

Deutschsprachige-Europäische Schule für Onkologie (deso) in St. Gallen

28. Ärzte-Fortbildungskurs – deso

Vom 22.-24. Februar 2018 fand bereits zum 28. Mal in St. Gallen der traditionelle Ärzte-Fortbildungskurs in klinischer Onkologie statt. Prof. Dr. med. Christoph Driessen und Prof. Dr. med. Ulrich Güller stellen schon die 3. Generation von St. Galler Organisatoren. In seiner Begrüßungsrede hob Prof. Driessen die 3 Ziele des Kurses hervor: Präsentation eines Updates zur klinischen Onkologie, angeregte Diskussionen mit Raum für ketzerische Fragestellungen und schliesslich Interaktion mit den Kollegen. Der Kurs erfüllte diese Zielsetzungen einmal mehr in hervorragender Art und Weise.

Comprehensive Cancer Centers – ein «Muss» für die Schweiz?

Im Referat von Prof. Dr. med. Christoph Driessen standen Themen wie die heutigen und zukünftigen medizinischen Herausforderungen von Krebserkrankungen neben der Comprehensive Cancer Center (CCC)-Welle im Zentrum. Woher kommt diese Welle, wie sieht sie aus und was bringt sie, was ist auf Schweizer Verhältnisse übertragbar und was nicht und wie könnte eine Struktur für die Zukunft aussehen? In der Schweiz werden jährlich 37 000 neue Krebspatienten gezählt, es ereignen sich 16 000 krebsbedingte Todesfälle pro Jahr (ein Viertel aller Todesfälle überhaupt), ein Drittel aller Personen erkranken an Krebs und Krebs ist die häufigste Todesursache der unter 75-Jährigen, so der Referent. Die Herausforderungen für die Zukunft liegen in der Tatsache, dass sich die Zahl der onkologischen Erkrankungen bis ins Jahr 2030 verdoppeln wird, dass aber weder die personellen noch die finanziellen Ressourcen in entsprechender Weise wachsen werden.



Prof. C. Driessen

Ein weiteres Problem ist die Orphanisierung. Vieles in der Onkologie ist hoch spezialisierte Medizin und setzt hohes Spezialwissen voraus (klinisch, molekular, immunologisch). Der technische Aufwand ist gross (Bildgebung, molekulare Diagnostik, Therapie). Dies gilt auch für den personellen Aufwand (interdisziplinär, interprofessionell). Ein fairer Zugang zu Innovation wird gefordert. Der Referent erinnerte an die Entstehung der Cancer Centers in Amerika unter dem Stichwort «War on Cancer 1971: The National Cancer Act». Es wurden 15 multidisziplinäre Cancer Centers unter der Ägide des NCI gegründet. 1975 waren es 30 bis 35 Cancer Centers, um 80% der US Bevölkerung einen Zugang innerhalb einer vernünftigen Distanz zu ermöglichen. 2017: 48 NCI-CCC (1500 «Cancer Centers»; 9,1 NCI-CCC pro 7 Mio Einwohner. Die Onkologie-Landschaft der Schweiz zeichnet sich durch gute Qualität aus, sie ist teuer, grundsätzlich liberal (maximale Freiheit für die Teilnehmer), kantonal, hat viele kleine und kleinste Akteure, ist skeptisch gegenüber Zentralisierung, Strukturbildung «bottom up» und ist schwerfällig. Braucht es eine Zentralisierung? Niedrigeres Spitalvolumen ist mit höherer Mortalität bei Oesophagus- Magen-, Pankreas und Rektumkrebs assoziiert, wie Prof. U. Güller in Swiss Medical Weekly kürzlich gezeigt hat (2). Nationale Kompetenzzentren für seltene Krebsarten sind im Nationalen Krebsprogramm für die Schweiz 2011-2015 definiert. Der Referent stellt abschliessend das Onkologie-Netzwerk St. Gallen mit einem Zentrums hospital, 7 Regionalspitälern und mehreren Onkologie-Praxen vor. Das regionale Kompetenzzentrum hat ein Einzugsgebiet von 0.5-0.75 Mio. Einwohnern und 10–12 Zentren. Es beinhaltet interdisziplinäre Tumorboards (Lunge, Brust, GU, Lymphom), Radioonkologie, Onkochirurgie, Pathologie und ein strukturiertes Netzwerk mit Nachbardisziplinen (CCC). Es werden Phase II/III Studien durchgeführt, es gibt eine Fachpflege Onkologie, ein Palliativnetzwerk, Psychoonkologie, Integrativmedizin und ein regionales Versorgungsnetz. Das Center of Excellence hat ein Einzugsgebiet von 1–1.5 Mio mit 6–8 Zentren, Tumorboards mit den Fachdisziplinen Sarkom, Haut, ZNS, HNO, Hämatologie. Es werden myeloablative Therapien, Stammzelltransplantationen und zelluläre Therapien angeboten



tisch gegenüber Zentralisierung, Strukturbildung «bottom up» und ist schwerfällig. Braucht es eine Zentralisierung? Niedrigeres Spitalvolumen ist mit höherer Mortalität bei Oesophagus- Magen-, Pankreas und Rektumkrebs assoziiert, wie Prof. U. Güller in Swiss Medical Weekly kürzlich gezeigt hat (2). Nationale Kompetenzzentren für seltene Krebsarten sind im Nationalen Krebsprogramm für die Schweiz 2011-2015 definiert.

Der Referent stellt abschliessend das Onkologie-Netzwerk St. Gallen mit einem Zentrums hospital, 7 Regionalspitälern und mehreren Onkologie-Praxen vor. Das regionale Kompetenzzentrum hat ein Einzugsgebiet von 0.5-0.75 Mio. Einwohnern und 10–12 Zentren. Es beinhaltet interdisziplinäre Tumorboards (Lunge, Brust, GU, Lymphom), Radioonkologie, Onkochirurgie, Pathologie und ein strukturiertes Netzwerk mit Nachbardisziplinen (CCC). Es werden Phase II/III Studien durchgeführt, es gibt eine Fachpflege Onkologie, ein Palliativnetzwerk, Psychoonkologie, Integrativmedizin und ein regionales Versorgungsnetz.

Das Center of Excellence hat ein Einzugsgebiet von 1–1.5 Mio mit 6–8 Zentren, Tumorboards mit den Fachdisziplinen Sarkom, Haut, ZNS, HNO, Hämatologie. Es werden myeloablative Therapien, Stammzelltransplantationen und zelluläre Therapien angeboten

Fazit

Comprehensive Cancer Centers sind ein «Muss» für die Schweiz mit Vorteilen wie:

- Konzentration und Kooperation
- Orientiert an lokalen Gegebenheiten
- Hoch spezialisiertes Versorgungsnetz
- Verbindliches Leistungsspektrum
- Verbindliche, gemeinsame Patientenzufahrt

Immunotherapie for Dummies

Prof. Dr. med. Adrian Ochsenbein, Bern, erklärte die Prinzipien der anti-Tumor-Immunantwort von der Antigenpräsentation durch dendritische Zellen, der Erkennung durch MHC-Klasse II Moleküle auf T-Zellen bis zur Aktivierung von zytotoxischen CD8-Zellen und CD4-T-Helferzellen und Erkennung der spezifischen Antigene auf dem Tumor. Der Referent erwähnte weitere wichtige Prinzipien der Immunantwort, und verdeutlichte Begriffe wie Immun-Ignoranz, Immun-Toleranz, Erschöpfung, wie sie bei Antigenpersistenz eintreten kann und auch die Escape-Mechanismen.

Die Krebsimmuntherapie umfasst die folgenden Möglichkeiten:

- **aktive Immunisierung** durch inaktivierte Tumorzellen, Tumorantigene oder Peptide, durch dendritische Zellen, die DANN-Vakzinierung oder die Immunisierung mittels viraler Vektoren
- **passive Immunisierung** durch Infusion autologer T-Zellen, die Donor-Lymphozyten-Infusion von allogenen Zellen nach Knochenmarkstransplantation
- **Immunmodulation** durch Checkpoint Inhibition, die IDO-Blockierung, die Depletion von regulatorischen T-Zellen (Tregs), MDSCs.

Eine weitere Möglichkeit der Immuntherapie ist die adoptive T-Zelltherapie. Sie wurde mit tumorinfiltrierenden Lymphozyten (TIL) beim metastatischen Melanom erfolgreich angewendet und hat zum Langzeitüberleben über 102 Wochen geführt (1).

Eine weitere Methode ist die Behandlung mit CD-19-spezifischen **CAR-T-Zellen**. Sie führt zu einem kompletten Ansprechen von bis zu 90%. Tisagenlecleucel (Kymriah™) ist die erste von der FDA zugelassene CAR-T-Zelltherapie.

Die **Immuncheckpoint Blockade** stellt eine weitere, bereits gut eingeführte Therapie dar.

Der Checkpoint-Hemmer gegen CTLA4: Ipilimumab (Yervoy®) wird zur Behandlung von Patienten mit malignem Melanom eingesetzt. Der Checkpoint-Hemmer gegen PD1 Nivolumab (Opdivo®) ist inzwischen für mehrere Indikationen zugelassen: bei malignem Melanom, bei nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom, bei Nierenzellkarzinom, bei klassischem Hodgkin-Lymphom, bei Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereichs sowie bei fortgeschrittenem Urothelkarzinom. Pembrolizumab (Keytruda®) ist einsetzbar zur Behandlung des malignen Melanoms, des nicht-kleinzelligen Lungenkrebses, des klassischen Hodgkin-Lymphoms und des Urothelkarzinoms. Der Checkpoint-Hemmer gegen PD-L1 Avelumab (Bavencio®) ist bislang nur als Therapie beim Merkelzellkarzinom zugelassen. Atezolizumab (Tecentriq®) ist das neuste Arzneimittel und ist für Patienten mit Harnblasenkrebs und anderen Urothelkarzinomen zugelassen, ausserdem für Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkrebs. Bei Bronchialkarzinomen müssen Patienten mit EGFR- oder ALK-Treibermutation vorab eine entsprechende Therapie und die übrigen Patienten eine Chemotherapie erhalten haben.

Weitere erfolgsversprechende Immuntherapien sind die Inhibition der Indolamin 2,3-Dioxygenase, die Inhibition des Adenosinrezeptors sowie ARGX-110, ein hochpotenter Antikörper, der gegen CD70 gerichtet ist und Tumore sowohl durch die verstärkte antikörperabhängige Zytotoxizität als auch durch Immun-Checkpoint-Blockade eliminiert.



Prof. A. Ochsenbein

Aussichtsreich ist auch die Inhibition der Indolamin 2,3-Dioxygenase (IDO1). IDO1 ist das geschwindigkeitsbegrenzende Enzym, das den Abbau der Aminosäure Tryptophan zu Kynurenin katalysiert und so die Antitumorantwort inhibieren kann. Der IDO-Inhibitor Epcadostat hat sich in der Phase I/II Studie ECHO-204 in Kombination mit Nivolumab bei verschiedenen Tumorarten als wirksam erwiesen.

Der Vergleich der Charakteristika der Immunantwort und der Immuntherapie mit denjenigen des derzeitigen US Präsidenten war nicht nur sehr originell, sondern trug auch wesentlich zum Verständnis von «ignorance», «tolerance», «escape» u. a. bei, eben «Immunotherapy for Dummies». (Der Titel wurde nicht vom Referenten gewählt, sondern wurde vorgegeben).

Liquid Biopsies, Möglichkeiten und Grenzen

Periphere Blutanalysen sind für Patienten bequemer als invasive



Prof. K. Pantel

Probennahmen aus dem Knochenmark. Der klinische Nutzen von zirkulierenden Tumorzellen (CTCs) wurden für die Prognose und Überwachung der Reaktion auf systemische Therapien in vielen Studien untersucht. Darüber hinaus haben molekulare Analysen von CTCs und disseminierten Tumorzellen neue Einblicke in die Biologie von Metastasen mit wichtigen Implikationen für das klinische

Management von Krebspatienten geliefert, wie **Prof. Dr. med. Klaus Pantel**, Hamburg feststellte.

Über zirkulierende Tumorzellen sind in den letzten Jahren 21 009 Artikel publiziert und 578 klinische Studien durchgeführt worden, über zirkulierende Tumor DNA 3 541 Artikel und 204 klinische Studien, was die Bedeutung dieser Biomarker unterstreicht. Eine analytische Herausforderung ist die niedrige Konzentration der zirkulierenden Tumor-DNA und der zirkulierenden Tumorzellen. Entsprechende ultrasensitive Methoden wurden mit Hilfe von CTC-Capture-Tests auf der Basis von Streptavidin-Biotin entwickelt.

Die Ziele der Liquid Biopsy sind Screening und Früherkennung von Krebs, Abschätzen des Risikos für metastatisches Rezidiv oder metastatische Progression (prognostische Information), Stratifizierung und Real-Time Monitoring von Therapien, Identifizierung von therapeutischen Zielen und Resistenzmechanismen gegenüber biologischen Therapien und das Verständnis der Biologie der Metastasenentwicklung.

Früherkennung ist der Schlüssel zur Verringerung von Krebstodesfällen. Cohen und Mitarbeiter haben vor kurzer Zeit einen Bluttest beschrieben, der acht gängige Krebsarten durch die Messung der Spiegel zirkulierender Proteine und Mutationen in zellfreier DNA nachweisen kann(3). Dieser Test wurde bei 1005 Patienten mit nicht metastasierten, klinisch diagnostizierten Karzinomen des Ovars, der Leber, des Magens, der Bauchspeicheldrüse, der Speiseröhre, des Kolorektums, der Lunge oder der Brust angewendet. Die Tests waren im Durchschnitt bei 70% der acht Krebsarten positiv. Die Sensitivitäten lagen zwischen 69 und 98% für den Nachweis von fünf Krebsarten (Eierstock, Leber, Magen, Pankreas und Ösophagus), für die keine Screening-Tests für Personen mit durchschnittlichem Risiko vorliegen. Die Spezifität war grösser als 99%: Nur 7 von 812 gesunden Kontrollpersonen wurden positiv bewertet. Die Sen-

sitivität bei Brustkrebs betrug aber nur 33% und ist im frühen Stadium sogar tiefer, wie der Referent bemerkte.

Hohe CTC Zahlen sind mit ungünstiger Prognose bei Krebspatienten im Frühstadium assoziiert. Entsprechende Untersuchungen liegen für Brustkrebs, Blasenkrebs, Kopf- und Halstumoren, Keimzelltumoren und kolorektale Tumoren vor. CTC Zahlen geben prognostische Information unabhängig vom pathologischen kompletten Ansprechen bei neoadjuvanter Therapie des Brustkrebses. Zytotoxische Therapien haben auf CTCs und zirkulierende Tumor DNA verschiedenste Auswirkungen:

- ▶ Therapiesensitive Tumorzellen erleiden Apoptose und setzen DNA frei (zirkulierende Tumor DNA).
- ▶ Therapieresistente Tumorzellen erleiden keine Apoptose, können sich aber im Blut verbreiten. Es wird keine zirkulierende Tumor-DNA gefunden, aber CTCs für DNA Analysen sind vorhanden.

Zum Schluss stellte der Referent das Mikrometastasen Forschungsnetzwerk des Universitätsklinikums Hamburg vor, welches die Kliniken und Polikliniken für Gynäkologie, Viszeralchirurgie, Neurochirurgie, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Urologie, die I. und II. Medizinische Klinik und Poliklinik, das Institut für Biochemie und Molekularbiologie, das Labor für Strahlenbiologie und -onkologie, das Institut für Rechtsmedizin, das Institut für klinische Chemie und das Institut für Anatomie II umfasst.

▼ Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen



Literatur:

1. Güller U et al. Lower hospital volume is associated with higher mortality after oesophageal, gastric, pancreatic and rectal cancer resection. *Swiss Med Wkly* 2017;147:w14473
2. Rosenberg SA et al. Durable complete responses in heavily pretreated patients with metastatic melanoma using T-cell transfer immunotherapy. *Clin Cancer Res* 2011;17:4550-7
3. Cohen JD et al. Detection and localization of surgically resectable cancers with a multi-analyte blood test. *Science* 2018;359:926-30

Prof. Cerny berichtet vom zweiten deso-Kongresstag

Neben den Hauptvorträgen gehören die Meet the Expert Sessions und die Präsentationen der Arbeitsgruppen zu den integralen Bestandteilen des Ärztefortbildungskurses in Klinischer Onkologie. Eine Auswahl aus den entsprechenden Präsentationen ist im folgenden Bericht enthalten.

Non-Hodgkin Lymphome

Die neue gültige WHO-Klassifikation hat auch bei den malignen Lymphomen aufgeräumt und unterscheidet nun 90 verschiedene Lymphom-Entitäten! Dabei bleiben die Gruppen der Diffuse Large B-Cell (DLBCL: 35%) und Follicular NHL (FL: 22%) die grössten Gruppen, wie Prof. Dr. med. Michele Ghielmini, Bellinzona feststellte. Dass die Prognose bei den mit R-CHOP DLBCL Patienten von der molekularen Signatur abhängt, wurde mit der Unterscheidung in Germinal Center B-cells und Non-Germinal-Center-B-cell (bez. ABC-Type) wiederholt dokumentiert.



Prof. M. Ghielmini

Daten der Mayo-Klinik zeigen aber, dass die Zugabe von Revlimid zu R-CHOP, also R2-CHOP diesen Unterschied ausgleichen könnte (1) und dies wird nun im «ROBUST-Trial» prospektiv randomisiert untersucht. Ausserhalb von Studien sieht Prof. Ghielmini das Schema EPOCH- dose-adjusted mit HD-SCT als Vorgehen der Wahl. Eine prognostisch besonders schwierige Subgruppe sind die «Double-Hit»-DLBCL (bcl2+cmyc positiv) welche eine intensivierte Therapie brauchen und mit R-CHOP nicht befriedigend behandelt sind und in der grossen Mehrheit rezidivieren. In einer Metaanalyse (2) zeigt sich, dass eine intensivierte Therapie wie z.B. HyperCVAD/R-MC oder R-EPOCH zwar bessere Resultate ergibt, jedoch sind hier noch viele Fragen offen. Natürlich besteht auch eine Hoffnung, dass z.B. die CART's hier einen Fortschritt bringen könnten.



Prof. em. Dr. med.
Thomas Cerny
St. Gallen

Beim Mantelzell Lymphom, welches als nicht kuratives aber in vielen Fällen aggressives Lymphom gilt, sind vor allem 3 Fragen aufgeworfen worden: die Rolle von Hochdosis Ara-C, die Rolle der Rituximab-Erhaltungstherapie und die Rolle von Bendamustin in den weniger schnell proliferierenden Fällen. Die Intensivierung der initialen R-CHOP-Therapie mit alternierend DHAP verbessert zwar das PFS mit einer eindrucklichen Verdoppelung (median von 46 auf 88 Monate), zeigt aber bezüglich OS keinen signifikanten Vorteil, nur einen Trend (3). Die Rituximab-Maintenance (4) zeigt jedoch bei intensiv behandelten Patienten sowohl im PFS wie im OS in mehreren Studien einen Vorteil gegenüber der Kontrollgruppe und dies ist klar klinisch eindrucklicher als beim FL, obwohl diese wichtige Indikation beim Mantelzell Lymphom formal nicht zugelassen ist. Bei Patienten, welche mit R-Bendamustin behandelt wurden, konnte dieser Vorteil durch die Erhaltungstherapie erstaunlicherweise nicht gezeigt werden und ist auch recht toxisch mit gehäuften Infekten (5).

Beim FL wurden die Fragen der besten Erstlinientherapie und der Erhaltungstherapie mit Rituximab besonders beleuchtet. Wenn man für die multiplen Erstlinientherapien die OS Daten anschaut, dann unterscheiden sich die heute gebräuchlichen Schemata wie R-CVP, R-CHOP R-FM, R-FCM, R-MCP oder Benda-R nicht relevant, und die Differenzen im PFS gleichen sich später wieder aus. So ist sicherlich gerade für ältere und multimorbide Patienten die R-Bendamustin Kombination subjektiv besonders gut verträglich.

Zur Rituximab Maintenance Therapie in all ihren Varianten kann global festgehalten werden, dass sie das PFS zwar massiv verbessert, meist verdoppelt, was für die Patienten wichtig ist, aber am Ende im OS keinen Unterschied zeigt. Dies ist natürlich auch den heutigen vielen Therapieoptionen und sehr guten langfristigen Überlebensraten geschuldet, wo z.B. im PRIMA-Trial gezeigt wurde, dass 80% der Patienten 10 Jahre und länger leben (6). Dass die R-Maintenance Therapie aber auch bezüglich Toxizität einen Preis hat darf nicht übersehen werden: die Infektrate gegenüber der Kontrollgruppe ist ca. verdoppelt (2.5-8%) und besonders nach R-Benda ausgeprägt (16%), so dass hier die Erhaltungstherapie keinen Sinn macht. Es sind vor allem die CD3- und CD4-positiven T-Zellen, welche durch Bendamustin besonders ausgeprägt supprimiert werden und zur Immunschwäche führen.

Arbeitsgruppe Neuroendokrine Tumore (NET) des GI Traktes

Die Resultate dieser Arbeitsgruppe wurden von **Dr. med. Ralph Winterhalder**, Luzern präsentiert.

Neuroendokrine Tumore sind faszinierend, äusserst selten und nehmen seit Jahrzehnten stetig zu ohne dass wir genau wissen ob dies einer echten Inzidenzsteigerung entspricht oder eine Zunahme durch sensitivere und spezifischere frühere Diagnostik und vermehrter Aufmerksamkeit darstellt. Die malignen Zellen entstammen dem sehr heterogenen diffusen endokrinen System (DES) welche neuroendokrine Marker exprimieren und Hormone und Peptide sezernieren können. Entsprechend resultieren daraus sehr variable unspezifische klinische Bilder vom



Dr. R. Winterhalder

stummen Verlauf zu ausgeprägten Symptomatologien. Abgesehen von den Lungen-NETs mit gegen 30% sind die GI-NETs mit gegen 60% die häufigsten mit Rektum-, Dünndarm- und Pankreas-NETs an der Spitze. Dabei sind die meisten Fälle (70-80%) bei Diagnosestellung noch lokalisiert und hochdifferenziert. Die meisten Patienten sind zwischen 50 und 70 Jahre alt. Die Prognose mehr als 10 Jahre zu überleben ist im lokalen oder regionalen Stadium insgesamt sehr hoch, wobei Patienten mit Leber- und Kolorektaler Primärlokalisierung eher schlechter verlaufen. Bei Patienten mit Fernmetastasen ist die mediane Überlebenszeit ca. um 4-5 Jahre wobei die Streuung sehr gross ist und insbesondere die Proliferationsrate und der Differenzierungsgrad prognostisch sind. Bei Grad 3 Differenzierung ist die mediane Überlebenszeit 1-2 Jahre und nur ca 20% überleben längerfristig.

Die uns bekannten, aber sehr selten beobachteten Syndrome der sekretorisch klinisch aktiven NET's sind das Carcinoid-Syndrom (Serotonin), das Zollinger-Ellison-Syndrom (Gastrin), das Werner-Morrison-Syndrom (VIP) und das Hypoglykämie-Syndrom (Insu-

lin) sowie die Symptome bei Gastrinom mit den typischen kutanen Symptomen. Von den 5 Somatostatinrezeptoren ist der «sstr2» am häufigsten exprimiert. Für die Diagnostik sind in der Biopsie auch der Nachweis von Chromogranin und Synaptophysin wichtig, ebenso wie im Blut bzw. Urin die entsprechende Hormonbestimmung. Bildgebend ist im Staging ein triphasisches CT-wichtig, damit kleine Metastasen in der Frühphase nicht verpasst werden, oder eine MRI und natürlich das Somatostatin-Rezeptor-Imaging mit Octreoscan oder 68-Gallium-DOTATATE-PET-Scan. Letztere nuklearmedizinische Untersuchungen werden das ganze Patientenmanagement in ca. 1/3 der Fälle verändern. Die ENETS-Guidelines 2016 sind die weitherum bestakzeptierten Standards: dabei wird stark auf die hormonspezifische Symptomatologie und die Proliferationskinetik abgestimmt und bei den gänzlich asymptomatischen Patienten wir auch ein vorerst zuwartendes Vorgehen empfohlen. Neben den Somatostatinanaloga, Interferon-alpha, Streptozotizin-5-FU etc. sind auch Everolimus und Sunitinib aktive Substanzen und bei den undifferenzierten G3 NETs sind Cisplatin-Vepesid wie beim verwandten SCLC die Therapie der Wahl. Eine bei uns in der Schweiz verfügbare palliative Therapie ist die Peptide Receptor Radiotherapie mit Lutetium oder Yttrium wie sie in Basel entwickelt und angeboten wird. Sowohl das PFS wie auch das OS können damit für einen Teil der Patienten signifikant verbessert werden (7). Am Horizont sind allererste positive Daten für Checkpoint-Inhibitoren verfügbar, zwar vorerst mit einem bescheidenen, dafür aber länger anhaltenden Ansprechen von 6-12%, dies mit einer hohen Rate an «stable disease» (60-80%) (8).

▼ Prof. em. Dr. med. Thomas Cerny

Literatur

1. Novakowsky GS et al. Lenalidomide combined with R-CHOP overcomes negative prognosis impact of germinal center B-cell phenotype in newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma: a phase II study. *J Clin Oncol* 2015;33:251-7
2. Howlett C et al. Front-line, dose-escalated immunochemotherapy is associated with a significant progression-free survival advantage in patients with double-hit lymphomas: a systematic review and meta-analysis. *Br J Hematol* 2015;170:504-14
3. Hermine O et al. Addition of high-dose cytarabine to immunochemotherapy before autologous stem-cell transplantation in patients aged 65 years or younger with mantle cell lymphoma (MCL Younger): a randomised, open-label, phase 3 trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network. *Lancet* 2016;388:565-75
4. Graf SA et al. Maintenance rituximab after autologous stem cell transplantation in patients with mantle cell lymphoma. *Ann Oncol* 2015;26:2323-8
5. Rummel M et al. Study Group Indolent Lymphomas. Bendamustine plus rituximab versus fludarabine plus rituximab for patients with relapsed indolent and mantle-cell lymphomas: a multicentre, randomised, open-label, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:57-66
6. Salles G et al ASH 2017
7. Strosberg J, Kenning E. 177Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med* 2017;376:1391-2
8. Mehnert JM et al. Cancer Immunology and Immunotherapy in Endocrine Cancers *Annals of Oncology* 2017;28 (suppl_5):v142-v157

Quelle: 28. Ärzte-Fortbildungskurs in klinischer Onkologie, Kantonsspital St. Gallen 22.-24. Februar 2018