



Rise an Fall

... WOHIN GEHT DIE REISE

Chemotherapie

Seit Mitte der 70 iger Jahre

- ▶ Alkylantien (Cyclo, Ifo, Bendamustin)
- ▶ Antimetabolite (MTX, Pemetrexed, Gem,)
- ▶ Antrazykline (Doxo, Epirubicin)
- ▶ Taxane (Pacli, Docetaxel)
- ▶ Vincaalcaloide (Vincristin, Vindesin, Vinblastin)

Messgrößen

Klinisches Ansprechen

- ▶ Remissionsrate/ Ansprechrage (RR)
- ▶ Remissionsdauer
- ▶ Medianes Überleben
- ▶ Gesamtüberleben/ Overall survival (→ f. adj. Therapie)
- ▶ Progressionsfreies Überleben/Time to progression (→ pall. Th)

Bildgebendes Ansprechen

- ▶ RECIST (**R**esponse **E**valuation **C**riteria **I**n **S**olid **T**umors)
- ▶ imRECIST (immunomodulated...)

- ▶ Paraklinisches (Marker) Ansprechen (PSA, AFP, CEA, Ca 19-9, bcr/abl)

Gesamtüberleben und progressionsfreies ÜL

- ▶ „Patienten, behandelt mit einer **innovativen** Therapie, leben durchschnittlich 3,2 Jahre länger als Patienten, die eine Standardtherapie erhalten.“
- ▶ „20 Prozent der Patienten erleiden einen **Rückfall** innerhalb von zwei Jahren nach Beginn der Therapie.“
- ▶ „Das Risiko für einen Rückfall oder Tod wurde durch die innovative Therapie um 26 Prozent **gesenkt**.“

„Wer einen Fehler gemacht hat und ihn nicht korrigiert, begeht einen zweiten.“
(Konfuzius, 551 v.Ch)

Kolorektales Karzinom:

1994 Lehrbuch Internistische Onkologie: *Wilmanns, Huhn, Wilms* S.532

- ▶ „... sehen wir im Stadium T1-2 N1 keine Indikation für 5FU/ Lev“
„bei gutem AZ, jung, und guter Motivation , kann bei T3-T4, N+ oder jedes T und N2 oder N3 eine adj. Th. angeboten werden.“

- ▶ adjuvant

Levamisol (gegen Darmparasiten bei Paarhufern wie Pferden oder Schafen) und 5FU über 12 Monate (1997)

- ▶ palliativ

5FU/ Folinsäure (Bolus, → Dauerinfusion)

...mehr war nich

Pall. Therapie 90 iger Jahre mit CTX bei CRC

- ▶ 5FU Kurzinfusion: mittl. Remissionsrate 7 -17%
- ▶ 5FU Dauerinfusion: Remissionsrate 30%, kein Anstieg des med. ÜL
- ▶ 5FU/ FA (wöchentl./ 5 Tages Th.): Remiss.rate 21-44%,
- ▶ „ ..solange keine verbindl. Richtlinien vorliegen, erfolgt die Wahl nach örtl. Gegebenheiten (Ambulanz oder Station)“ (1994 Intern. Onkologie)

„Den Fortschritt verdanken wir den Nörglern. Zufriedene Menschen wünschen keine Veränderung.“
(Herbert George Wells, Schriftsteller, 19.Jh.)



- ▶ 1999 – Zulassung von Oxaliplatin für die First Line-Therapie

- ▶ 2004 – Zulassungserweiterungen auch für die First Line Therapie in den USA und zur adjuvanten Behandlung des Kolonkarzinoms im Frühstadium in Europa
- ▶ 2000 Zulassung Irinotecan first und second line
- ▶ 2013 Zulassung Multikinase- Inhibitor Regorafenib second line
 - ▶ 2016 Marktrücknahme (fehlender Zusatznutzen)
- ▶ 2016 Trifluridin –Tipiracil (Lonsurf) OS 1,8 Monate, PFS 3 Wochen (vs bsc)
- ▶ **...seit 20 Jahren kein neues Zytostatikum mehr**

„Nichts ist so beständig wie der Wandel.“
(Heraklit, Philosoph 500v.Ch.)

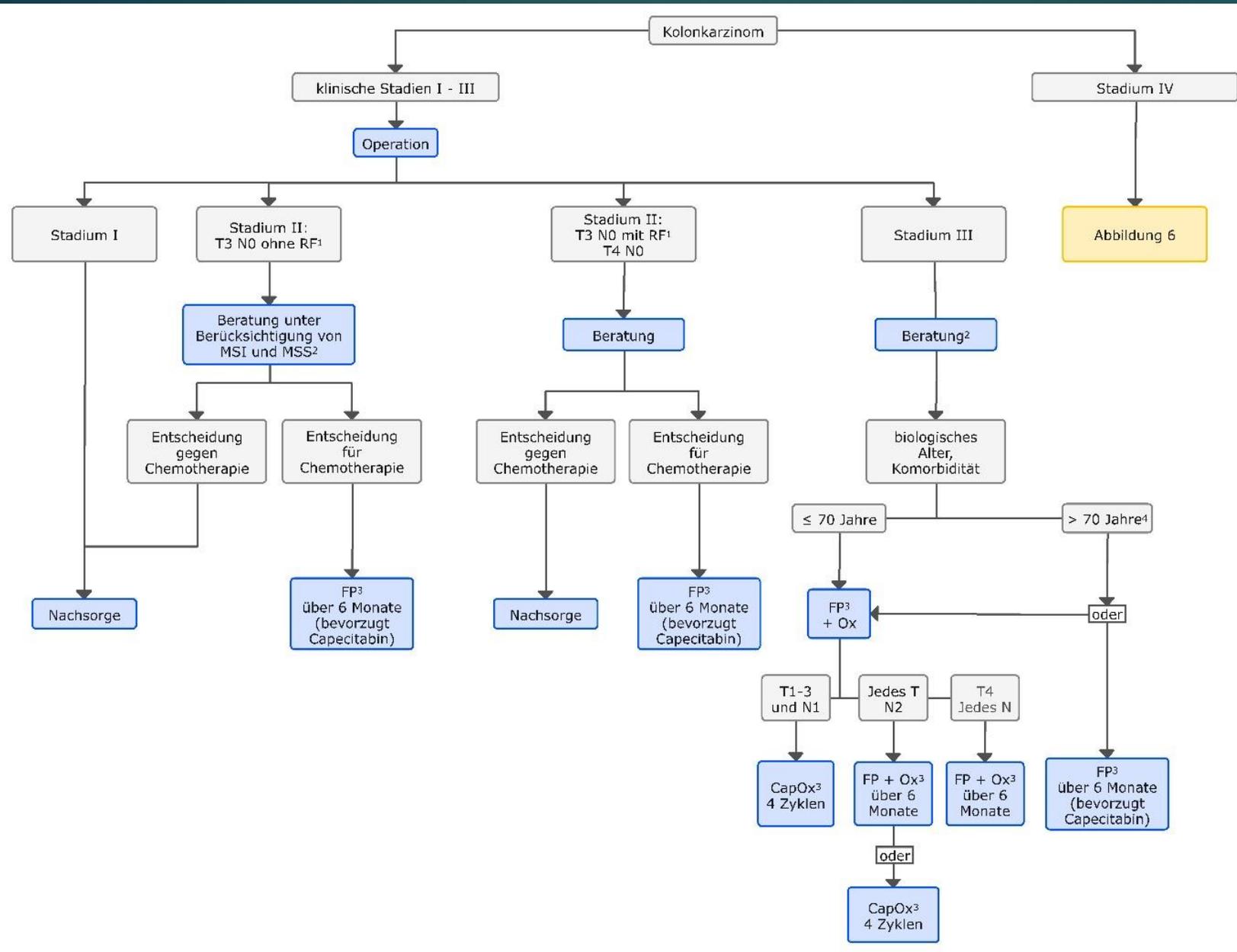
Weiter keine Heilung ...

- ▶ Oxaliplatin: In der Erstlinientherapie steigert es die Remissionsraten auf 40 - 60% und verlängert das progressionsfreie Überleben gegenüber 5-FU/FS. → 15,6 Monate
- ▶ + Bevacizumab → PFS 20 Monate
- ▶ Irinotecan: Remissionsraten 40 - 50%

Neu dagegen

- ▶ Cetuximab, Panitumumab, Pembrolizumab, Nivolumab/Ipilimumab, Ramucirumab

„Es gehört oft mehr Mut dazu, seine Meinung zu ändern, als ihr treu zu bleiben.“
(Friedrich Hebbel, Lyriker, 19.Jh)

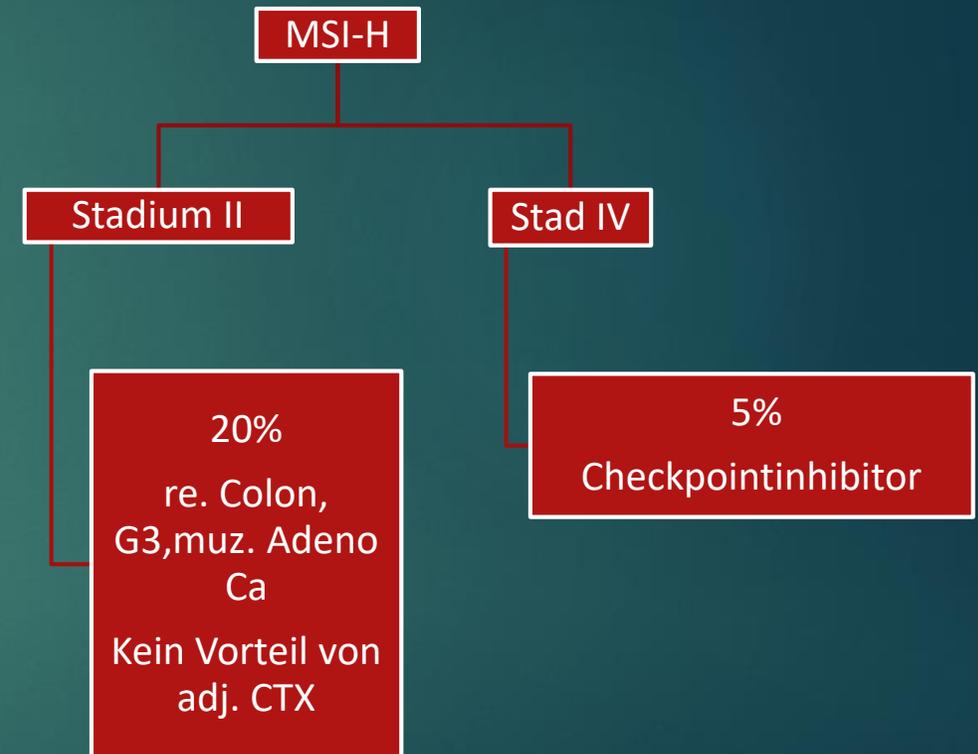
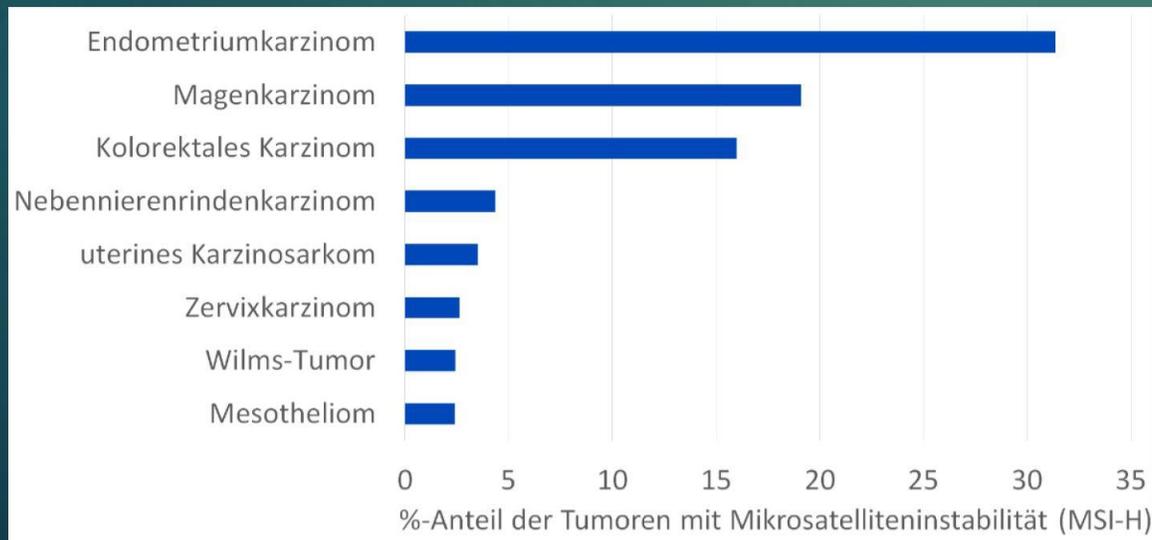


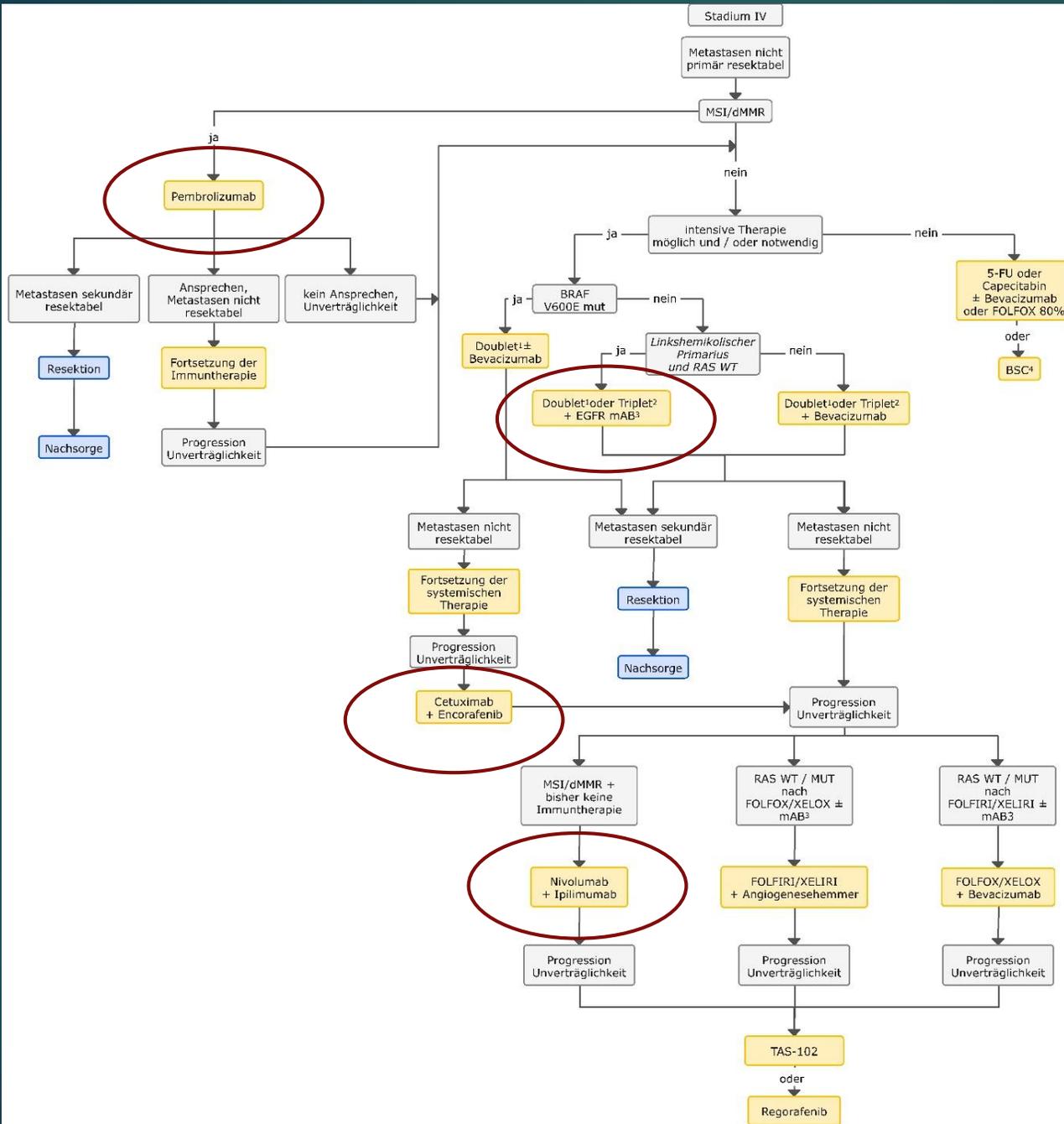
Nur Chemotherapie

„Alles, was gegen die Natur ist, hat auf die Dauer keinen Bestand.“
(Charles Darwin, Naturforscher, 19.Jh.)

Mikrosatelliteninstabilität (MSI)

- Permanente Reparatur von DNA-Strängen
- In TM mehr DNA Replikation → mehr Fehler in MS
- Vergleich normaler (Leukozyten) DNA mit TM
- Bei höhere Fehlerrate → Defekt im DNA-Reparatursystem → Ursache für CRC
- Genetische Beratung





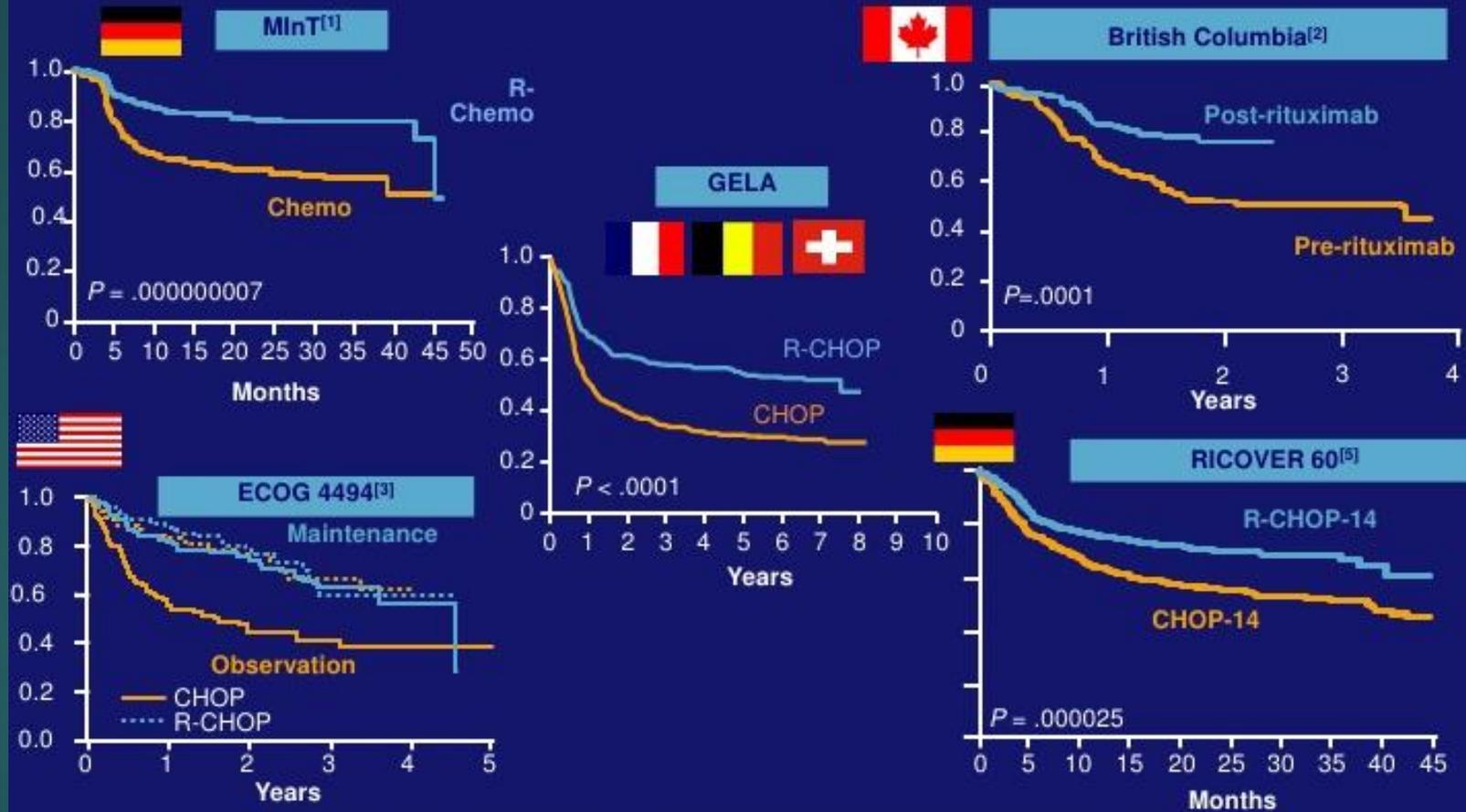
„Alle wollen die Welt verändern, aber keiner sich selbst.“
 (Leo Tolstoi, Schriftsteller, 19.Jh.)

Inzwischen wird nicht mehr alles durchsucht, sondern nur nach bestimmten Biomarkern

- ▶ ER/ PR, PSA,
 - ▶ Bcr/abl, CD20 , C-Kit
 - ▶ Her2, EGFR, PDL1 ,
 - ▶ MSI, Kras, Nras, Braf, Alk, Ros ...
-
- ▶ In ferner Zukunft ...Genetische Testung auf Fehler im Genom und frühzeitige Beeinflussung

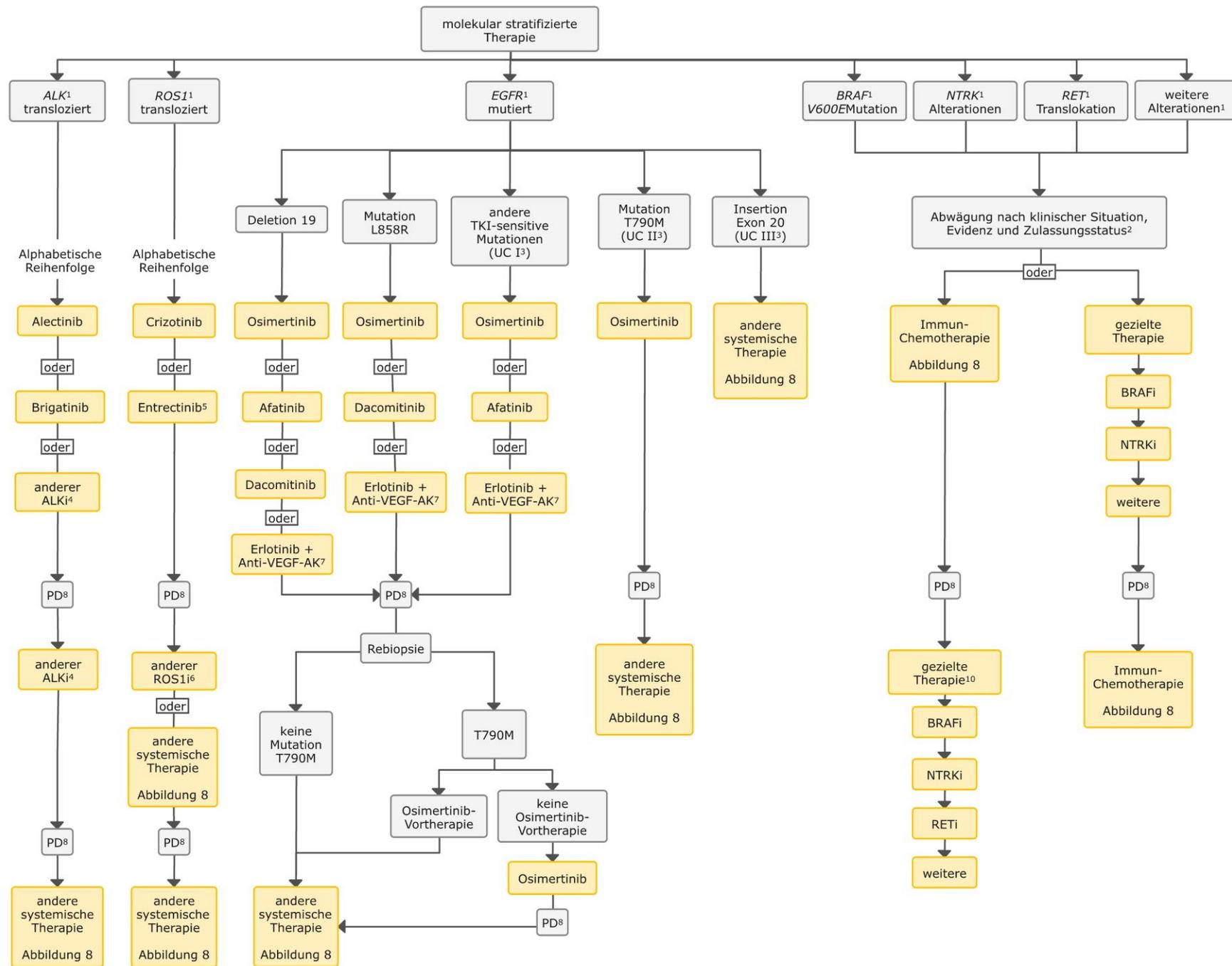
„Die reinste Form des Wahnsinns ist es, alles beim alten zu lassen und zu hoffen, dass sich etwas ändert.“
(Albert Einstein)

Established Superiority of R-CHOP vs CHOP



Confirmed by multiple studies even in < 60y

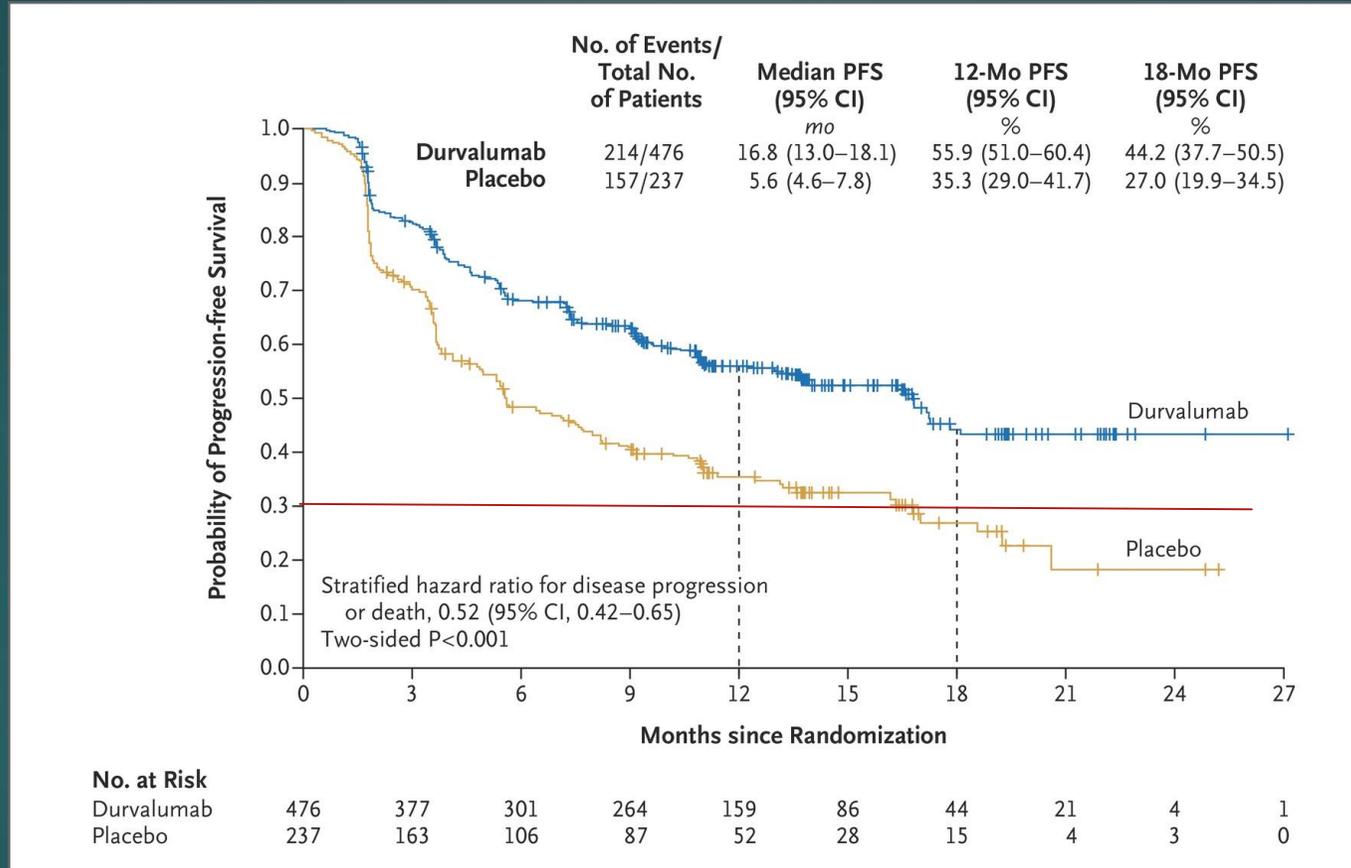
1. Pfreundschuh M, et al. Lancet Oncol. 2006;7:379-391. 2. Sehn L, et al. ASH 2003. Abstract 88. 3. Habermann T, et al. J Clin Oncol. 2006;24:3121-3127. 4. Coiffier B, et al. ASCO 2007. Abstract 8009. 5. Pfreundschuh M, et al. Lancet Oncol. 2008;9:105-116.



Algorithmus für die molekulare stratifizierte Therapie in fortgeschrittenen Stadien NSCLC

„Viele kleine Leute an vielen kleinen Orten, die viele kleine Dinge tun, können das Gesicht dieser Welt verändern.“
(Afrikanisches Sprichwort)

Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non–Small-Cell Lung Cancer

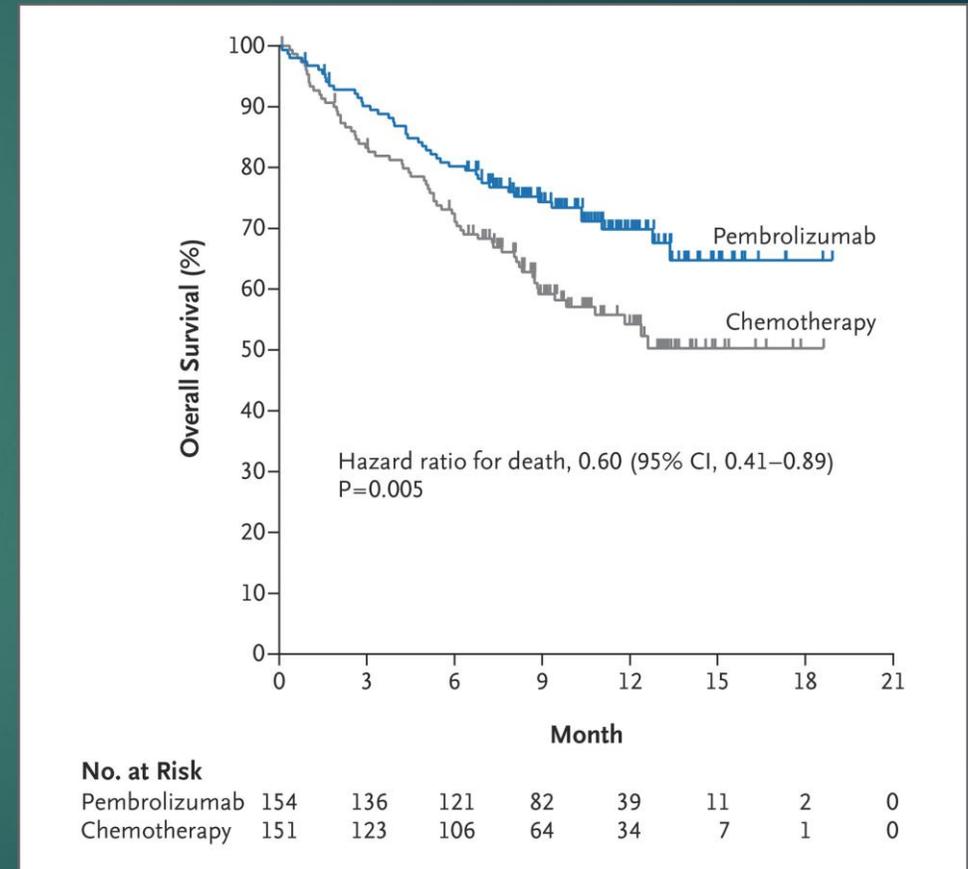


„Wer immer tut, was er schon kann, bleibt immer das, was er schon ist.“
(Henry Ford, Erfinder und Automobilpionier, 19.Jh.)

Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1–Positive Non–Small-Cell Lung Cancer

305 Patienten
Fortgeschr. NSCLC
Unbehandelt
PDL1 Expression > 50%

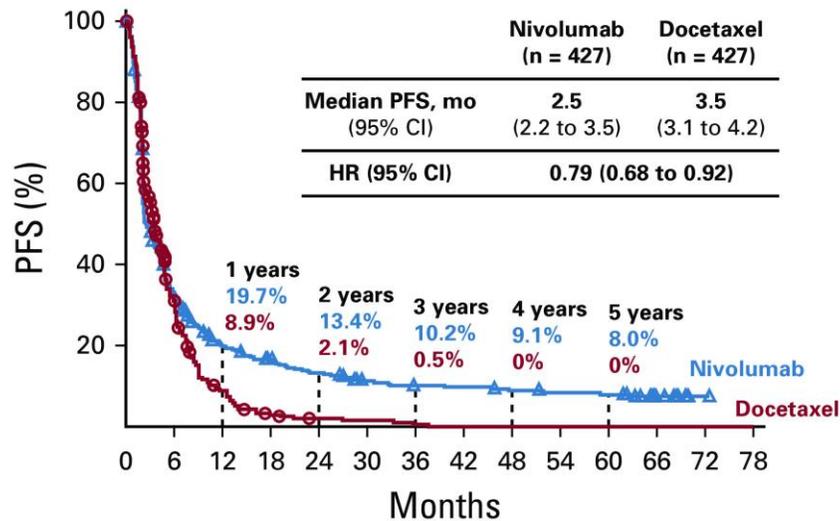
Pembrolizumab vs Platinhaltige Chemoth.



Nivolumab Versus Docetaxel in Previously Treated Non-Small-Cell Lung Cancer

Checkmate 17

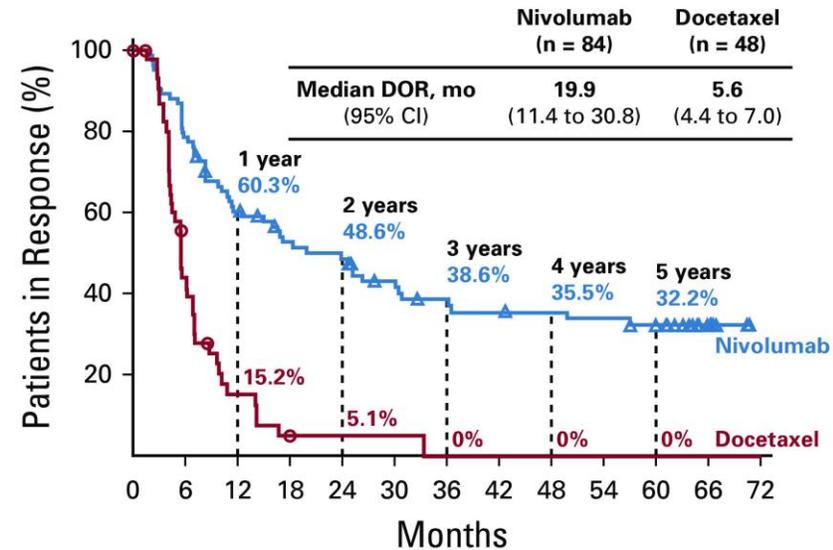
A



No. of patients at risk

Nivolumab	427	129	71	56	45	33	29	28	25	22	21	10	2	0
Docetaxel	427	115	30	8	4	3	1	0	0	0	0	0	0	0

B



No. of patients at risk

Nivolumab	84	66	49	40	37	29	25	23	22	21	18	8	0
Docetaxel	48	19	6	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0

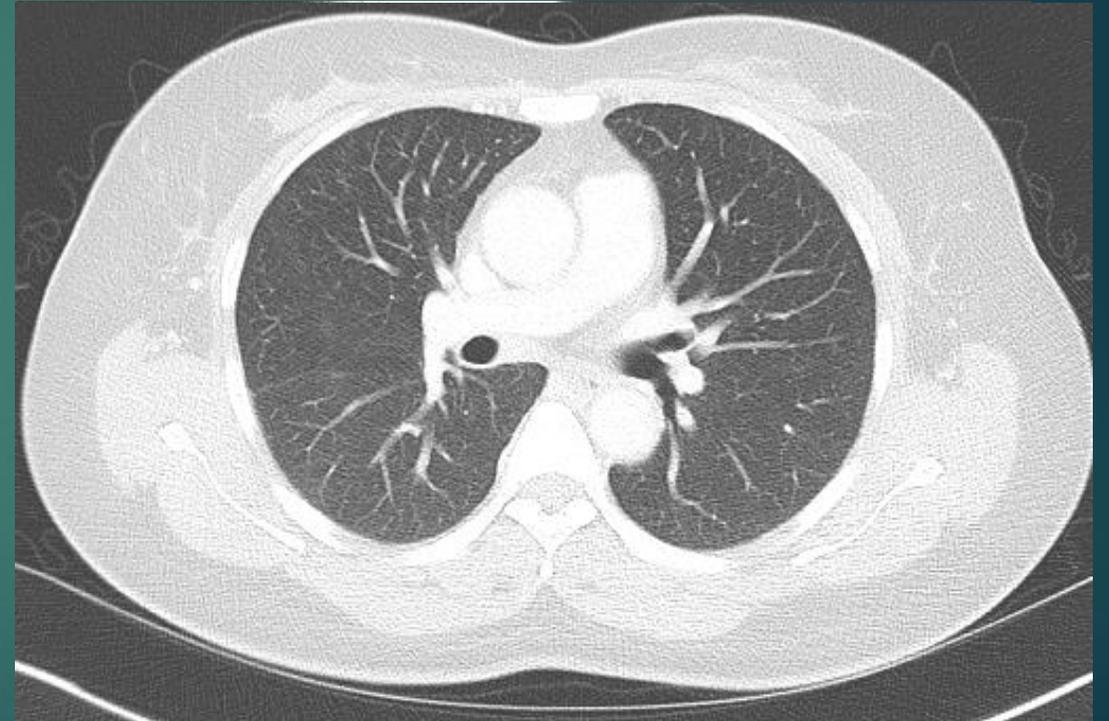
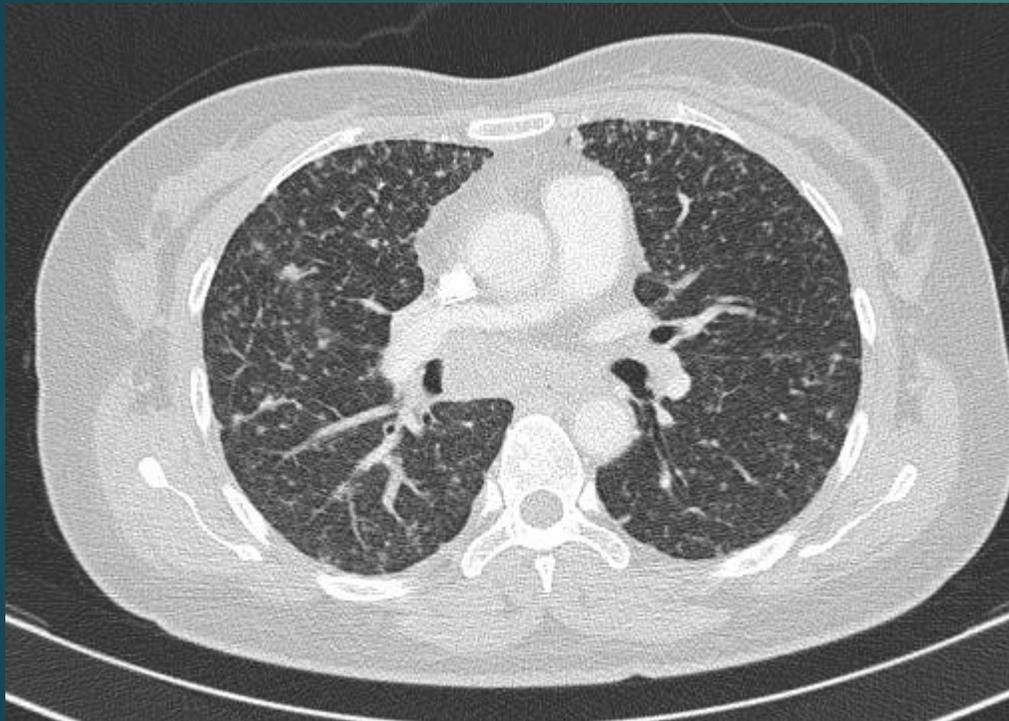
Weibl., 45 J., NSCLC T4 N3 M1 (OSS, Lunge, Plexus) ED 5`20

Wirbelkörpermetastase eines Adenokarzinoms
PDL1 negativ, **ALK** positiv

5.5.20

→ Brigatinib 180mg 1x tgl po

14.9.20



Weibl., 65.J., Bronchialkarzinom des li. Unterlappens, cT2, cN3, M1 (li. Pleura, li. cervicale Lk)

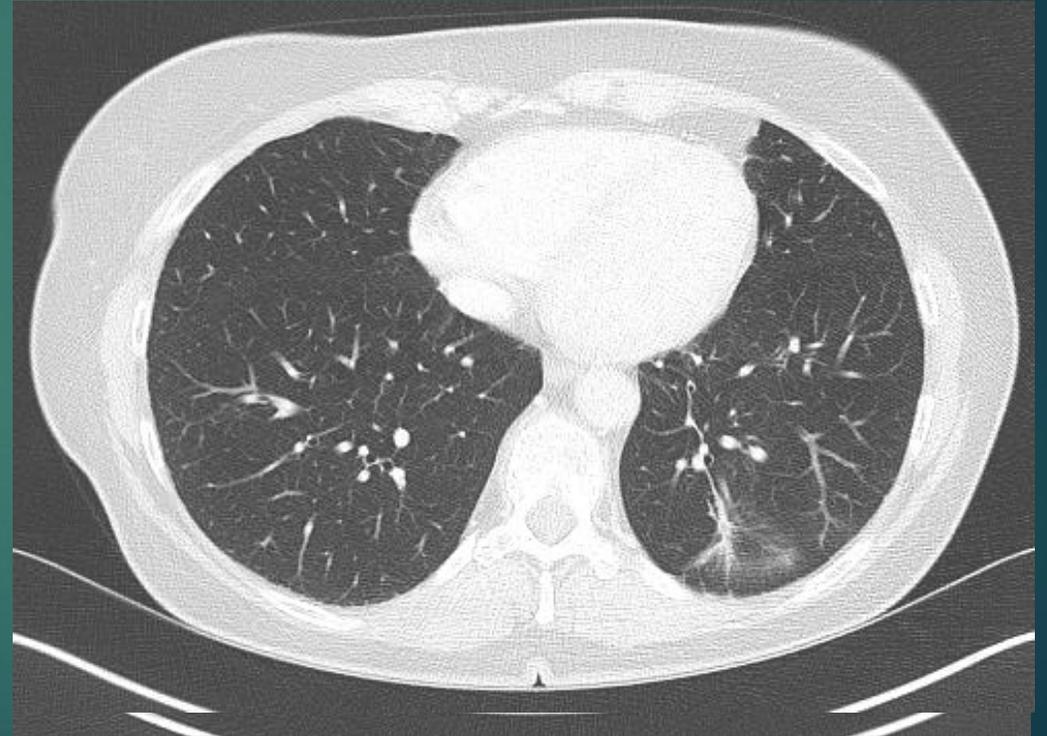
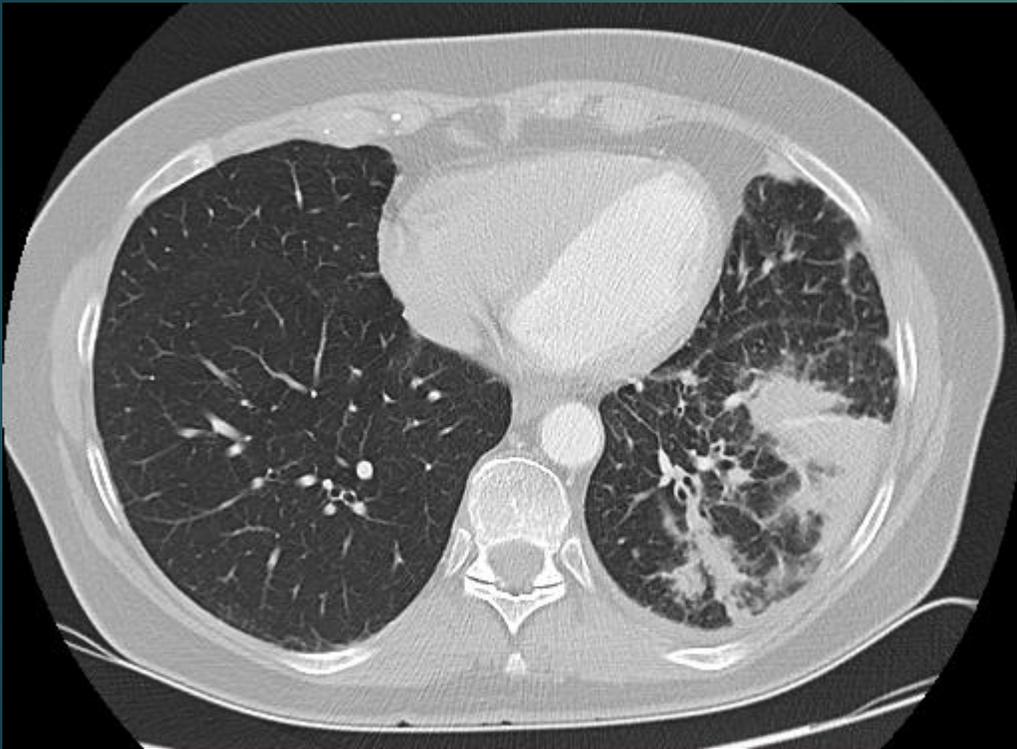
Adenokarzinom

Eindeutiger Nachweis eines **ROS-1** Fusionstranskripte

21.2.17

→ Crizotinib 250mg 2x tgl po

10.8.20



Neuentwicklung von reinen Zytostatika wird es wohl nicht geben

Vielmehr werden Schaltermoleküle *target therapy* (z.B. Tyrosinkinaseinhibitoren) und *Immuntherapie* (monoklonale AK) das Feld übernehmen

- ▶ Wie lange es noch „Chemotherapie“ heißt....

Personalisierte Therapie auf dem Vormarsch ...omics“-Technologien:

- ▶ Erbgut der Tumorzellen *genomics*
- ▶ reversiblen Veränderungen am Erbgut (*epigenomics*)
- ▶ Veränderungen an den Boten-Molekülen für die Proteinproduktion (*transcriptomics*)
- ▶ Proteine in der Zelle (*proteomics*)
- ▶ Stoffwechselprodukte (*metabolomics*)

..werden im Vergleich mit den gesunden Zellen jedes Patienten analysiert

Prognosetests analysieren die Konzentration bestimmter Eiweiße oder verschiedene Gene, deren Eigenschaften eine Aussage über den Krankheitsverlauf

z.B. EndoPredict-Test (Genexpressionstest für Patientinnen mit Östrogenrezeptor-positivem (ER+), humanem epidermalen Wachstumsfaktor-2-negativem (HER2-) Brustkrebs im Frühstadium, die nodal-negativ oder positiv sind (N0, N1, Mikrometastasen).

- ▶ kann CTX vermieden werden,
- ▶ was ist der absolute Nutzen einer CTX,
- ▶ kann die endokrine Th. nach 10 J eingestellt werden)

Weitere Test: Onkotype DX, MammaPrint, Femmtelle

Result Report

Erstellt durch: EndoPredict Report Generator® CE



Proben-ID: **Sample Bb**
Hinweis: **Test**
Report Erstellt: **05.03.2020 17:15 (CET)**

MOLEKULARER T2-GEN-SCORE:
(Bereich 0-15) **2,7**

TUMORGRÖSSE: **pT1ab (≤1cm)**

NODALSTATUS: **1 bis 3 positive
Lymphknoten (einschließl.
pN1mic)**

ERGEBNIS

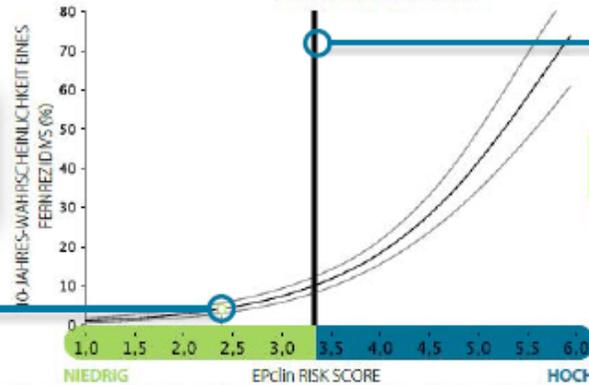
EPclin
RISK SCORE
2,4

EPclin
RISK CLASS
NIEDRIG

EPclin Risk Score und Risk Class

WAHRSCHEINLICHKEIT EINES FERNREZIDIVS INNERHALB DER JAHRE 0 BIS 10

Bei Patientinnen, die ausschließlich mit endokriner Therapie über einen Zeitraum von 5 Jahren behandelt wurden



Kontinuierliche Kurve
mit individuellem Risiko für ein
Fernrezidiv in den Jahren 0-10

Cut-Off niedriges/hohes Risiko

Risiko für ein Fernrezidiv in den
Jahren 0-10

10-Jahres-Wahrscheinlichkeit
des Fernrezidivs
4%

Auf Grundlage der klinischen Validierung des EndoPredict-Tests in den ABCSG-6/8-Studien mit 1702 Patientinnen stellt das Diagramm den Zusammenhang zwischen dem EPclin Risk Score und der geschätzten 10-Jahres-Wahrscheinlichkeit eines Fernrezidivs nach der Erstdiagnose für Patientinnen dar, die ausschließlich mit einer adjuvanten endokrinen Therapie über einen Zeitraum von 5 Jahren behandelt wurden (Filipits et al., 2011).

Interpretation des Ergebnisses: Auf Grundlage der Validierungsstudien ABCSG-6/8 wird ein EPclin Risk Score von 2,4 als NIEDRIG eingestuft und ist mit einer geschätzten 10-Jahres-Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Fernrezidivs bei alleiniger endokriner Therapie über 5 Jahre von 4% (95%-KI: 3,0% - 5,6%) assoziiert.



Myriad, das Myriad Logo, EndoPredict und das EndoPredict Logo sind entweder Marken oder eingetragene Marken von Myriad Genetics, Inc. In den USA und anderen Rechtsgebieten. ©2019, Myriad Genetics GmbH. EPRG V4.1.5

Seite 2 von 5

Antikörper und TKI

Immun-Checkpoint-Inhibitoren
Immunaktivierende Antikörper
bispezifische Antikörper

Mamma:	antihormonell, Anti-HER2, PDL-1, VEGF,
Oesophagus/ Magen/ Kolon:	VEGF, EGFR, PDL1
Melanom:	PDL1, TKI
Bronchial:	PDL1, TKI, VEGF
Haut:	PDL1
Prostata:	antihormonell
Harnblase:	PDL1
HCC:	PDL1+ VEGF
Hämatologie:	TKI, anti CD 20, anti CD 30,

Die Zeit der reinen Zytostatika ist vorbei
weg von iv → sc. → oral

Die Zytostatikatypischen, klassischen NW werden in den Hintergrund treten.
...denn Zytostatika werden 3rd. / 4th line

Der Eingriff in das komplexe System „Mensch“ auf molekularbiologischer Ebene wird andere, subakute Probleme mit sich bringen. (alles hängt mit allem zusammen, ...was passiert (wann und wo), wenn ich in Neuruppin das Licht...)

Heilung wird zwar weiter das Ziel sein, Leben mit der Erkrankung aber eher das Erwartbare. (wie Diabetes, Hypertonie)

Supercomputer werden die Verläufe vorausberechnen....

„So schön es früher war, ...ist es früher nie gewesen.“
(Herrmann van Veen, Liedermacher)