesmenge und postoperativer Tumorrest sind unabhängige Prognosefaktoren für das Überleben von Patientinnen mit Ovarialkarzinom.

# 2 Update Operation nach Primärdiagnose

Für die operative Primärtherapie des Ovarialkarzinoms galt in den letzten Jahren, dass durch maximale multiviszeralchirurgische Entfernung des makroskopisch sichtbaren Tumors **und** Durchführung einer systematischen pelvinen und paraaortalen Lymphonodektomie (LNE) das Gesamtüberleben der Patientinnen entscheidend beeinflusst werden kann. Diese chirurgische Therapie stellt den wichtigsten, direkt durch den Therapeuten zu beeinflussenden Prognosefaktor dar. In diesem Zusammenhang waren die Studiendaten zur Frage der Wertigkeit der Lymphonodektomie jedoch uneinheitlich. Die Publikation der Daten von der Gruppe um Benedetti Panici im Jahr 2005 [12] zeigte eine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens für Patientinnen, bei denen ein Tumorrest bis zu 1 cm bei der Debulking-Operation verbleiben musste und die einer systematischen pelvinen und paraaortalen

	Konsensbasierte Empfehlung
7.6.	Das Ziel der Primäroperation bei einem fortgeschrittenen Ovarialkarzinom soll eine makroskopisch vollständige Resektion sein.
7.7.	Multiviszerale Resektionen sollen dann zum Einsatz kommen, wenn dadurch eine Komplettresektion (makroskopisch tumorfrei) erreicht werden kann oder eine Obstruktion damit beseitigt werden kann und seitens der Patientin keine Kontraindikationen bestehen.

**Tabelle 1:** S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren. Adaptiert nach [10].

LNE unterzogen wurden. Der Anteil der Patientinnen in dieser Studie, die makroskopisch komplett tumorfrei operiert wurden, war allerdings mit 37% relativ gering, sodass die Frage des Effekts der systematischen pelvinen und paraaortalen LNE auf intraabdominal makroskopisch tumorfrei operierte Patientinnen bisher nicht abschließend beantwortet werden konnte.

Daher wurde im Rahmen der Studie *Lymphadenectomy In Ovarian Neoplasms*, AGO-OVAR OP.3 (LION), einer von der AGO-Studiengruppe geleiteten internationalen, prospektiv randomisierten, operativen Studie [7], der Stellenwert der systematischen pelvinen und paraaortalen LNE beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom untersucht. Insgesamt 1385 Patientinnen mit Verdacht auf Ovarialkarzinom wurden registriert und anschließend mit dem Ziel der makroskopischen Kompletresektion operiert. In den Fällen, in denen

- ein FIGO-Stadium IIB–IV vorlag,
- eine makroskopische Tumorfreiheit erzielt werden konnte und
- die Lymphknoten sowohl klinisch wie auch in der präoperativen Bildgebung unauffällig erschienen,

erfolgte noch intraoperativ die Randomisierung in zwei Gruppen. Im Therapiearm erhielten die Patientinnen eine systematische pelvine und paraaortale LNE, im Kontrollarm keine LNE. Von den 1385 Patientinnen konnten 650 randomisiert und entsprechend operiert werden. Die Qualität der Studie spiegelt sich in den sehr guten operativen Ergebnissen wider:

- Die mediane Operationszeit betrug 340 Minuten (mit LNE) beziehungsweise 280 Minuten (ohne LNE).
- Das mediane Gesamtüberleben (OS) der Gesamtkohorte betrug 67,2 Monate,
- das progressionsfreie Überleben (PFS) 25,5 Monate.

Im Median wurden in der LNE-Gruppe 57 Lymphknoten entfernt, was ebenfalls als Hinweis auf die gute operative Validität der Studie zu werten ist. Allerdings konnten beim Vergleich der Überlebensdaten mit 65,5 versus 67,2 Monate für das OS und 25,5 Monate für das PFS in beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Therapiearmen gezeigt werden, obwohl bei 56% der Patientinnen in der histologischen

Aufarbeitung subklinische Lymphknotenmetastasen nachweisbar waren. Die Durchführung einer LNE führte zudem signifikant häufiger zu perioperativen Komplikationen und die 60-Tages-Mortalitätsrate lag mit 3,1% im Vergleich zu 0,9% im LNE-Arm signifikant höher. Auf Basis dieser Daten sollte daher bei Patientinnen mit fortgeschrittenem, peritoneal metastasiertem Ovarialkarzinom zukünftig im Falle von klinisch unauffälligen Lymphknoten nach makroskopischer kompletter intraabdomineller Tumorektomie auf eine Lymphonodektomie verzichtet werden.

#### ZYM Essential

Bei Patientinnen mit fortgeschrittenem, peritoneal metastasiertem Ovarialkarzinom soll nach erfolgreicher Operation (= ohne intraabdominalen Tumorst) keine systematische pelvine und paraaortale Lymphonodektomie (LNE) durchgeführt werden, wenn die Lymphknoten nach intraoperativer retroperitonealer Exploration als klinisch unauffällig eingeschätzt werden.

### 3 Update Operation im Rezidiv

In der Rezidivsituation ist die Datenlage zur Wertigkeit eines radikalen operativen Vorgehens deutlich weniger valide als in der primären Situation. Die Studie DESKTOP III (AGO-OVAR OP.4), eine internationale Phase-III-Studie der AGO-Studiengruppe, untersuchte den Stellenwert der zytoreduktiven Operation bei Erstdiagnose eines Platin-sensiblen Ovarialkarzinomrezidivs [3]. Basierend auf den eigenen Vorarbeiten der umfangreichen DESKTOP-Serie [6, 8] wurden insgesamt 408 Patientinnen (positiver AGO-Score: Komplettresektion bei Primäroperation, guter Allgemeinzustand, Aszites  $\leq 500$  ml) in die Studie eingeschlossen und randomisiert. Eine Kohorte wurde einer zytoreduktiven Operation mit dem Ziel der maximalen Tumorresektion unterzogen und erhielt anschließend eine Platin-haltige Chemotherapie. Patientinnen in der zweiten Kohorte wurden nicht operiert, sondern erhielten unmittelbar eine Platin-haltige Chemotherapie. Wie schon bei der LION-Studie [7] war auch in der DESKTOP-III-Studie die operative Qualität sehr hoch. Bei einer medianen Operationszeit von 220 Minuten konnte bei 72,5% der operierten Patientinnen eine makroskopische Komplettresektion erzielt werden. Die Komplikationsraten waren insgesamt sehr niedrig, wie sich exemplarisch in der niedrigen Re-Laparotomie-Rate von 3,2% zeigt. Bezüglich des PFS ergab sich ein signifikanter Vorteil von 5,6 Monaten (19,6 versus 14,0 Monate; HR 0,66; 95%CI 0,52–0,83;  $p < 0,001$ ) für operierte Patientinnen. Beim Gesamtüberleben lässt sich derzeit noch kein Unterschied zeigen.

Nach den bisher vorliegenden Daten der DESKTOP-III-Studie scheinen Patientinnen mit Platin-sensiblen Rezidiv von der Operation nur dann zu profitieren, wenn mit ihr eine makroskopisch komplette Resektion des Tumors gelingt. Die Ergebnisse zeigen, dass eine entsprechende Patientenselektion zum Beispiel mithilfe des AGO-Scores möglich ist. Eine Operation sollte in einem entsprechend spezialisierten gynäkologisch-onkologischen Zentrum durchgeführt werden. Auch wenn bisher noch keine Bestätigung eines Überlebensvorteils in der DESKTOP-III-Studie nachweisbar ist (Daten zum Gesamtüberleben werden erst 2020 erwartet), helfen diese Daten dennoch entscheidend bei der Beratung der Patientinnen und unterstützen die Diskussion einer möglichen operativen Therapie beim Platin-sensiblen Rezidiv des Ovarialkarzinoms.

---

#### **TZM Essential**

Die makroskopisch komplette Tumorresektion hat bei Patientinnen mit Platin-sensiblen Ovarialkarzinomrezidiv einen signifikanten positiven Einfluss auf das progressionsfreie Überleben. Für eine Aussage zum Gesamtüberleben ist es derzeit noch zu früh, abschließende Ergebnisse dazu werden 2020 erwartet.

---

### 4 Ausblick

Die international positive Wahrnehmung der operativen Studien aus Deutschland wird auch dadurch deutlich, dass die derzeit rekrutierende operative Studie TRUST (*Trial on Radical Upfront Surgical Therapy*;

AGO-OVAR OP.7) im Rahmen der Sitzung *trials in progress* während der ASCO-Jahrestagung 2017 in Chicago Erwähnung fand. Diese von Deutschland aus geleitete operative Phase-III-Studie vergleicht die radikale Primär-Operation, gefolgt von Chemotherapie, mit der Intervall-Operation nach neoadjuvanter Chemotherapie (NACT) [11].

Es gibt derzeit zwei bereits publizierte wichtige Studien zur Frage der NACT beim Ovarialkarzinom: eine Studie der EORTC-Studien-gruppe [13] und die CHORUS-Studie [9]. Beiden Studien liegt das Problem zugrunde, dass trotz formal hoher Evidenz der Effekt der operativen Therapie nicht verlässlich beurteilt werden kann [12]. Beide Studien haben zwar keinen Unterschied im Gesamtüberleben abhängig vom Zeitpunkt der Operation feststellen können, gleichzeitig wurden nach NACT eine erhöhte Kompletresektionsrate sowie eine geringere Morbidität und Mortalität nachgewiesen. Die Studienautoren kommen daher zu dem Schluss, dass NACT mit anschließender Operation einerseits und der Ansatz der primären radikalen Operation mit anschließender Chemotherapie andererseits vergleichbar sind. Die Überlebenszahlen beider NACT-Studien sind allerdings, verglichen mit anderen internationalen Studien, erschreckend niedrig: In CHORUS betrug das mediane OS 23 Monate [9], in der EORTC-Studie 29 Monate [13]. Aus diesem Grund initiierten operativ tätige Zentren die TRUST-Studie, denn nach ihrer Interpretation muss die operative Qualität in CHORUS und der EORTC-Studie als so schlecht angesehen werden, dass von einer „radikalen Operation“ nicht ausgegangen werden kann. Auch die Ergebnisse hinsichtlich der Vergleichbarkeit von primärer Operation plus adjuvanter Chemotherapie versus neoadjuvanter Chemotherapie und sich anschließender Operation halten sie nicht für belastbar. Weitere studienrelevante Informationen sind abrufbar unter [www.ago-ovar.de](http://www.ago-ovar.de).

## 5 Literatur

- [1] Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, et al. (2002) Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 20(5):1248–59.
- [2] du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, et al. (2009) Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer* 115(6):1234–44.
- [3] du Bois A, Vergote I, Ferron G, et al. (2017) Randomized controlled phase III study evaluating the impact of secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: AGO DESKTOP III/ENGOT ov20. *J Clin Oncol* 35 (suppl; abstr 5501).

- [4] Eisenkop SM, Friedman RL, Wang HJ (1998) Complete cytoreductive surgery is feasible and maximizes survival in patients with advanced epithelial ovarian cancer: a prospective study. *Gynecol Oncol* 69(2):103–8.
- [5] Griffiths CT (1975) Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian carcinoma. *Natl Cancer Inst Monogr* 42:101–4.
- [6] Harter P, du Bois A, Hahmann M, et al. (2006) Surgery in recurrent ovarian cancer: the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) DESKTOP OVAR trial. *Ann Surg Oncol* 13(12):1702–10.
- [7] Harter P, Sehouli J, Lorusso D, et al. (2017) LION: Lymphadenectomy in ovarian neoplasms – A prospective randomized AGO study group led gynecologic cancer intergroup trial. *J Clin Oncol* 35 (15 suppl): 5500–5500.
- [8] Harter P, Sehouli J, Reuss A, et al. (2001) Prospective validation study of a predictive score for operability of recurrent ovarian cancer: the Multi-center Intergroup Study DESKTOP II. A project of the AGO Kommission OVAR, AGO Study Group, NOGGO, AGO-Austria, and MITO. *Int J Gynecol Cancer* 21(2):289–95.
- [9] Kehoe S, Hook J, Nankivell M, et al. (2015) Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 386(9990):249–57.
- [10] Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) (2016) S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 2.0, AWMF-Registernummer: 032/035OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Ovarialkarzinom.61.0.html>, Zugriff am 14.12.2017.
- [11] Mahner S, Heitz F, Burges A, et al. (2017) TRUST: Trial of radical upfront surgical therapy in advanced ovarian cancer (ENGOT ov33/AGO-OVAR OP7). *J Clin Oncol* 35 (suppl; abstr TPS5602).
- [12] Panici PB, Maggioni A, Hacker N, et al. (2005), Systematic aortic and pelvic lymphadenectomy versus resection of bulky nodes only in optimally debulked advanced ovarian cancer: a randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 97(8):560–6.
- [13] Vergote I, Tropé CG, Amant F, et al. (2010) Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 363(10):943–53.
- [14] Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (2016) Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. Robert Koch-Institut (Hrsg) doi: 10.17886/rkipubl-2016-014.





# PARP-Inhibitoren in der Therapie des Ovarialkarzinoms

ANDREAS SCHNELZER

- 1 **Einleitung** \_\_\_\_ 75
- 2 **Wirkungsweise von PARP-Inhibitoren** \_\_\_\_ 75
- 3 **Studienergebnisse zu PARP-Inhibitoren** \_\_\_\_ 76
  - 3.1 Studienergebnisse zu Olaparib \_\_\_\_ 77
  - 3.2 Studienergebnisse zu Niraparib \_\_\_\_ 79
  - 3.3 Studienergebnisse zu Rucaparib \_\_\_\_ 80
  - 3.4 Nebenwirkungsprofile von PARP-Inhibitoren \_\_\_\_ 85
- 4 **Ausblick** \_\_\_\_ 86
- 5 **Zusammenfassung** \_\_\_\_ 87
- 6 **Literatur** \_\_\_\_ 88

# Colloquium Onkologie

Die Buchreihe für  
onkologisch tätige Ärzte  
in Klinik und Praxis



Onkologisches Wissen, evidenzbasiert selektiert  
und stets aktuell aufbereitet: Das ist **Colloquium Onkologie**,  
die unverzichtbare Buchreihe für alle Ärzte, die onkologisch  
tätig sind.

Weitere Informationen zu verfügbaren Ausgaben erhalten Sie bei

LUKON Verlagsgesellschaft mbH  
Landsberger Straße 480 a  
81241 München  
089 - 820 737 - 0  
info@Lukon.de  
www.Lukon.de

**LUKON**  
GesundheitsKommunikation

# 1 Einleitung

In Deutschland erkranken jährlich etwa 7500 Frauen an einem Ovarialkarzinom. Ungefähr 3000 Frauen pro Jahr erfüllen die Kriterien eines rezidivierenden, Platin-sensiblen *high-grade* serösen, epithelialen Ovarialkarzinoms (HGS-OC). Seit den Daten der AGO-TR1-Studie, die erstmalig auf der ASCO-Jahrestagung 2016 von Philipp Harter vorgestellt wurden [5], weiß man, dass bei 28,1% der Frauen mit einem Platin-sensiblen HGS-OC eine BRCA1- oder BRCA2-Mutation vorliegt. BRCA1/2-Mutationen werden heute bereits in der Primärsituation als prädiktive und prognostische Marker für die medikamentöse Therapie beim Ovarialkarzinom herangezogen. Im Vergleich zu Patientinnen ohne Mutationsnachweis weisen Patientinnen mit BRCA1/2-Mutation ein verlängertes 5-Jahres-Gesamtüberleben auf: 44% beziehungsweise 52% der BRCA1- beziehungsweise BRCA2-Mutationsträgerinnen im Vergleich zu 36% ohne Mutationsnachweis [1]. Auch ihr rezidivfreies Überleben ist gegenüber Patientinnen mit BRCA-Wildtyp-Tumoren verlängert [9].

Neuesten Daten zufolge profitieren allerdings auch nicht-BRCA1/2-mutierte Patientinnen von einer PARP-Inhibitor-Therapie. Aus der AGO-TR1-Studie konnte auf der ASCO-Jahrestagung 2017 berichtet werden, dass 58% der BRCA-Wildtyp-Patientinnen anhand von Genveränderungen als BRCA-like, also BRCA-ähnlich klassifiziert werden. Als ursächlich wurden beispielsweise Mutationen in Rad51C/D, BRIP1, ATM, PALB2 oder in anderen HRD-Genen identifiziert, die eine HRD (*Homologous Repair Deficiency*), also einen Defekt in der Fähigkeit zur homologen Rekombination aufweisen. Man spricht in diesem Zusammenhang auch von *BRCAness*, also BRCA-Ähnlichkeit [14].

## 2 Wirkungsweise von PARP-Inhibitoren

In jeder Zelle kommt es nicht selten zu Einzelstrangbrüchen in der DNA. Diese können durch das Enzym PARP1 (Poly[ADP-Ribose]-Polymerase 1) repariert werden. Selektive PARP-Inhibitoren gegen PARP1, PARP2 oder PARP3 blockieren diesen Reparaturmechanismus. In der Folge kommt es beim nächsten Replikationsvorgang zu Doppelstrangbrüchen, die in gesunden Zellen über den Mechanismus der homologen Rekombination repariert werden können. In BRCA1/2-mutierten Zellen fehlt diese Möglichkeit der homologen Rekombination jedoch. Sie werden deshalb als HR-defizient (*homologous recombination repair deficient*, kurz HRD-positiv) bezeichnet. In der Folge sterben die betroffenen Zellen ab (Abb. 1).

Die Platin-Sensibilität eines Tumors korreliert mit dem Nachweis einer HRD. In diesem Beitrag werden die Daten der 3 PARP-Inhibitoren Olaparib, Niraparib und Rucaparib besprochen (Tab. 1).

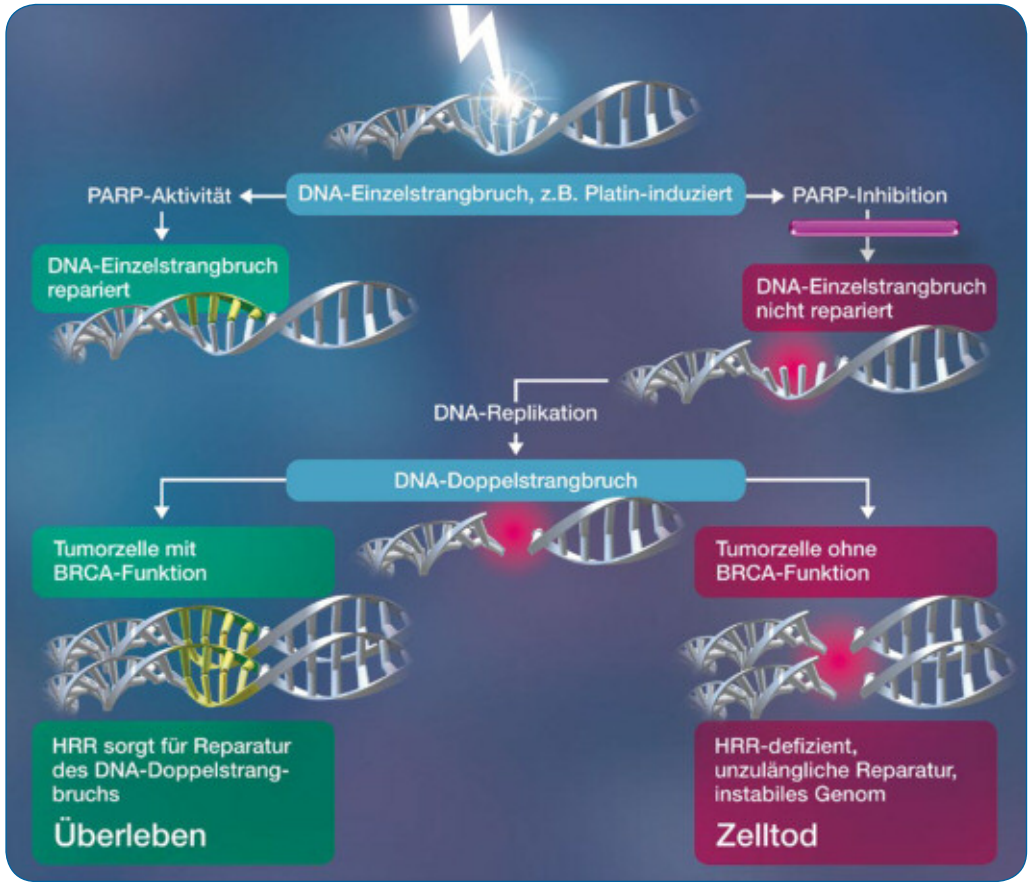


Abbildung 1: Synthetische Letalität durch PARP-Inhibition. *HRR homologous recombination repair*.

### 3 Studienergebnisse zu PARP-Inhibitoren

Olaparib (Lynparza<sup>®</sup>, Hersteller AstraZeneca) ist ein selektiver PARP1/2-Inhibitor, der 2015 als erstes Präparat seiner Klasse in Europa eine Zulassung erhielt. Olaparib wird in der Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit *high-grade* serösem, epithelalem Ovarialkarzinom einschließlich Eileiterkarzinom oder Peritonealkarzinom angewendet. Voraussetzung ist, dass in der Keimbahn oder somatisch eine BRCA1- oder BRCA2-Mutation vorliegt und der Tumor vollständig oder partiell auf eine Platin-basierte Chemotherapie angesprochen hat.

Die Zulassung in den USA weicht deutlich von der europäischen Zulassung ab. Dort ist Olaparib zugelassen als Monotherapie für Patientinnen ab der 4. Behandlungslinie, die nach 3 oder mehr Chemotherapielinien einen Progress haben und bei denen eine BRCA1/2-Keimbahnmutation nachgewiesen ist. Für deutsche Patientinnen kann

**Tabelle 1:** Charakteristika von PARP-Inhibitoren. In Deutschland sind aktuell nur Olaparib und Niraparib verfügbar.

Studie 19 [17]	SOLO2 [13]	NOVA [16]	ARIEL 3 [2]
Olaparib	Olaparib	Niraparib	Rucaparib
Phase II	Phase III	Phase III	Phase III
Erhaltungstherapie nach Platin-haltiger Chemotherapie	Erhaltungstherapie nach Platin-haltiger Chemotherapie	Erhaltungstherapie nach Platin-haltiger Chemotherapie	Erhaltungstherapie nach Platin-haltiger Chemotherapie
BRCA-Mutation (Keimbahn/somatisch)	BRCA-Mutation (Keimbahn)	Unabhängig von BRCA1/2-Mutation	Unabhängig von BRCA1/2-Mutation
≥2 Platin-haltige Vortherapien	≥2 Platin-haltige Vortherapien	≥2 Platin-haltige Vortherapien	≥2 Platin-haltige Vortherapien
Therapieansprechen (PR, CR) als Voraussetzung	Therapieansprechen (PR, CR) als Voraussetzung	Therapieansprechen (PR, CR) als Voraussetzung	Therapieansprechen (PR, CR) als Voraussetzung
2-mal 400 mg 50-mg-Kapseln (2-mal 8 Kapseln)	2-mal 300 mg 150-mg-Tabletten (2-mal 2 Tabletten)	1-mal 300 mg 100-mg-Tabletten (1-mal 3 Tabletten)	2-mal 600 mg 300-mg-Tabletten (2-mal 2 Tabletten)

die Kostenübernahme in dieser Indikation bei der zuständigen Krankenkassenversicherung beantragt werden. Aussichten auf Bewilligung bestehen, wenn keine anderen Therapien zur Verfügung stehen.

Am 16. November 2017 hat die EMA in Europa mit Niraparib (Zejula®, Hersteller TESARO Bio) einen zweiten PARP1/2-Inhibitor zur Therapie des Platin-sensiblen, *high-grade* serösen Ovarialkarzinomrezidivs im Sinne einer Erhaltungstherapie zugelassen. Der entscheidende Unterschied zur Zulassung von Olaparib besteht in der Möglichkeit, auch Patientinnen ohne BRCA1/2-Mutation zu behandeln. In den USA hat die FDA die Zulassung von Niraparib bereits im März 2017 erteilt.

#### TZM Essential

Die Gabe von PARP-Inhibitoren führt bei Patientinnen mit einem Platin-sensiblen, *high-grade* serösen Ovarialkarzinomrezidiv nach Ansprechen auf eine Platin-haltige Chemotherapie zu einer hochsignifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens.

## 3.1 Studienergebnisse zu Olaparib

### 3.1.1 Studie 19

Grundlage für die Zulassung des ersten PARP-Inhibitors waren die Daten von Ledermann et al. [6] aus einer Phase-II-Studie (Studie 19). 265 Patientinnen mit einem Platin-sensiblen Ovarialkarzinomrezidiv wurden nach erfolgreicher Platintherapie in dieser Studie behandelt. 136 erhielten den oralen PARP-Inhibitor Olaparib in der in Deutschland verfügbaren Kapselform und 129 ein Placebo. Obwohl es sich um eine Phase-II-Studie mit nur geringer Patientinnenzahl handelte, überzeugten die Daten fundamental, sodass die Studienergebnisse zur Zulassung von Olaparib führten. Die mit 2-mal 400 mg Olaparib (2-mal