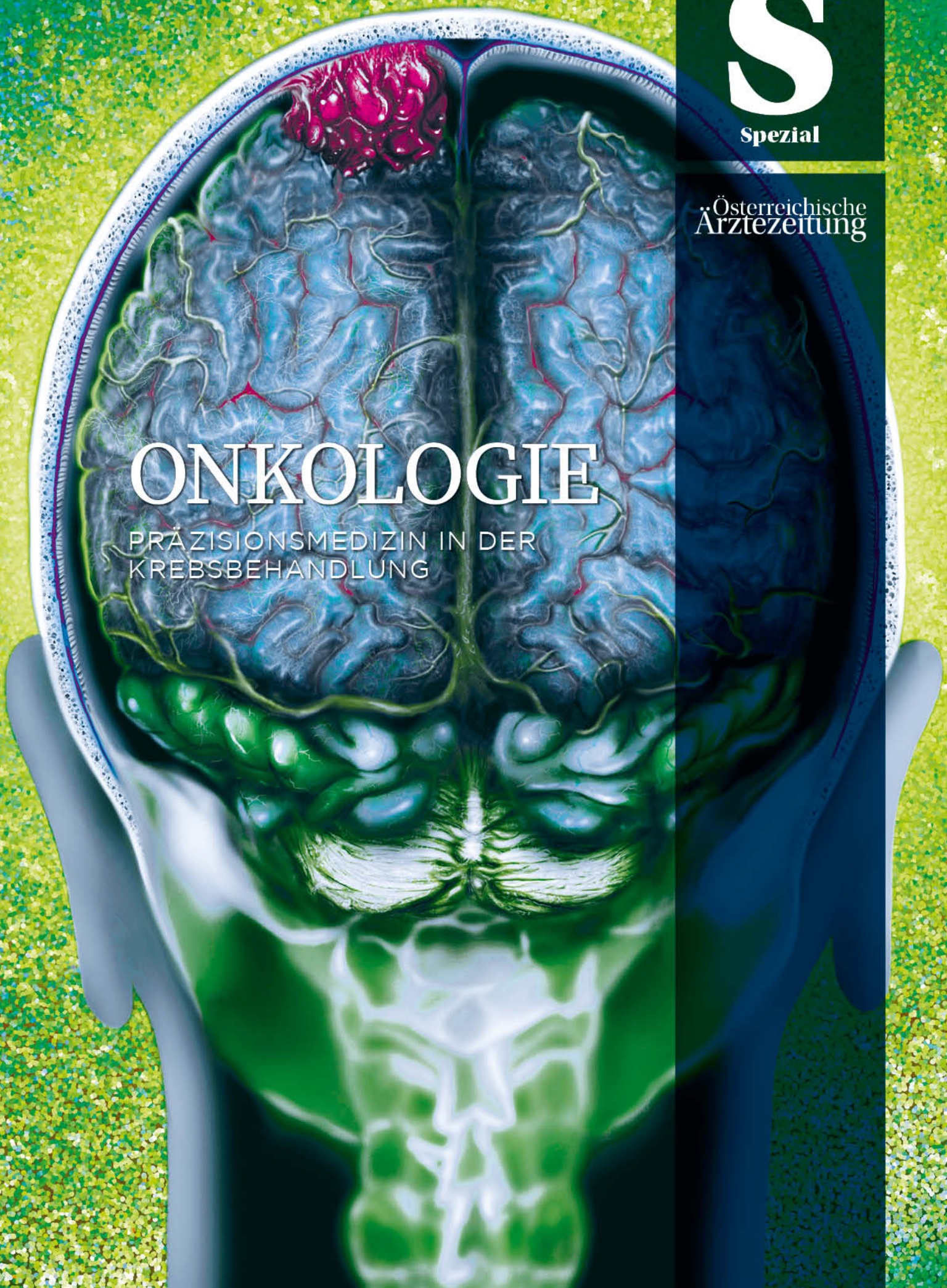
S
Spezial
Österreichische Ärztezeitung

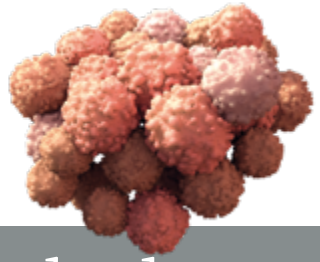


ONKOLOGIE

PRÄZISIONSMEDIZIN IN DER KREBSBEHANDLUNG

Highlights vom ESMO Kongress 2021

Experten berichten über ihre persönlichen Highlights vom ESMO Kongress 2021. *Seite 44*

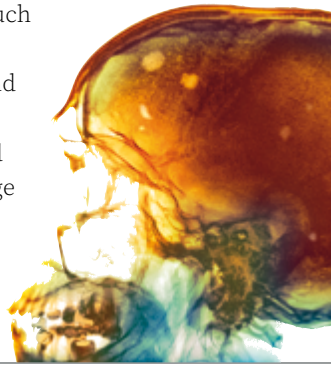


Management von Tumorschmerzen

Frühzeitiges Erkennen und Behandeln von Tumorschmerzen hat an Bedeutung gewonnen. Eine absolute Schmerzfreiheit wird zwar nur selten erreicht, dennoch sollte versucht werden, eine Schmerzerleichterung zu ermöglichen. *Seite 68*

Multiples Myelom

Dank neuer Therapiemöglichkeiten weist das Multiple Myelom zunehmend einen chronischen Verlauf auf. Auch in weit fortgeschrittenen und vorbehandelten Fällen sind Therapieerfolge mittlerweile möglich. *Seite 10*



Inhalt

Editorial Univ. Prof. Dr. Matthias Preusser 5

NSCLC und SCLC
Neue therapeutische Standards 6

Multiples Myelom
Aktuelle und neue Therapiemöglichkeiten 10

Nierenzellkarzinom
Zahlreiche Therapieoptionen 14

Ovarialkarzinom
Update und Überblick 18

AML, CLL und CML
Neues aus der Leukämietherapie 23

Interview Ao. Univ. Prof. Dr. Thomas Brodowicz
Sarkome 30

Melanom
Neue Therapieoptionen 32

Mammakarzinom
Breites Spektrum an prädiktiven und prognostischen Faktoren 36

Prostatakarzinom
Individuelle Therapieoptionen 40

Highlights vom ESMO Kongress 2021 44

Kopf-Hals-Tumore
Neue Therapieoptionen 46

Präzisionsmedizin bei Hirntumoren
Neues bei Diagnose und Therapie 50

Krebs im oberen und unteren Gastrointestinaltrakt
Zahlreiche Therapieoptionen 54

Lymphome
Neue Therapiemöglichkeiten 58

Interview OÄ Priv. Doz. Dr. Sonia Vallet
Tumorkachexie 60

Nausea und Emesis
Antiemese bei medikamentöser Antitumortherapie 62

Supportivtherapie
Pharmakologisches Management von Tumorschmerzen 68

Impressum: Medieninhaber und Verleger: Verlagshaus der Ärzte GmbH, Nibelungengasse 13, A-1010 Wien, www.aerztezeitung.at, Tel.: +43 1 512 44 86-0 // **Auflage:** 32.800 Stück // **ÖÄZ Sonderausgabe** // **Wissenschaftliche Leitung:** Univ. Prof. Dr. Matthias Preusser // **Projektorganisation:** Dr. Sophie Fessl // **Anzeigenleitung Österreichische Ärztezeitung:** Bernhard Mitterhauser // **Senior Key Account:** Michaela Thenius // **Disposition:** Anna Hisch // **Grafik & Layout:** Nicole Neiger // Nachdruck und Wiedergabe, auch auszugsweise, nur mit schriftlicher Genehmigung der Verlagshaus der Ärzte GmbH // **Druck:** Ferdinand Berger & Söhne GmbH, A-3580 Horn // © Coverfoto: Science Photo Library/Keith Chambers; Foto Editorial: Felicitas Matern // **Mit freundlicher Unterstützung von:** AbbVie, Accord, Amgen, BMS, Celgene, Eli Lilly, GSK, Janssen, Novartis, ÖGHO, Panaceo, Pfizer, Roche, Sandoz. Den vollständigen Firmenwortlaut entnehmen Sie bitte den jeweiligen Fachkurzinformationen auf den Seiten 29 sowie den Seiten 70 bis 75 oder den jeweiligen Inseraten. **Allgemeine Hinweise:** Für den Inhalt der Artikel zeichnet der jeweilige Autor verantwortlich. Der besseren Lesbarkeit halber werden die Personen- und Berufsbezeichnungen nur in einer Form verwendet; sie sind natürlich gleichwertig auf beide Geschlechter bezogen.

© Science Photo Library/Design Cells, Du Cane Medical Imaging Ltd, Laguna Design

EDITORIAL

Internistische Onkologie und Hämatologie - gelebte Präzisionsmedizin

Am 2. Dezember 1943 zerstörte ein Geschwader deutscher Bomber im Hafen der süditalienischen Stadt Bari stationierte Schiffe der alliierten Streitkräfte. Bei der Explosion des amerikanischen Frachters John Harvey wurden große Mengen Senfgas freigesetzt, welches in den Wochen nach der Attacke zu bis zu tausend Todesfällen in der Bevölkerung der Hafenumgebung führte. Autoptische Untersuchungen der unerklärlich großen Anzahl an verzögert aufgetretenen Fatalitäten führten zu einem überraschenden Befund: bei den Opfern waren keine Leukozyten nachweisbar, das Knochenmark war depletiert, die Menschen waren an neutropenischem Fieber verstorben.

In der Folge dieser Beobachtungen wurden Senfgas und seine Derivate als Chemotherapeutikum zur Behandlung von krankhafter Vermehrung von Leukozyten, also Leukämien, entwickelt. Diese Ereignisse gelten als Geburtsstunde der medikamentösen Krebstherapie und läuteten die Ära der onkologischen Chemotherapie ein. In den 1950-1990er Jahren wurden mehr als 50 verschiedene zytotoxische Chemotherapeutika zur klinischen Anwendung bei einer Vielzahl von hämatologischen und soliden Tumoren gebracht, deren Wirkung grosso modo in der relativ unspezifischen Schädigung von sich aktiv teilenden Zellen besteht. Bis zum heutigen Tag sind klassische Chemotherapien wichtiger Teil des therapeutischen Armamentariums der klinischen Onkologie, auch wenn diese Medikamentenklasse durchaus als Beispiel für unpräzise Medizin gesehen werden kann.

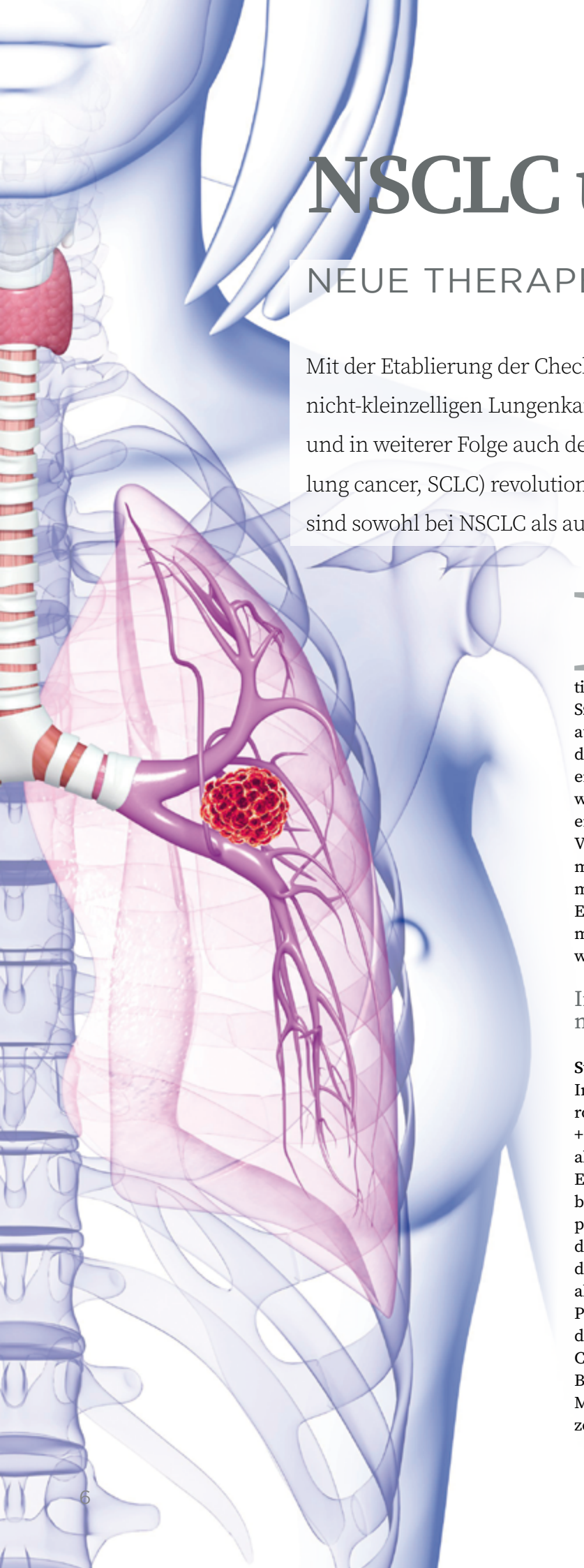
Mit dem Nachweis der zu der Zeit als spektakulär eingeschätzten Effektivität und der Zulassung des zielgerichteten Medikamentes Imatinib zur Therapie der Chronisch Myeloischen Leukämie (CML) im Jahr 2001 begann die Zeit der modernen Präzisionsmedizin in der Onkologie. Eine auf Basis von molekularem Verständnis der Pathobiologie der CML entwickelte Tablette heilte praktisch eine als unheilbar geltende maligne Erkrankung. Die Weiterentwicklungen der medikamentösen Therapie von Krebserkrankungen in den letzten 20 Jahren können auch bei nüchterner Betrachtung als revolutionär bezeichnet werden. Durch intensive internationale Forschungsanstrengungen wurden und werden weiterhin die biologischen Mechanismen von Krebserkrankungen entschlüsselt und zielgerichteten präzisen Therapien zugänglich gemacht, in den vergangenen Jahren zunehmend auch durch gezielte Modifikationen des Immunsystems. In der modernen Onkologie sind molekulare Analysen der Tumorgewebscharakteristika einzelner Patienten und der individualisierte therapeutische Einsatz von Tyrosinkinasehemmern, Antikörpern, Immune-Checkpoint-Inhibitoren, Vakzinen und genetisch veränderten Zellen wie z.B. chimären Antigenrezeptor-T-Zellen (CAR-T-Zellen) täglich gelebte klinische Routine. Parallel und gemeinsam mit den Fortschritten der internistischen Onkologie entwickeln sich auch die Möglichkeiten der Nachbardisziplinen Chirurgie, Strahlentherapie, Radiologie, Pathologie, bis hin zur Palliativ- und Supportivtherapie rasant und durch laufende Individualisierung der Diagnostik und Therapie weiter. Dabei ist auch Österreich durch hervorragende Forschungsleistungen in den Bereichen der Grundlagenforschung, der translationalen Wissenschaft und der klinischen Studien als international sichtbarer Innovationstreiber anerkannt.

Die Konstante in der Onkologie ist Innovation, und diese Innovation ermöglicht es uns, schrittweise das Leben von Menschen mit Krebs zu verbessern und zu verlängern. Vom „Sterben an Krebs“ zum „Leben mit Krebs“, in manchen Bereichen der Onkologie sogar zum „Leben nach Krebs“. In der aktuellen Spezialausgabe der Österreichischen Ärztezeitung stellen österreichische Expertinnen und Experten der internistischen Onkologie und Hämatologie den aktuellen Stand unseres Fachgebietes dar und ich wünsche Ihnen eine informative und spannende Lektüre.

Ihr

Univ. Prof. Dr. Matthias Preusser
Klinische Abteilung für Onkologie, Universitätsklinik für Innere Medizin I, Medizinische Universität Wien

© Felicitas Matern



NSCLC und SCLC

NEUE THERAPEUTISCHE STANDARDS

Mit der Etablierung der Checkpoint-Inhibitoren wurde die Therapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (non-small-cell lung cancer, NSCLC) und in weiterer Folge auch des kleinzelligen Lungenkarzinoms (small-cell lung cancer, SCLC) revolutioniert. Auch zielgerichtete Therapiekonzepte sind sowohl bei NSCLC als auch bei SCLC auf dem Vormarsch.

Durch Zugabe von Checkpoint-Inhibitoren (CPI) zur Chemotherapie oder auch als Monotherapie gelang es, einen Überlebensvorteil zu erreichen und neue Standards zu setzen. Immuntherapeutische Strategien haben in immer mehr therapeutischen Szenarien einen Stellenwert: waren die ersten Studien noch ausschließlich im Setting der refraktären Erkrankung, so ist die CPI-Chemo Kombination nun Standard in der Erstlinientherapie beim fortgeschrittenen Lungenkarzinom; aktuell werden Konzepte im adjuvanten und neoadjuvanten Setting erfolgreich getestet. Hiermit einher geht jedoch, dass in der Vergangenheit klar etablierte Therapiealgorithmen nicht mehr anwendbar sind und neue Sequenzen getestet werden müssen. Ein weiterer wichtiger Faktor ist der zunehmende Einsatz von zielgerichteten Therapien, wobei immer mehr molekulare Marker mit therapeutischer Relevanz definiert werden können.

Immuntherapie beim NSCLC - Standards und neue Entwicklungen

Standards beim metastasierten NSCLC

In den Studien KEYNOTE-189 (Platin, Pemetrexed + Pembrolizumab) und KEYNOTE-407 (Carboplatin, (Nab)Paclitaxel + Pembrolizumab) konnte sowohl für das Adenokarzinom als auch für das Plattenepithelkarzinom ohne aktivierende EGFR/ALK/ROS/BRAF Alteration ein signifikanter Überlebensvorteil für die Zugabe von Pembrolizumab zur Standardplatinbasierten Chemotherapie gezeigt werden. Somit wurde die Immuntherapie als Bestandteil der Erstlinie unabhängig des PD-L1 Status etabliert. Weitere Optionen umfassen laut aktuellen Leitlinien Atezolizumab plus Carboplatin-(Nab) Paclitaxel (+/- VEGFR Antikörper Bevacizumab) oder auch die CPI-Doublette Nivolumab/Ipilimumab plus verkürzter Chemotherapie mit nur zwei Zyklen Platin-Kombination. Bei PD-L1-Expression ≥ 50 Prozent steht in der Erstlinie eine Monotherapie mit Pembrolizumab, Cemiplimab oder Atezolizumab zur Verfügung, sodass de facto jeder Patient mit

© Science Photo Library/Pixologicstudio

gutem Performance-Status und fehlender Kontraindikation derzeit einen CPI erhält. Offen ist bisher die Frage, wie der direkte Vergleich CPI plus Chemotherapie versus CPI-Monotherapie bei Patienten mit PD-L1 Expression ≥50 Prozent ausfällt - hier verdichten sich jedoch die Hinweise aus „Real-World"- und Langzeit-Daten, dass vor allem bei hoher PD-L1 Expression eine reine Immuntherapie ein gutes Outcome unter niedriger Toxizität zeigen kann. Nach Progress unter Chemotherapie stehen in Österreich Pembrolizumab, Nivolumab und Atezolizumab als Monotherapie zur Verfügung.

Immuntherapie beim lokalisierten NSCLC

Aufgrund der großen Erfolge der Immuntherapie beim fortgeschrittenen NSCLC gibt es zunehmend Bemühungen, CPIs (und auch zielgerichtete Therapien) in früheren Erkrankungsstadien zu etablieren. So wurde bereits 2020 im Rahmen der Pacific Studie die Erhaltungstherapie mit Durvalumab bei PD-L1 positiven Patienten nach erfolgreicher Chemo-Radiotherapie im Stadium III zugelassen. Auf den ASCO 2021 und ESMO 2021 Kongressen wurden nun unter großem Interesse die Daten der IMpower010 Studie diskutiert, die sich mit der adjuvanten Therapie im Stadium II-IIIA beschäftigen. In dieser randomisierten Phase-III-Studie erfolgte nach abgeschlossener Operation und adjuvanter Chemotherapie eine zusätzliche Gabe von Atezolizumab versus Best-Supportive-Care mit Fokus auf PD-L1 positive Patienten. In der primären Kohorten PD-L1 ≥1 Prozent zeigte sich eine signifikante Verbesserung des Disease-Free Survivals für Atezolizumab versus Observanz und nach drei Jahren waren 60 Prozent versus 48 Prozent ohne Event. Noch ausgeprägter war der Effekt für Patienten mit einem PD-L1 ≥ 50 Prozent, sodass PD-L1 erneut als Biomarker suggeriert wird. Vergleichbar vielversprechend sind auch Phase-III-Daten zur neoadjuvanten CPI-Therapie. Am AACR Annual Meeting 2021 wurden Resultate der CheckMate-816 Studie gezeigt, in der durch Zugabe von Nivolumab zur Chemotherapie im Stadium IB-IIIA ein deutlicher Anstieg der Rate an pathologischen Komplettremissionen erreicht werden konnte (24 Prozent versus 2,2 Prozent, $p<0.0001$). Auch wenn eine Zulassung in Europa noch abzuwarten bleibt, sind dies sehr deutliche Signale, dass die Immuntherapie vor/nach erfolgreicher Operation für ein gewisses Patientenkollektiv die Chance auf eine Heilung erhöhen kann. Spannend bleibt die Frage der Sequenzierung, da derzeit noch unklar ist, ob nach erfolgter CPI Therapie im lokalisierten Stadium von einer gleichen Effektivität der Immuntherapie bei potentiellem Rezidiv auszugehen ist. →

→ Neue Targets – neue zielgerichtete Therapien

Mit Alterationen von EGFR, ALK/ROS und BRAF wurden beim NSCLC bereits mehrere molekulare Treibermutationen definiert, die Einfluss auf die Wahl der Erstlinientherapie haben und hier auch klare Standards darstellen (siehe zum Beispiel ESMO Leitlinie metastasiertes NSCLC). Dennoch ist auch hier die Entwicklung noch nicht abgeschlossen und es werden laufend neue Target-Wirkstoff-Kombinationen definiert.

Neue zielgerichtete Therapien beim metastasierten NSCLC. Ein wichtiges Beispiel ist die Zulassung des selektiven RET-Inhibitors Selpercatinib beim NSCLC mit RET-Fusion. Auch wenn nur in ein bis zwei Prozent aller NSCLC eine RET-Fusion nachgewiesen werden kann, ist diese orale Therapie eine wichtige neue Option für diese Patienten. In der LIBRETTO-001 Studie konnte durch Verabreichung von Selpercatinib bei 105 Patienten mit RET-positivem NSCLC und vorangeganger platinbasierter Therapie eine Responserate von 64 Prozent gezeigt werden. Die mediane Ansprechdauer betrug 17,5 Monate bei guter Verträglichkeit. Eine vergleichbare Substanz, die sich derzeit im EMA-Zulassungsprozess befindet, ist Pralsetinib. Hier stehen nun zwei neue Medikamente zur Verfügung, die zwar nur für einen kleinen Teil der NSCLC Patienten in Frage kommen, in dieser Kohorte aber eine exzellente Risiko-Nutzen Ratio versprechen. Weitere Target–Wirkstoff Kombinationen, zu denen im letzten Jahr wiederholt Daten präsentiert wurden, umfassen Sotorasib bei KRAS p.G12C Mutation (Prävalenz 13 Prozent Adenokarzinom der Lunge), Trastuzumab-Deruxctecan beim HER2 mutierten NSCLC (Prävalenz drei Prozent) sowie Tebotinib und Capmatinib bei der MET Exon14 Skipping Mutation (Prävalenz drei bis vier Prozent). Es werden auch Kombinationstherapien untersucht, die eine erweiterte Wirkung bei EGFR-TKI-Resistenz versprechen, wie zum Beispiel Amivantamab plus Lazertinib.

Tyrosinkinaseinhibitoren als Teil des kurativen Therapiekonzepts

Im adjuvanten Setting erfolgte rezent die Zulassung von Osimertinib beim EGFR-mutierten NSCLC im Stadium II-IIIA nach Operation und Standard-Chemotherapie auf Basis der AUDAURA Studie. In dieser Phase-III-Studie führte die Gabe von Osimertinib versus Best-Supportive-Care zu einer signifikanten Reduktion des Rezidiv- und Sterberisikos um 83 Prozent. Das 2-Jahres krankheitsfreie Überleben lag bei 90 Prozent für Osimertinib versus 44 Prozent im Placebo-Arm.

Der Vormarsch dieser zielgerichteten Therapiekonzepte beim NSCLC im fortgeschrittenen aber auch lokalisierten Setting zeigt auch, dass die vollständige molekulare Charakterisierung bei allen Patienten einen immer höheren Stellenwert erreicht und entsprechende Reflextestungen etabliert werden müssen, um eine optimale Behandlung und Therapiesequenz für den jeweiligen Patienten zu ermöglichen.

Das kleinzellige Lungenkarzinom und seltene Thoraxmalignome

Auch beim fortgeschrittenen / metastasierten SCLC führt die Zugabe eines CPI zu einer Verbesserung des Gesamtüberlebens in der Erstlinientherapie. In der IMpower133 Studie konnte durch Zugabe von Atezolizumab zur platinbasierten Chemotherapie eine Verbesserung des Gesamtüberlebens von 10,3 Monate auf 12,3 Monate erreicht werden. Vergleichbar kam es durch Zugabe von Durvalumab zu platinbasierter-Chemotherapie zu einer Verlängerung im Gesamtüberleben von 10,3 Monaten auf 13 Monate. In beiden Studien erfolgte nach Induktion mit Chemotherapie eine CPI-Erhaltungsphase, die Substanzen sind in Österreich zugelassen. Auch wenn der Benefit in Klassifizierungs-Systemen wie der ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale als weniger klinisch relevant im Vergleich zum NSCLC in der Erstlinie eingestuft wird, ist diese Kombination eine Möglichkeit für einen Overall-Survival-Benefit bei fitten Patienten. Klinisch relevante molekular-zielgerichtete Therapien lassen beim prognostisch schlechten SCLC noch auf sich warten.

Abschließend ist erwähnenswert, dass auch bei seltenen Thoraxmalignomen wie dem Pleuramesotheliom derzeit neue Standards gesetzt werden. So ist die Kombination aus Ipilimumab und Nivolumab im Rahmen der CheckMate-743 Studie erfolgreich getestet worden. In einem am ESMO 2021 präsentierten 3-Jahres-Update zeigte sich ein anhaltender Survival-Benefit für die Kombination Nivo/Ipi versus Chemotherapie (3-Jahres Überleben 23 Prozent versus 15 Prozent), sodass dies nunmehr eine Standardoption für die Erstlinientherapie darstellt.

Von der Theorie zur Praxis

Während die Immuntherapie mit CPIs für ein immer breiteres Spektrum an Patienten zur Verfügung steht, unterteilen neue zielgerichtete Therapien beim NSCLC die Patienten in immer kleinere Kohorten mit spezifischen therapeutischen Algorithmen. Die sich hieraus ergebenden Herausforderungen bestehen in der sich diversifizierenden Diagnostik aber auch in der korrekten Sequenzierung der Therapien, da für Zweiteres noch kaum richtungsweisende Studien zu Verfügung stehen. Dennoch ist insgesamt die rasante positive Entwicklung der therapeutischen Strategien für Thoraxmalignome hervorzuheben, die zu einer verlängerten Überlebensdauer und auch oftmals besseren Lebensqualität unserer Patienten beitragen. ←

Literatur bei der Verfasserin

Ap.Prof. Priv. Doz. DDr. Barbara Kiesewetter-Wiederkehr
Klinische Abteilung für Onkologie, Universitätsklinik für Innere Medizin I, Medizinische Universität Wien

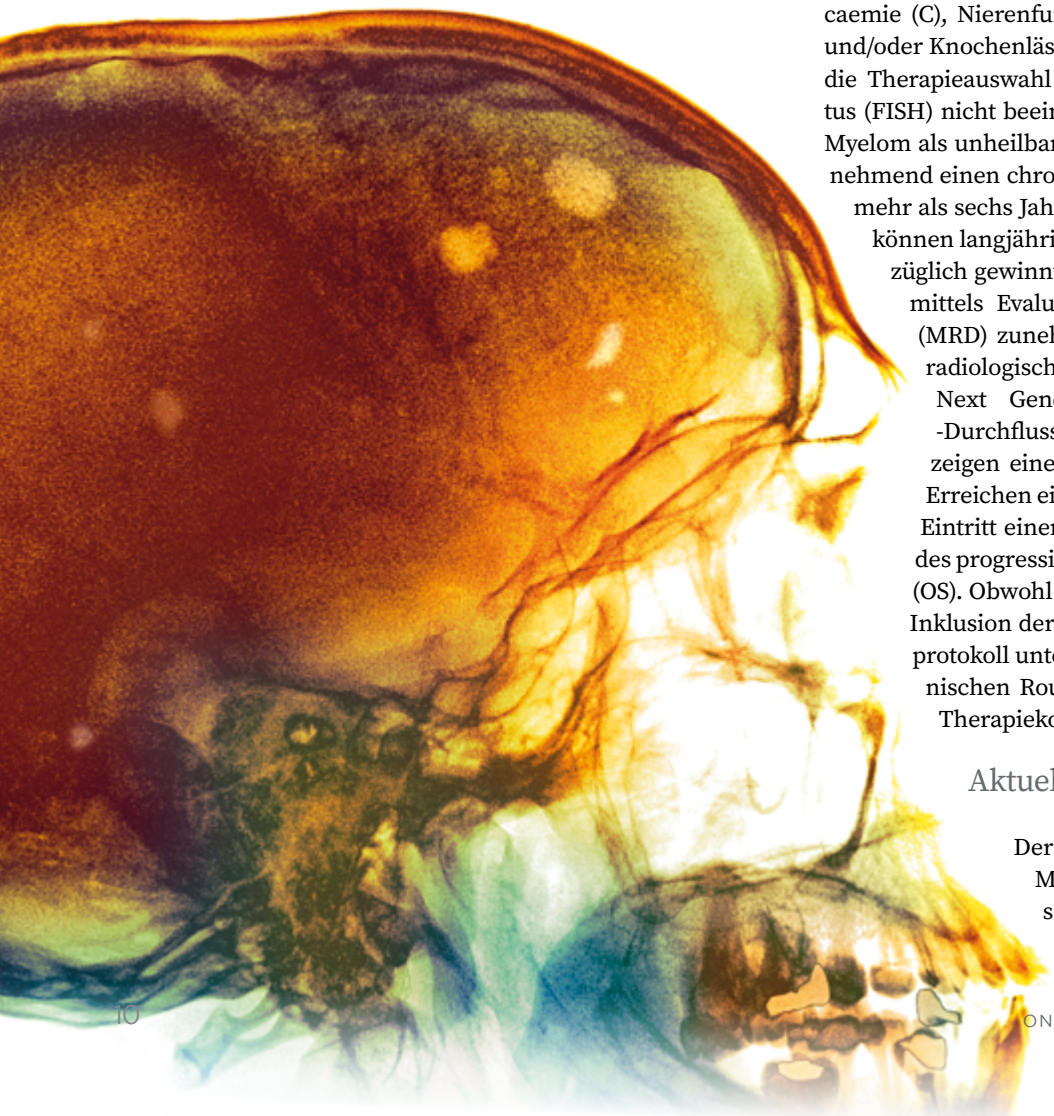
Multiples Myelom

AKTUELLE UND NEUE THERAPIEMÖGLICHKEITEN

Das Multiple Myelom macht rund ein Prozent aller Neoplasien aus und weist dank neuer Therapiemöglichkeiten zunehmend einen chronischen Verlauf auf. Auch in weit fortgeschrittenen und vorbehandelten Fällen sind Therapieerfolge mittlerweile möglich.

Das Multiple Myelom nimmt unter den hämatologischen Neoplasien rund zehn Prozent der Fälle ein, mit einer Inzidenz von 4,5-6,0 Fällen pro 100.000 Einwohner pro Jahr in der EU. Wenngleich die meisten Myelom-Fälle jenseits des 65. Lebensjahres und lediglich fünf bis zehn Prozent der Fälle vor dem 40. Lebensjahr zu verzeichnen sind, ist in den letzten Jahren insgesamt ein Anstieg der Fälle vor dem 55. Lebensjahr zu beobachten.

Einem aktiven Multiplen Myelom (aMM) geht regelhaft eine, wenngleich unter Umständen unerkannte, monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) bzw. ein schwelendes Myelom (smouldering Myeloma, sMM) voraus. Das Übergangsrisiko von MGUS in aMM beträgt rund ein Prozent pro Jahr (nicht kumulierend). Ein sMM geht in den ersten fünf Jahren in rund zehn Prozent der Fälle pro Jahr in ein aMM über, danach sinkt dieser Anteil in den folgenden fünf Jahren auf ungefähr drei Prozent pro Jahr, um danach weiter auf 1,5 Prozent pro Jahr abzufallen.



Mit der Feststellung eines aMM – klonale Plasmazellpopulation >10 Prozent im Knochenmark und Nachweis mindestens eines Myelom-definierenden Ereignisses – ist die Indikation zur Therapieinitiierung gegeben (CRAB-Kriterien: Hypercalcaemie (C), Nierenfunktionseinschränkung (R), Anämie (A) und/oder Knochenläsion (B)). In der klinischen Routine wird die Therapieauswahl durch den zytogenetischen Risikostatus (FISH) nicht beeinflusst. Immer noch muss das Multiple Myelom als unheilbar angesehen werden, wenngleich es zunehmend einen chronischen Verlauf aufweist (medianes OS mehr als sechs Jahre). In Einzelfällen jedoch konnten und können langjährige Remissionen erzielt werden. Diesbezüglich gewinnt die Beurteilung der Therapieresponse mittels Evaluation der minimalen Resterkrankung (MRD) zunehmend an Bedeutung. Hierbei werden radiologische Verfahren wie MRT und PET-CT mit Next Generation-Molekulargenetik (NGS) und -Durchflusszytometrie (NGF) kombiniert. Letztere zeigen eine Sensitivität von 10^5 bis sogar 10^6. Das Erreichen einer MRD-Negativität korreliert mit dem Eintritt einer kompletten Remission und der Dauer des progressionsfreien (PFS) bzw. Gesamtüberlebens (OS). Obwohl eine Vielzahl von Studien nunmehr die Inklusion der MRD-Beurteilung in das Behandlungsprotokoll untersucht, ist das MRD-Resultat in der klinischen Routine bisher noch nicht als Trigger für Therapiekonsequenzen etabliert.

Aktuelle Therapiestandards

Der Ablauf der Erstlinien-Therapie des Multiplen Myeloms unterscheidet zwischen transplantgeeigneten und nicht-

© Science Photo Library/Du Cane Medical Imaging Ltd

transplantgeeigneten Patienten. Heutzutage wird nach Möglichkeit eine Triple-Therapie aus einem Proteasom-Inhibitor (PI: Bortezomib, Carfilzomib, Ixazomib), einer immunmodulierenden Substanz (IMiD: Lenalidomid, Thalidomid, Pomalidomid) und einem Corticosteroid (meist Dexamethason oder Prednisolon) oder eine Kombination aus CD38-Antikörper mit PI oder IMiD und Steroid verabreicht. Wenn zumutbar, so werden vier bis sechs Induktionszyklen mit eingeschobener autologer Stammzellgewinnung durchgeführt. In weiterer Folge werden eine (bis zwei) autologe Stammzellreinfusionen nach vorangehender Hochdosis-Melphalan-Therapie angeschlossen. Die Folgetherapie besteht aus einer konditionierenden Behandlung und/oder einer Mono-Erhaltungstherapie (Lenalidomid, Ixazomib, Bortezomib, Antikörper), die bis zum Progress oder Auftreten von Toxizitäten beibehalten wird. Für eine ausgewählte Patientengruppe ist unter Umständen die Durchführung einer allogenen Fremdspendertransplantation erforderlich.

Aus vielen Gründen, wie verbesserter Lebensqualität und erleichterter Applikation, werden vor allem in der ambulanten Myelom-Therapie orale Verabreichungsformen bevorzugt. Hierzu sind aktuell Vertreter aus der Klasse der immunmodulierenden Substanzen, Proteasom-Inhibitoren, Corticosteroide und - seit Juli 2019 in den USA zugelassen - ein Proteinexportinhibitor (XPO1-Inhibitor: Selinexor) verfügbar.

Neue Therapiemöglichkeiten

Darüber hinaus werden derzeit BCL2-Inhibitoren (Venetoclax) und Cereblon-E3-Ligase-Modulatoren (CELMoDs: CC-92480; Iberdomid) in klinischen Myelom-Studien evaluiert. Letztere scheinen auch bei Patienten, die bereits refraktär auf eine Behandlung mit IMiD, PI und/oder monoklonalem Antikörper sind, bei vertretbaren Nebeneffekten wirksam zu sein. CC-92480 scheint hierbei in einer Phase-I-Studie wirksamer als Iberdomid zu sein (als Mono-Therapie mit einer Response Rate von 55 Prozent). Bereits heute stellen oral einzunehmende Substanzen einen wesentlichen und unverzichtbaren Bestandteil der etablierten Kombinationstherapien dar. Für das relapsierte/refraktäre Myelom ist mit der Kombination von Ixazomib, Lenalidomid und Dexamethason ein ausschließlich orales Triple-Schema verfügbar und zugelassen.

Die bisher schon breit angewandten Triple-Kombinationsschemata wurden zuletzt um zusätzliche monoklonale Antikörper ergänzt. Vergleichsstudien zwischen einer →

→ „konventionellen“ Triple-Therapie ohne Antikörper vs. einer kombinierten Therapie aus Antikörper plus Doublette sind leider nicht verfügbar. Daher ist es immer noch vertretbar, „konventionelle“ Triple-Therapie ohne Antikörper als Induktionsschema in der Erstlinie einzusetzen.

Lenalidomid (R) in Kombination mit VD als Induktionstherapie vor ASCT ist aktuell ein häufig gewählter Standard of Care mit sehr guten Responseergebnissen (Overall Response Rate nach sechs Induktionszyklen 70,4 Prozent; CR 33,4 Prozent vor ASCT, 50,2 Prozent nach ASCT und Konsolidierung) und hohen Raten an MRD-Negativität (nach Konsolidierung 45,2-65,9 Prozent). In der MAIA-Studie an nicht-transplantgeeigneten neudiagnostizierten Patienten führte die Kombination aus DaraRd vs. Rd allein zu einem PFS von 70,6 Prozent vs. 55,6 Prozent mit einer Risikoreduktion von 47 Prozent für Progression oder Tod. Dennoch kann der Einsatz von Antikörper-Kombinationen auch in der Konditionierung bzw. bei Rezidiv erfolgen. Letztlich ist eine große Unsicherheit gegeben, wie ein Rezidiv nach PI, IMiD und Antikörper-basierter Vortherapie behandelt werden soll.

In Studien wurden aber im Sinne der „Total-Therapy“ die modernen Quadruplet-Immun-Induktionstherapien vor geplanter autologer Stammzellentransplantation (ASCT) bereits untersucht. In der Phase-III-Studie CASSIOPEIA zeigte Dara-VTD im Vergleich zum Standard-Arm VTD eine signifikante Verbesserung des PFS von 93 Prozent vs. 85 Prozent nach einem medianen Follow-up von 18,8 Monaten und eine Verlängerung des Overall Survival (medianes OS in beiden Armen nach 24 Monaten noch nicht erreicht). Dara-VRd vs. VRd bei transplantgeeigneten, neu-diagnostizierten Myelom-Patienten wird derzeit in der Phase-II-Studie GRIFFIN untersucht, wobei sich ein besseres 24 Monate-PFS von 95,8 Prozent für Dara-VRd vs. 89,8 Prozent für VRd ergab.

Im relapsierten/refraktären Zustand ist Lenalidomid bereits umfassend untersucht, wobei Triple-Kombinationen einer Doublette-Therapie in der Wirksamkeit überlegen sind. So zeigten Carfilzomib(K)Rd und Elotuzumab(Elo)Rd einen deutlichen OS-Benefit im Vergleich zu Rd allein: medianes OS 48,3 vs. 40,4 Monate für KRd, medianes OS 48,3 versus 39,6 Monate für EloRd. Ixazomib(Ixa)Rd konnte zwar im Vergleich zu Rd noch keinen OS-Vorteil beweisen (medianes OS noch nicht erreicht), es fand sich jedoch eine signifikante Verbesserung des PFS von 20,6 Monate für IxaRd vs. 14,7 Monate für Rd, unter anderem auch für Patienten mit High Risk (HR)-Zytogenetik.

Das neueste IMiD Pomalidomid (P) zeigt eine geringere Neurotoxizität und kann volldosiert auch bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz eingesetzt werden. Eine Dosislimitierung stellt sich jedoch häufig aufgrund von Zytopenien ein. Pomalidomid kann auch bei Lenalidomid-refraktären Patienten noch wirksam sein, weshalb dieses IMiD vornehmlich ab der zweiten Therapielinie Anwendung findet. Ergebnisse aus Phase-II/III-Studien gibt es zu Kombinationen wie PVd, EloPd, DaraPd und IsaPd. Die OPTIMISMM-Studie verglich PVd vs. Vd bei Patienten nach im Median ein bis drei vorangehenden Therapien. PVd führte insgesamt zu einer signifikanten PFS-Verlängerung (11,2 Monate vs. 7,1 Monate für Vd). Über 70 Prozent der eingeschlossenen Patienten waren Lenalidomid-vorbehandelt und refraktär. Hier konnte ebenfalls ein PFS-Zugewinn von 9,5 vs. 5,6 Monate erreicht werden. Die ICARIA-Studie untersuchte Isatuximab(Isa)Pd vs. Pd. Es zeigte sich auch hier ein Vorteil beim medianen PFS von 11,5 vs. 6,5 Monaten durch die Zugabe des monoklonalen Anti-CD38-Antikörpers. In der ELOQUENT-3 Studie konnte durch die Kombination von Elotuzumab (SLAMF7-Antikörper) und Pd ein deutlich verlängertes mPFS von 10,3 vs. 4,7 Monaten bei Einsatz der Doublette Pd verzeichnet werden. Eine Phase-II-Studie bei 103 Patienten mit zwei oder mehr Vortherapien konnte für DaraPd vs. Pd ein medianes PFS von 8,8 Monaten nach einem medianen Follow up von 13 Monaten und ein medianes OS von 17,5 Monaten belegen.

Die Einführung der neuen zielgerichteten Substanzklassen (Novel Agents) hat die klassischen Chemotherapeutika in der Myelom-Therapie in den Hintergrund gerückt. Lediglich zur Stammzellmobilisierung beziehungsweise als Hochdosistherapie vor Transplantation ist ihre Rolle noch uneingeschränkt.

Die aktuell zugelassenen Optionen zur Myelombehandlung umfassen somit Immunmodulatoren, Proteasominhibitoren, monoklonale Antikörper, Antikörper-Wirkstoff-Konjugate und Proteinexport-Inhibitoren. Neben Neuentwicklungen aus diesen Substanzgruppen werden zukünftig aber auch andere Klassen verfügbar werden. Hier sind insbesondere bispezifische Antikörper (T-cell engagers), Cereblon E3-Ligase-Modulatoren (CELMoDs) und CAR-T-Zellen zu nennen.

Diese neuen Therapieoptionen ermöglichen aber nicht nur neue Therapieerfolge in weit fortgeschrittenen und vorbehandelten Fällen, sie stellen auch Patienten und Behandler durch ihre Nebenwirkungen vor bisher nicht gekannte Probleme. Die Auswahl der therapeutischen Maßnahmen wird somit in der Zukunft nicht nur unter dem Aspekt des erwarteten Therapieerfolges getroffen werden. In Anbetracht der Zunahme der Überlebenszeit werden Faktoren wie Lebensqualität, Optimierung und Erhalt der sozialen Funktion der betroffenen Patienten immer mehr in die Entscheidungsfindung einfließen. ←

Literatur bei den Verfassern

OA Dr. Michael Fillitz, OÄ Dr. Sabine Burger,
OÄ Dr. Adelheid Seebacher, Prim. Univ. Prof. Dr. Felix Keil
3. Medizinische Abteilung, Hanusch-Krankenhaus der ÖGK

Nierenzellkarzinom

ZAHLREICHE THERAPIEOPTIONEN

Diagnostik und Therapie des Nierenzellkarzinoms haben in den letzten Jahren einen deutlichen Aufschwung genommen. Auch in der operativen Technik stehen viele Möglichkeiten zur Verfügung.

Pro Jahr erkranken in Österreich rund 1500 Menschen neu an Nierenzellkrebs, Nierenzellkrebs liegt damit bei Männern an achter Stelle aller Krebserkrankungen, bei Frauen an zehnter Stelle. Das mittlere Erkrankungsalter bei Nierenzellkrebs ist 68 Jahre bei Männern und 71 Jahre bei Frauen.

Die Mortalität ist fallend, die vermehrte Frühdiagnose dürfte Wirkung zeigen: Rund drei Viertel der Patienten werden im Stadium T1 und T2 diagnostiziert. Die 5-Jahres-Überlebensrate beim Patienten mit low grade Tumor ist 97 Prozent, beim lokal fortgeschrittenen 69 Prozent und beim metastasierten Patienten 14 Prozent.

Risikofaktoren

Nikotinabusus ist eine gesicherte Noxe und erhöht das Risiko für die Entstehung eines Nierenzellkarzinoms bei Männern um 54 Prozent, bei Frauen um 22 Prozent, mit höheren Risken bei starken Rauchern. Passivrauchen wird als nicht ausreichend gesicherter Risikofaktor bezeichnet.

Eine Metaanalyse von mehr als fünf Millionen Menschen erbrachte eine Risikoerhöhung durch Übergewicht. Auch für erhöhten Blutdruck konnte in mehreren Kohortenstudien ein Zusammenhang mit einem erhöhten Risiko von Nierenzellkarzinomen gefunden werden. Eine adäquate Einstellung reduziert dieses Risiko. Trichlorethen (Trichlorethylen) ist ein gesicherter Risikofaktor für Nierenzellkarzinome.

In ein bis maximal vier Prozent aller Nierenkarzinome gelingt ein Nachweis einer Keimbahnmutation. Von Hippel-Lindau-Syndrom, Birt-Hogg-Dubé-Syndrom, die Hereditäre Leiomyomatosen und Hereditäre Papilläre Nierenzellkarzinome gehen mit der Entstehung von Nierenzellkarzinomen einher.

Diagnostik

Bildgebung: Die primäre Diagnose eines Nierenzellkarzinoms wird meistens durch einen Ultraschall ausgelöst, im Anschluss wird ein CT oder ein MRT angefertigt. Durch diese Früherkennung gelingt es, immer mehr kleine Tumore zu finden, weswegen zunehmend nierenerhaltend operiert wird. Bei der Computertomographie ist eine 3- oder 4-phasische Untersuchung indiziert, mit früharterieller Phase, venöser Phase und Ausscheidungsphase zum Nativbild dazu. Die Differentialdiagnose eines Urothelkarzinoms des oberen Harntrakts ist wichtig, weil in diesem Fall auch der Ureter und die Lymphknoten entfernt werden müssen. Gleichzeitig mit der Schnittbildführung ist ein abdominelles Staging mit Darstellung der

© mauritius images/Science Source/Axel Kock

Leber zum Ausschluss von Lebermetastasen, der Lymphknoten Stationen und der intraabdominellen Organe wie Pankreas und Milz möglich.

Nierentumorbiopsie & Ausbreitungsdiagnostik: Neuere Biopsiemethoden wie die koaxiale Technik können eine Tumorzellverschleppung (Seeding) vermeiden. Durch die Entdeckung kleinerer Tumoren werden in den Operationspräparaten zunehmend auch gutartige Tumoren gefunden, weiters wird die aktive Beobachtung im fortgeschrittenen Alter mit Literatur belegt. Die primäre Tumornephrektomie im metastasierten Setting ist durch eine große randomisierte Studie (CARMENA) untersucht worden und kam zum Ergebnis, dass eine Entfernung der Niere für den Patienten nicht immer von Vorteil ist. Zur Gewinnung von Gewebe, um die systemische Therapie voranzutreiben, ist eine Biopsie des Primum indiziert. In den letzten Jahren gewinnt auch die fokale Therapie an Bedeutung, auch hier ist die Sicherung mittels Biopsie notwendig. Da zwischen ein und drei Biopsien indiziert sind, muss bei den zentral nekrotischen Tumoren der aktive Randbezirk getroffen werden.

Durch die Früherkennung gelingt es, immer mehr kleine Tumore zu finden und zunehmend nierenerhaltend zu operieren.

Bei Tumoren ab drei Zentimetern sollte neben dem Abdomen CT ein Thorax CT durchgeführt werden und bei symptomatischen Patienten oder Ausdehnung von Lungenmetastasen ein ergänzendes Schädel MRT angeschlossen werden.

In den letzten Jahren nahmen die histopathologischen Subtypen des Nierenzellkarzinoms stark zu, eine Auswahl ist in Tabelle 1 angeführt.

Therapie des nicht metastasierten Nierenzellkarzinoms

Aktive Beobachtung: Retrospektive Analysen und Metaanalysen bieten eine gewisse Datenlage für die aktive Überwachung von soliden Nierentumoren bei ausgewählten Patienten. Patienten, die Tumore unter vier Zentimetern nicht behandeln lassen, tragen allerdings das Risiko, dass eine nierenerhaltende Operation aufgrund von Größenzunahme oder Einbrechen ins Hohlystem unmöglich wird. Die aktive Überwachung ist nicht vergleichbar mit der Situation beim Prostatakarzinom, da kein relevanter Tumormarker im Serum messbar ist, auch sollten Re-Biopsien vermieden werden. Somit ist das Wachstumsverhalten des Tumors der einzige Parameter, um das Konzept zu verlassen. Eine Metaanalyse von 286 renalen Raumforderungen aus zehn Serien und einem Beobachtungszeitraum von 30 Monaten, einer medianen Tumorgröße von 2,48cm (Spannweite 1,73cm bis 4,08cm) zeigte eine Wachstumsrate von 0,28cm pro Jahr (Spannweite 0,09cm bis 0,86cm pro Jahr). Bei gesicherten Nierenzellkarzinomen war das mittlere mediane Wachstum 0,35cm. Die Studie fand, dass die initiale Größe nicht mit der Wachstumsrate korreliert werden konnte.

Durch unsere Demographie werden wir zunehmend mit älteren Patienten und Raumforderungen an der Niere konfrontiert. Daher sind prospektive Untersuchungen durchaus indiziert, da die Reduktion von Nierengewebe Komplikationen im Alter durch Diabetes und Hypertonie verstärken und damit Lebensqualität und Gesamtüberleben beeinflussen kann.

Fokale Therapie: Es liegen keine prospektiv randomisierten Studiendaten zu ablativen Verfahren beim Nierenzellkarzinom, wie die Radio-Frequenz-Ablation (RFA), die Kryo- Ablation oder die stereotaktische ablative Radiotherapie (SABR), vor. Eine einzige populationsbasierte retrospektive Kohortenanalyse überprüfte die onkologischen Effekte der organerhaltenden Nierenchirurgie gegenüber ablativen Verfahren bei Nierentumoren unter vier Zentimetern und kam zum Schluss, dass das Risiko an einem Nierenzellkarzinom zu versterben bei ablativen Verfahren doppelt so hoch ist wie beim operativen Verfahren. Allerdings betrug die vorausgesagte Wahrscheinlichkeit nach fünf Jahren 98,3 Prozent für die Operation und 96,6 Prozent für ablative Verfahren.

Operatives Vorgehen: Die Kuration beim lokal begrenzten Nierenzellkarzinom sollte chirurgisch erfolgen. Ein lokal begrenzter Tumor im klinischen Stadium T1 sowie lokal begrenzte Tumoren > 7 Zentimeter sollten, wenn technisch möglich, nierenerhaltend operiert werden. Die Wahl des →

Tab. 1: Histopathologische Subtypen des Nierenzellkarzinoms

Papilläres Adenom
Onkozytom
Klarzelliges Nierenzellkarzinom
- Multilokulärer zystischer Nierenzelltumor mit niedrig malignem Potential
- Papilläres Nierenzellkarzinom

Chromophobes Nierenzellkarzinom
Sammelgang-Karzinom
Renales medulläres Nierenzellkarzinom
MiT-assoziiertes Translokations-Nierenzellkarzinom
- Xp11-Translokations-Nierenzellkarzinom
- t(16;11)-Nierenzellkarzinom

Muzinöses tubuläres und spindelzelliges Nierenzellkarzinom
Tubulozystisches Nierenzellkarzinom
Nierenzellkarzinom assoziiert mit einer erworbenen zystischen Nierenerkrankung
Klarzelliges papilläres Nierenzellkarzinom
Nierenzellkarzinom assoziiert mit hereditärer Leiomyomatose
SDH-B-Defizienz-assoziiertes Nierenzellkarzinom
Nierenzellkarzinom, NOS

→ Operationsverfahrens – offen, laparoskopisch, robotergestützt – orientiert sich nach der Erfahrung des Operateurs. Neue minimal invasive Methoden wie Laparoskopie und robotisch gestützte Laparoskopie haben eine geringere Komplikationsrate, einen kürzeren stationären Aufenthalt und in jedem Fall vergleichbare onkologische Ergebnisse. Nur wenn aus technischen Gründen eine organerhaltende Operation nicht möglich ist, muss auf eine Tumornephrektomie zurückgegriffen werden. Diese sollte wenn möglich laparoskopisch durchgeführt werden, Ausnahmen sind infiltrierende Tumore, Infiltration der Vena renalis oder der Vena cava inferior.

Organerhaltende Chirurgie: Die organerhaltende Operation zur Entfernung von kleinen Nierenzellkarzinomen ist seit vielen Jahren etabliert. Sie verlangt in vielen Fällen eine Art von Ischämie, um relevante Blutungen während der Operation zu verhindern. Zumeist wird bei minimal invasiven Methoden eine warme Ischämie eingesetzt, mehrere Publikationen weisen auf einen signifikanten Verlust von eGFR bei einer Klemmzeit von mehr als 30 Minuten hin. Aus der Steinchirurgie der 70er und 80er Jahre kommt die kalte Ischämie, bei der die Niere während der Operation mittels Eis gekühlt wird. In verschiedenen Publikationen wird darauf hingewiesen, dass die Ischämie Zeit dadurch verlängert werden kann (bis 40 Minuten) ohne einen eGFR Verlust postoperativ zu erzielen. Weitere Risikofaktoren für den Verlust von Nierenfunktion sind Diabetes mellitus und Tumorgröße sowie die Operation an einer Einzelniere.

Eine Lymphadenektomie oder extended Lymphadenektomie wird nur dann gefordert, wenn vergrößerte Lymphknoten in der Bildgebung vorkommen. Ähnlich verhält es sich mit einer Adrenalektomie. Diese soll nur durchgeführt werden, wenn ein pathologischer Befund an der Nebenniere diagnostiziert wird.

Metastasenchirurgie: Bei metachroner Metastasierung wird eine lokale Behandlung bei einem solitären Befund empfohlen. Zunehmend wird auch der Vorteil für Patienten mit Oligometastasierung in einem Organ durch eine Lokalbehandlung beschrieben. Diese kann durch eine Exzision oder eine stereotaktische Radiotherapie oder eine Radio-Frequenz-Ablation erreicht werden. Beim Auftreten von solitären Knochenmetastasen ohne Frakturgefahr ist die Strahlentherapie das Mittel der Wahl, für intrakranielle Metastasen ist die stereotaktische Strahlentherapie indiziert.

Therapie des fortgeschrittenen oder metastasierten klarzelligen Nierenzellkarzinoms

Erstlinientherapie: In den letzten Jahren hat sich die Therapie des metastasierten klarzelligen Nierenzellkarzinoms dramatisch verändert. Die einzelnen Kombinationen und Substanzen wurden bei unterschiedlichen Patientenkollektiven untersucht, dadurch sind die Studienergebnisse nicht vergleichbar. Die Empfehlungen der Leitlinien beruhen daher auf einzelnen Studienergebnissen. Bei der Auswahl der Erstlinientherapie sollte nach Risikogruppen stratifiziert werden (günstig, intermediär oder schlecht, IMDC). Zusätzlich sollen patientenbezogene Faktoren in die Auswahl einfließen. Für alle Risikogruppen zugelassen ist die Kombination Pembrolizumab und Axitinib sowie Avelumab plus Axitinib, für Patienten mit intermediärem schlechtem Risiko sollte die Kombination Pembrolizumab und Axitinib oder die Kombination Ipilimumab und Nivolumab verabreicht werden. Wenn in der Erstlinie kein Checkpointinhibitor oder Kombination mit Checkpointinhibitoren gegeben werden kann, kann bei günstigem Risiko Pazopanib, Sunitinib oder Tivozanib angeboten werden. Bei intermediärem Risikoprofil kann auch Cabozantinib gegeben werden, bei ungünstigem Risikoprofil werden Cabozantinib oder Sunitinib empfohlen.

Zweitlinientherapie: Nach Versagen eines Tyrosinkinase-Inhibitors ist die Folgetherapie mit Nivolumab oder Cabozantinib zu empfehlen, ebenso die Kombination aus Lenvatinib und Everolimus.

Nach Versagen eines Checkpointinhibitors in der Erstlinie gibt es noch keine Standards. Eine TKI-basierte Therapie wird in den Leitlinien bei einem geringen Level an Evidenz empfohlen. Die Drittlinie hat keinerlei Standard. Es wird die Empfehlung ausgesprochen, Substanzen zu verwenden, die in der Vortherapie noch nicht gegeben wurden.

Die Diagnostik und Therapie des Nierenzellkarzinoms haben in den letzten Jahren einen deutlichen Aufschwung genommen. Viele neue Protokolle mit neuen Möglichkeiten sind auf dem Weg, so dass wir für unsere Patienten hoffen können, dass wir in nächster Zukunft ein besseres und längeres Überleben erzielen werden. ←

Literatur beim Verfasser

Prim. Dr. Wolfgang Loidl
Abteilung für Urologie und Andrologie, Ordensklinikum Linz Elisabethinen

Tab. 2: Prognostische Faktoren für das metastasierte Nierenzellkarzinom (EAU Guidelines 2020)

Prognostisches Model IMDC

Risikofaktoren/prognostische Faktoren
1. Karnofsky PS < 80%
2. Intervall zwischen Diagnose und Behandlung < 1 Jahr
3. Hämoglobin < untere Grenze des Normalen
4. Korrigiertes Kalzium > obere Grenze des Normalen (> 10,2 mg/dL)
5. Neutrophilen Zahl > obere Grenze des Normalen (> $7{,}0 \times 10^9$/L)
6. Thrombozytenzahl > obere Grenze des Normalen (> 400.000)

0 Faktoren: günstiges Risiko
1–2 Faktoren: intermediäres Risiko
3–6 Faktoren: schlechtes Risiko

IMDC = International Metastatic Renal Cancer Database Consortium

Ovarialkarzinom

UPDATE UND ÜBERBLICK

Das Ovarialkarzinom ist die siebenthäufigste Krebserkrankung der österreichischen Frauen, unter den gynäkologischen Tumoren weist das Ovarialkarzinom die höchste Sterblichkeit auf. Trotz neuer Therapiestandards hängt der Krankheitsverlauf weiterhin von der Radikalität der operativen Therapie ab.

Bei rund 15 Prozent der Ovarialkarzinome liegen genetische Risikofaktoren vor (Tab. 1). Frauen mit einer BRCA1 Mutation weisen ein 20- bis 55-prozentiges Lebenszeitrisiko für ein Ovarialkarzinom auf, Frauen mit einer BRCA2 Mutation ein 25-prozentiges Risiko. Zusätzlich kommen fünf bis zehn Prozent somatische Veränderungen im Tumor vor, weitere 20 bis 30 Prozent haben ein homologes Rekombinationsdefizit. Daher gibt es eine klare Empfehlung der AGO (Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie) Austria, alle Patientinnen mit Ovarialkarzinom auf einen genetischen Defekt im Tumor zu testen.

Die typischen Symptome des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms sind abdominelle Schmerzen, Bauchumfangszunahme, Völlegefühl, Blähungen, Zunahme der Miktionsfrequenz oder Dyspnoe.

Das Ovarialkarzinom wird auch heute noch in ca. 70 Prozent der Fälle im fortgeschrittenen Stadium III oder IV diagnostiziert, mehr als 90 Prozent der malignen Ovarialtumore entfallen auf das epitheliale Ovarialkarzinom. Für das Ovarialkarzinom gibt es auch heute noch kein etabliertes Früherkennungsprogramm und keine wissenschaftlich evaluierte Methode zur Früherkennung, die mit einer Reduktion der Mortalität verbunden wäre.

Etwa 90 Prozent aller malignen Tumore der Ovarien, Tuben und des Peritoneums sind epitheliale Tumore (Karzinome), wovon seröse Karzinome – eingeteilt in „high-grade“ und „low-grade“ – die häufigsten sind (Tab. 2).

Therapie

Wie bei kaum einer anderen bösartigen Erkrankung ist beim Ovarialkarzinom der weitere Krankheitsverlauf von der Radikalität der primär operativen Therapie abhängig. Es ist daher bei klinischem Verdacht eine zentrale Forderung, betroffene Frauen an ein gynäkoonkologisches Zentrum zu überweisen.

Präoperative Abklärung

Entscheidend ist die komplette Resektion des Tumors, daher sollte einerseits die Operabilität der Patientin, andererseits das Tumorausmaß bestmöglich präoperativ abgeklärt werden und die Einteilung in primäre Operation bzw. neoadjuvante Chemotherapie erfolgen. Die Rate neoadjuvanter Chemotherapie liegt in großen Zentren inzwischen um die 30 Prozent. Erfolgt eine neoadjuvante Chemotherapie, sollte die Patientin nach drei Zyklen reevaluiert werden, ob eine Intervalloperation durchgeführt werden kann.

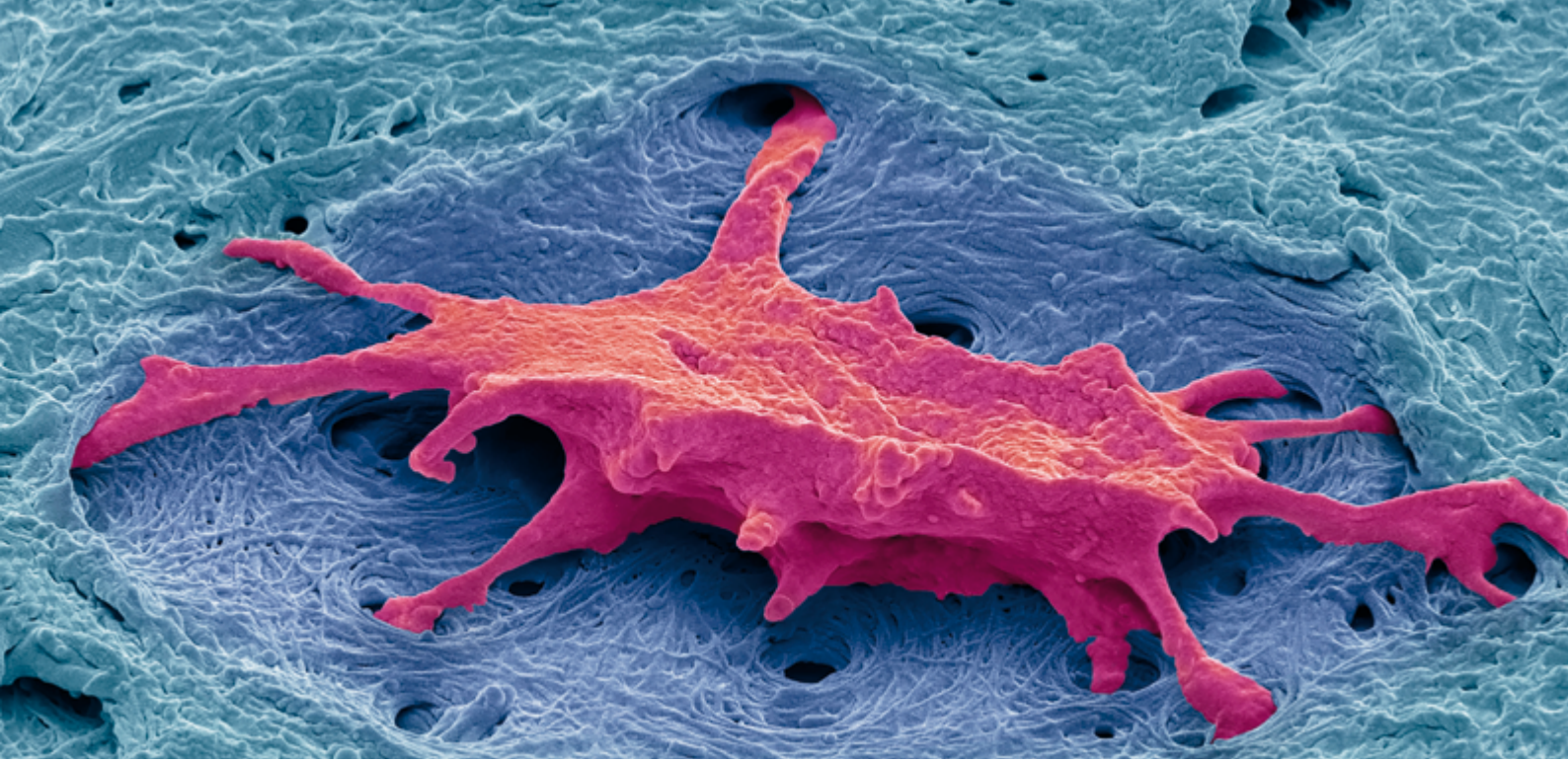
Operative Therapie

Im Frühstadium wird die vollständige Entfernung des inneren Genitales, des Omentums, der retroperitonealen pelvinen und paraaortalen Lymphknoten, eine (Spül-)Zytologie, Resektion aller makroskopischen Auffälligkeiten, sorgfältige Inspektion des Oberbauchs und die Entnahme von Peritonealbiopsien gefordert. Die korrekte Klassifikation eines FIGO-Stadium I kann zur Folge haben, dass keine adjuvante Chemotherapie erforderlich ist, umso verhängnisvoller ist eine irrtümliche FIGO-I-Klassifikation. Beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom ist das Ziel der Primäroperation die vollständige Entfernung aller makroskopisch sichtbaren Tumorabsiedelungen.

Tab. 1: Risikofaktoren und protektive Faktoren

Risikofaktoren:
- Lebensalter
- hereditäre Faktoren (BRCA1/2-Mutation, Lynch-Syndrom)
- Infertilität/Nulliparität
- frühe Menarche/späte Menopause
- Endometriose
- HRT über fünf Jahre

Protektive Faktoren:
- Multiparität/Stillen
- Verhütung mit hormonellen Kontrazeptiva
- Tubenligatur/Tubektomie



Operatives Vorgehen bei Borderline-Tumoren

Borderline-Tumore stellen eine Sonderform bzw. Vorstufe des Ovarialkarzinoms mit einem sehr geringen Risiko einer systemischen Metastasierung dar. Bei Borderlinetumoren ist die Komplettresektion der zentrale Punkt der Therapie. Bei ausgeprägtem Kinderwunsch kann eine fertilitätserhaltende Operation durchgeführt werden, nach abgeschlossener Familienplanung ist der Patientin laut Leitlinien eine Komplettierungsoperation zu empfehlen. Patientinnen mit einem Borderlinetumor erhalten keine weitere adjuvante Chemotherapie.

Primäre (Adjuvante) Chemotherapie

Das epitheliale Ovarialkarzinom wird heute in nahezu allen Fällen chemotherapeutisch nachbehandelt– ausgenommen ist nur das hoch differenzierte Ovarialkarzinom in FIGO-Stadium IA und Differenzierungsgrad 1/2. Diese Patientinnen haben auch ohne Nachbehandlung eine sehr gute Prognose mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von weit mehr als 90 Prozent. Alle anderen Frauen sollten einer chemotherapeutischen Nachbehandlung unterzogen werden. Die Standardtherapie besteht aus einer Kombination von Paclitaxel 175mg/m^2 i.v. mit Carboplatin AUC 5 oder 6 i.v. alle drei Wochen, für insgesamt sechs Zyklen. Alternativ zu Paclitaxel kann Docetaxel (75mg/m^2) eingesetzt werden, das eine ähnliche Wirksamkeit, aber eine andere Gewichtung der Nebenwirkungen aufweist (reduzierte Neurotoxizität, jedoch höhere Hämatotoxizität).

Antiangiogenetische Therapie

Einer der aktuellen Therapiestandards bildet die Kombination der Platin-haltigen Chemotherapie mit einem Angiogenese-Inhibitor (Bevacizumab). Die diesbezüglich erste Studie (GOG-0218) wurde 2010 präsentiert. In exploratorischen Post-hoc-Analysen zeigte sich ein Benefit der Bevacizumab-Therapie insbesondere bei Patientinnen mit Risikofaktoren wie FIGO-Stadium IV und/oder postoperativem Tumorrest. Die Nebenwirkungen infolge der zusätzlichen Gabe von Bevacizumab waren gering. Die Gabe von Bevacizumab (15mg/ kg KG q21d) ist für Frauen mit epithelialem Ovarialkarzinom FIGO-Stadium IIIB–IV in Kombination mit Carboplatin/Paclitaxel für einen maximalen Behandlungszeitraum von 15 Monaten zugelassen.

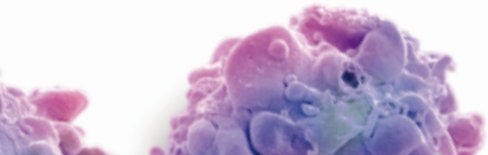
PARP-Inhibition

Einen neuen Therapiestandard bildet die Inhibition des Enzyms Poly-ADP-Ribose-Polymerase (PARP), diese oral einzunehmende Therapie wird als Erhaltungstherapie nach abgeschlossener Platin-haltiger Chemotherapie angewandt. Derzeit sind in Österreich drei PARP-Inhibitoren (PARPi) verfügbar: Olaparib, Niraparib und Rucaparib. Die orale Gabe von Olaparib 2x300mg täglich ist für Frauen mit epithelialem Ovarialkarzinom FIGO-Stadium IIB– IV mit BRCA1/2 Mutation als Erhaltungstherapie nach Platin-haltiger Chemotherapie für einen Behandlungszeitraum von 24 Monaten zugelassen (bei Tumorresiduen nach 24 Monaten kann die Therapie darüber hinaus fortgesetzt werden). Niraparib ist unabhängig vom Mutationsgrad der Patientin zugelassen. Der dritte für das primäre Ovarialkarzinom untersuchte PARPi ist Veliparib. Es wurde allerdings im November 2019 die randomisierte placebokontrollierte Phase-III-Studie (VELIA) vorgestellt, in die Patientinnen mit primärem Ovarialkarzinom, unabhängig vom BRCA-Mutationsstatus, eingeschlossen wurde. Die Studie zeigte eine deutliche Verlängerung des progressionsfreien Überlebens bei Patientinnen mit Mutation der BRCA Gene (Veliparib 34,7 Monate vs. Placebo 22,0 Monate), aber konnte keinen signifikanten Überlebensvorteil für Patientinnen ohne BRCA Mutation unter Veliparib feststellen.

Kombination Angiogenesehemmung und PARP-Inhibition

Ein innovatives Therapiekonzept ist die Kombination aus Angiogenesehemmung und PARP-Inhibition, einige präklinische Studien lassen eine synergistische Wirkung in der →

© Science Photo Library/Steve Gschmeissner



→ Kombination aus Angiogenesehemmung und PARP Inhibition vermuten. Dieses Therapiekonzept wurde in der randomisiert kontrollierten Phase-III-Studie PAOLA-1 untersucht, die Patientinnen mit primärem Ovarialkarzinom nach abgeschlossener Therapie und unabhängig vom BRCA-Status einschloss. Eine Gruppe erhielt die Kombination aus Bevacizumab (15mg/kg KG q21d) für 15 Monate und Olaparib 300mg zweimal täglich für zwei Jahre, die zweite Gruppe wurde mittels Bevacizumab (15mg/kg KG q21d) für 15 Monate und Placebo für zwei Jahre behandelt. Durch die kombinierte Gabe von Olaparib und Bevacizumab konnte das progressionsfreie Überleben deutlich verlängert werden, im Vergleich zu einer reinen Bevacizumabtherapie (22,1 Monate vs. 16,6 Monate). Olaparib ist in Kombination mit Bevacizumab bei HRD defizienten Patientinnen und/oder BRCA mutierten Patientinnen zugelassen.

Die Kombination aus Angiogenesehemmung und PARP-Inhibition ist ein innovatives Therapiekonzept und für manche Patientinnengruppen zugelassen.

Intraperitoneale Chemotherapie

Seit einigen Jahren wird die intraperitoneale Chemotherapie diskutiert und klinisch eingesetzt. Die Ergebnisse prospektiv randomisierter Studien weisen auf einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil der intraperitonealen gegenüber der systemischen Chemotherapie hin. In der rezentesten Studie, in der auch Bevacizumab verabreicht wurde (GOG-252), konnte jedoch kein Vorteil der intraperitonealen Chemotherapie gezeigt werden. Die hypertherme intraperitoneale Chemotherapie (HIPEC) sollte ausschließlich in prospektiven kontrollierten Studien eingesetzt werden. Trotz signifikantem Zugewinn durch die HIPEC in einer Phase-III-Studie muss erwähnt werden, dass insgesamt das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben in dieser Studie deutlich schlechter als in vergleichbaren Studien waren.

Rezidivtherapie

Operative Therapie: Eine operative Therapie wird derzeit nur für das Platin-sensitive Rezidiv des Ovarialkarzinoms diskutiert. Ein prospektiv validierter prädiktiver Score der AGO Deutschland identifiziert Patientinnen, die sehr wahrscheinlich erfolgreich komplett tumorfrei operiert werden können (DESKTOP II-Studie). Validierungsstudien zeigten allerdings, dass dieser Score zwar sehr präzise Patientinnen identifizieren dürfte, die erfolgreich komplett tumorfrei operiert werden, jedoch eine beträchtliche falsch-negativ Rate aufweist. Laut AGO-Score stellen ein guter Allgemeinzustand, makroskopische Komplettresektion bei der Primär-OP, Aszites <500mL, Platinsensibles Rezidiv und Wunsch der Patientin Bedingungen für eine Rezidivoperation dar.

Die prospektiv randomisiert-kontrollierte Studie DESKTOP III untersuchte die Wertigkeit einer sekundären zytoreduktiven Operation bei Patientinnen mit Ovarialkarzinomrezidiv, die den AGO-Score erfüllten. Eine Gruppe wurde einer sekundären zytoreduktiven Operation zugeführt mit anschließender Chemotherapie, die andere Gruppe erhielt ausschließlich eine Chemotherapie. In dieser Studie konnte eine Komplettresektion in 72,5 Prozent der Fälle erreicht werden, diese war mit einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens von 7,2 Monaten verbunden (Komplettresektion: 21,2 Monate, inkomplette Resektion: 13,7 Monate, keine Operation 14,0 Monate).

Eine Subgruppe der GOG-213-Studie untersuchte ebenfalls die sekundäre Zytoreduktion, sie zeigte aber keinen Vorteil durch eine sekundäre Zytoreduktion in Bezug auf das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben.

Medikamentöse Therapie

Die medikamentöse Therapie richtet sich nach dem Abstand der letzten Therapie, der Art der bislang verabreichten Therapien, dem Allgemeinzustand der Patientin, den Symptomen, dem Behandlungswunsch und dem BRCA-Status. Im Rahmen eines Platin-sensiblen Rezidivs kann ebenfalls eine Erhaltungstherapie mittels PARPi zum Einsatz kommen.

Olaparib: In die randomisierte Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie SOLO-2 wurden ausschließlich Patientinnen mit bekannter Veränderung des BRCA-Genes und nach abgeschlossener Platin-haltiger Chemotherapie eingeschlossen. Diese Studie konnte eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens unter Olaparib Erhaltungstherapie zeigen (Olaparib 19,1 Monate vs. Placebo 5,5 Monate).

Niraparib: Die randomisiert Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie NOVA schloss Patientinnen mit Platin-sensitivem Ovarialkarzinom unabhängig vom BRCA-Mutationsstatus ein. Alle Patientinnen hatten ein Ansprechen auf eine Platin-haltige Chemotherapie gezeigt, und wurden anschließend mit Nirapa- →

Tab. 2: Histologische Tumortypen des epithelialen Ovarialkarzinoms

- Seröses Ovarialkarzinom (SC) 75% - High Grade (HGSC) 70% - Low Grade (LGSC) 5%
- Endometrioides Ovarialkarzinom (EC) 10%
- Klarzelliges Ovarialkarzinom (CCC) 10%
- Muzinöses Ovarialkarzinom (MC) 3%
- Seromuzinöses Ovarialkarzinom
- Maligne Brenner-Tumore
- Undifferenzierte Karzinome Borderlinetumore
- Seröser Borderlinetumor (SBOT) 55% - Gewöhnlicher SBOT 50% - Mikropapillärer SBOT 5%
- Muzinöser Borderlinetumor (MBOT) 40–45%
- Endometrioider Borderlinetumor (EBOT) selten
- Zystischer Borderlinetumor (CBOT) selten

© Science Photo Library/Steve Gschmeissner

© Science Photo Library/Steve Gschmeissner

→ rib oder Placebo behandelt. Patientinnen unter Niraparibtherapie – auch ohne Mutation in den BRCA Genen - zeigten ein deutlich längeres progressionsfreies Überleben als Patientinnen unter Placebotherapie.

Rucaparib: Die randomisierte Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie ARIEL-3 untersuchte die Wirksamkeit von Rucaparib bei Patientinnen mit Platin-sensitivem Ovarialkarzinomrezidiv, ebenfalls unabhängig vom BRCA-Mutationsstatus und nach abgeschlossener Chemotherapie. Die Verwendung von Rucaparib führte zu einer deutlichen Verlängerung des PFS unabhängig vom BRCA-Mutationsstatus. Damit sind derzeit drei PARPi zur Behandlung von Patientinnen mit Platin-sensitivem Ovarialkarzinomrezidiv unabhängig vom BRCA-Mutationsstatus zugelassen.

Sollte keine BRCA-Mutation vorliegen, und die Patientin vor allem an wiederkehrendem Aszites leiden, ist entscheidend, ob sie für eine Bevacizumab-Therapie infrage kommt. Wenn eine Bevacizumab-Therapie nicht möglich ist, wird typischerweise eine Platin-haltige Kombinationschemotherapie verabreicht. In ausgewählten Fällen kann – insbesondere bei Frauen mit einem Platin-freien Intervall von sechs bis zwölf Monaten und wenn Kontraindikationen für andere Chemotherapien vorliegen – eine Therapie mit Trabectedin/pegyliertem liposomalem Doxorubicin durchgeführt werden.

In der Behandlung des Platin-resistenten bzw. -refraktären Rezidivs gilt es ebenfalls abzuklären, ob die Patientin für eine Bevacizumab-Therapie infrage kommt. Bei diesem Patientinnenkollektiv muss allerdings immer eine sorgfältige Nutzen/Risiko-Abwägung erfolgen, da in diesen Situationen der palliative Aspekt der Behandlung und die größtmögliche Lebensqualität zunehmend an Bedeutung gewinnen. Die Kombination mit Bevacizumab zeigte in der AURELIA-Studie einen PFS-Vorteil und führte insbesondere bei Patientinnen mit Aszites oder Pleuraergüssen zu einer raschen Reduktion der Flüssigkeitsmengen. ←

Literatur bei den Verfassern

OA Dr. Christian Schauer,
Assoc. Prof. Priv. Doz. Dr. Christoph Grimm
Abteilung für Allgemeine Gynäkologie und gynäkologische Onkologie, Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Medizinische Universität Wien

AML, CLL und CML

NEUES AUS DER LEUKÄMIETHERAPIE

In der Behandlung von Patienten mit AML, CLL und CML hat sich die Präzisionsmedizin etabliert, die zielgerichteten Behandlungsstrategien werden immer mehr subgruppenspezifisch und erfordern ein differenziertes Vorgehen.

Neue Entwicklungen in der Therapie der akuten myeloischen Leukämie

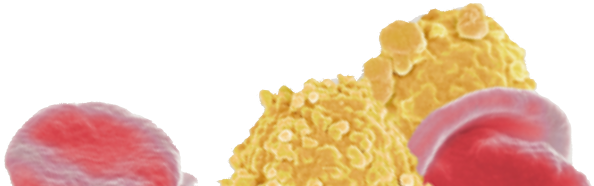
Zielgerichtete Behandlungsstrategien haben sich im Management der akuten myeloischen Leukämie (AML), verglichen mit anderen Tumorentitäten, erst relativ spät durchgesetzt. Grund für die relativ späte Integration molekularer Targets in den klinischen Alltag ist die genetische Komplexität der AML, die eine einheitliche Pathophysiologie-basierte Behandlung sämtlicher AML Subgruppen schwierig macht. Jetzt kann man aber die Präzisionsmedizin im Bereich des Managements von Patienten mit AML als etabliert betrachten. Die Risikostratifizierung erfolgt auf Basis nachweisbarer zytogenetischer und/oder molekularer Parameter (Abb. 1). Biologische Prozesse der Wachstumsfaktor-assoziierten Signaltransduktion, der hämatopoetischen Transkriptionsmaschinerie, der Apoptose und jener der epigenetischen Maschinerie spielen aus therapeutischer Sicht eine immer größer werdende Rolle (Abb. 2).

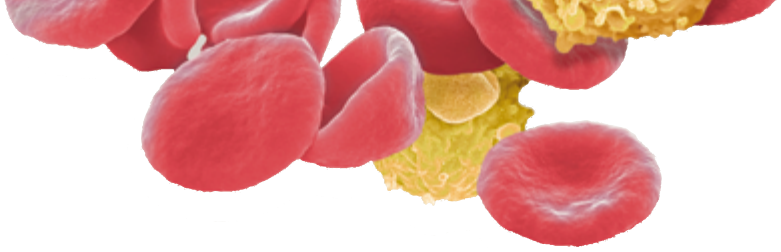
Differenzierungsfördernde Konzepte. Da die Differenzierungsblockade von leukämischen Zellen ein zentrales pathophysiologisches Problem bei der AML ist, ist es nachvollziehbar, dass die medikamentöse Überwindung dieser Differenzierungsblockade ohne die Notwendigkeit einer nebenwirkungsreichen und riskanten aplasiogenen Therapie eine therapeutische Vision jedes AML Behandlers sein muss. Bei einer seltenen Subgruppe von AML Patienten, der APL, ist es durch eine Kombination eines Vitamin A-Derivats all-trans retinoic acid (ATRA) in Kombination mit Arsentrioxid ohne Einsatz von Zytostatika möglich, bei einem Großteil dieser Patienten (>95 Prozent) eine Heilung zu erreichen.

Antikörperkonjugat-basierte Konzepte. Aufgrund der starken Expression von CD33 in der AML wurden CD33-gerichtete Immuntherapien in der AML entwickelt. Gemtuzumab Ozogamicin (GO) ist der klinisch am weitesten fortgeschrittene CD33 Antikörper. Der humane rekombinante IgG4 Antikörper ist über eine Linkersequenz mit dem Toxin Calicheamicin verknüpft. Nach bivalenter Bindung wird der CD33 Rezeptor gemeinsam mit dem Antikörper internalisiert. Ist die Verbindung des Antikörper-Toxin Konjugats im neutralen pH Bereich noch stabil und in der gebundenen Form kaum toxisch, so ändert sich dies nach Abspaltung im sauren Milieu des Lysosoms. Das freie Calicheamicin führt zu Einzel- und Doppelstrangbrüchen der DNA. Nach vorübergehender Rücknahme von Gemtuzumab-Ozogamicin infolge inakzeptabler Toxizität bei Einmalgabe von 9mg/m² hat sich schließlich die fraktionierte Gabe von 3mg/m² an den Tagen 1, 3, und 5 zusätzlich zur Induktionstherapie seit dem Jahr 2017 im AML Management etabliert, nachdem gezeigt werden konnte, dass das ereignisfreie Überleben nach zwei Jahren mit 40,8 Prozent mit diesem Medikament jenem der Kontrollgruppe (17,1 Prozent) signifikant überlegen war.

Wachstumssignal-inhibierende Konzepte. Der FLT3 Rezeptor ist ein Wachstumsfaktorrezeptor, der auf leukämischen Stammzellen exprimiert wird. Die Hemmung der FLT3-induzierten Signaltransduktion durch Inhibitoren wie Midostaurin und Gilterinib haben sich als wirksames Therapieprinzip bei der AML gezeigt, vor allem bei Patienten, bei denen aufgrund einer molekularen Aberration dieses Rezeptors eine Überaktivierung dieses Signalweges vorliegt. In der Zulassungsstudie konnte durch die Zugabe von Midostaurin zur intensiveren Chemotherapie bei Patienten mit AML und →

© Science Photo Library/Pr. J. Bernard / Cnri, Steve Gschmeissner





→ einer FLT3 Mutation das Gesamtüberleben bei einer Hazard-Ratio von 0,78 Prozent signifikant gesteigert werden.

Liposomale Formulierungen. CPX-351 ist eine liposomale Formulierung mit der fixen Kombination von Daunorubicin und Cytarabin im molaren Verhältnis von 5:1. Mit CPX-351 kann bei Hochrisiko-AML-Patienten im Alter von 60–75 Jahren das Gesamtüberleben gegenüber dem 7+3-Schema von sechs auf zehn Monate verbessert werden. Das 5-Jahres-Überleben betrug in diesem Patientenkollektiv 18 Prozent in der CPX-351 Gruppe und acht Prozent bei jenen Patienten, die eine konventionelle AML Chemotherapie erhielten. CPX-351 ist daher zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter therapieassoziierter akuter myeloischer Leukämie (t-AML) oder AML mit Myelodysplasieassoziierten Veränderungen (AML-MRC).

Apoptosefördernde Konzepte. BCL2 ist ein antiapoptotisches Protein, das durch das Medikament Venetoclax gehemmt werden kann. Eine Therapie mit Venetoclax hat sich zunächst bei Patienten mit CLL als hochwirksames Therapiekonzept gezeigt. Die zusätzliche Gabe dieses Medikaments hat jedoch vor Kurzem bei unfitten AML Patienten die Therapieergebnisse einer Monotherapie mit Azazitidine (AZA) entscheidend verbessert. So wurde durch die Zugabe von Venetoclax zu einer AZA Therapie das Gesamtüberleben um fünf Monate signifikant verlängert. Aus diesem Grund gilt die Kombination aus Venetoclax und Azazitidine als derzeitige Standardtherapie für diese Patienten.

Epigenetisch wirksame Konzepte. Mit AZA und Decitabin stehen zwei hypomethylierende Medikamente zur Verfügung, die bereits im Behandlungsalltag von AML Patienten verankert sind. Bei AML Patienten, die sich in erster Remission befanden, führte eine Erhaltungstherapie mit oralem AZA zu einer hochsignikanten Überlebensverlängerung um zehn Monate, weswegen die Erhaltungstherapie bei diesem Patientenkollektiv jetzt als Standard betrachtet wird.

Die Therapie der AML wird immer mehr subgruppenspezifisch und erfordert ein differenziertes Vorgehen (Abb. 3). Aufgrund der molekularen Komplexität der AML bleibt es fraglich, ob man durch die zielgerichtete Behandlung subklonaler molekularer Veränderung bei den meisten Patienten mit AML, die für eine allogene Stammzelltransplantation nicht in Frage kommen, jemals eine komplette Eradizierung des malignen Klons erreichen wird, so wie das bei CML und APL möglich erscheint.

Moderne Therapiekonzepte für chronische lymphatische Leukämie

Initial vor allem bei Hochrisikopatienten und im Rezidiv eingesetzt, sind aufgrund rezenter Studienergebnisse die zielgerichteten Therapien mittlerweile bei fast allen CLL-Patienten auch Standard in der Primärtherapie (Abb. 4). Lediglich junge Patienten ohne genetische Risikofaktoren können noch von einer sechs-monatigen Therapie mit FCR (Fludarabin-Cyclophosphamid-Rituximab) profitieren, wenn sie dadurch eine MRD (minimal residual disease) Negativität erreichen.

BTK-Inhibitoren. Ibrutinib ist als Monotherapie oder in Kombination mit Obinutuzumab für die Behandlung der CLL zugelassen. Mittlerweile ist auch der ebenfalls kovalente Zweitgenerations-BTK-Inhibitor Acalabrutinib für alle Patienten mit behandlungsbedürftiger CLL verfügbar. Das 4-Jahres-Update zeigte einen höchst signifikanten Vorteil im PFS für die dauerhafte BTK-Blockade, zudem scheint die Zugabe von sechs Zyklen Obinutuzumab einen zusätzlichen relevanten Vorteil zu bringen.

Zudem wurde am heurigen EHA Meeting der erste direkte Vergleich der beiden BTK-Inhibitoren Ibrutinib und Acalabrutinib im Rezidiv vorgestellt (ELEVATE RR), der eine idente Effektivität bestätigte, jedoch für Acalabrutinib weniger off-target Effekte objektivierte. Analog dazu wurde auch der Vergleich zwischen Ibrutinib und einem anderen Zweitgenerations-BTK-Inhibitor, Zanubrutinib, vorgestellt (ALPINE). Hier zeigte sich bei deutlich kürzerem Follow-up sogar →

Abb. 1: Risikostratifizierung der akuten myeloischen Leukämie

Kategorie	Genetische Aberration
Günstiges Risiko	• t(8;21); RUNX1-RUNX1T1 • inv(16) oder t(16;16); CBFB-MYH11 • Biallelisch mutiertes CEBPA • Mutiertes NPM1 ohne FLT3-ITD oder mit FLT3-ITD niedrig
Intermediäres Risiko	• Mutiertes NPM1 und FLT3-ITDhoch • Wildtyp NPM1 ohne FLT3-ITD oder mit FLT3-ITD niedrig • T(9;11), MLLT3-KMT2A • Zytogenetische Anomalien, die weder als günstig noch als ungünstig gelten
Hohes Risiko	• t(6;9); DEK-NUP214 • t(v;11q23.3); KMT2A rearrangiert • t(9;22), BCR-ABL1 • inv(3) oder t(3;3); GATA2MECOM(EVI1) • -5 oder del(5q); -7; -17/abn(17p) • Komplexer Karyotyp, monosomaler Karyotyp • Wildtyp NPM1 und FLT3-ITD hoch • Mutiertes RUNX1 • Mutiertes ASXL1 • Mutiertes TP53

© Prim. Univ. Prof. Dr. Klaus Geissler

→ ein Vorteil für Zanubrutinib im PFS bei wiederum günstigerem Nebenwirkungsprofil. Auch Drittgenerationsinhibitoren, wie Pirtobrutinib (LOXO-305) oder ARQ-531 (MK-1026), sind in Erprobung.

BCL-2 Inhibitoren. Der first-in-class BCL-2 Inhibitor Venetoclax wurde primär in der dauerhaften Monotherapie für rezidivierte Patienten zugelassen. Die randomisierte MURANO Studie objektivierte den Vorteil von Venetoclax mit Rituximab über Rituximab-Bendamustin im ersten Rezidiv, wobei hier Venetoclax über eine fixe Dauer von zwei Jahren verabreicht wurde. Das rezent präsentierte 5-Jahres-Update zeigt einen anhaltenden signifikanten PFS (38 Prozent vs. 0 Prozent) und Gesamtüberlebensvorteil (82 Prozent vs. 62 Prozent), MRD-negative Patienten ohne 17p Alteration weisen mit dieser zeitlich limitierten Behandlung eine ausgezeichnete Langzeitkontrolle auf.

Die Zulassung für die Erstlinientherapie erfolgte aufgrund der CLL14 Studie, die randomisiert Obinutuzumab-Venetoclax mit Obinutuzumab-Chlorambucil bei komorbiden Patienten verglich. Auch hier war der Vorteil der zielgerichteten Therapie bei Hochrisikopatienten (p53 Alteration, IgHV unmutiert) am größten, bei längerer Nachbeobachtungszeit ergab sich jedoch auch ein relevanter Vorteil für die IgHV mutierten Patienten. Es zeigte sich auch im kürzlich präsentierten 4-Jahres-Update eine deutliche und stabile Verbesserung des PFS.

PI3 Kinase Inhibitoren. Initial wurde der Erstgenerations-PI3K-Inhibitor Idelalisib für rezidivierte Patienten zugelassen, an Toxizitäten traten bei diesen schwer vorbehandelten Patienten Durchfälle, opportunistische Infektionen und protrahierte immungetriggerte Entzündungen auf.

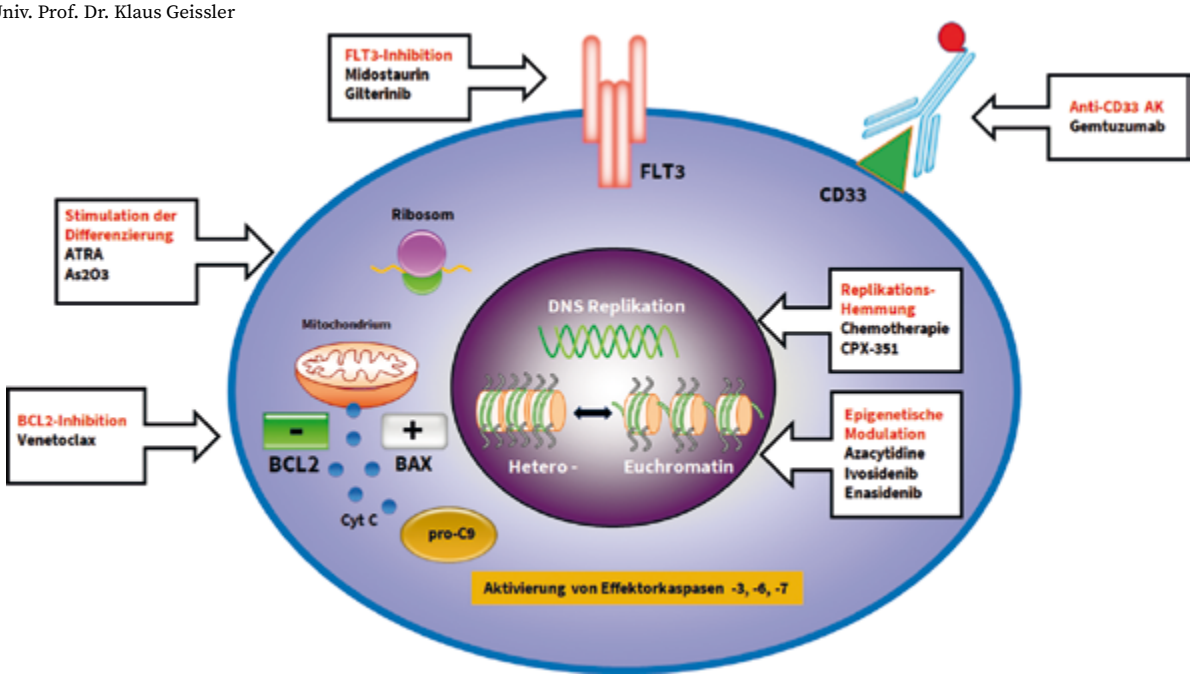
Die weitere Entwicklung dieser Substanz bei nicht vorbehandelten Patienten ließ nicht lange auf sich warten. Hier mussten jedoch deutlich erhöhte schwere Toxizitätsraten konstatiert werden, die zum Stopp des weiteren Entwicklungsprogrammes führten. Idelalisib ist heute nur noch als Reservemedikament nach Versagen von BTK Inhibitoren und Venetoclax zu sehen.

Der Zweitgenerationsinhibitor Umbralisib wurde zuletzt zusammen mit einem neuen anti-CD20 Antikörper, Ublituximab, sowohl bei unbehandelten als auch bei vorbehandelten Patienten randomisiert mit Obinutuzumab-Chlorambucil verglichen. Hier zeigte sich eine ähnliche Wirksamkeit wie Idelalisib, bei jedoch deutlich besserer Verträglichkeit.

Zukunft. Zurzeit stehen uns in der Erstlinienbehandlung der CLL mehrere Optionen zur Verfügung: Ibrutinib bzw Acalabrutinib Dauertherapie, eventuell durch sechs Zyklen Obinutuzumab ergänzt für alle Patienten; Venetoclax-Obinutuzumab für ein Jahr für alle Patienten; Chemoimmuntherapie für Patienten ohne p53 Alteration, ohne komplexen Karyotyp und mit mutiertem IgHV Status, wobei hier vor allem FCR für die jungen fitten Patienten relevant erscheint. Die Kombination Ibrutinib/Venetoclax wurde rezent erfolgreich mit einer definiert langen Behandlungsdauer, auch MRD getriggert, in Phase-II- und -III-Studien geprüft.

Die Frage, welche Behandlungsstrategie in der Erstlinie für welchen Patienten die optimale ist, wird vermutlich von der

Abb. 2: Therapeutische Zielstrukturen bei akuter myeloischer Leukämie
© Prim. Univ. Prof. Dr. Klaus Geissler



CLL17 Studie beantwortet werden. Dieses Protokoll der deutschen CLL Studiengruppe vergleicht aktuell drei Strategien, nämlich Ibrutinib bis zum Progress, Venetoclax/Obinutuzumab für ein Jahr und die Kombination Ibrutinib/Venetoclax für 12 Monate nach einer dreimonatigen Ibrutinib Vorphase.

Für die wenigen Patienten, die auf alle beschriebenen Konzepte refraktär sind und die früher bei entsprechender Fitness einer allogenen Stammzelltransplantation zugeführt wurden, ermöglichen CD19-gerichtete Behandlungskonzepte neue Optionen. Einerseits dürfte der anti-CD19 Antikörper Tafasitamab in Kombination mit anderen zielgerichteten Substanzen sehr wirksam sein. Andererseits dürfte auch das Konzept der CART-Zell Therapie unterstützt durch Ibrutinib bei CLL Patienten funktionieren.

Chronische Myeloische Leukämie

Neue Daten vom ASCO und EHA 2021. Beim ASCO Meeting 2021 wurden die primären Daten der **OPTIC Studie** präsentiert, einer multizentrischen, randomisierten Phase-II-Studie. In dieser Studie werden drei verschiedene Dosierungen von Ponatinib (15mg, 30mg und 45mg pro Tag) in erwachsenen CML-CP Patienten, die resistent oder intolerant mit mindestens zwei TKI Vortherapien sind, untersucht. Die Ponatinib-Dosis wird nach Erreichen eines BCR/ABL Werts ≤1 Prozent auf 15mg (Arm 30 und 45mg) reduziert. Die Rationale der Studie ist eine prospektive Untersuchung der Ponatinib Start-Dosis und Dosisreduktion bei CML-CP Patienten im Hinblick auf die Response und Sicherheit der jeweiligen Dosierung, da aus der PACE Studie bekannt war, dass eine Korrelation zwischen Dosis und Toxizität, vor allem den kardiovaskulären Nebenwirkungen, besteht. Der primäre Endpunkt der Studie ist die Rate von ≤1 Prozent BCR/ABL bei Monat 12, der mediane Follow-up war 32 Monate.

282 Patienten wurden eingeschlossen, das mediane Alter betrug 50 Jahre, über 50 Prozent der Patienten hatten ≥ drei Vortherapien, ≥50 Prozent der Patienten hatten eine oder mehrere Mutationen (22 Prozent eine T315I Mutation), der Großteil der Patienten hatten lediglich eine CHR bzw. eine schlechtere Remissionen beim Studien-Eintritt.

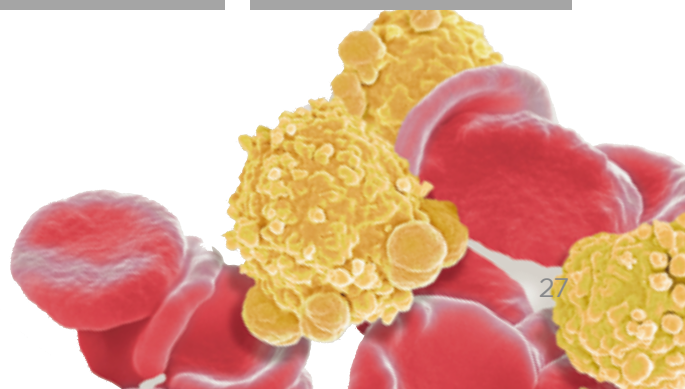
Ergebnisse: Bei Monat 12 erreichten 44 Prozent der Patienten im Ponatinib 45mg Arm den primären Endpunkt (≤1 Prozent BCR/ABL), 29 Prozent der Patienten mit 30mg Startdosis und 23,1 Prozent der Patienten mit der Startdosis 15mg. Die Startdosis 45mg und die Reduktion auf 15mg waren effektiver in Patienten mit T315I Mutation und in Patienten mit multiresistenter CML (mehrere Vortherapien und schlechter Response vor der Ponatinib Therapie). Das mediane PFS war nach 32 Monaten noch nicht erreicht.

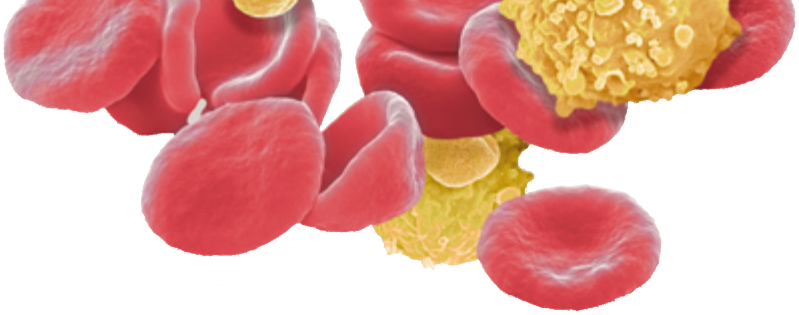
Patienten mit weniger Resistenzen und ohne T315I Mutation können mit 30mg Ponatinib behandelt werden. Die kardiovaskulären Nebenwirkungen konnten durch die Dosisreduktions-Strategie deutlich gesenkt werden.

Zusammenfassung: Die OPTIC Studie bestätigte unsere bisherige Praxis, eine Patienten- und krankheitsadaptier- →

Abb. 3: Aktuelle Therapieempfehlungen bei akuter myeloischer Leukämie
© Prim. Univ. Prof. Dr. Klaus Geissler

Kategorie	Erstlinientherapie	Kategorie	Rezidivtherapie
PML-RAR WBC ≤ 10 G/L	ATRA + As2O3		
CBF, CD33+	7 + 3 + GO		
NPM1mut, CD33+	7 + 3 + GO	IDH1mut	Ivosidenib
FLT3mut	7 + 3 + Midostaurin	IDH2mut	Enasidenib
AML MRC	CPX-351	FLT3mut	Gilterinib
intermediär, CD33+	7 + 3 ± GO	andere	Chemo ± GO
intermediär, CD33-	7 + 3		
ungünstig	7 + 3		
unfit	AZA + Venetoclax		





→ te Startdosis und anschließende Dosisreduktion beim Erreichen einer ≤1 Prozent BCR/ABL Remission einzusetzen. Dadurch kann die Toxizität bei langanhaltender Remission reduziert werden.

Die **ASCEMBEL Studie** ist eine Phase-III-, randomisierte Open-Label Studie, die Asceminib vs. Bosutinib in resistenten/intoleranten CML-CP Patienten mit mindesten zwei Vortherapien vergleicht. Asciminib (ABL001) ist ein first-in-class STAMP (Specifically Targeting the ABL Myristoyl Pocket) Inhibitor, ein allosterischer Inhibitor.

Es wurden 233 Patienten mit 2:1 Randomisierung eingeschlossen (157 im Asceminib 40mg BID vs. 76 im Bosutinib 500mg Arm), Patienten mit T315I und V299L Mutationen waren ausgeschlossen. Der primäre Endpunkt der Studie war die MMR Rate bei sechs Monaten, sekundäre Endpunkte waren MMR Rate bei Woche 96 (Studienende), Safety, Tolerability, CCyR, PFS und OS. Die Mehrheit der Patienten waren resistent auf die Vortherapien, ≥50 Prozent der Patienten hatten mindestens drei Vortherapien. Über 60 Prozent der Patienten hatten beim Einschluss in die Studie ein BCR/ABL Level von 10 Prozent und schlechter. Das mediane Alter betrug 50 Jahre (19-84).

Ergebnisse: MMR Rate bei Woche 24: 25,4 Prozent im Asceminib-Arm vs. 13,2 Prozent im Bosutinib-Arm (p=0,029); CCyR Rate bei Woche 24: 40,8 Prozent im Asceminib-Arm vs. 17,3 Prozent im Bosutinib-Arm; MR4 Rate bei Woche 24: 10,8 Prozent im Asceminib-Arm vs. 5,3 Prozent im Bosutinib-Arm.

Die Nebenwirkungen im Bosutinib-Arm waren Diarrhoe und Nausea, während die wichtigste Nebenwirkung im Asciminib-Arme die Thrombozytopenie war. Die CV-Nebenwirkungen waren in beiden Armen gering (3,2 Prozent Asciminib vs. 1,3 Prozent Bosutinib).

Zusammenfassung: Neuer TKI mit neuer Inhibitionsstelle zeigt eine Verdopplung der Effektivität in schwer vorbehandelten Patienten im Vergleich zu Bosutinib.

Die **EURO-Ski Studie** ist eine pan-europäische STOP TKI Studie in CML, auf der EHA 2021 wurden die 3 Jahres-Follow-up Daten der Studie präsentiert. 728 Patienten wurden eingeschlossen, das mediane Alter betrug 51 Jahre, die mediane Therapiedauer 7,6 Jahre, die mediane MR4-Dauer (vor dem Absetzten) 4,6 Jahre.

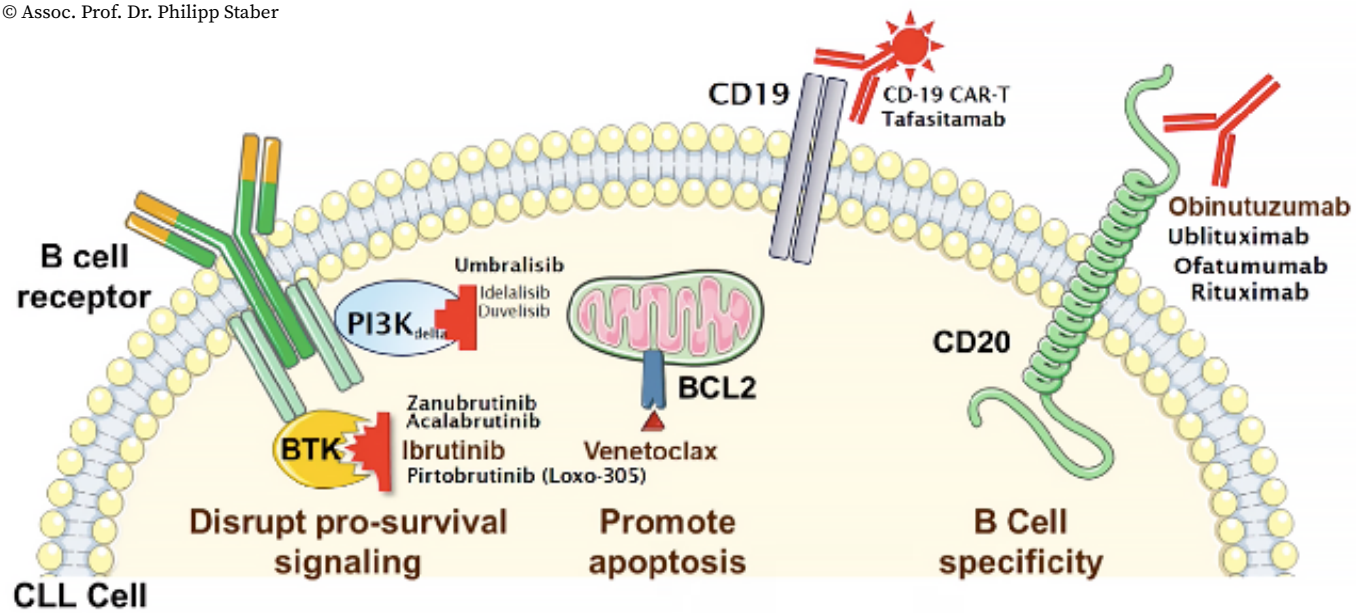
Ergebnisse: 48 Prozent der Patienten hatten nach 36 Monaten eine TFR (treatment-free remission). Es wurde keine Blastenkrise beobachtet. ←

Literatur bei den Verfassern

Prim. Univ. Prof. Dr. Klaus Geissler
5. Medizinische Abteilung mit Hämatologie, Onkologie und Palliativstation, Klinik Hietzing des Wiener Gesundheitsverbunds

OA Dr. Thomas Nösslinger, OA Dr. Thamer Sliwa
3. Medizinische Abteilung für Hämatologie und Onkologie, Hanusch Krankenhaus der österreichischen Gesundheitskasse

Abb. 4: Zielgerichtete Therapie der CLL
© Assoc. Prof. Dr. Philipp Staber



Sarkome

THERAPIE JE NACH ENTITÄT

Über die Komplexität der Sarkom-Behandlung berichtet Ao. Univ. Prof. Dr. Thomas Brodowicz von der Universitätsklinik für Innere Medizin I, Klinische Abteilung für Onkologie, der Medizinischen Universität Wien im Gespräch mit Sophie Fessl.

Worin liegt die Herausforderung in der Behandlung des Sarkoms? Sarkome haben eine Inzidenz von 30 bis 40 Neuerkrankungen auf eine Million Einwohner pro Jahr, in Österreich sehen wir also jedes Jahr 350 bis 400 Neuerkrankungen. Die Komplexität und die Herausforderung aber besteht darin, dass es mehr als 80 verschiedene Histologien des Sarkoms gibt. Wenn wir jede einzelne Histologie für sich betrachten, sprechen wir über Ultra Ultra Rare Diseases. Und diese unterscheiden sich in vielerlei Hinsicht, manche Sarkomentitäten betreffen vornehmlich junge Patienten, andere hauptsächlich Patienten im hohen Alter, und auch die Therapien unterscheiden sich stark, je nach Histologie. Damit betrifft diese Komplexität natürlich auch die Therapien.

Was ist die Komplexität im Bereich der Therapien? Das Problem aller Therapiestudien beim Sarkom ist, dass viele Histologien gemeinsam betrachtet werden – teilweise auch Histologien, bei denen man mittlerweile weiß, dass keine Chemotherapie verabreicht werden sollte. Je nach Histologie ist eine andere Therapie notwendig. Beim Alveolar Soft Part Sarkom etwa ist eine Chemotherapie nicht angebracht, stattdessen sollte mit einem Biologikum therapiert werden. Beim endometrialen Stroma-Sarkom wiederum unterscheiden wir High Grade und Low Grade, wobei Low Grade endometriale Stroma-Sarkome zu fast 100 Prozent Hormonrezeptor-positiv sind und daher mit einer anti-Hormontherapie therapiert werden. Auch beim Liposarkom wird je nach Subtyp therapiert – das myxoide Liposarkom spricht besonders gut auf Strahlentherapie und Trabectedin an, das pleomorphe Liposarkom spricht wiederum gut auf das Zytostatikum Eribulin an. Das sind die histologischen Nuancen. Beim Synovialsarkom, das hauptsächlich junge Leute betrifft, ist wieder eine suffiziente Dosis von Ifosfamid für die Therapie notwendig. Dann gibt es wiederum Entitäten wie den solitären fibrösen Tumor, wo mit einer Kombination aus Biologika und konventioneller Chemotherapie gearbeitet werden sollte.

Aufgrund der Komplexität sollten Sarkom-Patienten unbedingt an Schwerpunktzentren behandelt werden.

Was sollte also bei Verdacht auf Vorliegen eines Sarkoms beachtet werden? Aufgrund der Komplexität sollten Sarkom-Patienten unbedingt an Schwerpunktzentren behandelt werden. Extrem wichtig ist hierbei die Pathologie, da erfahrene Sarkompathologinnen referenzbegutachten müssen. Denn wie beschrieben ist es für die Therapie wichtig zu wissen, um welche Sarkom-Entität es sich handelt. Wenn die Histologie nicht stimmt, kann auch nicht die korrekte Behandlung eingeleitet werden. Daher gehören Sarkom-Patienten in Schwerpunktzentren mit dem entsprechenden Patientendurchsatz kohortiert. Sarkom-Patienten benötigen eine multidisziplinäre Behandlung, nicht nur zu Beginn der Therapie, sondern auch im fortgeschrittenen Stadium, wo auch Metastasenchirurgie und die Bestrahlung der Metastasen selektiv eine sehr wichtige Rolle spielen.

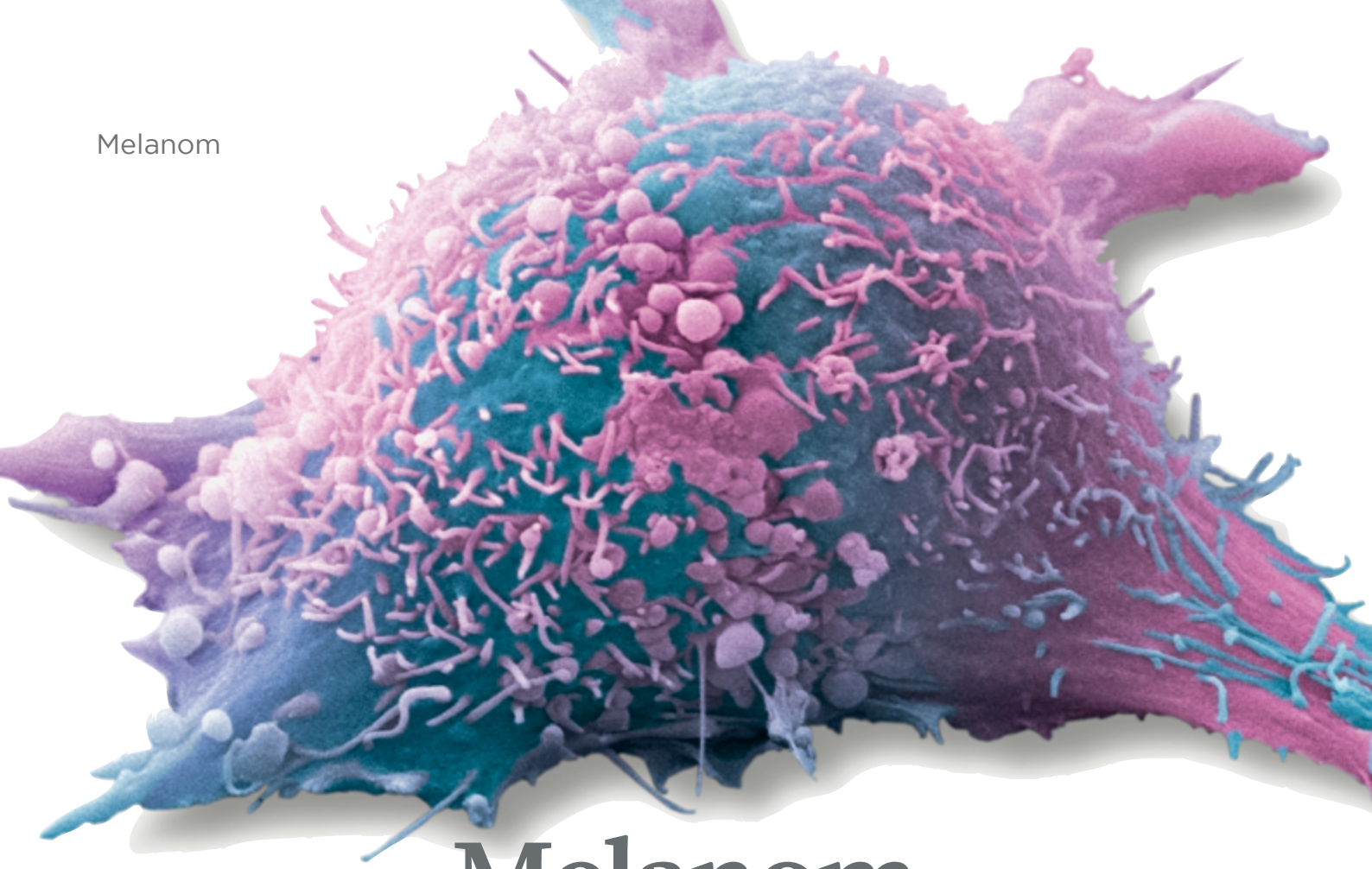
Bei Sarkomen ist also die personalisierte Therapie bereits Realität? Im Grunde haben wir bei Sarkomen eine personalisierte Medizin. Bei der lokalisierten Erkrankung gibt es eine standardisierte Behandlung mit Operation, Strahlentherapie und, je nach Histologie, adjuvanter Chemotherapie. Bei der metastasierten Erkrankung allerdings ist die Therapie individualisiert, vor allem je weiter die Erkrankung fortschreitet. Es ist also nach Entität zu therapieren. Bei Ultra Ultra Orphan Diseases wie dem Sarkom ist die Problematik, dass viel klinische Expertise notwendig ist, da wenig Literatur vorliegt. Es gibt etwa Sarkomentitäten, die keiner Behandlung bedürfen: Beim endometrialen Stroma-Sarkom, das etwa nach Hormontherapie für in vitro Fertilisation oder in der Menopause

© Felicitas Matern

auftritt, müssen auch im metastasierten Zustand nur die Hormone abgesetzt werden und die Metastasen bilden sich vollständig zurück. Diese Verläufe muss man kennen, für die Behandlung von Sarkom-Patienten ist klinische Expertise also unbedingt notwendig.

Welchen Stellenwert spielt die Immuntherapie in der Sarkom-Behandlung? Die Immuntherapie ist ja in aller Munde und wurde auch in der Therapie des Sarkoms getestet. Dabei zeigte sich, dass manche Patienten auf Immuntherapie ansprechen, andere aber nicht – doch dieses Ansprechen konnte bis dato an keinen Markern festgemacht werden. In einer retrospektiven Studie konnten wir ein Methylierungsprofil identifizieren, anhand dessen Responder und nicht-Responder auf Checkpointinhibitor-Therapie unterschieden werden konnten. Patienten mit einem gewissen Methylierungscluster sprachen auf die Immuntherapie an, Patienten ohne diesen Cluster nicht. In der Praxis analysieren wir also bei Patienten, bei denen eine Immuntherapie zum Thema wird, den Methylierungscluster. Ist dieses Profil vorhanden, so erhalten die Patienten Checkpoint-Inhibitoren.

Welche Neuigkeiten erwarten Sie in der Sarkom-Therapie? Leider gab es beim Sarkom in den letzten Jahren, im Vergleich zu anderen Tumorentitäten, wesentlich weniger Neuentwicklungen – das ist natürlich das Problem der Orphan Diseases. Für die Zukunft erwarte ich, dass vermehrt Kombinationstherapien getestet und eingesetzt werden: Etwa Immuntherapie, je nach Entität möglicherweise in Kombination mit anderer zielgerichteter Therapie. In laufenden Studien wird beispielsweise versucht, konventionelle Chemotherapie und experimentelle Therapie mit small molecules zu kombinieren. Beim dedifferenzierten Liposarkom, bei dem eine Interaktion von CDK4 und MDM2 besteht, laufen Studien, in denen die Standardchemotherapie gegen ein small molecule verglichen wird, das MDM2 blockiert – solche Ansätze werden etwa verfolgt. Dann gibt es auch noch tumoragnostische Marker, wie zum Beispiel eine NTRK Fusion, wo bereits diesbezügliche „Blocker“ zugelassen sind. Beim gastrointestinalen Stromatumor sind nur mehr Tyrosin-Kinase-Inhibitoren/Switch-Pocket-Inhibitoren im Einsatz. Aber ich glaube nicht, dass zukünftig die Chemotherapie in der Behandlung von Sarkomen vollkommen durch andere Therapien ersetzt wird. Im Gegenteil, es wird weiterhin Entitäten geben, bei denen eine Chemotherapie benötigt wird und auch prioritär bleiben wird. ←



Melanom

NEUE THERAPIEOPTIONEN

In den letzten zehn Jahren wurden bahnbrechende neue Therapien für Melanom-Patienten entwickelt. Neben der Immuncheckpointblockade mittels monoklonalen Antikörpern konnten sogenannte zielgerichtete Therapien mit Signaltransduktionsinhibitoren, welche in den MAP-Kinase-Signalweg eingreifen, entwickelt werden.

Das am häufigsten mutierte Onkogen beim Melanom ist BRAF: Eine BRAF-Mutation liegt bei etwa 40 bis 50 Prozent aller Patienten vor, welche in 90 Prozent der Fälle im Codon 600 lokalisiert ist. Hier zeigt sich am häufigsten der Austausch von Valin durch Glutaminsäure (BRAF V600E Mutation).

Das BRAF-mutierte Melanom

Nach initialer Zulassung von Vemurafenib und Dabrafenib in den Jahren 2012 und 2013 als Monotherapie wurde – um die Effektivität zu steigern und Resistenzen zu minimieren – die heute gängige Kombination aus BRAF- und MEK-Inhibitor etabliert.

Für Patienten mit metastasiertem Melanom erfolgte 2015 die Zulassung von Dabrafenib und Trametinib sowie Vemurafenib und Cobimetinib. Das 5-Jahres-Gesamtüberleben bei Patienten mit vorhandener BRAF-Mutation, welche als Erstlinientherapie eine Kombinationstherapie mit BRAF- und MEK-Inhibitoren erhielten, lag unter Dabrafenib und Trametinib bei 34 Prozent (Combi-D, Combi-V). Die CoBRIM-Analyse zeigte ein 5-Jahres-Gesamtüberleben von 30,8 Prozent bei Patienten, die mit einer Kombination aus Vemurafenib und Cobimetinib behandelt wurden.

Als letzte BRAF-MEK Kombination wurde Encorafenib und Binimetinib im September 2018 zugelassen. Encorafenib zeichnet sich im Vergleich zu den anderen BRAF-

© Science Photo Library/Steve Gschmeissner

Inhibitoren durch eine besonders lange Verweildauer am BRAF-Molekül aus. In der zulassungsrelevanten Studie COLUMBUS erreichten mit Encorafenib und Binimetinib behandelte Patienten ein 5-Jahres-Gesamtüberleben von 34,7 Prozent.

Beim Vergleich dieser Daten ist zu beachten, dass derzeit keine direkten Vergleichsstudien zwischen unterschiedlichen BRAF- und MEK-Inhibitor-Kombinationen vorliegen und diese Studien zu unterschiedlichen Zeitpunkten mit unterschiedlicher Verfügbarkeit von Folgetherapien stattgefunden haben.

Die Kombinationen aus BRAF- und MEK-Inhibitoren zeichnen sich durch ein schnelles Ansprechen und sehr hohe Ansprechraten bis 76 Prozent (COLUMBUS Studie) aus. Jedoch bilden sich nach initialem Ansprechen in vielen Fällen relativ bald sekundäre Resistenzen, welche zu einem Wirkverlust führen. Desweiteren mehren sich derzeit Hinweise, dass in der Erstlinientherapie mit Immuntherapie behandelte BRAF-mutierte Patienten ein längeres Gesamtüberleben haben als Patienten mit BRAF/MEK Inhibitortherapie in der Erstlinie. Die optimale Sequenz der beiden Therapien zu ermitteln ist momentan Ziel einiger laufender Studien (z.B. SECOMBIT).

Aus diesen Gründen wird zum Beispiel in der aktuellen ESMO-Leitlinie zum Melanom eine Erstlinientherapie im palliativen Setting mit Immuncheckpointinhibitoren empfohlen, sofern keine Kontraindikationen bestehen. Die Anwendung von BRAF- und MEK-Inhibitoren in der Erstlinientherapie sollte daher derzeit nur bei BRAF-mutierten Patienten mit ausgeprägter Symptomatik, welche ein rasches Ansprechen benötigen, durchgeführt werden. Neben dem palliativen Setting ist die Kombination aus Dabrafenib und Trametinib bei BRAF V600E/K mutierten Patienten nach vollständiger Resektion als adjuvante Therapie im gesamten Stadium III zugelassen und bringt eine rund 50-prozentige Risikoreduktion für das Auftreten eines Rezidivs (Combi-AD Studie).

Nebenwirkungen: Bei BRAF- und MEK-Inhibitoren können klassenspezifische Nebenwirkungen wie Fatigue, Exantheme, Übelkeit, Durchfälle, Arthralgien und erhöhte Leberparameter auftreten. Eine mehr oder weniger substanzspezifische Nebenwirkung unter der Therapie mit Dabrafenib und Trametinib ist das Auftreten von Fieberschüben in ca. 51 Prozent der behandelten Patienten. Bei Vemurafenib und Cobimetinib wird meist eine Phototoxizität beobachtet. Die neueste Kombination aus Encorafenib und Binimetinib zeigt deutlich weniger dieser beiden substanzspezifischen Nebenwirkungen.
Nebenwirkungen, die spezifisch für MEK-Inhibitoren sind, umfassen das Auftreten eines subretinalen Ödems sowie eine in seltenen Fällen auftretende Verringerung der Pumpfunktion des Herzens. Im Gegensatz zu den immuntherapieassoziierten Nebenwirkungen sind nach Absetzen der zielgerichteten Therapie die Nebenwirkungen in der Regel reversibel.

Ausblick: Um die Resistenzentwicklung gegen BRAF/MEK Inhibitoren zu verhindern bzw. die Effektivität dieser zu erhöhen, werden verschiedene neue Ansätze in der zielgerichteten Therapie verfolgt und untersucht. Unter anderem werden Inhibitoren der Schlüsselenzyme ERK, PI3K, AKT und mTOR untersucht.

Immuntherapie beim Melanom

Die Therapie mit PD-1 blockierenden Antikörpern sowie die Kombination davon mit einem CTLA-4 Inhibitor sind in der Therapie des Melanoms mittlerweile Standard geworden. Vor dem Einsatz dieser Therapien im metastasierten Setting lag das 5-Jahres-Überleben zwischen drei und fünf Prozent, heute liegt dies mit den neuen Substanzen bei über 50 Prozent. Im adjuvanten Setting hat sich das rezidivfreie Überleben ebenfalls signifikant durch den Einsatz der Immuntherapie verlängert.

Bei einer Rate für das rezidivfreie Überleben (RFS) unter 50 Prozent im Stadium III ist eine wirksame adjuvante Therapie von Nöten. Lange Zeit war das nebenwirkungsreiche Interferon alfa-2b die einzige Möglichkeit, das RFS zu verbessern. Ipilimumab, ein gegen CTLA-4 gerichteter Checkpoint-Inhibitor, war die erste adjuvante Therapie, die sowohl das RFS als auch das Gesamtüberleben verbesserte. In der Studie CheckMate 238 wurde der PD-1 Antikörper Nivolumab versus Ipilimumab in den Stadien IIIB, IIIC und IV verglichen. Nivolumab zeigte dabei eine höhere Effizienz sowie eine bessere Verträglichkeit gegenüber Ipilimumab. In der Studie Keynote-064 erhielten Patienten im Stadium IIIA/B/C entweder Pembrolizumab oder Placebo. Auch hier konnte ein signifikanter Vorteil hinsichtlich des RFS für die Checkpoint-Blockade gezeigt werden. Dieser war unabhängig vom Melanomstadium sowie vom BRAF-Status. Diese Ergebnisse führten zum derzeitigen adjuvanten Therapiestandard mit den PD-1 Inhibitoren Nivolumab und Pembrolizumab bei Patienten mit resezierten BRAF-Wildtyp Melanom im Stadium III.

Patienten im Stadium IIB und IIC weisen ein ähnlich hohes Rezidivrisiko auf wie Patienten im Stadium IIIA/B. Am ESMO-Kongress 2021 wurden die Ergebnisse der Key- →

→ note-716 Studie vorgestellt, die als erste Phase-III-Studie Patienten mit metastasiertem Melanom im Stadium IIB und IIC untersuchte (Pembrolizumab vs Placebo). Die adjuvante Therapie mit dem Checkpoint-Inhibitor konnte das Rezidivrisiko um 35 Prozent verringern, allerdings zeigte sich bei 16,1 Prozent der Patienten behandlungsassoziierte unerwünschte Ereignisse > Grad 3. Ob die Zulassung im Stadium IIB/C erfolgen wird, bleibt abzuwarten. Allerdings kann man anhand der Daten nun mit den Patienten im Stadium IIB/C individuelle Nutzen und Risiken einer möglichen adjuvanten Therapie mit Pembrolizumab besprechen.

In den letzten Jahren entwickelten sich viele neue Therapiestandards, die zu einem verbesserten rezidivfreien Überleben und Gesamtüberleben führten.

Im fortgeschrittenem Stadium wurde als erste Checkpointtherapie der CTLA-4-Inhibitor Ipilimumab in den USA 2011 zugelassen, ein Jahr später in Europa. Von einer Ansprechrate von 10 Prozent und einem Überlebensvorteil mit dieser Therapie ging es aber noch weiter bergauf: 2015 wurden die PD-1-Inhibitoren Pembrolizumab und Nivolumab zugelassen, 2016 dann die Kombination von Ipilimumab mit Nivolumab, welche ein Ansprechen von über 50 Prozent sowie einen signifikanten Überlebensvorteil erreicht.

Rezent wurden die 6,5-Jahres Daten (die längste Nachbeobachtung einer Phase-III-Zulassungsstudie) der dreiarmigen CheckMate 067- Studie präsentiert. Es wurden Ipilimumab und Nivolumab (Arm A), Nivolumab alleine (Arm B) sowie Ipilimumab (Arm C) alleine verglichen. Das Gesamtansprechen lag bei 68 Prozent (Arm A), 45 Prozent (Arm B) sowie bei 19 Prozent mit Ipilimumab alleine. Das 6,5-Jahres-Gesamtüberleben lag im Kombinationsarm bei 49 Prozent, im Arm B bei 42 Prozent und im Arm C bei 23 Prozent. Auch Komplettremissionen waren im Arm A am häufigsten mit 22 Prozent versus 19 Prozent mit Nivolumab alleine und lediglich 6 Prozent mit Ipilimumab alleine.

Die Checkpoint-Immuntherapie kann in allen Organen ein Ansprechen erzielen, auch im Gehirn. Vor allem die Kombination von Ipilimumab mit Nivolumab zeigt intrakraniell gute Erfolge. Die beim ASCO 2021 präsentierten Daten der ABC-Studie zeigten ein langanhaltendes intrakranielles Ansprechen bei Patienten, die mit dieser Kombination behandelt wurden. Das intrakranielle progressionsfreie Überleben bei Patienten mit asymptomatischen, nicht vortherapierten Hirn-Metastasen lag nach fünf Jahren bei 46 Prozent mit Ipilimumab und Nivolumab im Gegensatz zu 15 Prozent mit Nivolumab-Monotherapie. Das 5-Jahres-Gesamtüberleben bei Patienten mit zerebralen Metastasen lag bei 51 Prozent mit der Kombination, mit Nivolumab alleine bei 34 Prozent. Erwähnt werden muss allerdings, dass die Kombination mit einem deutlich erhöhten Nebenwirkungsprofil einhergeht.

Ein neuer Immuncheckpoint-Inhibitor in der Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen nicht-resezierbaren oder metastasierten Melanoms wurde ebenfalls beim ASCO 2021 präsentiert: In der RELATIVITY-047 Studie wurde der LAG-3-Antikörper Relatlimab in Kombination mit Nivolumab versus Nivolumab-Monotherapie verglichen. Das berichtete progressionsfreie Überleben konnte klinisch relevant von 4,6 Monate mit der Monotherapie auf 10,1 Monate mit der dualen Blockade verlängert werden. Der Vorteil durch die Checkpoint-Kombinationstherapie betraf alle präspezifizierten Subgruppen und war unabhängig von PD-L1- oder LAG-3-Expression sowie des LDH-Status. Es kann davon ausgegangen werden, dass diese Kombination bald die Therapieoptionen in der Erstlinientherapie erweitert.

Die Frage nach der idealen Zweitlinientherapie ist allerdings ungelöst. Die Daten der ersten prospektiven Studie, die die Kombination von Ipilimumab mit Pembrolizumab nach Progress unter einer PD-1-Blockade untersucht, zeigten eine Ansprechrate von 30 Prozent und ein progressionsfreies Überleben nach sechs Monate von 45 Prozent. Auch die Kombination von Pembrolizumab mit dem VEGF-Kinase-Inhibitor Lenvatinib erscheint vielversprechend. Rezent wurden Follow-up Daten präsentiert: das Ansprechen lag bei 21,4 Prozent, die DCR bei 66 Prozent, das mediane progressionsfreie Überleben bei 4,2 Monaten und das mediane Gesamtüberleben bei 14 Monaten. In diesem Setting laufen allerdings viele Studien, die mit Spannung erwartet werden.

Ausblick

In den letzten Jahren entwickelten sich viele neue Standards, die zu einem verbesserten rezidivfreien Überleben und auch Gesamtüberleben geführt haben. Allerdings sind noch viele Fragen – neue Kombinationen von Checkpointinhibitoren, neue Kombinationen unterschiedlicher Substanzgruppen, Therapieabfolge und auch der Einsatz im neoadjuvanten Setting – offen, die im Rahmen von Studien untersucht werden. Diese daraus gewonnenen Daten führen hoffentlich zu einer weiteren Verbesserung der Prognose des malignen Melanoms. ←

Literatur bei den Verfassern

OA Dr. Lukas Muigg
Abteilung für Dermatologie, Landesklinikum Wiener Neustadt

Prim. Priv. Doz. Dr. Birgit Grünberger
Abteilung für Innere Medizin, Hämatologie und internistische Onkologie, Landesklinikum Wiener Neustadt

Mammakarzinom

BREITES SPEKTRUM AN PRÄDIKTIVEN UND PROGNOSTISCHEN FAKTOREN

Brustkrebs wurde lange Zeit als Modelltumor für personalisierte Therapie angesehen, heute zählen zahlreiche Biomarker zur Standarddiagnostik. Weitere Biomarker können im therapierefraktären Zustand genutzt werden, um Behandlungsziele zu identifizieren.

Schon früh waren bei Brustkrebs biologische Unterschiede zwischen Hormonrezeptor (HR) positiven und negativen Tumore bekannt, weshalb das Mammakarzinom lange Zeit als Modelltumor für personalisierte Therapie und damit Präzisionsmedizin angesehen wurde. Neben dem Östrogen- und Progesteronrezeptor gehören heute auch unter anderem der HER2-Status und die Proliferationsrate zur Basisdiagnostik. In Abhängigkeit von Tumorstadium und Subtyp sind weitere Biomarker wie der PIK3Ca-Mutationsstatus, der gBRCA-Mutationsstatus und die PD-L1 Testung etabliert. Im Frühstadium kann darüber hinaus ein Genexpressionsprofil zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie hilfreich sein. Auch besteht die Möglichkeit, bei therapierefraktärer Erkrankung auf individueller Basis Tumormaterial auf das Vorliegen weiterer genomische Alterationen zu untersuchen, mit dem Ziel, zusätzliche Behandlungsziele zu identifizieren.

Standarddiagnostik bei Brustkrebs im Frühstadium

Heute werden über 95 Prozent aller Brustkrebserkrankungen im Frühstadium diagnostiziert, wobei auch weiterhin die Resektion des Primärtumors und gegebenenfalls der axillären Lymphknoten im Vordergrund der Therapie steht. Da eine präoperative (neoadjuvante) systemische Therapie bei erhöhtem Risiko eine wesentliche Behandlungsstrategie darstellt, wird statt einer primären Operation eine Biopsie suspekter Brustläsionen als Standard betrachtet. Als pathologische Basisdiagnostik gelten die Bestimmung des histologischen Subtyps (z.B. no special type, lobulär,...), des Gradings, der Expression des Östrogen- (ER) und Progesteronrezeptors (PgR), des HER2-Status (mittels Immunhistochemie bzw. wenn indiziert in-situ Hybridisierung), sowie der Proliferationsrate.

Aus den genannten Informationen ergibt sich eine klinische Näherung an den biologischen Subtyp der Erkrankung, wobei in der klinischen Routine luminale, HER2-positive und triple-negative Tumore unterschieden werden. Dabei beschreibt der Begriff „luminal“ Hormonrezeptor-positive Tumore (wobei hier eine nochmalige Unterscheidung erfolgt in luminal A – niedriges Grading und Proliferationsrate, starke Expression des Östrogen- und Progesteronrezeptors, HER2-negativ – und luminal B – höheres Grading und Proliferationsrate, geringere Expression der Hormonrezeptoren und/oder HER2-positiv), bei HER2-positiven Tumoren besteht eine immunhistochemische Überexpression von HER2 (IHC 3+) und/oder eine Amplifikation des HER2/neu Gens. Hormonrezeptor- und HER2-negative Tumore werden als triple-negativ bezeichnet. Allgemein kann festgehalten werden, dass triple-negative und HER2-positive Tumore eine aggressive Biologie aufweisen und der neoadjuvante Therapieansatz bevorzugt wird. Bei luminalen Tumoren steht in Abhängigkeit vom klinischen Stadium dagegen meist die Operation

© Science Photo Library/Design Cells

im Vordergrund, gefolgt von adjuvanter Systemtherapie (und Strahlentherapie sofern indiziert).

Genexpressionsprofile sind standardisierte Analysen der mRNA Expression von Genen, die mit Proliferation und (bei Zweitgenerationsassays) mit der Expression östrogenabhängiger Gene assoziiert sind. Diese Assays können in Zusammenschau mit dem klinischen Stadium helfen, das Rückfallrisiko besser einzuschätzen und folglich bei der Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie in Addition zur endokrinen Therapie hilfreich sein. Die Anwendung dieser Technologie ist jedoch auf luminale Tumore beschränkt, da triple-negativer und HER2-positiver Brustkrebs per se als Hochrisikoerkrankung gilt.

In Abhängigkeit von Subtyp und Familienanamnese ergibt sich die Indikation zur genetischen Beratung und Testung, wobei neben einer Keimbahnmutation in den BRCA1 und 2 Genen heute üblicherweise eine Paneltestung mit Analyse weiterer potentiell erkrankungsassoziierter genetischer Alteration erfolgt. Dies kann sowohl für die Lokaltherapie (Brusterhaltung vs. Mastektomie) wie auch für die Systemtherapie von Bedeutung sein. Während die Entscheidung für oder gegen die Addition eines Platins zur neoadjuvanten Therapie bei TNBC zunehmend weniger vom BRCA Mutationsstatus abhängig gemacht wird, hat das Thema durch die rezent vorgestellten Ergebnisse der OLYMPIA Studie besondere Bedeutung gewonnen. In dieser prospektiv randomisierten Phase-III-Studie konnte gezeigt werden, dass eine (postneo)adjuvante Behandlung mit dem Poly (ADP-Ribose) Polymerase (PARP) Inhibitor Olaparib bei BRCA-Keimbahn-Mutationsträgerinnen und hohem Risiko bzw. schlechtem Ansprechen auf eine präoperative Therapie mit einer deutlichen Verbesserung des erkrankungsfreien Überlebens verbunden ist.

Ebenso zeichnet sich eine Rolle für Immuncheckpointinhibitoren in der neoadjuvanten Behandlung des triple-negativen Mammakarzinoms ab. So konnte in der prospektiv randomisierten Phase-III-Studie KEYNOTE-522 durch Addition von Pembrolizumab zur Standardchemotherapie eine Steigerung der Rate an pathologischen Komplettremissionen sowie eine Reduktion des Rückfallrisikos erreicht werden, wobei dieser Effekt unabhängig von der PD-L1 Expression bestand. Sowohl für Pembrolizumab wie auch Olaparib gilt jedoch, dass die europäische Zulassung zum Einsatz im Frühstadium noch ausständig ist.

Standarddiagnostik bei metastasiertem Brustkrebs

Im Falle einer metachronen Metastasierung sollte eine Rebiopsie einer sekundärblastomatösen Läsion zur Reevaluierung der Tumorbiologie angedacht werden, da sich Hormonrezeptor- und HER2-Status im Verlauf der Erkrankung verändern können. Neben der Basisdiagnostik (ER, PgR, HER2) sind in Abhängigkeit vom Subtyp noch weitere Informationen zur Therapieentscheidung notwendig.

So sollte bei allen Patientinnen mit HER2-negativer Erkrankung eine genetische Beratung und Testung auf das Vorliegen einer Keimbahn BRCA1 und BRCA2 Mutation erfolgen. Bei Vorliegen einer Mutation eröffnet sich die Möglichkeit zur Behandlung mittels PARP-Inhibitoren, die einer konventionellen Chemotherapie sowohl in Hinblick auf Wirksamkeit als auch Verträglichkeit überlegen sind. Gegenwärtig sind in dieser Indikation die Substanzen Olaparib und Talazoparib zugelassen.

Bei HR-positiver/HER2-negativer metastasierter Erkrankung sollte darüber hinaus eine Analyse des somatischen PIK3Ca-Mutationsstatus erfolgen. Dieses Gen kodiert für die p110α Untereinheit der Phosphatidyl-Inositol-3-Kinase (PI3K), einem Molekül im PI3K/mTOR/akt Signalübertragungsweg. Aktivierende Mutationen können bei rund 40 Prozent aller betroffenen Patientinnen nachgewiesen werden und sind prädiktiv für die Wirksamkeit des einzigen derzeit verfügbaren PIK3Ca-Inhibitors, Alpelisib. Diese Substanz ist laut EMA in Kombination mit endokriner Therapie bei Patientinnen zugelassen, die zuvor eine alleinige endokrine Therapie erhalten hatten. Im klinischen Alltag wird Alpelisib jedoch üblicherweise nach Progress unter einem CDK4/6-Hemmer in Kombination mit endokriner Therapie eingesetzt, da die Vortherapie nicht die Wirksamkeit zu beeinflussen erscheint. An Nebenwirkungen ist vor allem auf das hohe Hyperglykämierisiko zu verweisen, da PI3K auch eine wesentliche Rolle in der Glukosehomöostase aufweist.

Bei allen Patientinnen mit HER-2 negativer Erkrankung sollte eine genetische Beratung und Testung auf Vorliegen einer BRCA1 oder BRCA2 Keimbahnmutation erfolgen.

Die klinische Rolle der Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren ist derzeit auf das triple-negative metastasierte Mammakarzinom beschränkt. So ist der PD-L1 Inhibitor Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel als Erstlinientherapie des PD-L1 positiven metastasierten TNBC zugelassen. In diesem Zusammenhang muss die Definition des PD-L1 Status diskutiert werden: So erfolgte in der Zulassungsstudie IMpassion130 die Analyse des PD-L1 Status an den tumorinfiltrierenden Immunzellen (IC Score) mit dem SP142 Assay, wobei ein Cut-off von ≥1 Prozent positiver Immunzellen als PD-L1 positiv gewertet wurde. Wird stattdessen ein sensitiveres Testsystem verwendet, so steigt der Anteil an PD-L1 positiven Tumoren, diese Patientinnen profitieren →

→ jedoch nicht von der Addition von Atezolizumab zu Chemotherapie. Die Komplexität der PD-L1 Testung wird mit der zu erwartenden Zulassung des PD-1 Inhibitors Pembrolizumab weiter zunehmen: Hier sollte der PD-L1 Status mit dem 22C3 Assay bestimmt werden und als CPS Score (combined positive score; PD-L1 Expression an Immunzellen und Tumorzellen) angegeben werden, wobei der cut-off bei TNBC mit ≥10 Prozent angegeben wird. Dabei ist zu bedenken, dass die in beiden Testsystemen positiven Tumore nicht vollständig kongruent sind. Hier besteht also ein wesentlicher Unterschied zwischen Brustkrebs im Frühstadium und der metastasierten Erkrankung: Bei Brustkrebs im Frühstadium ist der PD-L1 Status unabhängig vom Assay prognostisch, jedoch nicht prädiktiv.

NTRK ist ein weiterer potentieller Biomaker in der metastasierten Situation, wobei TRK Fusionen bei Brustkrebs abseits des sekretorischen Mammakarzinoms mit seiner vergleichsweise indolenten Biologie als äußerst seltenes Ereignis erachtet werden müssen. Dass eine entsprechende Analyse aber im Falle limitierter Behandlungsoptionen sinnvoll erscheint, ist der Tatsache geschuldet, dass bei Vorliegen solcher Genfusionen mit NTRK-Inhibitoren hochwirksame und vergleichsweise gut verträgliche Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen.

Neben diesen etablierten prädiktiven Faktoren existieren weitere Biomarker, die jedoch nicht zur Standarddiagnostik gezählt werden können. Ein Bespiel wären aktivierende ESR1-Mutationen (also im Gen, das für ERα kodiert). Nach heutigem Verständnis sind solche Mutationen, die unter dem evolutionären Druck der endokrinen Therapie auftreten, mit Resistenz gegenüber Aromatasehemmern, nicht jedoch gegenüber dem reinen Antiöstrogen Fulvestrant verbunden, was im Einzelfall als Entscheidungshilfe bei der Auswahl der endokrinen Therapie dienen kann. Ebenfalls kann es bevorzugt bei luminalen Tumoren zum Auftreten einer aktivierenden HER2-Mutation kommen. Auch wenn der Tumor dadurch HER2-negativ bleibt, können solche Mutationen zu Sensitivität gegen den irreversiblen HER2 Tyrosinkinaseinhibitor Neratinib führen. Breitere Ansätze wie whole genome/whole exome sequencing die dem Ziel dienen, bei refraktärer Erkrankung mögliche verbleibende therapeutische Ansätze zu identifizieren, können auf individueller Basis erwogen werden, müssen jedoch zum jetzigen Zeitpunkt als experimentell erachtet werden. ←

Assoc. Prof. Priv. Doz. Dr. Rupert Bartsch
Klinische Abteilung für Onkologie, Universitätsklinik für Innere Medizin I, Medizinische Universität Wien

Prostatakarzinom

INDIVIDUELLE THERAPIEOPTIONEN

Beim metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom gewinnen neue individuelle Therapieoptionen, die im Sinne der Präzisionsonkologie je nach genetischen und molekularen Markern zur Anwendung kommen, durch rezente Studienergebnisse zunehmend an Bedeutung.

PARP-Inhibitoren

Voraussetzung für die antitumorale Wirkung von PARP-Inhibitoren ist das Vorliegen einer bi-allelen Mutation von homologen Rekombinationsgenen. Poly(ADP-Ribose)-Polymerase (PARP) spielt über die Induktion von Basen-Exzisionsreparatur- und Nukleotid-Exzisionsreparaturmechanismen eine wichtige Rolle in der Behebung von DNA-Einzelstrangbrüchen. Über die Inhibition von PARP kann eine solche Reparatur nicht stattfinden, aus Einzelstrangbrüchen entwickeln sich schließlich Doppelstrangbrüche. Die Reparatur dieser DNA-Schäden geschieht unter anderem mittels homologer Rekombinationsreparaturmechanismen (HRR). Dieser Vorgang beruht auf der Bildung eines Reparaturkomplexes der unter anderem die Proteine BRCA1, BRCA2, ATM und CHEK2 involviert. Sind nun beide Allele eines dieser Gens mutiert, deletiert oder anders inaktiviert, zum Beispiel durch eine Keimzell- und eine folgende somatische Mutation („second hit"), können durch PARP-Inhibitoren ausgelöste Doppelstrangbrüche nicht mehr repariert werden, wodurch es durch die Akkumulation von Doppelstrangbrüchen zu genomischer Instabilität, Zellzyklusarrest und Zelluntergang kommt.

Eine BRCA1/2-Testung ist bei Patienten mit metastasiertem kastrationsresistenten Prostatakarzinom mit vorangegangener Therapie mit Next Generation-Antiandrogenen indiziert.

Bis zu 27 Prozent der Patienten mit Prostatakarzinom weisen zumindest eine Mutation in BRCA1, BRCA2, ATM, CHEK2 oder anderen DNA-Reparaturgenen auf. Beim Mamma- und Ovarialkarzinom sind PARP-Inhibitoren bereits seit längerem etabliert, vor kurzem hielten diese Wirkstoffe aber auch Einzug in der Therapie des Prostatakarzinoms.

Die Phase-III-Studie PROfound brachte die erste FDA- sowie später die erste EMA-Zulassung eines PARP-Inhibitors bei Patienten mit metastasiertem kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC). Patienten, welche auf eine vorhergehende Therapie mit den neuen Antiandrogenen Enzalutamide oder Abiraterone einen Progress erlitten, wurden dabei in zwei Kohorten aufgeteilt. In Kohorte A (n=245) wurden Patienten mit mindestens einer Mutation in BRCA1, BRCA2 oder ATM aufgenommen, während Patienten mit Mutationen in anderen HRR Genen in Kohorte B (n=142) eingeschlossen wurden. Innerhalb der Kohorten wurden die Patienten mittels einer 2:1 Randomisierung entweder mit dem PARP-Inhibitor Olaparib behandelt oder erhielten den anderen noch nicht verabreichten anti-androgenen Wirkstoff (Enazulamide oder Abiraterone). Unter der Therapie mit Olaparib zeigten Patienten der Kohorte A im Vergleich zur antihormonellen Therapie ein signifikant verlängertes medianes radiographisches progressionsfreies Überleben (rPFS) (7,4 vs. 3,6 Monaten). Ebenso zeigte sich trotz des hohen Cross-overs von 82 Prozent ein signifikant verlängertes medianes Gesamtüberleben (18,5 vs. 15,1 Monaten). Somit ist auf Basis der PROfound-Studie eine BRCA1/2-Testung bei mCRPC Patienten mit vorangegangener Therapie mit Next Generation-Antiandrogenen indiziert und eine Therapie mit PARP-Inhibitoren kann im Falle des Vorliegens einer Mutation im Tumorgewebe des BRCA1/2 Gens als Therapieoption erwogen werden.

In der Praxis kann, aufgrund der geringen Menge an Biopsie-Material, nicht selten die Möglichkeit einer BRCA-

© Science Photo Library/Nancy Kedersha

Testung aus dem Tumorgewebe fehlen. In diesem Fall kann eine Re-biopsie sinnvoll sein, oder aber bei positiver Familienanamnese oder bei Vorliegen eines high risk Prostatakarzinoms der Nachweis einer Keimbahn-Mutation (etwa die Hälfte der BRCA1/2-mutierten Tumoren haben nachweisbare Keimbahn-Mutationen) gelingen bzw. versucht werden, über zirkulierende Tumor-DNA zu einem Ergebnis zu kommen.

Derzeit offene Fragen sind sicherlich die limitierte Ansprechrate von 44 Prozent trotz Vorliegen einer BRCA-Mutation und deren Resistenzmechanismen, sowie die Wirkung von Olaparib beim Vorliegen von Mutationen in anderen DNA-Reparaturmechanismus-Genen. Weitere derzeit laufende Phase-II- und -III-Studien untersuchen unterschiedliche Kombinationen von Olaparib mit einer antihormonellen Therapie mit Abiraterone (PROpel-Studie; NCT03732820) oder einer Immuntherapie mit Pembrolizumab (KEYLINK-Studie; NCT03834519).

Zukünftige PARP-Inhibitoren mit Potential sind Rucaparib und Niraparib, die jedoch noch keine EMA-Zulassung erhielten. Zuletzt publizierte Ergebnisse der noch laufenden TRITON 2-Studie zeigen eine objektive Response-Rate (ORR) von 43,9 Prozent bei Patienten mit mCRPC und BRCA1, BRCA 2, ATM oder CDK12 Mutationen unter Therapie mit Rucaparib, welche bereits sowohl eine antihormonelle Therapie mit Enzalutamide oder Abiraterone als auch eine Taxan-basierte Chemotherapie erhalten haben. Demgegenüber vergleicht die derzeit laufende TRITON 3-Studie Rucaparib gegen „physician's choice" (neues Antiandrogen oder Chemotherapie) als Zweitlinientherapie bei Patienten mit mCRPC und BRCA1/2 oder ATM Mutationen.

Ein weiterer potentieller PARP-Inhibitor in der Therapie des mCRPC ist Niraparib, welches in einer zuletzt veröffentlichten Interimsanalyse der laufenden GALAHAD-Studie eine ORR von 41,4 Prozent bei Patienten mit BRCA1/2 Mutation erreichte. Somit sind PARP-Inhibitoren eine vielversprechende neue Substanzklasse in der Therapie des mCRPC und haben mit Olaparib bereits Einzug in die klinische Routine erhalten.

AKT-Inhibitoren

Der PI3K/AKT/mTOR-Signalweg spielt in der Pathophysiologie des Prostatakarzinoms eine große Rolle, bis zu 50 Prozent der mCRPC Patienten weisen einen Verlust des PTEN Proteins auf, welches einen inhibitorischen Effekt auf den genannten Signalweg hat. In der Folge kommt es zu einer Überaktivierung des PI3K/AKT/mTOR Signalweges, was mit einer schlechteren Prognose sowie einem reduzierten Therapieansprechen assoziiert ist. Versuche, therapeutisch in →

→ diesen Signalweg einzugreifen, um das Tumorwachstum zu hemmen, scheiterten in der Vergangenheit wegen fehlender Effizienz und vorhandener Toxizität. Beispiele hierfür sind der mTOR-Inhibitor Everolimus und die PI3K-Inhibitoren Buparlisib und Dactolisib, welche keine positiven Studienergebnisse erbrachten.

Befeuert durch die Resultate der doppelt verblindeten Phase-III-Studie IPATential 150 rückt aktuell AKT als neues therapeutisches Ziel im PI3K/AKT/mTOR Signalweg in der Therapie des mCRPC in den Fokus. In der Studie wurden 1101 Patienten mit unbehandeltem mCRPC eingeschlossen. Die Patienten erhielten Abiraterone und Prednisolon und erhielten gemäß 1:1 Randomisierung zusätzlich entweder den AKT-Inhibitor Ipatasertib oder Placebo. In der Intention-to-treat Population zeigte sich ein medianes rPFS von 19,2 Monaten in der Ipatasertib-Gruppe vs. 16,6 Monaten (p=0,0443) in der Placebogruppe, welches bei α=0,01 jedoch nicht signifikant war. 47 Prozent der Studienpopulation wiesen einen immunhistochemisch verifizierten PTEN-Verlust im Tumorgewebe auf. In dieser Subgruppe konnte die Studie ihren Endpunkt erreichen und es ergab sich ein signifikant längeres medianes rPFS in der Ipatasertib-Gruppe (18,5 vs. 16,5 Monate, p=0,034). Aufgrund der noch fehlenden Daten zum Gesamtüberleben wurde bisher jedoch noch keine FDA- oder EMA-Zulassung von Ipatasertib bei Patienten mit mCRPC mit PTEN-Verlust erteilt. Eine offene Frage ist sicherlich die Patienten-Selektion, ob nun eine immunhistochemische PTEN-Verlust-Untersuchung oder NGS-basierte Verfahren zum Mutations/Deletionsnachweis besser geeignet sind. Ipatasertib bleibt jedoch ein vielversprechender Wirkstoff zur zielgerichteten Therapie des Prostatakarzinoms und weitere Ergebnisse der derzeit laufenden Phase-II- und -III-Studien mit Ipatasertib und anderen AKT-Inhibitoren sind abzuwarten.

Immuntherapie

Die bisher verfügbare Studienlandschaft zeigte vorwiegend ernüchternde Ergebnisse in Bezug auf den Einsatz von PD-1, PD-L1 und CTLA4 Inhibitoren als Mono- und Kombinationstherapien, weshalb der breite Einsatz von Immuncheckpoint-Inhibitoren aktuell keinen großen Stellenwert in der Therapie des metastasierten Prostatakarzinoms spielt.

In der Behandlung des mCRPC ist eine Therapie mit Pembrolizumab derzeit nur bei Patienten mit Mikrosatelliteninstabilität (MSI) bzw. einer Missmatch-Repair (MMR) Defizienz im Rahmen der Zulassung von Pembrolizumab für MSI-h Tumoren durch die FDA vorgesehen. Insgesamt weisen etwa zwei bis drei Prozent der Patienten mit mCRPC eine MMR-Defizienz auf, sodass eine Testung sicherlich sinnvoll erscheint.

Die am heurigen ESMO 2021 präsentierten Ergebnisse der COSMIC-021 und der CheckMate 9KD Studien zeigen jedoch vielversprechende Daten aus frühen Studienphasen für einen möglichen zukünftigen Einsatz von Immuntherapien in der Therapie des mCRPC.

Die Phase-Ib-Studie COSMIC-021 untersuchte die Kombination des Multi-Tyrosinkinase-Inhibitors Cabozantinib mit dem PD-L1 Inhibitor Atezolizumab und zeigte eine ORR von 15 Prozent sowie ein medianes rPFS von 5,7 Monaten. Das Gesamtüberleben wurde mit 15,2 Monaten angegeben. Die Autoren gehen dabei von einer immunmodulatorischen Veränderung der Mikroumgebung des Tumors durch Cabozantinib aus. Jedoch müssen die Ergebnisse bis zum Vorliegen von verlässlichen Phase-III-Studiendaten, zum Beispiel der laufenden Phase-III-Studie CONTACT-02 (NCT04446117), mit Vorsicht betrachtet werden.

Die Kombination von Nivolumab mit dem PARP-Inhibitor Rucaparib bei Patienten mit Chemotherapie-naivem metastasiertem Prostatakarzinom zeigte im Rahmen der Phase-II-Studie CeckMate 9KD eine ORR von 15,4 Prozent, ein rPFS von 8,1 Monaten, sowie ein medianes OS von 20,2 Monaten. Wie zu erwarten, wiesen Patienten mit HRR-Defizienz im Tumorgewebe einen in allen Endpunkten besseren Outcome auf als Patienten ohne HRR-Defizienz.

NTRK-Inhibitor

Die zielgerichtete Inhibition der neurotrophen Tyrosin-Rezeptor-Kinase (NTRK) zeigte in einer bereits 2018 veröffentlichten Studie vielversprechende Erfolge bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten mit soliden Tumoren und einer nachgewiesenen NTRK-Genfusion. Patienten, die mit dem NTRK-Inhibitor Larotrectinib behandelt wurden, wiesen eine objektive Ansprechrate von 79 Prozent auf, was zur Entitäten-unabhängigen FDA-Zulassung und späteren EMA-Zulassung von Larotrectinib bei Patienten mit NTRK-Fusionen führte. NTRK-Fusionen sind beim Prostatakarzinom im Vergleich zu anderen Tumorentitäten sehr selten, was sich in nur wenigen in der Literatur beschriebenen Kasuistiken niederschlägt. Obwohl Larotrectinib somit keine breite Anwendung in der Therapie des mCRPC finden wird, kann Patienten mit mCRPC und bestätigter NTRK-Fusion als Treibermutation angesichts des zu erwartenden guten Ansprechens eine entsprechende zielgerichtete Therapie im Behandlungsverlauf angeboten werden.

Individuelle Biomarker-gesteuerte Therapieentscheidungen erhalten auch beim Prostatakarzinom einen immer höheren Stellenwert. Testungen von wichtigen prädiktiven Biomarkern, wie MSI und somatischem BRCA1/2, sollten im Behandlungsverlauf erfolgen. ←

Literatur bei den Verfassern

Dr. Dominik A. Barth, Univ. Prof. Dr. Thomas Bauernhofer, Assoz. Prof. Priv. Doz. Dr. Martin Pichler
Klinische Abteilung für Onkologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz

VdÄ | VERLAGSHAUS DER ÄRZTE

Jetzt neu!
Mehr Gesundheit zum Lesen?

Abonnieren Sie den VdÄ I Bücher-Newsletter!

✓ Neuerscheinungen, Veranstaltungen, Buchverlosungen
✓ Kostenlos, unverbindlich, jederzeit kündbar

www.aerzteverlagshaus.at/newsletter-anmeldung

Babak Bahadori, Erwin Ditsios, Iris Pestemer-Lach

Medizinisches Intervallfasten

Die sieben Stufen zum Gleichgewicht

Das Sieben-Stufen-Konzept als Kombination aus dem Wissen der modernen Medizin und den Weisheiten asiatischer Heilkunde für nachhaltig gesundes Leben – jetzt in aktualisierter Neuauflage. Abnehmen ohne große Verbote, kombiniert mit einigen wichtigen Lebensstilmaßnahmen, die den gefürchteten Jojo-Effekt verhindern und die Basis für ein gesundes, mit sich selbst in Einklang stehendes Leben darstellen.

€ 19,90

152 Seiten, Softcover,
Format: 165 x 220 mm,
ISBN: 978-3-99052-251-6

Ich bestelle ..... Expl. **„Medizinisches Intervallfasten“** um **€ 19,90/Stück**

zzgl. € 3,90 Versandkosten

Vorname/Zuname: .....

Straße/Hausnr./Türnr./Stiege: .....

PLZ/Ort: .....

Datum/Unterschrift: .....

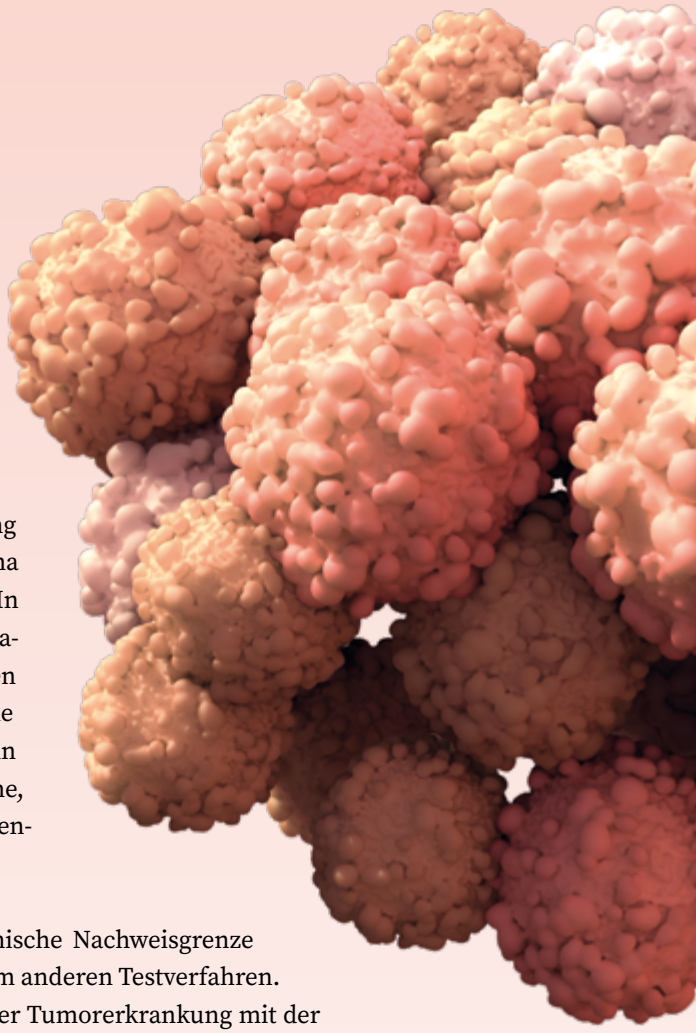
Es gelten unsere AGB für den Buchverkauf. Diese, die Widerrufsbelehrung und die Datenschutzerklärung finden Sie unter www.aerzteverlagshaus.at

Bitte senden Sie den leserlich ausgefüllten Bestellschein an:

Verlagshaus der Ärzte GmbH, Nibelungengasse 13, 1010 Wien // Tel. 01/512 44 86-19 // Fax: 01/512 44 86-24
E-Mail: office@aerzteverlagshaus.at // www.aerzteverlagshaus.at/shop/

Highlights

vom ESMO Kongress 2021



Multi-Omics für zellfreie DNA

Die Heterogenität von genetischen Informationen in Tumorerkrankungen stellt die klinische Medizin vor große Herausforderungen. Die Nutzung von zellfreier DNA ermöglicht die schnelle, unkomplizierte und robuste Detektion von Alterationen in Tumoren sowohl im longitudinalen Verlauf als auch mit inzwischen ungewohnter Genauigkeit. Auf dem diesjährigen ESMO wurde die erste Teilstudie des **Circulating Cell-free Genome Atlas** (CCGA) (NCT02889978; Sep 2016) gezeigt. Hierbei wurde ein Multi-Omics Ansatz für circulating free DNA (cfDNA) evaluiert. Die Autoren sequenzierten cfDNA in Plasma von CCGA-Teilnehmern und, sofern verfügbar, auch Tumorbiopsien. In einem umfassenden Ansatz verwendeten die Autoren sechs Omics-Analysen wie z.B. Gesamtgenom-Methylierungsdaten, Daten zu somatischen Varianten, Daten zu chromosomalen Kopienzahlaberrationen sowie Fragmentlänge und Allel-Imbalancen. Aus diesen Daten wurden zehn Klassifikatoren trainiert, welche solide Tumore (Karzinome, Sarkome, Lymphome) erkennen sollten. Diese wurden hinsichtlich der Krebserkennung und der klinischen Nachweisgrenze bewertet.

Von 2800 Teilnehmern hatten 2261 auswertbare Ergebnisse. Die klinische Nachweisgrenze war für die Ganzgenom-Methylierung mit >1,5-fach besser als bei jedem anderen Testverfahren. Neben der Nachweisgrenze war auch die Fähigkeit zur Vorhersage einer Tumorerkrankung mit der Ganzgenom-Methylierung > 1,8-fach genauer als mit anderen Methoden. Diese starke Korrelation zwischen der zirkulierenden Tumorzellfraktion und Fähigkeit der Klassifikatoren zur Krebserkennung mittels Methylierungsmustern war unerwartet. Die Daten legen nahe, dass diese Methodik eine attraktive Möglichkeit zur zukünftigen Detektion von Tumor-DNA sein könnte und damit sowohl Therapieverläufe als auch Früherkennung von Tumoren deutlich vereinfachten könnten.

Univ. Prof. Dr. Philipp Jost
Klinische Abteilung für Onkologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz

Checkpoint-Inhibitoren bei IIB/C Melanom-Patienten

Am ESMO-Kongress 2021 wurden die Ergebnisse der **Keynote-716** Studie vorgestellt, die als erste Phase-III-Studie die Behandlung mit Checkpoint-Inhibitoren bei Patienten mit metastasiertem Melanom im Stadium IIB und IIC untersuchte (Pembrolizumab vs. Placebo). Die adjuvante Therapie mit dem Checkpoint-Inhibitor konnte das Rezidivrisiko um 35 Prozent verringern, allerdings zeigte sich bei 16,1 Prozent der Patienten behandlungsassoziierte unerwünschte Ereignisse > Grad 3. Ob die Zulassung im Stadium IIB/C erfolgen wird, bleibt abzuwarten. Allerdings kann man anhand der Daten nun mit den Patienten im Stadium IIB/C individuelle Nutzen und Risiken einer möglichen adjuvanten Therapie mit Pembrolizumab besprechen.

Prim. Priv. Doz. Dr. Birgit Grünberger
Abteilung für Innere Medizin, Hämatologie und internistische Onkologie, Landesklinikum Wiener Neustadt

© Science Photo Library/Design Cells

Neue Ergebnisse bei gastrointestinalen Tumoren

Am diesjährigen ESMO wurde ein verlängertes Follow-up von Nivolumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie sowie erste Daten von Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapie der randomisierten Phase III **CheckMate 649** Studie präsentiert. In dieser Studie wurden 2031 Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Ösophagus, des gastroösophagealen Übergangs oder des Magens mit Nivolumab + Chemotherapie, Chemotherapie oder Nivolumab + Ipilimumab behandelt. Wie bei der ersten Analyse wurde erneut der Wirkungsvorteil mit der Zugabe des Checkpointinhibitors zur Chemotherapie mit einem medianen Gesamtüberleben von 14,4 Monate vs. 11,1 Monate im PD-L1-CPS>5 Arm gezeigt. Ein Vorteil wurde auch für die gesamte Studienpopulation beobachtet (medianes Gesamtüberleben 13,8 Monate vs. 11,6 Monate). Erstmals wurden auch Daten zum Chemotherapie-freien Arm Nivolumab + Ibilimumab vs Chemotherapie präsentiert, wobei sich kein statistisch signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben zeigte.

In der einarmigen **DESTINY-Gastric 02 Studie** wurde Trastuzumab-Deruxtecan als Zweitlinientherapie bei 79 westlichen Patienten mit HER2-positiven fortgeschrittenen Tumoren des Magens und des gastroösophagealen Übergangs nach Versagen einer Trastuzumab-basierenden Erstlinientherapie untersucht. Es zeigte sich eine beeindruckende Gesamtansprechrate mit 38 Prozent (komplette und partielle Remission) und eine Stabilisierung der Erkrankung bei weiteren 43 Prozent der Patienten. Das mediane progressionsfreie Überleben lag bei 5,5 Monaten. Basierend auf diesen Ergebnissen wird eine Phase-III-Studie als Zweitlinientherapie eingeleitet.

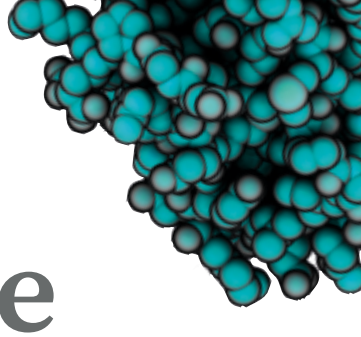
In der randomisierten Phase I/II **Krystal-1 Studie** wurde der selektiver KRASG12C Inhibitor Adagrasib als Monotherapie oder in Kombination mit Cetuximab bei Patienten mit soliden Tumoren und einer KRASG12C Mutation untersucht. Adagrasib-Monotherapie zeigte ein Ansprechen von 22 Prozent, eine Krankheitskontrollrate von 87 Prozent und ein medianes progressionsfreies Überleben von 5,6 Monaten. Mit der Kombinationstherapie Adagrasib + Cetuximab wurde ein Ansprechen von 43 Prozent und eine Krankheitskontrolle von 100 Prozent erreicht. Adagrasib in Kombination mit Cetuximab ist eine vielversprechende Therapiestrategie bei Patienten mit einer KRASG12C Mutation und wird nun der Phase III Krystal-10 Studie versus Chemotherapie in der Zweitlinientherapie bei KRASG12C mutiertem metastasiertem Kolorektalkarzinom untersucht.

OÄ Dr. Gudrun Piringer, MSc
Universitätsklinik für Hämatologie und Internistische Onkologie, Kepler Universitätsklinikum

Pembrolizumab beim Cervixkarzinom

Die Ergebnisse der beim ESMO 2021 publizierten **Keynote 826 Studie** weisen auf eine wesentliche Verbesserung in der Behandlung von Patient*innen bei persistierendem, fortgeschrittenem oder metastasiertem Karzinom der Cervix hin.
Es konnte dabei bereits in einer frühen Analyse dieser Studie gezeigt werden, dass die Zugabe einer Immuntherapie mit Pembrolizumab zur Standardtherapie eine Verbesserung aller Endpunkte (Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben und auch der Lebensqualität) erreicht werden konnte. Wenn sich dieser eindeutige Trend in späteren Analysen fortsetzt, haben wir wieder einen weiteren großen Schritt in der Behandlung dieser schwerwiegenden Erkrankung erzielen können.

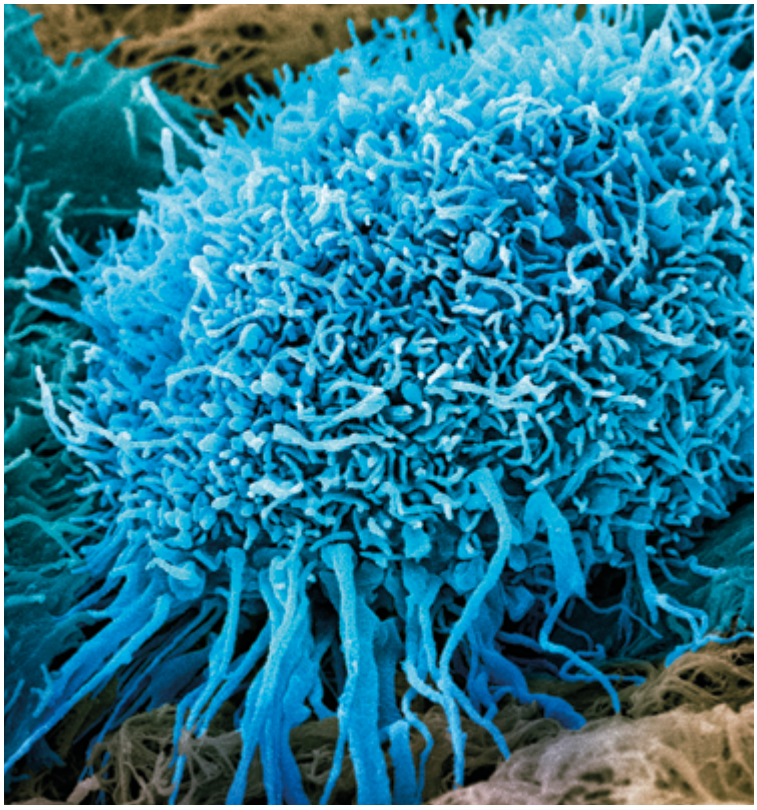
Prim. Doz. Dr. Hannes Kaufmann
3. Medizinische Abteilung – Zentrum für Onkologie und Hämatologie der Klink Favoriten und Klinik Landstraße

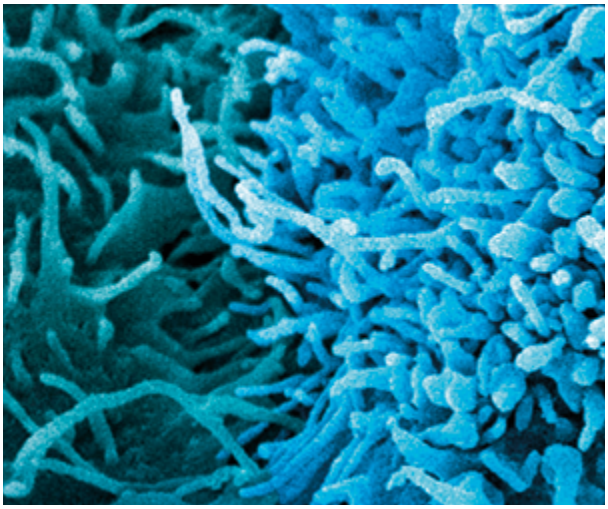


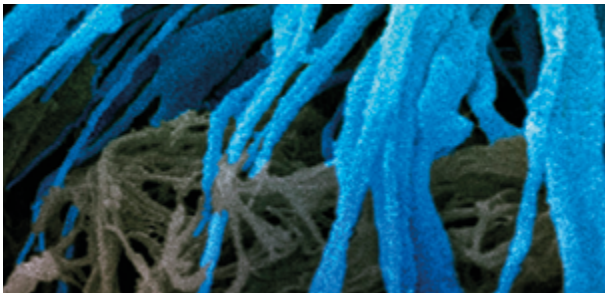
Kopf-Hals-Tumore

NEUE THERAPIEOPTIONEN

Durch die Immuntherapie haben sich neue Therapiestandards in der Behandlung von Kopf-Hals-Tumoren etabliert, allerdings ist Resistenz auf Checkpoint-Inhibitoren ein Problem im klinischen Alltag. Daher werden nun Ansätze zur Kombination mit anderen Substanzen verfolgt.







Kopf-Hals Tumore (KHT) sind eine heterogene Gruppe von aggressiven Malignomen und weltweit die sechsthäufigste Tumorentität. Plattenepithelkarzinome (HNSCC) der Mundhöhle, des Oro- und Hypopharynx sowie des Larynx sind für den Großteil der KHT ursächlich, wobei in Österreich rund 1200 Neuerkrankungen pro Jahr verzeichnet werden.

Relevanteste Risikofaktoren für die Entstehung von HNSCC sind Alkohol- und Nikotinabusus. Die Infektion mit humanen Papillomaviren (HPV) spielt vor allem in der Pathogenese von Oropharynxkarzinomen eine wichtige Rolle. Während die Prognose von Patienten mit HNSCC im Frühstadium, die häufig entweder reseziert oder definitiv bestrahlt werden, günstig erscheint und in 80 bis 90 Prozent der Fälle eine langfristige Remission erzielt wird, ist die Prognose von lokal-fortgeschrittenen (LA), HPV-negativen Tumoren aufgrund der hohen Rezidivrate von rund 50 Prozent nach kurativer Therapie trotz intensiven Forschungsanstrengungen weiterhin schlecht. Im rezidivierten/metastasierten (R/M) Stadium beträgt das mediane Gesamtüberleben nur ungefähr ein Jahr.

Durch die Einführung der Immuntherapie in den klinischen Alltag und die damit verbundene Zulassung der Checkpoin-

tinhibitoren (CPI) Pembrolizumab und Nivolumab bei R/M HNSCC haben sich in den letzten Jahren neue Therapiestandards etabliert. Ein Problem im klinischen Alltag ist jedoch die hohe Rate an Patienten mit primärer und sekundärer Resistenz auf CPI. Es werden deshalb derzeit einerseits Kombinationsstrategien von CPI mit anderen Substanzen („targeted therapies“ oder andere Immuntherapeutika) in Studien untersucht und andererseits die Effektivität von CPI im LA Stadium bzw. im neo-adjuvanten Setting evaluiert.

LA-HNSCC: Therapiestandard

Therapiestandard bei Patienten mit LA-HNSCC ist eine multi-modale Therapie, also eine Resektion gefolgt von postoperativer Bestrahlung (+/-Chemotherapie) oder eine definitive Radiochemotherapie (RCHT). Grundlage für die Therapieentscheidung ist ein adäquates Staging und Work-Up auf Basis der Leitlinien. Entscheidende weitere Aspekte sind neben dem onkologischen Outcome der Patientenwunsch, der Allgemeinzustand des Patienten, die potentielle (Langzeit-) Toxizität und das zu erwartende funktionelle aber auch kosmetische Ergebnis. Eine neo-adjuvante Chemotherapie verbessert das Gesamtüberleben (OS) der Patienten nicht, weshalb dieses Vorgehen auf Situationen beschränkt bleibt, in denen durch diese Therapie ein Larynxerhalt erzielt werden könnte. Im klinischen Alltag begegnet uns eine hohe Rate an Rezidiven und Zweitkarzinomen. Grund für dieses Phänomen ist, neben der aggressiven Tumorbiologie im Sinne einer Radioresistenz von HNSCC Zellen, die durch die Karzinogene Alkohol- und Zigarettenrauch hervorgerufene Feldkanzerisierung.

LA-HNSCC: Prä-operative Immuntherapie

Die Strategie, CPI als Monotherapie oder in Kombination mit Chemotherapie prä-operativ zu verabreichen, erscheint aus immunonkologischer Perspektive attraktiv und sinnvoll zu sein. Da in früheren Tumorstadien die T-Zellfunktion weniger beeinträchtigt ist als bei R/M HNSCC, ist zu erwarten, dass die T-Zellen besser aktivierbar sind, expandieren und sich das sogenannte T-Zell Repertoire des Patienten verbreitern kann. Im optimalen Fall wird dadurch eine subklinische Metastasierung bzw. ein Rezidiv verhindert.

Weiters kann durch die histologische Aufarbeitung des Operationspräparates das Ansprechen eindeutig festgestellt werden. Schließlich können durch dieses Konzept die Effektivität neuer Kombinationstherapien sehr rasch evaluiert und wertvolle immunonkologische Erkenntnisse für die Biomarker-Entwicklung gewonnen werden. Neo-adjuvante Immuntherapie mit CPI bei LA-HNSCC gefährdet das chirurgische Outcome nicht, ist sicher und mit hohen Ansprechraten verbunden, wie auch in einer rezenten Metanalyse demonstriert wurde. Phase-III-Studien, die endgültig den Stellenwert von prä-operativer CPI Therapie bei LA-KHT beantworten sollen, werden derzeit auch mit österreichischer Beteiligung (Keynote 689) durchgeführt.

LA-KHT: Immuntherapie in Kombination mit Radio(chemo)therapie

Da durch die Strahlentherapie ebenfalls das Immunsystem aktiviert werden könnte, erscheint die Kombination mit CPI naheliegend. Obwohl initiale Studien vielversprechende Langzeitergebnisse rapportierten, haben sich diese in den bisher vorgestellten Phase-II/III-Studien nicht bestätigt.

Die randomisierte „Javelin 100 Head and Neck“ Phase-III-Studie verglich bei 697 Patienten mit LA-HNSCC Radiochemotherapie mit Cisplatin plus Placebo mit RCHT plus dem PDL-1 Inhibitor Avelumab. Der primäre Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) war in beiden Armen nicht signifikant unterschiedlich. Die GORTEC-REACH Phase-III-Studie, die ein ähnliches Studiendesign wie die Javelin 100 Studie aufwies, jedoch in den experimentellen Armen die Effektivität der Strahlentherapie in Kombination mit Cetuximab plus Avelumab untersuchte, erreichte ebenfalls den primären Endpunkt PFS nicht. RCHT plus Immuntherapie ist daher jedenfalls derzeit keine Therapieoption im LA-HNSCC. Die in Zukunft erwarteten Ergebnisse der ausständigen Keynote 412 Phase-III-Studie (RCHT plus Pembrolizumab) und die IMVoke 010 Studie, die Atezolizumab nach abgeschlossener RCHT evaluiert, sind noch ausständig und werden den Stellenwert der Immuntherapie in diesem Setting genauer definieren.

R/M-HNSCC- Therapiestandard

Die Frage, ob eine „Rettungschirurgie“ möglich ist oder der Patient bereits eine RCHT erhalten hatte, muss beantwortet werden, um dem Patienten potentiell kurative Lokaltherapieoptionen anbieten zu können. Bei oligometastatischen Patienten ist ebenfalls eine Lokaltherapie des Primums und der Metastasen zu evaluieren. Eine Re-Bestrahlung stellt eine weitere Therapieoption für dieses Patientenkollektiv dar, wobei die Gefahr von schweren Toxizitäten – je nach strahlentherapeutischer Präexposition – gegeben ist. Für den überwiegenden Anteil der Patienten mit R/M HNSCC ist eine Lokaltherapie nicht sinnvoll möglich und eine palliative systemische Therapie die bevorzugte Option, weshalb dieses Vorgehen in weiterer Folge erläutert wird.

Erstlinien-Therapie

Seit der Präsentation der finalen Keynote 048 Daten bzw. der darauf basierenden Zulassung von Pembrolizumab (P) in Europa in der Erstlinie und der Analyse der TPExtreme Studie, scheint der bisherige Standard in diesem Setting (Platin/5FU/Cetuximab=Extreme) nur noch bei Kontraindikationen gegen Checkpointinhibitor-Therapie oder Taxane eine Alternative zu sein.

Die Keynote 48 Studie stellte die Frage, ob Pembrolizumab (P) bzw. P plus platin-hältige Chemotherapie und 5-Fluoruracil (5-FU) gefolgt von P Erhaltungstherapie (P+C) dem bisherigen Therapiestandard nach dem Extreme Schema überlegen ist. →

© Science Photo Library/Anne Weston, Em Stp, The Francis Crick Institute, John F Marshall, Barts Cancer Institute, Qmul, Laguna Design

→ P+C zeigte ein überlegenes OS in den Subgruppen mit einem PD-L1-Combined Positive Score (CPS) ≥20 (14,7 vs. 11 Monate) und ≥1 (13,6 vs. 10,4 Monate) im Vergleich zu Extreme. In der Gruppe mit CPS≥20 lag die Gesamtansprechrate (ORR) bei 42,9 vs. 38,2 Prozent mit P+C vs. Extreme. Pembrolizumab-Monotherapie stellt (insbesondere in der CPS ≥20 Population) ebenfalls eine valide Therapieoption dar. Hervorzuheben ist weiters, dass kein Unterschied im PFS gezeigt werden konnte. In der CPS-negativen Population liegt keine Zulassung für P oder P+C vor.

Hier ist das TPEX Schema eine attraktive Option. Die TPExtreme Studie verglich sechs Zyklen Extreme mit vier Zyklen TPEx (Cisplatin+Docetaxel+Cetuximab), jeweils gefolgt von Cetuximab-Erhaltungstherapie. Eingeschlossen wurden 539 Patienten mit R/M HNSCC. Das im primären Endpunkt untersuchte OS lag bei 13,4 vs. 14,5 Monaten im Extreme bzw. TPEx-Arm und unterschied sich somit nicht signifikant. Hervorzuheben ist jedoch, dass TPEx ein besser verträgliches und einfacher zu verabreichendes Schema ist.

Zukünftig ist Immuntherapie vor allem im neo-adjuvanten Setting interessant. Zielgerichtete Therapie könnte in Subpopulationen zum Einsatz kommen.

Zweitlinien-Therapie

Im Zweitlinien- bzw. platin-resistenten Setting ist der Standard of Care weiterhin Nivolumab Monotherapie, basierend auf der Checkmate 141 Studie, oder Pembrolizumab Monotherapie bei Patienten, deren Tumor mehr als 50 Prozent PDL-1 Expression zeigt, basierend auf der Keynote 040 Studie. Aufgrund der oben beschriebenen Zulassung von Pembrolizumab in der Erstlinie haben die CPI in diesem Setting stark an Bedeutung verloren. Zwei Patientenpopulationen sind jedoch Kandidaten für diese Therapieoptionen und sollten auch dementsprechend behandelt werden: Patienten mit negativem CPS Score, nach Progression mit platin-hältiger Erstlinie wie TPEx, die danach Nivolumab erhalten sollten; sowie Patienten, die innerhalb von sechs Monaten nach Radiochemotherapie progredient sind. Diese Gruppe kann mit Nivolumab oder Pembrolizumab behandelt werden.

Ausblick und zukünftige Entwicklungen bei R/M KHT

Die primäre und sekundäre Resistenz auf CPI ist ein klinisches Problem, welches in einer relativ niedrigen ORR und kurzem PFS zum Ausdruck kommt: Es profitiert nur die Minorität der Patienten von CPI. Es werden daher Ansätze zur Kombination mit anderen Immuntherapien verfolgt.

Die Kombinationstherapie von PD(L)-1 Inhibitoren mit CTLA-4 Inhibitoren in der Erstlinie ist leider kein vielversprechendes Konzept in Ermangelung eines prädiktiven Biomarkers. Sowohl die Kestrel Phase-III-Studie (Durvalumab+Tremelimumab vs. Extreme) als auch die Checkmate 651 Phase-III-Studie (Ipilimumab+Nivolumab vs. Extreme), die die jeweiligen Substanzen bei Erstlinien R/M HNSCC Patienten untersuchten, erreichten den primären Endpunkt nicht. Das OS in der Checkmate 651 Studie in der Ipilimumab+Nivolumab Gruppe war vergleichbar mit der Chemotherapie/Cetuximab Gruppe (OS: 13,9 vs. 13,5 Monate).

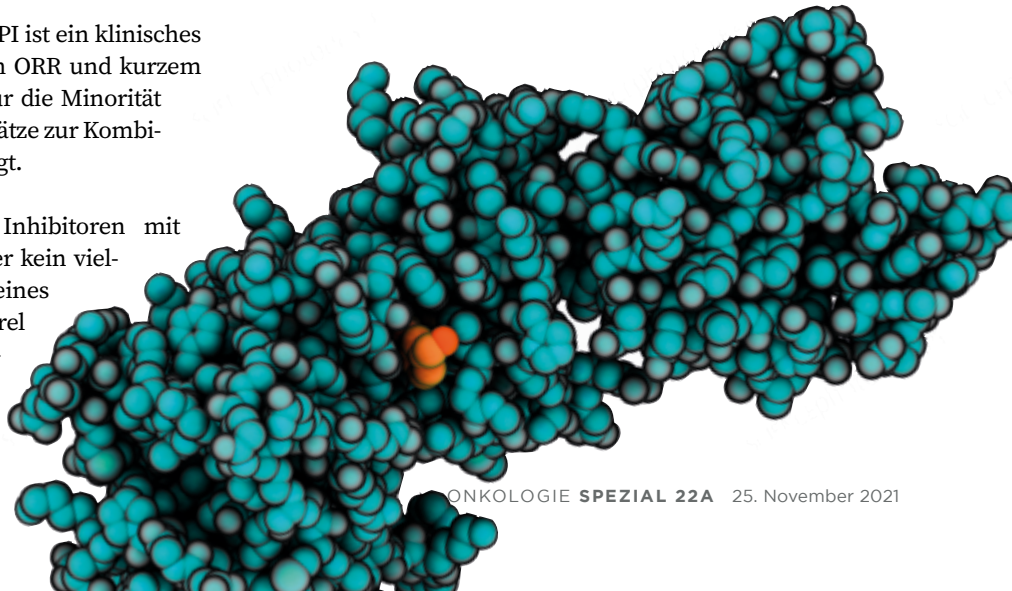
Andere Kombinationstherapien wie CPI plus agonistische inducible T-cell co-stimulator (ICOS) Antikörper oder Stimulator of interferon genes (STING) bzw. dem onkolytische Virus Talimogen laherparepvec (T-VEC) werden trotz initialer Euphorie mittlerweile nicht mehr weiterverfolgt. CPI plus zielgerichtete Therapie wie Lenvatinib (LEAP Studie) oder andere Immuntherapien wie Monalizumab plus Cetuximab (Interlink Studie) sind vielversprechend und werden derzeit in Phase-III-Studien untersucht.

Zielgerichtete Therapieansätze sind trotz des Erfolges von CPI bei HNSCC nicht in Vergessenheit geraten. Exemplarisch sei der Farnesyltransferase Inhibitor Tipifarnib erwähnt. In HRAS mutierten R/M KHT Patienten konnte in einer kleinen Phase-II-Studie eine ORR von 55 Prozent demonstriert werden. Obwohl auch in diesem Falle die Ergebnisse einer größeren Phase-II/III-Studie ausständig sind, erscheinen diese hohen Ansprechraten vielversprechend und erinnern an andere Tumorentitäten wie das nicht-kleinzellige Bronchialkarzinom, bei denen ebenfalls molekulare Subgruppen definiert und erfolgreich „zielgerichtet" behandelt werden können.

Zukünftig ist Immuntherapie vor allem im neo-adjuvanten Setting interessant. Bei R/M HNSCC Patienten werden CPI in Kombination mit Tyrosinkinaseinhibitoren oder anderen Immuntherapien untersucht. Zielgerichtete Therapie könnte in Subpopulationen in Zukunft zum Einsatz kommen. ←

Literatur beim Verfasser

Assoc. Prof. Priv. Doz. Dr. Thorsten Füreder
Klinische Abteilung für Onkologie, Universitätsklinik für Innere Medizin I, Medizinische Universität Wien



VdÄ | VERLAGSHAUS DER ÄRZTE

Jetzt neu!
Mehr Gesundheit zum Lesen?

Abonnieren Sie den VdÄ I Bücher-Newsletter!

✓ Neuerscheinungen, Veranstaltungen, Buchverlosungen
✓ Kostenlos, unverbindlich, jederzeit kündbar

www.aerzteverlagshaus.at/newsletter-anmeldung

Helmut Neuhold

Die Krankheiten der Herrscher

Wie Hämorrhoiden & Co. die Weltgeschichte beeinflussten

Wäre die Weltgeschichte anders verlaufen, wenn Machthaber nicht an bestimmten Erkrankungen gelitten hätten oder ihnen die Erben quasi krankheitsbedingt weggestorben oder regierungsunfähig gewesen wären?

Die „Krankenakten" bekannter und weniger bekannter Regenten zeigen, wie folgenreich deren Leiden sein konnten – die spannende Frage nach den tatsächlichen historischen Auswirkungen ist aber oft weniger klar zu beantworten.

Aber machen Sie sich selbst ein Bild von den Krankheiten der Herrscher und spekulieren Sie darüber, was hätte sein können ...

€ 19,90

176 Seiten, Softcover,
Format: 165 x 220 mm,
ISBN: 978-3-99052-250-9

Ich bestelle ..... Expl. **„Die Krankheiten der Herrscher"** um **€ 19,90/Stück**

zzgl. € 3,90 Versandkosten

Vorname/Zuname: .....

Straße/Hausnr./Türnr./Stiege: .....

PLZ/Ort: .....

Datum/Unterschrift: .....

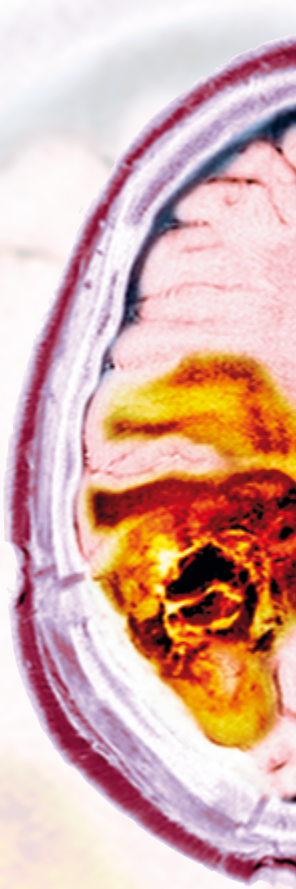
Es gelten unsere AGB für den Buchverkauf. Diese, die Widerrufsbelehrung und die Datenschutzerklärung finden Sie unter www.aerzteverlagshaus.at

Bitte senden Sie den leserlich ausgefüllten Bestellschein an:

Verlagshaus der Ärzte GmbH, Nibelungengasse 13, 1010 Wien // Tel. 01/512 44 86-19 // Fax: 01/512 44 86-24
E-Mail: office@aerzteverlagshaus.at // www.aerzteverlagshaus.at/shop/

Präzisionsmedizin bei Hirntumoren

NEUES BEI DIAGNOSE UND THERAPIE



Obwohl Hirntumore nur rund zwei Prozent aller onkologischen Diagnosen in Österreich ausmachen, sind sie für einen beträchtlichen Anteil an verlorener Lebenszeit durch Krebserkrankungen verantwortlich. In den letzten Jahren konnten jedoch einige deutliche Fortschritte in Diagnostik und Therapie erzielt werden.

Hirntumore sind eine heterogene Gruppe von Krebserkrankungen, die das zentrale Nervensystem befallen. Die Anzahl an verlorenen Lebensjahren beträgt bei Hirntumoren im Mittel 22 Jahre. Dies liegt einerseits daran, dass auch jüngere Patienten betroffen sind, andererseits ist die Prognose für manche Subgruppen nach wie vor ungünstig. Deutliche Fortschritte konnten in Diagnostik und Therapie von Hirntumoren erzielt werden, auch präzisionsmedizinische Ansätze und zielgerichtete Therapien gewinnen an Bedeutung.

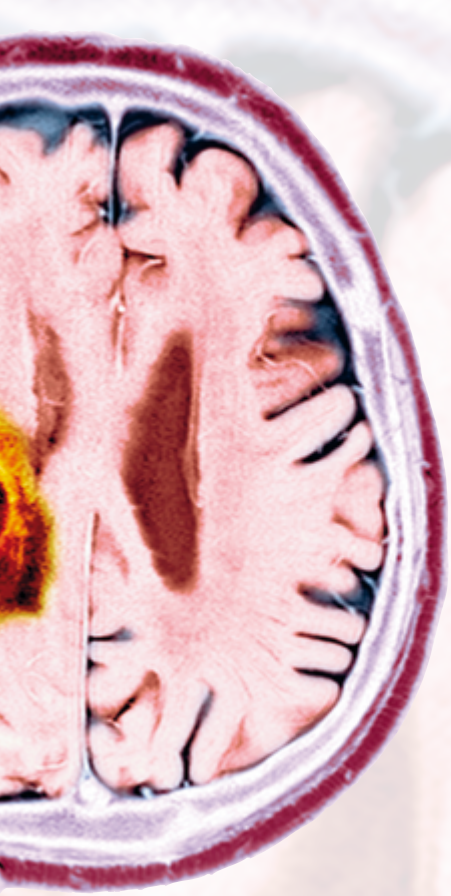
Vom Gewebe zum Molekül: Präzisionsmedizin in der Diagnostik

Die Heterogenität von Hirntumoren wird dadurch unterstrichen, dass in der rezent erschienenen WHO-Klassifikation von 2021 mehr als 100 verschiedene Subtypen beschrieben werden. Früher wurde die Zuordnung zu einer Entität durch den Neuropathologen ausschließlich nach dem histologischen Erscheinungsbild getroffen. In den letzten Jahren hielten jedoch vermehrt molekulargenetische Marker Einzug in die Tumorklassifikation, was eine deutlich präzisere diagnostische Einteilung ermöglicht. Einerseits kann so bei Diagnosestellung eine genauere Einschätzung der Prognose getroffen werden, andererseits ist die Definition von biologisch und klinisch homogenen Subgruppen eine wichtige Grundlage für die Planung von klinischen Studien. So stellen diffuse Gliome die häufigsten malignen primären Hirntumoren in Erwachsenen dar, umfassen aber eine Vielzahl an klinisch und biologisch unterschiedlichen Subgruppen. Dementsprechend weisen Patienten mit diffusen Gliomen ein heterogenes Überleben von wenigen Monaten bis zu über zehn Jahren auf, was nicht nur eine Nutzen-Risiko-Abwägung bei der Therapieplanung, sondern auch eine evidenzbasierte Aufklärung der Patienten über die Prognose erheblich erschwert. Erst in den letzten zwei Jahrzehnten ergaben molekulargenetische Untersuchungen, dass für diese Heterogenität unter anderem bestimmte Alterationen, nämlich Mutationen im IDH-Gen sowie Kodeletionen der Chromosomenarme 1p/19q, verantwortlich sind. Diese wurden 2016 in die WHO-Klassifikation aufgenommen, sodass nun integrierte molekular-histologische Entitäten mit homogenerem biologischem Verhalten (und damit vergleichbarem klinischem Verlauf) definiert wurden. Diese Erkenntnisse wurden auch in rezent veröffentlichten Leitlinien zur Behandlung von Gliomen berücksichtigt und bilden somit die Grundlage für therapeutische Entscheidungen.

Zusätzlich zu genetischen Veränderungen und der Histologie wurde die Analyse des DNA-Methylierungsprofils vermehrt eingesetzt. Da verschiedene Tumorentitäten auch verschiedene Methylierungsmuster zeigen, können Entitäten von Hirntumoren daher auch über das DNA-Methylom definiert werden, wie eine groß angelegte Studie mit auch österreichischer Beteiligung zeigte. Dadurch wurden neue, bislang nicht definierte Subgruppen entdeckt, die in die derzeit aktuelle WHO-Klassifikation von 2021 Eingang fanden. Gerade in histologisch unklaren Fällen ist diese Methode eine hilfreiche Ergänzung in der Diagnosestellung und dem weiteren klinischen Management von Hirntumoren (Abb. 1).

Präzisionsmedizin bei primären Hirntumoren: Die Suche nach der Achillesferse

Während sich die Diagnostik von Hirntumoren im letzten Jahrzehnt grundlegend geändert hat, basiert die Therapie von ZNS-Tumoren weiterhin weitgehend auf konventioneller Chemo- und Strahlentherapie. Innovative Behandlungsmodalitäten, welche die Behandlung extrakranieller Tumoren teils revolutioniert haben (wie z.B. monoklonale Antikörper, zielgerichtete Therapien oder Immunthera-



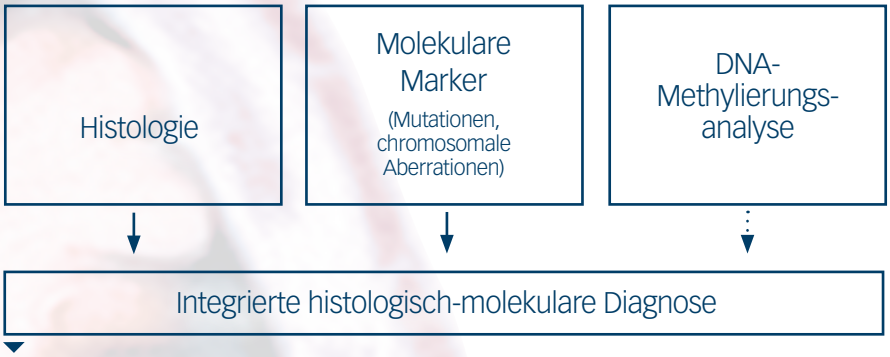


Abb. 1: Diagnostik primärer Hirntumore. In der Klassifikation werden vermehrt molekulare Charakteristika als Grundlage verwendet. Die Analyse des DNA-Methyloms gewinnt in spezialisierten Zentren gerade bei unklaren Fällen an Bedeutung.

© Dr. Maximilian Mair, Assoc. Prof. Priv. Doz. Dr. Anna S. Berghoff

pien), zeigen bei Hirntumoren häufig nur einen begrenzten bis keinen klinischen Nutzen. Die Gründe dafür sind vielfältig – einerseits behindert die Blut-Hirn-Schranke den Übertritt vieler Wirkstoffe ins Gehirn, andererseits sind daran wohl noch viele weitere, teils noch unzureichend entschlüsselte, Mechanismen beteiligt. Was zielgerichtete Therapien anbelangt, konnten dennoch einige Fortschritte in spezifischen Subgruppen erzielt werden (Tab. 1). Basis für die Behandlung mit diesen zielgerichteten Therapien ist jeweils das Vorhandensein eines prädiktiven, genetischen Biomarkers. Die Indikation zur Testung dieser prädiktiven, genetischen Biomarker sollte im interdisziplinären, spezialisierten Tumorboard gestellt werden.

1. NTRK-Inhibitoren. Fusionen des NTRK-Gens mit anderen Fusionspartnern kommen bei einem kleinen Prozentsatz von soliden, auch extrakraniellen Tumoren vor. Spezifische Inhibitoren wie Larotrectinib oder Entrectinib sind unabhängig von der Tumorentität bei Erwachsenen und Kindern zugelassen (sogenannte „Tumor-agnostische Zulassung“). Bei Hirntumoren wurden diese Alterationen vor allem bei Glioblastomen sowie kindlichen Gliomen, Ependymomen oder anderen glioneuronalen Tumoren beschrieben. Entsprechende Daten bei Hirntumoren mit NTRK-Fusionen zeigten, dass bei über 80 Prozent der Patienten eine Tumorverkleinerung bei gleichzeitig günstigem Nebenwirkungsprofil erzielt werden konnte.

2. BRAF-Inhibitoren. BRAF-Mutationen sind ein therapeutisches Target, auch hier sind spezifische Inhibitoren wie Vemurafenib und Dabrafenib zugelassen. Kleinere Studien untersuchten diese Inhibitoren bei BRAF-mutierten Gliomen und zeigten klinisch vielversprechende Ergebnisse. Insbesondere in Kombination mit Trametinib, welches zusätzlich MEK hemmt, konnte bei mehr als 60 Prozent der Patienten mit BRAF-mutierten hochgradigen Gliomen ein Ansprechen von einer Dauer ≥ 12 Monaten beobachtet werden. BRAF-Mutationen kommen nur in einem Bruchteil von Patienten mit Hirntumoren vor, vor allem bei Kindern. Auch Craniopharyngeome weisen teilweise Mutationen im BRAF-Gen auf. Kürzlich wurde eine Studie bei BRAF-mutierten papillären Craniopharyngeomen vorgestellt, bei denen keine lokale Therapie mehr möglich war und die mit dem BRAF-Inhibitor Vemurafenib sowie dem MEK-Inhibitor Cobimetinib behandelt wurden. Hier wurde bei über 90 Prozent der Patienten ein Ansprechen im Sinne einer Tumorverkleinerung oder -stabilisierung gesehen. →

Tab. 1: Personalisierte Therapieansätze in der Therapie primärer Hirntumore

Zielmolekül	Entität(en)	Wirkstoff
NTRK-Fusionen	• Gliome • Glioneuronale Tumoren • Neuroepitheliale Tumore • (Hirnmetastasen)	Larotrectinib Entrectinib
BRAF-Mutation	• Gliome • Glioneuronale Tumore (z.B. Gangliogliome) • Papilläre Craniopharyngeome	Vemurafenib Dabrafenib (Kombination mit anderen Inhibitoren von an der Signalkaskade beteiligten Molekülen)
IDH-Mutation	• IDH-mutierte diffuse Gliome	Ivosidenib Vorasidenib

© Science Photo Library/Dr P. Marazzi

→ **3. IDH-Inhibitoren:** Während IDH-Inhibitoren in anderen Indikationen wie der akuten myeloischen Leukämie oder dem cholangiozellulären Karzinom bereits in der klinischen Praxis angelangt sind, befinden sich diese in der Neuroonkologie noch in klinischen Studien. Aktivierende Mutationen im IDH-Gen sind eine häufige genetische Alteration in diffusen Gliomen des Erwachsenenalters. Zwar weisen Patienten mit IDH-mutierten Gliomen ein längeres Überleben (teils >10 Jahre) und besseres Ansprechen auf Radiochemotherapie im Vergleich zu IDH-Wildtyp-Gliomen auf, IDH-Inhibitoren hemmen in diesen Patienten jedoch spezifisch die induzierten Wachstumssignale und konnten in diffusen, nicht Kontrastmittel-aufnehmenden Gliomen eine Tumorstabilisierung in zirka 80 Prozent der Patienten erreichen. Diese ersten Studienergebnisse sind also vielversprechend, aber größere Phase-III-Studien sind notwendig, um einen routinemäßigen klinischen Einsatz zu rechtfertigen.

Präzisionsmedizin bei Hirnmetastasen: reicher Erfahrungsschatz

Während bei primären Hirntumoren erst kürzlich Erfolge erzielt wurden, sind präzisionsmedizinische Behandlungsmethoden bei Hirnmetastasen bereits deutlich besser etabliert. Hirnmetastasen treten häufiger als primäre Hirntumore auf, so bilden rund zehn Prozent aller soliden Krebserkrankungen im Verlauf Hirnmetastasen. Bei asymptomatischen Patienten hat die systemische Therapie in den letzten Jahren deutlich an Bedeutung gewonnen, da hohe Ansprechraten in prospektiven klinischen Studien mit zielgerichteten Therapien gezeigt wurden. Kleine Moleküle wie Tyrosinkinaseinhibitoren überwinden die Blut-Hirn-Schranke und können daher im ZNS antitumorale Wirkungen entfalten, sofern die Zielmutation auch in der Hirnmetastase vorhanden ist. Beispiele für solche zielgerichtete Therapien sind auch hier Dabrafenib (bei BRAF-mutiertem Melanom) oder Osimertinib (bei nichtkleinzelligem Lungenkarzinom mit EGFR-Mutation), von denen eine intrakranielle Wirkung beschrieben ist (Tab. 2). Therapieentscheidungen und vor allem die Kombination von systemischen, zielgerichteten Therapien mit lokalen Therapien (Stereotaxie, Operation) sollten interdisziplinär besprochen werden.

Innovative Studiendesigns am Horizont

Studien bei primären Hirntumoren stellen eine große Herausforderung dar. Zum einen sind primäre Hirntumore oft sogar innerhalb einer Entität biologisch heterogen, andererseits sind primäre Resistenzmechanismen noch teils wenig erforscht. Um diesen Faktoren Rechnung zu tragen, wurden in letzter Zeit moderne Studiendesigns entwickelt. Kürzlich wurde ein „adaptive platform trial" vorgestellt, bei dem sich etwa die Wahrscheinlichkeit der Randomisierung zwischen experimentellen Armen basierend auf den Ergebnissen bereits eingeschlossener Teilnehmer laufend ändert. Dies soll verhindern, dass viele Studienteilnehmer eine wirkungslose Therapie erhalten. Eine andere Studie kombiniert die Phasen 0 und 2, wobei nur jene Patienten in die Phase 2 inkludiert werden, welche bei der Phase 0 einen vordefinierten pharmakokinetischen Zielparameter erreichen konnten, etwa ausreichende intratumorale Konzentrationen des verwendeten Inhibitors.

Zusammengefasst gewinnen auch in der neuroonkologischen Diagnostik und Therapie präzisionsmedizinische Methoden zunehmend an Bedeutung. In den letzten Jahren ist vor allem in der Diagnostik primärer Hirntumore das Wissen über molekulare Veränderungen in der breiten klinischen Routine angekommen. Auch therapeutisch profitieren einige klar definierte Subgruppen bei primären Hirntumoren bereits jetzt von der Präzisionsmedizin, wobei laufende Studien mit innovativen Studiendesigns noch auf weitere Fortschritte hoffen lassen. ←

Literatur bei den Verfassern

Dr. Maximilian Mair,
Assoc. Prof. Priv. Doz. Dr. Anna S. Berghoff
Klinische Abteilung für Onkologie, Universitätsklinik für Innere Medizin I, Medizinische Universität Wien

Tab. 2: Personalisierte Therapieansätze in der Therapie von Hirnmetastasen

Primärtumor	Zielmoleküle	Wirkstoff
Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom	EGFR-Mutation ALK-Rearrangement	Erlotinib, Gefitinib, Afatinib, Osimertinib Alectinib, Lorlatinib
Melanom	BRAF-Mutation	Vemurafenib Dabrafenib
Mamma-Karzinom	Her2-Überexpression	Lapatinib Neratinib Tucatinib Trastuzumab emtansin (T-DM1)

Krebs im oberen und unteren Gastrointestinaltrakt

ZAHLREICHE THERAPIEOPTIONEN

In Österreich erkranken innerhalb eines Jahres etwa 9.000 Menschen neu an einer Krebserkrankung von Ösophagus, Magen, Pankreas, Leber und Kolon sowie Rektum. Aufgrund der Unterschiede in der Biologie der Erkrankungen und der damit einhergehenden unterschiedlichen Behandlungsmethoden ist die Prognose sehr unterschiedlich.

Vor allem beim Pankreaskarzinom sind trotz intensiver Bemühungen in den letzten Jahrzenten nur marginale Fortschritte zu beobachten. Anders ist dies bei den anderen Erkrankungen, deren differenzierte, stadienadaptierte und biomarker-gezielte Therapie zu einer Verbesserung der Prognose für kurative und palliative Behandlungssituationen geführt hat.

Oberer Gastrointestinaltrakt

Ösophagus und gastroösophagealer Übergang (GEJ)
Die Behandlung von oberen gastroösophagealen Tumoren (GET) hat sich in den letzten zwei bis drei Jahren revolutioniert, da die Ergebnisse großer Phase-III-Studien fast in jedem Setting positive Ergebnisse zeigten, die zu einem Paradigmenwechsel führten.

Lokalisierte Erkrankung. Die 10-Jahres-Überlebensergebnisse (mediane Nachbeobachtungszeit 147 Monate) bestätigen den Gesamtüberlebensvorteil für Patienten mit potenziell heilbarem Ösophagus- oder GEJ-Tumor, die eine neoadjuvante Radiochemotherapie erhalten, im Vergleich zu einer alleinigen Operation (Gesamtüberlebensvorteil 13 Prozent). Ein weiterer Ansatz zur Verbesserung des Outcomes bei Patienten mit lokalisiertem gastroösophagealem Karzinom ist das auf Docetaxel basierende Triplett-FLOT-Schema (Fluorouracil plus Leucovorin, Oxaliplatin und Docetaxel), das ein verbessertes OS im Vergleich zu dem früheren perioperativen anthrazyklinhaltigen Chemotherapie-Schema zeigte. Ein neoadjuvantes Management ist bei Patienten mit lokalisiertem Ösophaguskarzinom notwendig und verlängert das Überleben. Mehrere Studien (NEO-AEGIS, ESOPEC) zielen darauf ab, die beiden Optionen, CROSS oder FLOT, zu vergleichen.

CheckMate 577 ist eine randomisierte, multizentrische, doppelblinde Phase-III-Studie zur Bewertung von Nivolumab als adjuvante Therapie bei Patienten mit reseziertem Ösophagus- oder GEJ-Tumor, die eine neoadjuvante Radiochemotherapie erhalten haben und keine pathologische Komplettremission zeigten. Das mediane krankheitsfreie Überleben wurde mit adjuvantem Nivolumab im Vergleich zu Placebo signifikant verbessert (22,4 vs. 11,0 Monate). FDA und EMA haben Nivolumab bereits als adjuvante Behandlung für Patienten mit reseziertem EC/GEJC zugelassen, die eine neoadjuvante Radiochemotherapie erhielten.

Fortgeschrittene und metastasierte Erkrankung
Zweite und weitere Therapielinien. Die KEYNOTE-181-Studie war eine der ersten positiven Studien zu Ösophagustumoren seit Jahrzehnten. Diese Studie untersuchte Pembrolizumab im Vergleich zu einer Chemotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem/metastasiertem Plattenepithelkarzinom (ESCC) oder Adenokarzinom (AC) des Ösophagus als Zweitlinientherapie.

Der signifikanteste Nutzen für Pembrolizumab wurde bei Patienten mit ESCC und PD-L1-CPS ≥ 10 beobachtet. Somit wurde die Pembrolizumab-Therapie für diese Patienten-Subkohorte als Zweit- und Weiterlinientherapie von der FDA zugelassen, nicht jedoch von der EMA. Nivolumab wurde in der ATTRACTION-3-Studie in einem ähnlichen Setting getestet, die positiven Ergebnisse führten zu einer FDA- und EMA-Zulassung von Nivolumab als Zweitlinientherapie bei Patienten mit metastasiertem, rezidiviertem oder fortgeschrittenem ESCC.

Erstlinientherapie. Als First-Line-Studie randomisierte KEYNOTE-590 Patienten mit lokal fortgeschrittenem/inoperablem oder metastasiertem Adenokarzinom oder ESCC oder Siewert-Typ-1-GEJ entweder auf Pembrolizumab plus Chemotherapie oder

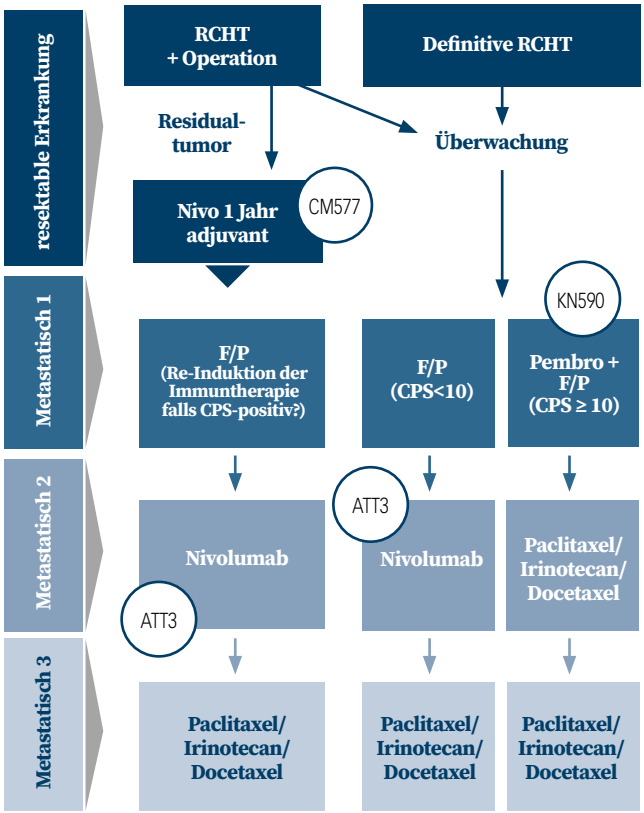
Chemotherapie (Cisplatin plus 5-FU) allein. Die Wirksamkeit von Pembrolizumab plus Chemotherapie vs. Chemotherapie war bei ESCC-Patienten mit CPS ≥ 10 am meisten ausgeprägt (medianes OS 13,9 vs. 8,8 Monate). Dies führte vor Kurzem zu einer Zulassung durch die EMA von Pembrolizumab zusammen mit einer Chemotherapie auf Platin- und Fluoropyrimidinbasis als Erstlinientherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem ESCC und Adenokarzinom des Ösophagus und GEJ, wenn CPS ≥ 10 ist.

Die CheckMate-648-Studie (970 Patienten) verglich Nivolumab plus Chemotherapie, Nivolumab plus Ipilimumab oder Chemotherapie. Das OS war bei Behandlung mit Nivolumab plus Chemotherapie im Vergleich zu Chemotherapie allein signifikant verbessert (medianes OS 15,4 vs. 9,1 Monate). Nivolumab plus Chemotherapie ist eine sichere und relevante Option für die Erstlinienbehandlung von Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem ESCC und TPS, Genehmigungen in dieser Richtung werden erwartet.

Magen und GEJ

Lokalisierte Erkrankung. Die FLOT4-Studie untersuchte die Chemotherapie-Kombination von Fluorouracil, Leucovarin, Oxaliplatin und Docetaxel im Vergleich zum traditionellen MAGIC-Schema als perioperative Behandlungsstrategie bei resezierbaren Magen- und GEJ Tumoren. Die FLOT-Kombination wurde besser vertragen und induzierte ein OS von 50 Monaten gegenüber 35 Monaten. Basierend auf diesen Ergebnissen wurde FLOT zur perioperativen Standardbehandlungsstrategie bei Patienten mit resezierbarem gastroösophagealem Adenokarzinom. →

Abb. 1: Potentieller zukünftiger Therapiealgorithmus SCC Ösophagus



F: Fluoropyrimidine; P: Platin; ATT: Attraction; CM: CheckMate; KN: Keynote; RCHT: Radiochemotherapie; CPS: Combined Positive Score; SCC: Squamous cell carcinoma/Plattenepithelkarzinom

© Ap. Prof. Priv. Doz. Dr. Aysegül Ilhan-Mutlu

© Science Photo Library/Steve Gschmeissner

→ **Fortgeschrittene und metastasierte Erkrankung**
Dritte und weitere Linien. Die TAGS-Studie untersuchte Trifluridin/Tipiracil in einem Phase-III-Setting und randomisierte Patienten mit metastasiertem Magen- und GEJ-Tumor, die mindestens zwei vorangegangene Chemotherapien erhalten hatten, entweder auf Trifluridin/Tipiracil oder auf Placebo. Das mediane OS betrug 5,7 Monate in der Trifluridin/Tipiracil-Gruppe vs. 3,6 Monate in der Placebo-Gruppe. Trifluridin/Tipiracil ist als dritte und weitere Behandlungsoption bei Adenokarzinomen von Magen- und GEJ-Tumoren zugelassen.

Zweitlinientherapie. Ramucirumab hat in zwei klinischen Phase-III-Studien günstige Ergebnisse bei Patienten mit einem vorbehandelten fortgeschrittenen oder metastasierten GEJ-Tumor gezeigt. Basierend auf den Ergebnissen der beiden Phase-III-Studien REGARD und RAINBOW wurde Ramucirumab (als Einzelwirkstoff oder in Kombination mit Paclitaxel) für die Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Magen- oder GEJ-Adenokarzinom zugelassen, die nach einer Erstlinientherapie mit einer platin- oder fluoropyrimidinbasierten Chemotherapie refraktär oder fortschreitend waren. Im Falle einer Zweitlinientherapie sollten auch gewebeagnostische Zulassungen erwähnt werden. Im Allgemeinen scheint bei Mikrosatelliteninstabilität (MSI), die bei etwa vier bis fünf Prozent aller westlichen Patienten mit fortgeschrittenem GET vorkommt, und bei hoher Tumormutationslast (TMB) eine Immuntherapie von größerem Nutzen zu sein. So hat die FDA die Immuntherapie mit Pembrolizumab zur Behandlung von Patienten mit nicht-resezierbaren oder metastasierten soliden MSI-H- und TMBH- Tumoren zugelassen.

Multimodale Therapiekonzepte sind für das kolorektale Karzinom sowohl in lokoregionären wie auch in disseminierten Stadien klinischer Alltag.

Erstlinientherapie. Die Phase-III-Studie CheckMate 649 brachte schließlich die ersten positiven Ergebnisse für die Erstlinienbehandlung von Magen-, GEJ- und Ösophagus-AC. Sie zeigte, dass die Zugabe von Nivolumab zur Standard-Chemotherapie (XELOX oder CAPOX) bei Patienten mit einem PD-L1-CPS ≥ 5 zu einer Verbesserung des OS (14,4 vs. 11,1 Monate) sowie des PFS gegenüber alleiniger Chemotherapie führte. Allerdings ist umstritten, ob Patienten mit CPS < 5 einen Nutzen daraus ziehen oder nicht. Eine Zulassung durch die EMA erfolgte vor Kurzem für diese vorselektierte Subgruppe von Patienten mit PD L1-CPS ≥5.

HER2-positive Tumore
Die ToGA-Studie war die erste randomisierte, prospektive Phase-III-Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Trastuzumab bei Patienten mit HER2-positivem fortgeschrittenem Magen- oder GEJ Adenokarzinom untersuchte. Die Ergebnisse zeigten eine signifikante Verbesserung des medianen OS durch die Gabe von Trastuzumab zur Chemotherapie bei Patienten mit HER-2 positiven, lokal fortgeschrittenen, rezidivierenden oder metastasierten Tumoren. Trastuzumab blieb bis zur Präsentation der Ergebnisse der DESTINY-GASTRIC-01-Studie die einzige Anti-HER2-Behandlungsoption bei Patienten mit Magen- und Speiseröhrenkrebs. In dieser Studie wurde das Antikörper-Chemotherapie-Konjugat Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) als Monotherapie bei stark vorbehandelten Patienten mit gastroösophagealen Tumoren getestet, dieses Konjugat scheint beim HER2-positiven gastroösophagealen Karzinom wirksam zu sein. Die Phase-III-Studien der Second- und First-Line-Settings laufen derzeit.

Ein weiteres Highlight stammt aus der Keynote-811- Studie. Dies ist eine Phase-III-Studie, in der Patienten mit HER2-positiven metastasierenden Magen oder GEJ-Tumoren entweder auf Pembrolizumab plus Behandlungsstandard (SOC, Anti-HER2 und Chemotherapie) oder Placebo plus SOC randomisiert wurden. Die Gesamtansprechrate (ORR) betrug 74,4 Prozent bei Pembrolizumab plus SOC, jene bei Placebo plus SOC 51,9 Prozent. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass die Zugabe von Pembrolizumab zu SOC zu einem erheblichen, statistisch signifikanten Anstieg der ORR als Erstlinientherapie bei HER2-positiven metastasierendem G/GEJ-Krebs führte.

Auch im resezierbaren Setting wurde die HER2-Positivität intensiv erforscht. Die PETRARCA-Studie untersuchte, ob die Kombinationsbehandlung der Anti-HER2-Antikörper Trastuzumab und Pertuzumab (T/P) zusätzlich zum FLOT-Chemotherapie-Backbone einen zusätzlichen Nutzen bei HER2-positiven, resezierbaren gastroösophagealen Tumoren bringt. Obwohl die ersten Ergebnisse dieser Studie zeigten, dass die Zugabe von T/P zur Standard-FLOT-Chemotherapie im perioperativen Setting tolerierbar ist und die pathologische Komplettremissionsrate signifikant verbessert, wird die Studie nicht als Phase III fortgesetzt, da die Kombination von T/P keinen Überlebensvorteil innerhalb der Phase-III-Studie JACOB im metastasierten Setting brachte. Die EORTC-basierte Phase-II-INNOVATION-Studie mit einer ähnlichen Studienfrage lauft derzeit. Die Ergebnisse dieser beiden Phase-II-Studien werden höchstwahrscheinlich unsere Behandlungsstrategie eines HER2-positiven, resezierbaren gastroösophagealen Karzinoms prägen.

Unterer Gastrointestinaltrakt

Für das kolorektale Karzinom sind multimodale Therapiekonzepte sowohl in lokoregionären wie auch in disseminierten Stadien seit Jahren klinischer Alltag. Im kurativen Setting gilt dies besonders für das Rektumkarzinom, bei dem die neoadjuvante kombinierte Radiochemotherapie gefolgt von Resektion und adjuvanter Chemotherapie je nach Stadium und Lokalisation innerhalb des Rektums Standard ist. Seit dem letzten Jahr werden diese Standards vor allem die Therapiese-

quenz betreffend adaptiert. So wurde gezeigt, dass durch die Gabe von Radiochemotherapie und Chemotherapie vor der Resektion Therapieadhärenz und Komplettremissionen höher sowie Metastasenrezidive geringer sind. Dieses Konzept der „Totalen Neoadjuvanten Therapie" ist nun ein neuer Standard für Patienten mit entsprechend hohem Rezidivrisiko (Studien: RAPIDO; UNICANCER-PRODIGE-23). Ebenfalls Einzug in den klinischen Alltag hat das Aussetzen der Resektion des Rektumkarzinoms bei Patienten gefunden, bei denen durch, egal welche, Vorbehandlung eine klinische Komplettremission erreicht wurde. Diese für den Patienten aufgrund des Organerhalts sehr vorteilhafte „watch and wait" Strategie sollte aufgrund der vielen offenen Fragen wie etwa der Definition der klinischen Komplettremission und der Nachsorgeintervalle an Zentren mit den entsprechenden Ressourcen und dem zwingend nötigen multidisziplinären Konsens erfolgen.

In der Behandlung disseminierter kolorektaler Karzinome ist die Entwicklung der letzten Jahre rasant gewesen. Während klassische Chemotherapeutika wie Oxaliplatin, Irinotecan und 5-Fluoruracil nach wie vor das Rückgrat der Behandlung für die meisten Patienten darstellt, ergeben sich basierend auf Biomarkern für spezielle Subgruppen zunehmend spezifischere Therapieoptionen. Mutationen in RAS haben bereits vor Jahren die stratifizierte Behandlung mit EGFR-Antikörpern erlaubt. Die Antiangiogenese ist zudem seit Jahren klinischer Standard.

Im Gegensatz dazu waren Patienten mit BRAF-mutierten Karzinomen aufgrund fehlender therapeutischer Alternativen nur unzureichend behandelbar und zielgerichtete Therapieansätze zunächst frustran. Nun zeigt sich jedoch, dass durch die kombinierte Blockade von MEK und BRAF ein wesentlicher Schritt zur verbesserten Krankheitskontrolle gegangen wurde (Studie: BEACON). Die Behandlung ab der zweiten Linie in dieser Weise hat bereits in den klinischen Alltag Einzug gefunden, für die Erstlinie sind die entsprechenden Studiendaten in Kürze zu erwarten.

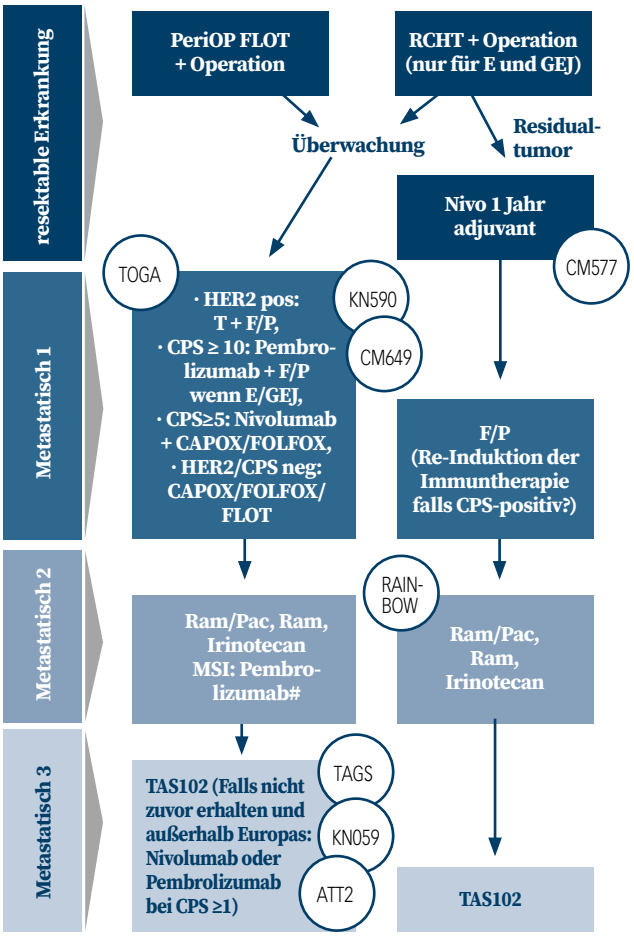
Die Checkpoint-Blockade ist für das kolorektale Karzinom ebenfalls einsetzbar. Im Unterschied zu Karzinomen außerhalb des GI-Traktes ist der prädiktive Biomarker die Mikrosatelliteninstabilität als Surrogat für die Mutationsfrequenz des Tumor, und nicht die Expression von PDL1 oder entsprechende Scores. Basierend auf den Daten der Keynote-177 Studie ist Pembrolizumab zur Erstlinienbehandlung des metastasierten kolorektalen Karzinoms zugelassen. Die Kombination von Nivolumab mit Ipilimumab verspricht möglicherweise mehr Effektivität, vor allem in Hinblick auf die Tumorverkleinerung, wobei größere Studien dazu aktuell noch laufen. Für individualisierte Therapieansätze ist Her2 ein sehr spannendes Target. In einigen ersten Studien wurde gezeigt, dass sowohl TKI (Tucatinib; Studie: MOUNTAINEER) als auch Antikörperkombinationen (Trastuzumab/Pertuzumab; Studie: TRIUMPH) und Antikörperkonjugate (Trastuzumab-Deruxtecan; Studie: DESTINY-CRC01) bei kolorektalen Karzinomen mit HER2-Überexpression erfolgreich eingesetzt werden können. Gemeinsam ist diesen Subgruppen, dass sie mit Frequenzen von etwa acht Prozent (BRAF), fünf Prozent (MSI) und drei Prozent (HER2) klein sind. Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass weitere Subgruppen für therapeutische Zwecke noch nicht genug definiert sind, bedeutet das, dass sich auch das kolorektale Karzinom zu einer heterogenen Erkrankungsgruppe entwickelt. ←

Literatur bei den Verfassern

Ap. Prof. Priv. Doz. Dr. Aysegül Ilhan-Mutlu
Klinische Abteilung für Onkologie, Universitätsklinik für Innere Medizin I, Medizinische Universität Wien

Priv. Doz. Dr. Holger Rumpold
Viszeralonkologisches Zentrum, Ordensklinikum Linz – Onkologisches Leitspital Oberösterreich

Abb. 2: Potentieller zukünftiger Therapiealgorithmus AC G/E/GEJ



keine Zulassung in Europa, aber in den ESMO Leitlinien empfohlen
T: Trastuzumab; F: Fluoropyrimidine; P: Platine; ATT: Attraction; CM: CheckMate; KN: Keynote; RCHT: Radiochemotherapie; CPS: Combined Positive Score für die PD-L1 Färbung; HER2: Human epidermal Growth factor Rezeptor 2; MSI: Microsatellite instability; Ram: Ramucirumab AC: Adenocarcinom; G: Magen; E: Ösophagus; GEJ: Gastroösophagealer Übergang

© Ap. Prof. Priv. Doz. Dr. Aysegül Ilhan-Mutlu

Kompetenz in Medizin und Gesundheit

www.aerzteverlagshaus.at

VERLAGSHAUS DER ÄRZTE

Österreichische Ärztezeitung

MEDIZIN popular

Journal für Ernährungsmedizin

BÜCHER

Lymphome

NEUE THERAPIEMÖGLICHKEITEN

Patienten mit rezidivierenden oder refraktären Lymphomen haben einen großen Bedarf an neuen Therapien. Therapiekonzepte, die mittels Immuntherapien auf Oberflächenstrukturen der Lymphomzellen abzielen, haben zu deutlichen Fortschritten in der Prognose geführt. „Small molecule inhibitors“ dürften nach genauer Patientenstratifizierung einen wichtigen Beitrag leisten.

Lymphome (Englisch „Non-Hodgkin Lymphoma“) sind bösartige Tumore lymphatischer Zellen, die entsprechend ihrer physiologischen Zellvarianten entweder als B-Zell oder T-Zell Lymphome auftreten. B-Zell Lymphome kommen mit 85 Prozent deutlich häufiger vor. Sie treten in ungefähr der Hälfte der Fälle als aggressive Lymphome auf, zumeist als Diffus-Großzelliges-B-Zell Lymphom (DG-B-NHL), mit einer Inzidenz von rund sieben pro 100.000 Einwohner und Jahr.

Die Erkrankung präsentiert sich akut, meist mit einer zunehmenden nicht schmerzhaften Schwellung eines befallenen Lymphknotens und oft begleitet von ausgeprägter Allgemeinsymptomatik, wie Appetit- und Gewichtverlust, Müdigkeit, Nachtschweiß und subfebrilen Temperaturen, einer sogenannten B-Symptomatik. Die definitive Diagnose erfolgt über eine Biopsie, nach Exstirpation eines befallenen Lymphknotens und histologischer Beurteilung durch spezialisierte hämato-pathologische Fachärzte. Gerade die diagnostische Bearbeitung hat in den letzten Jahren dramatisch zugenommen und diese „erweiterte Routine“, wie sie leider nur an größeren pathologischen Instituten durchgeführt wird, ist für klinische Hämatologen in der zielgerichteten Therapieauswahl essentiell.

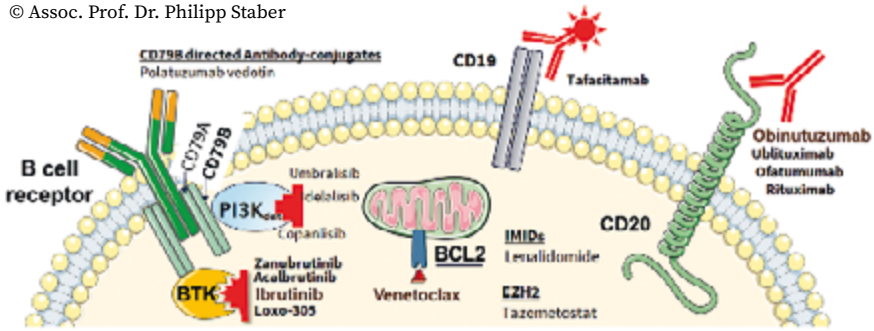
Patienten mit DG-B-NHL werden unter der Standardtherapie, sechs Zyklen R-CHOP (= Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubucin, Oncovin, Prednisolon) zu rund 65 Prozent geheilt. Die Patienten, die innerhalb von zwei Jahren rezidivieren, oder gar refraktär sind (R/R DG-B-NHL), hatten bisher allerdings eine sehr ungünstige Prognose, mit einem mittleren Gesamtüberleben von nur sechs Monaten. Sie repräsentieren die Population unter den Lymphompatienten mit dem größten medizinischen Bedarf an Neuerungen ihrer Therapie.

Gesamt betrachtet gibt es zwei mögliche Ansätze den Anteil von R/R DG-B-NHL zu verringern und die Gesamtprognose unserer Patienten zu verbessern. Erstens, die Erstlinientherapie treffsicher zu machen, und/ oder zweitens, Patienten mit einer effizienten Rezidivtherapie erfolgreich und dauerhaft aufzufangen. Auch wenn das langfristige Ziel wohl nur Ansatz eins sein kann, müssen neue Therapien oder Therapiekonzepte zunächst in der zweiten Situation getestet werden. Gerade in der Therapie für aggressive B-Zell Lymphome, wie dem DG-B-NHL, wurden in den letzten zwei Jahren dramatische Verbesserungen erreicht. Abbildung 1 gibt einen Überblick über die Zielstrukturen, die bei B-Zell Lymphomen therapeutisch ausgenützt werden.

Hierbei scheinen momentan die Therapien, die an Oberflächenstrukturen der Lymphomzellen ansetzen, besonders erfolgreich zu sein. Die „Targets“ sind derzeit die B-Zell Antigene CD20 und CD19, sowie CD79B, welches Teil des B-Zell Rezeptors ist. Dagegen gerichtete therapeutische Antikörper werden häufig „scharf“ gemacht, indem sie als Antikörper-Konjugate

Abb.1: Therapeutische Zielstrukturen für B-Zell Lymphome

© Assoc. Prof. Dr. Philipp Staber



an ein starkes Toxin gekoppelt werden, wie z.B. im Fall von Polatuzumab, in dem ein gegen CD79B gerichteter Antikörper an Vedotin, einem hochtoxischen Spindelgift, gekoppelt ist. Polatuzumab erwies sich im RR-DG-B-NHL in Kombination als sehr effektiv. Auch die folgende randomisierte Phase-III-Studie in der Erstlinie als Zusatz zu R-CH(O)P (ohne Oncovin) ist gemäß einer ersten Presseaussendung vom Sommer 2021 positiv, so dass wir nach Vorliegen der vollständigen Studienergebnisse, wahrscheinlich im Dezember 2021, sogar schon bald mit einer Zulassung in der Erstlinie rechnen dürfen.

Eine besondere Variante, therapeutische Antikörper „scharf" zu machen, ist es, sie mit Patienten-eigenen T-Zellen zu koppeln: Ein Antikörper, der zum Beispiel gegen CD19 gerichtet ist, wird direkt mit dem T-Zell Rezeptor zu einer Chimäre fusioniert. Dieser so entstandene Chimäre-Antigen-Rezeptor wird in T-Zellen (CAR-Ts) von Patienten eingebracht, diese individuellen CAR-Ts in Zellkulturen vermehrt und dann den jeweiligen Patienten zurücktransfundiert. Ansprechen und Remissionsdauer in RR-DG-B-NHL auf Therapien mit CD19-CAR-Ts der drei Produkte, Axi-cel, Tisa-cel und Liso-cel können als „game-changer" der Lymphomtherapie betrachtet werden. Axi-cel (Yescarta®) und Tisa-cel (Kymriah®) sind in Österreich nach der zweiten Therapielinie zugelassen und sind bereits fix integrierter Teil der „erweiterten Routine". Erste Presseaussendungen von Studienergebnissen zu Axi-cel und Liso-cel in früheren Therapielinien legen nahe, dass wir diese CAR-Ts sehr bald nach der ersten Therapielinie auch für Patienten außerhalb von klinischen Studien zur Verfügung haben.

Während die Therapiekonzepte, die mittels Immuntherapien auf Oberflächenstrukturen der Lymphomzellen abzielen, zu deutlichen Fortschritten in der Prognose für unsere Patienten geführt haben und führen, scheinen molekulare Inhibitoren, sogenannte „small molecule inhibitors", die auf intrazelluläre Zielstrukturen gerichtet sind, bisher eher zu enttäuschen. So sind die Phase-III-Studien, die die Zugabe von Inhibitoren zum Immuno-Chemotherapie Standard, R-CHOP, getestet haben, wie für den BCL2 Inhibitor Venetoclax, den BTK Inhibitor Ibrutinib, oder den Immunmodulator Lenalidomid, gesamt gesehen negativ verlaufen. Einzelne Patienten-Subgruppen dürften dennoch profitieren, allerdings erlaubt die „Power" der Studien keine zulässigen Aussagen dazu.

Einen wichtigen Beitrag dürften die „small molecule inhibitors" aber nach genauerer Patientenstratifizierung im Sinne einer personalisierten Medizin leisten. Personalisierte Therapieanpassungen erfolgen derzeit in erster Linie anhand genetischer Biomarker, diese bieten jedoch nur für weniger als zehn Prozent der Krebspatienten abgestimmte Behandlungsmöglichkeiten. Funktionelle Präzisionsmedizin (FPM) zeichnet sich durch den Einsatz von funktionellen Tests aus, in denen – ähnlich einem Antibiogramm – mittels „drug screening" die Wirksamkeit einer Vielzahl von Medikamenten direkt an Krebszellen getestet wird.

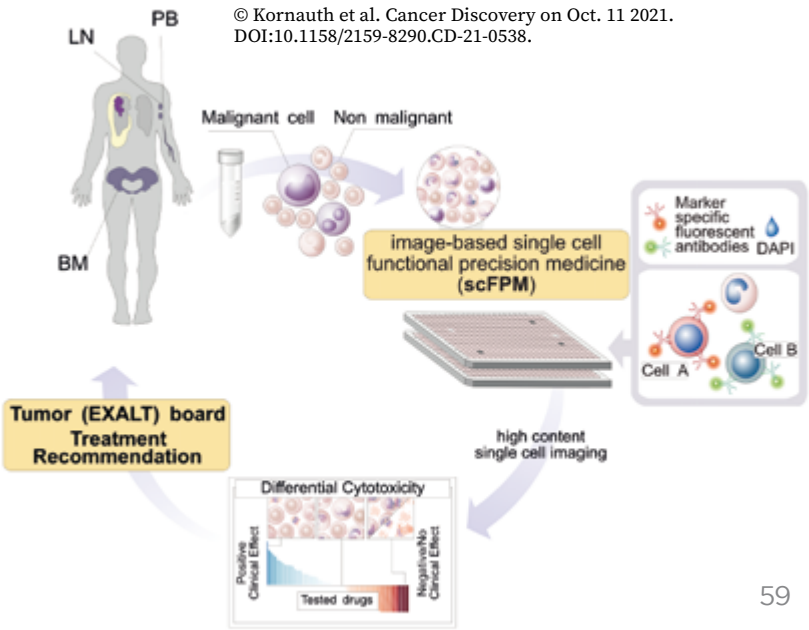
In einer innovativen Form der funktionellen personalisierten Medizin, der „single-cell functional precision medicine (scFPM)", werden durch detaillierte Analyse einzelner Zellen die Effekte der Wirkstoffe auf sowohl bösartige als auch gesunde Zellen untersucht (Abb. 2). Hierfür werden Zellen im frisch entnommenen Gewebe von Krebspatienten isoliert. Das Verfahren lässt eine Steigerung der spezifischen Wirksamkeit und eine Reduktion an Nebenwirkungen zu. Im Rahmen der EXALT Studie (Extended Analysis for Leukemia/Lymphoma Treatment) an Patienten mit fortgeschrittenen Lymphomen und Leukämien konnten wir von MedUni Wien/AKH und CeMM erstmals zeigen, dass eine Therapieauswahl über einen funktionellen Test klinisch umsetzbar und für die Betroffenen von Nutzen ist. Die Studie schloss zu etwa 70 Prozent Patienten mit aggressiven Lymphomen ein. Sie veranschaulicht, dass diese Patienten von einer Therapieauswahl mittels funktioneller Einzelzell-Präzisionsmedizin (scFPM) profitieren, denn mit scFPM kann im Gegensatz zu früher eine Vielzahl an Wirkstoffen mittels eines High-Content-Assays detailliert erprobt werden. ←

Literatur beim Verfasser

Assoc. Prof. Priv. Doz. DDr. Philipp Staber
Klinische Abteilung für Hämatologie und Hämostaseologie, Universitätsklinik für Innere Medizin I, Medizinische Universität Wien

Abb. 2: Schema der individuellen Therapieanpassung mittels „single-cell Functional Precision Medicine"

© Kornauth et al. Cancer Discovery on Oct. 11 2021.
DOI:10.1158/2159-8290.CD-21-0538.



© Science Photo Library/Kateryna Kon

Tumorkachexie

SCHLECHTERES OUTCOME BEI MANGELZUSTAND

Weshalb Tumorkachexie noch immer unterschätzt wird und welche Maßnahmen zur Verfügung stehen erläutert OÄ Priv. Doz. Dr. Sonia Vallet von der Klinischen Abteilung für Innere Medizin 2 des Universitätsklinikums Krems und Forschungsleiterin in der Arbeitsgruppe Molekulare Onkologie/ Hämatologie der Karl Landsteiner Universität im Gespräch mit Sophie Fessl.

Was genau ist die Tumorkachexie? Tumorkachexie ist ein sehr komplexes Krankheitsbild, das von einem pathologischen Gewichtsverlust mit systemischer Entzündung und Sarkopenie charakterisiert ist und durch eine vermehrte Nahrungsaufnahme nicht reversibel ist. Definiert wird die Tumorkachexie, unter anderem in klinischen Studien, als ein ungewollter Gewichtsverlust von mindestens fünf Prozent innerhalb der letzten sechs Monate oder ein Gewichtsverlust von zwei Prozent, zusammen mit entweder einem niedrigen Body Mass Index (BMI) oder einer Sarkopenie.

Wie viele Patienten sind von einer Tumorkachexie betroffen? Ungefähr jeder zweite Patient ist im Laufe der Tumorerkrankung von einer Kachexie betroffen. Die Kachexie ist eine häufige Komplikation von Krebserkrankungen, aber leider noch unterschätzt – vor allem bei adipösen oder auch normalgewichtigen Patienten. Die Häufigkeit der Kachexie hängt auch von der Tumorerkrankung ab: Bei Tumoren des Gastrointestinaltrakts zeigen 80 Prozent der Patienten eine Kachexie, bei hämatologischer Neoplasie oder Brustkrebs ist die Kachexie dagegen seltener.

Welche Ursachen hat die Tumorkachexie? Die Entstehung der Kachexie ist multifaktoriell. Einerseits gibt es primäre, tumorbedingte Faktoren, andererseits sekundäre, therapiebedingte Faktoren, die zur Entstehung einer Kachexie führen. Eine primäre Ursache ist die systemische Entzündung, die mit einem verminderten Appetit sowie einem Verlust an Muskelmasse und Fettgewebe einhergehen kann. Bei Patienten mit gastrointestinalen Tumoren, vor allem Pankreaskarzinom, ist auch die Nahrungsaufnahme vermindert. Bei den therapiebedingten Faktoren spielen die Nebenwirkungen der Behandlung, wie Nausea, Emesis, Appetitlosigkeit und Dysgeusie, eine Rolle. Diese treten ja nicht nur bei Chemotherapie auf, sondern auch bei zielgerichteter Therapie und manchmal auch bei Immuntherapie. Auch Schmerzen können eine Nahrungsaufnahme erschweren.

© privat

Die Tumorkachexie hat eine negative Auswirkung auf den Krankheitsverlauf.

Wie wirkt sich eine Tumorkachexie auf die Prognose des Patienten aus? Tumorkachexie hat viele Folgen. Erstens ist die Lebensqualität von Patienten mit Kachexie deutlich schlechter als bei Patienten ohne Kachexie. Zweitens wird die Therapieverträglichkeit durch das verminderte Gewicht beeinflusst. Und drittens hat die Kachexie selbst eine negative Auswirkung auf den Krankheitsverlauf. Studien haben eine höhere Sterberate bei Patienten mit Kachexie nachgewiesen. Eine Studie etwa zeigte, dass 20 bis 80 Prozent der Patienten mit Tumorkachexie innerhalb des ersten Jahres nach Diagnose starben.

In einer Studie haben Sie die Auswirkungen der Kachexie auf die Knochen untersucht. Zu welchem Schluss kamen Sie? In einer vor kurzem publizierten Studie haben wir untersucht, welchen Einfluss die Tumorkachexie auf den Knochenumbau hat. Bisher wurde diese Frage nur in präklinischen Modellen untersucht. Durch Messung der Marker für Knochenaufbau und -abbau konnten wir zeigen, dass bei Patienten

mit Kachexie bei Erstdiagnose einer Krebserkrankung der Knochenumbau erhöht ist. Wir denken, dass der gesteigerte Knochenumbau bei Kachexie zu einem Verlust an Knochen und Knochenschwäche führen könnte. Geplant sind nun Folgestudien, um den Einfluss der Tumorkachexie auf die Knochendichte zu untersuchen.

Welche therapeutischen Möglichkeiten gibt es bei der Tumorkachexie? In Europa gibt es keine Medikamente, die spezifisch zur Behandlung der Tumorkachexie zugelassen sind. Der Ghrelin-Rezeptor-Agonist Anamorelin hat in einer Studie eine Besserung der Muskelmasse gezeigt und ist in Japan zur Behandlung der Kachexie zugelassen. Dagegen erfolgte in Europa keine Zulassung aufgrund des Nebenwirkungsprofils und fraglichen Nutzens: zwar war die Muskelmasse bei Patienten, die Anamorelin erhielten, erhöht, nicht aber die Muskelstärke. Eine effektive Behandlung der Tumorerkrankung ist derzeit die einzige „Waffe“ gegen Tumorkachexie. Zudem sollen die therapiebedingten Faktoren, die zu Gewichtsverlust führen können, wie Übelkeit und Durchfall, mit symptombezogenen Medikamenten behandelt werden.

Welche Ernährungsempfehlungen werden für Patienten mit Tumorkachexie ausgesprochen? Das Wichtigste ist eine ausgewogene Ernährung zur Gewichtsstabilisierung und optimalerweise auch Zunahme. Wenn mit fester Nahrung keine ausreichende Gewichtszunahme möglich ist, kann eine orale Trinknahrung eine Option sein. Wenn das nicht ausreicht, ist eine parenterale Ernährung möglich, die Indikation dafür sollte auf ärztlicher Seite getroffen werden. Spezielle Ernährungstipps abzugeben ist schwer, da für jeden Patienten eine spezifische Diät in Frage kommt. Daher empfehlen wir die enge Zusammenarbeit mit ausgebildeten Diätologen.

Sie bezeichnen die Tumorkachexie als unterschätzt – wann sollte auf eine Kachexie geachtet werden? Eine Prävention im Sinne einer Früherkennung von Gewichtsverlust bei Krebspatienten wäre wichtig. So könnte es zu einem frühzeitigen Gespräch mit einem Ernährungstherapeuten und einer frühzeitigen Intervention bzw. einer eventuell notwendigen engmaschigeren Kontrolle kommen. Unterstützende Maßnahmen können dann helfen, den Zeitpunkt der irreversiblen Kachexie zu verzögern. ←

Nausea und Emesis

ANTIEMESE BEI MEDIKAMENTÖSER ANTITUMORTHERAPIE

Nausea und Emesis zählen zu den belastendsten Nebenwirkungen medikamentöser Antitumortherapie. Intensität und Dauer der Symptomatik sind abhängig von der Art der antineoplastischen Therapie, der Kombination mit anderen Medikamenten und patientenindividuellen Faktoren.

Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Übelkeit und Erbrechen bei medikamentöser Tumortherapie wird in Risikoklassen eingeteilt, diese sind die Grundlage für die Empfehlungen zur primären Prophylaxe. Zu den wirksamsten Medikamenten gehören 5-HT3-Rezeptor-Antagonisten, NK1-Rezeptor-Antagonisten und Kortikosteroide sowie Olazapin. In Kombination verabreicht können sie Übelkeit und Erbrechen bei mehr als 80 Prozent der Patienten unter hoch emetogener Tumortherapie verhindern.

Definition von Nausea und Emesis

Nausea ist eine mit dem Drang zu Erbrechen verbundene Empfindung, welche von kortikalen Bereichen ausgeht und von vegetativer Symptomatik begleitet wird. Emesis stellt einen komplexen Fremdreflex dar, der durch periphere (viszerale oder vestibuläre) und zentrale Afferenzen oder direkte Aktivierung der Chemorezeptor-Triggerzone ausgelöst wird. Das Erbrechen wird durch zwei Bereiche im Hirnstamm kontrolliert: den „Central Pattern Generator“ (früher Brechzentrum) in der Formatio reticularis in der Medulla oblongata sowie die Chemorezeptor-Triggerzone in der Area postrema.

Der „Central Pattern Generator“ ist ein diffuses neuronales Netzwerk innerhalb der Blut-Hirn-Schranke, es enthält Rezeptoren für 5-HT2, Acetylcholin (ACh), Opioide (μ), Histamin (H1) und NK1. Gereizt wird es durch Inputs aus der Chemorezeptor-Triggerzone, dem Vestibularsystem, dem X. Hirnnerv (N. vagus), dem vagalen enteralen System sowie von Signalen aus der Großhirnrinde und dem ZNS. Die Chemorezeptor-Triggerzone (CTZ; Area postrema) befindet sich am Boden des 4. Ventrikels im Gehirn, stimuliert wird es von Chemikalien in der Spinalflüssigkeit und im Blut, aber auch von vestibulären und vagalen Afferenzen. Die CTZ enthält Rezeptoren für Dopamin (D2), Serotonin (5-HT3), Acetylcholin (ACh) und NK1.

Verschiedene Neurotransmitter sind somit an Nausea und Emesis mitbeteiligt (Abb.1). Die Blockade dieser Neurotransmitter kann daher das Auftreten von Nausea und Emesis verhindern oder abschwächen. Die Reizung des Brechzentrums führt schließlich über Aktivierung des motorischen, parasympathischen und sympathischen Nervensystems zum Akt des Erbrechens.

Bei der medikamentösen Tumortherapie kann Erbrechen pathophysiologisch durch unterschiedliche Mechanismen ausgelöst werden und erfolgt über diese Signalwege:

- Peripher durch Freisetzung von Serotonin aus den enterochromaffinen Zellen des Dünndarms. Serotonin bindet an die 5-HT3 Rezeptoren der benachbarten afferenten Vagusnerven und leitet stimulierende Impulse an den „Central Pattern Generator“ weiter. Der periphere Signalweg induziert vor allem das akute Erbrechen.
- Zentral durch Freisetzung von Substanz P, einem Peptid aus der Gruppe der Neurokinine, und Bindung an NK1 Rezeptoren im Gehirn. Die Substanz P/NK1 Rezeptor-Bindung spielt auch eine zentrale Rolle in der Schmerzwahrnehmung und ist vor allem für das verzögerte Erbrechen nach medikamentöser Tumortherapie verantwortlich.

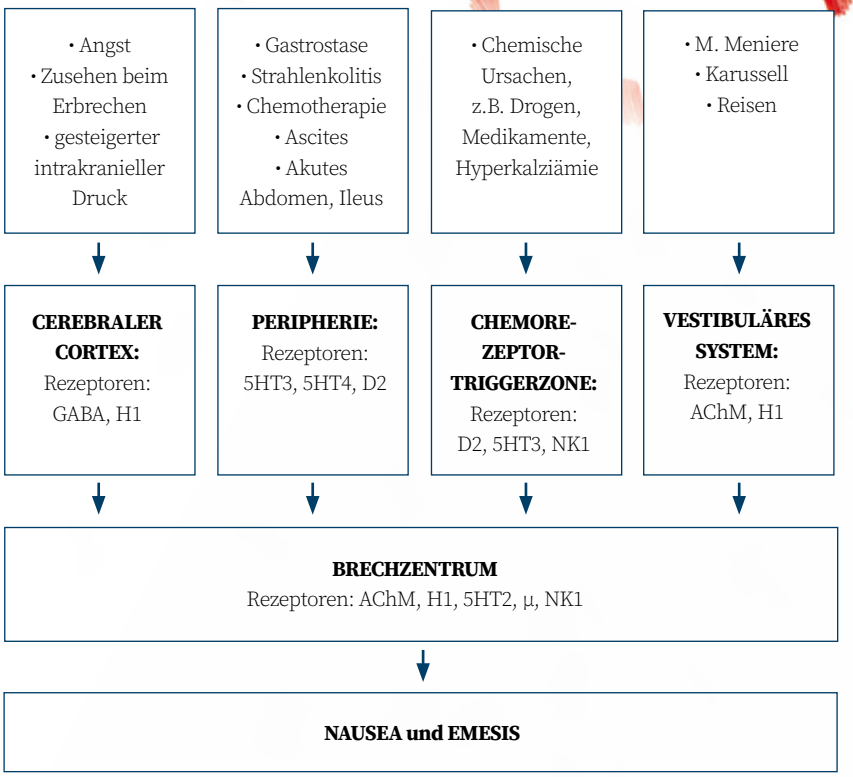
Appetitlosigkeit, Übelkeit und Erbrechen nach medikamentöser Tumortherapie werden nach dem Zeitpunkt des Auftretens der Symptomatik in drei Formen unterteilt:

- Akut: Auftreten innerhalb von 24 Stunden nach Beginn der medikamentösen Tumortherapie
- Verzögert: Auftreten später als 24 Stunden nach Beginn der medikamentösen Tumortherapie und Dauer bis zu fünf Tage
- Antizipatorisch: ausgelöst durch externe Faktoren wie Geruch, Geschmack und visuelle Eindrücke, oder psychische Faktoren wie Angst und Anspannung; geprägt durch Übelkeit und Erbrechen bei einer vorherigen medikamentösen Tumortherapie im Sinne einer klassischen Konditionierung.

Risiko für Erbrechen

Das Risiko, infolge einer medikamentösen Tumortherapie zu erbrechen, ist für Patienten unterschiedlich stark ausge- →

Abb. 1: Verschiedene Neurotransmitter sind an Nausea und Emesis beteiligt.



Rezeptoren:
AChM = Muskarine Acetylcholinrezeptor
D2 = Dopamin-Typ-2-Rezeptor
H1 = Histamin-Typ-1-Rezeptor
NK1 = Neurokinin-Typ-1-Rezeptor
5HT2 = 5-Hydroxytryptamin-Typ-2-Rezeptor
5HT3 = 5-Hydroxytryptamin-Typ-3-Rezeptor
μ = Mü-Opioidrezeptor

Nach Harris DG. British Medical Bulletin 2010;96

© Science Photo Library/Alfred Pasieka

→ prägt. Es hängt in erster Linie vom emetogenen Potential der Antitumortherapie, aber auch von individuellen Risikofaktoren ab. Von Patientenseite ist das Risiko für therapieassoziierte Übelkeit und Erbrechen nachweislich höher bei Frauen, bei jüngeren Patienten, bei ängstlichen Menschen und bei Menschen mit Reisekrankheit. Da sich diese Faktoren nur schwer beeinflussen lassen, sollte bei Vorliegen die Antiemese forciert werden. Demgegenüber haben Menschen mit chronischem, starken Alkoholkonsum ein geringeres Risiko.

Prophylaxe von therapieassoziierter Übelkeit und Erbrechen

Antiemetika sind essenziell bei der Prophylaxe therapieassoziierter Nausea und Emesis. Antiemetika blockieren kompetitiv die Rezeptoren für Serotonin, Histamin, Dopamin, Acetylcholin, Opioide und Substanz P und hemmen somit die Stimulation von Nausea und Emesis. Manche Antiemetika blockieren sogar verschiedene Rezeptorklassen und sind in ihrem Einsatzgebiet daher breiter. Die Antiemetika können entsprechend ihrem Wirkort (Tab. 1) oder ihrer Substanzklasse (Tab. 2) eingeteilt werden. Einige Antiemetika binden sogar an mehrere Rezeptoren, sodass sie ein breiteres Wirkungsspektrum aufweisen.

Hoch emetogene medikamentöse Tumortherapie

- Akutphase: Prophylaxe mit 5-HT3-RA, NK1-RA und Dexamethason
- Verzögerte Phase: Bei eintägiger Therapie ist für weitere zwei bis vier Tage nach Ende der Therapie eine Prophylaxe mit Dexamethason durchzuführen. War ein NK1-RA Teil der Primärprophylaxe, ist dieser Wirkstoff für weitere zwei Tage mit 80mg/d einzunehmen (Fosaprepitant oder Netupitant/Palonosetron nur am Tag 1 der Tumortherapie).

Moderat emetogene medikamentöse Tumortherapie

Akutphase:

- Prophylaxe mit einem 5-HT3-RA und Dexamethason.
- Cave Ausnahme Carboplatin: Bei carboplatinhaltiger Chemotherapie (ab AUC ≥4) soll ebenfalls die Prophylaxe mit einem 5-HT3-RA und Dexamethason erfolgen, zusätzlich kann ein NK1-RA verabreicht werden.

Verzögerte Phase:

- Bei Tumortherapie mit bekanntem emetogenen Potential in der verzögerten Phase Gabe von Dexamethason an den Tagen 2 bis 3.
- Cave Ausnahme Carboplatin: Bei carboplatinhaltiger Chemotherapie (ab AUC ≥4) ebenfalls Dexamethason an den Tagen 2-3. Falls Aprepitant Bestandteil der Primärprophylaxe war, soll dieser für zwei weitere Tage mit 80 mg täglich appliziert werden (Fosaprepitant oder Netupitant/Palonosetron nur am Tag 1 der Carboplatintherapie).
- Bei anderen medikamentösen Tumortherapien mit moderatem Risiko kann auf eine antiemetische Prophylaxe an den Tagen 2-3 verzichtet werden.

Gering emetogene medikamentöse Tumortherapie

- Akutphase: Die Prophylaxe kann entfallen oder mit Dexamethason, 5-HT3-RA oder Metoclopramid erfolgen.
- Verzögerte Phase: Keine primäre Prophylaxe an den Tagen 2-3. →

Tab. 1: Einteilung der Antiemetika nach Wirkort

Vermuteter Wirkort	Stoffgruppe	Beispiel
Im ZNS		
Brechzentrum	Anticholinergikum	Scopolamin
	Antihistaminikum, Anticholinergikum	Dimenhydrinat
	NK1-Inhibitor	Aprepitant, Fosaprepitant
	5-HT-2-Rezeptorantagonist	Levomepromazin
Area Postrema	D-2-Rezeptorantagonist	Haloperidol, Metoclopramid, Domperidon
	NK1-Inhibitor	Aprepitant, Fosaprepitant
	5-HT-3-Rezeptorantagonist	Granisetron, Ondansetron, Tropisetron
Hirnrinde	Benzodiazepin	Lorazepam
	Cannabinoid	THC (Dronabinol)
	Corticosteroid	Dexamethason
Magen-Darm-Trakt		
motilitätsfördernd	5-HT-4-Rezeptorantagonist	Metoclopramid
	D-2-Rezeptorantagonist	Metoclopramid, Domperidon
sekretionshemmend	Anticholinergikum	Butyscopolamid, Glycopyrronium
	Somatostatinanaloga	Octreotid, Vapreotid
vagale 5-HT-3-Blockade	5-HT-3-Rezeptorantagonist	Granisetron, Ondansetron, Tropisetron
antiphlogistisch	Corticosteroid	Dexamethason

Nach Bausewein 2005, Arzneimitteltherapie in der Palliativmedizin

Bei minimal emetogener medikamentöser Tumortherapie ist keine Primärprophylaxe notwendig, weder in der akuten noch in der verzögerten Phase. Bei einer Mehrtages-Chemotherapie mit PEB (Cisplatin, Etoposid und Bleomycin) sollten prophylaktisch ein 5-HT3-RA, ein NK1-RA und Dexamethason eingesetzt werden. Bei einer Hochdosis-Chemotherapie mit Melphalan sollten prophylaktisch ein 5-HT3-RA, ein NK1-RA und Dexamethason eingesetzt werden. Bei allen anderen Hochdosis-Chemotherapien sollten prophylaktisch ein 5-HT3-RA und Dexamethason eingesetzt werden, zusätzlich kann der Einsatz eines NK1-RA erwogen werden.

Für kontinuierliche orale Tumortherapie existieren weder randomisierte Studien noch Beobachtungsstudien, es gibt daher auch keine standardisierte antiemetische Prophylaxe. Die Entscheidung ist je nach Therapie und den individuellen Risikofaktoren zu treffen. Bei antizipatorischer Chemotherapie-induzierter Nausea und Emesis (CINE) ist die antiemetische Prophylaxe, bereits vom ersten Therapiezyklus an, von besonderer Bedeutung, da ein Auftreten dieser Form der CINE nur schwer therapierbar ist.

Bei unzureichender Wirksamkeit der Antiemese im vorangehenden Therapiezyklus sollte für den nächsten Therapiezyklus die Empfehlung der jeweils nächsthöheren Risikostufe angewendet werden. Tritt eine CINE auch unter einer Medikation analog zur Prophylaxe bei hoch emetogener Chemotherapie auf, sind folgende Maßnahmen möglich: Umstellen von oraler auf intravenöse Prophylaxe, Änderung des Tumortherapieschemas bei gleicher Wirksamkeit und zusätzliche Gabe von Benzodiazepinen.

Behandlung von therapieassoziierter Übelkeit und Erbrechen

Kommt es trotz antiemetischer Prophylaxe nach der medikamentösen Tumortherapie zum Auftreten von CINE, ist zunächst zu überprüfen, ob die Antiemese leitliniengerecht erfolgte. Ist dies der Fall, und die Therapieadhärenz ebenfalls sichergestellt, sind andere Ursachen zu erwägen, wie beispielsweise emetogene Komedikation, intrakranieller Druck oder gastrointestinale Obstruktionen. Das weitere Vorgehen sieht keine Dosiserhöhung der 5HT3-RA/NK1-RA über die empfohlene Tagesdosis hinaus vor. Weiters erfolgt keine Gabe eines Antiemetikums der gleichen Substanzklasse. Bei Patienten, die eine Kombination aus einem 5-HT3-RA und einem Steroid erhalten haben, ist die zusätzliche Gabe eines NK1-RA empfehlenswert. Im Folgezyklus ist ein alternatives antiemetisches Schema anzuwenden.

Als Rescue-Medikamente können Neuroleptika (vor allem Olanzapin) sowie andere Dopamin-Rezeptor-Antagonisten eingesetzt werden, da sie aufgrund der zusätzlichen anticholinergen und antagonistischen H1-Rezeptor-Wirkung mehrere Mechanismen gegen Übelkeit und Erbrechen aufweisen. Es soll maximal ein Neuroleptikum eingesetzt werden; die Kombination mit anderen Substanzen, die andere Rezeptoren als Dopaminrezeptoren ansprechen, ist aber möglich. Weitere Rescue-Medikamente sind Benzodiazepine (Alprazolam, Lorazepam) und H1-Blocker (Dimenhydrinat). Bei nach den oben genannten Therapien weiterhin therapierefraktärer Symptomatik können Cannabinoide erwogen werden. Ingwer soll eine antagonistische Wirkung am 5-HT3-Rezeptor und damit auch einen antiemetischen Effekt zeigen.

Tab. 2: Einteilung der Antiemetika nach Substanzklasse

Gruppen	Präparate	Handelsnamen
Phenothiazine	Prochlorperazin Levomepromazin	 Nozinan®
Butyrophenone	Droperidol Haloperidol	 Haldol®
Benzamid	Metoclopramid	Paspertin®
5-HT-3-Antagonisten	Ondansetron Granisetron Dolasetron Palonosetron	Zofran® Kytril® Anzemet® Aloxi®
NK1-Antagonisten	Aprepitant Fosaprepitan	Emend® Ivemend®
Corticosteroide	Dexamethason Aprednisolon	Fortecortin® Prednisolon®
Benzodiazepine	Lorazepam Diazepam	Temesta® Gewacalm®
Atypische Neuroleptika	Olanzapin	Zyprexa®
Antihistaminika	Diphenhydramin Cyclizin	Vertirosan® Echnatol®

Zusammenfassung

Einer guten antiemetischen Therapie gehen eine ausführliche klinische Untersuchung und Diagnosestellung voraus. Nach Auffindung der Ursache für Nausea und Emesis sollte nach Möglichkeit Korrigierbares korrigiert werden. Je nach Diagnose soll das entsprechende Emetikum bzw. eine Kombination von Antiemetika ausgewählt werden. Bei Chemotherapie-induzierter Nausea und Emesis sollte die prophylaktische antiemetische Therapie entsprechend den internationalen Leitlinien erfolgen. ←

Literatur bei den Verfasserinnen

Priv. Doz. OÄ Dr. Gudrun Kreye
Abteilung für Palliativmedizin, Klinische Abteilung für Innere Medizin 2, Universitätsklinikum Krems, Karl Landsteiner Privatuniversität für Gesundheitswissenschaften

Assoc. Prof. Priv. Doz. Dr. Eva Katharina Masel
Abteilung für Palliativmedizin, Universitätsklinik für Innere Medizin I, Medizinische Universität Wien

Supportivtherapie

PHARMAKOLOGISCHES MANAGEMENT VON TUMORSCHMERZEN

Das frühzeitige Erkennen und Behandeln von Tumorschmerzen hat in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen. Obwohl eine absolute Schmerzfreiheit nur selten erreicht wird, sollte durch Zusammenarbeit aller Berufsgruppen dennoch versucht werden, dieser Patientengruppe eine Erleichterung der Schmerzen zu ermöglichen.

Fünf Prozent der Patienten, die sich einer Krebsbehandlung unterziehen, und 66 Prozent aller Patienten mit fortgeschrittener, metastasierter oder terminaler Krebserkrankung leiden unter Schmerzen. Die aktuellen Richtlinien der Weltgesundheitsorganisation (WHO) für das pharmakologische und strahlentherapeutische Management von Tumorschmerzen konzentrieren sich auf Schmerzen, die durch direkte Gewebszerstörung von Krebs verursacht werden (Ausdehnung in Weichteile, viszerale Beteiligung, Knochenbeteiligung, Nervenkompression oder Verletzung, erhöhter Hirndruck oder eine Kombination der oben genannten Gewebsschäden). Pharmakologische Interventionen sind unerlässlich, aber auch radiotherapeutische, anästhesiologische, neurochirurgische, psychologische, physiotherapeutische, spirituelle und soziale Interventionen sind im Sinne einer multimodalen Therapie notwendig bei der adäquaten Behandlung von Tumorschmerzen.

Grundlegende Prinzipien der Tumorschmerztherapie

Eine absolute Beseitigung von Tumorschmerzen ist in den meisten Fällen leider nicht möglich. Daher muss es das Ziel einer adäquaten Tumorschmerztherapie sein, die Schmerzen auf ein erträgliches Maß zu reduzieren, sodass noch eine gute Lebensqualität gewährleistet werden kann. Die Diagnose „refraktärer Schmerz“ sollte nicht zu rasch gestellt werden, da mutmaßliche refraktäre Schmerzen häufig auf einen Mangel an Zugang zu Standardschmerztherapien zurückzuführen sind.

Das Schmerz-Assessment umfasst Schmerzanamnese, Schmerzskalen, Anamnese, körperliche Untersuchung, psychisches Befinden und gegebenenfalls weiterführende diagnostische Maßnahmen. Ein Schmerzmanagementplan sollte unter Berücksichtigung pharmakologischer, psychosozialer und spiritueller Aspekte erstellt werden. Schmerzempfinden setzt sich zusammen aus biologischen, psychologischen, sozialen, kulturellen und spirituellen Aspekten einer Person. Daher sind neben pharmakologischen Interventionen auch Aspekte psychosozialer und spiritueller Versorgung ein wesentlicher Bestandteil eines multimodalen Therapiekonzeptes. Kulturelle Aspekte sollten unbedingt miteinbezogen werden.

Analgetika sollten nach Möglichkeit oral verabreicht werden, um eine maximale Patientenautonomie zu gewährleisten (oral, „by the mouth“). Analgetika sollten in angemessenen festgelegten Zeitintervallen verabreicht werden (nach der Uhr, „by the clock“). Die Dosis sollte schrittweise erhöht werden. Die nächste Dosis sollte gegeben werden, bevor die Wirkung der vorherigen Dosis nachgelassen hat. Die Schmerzbehandlung erfordert eine sorgfältige Anamnese und ein Assessment wie oben beschrieben. Eine Differentialdiagnose der Art des Schmerzes (zum Beispiel nozizeptiv somatischer, nozizeptiv viszeraler, neuropathischer Schmerz oder mixed pain) sowie die Evaluation der genauen Lokalisation sind essentiell bei der Erstellung eines optimalen Behandlungskonzeptes. Die alten WHO-Guidelines inkludierten die Verwendung der WHO-Schmerzleiter zur Erstellung von Therapiekonzepten gegen Tumorschmerzen. Neue Erkenntnisse bescheinigen der Schmerzleiter lediglich eine begleitende Funktion, vor allem bei starken Tumorschmerzen ist die zweite Stufe zu vernachlässigen. Nebenwirkungsprofile und Patientenwünsche können die Wahl der Analgetika beeinflussen.

Basistherapie: Die Basis der analgetischen Therapie ist die regelmäßige Einnahme lang wirksamer Substanzen, meist in retardierter Form. Die analgetische Therapie wird stufenweise in der Dosierung angepasst. Bei Patienten mit Tumorschmerzen sollten zum Beginn der Therapie nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR), Paracetamol und Opioide verwendet werden, entweder alleine oder in Kombination, um eine rasche Schmerzkontrolle zu erreichen. Metamizol wird in den neuen WHO-Guidelines nicht erwähnt, da es in den USA und Großbritannien nicht erhältlich ist. Es gibt aber genügend Evidenz, um Metamizol gerade bei

© Science Photo Library/Laguna Design

Tumorschmerzpatienten zu verwenden. Wichtig zu erwähnen ist ein 2020 erschienener Rote-Hand-Brief in Bezug auf Metamizol und potentielle arzneimittelinduzierte Leberschäden.

Hintergrundschmerzen und Durchbruchschmerzen: Für Hintergrundschmerzen muss eine schnell wirksame Zubereitung eines Analgetikums als Bedarfsmedikation zur Verfügung stehen. Wenn die Schmerzattacken um Stunden auseinanderliegen, sollte jeweils das Bedarfsmedikament gegeben werden. Bei häufiger auftretenden Schmerzattacken (mehr als vier pro Tag) sollte jedoch die Erhöhung der Dauermedikation der Opioide oder die Umstellung auf ein stärkeres Analgetikum erwogen werden. Bei schnell anflutenden und rasch wieder abklingenden Durchbruchschmerzen können rapid onset Opioide wie buccales Fentanyl zur Anwendung kommen, dies jedoch nach sorgfältiger Anamnese und Indikationsstellung. Patienten, die steigende Dosierungen eines Opioids wegen progredienter Tumorschmerzen erhalten, können zunehmend an Nebenwirkungen leiden oder eine Toleranz für das entsprechende Opioid entwickeln. Eine „Opioidrotation" (aufgrund von Nebenwirkungen) oder ein „Opioidswitch" (aufgrund der individuellen Präferenz), also ein Wechsel von einem Opioid zu einem anderen, kann die Schmerzkontrolle verbessern oder unerwünschte Nebenwirkungen reduzieren.

Wann immer möglich sollte die orale Einnahme von Opioiden bevorzugt werden, um Patienten die Unannehmlichkeit einer parenteralen Administration zu ersparen. Dysphagie, Darmobstruktionen oder Nausea und Emesis können jedoch zu einer parenteralen Verabreichung zwingen. Sind orale oder transdermale Wege nicht möglich, wird der subkutane Weg bevorzugt. Intramuskuläre Injektionen sind nicht anzuraten, da die subkutane Gabe für die Patienten weniger schmerzhaft ist. In den WHO-Guidelines wird auf die intravenöse Gabe von Opioiden nicht explizit eingegangen, diese ist jedoch der Erfahrung der Autorinnen nach im täglichen Alltag eine gut durchführbare (vor allem wenn ein Port-a-Cath oder ein PIC-Katheter vorhanden ist) und wirksame Form der Applikation.

Werden Tumorschmerzen weniger, weil sich durch die Antitumortherapie, Operation oder Strahlentherapie der Tumor verkleinert, kann die Reduktion von Opioiden notwendig werden.

Adjuvante Therapien zur Tumorschmerzbehandlung

Adjuvante Analgetika, die in Kombination mit Opioiden verwendet werden, haben sich in der Tumorschmerztherapie als vorteilhaft erwiesen. **Steroide** sind ein essentieller Bestandteil in der Behandlung von Tumorschmerzen verschiedener Ursachen, wie Knochenschmerzen, neuropathischen Schmerzen und viszeralen Schmerzen. Generell sollten Steroide so kurz wie möglich verschrieben werden, Komorbiditäten wie zum Beispiel Diabetes mellitus oder ausgeprägte Sarkopenie sollten berücksichtigt werden.

Antidepressiva: Neuropathische Schmerzen sind häufig und können entweder durch die Krankheit selbst oder durch die Therapie verursacht werden. Zwei Klassen von Antidepressiva, trizyklische Antidepressiva (TCA) und selektive Serotonin-Noradrenalin-Reuptake-Inhibitoren (SNRI), werden häufig als adjuvante Medikamente zur Behandlung von neuropathischen Schmerzen eingesetzt. Antikonvulsiva werden mitunter zur Therapie neuropathischer Schmerzen eingesetzt. Carbamazepin, Gabapentin, Pregabalin und Valproinsäure sind die Antiepileptika der Wahl zur Behandlung neuropathischer Schmerzen. Insbesondere bei Carbamazepin sind CYP-Interaktionen und ein etwaiges erhöhtes Risiko der generell sehr seltenen Agranulozytose bei Kombination mit Metamizol zu bedenken.

Management von Knochenschmerzen

Für einige Patienten ist eine Kombinationsbehandlung aus Medikamenten und nichtpharmakologischen Maßnahmen zum Management von Knochenschmerzen am besten. Wenn immer möglich sollten auch strahlentherapeutische Maßnahmen in Betracht gezogen werden. Medikamentös kommen Bisphosphonate zur Hemmung der Osteoklastenaktivität und monoklonale Antikörper gegen Osteoklasten zum Einsatz.

Begleittherapien

Die regelmäßige Einnahme von Laxantien zur Obstipationsprophylaxe unter der Therapie mit starken Opioiden ist ebenso unverzichtbar wie initial die bedarfsweise oder auch regelmäßige Anwendung von Antiemetika. Ebenso sollte bei der zusätzlichen Gabe von nichtsteroidalen Antiphlogistika ein Magenschutzpräparat erwogen werden.

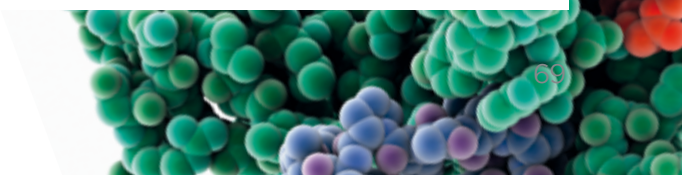
Fazit für die Praxis

Schmerzen bei Tumorerkrankungen sind eine große Belastung für Patienten und führen zu einer maßgeblichen Einschränkung ihrer Lebensqualität. Das höchste Ziel der absoluten Schmerzfreiheit kann nur in seltenen Fällen erreicht werden. Durch Zusammenarbeit aller Berufsgruppen und Disziplinen kann aber dennoch versucht werden, gerade dieser Patientengruppe eine Erleichterung der Schmerzen zu ermöglichen. ←

Literatur bei den Verfasserinnen

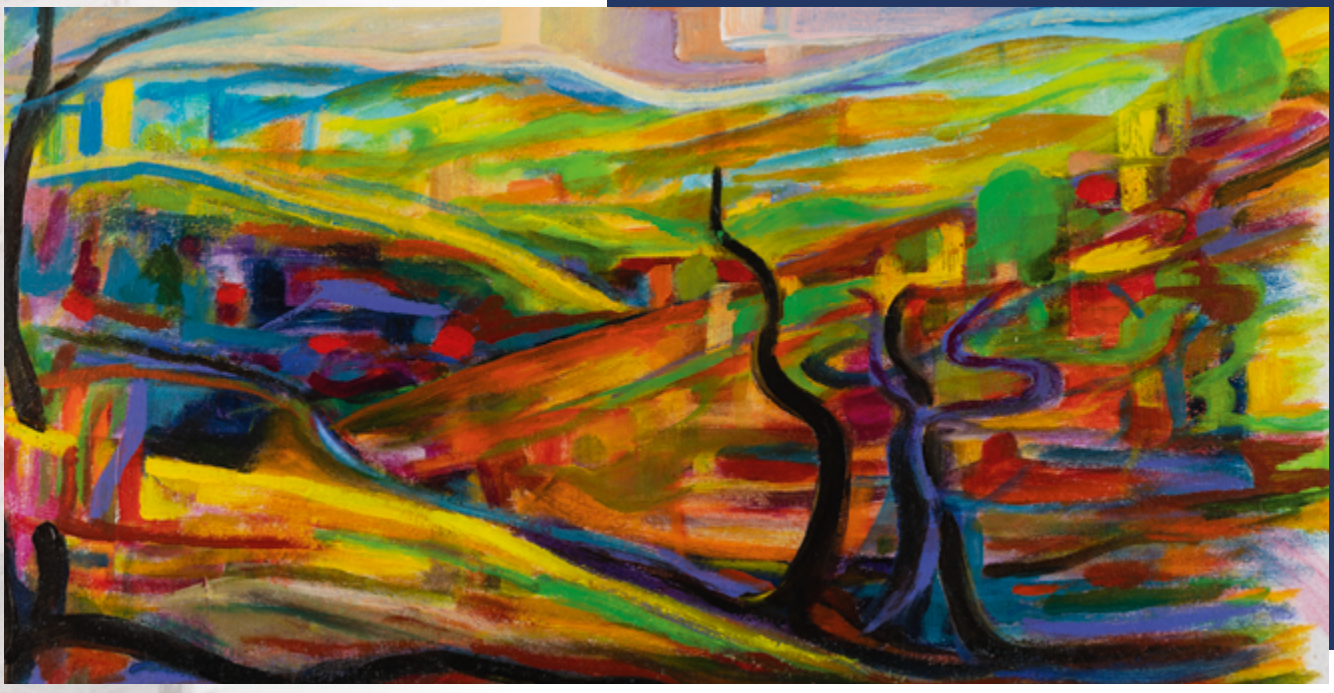
Priv. Doz. OÄ Dr. Gudrun Kreye
Abteilung für Palliativmedizin, Klinische Abteilung für Innere Medizin 2, Universitätsklinikum Krems, Karl Landsteiner Privatuniversität für Gesundheitswissenschaften

Assoc. Prof. Priv. Doz. Dr. Eva Katharina Masel
Abteilung für Palliativmedizin, Universitätsklinik für Innere Medizin I, Medizinische Universität Wien



OeGHO
Österreichische Gesellschaft für Hämatologie & Medizinische Onkologie

AHOP
Arbeitsgemeinschaft hämatologischer und onkologischer Pflegepersonen in Österreich



Titelbild: Univ.-Prof. Dr. Karl Wagner

FRÜHJAHRSTAGUNG 2022

03.-05. März 2022
Messe Congress Graz

Anmeldung und weitere Informationen unter **www.oegho.at**

TAGUNGSPRÄSIDENT*IN
Univ.-Prof.in Dr.in Hildegard Greinix | Univ.-Prof. Dr. Philipp Jost

TAGUNGSSEKRETÄR*INNEN
Assoz.-Prof.in Priv.-Doz.in Dr.in Marija Balic
Assoz.-Prof. DDr. Martin Pichler
Priv.-Doz. DDr. Eduard Schulz
Dr.in Barbara Uhl

TAGUNGSSEKRETARIAT
Mag.a Ingrid Gaischek | **E** ingrid.gaischek@medunigraz.at

OeGHO-GESCHÄFTSSTELLE
Walter Voitl-Bliem, MBA | **E** office@oegho.at

AHOP-PFLEGETAGUNG
Harald Titzer, BSc, MSc | **E** office@ahop.at

TAGUNGSBÜRO & HOTELRESERVIERUNG
Mondial Congress & Events
T +43 (0)1 588 04-0 | **E** oegho@mondial-congress.com

FACHAUSSTELLUNG & SPONSORING
OeGHO Akademie für Aus- und Fortbildung GmbH
T +43 (0)664 353 27 52
E academy@onconovum.at

ONCONOVUM .academy