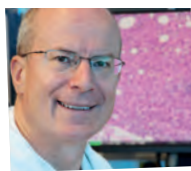


krebs:hilfe!

1-2
2017



**RADIOLOGIE:
PUSHING THE
LIMITS**
SEITE II

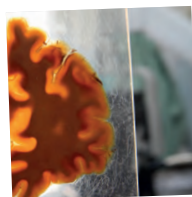


**NEUE
THEMEN DER
PATHOLOGIE**
SEITE III

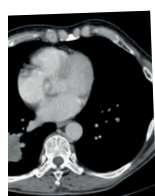


**AKTUELLE
STRAHEN-
THERAPIE-
KONZEPTE**
SEITE IV

**UPDATE
AUS DER
NEURO-
ONKO-
LOGIE**
SEITE V



**IMMUN-
THERAPIE BEI
KOPF-
HALS-
TUMOREN**
SEITE VI



**FORTSCHRIT-
TE BEIM
LUNGEN-
KARZINOM**
SEITE VI



Der große Jahres- rückblick

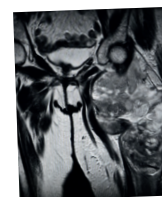
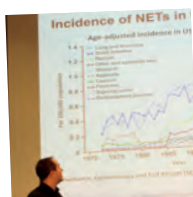
**NEWS VOM
OBEREN
GI-TRAKT**
SEITE X



**NEWS VOM
UNTEREN
GI-TRAKT**
SEITE XIII



**NEWS ZU
SELTENEN
GI-TUMOREN**
SEITE XVI



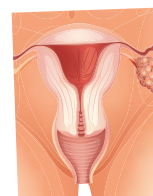
**NEUZULAS-
SUNGEN BEI
SARKOMEN**
SEITE XVIII



**PRAXISVER-
ÄNDERUNDES
BEIM
BRUSTKREBS**
SEITE XX



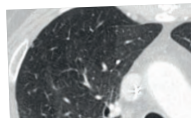
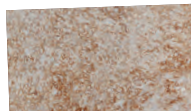
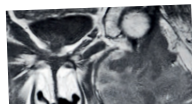
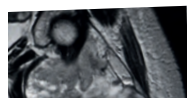
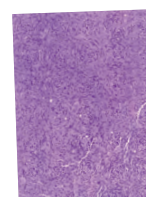
**OVARIAL-
KARZINOM-
UPDATE**
SEITE XXI



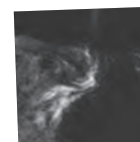
**NEUES ZUM
PROSTATA-
KARZINOM**
SEITE XXII



**IMMUN-
THERAPIE
BEI BLASEN-
KARZINOM**
SEITE XXIII



**HÄMATO-
ONKOLOGIE-
NEWS**
SEITE XXIV



Onkologische Radiologie: Pushing the Limits

Von Prim. Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Schima, MSc

Wer geglaubt hat, dass die Geschwindigkeit des Fortschritts in der onkologischen Radiologie (nach der klinischen Implementierung der Hybrid-Bildgebung) abnehmen würde, wurde 2016 eines Besseren belehrt. Es gibt in mehreren Gebieten bedeutende Fortschritte zu vermelden, die bereits Eingang in die klinische Praxis gefunden haben oder demnächst finden werden: neue Anwendungsgebiete in der Interventionellen Onkologie, die Diffusionsbildgebung in der Magnetresonanztomographie, die Entwicklung von Clinical Decision Support Systems (CDS) und neue Ansätze in der Beurteilung des Tumoransprechens auf innovative Therapien.

Interventionelle Onkologie

Ein wichtiges Standbein der Interventionellen Onkologie sind lokal-ablative Verfahren, die Organ-basierte Tumorerstörung bewirken können. **Mit der Entwicklung der Elektroporation („Nano-Knife“) steht mittlerweile ein Verfahren zur Verfügung, das bereits in der klinischen Praxis mit sehr gutem Erfolg bei nicht resektablen Lebertumoren und Pankreaskarzinomen zur Tumor- bzw. Schmerzkontrolle eingesetzt wird.** Erste Erfahrungen liegen auch für die Behandlung von Organ-beschränkten Prostatakarzinomen vor. Rezente Metaanalysen zeigen, dass diese Methode auch bei der Behandlung von nicht resektablen Lebermetastasen effektiv ist.

Diffusions-gewichtete MR-Bildgebung

Die Diffusions-gewichtete MRT hat mittlerweile Eingang in die klinische Praxis gefunden. So ist die Diffusions-Bildgebung in vielen Organbereichen (Mamma, Leber, Pankreas, Prostata, Whole-Body Imaging) in der Primärdiagnostik nicht mehr wegzudenken, es gibt inzwischen auch sehr gute Resultate für die Diffusions-Bildgebung in der Beurteilung des Tumoransprechverhaltens. Die Durchführung von **Diffusions-gewichteten Sequenzen bei onkologischen MR-Untersuchungen ist mittlerweile keine „wissenschaftliche Spielerei“ mehr, sondern Qualitätsausweis einer MR-Untersuchung bei vielen Indikationen.**

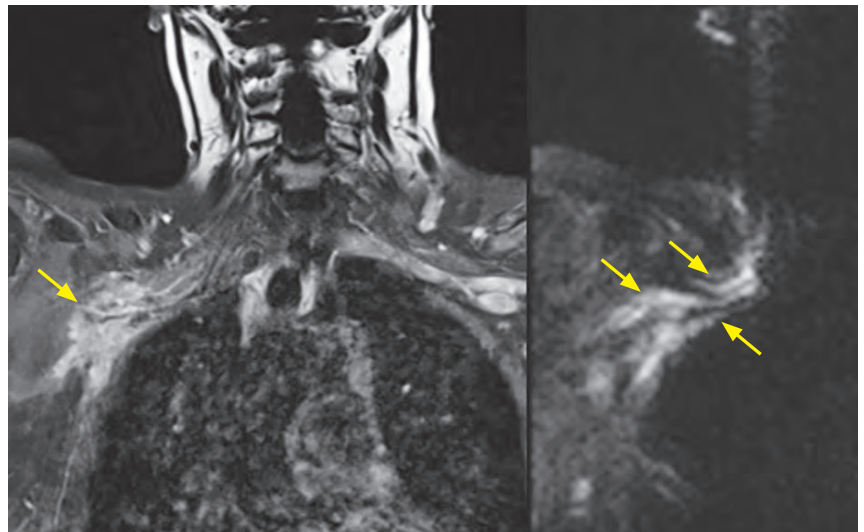
Beurteilung des Therapieansprechens

Die RECIST-Klassifikation des Tumoransprechens ist nicht mehr universell einsetzbar. Für verschiedenste Tumorentitäten sind verschiedenste Kriterien entwickelt worden (Choi, mRECIST etc.). **Für die neuen Immuntherapien steht mit irRECIST eine neue Klassifikation vor der Tür, die dem oft schwie-**

rig zu bewertenden Ansprechverhalten von Malignomen unter Immuntherapie Rechnung trägt.

Clinical Decision Support System

Die zunehmende Anzahl an Untersuchungsmethoden in der Onkologischen Radiologie macht es für den Zuweiser immer schwieriger, Überblick darüber zu behalten, welche bildgebende Untersuchung bei welcher Indikation die „richtige“ und strahlensparendste ist. In einem **Pilotversuch der European Society of**



MRT eines axillären Lokalrezidivs nach Mammakarzinom (Pfeil) bei einer Patientin mit Parese des rechten Arms. Die Diffusions-gewichtete MRT zeigt anschaulich die Infiltration in den Plexus brachialis (kleine Pfeile).

Radiology (ESR) wurde 2016 der ESR iGuide in mehreren Spitälern in fünf europäischen Ländern ausgerollt. Dieses Programm dient zur Unterstützung, um bei jeder klinischen Indikation die am besten geeignete radiologische Untersuchungsmodalität herauszufinden. Mit diesem Programm und seinen Evidenz-basierten Appropriateness Criteria gelingt es, die **kosten-effizienteste Untersuchung (auch unter Berücksichtigung des Strahlenschutzes) auszusuchen und nicht indizierte Untersuchungen zu vermeiden.** Dieses System wird 2017 in einer gemeinsamen Anstrengung der ÖRG, der Bundesfachgruppe und des Strahlenschutzverbandes unter Einbeziehung der onkologisch tätigen Fachgesellschaften in Österreich realisiert werden. <



Prim. Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Schima, MSc
Past-Präsident der Österreichischen Röntgengesellschaft (ÖRG), Past-President der International Cancer Imaging Society (ICIS)

Die neuen Themen der Pathologie

Von Prim. Univ.-Prof. Dr. Sigurd F. Lax

Die molekularpathologische Diagnostik hat Einzug in die Pathologieinstitute genommen, da Analysen der Proteinexpression und des Genoms bei vielen Tumoren zum Standard gehören.

Neue Techniken wie Next Generation Sequencing (NGS), aber auch vollautomatisierte Realtime-PCR-Systeme ermöglichen effiziente, kostengünstigere und raschere Untersuchungen. Die neue Gerätegeneration benötigt wenig Platz und kostet mittlerweile weniger als Geräte für die konventionelle Histologie. Die Durchführung von Cancer Panels ermöglicht die Analyse multipler Gene und unterstützt gerade bei fortgeschrittenen Tumorerkrankungen die Suche nach möglichen therapeutischen Targets. Vollautomatisierte Realtime-PCR-Systeme bieten die Möglichkeit, rasch und mit qualitätsgesicherter Technik ein gut definiertes Spektrum an Mutationen zu analysieren. Viele dieser Techniken sind am Paraffinmaterial standardisiert und Teil einer modernen klinisch-pathologischen Diagnostik.

Aber auch die Liquid Biopsy gewinnt an Bedeutung, insbesondere für die Monitorisierung des Therapieverlaufs, und kann mittels NGS, aber auch automatisierter Realtime-PCR-Systeme durchgeführt werden.

Die 8. Auflage des TNM-Systems wurde Ende 2016 publiziert und ist mit 1.1.2017 gültig. Das neue TNM-System beinhaltet eine Reihe von Veränderungen in verschiedenen Organen. Erstmals wird im Bereich der HNO-Tumore ein Biomarker (p16) in das TNM-System integriert. Im gynäkologischen Bereich werden nunmehr Karzinome der Ovarien, der Tube und des Peritoneums gemeinsam klassifiziert. Die Umsetzung – insbesondere die Umstellung gegenüber der letzten Auflage – benötigt aber eine gewisse Übergangsphase.

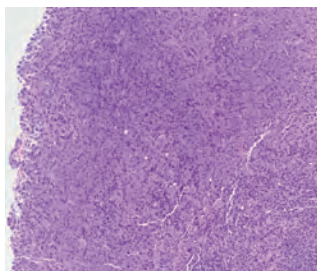
Die Anzahl der molekularen Targets, die nach Diagnose nicht-kleinzelliger Lungenkarzinome zu bestimmen sind, wird immer größer. Für Adenokarzinome und NSCLC NOS sind EGFR-Mutationsanalyse, ALK-1- sowie ROS1-Immunhistochemie

(und bei Positivität FISH) erforderlich, für Plattenepithelkarzinome die immunhistochemische Untersuchung von EGFR. Zusätzlich wurde für NSCLC als Voraussetzung für die Behandlung mit Immuncheckpoint-Inhibitoren die immunhistochemische Bestimmung von PDL-1 in das diagnostische Panel aufgenommen. Die wissenschaftlichen Grundlagen und Standards werden kontinuierlich von der Arbeitsgemeinschaft Pulmopathologie der ÖGPath (www.pathology.at) erarbeitet.

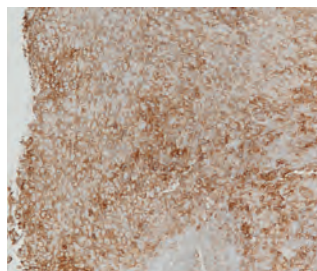
Die Bestimmung des Mikrosatellitenstatus (MS-Status) beim kolorektalen Karzinom wird zunehmend zum diagnostischen Standard, wobei der immunhistochemischen Untersuchung der Mismatch-Repair-Proteine der Vorzug gegeben wird. Neben des Screenings auf mögliche Lynch-assoziierte Karzinome ist der MS-Status gegenüber der MS-PCR auch für das molekulare Grading und als Grundlage für eine Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren von großer Bedeutung. Auch Endometriumkarzinome, zumindest bei Auftreten vor dem 60. Lebensjahr, sollten immunhistochemisch untersucht werden, um Lynch-Mutationsträgerinnen zu entdecken. Der Ausschluss einer Promotormethylierung von MLH1 kann beim Kolorektalkarzinom auf Basis einer BRAF-Mutationsanalyse für V600E erfolgen, muss aber beim Endometriumkarzinom mittels PCR-basierten Methylierungsassays durchgeführt werden.

Genexpressionstests gewinnen gerade beim luminalen Mammarkarzinom als Entscheidungshilfe für die adjuvante Therapie zunehmend an Bedeutung. Eine wesentliche Erkenntnis des vergangenen Jahres resultiert aus einer prospektiv randomisierten Studie für den Test Mammprint, die einen Vorteil gegenüber anderen Tests zu zeigen scheint. Sein Nachteil liegt aber nach wie vor in der zentralen Analyse in Amsterdam und den gegenüber lokal verfügbaren Tests wie EndoPredict und PAM 50 höheren Kosten, ebenso in der geringeren Erfahrung am Paraffinmaterial. Ein Problem scheint auch in der Kostenübernahme zu liegen, die in Österreich hauptsächlich den stationären Bereich und somit die Spitalerhalter betrifft.

Die BRCA-Testung von Ovarialkarzinomen für eine ev. Therapie mit PARP-Inhibitoren wurde 2015 eingeführt. Diese Untersuchung am Tumorgenom erfordert einen größeren Aufwand und muss auch mit der Suche nach Genträgerinnen anhand der Keimbahn abgestimmt werden. Dieses Prozedere wird derzeit von einer interdisziplinären Arbeitsgruppe unter Führung der ÖGGG, ÖGPath und ÖGH standardisiert. <



Molekularpathologische Diagnostik eines soliden Adenokarzinoms der Lunge: Mehr als 50 Prozent der Tumorzellen zeigen eine mäßige bis starke Immunreaktivität für PD-L1 (Klon 28-8), ...



... dies entspricht einer hochgradigen PD-L1-Positivität. Der Tumor zeigt außerdem einen EGFR-Wildtyp und ist immunhistochemisch negativ für ALK1 und ROS1.



Prim. Univ.-Prof. Dr. Sigurd F. Lax
Institut für Pathologie des Landeskrankenhauses
Graz Süd-West

Aktuelle Strahlentherapie-Konzepte

Von Dr. Harald Herrmann, Dr. Maximilian Schmid und Univ.-Prof. Dr. Karin Dieckmann

Brustkrebs

Patientinnen mit einem Niedrigrisiko-Mammakarzinom erhielten bisher postoperativ nach Quadrantenresektion eine Ganzbrustbestrahlung zur Reduktion der Rezidivrate. Mit der Standardfraktionierung (2 Gy Einzel-/50 Gy Gesamtdosis) bedeutete dies eine reguläre Behandlungszeit von insgesamt fünf Wochen. Schon in den letzten Jahren wurde die Einzeldosis auf 2,5–2,66 Gy erhöht und damit die Behandlungszeit auf drei bis vier Wochen reduziert – bei guter lokaler Kontrolle und ebensolchen kosmetischen Ergebnissen. Aufgrund der Beobachtungen, dass sich Rezidive meist im Tumorbett und nicht in der gesamten Brust entwickelten, wurden in den 90er Jahren Studien initiiert, die untersuchen, ob eine postoperative Teilbrustbestrahlung bei Niedrigrisiko-Mammakarzinom ausreichend ist.

2016 wurde erstmals durch Strnad V. et al. (*Lancet*) eine Phase-III-Studie über brachytherapeutisch akzelerierte Teilbrustbehandlung bei insgesamt 1.184 Patienten publiziert. Nach einer Nachbeobachtungszeit von fünf Jahren wurde kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Kontrollrate im Vergleich zur Ganzbrustbestrahlung festgestellt. Die Rezidivrate betrug bei Patienten mit Teilbrustbestrahlung 1,4, nach Ganzbrustbestrahlung 0,9 Prozent. Die Ergebnisse weiterer Studien bleiben abzuwarten, jedoch scheint die einwöchige Behandlung eine gute Alternative zur Ganzbrustbestrahlung zu sein.

Prostatakarzinom

Die ProtecT Study Group veröffentlichte Ende 2016 im „New England Journal of Medicine“ die Zehn-Jahres-Ergebnisse einer prospektiven randomisierten Studie, in der die radikale Prostatektomie mit einer primären Radiotherapie (74 Gy, 3D-konformale Teletherapie in 37 Fraktionen) und einem „aktiven Monitoring“ im Sinne engmaschiger PSA-Kontrollen anhand von >1.600 Patienten verglichen wurde (*Hamdy FC et al., N Engl J Med* 2016). Insgesamt konnte kein signifikanter Unterschied

zwischen den drei Behandlungsarmen festgestellt werden, wobei eine höhere Inzidenz für eine Metastasierung bzw. Krankheitsprogression im „Active Surveillance“-Arm beobachtet wurde (siehe auch Seite XXII).

Hinsichtlich der Nebenwirkungen wurden zahlreiche signifikante Unterschiede detektiert, wobei urogenitale Nebenwirkungen in der operierten Gruppe und gastrointestinale Nebenwirkungen in der bestrahlten Gruppe überwogen. Die Ergebnisse erlauben unterschiedliche Interpretationen, doch scheint das Nebenwirkungsspektrum der Strahlentherapie im Vergleich zur radikalen Prostatektomie (aufgrund der absoluten Differenzen für die jeweiligen Endpunkte) insgesamt geringer. Dies ist in Hinblick auf die relativ geringe Anwendung/Akzeptanz der Strahlentherapie (zur Behandlung des Prostatakarzinoms) in Österreich ein erstaunliches Ergebnis.

Weichteilsarkome

In der Behandlung von retroperitonealen Weichteilsarkomen konnten 2016 wesentliche Erkenntnisse erzielt werden. Trotz zahlreicher Hinweise aus Kohortenstudien hinsichtlich einer verbesserten lokalen Tumorkontrolle durch eine prä- oder postoperative Radiotherapie herrschte bislang Unklarheit über den Stellenwert der Radiotherapie in der Behandlung von retroperitonealen Weichteilsarkomen.

In einer nun in „Lancet Oncology“ publizierten Studie von Nussbaum DP et al. konnte jetzt anhand eines Kollektivs von 9.068 Patienten neben der verbesserten lokalen Tumorkontrolle eine signifikante Verbesserung des Fünf-Jahres-Gesamtüberlebens von acht Prozent (62 vs. 54%) durch eine prä- oder postoperative Radiotherapie nachgewiesen werden. Diese Arbeit liefert derzeit – in der Abwesenheit einer randomisierten Studie – die beste verfügbare Evidenz zur Strahlentherapie von retroperitonealen Weichteilsarkomen und wird die Radiotherapie weiter in der multimodalen Therapie von Weichteilsarkomen verankern.

Protonen

Im Dezember 2016 wurde der klinische Betrieb im Protonen- und Ionenzentrum MedAustron (Wiener Neustadt) aufgenommen. Diese für Österreich neuen Bestrahlungsenergien ermöglichen zukünftig, in ausgesuchten Krankheitsfällen, bei gleicher Dosisabdeckung des Tumors eine bessere Schonung der Risikoorgane. <

Dr. Harald Herrmann

Dr. Maximilian Schmid



Univ.-Prof. Dr. Karin Dieckmann

Universitätsklinik für Strahlentherapie, Wien

Zusammenfassung

- Die einwöchige brachytherapeutische Behandlung bei Patientinnen mit Niedrigrisiko-Mammakarzinom scheint eine gute Alternative zur Ganzbrustbestrahlung zu sein.
- In der ProtecT-Studie zeigte sich die Strahlentherapie als ebenso effektiv, aber nebenwirkungsärmer als die radikale Prostatektomie.
- Die prä- oder postoperative Strahlentherapie bei retroperitonealen Weichteilsarkomen zeigte verbesserte lokale Tumorkontrolle und eine signifikante Verbesserung des Fünf-Jahres-Gesamtüberlebens von acht Prozent.

Update aus der Neuroonkologie

Von OA Dr. Josef Pichler

Integration von Biomarkern in WHO-Klassifikation

Als Meilenstein in der Neuroonkologie im Jahr 2016 kann die Veröffentlichung der neuen WHO-Klassifikation der Hirntumore bezeichnet werden (Louis DN et al., *Acta Neuropathol* 2016). Durch die Integration von bereits bekannten Biomarkern ist nun auch in der Neuroonkologie die histopathologische und immunhistochemische Diagnostik um die molekularbiologischen Marker erweitert worden. Dadurch wird eine bessere Charakterisierung und Differenzierung der einzelnen Entitäten möglich. Das wird weitere Studien entscheidend beeinflussen und Therapien, basierend auf molekularbiologischen Markern, individualisieren.

Glioblastom

Beim Glioblastom müssen wir weiter auf wirksame neue Therapien warten. Zu erwähnen ist eine Phase-III-Studie mit **Novocure-TumortheraPIefeldern (TTF)**, die seit der EORTC-Stupp-Studie **erst-mals ein positives Überleben im experimentellen Studienarm** erbrachte (Stupp R et al., *JAMA* 2015). Mit Novocure TTF werden alternierend elektrische Felder mittels eines speziellen Device appliziert. Diese Behandlungsform brachte in Kombination mit einer Standard-Radio-Chemotherapie einen signifikanten Überlebensvorteil von 20,5 versus 15,6 Monaten unter Standardtherapie alleine. Dieser Vorteil muss hinterfragt werden, da in den aktuellsten Studien auch ein medianes Überleben von 18 bis 20 Monaten angegeben wurde. Beispielhaft zu nennen ist die ACT-IV-Studie, in der eine Immuntherapie mit Rindopepimut (gerichtet gegen EGFRvIII-mutierte Glioblastome) frühzeitig abgebrochen wurde, da sich in der Interimsanalyse die Überlebenszeit des experimentellen Arms nicht vom Kontrollarm unterschied (20,4 versus 21,1 Monate).

Interessant sind die am ASCO 2016 präsentierten Ergebnisse von Perry et al. bei Glioblastompatienten mit einem medianen Alter von 73 Jahren (Perry JR et al., *ASCO 2016, Abstract LBA 2*). Mit einer **Radiochemotherapie** (40 Gy über drei Wochen mit Temozolomid + monatlich adjuvantes Temozolomid) konnte im Vergleich zur alleinigen Radiotherapie ein **Überlebensvorteil bei guter Verträglichkeit** erzielt werden (9,3 vs. 7,6 Monate). Patienten mit MGMT-methylierten Tumoren profitierten am stärksten.

Ebenfalls am ASCO 2016 wurde die CATNON-Studie von Van den Bent et al. mit ersten Ergebnissen präsentiert (Van den Bent M et al., *ASCO 2016, Abstract LBA 2000*). Patienten mit intakten Chromosomenarmen 1p/19q und Grad-III-Tumoren haben ein bekannt schlechteres Outcome. Diese sehr komplexe Studie verglich die folgenden vier Therapiearme: Radiotherapie alleine,

Radiotherapie mit konkomitantem Temozolomid, Radiotherapie mit adjuvanten Temozolomid, Radiotherapie mit konkomitantem und adjuvanten Temozolomid. Die Interimsanalyse für das Überleben in den Gruppen mit adjuvanter Temozolomid-Therapie zeigte eine Hazard Ratio von 0,645 ($p=0,0014$). Klar belegt ist somit ein **Vorteil durch die zusätzliche adjuvante Chemotherapie**. Daten fehlen aber noch für die zusätzliche konkomitante Temozolomid-Therapie sowie für den Einfluss der Biomarker Isozitatdehydrogenase-1 (IDH-1) und O6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase (MGMT).

Diffuse Low-Grade-Gliome

Neuerungen haben sich auch bei den diffusen niedriggradigen Gliomen ergeben. In der RTOG-9802-Studie wurden Patienten eingeschlossen, die jünger als 40 Jahre waren und bei denen keine

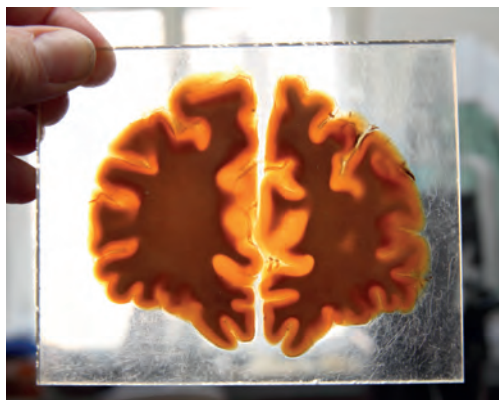
komplette Resektion möglich war (Buckner JC et al., *N Engl J Med* 2016). Zusätzlich wurden ältere Patienten unabhängig vom Resektionsausmaß eingeschlossen. Die Studienteilnehmer erhielten randomisiert eine Radiotherapie mit oder ohne adjuvante PCV-Chemotherapie (Procarbazon, Lomustin, Vincristin). **Das progressionsfreie Überleben (4 vs. 10,4 Monate) und das Gesamtüberleben (7,8 vs. 13,3 Monate) waren in der Kombinations-therapiegruppe signifikant besser**, und zwar unabhängig vom histologi-

schen Subtyp. IDH1-mutierte Tumore profitierten unabhängig von der Behandlung.

In den ersten vier Jahren verläuft die Überlebenskurve bei niedriggradigen Gliomen unabhängig von der Behandlung parallel. Auch bei Grade-III-Gliomen wird der Unterschied erst nach sieben Jahren offensichtlich. Dafür haben wir momentan keine Erklärung.

Ausblick

Die angeführten Studiendaten werden unser therapeutisches Handeln beeinflussen. Aus laufenden Projekten mit Immuntherapien in Form von Impfungen (ICT-107) oder mit Checkpoint-Inhibitoren, wie Nivolumab und neuen zielgerichteten Therapien wie Antikörper-Toxin-Konjugaten gegen EGFR-amplifizierte Tumore, erwarten wir in Zukunft bessere Ergebnisse beim Glioblastom. <



OA Dr. Josef Pichler

Leiter des Konsiliardienstes Innere Medizin mit Neuroonkologie
Kepler Universitätsklinikum, Linz

Immuntherapie bei Kopf-Hals-Tumoren

Von Prim. Univ.-Prof. Dr. Martin Burian

Im Jahr 2016 sind einige klinische Studien, die die Immuntherapie bei Kopf-Hals-Tumoren als Thema hatten, zu Ende gegangen. Deren Ergebnisse werden 2017 zu zwei Neuzulassungen führen. Die **Daten der CheckMate-141-Studie** zeigen, dass das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben nach Gabe von Nivolumab im Vergleich mit anderen Monotherapien deutlich überlegen war (voraussichtliche Zulassung im März 2017). Ähnliches ließ sich für einen weiteren PD-1-Antikörper (Pembrolizumab) in der **KEYNOTE-048** zeigen.

Diese beiden Präparate werden in der Zweitlinientherapie für die Behandlung von rezidierten und/oder metastasierten Tumoren, die während oder nach einer platinbasierten Erstlinientherapie progredient sind, zur Verfügung stehen. Beide Substanzen aktivieren die durch den Tumor negativ beeinflusste T-Zell-Antwort und führen somit zu einer verstärkten Immunantwort. Für die Praxis ist wichtig, dass sich die Nebenwirkun-

gen etwas von jenen der herkömmlichen Chemotherapien, die bei Kopf-Hals-Tumoren im Einsatz sind, unterscheiden. So ist während der Behandlung auf verstärkte Immunreaktionen (z.B. im Sinne einer Pleuritis, aber auch gastrointestinale Symptome) zu achten.

Diese und andere Immuncheckpoint-Modulatoren laufen heuer in einigen kurativ angelegten Studien. Deren Ergebnisse werden 2017 erwartet, und es bleibt zu hoffen, dass die positiven Ergebnisse in der palliativen Situation auf die Erstbehandlung übertragen werden können. <



Prim. Univ.-Prof. Dr. Martin Burian

Abteilung für HNO-Heilkunde, Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern Linz

Fortschritte beim Lungenkarzinom

Von OA Dr. Maximilian Hochmair

Nicht nur mit zielgerichteten Therapien, sondern auch mit Immuncheckpoint-Therapien wurden 2016 bahnbrechende Erfolge erzielt. Einige Studien werden zur Änderung der ESMO-Therapie Richtlinien führen.

Zielgerichtete Therapien

EGFR-mutiertes NSCLC

LUX-Lung 7 ist eine globale Phase-IIb-Studie, in der **Afatinib** und Gefitinib bei 319 neu diagnostizierten NSCLC-Patienten verglichen wurden (Park K et al., *Lancet Oncol* 2016). Eingeschlossen waren ausschließlich Patienten mit den häufigen EGFR-Mutationen Del19 oder L858R. In dieser Head-to-Head-Studie schnitt Afatinib bezüglich der primären Endpunkte progressions-

freies Überleben (PFS) und der Zeit bis zum Therapieversagen (TTF) signifikant besser ab als Gefitinib. Im dritten koprimary Endpunkt Gesamtüberleben (OS) zeigte sich kein Unterschied im Medianwert, aber es gab einen Trend zu höheren Überlebensraten mit dem Zweitgenerations-TKI. Auf Basis dieser Studie wird Afatinib bei häufigen Mutationen, vor allem bei Deletionen im EGFR-Exon 19, bevorzugt in der Erstlinie eingesetzt.

In der Erstlinie zeigte die Weiterführung von **Gefitinib** über den Progress hinaus mit Zugabe von Cisplatin und Pemetrexed keinen klinischen Vorteil gegenüber der Platindoublette und Placebo. In der Primäranalyse der IMPRESS-Studie gab es keinen PFS-Vorteil, und in der finalen Analyse zeigte sich sogar eine OS-Verschlechterung (HR 1,44, Soria JC et al., *ESMO* 2016, Abstract 12010).



Therapieverlauf eines Tumors mit Deletion 19 (T2b N3 M1b), der mit Afatinib behandelt wurde. Von links nach rechts liegen jeweils sechs Wochen zwischen den CT-Bildern.

In der Resistenzsituation erwies sich bei Nachweis der EGFR-Kinase-Punktmutation T790M der Drittgenerations-EGFR-TKI Osimertinib in der Phase-III-Studie AURA 3 gegenüber einem Platin plus Pemetrexed als überlegen ([siehe WCLC-Bericht auf Seite 16](#)).

ALK- bzw. ROS1-mutiertes NSCLC

Beim WCLC 2016 lag ein besonderer Fokus auf den ALK- und ROS1-rearrangierten NSCLC (Phase-III-Studie ASCEND 4 und Auswertung der ZNS-Aktivität von Zweitgenerations-ALK-Inhibitoren siehe [WCLC-Bericht auf Seite 16](#)). Alle Kongressteilnehmer erhielten ein Buch zum derzeitigen Standard der ALK- und ROS1-Testung (*IASLC Atlas Of ALK And ROS1 Testing In Lung Cancer*; ISBN 978-0-9832958-5-3).

Beim ASCO 2016 wurden erste Ergebnisse der direkten Vergleichsstudie J-ALEX mit **Alectinib** versus Crizotinib vorgestellt (*Nokihara H et al., ASCO 2016, Abstract 9008*). Besonders zu erwähnen ist, dass Alectinib in der japanischen Studienpopulation mit einer halbierten Dosierung im Vergleich zu Kauasiern eingesetzt wurde. Der Zweitgenerations-ALK-Inhibitor erwies sich nicht nur als wirksamer, sondern auch als besser verträglich im Vergleich mit Crizotinib. Das mediane PFS wurde im Alectinib-Arm nicht erreicht, mit Crizotinib betrug es 10,2 Monate (HR 0,34, $p < 0,0001$). Darüber hinaus war Alectinib besser verträglich als Crizotinib. Grad-3/4-Nebenwirkungen traten im Alectinib-Arm seltener auf als im Crizotinib-Arm (27 vs. 51%). Mit Alectinib war

Obstipation die einzige Nebenwirkung mit einer Häufigkeit von über 30 Prozent, während mit Crizotinib Übelkeit (74%), Diarrhoe (73%), Erbrechen (59%), Sehstörungen (55%), Geschmacksirritationen (52%), Obstipation (46%) und Erhöhung der Transaminase (ALT 32%, AST 31%) beobachtet wurden. Der Zweitgenerations-ALK-Inhibitor erscheint auch besser wirksam im ZNS. Im August 2016 wurde **Crizotinib** auch beim NSCLC mit ROS1-Rearrangement zugelassen. In die Phase-I-Studie PROFILE 1001 waren auch 50 Patienten eingeschlossen, bei denen ROS1-Fusionen mittels Break-Apart-FISH-Test nachgewiesen worden waren (*Shaw et al., N Engl J Med 2014*). Die Gesamtansprechrate (ORR) betrug 72 Prozent (6% vollständige und 66% partielle Remissionen). Eine Stabilisierung der Erkrankung wurde bei 18 Prozent beobachtet. Dabei gab es keine Korrelation zwischen dem klinischen Ansprechen und der Art des ROS1-Fusionspartners. Das mediane PFS betrug in dieser Studie 19,2 Monate.

Beim ASCO 2016 wurde eine Phase-II-Studie bei 129 asiatischen Patienten vorgestellt, die die gute Wirksamkeit von Crizotinib bei ROS1-Aberrationen bestätigte (ORR 69%, Prozent; Krankheitskontrollrate [DCR] nach 16 Wochen 80%; *Goto et al., ASCO 2016, Abstract 9022*). Das mediane PFS betrug 13,4 Monate.

Resistenzmutationen in der ROS1-Kinasedomäne werden allerdings auch beobachtet (*Awad et al. NEJM 2014*). Es sind derzeit Zweitgenerations-ROS1-Inhibitoren (Lorlatinib, Entrectinib) in der Entwicklung, die bei ROS1-Kinase-Mutationen in vitro wirksam sind.

Zusammenfassung zielgerichtete Therapie

- Auf Basis der LUX-Lung 7 wird **Afatinib** bei häufigen Mutationen, vor allem bei Deletionen im EGFR-Exon 19, **bevorzugt in der Erstlinie eingesetzt**.
- In der Erstlinie zeigte die Weiterführung von **Gefitinib**, Cisplatin und Pemetrexed über den Progress hinaus keinen klinischen Vorteil gegenüber der Platindoublette und Placebo.
- Bei Nachweis der **EGFR-Kinase-Punktmutation T790M** ist der Drittgenerations-EGFR-TKI **Osimertinib** einem Platin plus Pemetrexed überlegen.
- Im August 2016 wurde **Crizotinib** aufgrund der Ergebnisse der PROFILE 1001 auch beim **NSCLC mit ROS1-Rearrangement** zugelassen. Beim ASCO 2016 wurde eine Phase-II-Studie vorgestellt, die die gute Wirksamkeit bei ROS1-Aberrationen bestätigte.
- In der direkten Vergleichsstudie J-ALEX erwies sich der **Zweitgenerations-ALK-Inhibitor Alectinib nicht nur als wirksamer**, sondern auch als besser verträglich als Crizotinib.
- Auf dem ASCO 2016 wurde die erste Auswertung einer Phase-II-Studie mit **Dabrafenib/Trametinib** bei vortherapierten NSCLC-Patienten vorgestellt. Die Kombination erzielte eine **Ansprechrate von 63 Prozent**.

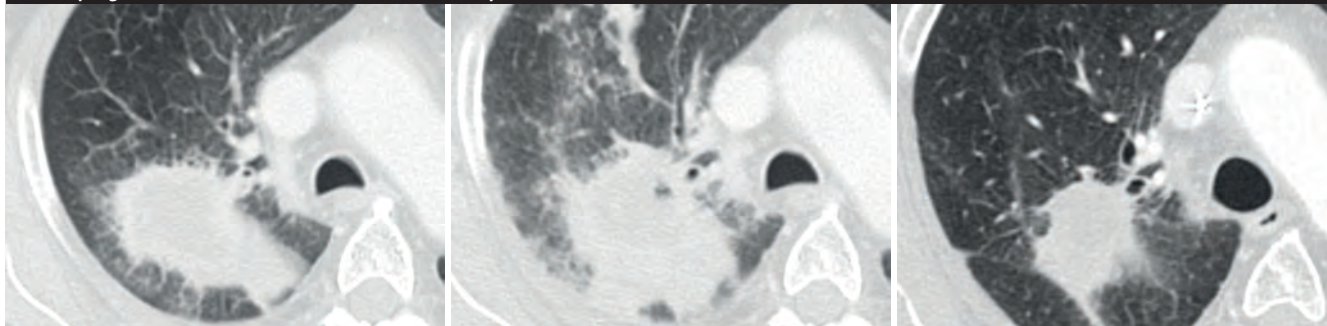
BRAF-V600E-mutiertes NSCLC

Die Kombinationstherapie Dabrafenib plus Trametinib, d.h. eines BRAF-Inhibitors und eines MEK-Inhibitors, ist beim BRAF-mutierten Melanom schon seit einigen Jahren zugelassen. Beim Adenokarzinom der Lunge werden auch in ein bis zwei Prozent der Fälle BRAF-V600E-Mutationen nachgewiesen. Auf dem ASCO 2016 wurde nun die erste Auswertung einer Phase-II-Studie bei vortherapierten NSCLC-Patienten vorgestellt (*Planchard D et al., ASCO 2016, Abstract 107*). Die Mehrzahl der Patienten (73%) waren Raucher oder Ex-Raucher. Bei allen Tumoren lag eine nicht squamöse Histologie vor (95% Adenokarzinome). Alle Patienten waren zumindest mit einer Platin-Doublet-Chemotherapie vorbehandelt. Sie erhielten die Studientherapie Dabrafenib (150mg zweimal täglich) plus Trametinib (2mg einmal täglich). Die Kombination erzielte eine Ansprechrate von 63 Prozent. Bei 79 Prozent der Fälle wurde eine Krankheitskontrolle erreicht. Das mediane PFS wird mit 9,7 Monaten angegeben. Bei bestätigten Respondern wurde eine anhaltende Tumorkontrolle erreicht. Die Kombination war mit Fieber und gastrointestinalen Beschwerden als häufigsten Nebenwirkungen gut verträglich.

Immuncheckpoint-Therapien

Im letzten Jahr wurden die ersten PD1-Antikörper zur Zweitlinientherapie des NSCLC zugelassen – **Nivolumab** unabhängig vom PD-L1-Status und **Pembrolizumab** nur bei nachgewiesener PD-L1-Expression. Beide Antikörper hatten sich gegenüber der Vergleichstherapie Docetaxel als wirksamer erwiesen und erreichten den primären Endpunkt einer OS-Verlängerung in Phase-III-

Pseudoprogression unter immunmodulierender Therapie



Adenokarzinom im rechten Oberlappen eines 64 Jahre alten Patienten

Volumszunahme des Tumors nach vier Zyklen Therapie mit einem PD1-Inhibitor sowie neu aufgetretene Noduli in der angrenzenden Lunge

Deutliche Volumsabnahme des Tumors sowie der Noduli unter Fortführung der Therapie

Studien (*CheckMate 017* und *057*; *Brahmer J et al., NEJM 2015*; *Borghaei H et al., NEJM 2015* bzw. *KEYNOTE 010*; *Herbst RS et al., Lancet 2016*; *Tabelle links*). In *CheckMate 057* bei Nicht-Plattenepithelhistologie und in *KEYNOTE 010* waren die Ergebnisse bei PD-L1-hochexprimierenden Tumoren beeindruckender,

während es in *CheckMate 017* bei squamöser Histologie keine Korrelation zwischen ORR und PD-L1-Expression gab. Festzuhalten ist jedoch, dass für rasch progrediente Patienten mit PD-L1-negativen Tumoren mit Nivolumab ein erhöhtes Mortalitätsrisiko innerhalb der ersten drei Monate besteht.

Beim ESMO-Kongress 2016 wurden die Ergebnisse der Phase-III-Studie OAK mit dem PD-L1-Antikörper **Atezolizumab** versus Docetaxel präsentiert (*Barlesi F et al., ESMO 2016; Abstract LBA44_PR*). In dieser Zweitlinienstudie wurde sowohl für die Gesamtpopulation als auch für PD-L1-Negative ein signifikanter OS-Vorteil verzeichnet. Aber auch in dieser Studie waren die Ergebnisse speziell bei den PD-L1-Hochexprimierern besonders beeindruckend. In Zukunft wird die Bestimmung der PD-L1-Expression als Baustein zur Therapieentscheidung relevant sein. Die aktualisierten Guidelines der Österreichischen Pathologischen Gesellschaft empfehlen deshalb für alle NSCLC die PD-L1-Reflex-
testung mit einem validierten immunhistochemischen Test (*Popper H et al., MEMO 2016*). Inzwischen liegt mit *KEYNOTE 024* die erste positive Studie in der Erstlinie vor. Diese Phase-III-Studie verglich **Pembrolizumab** (10mg/kg) mit einer Platindoublette bei neu diagnostizierten Patienten (*Reck M et al., NEJM 2016*). Fast 2.000 Patienten wurden hinsichtlich ihres PD-L1-Sta-

Phase-III-Studien zu Immuncheckpoint-Therapien in der Zweitlinie (Studiengesamtpopulation fett gedruckt)

Studie	NSCLC-Histologie	Gesamtüberleben (OS)		Korrelation Überleben – PD-L1-Expression	Referenz
		Immun- therapie	Docetaxel		
Nivolumab					
CheckMate 017 NCT01642004	SCC	12,2 Mo	9,4 Mo	keine Korrelation	Brahmer J et al. 2015
		HR 0,73 p=0,002			
CheckMate 057 NCT01673867	Non-SCC	9,2 Mo	6,0 Mo	längeres Überleben bei PD-L1-Expression	Borghaei H et al., 2015
		HR 0,59 p<0,001			
		17,7 Mo ¹	9,0 Mo ¹		
		HR 0,58			
Pembrolizumab (10mg/kg)					
KEYNOTE 010 NCT01905657	beide	12,7 Mo	8,5 Mo	längeres Überleben bei PD-L1-Hoch- exprimierern	Herbst RS et al., 2016
		HR 0,61 p<0,0001			
		17,3 Mo ²	8,2 Mo ²		
		HR 0,50 p<0,0001			
Atezolizumab					
OAK NCT02008227	beide	13,8 Mo	9,6 Mo	längeres Überleben bei PD-L1-Hoch- exprimierern	Barlesi F et al., ESMO 2016, Ab- stract LBA44
		HR 0,73 p=0,0003			
		12,6 Mo ³	8,9 Mo ³		
		HR 0,75 p=0,0205			
		20,5 Mo ⁴	8,9 Mo ⁴		
HR 0,41 p<0,0001					

1 PD-L1-Expression auf Tumorzellen $\geq 1\%$; 2 PD-L1-Hochexprimierer (PD-L1 $\geq 50\%$ auf Tumorzellen); 3 PD-L1-negativ, d.h. TC0 (PD-L1 $< 1\%$ auf Tumorzellen) oder IC0 (PD-L1 $< 1\%$ auf Immunzellen); 4 PD-L1-Hochexprimierer (TC3 PD-L1 $\geq 50\%$ auf Tumorzellen oder IC3 $\geq 10\%$ auf Immunzellen); Non-SCC=Nicht-Plattenepithelkarzinom; SCC=Plattenepithelkarzinom, Mo=Monate

PD1-Immunchekpoint-Therapien in der Erstlinie

Studie				Referenz
Pembrolizumab				
KEYNOTE 024 (Einschluss ab PD-L1 $\geq 50\%$)	PFS (Mo)	Pembrolizumab	Platindoublette*	HR p-Wert
		10,3	6,0	HR 0,50 p<0,001
	12-Mo-OS (%)	70	64	HR 0,60 p=0,005
Nivolumab				
CheckMate 026 (Einschluss ab PD-L1 $\geq 1\%$)	PFS (Mo)	Nivolumab	Platindoublette*	HR 1,15 p=0,2511
		4,2	5,9	
	12-Mo-OS (%)	56,3	53,6	HR 1,02
Pembrolizumab plus Platindoublette				
KEYNOTE 021 (Phase II; nur Non-SCC)		Carboplatin-Pemetrexed plus Pembrolizumab	Carboplatin-Pemetrexed	
	ORR (%)	55	29	p=0,0016
	ORR, PD-L1 $\geq 50\%$ (%)	80	35	
	ORR, PD-L1 <1% (%)	57	13	
	PFS (Mo)	13,0	8,9	HR 0,53 p=0,0102
	12-Mo-OS (%)	75	72	HR 0,90

*nach Wahl des Arztes entsprechend der Histologie; Mo=Monate; ORR=Gesamtansprechrate; OS=Gesamtüberleben; PFS=progressionsfreies Überleben; SCC=Plattenepithelkarzinom-Histologie

tus gescreent, wovon dann 30 Prozent PD-L1-Hochexprimierer (PD-L1 $\geq 50\%$) in die Studie eingeschlossen wurden. Die Studie erreichte ihren primären Endpunkt einer PFS-Verlängerung, und es wurde auch ein signifikanter OS-Vorteil für die Immuntherapie verzeichnet (Tabelle unten). Auf Basis dieser Studie wurde Pembrolizumab am 31.1.2017 für die Erstlinie zugelassen. (Am Otto-Wagner-Spital konnte Pembrolizumab auf Beschluss des Tumorboards bei Patienten mit PD-L1-hochexprimierenden Tumoren schon davor in der Erstlinie eingesetzt werden.)

Zusammenfassung Immuntherapie

- 2016 wurden die ersten **PD1-Antikörper zur Zweitlinien-therapie des NSCLC zugelassen** – Nivolumab unabhängig vom PD-L1-Status und Pembrolizumab nur bei nachgewiesener PD-L1-Expression.
- In der Zweitlinienstudie OAK konnte mit dem PD-L1-Antikörper **Atezolizumab** sowohl für die Gesamtpopulation als auch für PD-L1-Negative ein signifikanter OS-Vorteil erreicht werden.
- KEYNOTE 024, die erste **Erstlinienstudie mit Pembrolizumab** zeigt sowohl eine PFS-als auch OS-Verlängerung. Die Zulassung von Pembrolizumab für die Erstlinie erfolgte am 31.1.2017.
- CheckMate 026, die **Erstlinienstudie mit Nivolumab**, die Patienten ab einer PD-L1-Expression $\geq 1\%$ einschloss, erreichte diese Studienendpunkte nicht.

Eine analoge Phase-III-Studie mit Nivolumab, CheckMate 026, die Patienten ab einer PD-L1-Expression $\geq 1\%$ einschloss, erreichte diese Studienendpunkte nicht (*Socinski MA et al., ESMO 2016, Abstract LBA7*). Das könnte auf den niedrigeren PD-L1-Cut-off sowie auf ein Ungleichgewicht zwischen den beiden Studienarmen (mehr PD-L1-Hochexprimierer im Chemotherapiearm) zurückzuführen sein.

Weitere spannende Immuntherapiestudien betreffen Kombinationstherapien. In KEYNOTE 021 wurde Pembrolizumab als Zugabe zu einer Platindoublette (Carboplatin plus Pemetrexed) versus Chemotherapie allein untersucht (*Langer CJ et al., Lancet Oncol 2016*). In beiden Armen war eine Pemetrexed-Erhaltungstherapie erlaubt. Im Kombinationsarm war die ORR gegenüber Chemotherapie fast verdoppelt, und bei PD-L1-Hochexprimierern wurde eine ORR von 80 Prozent erreicht. Außerdem konnte eine Verlängerung des PFS-Medianwerts gezeigt werden. Die Kombination wird in einer Phase-III-Studie weiter untersucht.

Nach den Erfolgen mit der Kombination Nivolumab plus Ipilimumab beim Melanom wird die Kombination auch beim NSCLC untersucht. Erste Daten aus der Phase I deuten auf gesteigerte Ansprechraten und dauerhaftes Ansprechen hin (*Hellmann MD et al., Lancet Oncol 2016*). Auch zu dieser Kombination sind Phase-III-Studien geplant. <



OA Dr. Maximilian Hochmair
1. Interne Lungenabteilung
Otto-Wagner-Spital Wien

News vom oberen Gastrointestinaltrakt

Von Prim. Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Eisterer, OA Dr. Robert Jäger, OA Priv.-Doz. Dr. Gerlig Widmann, EBIR, und Prim. Assoz.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Matthias Zitt

Ösophaguskarzinom

Eine Clinical Practice Guideline der ESMO zu Diagnose, Therapie und Nachsorge des Ösophaguskarzinoms wurde 2016 aktualisiert (Lordick F et al., *Ann Oncol* 2016), ebenso wie die neue S3-Leitlinie (Hölscher AH et al., *Chirurg* 2016). Die Ösophagogastroskopie mit Biopsie, die Endosonographie und die Computertomographie von Hals, Thorax und Abdomen sind entscheidend für das Staging. Die Wahl der Behandlung wiederum hängt von Stadium, Patientencharakteristika und der Histologie ab. Bei lokal limitierter Erkrankung ist die Chirurgie (transthorakale Ösophagektomie mit Magenhochzug) die entscheidende Behandlungsoption. Bei lokal fortgeschrittener Erkrankung sollte ein multidisziplinärer Therapieansatz gewählt werden, der beim operablen Plattenepithelkarzinom eine neoadjuvante Radiochemotherapie gefolgt von Operation und beim inoperablen Tumor eine definitive Radiochemotherapie umfasst. Die neoadjuvante Behandlung von Adenokarzinomen kann entweder durch eine Radiochemotherapie oder eine perioperative Chemotherapie durchgeführt werden.

Bereits im August 2015 wurde ein internationaler **Konsensus zur standardisierten Erfassung postoperativer Komplikationen** als Maßnahme zur Qualitätsverbesserung publiziert (Pera M, Low DE, *Cir Esp* 2015). Eine gemeinsame Sprache zu finden sei

genauso wichtig wie die Standardisierung der Datensammlung über Komplikationen bei der Ösophagektomie (Low DE et al., *Ann Surg* 2015), wird hier festgehalten. Nur exakte Definitionen erlauben einen Vergleich von Daten.

AEGs und Magenkarzinome

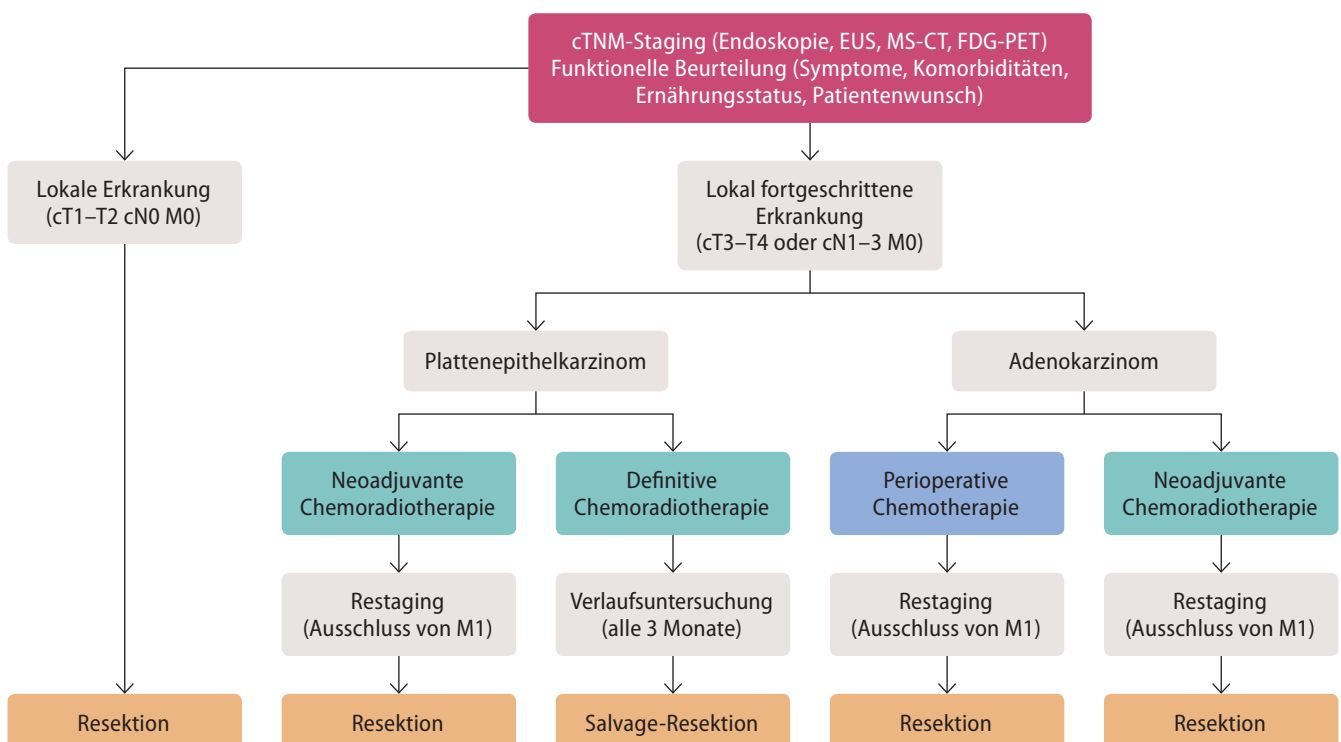
Adenokarzinome am ösophagogastralen Übergang (Adenocarcinoma of EsophagoGastric junction, AEG-Tumore) sollten – so auch die aktuelle Zusammenfassung von Prof. Siewert und Prof. Stein auf der 33. Jahrestagung der ACO-ASSO 2016 – nach ihrer Klassifikation behandelt werden. Siewerts Klassifikation:

- AEG Typ I: distaler Ösophagus, 1–5cm oberhalb der Z-Linie
- AEG Typ II: eigentliche Kardiaregion, 1cm oberhalb bis 2cm unterhalb der Z-Linie
- AEG Typ III: subkardiale Lokalisation: 2cm unterhalb bis 5cm unterhalb der Z-Linie

Bei AEG Typ I ist eine Ösophagusresektion indiziert, bei AEG Typ III muss eine Gastrektomie durchgeführt werden. Beim AEG-Typ-II-Karzinom muss die operative Technik hinsichtlich der unbedingt zu erreichenden R0-Situation gewählt werden – die transhiatale Gastrektomie kommt dabei zunehmend häufiger zur Anwendung.

Therapiemanagement des resektablen Ösophaguskarzinoms (M0)

Quelle: Lordick F et al., *Ann Oncol* 2016



Ein Update der Phase-III-Studie POET, die die präoperative Chemoradiotherapie mit einer Induktionstherapie vergleicht, gefolgt von einer neoadjuvanten Radiochemotherapie im kurativen Setting beim AEG-Tumor, wurde auf dem ASCO-Jahresmeeting präsentiert (Stahl M et al., ASCO 2016, Abstract 4031). Es zeigte sich ein **Trend zugunsten der präoperativen Radiochemotherapie (RCT)** im Gesamtüberleben, der jedoch aufgrund der geringen Patientenzahl (n=126) nicht signifikant war und der Bestätigung durch weitere Studien bedarf. Ein signifikanter Vorteil zugunsten der RCT zeigte sich in der Anzahl der pathologisch kompletten Remissionen (1,9 vs. 14,3% im RCT-Arm, p=0,03). Patienten mit pathologisch kompletter Remission zeigten im Langzeit-Follow-up eine signifikant bessere Überlebensrate.

Die ebenfalls am ASCO präsentierte CRITICS-Studie untersuchte an 788 Magenkarzinompatienten den Stellenwert der adjuvanten RCT nach neoadjuvanter Chemotherapie und Operation im Vergleich zur perioperativen CT (Verheij M et al., ASCO 2016, Abstract 4000). Bezüglich des Fünf-Jahres-Gesamtüberlebens zeigte sich **kein Unterschied zwischen den Therapiearmen** (40,8 vs. 40,9% CT vs. RCT, p=0,99).

Einen Vergleich zwischen zwei **neoadjuvanten Schemata beim resektablen AEG bzw. Magenkarzinom ($\geq T2$, cN+)** stellte die FLOT-Studie der AIO an (Al-Batran SE et al., Lancet Oncol 2016). Es zeigte sich, dass unter dem **FLOT-Schema (je vier Zyklen mit Fluoruracil, Oxaliplatin und Docetaxel prä- und postoperativ)** gegenüber dem ECF- oder ECX-Schema (je drei Zyklen Epirubicin, Cisplatin plus Fluoruracil oder Capecitabin) eine signifikant höhere Rate an pathologischen Komplettregressionen erzielt wurde (16 vs. 6%). Überlebensdaten werden für 2017 erwartet.

Beim metastasierten HER-positiven Magenkarzinom gilt Fluorpyrimidin-Cisplatin plus Trastuzumab als Standard in der Erstlinie. Eine HER2-gerichtete Zweitlinientherapie gibt es bis dato nicht. Die Phase-II/III-Studie GATSBY verglich 2:2:1 randomisiert das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Trastuzumab-Emtansin (T-DM1) in dreiwöchentlichem bzw. wöchentlichem Schema mit einem Taxan nach Wahl des Arztes (Paclitaxel oder Docetaxel, Kang et al., ASCO GI, Abstract 5). Nach einem Amendment wurde nur noch 2:1 zwischen wöchentlichem T-DM1 und Taxan randomisiert. Die Studie erreichte ihren primären Endpunkt einer OS-Verlängerung mit 7,9 versus 8,6 Monaten nicht (HR 1,15; p=0,869); auch beim PFS gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied (2,7 vs. 2,9 Monate, HR 1,13, p=0,31). Im T-DM1-Arm wurden weniger Grad-3/4-Nebenwirkungen beobachtet (59,8 vs. 70,3%), schwerwiegende bzw. fatale Ereignisse und Therapieabbrüche waren gleich häufig.

Leberkarzinom

Mit LI-RADS gibt es eine standardisierte Terminologie und Klassifizierung für hepatozelluläre Karzinome (HCC). Die Klassifizierung für CT und MRT wurde im Juni 2016 für **kontrastmittelverstärkte Ultraschalluntersuchungen bei Patienten mit hohem Risiko für die Entwicklung eines HCC erweitert: CEUS LI-RADS**. Das System umfasst derzeit ein Lexikon der Terminologie, schematische Illustrationen und einen Algorithmus. Weitere Unterlagen wie ein kompletter Atlas, Befundricht-

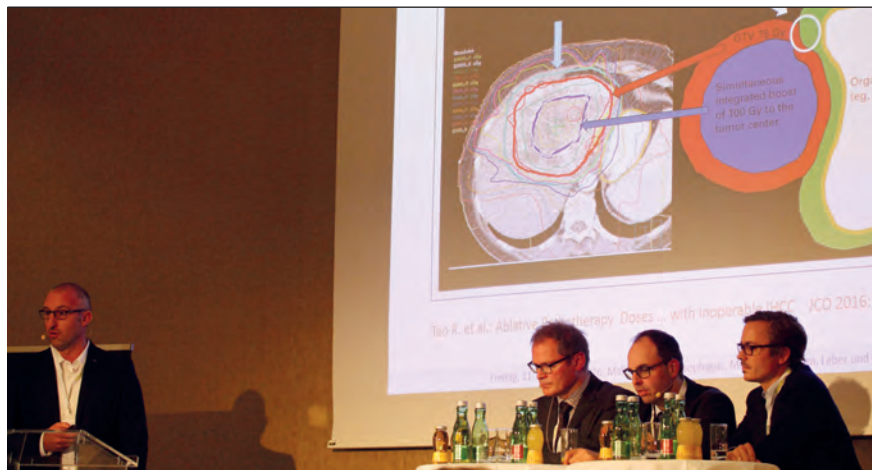
linien und Fortbildungsmaterial werden folgen, ist auf der Internet-Seite der ACR zu lesen (www.acr.org/Quality-Safety/Resources/LIRADS).

Die **Radiofrequenzablation** stellt nach den derzeitigen EASL-EORTC Clinical Practice Guidelines die Erstlinienoption in der Behandlung des nicht resektablen HCC im frühen Stadium dar (1 Herd <5cm oder 3 Herde <3cm). Eine Antwort auf die Frage, ob das inoperable HCC besser mittels stereotaktischer Radiotherapie (SBRT) oder Radiofrequenzablation behandelt werden sollte, versuchte eine Arbeitsgruppe anhand von 224 retrospektiv analysierten Fällen zu geben (Wahl D et al., JCO 2016). Beide Modalitäten erwiesen sich als effektive lokale Therapieverfahren mit ähnlichen Kontroll- und Überlebensraten, wobei sich bei Läsionen >2cm ein Vorteil für die SBRT zeigte. Auch in Bezug auf die therapieassoziierte Toxizität zeichnete sich ein leichter Trend zugunsten der SBRT ab (11 vs. 5% Grad-3-Nebenwirkungen). Aufgrund des retrospektiven Charakters der Untersuchung sowie der limitierten Patientenzahl sind weitere Studien zur Klärung dieser Fragestellung notwendig.

Im November erschien eine Übersichtsarbeit über lokal ablativ Methoden beim HCC (Facciourusso A et al., World J Gastrointest Pharmacol Ther 2016), die für die Radiofrequenzablation Fünf-Jahres-Überlebensraten von 40 bis 70 Prozent auflistet. Die perkutane Ethanolinjektion würde für Herde unter 2cm ein ähnliches Überleben ermöglichen, allerdings bei einer höheren Lokalrezidivrate (Peng ZW et al., Radiology 2012). Eine Kombination der RFA mit einer transarteriellen Chemoembolisation scheint den Benefit bei größeren HCC zu erhöhen, ohne dass die Komplikationsrate steigt. Ob die theoretischen Vorteile der Mikrowellenablation sich praktisch aufs Überleben auswirken, bleibt weiter unbekannt. Entscheidend für den Therapieerfolg lokal ablativer Methoden ist der tumorfreie Ablationssaum, der idealerweise mittels 3D-Bildfusion ermittelt wird (Kim YS et al., AJR Am J Roentgenol 2010). Methoden wie die High-Intensity Focused Ultrasound (HIFU) Ablation sind noch zu wenig untersucht, könnten aber in der näheren Zukunft wertvolle Optionen

Zusammenfassung

- Bei AEG I ist eine **Ösophagusresektion** indiziert, während bei AEG III eine **Gastrektomie** durchgeführt werden muss. Die operative Technik bei AEG II wird hinsichtlich der zu erreichenden R0-Situation gewählt.
- **LI-RADS** standardisiert CT und MRT sowie kontrastmittelverstärkte Ultraschalluntersuchungen bei Patienten mit hohem Risiko für die Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms.
- Beim hepatozellulären Karzinom kann nach **Sorafenib-Versagen mit Regorafenib** eine klinisch relevante Verlängerung des Gesamtüberlebens erreicht werden.
- Die neuen **ESMO-Guidelines zu biliären Karzinomen** behandeln das Karzinom der Gallenblase und das intrahepatische, das perihiläre sowie das distale Cholangio-karzinom.



Jäger präsentierte eine Studie mit ermutigenden Ergebnissen der Strahlentherapie bei inoperablem Cholangiokarzinom.

darstellen. Das Ansprechen lokal ablativer Therapien sollte mittels modifizierter RECIST-Kriterien beurteilt werden (Ronot M et al., *Oncologist* 2014).

Beim hepatozellulären Karzinom (HCC) kann nach Sorafenib-Versagen mit Regorafenib eine klinisch relevante Verlängerung des Gesamtüberlebens erreicht werden, so die Ergebnisse der Phase-III-Studie RESORCE (Bruix J et al., *WCGC 2016, LBA-03*). Regorafenib wurde bei 573 Patienten mit HCC, die für wenigstens 20 Tage ≥ 400 mg Sorafenib erhalten hatten, 2:1 gegen Placebo verglichen. Das OS war mit 10,6 versus 7,8 Monaten im Regorafenib-Arm signifikant verlängert (HR 0,62; $p < 0,001$). Der Vorteil im progressionsfreien Überleben (PFS) betrug median 1,6 Monate. In Subgruppenanalysen zeigte sich Regorafenib in allen untersuchten Kollektiven überlegen. Die Ergebnisse werden gerade für die Publikation im NEJM vorbereitet.

Lebermetastasen

In den im August 2016 publizierten **ESMO Guidelines zum metastasierten Kolorektalkarzinom** wird eine multidisziplinäre Therapie und eine Unterscheidung in lokal kurativem vs. palliativem Ansatz vorgegeben (Van Cutsem E et al., *Ann Oncol* 2016). Bei oligometastatischer Erkrankung wird ein Standardvorgehen vorgeschlagen, das mit der besten systemischen Therapie hinsichtlich des Ansprechens gestartet wird. Einer Evaluation nach sechs bis acht Wochen folgt zum Zeitpunkt des besten Ansprechens eine lokal ablativ Therapie (Chirurgie, Radiofrequenz-, Kryo- oder Mikrowellenablation, Brachy- oder externe Hochpräzisionsstrahlentherapie in einem lokal kurativen bzw. Radio- oder Chemoembolisation oder lokale Chemotherapie in einem lokal palliativen Ansatz), die Tumorausdehnung, Patientenwunsch und Expertise der Behandler berücksichtigt. Die Guidelines empfehlen, eine Wiederaufnahme der systemischen Therapie für insgesamt maximal sechs Monate zu überlegen.

Cholangiokarzinom

Auch wenn es sich beim Cholangiokarzinom um eine relativ seltene Erkrankung handelt, so ist es doch die zweithäufigste Form von primärem Leberkrebs weltweit. Im September 2016 wurden die neuen **ESMO-Guidelines zu biliären Karzinomen – dem Cholangiokarzinom (CCA) und dem Karzinom der Gallenblase (GBC)**, als Supplement zu den „Annals of On-

cology“ veröffentlicht (Valle JW et al., *Ann Oncol* 2016). Beim Cholangiokarzinom werden – je nach Lokalisation – drei Formen unterschieden: das intrahepatische (iCCA), das perihiläre (pCCA) sowie das distale Cholangiokarzinom (dCCA). Die chirurgische Resektion (plus Lymphadenektomie) kann bei einem frühzeitig diagnostizierten Cholangiokarzinom eine definitive Heilung bedeuten. Die meisten CCA-Patienten erhalten ihre Diagnose jedoch erst relativ spät im Verlauf ihrer Krankheit und kommen daher nicht unmittelbar für eine potenziell kurative chirurgische Resektion infrage. Für Patienten,

die erst in einer späteren Phase der Erkrankung diagnostiziert werden, ist eine Chemotherapie mit Cisplatin und Gemcitabin die Erstbehandlung der Wahl.

Für die Behandlung des inoperablen Cholangiokarzinoms (iCCA) stehen nur wenige lokale Therapiealternativen zur Verfügung – die Rolle der Strahlentherapie wurde bislang kontroversiell diskutiert. Die technische Entwicklung der Strahlentherapie in Kombination mit modernen Image-guidance-Verfahren ermöglichen zunehmend selbst in der Nachbarschaft sensibler Risikoorgane die Applikation hoher Behandlungsdosen. Eine rezente Untersuchung an 79 Patienten mit iCCA, die mit einer lokalen Strahlentherapie behandelt wurden, ergab ermutigende Ein-, Zwei- und Drei-Jahres-Überlebensraten von 87, 61 und 44 Prozent. In diesem Patientenkollektiv zeigten insbesondere Patienten, die mit einer biologisch effektiven Dosis (BED) über 80,5 Gy behandelt wurden, eine bessere lokale Kontrolle und ein besseres Überleben im Vergleich zu Patienten, die eine BED unter 80,5 Gy erhielten (Tao R et al., *JCO* 2016). <



Prim. Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Eisterer

Abteilung für Hämatologie und internistische Onkologie, Klinikum Klagenfurt



OA Dr. Robert Jäger

Universitätsklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Innsbruck



OA Priv.-Doz. Dr. Gerlig Widmann, EBIR

Abteilung für Radiologie, Medizinische Universität Innsbruck



Prim. Assoz.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Matthias Zitt

Chirurgische Abteilung, KH Dornbirn, Präsident der ACO-ASSO

News vom unteren Gastrointestinaltrakt

Von Prim. Univ.-Doz. Dr. Alexander de Vries, Prim. Priv.-Doz. Dr. Birgit Grünberger, Univ.-Prof. Dr. Gabriela Kornek, Prim. Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Schima, MSc, Univ.-Prof. Dr. Anton Stift und Dr. Judith Stift

Kolonkarzinom

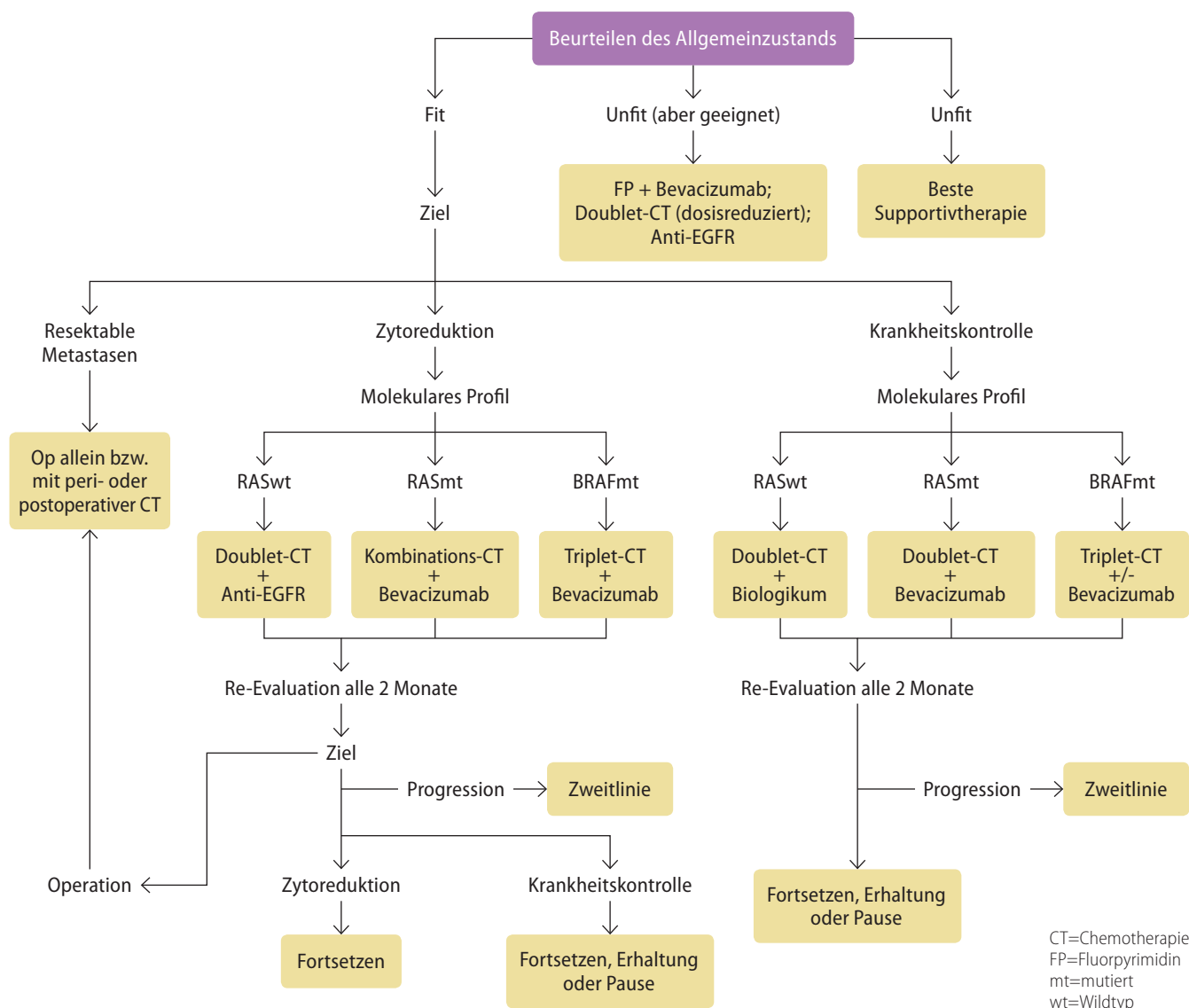
Das neu diagnostizierte metastasierte Kolorektalkarzinom (mCRC) sollte – das ist eine neue Regelung! – im Rahmen eines Tumorboards besprochen werden, hält die ESMO in ihren aktualisierten Guidelines fest (*Van Cutsem E al., Ann Oncol 2016*). Der Hintergrund ist eine mögliche lokale Therapie im Metastasenbereich. In diesen überarbeiteten Leitlinien, die Prof. Dr. Eric van Cutsem beim 18. World Congress on Gastrointestinal Cancer

vorstellte, werden in der Zweitlinientherapie des mCRC erstmals die Kombinationen Ramucirumab/FOLFIRI und Aflibercept/FOLFIRI aufgenommen. Beide Regime werden nach Bevacizumab plus Oxaliplatin-haltiger Chemotherapie mit Empfehlungsgrad IA empfohlen.

Auch ganz neu ist die Aufteilung der Patienten nach ihrem Allgemeinzustand in fit und unfit. Patienten, die in die zweite Kategorie fallen, erhalten in Folge Best Supportive Care, die fitten Pati-

Management des metastasierten Kolorektalkarzinoms

Quelle: nach Van Cutsem E. et al., Ann Oncol 2016



Zusammenfassung Kolonkarzinom

- Neue ESMO-Guidelines sehen eine Vorstellung des Patienten mit **mCRC im Tumorboard bei Diagnose** und in Folge alle zwei Monate vor.
- Patienten mit mCRC werden **je nach ihrem Allgemeinzustand (fit/unfit) weiter behandelt**.
- Für Patienten mit mCRC wurden 2016 zwei neue Therapien zugelassen: **Ramucirumab (in Kombination mit FOLFIRI) und Trifluridin/Tipiracil**.
- Die **Primumlokalisation** wirkt sich auf das Therapieansprechen aus.
- Die **laparoskopische Operation** sollte als Standard angesehen werden.

enten werden je nach Therapieziel bzw. -möglichkeiten (resektabel, ev. resektabel nach Tumorverkleinerung und Krankheitskontrolle) behandelt. Sowohl zytoreduktive als auch stabilisierende Therapie werden nach dem molekularen Profil gewählt. Die Patienten sind alle zwei Monate im Tumorboard zu besprechen.

Ramucirumab wurde im Jänner 2016 in der Indikation Darmkrebs von der EMA zugelassen, nachdem der Angiogenese-Inhibitor in der Phase-III-Studie RAISE das Gesamtüberleben in Kombination mit FOLFIRI gegenüber der alleinigen Chemotherapie signifikant von 11,7 auf 13,3 Monate (HR 0,84; $p=0,0219$) verbesserte (Tabernero J et al., *Lancet Oncol* 2015). Die Studie war randomisiert, doppelblind und Placebo-kontrolliert. Sie schloss 1.072 Patienten mit mCRC ein, die während der Erstlinientherapie oder innerhalb von sechs Monaten nach letzter Applikation einen Tumorprogress zeigten.

Im April 2016 zugelassen wurde Trifluridin/Tipiracil für vorbehandelte Patienten mit mCRC. Daten der Phase-III-Studie RECURSE hatten einen Überlebensvorteil unter Trifluridin/Tipiracil für mit mindestens zwei Schemata vorbehandelte Patienten mit mCRC von 7,2 vs. 5,2 Monaten unter Placebo (HR 0,69) gezeigt (Mayer RJ et al., *N Engl J Med*. 2015). Beide Gruppen erhielten Best Supportive Care in der Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie, die 800 Patienten in einem 2:1-Schema randomisierte.

Sowohl am ASCO als auch am ESMO 2016 war die Primumlokalisation das Highlight-Thema beim mCRC. Der prognostische Einfluss dieses Parameters ist nicht neu, die aktuellen Auswertungen aus der FIRE-3 und der CALBG/SWOG-80405-Studie haben der Diskussion jedoch aktuellen Zündstoff gegeben (Téjpar S et al., *JAMA Oncol* 2016 und Lenz H, *ESMO* 2016). Patienten mit rechtsseitigem Primum haben eine wesentlich schlechtere Prognose, und die optimale Therapie ist nicht eindeutig. Patienten mit linksseitigem Primum vom RAS-Wildtyp dagegen profitieren von der EGFR-Inhibition mit Cetuximab signifikant. Die AG internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft hat daraus Konsequenzen für die Praxis abgeleitet (www.aio-portal.de):

- Für die Erstlinientherapie von Patienten mit einem RAS-Wildtyp-Tumor und einem Primärtumor im linksseitigen Kolon

wird die Kombination aus Anti-EGFR-Antikörper und CT empfohlen.

- Bei RAS-Wildtyp-Patienten mit einem rechtsseitigen Primärtumor besteht nach derzeitigem Kenntnisstand kein Nutzen eines EGFR-Antikörpers gegenüber einer Chemotherapie oder einer Bevacizumab-Kombination in der Erstlinientherapie. Daher wird eine Bevacizumab-haltige Therapie empfohlen.
- Für weitere Therapielinien ist der Einfluss der primären Tumorlokalisation noch nicht ausreichend untersucht.

Auch außerhalb von Studien sollte die laparoskopische Chirurgie beim Kolonkarzinom als Standard angesehen werden, folgern Benz S et al., die Daten von über 40.000 Patienten analysiert haben (Benz S et al., *Surg Endosc* 2016). Verglichen mit der offenen Chirurgie war die laparoskopische hier ein signifikanter und unabhängiger Prädiktor für ein verlängertes Langzeitüberleben.

Die Faktoren, die dazu führen, dass ein laparoskopischer als offener Eingriff weitergeführt werden muss, untersuchten Prüfer der COLOR-II-Studiengruppe (Van der Pas MH et al., *Surg Endosc* 2016). Bei 114 (16%) von 693 zunächst laparoskopisch Operierten zeigten sich ein Alter über 65 Jahre, ein BMI >25 und eine Tumorlokalisation von mehr als 5cm von der Linea anocutanea als Risikofaktoren für die Konversion.

Welchen Anteil die Einführung der kompletten mesokolischen Exzision (CME) an den Langzeiterfolgen hat, wollten Merkel S et al. wissen (*Br J Surg* 2016). Das Ergebnis: Mit der CME verbesserten sich die Indikatoren für Prozess- und Ergebnisqualität, besonders im Stadium III des Kolonkarzinoms. Die adjuvante Chemotherapie und der multidisziplinäre Ansatz bei Fernmetastasen trugen zu weiteren Verbesserungen bei.

Rektumkarzinom

Für das Staging des Rektumkarzinoms ist die Thorax-CT dem Thorax-Röntgen vorzuziehen, wurde in einer retrospektiven Untersuchung an 74 Patienten gezeigt. Bei 37 Prozent der im Röntgen unauffälligen Befunde zeigten sich in der CT Lungenherde (O'Leary MP et al., *Am Surg* 2016). Dass MRT-Untersuchungen Fernmetastasen vorhersagen können, die sich innerhalb eines Jahres nach der Diagnose von T3-Rektumkarzinomen entwickeln, zeigten Kim YC et al. (*Eur J Radiol* 2016). Die mesorektale Gefäßinvasion stellt sich in der präoperativen MRT gut dar und hat negative prognostische Bedeutung.

Den Wert der diffusionsgewichteten MRT, um ein lokales Rezidiv nach einer organerhaltenden Chemoradiotherapie (CRT) zu entdecken, untersuchten Lambregts DM et al. (*Eur J Radiol* 2016). Die durch die Diffusionssequenz nur um drei Minuten verlängerte Untersuchung erhöht die Sensitivität bei der Entdeckung auch kleiner Rezidive. Auch die Differenzierung zwischen Rezidiv und Narbe wird durch diese Technik wesentlich verbessert (Grosu S et al., *Eur J Radiol* 2016). Die Diffusions-Sequenz gehört daher ins MRT-Standardprotokoll.

2016 suchten Cassidy RJ et al. eine Antwort auf die Frage, ob man eine neoadjuvante CRT (nCRT) zugunsten einer neoadjuvanten Polychemotherapie (nMAC) für Patienten mit rektalem Adenokarzinom der Stadien II und III aufgeben kann (Cassidy RJ et al., *Cancer* 2016). Ihre Analyse mit Daten aus der National Cancer Database zeigte klar, dass dies nicht der Fall ist – eine

Zusammenfassung Rektumkarzinom

- Für das Staging des Rektumkarzinoms ist die **Thorax-CT dem Thorax-Röntgen vorzuziehen**.
- Die **diffusionsgewichtete MRT** erhöht die Sensitivität bei der Entdeckung kleiner Rezidive und differenziert besser zwischen Rezidiv und Narbe.
- **Neoadjuvante RCT** kann nicht zugunsten einer reinen CT aufgegeben werden.
- Eine **Watch&Wait-Strategie nach RCT ist gerechtfertigt**, bei offenen Fragen der Watch-Maßnahmen.
- Die Rate an **Zweitmalignomen** wird durch eine RT nicht erhöht.
- Der optimale Abstand von der neoadjuvanten RCT zur Operation ist **acht Wochen**.
- Die **ELAPE ist der konventionellen APE** zumindest gleichwertig.

alleinige Chemotherapie verschlechtert die Überlebenswahrscheinlichkeit.

Ebenfalls 2016 wurde ein modifiziertes FOLFOX-Schema gegen 5-FU/LV jeweils mit/ohne Bestrahlung in der neoadjuvanten Behandlung des lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinoms untersucht (*Deng Y et al., J Clin Oncol 2016*). In dieser chinesischen Studie erzielte die nCRT mit mFOLFOX6 die höchsten Raten an pathologischem komplettem Ansprechen (29,2%).

Das OnCoRe-Projekt prüfte einen Watch-and-Wait-Ansatz (W&W) gegen Operation nach nCRT (*Renahan AG et al., Lancet Oncol 2016*) und konnte einen Vorteil für W&W beim Drei-Jahres-Kolostomie-freien-Überleben zeigen. Die offenen Fragen bei diesem Ansatz einer definitiven CRT sind allerdings die der optimalen Therapie und des optimalen Nachweises einer CR-Überwachung (*Goodman KA, Sem Radiat Oncol 2016*).

Die interessante Frage der Inzidenz von Zweitmalignomen nach Bestrahlung untersuchte eine schwedische Arbeitsgruppe anhand von 13.457 Patienten, von denen 7.024 eine Strahlentherapie und 6.433 nur eine Operation erhalten hatten (*Martling A et al., Br J Surg 2016*). Die Antwort war nein – die Inzidenz war weder innerhalb noch außerhalb des Bestrahlungsfelds erhöht. Im Gegenteil: Männer, die bestrahlt worden waren, hatten ein reduziertes Prostatakarzinomrisiko.

Die Frage des optimalen Zeitpunkts der Operation nach einer NCRT behandelten mehrere Studien (*Sun Z et al., J Am Coll Surg 2016; Timudom K et al., Gastroenterol Res Pract 2016; Huntington CR et al., Ann Surg Oncol 2016*). Es scheint, dass acht Wochen bzw. 60 Tage nicht überschritten werden sollten. Längeres Zuwarten erhöht die Komplikationsrate und reduziert die Überlebenszeit.

Muss es immer eine TME sein nach NCRT, oder genügt auch eine lokale Exzision? Shin YS et al. meinen, dass es zumindest eine machbare Alternative darstellt bei gutem Ansprechen auf NCRT und klinischem T2N0 distalem Rektumkarzinom (*Radiat Oncol*

J 2016). Bei den 34 Patienten erzielten sie ein drei-Jahres-krankheitsfreies Überleben von 97,1 Prozent.

Die taTME, die transanale Totale Mesorektale Exzision, ist die neueste minimalinvasive Technik. Im Oktober wurde online eine Auswertung der ersten 720 Fälle des taTME-Registers präsentiert (*Penna M et al., Ann Surg 2016*). Danach scheint sie eine onkologisch sichere und effektive Technik zu sein mit kompletten Präparaten in 85 Prozent. Als Risikofaktoren für schlechte Präparate wurden ein positiver zirkumferenzieller Rand im präoperativen MRT, ein tiefsitzender Tumor (<2cm von der Linea dentata) und eine laparoskopische Dissektion <4cm erhoben.

Die ELAPE, die ExtraLevator Abdominoperineale Exzision, eine neue Methode bei tiefen lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinomen, bei denen nicht sphinktererhaltend operiert werden kann, erwies sich in einer prospektiven Studie an 72 Patienten als onkologisch sinnvoller als die konventionelle APE (*Stelzner S et al., Int J Colorectal Dis 2016*). Die Fünf-Jahres-Lokalrezidivrate in der ELAPE-Gruppe lag bei 5,9 vs. 18,2 Prozent in der APE-Gruppe. Darmperforationen wurden nur in der APE-Gruppe gesehen (16,7%). Demgegenüber stehen die Daten von 500 Patienten, die entweder per APE (224) oder ELAPE (267) operiert wurden und bei denen kein Unterschied gesehen wurde (*Klein M et al., Int J Colorectal Dis 2016*).

Die Frage, ob ein rektales Darmrohr nach minimalinvasiver Rektumoperation eine Anastomosensinsuffizienz verringern kann, beantworteten Yang CS et al. positiv, was große Insuffizienzen anbelangt (*Colorectal Dis 2016*).

Analkarzinom

Eine Studie, die im Februar 2015 online gestellt wurde, untersuchte retrospektiv die **Radiochemotherapie** bei Patienten mit Plattenepithel-Analkarzinom (SCCA) der Stadien T1-4, N0-3 und M0-1 (*Tomasoa NB et al., Acta Oncol 2016*). Alle Patienten erhielten eine intensitätsmodulierte Strahlentherapie mit integriertem Boost (59,4 Gy Primärtumor und makroskopisch betroffene Lymphknoten; 49,5 Gy auf elektive Lymphknotenareale; bei einem makroskopisch sichtbaren Residualtumor in der fünften Bestrahlungswoche wurde zusätzlich ein 5,4-Gy-Boost verabreicht). Bei lokal fortgeschrittenen Fällen wurde eine Chemotherapie verabreicht. Ein klinisch komplettes Ansprechen erzielten 92,5 Prozent. Das Vier-Jahres-Gesamtüberleben lag bei 77 Prozent. Die akute $\geq$ Grad-3-Toxizität lag bei 67,9 Prozent, die $\geq$ Grad-3-Spättoxizität bei 15,1 Prozent.

Ähnliche Ergebnisse mit einer RCT berichten Alamri Y et al. (*Eur J Surg Oncol 2016*): Fünf-Jahres-Überleben von 78 Prozent. 27 Patienten (15%) bedurften einer Chirurgie, wobei 23 R0 reseziert werden konnten.

Welche Strategie ist die beste bei einem T1N0-Analkarzinom? Eine Vergleichsstudie mit Chirurgie (n=44), RT (n=50) und CRT (n=96) konnte keine Unterschiede im Überleben zeigen (*Deshmukh AA et al., Am J Clin Oncol 2016*). Der einzige Unterschied ist ein ökonomischer: die Chirurgie erwies sich als günstigste Strategie.

Auch erste Daten zur Immuntherapie wurden 2016 auf dem ASCO bzw. WCGIC präsentiert (*Morris K et al., JCO 2016 und Eng C et al., Ann Oncol 2016*). In einer Phase-II-Studie wurde

Nivolumab bei 39 vorbehandelten Patienten mit metastasiertem SCCA geprüft. Die Gesamtansprechraten lagen bei 24,3 Prozent

(ITT), das mediane PFS bei 3,9 Monaten bei guter Verträglichkeit. <



Prim. Univ.-Doz. Dr. Alexander de Vries
Abteilung für Radioonkologie, LKH Feldkirch



Univ.-Prof. Dr. Gabriela Kornek
ärztliche Leiterin des AKH Wien



Univ.-Prof. Dr. Anton Stift
Universitätsklinik für Chirurgie, Wien



Prim. Priv.-Doz. Dr. Birgit Grünberger
Abteilung für Onkologie, Landeskrankenhaus Wiener Neustadt



Prim. Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Schima, MSc
Abteilung für Radiologie, KHS Göttlicher Heiland, BHS und St. Josef, Wien



Dr. Judith Stift
Klinisches Institut für Pathologie, MedUni Wien

Seltene Tumore des GI-Trakts

Von Dr. Bernhard Doleschal, Prim. Univ.-Prof. Dr. Hans Geinitz, OÄ Dr. Silke Haim, Dr. Ulrich Popper, OA Dr. Franz Romeder, OA Priv.-Doz. Dr. Leo Pallwein-Prettner und OA Dr. Helwig Wundsam

Pankreaskarzinom

Im Mai gingen die drei Practice-Guidelines der ASCO zur Therapie des potenziell heilbaren, des lokal fortgeschrittenen und des metastasierten Pankreaskarzinoms online (*Khorana AA et al., Balaban EP et al. und Sohal DP et al., JCO 2016*).

Eine additive adjuvante Radiotherapie bei R1 oder pN+ kann nach vier bis sechs Monaten adjuvanter alleiniger Chemotherapie gegeben werden.

Eine neoadjuvante (Radio-)Chemotherapie ist bei Patienten empfohlen, die aufgrund des Allgemeinzustandes bzw. der Komorbiditäten oder der Bildgebung lokal inoperabel erscheinen („interface between primary tumor and mesenteric vasculature“) bzw. deren CA-19-9-Spiegel (bei Fehlen eines Ikterus) eine disseminierte Erkrankung nahelegt.

Für die Erstlinientherapie des metastasierten Pankreaskarzinoms bei ECOG PS 0-1:

- Gemcitabin plus nab-Paclitaxel
- FOLFIRINOX (Folinsäure, 5-FU, Irinotecan und Oxaliplatin)

Für die Zweitlinientherapie bei ECOG PS 0-1:

- Gemcitabin plus nab-Paclitaxel, wenn FOLFIRINOX vorher gegeben wurde.
- Oxaliplatin, Folinsäure plus 5-FU (OFF-Schema), Irinotecan oder pegyliertes liposomales Irinotecan (nal-Iri), wenn vorher nab-Paclitaxel plus Gemcitabin gegeben wurde.

Für die Empfehlung einer Drittlinientherapie gibt es keine ausreichenden Daten, die Teilnahme an klinischen Studien ist wünschenswert. Bei einer Erstlinientherapie mit Gemcitabin plus nab-Paclitaxel und einer Zweitlinientherapie mit nal-Iri stehen das OFF-Schema oder Irinotecan als Optionen für die dritte Therapielinie bereit.

Bei schlechtem Allgemeinzustand (ECOG PS 2) wird Gemcitabin-Monotherapie (ev. plus Capecitabin oder Erlotinib) als Ersttherapie empfohlen, 5-FU ist eine Option in der Zweitlinie.

Bei einem ECOG-Performance-Status von ≥ 3 oder mit schlecht kontrollierbaren Komorbiditäten sollte das Hauptaugenmerk auf supportiven Maßnahmen liegen.

Die europäische Kommission erteilte im Oktober 2016 eine Zulassung für nal-Irinotecan zur Behandlung des metastasierten Pankreasadenokarzinoms, in Kombination mit 5-FU und Leukovorin bei Erwachsenen, die nach Gemcitabin-basierter Therapie eine Progression erleiden. Die Zulassung basiert auf der Phase-III-Studie NAPOLI-1, bei der nal-IRI plus 5-FU/LV das Gesamtüberleben (6,1 vs. 4,2 Monate; HR 0,67; $p=0,012$) im Vergleich zu 5-FU/LV signifikant verbesserte (*Wang-Gillam A et al., Lancet 2016*).

Neuigkeiten zur adjuvanten Therapie beim Pankreaskarzinom brachte eine auf dem ASCO vorgestellte Studie, die ESPAC-4 (*Neoptolemos, JP et al., ASCO 2016, LBA4006*). Sie prüfte bei 732 R0/1-resezierten Patienten, die innerhalb von zwölf Wochen postoperativ randomisiert wurden, die Kombination **Gemcitabin/Capecitabin** vs. Gemcitabin allein. Das mediane Überleben lag bei 28 vs. 25,5 Monaten unter der Monotherapie (HR 0,82, $p=0,032$). Die statistisch signifikante Überlegenheit wurde ohne wesentlich erhöhte Nebenwirkungsrate erzielt. Eine bereits vor drei Jahren auf dem ASCO präsentierte Studie wurde 2016 publiziert, die eine innovative adjuvante Therapie gegen den aktuellen Standard bei Patienten mit reseziertem Karzinom untersucht: JASPAC 01 (*Uesaka K et al., Lancet 2016*). In dieser japanischen Phase-III-Studie konnte ein Fünf-Jahres-Überleben von 24,4 Prozent unter Gemcitabin vs. 44,1 Prozent unter S-1 erzielt werden (HR 0,57; non-inferiority $p<0,0001$). Es scheint, dass Japaner wesentlich höhere Dosen S-1 tolerieren.

Die Rolle der neoadjuvanten Chemoradiotherapie (NCRT) und der intraoperativen Strahlentherapie (IORT) wurde in ei-

ner retrospektiven Studie an 68 Patienten mit lokal fortgeschrittenem und grenzwertig resektablem Pankreaskarzinom untersucht (Keane FK et al., ASCO GI 2016 und Am J Clin Oncol 2016). 41 Patienten (60,3%) waren im Anschluss an die NCRT (zu 86,8% FOFIRINOX; mediane perkutane RT-Dosis 50,4 Gy) operabel – davon 90 Prozent R0. 22 Patienten erhielten eine IORT, nachdem der Gefrierschnitt enge R0- oder R1-Schnitt-ränder ergab. Es zeigten sich keine Unterschiede bei den Op-Zeiten, postoperativen Komplikationen oder der Op-Morbidität zwischen den operierten Patienten mit und denen ohne IORT. Das mediane Überleben betrug nach Resektion plus IORT 35,1 vs. 24,5 Monate bei alleiniger Resektion.

Von den 27 (31,8%) Patienten, die auch nach NCRT nicht resektabel waren, erhielten 26 bei einer Exploration eine IORT. Das mediane Überleben dieser Patienten betrug 24,8 Monate – was jenen Patienten entsprach, die R0-reseziert werden konnten und daher keine IORT erhielten.

Gastrointestinale Stromatumore

Eine Übersichtsarbeit über zur Entwicklung von gastrointestinalen Stromatumoren mit prädisponierenden Syndromen gehört zu den bedeutsamen Übersichtsarbeiten 2016, auch wenn es nur etwa drei bis vier Prozent dieser Tumore betrifft (Ricci R et al., Hered Cancer Clinical Pract 2016).

Es werden vier prädisponierende Syndrome beschrieben:

- Syndrome basierend auf KIT-Mutationen
- Syndrome basierend auf PDGFRA-Mutationen
- NF1-assoziierte GISTs
- Syndromische SDH-defiziente GISTs

Das Auftreten multipler GISTs und je nach Syndrom bestimmter weiterer Tumore sollten Anlass für eine genetische Untersuchung und – im Fall einer Bestätigung – ein familiäres Screening sein. Spezifische Guidelines für diese Unterarten fehlen, wenn es auch für die beiden letztgenannten Gruppen Empfehlungen gibt, die auch in dieser Übersichtsarbeit zu finden sind.

Besonders in den ersten drei Jahren nach der Diagnose eines GIST sollte sorgfältig nachbeobachtet werden, empfiehlt eine im

September publizierte Studie (Rodríguez MG et al., Medicine (Baltimore) 2016). Eine retrospektive Untersuchung an 128 GIST-Patienten zeigte, dass 46 (35,9%) **ein Zweitmalignom entwickelt hatten – im Median nach 2,5 Monaten**. Über die Hälfte der Malignome entwickelte sich im Gastrointestinaltrakt, ca. 20 Prozent gingen vom Urogenitaltrakt aus.

Was die systemische Therapie fortgeschrittener Tumore angeht, so ist die Therapieabfolge – Imatinib, Sunitinib, Regorafenib – aktueller Standard, könnte aber aufgrund einer aktuellen Studie der französischen Sarkomgruppe erweitert werden (Mir O et al., Lancet Oncology 2016). Die Phase-II-Studie PAZOGIST prüfte an Patienten mit Imatinib- und Sunitinib-resistenten GISTs Pazopanib plus beste Supportivtherapie (BSC) vs. BSC allein. Das Vier-Monats-PFS lag bei 45,2 vs. 17,6 Prozent unter BSC (HR 0,59; p=0,029).

(Anmerkung der Redaktion: Weitere GIST-News können Sie auch im folgenden Artikel lesen.)

Neuroendokrine Tumore des GI-Trakts

Die Ergebnisse der internationalen Phase-III-Studie RADIANT-4, die erstmals am ECC 2015 vorgestellt worden waren, wurden 2016 in „The Lancet Oncology“ publiziert (Yao JC et al.). 302 Patienten mit funktionell nicht aktiven, gastrointestinalen oder pulmonalen NETs waren in die Studie eingeschlossen. Alle Patienten hatten bereits eine oder mehrere Vortherapien erhalten – am häufigsten Somatostatin-Analoga (SSA) oder Chemo- bzw. Radiotherapie. Die Patienten erhielten zwei zu eins randomisiert entweder den mTOR-Inhibitor Everolimus oder Placebo. Im unabhängigen Review war das mediane PFS unter Everolimus vs. Placebo signifikant verlängert (11 vs. 3,9 Monate), die Ansprechrate betrug zwei vs. ein Prozent (nur partielle, keine vollständigen Remissionen). Der Effekt beruht im Wesentlichen auf einer höheren Rate an Krankheitsstabilisierungen. Dementsprechend war die Krankheitskontrollrate (DCR) im Verumarm höher (82 vs. 65 Prozent). **Everolimus erhielt aufgrund dieser Studienergebnisse im Juni 2016 eine Zulassungserweiterung der EU für fortgeschrittene, progrediente, nicht funktionale, neuroendokrine Tumore mit gastrointestinalem oder pulmonalem Ursprung.** <



Dr. Bernhard Doleschal
Interne I, BHS Linz



Dr. Ulrich Popper
Interne I, BHS Linz



OA Dr. Helwig Wundsam
Chirurgische Abteilung,
BHS Linz



Prim. Univ.-Prof. Dr. Hans Geinitz
Abteilung für Strahlentherapie, BHS Linz



OA Dr. Franz Romeder
Interne I, BHS Linz



OÄ Dr. Silke Haim
Abteilung für Nuklearmedizin, BHS Linz



OA Priv.-Doz. Dr. Leo Pallwein-Prettner
Abteilung für Radiologie,
BHS Linz



Zwei Zulassungen in der Sarkomtherapie

Von Univ.-Prof. Dr. Thomas Brodowicz

Die Zulassungen von Olaratumab und Eribulin erweiterten im vergangenen Jahr das therapeutische Armamentarium beim Weichteilsarkom.

Erstlinientherapie beim Weichteilsarkom

Olaratumab, ein gegen PDGFR- α gerichteter Antikörper, wurde in Kombination mit Doxorubicin zugelassen und ist bei nicht vorbehandelten Patienten mit Weichteilsarkom indiziert, bei denen eine Bestrahlung oder kurative Operation nicht infrage kommt. Die Zulassung basiert auf den Ergebnissen der Phase-II-Studie JGDG, die bereits 2015 präsentiert wurde (*Tap WD et al., ASCO 2015, Abstract 10501*). 133 Patienten mit inoperablem, fortgeschrittenem Weichteilsarkom erhielten nach 1:1-Randomisierung Olaratumab und Doxorubicin oder Doxorubicin alleine. Eine Vorbehandlung mit Anthrazyklinen zählte zu den Aus-

schlusskriterien. Es zeigte sich eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS) durch Olaratumab plus Doxorubicin vs. Doxorubicin alleine (6,6 vs. 4,1 Monate; HR 0,67; $p=0,0615$). Das Gesamtüberleben lag bei 26,5 vs. 14,7 Monaten (HR 0,52; $p<0,05$).

Nebenwirkungen $\geq$ Grad 3, die bei mindestens fünf Prozent der Patienten auftraten, waren Neutropenie (51,5 vs. 33,8%), Anämie (12,5 vs. 7,7%), Fatigue (9,4 vs. 3,1%), Thrombozytopenie (9,4 vs. 7,7%), febrile Neutropenie (12,5 vs. 13,8%) und Infektionen (6,3 vs. 10,8%).

Ergebnisse der Phase-III-Studie ANNOUNCE zur weiteren Evaluierung von Olaratumab in Kombination mit Doxorubicin werden für 2019 erwartet (*NCT02451943*). Vor allem wird interessant sein, ob der in der Phase-II-Studie beschriebene Gesamtüberlebensvorteil in der Phase III „hält“. Olaratumab wird praxisrelevant sein.

Gastrointestinale Stromatumore

In der Therapie fortgeschrittener, gastrointestinaler Stromatumore hat sich an der derzeitigen Standardsequenz, bestehend aus Imatinib, Sunitinib und Regorafenib, nichts geändert. Um Resistenzen möglichst früh zu detektieren, bewährt sich insbesondere der Einsatz der **Liquid Biopsy**.

Untersucht wird derzeit eine neue **Behandlungsoption für Patienten mit einer D842V-Mutation** in Exon 18, die eine Resistenz gegenüber den verfügbaren Tyrosinkinaseinhibitoren bedingt. Der PDGFR- α -Kinaseinhibitor **Crenolanib** erzielte erstmals klinische Aktivität bei vorbehandelten, fortgeschrittenen gastrointestinalen Stromatumoren, die eine solche Mutation aufweisen (*Von Mehren M et al., ASCO 2016, Abstract 11010*). Eine randomisierte Studie, an der die **Sarcoma Platform Austria** beteiligt ist, wird 2017 starten (*NCT01243346*).

Zweitlinientherapie beim Liposarkom

Als praxisrelevant gilt auch die Zulassung von Eribulin bei inoperablem, fortgeschrittenem Liposarkom nach Vortherapie mit einem Anthrazyklin. **Eribulin**, ein Inhibitor der Mikrotubuli-Dynamik, erzielte in dieser Indikation als Monotherapie einen signifikanten Überlebensvorteil (*Schöffski P et al., Lancet 2016*). Der Wirkstoff wurde bisher für die Behandlung von Patientinnen mit fortgeschrittenem Brustkrebs ab der Zweitlinie eingesetzt.

Die Zulassung von Eribulin beim Liposarkom basiert auf Daten einer weltweiten Phase-III-Studie.

Patienten mit fortgeschrittenem Lipo- oder Leiomyosarkom und mindestens zwei Vortherapien inklusive einem Anthrazyklin erhielten randomisiert entweder Eribulin ($n=228$) oder Dacarbazin ($n=224$). Das Gesamtüberleben konnte unter Eribulin signifikant verlängert werden (13,5 vs. 11,5 Monate HR 0,77; $p=0,0169$). Für die vorselektierte Patienten-Subgruppe mit einem Liposarkom wurde eine 7,2-monatige Gesamtüberlebensverlängerung erzielt (15,6 vs. 8,4 Monate; HR 0,511; $p=0,0006$). Zu Nebenwirkungen im Ausmaß von $\geq$ Grad 3 kam es bei 67 vs.

56 Prozent im Eribulin- vs. Dacarbazin-Arm. Als häufigste Grad-3/4-Nebenwirkungen traten Neutropenie (35%) und Leukopenie (10%) unter Eribulin bzw. Anämie (12%) und Thrombozytopenie (15%) unter Dacarbazin auf.

Eribulin als neue Therapieoption für Patienten mit fortgeschrittenem Liposarkom nach Anthrazyklin-haltiger Vortherapie zur Verfügung zu haben ist bedeutsam, da gerade beim Liposarkom die Anzahl der Möglichkeiten in diesem Erkrankungsstadium begrenzt ist. Die unter Eribulin erreichte Lebensverlängerung in der Zulassungsstudie war in allen drei Subtypen – dedifferenziertes, myxoides und pleomorphes Liposarkom – zu sehen.

Die bisherigen Erfahrungen mit Eribulin in der klinischen Praxis entsprechen dem, was in der Zulassungsstudie publiziert wurde. Es zeigte sich, dass die Lebensqualität der mit Eribulin behandelten Patienten erhalten bleibt. Nebenwirkungen, die auftreten können, sind meist gut beherrschbar. Hinzu kommt ein unkomplizierter Applikationsmodus mittels Infusionen im Rahmen von dreiwöchentlichen Zyklen (jeweils am Tag 1 und 8). Das Implantieren eines Port-a-Caths ist bei Eribulin meist nicht erforderlich.

Zweitlinientherapie bei nicht adipozytischen Weichteilsarkomen

Die in Österreich und Frankreich durchgeführte Phase-II-Studie REGOSARC zeigte eine signifikante Verlängerung des PFS durch **Regorafenib** bei fortgeschrittenen, nicht adipozytischen Weichteilsarkomen (*Mir O et al., Lancet Oncol 2016*). Eingeschlossen waren erwachsene Patienten nach Anthrazyklin-Vorbehandlung. Die Studienteilnehmer wurden innerhalb einer der folgenden vier Gruppen 1:1 zu Regorafenib oder Placebo randomisiert: Liposarkom, Leiomyosarkom, Synovialsarkom und andere Sarkome. Als primärer Endpunkt galt das PFS nach RECIST-Kriterien im zentralen Review. Für Patienten in der Placebogruppe bestand nach Fortschreiten der Erkrankung die Möglichkeit zum Crossover.

Die finale Analyse inkludierte 182 Patienten. In der Liposarkom-Gruppe wurde ein PFS von 1,1 vs. 1,7 Monaten unter Regorafenib vs. Placebo verzeichnet (HR 0,89, $p=0,7$). Patienten mit Leiomyosarkom erzielten ein PFS von 3,7 vs. 1,8 Monaten (HR 0,46; $p=0,0045$), in der Synovialsarkom-Gruppe lag das PFS bei 5,6 vs. ein Monat(en) (HR 0,10; $p<0,0001$). Bei allen anderen Sarkomen betrug das PFS 2,9 vs. ein Monat(e) (HR 0,46; $p=0,0061$).

Die häufigsten Nebenwirkungen im Ausmaß von Grad 3 oder darüber waren arterieller Hypertonus (19 vs. 2%), Hand-Fuß-Haut-Reaktion (15 vs. 0%) und Asthenie (13 vs. 6%).

Regorafenib hat den vorliegenden Ergebnissen zufolge einen signifikanten Anti-Tumoreffekt bei nicht adipozytischen Weichteilsarkomen und sollte in dieser Indikation weiter untersucht werden.

Ausblick

Die Wirksamkeit von Immun-Checkpoint-Inhibitoren wird derzeit in kleineren Fallserien evaluiert. Eine beim diesjährigen ASCO präsentierte multizentrische Phase-II-Studie demonstrierte erste Wirksamkeitssignale der PD-1-Blockade mit **Pembrolizumab** bei bestimmten fortgeschrittenen **Weichteil- und Knochensarkomen** (*Tawbi HA-H et al., ASCO 2016, Abstract*

Zusammenfassung

- **Olaratumab in Kombination mit Doxorubicin wurde zugelassen** bei unvorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem **Weichteilsarkom**.
- Eine weitere **Neuzulassung betrifft Eribulin bei inoperablem, fortgeschrittenem Liposarkom** nach Vortherapie mit einem Anthrazyklin.
- Der Immun-Checkpoint-Inhibitor **Pembrolizumab** zeigte Aktivität bei bestimmten fortgeschrittenen **Weichteil- und Knochensarkomen**.
- Die **Einteilung von Ewing-Sarkom-ähnlichen, kleinen Rundzellsarkomen** in Gruppen mit **CIC- vs. BCOR-Rearrangement** hat hohe prognostische Aussagekraft.
- **Pazopanib**, in Kombination mit Paclitaxel, wird beim **fortgeschrittenen Angiosarkom** in einer Phase-II-Studie geprüft. Patienten können in Graz, Innsbruck oder Wien eingebracht werden.

11006). Erste Signale in puncto Wirksamkeit zeigten sich bei undifferenzierten pleomorphen Sarkomen (partielles Ansprechen, PR, 4/10; Stabilisierung, SD, 3/10) und adipozytischen Sarkomen (PR 2/10, SD 4/10). Interessante Ergebnisse konnten auch beim Synovialsarkom (PR 1/10, SD 2/10), Chondrosarkom (PR 1/10, SD 2/10) und Osteosarkom (PR 1/10, SD 5/10) erzielt werden. Pembrolizumab (200mg) wurde alle drei Wochen verabreicht, und es erfolgten serielle Biopsien. Basierend auf den vorliegenden Ergebnissen sind weitere Untersuchungen in den genannten Subgruppen gerechtfertigt.

Für „**Ewing-Sarkom-ähnliche kleine Rundzellsarkome**“ wurden molekularpathologisch zwei Gruppen definiert: Sarkome mit einem CIC-Rearrangement (CIC-DUX4, -DUX4L, -FOXO4) und Sarkome mit einem BCOR-Rearrangement (BCOR-CCNB3, -MAML3, ZC3H7B-BCOR). Letztere haben eine deutlich bessere Prognose, wie Endo et al. nun herausfanden. Die Fünf-Jahres-Überlebensrate lag bei 28,2 vs. 100 Prozent für CIC- ($n=17$) vs. BCOR-Sarkome ($n=7$). Die Erkenntnis, dass diese spezifischen Mutationen einen starken prognostischen Einfluss haben, ist als praxisrelevant einzustufen, zumal dadurch eine viel gezieltere Therapie möglich werden sollte (*Endo M et al., ESMO Asia 2016, Abstract 5030*).

Bei fortgeschrittenem und rezidiertem **Angiosarkom** wird der orale Multikinasehemmer **Pazopanib in Kombination mit Paclitaxel** in einer einarmigen, offenen Phase-II-Studie geprüft. Das progressionsfreie Überleben ist als primärer Endpunkt definiert. Neben mehreren Zentren in Deutschland beteiligen sich auch die Universitätsklinken Wien, Graz und Innsbruck an dieser Studie. Die Patientenrekrutierung läuft (*NCT02212015*). <



Univ.-Prof. Dr. Thomas Brodowicz
Universitätsklinik für Innere Medizin I
Wien

Praxisveränderndes beim HR-positiven Mammakarzinom

Von OA Dr. Gabriel Rinnerthaler

Beim Mammakarzinom hat das Jahr 2016 vor allem in der Behandlung der größten Subgruppe, der hormonrezeptorpositiven Erkrankungen, praxisverändernde Erkenntnisse gebracht.

Genexpressionstest-Studie

Die randomisierte multizentrische Phase-III-Studie MINDACT ist die erste publizierte Studie, die den Einsatz eines Genexpressionstests zur Chemotherapieentscheidung bei frühen Mammakarzinomen prospektiv testete (*Cardoso F et al., N Engl J Med 2016*). In MINDACT wurden insgesamt 6.693 Patientinnen mit einem frühen Mammakarzinom mittels des Online-Tools Adjuvant!-Online basierend auf klinischen und histopathologischen Risikofaktoren in „clinical low risk“ und „clinical high risk“ klassifiziert. Zusätzlich erfolgte mittels des Genexpressionstests Mammaprint® eine Einteilung in die Risikogruppen „genomic low risk“ und „genomic high risk“. Jenen Patientinnen mit einer diskordanten klinischen und genetischen Risikoklassifizierung wurde randomisiert zusätzlich zu einer endokrinen Therapie eine bzw. keine adjuvante Chemotherapie empfohlen. Es zeigte sich, dass „Genomic low risk“-Karzinome auch bei einem klinisch fortgeschrittenen Stadium eine sehr gute Prognose haben und dass eine zusätzliche Chemotherapie nur einen sehr geringen Benefit bringt.

Verlängerte AI-Therapie

Im letzten Jahr wurden insgesamt vier Studien präsentiert, die eine verlängerte adjuvante Aromatase-Inhibitor(AI)-Therapie bei unterschiedlich lange endokrin vorbehandelten postmenopausalen Frauen untersuchten (MA-17R Studie, *Goss PE et al., N Engl J Med 2016*; SAPB-B42-Studie, *Mamounas E et al., SABCS 2016, Abstract S1-05*; DATA-Studie, *Tajan-Heijnen VC et al., SABCS 2016, Abstract S1-03*; IDEAL-Studie, *Blok EJ et al.,*

SABCS 2016, Abstract S1-04). Nur eine der Studien konnte eine signifikante Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens durch die verlängerte AI-Therapie verzeichnen. Bezogen auf das Gesamtüberleben zeigte keine der insgesamt sehr unterschiedlich angelegten Studien einen signifikanten Benefit durch eine verlängerte AI-Therapie. Eine Entscheidung für eine prolongierte AI-Behandlung sollte demnach sorgfältig nach Abwägung der Tolerabilität der bislang eingenommenen endokrinen Therapien, der Knochengesundheit und der klinischen Risikofaktoren wie Tumorgröße und Lymphknoteninfiltration getroffen werden.

Neue Substanzklasse CDK4/6-Inhibitoren

Beim ASCO und ESMO 2016 wurden die Erstlinien-Studienergebnisse zweier großer randomisierter Phase-III-Studien, welche die CDK4/6-Inhibitoren Palbociclib (PALOMA-2 Studie, *Finn R et al., N Engl J Med 2016*) sowie Ribociclib (MONALEESA-2 Studie, *Hortobagyi G et al., N Engl J Med 2016*) jeweils in Kombination mit einem Aromatase-Inhibitor untersuchten, präsentiert. Durch die Hinzugabe von Palbociclib zu Letrozol konnte bei in der metastasierten Situation Therapie-naïven Patientinnen mit einem Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinom das progressionsfreie Überleben (PFS) von 14,5 auf 24,8 Monate verlängert werden (HR 0,58). Das Toxizitätsprofil von Palbociclib war überschaubar mit vorrangig unkomplizierten Neutropenien. Der in der gleichen Situation getestete CDK4/6-Inhibitor Ribociclib zeigte sehr vergleichbare Therapie- und Toxizitätsergebnisse. Patientinnen profitierten in beiden Studien unabhängig von der Subgruppe von der Kombinationstherapie. Palbociclib ist seit Dezember 2016 in Österreich verfügbar, und mit einer Zulassung von Ribociclib ist in diesem Jahr zu rechnen.

Fulvestrant als Erstlinientherapie

In der Phase-III-Studie FALCON wurden Patientinnen mit einer metastasierten Hormonrezeptor-positiven Brustkrebskrankung randomisiert mit Anastrozol oder Fulvestrant therapiert. Bei diesen großteils de-novo-metastasierten Patientinnen war Fulvestrant mit einem medianen krankheitsfreien Überleben von 16,6 Monaten einer Therapie mit Anastrozol mit 13,8 Monaten überlegen (HR 0,8; $p=0,0486$). Gemäß Subgruppenanalyse scheinen vor allem Patientinnen mit einer nicht viszeral metastasierten Erkrankung von Fulvestrant zu profitieren (*Robertson J et al., Lancet 2016*). <

Zusammenfassung

- Der **Genexpressionstest Mammaprint®** zeigt, wann eine Chemotherapie nicht notwendig ist.
- Eine **verlängerte adjuvante Aromatase-Inhibitor-Therapie** sollte nur nach sorgfältigem Abwägen eingesetzt werden.
- Die **Zugabe von Palbociclib zu Letrozol** bei HR-positivem, metastasiertem Mammakarzinom **verlängerte signifikant das PFS**. Die Zulassung erfolgte im Dezember.
- Bei Patientinnen mit metastasiertem, HR-positivem Brustkrebs zeigte sich **Fulvestrant im krankheitsfreien Überleben gegenüber Anastrozol überlegen**.



OA Dr. Gabriel Rinnerthaler
Universitätsklinik für Innere Medizin III
Salzburg

Therapienews beim Ovarialkarzinom

Von Assoz.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Stephan Polterauer

In Ergänzung zur zytotoxischen Therapie wurden in den letzten Jahren verschiedene Therapieansätze mit zielgerichteten Substanzen untersucht. Nach der antiangiogenen Substanz Bevacizumab erfolgte mit dem Poly-ADP-Ribose-Polymerase (PARP)-Inhibitor Olaparib 2015 die Zulassung einer zweiten zielgerichteten Substanz für die Therapie des rezidierten Ovarialkarzinoms. In einer aktualisierten Analyse der Olaparib-Zulassungsstudie (Phase II) konnte ein Trend für eine Verbesserung des Gesamtüberlebens gezeigt werden (*Ledermann JA et al., Lancet Oncol 2016*).

Neue PARP-Inhibitoren

2016 wurden Ergebnisse einer Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie (AGO-OVAR 2.22) präsentiert, die den neuen PARP-Inhibitor Niraparib für Patientinnen mit Spätrezidiv eines schlecht differenzierten Ovarialkarzinoms untersuchten (*Mirza MR et al., NEJM 2016*). Patientinnen mit oder ohne BRCA-Mutation wurden eingeschlossen. Bei Patientinnen, die eine Therapie mit Niraparib-Tabletten erhielten, wurde eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS) gezeigt. Am stärksten profitierten Patientinnen mit einer BRCA-Keimbahnmutation durch eine Verlängerung des PFS von 5,5 (Placebo) auf 21 Monate (HR 0,27) und Patientinnen mit einer Störung der homologen Rekombination (HRD) im Tumorgewebe durch eine Verlängerung des PFS von 3,8 auf 12,9 Monate (HR 0,38). Erwähnenswert ist, dass auch Patientinnen ohne nachgewiesene Keimbahn- oder Tumorveränderungen von der Therapie signifikant durch eine Verlängerung des PFS von 3,9 auf 9,3 Monate (HR 0,45) profitierten. Die häufigsten Nebenwir-

kungen der Therapie waren Thrombopenien und Anämien. Mit diesem neuen PARP-Inhibitor könnte in Zukunft voraussichtlich auch für Patientinnen ohne BRCA-Mutationen oder HRD eine neue zielgerichtete Therapie des Spätrezidivs zur Verfügung stehen.

Daten aus einer weiteren Phase-II-Studie zu dem PARP-Inhibitor Rucaparib unterstützen die Anwendung dieser Substanzklasse beim rezidierten Ovarialkarzinom (*Swisher EM et al., Lancet Oncol 2016*). Studien zum Einsatz der PARP-Inhibitoren im Rahmen der adjuvanten Therapie laufen aktuell.

Ende der intraperitonealen Chemotherapie?

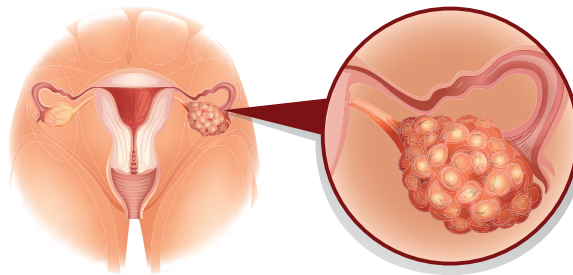
Im Rahmen der ASCO-Konferenz wurden die lang erwarteten Ergebnisse zur intraperitonealen Chemotherapie in der adjuvanten Therapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms präsentiert (*Walker JL et al., ASCO 2016, LBA 6*). Die GOG-252-Studie verglich eine intravenöse dosisdichte Kombinationschemotherapie mit zwei unterschiedlichen intraperitonealen Chemotherapie-Schemata, die jeweils für sechs Zyklen nach zytoreduktiver Primäroperation verabreicht wurden. Alle Patientinnen erhielten zusätzlich eine Therapie mit Bevacizumab. Im Gegensatz zu Ergebnissen aus früheren Studien konnte bei den insgesamt 1.560 eingeschlossenen Patientinnen kein Nutzen der intraperitonealen Chemotherapie im Sinne einer signifikanten Verlängerung des PFS gezeigt werden. Diese ernüchternden Ergebnisse werden voraussichtlich dazu führen, dass der Einsatz der intraperitonealen Chemotherapie weiter abnehmen wird.

Anwendung dosisdichter Chemotherapie

Im Jahr 2013 zeigte eine japanische Studie (JGOG0316) einen PFS-Vorteil einer dosisdichten Chemotherapie mit wöchentlichem Paclitaxel und dreiwöchentlichem Carboplatin verglichen mit der konventionellen Chemotherapie. Die GOG-O252-Studie untersuchte diese Fragestellung in einer US-Kohorte und zeigte keinen Vorteil der dosisdichten Chemotherapie. Die Rate an Polyneuropathie und Anämie war bei der wöchentlichen Paclitaxel-Verabreichung höher (*Chan JK et al., NEJM 2016*). Aufgrund dieser neuen Ergebnisse wird beim Ovarialkarzinom der Stellenwert der dosisdichten Chemotherapie sinken. <

Zusammenfassung

- In einer aktualisierten Analyse der **Olaparib-Zulassungsstudie** zeigte sich ein Trend für eine Verbesserung des Gesamtüberlebens.
- Mit Niraparib könnte in Zukunft **auch für Patientinnen ohne BRCA-Mutationen oder HRD** eine zielgerichtete Therapie des Spätrezidivs zur Verfügung stehen.
- Die GOG-252-Studie wird voraussichtlich dazu führen, dass der Einsatz **der intraperitonealen Chemotherapie weiter abnehmen** wird.
- Aufgrund der Ergebnisse der GOG-0252 wird der **Stellenwert der dosisdichten Chemotherapie sinken**.



Assoz.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Stephan Polterauer
Abteilung für allgemeine Gynäkologie und Gynäkologische Onkologie, Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Wien

Noch bessere Diagnostik und Therapie beim Prostatakarzinom

Von OA Dr. Armin Henning und Prim. Univ.-Doz. Dr. Michael Rauchenwald

Keine andere urologische Tumorentität hat in den letzten Jahren heftigere Kontroversen, einen größeren Zuwachs der therapeutischen und diagnostischen Möglichkeiten oder bemerkenswerte Paradigmenwechsel in den Behandlungskonzepten erlebt als das Prostatakarzinom.

PET-CT wertvoll bei PSA-Wiederanstieg

So eröffnet etwa die funktionelle Bildgebung mittels Positronen-Emissions-Tomographie (PET) ganz neue Möglichkeiten im Management des biochemischen Rezidivs eines primär kurativ behandelten Prostatakarzinoms. Konnte früher allenfalls anhand indirekter Parameter wie initialer Histologie oder Verlauf des Prostata-spezifischen Antigens (PSA) zwischen Lokalrezidiv oder systemischer Erkrankung differenziert werden, so ermöglicht heute etwa das Prostata-spezifische-Membran-Antigen(PSMA)-PET-CT eine gezielte Suche nach der Ursache des wiederansteigenden PSA-Wertes.

Erste retrospektive Serien mit insgesamt etwa 400 Patienten zeigen einen möglichen Benefit der Salvage-Lymphadenektomie bei lymphogener Metastasierung mit karzinomspezifischen Überlebensraten zwischen 75 und 90 Prozent nach fünf Jahren und im Mittel zwischen 20 und 30 Monaten bis zum Beginn einer systemischen Therapie (Heidenreich et al., *Curr Opin Urol* 2016). Ein erstmaliger direkter Vergleich zwischen PSMA- und Cholin-PET-CT zeigte zudem Vorteile für das PSMA-PET-CT mit höherer Genauigkeit im niedrigeren PSA-Bereich (Pfister D et al., *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016).

OP bei Primärmetastasierung

Ein ähnlicher Paradigmenwechsel zeichnet sich beim primär metastasierten Prostatakarzinom ab. Während die Guidelines derzeit im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung zu Beginn lediglich eine systemische Therapie mittels Hormonablation empfehlen, mehren sich die Anhaltspunkte für einen möglichen Vorteil einer zusätzlichen radikalen Prostatektomie oder Radiatio der Prostata. Insbesondere jüngere Patienten mit wenigen Metastasen und initial gutem Ansprechen auf den Hormonentzug scheinen von einer zytoreduktiven Lokaltherapie hinsichtlich Prävention lokaler Komplikation wie Harnverhalt, Makrohämaturie oder Hydronephrose, vielleicht auch hinsicht-

lich Gesamtüberleben zu profitieren. Entsprechende prospektive randomisierte Studien sind unterwegs (Steuber T et al., *Akt Urol* 2016).

Überlebensvorteil durch primäre Chemotherapie

Zur Frage der primären Chemotherapie des metastasierten Prostatakarzinoms liegen mittlerweile drei große Studien (CHAARTED, STAMPEDE und GETUG-AFU 15) vor. Eine nun vorliegende Metaanalyse zeigte einen **signifikanten Überlebensvorteil für Docetaxel zusätzlich zur Hormontherapie im frühen, hormonsensitiven Setting** im Ausmaß einer absoluten Verbesserung des Gesamtüberlebens (OS) nach vier Jahren um etwa zehn Prozent (HR 0,77; 95% CI 0,68–0,87; $p < 0,0001$; Vale CL et al., *Lancet Oncol* 2016).

Nachteile durch aktive Überwachung

Während die Rolle lokaler Therapien in fortgeschrittenen Tumorstadien – zytoreduktive Prostatektomie, Salvage-Lymphadenektomie, Radiatio – eine Neubewertung erfährt, scheint die Bedeutung der primären, aktiven Therapie von Niedrigrisiko-Karzinomen abzunehmen. Gemäß einer rezent publizierten Analyse aus dem schwedischen Krebsregister wurden bereits im Jahr 2014 91 Prozent aller neu diagnostizierten Prostatakarzinome mit Gleason Score 6, PSA $< 10 \text{ ng/ml}$ und geringer Tumorausdehnung in der Stanzbiopsie primär einer Active Surveillance zugeführt (Loeb S et al., *JAMA Oncol* 2016).

Die lange erwarteten Ergebnisse einer groß angelegten, prospektiv, randomisierten Studie zu diesem Thema liegen nun vor. In der britischen ProtecT-Studie wurden Prostatektomie, Bestrahlung und aktive Überwachung bei insgesamt 1.643 Patienten miteinander verglichen (Hamdy FC et al., *N Engl J Med* 2016; siehe auch Seite IV Strahlentherapie). Nach einem für das Prostatakarzinom noch relativ kurzen Beobachtungszeitraum von zehn Jahren unterschieden sich die drei Arme nicht hinsichtlich des primären Endpunktes Prostatakarzinom-assoziierte Mortalität oder des Gesamtüberlebens. **In den sekundären Endpunkten Krankheitsprogression und Auftreten von Metastasen zeigte sich jedoch ein Vorteil sowohl für die Bestrahlung als auch für die radikale Prostatektomie** – zum Preis anhaltender Auswirkungen auf Erektion und Kontinenz. Auffallenderweise wechselten insgesamt etwa 50 Prozent der Patienten unter initial aktiver Überwachung im Verlauf zu einer der aktiven Therapien. <



OA Dr. Armin Henning
Prim. Univ.-Doz. Dr. Michael Rauchenwald (Foto)
Abteilung für Urologie und Andrologie,
Donauspital, SMZ Ost Wien

Blasenkarzinom: Immuntherapie-Zulassungen werden erwartet

Von Dr. Kilian Gust und Univ.-Prof. Dr. Shahrokh F. Shariat

Nach langer Zeit der Stagnation und fehlenden Neuerungen bei der Therapie des fortgeschrittenen und metastasierten Blasenkarzinoms bezog die Immuntherapie im vergangenen Jahr mit den überzeugenden Ergebnissen aus klinischen Studien bei der Behandlung des Blasenkarzinoms Stellung.

PD-L1-Antikörper in den USA zugelassen

Checkpoint-Inhibitoren werden neben einigen anderen Tumorentitäten nun auch beim Blasenkarzinom in klinischen Studien untersucht. Die Hemmung dieser Immun-Checkpoints erfolgt mittels monoklonaler Antikörper, die entweder gegen PD-1 (Pembrolizumab, Nivolumab), PD-L1 (Atezolizumab, Durvalumab, Avelumab) oder CTLA-4 (Ipilimumab, Tremelimumab) gerichtet sind.

Die Ergebnisse der klinischen Studien haben in den USA bereits zu ersten Zulassungen beim fortgeschrittenen Blasenkarzinom geführt. So wurde beispielsweise Atezolizumab beim lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinom bei Patienten zugelassen, deren Erkrankung sich während oder infolge Platin-basierter Chemotherapie verschlechterte. Weiters gewährte die amerikanische Arzneimittelbehörde ein beschleunigtes Review-Verfahren für den Zulassungsantrag von Durvalumab. Zulassungen von Checkpoint-Inhibitoren in Europa und Österreich sind für 2017 zu erwarten.

Insgesamt gute Verträglichkeit

Die einzelnen Immuntherapeutika scheinen neben vergleichbarer Wirksamkeit ein ähnliches Nebenwirkungsprofil zu haben und weisen insgesamt eine gute Verträglichkeit auf. Zudem konnten auch bei Patienten, die keine Cisplatin-basierte Chemotherapie erhalten können, in der Erstlinientherapie respektable Ergebnisse gezeigt werden. Dies spielt insbesondere beim Blasenkarzinom mit einem Erkrankungsgipfel in der achten Lebensdekade eine wichtige Rolle, da viele unserer Patienten verschiedene relevante Vor- und Begleiterkrankungen aufweisen, die eine herkömmliche Chemotherapie nicht zulassen.

Zukünftige Studien

Durch die neuen Immuntherapeutika könnte eine wichtige Lücke in der Behandlung des fortgeschrittenen Harnblasenkarzinoms geschlossen werden. Zudem erwarten wir in der nahen Zukunft mit Spannung weitere Ergebnisse aus Studien, die diese neue Gruppe der Immuntherapeutika nun auch im neoadjuvanten und adjuvanten Setting beim muskelinvasiven Blasenkarzinom wie auch beim nicht muskelinvasiven Blasenkarzinom untersuchen. Die Therapeutika werden aktuell in diversen Kombinationsstudien untersucht, ebenso in Verbindung mit einer Radiotherapie.

Biomarker fehlen weiterhin

Dennoch fehlt weiterhin der ideale Biomarker, um ein Ansprechen auf eine Hemmung der Immun-Checkpoints besser vorherzusagen zu können und die Patienten auszuwählen, welche mit großer Wahrscheinlichkeit auf eine Therapie ansprechen. Die bisherigen Untersuchungen unter Verwendung des PD-L1-Status erwiesen sich als nicht zuverlässig genug, jedoch auch weil Bestimmungsmethoden und Bewertungskriterien sowie das untersuchte Material nicht einheitlich sind. Die Entwicklung eines zuverlässigen prädiktiven Biomarkers wäre ein essenzieller Schritt in Richtung einer zielgerichteten Therapie und würde uns unserem Ziel einer personalisierten Medizin entscheidend näher bringen: dem richtigen Patienten, die richtige Therapie zum richtigen Zeitpunkt zu verabreichen. <

Zusammenfassung

- Nach erfolgreichen Studienergebnissen zu Checkpoint-Inhibitoren beim Blasenkarzinom werden **erste Zulassungen in Österreich für 2017** erwartet. Atezolizumab wurde in den USA bereits zugelassen.
- Bei Blasenkarzinompatienten, die keine Cisplatin-basierte Chemotherapie erhalten können, wurden in der Erstlinientherapie respektable Ergebnisse gezeigt.
- Von der insgesamt guten Verträglichkeit der Checkpoint-Inhibitoren könnten v.a. ältere, komorbide Patienten profitieren.
- Aussagekräftige **prädiktive Biomarker konnten bisher noch nicht** gefunden werden.

Dr. Kilian Gust

Universitätsklinik für Urologie, Wien



Univ.-Prof. Dr. Shahrokh F. Shariat

Vorstand der Universitätsklinik für Urologie, Wien

Hämatoonkologische Neuerungen

Von OÄ Priv.-Doz. Dr. Alexandra Böhm

So wie bereits in den letzten Jahren bestanden auch 2016 die Highlights im Bereich der Hämatoonkologie aus der Immuntherapie sowie aus dem verstärkten Einsatz von Erhaltungstherapien und verbesserter Risikostratifizierung mittels genauerer molekularer Diagnostik, auch im Bereich der minimalen Resterkrankung (MRD).

Chronisch lymphatische Leukämie (CLL)

Die Inhibierung der B-Zell-Signaltransduktion mit Ibrutinib, Idelalisib und Venetoclax hat bereits in den letzten Jahren Einzug in die Behandlung der CLL gefunden. Hier konnten 2016 erste Daten zur sequenziellen Therapie publiziert werden. Ziel des Einsatzes der neuen Substanzen ist unter anderem, ein tieferes Ansprechen zu erreichen, vor allem bei Hochrisikopatienten.

Eine **Interimsanalyse der CLL-M1-Studie hat auch den Einsatz einer Erhaltungstherapie mit Lenalidomid nach einer klassischen Immun-Chemotherapie in der Hochrisikogruppe belegt** (Fink AM et al., ASH 2016, Abstract 229). Ein hohes Risiko wurde definiert über eine MRD-Positivität, del17p- oder TP53-Mutation.

Lymphome

Bei den **lymphoproliferativen Erkrankungen** wird weiterhin der Einsatz der **Chimeric Antigen Receptor T cells (CAR-T-Zellen)** untersucht. Diese Therapie konnte im vergangenen Jahr quer durch alle Entitäten und Indikationen erfolgreich angewendet werden. Bisher gibt es zwar noch keine Ergebnisse aus randomisierten Phase-III-Studien, und das Management der Nebenwirkungen muss noch optimiert werden, aber in naher Zukunft wird diese Art der Immuntherapie zu einem breiteren Einsatz kommen. Beim **therapiebedürftigen, follikulären Lymphom** hat die **GALLIUM-Studie eine Überlegenheit des neuen CD20-Antikörpers Obinutuzumab gegenüber Rituximab**, jeweils in Kombination mit Chemotherapie, gezeigt (Marcus R et al., ASH 2016, Abstract 6).

Die LyMa-Studie ergab eine signifikante **Verlängerung des progressionsfreien Überlebens nach vier Jahren mit einer Rituximab-Erhaltungstherapie** nach einer autologen Stammzelltransplantation bei jüngeren Patienten mit einem **Mantelzell-Lymphom** (Le Gouill S et al., ASH 2016, Abstract 145). In manchen Zentren wurde diese Behandlung bereits so durchgeführt und kann jetzt mit diesen Ergebnissen zum Standard werden. **Beim refraktären bzw. rezidierten Morbus Hodgkin** kommen weiterhin Checkpoint-Inhibitoren und der CD30-Antikörper Brentuximab Vedotin zum Einsatz.

Akute Leukämien

Zu akuten Leukämien wurden **Updates der WHO-Klassifikationen und der European-LeukemiaNet-Kriterien** publiziert. Darüber hinaus gibt es einige neue interessante Antikörper wie

z.B. das CD33-Konjugat Vadastuximab Tailirin, das gemeinsam mit der Induktionschemotherapie nach dem 3+7-Schema (drei Tage Anthrazyklin überlappend mit sieben Tagen AraC) zu einem verbesserten und v.a. schnelleren und tieferen Ansprechen bei Patienten mit akuter myeloischer Leukämie (AML) über 65 Jahren führt.

Der **Einsatz von Tyrosinkinasehemmern (z.B. Sorafenib, FLT3-Inhibitoren)** wurde in zahlreichen Studien untersucht. Es ist daher zu erwarten, dass diese Substanzen in den nächsten Jahren in die Standardbehandlung integriert werden, und zwar als Monosubstanzen bei refraktären bzw. rezidierten Patienten sowie in der Erhaltungstherapie bei Hochrisikopatienten.

Highlights in der Behandlung der akuten lymphatischen Leukämie sind weiterhin der bispezifische **CD3/19-Antikörper Blinatumomab** und das neue **CD22-Antikörper-Konjugat Inotuzumab Ozogamicin**.

Myeloproliferative Erkrankungen/Myelodysplastische Syndrome (MDS)

Die Ergebnisse der EURO-SKI-Studie belegen, dass bei der chronisch myeloischen Leukämie unter bestimmten Voraussetzungen – insbesondere einem tiefen molekularen Ansprechen und engmaschiger Überwachung – die Behandlung mit Imatinib gestoppt werden kann (Richter J et al., EHA 2016, Abstract S145).

Bei der Behandlung von MDS-Patienten wurden zusätzlich zu den hypomethylierenden Therapien zuletzt keine neuen Substanzen zugelassen. Vielversprechende Daten zum hämatologischen Ansprechen wurden aber aus Studien mit dem neuen IDH2-Inhibitor AG-221 gezeigt sowie mit den Checkpoint-Inhibitoren Nivolumab und Ipilimumab.

Für Patienten mit **High-risk-Myelofibrose** wurden 2016 gute Daten zur Kombination von Azacitidin und Ruxolitinib präsentiert.

Multipl. Myelom

Beim multiplen Myelom wurde in mehreren Studien der Einsatz von **Lenalidomid in der Erhaltungstherapie gut belegt** – zumindest im Sinne einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens..

Der CD38-Antikörper **Daratumumab** wurde **rezent zugelassen** und auch bereits in der subkutanen Gabe untersucht. Vielversprechende Daten gibt es auch zu Selinexor, einem oralen XPO1-Inhibitor, und zu Venetoclax, v.a. bei Patienten, die bereits mehrere Vorthapien hatten. <



OÄ Priv.-Doz. Dr. Alexandra Böhm

1. Interne Abteilung

Krankenhaus der Elisabethinen, Linz