

TUMORBOARD

Onkologie aus multidisziplinärer Sicht

Zeitschrift für Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Erkrankungen

FALLBERICHTE

Rheumatoide Arthritis und seltene Tumormanifestation – auf Umwegen zur Remission

C. Schwabl, M. Gaugg, Ch. Beham-Schmid, S. Celedin, B. Liegl-Atzwanger, S. Matschnig, W. Raunik, H. Weiss, H. J. Neumann

Submukosaler Tumor (SMT) des Rektums – Ein Fallbericht aus dem Tumorboard

J. Zacherl, N. Hölbling, S. Albinni, T. Brodowicz, W. Dolak, T. Bader, F. Wrba

Metastasiertes Mammakarzinom in der Schwangerschaft mit fulminantem Verlauf – Ein Fallbericht

K. Mayer-Pickel, C. Benedicic, G. Pristauz, U. Lang, K. Tamussino, E. Petru

Metaplastisches Mammakarzinom – ein Fallbericht und Review der aktuellen Literatur

B. Schmied, R. Reitsamer, E. Gschwandtner, A. Farmini, T. Fischer, C. Kronberger, F. Peintinger

Metastasiertes Magenkarzinom in der Schwangerschaft – ein Fallbericht

K. Mayer-Pickel, C. Benedicic, U. Lang, K. Tamussino, E. Petru

Tumorboards stellen sich vor: Neuroonkologisches Tumorboard

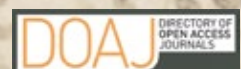
St. Oberndorfer



www.kup.at/tumorboard

Indexed in EMBASE/Scopus/Excerpta Medica

Member of the



Treatment in multiple lines¹



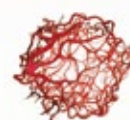
strategisch Leben verlängern²
strategisch Lebensqualität erhalten³



¹ Avastin® ist in der Behandlung des mCRC über die ersten beiden Therapielinien zugelassen (lt. Avastin® Fachinformation).

² Bennouna J et al., Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomized phase 3 trial. Lancet Oncol 2012; e-publ:2012/11/16; doi: 10.1016/S1470-2045(12)70477-1.

³ Kabbinnar FF et al. Health-related quality of life impact of bevacizumab when combined with irinotecan, 5-fluorouracil, and leucovorin or 5-fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. The Oncologist 2008;13:1021–1029.



AVASTIN®
bevacizumab

Inhalt

Editorial	4
L. Öhler	
FALLBERICHTE	
Rheumatoide Arthritis und seltene Tumormanifestation – auf Umwegen zur Remission	5
C. Schwabl, M. Gaugg, Ch. Beham-Schmid, S. Celedin, B. Liegl-Atzwanger, S. Matschnig, W. Raunik, H. Weiss, H. J. Neumann	
Submukosaler Tumor (SMT) des Rektums – Ein Fallbericht aus dem Tumorboard	10
J. Zacherl, N. Hölbling, S. Albinni, T. Brodowicz, W. Dolak, T. Bader, F. Wrba	
Metastasiertes Mammakarzinom in der Schwangerschaft mit fulminantem Verlauf – Ein Fallbericht	13
K. Mayer-Pickel, C. Benedicic, G. Pristauz, U. Lang, K. Tamussino, E. Petru	
Metaplastisches Mammakarzinom – ein Fallbericht und Review der aktuellen Literatur	16
B. Schmied, R. Reitsamer, E. Gschwandtner, A. Farmini, T. Fischer, C. Kronberger, F. Peintinger	
Metastasiertes Magenkarzinom in der Schwangerschaft – ein Fallbericht	19
K. Mayer-Pickel, C. Benedicic, U. Lang, K. Tamussino, E. Petru	
Tumorboards stellen sich vor: Neuroonkologisches Tumorboard	21
St. Oberndorfer	
Impressum	4
Titelbild: Abb.1 aus Oberndorfer St., S. 21	

Herausgeber:

L. Öhler, Wien

Editorial Board 2014:

R. Bartsch, Wien
W. Eisterer, Innsbruck
A. Galid, Wien
B. Hadatsch, Wien
K. Kaserer, Wien

Th. Knocke-Abulesz, Wien
M. R. Müller, Wien
St. Oberndorfer, St. Pölten
A. Ponholzer, Wien
M. Preusser, Wien

F. Trautinger, St. Pölten
W. Schima, Wien
A. Stift, Wien
G. Webersinke, Linz

Wissenschaftlicher Beirat:

Wien:
Ch. Zielinski
R. Pötter
M. Gnant

Graz:
H. Samonigg
K. Kapp
H.-J. Mischinger

Innsbruck:
G. Gastl
P. Lukas
J. Pratschke

Salzburg:
R. Greil
Ch. Pirich

F. Sedlmayer
D. Öfner



Editorial

Die Behandlung von an Krebs erkrankten Menschen hat sich in den von mir gut überblickbaren, weil persönlich erlebten, zwanzig Jahren ganz massiv geändert. Und das Schöne an diesen zwanzig Jahren ist, dass es für an Krebs erkrankte Menschen gute Jahre waren – weil sie gut genützt wurden. In den frühen neunziger Jahren war das therapeutische Armamentarium sehr begrenzt. Konnte die damals noch in ihrer Möglichkeit sehr begrenzte Chirurgie den Betroffenen keine Resektion im Gesunden verheißen, war die den Patienten verbleibende Zeit zumeist eine sehr bescheidene. Die adjuvante Chemotherapie war nur für ein vergleichbar kleines Spektrum an Entitäten etabliert, ähnliches gilt für die postoperative Bestrahlung. Diese Therapien wurden in unterschiedlichen Ländern sehr heterogen gehandhabt, wissenschaftlich etabliert oder durch Leitlinien gestützt war nur wenig. Einen noch größeren Wildwuchs gab es im Bereich der palliativen Therapien.

Dieses Bild hat sich nun in den vergangenen zehn Jahren zu einem erfreulichen Besseren gewandelt. Jeder onkologisch tätige Arzt hat Zugriff zu den Empfehlungen der großen europäischen oder nordamerikanischen Fachgesellschaften, bei größeren Abweichungen von diesen Richtlinien muss man gewärtig sein, sich dafür rechtfertigen zu müssen. Und die wohl wichtigste Errungenschaft, um die Qualität in Diagnose und Therapie onkologischer Erkrankungen zu erhalten und weiter zu entwickeln, sind die Tumorboards, in denen jeder Mensch mit einer onkologischen Erkrankung zumindest einmal vorgestellt sein muss. Und zumindest lesend an einem Board teilzunehmen, lade ich Sie nun wieder herzlich ein.

Ihr

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

Impressum

Herausgeber/Chefredaktion:

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

Medieninhaber, Verleger, Anzeigen, Vertrieb:

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

Layout: Krause & Pachernegg GmbH,
Dr. Th. Haunold, H. Manz

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

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

Erscheinungsweise: 4x im Jahr

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

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

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in

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

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

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

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

Rheumatoide Arthritis und seltene Tumormanifestation – auf Umwegen zur Remission

C. Schwabl¹, M. Gaugg¹, Ch. Beham-Schmid², S. Celedin³, B. Liegl-Atzwanger², S. Matschnig⁴, W. Raunik⁵, H. Weiss⁶, H. J. Neumann¹

■ Fallbericht, 1. Teil

Eine 1941 geborene, weibliche Patientin, wurde erstmalig 08/2002 bei bereits 1970 diagnostizierter Rheumatoider Arthritis in unserer Rheumaambulanz vorstellig. In der Vorgeschichte Therapien mit Gold, Sulfasalazin (SSZ), Hydroxychloroquin, Methotrexat (MTX) sowie Leflunomid (LEF). Zum Zeitpunkt des Erstkontaktes zeigte sich die Patientin in etwas reduziertem Allgemein- und Ernährungszustand bei unzureichend kontrollierter Krankheitsaktivität unter Etanercept- (ETN-) Therapie. Sie präsentierte sich mit 9 geschwollenen und 5 druckdolenten Gelenken, auf einer Visual analogue scale (VAS) zur subjektiven Einschätzung der Krankheitsaktivität wurden 55 von 100 mm angegeben, die Serumchemie ergab unter anderem ein C-reaktives Protein (CRP) von 10,1 mg/dl.

Nikotin- sowie Alkoholanamnese waren negativ, abgesehen von Polyarthrose, Osteopenie und Cholezystolithiasis waren keine wesentlichen Vorerkrankungen zu erwähnen; in der Familienanamnese waren väterlicherseits ein Pankreaskarzinom sowie mütterlicherseits ein Tumor in der Wirbelsäule unklarer Entität bekannt.

In weiterer Folge wurden zunächst Kombinationstherapien mit ETN/LEF, ETN/MTX sowie ETN/SSZ etabliert, nach kurzer Therapiedauer traten jedoch jeweils gastrointestinale Nebenwirkungen sowie unter LEF zusätzlich eine geringgradige Transaminasenerhöhung auf, sodass schließlich 02/2003 eine Therapieumstellung auf Infliximab (INF) erfolgte.

06/2003 erfolgte beim niedergelassenen Dermatologen die operative Exstirpation eines Tumors am rechten Oberarm; dieser war der Patientin bereits schon lange bekannt und klinisch palpatorisch nicht suspekt; jedoch wurde subjektiv Größenzunahme angegeben. Die histologische Aufarbeitung des Gewebes ergab die Diagnose eines niedrig malignen mesenchymalen Tumors, zunächst wurde von Seiten des Pathologen der Verdacht auf ein schwer klassifizierbares, am ehesten malignes fibröses Histiozytom geäußert. Nach Revision und Referenzbefundung der histologischen Schnitte wurde das Malignom als unklassifizierbares pleomorphes Sarkom (UPS) gewertet. Bei fehlenden Hinweisen auf Metastasierung erfolgten eine Nachresektion 08/03 sowie die postoperative Radiotherapie bis 12/03.

■ Pathologie

Sarkome stellen eine heterogene Gruppe seltener maligner mesenchymaler Tumoren dar. Ihr Spektrum ist sehr breit, lt. WHO-Klassifikation nimmt allein die Gruppe der Weichteilsarkome mehr als 50 Subtypen ein, welche nach histomorphologischem sowie immunhistochemischem Erscheinungsbild und unter Einbezug neuer molekularer diagnostischer Methoden klassifiziert werden.

Das maligne fibröse Histiozytom (MFH) wurde erstmals in den frühen 1960er-Jahren beschrieben und umfasste in der Prä-Immunhistochemie-Ära die Mehrzahl der niedrig differenzierten Sarkome, welche nicht genauer klassifiziert werden konnten. Heute wird der Begriff MFH als Misnomer angesehen und nicht mehr verwendet (Rev. in [1]). In der Vergangenheit wurde auch die Gruppe der unklassifizierbaren pleomorphen Sarkome, welche lange den häufigsten Sarkomtyp darstellten, zu den malignen fibrösen Histiozytomen gezählt [2]. Heute können viele der ursprünglich als MFH klassifizierten Sarkome mit Hilfe der Immunhistochemie

und neuer molekularer Methoden neu klassifiziert werden. Der Terminus UPS wird heute für jene seltenen pleomorphen Sarkome verwendet, bei welchen keine Differenzierungsrichtung mehr nachgewiesen werden kann (Rev. in [3]). Auch bei unserer Patientin zeigte die Histologie des klinisch insuspekten Weichteiltumors undifferenziertes pleomorphes Tumorgewebe, bestehend aus großen pleomorphen Tumorzellen mit atypischen Mitosen (siehe Abb. 1). Trotz Einsatz immunhistochemischer Sonderfärbungen mit Antikörpern gegen Pan-CK, SMA, Desmin, Caldesmon, S100, Melan A und HMB45 zeigte sich keine spezifische positive Reaktion. Lediglich einzelne Tumorzellen exprimierten CD34. Eine Gesamtentfernung des Tumors wurde empfohlen und durchgeführt.

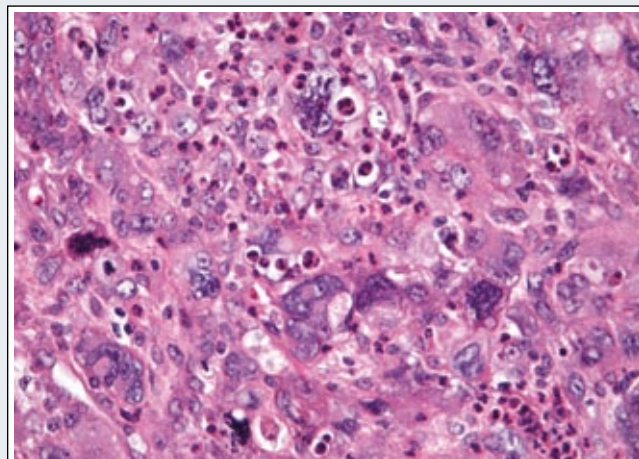


Abbildung 1: Pleomorphes Sarkom, not otherwise specified, G3; 06/2003

Aus der ¹Abteilung für Innere Medizin, Elisabethinenkrankenhaus Klagenfurt GmbH, ²Institut für Pathologie der Medizinischen Universität Graz, ³Magnetresonananz und Computertomographie Betriebs GesmbH Klagenfurt, ⁴Abteilung für Nuklearmedizin und Endokrinologie, PET/CT Zentrum, und ⁵Klinikinstitut für Strahlentherapie und Radioonkologie, Klinikum Klagenfurt am Wörthersee, ⁶Abteilung für Radiologie, Elisabethinenkrankenhaus Klagenfurt GmbH

Korrespondenzadresse: Ass. Dr. Claudia Schwabl, Abteilung für Innere Medizin, Elisabethinenkrankenhaus Klagenfurt GmbH, Völkermarkter Straße 15–19, A-9020 Klagenfurt, E-mail: claudia.schwabl@ekh.at

■ Strahlentherapie

Bei zunächst vermeintlich gutartigem Weichteiltumor im rechten Oberarm, jedoch histologisch vorliegendem unklassifizierbarem pleomorphem Sarkom wurde uns die Patientin nach großzügiger chirurgischer Nachresektion vorgestellt. Eine Bestrahlungsserie wurde 10/2003 begonnen, wobei das Operationsgebiet nach 3D-Planung in 1,8-Gy-ED-Schritten

bis 59,4 Gy umhüllend bestrahlt wurde. Im Wesentlichen wurde die Radiatio gut toleriert, gegen Ende der Therapie kam es jedoch zu einer deutlichen Hautreaktion, welche sich durch entsprechende Lokalthherapie rasch besserte. Adjuvante Strahlentherapie spielt bei Weichteilsarkomen nach erfolgter kompletter chirurgischer Resektion eine wichtige Rolle in der Lokalkontrolle, das Gesamtüberleben wird jedoch davon nicht wesentlich beeinflusst [4].

■ Radiologie

Die Magnetresonanztomografie (MRT) hat sich über die Jahre als wichtigste Untersuchung zur Bestätigung eines suspektierten Weichteiltumors und häufig auch zur Beurteilung der Ausdehnung und der weiteren Charakterisierung des Tumors etabliert. Oft lässt sich bereits eine ungefähre histologische Zuordnung anhand von MRT-morphologischen Kriterien vorhersagen [5]. Im Rahmen der Staging-Untersuchungen waren in der Computertomografie des Thorax keine suspekten intrapulmonalen Rundherde oder

path. vergrößerten Lymphknoten darstellbar, auch in der CT des Abdomens zeigten sich keine Hinweise auf Filiae. Da in der MRT eine auffällige Kaliberschwankung der Vena axillaris zu finden war, wurde eine Sonografie der Axilla und Dopplersonografie der Vv. axillares bds. durchgeführt. Man fand im Bereich der Axillae zwei reaktiv veränderte Lymphknoten ohne Hinweis auf Lymphknotenbefall durch einen bösartigen Tumor. In der MRT des Oberarmes und der Schulter rechts konnte ein Tumorrest nicht nachgewiesen werden, ebenso wenig bestand ein Hinweis für regionale Absiedelungen.

■ Onkologie

Meist fallen Weichteilsarkome als schmerzlose, an Größe zunehmende Schwellungen auf, häufig an den Extremitäten lokalisiert. Oft kommt die Diagnose eines Sarkoms unerwartet; nachdem sich die klinische Unterscheidung von z. B. Lipomen als sehr schwierig erweist und zudem benigne Weichteiltumoren um ein Vielfaches häufiger als Sarkome auftreten, kann die Entscheidung bezüglich des weiteren Procedere schwer fallen. Die Diagnosestellung erfolgt oft verzögert, dennoch liegen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose selten Fernmetastasen (meist in der Lunge lokalisiert) vor, Lymphknotenmetastasen finden sich selten. Eine Analyse von 140 Patienten mit undifferenziertem pleomorphem Sarkom der Extremitäten ergab eine 5-Jahres-Überlebensrate von 72 % [4], bei all diesen Patienten wurde eine großzügige Resektion durchgeführt, fast alle dieser Patienten erhiel-

ten weiter eine adjuvante Radiatio, nur in Einzelfällen wurde auch eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt.

Auch bei unserer Patientin lieferte die auswärtige Exzision eines primär klinisch insuspekten Knotens eine überraschende Diagnose. Die durchgeführten Staging-Untersuchungen zeigten keine Hinweise auf Metastasen. Die chirurgische Resektion und multimodale Therapie stellt die einzige Therapiestrategie für Weichteilsarkome dar, welche eine Heilungschance gewährleistet. Jede solide Läsion an einer Extremität, welche länger als 4 Wochen bestehen bleibt, bedarf weiterer diagnostischer Evaluierung vor Exstirpation. Grundsätzlich ist eine entsprechende präoperative Bildgebung und gegebenenfalls auch bereits präoperative histologische Abklärung indiziert. Dies gilt insbesondere bei Auftreten von Schmerzen, einer Größe von mehr als 5 cm bzw. stetiger Größenzunahme oder a priori bestehender Infiltration tieferer Schichten.

■ Fallbericht, 2. Teil

In der Folge wurden bei anhaltender entzündlicher Aktivität seitens der Grunderkrankung Therapien mit Anakinra, als auch erneut INF etabliert. Bei unzureichendem Ansprechen erfolgte 05/2004 die Therapieumstellung auf Adalimumab (ADA), zunächst als Versuch einer Kombination mit MTX, später kurz mit Azathioprin. Bei erneuter Unverträglichkeit wurde schließlich ADA als Monotherapie fortgesetzt, worauf die Patientin gut ansprach (05/2006: keine geschwollenen, keine druckdolenten Gelenke, Health Assessment Questionnaire (HAQ) 1,25, Blutsenkungsgeschwindigkeit 24 mm/1 h, Disease Activity Score 28 (DAS28): 2,64).

04/2010 zeigte sich im Rahmen einer Nachsorgeuntersuchung MRT-morphologisch im Bereich der rechten Schulter ein lokaler Gelenkserguss sowie an dessen antero-kranialem Rand eine vom Aspekt her solide, Kontrastmittel aufnehmende Formation. Der Verdacht auf ein Sarkom-Rezidiv stand im Raum, jedoch war auch ein Zusammenhang mit der bekannten Rheumatoiden Arthritis möglich, sodass vorerst ein PET-CT veranlasst wurde; hier kam rechts paravertebral eine FDG-positive Läsion zur Darstellung, suspekt auf einen hypermetabolen Weichteiltumor im Rahmen des Sarkoms.

Nuklearmedizin / Radiologie

Das durchgeführte FDG-PET-CT (Abb. 2) ergab rechts paravertebral eine FDG-positive Läsion, beginnend an der Aortenbifurkation und dorsal des M. psoas rechts sowie dorsal der A. iliaca communis rechts und danach dorsal der A. iliaca interna rechts bis auf Höhe von S5 paravertebral ins kleine Becken reichend – suspekt auf einen mäßig hypermetabolen Weichteiltumor. Eine MRT bestätigt und ergänzt den Befund (siehe Abb. 3).

Im rechten Schultergelenk zeigten sich in erster Linie ausgeprägte degenerativ-arthrotische Veränderungen, wenn auch ein Sarkom-Rezidiv der rechten Schulter nicht mit Sicherheit auszuschließen war. Nach Zusammenschau der Befunde mit der Klinik war hier jedoch eine Synovitis im Rahmen der Sekundärarthrose bzw. rheumatologischen Grunderkrankung weit wahrscheinlicher.

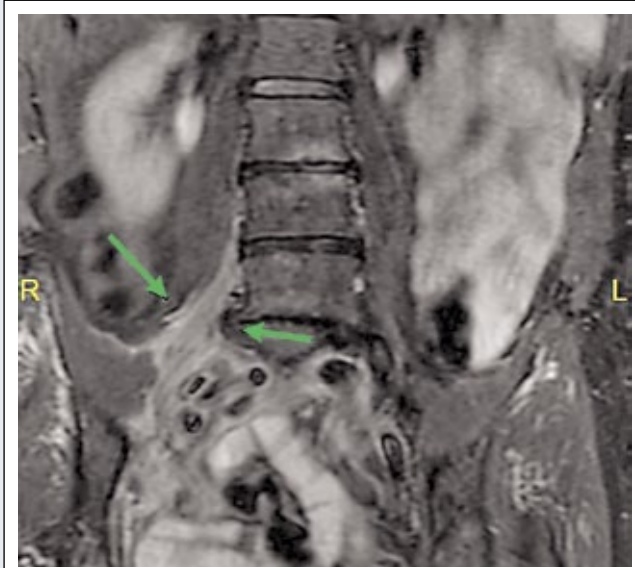


Abbildung 3: Magnetresonanztomografie der Läsion (05/2010). Coronare STIR. Diffus infiltrierende Weichteilformation perineurovaskulär.

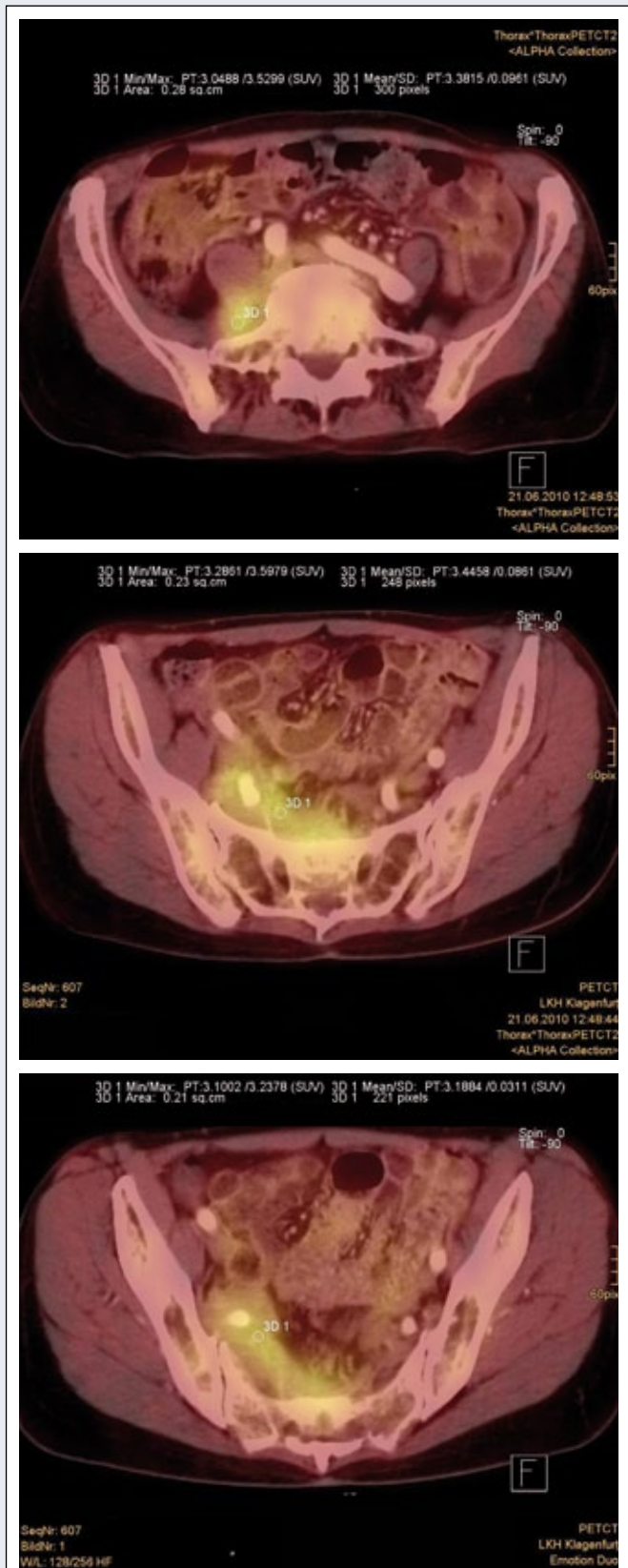


Abbildung 2: Fusions-FDG-PET-CT (06/2010): Rechts paravertebral beginnend an der Aortenbifurkation bis prävertebral von S5 mäßig FDG-positive Läsion – suspekt auf einen Weichteiltumor.

■ Pathologie

Im HE-gefärbten Biopsat (Abb. 4 a–d) zeigte sich herdförmig sklerosiertes, dicht lymphatisch infiltriertes Gewebe. Bei den infiltrierenden lymphatischen Zellen dominierten kleine Lymphozyten mit gebuchteten und gekerbten Kernen und grobscholliger Chromatinstruktur. Diffus untermischt fanden sich Blasten mit runden Kernen, hellem Chromatin und mehreren, oft randständig gelegenen Nukleolen, wobei der Blastenanteil mehr als 5, aber weniger als 15/HPF betrug.

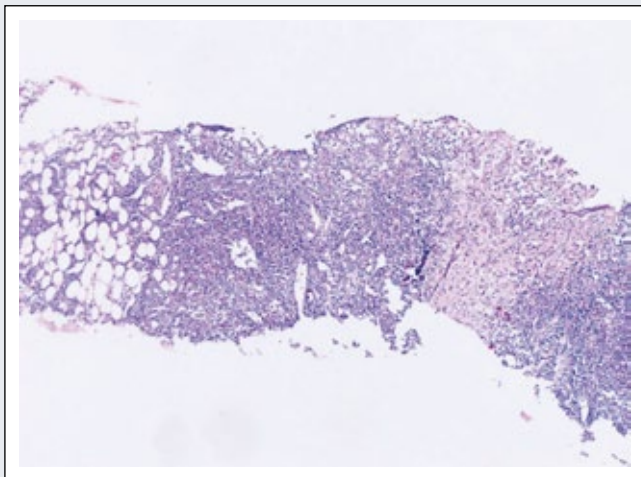


Abbildung 4a: Biopsie (aus M. iliacus) mit Sklerosierung und dichter lymphatischer Infiltration. HE-Färbung, x 25.

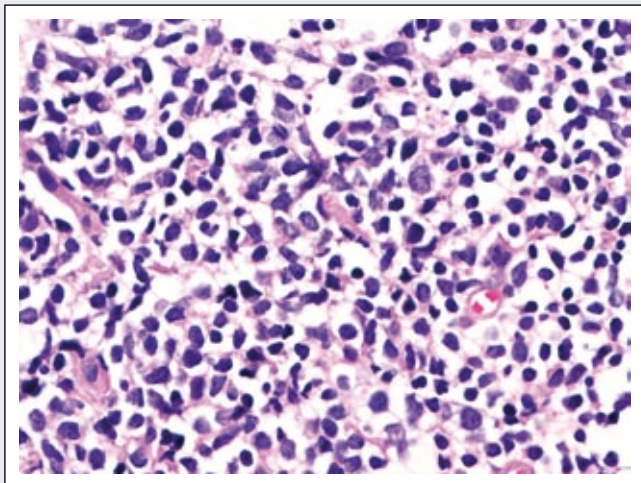


Abbildung 4b: Bei starker Vergrößerung besteht das lymphatische Infiltrat aus kleinen Lymphozyten mit gebuchteten und gekerbten Kernen sowie untermischten Blasten. HE, x 600

Immunhistochemisch zeigte sich eine Reaktivität der infiltrierenden Zellen mit Antikörpern gegen CD10, CD20, Bcl-6, und Bcl-2 mit einer Proliferationsfraktion (MIB1) von 10–15 %. Untermischt waren follikuläre dendritische Retikulumzellen (CD21, CD23). Das morphologische Bild und die Ergebnisse der immunhistochemischen Untersuchungen entsprachen einer Infiltration durch Follikuläres Lymphom, Grad 2.

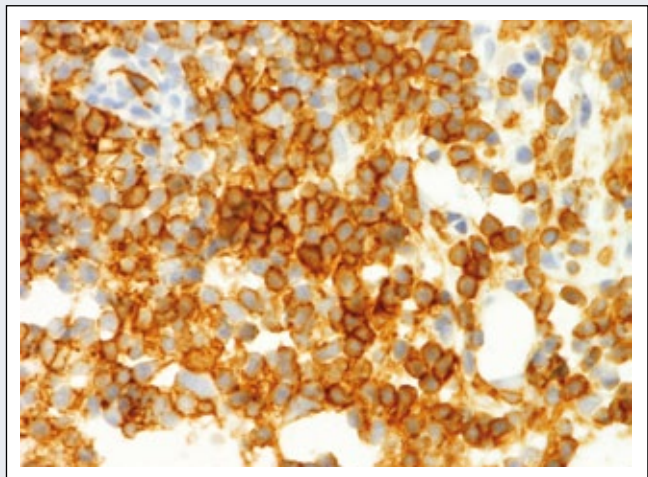


Abbildung 4c: Starke Reaktivität der infiltrierenden Zellen mit CD20. x 600.

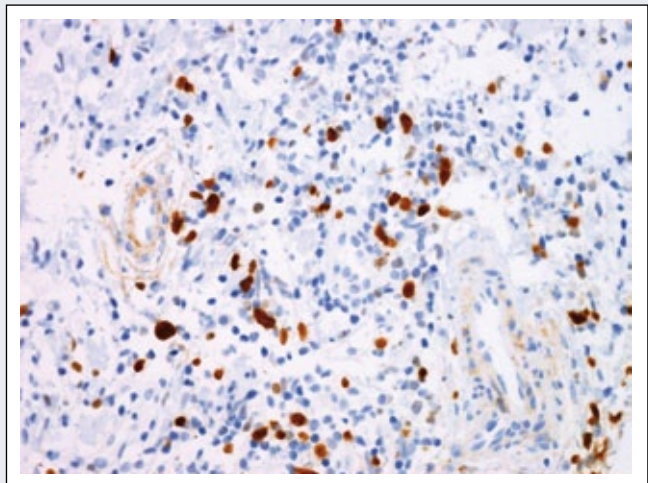


Abbildung 4d: Relativ niedrige Proliferationsfraktion mit typischem Verteilungsmuster. MIB1 x 600

■ Onkologie

Nach Biopsie der Läsion im Bereich des Musculus iliacus rechts wurde in Zusammenschau mit der morphometabolischen Diagnostik ein follikuläres Lymphom II°, klinisches Stadium IIA, FLIPI (Follicular Lymphoma International Prognostic Index) low-risk, diagnostiziert. Eine Knochenmarksinfiltration konnte mittels Jamshidi-Biopsie ausgeschlossen werden, weiters zeigten sich im durchgeführten PET-CT keine weiteren betroffenen Lymphknoten. In Anbetracht des frühen Stadiums, der Low-risk-Situation sowie der gleichzeitig

vorliegenden rheumatologischen Grunderkrankung wurde eine Therapie mit dem monoklonalen Antikörper Rituximab eingeleitet. Nach den ersten vier Zyklen (in wöchentlichem Abstand in einer Dosierung von 375 mg/m²) folgte eine Erhaltungstherapie mit Rituximab alle zwei Monate i. v. Für den Fall eines unzureichenden Ansprechens wurde die Möglichkeit einer Therapieintensivierung mittels kombinierter Chemoimmuntherapie bzw. eventuell auch lokaler Bestrahlung vorbehalten. Die Patientin sprach ausgezeichnet auf die Therapie an, im letzten PET-CT 06/2012 liegt nun eine komplette morphometabolische Remission vor.

■ Rheumatologie

Die aus onkologischer Indikation eingeleitete Rituximab-Therapie zeigte auch in Bezug auf die RA ein ausgezeichnetes Ansprechen. Bei der letzten Vorstellung in der Rheumaambulanz 06/2012 zeigten sich keine geschwollenen Gelenke und keine druckdolenten Gelenke bei einem CRP von 0,2 mg/dl – es bestand klinische Remission.

Biologika stellen in der Rheumatologie die wohl beachtlichste therapeutische Neuerung der letzten Jahre bei hoher Wirksamkeit und Sicherheit dar. Immer wieder gab es Befürchtungen, dass die Verwendung von Biologika bei Patienten mit RA das Risiko für die Entstehung von Malignomen erhöhen könnte. Eine rezente Meta-Analyse [6] beschäftigte sich mit dieser Frage und analysierte 63 randomisierte Studien, welche bis 07/2012 die Sicherheit von Biologika bei RA-Patienten, verglichen mit Placebo oder traditionellen DMARDs, über einen Beobachtungszeitraum von zumindest zwei Jahren erhoben hatten. Insgesamt wurden 29423 Patienten analysiert. 211 Patienten entwickelten ein Malignom, davon 118 einen soliden Tumor, 48 Karzinome der Haut, 14 Lymphome, 5 hämatologische Malignome und 26 nicht weiter spezifizierte Malignome. Es konnte kein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für eine Malignomentwicklung unter Biologikatherapie beobachtet werden.

Eine andere Studie versuchte ebenso einen möglichen Zusammenhang zwischen TNF α -Blocker-Therapie, MTX, und dem Lymphomrisiko bei Patienten mit RA zu ermitteln [7]. Dazu wurden 19591 Patienten mit RA über 89710 Patientenjahre untersucht, davon erhielten 10815 Patienten eine TNF α -Blockade. Auch hier konnte kein Hinweis für eine erhöhte Lymphominzidenz unter TNF α -Blocker-Therapie verzeichnet werden. Eine weitere Analyse verwendete Daten

des deutschen Biologika-Registers RABBIT, welches eine landesweite prospektive Kohortenstudie darstellt, um das Inzidenz- sowie Rezidivrisiko von Malignomen bei RA-Patienten unter Biologikatherapie verglichen mit konventioneller DMARD-Therapie zu eruieren [8]. Wiederum konnten keine signifikanten Unterschiede in der gesamten Malignominzidenz bei Patienten mit oder ohne TNF α -Blockade gefunden werden. Bei Patienten mit Malignomen in der Anamnese konnte unter Behandlung mit TNF α -Blockern im Vergleich mit konventionellen DMARDs kein signifikant erhöhtes Risiko für Tumorrezidive detektiert werden. Vor allem bei diesen Patienten sollte auch weiterhin bei der Therapieentscheidung auf eine strenge Indikationsstellung geachtet werden.

Wie ist aber das grundsätzliche Malignomrisiko bei RA-Patienten im Vergleich zur Normalbevölkerung zu beurteilen? Diesbezüglich gilt eine erhöhte Lymphominzidenz als gesichert, welche mit der Schwere der entzündlichen Aktivität von Seiten der rheumatologischen Grunderkrankung korreliert. Laut einer älteren Metaanalyse von Smitten et al. scheinen Patienten mit RA ein höheres Risiko zu haben, ein Lymphom oder ein Bronchialkarzinom zu entwickeln, bei möglicherweise niedrigerem Risiko für kolorektale Karzinome oder Mammakarzinome im Vergleich mit der Normalbevölkerung [9]. Eine andere Arbeit aus dem Jahr 2010, welche Daten aus dem Schwedischen Krebsregister sowie Früharthritis-Register analysierte, kam zu dem Ergebnis, dass innerhalb der ersten zehn Jahre nach Diagnosestellung einer RA das Risiko, ein Lymphom zu entwickeln, anstieg. Für andere Malignome konnte dies nicht beobachtet werden. Umgekehrt ist bei positiver Malignomanamnese das Risiko für die Entwicklung einer RA beim selben Patienten nicht erhöht [10]. Mittlerweile scheint gesichert, dass bei RA-Patienten die Krankheitsaktivität, und nicht die Therapie, das Lymphomrisiko erhöht.

■ Zusammenfassung

Fallberichte sowohl über pleomorphe Sarkome als auch über follikuläre Lymphome unter Biologikatherapie sind rar. In unserem Fall sind beide Entitäten innerhalb weniger Jahre bei einer Patientin mit RA aufgetreten. Bezüglich des zunächst klinisch als insuspekt gewerteten pleomorphen Sarkoms be-

findet sich die Patientin nach erfolgter Nachresektion sowie Radiatio in Remission. Die zur Behandlung des follikulären Lymphoms eingeleitete Rituximab-Monotherapie erwies sich als effektiv, hier liegt ebenfalls eine Remission vor. Zusätzlich zeigt sich auch die Rheumatoide Arthritis – bei zuvor langjährig bestehender Krankheitsaktivität – unter Rituximab ausgezeichnet kontrolliert.

Literatur:

1. Fletcher CD, et al. Clinicopathologic Re-Evaluation of 100 Malignant Fibrous Histiocytomas: Prognostic Relevance of Subclassification. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3045–50.
2. Carneiro A, et al. Indistinguishable genomic profiles and shared prognostic markers in undifferentiated pleomorphic sarcoma and leiomyosarcoma: different sides of a single coin? *Lab Invest* 2009; 89: 668–75.
3. Mertens F, et al. Reclassification and subtyping of so-called malignant fibrous

histiocytoma of bone: comparison with cytogenetic features. *Clin Sarcoma Res* 2011; 1:10.

4. Lehnhardt M, et al. MFH revisited: outcome after surgical treatment of undifferentiated pleomorphic or not otherwise specified (NOS) sarcomas of the extremities – an analysis of 140 patients. *Langenbecks Arch Surg* 2009; 394: 313–20.
5. Sundaram M. MR Imaging of Soft Tissue Tumors: An Overview. *Semin Musculoskelet Radiol* 1999; 3: 15–20.

6. Lopez-Olivo MA, et al. Risk of malignancies in patients with Rheumatoid Arthritis treated with biologic therapy: A meta-analysis. *JAMA* 2012; 308: 898–908.

7. Wolfe F, Michaud K. The effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy on the risk of lymphoma in rheumatoid arthritis in 19,562 patients during 89,710 person-years of observation. *Arthr Rheumatism* 2007; 56: 1433–9.

8. Strangfeld A, et al. Risk of incident or recurrent malignancies among patients with

rheumatoid arthritis exposed to biologic therapy in the German biologics register RABBIT. *Arthr Res Ther* 2010; 12: R5.

9. Smitten AL, et al. A meta-analysis of the incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis. *Arthr Res Ther* 2008; 10: R45.

10. Hellgren K, et al. Do Rheumatoid Arthritis and Lymphoma share risk factors? A comparison of Lymphoma and cancer risks before an after diagnosis of Rheumatoid Arthritis. *Arthr Rheumatism* 2010; 62: 1252–8.

Submukosaler Tumor (SMT) des Rektums – Ein Fallbericht aus dem Tumorboard

J. Zacherl¹, N. Hölbling¹, S. Albinni¹, T. Brodowicz⁴, W. Dolak³, T. Bader², F. Wrba⁵

Einführung

Fallbericht eines 72-jährigen polymorbiden Patienten mit einem persistierenden submukosalen Tumor (SMT) des Rektums bei Z. n. partieller Tumorektomie. Die histologische

Erstdiagnose ist ein High-risk-GIST, die Therapie mit Imatinib ist von beeinträchtigenden Nebenwirkungen begleitet. In dieser Situation wird der Patient dem interdisziplinären Tumorboard vorgestellt.

Kasuistik

Ein 72-jähriger männlicher Patient wird mit einer mehrjährigen Vorgeschichte eines SMT des Rektums vorgestellt und zur weiteren Therapie übernommen. Der Patient weist zu diesem Zeitpunkt diverse Begleiterkrankungen auf: Adipositas Grad II, NIDDM, arterielle Hypertonie, COPD Gold II, eine Defäkationsstörung, rezente Harnwegsinfektion mit ESBL und eine inzipiente Maculadegeneration, sowie stark ausgeprägte Degenerationszeichen der LWS.

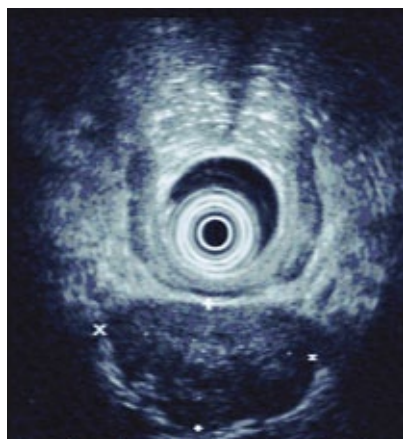


Abbildung 1: Endoskopischer und endosonographischer Aspekt des SMT 2005

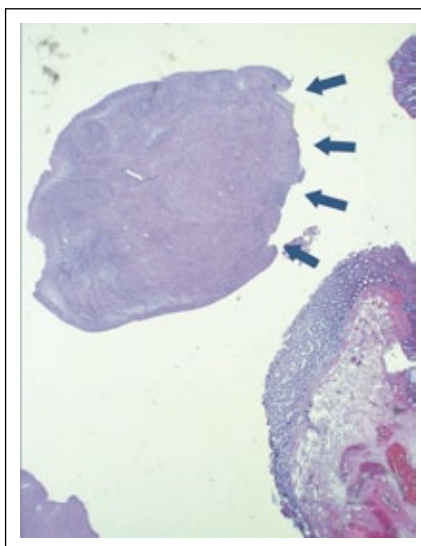


Abbildung 2: Makroschnitt OP-Präparat 11/2011

2004 wurde vom Urologen eine Schwellung an der supranalen Rektumvorderwand bemerkt, endoskopisch als Lipom eingestuft. Im Mai 2005 wird diese Läsion endosonographisch der Prostata zugeordnet (Abb. 1). Diese Struktur misst sonographisch 46 × 26 mm, es ist auch ein Verkalkungsareal beschrieben. Die Läsion wird weiter beobachtet, sie verändert sich kaum. Letztlich wird Ende 2011 die operative Entfernung beschlossen und diese im November 2011 durchgeführt (Abb. 2). Aufgrund des intraoperativen Verdachtes der Sphinkterbeteiligung wird beschlossen, den sphinkternahen Tumorrest zu belassen und somit den Tumor inkomplett zu resektieren, um keine Inkontinenz zu riskieren. Erst nach histologischer Aufarbeitung des Resektats (spindelzelliger mesenchymaler Tumor, immunhistochemisch einem GIST entsprechend) wird die Diagnose GIST erkannt. Es finden sich deutlich mehr als 5 Mitosen/50 HPF, der Tu-Maximaldurchmesser beträgt 4 cm. Die Kapsel ist als Folge der inkompletten Resektion nicht intakt. Molekulargenetisch findet sich eine Deletions-Mutation in Exon 11 des c-kit-Gens.

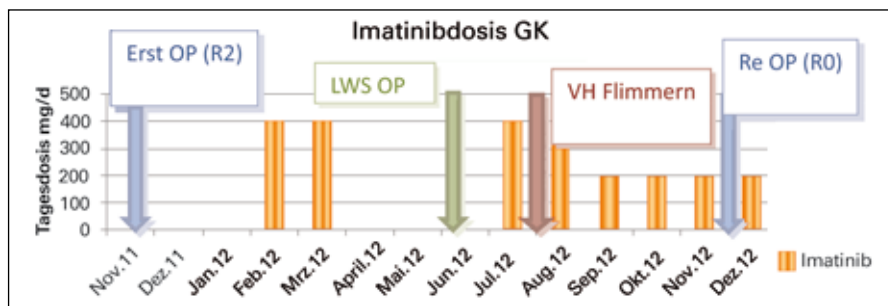


Abbildung 3: Zeitliche Darstellung der Imatinib-Einnahme

Aus der ¹Abteilung für Allgemeinchirurgie und ²Abteilung für Radiologie, Herz-Jesu Krankenhaus, ³Univ.-Klinik für Innere Medizin I, MUW, ⁴Univ.-Klinik für Innere Medizin III, MUW, ⁵Univ.-Klinik für Pathologie, MUW

Korrespondenzadresse: Prim. Univ.-Prof. Dr. Johannes Zacherl, Abt. f. Allgemeinchirurgie, Herz-Jesu-Krankenhaus Wien, A-1030 Wien, Baumgasse 20a, E-mail: johannes.zacherl@kh-herzjesu.at

Ein Monat postoperativ beträgt die Resttumorgröße in der EUS 16 mm im max. DM. Der Patient erhält Imatinib 400 mg p.o. 1 x tgl. Allerdings wird Imatinib ab Februar 2012 wegen ausgeprägter gastrointestinaler Nebenwirkungen und Fatigue nach 2 Monaten pausiert. Nach Reinitiiierung kommen als Nebenwirkung Vorhofflimmern sowie eine kardiale Dekompensation hinzu. Aus diesem Grund wurde die Dosis halbiert (Abb. 3). Im weiteren Verlauf kommt es endosonographisch in 9 Monaten zu einer Größenzunahme auf 21 mm im max. DM, weswegen der Patient an unserer Abteilung vorgestellt wurde. In der FDG-PET kann unter laufender TKI-Medikation keine pathologisch gesteigerte Aktivität festgestellt werden.

Der Patient wird dem Tumorboard mit der Frage des weiteren Procedere vorgestellt.

Zu diesem Zeitpunkt lässt sich digital-rektal eine etwa 2 cm große, derbe, tumoröse Struktur unmittelbar oral des Analkanals tasten, die rektoskopisch nur erahnbar ist. Es wird eine MRT des Beckens (Abb. 4) sowie eine CT des Abdomens (Ausschluss von Fernmetastasen) durchgeführt. In der MRT lässt sich ein Rektumvorderwandtumor (max. DM 19 mm) deutlich von der Umgebung abgrenzen, der die Urethra geringgradig imprimiert. Mit Hilfe der MRT ist nun die Sphinkterbeteiligung weitgehend auszuschließen. Seitens des Tumorboards wird die radikale Resektion des Resttumors empfohlen.

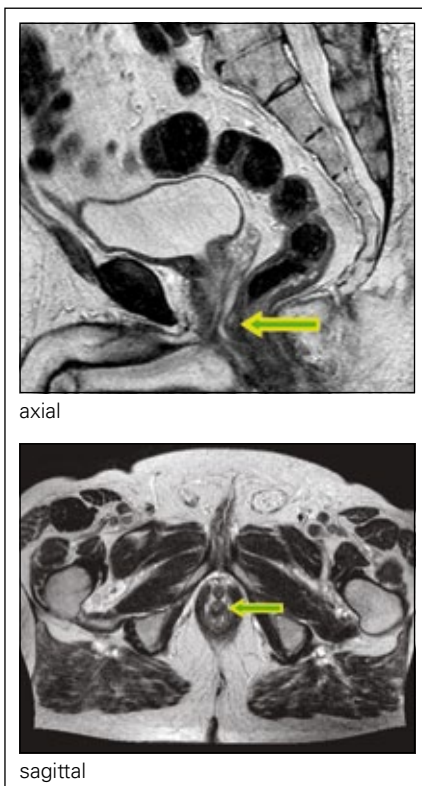


Abbildung 4: MRT axial und sagittal 11/2012 (T2-Gewichtung)

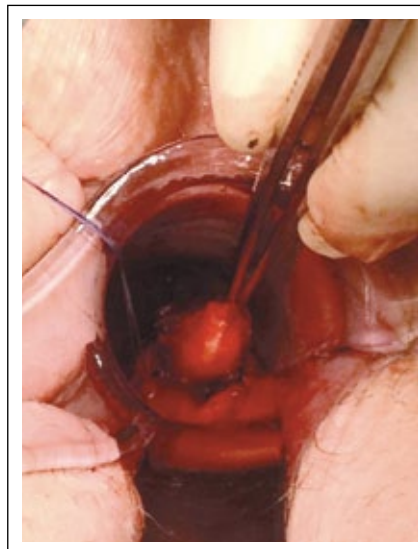


Abbildung 5: OP-Situs 12/2012

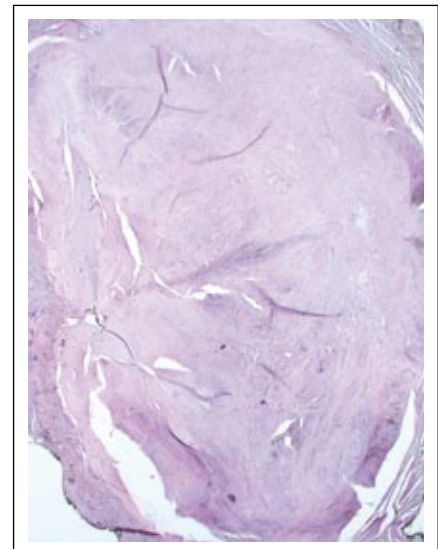


Abbildung 6: Makroschnitt OP-Präparat 12/2012

Diese erfolgt im Dezember 2012 in Jack-knife-Position (Abb. 5). Der Tumor kann radikal im Sinn einer Vollwandexzision an der Rektumvorderwand entfernt werden mit primärer Naht des Rektumdefekts. Der postoperative Verlauf ist komplikationsfrei, der Patient beschreibt postoperativ sogar eine verbesserte Entleerungsfunktion. Die erfolgreiche kontinenzerhaltende Resektion bestätigte die hierorts getätigte Einschätzung, dass eine sphinktererhaltende Operation möglich war. Die histologische und immunhistochemische Aufarbeitung des Präparates beweist die Entfernung im Gesunden, legt aber das Vorliegen eines Leiomyoms des Rektums nahe (IHC: c-kit negativ, Muskelaktin-Marker – SMA, 1A4, Desmin – hoch positiv) (Abb. 6, 7).

Im Tumorboard wird eine weitere Aufarbeitung inklusive molekulargenetischer Abklärung empfohlen. Diese zeigt schwache Positivität für DOG-1 und eine identische c-kit-Mutation (Exon 11) wie im ersten Resektat.

Auf Basis der Mutationsanalyse wird die Indikation für die Reoperation bestätigt. Die TKI-Medikation hat offenbar zu einer Differenzierung von Markern glatter Muskelzellen geführt, wie zuvor von Torihashi et al. beschrieben [1]. In Anerkennung der High-Risk-Situation schon zum Zeitpunkt der Erstoperation und vor allem wegen der initialen Tumoreröffnung wurde beschlossen, die TKI-Medikation mit höchsttolerabler Dosierung (derzeit 200 mg/die) zunächst ohne zeitliche Begrenzung weiterzuführen.

Bislang besteht keine Evidenz eines Rezidives (Stand Juni 2013).

Literatur

1. Torihashi S, Nishi K, Tokutomi Y et al. Blockade of Kit signaling induces transdifferentiation of interstitial cells of Cajal to a smooth muscle phenotype. *Gastroenterol* 1999; 117: 140–8.

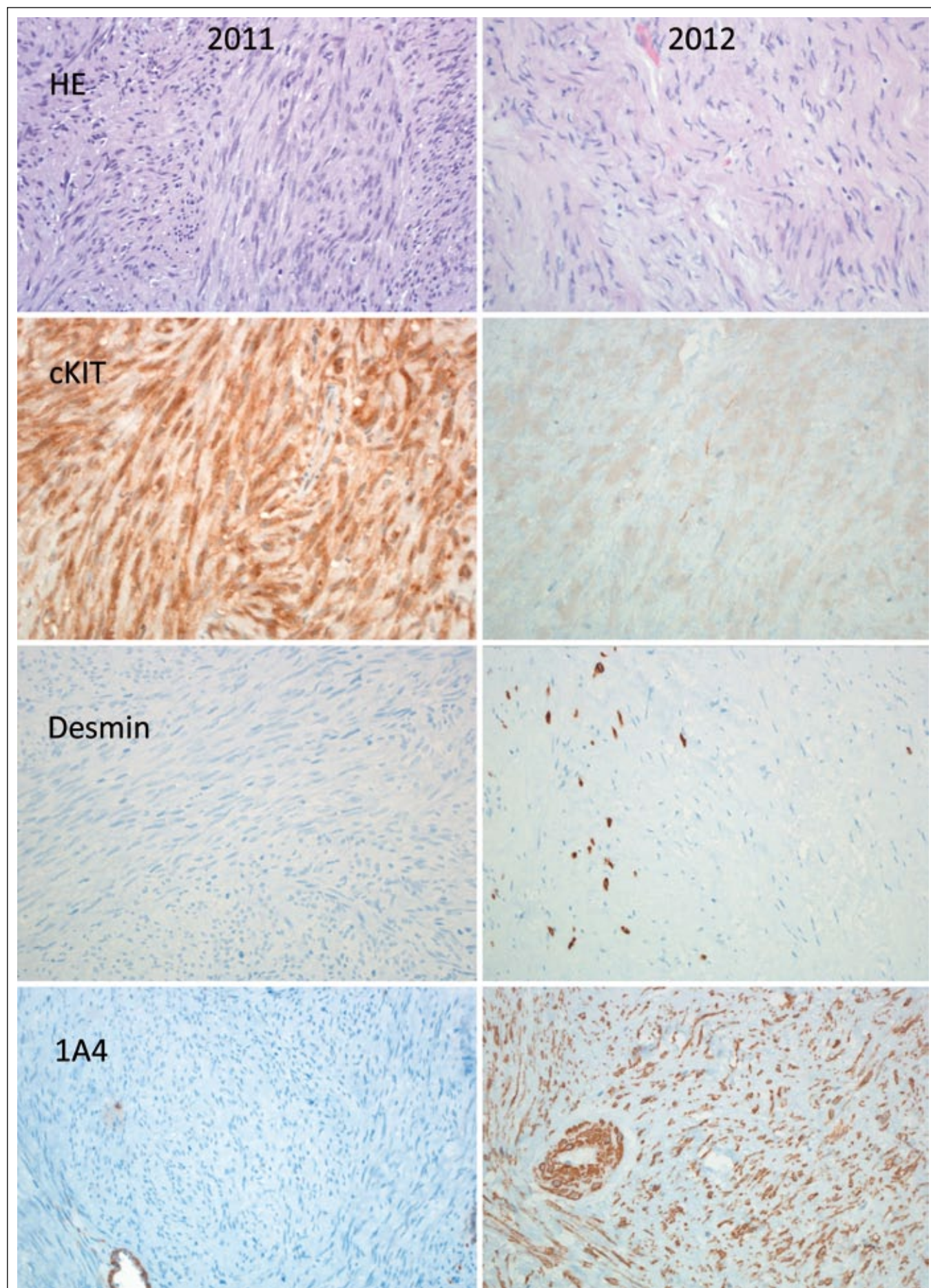


Abbildung 7: Immunhistochemie im Vergleich 2011 und 2012

Metastasiertes Mammakarzinom in der Schwangerschaft mit fulminantem Verlauf – Ein Fallbericht

K. Mayer-Pickel, C. Benedicic, G. Pristauz, U. Lang, K. Tamussino, E. Petru

Zusammenfassung: Wir behandelten eine 35-jährige Patientin mit bilateralem muzinösem, multizentrischem, primär metastasiertem Mammakarzinom, welches erstmals in der Schwangerschaft diagnostiziert wurde. Eine durchgeführte Stanzbiopsie ergab ein niedrig differenziertes Triple-negatives Mammakarzinom. Die Staging-Untersuchungen zeigten Lungen- und Wirbelkörpermetastasen. Eine anthrazyklinhaltige Chemo-

therapie wurde begonnen und aufgrund einer lokalen Progression auf Docetaxel umgestellt. Aufgrund weiterer Progression und dem Verdacht auf Wirbelkörperfraktur wurde nach abgeschlossener Lungenreife die Schwangerschaft in der 28. Schwangerschaftswoche vorzeitig beendet und die Patientin von einem gesunden Mädchen entbunden. Postpartal wurde eine Radiatio der Wirbelsäule durchgeführt. Chemotherapieversuche

mit Capecitabin und Paclitaxel mussten aufgrund Unverträglichkeit bzw. allergischer Reaktion wieder abgesetzt werden. Unter Vinorelbin, Bevacizumab und schließlich PEG-liposomalem Doxorubicin kam es zu einer weiteren Tumorprogression. Die Patientin verstarb schließlich 88 Tage *post partum* bzw. 5 Monate nach Diagnosestellung.

Tumorboard 2014; 3 (1): 13–5.

■ Fallbericht

Eine 35-jährige Zweitgravida stellte sich im Juni 2012 wegen selbst getasteter Knoten in beiden Brüsten vor. Die Patientin befand sich in der 21. Schwangerschaftswoche, die erste Schwangerschaft und Geburt 2006 waren komplikationslos. In der Familienanamnese gab es keine Fälle von Mamma- oder Ovarialkarzinom.

In beiden Brüsten tastete man derbe, ca. 4 cm große Knoten, axillär tastete man beidseits suspekt vergrößerte Lymphknoten (Abb. 1). Die Schnellschnittuntersuchungen von Stanzbiopsien an beiden Brüsten zeigten ein niedrig differenziertes, invasives Mammakarzinom beidseits. Der endgültige histologische Befund zeigte ein bilaterales, niedrig differenziertes, muzinöses, multizentrisches Mammakarzinom, Triple-negativ.

Bei der Untersuchung fiel zusätzlich eine ausgeprägte Ruhedyspnoe auf und die Patientin gab einen rezidivierenden Husten seit Februar 2012 an. Eine antibiotische Therapie aufgrund einer diagnostizierten Chlamydienpneumonie wurde bereits im Vorfeld durchgeführt. Ein Thoraxröntgen (Abb. 2) wurde veranlasst und wegen des hochgradigen Verdachts auf Lungenmetastasen eine Bronchoskopie durchgeführt. Diese zeigte eine Fremdgewebsinfiltration ab dem rechten Hauptbronchus nach distal, proximal übergreifend auf die Trachea. Eine Biopsie bestätigte die Verdachtsdiagnose. Zusätzlich wurde eine paraneoplastische Muskelvenenthrombose am linken Unterschenkel diagnostiziert und eine therapeutische Heparinisierung begonnen.

Ein interdisziplinäres Tumorboard empfahl eine palliative primäre anthrazyklinhaltige Chemotherapie sowie eine Prolongation der Schwangerschaft bis zur 32. Schwangerschaftswoche.

Regelmäßige Ultraschallkontrollen zeigten einen normosomen Feten mit unauffälliger Fruchtwassermenge und unauf-

fälligem Doppler. Eine Chemotherapie mit Adriamycin/Cyclophosphamid 60/600 mg/m² wurde begonnen. Die Patientin wurde kurz nach dem ersten Zyklus neuerlich vorstellig wegen progredienter Dyspnoe sowie zunehmender Schmerzen im Bereich der Lendenwirbelsäule. Ein durchgeführtes Thoraxröntgen zeigte eine Zunahme des vorbestehenden Pleuraergusses. Computertomographisch wurde eine 8 mm große Pleuraläsion rechts sowie eine mediastinale Lymphadenopathie festgestellt. Ein MR der Wirbelsäule zeigte zusätzlich eine Infiltration von BWK-11 und LWK-4 (Abb. 3). Eine Lungenreife mit 2 x 12 mg Betamethason sowie regelmäßige CTG- und Dopplerkontrollen wurden durchgeführt.

Aufgrund einer ausgeprägten Tumorprogression in beiden Brüsten wurde die Therapie auf Docetaxel umgestellt. Starke Schmerzen sowie schließlich der Verdacht auf eine Wirbelkörperfraktur waren der Grund für eine elektive Sectio bereits in der 28. Schwangerschaftswoche. Das Mädchen hatte ein Gewicht von 866 g sowie unauffällige APGAR- und Nabelschnur-pH-Werte. Die Patientin wurde am 9. postpartalen Tag nach Hause entlassen. Die Plazentahistologie zeigte keine Absiedelungen.

Es wurde nun mit einer palliativen Bestrahlung der Wirbelsäule begonnen und die Chemotherapie auf Capecitabin umgestellt, welches jedoch aufgrund massiver Übelkeit und Er-

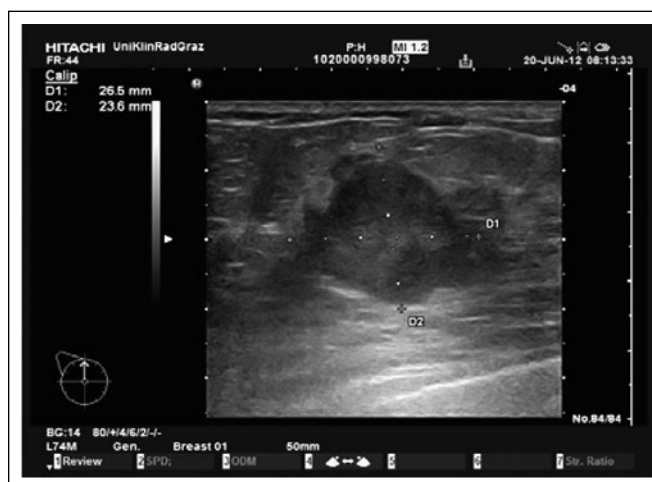


Abbildung 1: Suspekter Knoten der linken Brust in der Mammasonographie

Aus der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Graz

Korrespondenzadresse: Dr. Karoline Mayer-Pickel, Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Graz, A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 14, E-mail: karoline.pickel@medunigraz.at

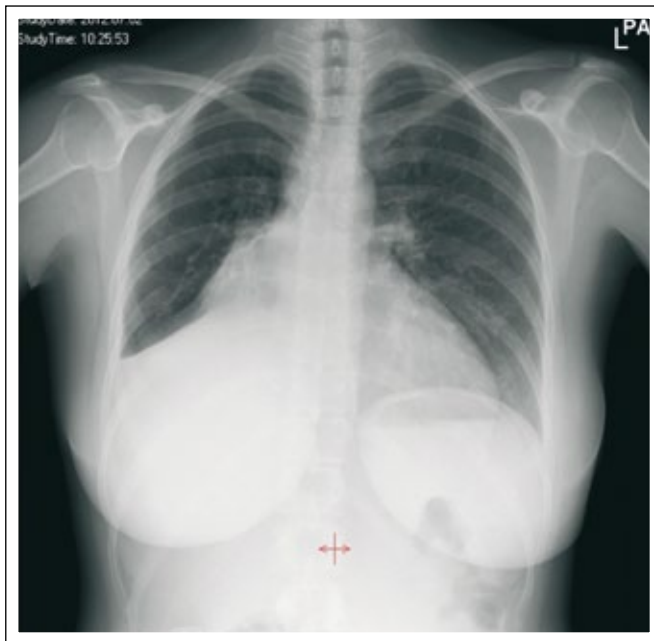


Abbildung 2: Basaler Pleuraerguß rechts



Abbildung 3: Wirbelkörpermetastase BWK-10, 11, 12 und LWK-4, dargestellt in der seitlichen Röntgenaufnahme

brechen pausiert wurde. Auf eine Chemotherapie mit Paclitaxel reagierte die Patientin mit einer allergischen Reaktion, weswegen auch von dieser Therapie Abstand genommen werden musste.

Schließlich wurde auf eine Chemotherapie mit Vinorelbin 25 mg/m² und Bevacizumab umgestellt. Eine Strahlenoesophagitis sowie eine Gingivostomatitis verzögerten die weiteren Zyklen, weiters wurden Lebermetastasen neu diagnostiziert. Auch unter dieser Therapie kam es zu einer raschen Tumordprogression, weswegen ein Versuch mit PEG-liposomalem Doxorubicin 20 mg/m² gestartet wurde.

Es kam zu einer zunehmenden Verschlechterung des Allgemeinzustandes und die Patientin verstarb 88 Tage *post partum* bzw. 5 Monate nach Diagnosestellung.

■ Hintergrund

Das Mammakarzinom ist neben dem Zervixkarzinom und dem malignen Melanom mit einer Inzidenz von 1 : 3000–10.000 Schwangerschaften, mit steigender Tendenz, das häufigste Malignom in der Schwangerschaft [1]. 1 % aller Mammakarzinome treten in der Schwangerschaft auf. In der Literatur gibt es kontroverse Meinungen bezüglich des Einflusses der Schwangerschaft auf die Prognose. Eine rezente Arbeit zeigte keinen Unterschied hinsichtlich der mütterlichen Prognose zwischen Mammakarzinomen in und außerhalb der Schwangerschaft. Faktoren für eine schlechtere Prognose sind hauptsächlich spät erkannte Mammakarzinome und eine verzögerte bzw. modifizierte Behandlung [2].

Die Diagnose ist in der Schwangerschaft durch die physiologischen, zum Teil nodulären Veränderungen der Brust erschwert. Aufgrund dessen und der generell zurückhaltenden Diagnostik werden Mammakarzinome in der Schwangerschaft oft spät entdeckt.

Die Behandlung ist abhängig von den Charakteristika des Tumors sowie von der Dauer der Schwangerschaft. Eine brusterhaltende Operation sowie Mastektomie ist bereits im 1. Trimenon möglich, ebenso auch eine Sentinel-node-Biopsie, wobei hierbei Technetium verwendet werden sollte. Antihormonelle Therapie, Trastuzumab und die Bestrahlung sollten erst postpartal durchgeführt werden.

Eine Chemotherapie ist im 1. Trimenon kontraindiziert. Das Risiko an Malformationen liegt im 1. Trimenon noch bei 10–20 % und sinkt auf 1,3 % im 3. Trimenon [3]. Die Dosierungen entsprechen jenen außerhalb der Schwangerschaft. Anthrazyklinhaltige Chemotherapeutika sind die erste Wahl in der Schwangerschaft. Taxane wie Docetaxel oder Paclitaxel können nach Abschluss der Organogenese (abgeschlossenes 1. Trimenon) verabreicht werden [4]. Trastuzumab ist mit dem Auftreten eines Oligo- bis Anhydramnion assoziiert [5]. Eine erhöhte Rate an Frühgeburten bei Chemotherapie in der Schwangerschaft, sowie das Auftreten einer intrauterinen Wachstumsretardierung wurden in der Literatur beschrieben [6, 7].

Hinsichtlich des „long-term“-Outcome der Kinder gibt es in der Literatur nur fragmentarische Daten. Beschriebene Entwicklungsverzögerungen sind eher durch die Frühgeburtslichkeit zu erklären [8].

Die Schwangerschaft sollte in einem Tertiärzentrum in enger Kollaboration mit Geburtshelfern, Onkologen und Neonatologen betreut werden. Regelmäßige Biometrien, sowie Kontrollen des Fruchtwassers und des Dopplers sollten gemacht werden. Die Schwangerschaft sollte für ein optimales neonatales Outcome so lange wie möglich prolongiert werden, da eine vorzeitige Entbindung die neonatale Morbidität und Mortalität erhöht. Nichtsdestotrotz muss jede Patientin mit Mammakarzinom individuell betreut werden. Zum Teil ist auch eine vorzeitige Entbindung aus maternaler Indikation, wie unser Fall gezeigt hat, notwendig.

Literatur:

1. Pentheroudakis G, Orecchia R, Hoekstra HJ, et al. Cancer, Fertility and pregnancy: ESMO Clinical practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2010; 21: v266–73.
2. Amant F, von Minckwitz G, Han SN, et al. Prognosis of women with primary breast cancer diagnosed during pregnancy: Results from an international collaborative study. J Clin Oncol 2013; 31: 2532–9.
3. Ring AF, Smith IE, Jones A, et al. Chemotherapy for breast cancer during pregnancy: an 18 year experience from five London teaching hospitals. J Clin Oncol 2005; 23: 4192–7.
4. Gajjar K, Martin-Hirsch PL, Martin FL. Treatment of breast cancer during pregnancy. Lancet Oncol 2012; 13: 460.
5. Bader AA, Schlembach D, Tamussino KF, Pristauz G, Petru E. Anhydramnios associated with administration of trastuzumab and paclitaxel for metastatic breast cancer during pregnancy. Lancet Oncol 2007; 8: 79–81.
6. Loibl S, Han SN, von Minckwitz G. Treatment of breast cancer during pregnancy: an observational study. Lancet Oncol 2012; 13: 887–96.
7. Massey Skatulla I, Loibl S, Schauf B, Müller T. Preeclampsia following chemotherapy for breast cancer during pregnancy: case report and review of the literature. Arch Gynecol Obstet 2012; 286: 89–92.
8. Amant F, Van Calsteren K, Halaska MJ, et al. Long-term cognitive and cardiac outcomes after prenatal exposure to chemotherapy in children aged 18 months or older: An observational study. Lancet Oncol 2012; 13: 256–64.

Fachkurzinformation zur 2. 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. *Bevacizumab ist ein rekombinanter humanisierter monoklonaler Antikörper, der mittels DNA-Technologie aus Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO-Zellen) gewonnen wird.

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 IIIB, 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. September 2013

Metaplastisches Mammakarzinom – ein Fallbericht und Review der aktuellen Literatur

B. Schmied¹, R. Reitsamer¹, E. Gschwandtner¹, A. Farmini¹, T. Fischer^{1,2}, C. Kronberger³, F. Peintinger¹

Zusammenfassung: Das metaplastische Mammakarzinom ist eine sehr seltene Erkrankung mit einer Inzidenz von weniger als 1 %. Im vorliegenden Artikel berichten wir über eine 62jährige Patientin, die vorerst mit einer neoadjuvanten Chemotherapie behandelt wurde, welche aufgrund von Tumorprogredienz unterbrochen werden mußte, um eine Mastektomie durchzuführen. Im Anschluss erfolgte die Komplettierung der Chemotherapie. Im Krankheitsverlauf kam es zu einem thorakalen Rezidiv, welches vollständig exzidiert wurde, gefolgt von einer konkomitanten Radio-/Chemotherapie. Weiters kam es zu einem axillären Rezidiv, welches aufgrund von Nervenwachstum nicht vollständig exzidiert werden konnte. Aufgrund heftiger Schmerzsymptomatik wurde eine Schultergürtelamputation durchgeführt. Postoperativ kam es zu einer Lappenne-

krose im Bereich der Schultergürtelamputation und erneut zum Auftreten von drei Rezidivherden. Die Patientin verstarb siebzehn Monate nach der Erstdiagnose.

Der aggressive Verlauf des metaplastischen Mammakarzinoms entspricht den in der Literatur angegebenen Fällen; die optimale Therapie ist derzeit nicht bekannt.

Abstract: Metaplastic Breast Cancer represents a very rare subtype of breast cancer with an incidence of less than 1 %. The case is a 62-year old female patient with metaplastic breast cancer. Tumor progression was shown during systemic treatment with neoadjuvant chemotherapy. Subsequently, the patient underwent a radical modified mastectomy and continued chemotherapy treatment. Nine months after completion of

systemic treatment disease progression occurred. Clear surgical margins were obtained after resection of the chest wall recurrence. Combined radio/chemotherapy was administered after surgery. Follow up showed an ipsilateral axillary recurrence with infiltration of the n. ulnaris and n. radialis fourteen months after initial presentation. Due to severe pain sensations amputation of the upper extremity was performed. Patient's death was recorded after new recurrent disease and flap necrosis of the amputation site seventeen months after initial presentation.

Similar to previous reports, this case indicates the extraordinary aggressive biology of the metaplastic breast cancer. Yet, the optimal treatment of metaplastic breast cancer is not known.

Tumorboard 2014; 3 (1): 16–8.



Abbildung 1: Fotodokumentation bei Erstvorstellung

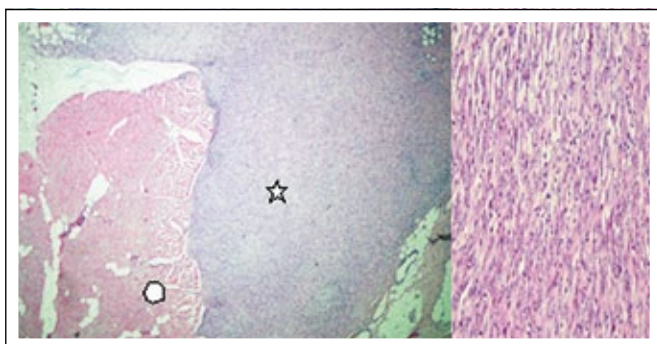


Abbildung 2: Stanzbiopsie: Links: Infiltration des metaplastischen Tumors (*) in die Muskulatur (o) (Vergrößerung 4x). Rechts: Detailansicht des mitotisch hoch aktiven gering differenzierten Tumoranteils (Vergrößerung 25x)

Aus der ¹Universitätsklinik für Spezielle Gynäkologie – Brustzentrum, ²Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe und ³Pathologisches Institut, SALK, Paracelsus Medizinische Universität, Salzburg

Korrespondenzadresse: Ass. Dr. med. Bettina Schmied, Abt. f. Spezielle Gynäkologie – Brustzentrum Salzburg, SALK, A-5020 Salzburg, Müllner Hauptstraße 48, E-mail: b.schmied@salk.at

■ Fallbericht

Wir berichten über eine 62jährige postmenopausale Frau mit unauffälliger Familienanamnese bezüglich Brustmalignomen, die sich mit einem 10 cm großen, palpablen Tumor mit livide verfärbter Haut und Brustwandinfiltration in der Brustambulanz vorstellte (Abbildung 1). Die Stanzbiopsie ergab die Diagnose: sarkomatoid metaplastisches Mammakarzinom cT4d Nx G3 ER0 PR0 Her2neu negativ Ki67: 80 % (Abbildung 2). Das Staging mittels Ganzkörperskelettszintigraphie und Thorax-Abdomen-Becken-CT war unauffällig. Die Tumormarkerbestimmung von Ca 15-3 war negativ. Die Patientin gab an, eine „Schwellung“ der linken Brust erstmals 4 Monate vor Erstdiagnose bemerkt zu haben, jedoch diese mit einem Sturz auf die Fahrradlenkstange in Zusammenhang gebracht zu haben.

Im interdisziplinären Mammatumorboard wurde die Einleitung einer neoadjuvanten Therapie beschlossen. Die Patientin erhielt eine neoadjuvante Chemotherapie mit 3 × Epirubicin/Docetaxel (+ GCS-F) und einem Zyklus einer Salvagechemotherapie mit Carboplatin / Gemcitabin (Tag 1, Tag 8, q3w), worunter es zu einer Inflammation kam. Das vorgezogene Restaging nach 2 Zyklen zeigte eine Stable Disease (Abbildung 3, 4). Nach 4 Chemotherapie-Zyklen wurde – 4 Monate nach der Erstdiagnose – eine modifizierte radikale Mastektomie links mit Rippenteilresektion der 5. und 6. Rippe, eine Rekonstruktion der Brustwand mit Synthes-Matrix-Platten, eine Dualmesh-Goretex-Deckung mit gestieltem Latissimus-dorsi-Lappen vom Rücken links durchgeführt. Das postoperative Tumorstadium ergab: ypT3 ypN0 M0 L0 V0 R0.

In Folge wurden 2 weitere Zyklen Carboplatin/Gemcitabin kumulativ verabreicht (zur Komplettierung auf 6 Zyklen). Jedoch zeigte sich, neun Monate nach Erstdiagnose, ein 1 cm großes subkutanes Thoraxwandrezidiv. Das Restaging war unauffällig.

Im interdisziplinären Mammatumorboard wurde die Resektion empfohlen. Nach dessen R0-Resektion erfolgte eine konkomitante Radio-/Chemotherapie mit Capecitabin (postoperative Radiatio der Brustwand 25×2 Gy mit supraklavikulärem Feld $25 \times 1,8$ Gy sowie Bolusaufgabe auf die Brustwand $3 \times$ pro Woche, nachfolgend Narbenboost 6×2 Gy am Linearbeschleuniger mit 6/15 MV-Photonen in Boston-Technik der linken Mamma – Gesamtdosis 50,4 Gy).

Zwölf Monate nach Erstdiagnose wurde ein 6 cm großes Rezidiv in der Axilla diagnostiziert. Die Patientin berichtete, dass sie ungefähr drei Wochen zuvor eine Schwellung in der linken Axilla mit einem neu aufgetretenen Spannungsgefühl bemerkt habe. Weiters gab sie an, ein Brennen und Parästhesien, die in den linken Arm ausstrahlten, bemerkt zu haben.

Im interdisziplinären Mammatumorboard wurde die Resektion vorgeschlagen. Das Restaging war erneut unauffällig. Das Rezidiv konnte, aufgrund einer Einwachsung in den N. ulnaris und N. radialis, nur R2-reseziert werden (Abbildung 5). Im anschließenden Tumorboard für viszerale und thorakale Tumoren wurde eine neurochirurgische Vorstellung empfohlen.

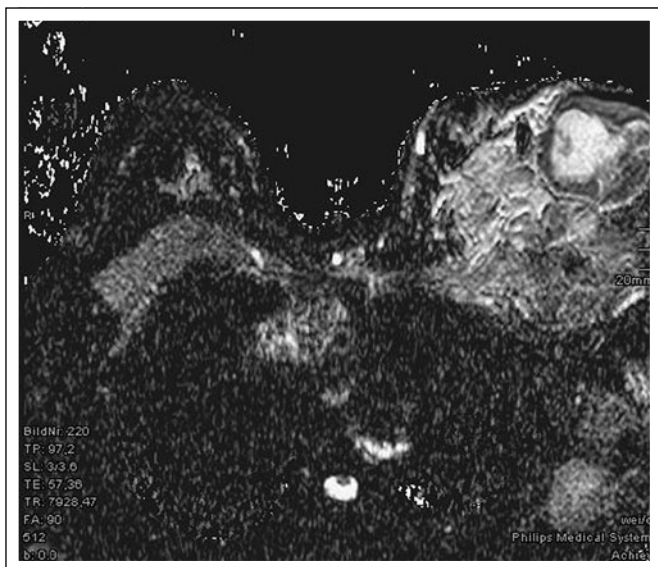


Abbildung 3: Mamma-MRT nach 2 Zyklen Chemotherapie



Abbildung 4: Fotodokumentation nach 4 Zyklen Chemotherapie (3x Epirubicin/Docetaxel und 1x Carboplatin/Gemcitabin)

Die Neurochirurgen sahen jedoch keine mikrochirurgischen Möglichkeiten mehr.

Zwei Monate nach der R2-Resektion (15 Monate nach Erstdiagnose) zeigte sich in der linken Axilla erneut eine größenprogrediente Raumforderung mit heftigster Schmerzsymptomatik. Im Tumorboard für viszerale und thorakale Tumoren wurde eine Schultergürtelamputation links beschlossen. 15 Monate nach Erstdiagnose erfolgte eine Fourquarter-Amputation mit Resektion der linken Klavikula, linken Skapula und des linken Arms unter Mitresektion der Rippen II–V, einer plastische Deckung unter Verwendung von Matrixrippenplatten, Goretex-Patch, eine lokale thorakale Vollhautverschiebelappenplastik von abdominell und thorakal, sowie eine atypische Lungenresektion des linken Oberlappens.

Unmittelbar postoperativ kam es zu klinischen Sepsiszeichen und einer Lappennekrose im Operationsgebiet. 16 Monate nach Erstdiagnose erfolgte ein Nekrosektomie-Debridement und Anlage eines epikutanen Unterdrucksystems. In einem weiteren Eingriff erfolgte die Exzision einer Nekroseplatte und die Defektdeckung mit VRAN-Muskelplastik links. Bei der histologischen Aufarbeitung zeigte sich erneut ein Rezidiv in einer Größe von $1,2 \times 1$ cm und zwei weitere Rezidive bis 0,8 cm am linken intercostalen Thorax. Im weiteren Verlauf kam es zu einer Pneumonie mit ausgeprägtem Pleuraerguss links. Es erfolgte die Anlage einer Pigtaildrainage mit einer Verlegung der Patientin auf die Interdisziplinäre Intermediate Care Unit. 17 Monate nach Erstdiagnose hatte die Patientin einen beidseitigen Pleuraerguss mit zunehmender Dyspnoe, weshalb die Anlage einer Bülaudrainage rechts bei liegender



Abbildung 5: Lokalbefund nach R2-Resektion

Pigtaildrainage links erfolgte. Die abgenommene Zytologie zeigte keine malignen Zellen im Pleuraerguss (Abbildung 6).

Noch im selben Monat (17 Monate nach Erstdiagnose) kam es zum Exitus letalis aufgrund respiratorischer Insuffizienz bei Tumorprogredienz.

■ Review der Literatur

Das metaplastische Mammakarzinom ist eine sehr seltene Erkrankung, bestehend aus malignen epithelialen (karzinomatösen) sowie stromalen (sarkomatösen) Anteilen mit einer Inzidenz von weniger als 1 % [1]. Meistens haben betroffene Patientinnen im Vergleich zu solchen mit einem invasiv duktalem Karzinom (IDC) eine größere Tumormasse ($> T3$) bei Erstdiagnose, ein höheres histologisches Grading, sind öfter Triple-negativ und haben öfter unauffällige axilläre Lymphknoten [2]. Die Metastasierung erfolgt in erster Linie ossär und pulmonal [3].

Folgende Therapiemöglichkeiten werden in der Literatur beim metaplastischen Mammakarzinom beschrieben: Eine Mastektomie erfolgt öfter als eine brusterhaltende Operation aufgrund der meist großen Tumormasse (≥ 5 cm) [4, 5]. Die Sensitivität und Spezifität der Sentinel-Lymphknotenbiopsie und Axilladisektion beim metaplastischen Mammakarzinom ist derzeit nicht bekannt, da ein Lymphknotenbefall selten vorkommt [6]. Eine endokrine Therapie wird seltener durchgeführt, da 70–90 % [2, 4, 5] der metaplastischen Mammakarzinome Triple-negativ sind [6].

Die Effektivität der zytotoxischen Standard-Therapie ist aufgrund des beobachteten kurzen Gesamtüberlebens fraglich. Neue spezifische Substanzen mit zielgerichteten Proteinkinaseninhibitoren (gegen EGFR/Her-1), wie beispielsweise Gefitinib, konnten in manchen Fällen Effektivität zeigen. Weitere Therapien zielen auf die nichtepitheliale Komponente ab, unter Verwendung der Substanzen Etoposid und Ifosfamid [6].

Es wurde berichtet, dass die adjuvante Radiotherapie das krankheitsspezifische Überleben und Gesamtüberleben grundsätzlich verbessert, ungeachtet der Operationsart. Jedoch wird angemerkt, dass die Radiotherapie bei Patientinnen nach Mastektomie mit einem Tumor von ≤ 5 cm und weniger als 4 befallenen axillären Lymphknoten keinen Überlebensvorteil zeigte [5].

Rezidivraten für nodal negative metaplastische Mammakarzinome bewegen sich zwischen 35 % und 62 % innerhalb der ersten 2–5 Jahre nach Erstdiagnose (versus 17–20 % beim IDC derselben Tumorgöße) [7]. Im Vergleich zu Patientinnen

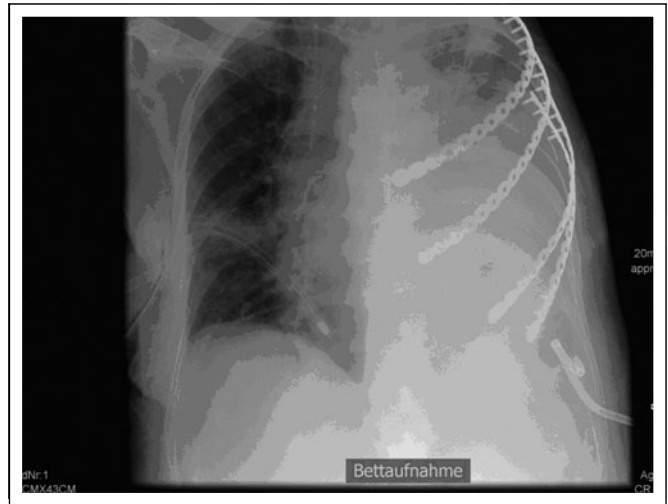


Abbildung 6: Liegende Bülau-Drainage und liegende Pigtail-Drainage – Verlaufsröntgen bei zunehmender respiratorischer Insuffizienz

mit einem IDC zeigen Patientinnen mit einem metaplastischen Mammakarzinom eine schlechtere 5-Jahres-Gesamt-Überlebensrate mit 49–68 % [6]. Die schlechtere Gesamtüberlebensrate, im Vergleich zu Patientinnen mit einem IDC, ist vor allem auf das Tumorverhalten und nicht so sehr auf die klinisch-pathologischen Faktoren zurückzuführen [9].

Zusammenfassend zeigt das metaplastische Mammakarzinom generell einen aggressiven Krankheitsverlauf. Die schlechte Prognose ist meist auch durch die hohe Rezidivrate verursacht [8]. Eine optimale Therapie ist derzeit nicht bekannt. Neue Substanzen [6] in der systemischen Therapie könnten möglicherweise den Verlauf der Krankheit positiv beeinflussen.

Literatur:

1. Esbah O et al. Metaplastic breast carcinoma: case series and review of the literature. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012; 13: 4645–9.
2. Toumi Z et al. Metaplastic breast carcinoma: A case report and systemic review of the literature. *Pathology Int* 2011; 61: 582–8.
3. Leddy R et al. Review of Metaplastic Carcinoma of the Breast: Imaging Findings and Pathologic Features. *J Clin Imaging Sci* 2012; 2: 21.
4. Pezzi CM et al. Characteristics and treatment of metaplastic breast cancer: analysis of 892 cases from the National Cancer Database. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 166–73.
5. Tseng WH, Martinez SR. Metaplastic breast cancer: to radiate or not to radiate? *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 94–103.
6. Shah DR, Tseng WH, Martinez SR. Treatment Options for metaplastic breast cancer. *ISRN Oncol* 2012; 106162.
7. Lim KH et al. Metaplastic Breast Carcinoma: Clinicopathologic features and Prognostic Value of Triple Negativity. *Jpn J Clin Oncol* 2010; 40: 112–8.
8. Lee H et al. Metaplastic breast cancer: clinicopathological features and its prognosis. *J Clin Pathol* 2012; 65: 441–6.
9. Lai H-W et al. The prognostic significance of metaplastic carcinoma of the breast (MCB) – A case controlled comparison study with infiltrating ductal carcinoma. *Breast* 2013; 22: 968–73.

Metastasiertes Magenkarzinom in der Schwangerschaft – ein Fallbericht

K. Mayer-Pickel, C. Benedicic, U. Lang, K. Tamussino, E. Petru

Zusammenfassung: Wir berichten von einer 26-jährigen Patientin, bei der in der 20. Schwangerschaftswoche ein Krukenberg-Tumor des rechten Ovars, ausgehend von einem Adenokarzinom des Magens, festgestellt wurde. Nach 2 Zyklen einer Polychemotherapie nach dem FLP-Schema

(5-FU, Leukovorin, Cisplatin) wurde nach verabschiedeter Lungenreife die Schwangerschaft vorzeitig in der 34. Schwangerschaftswoche *per sectionem* beendet und die Frau von einem gesunden Knaben entbunden. Aufgrund der Tumorprogression wurde die Chemotherapie auf das Folfiri-Sche-

ma (Leukovorin, 5-FU, Irinotecan) und schließlich auf Docetaxel umgestellt. Die Patientin verstarb 5 Monate *post partum* bzw. 9 Monate nach Diagnosestellung.

Tumorboard 2014; 3 (1): 19–20

■ Fallbericht

Eine 26-jährige Drittgravida wurde erstmals in der 10. Schwangerschaftswoche wegen Hyperemesis gravidarum vorstellig. Die vorherigen Schwangerschaften 2006 und 2008 verliefen komplikationslos. Eine familiäre Karzinombelastung lag nicht vor. Bei Aufnahme wurde eine intakte Frühschwangerschaft diagnostiziert. Im Labor zeigten sich ein erhöhtes CRP von 108,7 mg/l (-8,0 mg/l), sowie diskret erhöhte Leberparameter (AST 44 U/l und ALT 54 U/l).

Aufgrund zunehmender Oberbauchschmerzen wurde eine Abdomen-Sonographie durchgeführt. Im weiteren Verlauf zeigte sich zudem Hämatemesis und es wurde die klinische Verdachtsdiagnose eines Mallory-Weiss-Syndroms gestellt. Die Patientin erhielt Protonenpumpenhemmer (Esomeprazol), woraufhin es zu einer deutlichen Beschwerdeverbesserung kam. Aufgrund der raschen Besserung und Sistieren der Hämatemesis wurde auf eine Gastroskopie vorerst verzichtet. Ein durchgeführter Scheidenabstrich zeigte eine Besiedelung mit *Gardnerella vaginalis*. Eine antibiotische Therapie mit Metronidazol wurde eingeleitet.

Die Patientin wurde in der 20. Schwangerschaftswoche wegen starken rechtsseitig betonten Unterbauchschmerzen wieder vorstellig. Ein suszepter Harnwegsinfekt wurde antibiotisch behandelt. Im Aufnahmelauf zeigte sich erneut ein erhöhtes CRP von 159,5 mg/l (-8,0 mg/l).

Aufgrund der progredienten und therapieresistenten Schmerzen wurde ein Oberbauch- und Becken-MR durchgeführt (Abb. 1a und b). Dieses zeigte eine große zystische Expansion im rechten Ober- und Mittelbauch mit einem Maximaldurchmesser von ca. 14 cm, hochgradig verdächtig auf ein Zystadenokarzinom der rechten Adnexe. Zusätzlich wurden Aszites im Oberbauch und Becken und eine aufgetriebene Appendix beschrieben. Aufgrund der ausgeprägten Symptomatik sowie des MR-Befundes wurde eine Adnexektomie, Appendektomie sowie eine Aszitesentnahme per medianer Unterbauchlaparotomie durchgeführt. Intraoperativ zeigte sich der Oberbauch inspektorisch und palpatorisch unauffällig. Der histologische und immunhistochemische Befund ergab eine Metastase eines

muzinösen bzw. siegelringzelligen Adenokarzinoms vom gastrointestinalen Typ (Abb. 2a und b). Auch die Appendix war karzinomatös infiltriert.

Um die Diagnose zu verifizieren, wurde eine Gastroskopie durchgeführt. Eine polypoide Läsion mit Exulzeration nahm fast das ganze Lumen des Magens ein, eine Biopsie wurde durchgeführt. Eine histologische und immunhistochemische Untersuchung sprach für ein primäres, wenig differenziertes Adenokarzinom des Magens mit negativem HER-2/neu-Status (Abb. 3a und b).

Im Rahmen eines interdisziplinären Tumorboards wurde eine Chemotherapie nach dem FLP-Schema (5-FU, Leukovorin, Cisplatin) empfohlen, beginnend in der 24. Schwangerschaftswoche, im 3-wöchigen Abstand. Regelmäßige Ultraschallkontrollen zeigten einen normosomen Feten mit unauffälliger Fruchtwassermenge und unauffälligem Doppler. Eine Lungenreife mit 2 × 12 mg Betamethason wurde durchgeführt und die Schwangerschaft in der 34+0 Schwangerschaftswoche vorzeitig *per sectionem* beendet. Im Rahmen der Sectio zeigten sich neoplastische Auflagerungen am Omentum majus und an der Leberoberfläche. Der Knabe hatte ein Geburtsgewicht von 2000 g und unauffällige APGAR- sowie Nabelschnur-pH-Werte. Die Plazentahistologie zeigte keine Absiedelungen. Die Patientin konnte am 9. Tag *post sectionem* nach Hause entlassen werden, der Knabe am 15. Lebenstag.

Nach 2 Chemotherapiezyklen wurde computertomographisch eine Progression im Becken diagnostiziert, woraufhin eine palliative Chemotherapie nach dem Folfiri-Schema (Leukovorin, 5-FU, Irinotecan) vereinbart wurde. Rezidivierende Infekte und schließlich eine Pneumonie verzögerten jedoch den geplanten ersten Zyklus. Die Patientin wurde in den folgen-

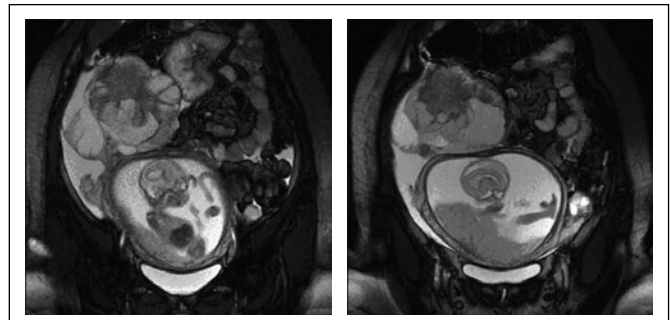


Abbildung 1a und 1b: Großer expansiver Prozess im rechten Unterbauch in der 20. Schwangerschaftswoche

Aus der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Graz

Korrespondenzadresse: Dr. Karoline Mayer-Pickel, Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Graz, A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 14, E-mail: karoline.pickel@medunigraz.at

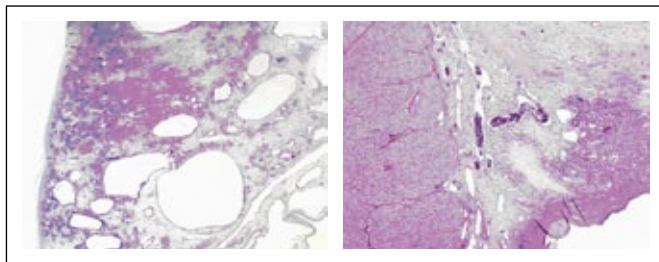


Abbildung 2a und 2b: Krukenberg-Tumor des rechten Ovars, ausgehend von einem niedrig differenzierten Adenokarzinom

den Wochen immer wieder aufgrund starker Schmerzen im Epigastrium sowie Erbrechen vorstellig. Weitere Chemotherapiezyklen waren aufgrund des stark reduzierten Allgemeinzustandes der Patientin nicht möglich.

Aufgrund einer weiteren Tumorprogression wurde schließlich doch noch eine palliative Monochemotherapie mit Docetaxel begonnen, es kam jedoch weiterhin zu einer drastischen Verschlechterung des Allgemeinzustandes und die Patientin verstarb 5 Monate *post partum* bzw. 9 Monate nach Diagnosestellung.

Hintergrund

Die Diagnose eines Magenkarzinoms in der Schwangerschaft kann erschwert sein, da die Frühsymptome eines Magenkarzinoms mit den „typischen“ Schwangerschaftsbeschwerden leicht verwechselt werden können. Das Intervall zwischen Frühsymptomen und Diagnosestellung außerhalb der Schwangerschaft beträgt üblicherweise 6 Monate, bei Schwangerschaft kann sich dieses Intervall verlängern.

80–93 % der Krukenberg-Tumore gehen von einem primären Magenkarzinom aus. Meist kommen sie bei postmenopausalen Frauen vor. Die Koinzidenz mit einer Schwangerschaft wird in der Literatur mit 3,9 % beschrieben [1–3]. Jaspers et al. zeigten in ihrer Arbeit, dass in 29 % der Fälle ein Krukenberg-Tumor vor der Diagnose des Magenkarzinoms entdeckt wird [4]. In 2 Fällen wurde ein Krukenberg-Tumor bei unbekanntem Primum diagnostiziert [4, 5].

Das Management des Magenkarzinoms in der Schwangerschaft ist abhängig vom Stadium des Tumors sowie vom Gestationsalter. Eine vorzeitige Beendigung der Schwangerschaft vor der Lebensfähigkeit des Feten ist bei sehr ausgeprägten Befunden indiziert [6]. Aufgrund des protektiven Einflusses der Schwangerschaft kann auch bei Krukenberg-Tumoren die Schwangerschaft prolongiert werden [7].

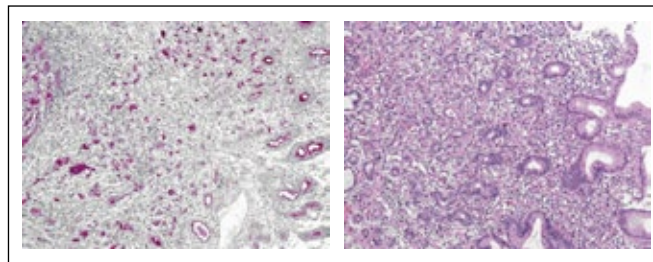


Abbildung 3a und 3b: Niedrig differenziertes Adenokarzinom des Magens

Die Chemotherapieschemata entsprechen denen außerhalb der Schwangerschaft, im Falle eines positiven HER/2-neu-Status kann Trastuzumab verabreicht werden.

Das maternale Outcome ist äußerst ungünstig. Nur 0,6 % der Patientinnen überleben nach der Schwangerschaft 1 Jahr [3, 5]. Das neonatale Outcome ist bedeutend besser, mit einer Überlebensrate von 72 %, nach der 30. Schwangerschaftswoche sogar 88 % [5]. In der Literatur sind bisher 2 Fälle von placentaren Metastasen beschrieben, wobei immer nur der intervillöse Raum betroffen war, nicht die Villi selbst [8, 9]. Fetale Metastasen wurden in der Literatur bisher nicht beschrieben.

Ob eine frühe Diagnose mittels Gastroskopie und Biopsie das maternale Outcome wesentlich beeinflussen kann, ist unklar. Dennoch sollte bei therapieresistenten gastrointestinalen Beschwerden bzw. einer auffälligen Eigen- und/oder Familienanamnese auch an die Möglichkeit eines Magenkarzinoms gedacht werden.

Literatur:

- Holtz F, Hart WR. Krukenberg tumor of the ovary: A clinicopathologic analysis of 27 cases. *Cancer* 1982; 50: 2438–47.
- Yakushiji M, Tazaki T, Nishimura H, Kato T. Krukenberg tumors of the ovary: a clinicopathologic analysis of 112 cases. *Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi* 1987; 39: 479–85.
- Diddle AW. Krukenberg tumors: Diagnostic problems. *Cancer* 1955; 8: 1026–34.
- Jaspers VK, Gillessen A, Quakernack A. Gastric cancer in pregnancy: Do pregnancy, age or female sex alter the prognosis? Case reports and review. *Eur J Obstet Gynecol* 1999; 87: 13–22.
- Fox LP, Stamm WJ. Krukenberg tumor complicating pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1965; 92: 702–10.
- Tamussino K, Scholl W, Reich O, Winter R. Gastric carcinoma presenting as a Krukenberg tumour in the 24th week of gestation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995; 62: 251–2.
- Connor TB, Ganis F, Levin H, Miogean C, Martin L. Gonadotropin dependent Krukenberg tumor during pregnancy. *J Clin Endocrinol* 1968; 28: 198–214.
- Senge J. Sekundäre Carcinosis der Plazenta bei primärem Magenkarzinom. *Beitr Path Anat* 1912; 53: 532–49.
- Bender S. Placental metastases in malignant disease complicated by pregnancy. *Br Med J* 1950; 30: 980–1.

Tumorboards stellen sich vor: Neuroonkologisches Tumorboard

St. Oberndorfer

■ Multidisziplinäres neuroonkologisches Tumorboard

International haben sich in den letzten Jahren bis Jahrzehnten interdisziplinäre neuroonkologische Tumorboards zur Betreuung von Patienten mit primären Hirntumoren, aber auch zerebralen Metastasen etabliert. Insgesamt konnte dadurch die Betreuung von Patienten mit Hirntumoren entscheidend verbessert werden. Ein wichtiger Faktor hierfür ist das regelmäßige und professionelle Zusammenspiel verschiedener Fachbereiche, die in das Management von Hirntumoren eingebunden sind. Beteiligte Fächer für das Funktionieren eines neuroonkologischen Tumorboards sind: Neurologie, Neurochirurgie, Neuropathologie, Neuroradiologie, Nuklearmedizin, interistische Onkologie und Radioonkologie. In einigen Zentren werden sowohl die Psychoonkologie als auch das Pflegepersonal in die interdisziplinären Besprechungen miteinbezogen.

Alle Mitglieder des neuroonkologischen Tumorboards sind gleichberechtigte Partner, die aufgrund ihrer Fachkompetenz in das Tumorboard entsendet werden. Die Zusammenarbeit verschiedener Fachrichtungen ist auch hinsichtlich der ständigen Fort- und Weiterbildung über das eigene Fach hinaus von Vorteil und erhöht letztendlich die Kompetenz eines Zentrums und führt damit zu einer erhöhten Betreuungsqualität der Patienten. Ein weiterer wichtiger Vorteil ist, dass Entscheidungen des neuroonkologischen Tumorboards durch das gesamte interdisziplinäre Team repräsentiert werden. Patienten werden hiermit nicht mehr nur allein fachspezifisch, sondern mit fächerübergreifenden Behandlungskonzepten betreut. Damit wird auch die Therapie für Betroffene transparenter und gibt einerseits den Behandlern, andererseits den Patienten ein zusätzliches Gefühl der Sicherheit.

Speziell die Neuroonkologie und hier vor allem das Management von Patienten mit Hirntumoren hat sich in den letzten Jahren als zunehmend eigenständiger fachlicher Bereich etabliert. Weitere Aufgabenbereiche der Neuroonkologie sind die Betreuung von Patienten mit spinalen Tumoren, die Erfassung und Behandlung von neurologischen Komplikationen onkologischer Erkrankungen sowie onkologischer Therapien. In vielen Bereichen der Neuroonkologie hat sich gezeigt, dass die neurologische Funktion sehr eng mit der Lebensqualität der Patienten verknüpft ist. Auch die „Quality of Life“-Forschung nimmt einen sehr wichtigen Stellenwert ein. Gerade bei Hirntumoren gibt es einen großen Anteil an sehr rasch und maligne verlaufenden Erkrankungen, wodurch auch dem palliativen Aspekt in der Betreuung bereits von Beginn an große Bedeutung zukommt. Der Aspekt der Neuropalliation bei Hirntumoren unter spezieller Berücksichtigung der Lebensqualität hat sich zunehmend als wichtiger Bestandteil auch bei multizentrischen internationalen Studien etabliert.

In die tägliche Praxis des neuroonkologischen Tumorboards fließen die patientenbezogenen Daten sowie die fachliche Expertise der unterschiedlichen Disziplinen ein. Die Informationen bestimmen sowohl das weitere diagnostische als auch therapeutische Vorgehen. Speziell die diagnostischen und therapeutischen Aspekte sind bei Patienten mit Hirntumoren gerade im Falle einer fraglichen Tumorprogression von entscheidender Bedeutung. Neben der Beurteilung des Alters, des klinisch-neurologischen Zustandes, der molekularbiologischen Charakteristika des Tumors, der bildgebenden Diagnostik und der bisher durchgeführten Therapien entstehen mitunter komplexe Situationen, die am ehesten im Rahmen einer interdisziplinären Konferenz zu einer fachlich fundierten Empfehlung führen können.

Ein weiterer wichtiger Aspekt in der Betreuung von PatientInnen mit Hirntumoren ist die Erfassung patientenbezogener Daten mittels einer Datenbank, in der klinische, radiologische und neuropathologische Daten im Verlauf erfasst werden können. Eine Etablierung eines überregionalen Registers wäre *pro futuro* erstrebenswert. In Österreich bereits umgesetzt ist das sogenannte Hirntumorregister, wo in erster Linie demographische und neuropathologische Informationen einfließen (ABTR – Austrian Brain-Tumor-Register). Eine zusätzliche Erfassung von klinischen und radiologischen bzw. therapeutischen Daten, nicht nur zentrumspezifisch, sondern auch überregional bzw. österreichweit, wäre wünschenswert.

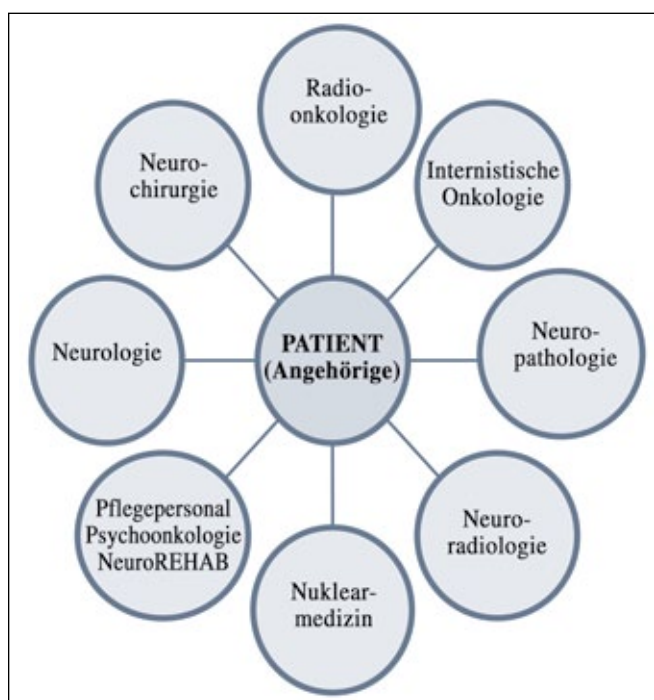


Abbildung 1: Zusammensetzung eines neuroonkologischen Tumorboards.

Eine registerbasierte Datenerfassung ist eine gute Voraussetzung für die Steuerung medizinischer, aber auch ökonomischer Ressourcen für die Betreuung von Hirntumor-Patienten in Österreich.

■ Der Arbeitsablauf in einem neuroonkologischen Tumorboard

Zur Erstdiagnose eines Hirntumors kommt es in der Regel durch den Radiologen bzw. Neurologen, der die Patienten aufgrund von neurologischen Zeichen und/oder Symptomen einer zerebralen Bildgebung zuweist (CCT oder MRT). Häufige Erstsymptome durch Hirntumore sind progrediente, fokale neurologische Defizite, Wesensveränderungen oder epileptische Anfälle. In der Regel werden diese Patienten rasch der Neurochirurgie vorgestellt, woraufhin eine Tumoresektion oder zumindest biopsische Diagnosesicherung folgt. In der Regel lässt sich durch eine Tumormassenreduktion postoperativ eine klinische Besserung erzielen. Zusätzlich konnte, z. B. bei malignen Gliomen, gezeigt werden, dass neben der Symptomkontrolle auch das Ausmaß der Tumoresektion die Prognose der Patienten verbessern kann. Bei diesen neurochirurgischen Eingriffen gilt jedoch insgesamt der Grundsatz: „Erhaltung der neurologischen Funktion vor Radikalität“!

Als weiteren Schritt werden die Gewebeproben neuropathologisch untersucht. Hier spielen neben der histologischen Einordnung und Graduierung nach dem WHO-Schema auch zunehmend molekularbiologische Faktoren eine Rolle. Häufig durchgeführte molekularbiologische Analysen sind z. B. der MGMT-Methylierungsstatus bei malignen Gliomen oder die 1p/19q-Deletion und IDH-1-Mutation bei niedriggradigen Gliomen. Die histologische und zunehmend auch molekularbiologische Diagnostik haben Einfluss auf das weitere therapeutische Vorgehen.

Als Therapieoptionen bei Hirntumoren kommt prinzipiell die Strahlentherapie mit unterschiedlichen Techniken in Betracht. Zusätzlich werden konkomitant zur Strahlentherapie bzw. adjuvant unterschiedliche klassische Chemotherapien verwendet (derzeitiger Standard bei malignen Gliomen ist die konkomitante Strahlenchemotherapie nach dem EORTC-Protokoll [Stupp R, et al. NEJM 2005]). In den letzten Jahren haben auch die sogenannten zielgerichteten Therapien Einzug in die Behandlung von primären Hirntumoren gefunden. Diese Entwicklung wird vermutlich auch in den Bereich der Therapie von zerebralen Metastasen einfließen. Auch immunologische Therapieeinsätze kommen derzeit vor allem im Rahmen von klinischen Studien zum Einsatz. Die Koordination einer Vielzahl von Therapieoptionen und -kombinationen und deren Zusammenspiel unterstreichen die Notwendigkeit eines neuroonkologischen Tumorboards. Außerdem ist es in schwierigen medizinischen Situationen leichter, im Team des neuroonkologischen Tumorboards Verantwortung für oder gegen therapeutische Entscheidungen zu tragen.

Im weiteren Verlauf der Erkrankung sind bei Patienten mit Hirntumoren in der Regel mehrmalige Evaluationen des therapeutischen Erfolges mit multimodalen diagnostischen Verfahren notwendig. An erster Stelle stehen hier vor allem die

Bildgebung inklusive unterschiedlicher MRT-Technologien (Kontrastmittel, Spektroskopie, MR-Perfusion, MRT-Diffusion), aber auch nuklearmedizinische Methoden (Aminosäure-PET) und nicht zuletzt auch der klinisch-neurologische Zustand der Patienten. Das Zusammenfließen dieser Aspekte ist bei einer sorgfältigen Therapieplanung von entscheidender Bedeutung.

Da vor allem bei Patienten mit malignen Gliomen von einer begrenzten Lebenserwartung auszugehen ist, ist die Erfassung aller Aspekte der Lebensqualität vom Beginn der Erkrankung bis zur terminalen Phase entscheidend. Auch die Entscheidung über einen möglichen Therapierückzug (Beendigung der Antitumorthherapie) auf eine rein supportiv-palliative Behandlungsstrategie kann hier interdisziplinär im Rahmen der neuroonkologischen Tumorboardsitzungen getroffen werden.

Die Abstimmung der neuroonkologischen Tumorboard-Empfehlungen im Gespräch mit den Patienten schließt den Kreis einer optimierten Betreuung. Eine zentrale Anlaufstelle für Patienten und Angehörige, wo Daten registriert, dokumentiert und kontinuierlich bzw. immer wieder in das neuroonkologische Tumorboard eingebracht und betreut werden können, ist eine wichtige Voraussetzung für ein Gelingen dieses Konzeptes.

Aus der Erfahrung der klinischen Praxis in der Betreuung von Patienten mit Hirntumoren ist ein wichtiger Faktor die Mitbeziehung der Angehörigen bzw. jener Personen, die in die Betreuung des Patienten involviert sind. Durch die kognitiven Beeinträchtigungen bzw. auftretenden Wesensveränderungen der Patienten kommt den Angehörigen bzw. betreuenden Personen eine schwierige, aber wesentliche Rolle zu. Eine Einbindung dieser Personen in das Betreuungskonzept eines neuroonkologischen Tumorboards sollte deshalb ebenfalls berücksichtigt werden.

■ Zusammenfassung

Dem neuroonkologischen interdisziplinären Tumorboard fallen verschiedenste Aufgaben in der Betreuung von Patienten mit Hirntumoren zu. Die regelmäßigen Fallbesprechungen dienen als Grundlage für weitere diagnostische und therapeutische Maßnahmen und es sollten auch pflegerische und psychosoziale Aspekte in Absprache mit den Angehörigen berücksichtigt werden. Neben diesen Aufgaben kann das neuroonkologische Tumorboard auch Entscheidungen bzw. Empfehlungen hinsichtlich supportiver bzw. palliativer Maßnahmen treffen.

Entscheidend für zukünftige Entwicklungen im Bereich der Neuroonkologie, insbesondere im Bereich der Hirntumorbetreuung, sind eine strukturierte Vernetzung von patientenbezogener Informationen, eine Erfassung klinischer, radiologischer und neuropathologischer Daten am besten in Form eines überregionalen Registers. Ein weiterer zukünftiger Schritt wäre neben den neuroonkologischen Tumorboards der Aufbau von pflegerischen und sozialen Strukturen, die den Bedürfnissen von Patienten mit Hirntumoren und deren Angehörigen entsprechen sollen.

■ Lecture Board

Prim. Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Grisold,
Neurologie, SMZ-Süd Wien, LBI-Neuroonkologie

Prim. Univ.-Prof. Dr. Karl Ungersböck,
Neurochirurgie, LK-St.Pölten

Univ.-Prof. Dr. Christine Marosi,
Universitätsklinik für Innere Medizin I, AKH Wien

Univ.-Prof. Dr. Karin Dickmann,
Universitätsklinik für Radioonkologie, AKH Wien

Ausgewählte Literatur:

Grisold W, Oberndorfer S, Hitzberger P. Brain Tumor Treatment: A concept of inter- and multidisciplinary Treatment. Wien Med Wochenschr 2006; 11–12: 329–31.

Grisold W, Oberndorfer S. Inter- und multiprofessionellen Aspekt in der Neuroonkologie. Brainstorm 2008; 1: 2–7.

Luttrell J et al. The Brain Tumorboard: Lessons to be learned from an interdisciplinary conference. Onkologie 2005; 28: 22–6.

Wöhler A, Waldhör T, Heinzl H, Hackl M, Feichtinger J, Gruber-Mösenbacher U, Kiefer A, Maier H, Motz R, Reiner-Concin A, Richling B, Idriceanu C, Scarpatetti M, Sedivy R, Bankl HC, Stiglbauer W, Preusser M, Rössler K, Hainfellner JA. The Austrian Brain Tumour

Registry: a cooperative way to establish a population-based brain tumour registry. Neurooncol 2009; 95: 401–11.

Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, Belanger K, Brandes AA, Marosi C, Bogdahn U, Curschmann J, Janzer RC, Ludwin SK, Gorlia T, Allgeier A, Lacombe D, Cairncross JG, Eisenhauer E, Mirimanoff RO; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. N Engl J Med 2005; 352: 987–96.

Marosi Ch, Flechl B, Oberndorfer S. The End-of-Life in patients with glioma and their families. Mag Eur Med Oncol 2012; 14: 1–3.

Korrespondenzadresse:

Prim. Priv.-Doz. Dr. Stefan Oberndorfer
Neurologische Abteilung, Landesklinikum St. Pölten
A-3100 St. Pölten, Probst-Führer-Str. 4
Tel. 02742/300-15606, Fax DW 15619
E-mail: neurologie@st.poelten.lknoe.at

Fachkurzinformation zur 4. Umschlagseite

Erbix 5mg/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 Ras-Wildtyp 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 Ras-Mutation oder unbekanntem 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: Dezember 2013

Nur für die Abgabe in Österreich bestimmt.



ERBITUX[®]
CETUXIMAB

See the difference

Merck Oncology | *Combination is key*

Merck Serono

MERCK