



AkdÄ Fortbildungstag



Berlin - 11.03.2023

**Was gibt es Neues
In der Onkologie ?**

Sebastian Fetscher

Klinik für Innere Medizin III
Hämatologie, Onkologie, Immunologie und Palliativmedizin
Sana Kliniken GmbH Lübeck



Interessenkonflikte

Keine

Aufbau

- **Kasuistik**
- **Fortschritt in der Hämatologie & Onkologie**
- **Vier Beispiele für diesen Fortschritt**
- **Von gut über mittelgut zu schlecht**
- **Exkurs: Die rationale Pharmakotherapie und ihre Feinde**
- **Zusammenfassung**

Kasuistik – Epikrise #1

- PF *1977, Grundschullehrerin, eine Tochter *2006
 - **11/11 ED Mammakarzinom im Alter von 34 Jahren (1)**
 - **12/11 Operation: ypT2 G3 pN0 L0 V0**
 - **ER/PR+, Ki67 80%**
 - **01/12 Adjuvante Therapie: Adnektomie, Tamoxifen**
-
- **05/20 ZNS-Metastase #1 > Chirurgische Resektion (2)**
Abdominelle LAP 2 x 2 cm
Mediastinale LAP 5 x 4 cm
Nebennierenbefall rechts 6 x 7 cm, links 2 x 2 cm
 - **06/20 Therapie mit PARP-Inhibitor Olaparib**
 - **09/20 ZNS-Metastase #2 > Stereotaktische XRT (3)**

Epikrise

- **11/20 NN-Metastase links > Bx: PDL-1+ (!)**
- **12/20 Chemoimmuntherapie: Carboplatin & Atezolizumab**
- **04/21 Subtotale Stenose OL-Bronchus links > Bx: ROS-1+ (4)**
- **04/21 Bronchoskopie Rekanalisierung und Kryoptherapie**
- **04/21 Systemtherapie: ROS-1-Inhibitor Crizotinib (bis 06/22)**
- **05/21 Systemtherapie: PDL-1-AK Nivolumab (bis heute)**
- **07/21 Verschluss OL-Bronchus links > Rekanalisation (5)**
- **07/21 Kreislaufstillstand, Tako-Tsubo-Kardiomyopathie (6)**
- **07/21 Stereotaktische XRT OL-Bronchus**
- **03/22 Präzisions-XRT mesenteriale LK**
- **03/23 CR, keine Beschwerden, berufstätig**



Kasuistik – „learning points“

- **„Never change a winning team – however: if the tumor changes its biology and behavior, you must change and individualize your treatment accordingly – if you can !“**
- **„Never make a prognosis as long as you are not sure of what the future will bring.“**
- **„The treatment of metastatic disease is the ultimate challenge for the art of interdisciplinary skill.“**
- **„The more instruments you have, the longer you can make the music sing, even after your first instruments are broken...“**

Ursachen des Fortschritts in der Hämatologie und Onkologie

- **Der Unterschied zwischen der gesunden Zelle und der Tumorzelle wird auf immer neuen Ebenen verstanden und identifiziert**
- **Die molekularen Mechanismen mit denen die Tumorzelle ihr Überleben absichert werden immer besser verstanden**
- **Tumorerkrankungen werden zunehmend weniger organspezifisch oder histologisch definiert, sondern durch spezifische Überlebens/Treibermechanismen**
- **Tumortherapien orientieren sich zunehmend mehr an den molekulare identifizierten neuen „Targets“ und weniger an traditionellen Klassifikationen oder „Entitäten“**
- **Tumorerkrankungen einzelner Patienten werden zunehmend als Ausprägungen eines Tumortyps individualisiert untersucht und personalisiert behandelt („molekulares Tumorboard/MTB“)**

1973-2023: 50 Jahre Fortschritt in der Hämatologie und Onkologie

Ein gutes Beispiel:

> CLL

Zwei mittelgute Beispiele:

> NSCLC

> AML

Ein schlechtes Beispiel:

> Pankreaskarzinom

Systematik bei Vorstellung der Beispiele:

- > Epidemiologische Bilanz der Behandlungsfortschritte
- > Besseres Krankheitsverständnis (Pathophysiologie)
- > Bessere Behandlungsverfahren (vor allem in der Pharmakologie)
- > Aktuelle Therapiestandards - Algorithmen
- > Behandlungserfolge: Ursachen und Hindernisse

Exkurs:

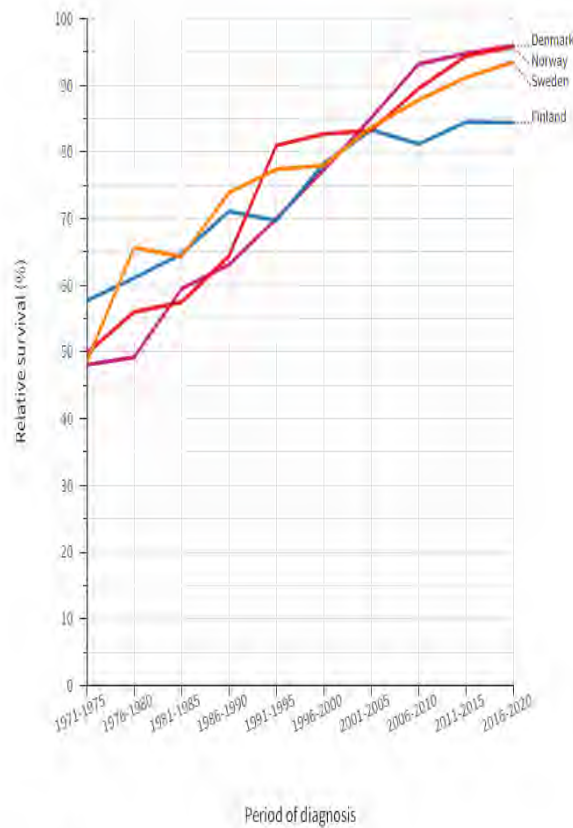
Die rationale Pharmakotherapie und ihre Feinde

Gutes Beispiel: B-CLL

5-year age-standardised relative survival (%), Females

Chronic lymphatic leukaemias

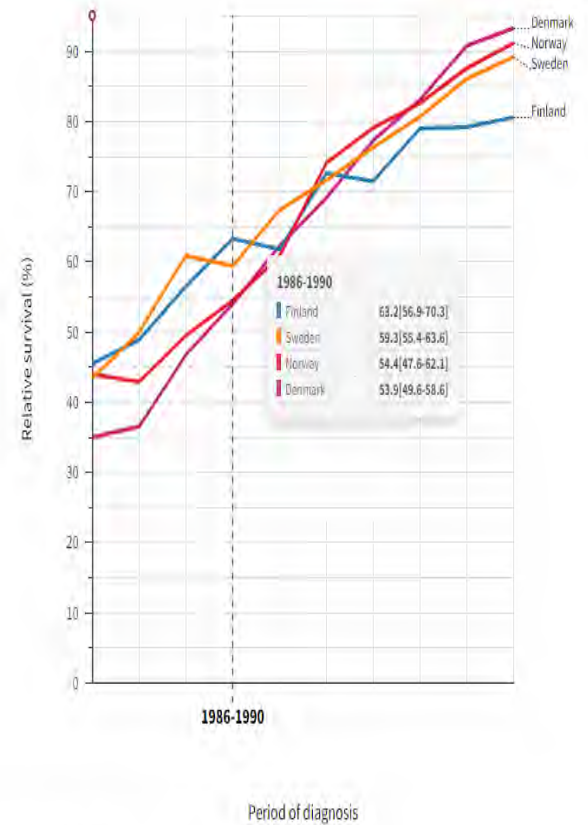
Denmark - Finland - Iceland - Norway - Sweden



5-year age-standardised relative survival (%), Males

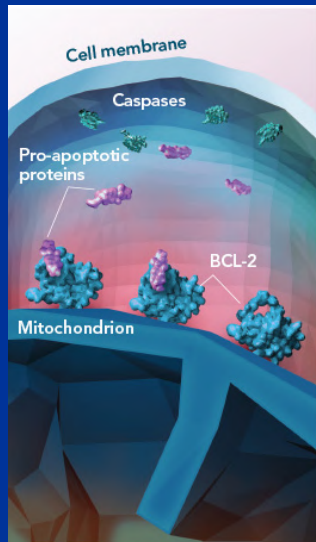
Chronic lymphatic leukaemias

Denmark - Finland - Iceland - Norway - Sweden

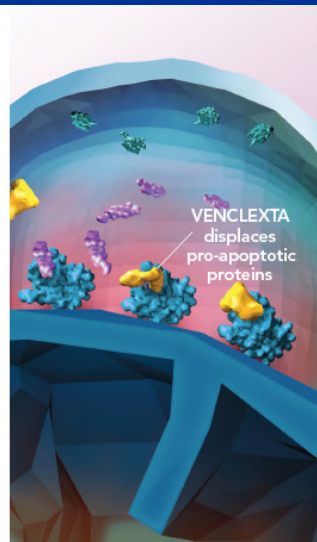


B-CLL – Pathomechanismus

- > bcl-2
- > CD20
- > bruton-kinase
- > PI3K
- > Apoptose-Regulation (programmierter Zelltod)
- > B-Zell-Antigen > humorale Immunantwort
- > Phosphoryliert Proteine > Tyrosinkinase (B-Z)
- > Intrazelluläre Signaltransduktion > Zellzyklus Regulation > Proliferation > Inaktivierung



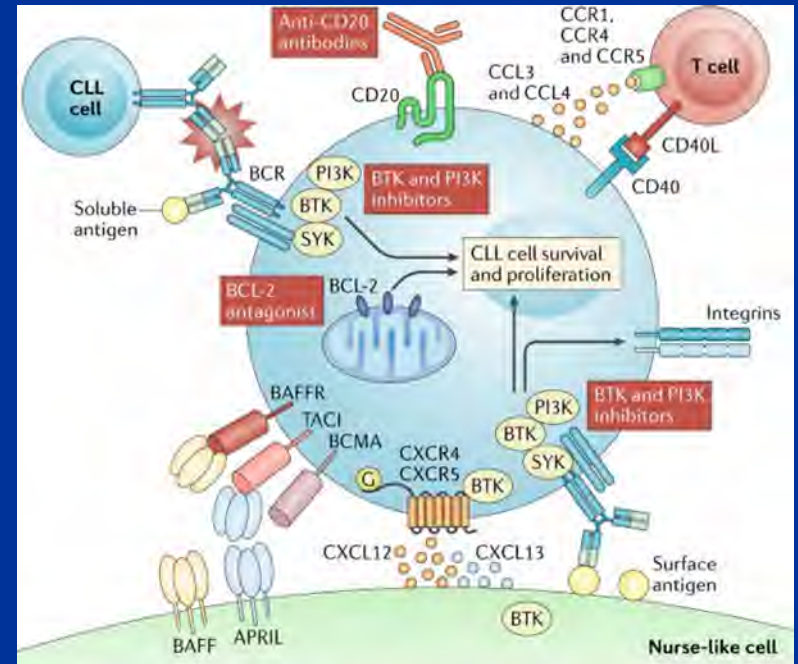
1. Overexpressed BCL-2 allows CLL cells to evade apoptosis by sequestering pro-apoptotic proteins



2. VENCLEXTA selectively binds to BCL-2, displacing pro-apoptotic proteins

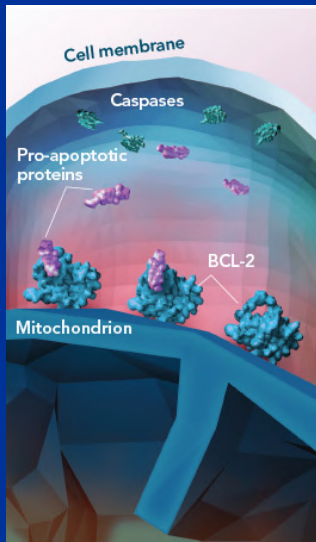


3. These pro-apoptotic proteins trigger the cascade of events that leads to apoptosis

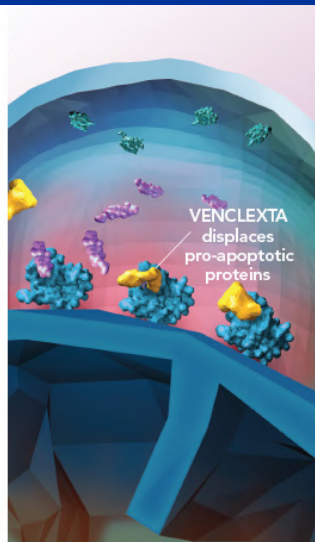


B-CLL – Therapeutische Innovationen

- > bcl-2
- > CD20
- > bruton-kinase
- > PI3K-delta
- > Zytostatika
- > Venetoclax
- > Rituximab, Obinutuzumab
- > Ibrutinib, Acalabrutinib, Zanubrutinib
- > Idelalisib
- > Bendamustin, Chlorambucil



1. Overexpressed BCL-2 allows CLL cells to evade apoptosis by sequestering pro-apoptotic proteins

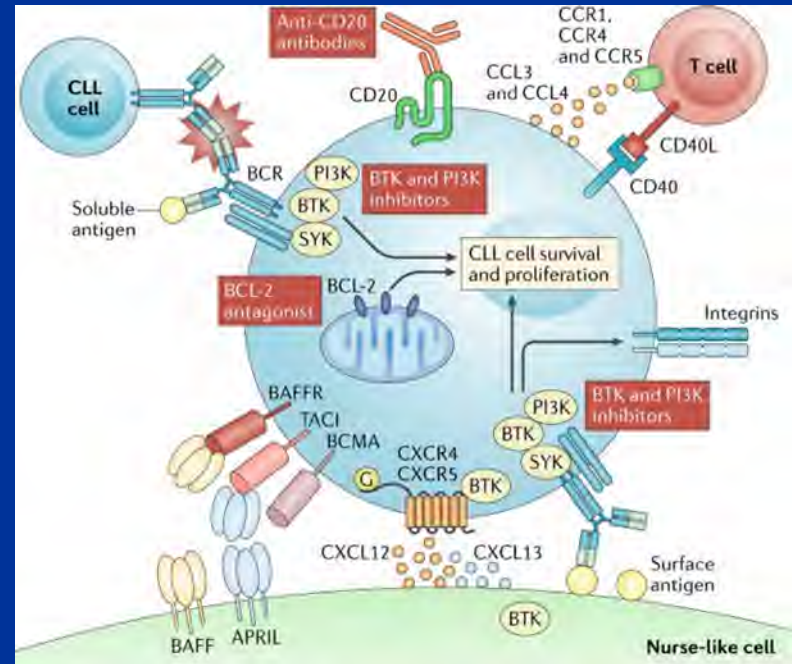


2. VENCLEXTA selectively binds to BCL-2, displacing pro-apoptotic proteins

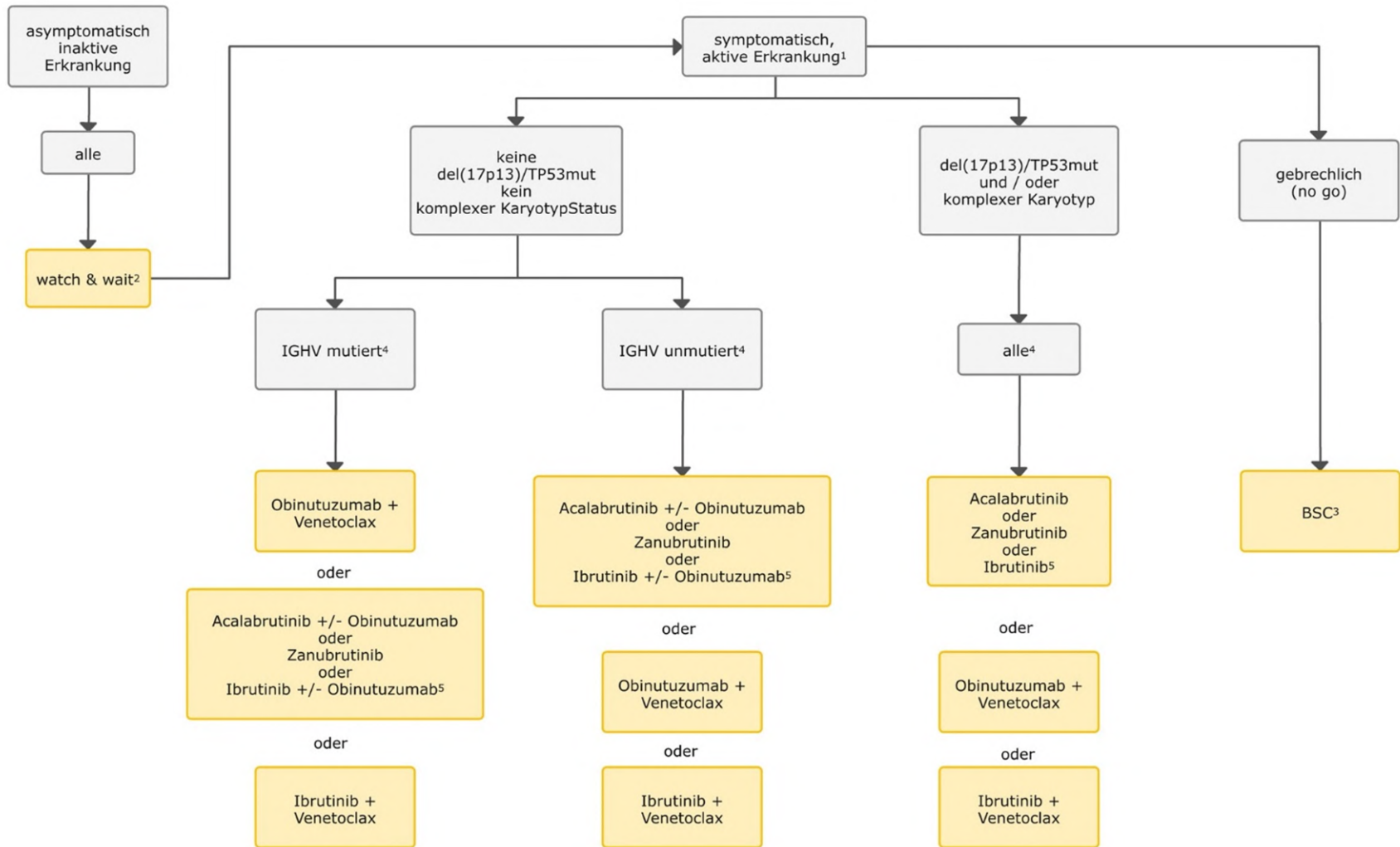


3. These pro-apoptotic proteins trigger the cascade of events that leads to apoptosis

Based on preclinical studies.

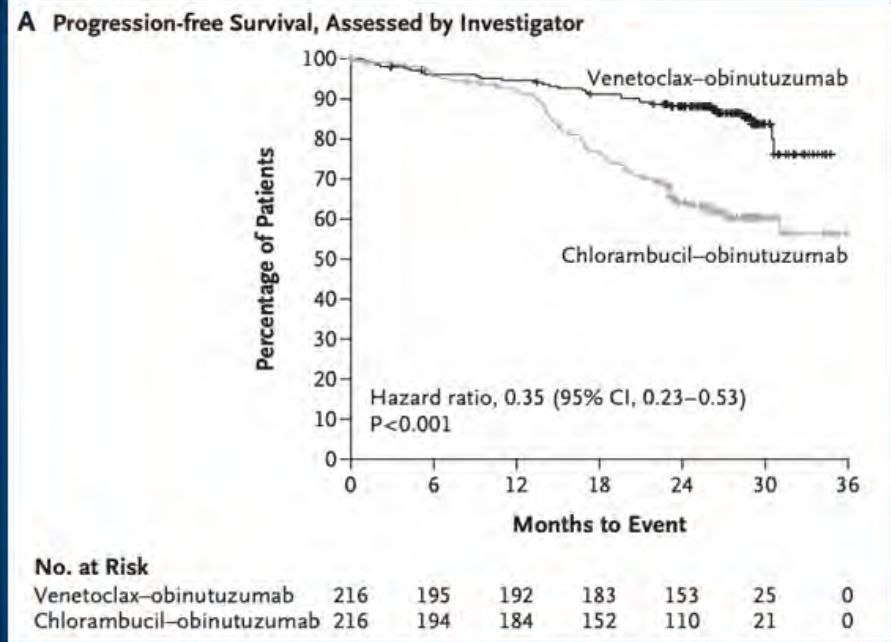
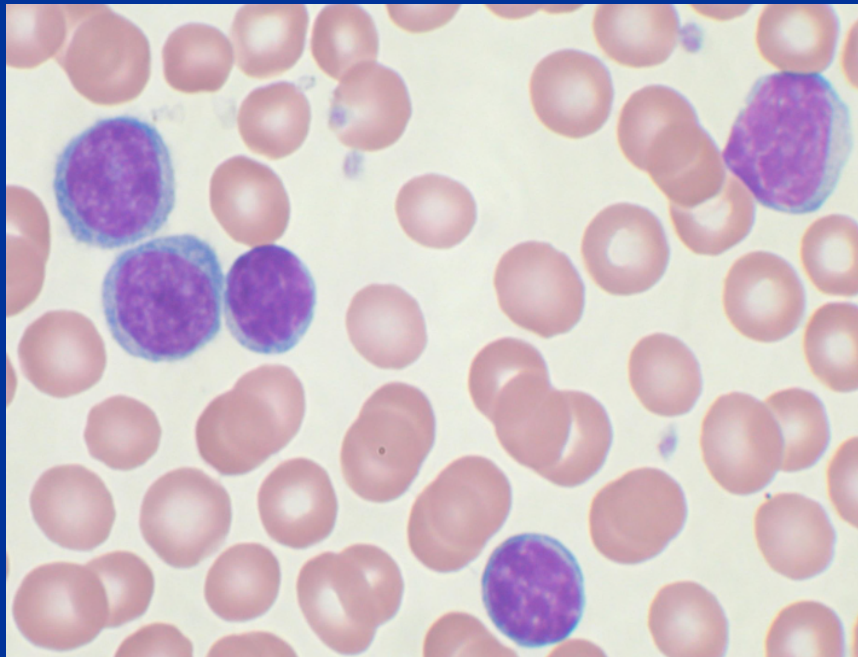


B-CLL – Therapiestandards



B-CLL – Gründe für den Erfolg

- Besseres Verständnis der Krankheitsbiologie
- Neue wirksamere Medikationen
- Spezifischere Wirkungsmechanismen
- Bessere Beherrschung der Nebenwirkungen
- Bessere Kontrolle der minimalen Resterkrankung
- Entwicklung einer zeitlich limitierten Therapie

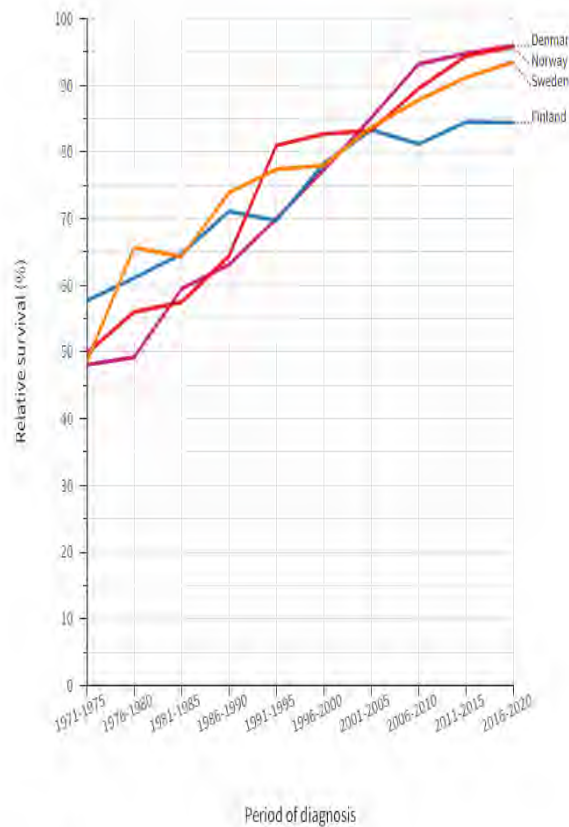


Gutes Beispiel: B-CLL

5-year age-standardised relative survival (%), Females

Chronic lymphatic leukaemias

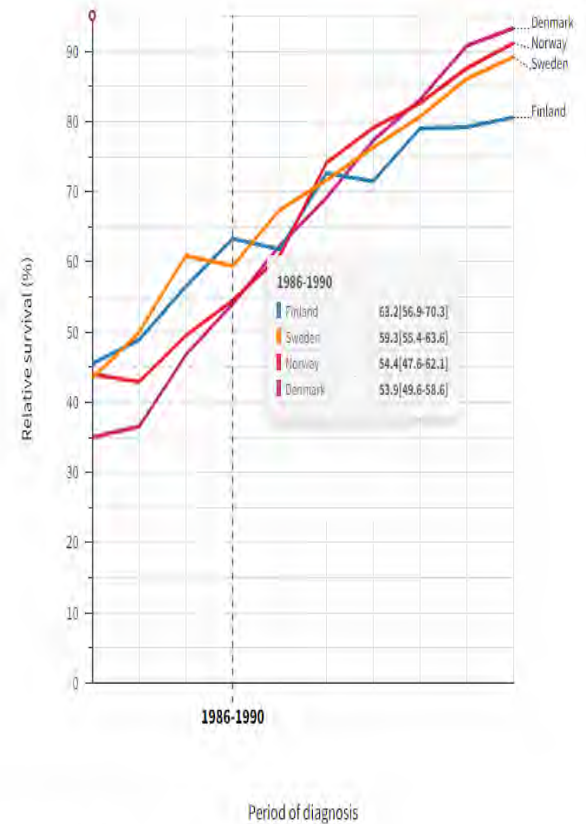
Denmark - Finland - Iceland - Norway - Sweden



5-year age-standardised relative survival (%), Males

Chronic lymphatic leukaemias

Denmark - Finland - Iceland - Norway - Sweden

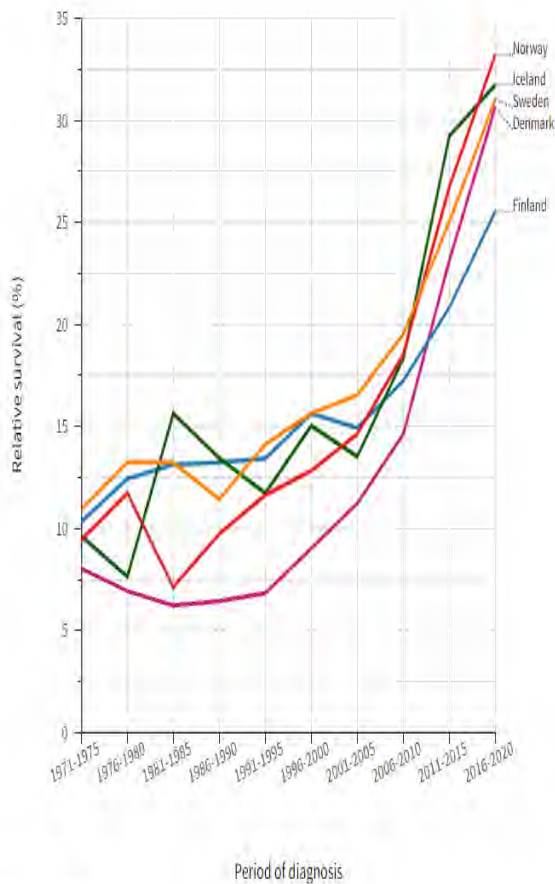


Mittelgutes Beispiel #1: NSCLC

5-year age-standardised relative survival (%), Females

Lung

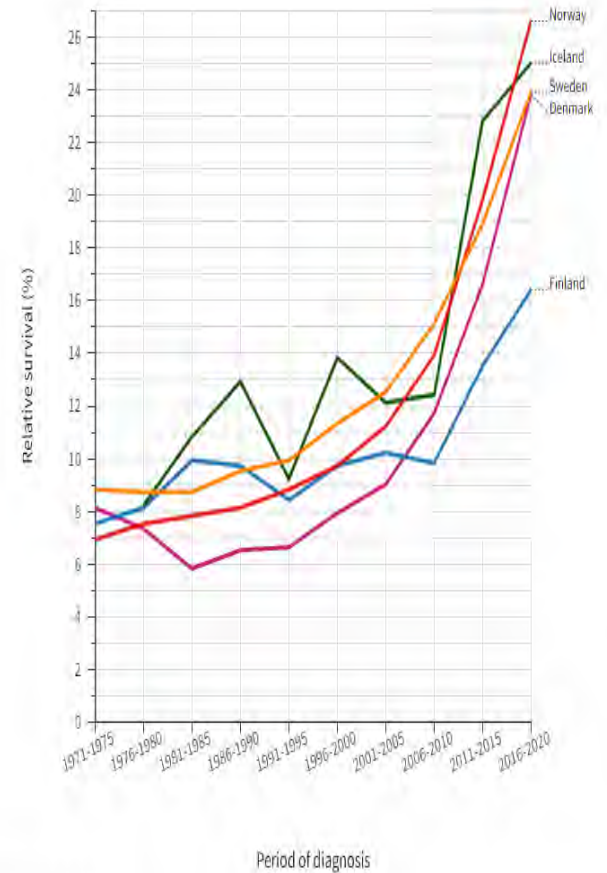
Denmark - Finland - Iceland - Norway - Sweden



5-year age-standardised relative survival (%), Males

Lung

Denmark - Finland - Iceland - Norway - Sweden

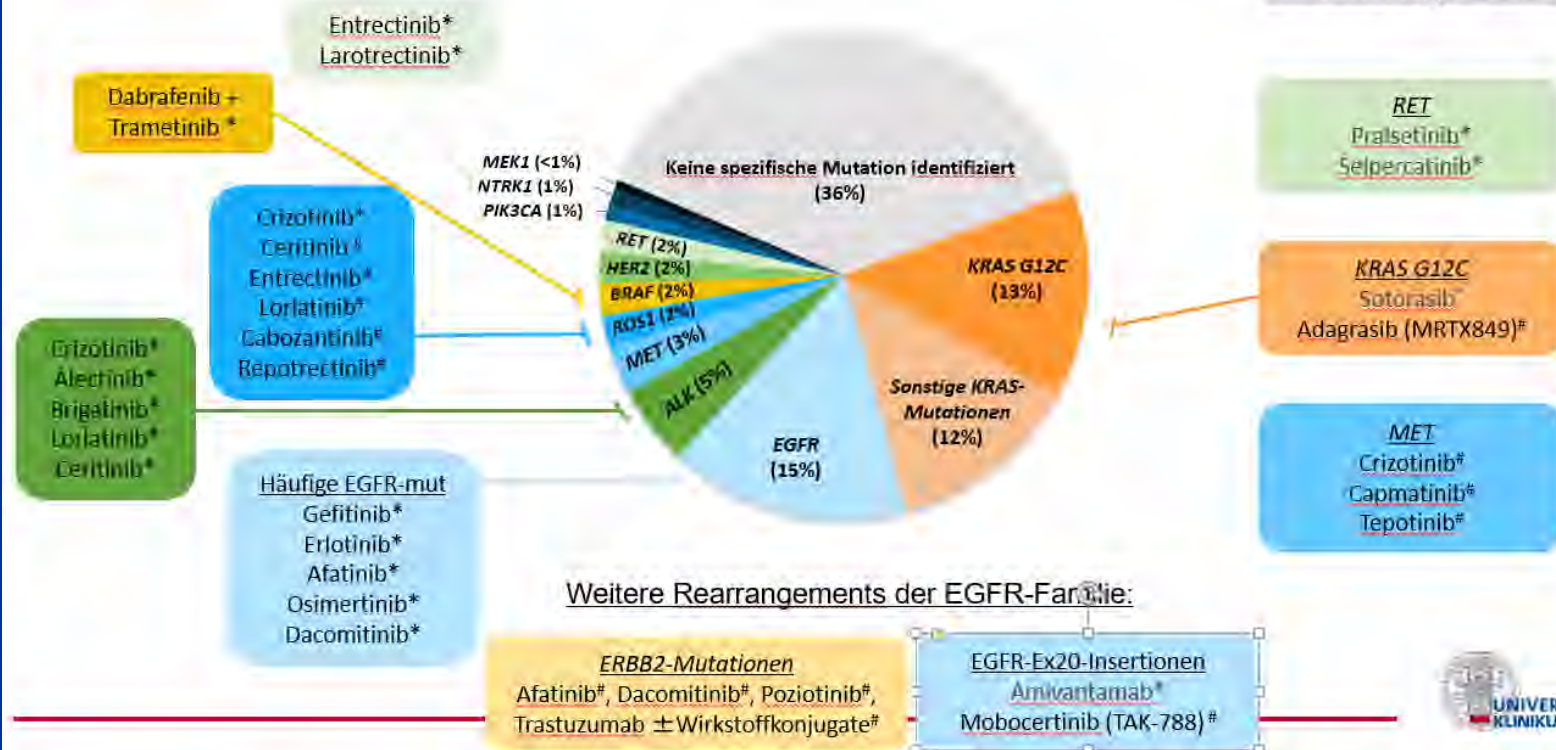


NSCLC – Pathomechanismen

> EGFR & ALK/ROS & MK & PDL-1

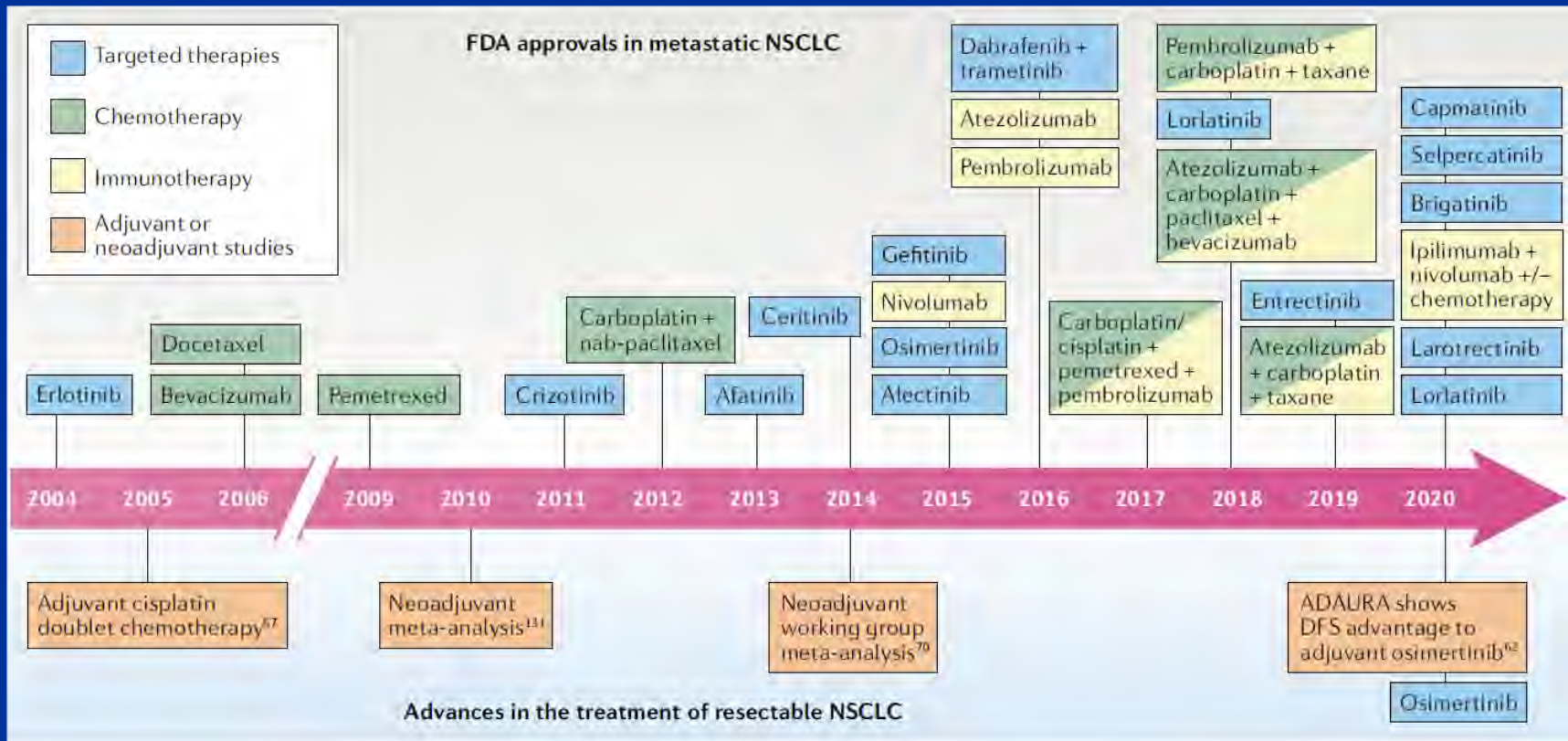
Verfügbare gezielte Therapien beim NSCLC Stand Februar 2022

In Europa:
* zugelassen
nicht zugelassen

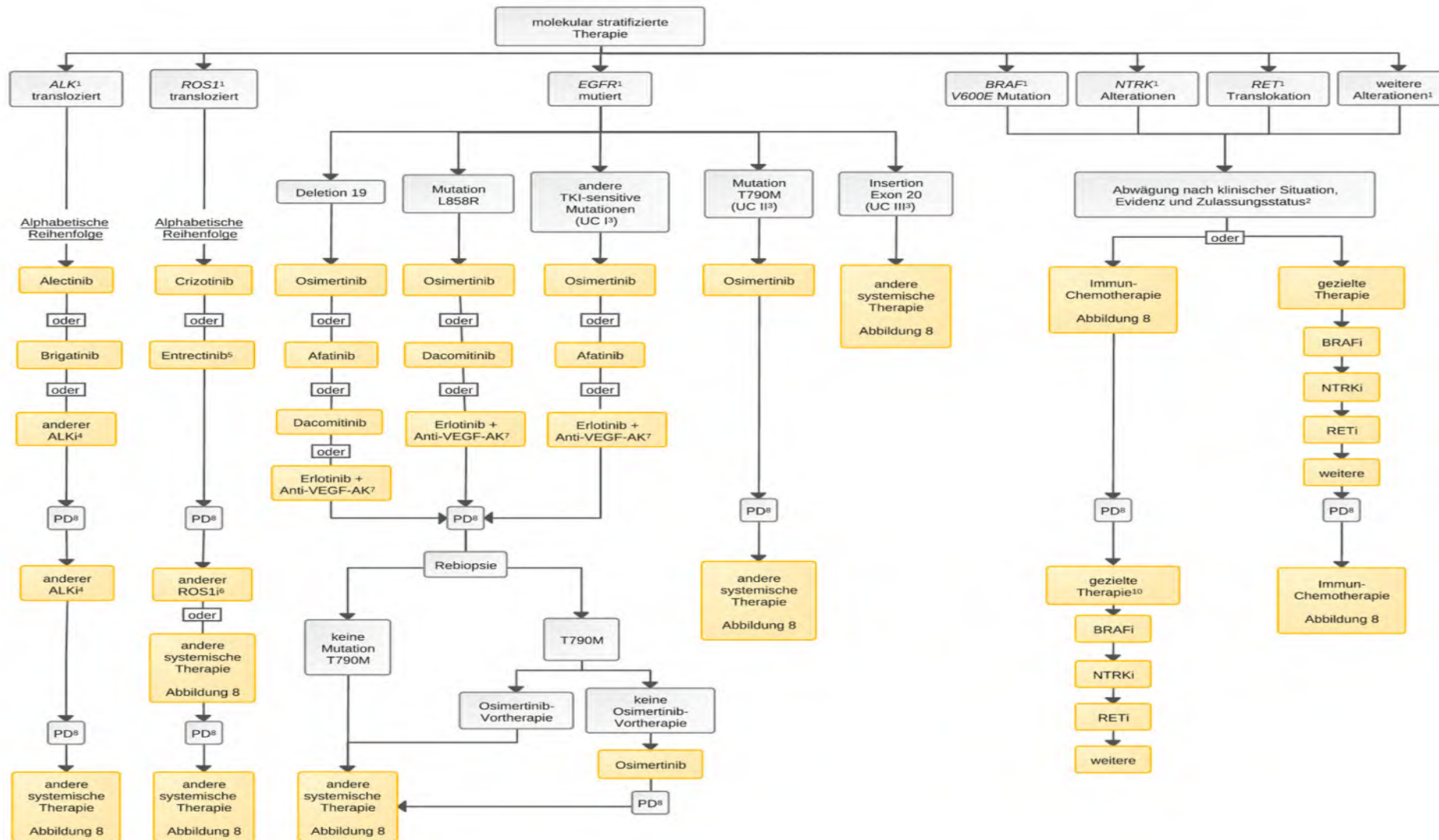


NSCLC – Therapeutische Innovationen

- > EGFR
- > ALK/ROS
- > MK
- > PDL-1
- > Erlotinib,
- > Critotinib
- > Osimertinib
- > Pembrolizumab, Nivolumab

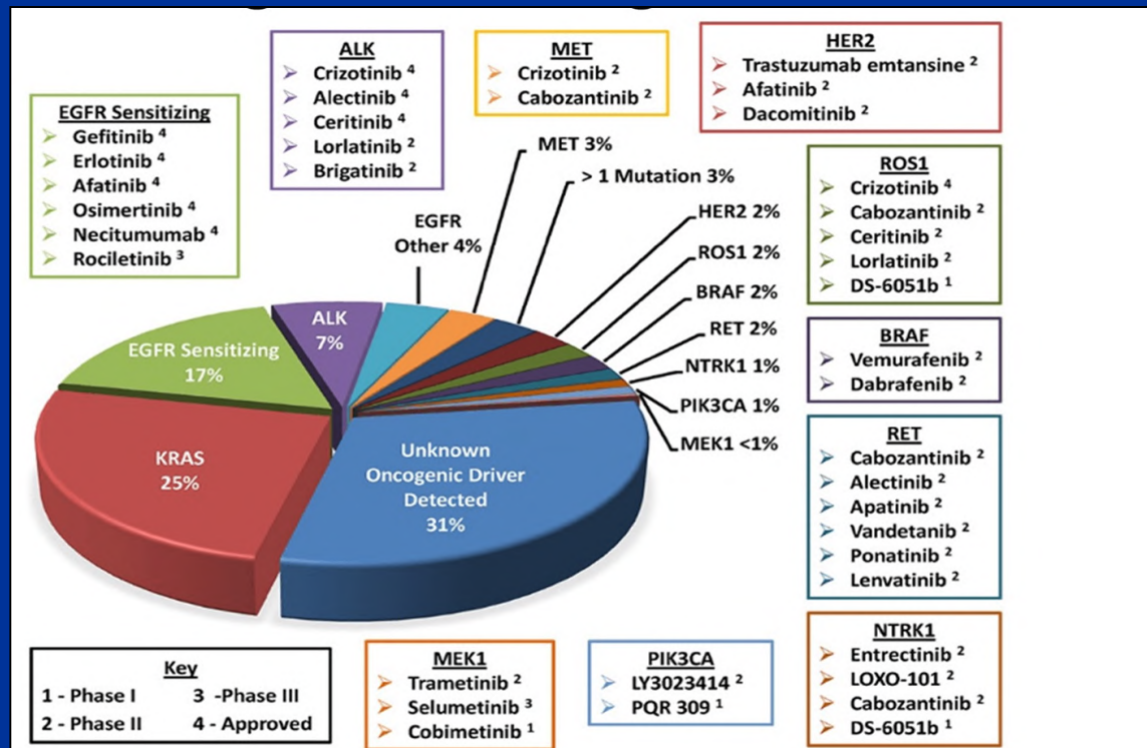


NSCLC – Therapiestandards



NSCLC – Gründe für den 35%-Erfolg

- > Besseres Verständnis der Krankheitsbiologie
- > Neue wirksamere Medikationen und Wirkstoffklassen
- > Aber:
- > Mehrheit der Patienten entwickelt eine Therapieresistenz
- > Die Komorbidität beim NSCLC hat eigene prognostische Relevanz

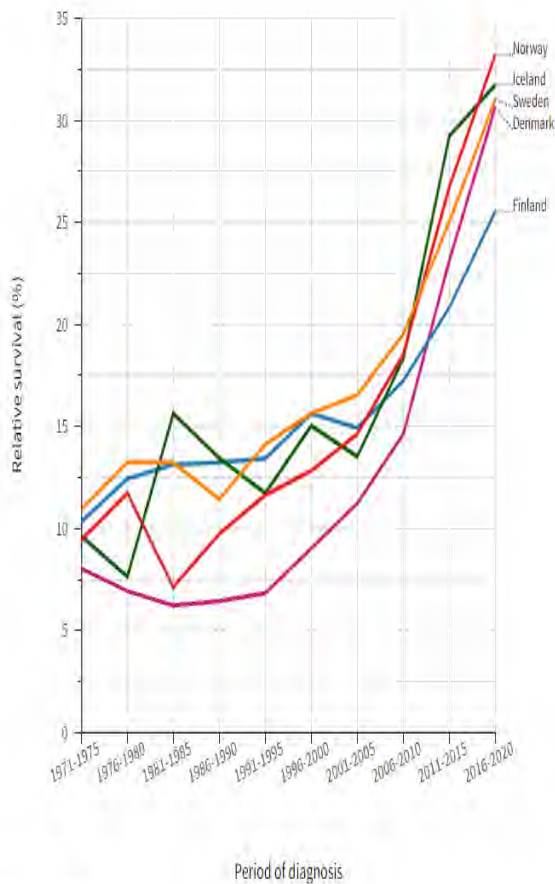


Mittelgutes Beispiel #1: NSCLC

5-year age-standardised relative survival (%), Females

Lung

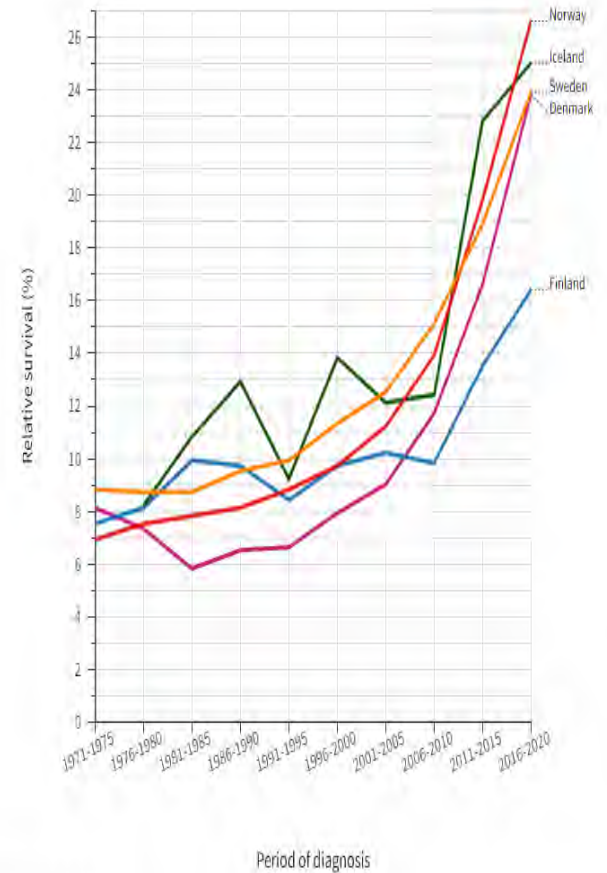
Denmark - Finland - Iceland - Norway - Sweden



5-year age-standardised relative survival (%), Males

Lung

Denmark - Finland - Iceland - Norway - Sweden

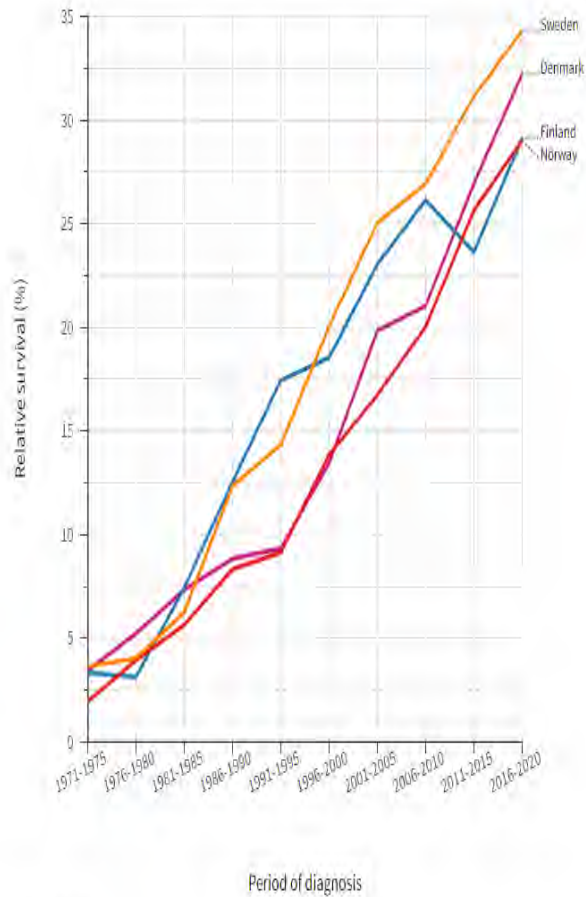


Mittelgutes Beispiel #2: AML

5-year age-standardised relative survival (%), Females

Acute myeloid leukaemias

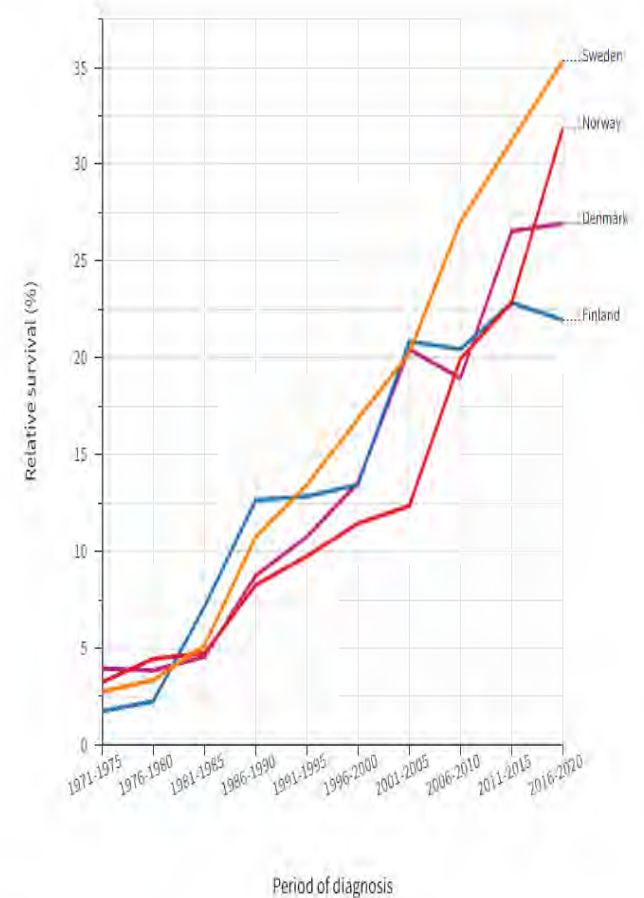
Denmark - Finland - Iceland - Norway - Sweden



5-year age-standardised relative survival (%), Males

Acute myeloid leukaemias

Denmark - Finland - Iceland - Norway - Sweden



AML – Pathomechanismen

- > Bedeutung der Zytogenetik und Molekulargenetik für die Prognose
- > Anpassung der Therapie an das individuelle genetische Profil
- > Günstige Aberrationen: t(8;21)(q22;q22); RUNX1- RUNX1T1; inv(16)(p13.1q22) oder t(16;16)(p13.1;q22); CBFB-MYH11, Mutiertes NPM1 ohne FLT3-ITD oder mit FLT3-ITDniedrig; Biallelisch mutiertes CEBPA t 8;21
- > Ausnahme-Erkrankung: Akute Promyelozyten-Leukämie
- > Biologisch heterogene Erkrankung mit über 40 verschiedenen Risikoprofilen auf Basis der Diagnostik bei Erstdiagnose
- > Diese Risikoprofile können sich unter der Therapie wesentlich verändern, in der Regel zu prognostisch schlechteren Formen

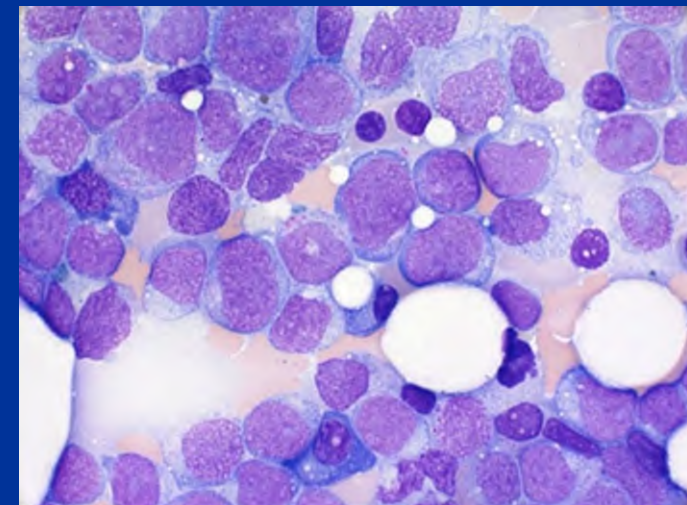
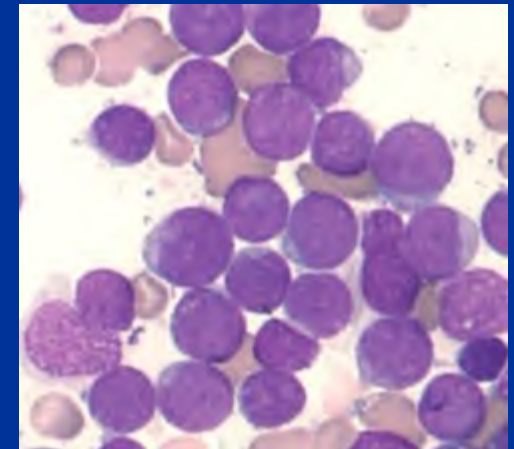
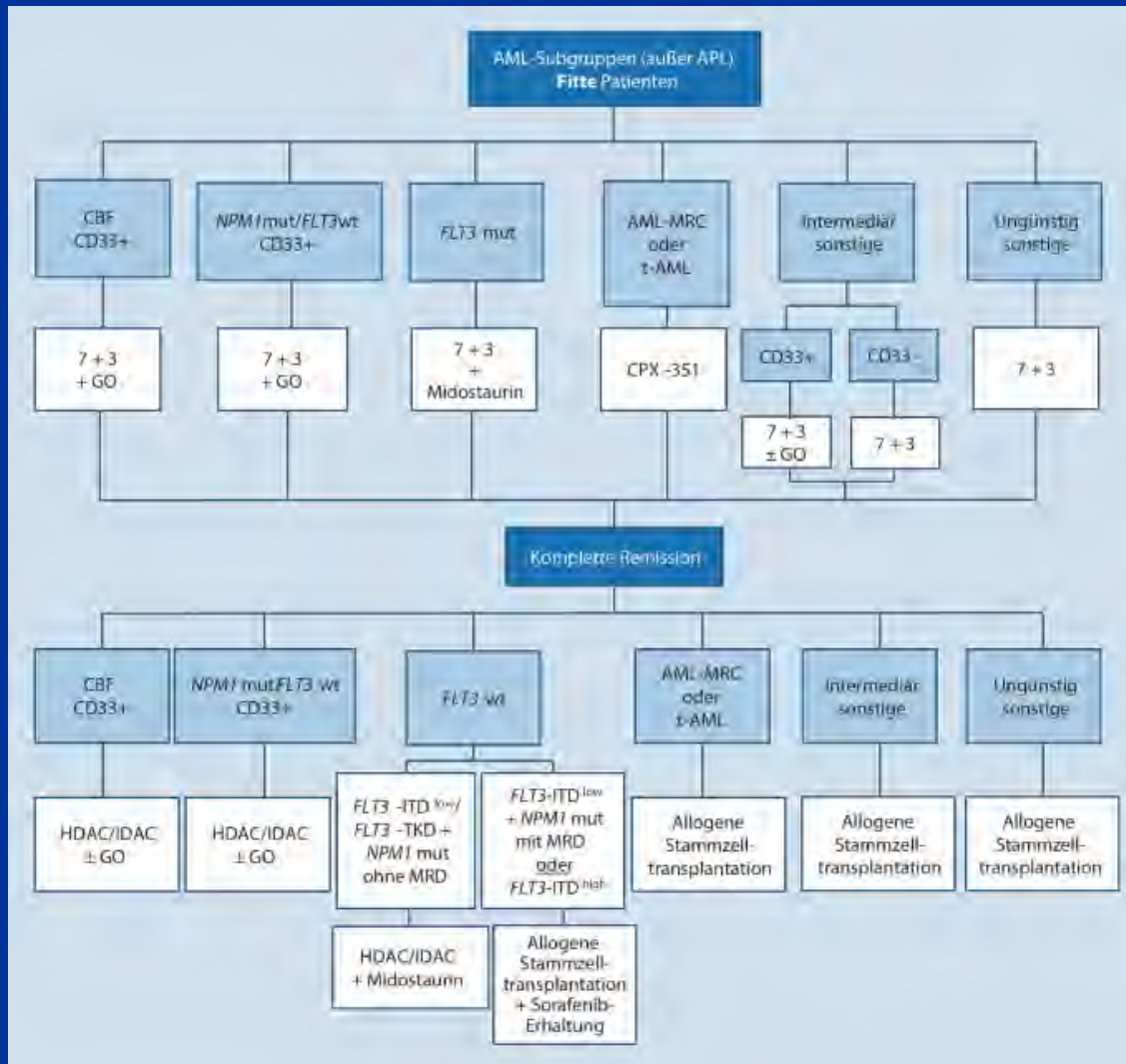
AML – Therapeutische Innovationen

- > Therapiegrundlage seit etwa 1970: ARA-C und Anthracycline > klassische zytostatische Kombinations-Chemotherapie

Verbesserungen in den letzten 20 Jahren:

- > CD33-positive Core-Binding-Factor-AML (CBF-AML)
 - CD33-positive NPM1-Mutation bei FLT3wt
 - CD33-positiv mit biallelischer CEBPA Mutation
 - > Hinzunahme von Gemtuzumab Ozogamicin (GO)
- > FLT3-ITD oder FLT3-TKD-Mutation
 - > ab Tag 8-21 der Induktionstherapie Midostaurin/Geltiritinib
- > AML/MDS und therapieassoziierte AML (t-AML) > „fit-adverse-risk“
 - > CPX-351 (liposomale Formulierung Cytarabin und Daunorubicin)
- > Ältere Patienten > Azacytidin und Venetoclax
- > Therapie der APL mit Arsen-Trioxid und All-Trans-Retinolsäure

AML – Therapiestandards



AML – Hindernisse für den Erfolg

Eigenschaften der Leukämie:

- > Wenig neue wirksamere Medikationen
- > Hohe Zahl von malignen Zellen (2.500 ml/2.5 kg)
- > Extreme Mutationsfähigkeit der malignen Zellen
- > Überleben einzelner maligner Zellen in „Nischen“
- > Begrenzte Wirkung des „graft-versus-leukemia-effects“ (30-50%)

Eigenschaften der Patienten:

- > Prognose immer noch abhängig vom Lebensalter:
 - > Ältere Patienten mit mehr Aberrationen und MDS
 - > Viele AML-Patienten können nicht intensiv therapiert werden
 - > Patienten > 60 Jahre (66%) werden eher zu selten allogenen stammzelltransplantiert (etwa 10-12%) > Ziel 20 – 50 %

Zusammenfassung:

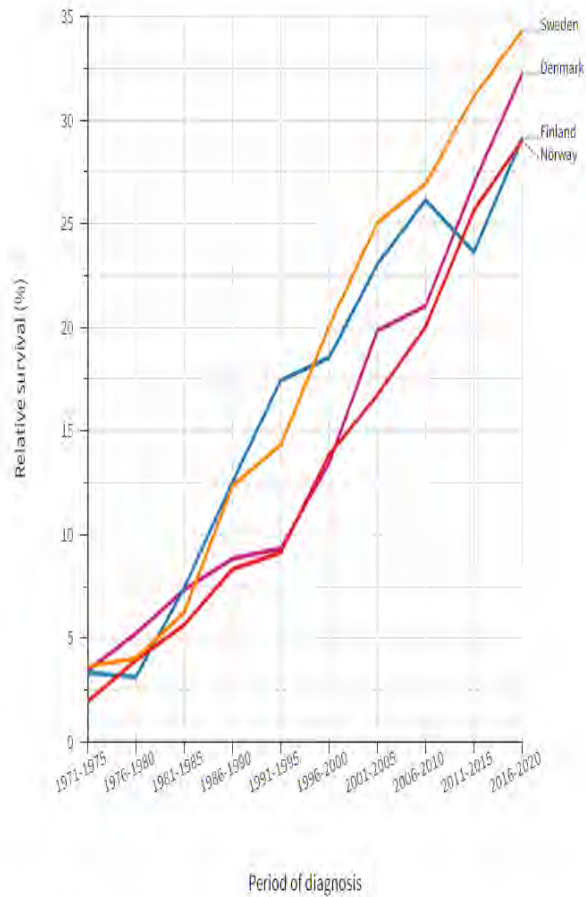
Alle die Prognose aktuell noch limitierenden Faktoren sind „in Arbeit“

Mittelgutes Beispiel #2: AML

5-year age-standardised relative survival (%), Females

Acute myeloid leukaemias

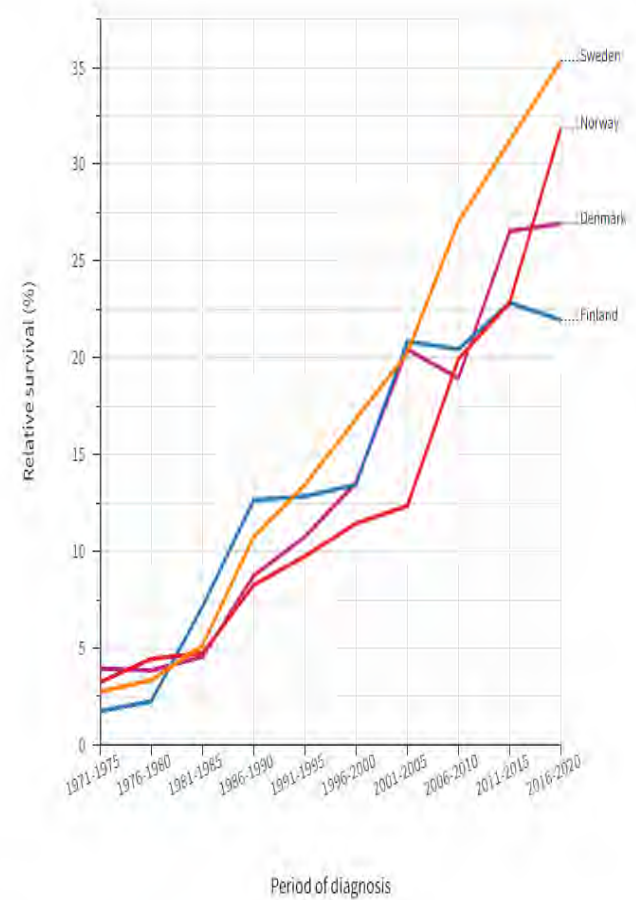
Denmark - Finland - Iceland - Norway - Sweden



5-year age-standardised relative survival (%), Males

Acute myeloid leukaemias

Denmark - Finland - Iceland - Norway - Sweden

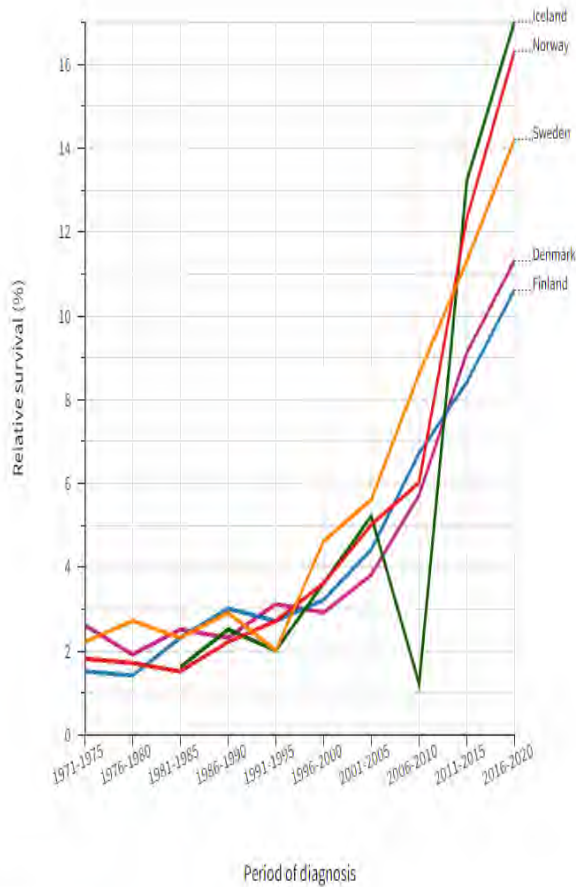


Schlechtes Beispiel # Pankreaskarzinom

5-year age-standardised relative survival (%), Males

Pancreas

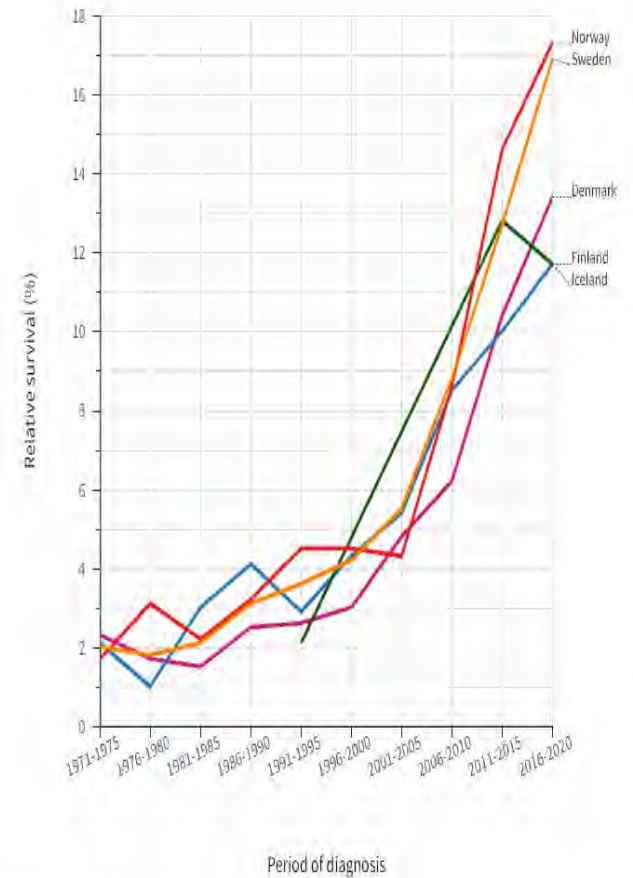
Denmark - Finland - Iceland - Norway - Sweden



5-year age-standardised relative survival (%), Females

Pancreas

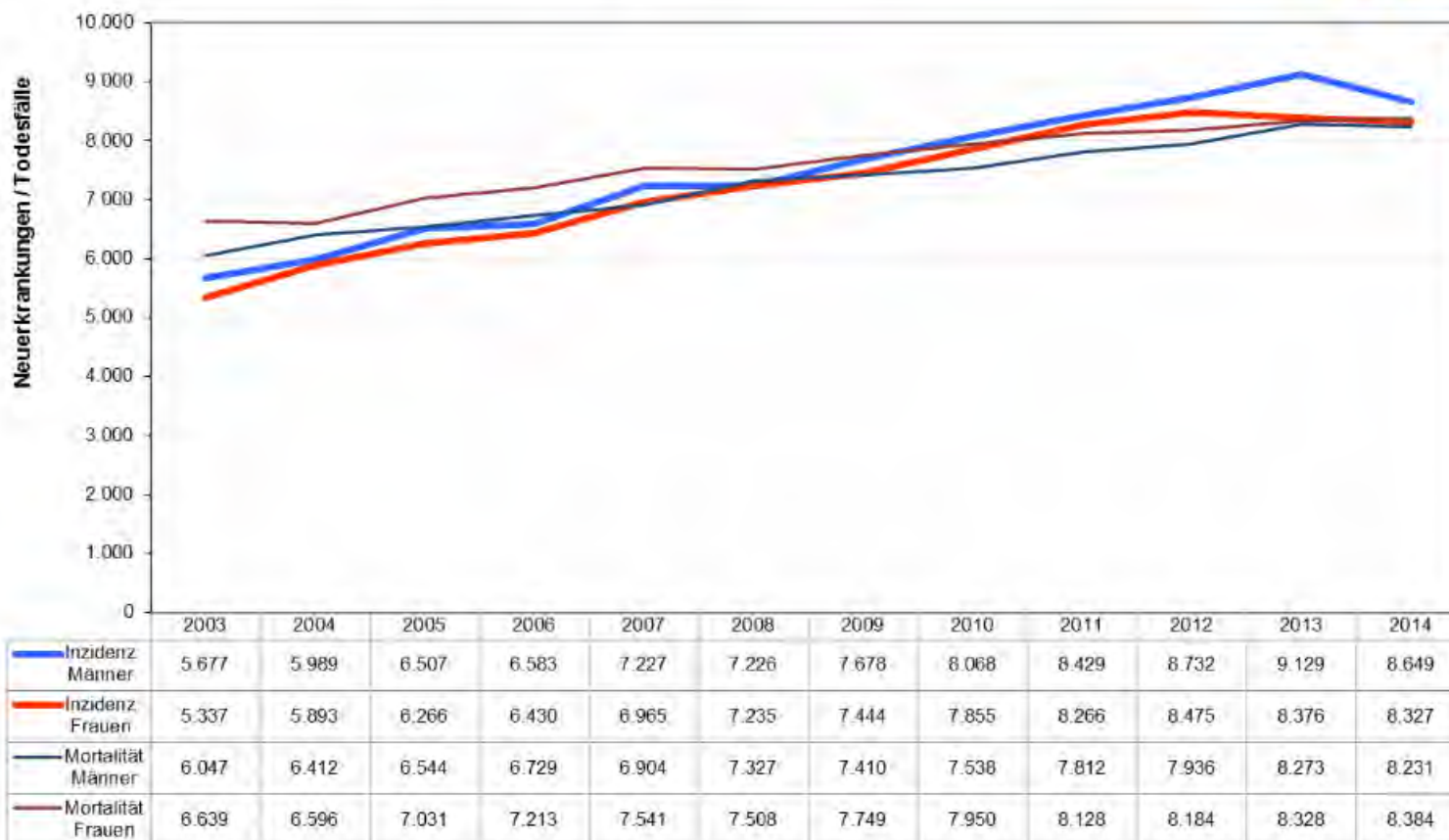
Denmark - Finland - Iceland - Norway - Sweden



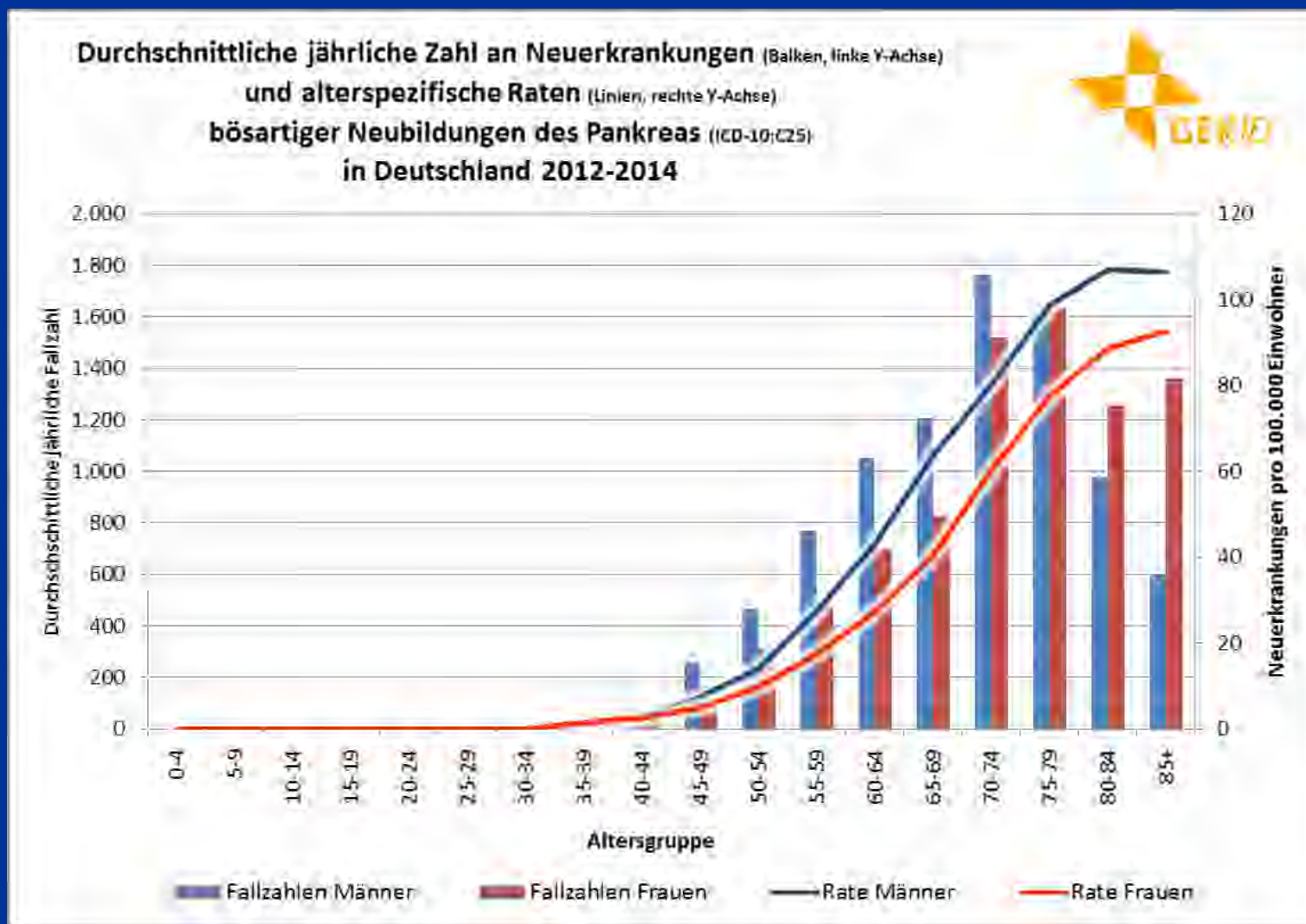
Schlechtes Beispiel # Pankreaskarzinom

Inzidenz und Mortalität bösartiger Neubildungen des Pankreas

(ICD-10: C25, Neuerkrankungen / Todesfälle)

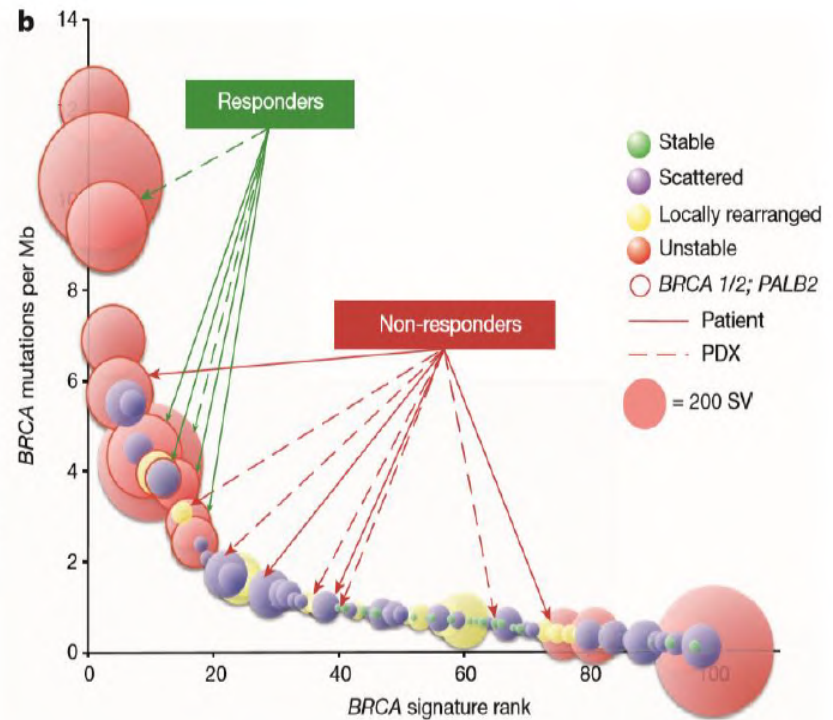
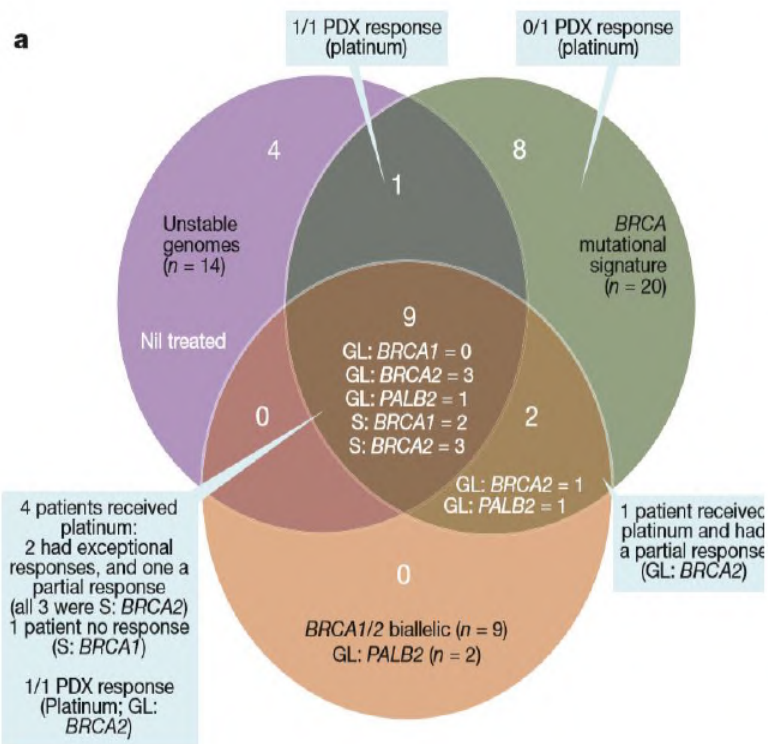


Schlechtes Beispiel # Pankreaskarzinom



PC – Pathomechanismus

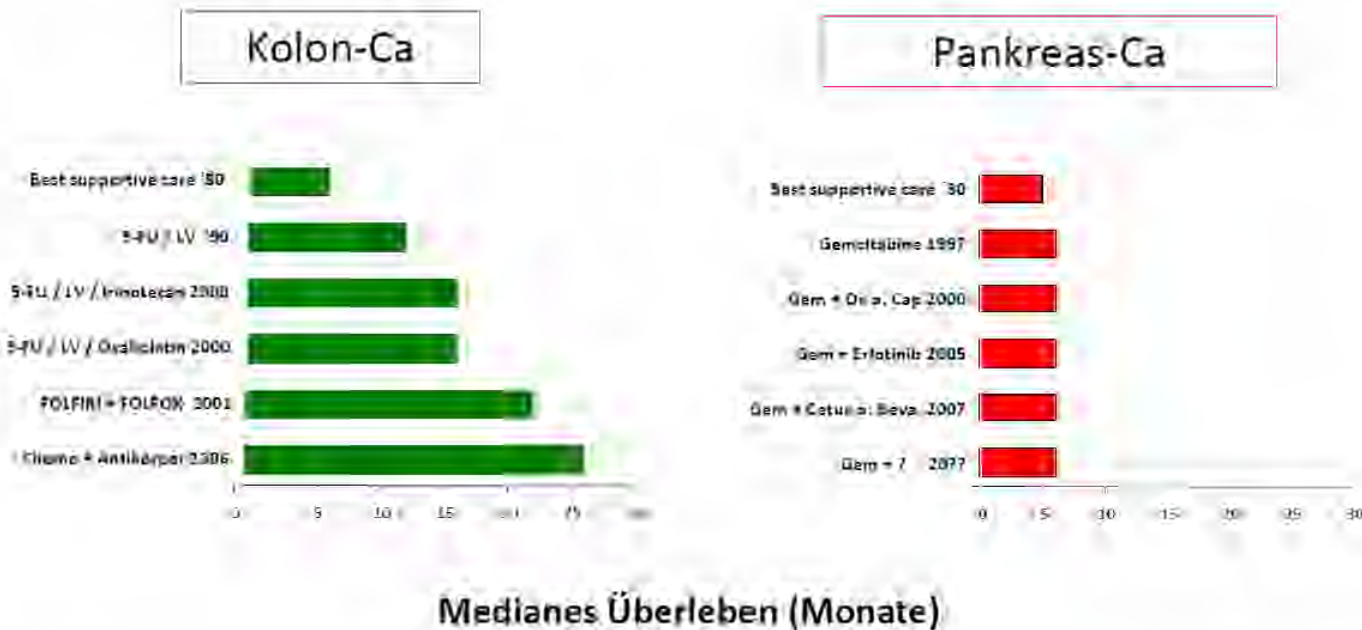
Pankreaskarzinom – Instabil + BRCA Mutation



PC – Therapeutische Innovationen

F-5U, Gemcitabine, Oxaliplatin, Irinotecan, Cetuximab, Bevacizumab...

Chemoresistenz beim Pankreaskarzinom



PC – Therapiestandards

Abbildung 4: Therapiestruktur beim Adenokarzinom des Pankreas



Legende:

¹ AZ – Allgemeinzustand; ² R - Klassifikation des Zustands nach chirurgischer Resektion des Primärtumors; ³ BSC - Best Supportive Care

Abbildung 5: Algorithmus für die palliative medikamentöse Tumorthherapie



Legende:

¹ AZ – Allgemeinzustand; ² medikamentöse Tumorthherapie; BSC – Best Supportive Care; FOLFIRINOX – 5Fluorouracil, Folinsäure, Irinotecan, Oxaliplatin, nab-Paclitaxel – an Albumin-Nanopartikel gebundenes Paclitaxel, nab-Irinotecan – nanoliposomales Irinotecan, OFF - 5Fluorouracil, Folinsäure, Oxaliplatin; ³ nur bei Patienten in gutem AZ; ⁴ BSC – Best Supportive Care; ⁵ bei Auftreten von Rash ist die Fortsetzung einer Therapie mit Eritotinib sinnvoll;

Pankreas-Karzinom

Gründe für den unvollständigen Erfolg

- > Die chirurgische Therapie ist weitestgehend optimiert
- > Die neo-adjuvante & adjuvante Therapie leistet bisher nur bei einem Teil der Patienten einen relevanten Beitrag zur kurativen Therapie
- > Es gibt wenig neue wirksamere Medikamente, die Systemtherapie ist immer noch zu > 90% zytotoxisch
- > Spezifische Wirkungsmechanismen sind selten (MSI-high, PDL-1+) anwendbar, die Immuntherapie bleibt eine Ausnahmeindikation
- > Das Pankreas-Stroma („inflammatorisch heiß, immunologisch kalt“) wird noch zu wenig verstanden
- > Stammzellcharakter der Tumorzelle („stemness“)
- > Typischerweise besteht eine ihrerseits limitierende Komorbidität
- > Es gibt keine wirksame Früherkennung
- > Die Therapie dieser Erkrankung sollte in großen Zentren stattfinden !

PS

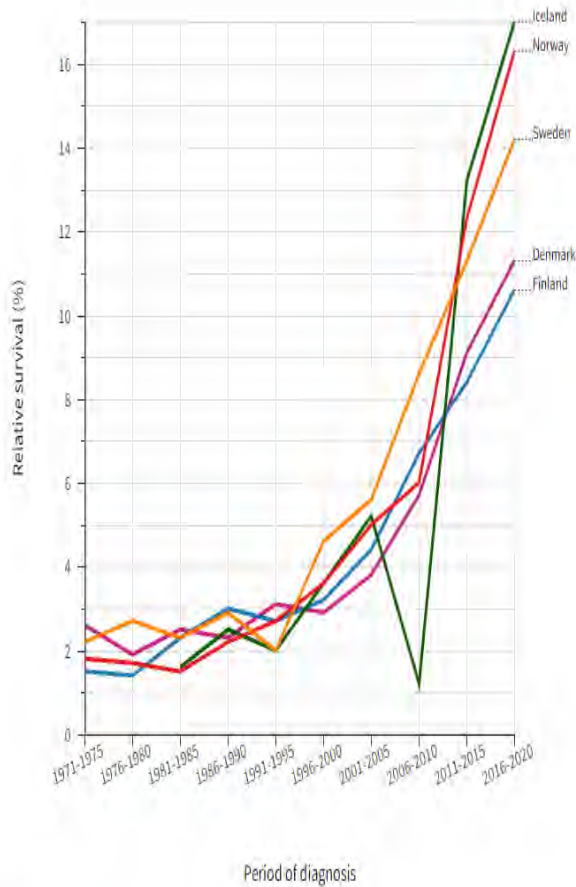
- > An großen Zentren werden bis zu 15% der Patienten im „Frühstadium“ operiert (IPMN)

Schlechtes Beispiel # Pankreaskarzinom

5-year age-standardised relative survival (%), Males

Pancreas

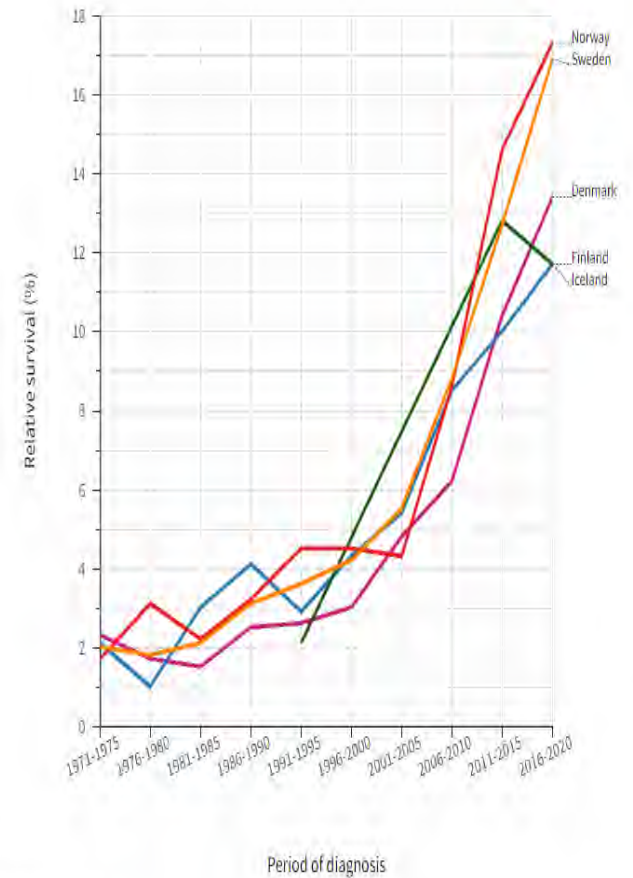
Denmark - Finland - Iceland - Norway - Sweden



5-year age-standardised relative survival (%), Females

Pancreas

Denmark - Finland - Iceland - Norway - Sweden



Exkurs: Rationale Pharmakotherapie in der Hämatologie und Onkologie

Erz-Feind einer rationalen Pharmakotherapie in der Tumormedizin:
Das Studiendesign (!) (MME)

- > Akademische Verwertbarkeit (MPU) & Marketingerfolg (MMU) zählen
- > Alle Aspekte der Medikamentenentwicklung und ihrer Publikation sind betroffen: Dosierung, Patientenzahl, Ausschlußkriterien, Endpunkte, Nachbeobachtungszeit, Patientenzahl, Randomisierung

Preisentwicklungen Onkologika

- Zunahme Zulassungen von Onkologika
- Umsatzstärkste Arzneimittelgruppe
 - 2014: 3/30 umsatzstärkste patentgeschützte Arzneimittel
 - 2020: 9/20 umsatzstärkste patentgeschützt Arzneimittel
- «financial toxicity»
- Von 240 Beschlüssen des G-BA: ca 50% Zusatznutzen nicht belegt oder nicht quantifizierbar
- «Evidenzlücke» zum Zeitpunkt Zulassung
- Verschärfung durch beschleunigte Zulassungen, orphan drugs
- F&E Kosten & Fortschritte in der Medizin



Zusammenfassung

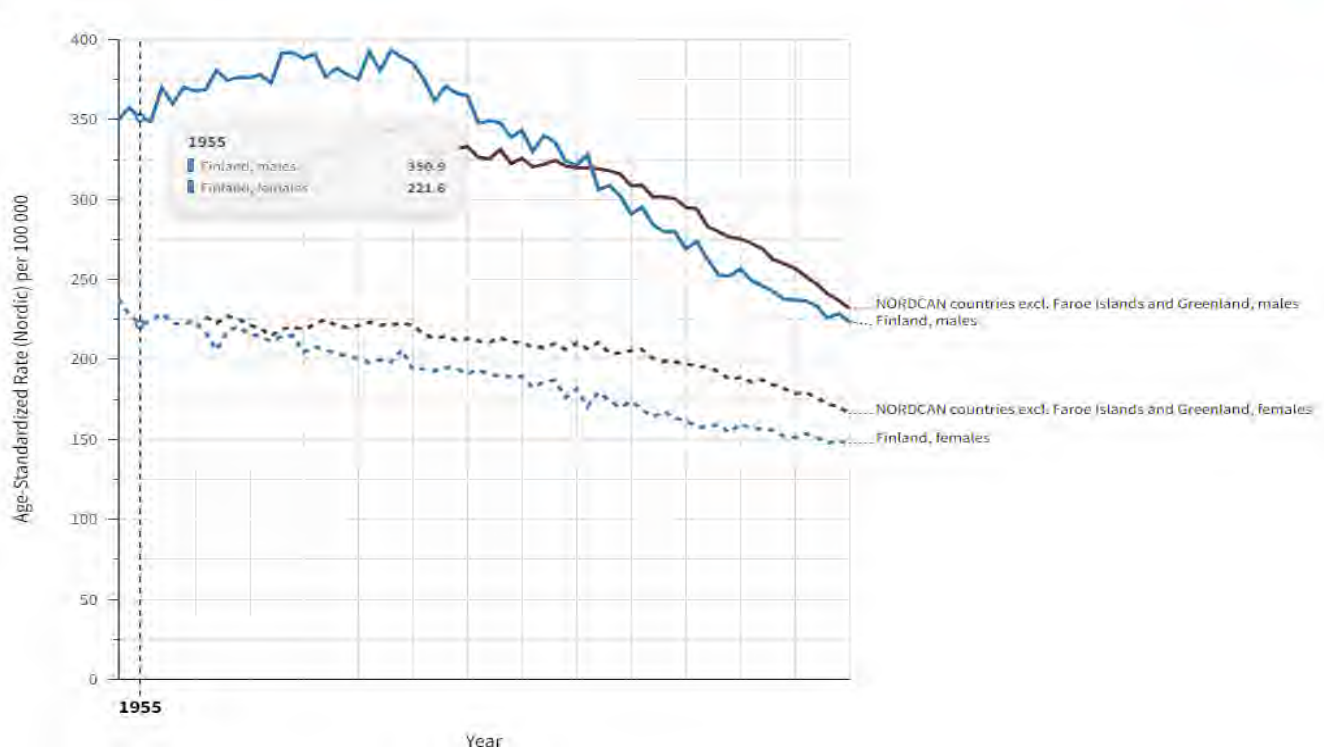
Todesfälle an Krebserkrankungen Berlin/Jahr (4.000.000 Einwohner)

	Männer	Frauen	Ingesamt	Delta
1976	15.680	09.240	24.920	
2020	08.920	06.600	15.520	- 9.400

Age-Standardized Rate (Nordic) per 100 000 , Mortality, Males and Females

All sites

NORDCAN countries excl. Faroe Islands and Greenland - Finland



Schluss: die zwei wichtigsten ärztlichen Eigenschaften

DEMUT (ICH-TUGEND)

> „L‘humilite est la gloire des tous les vertus“

„Es gibt fast kein menschliches Handeln oder Denken, das durch Demut nicht besser (und durch Arroganz nicht schlechter) wird“

EMPATHIE (DU-TUGEND)

> „L‘empathie est la gloire des tous les vertus“

„Es gibt fast nichts, das durch Empathie nicht besser und durch unzureichendes Einfühlungsvermögen nicht schlechter wird“

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit

