

TUMORBOARD

Onkologie aus multidisziplinärer Sicht

Zeitschrift für Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Erkrankungen

Medikamentöse Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms

M. Schmidinger, U. Vogl

FALLBERICHTE

Patient mit zweizeitiger Leberresektion eines kolorektalen Karzinoms unter multimodaler Therapie

W. Eisterer, M. Zitt, G. Widmann

Patient mit resektablem nicht-kleinzelligem Bronchuskarzinom und suspektem kontralateralem Lungenherd

M. R. Mueller, M. Marcher

Erste klinische Erfahrungen in der Anwendung von Cabazitaxel in der Secondline-Chemotherapie beim fortgeschrittenen, hormon- und Docetaxel-resistenten Prostatakarzinom

V. Tauber, T. Sokol, F. St. Krause

RUBRIKEN

Kongressbericht: R. Bartsch: San Antonio Breast Cancer Symposium 2011: Highlights vom größten Brustkrebskongress

Kongressbericht: A. Galid: ASCO Breast, San Francisco, September 8–10th 2011



www.kup.at/tumorboard

Indexed in EMBASE/Scopus/Excerpta Medica

Member of the





Personalisierte mCRC Therapie mit Erbitux®



ERBITUX®
CETUXIMAB

See the difference



Merck Oncology | *Combination is key*

Inhalt

Editorial	5
L. Öhler	
Medikamentöse Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms	6
M. Schmidinger, U. Vogl	
FALLBERICHTE	
Patient mit zweizeitiger Leberresektion eines kolorektalen Karzinoms unter multimodaler Therapie	10
W. Eisterer, M. Zitt, G. Widmann	
Patient mit resektablem nicht-kleinzelligem Bronchuskarzinom und suspektem kontralateralem Lungenherd	15
M. R. Mueller, M. Marcher	
Erste klinische Erfahrungen in der Anwendung von Cabazitaxel in der Secondline-Chemotherapie beim fortgeschrittenen, hormon- und Docetaxel-resistenten Prostatakarzinom	19
V. Tauber, T. Sokol, F. St. Krause	
RUBRIKEN	
Kongressberichte	
San Antonio Breast Cancer Symposium 2011: Highlights vom größten Brustkrebskongress	22
R. Bartsch	
ASCO Breast, San Francisco, September 8–10th 2011	28
A. Galid	
Impressum	29

Titelbild: Koloskopisches Bild des Rektumkarzinoms bei Erstdiagnose 10/2010. Aus: W. Eisterer, M. Zitt, G. Widmann: Patient mit zweizeitiger Leberresektion eines kolorektalen Karzinoms unter multimodaler Therapie, Abb. 4, S. 13.

Herausgeber:

L. Öhler, Wien

Editorial Board 2012/2013:

R. Bartsch, Wien	Th. Knoke-Abulesz, Wien	F. Trautinger, St. Pölten
W. Eisterer, Innsbruck	M. R. Müller, Wien	W. Schima, Wien
A. Galid, Wien	St. Oberndorfer, St. Pölten	A. Stift, Wien
B. Hadatsch, Wien	A. Ponholzer, Wien	G. Webersinke, Linz
K. Kaserer, Wien	M. Preusser, Wien	

Wissenschaftlicher Beirat:

Wien:	Graz:	Innsbruck:	Salzburg:
Ch. Zielinski	H. Samonigg	G. Gastl	R. Greil
R. Pötter	K. Kapp	P. Lukas	Ch. Pirich
M. Gnant	H.-J. Mischinger	J. Pratschke	F. Sedlmayer
			D. Öfner

Sandostatin® Sandostatin® LAR®



STRENGTH, BUILT ON EVIDENCE

Editorial

Im Namen aller Mitwirkenden darf ich Sie nun sehr herzlich zum Lesen der zweiten Ausgabe unseres onkologischen Journals „Tumorboard“ einladen. Ich bin mir sicher, dass auch diesmal das innovative Konzept dieses Journals den einen oder anderen besonders lesenswerten Artikel für Sie beinhaltet. In dieser Ausgabe finden Sie neben den namensgebenden Beiträgen von in Tumorboards besprochenen Patientenkasuistiken einen Übersichtsartikel der medikamentösen Therapie des Nierenzellkarzinoms und zwei Berichte über Kongressbesuche namhafter Experten auf dem Gebiet der medizinischen Onkologie beziehungsweise der Gynäkologie.

Wir hoffen, dass wir mit unserem Journal die Kultur der interdisziplinären Patientenbehandlung weiter stärken. Das Einbringen aller Patienten mit neu diagnostizierten malignen Tumoren, Wechsel des Therapiekonzeptes von kurativ auf palliativ, sowie von Patienten mit einem Rezidiv sichert den uns anvertrauten Patienten das bestmögliche therapeutische Vorgehen. Ein solches Vorgehen stellt mittlerweile den Standard in größeren Häusern dar, für kleinere Spitäler könnte zum Beispiel die Teilnahme an Tumorboards mittels Zuschaltung per Videokonferenz ein Konzept der Zukunft sein. Damit könnten den Patienten oft lange Anfahrtszeiten in ein onkologisches Zentrum und der Wechsel aus einer vertrauten Umgebung, bei gleichzeitiger Sicherung eines aktuellen Therapiestandards, erspart bleiben.

In diesem Sinne wünsche ich Ihnen viel Freude beim Lesen und wertvolle Anregungen für Ihre eigene klinische Tätigkeit.

Mit den besten Grüßen



Prim. Univ.-Prof. Dr. Leopold Öhler, Herausgeber

*Vorstand der 1. Abteilung für Innere Medizin (Onkologie), St.-Josef-Krankenhaus Wien,
E-mail: Leopold.Oehler@sjk-wien.at*



Prim. Univ.-Prof. Dr. Leopold Öhler

Medikamentöse Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms

M. Schmidinger¹, U. Vogl²

■ Einleitung

Das Nierenzellkarzinom ist bei Diagnosestellung bereits in 60 % der Fälle metastasiert und der Großteil der Patienten ist zumeist symptomfrei. Tumormarker oder andere bildgebende Screening-Methoden sind zur Früherkennung nicht etabliert.

Bei radiologischem Verdacht auf ein Nierenzellkarzinom sollte zur histologischen Diagnosesicherung eine operative Sanierung mittels Tumornephrektomie oder Teilresektion stattfinden, da Biopsien bei kleinen Tumoren zumeist nicht zielführend sind, oder manche Karzinome auch aus Anteilen von gutartigen Onkozytomen bestehen können [1]. Auch in der Ära der zielgerichteten Therapien ist in der metastasierten Situation eine Operation des Primums mittels Tumornephrektomie der Goldstandard [2].

Im Rahmen des Basis-Stagings sollte eine Computertomographie (CT) des Thorax und Abdomens durchgeführt werden, bei klinischem Verdacht auch eine Knochenszintigraphie oder bei sehr ausgedehnter Erkrankung auch eine CT des Schädels. Nur etwa 2–10 % aller Patienten entwickeln symptomatische Hirnmetastasen und das oft sehr spät im Verlauf ihrer Erkrankung [3].

Die medikamentöse Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms (mRCC) hat sich in den letzten 6 Jahren erheblich verändert. Mittlerweile wurden sechs neue, zielgerichtete Therapien zugelassen, die alle entweder direkt oder indirekt Neo-Angiogenese inhibieren. Alle neuen Substanzen haben in der Erstlinien- oder Zweitlinientherapie einen klinisch relevanten und statistisch signifikanten Benefit im Sinne von objektiven Remissionsraten (ORR), progressionsfreiem Überleben (PFS) und/oder Gesamtüberleben (OS) gegenüber dem früheren Standard Interferon-alpha (IFN) oder Placebo gezeigt.

■ Ergebnisse neuer Therapien in der Erstlinie

Tabelle 1 zeigt die Ergebnisse randomisierter Studien in der Erstlinientherapie des mRCC. In der Erstlinientherapie für Patienten mit günstigem oder intermediärem Risiko haben zwei Strategien eine Überlegenheit gegenüber Interferon-alpha gezeigt: Sunitinib [4] und Bevacizumab in Kombination mit Interferon-alpha [5]. Pazopanib wird ebenfalls für die Erstlinientherapie empfohlen; hier gibt es jedoch keine Ver-

gleichsdaten zu IFN, da das Medikament gegen Placebo getestet wurde [6]. Auch gibt es hier keine publizierten PFS-Daten über die häufigste Subgruppe, Patienten mit intermediärem Risiko. Für Patienten mit ungünstigem Risiko ist Temsirolimus als Therapie der Wahl anzusehen; diese Substanz hat gegenüber IFN nicht nur einen PFS-, sondern auch OS-Benefit gezeigt [7].

Um den maximalen Benefit aus diesen Therapien herauszuholen, gibt es einiges zu beachten: So sollte zum Beispiel bei Sunitinib darauf geachtet werden, die Dosis beizubehalten, da es eine eindeutige Assoziation zwischen Dosis und Wirkung gibt. Dosisreduktionen, die die Gefahr einer verminderten Wirkung bergen, können durch effizientes prophylaktisches Nebenwirkungsmanagement deutlich reduziert werden. Eine randomisierte Phase-II-Vergleichsstudie für 50 mg 4/2 versus 37,5 mg kontinuierlich zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied für beide Arme, jedoch waren die Nettozahlen im 50 mg/4/2-Arm besser [8]. Bei der Bevacizumab + IFN-Therapie sollte bedacht werden, dass die IFN-Dosis nicht zwangsläufig so hoch (9 MIU dreimal wöchentlich) sein muss, wie in der Zulassungsstudie untersucht [5]. In einer nachfolgenden Phase-II-Studie mit niedrig dosiertem IFN (3 MIU) konnte im Vergleich zur Population der Zulassungsstudie sogar ein besseres PFS erreicht werden. Zudem war die Kombination aus niedrig-dosiertem IFN mit Bevacizumab deutlich weniger toxisch [9].

Wer für seinen Patienten eine Temsirolimus-Therapie plant, muss nochmals überprüfen, ob der Patient ein den Memorial Sloan Kettering Cancer Center- (MSKCC-) Kriterien [10] entsprechendes ungünstiges Risiko hat. Die Definition für ungünstiges Risiko der Temsirolimus-Studie unterscheidet sich von der MSKCC-Klassifikation; Patienten mit MSKCC-intermediärem Risiko waren auch in der Temsirolimus-Studie vertreten, hatten aber im Vergleich zu IFN-alpha keinen Benefit von Temsirolimus.

■ Ergebnisse neuer Therapien in der Zweitlinie

In der Zweitlinie gibt es in Abhängigkeit von der Vortherapie ebenfalls verschiedene Therapieoptionen. Sollten sich noch Patienten finden, die in der Erstlinie mit IFN-alpha behandelt wurden, wären Sorafenib aufgrund der Ergebnisse der Target-Studie [12] oder Pazopanib eine Option. Die Pazopanib-Zulassungsstudie [6] hatte nicht nur Therapie-naive, sondern auch Patienten nach Zytokin-Therapie inkludiert, weswegen es hierzu auch Daten über die Überlegenheit im Vergleich zu Placebo gibt. Zu Sunitinib nach Zytokinen gibt es nur zwei Phase-II-Studien, diese jedoch mit sehr guten Ergebnissen in Bezug auf PFS und ORR [14]. Tabelle 2 zeigt Studienergebnisse in der Zweitlinie nach Zytokinversagen.

Aus der ¹Univ.-Klinik für Innere Medizin I, Klinische Abteilung für Onkologie, Medizinische Universität Wien, und ²1. Medizinische Abteilung, Onkologie, St. Josef Krankenhaus Wien

Korrespondenzadresse: Dr. Ursula Vogl, 1. Med. Abteilung (Onkologie), St.-Josef-Krankenhaus, A-1130 Wien, Auhofstraße 189, E-mail: ursula.vogl@sjk-wien.at

Tabelle 1: Ergebnisse randomisierter Studien in der Erstlinientherapie des mRCC

In der Erstlinie getestete Therapie	Besser als IFN?	ORR %	PFS Monate	OS Monate
Sunitinib [4]	ja	47 vs 12	11 vs 5	26,4
Bevacizumab + IFN [5]	ja	31 vs 12	10,2 vs 5,4	23,3
Bevacizumab + IFN [11]	ja	26 vs 13	8,5 vs 5,2	18,3
Sorafenib [12]	nein	5,2 vs 8,4	5,7 vs 5,6	n.r.
Pazopanib [6]	?	32 vs 4	11,1 (vs 2,8)	22,9
Temsirolimus [7]	ja	8,6 vs 4,8	3,8 vs 1,9	10,9

Tabelle 2: Studienergebnisse in der Zweitlinie nach Zytokinversagen

Therapie	n	ORR %	PFS Monate	HR
Sorafenib [13]	451	10	5,5 vs 2,8	0,44
Pazopanib [6]	135	29	7,4 vs 4,2	0,54
Sunitinib [14]	106	34	8,3	–

Der Großteil der Patienten wird heute jedoch in der Erstlinie mit einer der neuen, zielgerichteten Therapien behandelt und demnach für die Zweitlinie kein passender Kandidat für diese zwei Optionen sein. Die derzeit einzige zugelassene Substanz in der Zweitlinie nach Versagen von Tyrosinkinase-Inhibitoren ist Everolimus [15]. Diese Therapie hat in einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie einen signifikanten Benefit gezeigt (PFS: 4,9 versus 1,9 Monate; Hazard Ratio: 0,33). Wenngleich diese Therapie derzeit als Standard gilt, muss bedacht werden, dass der Großteil der Patienten in dieser Studie eigentlich in einer Drittliniensituation war: 65 % der Patienten hatten zuvor Zytokine, manche auch zwei Tyrosinkinase-Inhibitoren zuvor: Insgesamt waren 75 % der Patienten in der Zulassungsstudie in einer Drittlinien-Situation; diese Tatsache könnte den möglichen Benefit der Therapie ein bißchen verschleiern, da es sich doch um ein biologisch späteres Krankheitsstadium handelt.

Mittlerweile wurde eine weitere Option in der Zweitlinie untersucht. Der sehr potente Tyrosinkinase-Inhibitor Axitinib wurde in einer randomisierten Phase-III-Studie gegen Sorafenib bei reinen Zweitlinien-Patienten untersucht [16]. Wenngleich alle Patienten höchstens eine Vortherapie hatten, ist auch hier die Interpretation der Daten ein bißchen schwierig, da viele Patienten keine Sunitinib-Therapie, sondern z. B. Zytokine, Bevacizumab + IFN oder Temsirolimus in der Erstlinie erhalten hatten. Daher sollte eigentlich jede Subgruppe getrennt beurteilt werden. Axitinib steht vor der Zulassung und ist sicher eine enorme Bereicherung des therapeutischen Armamentariums; es stellt sich aber die Frage, ob diese Therapie wirklich in der Zweitlinie bestens eingesetzt ist: Eine so

hochwirksame Therapie könnte unter Umständen in der Erstlinie noch größere Benefits liefern. Tabelle 3 zeigt die Ergebnisse der Axitinib-Studie nach Vorbehandlung [16]. Wenn man nur jene Patienten vergleicht, die in der Everolimus-Studie Sunitinib als einzige antineoplastische Vor-Therapie hatten, ergibt sich für beide Substanzen folgendes PFS: 4,6 Monate mit Everolimus, 4,8 Monate mit Axitinib, der Unterschied beträgt also nur 0,2 Monate. Da Axitinib wie bereits erwähnt eine der potentesten VEGFR-TKIs ist, werden die Ergebnisse zur Wirkung in der Erstlinie mit großer Spannung erwartet.

■ Werden derzeit laufende Studien den Therapiealgorithmus erheblich verändern?

Tabelle 4 zeigt eine Auflistung einiger derzeit laufender Studien.

Neue Substanzen

Mit großen Erwartungen werden die endgültigen Ergebnisse einer randomisierten Phase-III-Studie mit dem neuen Tyrosinkinase-Inhibitor Tivozanib erwartet. Diese Substanz zeichnet sich ähnlich wie Axitinib durch enorm hohe Affinität zur Tyrosinkinase des Vascular endothelial growth factor-Rezeptor (VEGF-R) aus. Im Jänner 2012 wurde per Pressemitteilung bekannt, dass der primäre Studienendpunkt erreicht wurde. In diese Studie wurden nur Patienten eingeschlossen, die zuvor keine VEGFR-TKI-Therapie hatten. Das PFS im Tivozanib-Arm lag bei 12,7 Monaten, jenes im Sorafenib-Arm bei 9,1 Monaten, wie beim ASCO 2012 berichtet wurde. Wichtig werden auch die Daten der AGILE-Studie sein, wo Axitinib gegen Sorafenib als Erstlinie- oder bei Sunitinib +/- Zytokin-vorbehandelten Patienten untersucht wird.

Vergleich existierender Substanzen

Studien wie die COMPARZ- oder PISCES-Studie untersuchen Pazopanib versus Sunitinib in der Erstlinie. Das Ziel der

Tabelle 3: Ergebnisse der Axitinib-Studie nach Vorbehandlung

Resistent auf	n	PFS Axitinib	PFS Sorafenib	HR	p
Alle	741	6,7	4,7	0,665	< 0,0001
Sunitinib	389	4,8	3,4	0,741	0,011
Zytokine	251	12,1	6,5	0,464	< 0,0001
Temsirolimus	24	10,1	5,3	0,511	0,142
Bevacizumab + IFN- α	59	4,2	4,7	1,147	0,6

Tabelle 4: Auflistung einiger derzeit laufender Studien.

Studie	Phase	n	Substanzen
COMPARZ (NCT00720941)	3	927	Pazopanib vs Sunitinib
PISCES (NCT01064310)	3	169	Pazopanib vs Sunitinib
TIVO-1 (NCT01030783)	3	517	Tivozanib vs Sorafenib
AGILE (NCT00920816)	3	447	Axitinib vs Sorafenib
NCT00835978	2	200	Axitinib with or without dose titration
NCT01024920	2	99	BIBF-1120 vs Sunitinib
INTORACT (NCT00631371)	3b360	791	Temsirolimus + Vevacizumab vs Bevacizumab + IFN
BeST (NCT00378703)	2	360	Bevacizumab vs Bevacizumab + Temsirolimus vs Bevacizumab + Sorafenib vs Sorafenib + Temsirolimus
RECORD-2 (NCT00719264)	2	364	Everolimus + Bevacizumab vs Bevacizumab + IFN

Tabelle 5: Therapiealgorithmus mRCC

Setting		Phase III
Therapie-naïv	Good or intermediate MSKCC risk status	Sunitinib, Bevacizumab + IFN- α , Pazopanib
	Poor MSKCC risk status	Temsirolimus, Sunitinib
Vorbehandelt	Mit Zytokinen	Sorafenib, Pazopanib, Sunitinib
	Mit VEGFR-TKI	Everolimus (Axitinib)

COMPARZ-Studie ist es zu zeigen, dass Pazopanib in Bezug auf das PFS Sunitinib nicht unterlegen ist. PISCES untersucht die Patientenpräferenz.

Kombinationsstudien

Aus heutiger Sicht sind Kombinationen bislang wenig gelungen, da primär die Toxizität im Vordergrund stand. Bedenkt man auch, welche hochwirksamen neuen Therapien bald verfügbar sein werden (Axitinib, Tivozanib), stellt sich die Frage, ob Kombinationen sowohl aus toxischer als auch ökonomischer Sicht viel Zukunft haben werden.

■ Aktueller Therapie-Algorithmus und offene Fragen

Der vorläufige Therapiealgorithmus ist in Tabelle 5 dargestellt. Das Potential der neuen Therapien geht jedoch weit über die Erst- und Zweitlinientherapie hinaus. Längst haben RCC-Spezialisten erkannt, dass Resistenzen auf eine Therapie temporär sind und dass durch mehrfachen, klug überdachten Einsatz der existierenden Therapien das Überleben über die Zweitlinie hinaus noch erheblich verlängert werden kann. Auch der Einsatz bereits etablierter onkologischer Therapien sollte hierbei nicht zu kurz kommen; es ist bislang unbekannt, in welchem Ausmass diese das Ergebnis aktueller Therapie-Strategien noch verbessern können. Allen voran ist an Zoledronsäure zu denken. Diese Therapie hat ihr Potential in RCC-Subgruppenanalysen großer randomisierter Studien längst bewiesen; abgesehen von den Benefits in Bezug auf

existierende Knochenmetastasen hat Zoledronsäure vermutlich auch erhebliches Potential auf extraossäre Metastasen.

Offen ist die Frage, ob in der Ära moderner RCC-Therapien der Primärtumor im Metastasenstadium noch entfernt werden muss. Bislang ist dies ungeklärt; eine Studie beschäftigt sich mit exakt dieser Fragestellung (CARMENA), die Ergebnisse sind jedoch noch ausständig. Es sollte jedoch bedacht werden, dass der Großteil der Patienten in den Phase-III-Studien keinen Primärtumor mehr hatte, die Ergebnisse der Medikamentenwirkung sind daher nicht einfach auf nicht nephrektomierte Patienten umzulegen. Ausserdem zeigen größere retrospektive Analysen, dass auch in der Ära moderner Therapien das Entfernen des Primärtumors ein unabhängiger Überlebensfaktor ist.

■ Relevanz für die Praxis

- Erkenntnisse über die Bedeutung des Vascular Endothelial Growth Factor-Signalweges beim RCC haben die Therapiestrategien in den letzten 6 Jahren vollkommen verändert.
- 6 neue Therapien sind etabliert und zugelassen, weitere stehen vor der Zulassung oder werden derzeit untersucht.
- Der richtige Einsatz neuer Therapien kann die in den Phase-III-Studien demonstrierten Vorteile noch weiter verbessern und Toxizitäten reduzieren.

Literatur

1. Abel EJ et al. Limitations of preoperative biopsy in patients with metastatic renal cell carcinoma: comparison to surgical pathology in 405 cases. *BJU Int* 2012; epub ahead of print.
2. Choueiri TK et al. The impact of cytoreductive nephrectomy on survival of patients with metastatic renal cell carcinoma receiving vascular endothelial growth factor targeted therapy. *J Urol* 2011; 185: 60–6.
3. Remon J et al. Brain metastases from renal cell carcinoma. Should we change the current standard? *Cancer Treat Rev* 2012; 38: 249–51.
4. Motzer RJ, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 115–24.
5. Escudier B et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): final analysis of overall survival. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2144–50.
6. Sternberg C et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1061–8.
7. Hudes G, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 2271–81.
8. Motzer RJ et al. Randomized phase II trial of sunitinib on an intermittent versus continuous dosing schedule as first-line therapy for advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2012; 30: 1371–7.
9. Melichar B et al. First-line bevacizumab combined with reduced dose interferon-alpha2a is active in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2008; 19: 1470–6.
10. Motzer RJ et al. Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2004; 22: 454–63.
11. Rini BI, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2137–43.
12. Escudier B et al. Randomized phase II trial of first-line treatment with sorafenib versus interferon Alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1280–9.
13. Escudier B et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 125–34.
14. Motzer RJ. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA* 2006; 295: 2516–24.
15. Motzer RJ et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008; 372: 449–56.
16. Rini BI et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011; 378: 1931–9.

Fachkurzinformation zur 2. Umschlagseite

Erbix 5 mg/ml Infusionslösung

Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 ml Infusionslösung enthält 5 mg Cetuximab. Eine Durchstechflasche mit 20 ml enthält 100 mg Cetuximab. Eine Durchstechflasche mit 100 ml enthält 500 mg Cetuximab. Cetuximab ist ein mittels rekombinanter DNA-Technologie aus einer Säugerzelllinie (Sp2/O) gewonnener chimärer monoklonaler IgG1-Antikörper. **Anwendungsgebiete:** Erbix ist indiziert zur Behandlung des metastasierenden, EGFR (epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor) exprimierenden Kolorektalkarzinoms mit Wildtyp-K-Ras-Gen: – in Kombination mit einer Irinotecan-basierten Chemotherapie; – als Erstlinienbehandlung in Kombination mit FOLFOX; – als Monotherapie bei Patienten, bei denen die Therapie mit Oxaliplatin und Irinotecan versagt hat und die Irinotecan nicht vertragen. **Einzelheiten siehe Abschnitt 5.1.** Erbix ist indiziert zur Behandlung von Patienten mit Plattenepithelkarzinom im Kopf- und Halsbereich: – in Kombination mit einer Strahlentherapie für eine lokal fortgeschrittene Erkrankung; – in Kombination mit einer platin-basierten Chemotherapie für eine rezidivierende und/oder metastasierende Erkrankung. **Gegenanzeigen:** Erbix ist kontraindiziert bei Patienten mit bekannten schweren Überempfindlichkeitsreaktionen (Grad 3 oder 4) gegen Cetuximab. Die Kombination von Erbix mit Oxaliplatin-haltiger Chemotherapie ist kontraindiziert bei Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit K-Ras-Mutation oder unbekanntem K-Ras-Mutationsstatus (siehe auch Abschnitt 4.4). Vor Beginn einer Kombinationsbehandlung sind die Gegenanzeigen für die gleichzeitig angewandten Chemotherapeutika oder für eine Strahlentherapie zu beachten. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antineoplastische Mittel, monoklonale Antikörper; ATC-Code: L01XC06. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Natriumchlorid, Glycerin, Polysorbat 80, Citronensäure-Monohydrat, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke. **Inhaber der Zulassung:** Merck KGaA, 64271 Darmstadt, Deutschland. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Weitere Informationen zu den Abschnitten Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.** **Stand der Information:** Februar 2012

Fachkurzinformation zur 4. Umschlagseite

Avastin® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jeder Milliliter enthält 25 mg Bevacizumab. Jede Durchstechflasche enthält 100 mg Bevacizumab in 4 ml bzw. 400 mg in 16 ml, entsprechend 1,4 bis 16,5 mg/ml bei Verdünnung gemäß Empfehlung. Bevacizumab ist ein rekombinanter humanisierter monoklonaler Antikörper, der mittels DNA-Technologie aus Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO-Zellen) gewonnen wird. **Anwendungsgebiete:** Avastin (Bevacizumab) wird in Kombination mit einer Chemotherapie auf Fluoropyrimidin-Basis zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom angewendet. Avastin wird in Kombination mit First-Line-Behandlung von Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom angewendet. Zu weiteren Informationen wie auch zum HER2-Status siehe veröffentlichte Fachinformation Abschnitt 5.1 „Pharmakodynamische Eigenschaften“. Avastin wird in Kombination mit Capecitabin zur First-Line-Behandlung von Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom angewendet, bei denen eine Behandlung mit anderen Chemotherapie-Optionen, einschließlich Taxanen oder Anthracyclinen, als nicht geeignet angesehen wird. Patienten, die innerhalb der letzten 12 Monate Taxan- und Anthracyclin-haltige Therapieregime im Rahmen der adjuvanten Behandlung erhalten haben, sollten nicht mit Avastin in Kombination mit Capecitabin therapiert werden. Zu weiteren Informationen wie auch zum HER2-Status siehe veröffentlichte Fachinformation Abschnitt 5.1 „Pharmakodynamische Eigenschaften“. Avastin wird zusätzlich zu einer Platin-haltigen Chemotherapie zur First-Line-Behandlung von Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem, metastasiertem oder rezidivierendem nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom, außer bei vorwiegender Plattenepithel-Histologie, angewendet. Avastin wird in Kombination mit Interferon alfa-2a zur First-Line-Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem und/oder metastasiertem Nierenzellkarzinom angewendet. Avastin wird in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zur Primärbehandlung von Patienten mit fortgeschrittenem epitheliales Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primärem Peritonealkarzinom in den FIGO-Stadien IIIB, IIIC und IV angewendet. **Gegenanzeigen:** – Überempfindlichkeit gegen den arzneilich wirksamen Bestandteil oder einen der sonstigen Bestandteile. – Überempfindlichkeit gegen CHO-Zellprodukte oder andere rekombinante humane oder humanisierte Antikörper. – Schwangerschaft (siehe veröffentlichte Fachinformation unter Abschnitt 4.6 „Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit“). **Liste der sonstigen Bestandteile:** α,α -Trehalose 2 H₂O, Natriumphosphat, Polysorbat 20, Wasser für Injektionszwecke. **Inhaber der Zulassung:** Roche Registration Limited, 6 Falcon Way, Shire Park, Welwyn, Garden City, AL7 1TW, Vereinigtes Königreich. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Monoklonale Antikörper, ATC-Code: L01XC07. **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen sowie Informationen zu Schwangerschaft und Stillzeit und zu Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.** **Stand der Information:** Juni 2012

Referenz: Hurwitz H et al. *N Engl J Med*. 2004; 350: 2335–42. Bevacizumab plus Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin for Metastatic Colorectal Cancer. A phase III trial. 813 patients were randomly assigned to receive IFL plus placebo; IFL plus Bevacizumab, or Fluorouracil and Leucovorin plus Bevacizumab.

Patient mit zweizeitiger Leberresektion eines kolorektalen Karzinoms unter multimodaler Therapie

W. Eisterer¹, M. Zitt², G. Widmann³

■ Fallbericht

Ein 65-jähriger Patient in gutem Allgemein- und Ernährungszustand wird uns seitens seines betreuenden Internisten im September 2011 aufgrund einer im Ultraschall zu beobachtenden Größenzunahme einer unklaren Leberraumforderung zugewiesen.

Bei dem Patienten wurde fünf Monate zuvor im April 2011 eine offene radikale Prostatektomie bei einem Adenokarzinom der Prostata, Gleason-Score 3 + 3, im Stadium pT2cNxR0 durchgeführt. In einer bereits präoperativen Sonographie zeigte sich eine echoarme Leberläsion im Segment V, welche beim niedergelassenen Internisten weiter abgeklärt werden sollte.

An Vorerkrankungen ist eine koronare Herzerkrankung mit Zustand nach (Z. n.) Myokardinfarkt im Jahr 2000, eine arterielle Hypertonie, eine Hypercholesterinämie und ein Z. n. Halswirbelsäulen-Fusions-Operation bekannt. Der Vater des Patienten ist an einem fraglichen Leberzellkarzinom verstorben, ansonsten besteht keine familiäre Häufung von Krebserkrankungen. Der Patient ist seit 15 Jahren Ex-Raucher, es liegen 35 „pack years“ (PY) vor.

Herr AD klagt über keine wesentlichen Beschwerden, es liegt keine B-Symptomatik vor, der Patient ist körperlich gut leistungsfähig. Der internistische Status ist unauffällig, Herr AD wiegt bei 176 cm Körpergröße 77 Kilogramm. Die aktuelle Medikation besteht aus Pantoloc 40 mg, Sortis 40 mg, Enoxaparin 40 mg und Captopril 12,5 mg zwei mal täglich.

Nach Sichtung der auswärtigen Befunde wird eine Ganzkörper-18-FDG-PET-Untersuchung durchgeführt, die eine stark glukosestoffwechselaktive Läsion im rektosigmoidalen Übergangsbereich sowie zumindest drei ebenfalls glukosestoffwechselaktive hepatale Absiedelungen zeigt (Abbildung 1). Die Lebermetastasen kommen mit einer Größe von vier, sechs und einem Zentimeter (cm) in den Segmenten II/III, VI und VIII zu liegen (Abbildung 2 und 3). Die unmittelbar danach vorgenommene Koloskopie bestätigt den bildgebenden Verdacht eines Kolorektalkarzinoms mittels Zangenbiopsie aus einem nicht-stenosierenden, aber doch sehr vulnerablen und leicht blutenden Tumor im Bereich des oberen Rektum-

drittels, der zirka die Hälfte der Zirkumferenz umfasst (Abbildung 4). Der Tumor liegt endoskopisch (Gerät begradigt) bei 13 cm ab Linea dentata. Die histologische Aufarbeitung führt zur Diagnose eines gering differenzierten Kolorektalkarzinoms.

Es liegt somit ein Rektumkarzinom mit synchroner, isolierter Lebermetastasierung in die Leber vor (siehe Abbildungen). Mit den erhobenen Befunden wird Herr AD im interdisziplinären, gastrointestinalen Tumorboard vorgestellt und die weitere Vorgehensweise besprochen.



Abbildung 1: 18-FDG-PET-Untersuchung bei Erstdiagnosestellung 10/2010.

Aus der ¹Universitätsklinik für Innere Medizin I, ²Universitätsklinik für Visceral-, Transplantations- und Thoraxchirurgie und ³Universitätsklinik für Radiologie, Medizinische Universität Innsbruck

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. Wolfgang Eisterer, Universitätsklinik für Innere Medizin, A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35, E-mail: wolfgang.eisterer@i-med.ac.at

■ Chirurgie

M. Zitt

Operation des Primärtumors

Lokal kurativ behandelbare Lebermetastasen liegen vor, wenn eine nicht lokal kurativ behandelbare extrahepatische Tumormanifestation ausgeschlossen ist, weniger als 70 % des Parenchyms befallen sind, weniger als 3 Lebervenen und weniger als 7 Lebersegmente betroffen sind, und keine Leberinsuffizienz oder Child-B- oder -C-Zirrhose vorliegt. Das 5-Jahres-Überleben nach Resektion kolorektaler Lebermetastasen liegt zwischen 25 und 40 % [1].

Bei neu diagnostiziertem Kolorektalkarzinom mit prinzipiell resektablen synchronen Lebermetastasen ist die optimale Behandlungssequenz bzgl. Outcome und bzgl. behandlungsspezifischer Morbidität derzeit nicht eindeutig definiert bzw. geklärt. Es können im Wesentlichen 3 unterschiedliche Behandlungskonzepte verfolgt werden:

1. „Klassische Strategie“

Darmresektion, zumeist gefolgt von systemischer Therapie, gefolgt von Leberresektion. Der potentielle Vorteil dieses Vorgehens liegt bei Notfallsituationen oder Symptomatik durch den Primärtumor auf der Hand.

2. „Simultane Strategie“

Kombinierte Darm- und Leberresektion. Die Morbidität ist durch dieses Vorgehen nicht erhöht, Zurückhaltung ist bei großen Leberresektionen und bei Rektum- oder großen

Linkskolonresektionen zu üben. Ein möglicher Vorteil besteht bei Rechtskolon-Resektion plus „kleinerer“ Leberresektion.

3. „Upfront“-systemische Therapie, dann Darmresektion gefolgt von Leberresektion bzw. die „Reverse Strategie“ (Liver first)

„Upfront“-systemische Therapie, dann Leberresektion, dann Darmresektion [2] (Mentha et al.). Diese Strategie ist auch beim Rektumkarzinom mit präoperativer RCTH durchgeführt worden [3] (Verhoef et al.). Der mögliche Vorteil ist bei grenzwertiger Resektabilität der Lebermetastasen und asymptomatischem Primum gegeben.

Aufgrund der Tatsache, dass endoskopisch doch ein großer, vulnerabler und auf Kontakt leicht blutender Tumor vorhanden war, haben wir uns im Tumorboard entschlossen, zuerst den Primärtumor zu sanieren. Ein simultanes chirurgisches Vorgehen war aufgrund der notwendigen Rektumresektion und der notwendigen „Major liver resection“ ausgeschlossen. Es wurde somit eine vordere Sigmarektumresektion nach den Kriterien der partiellen mesorektalen Exzision (PME) mit primärer Anastomosierung (E/E-Descendo-Rektostomie) durchgeführt. Sämtliche Regeln der onkologisch radikalen Chirurgie wurden strikt eingehalten, da wir insgesamt ein kuratives Behandlungskonzept verfolgt haben. Der histopathologische Befund lautete: gering differenziertes Adenokarzinom des Dickdarms, Malignitätsgrad III, pT3 L1 V1 N2a (6/14) M1 R0, KRAS-Wildtyp. Der postoperative Verlauf war komplikationslos.

■ Medizinische Onkologie

W. Eisterer

Neoadjuvante Therapie

Es wurden verschiedene Kriterien identifiziert, die die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Rezidivs nach einer Metastasektomie erhöhen [4]: Hierzu zählen der CEA-Wert, die Anzahl an Metastasen, die Größe der Metastasen, der Lymphknotenstatus und die Dauer des krankheitsfreien Intervalls (vor Auftreten der Metastasierung). Patienten mit nur bis zu zwei der genannten Faktoren weisen eine deutlich bessere Langzeitprognose nach primärer Metastasektomie auf.

Im Falle mehrerer, synchron mit dem Primärtumor auftretender Metastasen spricht heute vieles dafür, erst eine der hoch effektiven Systemtherapien durchzuführen und erst sekundär zu operieren, falls unter der Vorbehandlung keine Metastasen außerhalb der Leber auftreten und die Lebermetastasen in ihrer Größe zumindest konstant oder regressiv sind [5–7] (siehe Abbildungen 1–3). Bei einer Größenzunahme der Metastasen unter der Chemotherapie verbietet sich die Resektion, da diese Patienten nach der Metastasektomie ein deutlich schlechteres Überleben aufweisen [8]. In dieser Situation sollte auf eine alternative Therapielinie gewechselt werden; im Falle einer Verkleinerung der Metastasen nach Zweitlinientherapie können diese nach wie vor sekundär reseziert werden, ohne dass mit einer Einbuße der Wirksamkeit der Resektion zu rechnen wäre [9].

Durch den Einsatz der systemischen Chemotherapie wird die Wahrscheinlichkeit eines Tumoransprechens und somit die Möglichkeit einer sekundären Resektion deutlich erhöht. Erste Berichte hierzu stammen aus retrospektiven Analysen aus dem Jahr 1996 durch die Erhebung der Resektionsraten nach Chemotherapiegabe [10]. Durch eine Kombinationschemotherapie von 5-FU mit Oxaliplatin oder Irinotecan lassen sich in retrospektiven Analysen Resektionsraten von 3–22 % erreichen. Durch bessere Patientenselektion kann die Resektionsrate nach Chemotherapie auf ca. 35 % gesteigert werden. In den retrospektiv ausgewerteten Serien zeigte sich kein Unterschied zwischen einer Oxaliplatin- oder Irinotecan-hältigen Chemotherapie [11]. Durch Verabreichung von 3 chemotherapeutischen Substanzen gemeinsam (5-FU/Oxaliplatin/Irinotecan) kann sowohl das Ansprechen als auch die Resektionsrate zusätzlich erhöht werden [12].

Von einem unkritischen routinemäßigen Einsatz der neoadjuvanten Chemotherapie vor Metastasektomie ist allerdings abzuraten, da in mehreren Publikationen auf histologische Veränderungen, wie Steatose und sinusoidale Veränderungen, hingewiesen wurde [13, 14]. Das Risiko für die Entwicklung dieser Veränderungen als auch das Risiko für perioperative Komplikationen steigt vor allem bei langdauernder Vorbehandlung, die über 3 Monate beträgt, deutlich an. Die präoperative Chemotherapie sollte aus diesem Grund nicht über 3 Monate ausgedehnt werden. In der täglichen Praxis hat sich die Durchführung eines Zwischenstagings mittels

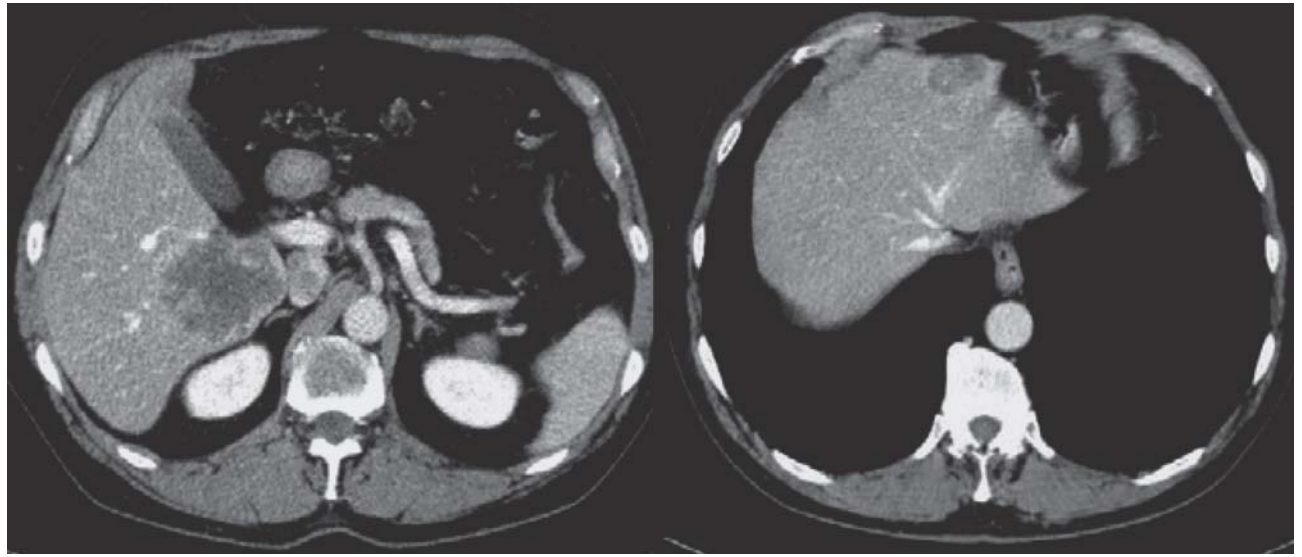


Abbildung 2: Späte KM-Phase CT-Leber bei Erstdiagnose. Es zeigen sich neben dem Primärtumor im rektosigmoidalen Übergang Lebermetastasen mit einer Größe von vier, sechs und einem Zentimeter (cm) in den Segmenten II/III, VI und VIII.

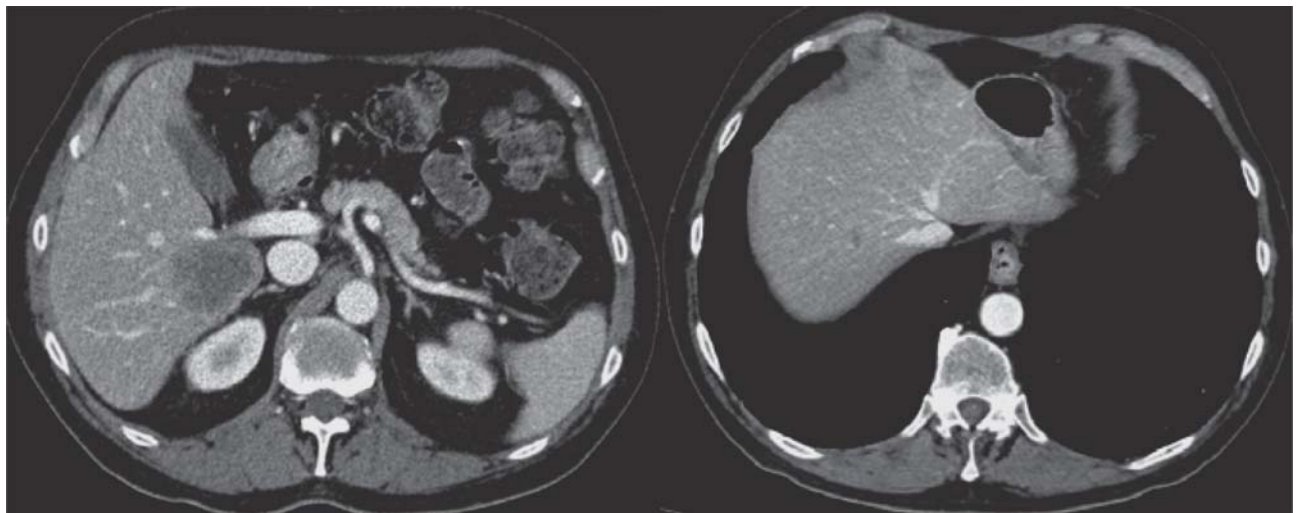


Abbildung 3: Späte KM-Phase CT-Leber 2 Monate nach FOLFIRI + Cetuximab. Es zeigt sich eine partielle Remission der bekannten Lebermetastasen.

CT nach 2 Monaten und allfällige Entscheidung über das weitere Vorgehen im interdisziplinären Tumorboard bewährt.

Kürzlich wurden Ergebnisse einer ersten randomisierten Phase-III-Studie eines perioperativen Regimes mit 3 Zyklen prä- und postoperativer Chemotherapie mit 5-FU/LV/Oxaliplatin bei operablen Lebermetastasen gegenüber alleiniger Operation vorgestellt [15]. Durch die prä- und postoperative Chemotherapie konnte bei operierten Patienten nach 3 Jahren eine 9 %-ige Verbesserung im progressionsfreien Überleben (36,2 % vs 28,1 %) erzielt werden. Nur 6,6 % der Patienten wiesen nach Vorbehandlung eine Krankheitsprogression auf. Die peri- und postoperativen Komplikationen waren in der Chemotherapiegruppe erhöht (25 % vs 16 %). Hierbei handelte es sich hauptsächlich um Gallengangsfisteln und intraabdominelle Infektionen. Diese randomisierte Studie belegt, daß die präoperative Chemotherapie bei Patienten mit eindeutig operablen Lebermetastasen und gutem Allgemeinzustand eine valide Therapieoption darstellt.

Weitere Studien haben Kombinationen aus Fluoropyrimidinen mit Irinotecan oder Oxaliplatin evaluiert und konnten vor allem in Verbindung mit den monoklonalen Antikörpern Bevacizumab und Cetuximab hohe Ansprechraten erzielen. Der anti-EGFR-Antikörper Cetuximab findet bei KRAS-Wildtyp-Tumoren Verwendung, während der anti-VEGF-Antikörper Bevacizumab bei K-ras-mutierten wie auch bei nicht-mutierten Tumoren Verwendung finden kann [5, 6, 16]. Insgesamt kann mit einer Ansprechraten auf die Kombinationstherapie Cetuximab plus Chemotherapie von etwa 60 % ausgegangen werden. Welche Kombination in dieser Situation die am besten geeignete Therapie darstellt, ist derzeit noch unklar. Essentiell ist es allerdings, das bestmögliche Ansprechen zu erzielen, da dies im direkten Zusammenhang mit dem rezidivfreien Überleben steht [17, 18].

Im vorliegenden Fall war zu berücksichtigen, dass der Patient einen Herzinfarkt erlitten hatte und somit für eine Behandlung mit Bevacizumab nicht geeignet erschien, an-

dererseits aber ein KRAS-Wildtyp vorlag und eine anti-EGFR-gerichtete Therapie möglich war. Es wurde entschieden, dass bei Herrn AD eine in Bezug auf die geplante Leberresektion neoadjuvante Behandlung mit FOLFIRI und Cetuximab über 2 Monate durchgeführt werden sollte, mit anschließender Überprüfung der Möglichkeit einer sekundären Leberresektion. Nach 2 Monaten Vorbehandlung, die als Hauptnebenwirkung zu einer starken Haut-/Schleimhauttoxizität im Sinne von Rötung, Juckreiz, Follikulitis und Aphten der Mundschleimhaut führte, zeigte sich eine Größenabnahme der Leberfiliae, sodass der Patient zur Leberresektion zugewiesen wurde.



Abbildung 4: Koloskopisches Bild des Rektumkarzinoms bei Erstdiagnose 10/2010

■ Chirurgie

M. Zitt

Leberresektion

Bei der intraoperativen Sonographie, welche bei uns routinemäßig vor jeder Leberresektion durchgeführt wird, zeigten sich insgesamt 5 Lebermetastasen, 4 im Bereich der rechten Leber und eine Metastase im Segment II/III, also zwei Metastasen mehr, als präoperativ bekannt waren. Da diese intraoperativ neu detektierten Metastasen an der Grenze zum Segment IV gelegen waren, musste die geplante Hemihepatektomie rechts etwas nach links erweitert werden. Da auch die atypische Resektion im Bereich der Segmente II und III aufgrund der Metastasengröße (ca. $3 \times 3 \times 3$ cm) etwas ausgedehnter ausgefallen wäre, haben wir uns entschlossen, die Leberresektion nach Abschluss der erweiterten Hemihepatektomie rechts zu beenden und die atypische Resektion linksilateral zweizeitig durchzuführen. Die zweizeitige Leberresektion ist ein gut etabliertes Verfahren, welches immer dann in Betracht gezogen wird, wenn aufgrund einer ausgedehnten Metastasierung und/oder einer entsprechenden Leberschädigung das nach Resektion zu erwartende funktionelle Restlebertumoren zu gering ist [19]. Zur besseren Drainage der Leber wurde noch ein T-Rohr in den Choledochus eingenäht.

Postoperativ zeigten sich in den ersten 5 Tagen eine eingeschränkte Vigilanz sowie erhöhte Leberfunktionsparameter.

Im Laufe des stationären Aufenthaltes kam es jedoch zu einer deutlichen Besserung des Allgemeinzustandes und zu einer Normalisierung der Leberwerte. Da das Abklemmen der T-Rohr-Drainage vom Patienten nicht toleriert wurde, wurde eine ERCP durchgeführt. Hierbei zeigte sich eine Papillensklerose und es wurde eine Papillenspaltung durchgeführt. Das postinterventionelle T-Rohr-Röntgen zeigte einen guten Abfluss ins Duodenum, sodass das T-Rohr abgeklemmt werden konnte, was vom Patienten gut toleriert wurde. Weiters zeigte sich nach Entfernung der Drainagen eine vermehrte Aszitessekretion über die Drainagestelle (700 ml), sodass in Lokalanästhesie eine Sekundärnaht bzw. Fasziennaht durchgeführt wurde. Der weitere stationäre Aufenthalt gestaltete sich völlig problemlos.

Nach einer notwendigen Regeneration von 10 Wochen wurde dann die atypische Resektion linksilateral (Segment II/III) durchgeführt. Das unmittelbar präoperative CT erbrachte eine zufriedenstellende Hypertrophie der Restleber (auch die Leberfunktionstestung erbrachte einen normalen Befund), keine neu aufgetretenen Metastasen, allerdings eine Größenzunahme der verbliebenen Metastase. Nach dieser Resektion war der Patient nun in Zusammenschau aller bildgebenden und intraoperativen Befunde tumorfrei. Der postoperative Verlauf war mit Ausnahme eines infizierten Bilioms, welches Pigtail-drainiert wurde, unauffällig, insbesondere zeigte sich beim zweiten Eingriff keine Einschränkung der Leberfunktion.

■ Radiologie

G. Widmann

Bei Patienten mit einem kolorektalen Karzinom ist die Computertomographie des Körperstamms (KST-CT) die bildgebende Standarduntersuchung für das prätherapeutische Staging inklusive Bestätigung/Ausschluss einer Fernmetastasierung. In einzelnen Fällen kann zur Optimierung der Detektion von synchronen oder metachronen Absiedelungen eine 18-FDG-PET/CT erfolgen.

Beim Rektum- und Analkarzinom wird ergänzend ein MRT empfohlen, um ev. organüberschreitendes Tumorstadium

bzw. eine Infiltration von Nachbarorganen optimal bildgebend abzuklären.

Zum Zwischenstaging nach einer neo-adjuvanten Chemotherapie ist eine weitere CT-Untersuchung in 2–3 Monaten geeignet. Die radiologische Beurteilung sollte modifizierte RECIST 1.1. Guidelines (Beurteilung von Größe und KM Verhalten von Targetläsionen) mit der Angabe von CR, PR, SD/NC, PD beinhalten. Die Befunddemonstration und gemeinsame Beurteilung mit den klinischen Partnern im Rahmen der interdisziplinären Tumorkonferenz erweist sich für die weitere chirurgische und/oder chemotherapeutische Therapieplanung als vorteilhaft.

Medizinische Onkologie

W. Eisterer

Postoperative Chemotherapie?

Die Datenlage zur systemischen adjuvanten Therapie nach Metastasenresektion ist limitiert, es liegen keine randomisierten Phase-III-Studien zu dieser Fragestellung vor. Hinweise, die die Entscheidung für eine systemische adjuvante Therapie stützen, ergeben sich aus der oben genannten EORTC-Studie [15] und aus einer retrospektiven Analyse von Registerdaten zweier Referenzzentren (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center und Royal Infirmary of Edinburgh). Über einen Zeitraum von 8 Jahren (1991–1998) wurden dort alle Patienten, die eine Leberresektion aufgrund kolorektaler Karzinommetastasen erhielten, erfasst ($n = 792$) und ein Vorteil für eine 5-FU-basierte, adjuvante Chemotherapie im Vergleich zur alleinigen Operation hinsichtlich des Gesamt-

überlebens festgestellt ($n = 274$ vs. 518; medianes ÜL 47 vs. 36 Monate, 5-Jahres-ÜLR 37 vs. 31 %. $p = 0,007$) [20]. Die Frage des optimalen Therapieschemas für einen adjuvanten Einsatz ohne vorausgegangene neoadjuvante Therapie ist nicht geklärt. Die vorliegende Evidenz aus prospektiven Studien beschränkt sich auf 5-FU-Monotherapien [21, 22].

Falls eine präoperative Therapie durchgeführt wurde und diese zu einem Tumoransprechen geführt hat, empfiehlt sich die Fortführung desselben Schemas auch postoperativ auf eine beabsichtigte Gesamtdauer von 6 Monaten. Bei unserem Patienten kam es aufgrund der geschilderten Komplikationen zu einer deutlichen zeitlichen Verzögerung, darüber hinaus war die Verträglichkeit der Therapie seitens des Patienten eingeschränkt. Aus diesen Gründen entschlossen wir uns, keine weitere additive Therapie durchzuführen, sondern den Patienten lediglich nachzusehen.

Zusammenfassung und Diskussion des Vorgehens

W. Eisterer, M. Zitt, G. Widmann

Herr AD wurde im September 2010 mit einem synchron metastasierten Rektumkarzinom, KRAS-Wildtyp diagnostiziert. Aufgrund drohender Lokalkomplikationen wurde am 21.10.2010 die Primumresektion vorgenommen. Anschließend erfolgte eine präoperative Therapie mit 5-FU, Irinotecan und Cetuximab entsprechend der Crystal-Studie [5]. Nach 2 Monaten zeigte sich eine partielle Remission und der

Patient wurde zur Metastasektomie der Leber zugewiesen. Intraoperativ war der Befund am 02.03.2011 ausgedehnter als ursprünglich angenommen, sodass nach einer Hemihепatektomie rechts nach einer 2,5-monatigen Rekonvaleszenz am 17.05.2011 eine atypische Resektion der verbliebenen Metastase im Segment II/III vorgenommen wurde. Aufgrund von Nebenwirkungen während der initialen Systemtherapie und der zeitlichen Verzögerung, bis eine neuerliche Systemtherapie möglich geworden wäre, wurde keine postoperative Chemotherapie durchgeführt. Der Patient befindet sich 18 Monate nach Beendigung der Therapie in Vollremission und wird in regelmäßigen Abständen kontrolliert.

Literatur:

- Adam R, Avisar E, Ariche A, et al. Five-year survival following hepatic resection after neoadjuvant therapy for nonresectable colo-rectal liver metastases. *Ann Surg Oncol* 2001; 8: 347–53.
- Mentha G, Roth AD, Terraz S et al. 'Liver first' approach in the treatment of colorectal cancer with synchronous liver metastases. *Dig Surg* 2008; 25: 430–5.
- Verhoef C, van der Pool AE, Nuytens JJ et al. The „liver-first approach“ for patients with locally advanced rectal cancer and synchronous liver metastases. *Dis Colon Rectum* 2009; 52: 23–30.
- Fong YFJ, Sun RL, Brennan MF et al. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg* 1999; 230: 309–18.
- Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; 360: 1408–17.
- Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO et al. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 38–47.
- Gruenberger B et al. Bevacizumab, capecitabine, and oxaliplatin as neoadjuvant therapy for patients with potentially curable metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1830–5.
- Adam R, Pascal G, Castaing D, et al. Tumor progression while on chemotherapy: A contraindication to liver resection for multiple colorectal metastases? *Ann Surg* 2004; 240: 1052–64.
- Adam R, Aloia T, Lévi F, Wicherts DA et al. Hepatic resection after rescue cetuximab treatment for colorectal liver metastases previously refractory to conventional systemic therapy. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4593–602.
- Bismuth H, Adam R, Levi F, et al. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg* 1996; 224: 509–20.
- Tournigand C, Andre T, Achille E et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004; 22: 229–37.
- Falcone A et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1670–6.
- Vauthey JN et al. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2065–72.
- Aloia T et al. Liver histology and surgical outcomes after preoperative chemotherapy with fluorouracil plus oxaliplatin in colorectal cancer liver metastases. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4983–90.
- Nordlinger B et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 1007–16.
- Hurwitz HI, Yi J, Ince W et al. The clinical benefit of bevacizumab in metastatic colorectal cancer is independent of K-ras mutation status: analysis of a phase III study of bevacizumab with chemotherapy in previously untreated metastatic colorectal cancer. *Oncologist* 2009; 14: 22–8.
- Folprecht G, Grothey A, Alberts S et al. Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: correlation between tumour response and resection rates. *Ann Oncol* 2005; 16: 1311–9.
- LiverMetSurvey. International Registry of Liver Metastases of Colorectal Cancer. <https://www.livermetsurvey.org>.
- Wicherts DA, Miller R, de Haas RJ et al. Long-term results of two-stage hepatectomy for irresectable colorectal cancer liver metastases. *Ann Surg* 2008; 248: 994–1005.
- Parks R et al. Adjuvant chemotherapy improves survival after resection of hepatic colorectal metastases: analysis of data from two continents. *J Am Coll Surg* 2007; 204: 753–61.
- Langer B, Bleiberg H, Labianca B et al. Fluorouracil (FU) plus l-leucovorin (l-LV) versus observation after potentially curative resection of liver or lung metastases from colorectal cancer (CRC): results of the ENG (EORTC/NCIC CTG/GIVIO) randomized trial. *J Clin Oncol* 2002; 21: 592.
- Mitry E, Fields A, Bleiberg H et al. Adjuvant chemotherapy after potentially curative resection of metastases from colorectal cancer. A pooled analysis of two randomized trials. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4906–11.

Patient mit resektablem nicht-kleinzelligem Bronchuskarzinom und suspektem kontralateralem Lungenherd

M. R. Mueller, M. Marcher

Aus der Abteilung für Thoraxchirurgie, Otto-Wagner-Spital Wien

Fallbericht

Ein siebzigjähriger männlicher Patient, Exraucher über 45 Jahre und 67 packyears, 186 cm groß und mit 94 kg (BMI 27,17) wird wegen chronischen Hustens einem Lungenröntgen unterzogen. Im rechten Oberlappen findet sich ein 1 cm großer Rundherd, links perihilar eine tumorsuspekte Verschattung von maximal 3,5 cm Durchmesser. Rechts suprabasale Verdichtungszone im dorsobasalen Unterlappen, möglicherweise einem Infiltrat entsprechend.

In der daraufhin durchgeführten CT des Thorax und Oberbauchs zeigt sich eine spikulierte, zentrale, tumoröse RF im linken OL mit Überschreitung des Interlobiums und Infiltrati-

on des apikalen UL (cT2–3 cN1 M0). Die Raumforderung rechts wird radiomorphologisch als potentielles Zweitkarzinom im rechten UL interpretiert (cT2 cN0 M0). Veranlassung eines FDG-PET. Der Herd im linken Oberlappen und der Hilus links speichern malignomtypisch mit SUV 15, der Herd im rechten Unterlappen jedoch nicht. Die MRT-Untersuchung des Gehirns ist unauffällig.

In einer fiberoptischen Bronchoskopie kann sowohl links, als auch rechts jeweils ein hochdifferenziertes papilläres Adenokarzinom der Lunge nachgewiesen werden. Beide Herde sind immunhistochemisch TTF-1 positiv und zeigen in der PAS-Färbung immer wieder auch intrazelluläre Schleimproduktion.

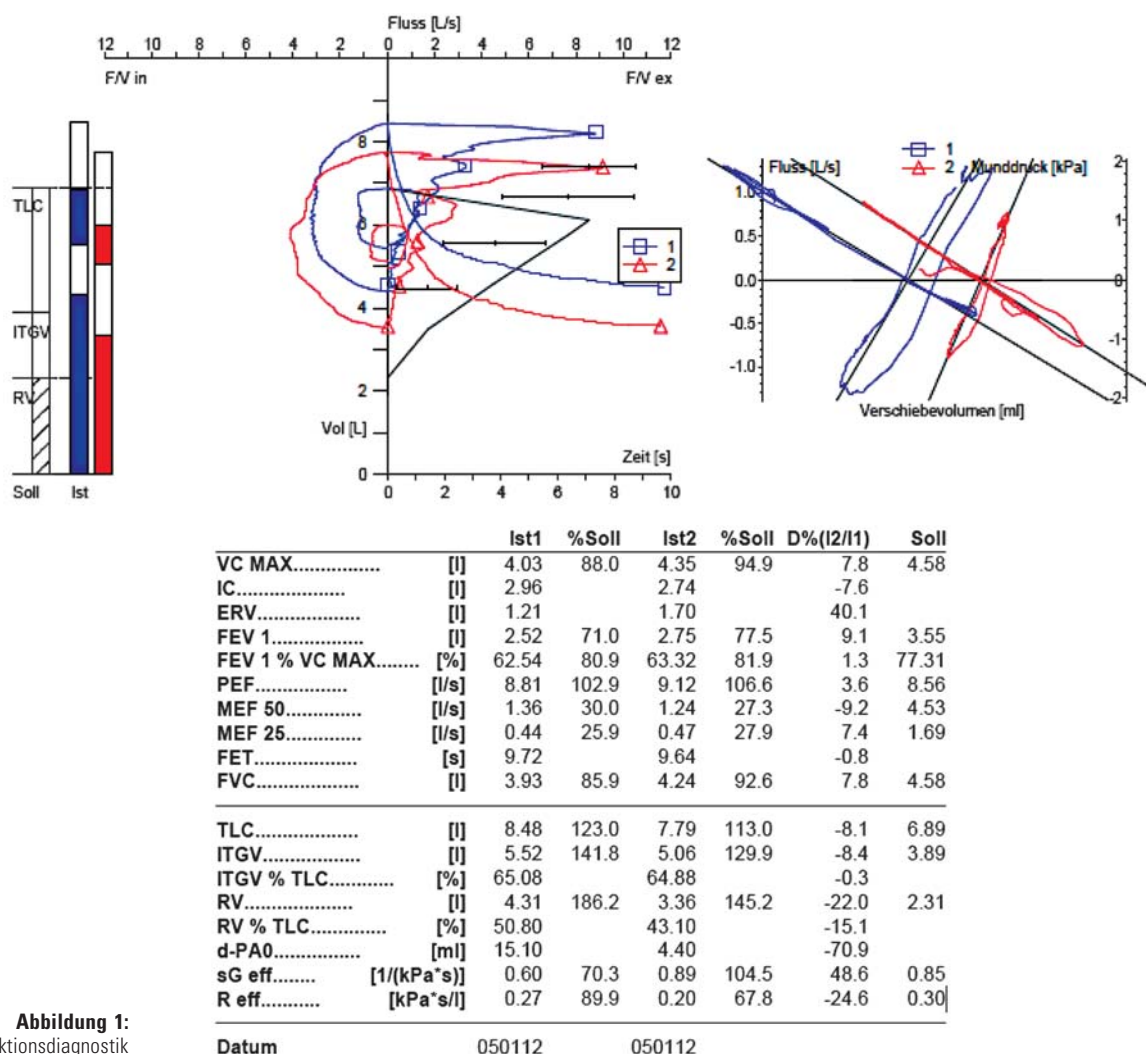


Abbildung 1:
Lungenfunktionsdiagnostik

■ Strahlentherapie

Eine Strahlentherapie kommt wegen des beidseitigen malignen

Befundes mit Verdacht auf N1-Befall links und einer Tumorgöße von 6 cm rechts unter kurativer Zielsetzung nicht in Betracht.

■ Onkologie

Histomorphologisch sind somit beide Adenokarzinome weitgehend identisch, was für ein primäres Bronchuskarzinom links (N1 positiv) mit kontralateraler Metastasierung spricht – die unterschiedliche Stoffwechselaktivität im FDG-PET, die Radiomorphologie des Herdes rechts und die fehlende mediastinale Lymphknotenbeteiligung legen andererseits zwei synchrone Tumore nahe. Im Tumorboard wird daher für ein primäres chirurgisches Vorgehen entschieden und eine Lobektomie des aktiveren Tumors links (erhöhte Stoffwechselaktivität, fragliche Lappenüberschreitung und Verdacht auf hiläre Lymphknotenbeteiligung) vereinbart. Im Intervall von 4–6 Wochen und nach Aktualisierung

des Thorax-CT wäre ein chirurgisches Vorgehen rechts zu planen.

Als relevante Nebenerkrankungen waren präoperativ zu berücksichtigen: arterielle Hypertonie, pAVK I, COPD II.

Die präoperative Lungenfunktion ergab eine FVC von 4,35 l (95 %), eine FEV1 von 2,75 l (77 %), die DLCO war 60 % und die KCO 70 %. Unter Berechnung einer Lobektomie des linken Oberlappens mit 5 funktionalen Segmenten errechnete sich eine früh-postoperative ppoFEV1 von 47,6 % und ppoKCO von 44 %, das perioperative Mortalitätsrisiko wurde mit 4,21 % berechnet. Die gesamte Lungenfunktionsdiagnostik ist der Abbildung 1 zu entnehmen.

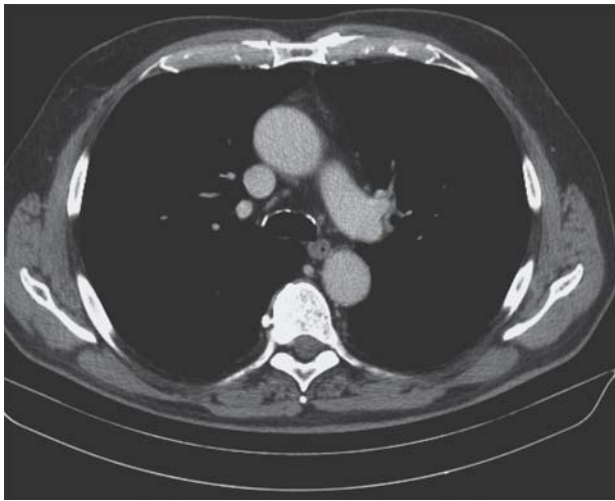


Abbildung 2a: Thorax-CT, Weichteilfenster. Unauffällige Lymphknoten-Stationen

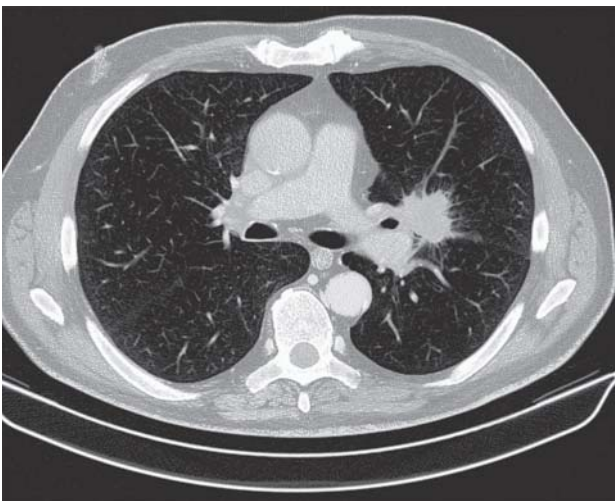


Abbildung 2b: Thorax-CT, Lungenfenster. Zentrales Adeno-Ca li OL (NSCLC) mit Lappenüberschreitung

■ Radiologie

In der durchgeführten CT des Thorax und Oberbauchs (Abb. 2a–c) zeigt sich eine spikulierte, zentrale, tumoröse RF im linken OL mit Überschreitung des Interlobiums und Infiltration des apikalen UL (cT2–3 cN1 M0). Die Raumforderung rechts wird radiomorphologisch als potentielles Zweitkarzinom im rechten UL interpretiert (cT2 cN0 M0). Die N2-Stationen erscheinen in der radiomorphologischen Darstellung unauffällig.

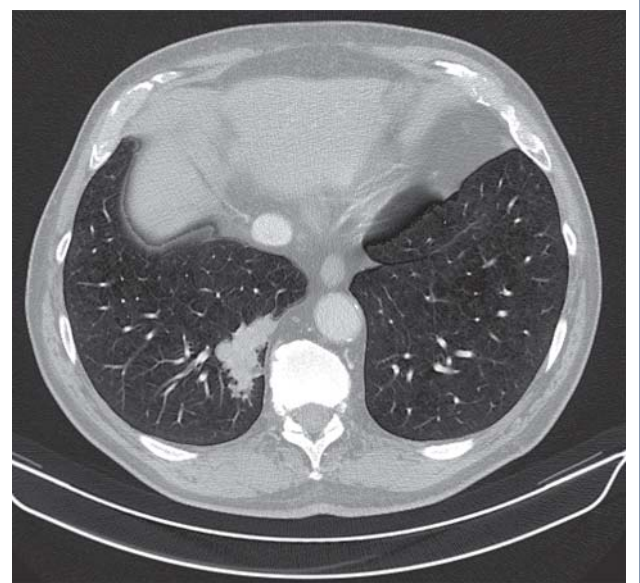


Abbildung 2c: Thorax-CT, Lungenfenster. TU re UL Adeno-Ca, DD: Primum vs Meta

■ Chirurgie

Die Oberlappen-Lobektomie kann problemlos durchgeführt werden. Der Tumor hatte, wie bereits aus dem Thorax-CT zu vermuten, die Grenze des Interlobiums in den UL überschritten. Deshalb wird beim Absetzen des Interlobärspaltes ein tangentialer Parenchymanteil aus dem Unterlappen mitgenommen, um die Resektion mit einem ausreichenden Sicherheitsabstand im Gesunden zu führen. Es wird eine systematische Blockdissektion der mediastinalen Lymphknoten angeschlossen. Der postoperative Verlauf gestaltet sich komplikationslos, der Patient ist durchgehend hämodynamisch und respiratorisch stabil. Die Drainage kann bei geringen Drainagemengen und gut entfalteter Lunge am ersten postop. Tag entfernt werden.

Der histologische Befund des entfernten linken Lungenoberlappen ergibt Formationen eines überwiegend azinären (80 %), teils papillären (20 %), teils schleimbildenden Adenokarzinoms (TTF-1, NapsinA negativ) mit peribronchialen und intrapulmonalen Lymphknotenmetastasen und beginnender Wandinfiltration eines größeren Blutgefäßes. Der Bronchusabsetzungsrand ist tumorfrei. Nebenbefund: Lungenparenchym mit interstitieller Gerüstvermehrung, Zeichen der respiratorischen Bronchiolitis und emphysematösen Parenchymveränderungen. Sämtliche mediastinale Lymphknotenstationen sind tumorfrei. pT2a, pN1.

Im Intervall von fünf Wochen nach dem Ersteingriff links zeigt die neu durchgeführte CT des Thorax die bekannte lobulierte, glatt begrenzte, bizarre konfigurierte 5,2 × 3,1 cm messende Läsion im posterobasalen UL re. mit geringer Größenzunahme zur Voruntersuchung. Kein Hinweis auf mediastinale oder

hiläre Lymphknotenbeteiligung bzw. Fernmetastasen. Es wird eine neuerliche Lungenfunktion durchgeführt. Diese ergibt für die aktuelle FEV1 bereits 60 % des Sollwertes, jedoch mit einer deutlich reduzierten DLCO, sodass eine Lobektomie grenzwertig möglich ist. Der Patient ist in gutem AZ und geht trotz bekannter COPD II drei Stockwerke durch.

Der Eingriff wird rechts ebenfalls über muskelsparende anterolaterale Thorakotomie durchgeführt. Der zentral sitzende Tumor beschränkt sich auf das dorsobasale UL-Segment, lässt jedoch trotz seiner Größe eine großzügige extraanatomische Resektion unter Erhalt der übrigen Segmente zu. Angesichts der Lungenfunktion und der letztlich nicht eindeutig möglichen Zuordnung des Tumors entschließt man sich zu dieser Variante. Es gelingt, den Tumor mit makroskopisch gutem Sicherheitsabstand aus dem UL auszuklemmen, wobei die Resektionslinie zentral unmittelbar an die UL-Vene geführt wird. Gemäß der intraoperativen Gefrierschnittuntersuchung handelt es sich um ein papilläres Adeno-Ca, das histologisch weitgehend mit dem ehemaligen Tumor im linken OL ident ist.

Intrapulmonales oder hiläres Lymphknotenmaterial kann nicht identifiziert werden. Die Resektionslinie ist 2 cm im Gesunden geführt, sodass eine radikale Entfernung angenommen werden kann. Es folgt eine systematische Blockdissektion der mediastinalen Lymphknotenstationen infracarinal sowie paratracheal und tracheobronchial. Auf eine Lobektomie wird angesichts der unklaren Klassifikation des Tumors und der grenzwertigen Lungenfunktion verzichtet, um besonders auch eine noch zu planende adjuvante Chemotherapie (linker OL zumindest Stadium II) zu ermöglichen.

■ Pathologie

Die histologische Untersuchung ergibt im Unterlappen-teilresektat rechts Formationen eines überwiegend papillären (90 %) Adenokarzinoms (TTF-1, Napsin-A positiv) mit Lymphgefäßeinbrüchen. Die chirurgisch gesetzten Klammerresektionsränder sind tumorfrei.

Als Nebenbefund zu erwähnen sind im vorliegenden Fall Lungenparenchymanteile mit interstitieller Gerüstvermehrung (Fibrose) sowie Veränderungen einer AAH und Zei-

chen der respiratorischen Bronchiolitis mit emphysematösen Parenchymveränderungen.

Zusammenfassend unter Berücksichtigung aller Vorbefunde und des Lymphknotenstatus ist eine metastatische Absiedelung möglich (Staging nach UICC 2010: pT2a, pN1, pM1a).

Differentialdiagnostisch kann jedoch ein Zweitkarzinom nicht ausgeschlossen werden (Staging nach UICC 2010: pT2b, pL1, pN0).

■ Onkologie

Nach Erhalt des pathologischen Befundes war primär von einer solitären Metastasierung auszugehen. Die Datenlage zu dieser Fragestellung ist jedoch schwach. Aufgrund des relativ seltenen Vorkommens von solitären Metastasen bei resektablen Lungenkarzinomen gibt es bisher nur retrospektive Studien mit inhomogenen Patientenpopulationen und

relativ geringen Fallzahlen. Diese Studien sind aufgrund unterschiedlicher Therapiekonzepte nur eingeschränkt miteinander vergleichbar. Die Zusammenschau dieser Ergebnisse zeigt jedoch, dass bei konsequenter Anwendung einer adjuvanten Chemotherapie ein 5-Jahres-Überleben von mehr als 11 % in allen Studien erreicht werden kann. Ein bestimmtes Therapieregime kann aus diesen inhomogenen Daten nicht empfohlen werden.

Zusammenfassung und Diskussion

Der histologische Befund des Tumors rechts ergibt ein papilläres, partiell verschleimendes Adenokarzinom, welches histomorphologisch weitgehend mit dem Tumor links identisch ist, mit dem einzigen Unterschied, dass der Tumor rechts TTF1-positiv ist. Dieses Kriterium wird jedoch seitens der Pathologie in seiner diagnostischen Bedeutung relativiert. Insgesamt entschließt man sich nach eingehender Diskussion und unter Berücksichtigung der Histologie, des eher expansiven als infiltrativen Wachstums des größeren rechten Tumors und des Fehlens von Lymphknotenmetastasen rechts im Vergleich zu links zur Definition des Herdes rechts als Absiedelung eines primären Adenokarzinoms des linken Lungen-Oberlappens und somit zu einem klinischen Stadium IV. Der Patient wird entsprechend informiert und eine adjuvante Platin-basierte Chemotherapie empfohlen.

Gemäß verschiedener Serien in der Literatur sind 10–70 % aller pulmonalen Rundherde („solitary pulmonary nodule“ – SPN) bösartiger Natur. Lungenkrebs verursacht etwa 35 % dieser SPN und 23 % sind Lungenmetastasen distanter Karzinome. 80 % der benignen SPN sind infektiöse Granulome, 10 % sind Hamartome. Andere mögliche Ursachen sind rheumatoide Knötchen, die Wegener'sche Granulomatose, sogenannte Rundatektasen, Lungeninfarkte, Sarkoidose, Amyloidose etc.

Betreffend die Inzidenz von Lungenrundherden als Begleitbefund bei Vorliegen eines Bronchuskarzinoms lassen sich keine schlüssigen Angaben aus der Literatur erheben. Bei gesichertem Lungenkrebs stellt die Entdeckung eines Lungenrundherdes eine diagnostische und therapeutische Herausforderung dar. Das diagnostische Armamentarium umfasst verschiedene bildgebende Verfahren und Methoden der Gewebediagnostik.

Der Stoffwechselumsatz eines Herdes, ausgedrückt als FDG-Uptake („standard uptake value“ – SUV) ist proportional zu seiner metabolischen Aktivität. Trotzdem kann der FDG-PET falsch negativ ausfallen, wenn es sich um ein bron-

chiolo-alveoläres Karzinom, Karzinoid oder Metastasen eines Nierenzellkarzinoms handelt. Entzündliche und granulomatöse Veränderungen können zu falsch positiven PET-Ergebnissen führen. Die PET-Untersuchung hat grundsätzlich eine sehr hohe negative Prädiktivität, aber der positive prädiktive Wert liegt bei etwa 50 % und es gibt keinen klaren Grenzwert, um einen malignen Prozess zu beweisen.

Die transthorakale Nadelbiopsie hat eine diagnostische Treffsicherheit von fast 80 % bei geringem Pneu-Risiko und Drainagerate, insbesondere bei Herden unter 20 mm Durchmesser. Die Treffgenauigkeit ist generell bei Herden von mehr als 10 mm Durchmesser besser. Besonders in der Diagnose vermuteter benignen Herde haben sich die Verwendung von Stanzbiopsien und die Anwesenheit eines Pathologen zur Beurteilung des Biopsie-Materials als hilfreich erwiesen.

Die fiberoptische Bronchoskopie hat sich zur Diagnostik kleiner oder peripherer Lungenrundherde wegen der schlechten diagnostischen Ausbeute nicht bewährt; allerdings versprechen moderne Navigationstechniken für die Bronchoskopie hier signifikante Verbesserungen in naher Zukunft.

Die Video-assistierte Thorakoskopie (VATS), durchgeführt in Allgemeinnarkose und mittels Einlungenventilation, ist sehr hilfreich zur Entfernung abklärungsbedürftiger peripherer Herde, die per Bronchoskopie oder CT-gezielter Nadelbiopsie nicht zugänglich sind. Bei besonders kleinen oder etwas tiefer liegenden Herden hat sich eine CT-gezielte Drahtmarkierung als sicher, zeitsparend und hilfreich erwiesen, eine unnötige diagnostische Thorakotomie zu vermeiden.

Alle therapeutischen Maßnahmen betreffend ein bestehendes Bronchuskarzinom werden durch die Histologie eines synchronen kontralateralen Herdes bestimmt:

- Nachgewiesener benigner SPN: VATS vs. Observation
- Nachgewiesene inflammatorische Läsion: spezifische Therapie
- Nachgewiesene M1: komplette Resektion oder CHT
- Nachgewiesenes Zweitkarzinom: gestaffelte Resektion

Literatur:

Chang YL, Wu CT, Lee YC. Surgical treatment of synchronous multiple primary lung cancers: experience of 92 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 134: 630–7.

Nakata M, Sawada S, Yamashita M, Saeki H, Kurita A, Takashima S et al. Surgical treatments for multiple primary adenocarcinoma of the lung. *Ann Thorac Surg* 2004; 78: 1194–9.

Mun M, Kohno T. Single-stage surgical treatment of synchronous bilateral multiple lung cancers. *Ann Thorac Surg* 2007; 83: 1146–51.

Trousse D, Barlesi F, Loundou A, Tasei AM, Doddoli C, Giudicelli R et al. Synchronous multiple primary lung cancer: an increasing clinical occurrence requiring multidisciplinary management. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 133: 1193–200.

Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy for non-small cell lung cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000; 2: CD002139.

Burdett S, Stewart L, Rydzewska L. Chemotherapy and surgery versus surgery alone in non-small cell lung cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007; 3: CD006157.

Korrespondenzadresse:

Prim. Univ.-Prof. Dr. Michael Rolf Müller
Abteilung für Thoraxchirurgie, Otto-Wagner-Spital Wien
A-1145 Wien, Baumgartner Höhe 1
E-mail: michael.rolf.mueller@wienkav.at

Erste klinische Erfahrungen in der Anwendung von Cabazitaxel in der Secondline-Chemotherapie beim fortgeschrittenen, hormon- und Docetaxel-resistenten Prostatakarzinom

V. Tauber, T. Sokol, F. St. Krause

■ Zusammenfassung

Die Therapie mit Cabazitaxel als Secondline-Chemotherapie ist momentan Standard in der Behandlung von fortgeschrittenen, kastrations- und Docetaxel-resistenten Prostatakarzinomen. Die Überlebensdaten sind dabei, laut einer einzigen vorliegenden, randomisierten Studie, im Vergleich zur Therapie mit Mitoxantron besser. Vergleichsdaten zwischen Cabazitaxel und den neu auf den Markt gekommenen Superantiandrogenen (Arbiterone und MDV3100) in der Therapie des fortgeschrittenen, kastrations- und Docetaxel-resistenten Prostatakarzinoms gibt es bisher keine.

■ Einleitung

Bei jedem sechsten Mann über dem 50. Lebensjahr wird heute Prostatakrebs festgestellt. Weltweit ist der Prostatakrebs die dritthäufigste Krebsart und die sechsthäufigste Todesursache unter den Krebserkrankungen bei Männern (jeder 33. stirbt daran). Mit zunehmendem Alter steigt die Wahrscheinlichkeit, an Prostatakrebs zu erkranken, das Karzinom wächst in der Regel aber langsam. Ein fortgeschrittener Prostatakrebs hat geringere Heilungschancen, ein metastasierter Tumor kann nicht geheilt, aber in seiner weiteren Ausbreitung gehemmt werden. In über 80 % aller Fälle wird Prostatakrebs in einem lokalisierten Stadium diagnostiziert. Kommt es nach initial kurativer Behandlung zu einem Rezidiv oder wird der Tumor in einem metastasierten Stadium diagnostiziert, erfolgt primär eine endokrine Therapie mittels Androgenblockade, welche bei etwa 90 % der Patienten zu einem Tumoransprechen führt. Dennoch kommt es nach durchschnittlich etwa zwei Jahren zu einer Krankheitsprogression. In diesem Fall wird der Tumor als kastrationsrefraktär bezeichnet und es erfolgt die Einleitung einer zytostatischen Therapie. In der Firstline-Chemotherapie ist Docetaxel Mittel der Wahl. Sollte es unter Docetaxel zu einer Krankheitsprogression kommen, steht seit 2010 in den USA und seit 2011 in Europa Cabazitaxel in der Secondline-Therapie des Prostatakarzinoms zu Verfügung.

Cabazitaxel (Handelsname Jevtana®, Hersteller: Sanofi-Aventis) ist ein halbsynthetisch gewonnenes Zytostatikum aus der Gruppe der Taxane. Taxane zählen zu den Mikrotubuli-Inhibitoren. Sie hemmen die Tumorzellproliferation,

indem sie in der Zellteilungsphase die unregelmäßige Stabilisation von Mikrotubuli fördern und somit mit der Reorganisation des Spindelapparats interferieren. Cabazitaxel unterscheidet sich von anderen Taxanen einerseits durch eine niedrige Affinität zu „multidrug resistance“-Proteinen, die zur Resistenz gegenüber Chemotherapie beitragen, andererseits durch eine höhere Penetrationsfähigkeit durch die Blut-Hirnschranke [1]. Cabazitaxel wird alle 3 Wochen in einer Dosierung von 25 mg/m² KOF als einstündige Infusion in Kombination mit 10 mg Prednison täglich verabreicht. Der Patient muss mindestens 1500 neutrophile Granulozyten im Blut aufweisen, da es sonst zu schweren Infektionen kommen kann. Neben der Hämatotoxizität, inklusive der febrilen Neutropenie, zählen Diarrhoe und Fatigue zu häufigsten Nebenwirkungen. Allergische Reaktionen gegen Cabazitaxel sind möglich.

■ Fallberichte

Im Folgenden berichten wir über drei Patienten, die Cabazitaxel als Secondline-Chemotherapie beim fortgeschrittenen, kastrations- und Docetaxel-refraktären Prostatakarzinom erhalten haben.

1. Ein 68-jähriger Patient mit Z. n. radikaler Prostatektomie (pT3a pN1 M0 G2) 2005, wurde nach Versagen von Androgenblockade und Docetaxeltherapie (keine weiteren Daten vorliegend) bei einem PSA-Progress auf 1037 ng/ml von einem auswärtigen Krankenhaus zugewiesen. Bei der rektal-digitalen Untersuchung fand sich eine ausgeprägte Induration, die dringend suspekt war auf eine tumoröse Rektum-infiltration. Aufgrund obstruktiver Miktionsbeschwerden wurde der Patient mit einem Dauerkatheter versorgt, war jedoch subjektiv sonst relativ beschwerdefrei. Es bestanden keine neurologischen Ausfälle. In der PET-CT fanden sich ausgedehnte retroperitoneale Lymphknoten und diffuse Knochenmetastasen (LWS, BWS, Becken). In der CT Thorax/Abdomen/Becken zeigte sich zusätzlich eine ausgedehnte, das Rektum umschließende, lokale Tumorformation. Im Oktober 2010 wurde eine Cabazitaxel-Therapie in einer Absolutdosis von 50 mg (10/2010) eingeleitet. Eine Woche nach Beginn des ersten Cabazitaxel-Zyklus beging der Patient Suizid.

2. Ein 71-jähriger Patient mit Z. n. radikaler Prostatektomie (pT3b pN0 M0 G2) 11/1998 wurde ab Jänner 2001 bei biochemischem Rezidiv einer Ablatio testis, gefolgt von einer antiandrogenen Therapie, unterzogen. An Komorbiditäten bestand eine arterielle Hypertonie, Z. n. Lungenembolie und Z. n. Bandscheibenprolaps. Bei einem PSA-Progress auf 45,2

Aus der Klinik f. Urologie, AKH Linz

Korrespondenzadresse: Prim. Priv.-Doz. Dr. F. St. Krause, Klinik für Urologie, AKH Linz, A-4020 Linz, Krankenhausstraße 9, E-mail: steffen.krause@akh.linz.at

Tabelle 1: Fall 2: Therapieverlauf der Cabazitaxel-Therapie

	Zyklus 1	Zyklus 2	Zyklus 3	Zyklus 4	Zyklus 5	Zyklus 6
Datum	09.02.11	01.03.11	22.03.11	12.04.11	03.05.11	24.05.11
Dosis absolut	50 mg	50 mg	50 mg	50 mg	50 mg	50 mg
Toxizität (CTC-Grad): Grad 1	Stomatitis Dyspnoe Haut	Dyspnoe Haut Schmerz	Haarausfall	Dyspnoe	Dyspnoe Sensibilität Haut Haarausfall	Sensibilität Haarausfall
Grad 2	Sensibilität	Sensibilität	Sensibilität Haut	Haarausfall	Hörverlust	Haut
Grad 3	Hören					
ECOG	1	1	1	1	1	2
PSA (ng/ml)	193,7	189,2	133,2	83,7	56,1	53,5
Labor: Neutrophile (4,0–10,0 G/l)	8,05	5,45	8,46	6,37	5,39	7,00
Thrombozyten (150–400 G/l)	205	302	353	233	169	228
G-CSF	–	–	–	–	–	–

ng/ml zeigten sich in CT und Knochenszintigraphie im Dezember 2008 ein Lokalrezidiv im kleinen Becken, Lymphknotenfiliae (iliakal rechts), Lungenfiliae im rechten Oberlappen und Knochenfiliae (LWK 3). Ab Februar 2009 wurde mit Zoledronat 4 mg und Taxotere begonnen. Insgesamt wurden 22 Zyklen Taxotere-Therapie mit jeweils 160 mg verabreicht. Es kam zu einem Abfall des PSA-Wertes bis auf einen Nadir von 19,9 ng/ml, dann wieder zu einem langsamen Progress. Die letzten 4 Zyklen wurde Taxotere in einer reduzierten Einzeldosis von 150 mg (Relativedosis bei zunehmendem Gewichtsverlust) bei Polyneuropathie und Geschmacksstörungen verabreicht. Im Jänner 2011 wurde Taxotere bei einem PSA-Anstieg auf 184,7 ng/ml, sowie einer klinischen Progression schliesslich beendet.

Im Februar 2011 wurde eine Therapie mit Cabazitaxel eingeleitet (Tabelle 1). Im Staging-CT (Thorax/Abdomen/Becken) und MR-Screening mehrere Leberfiliae und Progress der Knochenfiliae (BWS, Becken, Os ileum rechts, prox. Femur links). Der Allgemeinzustand des Patienten war zu diesem

Zeitpunkt gut, es bestand lediglich eine Polyneuropathie. Rektal-digital war die Prostataloge frei.

Im PSA zeigte sich ein gutes Ansprechen auf die Cabazitaxel-Therapie, auf eine weitere Bildgebung wurde verzichtet. Therapieende auf Wunsch des Patienten bei Verschlechterung des Allgemeinzustandes.

3. Bei einem 62-jährigen Patienten wurde im April 2009 ein primär metastasiertes, wenig-differenziertes Prostatakarzinom, Gleason-Score 10, diagnostiziert. Es bestand ein PSA-Wert von 118 ng/ml sowie Knochenfiliae (Schädel, Orbita, Stammskelett, obere Extremität, Femur beidseits). Weitere Metastasen fanden sich in der Computertomographie nicht. Es erfolgte eine Radiatio des Schädels und der Beginn mit einer kompletten Androgenblockade (Antiandrogen plus LH-RH-Analogen) sowie Zoledronat 4 mg. Bei einem PSA-Progress auf 111,2 ng/ml ohne bildgebenden Hinweis auf eine Tumprogression erfolgte der Beginn der Taxotere-Therapie. Von 04/2010 bis 10/2010 wurden insgesamt 9 Zyklen

Tabelle 2: Fall 3: Therapieverlauf der Cabazitaxel-Therapie

	Zyklus 1	Zyklus 2	Zyklus 3	Zyklus 4	Zyklus 5
Datum	16.02.11	09.03.11	30.03.11	20.04.11	11.05.11
Dosis absolut	50 mg	50 mg	50 mg	50 mg	50 mg
Toxizität (CTC-Grad): Grad 1	Sensibilität	Dyspnoe Haut Schmerz Haarausfall	Diarrhoe	Dyspnoe	Sensibilität
Grad 2	Schmerz				Schmerz
ECOG	1	1	1	1	1
PSA (ng/ml)	369,3	243,7	100,00	245,2	246,5
Labor: Neutrophile (4,0–10,0 G/l)	3,57	6,68	5,38	6,32	5,74
Thrombozyten (150–400 G/l)	156	92	96	95	60
G-CSF	–	–	–	–	–

Taxotere in einer Absolutdosis von 150 mg verabreicht. Hierunter zeigte sich ein stabiler PSA-Verlauf mit Werten zwischen 140–160 ng/ml.

Bei PSA-Anstieg auf 207,9 ng/ml und zunehmenden Knochenschmerzen wurde Taxotere schliesslich beendet. Im der MRT zeigte sich ein Progress der Knochenfiliae mit Frakturgefährdung im rechten Femur. Es erfolgte eine Radiatio im Bereich LWK 4 und 5, sowie Femur rechts (11/2010). Im Februar 2011 wurde mit Cabazitaxel begonnen (Tabelle 2). Es bestanden in der Computertomographie neu aufgetretene multiple Leberfiliae und Lymphknotenfiliae axillär links. Der Allgemeinzustand war gut, bis auf eine symptomatische Anämie, die mit zwei Erythrozyten-Konzentraten erfolgreich behandelt wurde. Eine rektal-digitale Untersuchung war zu diesem Zeitpunkt nicht durchgeführt worden, die Miktionsanamnese war unauffällig. An neurologischen Symptomen bestanden leichte, nicht therapiebedürftige Sensibilitätsstörungen an den Extremitäten.

Im PSA-Verlauf zeigte sich ein kurzfristiges Ansprechen der Cabazitaxel-Therapie, mit einem PSA-Nadir von 100 ng/ml. Nach 5 Zyklen wurde die Therapie bei zunehmend reduziertem Allgemeinzustand des Patienten und erneutem PSA-Progress auf 314 ng/ml beendet. Zusätzlich bestanden ausgeprägte Nebenwirkungen mit transfusionsnotwendiger Anämie, Doppelbildern und zunehmend tumorbedingten Knochenschmerzen. Bildgebend zeigten sich die axillären Lymphknotenfiliae grössenregredient, die Knochen- und Leberfiliae grössenident. Neu aufgetretene Tumormanifestationen bestanden nicht.

■ Diskussion

In die TROPIC-Studie, an der 146 Zentren in 26 Ländern weltweit teilnahmen, wurden 755 Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom eingeschlossen, die trotz vorausgegangener Docetaxel-basierter Chemotherapie einen Progress erlitten hatten [2]. Die Patienten erhielten randomisiert entweder Cabazitaxel plus Prednison/Prednisolon oder Mitoxantron plus Prednison/Prednisolon (378 bzw. 377 Patienten). Jedes Therapieregime wurde über maximal 10 Zyklen durchgeführt. Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben; die sekundären Endpunkte umfassten progressionsfreies Überleben, Tumoransprechrate, Tumorprogression, Ansprechen des prostataspezifischen Antigens (PSA), PSA-Progression, Schmerzansprechen und Schmerzprogression. Die Ergebnisse zeigen klar, dass die Kombination von Cabazitaxel und Prednisolon das Sterberisiko signifikant um 28 % verminderte ($p < 0,0001$) und das mediane

Gesamtüberleben im Studienarm im Vergleich zu der Mitoxantron-Kombinationsbehandlung signifikant länger war (15,1 vs. 12,7 Monate).

Bei Patienten, die Cabazitaxel erhalten hatten, traten Neutropenie, Leukopenie, Anämie, febrile Neutropenie, Durchfall, Erschöpfung und Asthenie als häufigste (= 5 %) Nebenwirkungen (Grad 3–4) auf. Die häufigsten zum Behandlungsabbruch führenden Nebenwirkungen in der Cabazitaxel-Gruppe waren Neutropenie und Nierenversagen. Behandlungsabbrüche aufgrund unerwünschter Arzneimittelwirkungen traten bei 18 % der mit Cabazitaxel und 8 % der mit Mitoxantron behandelten Patienten auf. Die häufigsten unter Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse, die zu einem Behandlungsabbruch im Cabazitaxel-Arm führten, waren Neutropenie (2,4 %), Hämaturie (1,3 %), Diarrhoe (1,1 %) und Fatigue (1,1 %). Eine periphere Neuropathie des Grads 3/4 trat bei 0,5 % der Patienten im Cabazitaxel-Arm und 0,3 % der Patienten im Mitoxantron-Arm auf. Nicht durch eine Krankheitsprogression bedingte Todesfälle wurden bei 18 (5 %) der mit Cabazitaxel und 3 (unter 1 %) der mit Mitoxantron behandelten Patienten innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis des Prüfmedikaments berichtet. Die häufigsten tödlichen Nebenwirkungen bei Patienten, die mit Cabazitaxel behandelt wurden, waren Infektionen ($n = 5$) und Nierenversagen ($n = 4$). Ein Todesfall war durch Exsikkose und eine Störung des Elektrolythaushalts aufgrund von Durchfall bedingt.

Unsere Fallberichte lassen sich aufgrund völlig unterschiedlicher Verläufe für die Wertigkeit der Cabazitaxel-Therapie nicht mit den Daten der TROPIC-Studie vergleichen. In 2 von 3 Fällen zeigte sich bei unseren Patienten unter Cabazitaxel jedoch eine klinische Befundbesserung über den Therapiezeitraum von 4–5 Monaten. Alternativ sind, aus unserer Sicht, bei Verläufen von kastrations- und Docetaxel-resistenten Prostatakarzinomen neben der Secondline-Chemotherapie mit Cabazitaxel natürlich auch die sog. Superantiandrogene, Arbiraterone und MDV3100, den Patienten als Therapieoption anzubieten. Valide Vergleichsdaten Superantiandrogene versus Secondline-Chemotherapie gibt es bisher allerdings keine.

Literatur:

1. Mita AC, Denis LJ, Rowinsky EK, et al. Phase I and pharmacokinetic study of XRP6258 (RPR 116258A), a novel taxane, administered as a 1-hour infusion every 3 weeks in patients with advanced solid tumors. Clin Cancer Res 2009; 15: 723–730.

2. De Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: A randomised open-label trial. Lancet 2010; 376: 1147–54.

San Antonio Breast Cancer Symposium 2011: Highlights vom größten Brustkrebskongress

R. Bartsch

Universitätsklinik für Innere Medizin 1, Klinische Abteilung für Onkologie, und Comprehensive Cancer Centre Vienna, Medizinische Universität Wien

■ Einleitung

Jährlich im Dezember findet in San Antonio, Texas, das San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS) statt, der größte Brustkrebskongress des Jahres. Traditionell werden hier die Ergebnisse großer klinischer Studien erstmals präsentiert, daneben wird aber auch der translationalen Forschung sowie der Grundlagenforschung Raum geboten.

Auf dem Gebiet der **Bisphosphonate** wurden die Überlebensdaten der österreichischen Studie ABCSG-12 präsentiert. Hier konnte gezeigt werden, dass durch die zusätzliche Verabreichung von Zoledronat bei prämenopausalen Frauen unter antihormoneller Behandlung nicht nur das progressionsfreie Überleben verlängert werden kann, sondern auch das Gesamtüberleben signifikant verbessert wird. Weniger klar jedoch ist die Datenlage bezüglich der Rolle der Bisphosphonate im adjuvanten Setting bei postmenopausalen Patientinnen. Zwar scheint auch hier ein Benefit möglich, doch kann ein Routineeinsatz bislang nicht als Therapiestandard angesehen werden.

mTor ist ein zentrales Molekül in zahlreichen intrazellulären Signalübertragungswegen. Durch Blockade von mTor in Kombination mit antihormoneller Therapie kann die Zeit bis zur Erkrankungsprogression bei postmenopausalen Patientinnen mit fortgeschrittenem Brustkrebs eindrucksvoll verlängert werden. Es ist anzunehmen, dass eine solche Kombination daher einen neuen Therapiestandard darstellen wird.

Die Therapie **Her2-positiver Mammakarzinome** wurde durch die Einführung von Trastuzumab revolutioniert, bisherige Daten zu neuen Her2-Antikörpern, Tyrosinkinasehemmern und unterschiedlichen Kombinationstherapien erschienen vielversprechend. In San Antonio wurden erstmals Ergebnisse der CLEOPATRA-Studie präsentiert; hier wurden Patientinnen mit fortgeschrittenem Her2-positivem Brustkrebs zur Standardtherapie mit Docetaxel und Trastuzumab mit oder ohne einem weiteren Her2-Antikörper, Pertuzumab, randomisiert. Durch die duale Her2-Blockade konnte eine eindrucksvolle Verbesserung des Behandlungserfolges erzielt werden.

Im Rahmen dieses Artikels soll ein Überblick über diese und weitere aktuelle Ergebnisse geboten werden, die in San Antonio 2011 vorgestellt wurden.

■ Bisphosphonate

Bisphosphonate sind eine Gruppe von Medikamenten, die in der Behandlung von Osteoporose und Knochenmetastasen zum Einsatz kommen. Auf Grund präklinischer Daten wurde wiederholt auch eine Antitumoraktivität suspekt, was jedoch in klinischen Studien bislang nicht schlüssig bewiesen werden konnte [1]. Lediglich die Studie 12 der österreichischen

Studiengruppe ABCSG (Austrian Breast and Colorectal Cancer Studygroup) zeigte klar einen Vorteil in Hinblick auf das progressionsfreie Überleben, wenn das Bisphosphonat Zoledronat additiv zu einer endokrinen Therapie bei prämenopausalen Frauen mit frühem Brustkrebs verabreicht wurde [2]. Im Rahmen des San Antonio Breast Cancer Symposiums 2011 wurde ein Update von ABCSG-12, aber auch Ergebnisse weiterer Studien zur Rolle von Bisphosphonaten bei Brustkrebs vorgestellt.

ABCSG-12

Die derzeitigen ASCO-Guidelines empfehlen bei prämenopausalen Frauen mit Brustkrebs im Frühstadium eine antihormonelle Behandlung mit Tamoxifen über einen Zeitraum von fünf Jahren [3]. Auch wenn bislang klare Evidenz fehlt, wird bei Patientinnen, die keine adjuvante Chemotherapie erhalten hatten, häufig eine Kombination aus Tamoxifen und ovarieller Funktionshemmung mit einem GnRH-Analogen durchgeführt. Bei postmenopausalen Frauen ist eine adjuvante Therapie mit einem Aromatasehemmer einer Behandlung mit Tamoxifen überlegen. ABCSG-12 ging zwei Fragen nach: einerseits, ob der Aromatasehemmer Anastrozol – in Kombination mit dem GnRH-Analogen Goserelin – einer Kombination von Tamoxifen und Goserelin überlegen ist, andererseits ob durch Addition von Zoledronat das onkologische Outcome weiter verbessert werden kann [2].

1.803 prämenopausale Patientinnen mit HR-positivem Brustkrebs im Frühstadium ohne vorherige adjuvante Chemotherapie wurden in ABCSG-12 eingeschlossen. Nach einem medianen Follow-up von 76 Monaten zeigte sich eine deutliche Reduktion des Progressionsrisikos in der Zoledronatgruppe (HR 0,73; $p = 0,022$). Darüber hinaus fand sich auch eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens (HR 0,59; $p = 0,027$). Dabei fiel auf, dass dieser Effekt nur bei Patientinnen, die älter als 40 Jahre waren, nachzuweisen war – also bei Frauen, bei denen von einer kompletten ovariellen Blockade unter Goserelin ausgegangen werden kann. Bei Frauen unter 40 Jahren hingegen zeigte sich kein signifikanter Effekt [4].

Dies spricht für die Hypothese, dass der additive Benefit von Zoledronat nur bei postmenopausalen Patientinnen zum Tragen kommt.

ZO-FAST

Eine weitere adjuvante Bisphosphonat-Studie, von der ein Update mit Überlebensdaten präsentiert wurde, war ZO-FAST [5]. In diesem Protokoll wurden 1.065 Frauen, die eine adjuvante endokrine Therapie mit Letrozol erhalten hatten, zu früher (von Beginn an) versus später (also erst bei Abfall der Knochendichte) Therapie mit Zoledronat randomisiert. Als primärer Endpunkt wurde die Knochendichte gewählt, das erkrankungsfreie Überleben war hier im Unterschied zu ABCSG-

12 nur ein sekundärer Endpunkt. Neuerlich zeigt sich ein klarer Vorteil für die frühe Gabe von Zoledronat in Hinblick auf eine Verbesserung des erkrankungsfreien Überlebens, während das Gesamtüberleben nicht signifikant beeinflusst werden konnte. Dabei fiel neuerlich der stärkste Effekt bei klar postmenopausalen Frauen auf. Während diese Studie auf Grund des Endpunktes keinen neuen Therapiestandard definieren konnte, ist es doch gemeinsam mit Azure [6] und ABCSG-12 ein weiterer Hinweis, dass die Addition von Zoledronat gerade bei postmenopausalen Frauen das Rückfallrisiko senken könnte.

■ mTor-Blockade

mTor (mammalian Target of Rapamycine) ist ein entscheidendes Protein in intrazellulären Signalübertragungswegen, die bestimmte Signale von Wachstumsfaktorrezeptoren übertragen. Die Aktivierung solcher Signalübertragungswege kann eine Resistenz gegen eine antihormonelle Behandlung auslösen [7]. So konnte bereits eine Auswertung der TEAM-Studie zeigen, dass die Expression von Wachstumsfaktoren wie EGFR, Her2, Her3 und Her4 mit einem schlechten Ansprechen auf eine endokrine Therapie assoziiert ist [8]. Wiederholte Versuche, durch Kombination von endokriner Therapie mit EGFR-Tyrosinkinasehemmern die Aktivität der antihormonellen Behandlung zu steigern, brachten keine eindeutig positiven Resultate [9]. Dagegen war die Wirkung einer kombinierten Therapie, bestehend aus dem steroidal Aromatasehemmer Exemestan mit dem mTor-Inhibitor Everolimus einer alleinigen endokrinen Therapie überlegen [10]. Basierend auf dieser neoadjuvanten Phase-II-Studie wurde eine prospektiv randomisierte Phase-III-Studie begonnen, in der die Wirksamkeit einer Kombination aus Everolimus mit Exemestan gegenüber einer alleinigen endokrinen Therapie bei vorbehandelten Patientinnen mit Hormonrezeptor- (HR-) positivem, Her2-negativem, metastasiertem Brustkrebs verglichen wurde.

BOLERO-2

Erste Ergebnisse von BOLERO-2 waren bereits im Rahmen des ECCO-Kongresses vorgestellt worden, in San Antonio wurde ein Update mit 12,5 Monaten medianem Follow-up präsentiert.

In BOLERO-2 erfolgte eine 2:1-Randomisierung zu Exemestan (25 mg) in Kombination mit Everolimus (10 mg) oder Exemestan plus Placebo. Als primärer Endpunkt wurde das progressionsfreie Überleben (PFS) gewählt, sekundäre Endpunkte waren Ansprechraten, Sicherheit, Gesamtüberleben und Lebensqualität. Insgesamt wurden 724 Patientinnen eingeschlossen [11].

Trotz HR-positiver Erkrankung fanden sich bei 56 % der eingeschlossenen Frauen viszerale Metastasen, 100 % waren bereits mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer behandelt worden: 48 % mit Tamoxifen und 16 % mit Fulvestrant. Ein Viertel der Patientinnen hatten darüber hinaus bereits eine Chemotherapie erhalten.

Das PFS wurde durch die Addition von Everolimus von 3,2 Monate auf 7,4 Monate verbessert (HR 0,44; 95 % CI: 0,36–0,53), in der unabhängigen PFS-Analyse war der Unterschied sogar deutlicher (4,1 versus 11 Monate; HR 0,36; 95 %

CI 0,28–0,45). Auch die Ansprechraten war im Kombinationsarm höher, Daten bezüglich des Gesamtüberlebens erscheinen noch unreif mit einem Trend zugunsten des Kombinationsarmes.

In diesem Zusammenhang ist die Toxizität von besonderer Bedeutung. Der große Vorteil einer endokrinen Therapie liegt letztlich in der besseren Verträglichkeit gegenüber einer Chemotherapie. Daher würde ein exzessiver Anstieg der Toxizität durch die Addition von Everolimus den Vorteil der endokrinen Therapie zunichte machen. Diese Befürchtung scheint sich jedoch nicht bewahrheitet zu haben. Die Grad-3- und -4-Nebenwirkungen, die im Kombinationsarm häufiger auftraten, waren Stomatitis (8 % versus 1 %), Anämie (7 % versus 1 %), Hyperglykämie (5 % versus < 1 %), Dyspnoe (4 % versus 1 %), und Fatigue (4 % versus 1 %). Kein Unterschied zeigte sich jedoch in Hinblick auf den Zeitraum bis zur Verschlechterung der Lebensqualität.

Ein weiterer Aspekt erscheint überraschend: Serumspiegel von Knochenstoffwechselmarkern stiegen im Exemestan-Arm erwartungsgemäß an und fielen in der Kombinationsgruppe ab, was für eine osteoprotektive Wirkung des mTor-Inhibitors sprechen würde.

GeparQuinto

GeparQuinto, eine prospektiv randomisierte neoadjuvante Studie der German Breast Group (GBG), stellte in der Her2-negativen Subgruppe die Frage, ob ein mTor-Inhibitor bei Patientinnen ohne Ansprechen auf eine Standardtherapie die Wirkung einer neoadjuvanten Chemotherapie verbessern kann.

Patientinnen wurden zu 4 Zyklen EC (Epirubicin, Cyclophosphamid) mit oder ohne Bevacizumab randomisiert, bei Non-Respondern erfolgte eine zweite Randomisierung zu wöchentlichem Paclitaxel mit oder ohne Everolimus. Insgesamt wurden 402 Frauen in diesen Teil der Studie randomisiert, hier konnte jedoch keine Verbesserung des klinischen Ergebnisses erzielt werden [12].

Die divergenten Ergebnisse erklären sich möglicherweise aus den grundlegend unterschiedlichen Populationen: Während BOLERO-2 eine endokrine Therapie als Grundlage der Behandlung verwendete, könnte eine mTor-Blockade in Addition zur Chemotherapie keine oder nur eine geringe Wirksamkeit aufweisen. Auch erscheint der Einsatz in Kombination mit Exemestan rationaler, da die Signaltransduktion von Wachstumsfaktoren, die letztlich einen Resistenzmechanismus gegenüber endokriner Therapie darstellen, mTor-abhängig ist. Erschwerend kommt hinzu, dass Patientinnen, die in GeparQuinto Everolimus in Ergänzung zu Paclitaxel erhalten hatten, eine gegenüber konventioneller Anthrazyklin-basierter Chemotherapie-refraktäre Erkrankung aufwiesen. Insofern ist es zum jetzigen Zeitpunkt nicht möglich, die zukünftige Rolle einer mTor-Blockade im neoadjuvanten und adjuvanten Setting einzuschätzen.

■ Her2-Blockade

Vor mehr als zwanzig Jahren beschrieben Slamon et al., dass Her2- (Human EGFR related-2-) positive Tumore einen besonders aggressiven Verlauf aufwiesen [13]. Her2 selbst ist

ein ligandenloser Rezeptor, der mit Rezeptoren der EGFR-Familie (EGFR = Her1; Her3, Her4) Homo- und Heterodimere bildet, wodurch es zu einer Aktivierung von intrazellulären Signalübertragungswegen kommt. Etwa 15 % aller Mammakarzinome sind Her2-positiv.

Trastuzumab (rhMab4D5), ein monoklonaler Antikörper, ist gegen die extrazelluläre Domäne von Her2 gerichtet. Über unterschiedliche Mechanismen, zu denen auch Antikörpervermittelte zelluläre Zytotoxizität zählt (ADCC), kommt es zu einer Destruktion der Tumorzellen [14]. Tatsächlich hat die Einführung von Trastuzumab die Prognose von Frauen mit Her2-positivem Brustkrebs massiv verbessert.

Zuletzt wurde eine Reihe weiterer Medikamente, die gegen Her2 gerichtet sind, in klinischen Studien getestet. Dazu gehören T-DM1, ein Konjugat aus Trastuzumab und dem Zytostatikum Maytansine, Tyrosinkinasehemmer wie Lapatinib oder Neratinib, sowie der alternative Her2-Antikörper Pertuzumab. Durch seine spezifische Bindungsstelle an der extrazellulären Domäne bewirkt Pertuzumab eine Blockade der Heterodimerisierung, wodurch die Signalübertragung suffizienter blockiert werden könnte [15].

Tatsächlich zeigte eine rezente randomisierte neoadjuvante Phase-II-Studie (NeoSphere), dass durch Kombination von Docetaxel mit Trastuzumab und Pertuzumab, also durch eine duale Her2-Blockade, höhere pathologisch komplette Remissionsraten als mit jedem Antikörper allein erzielt werden konnten [16]. Nunmehr wurden erste Daten einer randomisierten Phase III bei metastasierten Frauen zur dualen Her2-Blockade präsentiert.

CLEOPATRA

Auch heute gilt die Kombination von Taxanen mit Trastuzumab als Therapiestandard in der Behandlung Her2-positiver metastasierter Mammakarzinome [17, 18]. In der CLEOPATRA-Studie, einer prospektiven, randomisierten Phase-III-Studie, wurde daher die Kombination von Docetaxel mit Trastuzumab mit einer Triple-Therapie bestehend aus Docetaxel (für mindestens sechs Zyklen), Trastuzumab und Pertuzumab verglichen [19]. Insgesamt konnten 808 Patientinnen ohne vorangegangene Chemotherapie für die metastasierte Erkrankung eingeschlossen werden. Das progressionsfreie Überleben (PFS) (laut unabhängiger Begutachtung) wurde als primärer Studienendpunkt gewählt.

In beiden Gruppen wiesen mehr als drei Viertel aller Frauen viszerale Metastasen auf. Die zusätzliche Gabe von Pertuzumab führte zu einer signifikanten und klinisch relevanten Verlängerung des PFS um mehr als sechs Monate (18,5 versus 12,4 Monate; HR = 0,62; 95 % CI 0,51–0,75; $p < 0,0001$). Dieser Effekt konnte auch bei den Frauen, die Trastuzumab bereits im adjuvanten Setting erhalten hatten, in gleicher Weise beobachtet werden (16,9 versus 10,4 Monate; HR = 0,62; 95 % CI 0,35–1,07).

Die Ansprechrates konnte durch die Dreierkombination (80,2 % versus 69,3 %; $p = 0,011$) ebenso gesteigert werden wie auch das Gesamtüberleben, auch wenn dieser Vorteil keine statistische Signifikanz erreichte (HR = 0,64; 95 % CI 0,47–0,88; $p = 0,0053$ [prä-spezifizierte O'Brien-Fleming-Grenze HR $\leq$

0,603; $p \leq 0,0012$]). Zu den Nebenwirkungen aller Schweregrade, die im Pertuzumab-Arm mit höherer Inzidenz auftraten, gehörten Diarrhoe (66,8 % versus 46,3 %), Ausschlag (33,7 % versus 24,2 %), Schleimhautentzündungen (27,8 % versus 19,9 %), febrile Neutropenie (13,8 % versus 7,6 %) und Hauttrockenheit (10,6 % versus 4,3 %).

Damit konnte die CLEOPATRA-Studie zeigen, dass durch Ergänzung von Pertuzumab bei insgesamt akzeptabler Verträglichkeit ein hochgradig relevanter Unterschied in Bezug auf das PFS erreicht werden konnte. Bei noch unreifen Überlebensdaten zeigte sich darüber hinaus ein starker Trend für einen Überlebensvorteil.

TRYPHANEA

Basierend auf der eingangs erwähnten NeoSphere-Studie evaluierte eine weiter randomisierte neoadjuvante Phase II die Kombination von Trastuzumab und Pertuzumab mit einer Standardchemotherapie. TRYPHANEA war ein drei-armiges Protokoll. Zwei Arme verwendeten FEC $\times 3$ gefolgt von Docetaxel $\times 3$, wobei in Arm A Trastuzumab und Pertuzumab über die gesamte Therapiedauer verabreicht wurden, im Arm B lediglich in Kombination mit Docetaxel. Ein dritter Arm verwendete Trastuzumab und Pertuzumab in Kombination mit Docetaxel und Carboplatin, einem Anthrazyklin-freiem Regime, das bereits in BCIRG006 erprobt worden war [20].

Da es sich um eine Phase-II-Studie mit entsprechend kleiner Fallzahl handelte – insgesamt wurden 225 Patientinnen eingeschlossen –, wurde die kardiale Sicherheit als primärer Endpunkt gewählt; die pathologisch komplette Remissionsrate (pCR) war lediglich ein sekundärer Endpunkt. Dabei konnte gezeigt werden, dass die Kombination von Anthrazyklinen, Trastuzumab und Pertuzumab zu keiner Zunahme der kardialen Toxizität gegenüber den anderen Behandlungsarmen führte. Die pCR-Rate war tendenziell im Docetaxel-Carboplatin-Arm am höchsten, lag jedoch in allen Gruppen jenseits der 50 %, was wiederum die deutliche Wirksamkeit der dualen Her2-Blockade unterstreicht.

Neratinib

Lapatinib, ein reversibler Tyrosinkinasehemmer von EGFR und Her2, ist gegenwärtig der einzige Tyrosinkinasehemmer, der zur Behandlung des Her2-positiven Mammakarzinoms zugelassen ist. Neratinib unterscheidet sich von Lapatinib durch eine irreversible Inhibition von EGFR, Her2 und Her4 und konnte bereits in früheren Studien eine bemerkenswerte Aktivität als Einzelsubstanz aufweisen [21].

In einer prospektiv randomisierten Phase-II-Studie wurde nunmehr Neratinib mit der Standardbehandlung bestehend aus Lapatinib und Capecitabine als Zweit- und Drittlinientherapie Her2-positiver metastasierter Tumore verglichen [22]. Dabei konnten beide Substanzen ihre Wirksamkeit neuerlich unter Beweis stellen, es zeigte sich jedoch ein tendenzieller Vorteil für die Kombination aus Lapatinib und Capecitabine. So betrug das mediane PFS im Neratinib-Arm 4,5 Monate versus 6,8 Monate im Standard Arm (HR 1,3; 95 % CI 1,0–1,8; $p = 0,091$). Auch die Ansprechrates war unter Lapatinib und Capecitabine tendenziell überlegen, während sich kein Unterschied im Gesamtüberleben zeigte. Weitere

**SANDOZ**

Biopharmaceuticals

a Novartis company

ZURÜCK MIT ENERGIE



BIN SDZ 2012 5 5

Schützen Sie Ihre Patienten.

Das erste kurzwirksame Epoetin mit Nadelsicherheit

Darreichungsformen mit Nadelschutz:

-  20.000 IU
-  30.000 IU
-  40.000 IU



Alle drei in der **Grünen Box!**

Fachkurzinformation siehe Seite 31

**BINOCRIT**[®]
epoetin alfa

Studien müssen also abgewartet werden, bevor der Stellenwert von Neratinib klarer definiert werden kann.

AVAREL

Wie schon beschrieben gelten Taxane in Kombination mit Trastuzumab als Therapiestandard in der Erstlinientherapie des Her2-positiven metastasierten Mammakarzinoms [17, 18]. Es existiert eine gute Rationale, um eine Kombination aus Trastuzumab und Bevacizumab, einem monoklonalen Antikörper, der gegen den Gefäßwachstumsfaktor VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) gerichtet ist, in klinischen Studien zu evaluieren: Durch die Signalübertragung distal des Her2-Rezeptors wird die Produktion von VEGF gesteigert, was das maligne Gefäßwachstum steigert. Daher scheint die VEGF-Expression eine wesentliche Rolle in der biologischen Aggressivität des Her2-positiven Mammakarzinoms zu spielen [23].

In der AVAREL Studie wurden 424 Patientinnen mit Her2-positivem Mammakarzinom zu Docetaxel plus Trastuzumab mit oder ohne Bevacizumab randomisiert [24]. Als primärer Endpunkt wurde das PFS nach Einschätzung der Prüfarzte gewählt.

Nach einem medianen Follow-up von 26 Monaten zeigte sich durch die zusätzliche Gabe von Bevacizumab eine nicht-signifikante Verbesserung des medianen PFS von 13,7 auf 16,5 Monate (HR 0,82; 95 % CI 0,65–1,02; $p = 0,0775$). Somit stellt Bevacizumab im Unterschied zu Pertuzumab trotz guter präklinischer Rationale keine wesentliche Bereicherung in der Therapie Her2-positiver Patientinnen dar.

Biomarker

Basierend auf Tumorproben von Patientinnen, die im Rahmen der NeoSphere-Studie behandelt wurden, versuchten Gianni et al. ein prädiktives Profil zu identifizieren [25]. Dabei zeigte sich, dass aktivierende Mutationen im Exon 9 des Gens, das für das Protein Phosphatidyl-Inositol-3-Kinase (PI3K) kodiert, mit einer schlechteren Wirkung von Anti-Her2-Antikörpern verbunden sind. Dies erscheint auch aus biologischer Sicht sinnvoll, da ähnlich der kras-Mutation bei Kolorektaltumoren durch eine aktivierende PI3K-Mutation eine Aktivierung der nachgeordneten Signaltransduktion erfolgen kann, die unabhängig von einer Her2-Blockade ist. p95-Her2 hingegen, eine Her2-Isoform ohne extrazelluläre Domäne, war nicht mit einem schlechteren Response verbunden und scheint daher keine prädiktive Bedeutung zu haben. Weiters konnte gezeigt werden, dass in Abhängigkeit vom Östrogenrezeptorstatus deutliche biologische Unterschiede innerhalb der Her2-positiven Tumoren bestehen. Diese Informationen reichen jedoch auch weiterhin nicht aus, um ein zuverlässiges prädiktives Profil zu erstellen.

Die prinzipielle Bedeutung einer aktivierenden PI3K-Mutation konnte in einer weiteren Studie aufgezeigt werden, in der die Wirksamkeit einer Kombination von Lapatinib und Paclitaxel als Erstlinientherapie Her2-positiver Patientinnen evaluiert wurde [26]. Dabei konnte gezeigt werden, dass 24 % der untersuchten Tumoren eine PI3K-Mutation aufwiesen. In dieser Population zeigte sich im Unterschied zur Gesamtbevölkerung kein Vorteil für die Ergänzung von Lapatinib zu

Paclitaxel, sodass eine aktivierende PI3K-Mutation als negativer prädiktiver Marker auch für Lapatinib aufgefasst werden muß (HR für PFS = 0,70; 95 % CI 0,42–1,17; $p = 0,179$). Ein Verlust des Tumorsuppressorgens PTEN war hingegen mit keinem schlechteren Outcome verbunden.

■ Neoadjuvante Therapie – GeparTrio

GeparTrio war eine prospektiv randomisierte Studie der GBG, die die Rolle eines Wechsels der Chemotherapie auf ein alternatives Regime (CV; Capecitabine, Vinorelbine) bei Frauen ohne Ansprechen auf zwei Zyklen TAC (Docetaxel, Doxorubicin, Cyclophosphamid) evaluierte. Bei Respondern erfolgte eine Randomisierung zu vier gegen sechs weitere Behandlungszyklen TAC, also eine Intensivierung der Chemotherapie. Ergebnisse der primären Endpunktanalyse – pathologisch komplette Remissionsrate – wurden bereits präsentiert: TACx4 und CV waren bei Non-Respondern in Bezug auf die Rate an brusterhaltenden Operationen (57,3 % versus 59,8 %) sowie in Bezug auf die pCR-Rate vergleichbar (5,3 % versus 6,0 %). Gleichzeitig zeigten diese Ergebnisse, dass durch den Wechsel auf ein „nicht-kreuzresistentes“ Regime keine weitere Steigerung der pCR-Rate erzielt werden kann, auch wenn die Toxizität von CV geringer als von TAC ausfiel. Auch zwischen TAC x6 und TAC x8 bei Respondern konnte kein Unterschied in Hinblick auf die pCR-Rate nachgewiesen werden [27].

Im Rahmen des SABCS 2011 wurden nunmehr Überlebensdaten von GeparTrio vorgestellt. Dabei zeigte sich, dass Patientinnen, die in den „adaptierten“ Therapiearmen behandelt worden waren, einen Vorteil in Hinblick auf das onkologische Langzeitergebnis aufwiesen [28].

So zeigte sich in der Gesamtpopulation der experimentell behandelten Patientinnen (TAC x8 oder TAC x2 – CV x4) ein längeres erkrankungsfreies Überleben (DFS: HR 0,71; 95 % CI 0,60–0,86; $p < 0,001$) sowie ein längeres Gesamtüberleben (OS: HR 0,79; 95 % CI 0,63–0,99; $p = 0,048$) im Vergleich zu den Patientinnen, die eine Standardtherapie bestehend aus TAC x6 erhalten hatten. Dieser Effekt wurde jedoch nur bei HR-positiven Patientinnen beobachtet und war sowohl bei Triple-negativen Tumoren als auch bei Her2-positiven / HR-negativen Patientinnen nicht nachweisbar. Darüber hinaus fiel auf, dass bei Triple-negativen und Her2-positiven / HR-negativen Tumoren eine pCR signifikant mit einer Verbesserung des Gesamtüberlebens korrelierte, was wiederum bei luminalen Tumoren nicht der Fall war.

Diese Ergebnisse sind faszinierend und sollten die Basis für weitere Studien darstellen. Eine Übertragung in die klinische Routine erscheint zum jetzigen Zeitpunkt jedoch verfrüht: TAC ist auf Grund der ausgeprägten Toxizität kein verbreitetes Behandlungsregime im neoadjuvanten Setting, auch dürfte eine Überlegenheit sequentieller gegenüber konkomitanter Verabreichung von Anthrazyklinen und Taxanen zu bestehen. Weiters scheint der beschriebene Effekt in GeparTrio vor allem bei den Tumoren, die an Hand des immunhistochemischen Profils als Luminal-A gewertet worden waren, zum Tragen zu kommen. Es muss jedoch hinterfragt werden, inwieweit Luminal-A-Tumore tatsächlich die optimale Gruppe

zur Evaluierung der Wirksamkeit einer neoadjuvanten Chemotherapie sind – letztlich wird zunehmend versucht, solche Patientinnen nur mit endokriner Therapie zu behandeln.

■ Zusammenfassung

Im Rahmen des San Antonio Breast Cancer Symposiums 2011 wurden die Ergebnisse einiger relevanter Studien vorgestellt. Die CLEOPATRA-Studie wird zweifelsohne zu einer Veränderung der klinischen Praxis hin zu einer doppelten Her2-Blockade mit Trastuzumab und Pertuzumab im palliativen Setting führen. TRYPHANEA unterstreicht die Wirksamkeit der dualen Blockade auch im neoadjuvanten Setting, doch fehlen hier noch die Ergebnisse von Phase-III-Studien.

Der in ABCSG-12 demonstrierte Überlebensvorteil führt dazu, dass Zoledronat als Standard in der adjuvanten Therapie prämenopausaler Patientinnen mit frühem Brustkrebs angesehen werden kann. Bei postmenopausalen Frauen hingegen ist die Datenlage weiter unklar.

Der Überlebensvorteil durch Response-adaptierte Therapie in GeparTrio ist faszinierend und sollte Anlass zu weiteren Studien sein. Auf Grund einiger Unklarheiten kann ein solches Vorgehen jedoch noch nicht als Standard angesehen werden.

Zusammenfassend haben die Ergebnisse, die im Rahmen von SABCS 2011 präsentiert wurden, weiter zur Verbesserung unseres Verständnisses von Brustkrebs beigetragen, Studien wie CLEOPATRA und BOLERO-2 konnten darüber hinaus neue Therapiestandards definieren.

Literatur

- Holen I, Coleman RE. Anti-tumour activity of bisphosphonates in preclinical models of breast cancer. *Breast Cancer Res* 2010; 12: 214.
- Gnant M, Mlineritsch B, Schipfinger W, Luschin-Ebengreuth G, Pöslberger S, Menzel C, Jakesz R, Seifert M, Hubalek M, Bjelic-Radicic V, Samonigg H, Tausch C, Eidtmann H, Steger G, Kwasny W, Dubsky P, Fridrik M, Fitzal F, Stierer M, Rücklinger E, Greil R; ABCSG-12 Trial Investigators. Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2009; 369: 679–91.
- Burstein HJ, Prestrud AA, Seidenfeld J, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE, Gelmon KE, Giordano SH, Hudis CA, Malin J, Mamounas EP, Rowden D, Solky AJ, Sowers MR, Stearns V, Winer EP, Somerfield MR, Griggs JJ; American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline: update on adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3784–96.
- Gnant M, Mlineritsch B, Luschin-Ebengreuth G, Stoeger H, Dubsky P, Jakesz R, Singer C, Eidtmann H, Fesl C, Eiermann W, Marth C, Greil R. Long-term follow-up in ABCSG-12: Significantly improved overall survival with adjuvant zoledronic acid in premenopausal patients with endocrine-receptor-positive early breast cancer. *Cancer Res* 2011; 71 (Suppl 3): Abstr S1-2.
- de Boer R, Bundred N, Eidtmann H, Neven P, von Minckwitz G, Martin N, Modi A, Coleman R. Long-Term Survival Outcomes among Postmenopausal Women with Hormone Receptor-Positive Early Breast Cancer Receiving Adjuvant Letrozole and Zoledronic Acid: 5-Year Follow-Up of Z0-FAST. *Cancer Res* 2011; 71 (Suppl 3): Abstr S1-3.
- Coleman RE, Marshall H, Cameron D, Dodwell D, Burkinshaw R, Keane M, Gil M, Houston SJ, Grieve RJ, Barrett-Lee PJ, Ritchie D, Pugh J, Gaunt C, Rea U, Peterson J, Davies C, Hiley V, Gregory W, Bell R; AZ-URE Investigators. Breast-cancer adjuvant therapy with zoledronic acid. *N Engl J Med* 2011; 365: 1396–405.
- Riggio M, Polo ML, Blaustein M, Colman Lerner A, Lüthy I, Lanari C, Novaro V. PI3K/AKT pathway regulates phosphorylation of steroid receptors, hormone independence and tumor differentiation in breast cancer. *Carcinogenesis* 2011; Epub ahead of print.
- Bartlett JMS, Brookes CL, van de Velde CJH, Stocken D, Campbell FM, Hasenburger A, Kay C, Kiebeck D, Markopoulos C, Meershoek-Klein Kranenbarg E, Mallon EA, Dirix L, Robson T, Seynaeve C, Rea DW. Final Results of a Prospectively Planned Biomarker Analysis: HER1-3 as Predictive Markers of Benefit from Early Treatment with Aromatase Inhibitors Versus Tamoxifen in the TEAM Pathology Sub-Study. Presented at the 33rd Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, December 8th–12th 2010, San Antonio, Texas, USA.
- Osborne et al. 2011.
- Baselga J, Semiglazov V, van Dam P, Manikhas A, Bellet M, Mayordomo J, Campone M, Kubista E, Greil R, Bianchi G, Steinseifer J, Molloy B, Tokaji E, Gardner H, Phillips P, Stumm M, Lane HA, Dixon JM, Jonat W, Rugo HS. Phase II randomized study of neoadjuvant everolimus plus letrozole compared with placebo plus letrozole in patients with estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2630–7.
- Baselga J, Campone M, Piccart M, Burris HA, Rugo HS, Sahmoud T, Noguchi S, Gnant M, Pritchard KI, Lebrun F, Beck JT, Ito Y, Yardley D, Deleu I, Perez A, Bachelot T, Vittori L, Xu Z, Mukhopadhyay P, Lebowitz D, Hortobagyi GN. Everolimus in Postmenopausal Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 320–9.
- Huober J, Hanusch C, Fasching PA, Rezaei M, Eidtmann H, Kittel K, Schwedler K, Tesch H, Höß C, Mau C, Khandan F, Krabisch P, Loibl S, Nekljudova V, Untch M, von Minckwitz G. Neoadjuvant Chemotherapy of Paclitaxel with or without Rad001: Results of the Non-Responder Part of the GEPARQUINTO Study (GBG 44). *Cancer Res* 2011; 71 (Suppl 3): Abstr S3-6.
- Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987; 235: 177–82.
- Nahta R, Yu D, Hung MC, Hortobagyi GN, Esteva FJ. Mechanisms of disease: understanding resistance to HER2-targeted therapy in human breast cancer. *Nat Clin Pract Oncol* 2006; 3: 269–80.
- Gianni L, Lladó A, Bianchi G, Cortes J, Kellokumpu-Lehtinen PL, Cameron DA, Miles D, Salvagni S, Wardley A, Goeminne JC, Hersberger V, Baselga J. Open-label, phase II, multicenter, randomized study of the efficacy and safety of two dose levels of Pertuzumab, a human epidermal growth factor receptor 2 dimerization inhibitor, in patients with human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1131–7.
- Gianni L, Pienkowski T, Im Y-H, Roman L, Tseng L-M, Liu M-C, Lluch-Hernandez A, Semiglazov V, Szado T, Ross G. Neoadjuvant Pertuzumab (P) and Trastuzumab (H): Antitumor and Safety Analysis of a Randomized Phase II Study ('NeoSphere'). Presented at the 33rd Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, December 8th–12th 2010, San Antonio, Texas, USA.
- Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, Fleming T, Eiermann W, Wolter J, Pegram M, Baselga J, Norton L. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001; 344: 783–92.
- Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, Snyder R, Mauriac L, Tubiana-Hulin M, Chan S, Grimes D, Anton A, Lluch A, Kennedy J, O'Byrne K, Conte P, Green M, Ward C, Mayne K, Extra JM. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4265–74.
- Baselga J, Cortés J, Kim SB, Im SA, Hegg R, Im YH, Roman L, Pedrini JL, Pienkowski T, Knott A, Clark E, Benyunes MC, Ross G, Swain SM; the CLEOPATRA Study Group. Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel for Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 109–19.
- Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, Harvey V, Eniu A, Hegg R, Tausch C, Seo J-H, Tsai Y-F, Ackrill A, Ross G, Cortés J. Neoadjuvant Pertuzumab and Trastuzumab Concurrent or Sequential with an Anthracycline-Containing or Concurrent with an Anthracycline-Free Standard Regimen: A Randomized Phase II Study (TRYPHANEA). *Cancer Res* 2011; 71 (Suppl 3): Abstr S5-6.
- Cortés-Funes H, Mendiola C, Manso L, Ciruelos E. Neratinib, an irreversible pan ERB receptor tyrosine kinase inhibitor active for advanced HER2+ breast cancer. *Breast Cancer Res* 2009; 11 (Suppl 1): S19.
- Martin M, Bonnetterre J, Geyer Jr CE, Ito Y, Ro J, Lang I, Kim S-B, Germa C, Vermette J, Vo Van ML, Wang K, Wang K, Awada A. A Phase 2, Randomized, Open-Label, Study of Neratinib (HKI-272) vs Lapatinib Plus Capecitabine for 2nd/3rd-Line Treatment of HER2+ Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer. *Cancer Res* 2011; 71 (Suppl 3): Abstr S5-7.
- Schoppmann SF, Tamandl D, Roberts L, Jomrich G, Schoppmann A, Zwrtek R, Dubsky P, Gnant M, Jakesz R, Birner P. HER2/neu expression correlates with vascular endothelial growth factor-C and lymphangiogenesis in lymph node-positive breast cancer. *Ann Oncol* 2010; 21: 955–60.
- Gianni L, Romieu G, Lichinitser M, Serrano S, Mansutti M, Pivov X, Smirnova I, Moliterni A, Andre F, Chan A, Lipatov O, Chan S, Wardley A, Greil R, Provencher L, Moore N, Prot S, Semiglazov V. First Results of AVEREL, a Randomized Phase III Trial To Evaluate Bevacizumab (BEV) in Combination with Trastuzumab (H) + Docetaxel (DOC) as First-Line Therapy for HER2-Positive Locally Recurrent/Metastatic Breast Cancer (LR/mBC). *Cancer Res* 2011; 71 (Suppl 3): Abstr S4-8.
- Gianni L, Bianchini G, Kiermaier A, Bianchi G, Im Y-H, Pienkowski T, Roman L, Liu M-C, Tseng L-M, Ratnayake J, Szado T, Ross GA, Valagussa P. Neoadjuvant Pertuzumab (P) and Trastuzumab (H): Biomarker Analyses of a 4-Arm Randomized Phase II Study (NeoSphere) in Patients (pts) with HER2-Positive Breast Cancer (BC). *Cancer Res* 2011; 71 (Suppl 3): Abstr S5-1.
- Xu B, Guan Z-Z, Shen Z-Z, Tong Z-S, Jiang Z-F, Yang J-L, DeSilvio M, Leigh M, Ellis C. Association of PTEN Loss and PIK3CA Mutations on Outcome in HER2+ Metastatic Breast Cancer Patients Treated with First-Line Lapatinib Plus Paclitaxel or Paclitaxel Alone. *Cancer Res* 2011; 71 (Suppl 3): Abstr S3-3.
- von Minckwitz G, Kümmel S, Vogel P, Hanusch C, Eidtmann H, Hilfrich J, Gerber B, Huober J, Costa SD, Jackisch C, Loibl S, Mehta K, Kaufmann M; German Breast Group. Neoadjuvant vinorelbine-capecitabine versus docetaxel-doxorubicin-cyclophosphamide in early nonresponsive breast cancer: phase III randomized GeparTrio trial. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 542–51.
- von Minckwitz G, Blohmer JU, Costa S, Denkert C, Eidtmann H, Eiermann W, Gerber B, Hanusch C, Hilfrich J, Huober J, Jackisch C, Kaufmann M, Kümmel S, Paepke S, Schneeweiss A, Untch M, Zahm DM, Mehta K, Loibl S. Neoadjuvant Chemotherapy Adapted by Interim Response Improves Overall Survival of Primary Breast Cancer Patients – Results of the GeparTrio Trial. *Cancer Res* 2011; 71 (Suppl 3): Abstr S3-2.

Korrespondenzadresse:

PD Dr. Rupert Bartsch

Universitätsklinik für Innere Medizin I

Klin. Abteilung für Onkologie

A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20

E-mail: rupert.bartsch@meduniwien.ac.at

ASCO Breast, San Francisco, September 8–10th 2011

A. Galid

Im September 2011 fand das 5. ASCO-Brustkrebs Symposium in San Francisco statt. Die Anreise aus Europa ist sicher etwas umständlich, vor allem wenn man bedenkt, dass die Dauer des Kongresses nur drei Tage beträgt. Die Größe des Kongresses ist mit unter 1000 Teilnehmern eher klein gehalten. Wie jedes Jahr stand der interdisziplinäre Charakter dieser Erkrankung im Vordergrund. Während das Thema Brustkrebs am „großen“ ASCO-Meeting sicherlich etwas in den Hintergrund gerät, ist diese Veranstaltung ein aufstrebender Versuch, einen Kontrapunkt zum winterlichen San Antonio Breast Cancer Symposium zu setzen. Insgesamt war dieser Kongress eine sehr gute Übersicht und Zusammenfassung sämtlicher Themenbereiche, diese komplexe Erkrankung betreffend. Leider waren Schwerpunktsitzungen wie zum metastasierten Mammarkarzinom zu sehr späten Zeitpunkten angesetzt. Im Folgenden sind ein paar interessante Arbeiten zusammengefasst.

■ Bestrahlung der Mammaria-Intern-Lymphknoten

Die Rolle der adjuvanten Strahlentherapie der Mammaria-Intern-Lymphknoten ist nach wie vor nicht zur Gänze geklärt. Eine Untersuchung der British Columbia Cancer Agency in Vancouver beschreibt, dass eine zufällige Bestrahlung der Mammaria-Intern-Lymphknoten keinen signifikanten Überlebensvorteil bringt. Es zeigt sich jedoch ein kleiner, nicht signifikanter Vorteil von 3 % bei Patientinnen mit 1–3 pos. Lymphknoten.

Die Studie untersuchte 2413 Frauen mit einem Mammarkarzinom, welche eine lokale Strahlentherapie erhalten hatten. Es wurde untersucht, ob die Mammaria-Intern-Lymphknoten mitbestrahlt worden waren ($n = 1000$ Pat) oder nicht ($n = 1413$ Pat). Nach einer medianen Beobachtungsdauer von 6,2 Jahren lag die rezidivfreie Überlebensrate bei 81 % vs. 82 %, das fernmetastasenfreie Überleben bei 82 % in beiden Gruppen und das Gesamtüberleben bei 85 % vs. 83 %. In der Subgruppe der Patientinnen mit 1–3 pos. LKN ergab das Gesamtüberleben 91 % für Patientinnen mit Mammaria-Intern-Bestrahlung vs. 88 % ohne eine solche Bestrahlung, entsprechend einer 22 % nicht-signifikanten Risikoreduktion.

Aufgrund der zu erwartenden Nebenwirkungen dieser Therapie und dem nicht signifikanten Ergebnis wurde diskutiert, eine Mammaria-Intern-LKN-Bestrahlung nur bei Patientinnen durchzuführen, bei denen positive LKN in diesem Bereich nachgewiesen werden konnten.

■ Studie zur klinischen Entdeckung von Brustkrebs

Die wichtige Rolle der jährlichen Screening-Mammographie sowohl bei Frauen älter als 50 Jahre als auch in der Gruppe der

40–49-Jährigen wurde in einem Brustkrebsregistrierungsprogramm des Bundesstaates Michigan anhand von 5903 Frauen untersucht. Die Mammographie entdeckte 65 % der Brustkrebsfälle. Die Frauen unter 50 Jahre machten dabei 26 % der Brustkrebsfälle aus. 46 % von ihnen wurden mittels Mammographie entdeckt, während 54 % durch regelmäßige klinische Brustuntersuchung bzw. Selbstabtastung entdeckt wurden. Verglichen mit jenen Brustkrebspatientinnen, welche mittels Mammographie entdeckt wurden, gab es in der klinisch diagnostizierten Gruppe mehr lokal fortgeschrittene Karzinome (50 % Stadium II vs. 18 %) und die Wahrscheinlichkeit, sich einer Chemotherapie unterziehen zu müssen, lag auch höher (22,7 % vs. 15,7 %), ebenso die Rate der Brustamputationen (45,8 % vs. 27,1 %).

Die United States Preventive Services Task Force (USPSTF) sprach sich 2009 gegen ein Routinescreening vor dem 50. Lebensjahr und eine Selbstuntersuchung in jeder Altersgruppe aus. Anhand dieser Empfehlungen wären 42 % der Brustkrebsfälle in der Michigan-Kohorte zu diesem Zeitpunkt unentdeckt geblieben.

Der reduzierte Einsatz von Chemotherapie und ein potentieller Überlebensvorteil der Mammographie und klinischen Blutuntersuchung wurden in der Diskussion hervorgehoben.

■ Nomogramm für Lymphödeme

Ein neues Set von Nomogrammen soll es behandelnden Ärzten und ihren Brustkrebspatientinnen erleichtern, das Risiko für ein Lymphödem nach einer axillären Lymphknotendissektion zu berechnen. Ein brasilianisches Team untersuchte 1054 Patientinnen nach einer axillären Lymphknotendissektion und die damit verbundenen Risikofaktoren. Untersucht wurden die Zeitpunkte präoperativ, innerhalb von 6 Monaten postoperativ und nach 6 Monaten postoperativ. Das Modell untersuchte Alter, BMI, die Anzahl der präoperativen und adjuvanten Chemotherapiezyklen, das Ausmaß der axillären LKN-Dissektion, das Bestrahlungsfeld und die Entwicklung von postoperativen Seromen und Frühödemen.

Innerhalb von 5 Jahren nach axillärer LKN-Dissektion entwickelten 30,3 % aller Patientinnen ein Lymphödem. Alle beschriebenen Risikofaktoren waren mit 70–74 % signifikant mit der Entwicklung eines solchen Ödems assoziiert. Geplant ist ein öffentlicher Zugang zu diesen Nomogrammen.

Abschließend sei angemerkt, dass es sich hierbei um eine sehr gut organisierte und kompakte Fortbildungsveranstaltung handelt. Langfristig bleibt abzuwarten, wie sich zwei so wichtige Veranstaltungen wie das ASCO Breast Meeting und das San Antonio Breast Cancer Symposium quasi parallel entwickeln werden.

Literatur

1. Olson RA, Woods R, Lau J, et al. Impact of internal mammary node inclusion in the radiation treatment volume on the outcomes of patients with breast cancer treated with locoregional radiation after six years of follow-up. 2011 Breast Cancer Symposium. Abstract 81. Presented September 8, 2011.
2. Revesz E, Zalles CM, Ivancic D, et al. Relationship of recent pregnancy and cytologic atypia in the contralateral breast of patients with breast cancer. 2011 Breast Cancer Symposium. Abstract 149. Presented September 9, 2011.
3. Smith DR, Caughran J, Kreinbrink JL, et al. Clinical presentation of breast cancer: Age, stage, and treatment modalities in a contemporary cohort of Michigan women. 2011 Breast Cancer Symposium. Abstract 1. Presented September 8, 2011.
4. Bevilacqua JB, Kattan MW, Yu C, et al. Nomograms for predicting the risk of arm lymphedema after axillary dissection in breast cancer. 2011 Breast Cancer Symposium. Abstract 8. Presented September 8, 2011.

Korrespondenzadresse:

Dr. Arik Galid
Facharzt für Gynäkologie und Geburtshilfe
 A-1030 Wien, Esteplatz 8
 E-mail: arik@galid.at

Impressum

Herausgeber/Chefredaktion:

Prim. Univ.-Prof. Dr. Leopold Öhler
 I. Abteilung für Innere Medizin
 St.-Josef-Krankenhaus
 A-1130 Wien, Auhofstraße 189
 E-Mail: leopold.oehler@sjk-wien.at

Medieninhaber, Verleger, Anzeigen, Vertrieb:

Krause & Pachernegg GmbH,
 Verlag für Medizin und Wirtschaft
 A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10
 Tel. 02231/61258-0, Fax 02231/6125810
 Internet: www.kup.at/tumorboard

Layout: Krause & Pachernegg GmbH,
 Dr. Th. Haunold, M. Hegedüs

Druck: Demczuk Fairdrucker Ges.m.b.H.
 A-3002 Purkersdorf
 Wintergasse 52

Verlagsort: P.b.b. 12Z039144M
 A-3003 Gablitz

Erscheinungsweise: 4x im Jahr

Abonnement: EUR 36,-/Jahr (im Ausland zuzüglich Porto- und Versandkosten), Einzelheft 10,-.

Urheberrecht: Mit der Annahme eines Beitrages zur Veröffentlichung erwirbt der Verlag vom Autor alle Rechte, insbesondere das Recht der weiteren Vervielfältigung zu gewerblichen Zwecken mithilfe fotomechanischer oder anderer Verfahren. Die Zeitschrift sowie alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen schriftlichen Zustimmung des Verlages. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen. Auch die Rechte der Wiedergabe durch Vortrag, Funk- und Fernsehsendungen, in Magnettonverfahren oder auf ähnlichem Wege bleiben vorbehalten.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw.

in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benützt werden dürfen.

Für Angaben über Dosierungshinweise und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Alle namentlich gekennzeichneten Beiträge spiegeln nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wider. Diese Beiträge fallen somit in den persönlichen Verantwortungsbereich des Verfassers. Die Redaktion übernimmt keine Haftung für unaufgefordert eingesandte Manuskripte.

Geschlechterbezeichnung: Zur leichteren Lesbarkeit der Beiträge wird bei Personenbezeichnungen in der Regel die männliche Form verwendet. Es sind jedoch jeweils weibliche und männliche Personen gemeint.

Sandostatin 0,1 mg/ml – Ampullen; Sandostatin 0,5 mg/ml – Ampullen; Sandostatin 0,05 mg/ml – Ampullen.

Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 Ampulle enthält 0,1 mg / 0,5 mg / 0,05 mg Octreotid. Sonstiger Bestandteil: Natrium (weniger als 1 mmol pro Dosis). Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Milchsäure, Mannitol (E 421), Natriumhydrogencarbonat zur Einstellung des pH-Wertes, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** 1. Zur symptomatischen Behandlung folgender endokrin aktiver Tumoren des Gastrointestinaltraktes: – metastasierende Karzinoide mit den Merkmalen des Karzinoid-Syndroms wie Flush und schwere Durchfälle. – VIPome mit starken wässrigen Durchfällen – Glukagonome mit entzündlicher Hauterzörung durch das nekrolytische, migratorische Erythem. 2. Zur Symptombehandlung und Senkung der Wachstumshormone (GH)- und Insulin-like-growthfactor-I-Plasmaspiegel bei Patienten mit Akromegalie, bei denen eine chirurgische Behandlung, Radiotherapie oder eine Behandlung mit einem Dopamin-Agonisten keinen Erfolg zeigte. Eine Somatoblock-Therapie ist ferner bei akromegalen Patienten angezeigt, die nicht bereit oder in der Lage sind, sich einem chirurgischen Eingriff zu unterziehen, oder zur Überbrückung, bis die Radiotherapie ihre volle Wirkung zeigt. 3. Prophylaxe von postoperativen pankreatischen Komplikationen nach Pankreas-Chirurgie. Bei folgenden seltenen Tumoren ist ein Behandlungsversuch mit Sandostatin gerechtfertigt: – Gastrinome/Zollinger-Ellison-Syndrom (meistens in Kombination mit einem selektiven H₂-Antagonisten, mit oder ohne Antacidum) – Insulinome, zur präoperativen Vermeidung einer Hypoglykämie und zur Erhaltungs-Therapie. – GRFome und andere ektopische Tumore, die durch gesteigerte Sekretion von GH gekennzeichnet sind. Ein Behandlungsversuch zur Besserung AIDS-bedingter refraktärer Diarrhoe ist ebenfalls gerechtfertigt. Notfallbehandlung von gastro-ösophagealen Blutungen bei Patienten mit Leberzirrhose, um die aufgetretenen Blutungen zu stoppen und vor Nachblutungen zu schützen. Sandostatin soll in Kombination mit spezifischer Behandlung wie z.B. endoskopischer Sklerotherapie angewendet werden. **Gegenanzeigen:** Bekannte Überempfindlichkeit gegen Octreotid oder einen der sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 6.1). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Anti-Wachstumshormon ATC-Code: H01CB02. **Inhaber der Zulassung:** Novartis Pharma GmbH, Wien. **Rezeptpflicht/apotheekenpflicht:** Rp, apothekenpflichtig. **Weitere Informationen zu den Abschnitten Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkung mit anderen Mitteln, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekte entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.** Stand: 07/2012

Sandostatin LAR 10 mg-Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension; Sandostatin LAR 20 mg-Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension; Sandostatin LAR 30 mg-Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension.

Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 Durchstechflasche enthält: 11,2 mg Octreotidacetat entsprechend 10 mg Octreotid bzw. 22,4 mg Octreotidacetat entsprechend 20 mg Octreotid bzw. 33,6 mg Octreotidacetat entsprechend 30 mg Octreotid. Sonstiger Bestandteil: weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Die Durchstechflasche enthält als Hilfsstoffe Poly (DL-Lactid-Co-Glycolid) mit 78,35% des Nominalfüllgewichts und Mannitol mit 17 %. 1 Fertigspritze (Suspendierungsmittel) zu 2,5 ml enthält Carboxymethylcellulosenatrium, Mannitol und Wasser zu Injektionszwecken. **Anwendungsgebiete:** Behandlung der Akromegalie bei: – Patienten, die auf eine subkutane Behandlung mit Sandostatin ansprechen. – Patienten, bei denen eine chirurgische Behandlung oder Radiotherapie ungeeignet oder nicht wirksam ist oder zur Überbrückung, bis die Radiotherapie ihre volle Wirkung zeigt (siehe Abschnitt 4.2). Behandlung von Symptomen, die mit funktionellen gastro-entero-pankreatischen endokrinen Tumoren einhergehen, bei Patienten, die auf eine subkutane Behandlung mit Sandostatin ansprechen: – Metastasierende Karzinoide mit Merkmalen des Karzinoid-Syndroms wie Flush und schwere Durchfälle. – VIPome mit starken wässrigen Durchfällen. – Glucagonome mit entzündlicher Hauterzörung durch das nekrolytische, migratorische Erythem. Bei folgenden seltenen Tumoren ist ein Behandlungsversuch mit Sandostatin gerechtfertigt: – Gastrinome/Zollinger-Ellison Syndrom. – Insulinome zur präoperativen Kontrolle der Hypoglykämie und zur Erhaltungs-therapie. – GRFome. – **Gegenanzeigen:** Bekannte Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels (siehe Abschnitt 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Anti-Wachstumshormon ATC-Code: H01CB02. **Inhaber der Zulassung:** Novartis Pharma GmbH, Wien. **Rezeptpflicht/apotheekenpflicht:** Rp, apothekenpflichtig. **Informationen betreffend Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkung mit anderen Mitteln, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekte sind den veröffentlichten Fachinformationen zu entnehmen.** Stand: 07/2012

Binocrit 1000 I.E./0,5 ml; 2000 I.E./1 ml; 3000 I.E./0,3 ml; 4000 I.E./0,4 ml; 5000 I.E./0,5 ml; 6000 I.E./0,6 ml; 8000 I.E./0,8 ml; 10 000 I.E./1 ml; 20 000 I.E./0,5 ml; 30 000 I.E./0,75 ml; 40 000 I.E./1 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze

Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jeder ml Lösung enthält 2.000 I.E. / 10.000 I.E. / 40.000 I.E. Epoetin alfa* entsprechend 16,8 / 84,0 / 336,0 Mikrogramm pro ml. 1 Fertigspritze mit 0,5 ml / 1 ml / 0,3 ml / 0,4 ml / 0,5 ml / 0,6 ml / 0,8 ml / 1 ml / 0,5 ml / 0,75 ml / 1 ml enthält 1000 I.E. / 2000 I.E. / 3000 I.E. / 4000 I.E. / 5000 I.E. / 6000 I.E. / 8000 I.E. / 10 000 I.E. / 20 000 I.E. / 30 000 I.E. / 40 000 I.E. entsprechend 8,4 Mikrogramm / 16,8 Mikrogramm / 25,2 Mikrogramm / 33,6 Mikrogramm / 42,0 Mikrogramm / 50,4 Mikrogramm / 67,2 Mikrogramm / 84,0 Mikrogramm / 168,0 Mikrogramm / 252,0 Mikrogramm / 336,0 Mikrogramm Epoetin alfa. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumchlorid, Glycin, Polysorbat 80, Salzsäure (zur pH-Einstellung), Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung), Wasser für Injektionszwecke. **Darreichungsform:** Injektionslösung in einer Fertigspritze (Injektionszubereitung). Klare, farblose Lösung. **Wirkstoffgruppe: Pharmakotherapeutische Gruppe:** Andere Antianämikum, ATC-Code: B03XA01. **Anwendungsgebiete:** Behandlung der symptomatischen Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz bei Kindern und Erwachsenen. – Behandlung der Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz bei Kindern und Erwachsenen unter Hämodialysebehandlung und bei Erwachsenen unter Peritonealdialysebehandlung. – Behandlung der schweren symptomatischen renalen Anämie bei Erwachsenen mit Niereninsuffizienz, die noch nicht dialysepflichtig sind. Behandlung der Anämie und Reduktion des Transfusionsbedarfs bei Erwachsenen mit soliden Tumoren, malignen Lymphomen oder multiplem Myelom, die eine Chemotherapie erhalten und bei denen das Risiko einer Transfusion aufgrund des Allgemeinzustandes (beispielsweise kardiovaskulärer Status, bestehende Anämie bei Beginn der Chemotherapie) besteht. Binocrit kann zur Steigerung der autologen Blutgewinnung bei Patienten angewendet werden, die an einem Eigenblutspendeprogramm teilnehmen. Die Anwendung in dieser Indikation muss gegenüber dem Risiko thromboembolischer Ereignisse abgewogen werden. Die Behandlung sollte nur bei Patienten ohne Eisenmangel mit mittelschwerer Anämie (Hämoglobin (Hb) 10–13 g/dl (6,2–8,1 mmol/l)) durchgeführt werden, falls blutsparende Maßnahmen nicht verfügbar oder unzureichend sind, bei geplanten größeren operativen Eingriffen, die einen großen Blutvolumenersatz fordern (4 oder mehr Einheiten Blut bei Frauen; 5 oder mehr Einheiten Blut bei Männern). Zur Reduktion von Fremdblut kann Binocrit vor einem großen elektiven orthopädischen Eingriff bei Erwachsenen ohne Eisenmangel angewendet werden, bei denen ein hohes Risiko von Transfusionskomplikationen zu erwarten ist. Es sollte nur bei Patienten mit mittelschwerer Anämie (z. B. Hb 10–13 g/dl bzw. 6,2–8,1 mmol/l) und einem erwarteten Blutverlust von 900–1800 ml angewendet werden, die nicht an einem autologen Blutspendeprogramm teilnehmen können. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Patienten, die unter der Behandlung mit irgendeinem Erythropoetin an einer Erythroblastopenie (Pure Red Cell Aplasia, PRCA) erkranken, sollten kein Binocrit oder ein anderes Erythropoetin erhalten. Unkontrollierter Bluthochdruck. Patienten, bei denen keine adäquate Thromboseprophylaxe durchgeführt werden kann. In der Indikation „Steigerung der autologen Blutgewinnung“ ist die Anwendung von Epoetin alfa kontraindiziert bei Patienten mit: – Herzinfarkt oder Schlaganfall innerhalb eines Monats vor der Behandlung; – instabiler Angina pectoris; – erhöhtem Risiko für tiefe Venenthrombosen (z.B. anamnestisch bekannte venöse Thromboembolien). Bei Patienten, die für einen größeren elektiven orthopädischen Eingriff vorgesehen sind und die nicht an einem autologen Blutspendeprogramm teilnehmen können, ist die Anwendung von Epoetin alfa bei folgenden Vor-, Begleit- oder Grunderkrankungen kontraindiziert: schwere koronare Herzkrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheit, vaskuläre Erkrankung der Karotiden oder zerebrovaskuläre Erkrankung; bei Patienten mit vor kurzem eingetretenem Herzinfarkt oder zerebrovaskulärem Ereignis.

Inhaber der Zulassung: Sandoz GmbH, Biochemiestr. 10, A-6250 Kundl. **Lokale Ansprechpartner:** Sandoz GmbH, Stella-Klein-Löw-Weg 17, A-1020 Wien. REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT: Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.

Stand der Information: Februar 2012

Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstige Wechselwirkungen, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekten, sowie Angaben zu Schwangerschaft und Stillzeit sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

*Hergestellt durch rekombinante DNA-Technologie in einer CHO-Zelllinie.

Smartphone: Immer informiert über den Inhalt der aktuellen Ausgabe!

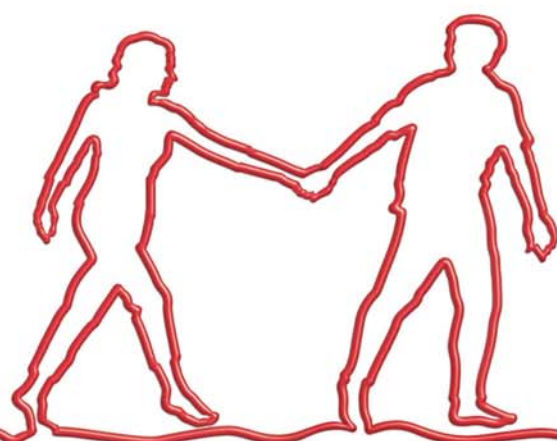
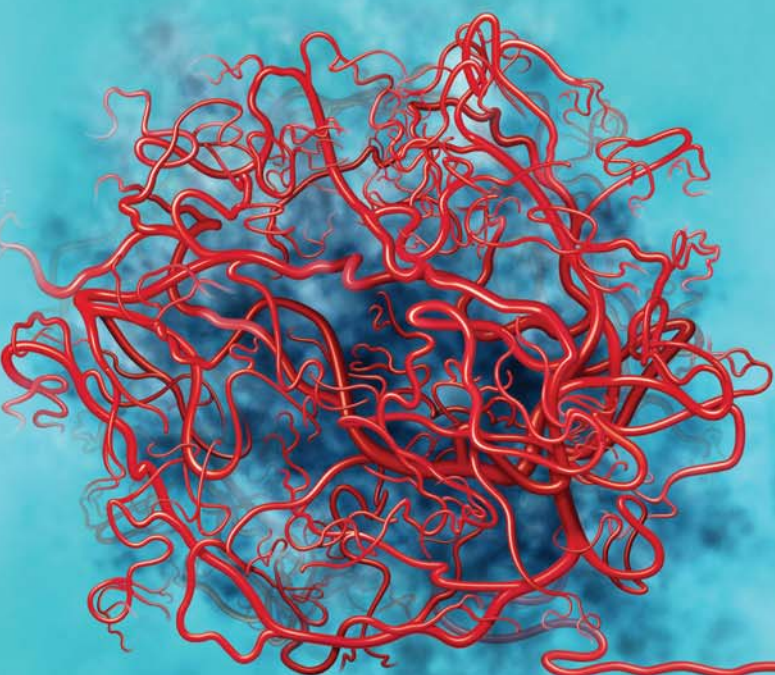
Schneller und einfacher Zugriff auf alle relevanten
Inhalte über den direkten Link:

<http://www.kup.at/tumorboard/mobile/>

Die mobile Version bietet den einfachen Zugriff
auf Volltext, Summary, Praxisrelevanz und
alle Abbildungen. Es muss keine App oder ein
zusätzliches Programm heruntergeladen werden!



Angiogenese hemmen



Leben verlängern

First-Line
CRC

Fachkurzinformation siehe Seite 9

AVASTIN[®]
bevacizumab
Führend in der
Angiogenesehemmung