

TUMORBOARD

Onkologie aus multidisziplinärer Sicht

Zeitschrift für Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Erkrankungen

FALLBERICHTE

Eine multimorbide Patientin mit akuter myeloischer Leukämie und Mammakarzinom

M. Schütz, T. Sliwa, U. Denison et al.

Maligne Lymphome in der Urologie – 2 Fallberichte

D. Koch, U. Proß, O. Dworak et al.

Meningeosis carcinomatosa eines HER2-positiven Mammakarzinoms

M. Preusser, A. Berghoff, J. Furtner et al.

Interdisziplinär-multimodale Behandlung einer jungen Frau mit einem Desmoplastic Small Round Cell Tumor (DSRCT), einem sehr seltenen und aggressiven Tumor des Peritoneums

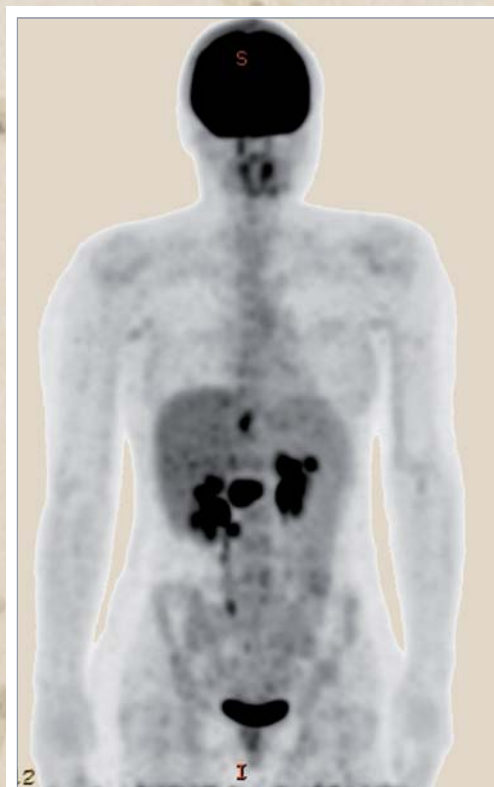
A. Perathoner, R. Kafka-Ritsch, W. Eisterer et al.

Skelettmetastasen: Probleme in der bildgebenden Diagnostik an Hand eines Patienten mit kolorektalem Karzinom

W. Schima, L. Vormittag, L. Öhler et al.

Präoperative antineoplastische Therapie eines Mammakarzinoms in der Schwangerschaft

A. Kafka, L. Vormittag, L. Rössler et al.



www.kup.at/tumorboard

Indexed in EMBASE/Scopus/Excerpta Medica

Member of the





ERBITUX[®]
CETUXIMAB

See the difference

Merck Oncology | *Combination is key*

Merck Serono

MERCK

Editorial L. Öhler	4
FALLBERICHTE	
Eine multimorbide Patientin mit akuter myeloischer Leukämie und Mammakarzinom M. Schütz, T. Sliwa, U. Denison, B. Berger-Horak, S. Redtenbacher, A. Kier, K. Knapp, U. Sommeregger, K. Geissler	5
Maligne Lymphome in der Urologie – 2 Fallberichte D. Koch, U. Proß, O. Dworak, A. Blana	10
Meningeosis carcinomatosa eines HER2-positiven Mammakarzinoms M. Preusser, A. Berghoff, J. Furtner, D. Dieckmann, R. Bartsch	15
Interdisziplinär-multimodale Behandlung einer jungen Frau mit einem Desmoplastic Small Round Cell Tumor (DSRCT), einem sehr seltenen und aggressiven Tumor des Peritoneums A. Perathoner, R. Kafka-Ritsch, W. Eisterer, O. Bechter, G. Pall, M. Zitt	17
Skelettmetastasen: Probleme in der bildgebenden Diagnostik an Hand eines Patienten mit kolorektalem Karzinom W. Schima, L. Vormittag, L. Öhler, O. Braun, St. Kapiotis	23
Präoperative antineoplastische Therapie eines Mammakarzinoms in der Schwangerschaft A. Kafka, L. Vormittag, L. Rössler, U. Schmidbauer, S. Heller, G. Pfarl, O. Braun, T.-H. Knocke-Abulesz, B. Hadatsch, L. Öhler	27
Impressum	31

Titelbild: Ganzkörper-PET mit mehreren kleinen Tumorknoten im Oberbauch (3. Rezidiv). Aus: A. Perathoner, R. Kafka-Ritsch, W. Eisterer et al.: Interdisziplinär-multimodale Behandlung einer jungen Frau mit einem Desmoplastic Small Round Cell Tumor (DSRCT), einem sehr seltenen und aggressiven Tumor des Peritoneums, Abb. 4, S. 19.

Herausgeber:

L. Öhler, Wien

Editorial Board 2013:

R. Bartsch, Wien	Th. Knocke-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



Editorial

Es ist mir eine besondere Freude, die dritte Ausgabe des onkologischen Journals „Tumorboard“ mit einem kurzen Vorwort ankündigen zu dürfen. Die aktuelle Ausgabe hat sicherlich an Umfang und inhaltlicher Breite zugenommen und beinhaltet Beiträge aus den Medizinischen Universitäten Innsbruck und Wien, dem Krankenhaus Hietzing, dem Klinikum Fürth in Deutschland und zwei Beiträge aus der Vinzenzgruppe Wien.

So unterschiedlich die in den Beiträgen geschilderten Tumorentitäten auch sind, so unterschiedlich sind auch deren Behandlungsmodalitäten. Gemeinsam ist ihnen der Vorteil – und damit sind nicht die malignen Erkrankungen, sondern die an den Malignomen erkrankten Menschen gemeint –, dass ein professionelles Behandlungskonzept durch ein interdisziplinäres Zusammenwirken onkologisch versierter Ärzte zum Wohle der Betroffenen entwickelt und umgesetzt wurde. Garantiert wird so ein qualitativ hochwertiges Vorgehen nur durch die Einbringung aller an Krebs erkrankten Menschen in ein gut aufgestelltes Tumorboard.

In diesem Sinne wünsche ich Ihnen viel Vergnügen und Anregung beim Lesen der Beiträge!

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*

Eine multimorbide Patientin mit akuter myeloischer Leukämie und Mammakarzinom

M. Schütz, T. Sliwa, U. Denison, B. Berger-Horak, S. Redtenbacher, A. Kier, K. Knapp, U. Sommeregger, K. Geissler

Fallbericht

M. Schütz, T. Sliwa

Eine 63-jährige, massiv adipöse Patientin (114 kg bei 155 cm) wurde im April 2012 in einem auswärtigen Krankenhaus wegen zunehmender Dyspnoe und retrosternalen Schmerzen aufgenommen. Vor 3 Monaten hatte die Patientin einen Tumor in der linken Brust ertastet, hatte aber bis zuletzt nichts unternehmen. Zusätzlich ist bei der Patientin seit Jahren eine arterielle Hypertonie, ein Diabetes mellitus Typ 2 mit Diäteeinstellung, eine COPD Grad III nach Nikotinabusus und ein Z. n. linkshirnigem Insult im Jahre 2005 bekannt. Ein tachykardes Vorhofflattern bei Aufnahme wurde mit Beta-Blockern, Sedacon und Digitalis in einen normofrequenten Sinusrhythmus rückgeführt. Im Blutbild zeigte sich eine Leukozytose mit Blasten und einem Hiatus leukemicus, eine deutliche Anämie und eine normale Thrombozytenzahl (Tab. 1). In einer CT-Thorax/Abdomen waren ein solider Knoten der linken Brust (zirka 3,5 cm), grenzwertig große Lymphknoten in der linken Axilla sowie ein minimaler Perikarderguss und basale Pleuraergüsse beidseits darstellbar. Aufgrund des auffälligen Tastbefundes und einer suspekten Mammographie wurde eine Stanzbiopsie der linken Brust durchgeführt, in der ein mäßig bis schlecht differenziertes invasiv duktales Mammakarzinom G2–3 diagnostiziert wurde. Die Patientin wurde mit Verdacht auf akute myeloische Leukämie (AML) bei gleichzeitig bestehendem Mammakarzinom der linken Brust in unser Haus transferiert.

Wegen des Verdachtes auf AML wurde bei uns eine Beckenkammbiopsie ohne Komplikationen durchgeführt. Die mor-

phologische und immunphänotypische Auswertung der Knochenmarksausstriche und der Beckenkammhistologie zeigte das Vorliegen einer akuten myelo-monozytären Leukämie mit einem Blasten-Anteil von 35 % (Abb. 1). Die zytogenetische Untersuchung zeigte einen normalen Karyotyp, die molekularbiologische Analyse mittels Multiplex-PCR und Sequenzanalyse ergab keine leukämiespezifischen Aberrationen; insbesondere konnte das Vorliegen prognostisch günstiger Aberrationen wie AML1-ETO-, CBF β -MYH11-, PML-RAR-, CEBPA-Mutation und NPM-Mutation als auch das Vorliegen prognostisch ungünstiger molekularer Veränderungen wie die einer FLT3 ITD-Mutation ausgeschlossen werden.

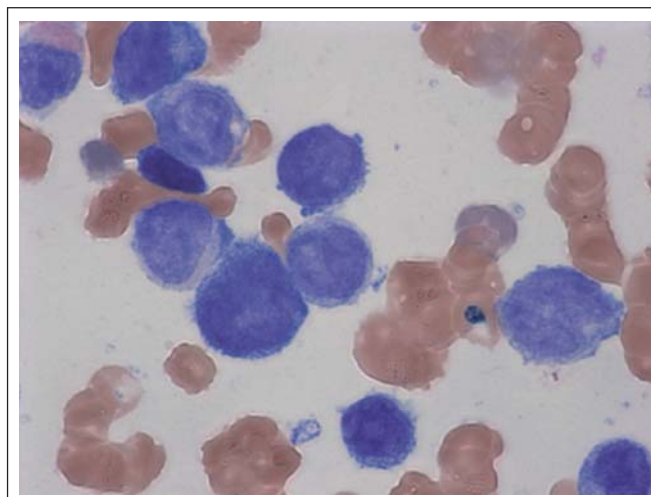


Abbildung 1: Knochenmarkmorphologie bei Diagnose

Tabelle 1: Blutbildverlauf

	Bei Aufnahme 5.4.2012	Vor Induktion 18.4.2012	Vor Konsol. 5.6.2012	Nach Entlassung 11.9.2012	Normalbereich
Hämoglobin	9,5	8,7	13,0	12,6	11,5–16 g/dl
Thrombozyten	280	229	178	249	150.000–400.000/ μ l
Leukozyten	19,3	45,24	8,25	6,83	4,0–10.000/ μ l
Stabkernige Gran.	2	1	1	–	0–5 %
Neutrophile Gran.	25	6	74	90	50–70 %
Eosinophile Gran.	1	1	3	1	0–5 %
Basophile Gran.	–	–	–	–	0–2 %
Monozyten	19	58	11	3	2–10 %
Lymphozyten	32	15	11	6	20–40 %
Myelozyten	2	2	–	–	0
Blasten	21	17	–	–	0

Aus der 5. Medizinischen Abteilung mit Onkologie, Krankenhaus Hietzing, Wien

Korrespondenzadresse: Prim. Univ.-Prof. Dr. Klaus Geissler, Vorstand der 5. Medizinische Abteilung mit Onkologie, Krankenhaus Hietzing der Stadt Wien, A-1130 Wien, Wolkersbergenstraße 1, E-Mail: klaus.geissler@wienkav.at

Noch vor Einleiten einer Therapie entwickelte die Patientin eine Sepsis mit einer CRP-Erhöhung von 153 mg/l (Referenzbereich -5 mg/l) und einer massiven Hyperurikämie von 17,5 mg/dl Harnsäure (Referenzbereich 2,6–6 mg/dl) ein akutes Nierenversagen mit Kreatinin-Werten bis zu 4,16 mg/dl (Referenzbereich -1,1 mg/dl). Unter kontinuierlicher Flüssigkeitssubstitution, breiter antibiotischer Therapie und intravenöser Therapie mit Rasburicase konnte diese Komplikation beherrscht und ein rascher Abfall der Harnsäurewerte sowie ein allmählicher Rückgang der Kreatininwerte erreicht werden.

Nach Implantation eines zentralvenösen Zugangs wurde am 17.04.2012 eine verkürzte Induktionstherapie nach dem MIDAC-Schema (Cytarabin iv $2 \times 1 \text{ g/m}^2$ Tag 1–3, Mitoxantron i.v. 12 mg/m^2 Tag 3 und 4) verabreicht. Am Tag 6 wurde in kompletter Aplasie eine primäre G-CSF-Prophylaxe begonnen. In Aplasie entwickelte die Patientin neutropenisches Fieber, welches antibiotisch und antimykotisch behandelt wurde. Weiters erhielt die Patientin insgesamt 8 bestrahlte Erythrozyten- sowie 7 bestrahlte Thrombozytenkonzentrate. Am Tag 16 nach Chemotherapiebeginn stieg die Granulozytenzahl erstmals auf Werte über 500/mcl an. In der Folge kam es zu einer vollständigen Rekonstitution des Blutbildes. Eine Beckenkammbiopsie zeigte eine vollständige trilineäre Rekonstitution der Hämatopoese ohne Blastenvermehrung, einer kompletten hämatologischen Remission entsprechend. Eine Kontrolluntersuchung der CT-Thorax/Abdomen in dieser Phase

zeigte eine Verkleinerung des zuvor beschriebenen Knotens in der linken Mamma (2,8 cm).

Etwa 7 Wochen nach Beginn der Induktionstherapie wurde die erste Konsolidierungstherapie nach dem IDAC-Schema (Cytarabin iv $2 \times 1 \text{ g/m}^2$ Tag 1, 3, 5) durchgeführt (14.06.2012). Außerdem wurde zu diesem Zeitpunkt eine Hormontherapie mit Arimidex eingeleitet. Wie erwartet entwickelte die Patientin auch unter der Konsolidierungstherapie eine Aplasie und erhielt einmalig Pegfilgrastim. Die Patientin erhielt 2 bestrahlte Erythrozyten- und 2 bestrahlte Thrombozytenkonzentrate. Wegen intermittierender Fieberzacken wurde auch diesmal eine antibiotische und antimykotische Therapie (Targocid, V-Fend) durchgeführt. Zweieinhalb Wochen nach der Konsolidierungstherapie begann die Rekonstitution des Blutbildes.

Im Anschluss an die Konsolidierungstherapie wurde mit unserer gynäkologischen Abteilung ein Termin zur operativen Sanierung des lokalisierten Mammakarzinoms fixiert. Am 16.08.2012 erfolgte eine Ablatio mammae sinistrae mit Sentinel-Node-Biopsie. Von Seiten der Wundheilung verlief der postoperative Verlauf komplikationslos. Die Patientin entwickelte jedoch starke Schmerzen im rechten Oberbauch. Sonographisch zeigte sich eine akute Cholezystitis bei kleinen Konkrementen mit ausgeprägtem Hydrops, sodass die Patientin eine Woche nach Ablatio am 22.08.2012 auch noch akut cholezystektomiert werden musste.

■ Funktioneller Status

U. Sommeregger

Bei der Patientin wurde ein umfangreiches geriatrisches Assessment durchgeführt (Tab. 2). Die zusammenfassende Beurteilung zeigt, dass die Patientin sehr leicht ermüdbar ist (auffallende Sprechdyspnoe bereits nach geringsten Anstrengungen) und zur Zeit sämtliche Kriterien von Frailty erfüllt. Ein Großteil davon ist sicher der aktuellen Erkrankungssituation zuzuordnen, allerdings war die 64-jährige Patientin auch vor Erkrankungsbeginn – Bezugspunkt ca. 3–4 Monate – bei art. Hypertonie, beträchtlicher Adipositas und Z. n. linkshirnigem Insult mit hoher Wahrscheinlichkeit bereits als „prefrail“ zu bezeichnen, da sie bei Z. n. nach Insult eine Gangstörung und eine motorische Beeinträchtigung der dominanten Hand hat und stärkere körperliche Anstrengungen doch systematisch vermieden hat.

Tabelle 2: Geriatrisches Assessment

	Punkte bei Aufnahme	Normwerte
Barthel-Index	n.d.	100
IADL	14	16
Mini-Mental-State-Examination	22	> 26
Uhrentest	10	> 8 Punkte
Geriatrische Depressionsskala	3	< 6
Up and Go-Test	26	< 20 sec
Gehgeschwindigkeit	5,75	0,8 sec./m
Tinetti-Test (Sturzrisiko)	16	> 28
Transferskala	H1	H0
Handkraft	re: 13, li: 16	♂ > 30 kg, ♀ > 18 kg

■ Klinische Psychologie

A. Kier, K. Knapp

Die Patientin wurde dem psychologischen Team vorgestellt, um das kognitive und emotionale Zustandsbild zu erheben. Es wurde eine MMSE-Testung durchgeführt, bei der die Patientin 28 von 30 Punkten erreichte, was auf keine kognitive Einschränkung hinweist. Zusätzlich wurde zur Abklärung von Angst und Depression das Beck-Angst-Inventar (BAI), sowie das Beck-Depressions-Inventar vorgegeben.

Der DBI lieferte keinen Hinweis auf ein depressives Zustandsbild (7 Punkte). Während der Testung zeigten sich Schwierigkeiten in Konzentration, Aufmerksamkeit und Sprache (Wortfindungsstörungen, Probleme in der Artikulation). Nach Abschluss der Testungen wurde eine regelmäßige psychologische Behandlung mit der Patientin vereinbart.

■ Hämatoonkologie

K. Geissler

Die bei der Patientin erhobten Befunde sprechen eindeutig für das Vorliegen einer De-novo-AML. Im Bezug auf die Leukämie-assoziierten Faktoren sind keine Parameter erhebbar, die ein schlechtes Ansprechen auf eine Induktionstherapie erwarten lassen. Was die patientenbezogene Situation betrifft, so ist die Patientin von ihrem Allgemeinzustand zunächst nicht als fit zu betrachten, ein guter Teil für diese Beeinträchtigung dürfte jedoch durch die AML erklärbar sein. Mit den anamnestischen kardialen Problemen (bei allerdings guter Linksventrikelfunktion im Herzecho), der passageren Niereninsuffizienz und der COPD besteht jedoch eine beträchtliche Komorbidität, die eine erhöhte Chemotherapie-assoziierte Toxizität der Chemotherapie erwarten und eine Standardinduktionstherapie problematisch erscheinen lässt. Der Verzicht auf eine Induktionstherapie erscheint aber angesichts fehlender ungünstiger Leukämie-assoziiierter Prädiktivfak-

toren ebenfalls nicht gerechtfertigt. Mit MIDAC wird ein bei der AML grundsätzlich etabliertes Induktionsregime eingesetzt. Unter Berücksichtigung der kardialen Situation wird mit Mitoxantron ein vergleichsweise wenig kardiotoxisches Anthrazyklin [1] gewählt und in reduzierter Dosis (2 statt 3 Tage) verabreicht. Unter Berücksichtigung der noch immer eingeschränkten Nierenfunktion erfolgt auch eine verkürzte Gabe von Cytarabin, welches teilweise renal eliminiert wird [2]. Darüberhinaus wird in dieser Hochrisikosituation eine primäre G-CSF-Prophylaxe zur Verkürzung der Neutropenie durchgeführt. Nach Erreichen einer kompletten hämatologischen Remission, vollständiger Normalisierung der Nierenfunktion und Verbesserung des Allgemeinzustandes ist die Patientin als fit zu betrachten und kann einer in dieser Altersgruppe standardmäßig durchgeführten Konsolidierungstherapie (intermediate dose ARA-C [3]) zugeführt werden. Angesichts des fehlenden Beweises für die Überlegenheit einer mehrmaligen Konsolidierung [4] wird aber nur ein Konsolidierungszyklus verabreicht.

■ Radiologie

B. Berger-Horak

Die auswärts durchgeführte Mammographie zeigte einen Malignom-suspekten soliden Herd mit strahligen Ausläufern im äußeren Doppelquadranten links, BIRADS V. Korrelierend zu einer bei uns durchgeführten Mammographie mit strahlig begrenzter Veränderung von zumindest 3,5 cm Größe zwischen der 2–3-Uhr-Achse links zeigt die Mammasonographie vom 08.06.2012 eine strahlig begrenzte echoarme Veränderung von knapp 4 cm Größe mit einzelnen punktförmigen Verkalkungen. Wegen der ungewissen Auswirkungen der antileukämischen Chemotherapie auf das Mammakarzinom wurde eine Clipmarkierung der 4 cm großen, bioptisch verifizierten malignen Läsion zwischen der 2–3-Uhr-Achse links durchgeführt. Dabei kam der Clip US-gezielt eingebracht zentral im Tumor zum Liegen. Da sonographisch eine Multizentrität nicht ausgeschlossen werden konnte, wurde eine MRT-Untersuchung der Mamma empfohlen und durchgeführt (11.07.2012, Abb. 2). Entspre-

chend dem bekannten, bioptisch verifizierten und mittels Clip versehenen Karzinom in der 3-Uhr-Achse links zeigt sich MR-tomographisch eine entsprechende KM-speichernde spikuliert Herdläsion von zumindest 35 mm Größe mit entsprechendem raschen Anflutungsverhalten. Links keine weiteren suspekten KM-speichernden Herde im Gegensatz zu einer h.o. am 08.06.2012 durchgeführten Sonographie mit dem Verdacht auf Multizentrität nachweisbar. Es zeigt sich bilateral partiell durch Fettgewebe ersetzttes Mammaparenchym ohne weitere biopsiewürdige Herde. Einzelne simple kleine zystische Veränderungen nachweisbar. Cutis und Subcutis regulär. Einzelne nicht auffällige Lymphknoten axillär links.

Zusammenfassung

3,5 cm im DM haltendes, mit einem Clip versehenes Malignom in der 3-Uhr-Achse links ohne MR-tomographischen Hinweis auf Multizentrität oder -fokalität. Keine auffälligen infiltrativ verändert imponierenden axillären Lymphknoten links. Im Übrigen Bild einer fibrozystischen Mastopathie, beidseits BIRADS VI.



Abbildung 2: MRT-Bilder beider Mammæ. Die native T1-gewichtete Sequenz (**li**) zeigt eine etwa 4 cm große Malignom-suspekte Hypodensität in der linken Mamma, die nach iv-Kontrastmittelgabe in den Subtraktionsaufnahmen (**re**) deutlich Kontrastmittel speichert.

■ Pathologie

S. Redtenbacher

Die im April 2012 durchgeführten Stanzbiopsien aus dem Tumor in der linken Mamma zeigten Formationen einesmäßig bis schlecht differenzierten invasiven duktales Karzinoms (G2–G3) mit positivem Östrogenrezeptor (Allred-Score 7) und Progesteronrezeptor (Allred-Score 5). Die Ki67-Rate betrug 45 %. Negativ war die HER-2/CEP17-Ratio (FISH-Bestimmung) mit 1,1.

Bei der im August 2012 durchgeführten Ablatio links fand sich im äußeren unteren Quadranten ein unscharf strahlen-

förmig begrenzter, derber, 35 mm im Durchmesser großer Tumorknoten. Histologisch war der Tumor als invasives duktales Karzinom mittlerer Reife (G2) zu klassifizieren. Der Östrogenrezeptorstatus war wie in der Stanzbiopsie positiv (Allred-Score 7), der Progesteronrezeptorstatus jedoch komplett negativ (Allred-Score 0). Die Proliferationsrate/Ki67-Rate betrug lediglich 3 %. Wie in der Stanzbiopsie ergab die HER-2/CEP17-Ratio 1,14. Der in der linken Axilla palpable kleine und mitresezierte Lymphknoten war, trotz einzelner lymphangischer Tumorzellverbände im Ablatiopräparat, tumorfrei. Somit die zusammenfassende Tumorklassifikation nach der UICC: G2 ypT2 N0 L1 V0

■ Gynäkologie

U. Denison

Eine Stanzbiopsie in einem auswärtigen Krankenhaus ergab ein invasiv-duktales Mammakarzinom der linken Brust. Eine Clipmarkierung wurde hierorts an der Abteilung für Radiologie durchgeführt. In der Sonographie zunächst Verdacht auf Multizentrität mit Empfehlung zur Durchführung einer MRT. In der MRT vom 11.07.2012 3,5 cm im Durchmesser haltendes, mit einem Clip versehenes Malignom in der 3-Uhr-Achse links. Hier kein Hinweis auf Multizentrität oder Fokalität. Keine auffälligen Lymphknoten links axillär. Dadurch ergibt sich die Indikation zur Tumorektomie und Sentinellymphknotenentnahme links. Aufgrund der kardialen und pulmonalen Vorbelastung ist jedoch mit der Patientin ein Alternativvorgehen mit einer Ablatio mammae

links mit Sentinellymphknotenentnahme zur Vermeidung der Strahlentherapie zu diskutieren.

Die histologische bzw. immunhistochemische Untersuchung des Tumors zeigt das Vorliegen eines endokrin hoch sensitiven Tumors, der mit einem partiellen Grading 3 und einem Ki67-Labeling Index > 30 % in der Mammabiopsie vor Beginn der AML-Therapie auch 2 prognostisch ungünstige Merkmale [5] aufweist. Da die Wirksamkeit einer endokrinen adjuvanten Therapie in dieser Situation weit höher einzuschätzen ist als die einer Chemotherapie und die Verabreichung einer adjuvanten Chemotherapie aufgrund der Komorbidität und der bestehenden AML problematisch erscheint, wird in der postmenopausalen Situation die alleinige Verabreichung eines Aromatasehemmers festgelegt.

■ Zusammenfassung und Diskussion des Vorgehens

K. Geissler

Eine individuell angepasste und optimale Therapieentscheidung in der Hämatookologie erfordert die Berücksichtigung Tumor-assoziierten, Patienten-assoziierten und Therapie-assoziierten Faktoren (Abb. 3) [6]. Unter den Tumor-assoziierten Faktoren versteht man eine detaillierte morpholo-

gische, immunologische, zytogenetische und molekular-genetische Charakterisierung des Tumormaterials, welche in der Regel durch Pathologen und Labormediziner durchgeführt wird. Die dabei ermittelten Informationen sind für die Beurteilung der Tumor-assoziierten Prognose als auch die Prädiktion des Ansprechens auf eine spezifische Tumorthherapie erforderlich. Mit den Patienten-assoziierten Faktoren sind vor allem die Komorbiditäten des Patienten gemeint, deren Diagnostik und Bewertung eine umfassende internistische Kompetenz erfordert. Informationen aus diesem Bereich ermöglichen die Einschätzung der Prognose nicht maligner Begleiterkrankungen, sie sind aber auch für pharmakokinetische Überlegungen relevant. Zu einer vollständigen Basisuntersuchung gehört auch das Assessment funktioneller Parameter, das den Allgemeinzustand des Patienten in strukturierter Weise erfassen soll. Die Therapie-assoziierten Faktoren umfassen schließlich die wissenschaftliche Evidenz im Bezug auf die Wirksamkeit und Toxizität einer bestimmten Therapieform und die persönliche Erfahrung des Behandlers mit der jeweiligen Behandlungsform. Je nach vorliegender Tumorentität kommen dabei eine oder mehrere Säulen der Tumorth-

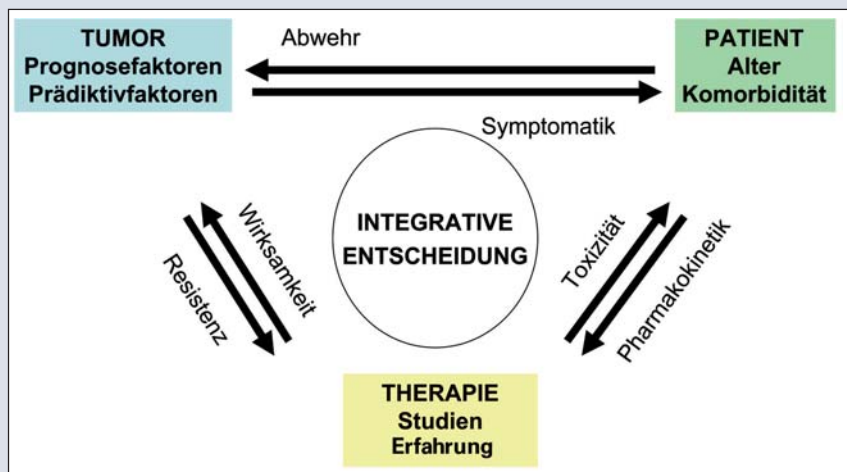


Abbildung 3: Entscheidungsmodell in der Hämatookologie (mod. nach [6])

rapie zur Anwendung, die aus der Tumorchirurgie, der Strahlentherapie und der internistischen Onkologie bestehen. Die oben erwähnten Grundsätze machen klar, dass bei der Festlegung eines onkologischen Therapiekonzeptes eine Reihe unterschiedlicher Fachdisziplinen eingebunden werden müssen, die im Tumorboard jeweils ihre fachliche Expertise einbringen sollen, auf deren Basis eine gemeinsame interdisziplinäre Therapieentscheidung erfolgt.

Im gegenständlichen Fall handelt es sich um eine Patientin mit 2 unterschiedlichen malignen Erkrankungen und einer Reihe von Komorbiditäten. Wichtig für die Frage, ob und wann eine tumorspezifische Therapie verabreicht werden soll, ist zunächst die Einschätzung und der Vergleich der Tumor- und Komorbiditäts-assoziierten Prognosen sowie die Prädiktion der Wirksamkeit einer geplanten Therapie. Bei der Patientin ist die AML mit Sicherheit das medizinische Problem mit der schlechtesten Prognose, während das vorliegende Mammakarzinom und die bestehende COPD die unmittelbare Lebenserwartung der Patienten deutlich weniger beeinträchtigen. Die Charakterisierung des leukämischen Klon zeigte eine normale Zytogenetik und das Fehlen negativer prädiktiver Faktoren. Wir konnten daher von einer durchschnittlichen Ansprechrate auf eine Induktionstherapie ausgehen, die laut Literatur und eigenen Erfahrungen zwischen 30 und 64 % liegt [7]. Von Seiten des Mammakarzinoms zeigte das untersuchte Biopsiegewebe ein inva-

sives Mammakarzinom mit starker Hormonrezeptorpositivität.

Aufgrund dieser Überlegungen wurde entschieden, zunächst eine AML-spezifische Induktionstherapie nach dem MIDAC-Protokoll durchzuführen und erst in einem weiteren Schritt eine lokale Therapie des Mammakarzinoms anzuschließen. Die Verabreichung eines Anthrazyklins, wie es in der Induktionstherapie einer AML vorgesehen ist, mag in diesem Fall schon einen gewissen antineoplastischen Effekt auf das Mammakarzinom ausgeübt haben (Rückgang der Raumforderung in der Brust von 3,5 auf 2,8 cm). Nach Erreichen einer hämatologischen CR wurde einerseits eine Konsolidierungstherapie mit IDAC und gleichzeitig eine endokrine Therapie mit Arimidex eingeleitet, da bei dieser Therapie keine zusätzliche myelosuppressive Toxizität zu erwarten ist und außerdem die präoperative Gabe eines Aromatasehemmers auch als neoadjuvantes Konzept betrachtet werden kann, welches bei Hormonrezeptorpositivität ein anerkanntes Vorgehen darstellt. Nach einmaliger Konsolidierung und normalem Blutbild wurde schließlich die lokale Sanierung des Mammakarzinoms angeschlossen. Hier zeigte sich im operierten Material bereits ein deutlicher Rückgang der Proliferationsrate, sodass man davon ausgehen kann, dass die bis zu diesem Zeitpunkt verabreichte systemische Therapie auch im Bezug auf das gleichzeitig bestehende Mammakarzinom wirksam war.

Literatur:

1. Henderson IC, Allegra JC, Woodcock T, Wolff S, Bryan S, Cartwright K, Dukart G, Henry D. Randomized clinical trial comparing mitoxantrone with doxorubicin in previously treated patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1989; 7: 560–71.
2. Simanek R, Wuensch M, Edlinger R, Hammerl-Ferrari B, Kramer L, Geissler K. Comor-

bidity oriented oncology – an overview. *Wien Klin Wochenschr* 2010; 122: 203–18.

3. Sperr WR, Piribauer M, Wimazal F, Fonatsch C, Thalhammer-Scherrer R, Schwarzingier I, Geissler K, Knöbl P, Jäger U, Lechner K, Valent P. A novel effective and safe consolidation for patients over 60 years with acute myeloid leukemia: intermediate dose cytarabine (2 x 1 g/m² on days 1, 3, and 5). *Clin Cancer Res* 2004; 10: 3965–71.
4. Goldstone AH, Burnett AK, Wheatley K, Smith AG, Hutchinson RM, Clark RE; Medical Research Council Adult Leukemia Working Party. Attempts to improve treatment outcomes in acute myeloid leukemia (AML) in older patients: the results of the United Kingdom Medical Research Council AML11 trial. *Blood* 2001; 98: 1302–11.
5. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/mammakarzinom-der-frau>
6. Geissler K. Therapie der AML. *Krebshilfe* 2011; 2: VII–IX.
7. Sperr WR, Hauswirth AW, Wimazal F, Knöbl P, Geissler K, Valent P. Treatment concepts for elderly patients with acute myeloid leukemia. *Wien Klin Wochenschr* 2003; 115: 505–14.

PDFs mit eingebetteten Videosequenzen

Meningeosis carcinomatosa eines HER2-positiven Mammakarzinoms
M. Preusser, A. Banggüß, J. Faltner, D. Stockinger, R. Bartsch

Fallbericht
Bei unserer Patientin wurde im Alter von 58 Jahren...

– Unsere e-Journals stehen als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Reader, Tablets sowie auf iPads funktionsfähig.

– **Achtung:** Nach der Registrierung erhalten Sie eine E-Mail mit der Bitte, Ihre Mailadresse zu bestätigen und diese für das Gratis-Abo freizuschalten. Die Bestätigung ist notwendig um sicherzustellen, dass niemand gegen seinen Willen E-Mails erhält („Double-Opt-In“).

– Ihre Daten werden von uns vertraulich behandelt und nicht an Dritte weitergegeben. Sie dienen nur zum Zweck der Zusendung der PDF-Dateien der gewünschten Journale sowie Hinweisen bezüglich Erweiterungen und Modifizierungen unseres Angebots.

Das e-JOURNAL

Beziehen Sie auch ein papierloses Abonnement –
gratis und unverbindlich!

Bestellen Sie Ihr
kostenloses Online-Abo unter

www.kup.at/gratis-abo

Krause & Pachernegg
GmbH

Maligne Lymphome in der Urologie – 2 Fallberichte

D. Koch¹, U. Proß³, O. Dworak², A. Blana¹

■ Einleitung

Bei Patienten mit einer neu aufgetretenen Raumforderung im Urogenitaltrakt wird oft nur an die häufigen Erkrankungsbilder der Urologie gedacht. Doch nicht selten ergibt sich bereits durch die Bildgebung [1] oder spätestens durch die histologische Befundung eine seltenere Diagnose, wie z. B. ein (malignes) Lymphom, wodurch sich der weitere Therapieansatz grundlegend verändert. Aufgrund der sehr heterogenen Gruppe der Lymphome ist eine herkömmliche histologische Begutachtung nicht ausreichend. Zusätzlich muss eine Immunphänotypisierung mittels Immunhistochemie durchgeführt werden [2]. Die Standardtherapie eines malignen Lymphoms besteht in der Regel in einer (Immun-) Chemotherapie, einer Radiatio oder einer Kombination derselben. Die chirurgische Therapie hingegen ist meist nicht die Erstlinientherapie bei einer Lymphomerkkrankung.

Im ersten Fallbericht wurde eine chirurgische Therapie durchgeführt, welche in diesem speziellen Fall einem Teil der Standardtherapie entspricht. Im zweiten Fallbericht wurde bei ausgeprägtem Organbefall auf eine chirurgische Therapie verzichtet.

■ Fall 1

Ein 70-jähriger Patient stellt sich mit einer unklaren schmerzlosen Raumforderung des Hodens vor. Die Serum-Tumormarker befanden sich im Normbereich. Anamnestisch wurde er vor sechs Jahren wegen eines primären hochmalignen ZNS-Lymphoms der B-Zell-Reihe des Okzipitallappens behandelt. Die Therapie bestand in einer Okzipitallappenresektion li. und einer Chemotherapie nach dem De Angelis-Protokoll. Nun erfolgte die komplikationslose hohe Semikastration. Der histologische Befund ergab ein Rezidiv des hochmalignen Non-Hodgkin-Lymphoms (NHL) der B-Zell-Reihe. Nach weiteren Staginguntersuchungen ohne Hinweis auf eine weitere Ausbreitung erfolgte synchron eine Chemotherapie und Radiatio des Lokalbefundes. Bei fraglich meningalem Befall wurde zusätzlich eine intrathekale Gabe von Methotrexat durchgeführt. In der weiteren mittlerweile 10-jährigen Nachsorge kam es zu keinem Rezidiv mehr.

■ Fall 2

Eine 58-jährige Patientin stellte sich in der Notaufnahme mit Unwohlsein, Flankenschmerzen, Inappetenz und einem Gewichtsverlust von 7 kg in den letzten Wochen vor. Zusätzlich klagte sie in letzter Zeit über Nausea und Emesis. Als bekannte Erkrankungen wies sie nur eine arterielle Hypertonie auf. Sonographisch zeigte sich eine Raumforderung (RF) der linken Niere und eine Hydronephrose Grad 2. Sowohl die Harnblase als auch die rechte Niere zeigten sich sonographisch unauffällig. Zur weiteren Abklärung wurde eine Computertomographie (CT) durchgeführt. Hierbei wurde eine Raumforderung der li. Niere (9 × 7 × 6 cm) diagnostiziert, welche vom Oberpol ausgehend in das Nierenbecken einbricht. Differentialdiagnostisch wurde ein Lymphom mit Niereninfiltration in Erwägung gezogen, da sich auch ein paraaortal gelegenes Lymphom sowie weitere suspekten Lymphknoten zeigten. Zusätzlich zeigte sich eine auffällige Milz mit V.a. metastatische Herdsetzung am kaudalen Pol. Zum weiteren Staging wurde noch eine Hals-Thorax- und Schädel-CT durchgeführt mit weiteren suspekten Lymphknoten.

Aufgrund des nun dringenden Verdachtes auf eine Lymphomerkkrankung wurde zur Diagnosesicherung eine Punktion der paraaortalen RF durchgeführt. Das histologische Ergebnis bestätigte den V.a. ein Lymphom. Zur weiteren Diagnosesicherung wurde eine Referenzpathologie herangezogen. Letztlich zeigte sich ein indolentes NHL der B-Zellreihe, speziell ein Marginalzonen-B-Zell-Lymphom Stadium III nach Ann-Arbor (Nierenbefall, LK CT Thorax/Hals, Milzbefall, B-Symptomatik).

Die weitere umfangreiche Diagnostik zum Ausschluss eines weiteren Befalls an MALT- (Mucosa Associated Lymphoid Tissue-) typischen Lokalisationen beinhaltete eine Gastroskopie, eine Koloskopie und eine Knochenmarkstanze. Hierbei wurde jedoch kein weiterer Tumor diagnostiziert. Die Patientin wurde in der interdisziplinären Tumorkonferenz vorgestellt und eine kombinierte Immun-/Chemotherapie mit Rituximab und Bendamustin begonnen. Im Kontroll-Staging nach 6 Zyklen zeigte sich eine komplette Remission.

Aus der ¹Klinik für Urologie und Kinderurologie, ²Institut für Pathologie und ³Medizinische Klinik 2, Klinikum Fürth, Deutschland

Korrespondenzadresse: Dr. Daniel Koch, Klinik für Urologie und Kinderurologie, Klinikum Fürth, D-90766 Fürth, Jakob-Henle-Str. 1, E-mail: daniel.koch@klinikum-fuerth.de

■ Chirurgische Therapie

Der erste Fall zeigt eine der wenigen Indikationen, bei denen eine chirurgische Therapie bei einer Lymphomerkkrankung indiziert ist. Von einem primären Befall des Hodens wird ausgegangen, wenn bei den Staginguntersuchungen kein Herd außerhalb des Hodens gefunden wird, der größer ist als der Hodentumor selbst [3]. In diesem Fall bietet die chirurgische Therapie als Teil einer Kombinationstherapie die besten Überlebenschancen [4]. Es erfolgte eine hohe Semikastration als Standard-OP-Verfahren bei V.a. eine maligne Hodenneoplasie.

Im zweiten Fall hingegen ist eine chirurgische Intervention nicht indiziert, da die Standardtherapie einer Lymphom-

erkrankung eine Immun-Chemotherapie und / oder Radiotherapie ist. Lediglich bei lokal komplizierenden Faktoren wäre ein chirurgischer Eingriff zu diskutieren gewesen. Es bestanden zum Diagnosezeitpunkt eine Hydronephrose Grad 2 und rezidivierende Flankenschmerzen im Sinne von Nierenkoliken. Bei nur geringer Schmerzsymptomatik (welche medikamentös sehr gut zu therapieren war) und fehlendem Anstieg der Nierenretentionsparameter konnte die weitere Diagnostik erfolgen. Wäre die Schmerzsymptomatik nicht medikamentös beherrschbar gewesen, hätten die lokalen Komplikationen relativ einfach durch die Anlage einer Harnleiterschleife zur Entlastung der Niere therapiert werden können.

■ Radiologie

Die bildgebende Diagnostik mittels CT oder MRT spielt bei der Diagnosestellung eine entscheidende Rolle [1]. Diese klärt den Lokalbefund, kann oft Hinweise auf das Vorliegen eines Lymphoms geben und die Frage nach einem eventuellen Primarius weiter klären. Die Positronen-Emissions-Tomographie-CT (PET-CT) mit Fluorine-18-Fluorodeoxyglukose scheint – zumindest bei einigen Lymphomentitäten – zur Detektion vitalen Tumorgewebes einen Stellenwert zu haben. Dies kann das therapeutische Vorgehen entscheidend beeinflussen [5]. Der Nutzen als routinemäßige Anwendung im Rahmen der Nachsorge ist jedoch bei einem niedrigen positiv-prädiktiven Wert nicht erbracht [6].

In unserem ersten Fall diente der Einsatz bildgebender Verfahren lediglich der weiteren Ausbreitungsdiagnostik. Bei dringendem Verdacht auf eine maligne Hodenneoplasie war die primäre operative Therapie wie bereits beschrieben indiziert.

Im zweiten Fall hingegen lieferte die Bildgebung einen wichtigen Beitrag zur Diagnosefindung und Einleitung der korrekten Therapie. Aufgrund der radiologisch gestellten Verdachtsdiagnose einer Lymphomerkkrankung (Abb. 1) wurde eine CT-gesteuerte Punktion einer der paraaortalen Raumforderungen zur Diagnosesicherung durchgeführt (Abb. 2). Selbst bei isoliertem Befall der Niere ohne weiteren Lymphknotenbefall wäre bei radiologisch unklarem Tumor zunächst eine Punktion der Niere zu erwägen. Diese hat eine niedrige Komplikationsrate mit einer sehr niedrigen Wahrscheinlichkeit einer Tumorzellaussaat [7]. Dadurch kann eine eventuell unnötige Nephrektomie verhindert werden.

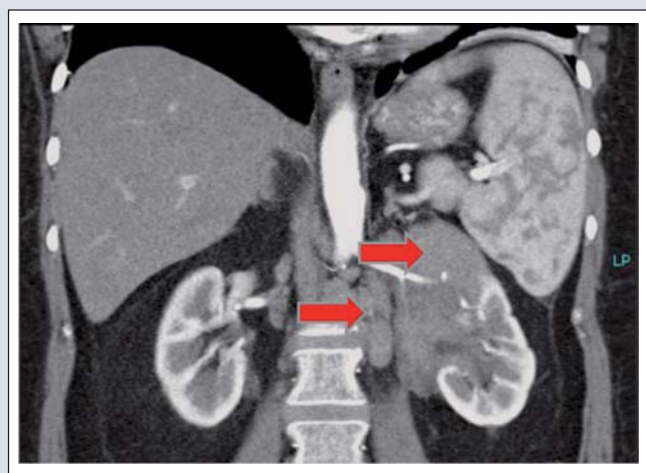


Abbildung 1: Raumforderung der li. Niere (oberer Pfeil) und ein paraaortales Lymphom (unterer Pfeil)

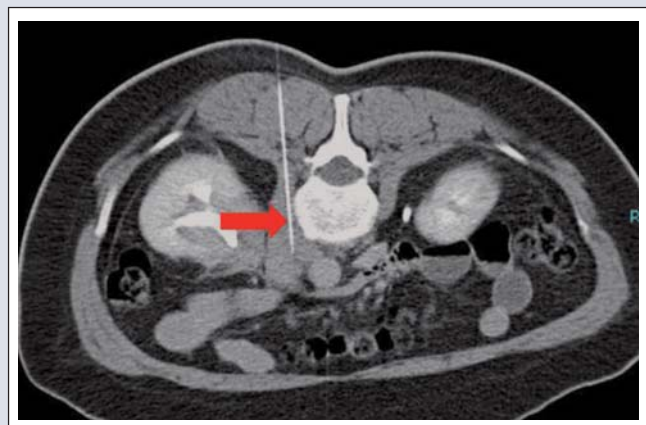


Abbildung 2: CT-gesteuerte Feinnadel-Biopsie der paraaortalen Raumforderung

■ Innere Medizin/Onkologie

In der klinischen Praxis erfolgt die Einteilung der malignen Lymphome meist in 2 Gruppen: das Hodgkin-Lymphom und NHL [8, 9]. Die früher gültige Unterteilung in hochmaligne (aggressive) und niedrigmaligne (indolente) Lym-

phome wurde zugunsten der WHO-Klassifikation von 2008 verlassen. Die klinische Stadieneinteilung erfolgt mit den Kriterien Befall der Lymphknoten-Regionen, Lokalisation des Befalls und einem eventuellen extra-nodalen Befall mit Hilfe bzw. analog der Ann-Arbor-Klassifikation [10].

Das NHL ist eine maligne klonale Neoplasie, die von B- oder T-Lymphozyten ausgeht. Lange Zeit stand nur eine reine Chemotherapie als medikamentöses Behandlungsregime zur Verfügung. In den letzten Jahren wurde die medikamentöse Therapie durch den Einsatz monoklonaler Antikörper ergänzt, was die Behandlungsergebnisse deutlich verbessert hat. Rituximab, ein monoklonaler anti-CD20-Antikörper, war der erste Antikörper, der 1997 für die Lymphomtherapie zugelassen wurde [11–15]. Vorteile der Antikörpertherapie sind unter anderem, dass die Wirkung auch bei Zellen in der Ruhephase einsetzt, eine nicht vorhandene bis geringe Knochenmarksdepression und eine hohe Tumorzellspezifität [16]. Aktuell ist eine Vielzahl weiterer Antikörper in der Erprobungsphase, wie z. B. Ofatumumab, Obinutuzumab oder Epratuzumab [17].

Die Diagnosestellung des NHL aus Fallbericht 1 liegt nun mittlerweile über zehn Jahre zurück. Zu diesem Zeitpunkt

war ein routinemäßiger Einsatz eines anti-CD20-Antikörpers noch kein Therapiestandard. Es erfolgte eine Chemotherapie analog dem CHOP-Schema und eine simultane Radiatio des Lokalbefundes. Zusätzlich wurde eine intrathekale Gabe von Methotrexat bei fraglichem meningealem Befall verabreicht.

In unserem 2. Fallbericht handelt es sich um ein indolentes NHL der B-Zellreihe, speziell durch ein Marginalzonen-B-Zell-Lymphom Stadium III nach Ann-Arbor (Nierenbefall, LK-Befall im CT-Thorax/Hals, Milzbefall, B-Symptomatik). Nach Ausschluss eines weiteren Befalls an MALT-typischen Lokalisationen wurde eine kombinierte Immun-/Chemotherapie mit 6 Zyklen Rituximab und Bendamustin begonnen. Zusätzlich wurde der Patientin die Möglichkeit der Teilnahme an der Stil-Studie angeboten, bei der der Stellenwert einer Rituximab-Erhaltungstherapie untersucht wurde.

Pathologie

Aufgrund der Schwierigkeit der exakten Diagnosestellung und der sehr heterogenen Gruppe an Lymphomen ist das Hinzuziehen einer Referenzpathologie und die Anfertigung einer Immunhistochemie in den allermeisten Fällen nötig [2]. Aktuell sind über 50 Tumorentitäten der Lymphome bekannt [9]. Das in Fall 2 berichtete Marginalzonen-Lym-

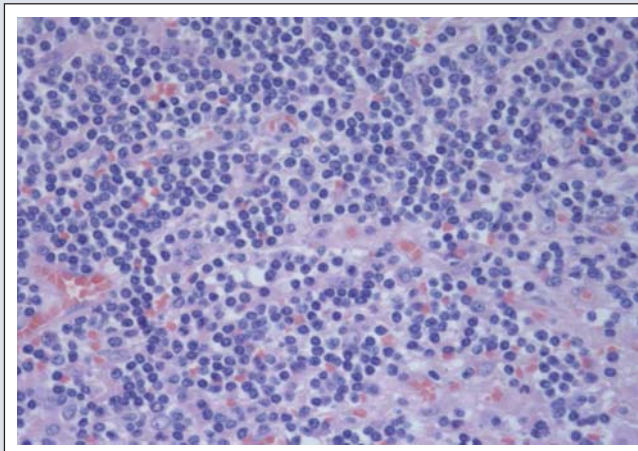


Abbildung 3: Histopathologisches Bild des Marginalzonen-Lymphoms mit konventionellen Färbetechniken

phom ist eine Proliferation von B-Zellen, welche vom Lymphknotensinus ausgeht. Da es häufig von MALT-Gewebe ausgeht, erfolgte hier eine weitere Abklärung MALT-typischer Lokalisationen.

Im konventionellen Schnittbildpräparat der Stanzbiopsie des 2. Falles zeigte sich immer noch eine Ausbildung von Lymphfollikeln, wobei diese eine unscharfe Begrenzung nach außen und einen deutlich reduzierten Gehalt an Sternhimmelmakrophagen aufweist. Da sich auch noch eine zum Teil angedeutete zonale Gliederung findet, lässt sich alleine durch die konventionellen Färbetechniken kein typisches Bild eines follikulären Lymphoms (atypische Lymphfollikel) nachweisen. Des Weiteren zeigt sich eine verbreitete Marginalzone, in der sich jedoch eine eindrucksvolle plasmazytoide Differenzierung nicht zeigt (Abb. 3). Erst die weitere immunhistochemische Aufarbeitung des Präparates gibt Aufschluss über die genaue Diagnose. In den Zusatzuntersuchungen zeigt sich über das gesamte Präparat verteilt eine Dominanz CD20-positiver B-Lymphozyten und somit eine erhöhte B-Zellaktivierung. In der Färbung für CD10 und bcl-6 (welche von Marginalzonen-Lymphomzellen nicht exprimiert werden) zeigt sich, dass noch zahlreiche residuale Keimzentren mit einer physiologisch hohen proliferativen Aktivität (Ki67) existieren.

Diskussion/Zusammenfassung

Es wurden zwei Fälle diskutiert, in denen sich eine Lymphomerkkrankung mit urologischen Symptomen manifestiert hat. Dies ist mit 15 % aller Lymphommanifestationen nicht selten [18]. Im ersten Fall war die chirurgische Therapie eines Lymphoms indiziert, was bei dieser Tumorentität eine Ausnahme darstellt. Bei positiver Lymphomanamnese und aufgrund des bereits höheren Alters des Patienten war die Diagnose eines Lymphoms schon vor der Diagnosesicherung wahrscheinlich. 5–7 % aller malignen Hodenneoplasien sind dem malignen Lymphom zuzuordnen [19]. Die

Häufigkeit nimmt hier ab dem 50. Lebensjahr zu [20]. Eine postoperative Radio-Chemotherapie mit zusätzlich intrathekalen Methotrexat-Gabe erbrachte eine vollständige Remission über nun 10 Jahre hinweg. Aufgrund einer hohen Rezidivrate im Bereich des kontralateralen Hodens von ca. 50 % sind regelmäßige sonographische Kontrollen notwendig [21].

Im zweiten Fall wurde eine lymphomverdächtige RF mit Befall der Niere bereits durch die Bildgebung diagnostiziert. Durch den Hinweis auf eine mögliche Lymphomerkkrankung durch die Computertomographie konnte eine mögliche Über-

therapie durch einen chirurgischen Eingriff bei einer RF der Niere verhindert werden. Selbst bei einem fokalen Lymphombefall der Niere wäre durch Hinweise der Bildgebung auf ein Lymphom eine Biopsie bei niedriger Tumorverschleppungsgefahr indiziert gewesen [7]. Durch die Biopsie wurde die Verdachtsdiagnose erhärtet, wenn auch die Bestätigung erst durch das Hinzuziehen einer

Referenzpathologie eines Zentrums für Lymphknotenpathologie mit immunhistochemischer Färbung bestätigt wurde. Nach Ausschluss anderer MALT-typischer Lokalisationen wurde eine kombinierte Immun-/Chemotherapie mit Rituximab und Bendamustin begonnen. Nach 6 Zyklen zeigte sich im Kontroll-CT eine anhaltende Remission.

Literatur:

1. Sievers KW. Diagnostik und Einstufung maligner Lymphome durch die schnittbildgebenden Verfahren CT/MRT. *Onkologie* 1997; 3: 174–9.
2. Stein H, Hummel M, Jöhrens K, Anagnostopoulos I. Klassifikation und Pathogenese der malignen Lymphome. *Internist* 2007; 48: 351–61.
3. Visco C, Medeiros LJ, Mesina OM et al. Non-Hodgkin's lymphoma affecting the testis: is it curable with doxorubicin-based therapy? *Clin Lymphoma* 2001; 2: 40–6.
4. Schmoll HJ, Höffken K, Possinger K. Kompendium internistische Onkologie. Springer, Berlin, 1999.
5. Connors JM. Positron emission tomography in the management of hodgkin lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011; 2011: 317–22.
6. El-Galaly T, Mylam KJ, Brown P, Specht L, Christiansen I, Munksgaard L, Johnsen HE, Loft A, Bukh A, Iyer V, Lerberg Nielsen A, Hutchings M. PET/CT surveillance in patients with Hodgkin lymphoma in first remission is associated with low positive predictive value and high costs. *Haematologica* 2012; 97: 931–6.
7. Maturen KE, Nghiem HV, Caoili EM, Higgins EG, Wolf JS Jr, Wood DP Jr. Renal mass core biopsy: accuracy and impact on clinical management. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 188: 563–70.
8. Coleman WB, Tsongalis GJ. Molecular diagnostics for the clinical laboratorian. 2nd ed. Humana Press, 2005; 393–413.
9. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues (4th ed.). Lyon, France: IARC Press; 2008.
10. Herold G et al. Innere Medizin. Herold Verlag, Köln, 2008; 61–7.
11. Thieblemont C, Coiffier B. Combination of chemotherapy and monoclonal antibodies for the treatment of lymphoma. *Int J Hematol* 2002; 76: 394–400.
12. Gao G, Liang X, Jiang J, Zhou X, Huang R, Chu Z, Zhan Q. A systematic review and meta-analysis of immunochemotherapy with rituximab for B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Acta Oncol* 2010; 49: 3–12.
13. Plosker GL, Figgitt DP. Rituximab: a review of its use in non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia. *Drugs* 2003; 63: 803–43.
14. Michallet AS, Coiffier B. Recent developments in the treatment of aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Blood Rev* 2009; 23: 11–23.
15. Coiffier B. Treatment of non-Hodgkin's lymphoma: a look over the past decade. *Clin Lymphoma Myeloma* 2006; 7 (Suppl 1): S7–13.
16. Kneba M, Schrader C, Köhne H. Antikörpertherapie in der Hämatologie und Onkologie – Teil 1. *Med Klin* 2008; 103: 843–59.
17. Seiler T, Dreyling M. Antikörpertherapie bei malignen Lymphomen. *Onkologie* 2012; 18: 770–8.
18. Lewis HJE, Tewart ID, Seywright M, Fleming S, Deane RF, Kyle KF. Urinary tract lymphoma. *Br J Urology* 1986; 58: 16–8.
19. Shahab N, Doll DC. Testicular lymphoma. *Semin Oncol* 1999; 26: 259–69.
20. Horne MJ, Adeniran AJ. Primary diffuse large B-cell lymphoma of the testis. *Arch Pathol Lab Med* 2011; 135: 1363–7.
21. Zucca E, Conconi A, Mughal TI et al. Patterns of outcome and prognostic factors in primary large-cell lymphoma of the testis in a survey by the International Extranodal Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 2003; 21: 20–7.

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 (Sp2/0) gewonnener chimärer monoklonaler IgG1-Antikörper. **Anwendungsgebiete:** Erbitux 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. Erbitux 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:** Erbitux ist kontraindiziert bei Patienten mit bekannten schweren Überempfindlichkeitsreaktionen (Grad 3 oder 4) gegen Cetuximab. Die Kombination von Erbitux 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, Glycin, 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: August 2012

ein wertvoller Partner für Ihre HER2+ Brustkrebspatientin



einzigartiger Wirkmechanismus im Inneren der Zelle*

Tyverb[®] ist in Kombination mit Capecitabin angezeigt zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, deren Tumore ErbB2 (HER2) überexprimieren. Die Patienten sollen eine progrediente Erkrankung nach vorangegangener Therapie, die Anthrazykline und Taxane sowie in der metastasierten Situation Trastuzumab einschloss, aufweisen.**

Tyverb[®] in Kombination mit einem Aromatasehemmer ist angezeigt zur Behandlung von postmenopausalen Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem metastasiertem Brustkrebs, deren Tumore ErbB2 (HER2) überexprimieren und die derzeit nicht für eine Chemotherapie vorgesehen sind. Die Patientinnen in der Zulassungsstudie waren nicht mit Trastuzumab oder einem Aromatasehemmer vorbehandelt.**

*zugelassen für HER2+ met. Brustkrebs
**Tyverb[®] Fachinformation.
Fachkurzinformation siehe Seite 22

GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Albert-Schweitzer-Gasse 6, A-1140 Wien
Telefon: +43(0)1/970 75-0
www.gsk.com

Meningeosis carcinomatosa eines HER2-positiven Mammakarzinoms

M. Preusser¹, A. Berghoff², J. Furtner³, D. Dieckmann⁴, R. Bartsch¹

■ Zusammenfassung

Wir behandelten eine 45-jährige Patientin mit metastasiertem HER2-positiven und multipel vorthapierten Mammakarzinom mit Meningeosis carcinomatosa mit einer Kombination aus Radiotherapie, intravenöser Therapie (liposomales Doxorubicin und Trastuzumab) und intrathekalem Trastuzumab. Im Unterschied zu mehreren publizierten Fallberichten profitierte unsere Patientin nicht von der intrathekalen Verabreichung von Trastuzumab, entwickelte eine progrediente neurologische Symptomatik und verstarb 6 Wochen nach Therapiebeginn.

■ Fallbericht

Bei unserer Patientin wurde im Alter von 38 Jahren eine Ablatio der rechten Brust mit Entfernung des axillären Sentinel-Lymphknotens wegen eines Mammakarzinoms (pT1b, pN0, M0) durchgeführt und in der Folge mit antihormoneller Therapie behandelt. Wegen einer bioptisch gesicherten Lymphknotenmetastase in der rechten Axilla mit starker HER2-Expression (immunhistochemisch 3+) hatte die Patientin sechs Jahre nach Erstdiagnose eine Chemotherapie mit 6 Zyklen Docetaxel in Kombination mit Trastuzumab erhalten.

Ein Jahr später wurden metastatische Absiedelungen intraspinal/extradural rechts lateral von Th9 bis L1 ohne Einengung des Myelons radiologisch und bioptisch gesichert. Mittels Immunhistochemie wurde der initiale Rezeptorstatus des Primärtumors in der spinalen Metastase bestätigt. Es zeigte sich wiederum eine Überexpression des HER2, des Östrogens sowie auch des Progesteronrezeptors. In weiterer Folge erhielt die Patientin in Bereich Th9 bis L1 eine Radiotherapie mit 45 Gy Gesamtdosis in 2,5 Gy-Einzelfractionen. Aufgrund neu aufgetretener Hirnnervensymptomatik erfolgte eine MRT-Untersuchung des Schädels, in der sich zerebellär inzipte leptomeningeale Tumorabsiedlungen im Sinne einer Meningeosis carcinomatosa mit infiltrativem Wachstum entlang des N. acusticus und des N. abducens zeigten. Zudem zeigt sich eine ausgedehnte leptomeningeale Metastasierung entlang des gesamten Spinalkanals mit stellenweiser intramedullärer Infiltration (Abbildung 1 und 2).

Abbildung 1: Sagittale T1-gewichtete Sequenz der BWS und LWS. Teils noduläre, teils plaqueartig der Myelonoberfläche anliegende, kontrastmittelaufnehmende Läsionen im Sinne einer ausgedehnten leptomeningealen Metastasierung im Rahmen der Grunderkrankung.



Abbildung 2: Axiale T1-gewichtete Sequenz des Gehirnschädels. Noduläre leptomeningeale Kontrastmittel-aufnehmende Läsion zerebellär rechts paramedian, hinweisend auf eine beginnende Meningeosis carcinomatosa.



Aus der ¹Universitätsklinik für Innere Medizin I, ²Klinisches Institut für Neurologie, ³Universitätsklinik für Radiodiagnostik, ⁴Universitätsklinik für Strahlentherapie, Medizinische Universität Wien

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. Matthias Preusser, Universitätsklinik für Innere Medizin I, Medizinische Universität Wien, Währinger Gürtel 18–20, A-1090 Wien, E-mail: matthias.preusser@meduniwien.ac.at

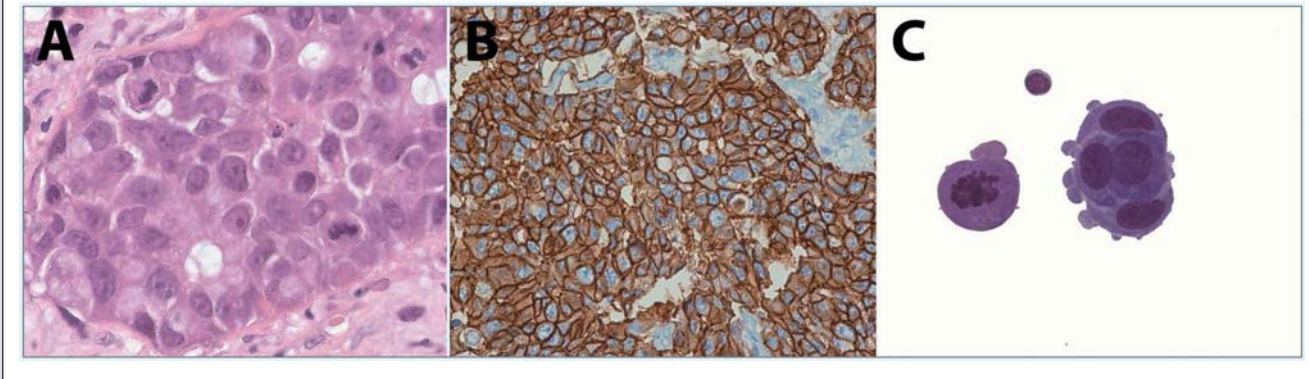


Abbildung 3: A. Histologie der spinalen Metastase; B. Her2-Immunhistochemie der spinalen Metastase; C. Liquorzytologie nach 5 intrathekalen Verabreichungen von Trastuzumab: Tumorzellen sowie ein Lymphozyt.

Entscheidung des Tumorboards

Wir entschieden uns im interdisziplinären Konsens zur einer multimodalen Therapie mit Radiotherapie (Ganzhirnbestrahlung mit 30 Gy in 3 Gy Einzelfractionen und spinaler Bestrahlung in den Bereichen Th8 bis L2, 40 Gy in 2,5 Gy-Einzelfractionen), intravenöser Verabreichung von Trastuzumab (8 mg/kg Körpergewicht Induktionsdosis, gefolgt von 3-wöchentlichen Gaben von 6 mg/kg) und liposomalem Doxorubicin (50 mg/m² alle 3 Wochen), sowie intrathekaler Verabreichung von Trastuzumab (Verabreichungen von 50 mg während der Strahlentherapie und Eskalation auf 100 mg nach Beendigung der Strahlentherapie).

Weiterer Verlauf

Die Therapie wurde von der Patientin sehr gut toleriert. Insbesondere die intrathekalen Trastuzumab-Gaben verliefen, auch im Rahmen ambulanter Verabreichungen, komplikationslos. Leider entwickelte die Patientin nach anfänglicher eindrucksvoller Stabilisierung der neurologischen Symptomatik progrediente Hirnnervenausfälle und eine komplette schlaffe Paraplegie der unteren Extremitäten. Vier Wochen nach Therapiebeginn ließen sich im Liquor zytologisch

zahlreiche Tumorzellen nachweisen (Abbildung 3). Zu diesem Zeitpunkt war die gesamte Strahlentherapie abgeschlossen und die Patientin hatte einmalig Trastuzumab und liposomales Doxorubicin intravenös sowie vier intrathekale Trastuzumabgaben (insgesamt 250 mg über einen Zeitraum von Wochen) erhalten. Es wurde eine palliative symptomorientierte Therapie eingeleitet und die Patientin verstarb 2 Wochen später.

Im Gegensatz zu mehreren publizierten Fallberichten war damit in diesem Fall von Meningeosis carcinomatosa eines HER2-positiven Mammakarzinoms die intrathekale Trastuzumabtherapie nicht wirkungsvoll [1–4]. Prospektive randomisierte Studien wären wünschenswert, um den potentiellen Benefit dieser Therapiemodalität besser einschätzen zu können.

Literatur:

1. Laufman LR, Forsthoefel KF. Use of intrathecal trastuzumab in a patient with carcinomatous meningitis. Clin Breast Cancer 2001; 2: 235.
2. Oliveira M, Braga S, Passos-Coelho JL, Fonseca R, Oliveira J. Complete response in Her2+ leptomeningeal carcinomatosis from breast cancer with intrathecal trastuzumab. Breast Cancer Res Treat 2011; 127: 841–4.
3. Pestalozzi BC, Brignoli S. Trastuzumab in CSF. J Clin Oncol 2000; 18: 2349–51.
4. Platini C, Long J, Walter S. Meningeal carcinomatosis from breast cancer treated with intrathecal trastuzumab. Lancet Oncol 2006; 7: 778–80.

Interdisziplinär-multimodale Behandlung einer jungen Frau mit einem Desmoplastic Small Round Cell Tumor (DSRCT), einem sehr seltenen und aggressiven Tumor des Peritoneums

A. Perathoner¹, R. Kafka-Ritsch¹, W. Eisterer², O. Bechter², G. Pall², M. Zitt¹

■ Zusammenfassung

Beim „Desmoplastic Small Round Cell Tumor“ (DSRCT) handelt es sich um einen seltenen, malignen, peritonealen Weichteiltumor, der typischerweise im Kindes- bis jungen Erwachsenenalter vorkommt. Der meist diffuse grobknotige Befall des Peritoneums führt je nach Lokalisation und Ausdehnung der Tumorknoten zu asymptomatischen Zufallsbefunden oder kompressionsbedingten Beschwerden wie Schmerzen, Obstipation oder Hydronephrose. Ausschlaggebend für die Diagnose des DSRCT sind spezifische immunhistologische Eigenschaften (trilineare Markerexpression) und zytogenetische Veränderungen (Chromosomentranslokation [11;22] [p13;q12]). Trotz diverser Therapieoptionen (Chemotherapie, Chirurgie, Strahlentherapie) weisen Patienten mit DSRCT eine sehr schlechte Prognose und hohe Rezidivraten auf (durchschnittliche Lebenserwartung 17 bis 25 Monate). Rezente Studien zeigten eine signifikante Outcome-Verbesserung durch den Einsatz der hyperthermen intraperitonealen Chemotherapie (HIPEC) im Rahmen multimodaler Therapiekonzepte. Wir präsentieren den Fall einer 23-jährigen Frau mit einem DSRCT, der trotz Auftreten von drei Rezidiven durch ein multimodales Therapiekonzept erfolgreich behandelt werden konnte.

■ Fallbericht

Bei der Patientin handelt es sich um eine 23-jährige Frau mit einem frühzeitigen DSRCT-Rezidiv nach neoadjuvanter Chemotherapie und primärer Tumorektomie in einem Krankenhaus der Grundversorgung. Im März 2008 präsentiert sich die Patientin mit unspezifischen Unterbauchschmerzen an der Abteilung für Gynäkologie ihres Heimatkrankenhauses, wo ein ca. 7 cm großer zystischer Tumor am rechten Ovar festgestellt wird (Abbildung 1). Die Untersuchung der laparoskopisch gewonnenen Biopsie ergibt die Diagnose DSRCT. Von den behandelnden Gynäkologen und Onkologen wird interdisziplinär die Indikation zur Durchführung einer neoadjuvanten Chemotherapie nach dem VIDE-Schema (Vincristin, Ifosfamid, Doxorubicin, Etoposid) gestellt. Nach Absolvierung von 2 Chemotherapiezyklen zeigt sich computertomographisch eine stabile Erkrankungssituation ohne Regres-

sionszeichen, sodass die Chemotherapie nicht fortgeführt und die Operation vorgezogen wird. Im Juli 2008 erfolgt eine mediane Laparotomie mit Exstirpation des Tumors im Unterbauch und Ovariectomie rechts, wobei die anschließende histopathologische Untersuchung jedoch eine R1-Situation ergibt. Eine adjuvante Therapie wird nicht indiziert, die Patientin wird aber regelmäßig nachuntersucht.

Die Nachsorgeuntersuchungen verlaufen zunächst unauffällig; im März 2009 wird aber computertomographisch ein multilokuläres Rezidiv diagnostiziert, weshalb die Patientin im Mai 2009 zur Planung des weiteren Procederes an die Universitätsklinik für Innere Medizin (Onkologie) überwiesen wird, welche den Fall im interdisziplinären gastrointestinalen Tumorboard vorstellt. Im Staging-PET-CT finden sich zahlreiche, mehrere Zentimeter große Tumormassen im Bereich von Leber, Duodenum, linker Nebenniere und linkem Ovar (Abbildung 2). Mit der Patientin wird eine Second-Line-Chemotherapie nach dem CWS-2002-Protokoll (Topotecan, Carboplatin, Cyclophosphamid) inkl. Stammzellapherese ($9,02 \times 10^6$ CD34⁺/kg Körpergewicht im Anschluss an den 3. Zyklus Chemotherapie) mit anschließender operativer Sanierung inkl. HIPEC vereinbart.

Nach 6 Zyklen Chemotherapie zeigt sich beim abschließenden Re-Staging ein gutes Ansprechen mit teilweise regredienten Tumormassen (partielle Remission), sodass die Patientin im November 2009 wie geplant operiert werden kann. Die chirurgische Therapie umfasst eine komplette chirurgische Zytoreduktion mit multiplen Tumorektomien, Unterbauchperitonektomie, Omentektomie, partieller Adrenalectomie rechts, Cholezystektomie, Leberkapselteilresektion und HIPEC (40 mg Doxorubicin + 80 mg Cisplatin, Applikationszeit 90 Min.) (Abbildung 3). Das radikale chirurgische Vorge-

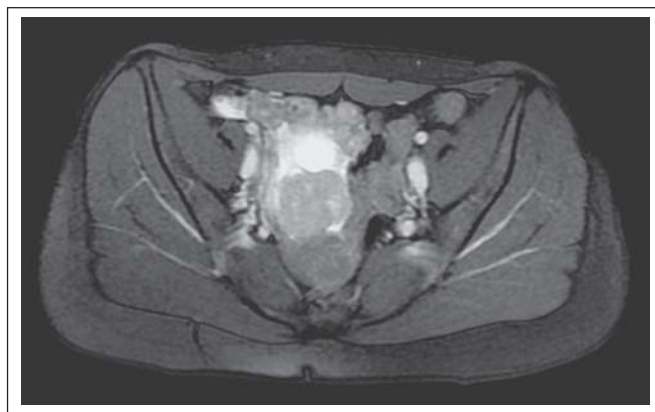


Abbildung 1: MRT-Bild des DSRCT im Bereich des rechten Ovars bei Erstdiagnose.

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

Korrespondenzadresse: Ass.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Matthias Zitt, Medizinische Universität Innsbruck, Department für Operative Medizin, Universitätsklinik für Viszeral-, Transplantations- und Thoraxchirurgie, Anichstraße 35, A-6020 Innsbruck
E-mail matthias.zitt@i-med.ac.at

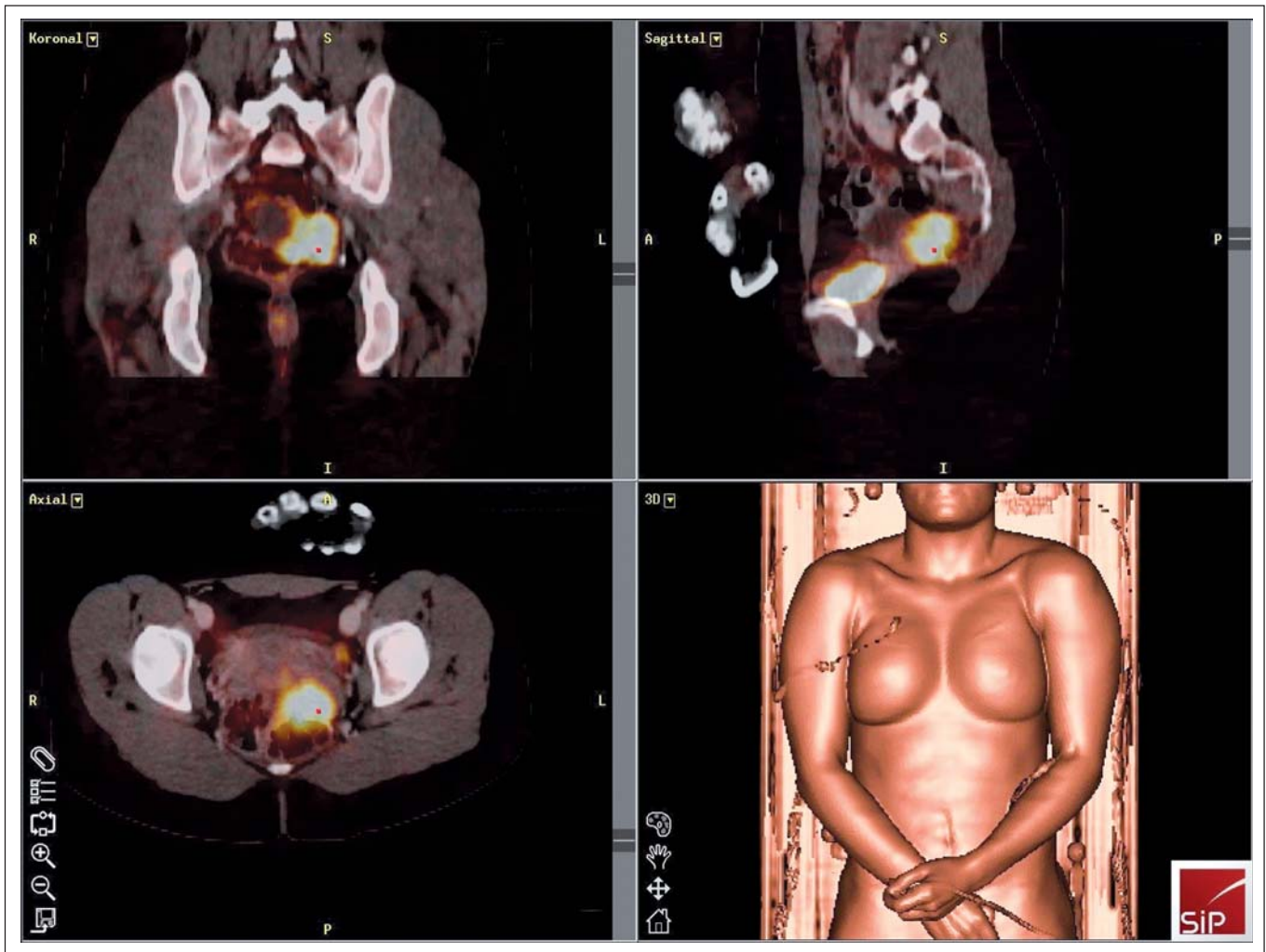


Abbildung 2: PET-CT-Fusion mit positivem Tumorknoten im Unterbauch (1. Rezidiv)



Abbildung 3: Provisorischer Bauchdeckenverschluss zur Durchführung der HIPEC mit 2 Inflowdrainagen und 2 Outflowdrainagen.

hen erbringt einen CCR-Score (Completeness of CytoReduction Score) von 0. Der postoperative Aufenthalt gestaltet sich komplikationslos, die Patientin kann das Krankenhaus nach 7 Tagen fieber- und entzündungsfrei und in gutem AZ wieder verlassen und absolviert von nun an regelmäßige engmaschige klinische und bildgebende Verlaufskontrollen. Bereits beim ersten postoperativen Staging-CT nach 6 Monaten ergibt sich der dringende Verdacht auf ein Rezidiv im rechten

Oberbauch, weshalb im interdisziplinären Tumorboard die Indikation zur Relaparotomie gestellt wird.

Im Mai 2010 erfolgt eine komplikationslose Tumorektomie mit paraaortaler Lymphadenektomie und Resektion der links-lateralen Lebersegmente, wobei histopathologisch eine R1-Resektion im Bereich der Leber nicht sicher ausgeschlossen werden kann. Eine adjuvante Chemotherapie wird von der Patientin nach kurzer Bedenkzeit abgelehnt. Weitere fünf Monate später werden mit der nächsten Computertomographie wieder neu aufgetretene Tumorknoten interaortocaval, im Leberhilus und an der Milz festgestellt, die im PET eindeutig positiv sind (Abbildung 4). Nach interdisziplinärer Diskussion im Tumorboard wird aufgrund der guten Compliance der Patientin und des günstigen Tumorausbreitungsmusters ein chirurgisches Tumordebulking mit additiver Stammzelltransplantation in die Wege geleitet. Bei der im Oktober 2010 durchgeführten Operation werden sämtliche Tumorherde makroskopisch entfernt; erwartungsgemäß handelt es sich jedoch histopathologisch um eine R1-Resektion. Nach Durchführung einer konditionierenden Hochdosischemotherapie (Busulfan, Melphalan) wird die Patientin im November 2010 einer autologen peripheren Blutstammzelltransplantation ($9,02 \times 10^6$ /kg Körpergewicht CD34⁺ Zellen) unterzogen.

Bei allen folgenden Nachsorgeuntersuchungen präsentiert sich die Patientin bis dato rezidivfrei. Im Mai 2012 wird aber

in der CT nebenbefundlich ein suspekter Rundherd im äußeren oberen Quadranten der linken Brust diagnostiziert. Die histopathologische Untersuchung der Stanzbiopsie ergibt ein invasiv duktales Mammakarzinom, weshalb im Juni 2012 eine Tumorektomie mit Wächterlymphknotenbiopsie durchgeführt werden muss. Aufgrund der histopathologischen Diagnose eines invasiv duktales Mammakarzinoms im Stadium pT1b N0 (sn) M0 L0 V0 R0 mit positivem Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus (mehr als 80 % der Tumorzellkerne positiv) und negativem Her-2/neu-Status wird eine anti-hormonelle Therapie mit Zoladex und Tamoxifen begonnen und eine postoperative Radiatio in die Wege geleitet. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt präsentiert sich die Patientin tumorfrei und in gutem AZ.

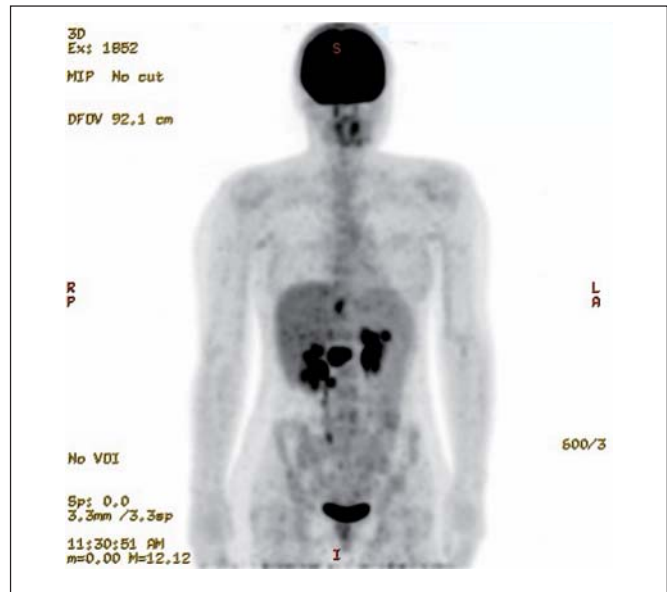


Abbildung 4: Ganzkörper-PET mit mehreren kleinen Tumorknoten im Oberbauch (3. Rezidiv)

Hintergrund

Beim „Desmoplastic Small Round Cell Tumor“ (DSRCT) handelt es sich um einen sehr seltenen, überaus aggressiven peritonealen Tumor, der hauptsächlich Kinder, Jugendliche oder junge Erwachsene betrifft. In der Literatur wurden bisher nur knapp 200 Fälle berichtet. Der Tumor scheint von undifferenziertem Mesothelgewebe ohne Organbezug auszugehen. Über die Pathogenese des Tumors ist kaum etwas bekannt. Ebenso wenig konnten bis dato krankheitsassoziierte Risikofaktoren festgestellt werden. Die histologische Erstbeschreibung des DSRCT geht auf das Jahr 1991 zurück. Seither wird der DSRCT in der WHO-Klassifikation für Weichteiltumore als eigene Tumorentität geführt. Ausschlaggebend für die Diagnose des DSRCT sind spezifische immunhistologische Eigenschaften (trilineare Markerexpression) und eine spezifische Translokation (11;22) (p13;q12), die das EWS- und WT1-Gen inkludiert [1–4].

Das klinische Bild des DSRCT ist unspezifisch, die Patienten sind sehr lange beschwerdefrei und werden erst im fortgeschrittenen Tumorstadium bei diffusem Befall des Peritoneums symptomatisch. Die vorherrschenden Symptome sind Bauchschmerzen, Völlegefühl, Zunahme des Bauchumfanges und tastbare abdominelle Resistenzen. Je nach Lokalisation, Ausmaß und Dynamik der Tumormassen kommt es im weiteren Verlauf sehr häufig zu indirekten Symptomen (z. B. Emesis, Ileus, Hydronephrose) durch Kompression intra-abdomineller oder retroperitonealer Organe und Strukturen wie Darm oder Harnleiter.

Typisch für den DSRCT ist ein diffuser knotiger Befall des Peritoneums mit Aszites, sehr ähnlich der Peritonealkarzinose eines Adenokarzinoms. Die Tumorgöße kann von wenigen Millimetern bis hin zu gut 20 cm großen Tumorknoten variieren.

Prädilektionsstellen für den DSRCT stellen das Omentum maius und das Peritoneum im kleinen Becken zwischen Harnblase und Rektum dar. Metastasen werden am häufigsten in Leber, Lunge, Pleura und Knochenmark beschrieben.

Es gibt keine etablierte Stagingklassifikation für den DSRCT. Die Tumormasse wird häufig mit dem Peritonealkarzinose-Index PCI berechnet, allerdings ist der PCI für den DSRCT nicht validiert.

Die optimale Therapie des DSRCT ist unklar: In den letzten Jahren wurden zwar zahlreiche verschiedene Therapieansätze beschrieben, aufgrund der Seltenheit des Tumors und der schlechten Vergleichbarkeit der verschiedenen Publikationen gibt es aber nach wie vor keine aussagekräftigen Daten. Die Therapieoptionen gegen den DSRCT reichen von diversen Chemotherapien (neoadjuvant/adjuvant) mit autologer peripherer Stammzelltransplantation über Radiotherapie bis hin zu aggressiver zytoreduktiver Chirurgie inkl. HIPEC. Alle bisherigen Studien haben deutlich gezeigt, dass ein kurativer Ansatz nur durch eine multimodale Therapie erreicht werden kann [5]. Die Tripletherapie mit Chemotherapie, Radiotherapie und Chirurgie gilt momentan trotz bescheidener Datenlage und fehlender Standards als „Therapie der Wahl“ beim DSRCT.

Trotz zahlreicher verschiedener Therapieansätze mit Chirurgie, Chemotherapie und Strahlentherapie weist der DSRCT wegen aggressiven Tumorwachstums und hohen Rezidivraten nach wie vor insgesamt eine sehr schlechte Prognose auf: Die durchschnittliche Lebenserwartung nach Diagnosestellung beträgt 17 bis 25 Monate. Das mediane 3- bzw. 5-Jahresüberleben erreicht laut wissenschaftlichen Beobachtungen ca. 29 % bzw. 18 % [6].

■ Radiologie

Die bildgebenden Untersuchungen (Sonographie, CT, MRT) zeigen ein Peritonealkarzinose-ähnliches Bild mit zahlreichen knotigen Auflagerungen im Abdomen ohne Organbezug, aber häufig mit Aszites und mesenterialer Lymphadenopathie. Computertomographisch präsentieren sich die

Tumorknoten meist hypodens mit zentralen Tumornekrosen. Nuklearmedizinische Untersuchungen (FDG-PET, PET-CT) sind sehr hilfreich, um kleine, in der konventionellen Bildgebung nicht zuordenbare, stoffwechselaktive Läsionen als Tumorknoten zu identifizieren.

■ Pathologie

Da es bildgebend keine typischen DSRCT-Charakteristika gibt, kann die Diagnose nur biptisch (Histologie, Immunhistochemie, Zytogenetik) gestellt werden. Histopathologisch besteht der DSRCT aus Nestern von kleinen, runden, acidophilen, undifferenzierten Zellen, die von desmoplastischem Stroma umgeben sind und dadurch gewisse Ähnlichkeiten mit anderen Weichteiltumoren wie Mesotheliom, Rhabdomyosarkom, Neuroblastom, Ewing-Sarkom und Wilms-Tumor aufweisen. Pathognomonisch ist die immunhistochemische Untersuchung, bei der eine trilineare Koexpression von epithelialen (z. B. Cytokeratine, EMA), mesen-

chymalen (z. B. Vimentin, Desmin) und neuronalen (z. B. NSE, S-100, CD56) Markern auffällt [2]. Diagnostisch wegweisend für die Diagnose eines DSRCT ist neben der immunhistochemischen Beurteilung auch die zytogenetische Untersuchung, bei der sich regelhaft die für den DSRCT charakteristische Chromosomentranslokation t(11;22) (p13;q12) findet. Diese führt zur Fusion von zwei für das Ewing-Sarkom und den Wilms-Tumor tumorspezifischen Genen mit Überexpression eines pathologischen Fusionsproteins, welches als defekter Transkriptionsfaktor nicht mehr in der Lage ist, das Tumorstadium zu supprimieren [7].

■ Medizinische Onkologie

Beim DSRCT besteht eine gewisse Chemotherapie-Sensitivität. Die größten Fallserien wurden von Kushner et al. im Jahr 1996 publiziert [8]. Zwölf Patienten wurden mit dem P6-Protokoll behandelt, welches 7 Zyklen Chemotherapie mit Cyclophosphamid (4200 mg/qm), Doxorubicin (75 mg/qm) und Vincristin (HD-CAV), alternierend mit Ifosfamid (9–12 g/qm) sowie Etoposid (500–1000 mg/qm), beinhaltete. Alle Patienten sprachen auf diese Therapie an, es wurden jedoch keine Vollremissionen erreicht. Zwei Patienten starben nach der Chemotherapie. Nach einem Ansprechen wurde eine vollständige Tumoresektion angestrebt. 9 Patienten wurden mit lokaler Strahlentherapie und einer myeloablativen Therapie (Thiotepa 900 mg/qm, Carboplatin 1500 mg/qm) und anschließend Stammzellsupport behandelt. Das mediane Überleben betrug für alle Patienten 19 Monate. Die Toxizität dieser Substanzen ist jedoch hoch und mit erheblicher Morbidität verbunden. Wenn solche aggressiven Therapieansätze nicht möglich sind, wurde in einigen Fallserien eine moderate Aktivität von Anthrazyklin-basierter Therapie, Trabectedin oder Temsirolimus beschrieben [9–11].

Obwohl für den DSRCT bereits zahlreiche Tumormarker und potenzielle molekulare Angriffspunkte identifiziert worden sind, gibt es bis dato keine geeigneten „zielgerichteten“ Therapien.

Im vorliegenden Fall bestand nach initialer Therapie mit 2 Zyklen VIDE ein refraktäres Zustandsbild. Der Tumor wies keinerlei Nekrosen auf und besaß einen hohen Proliferationsindex, gleichzeitig bestand im 18-FDG-PET eine deutliche Aktivitätsanreicherung. Da zu diesem Zeitpunkt nach wie vor ein kuratives Konzept verfolgt wurde, starteten wir eine nicht-kreuzresistente Zweitlinien-Chemotherapie nach dem CWS-Protokoll 2002 mit alternierenden Chemotherapie-Blöcken, bestehend aus Topotecan/Carboplatin, Topotecan/Cyclophosphamid und Carboplatin/Etoposid und geplanter Stammzellmobilisierung. Nach 3 Zyklen Chemotherapie konnten ausreichend CD34-positive Zellen ($9 \times 10^6/\text{kg KG}$) gesammelt werden. Bereits nach 2 Zyklen Chemotherapie zeigte sich im PET ein metabolisches Ansprechen, nach 6 Zyklen bestand sowohl im CT, als auch im PET eine partielle Remission. Nach der erfolgreichen R0-Resektion bestand keine Indikation für die Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie. Diese wird der Patientin nach dem 2. Rezidiv und fraglicher R1-Resektion angeboten, jedoch von ihr abgelehnt. Nach einem neuerlichen Rezidiv nur wenige Monate später wird nach R0-Resektion eine Stammzelltransplantation nach Konditionierung mit Busulfan und Melphalan als Konsolidierung angeschlossen.

■ Strahlentherapie

Über den Einsatz der Strahlentherapie gibt es beim DSRCT nur eine bescheidene Datenlage; die Strahlentherapie wird als perkutane Bestrahlung des gesamten Abdomens mit ca.

30 Gy durchgeführt und kommt ausschließlich in Kombination mit Chemotherapie und/oder Chirurgie vor.

■ Chirurgie

Der größte Stellenwert in der Therapie des DSRCT kommt zweifelsohne der Chirurgie zu, die die Voraussetzung für einen kurativen Therapieansatz darstellt. Ziel der chirurgischen Therapie ist die vollständige radikale Zytoreduktion. In Kombination mit einer neoadjuvanten Chemotherapie konnten auf diese Art und Weise die bisher mit Abstand besten Behandlungsergebnisse erzielt werden (3-Jahresüberleben bis zu 58 %) [12]. Darüber hinaus spielt die chirurgische Therapie auch in der palliativen Situation eine sehr wichtige Rolle zur Symptomkontrolle. Die Tripletherapie mit Chemotherapie, Radiotherapie und Chirurgie gilt momentan trotz bescheidener Datenlage und fehlender Standards als „Therapie der Wahl“ beim DSRCT.

Vor dem Hintergrund des zunehmend erfolgreicherem Einsatzes der hyperthermen intraperitonealen Chemotherapie (HIPEC) in der Behandlung der Peritonealkarzinose des Ovarialkarzinoms und Kolonkarzinoms haben sich in den letzten Jahren auch beim DSRCT verschiedene neuartige Therapiekonzepte unter Einbindung der HIPEC etabliert [13]. Aufgabe der HIPEC ist es, nach maximaler chirurgischer Zytoreduktion die verbleibenden mikroskopischen Tumorreste zu eliminieren. Überzeugende Daten kommen dabei vor allem von einer Studie des MD Anderson Cancer Center in den USA mit 24 inkludierten Patienten im Alter zwischen 6 und 44 Jahren: Jene Patienten mit zytoreduktiver Chirurgie und HIPEC erreichten ein medianes 3-Jahresüberleben von 71 % [14].

■ Tumorboard Stellungnahme

Bei dem Fall dieser Patientin handelt es sich zweifelsohne um einen sehr ungewöhnlichen und komplexen onkologischen Casus. Gerade aus diesem Grund aber ist dieser Fall nicht nur ein exzellentes Beispiel für die Sinnhaftigkeit interdisziplinärer Tumorboards, sondern auch besonders ein Beweis für die Bedeutung effizienter interhospital agierender Tumorboards. Die primäre Behandlung der Patientin erfolgte nämlich unter der Führung eines interdisziplinären Tumorboards in einem Krankenhaus der Grundversorgung. Nach Feststellung des Tumorrezidivs wurde sofort Kontakt mit der Universitätsklinik für Innere Medizin (Onkologie) aufgenommen, welche fortan als Casemanager die Betreuung der Patientin übernimmt. Im Mai 2009 wird der Fall der Patientin im interdisziplinären gastrointestinalen Tumorboard (Chirurgie, Onkologie, Radiologie, Strahlentherapie) erstmals vorgestellt. Man entscheidet sich, das Rezidiv mit einer Chemotherapie zu behandeln und bei entsprechendem Ansprechen eine chirurgische Sanierung inkl. HIPEC in die Wege zu leiten. In der Tat zeigt sich eine zufriedenstellende partielle Remission, sodass keine Kontraindikation für die Operation besteht. Für die Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie besteht keine Evidenz, weshalb die Patientin in einem engmaschigen Nachsorgeprogramm weiterbetreut wird. Erstaunlicherweise kommt es bereits innerhalb eines halben Jahres zu einem Rezidiv. Da die Tumorknoten klein sind und keine wichtigen Strukturen infiltrieren, wird die Indikation zur sofortigen Relaparotomie gestellt. Postoperativ wird der Patientin aufgrund der Aggressivität des Tumors und einer fraglichen R1-Resektion eine adjuvante Chemotherapie empfohlen. Diese lehnt die Patientin nach kurzer Bedenkzeit allerdings ab.

Nach Diagnosestellung des dritten Tumorrezidivs nur wenige Monate später wird der Patientin wieder eine Chemotherapie angeboten, da eine chirurgische Sanierung nicht mehr sicher möglich ist. Die Patientin entscheidet sich aber primär für das Angebot einer neuerlichen Exploration. Entgegen den präoperativen Erwartungen gelingt es auch diesmal wieder, makroskopische Tumorfreiheit zu erzielen. Einen Monat später wird nach Konditionierung mit Bulsulfan und Melphalan eine autologe Stammzelltransplantation durch-

geführt. Von einem weiteren Tumorrezidiv blieb die Patientin in weiterer Folge verschont, die engmaschige Nachsorge enthüllte 1½ Jahre später allerdings ein lokal fortgeschrittenes Mammakarzinom (pT1b N0 M0 L0 V0 R0 G2, ER⁺, PR⁺, Her2⁺) in der linken Brust, das unter Anleitung des interdisziplinären Mamma-Tumorboards unmittelbar behandelt wurde.

Bis zum aktuellen Zeitpunkt fanden insgesamt 19 Besprechungen im interdisziplinären gastrointestinalen Tumorboard und 3 Besprechungen im interdisziplinären Mamma-Tumorboard statt. Sämtliche Befunde wurden stets ausführlichst im interdisziplinären Kontext diskutiert, sodass trotz der wiederholten Rückschläge durch Rezidive und das Auftreten eines Mammakarzinoms ein kuratives Behandlungskonzept weiterverfolgt und durchgezogen werden konnte. Ausschlaggebend dafür war selbstverständlich auch die sehr gute Compliance und der außerordentliche Therapiewunsch der Patientin.

Besonders hervorzuheben ist in diesem Fall das vorteilhafte Tumorausbreitungsmuster und die stets frühzeitige Verifizierung der Rezidivkrankung. Die PET-CT ermöglichte eine sehr spezifische und exakte Diagnose von auch kleinen Tumorknoten. Chirurgischerseits waren wiederholte Tumorektomien vor allem deshalb möglich, weil kein diffuser Befall des Peritoneums vorlag und die Tumorknoten keine signifikanten Strukturen befallen hatten.

Der Fall zeigt, wie wichtig engmaschige Verlaufskontrollen bei derartig aggressiven Tumoren sind: In der Tat kam es bei dieser Patientin innerhalb von 31 Monaten zu 3 Rezidiven, die aufgrund der frühzeitigen Diagnosestellung jedoch sehr erfolgreich therapiert werden konnten. Darüber hinaus geht es nicht nur um die Verifizierung von Rezidiven, sondern auch um die „zufällige“ Erkennung von Zweitumoren, wie einem Mammakarzinom im vorliegenden Fall. In diesem Zusammenhang darf man behaupten, dass rasches und konsequentes Handeln durch radikale Chirurgie und individuell adaptierte Systemtherapie entgegen allgemeiner Vorurteile und trotz schlechter Prognose durchaus zu einem sehr guten Outcome beitragen kann.

Literatur:

1. Gerald WL, Ladanyi M et al. Clinical, pathologic, and molecular spectrum of tumors associated with t(11;22) (p13;q12): desmoplastic small round-cell tumor and its variants. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3028–36.
2. Hassan I, Shyyan R et al. Intraabdominal desmoplastic small round cell tumors: a diagnostic and therapeutic challenge. *Cancer* 2005; 104: 1264–70.
3. Mingo L, Seguel F et al. Intraabdominal desmoplastic small round cell tumour. *Pediatr Surg Int* 2005; 21: 279–81.
4. Hayes-Jordan A, Anderson PM. The diagnosis and management of desmoplastic small round cell tumor: a review. *Curr Opin Oncol* 2011; 23: 385–9.
5. Kallianpur AA, Shukla NK et al. Updates on the multimodality management of desmoplastic small round cell tumor. *J Surg Oncol* 2012; 105: 617–21.
6. Koniari K, Mahera H et al. Intraabdominal desmoplastic small round cell tumor: Report of a case and literature review. *Int J Surg Case Rep* 2011; 2: 293–6.
7. Ladanyi M, Gerald W. Fusion of the EWS and WT1 genes in the desmoplastic small round cell tumor. *Cancer Res* 1994; 54: 2837–40.
8. Kushner BH, LaQuaglia MP et al. Desmoplastic small round-cell tumor: prolonged progression-free survival with aggressive multimodality therapy. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1526–31.
9. Thijs A, Van Der Graaf W et al. Temsirolimus for metastatic desmoplastic small round cell tumor. *Pediatric Blood Cancer* 2010; 55: 1431–2.
10. Lopez-Gonzalez A, Cantos B et al. Activity of trabectedin in desmoplastic small round cell tumor. *Med Oncol* 2011; 28: S644–S646.
11. Mrabti H, Kaikani W et al. Metastatic desmoplastic small round cell tumor controlled by an anthracycline-based regimen: review of the role of chemotherapy. *J Gastrointest Cancer* 2012; 43: 103–9.
12. Lal DR, Su WT et al. Results of multimodal treatment for desmoplastic small round cell tumors. *J Pediatr Surg* 2005; 40: 251–5.
13. Hayes-Jordan A, Anderson P et al. Continuous hyperthermic peritoneal perfusion for desmoplastic small round cell tumor. *J Pediatr Surg* 2007; 42: E29–32.
14. Hayes-Jordan A, Green H et al. Novel treatment for desmoplastic small round cell tumor: hyperthermic intraperitoneal perfusion. *J Pediatr Surg* 2010; 45: 1000–6.

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 14

Tyverb® 250 mg Filmtabletten. Quantitative und qualitative Zusammensetzung: Jede Filmtablette enthält Lapatinibditsolat 1 H₂O, entsprechend 250 mg Lapatinib; Sonstige Bestandteile: Tablettenkern: Mikrokristalline Cellulose, Povidon (K30), Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A), Magnesiumstearat. Filmüberzug: Hypromellose, Titandioxid (E171), Macrogol 400, Polysorbat 80, Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172), Eisen(III)-oxid (E172). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Proteinkinasehemmer, **ATC-Code:** L01XE07.

Dieses Arzneimittel wurde unter besonderen Bedingungen zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) wird neue Informationen zum Arzneimittel jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden. **Anwendungsgebiete:** Tyverb® ist angezeigt zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, deren Tumore HER2 (ErbB2) überexprimieren: – in Kombination mit Capecitabin von Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasierter Erkrankung, die nach vorangegangener Therapie, die Anthrazykline und Taxane sowie in der metastasierten Situation Trastuzumab einschloss, progredient verläuft (siehe Fachinformation Abschnitt 5.1). – in Kombination mit einem Aromatase-Inhibitor bei postmenopausalen Frauen mit Hormonrezeptor-positiver metastasierter Erkrankung, die derzeit nicht für eine Chemotherapie vorgesehen sind. Die Patientinnen in der Zulassungsstudie waren nicht mit Trastuzumab oder einem Aromatase-Inhibitor vorbehandelt (siehe Fachinformation Abschnitt 5.1). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Lesen Sie bitte die Angaben zu relevanten Gegenanzeigen und Sicherheitsinformationen in der Information zur Verschreibung zu Capecitabin, wenn Sie Lapatinib in Kombination mit Capecitabin anwenden. **Inhaber der Zulassung:** Glaxo Group Limited, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, Vereinigtes Königreich. **Zulassungsnummern:** EU/1/07/440/001-002. **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.** Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel Agentur (EMA) <http://www.emea.europa.eu/verfügbar>.

Die Patientensicherheit steht für GSK stets an oberster Stelle. Jeder Verdacht auf eine unerwünschte Wirkung, die bei einem Patienten auftritt, ist dem Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen/Medizinmarktaufsicht in Übereinstimmung mit dem nationalen Erfassungssystem für Spontanberichte zu melden. Gerne steht Ihnen auch unsere Pharmakovigilanzabteilung für die Erfassung dieser Informationen zur Verfügung. Sie erreichen uns telefonisch unter 01/970 75 – 0 oder schriftlich unter arzneimittelsicherheit@gsk.com

Fachkurzinformation zur 4. Umschlagseite

Avastin® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jeder Milliliter Konzentrat enthält 25 mg Bevacizumab*. Jede Durchstechflasche zu 4 ml enthält 100 mg Bevacizumab, entsprechend 1,4 mg/ml bei Verdünnung gemäß Empfehlung. Jede Durchstechflasche zu 16 ml enthält 400 mg Bevacizumab, entsprechend 16,5 mg/ml bei Verdünnung gemäß Empfehlung. **Anwendungsgebiete:** Bevacizumab wird in Kombination mit einer Chemotherapie auf Fluoropyrimidin-Basis zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Kolon- oder Rektumkarzinom angewendet. Bevacizumab wird in Kombination mit Paclitaxel zur First-Line-Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom angewendet. Zu weiteren Informationen wie auch zum humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2)-Status siehe veröffentlichte Fachinformation Abschnitt 5.1 „Pharmakodynamische Eigenschaften“. Bevacizumab wird in Kombination mit Capecitabin zur First-Line-Behandlung von erwachsenen 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“. Bevacizumab wird zusätzlich zu einer Platin-haltigen Chemotherapie zur First-Line-Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem, metastasiertem oder rezidivierendem nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom, außer bei vorwiegender Plattenepithel-Histologie, angewendet. Bevacizumab wird in Kombination mit Interferon alfa-2a zur First-Line-Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem und/oder metastasiertem Nierenzellkarzinom angewendet. Bevacizumab wird in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zur Primärbehandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem epitheliales Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primärem Peritonealkarzinom in den International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)-Stadien IIB, IIIC und IV angewendet. Bevacizumab wird in Kombination mit Carboplatin und Gemcitabin zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem ersten Platin-sensitiven Rezidiv eines epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms angewendet, die zuvor noch nicht mit Bevacizumab oder mit anderen VEGF-Inhibitoren bzw. auf den VEGF-Rezeptor zielenden Substanzen behandelt wurden. **Gegenanzeigen:** – Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff 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:** Antineoplastische und immunmodulierende Mittel, antineoplastische Mittel, andere antineoplastische Mittel, 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.

November 2012

*Bevacizumab ist ein rekombinanter humanisierter monoklonaler Antikörper, der mittels DNA-Technologie aus Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO-Zellen) gewonnen wird.

Skelettmetastasen: Probleme in der bildgebenden Diagnostik an Hand eines Patienten mit kolorektalem Karzinom

W. Schima¹, L. Vormittag², L. Öhler², O. Braun³, St. Kapiotis⁴

Kurzfassung

Im vorliegenden Artikel berichten wir über einen zum Diagnosezeitpunkt 63-jährigen Patienten, bei dem 2007 ein hepatal metastasiertes kolorektales Karzinom in kurativer Intention behandelt worden war. 2012 wurde eine Metastase im Sternum diagnostiziert und reseziert. Im postoperativen Verlauf entwickelte der Patient Schmerzen im Bereich der BWS, die daraufhin durchgeführte Ganzkörperskelett-Szintigraphie zeigte eine Mehrspeicherung auf Höhe BWK 5, die nuklear-

medizinisch als neuerliche Metastasierung interpretiert wurde. Da die klinische Symptomatik und die laborchemischen Ergebnisse mit diesem Befund jedoch nicht korrelierten, wurde eine weiterführende Magnetresonanztomographie (MRT) durchgeführt, die den Verdacht auf das Vorliegen einer Spondylodiszitis nahelegte. Dieser Befund konnte mittels einer CT-gezielten Biopsie histologisch bestätigt werden. Diskutiert wird der diagnostische Wert der Skelett-Szintigraphie und die Bedeutung ergänzender bildgebender Verfahren wie MRT oder CT, die auch morphologische Information liefern.

Fallbericht

Onkologie

L. Vormittag, L. Öhler

Der vorliegende Fall beschreibt einen 63-jährigen Patienten, bei dem 2007 ein primär hepatal metastasiertes Sigmakarzinom diagnostiziert wurde. Im Mai 2007 erfolgte eine Sigmarektumresektion, postoperativ wurde eine systemische Therapie bestehend aus sechs Zyklen Irinotecan, Capecitabine und Cetuximab durchgeführt. Aufgrund des sehr guten Ansprechens konnten im Dezember 2007 durch eine vierfache Metastasenresektion sämtliche Leberherde entfernt werden. Der Patient war in der Folge tumorfrei, bis im August 2012 eine durch Schmerzen symptomatische ossäre Metastase im Bereich des Sternums diagnostiziert wurde. Nach histologischer Diagnosesicherung erfolgte eine palliative Radiatio. Aufgrund therapierefraktärer sternaler Schmerzen wurde im Februar 2012 eine Resektion der annähernd größenkonstanten sternalen Metastase durchgeführt. Vier Monate später wurde bei Dorsalgien eine Ganzkörperskelett-Szintigraphie durchgeführt, die einen metastatischen Befall im Bereich der Brustwirbelsäule und des Sternums beschrieb.

Im Allgemeinen ist die ossäre Sekundarisierung beim kolorektalen Karzinom ein eher seltenes Ereignis und tritt in etwa 5–10 % der Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom auf. In über 80 % der Fälle besteht ein zusätzlicher Befall von Leber, Lunge oder Gehirn [1]. Eine Autopsiestudie, die in über 20 % der Patienten ossäre Metastasen

beschrieb, deutet darauf hin, dass ein substantieller Anteil der Knochenmetastasen im Krankheitsverlauf okkult bleibt. Der Knochenbefall entwickelt sich am häufigsten hämatogen über den Batson-Plexus, weshalb sich die meisten Skelettmetastasen im Bereich der Wirbelsäule finden. Weitere Lokalisationen sind Schädel, Becken, Humerus und Femur. Die Wahrscheinlichkeit, Skelettmetastasen zu entwickeln, ist von Lokalisation und Histologie des Primärtumors abhängig, wobei Rektum- und Zölkumkarzinome sowie Siegelringzellkarzinome mit einem erhöhten Risiko vergesellschaftet sind [2].

Bei dem beschriebenen Patienten bestand als Primärtumor ein Adenokarzinom des Colon sigmoideum. Dennoch erscheint im klinischen Kontext ein Sekundärbefall im Bereich der Brustwirbelsäule nicht unwahrscheinlich, da ossäre Sekundaria häufiger im Bereich der Wirbelsäule als im Sternum auftreten und bei dem Patienten bereits im Bereich des Sternums eine Knochenmetastase bekannt war.

Im vorliegenden Fall muss allerdings auch der protrahierte Wundheilungsverlauf im Bereich der resezierten Sternummetastase und die daraus resultierende Bakteriämie als Risikofaktor für eine Spondylodiszitis in Betracht gezogen werden. Ein Infektgeschehen war differentialdiagnostisch auch naheliegend, da zum Zeitpunkt des Knochenscans ein sprunghafter Anstieg der Akutphase-Parameter auffiel. Die Notwendigkeit weiterführender diagnostischer Maßnahmen war daher Gegenstand der Diskussion im interdisziplinären Tumorboard.

Aus der ¹Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, KH Göttlicher Heiland, KH der Barmherzigen Schwestern Wien und Sankt-Josef-Krankenhaus Wien; ²Abteilung für Innere Medizin 1, Sankt-Josef-Krankenhaus Wien; ³Labor Prim. Dr. Otto Braun; ⁴Zentrallabor der Vinzenzgruppe Wien

Korrespondenzadresse: Prim. Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Schima, MSc, Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, KH Göttlicher Heiland, A-1170 Wien, Dornbacher Straße 20–28, KH der Barmherzigen Schwestern Wien, A-1060 Wien, Stumpergasse 13, Sankt-Josef-Krankenhaus, A-1130 Wien, Auhofstrasse 189; E-Mail: wolfgang.schima@khgh.at

■ Radiologie und Nuklearmedizin

W. Schima

Die bei Zustand nach Resektion der Implantationsmetastase im Bereich des Processus xiphoideus durchgeführte CT zeigte lediglich geringe entzündliche Veränderungen des subkutanen Fettgewebes, jedoch keine osteodestruktiven Veränderungen an der BWS. Wegen neu aufgetretener, therapierefraktärer Rückenschmerzen wurde eine Ganzkörperknochen-Szintigraphie durchgeführt (mit 550 MBq $^{99m}\text{Tc-MDP}$). Die GKK-Szintigraphie zeigte eine deutliche Mehrspeicherung im Bereich des 4. und 5. BWK (und entlang des Sternums postoperativ) (Abb. 1), sodass der Verdacht auf eine weitere Skelettmetastasierung gestellt wurde. Da der Befund einer neuerlichen Skelettmetastasierung mit der Klinik des Patienten (Fieber, CRP-Erhöhung) nicht korrelierte, wurde eine ergänzende MRT der BWS durchgeführt. Diese zeigte Veränderungen des 4. und 5. BWK im Sinne einer Spondylodiszitis mit paravertebalem Weichteilanteil (Abb. 2). Es wurde daraufhin zur Befundsicherung und eventuell auch zur Keimgewinnung eine CT-gezielte Biopsie durchgeführt (Abb. 3a). Dabei wurde in Bauchlage mit einer Coaxial-Nadel paravertebral eingegangen, nachdem vorher der Paravertebralraum durch Injektion von NaCl verbreitert wurde,

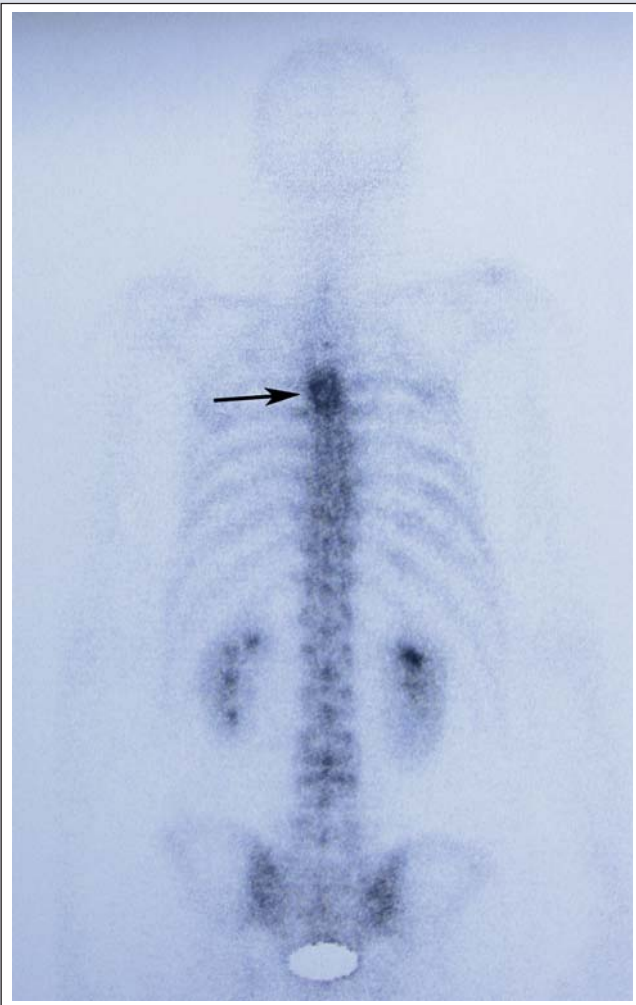


Abbildung 1: Die Skelettszintigraphie zeigt eine Mehrspeicherung im 4. und 5. BWK (Pfeil), die als Metastasen interpretiert wurde.

um eine Verletzung der Lunge und damit einen Pneumothorax zu vermeiden. Die Coaxial-Nadel wurde daraufhin im paravertebralen entzündlichen Weichteilanteil positioniert, Entnahme einer Biopsie (Abb. 3b). Liquides Material konnte nicht aspiriert werden. Da die Aspiration von Pus nicht möglich war, konnte mikrobiologisch keine Keimbestimmung durchgeführt werden. Es konnte aber histologisch das Vorliegen einer Entzündung gesichert und eine Metastase ausgeschlossen werden.

Unter antibiotischer Therapie kam es zum Auftreten einer Lumbago, weshalb eine weitere MRT der LWS angeschlossen wurde. Diese zeigte eine Spondylodiszitis im Segment L3/4 mit einem paravertebralen Abszess (Abb. 4). Es wurde daraufhin CT-gezielt der Psoas-Abszess punktiert (Abb. 4). Es konnte Pus aspiriert werden, der zur mikrobiologischen Aufarbeitung weitergesendet wurde.

Die meisten Studien, die den Wert verschiedener bildgebender Methoden in der Diagnose von Skelettmetastasen

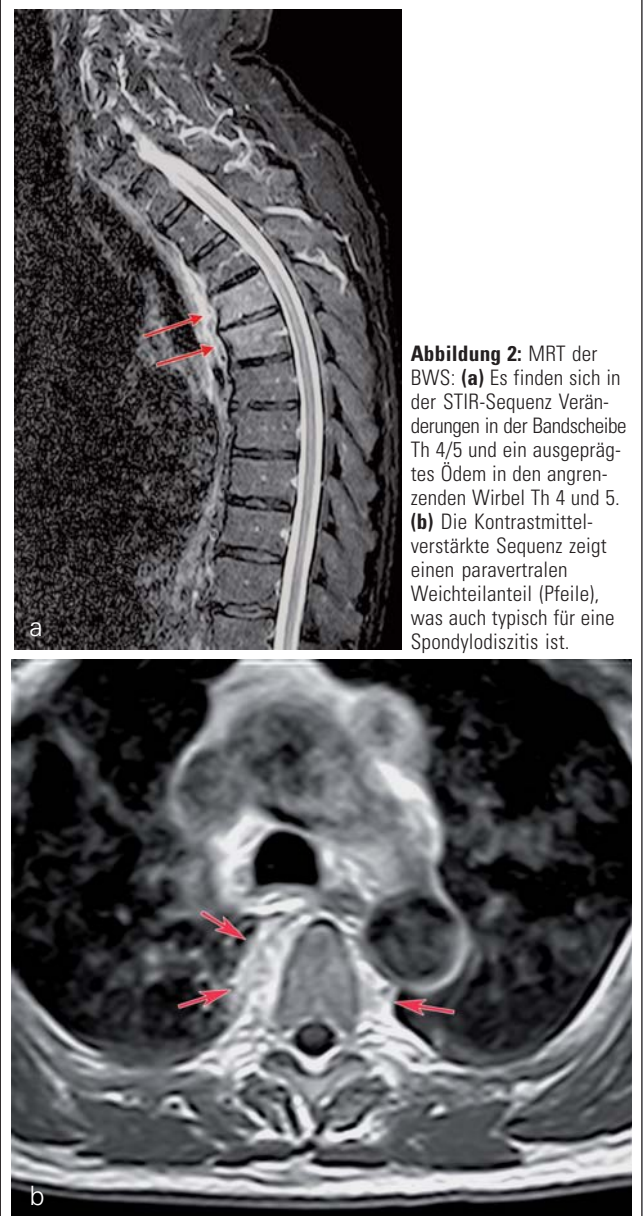


Abbildung 2: MRT der BWS: (a) Es finden sich in der STIR-Sequenz Veränderungen in der Bandscheibe Th 4/5 und ein ausgeprägtes Ödem in den angrenzenden Wirbel Th 4 und 5. (b) Die Kontrastmittelverstärkte Sequenz zeigt einen paravertebralen Weichteilanteil (Pfeile), was auch typisch für eine Spondylodiszitis ist.

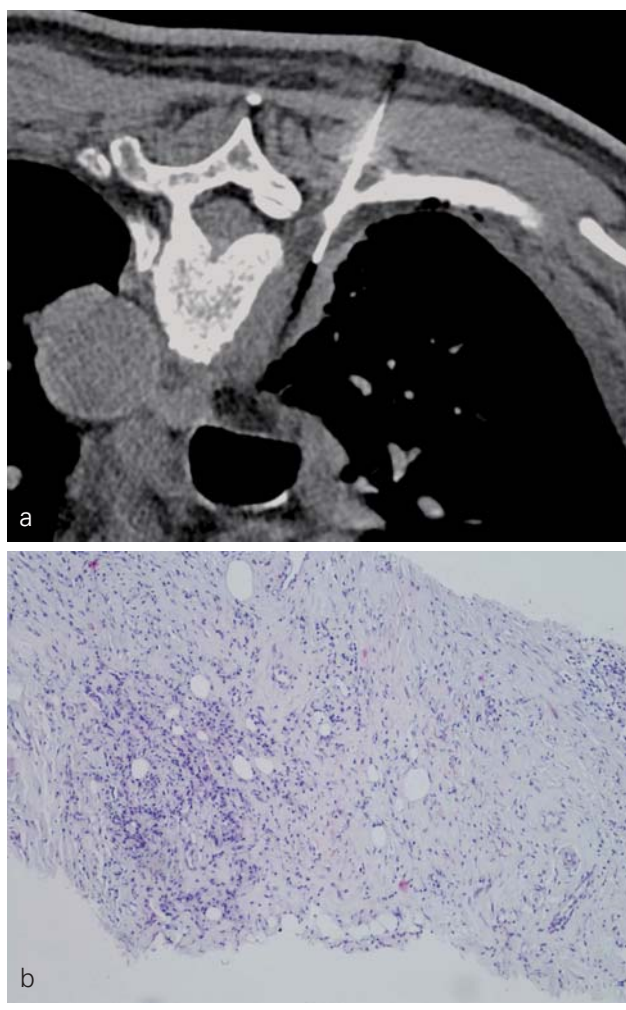


Abbildung 3: CT-gezielte Biopsie der paravertebralen Weichteilschwellung. (a) Die Spitze der Biopsienadel in regelrechter Position. (b) Es zeigen sich Bindegewebsanteile mit Entzündungszellen und Fibroblasten. Die Entzündungszellen bestehen aus Lymphozyten und Plasmazellen. Tumorgewebe konnte nicht nachgewiesen werden (Bild: O. Braun).

vergleichen, inkludieren Patienten mit Bronchuskarzinom, Mammakarzinom oder Metastasen verschiedenster Primärtumoren [3–5]. Es existieren keine Studien, die ausschließlich Skelettmetastasen beim kolorektalem Karzinom vergleichend untersucht haben. Allerdings sind die vorliegenden Studien, die sowohl osteolytische als auch osteoplastische Metastasen untersucht haben, insofern homogen, als sie generell zeigen, dass die GKK-Szintigraphie eine geringere Sensitivität und Spezifität als PET oder PET/CT besitzt [3–5].

Es wurden die Ergebnisse der verschiedensten Studien in mehreren Metaanalysen ausgewertet, die den diagnostischen Wert unter anderem von Ganzkörperskelettszintigraphie, 18-FDG-PET, CT und MRT vergleichen. In der Metaanalyse von Chang et al. [6] konnte gezeigt werden, dass FDG-PET oder FDG-PET/CT die höchste Sensitivität von 93 % besitzen, die GKK-Szintigraphie eine Sensitivität von 92 %. Die Spezifität von PET oder PET/CT ist aber deutlich besser als die der Szintigraphie (91 % vs. 57 %). Dies bestätigte die Ergebnisse von Yang et al. [7] und Shie et



Abbildung 4: CT-gezielte Punktion eines Psoasabszesses zur Keimgewinnung. (a) Die diagnostische CT mit Kontrastmittel zeigt einen kleinen Psoasabszess, ausgehend von einer lumbalen Spondylodiszitis. (b) CT-gezielt konnte Pus aspiriert werden.

al. [8], die ebenfalls zeigen konnten, dass FDG-PET der Szintigraphie hinsichtlich Sensitivität bzw. Spezifität überlegen ist. In dieser Metaanalyse waren PET und MRT äquivalent, gefolgt von Szintigraphie und CT. Die CT ist nicht sensitiv im Frühstadium, da sie erst bei Vorliegen einer Knochendestruktion positiv wird bzw. bei Vorliegen von paravertebralen Abszessen. Die diagnostische Schwäche der GKK-Szintigraphie liegt darin, dass lediglich die funktionelle Information des erhöhten Knochenmetabolismus geliefert wird, ohne morphologische Information. Deshalb ist auch bei degenerativen Erkrankungen oder entzündlichen Veränderungen mit einem „Hot Spot“ zu rechnen.

Im gegenständlichen Fall führte die Spondylodiszitis der BWS zu einer Mehrspeicherung in der Szintigraphie, was in Anbetracht der Anamnese des Patienten das Vorliegen einer neuerlichen Metastasierung nahelegt. Allerdings sollte die Szintigraphie immer im klinischen Kontext (Symptomatik, Labor) interpretiert werden. In unklaren Fällen ist die Bestätigung durch ein bildgebendes Verfahren zu suchen, das auch die morphologische Information liefert.

Labor und Mikrobiologie

S. Kapiotis

Im Labor fiel eine deutlich erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) von 84/91 mm nach 1 bzw. 2 Stunden auf. Zusätzlich bestand eine sehr starke Erhöhung des C-reaktiven Proteins (CRP) auf 289 mg/L. CRP wird bei Spondylodiszitis als Marker zum Monitoring des Therapieansprechens auf eine antimikrobielle Therapie verwendet und kehrt bei erfolgreicher antibiotischer Therapie innerhalb von spätestens 3 Monaten auf Ausgangswerte zurück. Auch die Leukozyten waren in diesem Fall mit einem Anteil von 89 % neutrophilen Granulozyten auf $16 \times 10^9/L$ erhöht. Die Anstiege von CRP und BSG sind typisch für eine abszedierende Infektion, eine Leukozytose findet sich nur in ca. 50 % aller Fälle.

Die Punktion des Psoas-Abszesses der LWS förderte Pus. Daraus konnte im Mikrobiologielabor als einziger Keim *Staphylococcus aureus* isoliert werden (Abb. 5, 6). Zusätzlich wuchs aus mehreren Abnahmen von Blutkulturen dieser Keim. Der gleichzeitige Erregernachweis aus Abszeß und peripherem Blut gelingt nur in ca. 50 % aller Fälle. Die „Time-to-Positivity“ war mit 17 Stunden relativ kurz, was als Hinweis auf eine hohe „Keimlast“ im Blut gesehen werden kann. Üblicherweise werden in diesen Fällen Blutkulturen prolongiert bis zu 4 Wochen und länger bebrütet [9], um die Ausbeute zu steigern. *Staphylococcus aureus* ist der bei infektiöser Spondylodiszitis mit bis zu 84 % am häufigsten isolierte Erreger [10]. Wie die überwiegende Mehrzahl der beschriebenen Fälle war auch der in diesem Fall isolierte Keim Methicillin-sensitiv und damit gut antibiotisch behandelbar.



Abbildung 5: *Staphylococcus aureus* auf der Kulturplatte.

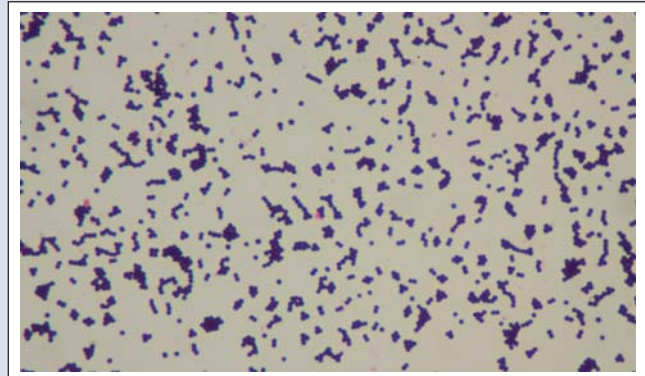


Abbildung 6: *Staphylococcus aureus* in der Gram-Färbung.

Literatur:

1. Kanthan R, Loewy J, Kanthan SC. Skeletal metastases in colorectal carcinomas: a Saskatchewan profile. *Dis Colon Rectum* 1999; 42: 1592–7.
2. Katoh M, Unakami M, Hara M, Fukuchi S. Bone metastasis from colorectal cancer in autopsy cases. *J Gastroenterol* 1995; 30: 615–8.
3. Krüger S, Buck AK, Mottaghy FM, et al. Detection of bone metastases in patients with lung cancer: 99mTc-MDP planar bone scintigraphy, 18F-fluoride PET or 18F-FDG PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36: 1807–12.
4. Hahn S, Heusner T, Kümmel S, et al. Comparison of FDG-PET/CT and bone scintigraphy for detection of bone metastases in breast cancer. *Acta Radiol* 2011; 52: 1009–14.
5. Özülker T, Küçüköz Uzun A, Özülker F, Özpaçacı T. Comparison of (18)F-FDG-PET/CT with (99m)Tc-MDP bone scintigraphy for the detection of bone metastases in cancer patients. *Nucl Med Commun* 2010; 31: 597–603.
6. Chang MC, Chen JH, Liang JA, et al. Meta-analysis: comparison of F-18 fluorodeoxyglucose-positron emission tomography and bone scintigraphy in the detection of bone metastasis in patients with lung cancer. *Acad Radiol* 2012; 19: 349–57.
7. Yang HL, Liu T, Wang XM, Xu Y, Deng SM. Diagnosis of bone metastases: a meta-analysis comparing ¹⁸F-FDG PET, CT, MRI and bone scintigraphy. *Eur Radiol* 2011; 21: 2604–17.
8. Shie P, Cardarelli R, Brandon D, Erdman W, Abdulrahman N. Meta-analysis: comparison of F-18 Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography and bone scintigraphy in the detection of bone metastases in patients with breast cancer. *Clin Nucl Med* 2008; 33: 97–101.
9. Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF). [Primary infectious spondylitis and following intradiscal procedure, without prosthesis]. *Med Mal Infect* 2007; 37: 554–72.
10. Cottle L, Riordan T. Infectious spondylodiscitis. *J Infect* 2008; 56: 401–12.

Präoperative antineoplastische Therapie eines Mammakarzinoms in der Schwangerschaft

A. Kafka¹, L. Vormittag¹, L. Rössler¹, U. Schmidbauer², S. Heller³, G. Pfarl⁴, O. Braun⁵, T.-H. Knocke-Abulesz⁶, B. Hadatsch⁷, L. Öhler¹

■ Fallbericht

Im Mai 2011 tastete eine damals 37 Jahre alte Frau einen neu aufgetretenen Knoten im Bereich der linken Brust. Die Frau befand sich in der 33. Schwangerschaftswoche und suchte selbstständig das Brustgesundheitszentrum unserer Einrichtung auf.

Die junge Patientin war bereits Mutter zweier gesunder Kinder, die aktuelle Schwangerschaft war bis dato komplikationslos verlaufen. Anamnestisch waren bis auf eine schwangerschaftsassozierte Hypertonie in der 1. Schwangerschaft keine relevanten Vorerkrankungen bekannt. Auch die Familienanamnese bezüglich Mammakarzinom war negativ.

■ Brustgesundheitszentrum – Radiologie

G. Pfarl

Die Patientin wurde aufgrund eines Tastbefundes im Mai 2011 im Brustgesundheitszentrum des St. Josef-Krankenhauses vorgestellt. Im äußeren unteren Quadranten der linken Brust war ein gut verschieblicher, derber Knoten tastbar. Auch links axillär waren Resistenzen tastbar. Sonographisch korrelierte mit dem Tastbefund links bei 5 Uhr eine intraparenchymal gelegene, inhomogen echoarme, irregulär begrenzte, ca. 2,6 × 2,4 cm messende Herdläsion mit unscharfem, echogenem Randsaum. Die Läsion infiltrierte die umgebenden fibroglandulären Strukturen und durchbrach stellenweise die präammäre Faszie. Das dorsale Schallmuster zeigte sich komplex, partiell mit Schallverstärkung, partiell mit Schallabschwächung und -auslöschung. Die Läsion

wies somit zahlreiche sonographische Malignitätskriterien auf und war hochsuspekt für das Vorliegen eines Mammakarzinoms (BI-RADS 5). Weitere intramammäre Läsionen waren nicht nachweisbar. Axillär fanden sich mehrere ovaläre, bis 2 cm längs durchmessende Lymphknoten mit Fetthilus. Auf eine Mammographie wurde wegen der bestehenden Schwangerschaft verzichtet.

Die Läsion wurde am 31.05.2011 in Lokalanästhesie sonographisch gezielt biopsiert und ergab ein invasiv duktales Mammakarzinom G2, der Proliferationsindex KI-67 lag bei 25 %. Die immunhistochemische Untersuchung des Rezeptorenstatus zeigte einen negativen Befund für den Östrogen- und Progesteronrezeptor, der Her-2-neu-Status war ++ positiv. Der molekularbiologische Bestätigungstest erbrachte ein Her-2-neu-Gen-Amplifikation mit einer Ratio von 6,3.

■ Brustgesundheitszentrum – Chirurgie

U. Schmidbauer

Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse der klinischen Untersuchung und der bildgebenden Diagnostik wurde zum Zeitpunkt der Diagnose von einem lokal fortgeschrittenen invasiven Mammakarzinom ausgegangen. Die axillären Lymph-

knoten waren morphologisch und palpatorisch als suspekt einzustufen. Die Sentinellymphknotenbiopsie war daher unter Berücksichtigung dieses Befunds und der intakten Schwangerschaft nicht indiziert. Aus chirurgischer Sicht wäre trotz der bestehenden Schwangerschaft eine brusterhaltende Operation des rund 2,5 cm im Durchmesser haltenden Primärtumors und die Dissektion der Axilla möglich.

■ Gynäkologie

S. Heller

Eine Spontangeburt um den Geburtstermin war bei der Patientin, aufgrund der vorangegangenen zwei unauffälligen Geburten, wahrscheinlich. Die Patientin wünschte sich eine natürliche vaginale Entbindung, eine Sectio kam für sie nicht in Frage. Auch aus pädiatrischer Sicht sollte eine Sectio nicht leichtfertig in dieser frühen SSW durchgeführt werden sollte. Kinder, die im Rahmen von primären Sec-

tiones vor der SSW 39+0 entbunden werden, haben mit einer deutlich erhöhten Rate an Anpassungsstörungen zu kämpfen [1]. Aufgrund der vorliegenden Daten werden daher Sectiones vor der SSW 39+0 nur ausnahmsweise, unter anderem bei akuter Gefährdung von Kind und / oder Mutter wie bei massiver Präeklampsie, ausgeprägter Dystrophie mit pathologischem Doppler, durchgeführt. Letztlich wurde diese Möglichkeit aufgrund des klaren Patientenwillens, das Kind vaginal zu entbinden, verworfen.

Aus der ¹Abteilung für Innere Medizin I, ²Abteilung für Chirurgie, ³Abteilung Gynäkologie und Geburtshilfe und ⁴Abteilung für Radiologie, St. Josef-Krankenhaus Wien, ⁵Institut für Pathologie und Bakteriologie, Landeskrankenhaus Waldviertel Horn, ⁶Sonderabteilung für Strahlentherapie, Krankenhaus Hietzing, ⁷Abteilung für klinische Psychologie und Psychotherapie, St. Josef-Krankenhaus Wien

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

Alternativ wäre ein vorzeitiger Einleitungsversuch mit Prostaglandinen zu erwägen, der jedoch in der 36. SSW in den seltensten Fällen erfolgreich ist. Erst gegen Ende der Schwangerschaft, in der Regel nach der 38. SSW, wird das Myometrium des Uterus aufgrund der Erhöhung von kontraktionsassoziierten Membranproteinen wie Oxytocin-, Vasopressin 1a- und Prostaglandinrezeptoren verbunden mit einer Erhöhung des CRH sowie der Anzahl der Gap Junctions und Ionenkanäle in einen Zustand erhöhter Kontraktionsbereitschaft versetzt, sodaß mit einer höheren Wahrscheinlichkeit

eines Ansprechens auf einen Einleitungsversuch mit Prostaglandinen oder Oxytocin zu rechnen ist [2].

Prinzipiell kann eine systemische Chemotherapie im 3. Trimenon ohne zu erwartende Schädigung des Kindes durchgeführt werden [3]. Allerdings sind unter Therapie regelmäßige CTG-Kontrollen und biometrische Kontrollen des Fetus indiziert. Postpartal sollte die Patientin umgehend abstillen, da ein Übertreten von Zytostatika in die Muttermilch zu erwarten ist [3].

■ Medizinische Onkologie

A. Kafka, L. Vormittag, L. Rössler, L. Öhler

Aufgrund der bei der Patientin erhobenen Befunde sprach eine ganze Reihe von Gründen für die klare Indikation zur Durchführung einer zytostatischen Chemotherapie. Dazu zählen der klinische Befund des axillären Lymphknotenbefalls, die Tumorgöße, und das jugendliche Alter der Patientin. Die fehlende Hormonrezeptorexpression, der positive Her-2-neu-Status, das Tumorgading und die Ki-67-Expression stellen weitere wichtige Gründe für eine Chemotherapie in Kombination mit einer gegen Her-2-neu-gerichteten Therapie dar. Ohne adäquate systemische Therapie muss bei einer derartigen Befundkonstellation mit einer besonders hohen Rezidivrate gerechnet werden.

Für die Durchführung einer kurativ intendierten Chemotherapie steht eine ganze Reihe von Therapieschemata zur Auswahl, die Anwendung derselben differiert länderspezifisch, aber auch innerhalb der einzelnen Tumorzentren, und unterliegt einem stetigen Wandel. Die Art der Chemotherapie, i.e. die Wahl der Substanzen bzw. die Anzahl der Zyklen ist auch abhängig von der Risikokonstellation der Tumorerkrankung. Dazu kommen noch patientenabhängige Faktoren wie Alter und Komorbiditäten. Im Fall der hier behandelten Patientin handelte es sich um eine junge Patienten in gutem Allgemeinzustand ohne einschränkende Begleiterkrankungen. Der Befall der ipsilateralen Axilla war klinisch eindeutig durch multiple, sonographisch pathologische, vergrößerte Lymphknoten dokumentiert. Eine Generalisierung der Erkrankung wurde mittels Ultraschall der Leber und einem Lungenröntgen soweit wie möglich ausgeschlossen, auf die Durchführung einer Computertomographie und einer Knochszintigraphie wurde wegen der Schwangerschaft verzichtet. Die Behandlung war erschwert durch die bereits fortgeschrittene Schwangerschaft und den festen Vorsatz der Patientin, die Schwangerschaft auf natürliche Weise und ohne Einleitung zu beenden. Ein Zuwarten mit der Behandlung bis nach dem natürlichen Ende der Schwangerschaft war aufgrund der klinisch aggressiven Tumorerkrankung unmöglich.

Das Konzept der präoperativen Chemotherapie hat in den letzten Jahren besonders auch beim Mammakarzinom an Bedeutung gewonnen. Prinzipiell kann bei jeder Patientin mit Mammakarzinom, die postoperativ mit einer Chemotherapie behandelt werden sollte, die Chemotherapie auch vor der Operation verabreicht werden. Je nach Subtyp des Mammakarzinoms ist jedoch mit einem deutlich unterschiedlichen

Therapieansprechen zu rechnen. Während bei den klinisch hochaggressiven, Hormonrezeptor-negativen Tumoren die Rate kompletter Remissionen bis zu 40 % erreichen kann, ist ein komplettes klinisches und pathologisches Therapieansprechen bei Hormonrezeptor-positiven Tumoren (Luminal A) in weniger als 5 % der Fälle zu erwarten [4]. Der Sinn beziehungsweise Mehrwert einer präoperativen Therapie liegt auf der einen Seite in der Erhöhung der Rate an brusterhaltenden Operationen. Andererseits kann durch die Behandlung der Tumorerkrankung noch vor der Operation die Auswirkung der zytostatischen Therapie direkt auf das Tumorgewebe untersucht werden. Im Idealfall, dem Erreichen einer kompletten pathologischen Remission (pCR), findet der Pathologe im resezierten Gewebe keine vitalen Tumorzellen. Das Erreichen einer pCR ist bei Patientinnen mit „Triple-negativen Tumoren“ besonders wichtig, da diese Patientinnen nach der Operation keine weitere systemische Therapie erhalten und nur in einem solchen Fall eine günstige Prognose aufweisen [5].

Betrachtete man die histologische und immunhistochemische Art des Tumorgewebes und das klinische Stadium, bot unsere Patientin nahezu ideale Voraussetzung für die Durchführung der präoperativen Therapie. Zu bedenken war allerdings das Vorliegen der Schwangerschaft im dritten Trimenon. Nach einer ausführlichen Literaturrecherche konnte man von einer in dieser Situation relativ großen Sicherheit bei der Anwendung der gängigen Zytostatika im dritten Trimenon ausgehen [6]. Weniger konsistent und auch auf wenige Einzelfälle beschränkt waren zum damaligen Zeitpunkt die Daten zu der Verwendung von Herceptin. Es lagen sowohl Fallberichte zu einer möglichen Verabreichung, als auch sehr ablehnende Beiträge wegen einer möglichen fruchtschädigenden Wirkung vor [7].

Letztlich war die Anwendung der als beim Mammakarzinom am wirksamsten geltenden antineoplastisch wirkenden Substanzen Anthrazykline und Taxane unumgänglich. Durch den molekularbiologisch nachgewiesenen positiven Her-2-neu-Status der Tumorzellen war die Verwendung einer zusätzlichen zielgerichteten Substanz, dem monoklonalen Antikörper Trastuzumab (Herceptin), möglich und unverzichtbar. In Betracht des aggressiven Tumorsubtyps und des lokal fortgeschrittenen Tumorstadiums war aus onkologischer Sicht die Durchführung einer präoperativen Therapie, bestehend aus einer sequentiell verabreichten Therapie nach dem EC-T-Schema in Kombination mit Herceptin sinnvoll.

■ Der weitere Verlauf – medizinische Onkologie

A. Kafka, L. Vormittag, L. Rössler, L. Öhler

Nach Beschluss des interdisziplinären Tumorboards wurde nach intensiver Aufklärung und Abwägung von potentielltem Nutzen und Risiko am 16. Juni 2011 der 1. Zyklus einer neoadjuvanten Chemotherapie verabreicht. Aufgrund des nodal-positiven Befundes wurde der sequentiellen Verabreichung von Epirubicin in Kombination mit Cyclophosphamid, gefolgt von 4 Zyklen Taxotere, in 3-wöchigen Abständen der Vorzug gegeben. Die konkomitante Verabreichung von Herceptin wurde wegen der nicht ganz eindeutigen Datenlage in Bezug auf den Fetus und der potentiellen weiter gestiegenen Kardiotoxizität der Anthrazyklin-Trastuzumab-Kombination in der Schwangerschaft auf die postpartale Therapiephase verschoben.

Der erste Zyklus EC wurde von der Patientin ausgezeichnet vertragen. Am 30.06.2011 und somit 14 Tage nach dem 1. Zyklus der neoadjuvanten Chemotherapie gebar die Patientin an der Geburtsabteilung dieses Krankenhauses in der 38+4 SSW einen gesunden Buben. Wegen der zum Teil in

die Muttermilch übergehenden zytostatischen Substanzen erfolgte ein medikamentöses Abstillen. Nur 5 Tage nach der unkomplizierten Entbindung wurde der 2. Zyklus EC in einem tagesklinischen Setting verabreicht. Die Staginguntersuchung mittels Ultraschall vor dem 3. Zyklus EC ergab ein ausgezeichnetes Ansprechen auf die Chemotherapie mit einer Größenreduktion des Primärtumors um 50 %. Zusätzlich erfolgte eine Komplettierung der Staginguntersuchung mittels CT Thorax und Abdomen und Knochenszintigraphie, welche während der bestehenden Schwangerschaft nicht möglich waren. Der dritte und vierte Zyklus EC sowie die nachfolgende Therapie mit Taxotere wurde durch Herceptin ergänzt. Am 18.10.2011 wurde der dritte Zyklus Taxotere und insgesamt siebte Zyklus der präoperativen Therapie verabreicht. Mit Fortdauer der Behandlung kumulierten die unerwünschten Wirkungen mit Auftreten einer peripheren Neuropathie und insbesondere starken Geschmacksstörungen, sodass die Patientin zunehmend in Richtung der operativen Sanierung des Mammakarzinoms drängte. In der Bildgebung hatte sich zu diesem Zeitpunkt bereits eine vollständige Tumorregression gezeigt, sodass dieses Vorgehen früher als ursprünglich geplant zur Vermeidung weiterer Therapietoxizitäten gewählt wurde.

■ Radiologie

G. Pfarl

Im Rahmen der präoperativen Therapie zeigte sich nach zwei Zyklen eine Volumsreduktion des Tumors um ca. 50 % und eine Größenreduktion von initial etwa 25 mm auf 14 mm Maximaldurchmesser (Abb. 1). Bei einer weiteren sonogra-

phischen Verlaufskontrolle nach insgesamt 5 Zyklen Chemotherapie zeigt sich eine weitere Größenreduktion auf einen Maximaldurchmesser von nunmehr 10 mm. Nach sieben Zyklen Chemotherapie lag radiologisch eine komplette Remission vor. Um das intraoperative Auffinden des residuellen Tumors zu erleichtern, erfolgte präoperativ eine sonographisch gezielte Häkchendraht-Markierung.

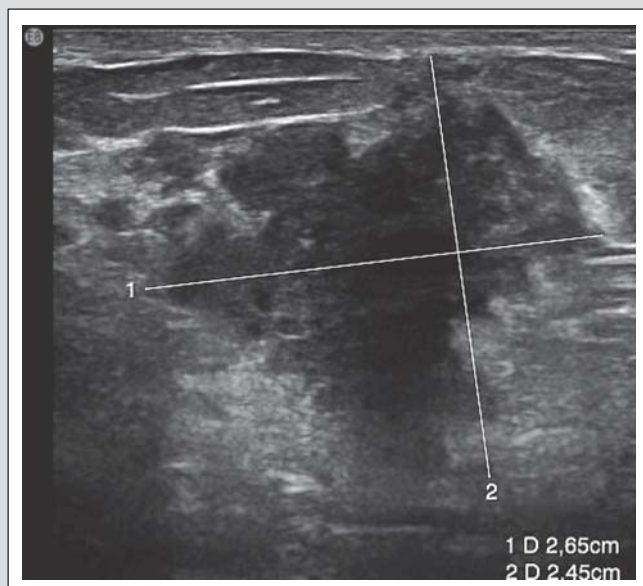


Abbildung 1a: Sonographischer Ausgangsbefund des Tumors

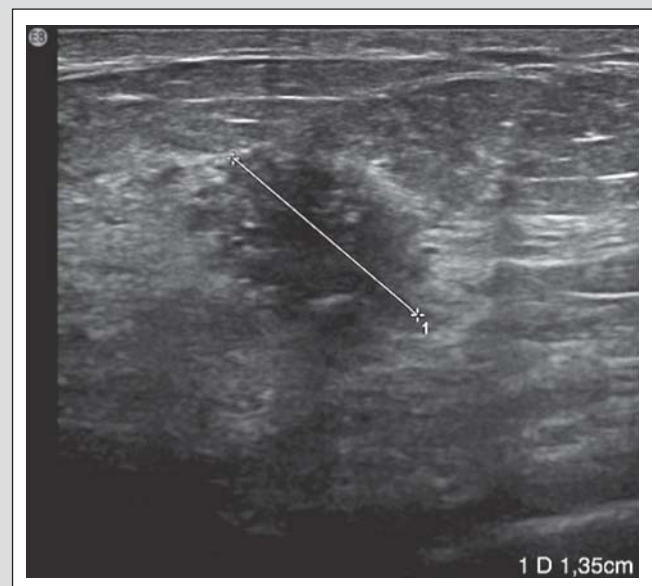


Abbildung 1b: Deutlich sichtbare Größenreduktion bereits nach 2 Zyklen Chemotherapie

■ Brustgesundheitszentrum – Chirurgie

U. Schmidbauer

Die Operation fand nach 7 Zyklen neoadjuvanter Chemotherapie und knapp 5 Monate nach der Geburt eines gesunden Knabens statt. Ziel der am 19. November 2011 durchge-



Abbildung 2: Postoperativ zeigt sich auch ohne plastischen Eingriff eine weitgehend symmetrische Brust, durch den seitlichen Zugang ist auch keine Narbe sichtbar.

fürten Operation war die brusterhaltende Operation mit radikaler axillärer Lymphadenektomie. Die Läsion im oberen äußeren Quadranten wurde nach Diagnosestellung zentral mit einer Ringmarkierung versehen, um im Fall eines guten Ansprechens auf die präoperative Therapie das betroffene Areal bestmöglich eingrenzen zu können. Diese Ringmarkierung wurde dann präoperativ mit einem Häkchen sonographisch gezielt markiert.

Das Mammaresektat wurde fadenmarkiert zur paraffinhistologischen Untersuchung eingesandt. Die radikale axilläre Lymphadenektomie erfolgte von einem eigenen Zugang, die axillären Lymphknoten waren intraoperativ deutlich vergrößert, waren letztlich jedoch ohne größere Schwierigkeiten zu reseziieren. Die Histologie des definitiven Operationspräparates zeigte ein durch die neoadjuvante Chemotherapie regressiv verändertes Mammakarzinomgewebe ohne vitale Tumorzellen mit 22 tumorfreien axillären Lymphknoten, einem Regressionsgrad 4 nach Sinn entsprechend. Nach einem postoperativ unkompliziertem Verlauf und einer guten Wundheilung gestaltete sich auch das kosmetische Ergebnis sehr zufriedenstellend (Abb. 2).

■ Institut für Pathologie

O. Braun

Die im Mai 2011 durchgeführte Stanzbiopsie des in der linken Mamma befindlichen Tumors erbrachte ein invasiv duktales Mammakarzinom vor einem geringfügig ausgeprägten desmoplastischem Stroma mit einer minimalen tubulären Differenzierung und einer mittelgradigen nukleären

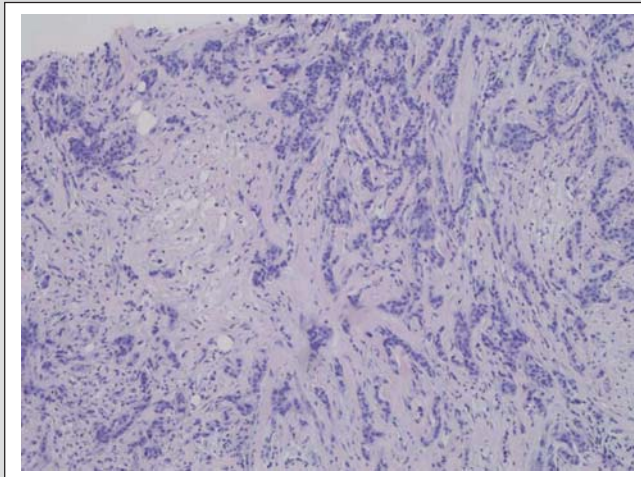


Abbildung 3a: Invasiv duktales Mammakarzinom zum Zeitpunkt der Diagnose

Anaplasie, die mitotische Aktivität war eher gering (Abb. 3a). Im Vergleich dazu zeigt die Abbildung 3b das durch insgesamt sieben Zyklen präoperativer antineoplastischer Therapie vollständig devitalisierte Tumorgewebe. Tumorzellen und Stroma sind zur Gänze durch Bindegewebe ersetzt. Diese entspricht einer kompletten pathologischen Remission, gleichbedeutend einem Regressionsgrad 4 nach Sinn.

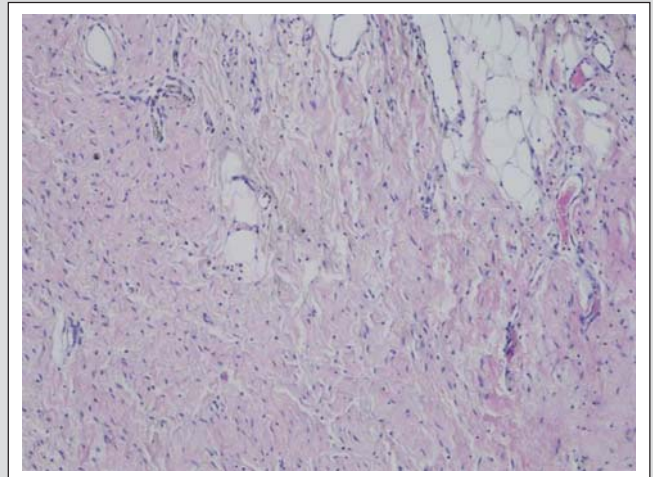


Abbildung 3b: Devitales Gewebe nach präoperativer Chemoimmuntherapie

■ Abteilung für Strahlentherapie

T. Knocke

Nach brusterhaltender Operation ist eine adjuvante Strahlentherapie unabhängig von der Art medikamentösen Vorbehandlung indiziert. Die postoperative Strahlentherapie der Brust kann ohne Einschränkungen unter laufender Herceptin-Gabe durchgeführt werden. Voraussetzung ist jedoch das Abstillen und Abwarten bis zur Normalisierung des Brust-

volumens, was aber ohnehin nach der Entbindung erfolgte. Die Therapie wurde dann auch zeitgerecht nach initialer, CT-gestützter 3D-Bestrahlungsplanung durchgeführt. Dabei wurden, wie üblich, 25×2 Gy im Bereich der gesamten Brust unter Einschluss eines simultan integrierten Boosts mit weiteren $25 \times 0,3$ Gy durchgeführt. Lokale Nebenwirkungen im üblichen Ausmaß haben sich innerhalb von 8 Wochen nach der Therapie vollständig zurückgebildet.

■ Abteilung für klinische Psychologie und Psychotherapie

B. Hadatsch

Eine Mitarbeiterin der Abteilung für Klinische Psychologie und Psychotherapie lernte die Patientin und deren Gatten anlässlich des Diagnoseaufklärungsgesprächs kennen, zu dem Erstere von Anfang an beigezogen wurde. Das Gespräch der Psychotherapeutin mit der Patientin drehte sich vor allem um das Thema des Umgangs mit der Krebsdiagnose gegenüber ihren beiden Kinder im Kindergartenalter und dem übrigen sozialen Umfeld. Für die Patientin und deren Gatten stellte sich vor allem die Frage, wie offen sie die Krebsdiagnose kommunizieren möchten, bei gleichzeitigem Anliegen, dass Krebs nicht dauernd Thema sein sollte. Klar war, dass für die Kinder durch eine offene und

ehrliche Kommunikation größtmögliche Sicherheit und Berechenbarkeit hergestellt werden sollte.

Der Patientin und ihrem Angehörigen wurde psychologische/ psychotherapeutische Unterstützung angeboten, die sie bei Bedarf in Anspruch nehmen wollten. In der Folge kam es anlässlich der tagesstationären Aufenthalte zu einigen wenigen Kurzkontakten.

Den Verlauf dieser Patientengeschichte reflektierend, wäre in Zukunft in ähnlich gelagerten Situationen ein besonderes Augenmerk auf die arbeitsrechtlichen Aspekte zu richten. Die Patientin musste aufgrund fehlender diesbezüglicher Informationen finanzielle Nachteile in Kauf nehmen.

Bewundernswert war die Fähigkeit der Patientin und deren Gatten, sich aktiv mit der Situation auseinanderzusetzen.

■ Der weitere Verlauf – medizinische Onkologie

A. Kafka, L. Vormittag, L. Rössler, L. Öhler

Als adjuvante Therapie erhielt die Patientin 52 Wochen lang Trastuzumab in dreiwöchentlichen Abständen, diese Behandlung wurde erwartungsgemäß nebenwirkungsfrei tole-

riert. Die Entwicklung des Kindes verläuft nach der komplikationslosen Entbindung völlig unauffällig. Mittlerweile hat sich die Patientin von den Folgen der doch langwierigen und einschneidenden Therapie erholt und kann ihr Leben uneingeschränkt weiterführen. Durch das Erreichen einer kompletten pathologischen Remission ist von einer sehr guten Prognose im Sinne eines geringen Rückfallrisikos auszugehen.

Literatur:

1. Urlesberger B. Med Uni Graz, Vortrag „Kurzzeitfolgen der Sectioentbindung“, April 2012.
2. Helmer H, Husslein P. Physiologie und Pathologie der Myometriumkontraktivität und Wehenbeginn. In: Schneider, Husslein, Schneider (Hrsg). Die Geburtshilfe, 4. Auflage, Springer Verlag, 2011.
3. Amant F, Deckers S, Van Calsteren K, et al. Breast cancer in pregnancy: recommendations of an international consensus meeting. Eur J Cancer 2012; 46: 3158.
4. Hamilton A, Hortobagyi G. Chemotherapy: what progress in the last 5 years. J Clin Oncol 2005; 23: 1760–75.
5. Liedtke C, Mazouni C, Hess KR et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple neg. breast cancer. JCO 2008; 26: 1276–8.
6. Amant F, Deckers S, Van Calsteren K, et al. Breast cancer in pregnancy: recommendations of an international consensus meeting. Eur J Cancer 2012; 46: 3158.
7. Aebi S, Loibl S. Breast cancer during pregnancy: medical therapy and prognosis. Recent Results Cancer Res 2008; 178: 45–55.

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.ohler@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 Faidrucker 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.

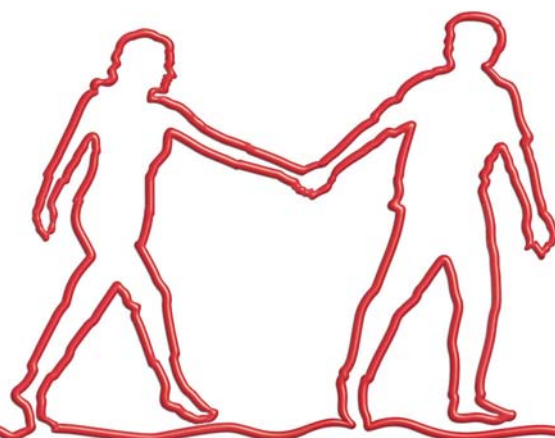
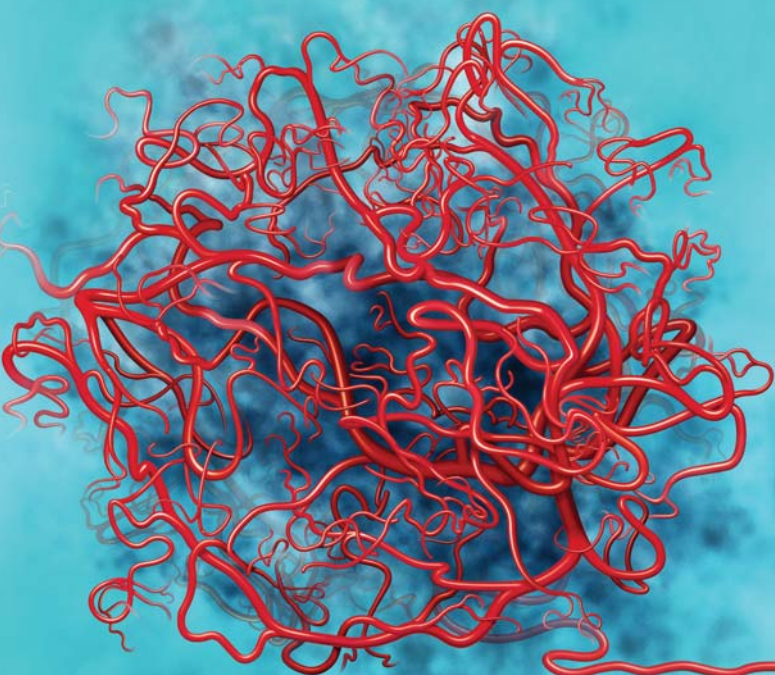
in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benützt werden dürfen.

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.

Angiogenese hemmen



Zulassungserweiterung beim mCRC:

Avastin® ist in der Behandlung
des mCRC über die ersten beiden
Therapielinien zugelassen.*



Treatment in Multiple Lines