

TUMORBOARD

Onkologie aus multidisziplinärer Sicht

Zeitschrift für Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Erkrankungen

FALLBERICHTE

Ein neues und (noch) sehr selten diagnostiziertes Krankheitsbild

A. Kafka, W. Vycudilik, R. Kain, L. Öhler

Biphasisches Synovialsarkom der Pleura 19 Jahre nach Diagnose eines malignen Schwannoms – ein Fallbericht

A. E. Frick, M. R. Müller

Interdisziplinäre neuroonkologische Betreuung eines Patienten mit sekundärem Glioblastom

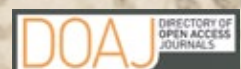
S. Oberndorfer et al.



www.kup.at/tumorboard

Indexed in EMBASE/Scopus/Excerpta Medica

Member of the





Wild auf's Leben.



33 Monate Gesamtüberleben gab es noch nie bei der Erstlinienbehandlung des metastasierenden Kolorektalkarzinoms/RAS-Wildtyp. Das bedeutet eine Lebensverlängerung um 8,1 Monate gegenüber Vergleichsarm.¹

Merck Serono Oncology | Combination is key™

Inhalt

Editorial	4
L. Öhler	
FALLBERICHTE	
Ein neues und (noch) sehr selten diagnostiziertes Krankheitsbild	5
A. Kafka, W. Vycudilik, R. Kain, L. Öhler	
Biphasisches Synovialsarkom der Pleura 19 Jahre nach Diagnose eines malignen Schwannoms – ein Fallbericht	8
A. E. Frick, M. R. Müller	
Interdisziplinäre neuroonkologische Betreuung eines Patienten mit sekundärem Glioblastom	13
S. Oberndorfer, K. Ungersböck, W. Moser, U. Riedlberger, F. Marhold, G. Heinz, R. Sedivy, R. Brustbauer, G. Kopetzky, M. Vyhnalik, P. Balcke	
RUBRIKEN	
Für Sie gelesen	17
Pharma-News	18
Impressum	12
Titelbild: Abb. 2 aus E. E. Frick, M. R. Müller, Biphasisches Synovialsarkom der Pleura 19 Jahre nach Diagnose eines malignen Schwannoms – Ein Fallbericht, S. 9	

Herausgeber:
L. Öhler, Wien

Editorial Board 2014:

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

Hinter dem Erscheinen einer weiteren Ausgabe des Journals „Tumorboard“ steckt eine Menge Arbeit. Diese Arbeit zahlt sich aus, wenn Kolleginnen und Kollegen das Journal lesen und dabei ihr Wissen erweitern. Denn gerade in dem Gebiet der medizinischen Onkologie ist es in den letzten 10 Jahren zu einem kontinuierlichen massiven Wissenszuwachs gekommen, dessen Aufwärtsentwicklung in den kommenden Jahren sicher noch steiler, wenn nicht gar exponentiell verlaufen wird.

Nicht immer steckt hinter einer auf den ersten Blick typischen Befundlage auch die erwartete Erkrankung. In dieser Ausgabe wird der Fall eines Patienten geschildert, der die klassische Befundkonstellation eines Multiplen Myeloms mit Hypergammaglobulinämie, Anämie und Niereninsuffizienz aufwies. Tatsächlich war diese massive IgG-Vermehrung nicht monoklonal und der Patient mit einer einfachen und wenig toxischen Therapie schnell wieder (fast) gesund.

Ein weiterer Fall behandelt das neuerliche Auftreten eines Sarkoms 19 Jahre nach einer erfolgreichen Erstbehandlung. Ein solcher Fall zeigt das nicht so seltene Dilemma der Klassifizierung einer malignen Erkrankung entweder als Rezidiv, welches unter Umständen auch nach mehr als 15 Jahren auftreten kann, oder als Zweittumor. Allerdings wird sich die antineoplastische Behandlung in den wenigsten Fällen ob dieser Klassifizierung wesentlich unterscheiden.

Der dritte Fall schließlich führt uns in die faszinierende Welt der Hirntumore, die sich zum Teil erheblich von der anderer solider Tumoren unterscheidet. So spezialisiert und damit völlig unterschiedlich die Tätigkeit der Neurochirurgen im Vergleich mit z. B. Abdominalchirurgen ist, so haben sich auch die Radiologie und die medizinische Onkologie als Spezialisierung innerhalb eines ohnehin spezialisierten Faches weiter differenziert.

Wiederum wünsche ich Ihnen viel Vergnügen und Anregung beim Lesen der Beiträge,

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

Ein neues und (noch) sehr selten diagnostiziertes Krankheitsbild

A. Kafka, W. Vycudilik, R. Kain, L. Öhler

■ Kasuistik

Ein damals 68jähriger Mann wurde im Juni 2012 wegen des hochgradigen Verdachtes auf ein multiples Myelom aus einem Wiener Gemeindespital an die Interne Abteilung unseres Krankenhauses überwiesen. Anamnestisch gab der Patient eine seit wenigen Wochen bestehende ausgeprägte Schwäche, Müdigkeit und einen Gewichtsverlust von 10 Kilogramm an. Zudem berichtete er über eine Belastungsdyspnoe. Ein auswärts erhobenes Labor zeigte eine deutliche Erhöhung des Nierenretentionsparameters Kreatinin auf 2,7 mg/dl, die eGFR war mit 26 ml/min/1 massiv eingeschränkt.

Zur weiteren Abklärung dieser Befunde wurde der Patient in einem Wiener Gemeindespital stationär aufgenommen. Dort erfolgte eine umfassende laborchemische Abklärung, in der neben den bereits bekannten erhöhten Nierenretentionsparametern eine normozytäre Anämie, eine Erhöhung des Serumproteins bedingt durch eine deutliche IgG-Vermehrung auf 4750 mg/dl und ein Beta-2-Mikroglobulin von 9,72 mg/dl imponierten. Aufgrund des laborchemischen Erstverdachtes auf ein multiples Myelom wurde eine Beckenkambioptie durchgeführt und der Patient unter der Verdachtsdiagnose „Multiples Myelom“ auf eigenen Wunsch zur weiteren Behandlung an unsere Abteilung für Hämatologie und medizinische Onkologie transferiert.

■ Diagnostisches Work-up

Hierorts zeigte sich eine hyporegenerative, normochrome, normozytäre Anämie mit einem Hämoglobin von 10,8 g/dl, die Thrombozyten- und Leukozytenzahl und sowie das Differentialblutbild waren unauffällig. Zusätzlich fand sich eine mäßige Auslenkung des C-reaktiven Proteins auf 24,4 mg/dl, die Blutsenkungsgeschwindigkeit war jedoch mit 91 mm in der ersten Stunde stark erhöht. Die weitere Analyse der Serumproteine zeigte normale IgM- und IgA-Spiegel, die Kappa-Leichtketten lagen bei 1160 mg/dl, die Lambda-Leichtketten bei 665 mg/dl mit einer normalen Kappa/Lambda-Ratio.

Die Elektrophorese bestätigte die deutliche Gammaglobulinvermehrung, zeigte aber keinen Hinweis für eine monoklonale Gammopathie (Abbildung 1). Diese konnte letztlich mittels Immunfixation im Serum und Harn ausgeschlossen werden. Die Nachbefundung der Beckenkambioptie zeigte ein mäßig zellreiches Knochenmark ohne eindeutigen Hinweis auf Plasmazellvermehrung im Sinne eines Multiplen Myeloms. Die Ausstriche zeigten eine ausreifende Hämatopoese, locker eingestreut kleine lymphatische Zellen und zytologisch reife Plasmazellen. Auch die Immunfixation aus dem Knochenmark war negativ.

Zur weiteren Abklärung des zunächst unklaren Krankheitsbildes wurden die Subklassen des Immunglobulins G bestimmt. Dabei zeigte sich eine ganz massive Auslenkung von IgG4 auf etwa das 1000-fache der Norm, der Absolutwert lag bei 4620 mg/dl. Die übrigen IgG-Subklassen lagen im Bereich der

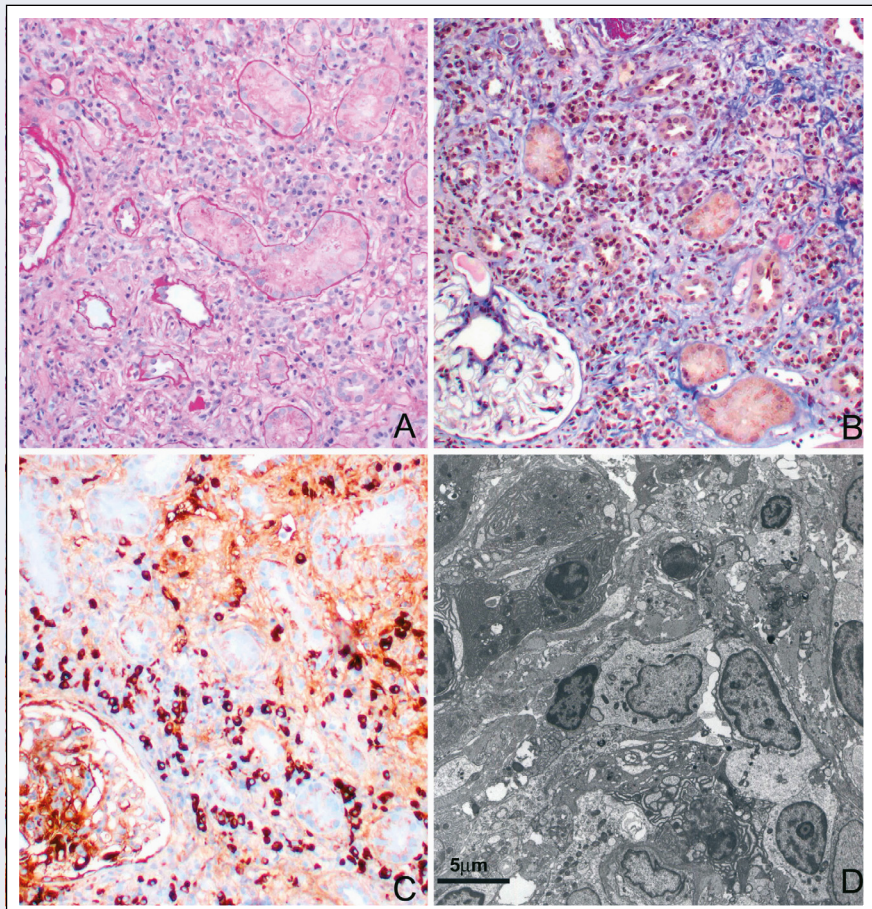


Abbildung 1: Es zeigen sich ein dichtes, Plasmazell-reiches, interstitielles Infiltrat (A, PAS) und eine interstitielle Fibrose und tubuläre Atrophie (B, SFOG). Die Glomerula sind unverändert. Die Plasmazellen entsprechen überwiegend der IgG4-Subklasse (C) und sind ultrastrukturell unauffällig (D, TEM).

Aus der 1. Abteilung für Innere Medizin, St.-Josef-Krankenhaus Wien

Korrespondenzadresse: Dr. Alice Kafka, 1. Abteilung für Innere Medizin, St.-Josef-Krankenhaus Wien, A-1130 Wien, Auhofstraße 189, E-mail: alice.kafka@sjk-wien.at

Norm. Die Komplementfaktoren C3 und C4 waren im Sinne einer Aktivierung des Komplementsystems deutlich vermindert, sämtliche erhobene Autoantikörper wie ANA, anti-ds-DNA, ANCA, anti-Basalmembran-AK, u.a.m. waren negativ.

Da eine Nierenbiopsie zur Diagnosesicherung bei steigenden Nierenretentionsparametern dringend erforderlich war, wurde der Patient am 20.06.2012 einer Nierenbiopsie zugeführt. Die histologische Aufarbeitung der Biopsie ergab ein plasmazellreiches interstitielles Infiltrat mit einer hochgradigen interstitiellen Fibrose und Tubulusatrophie, die auffälligste Veränderung war jedoch eine deutliche, chronisch-entzündliche Infiltration des Interstitiums mit IgG4-positiven Plasmazellen. Eine hämatologische Neoplasie wurde auch nach Zweitbegutachtung durch auf Hämopathologie spezialisierte Pathologen ausgeschlossen.

An beiden Unterschenkeln des Patienten imponierte klinisch das Bild einer Vaskulitis, eine Hautbiopsie ergab ein vaskulitisches Bild mit Eosinophilie, welches morphologisch prinzipiell mit einer leukozytoklastischen bzw. Immunkomplexvaskulitis vereinbar war. Im Rahmen der Durchuntersuchung zeigte sich echokardiographisch zusätzlich eine Ektasie der Aorta ascendens auf 5,4 cm. Ein möglicher Zusammenhang mit der Gammopathie bleibt ungeklärt, ist aber möglich und in der Literatur gut dokumentiert.

In Zusammenschau aller Befunde wurde die Diagnose eines erst vor wenigen Jahren erstbeschriebenen und auch seither selten diagnostizierten IgG4-Syndroms gestellt, wobei das sklerosierende Geschehen bei dem Patienten vorwiegend die Niere betraf.

■ Hintergrund

Das Hyper-IgG-Syndrom oder auch „IgG4-related disease“ (IgG4RD) ist ein erst kürzlich beschriebenes Syndrom, dem eine große Anzahl an systemischen oder auch lokalisierten Organdysfunktionen mit einer gemeinsamen pathognomonischen Ursache zugrunde liegt. Im Jahre 1995 wurde die Autoimmunpankreatitis mit erhöhtem IgG4 erstmalig in Japan beschrieben. Gemeinsames Merkmal dieses Syndroms ist eine mehr oder weniger ausgeprägte Erhöhung des Serum-IgG4-Spiegels und eine Infiltration des erkrankten Organes mit IgG4-positiven Plasmazellen in Assoziation mit einer chronischen interstitiellen Entzündung oder Fibrose. Eine Vielzahl an verschiedenen Krankheitsbildern werden den IgG4RD zugeordnet, darunter finden sich: die Mikulicz'sche Erkrankung, die Riedel'sche Thyreoiditis, Formen der Autoimmunpankreatitis, der Hypophysitis, der interstitiellen Pneumonitis, der interstitiellen Nephritis, der Prostatitis, der Lymphadenopathien, der retroperitonealen Fibrose (Ormonds Disease), des inflammatorischen Aortenaneurysmas und des inflammatorischen Pseudotumors. Selten kann IgG4RD auch durch die Induktion von konstitutionellen Symptomen und von Fieber als FUO lange Zeit undiagnostiziert bleiben. Die Genese dieser Erkrankung ist

unbekannt, gemeinsames Merkmal ist die lymphoplasmozytische Infiltration, angereichert durch IgG4-positive polyklonale Plasmazellen, ein unterschiedliches Ausmaß an Fibrose und ein charakteristisches „fischschwarmartiges“ Aussehen.

Die meisten Patienten sprechen innerhalb weniger Wochen auf Glukokortikoide mit einer symptomatischen Verbesserung, Verbesserung der Organfunktion und einem Rückgang der Serum-IgG4-Spiegel an. Jedoch existieren auch Patienten, welche einige Monate zum Response benötigen. Rückfälle unter Glukokortikoiden und Nichtansprechen werden ebenfalls beschrieben. Patienten, die zum Diagnosezeitpunkt symptomatisch sind, gehören unbedingt behandelt. Ein aggressives therapeutisches Vorgehen ist insbesondere bei einer Beteiligung lebenswichtiger Organe notwendig, da die Erkrankung unbehandelt zu einem Organversagen führen kann. Die Wirksamkeit von Azathioprin, Methotrexat oder Mycophenolat-Mofetil, welche gelegentlich, um Glukokortikoide einzusparen oder bei Unverträglichkeiten verwendet werden, wurde noch nicht in klinischen Studien getestet. Für Patienten mit einem Rezidiv beziehungsweise einem refraktären IgG4-Syndrom scheint Rituximab als monoklonaler Antikörper gegen das B-Zell-Oberflächenantigen CD20 ein nützlicher Ansatz zu sein.

■ Therapie und Verlauf

Es wurde eine orale First-line-Therapie mit Prednisolon 1 mg/kg Körpergewicht eingeleitet. Der Patient gab eine rasche Besserung des Allgemeinbefindens mit Sistieren der konstitutionellen Symptome, Verbesserung des Appetits und einer Gewichtszunahme an. Klinisch zeigte sich ebenso eine rasche Rückbildung der peripheren Vaskulitis, die Ektasie der Aorta zeigte sich echokardiographisch unverändert. Diesbezüglich ist daher der Nachweis einer IgG4-medierten Inflammation der Aorta und konsekutiven Ektasie unklar und verbleibt unter weiterer Observanz.

Auch die laufenden laborchemischen Kontrollen zeigte ein promptes Ansprechen auf die eingeleitete Glukokortikoidtherapie. Bereits nach vier Wochen lagen die Nierenreten-

tionsparameter im Normbereich. Der Verlauf des IgG-Spiegels und des IgG4 ist der Tabelle 1 zu entnehmen; bemerkenswert ist die rasche Reduktion der Hypergammaglobulinämie mit Normalisierung der Lambda- und Kappa-Leichtketten in nur zwei Monaten. Während die Hypergammaglobulinämie und auch der Gesamt-IgG-Spiegel rasch in den Normalbereich zurückkehrte, zeigte sich bis zuletzt eine geringe Erhöhung des IgG4-Spiegels. Auch die Blutsenkungsgeschwindigkeit erreichte innerhalb von 4 Monaten den Normalbereich, der Hämoglobinspiegel normalisierte sich nach Rückbildung der Akutphasereaktion und Erholung der Nierenfunktion.

Weiterer Verlauf: Über 9 Monate getapert, danach 5 mg Erhaltungsdosis. In den darauffolgenden Monaten wurde die orale Glukokortikoidtherapie allmählich getapert und auf

eine Erhaltungsdosis von 5 mg Prednisolon reduziert. Wegen eines intermittierenden Anstiegs des Serumkreatinins auf 1,44 mg/dl ein Jahr nach Therapiebeginn und kurz nach Absetzen des Prednisolons und des anhaltend erhöhten IgG4-Spiegels wurde die niedrig dosierte Glukokortikoidtherapie bis heute fortgesetzt. Seit damals ist der sich weiter in unserer Kontrolle befindliche Patient weitgehend beschwerdefrei.

Tabelle 1: Veränderung wichtiger Laborparameter im Zeitverlauf

Parameter	6/2012	7/2012	8/2012	9/2012	2/2013
Kreatinin (0,7–1,3 mg/ml)	2,77	1,85	1,32	1,29	1,23
β2-Mikroglobulin (1,09–2,53 mg/l)	9,72	3,51	4	3,47	3,31
Protein gesamt (6,0–8,0 g/dl)	10,5	8,4	6,9	7,6	7,6
IgG gesamt (700–1600 mg/dl)	4750	3010	1220	1640	1250
IgG4 (3,0–200 mg/dl)	4620		1060		574
IgG kappa (170–370 mg/dl)	1160	773	344	385	318
IgG lambda (90–210 mg/dl)	665	463	201	258	203
Hämoglobin (13–17,5 g/dl)	11	11,4	11,6	12,2	14,3

■ Zusammenfassung

Zusammenfassend ist dies eine ungewöhnliche und wenig bekannte Erkrankung, die bei oberflächlicher Betrachtung auch mit einer hämatologischen Systemerkrankung verwechselt werden kann. In diesem Fall bestand eine Prädisposition der plasmazellmedierten IgG4-assoziierten Inflamma-

tion in den Nieren, die leukozytoklastische Vaskulitis ist ebenso dem Krankheitsbild zuzuordnen. Eine Mitbeteiligung der Aorta ascendens kann zwar diskutiert werden, wurde bioptisch aber nicht gesichert.

Literatur:

1. Yoshida K, Toki F, Takeuchi T, Watanabe S, Shiratori K, Hayashi N. Chronic pancreatitis caused by autoimmune abnormality. A proposal of concept of autoimmune pancreatitis. Dig Dis Sci 1995; 40: 1561–8.
2. Neild GH, Rodriguez-Justo M, Wall C, O'Connell J. Hyper-IgG4 disease: report and characterisation of a new disease. BMC Med 2006; 4: 23.
3. Umehara H, Okazaki K, Masaki et al. Research Program for Intractable Disease by Ministry of Health, Labor and Welfare (MHLW) Japan G4 team. A novel clinical entity, IgG4-related disease (IgG4RD): general concept and details. Mod Rheumatol 2012; 22: 1–14.
4. Watson SJ, Jenkins DA, Bellamy CO. Nephropathy in IgG4-related systemic disease. Am J Surg Pathol 2006; 30: 1472.

Biphasisches Synovialsarkom der Pleura 19 Jahre nach Diagnose eines malignen Schwannoms – ein Fallbericht

A. E. Frick, M. R. Müller

■ Einleitung

Synovialsarkome sind sehr seltene maligne Weichteiltumore und treten meist in der Gelenksregion junger Erwachsener auf. Jedoch werden je nach Literatur Synovialsarkome in bis zu 20 % der Fälle auch in anderen Körperregionen gefunden [1].

Wir berichten über eine 53-jährige Frau, die im Oktober 2013 mit einem biphasischen Synovialsarkom der Pleura in der Abteilung für Thoraxchirurgie im Otto-Wagner-Spital in Wien vorstellig wurde.

■ Fallbericht – Aktuelle Anamnese

Bei der Patientin bestanden seit 3 Wochen rechtsseitige thorakale Schmerzen, die vom Hausarzt zunächst als Interkostalneuralgie behandelt worden waren. Die Patientin war bis dato gesund. In der Anamnese war ein malignes Schwannom des Nervus ischiadicus im Bereich der linken Poplitea zu eruieren. Dieses war 1994 operativ entfernt und adjuvant mit einer sequentiellen Radiochemotherapie kurativ behandelt worden.

Aufgrund einer plötzlich einsetzenden Dyspnoe und Zunahme der thorakalen Schmerzen trotz Analgetikatherapie wurde die Patientin an einer auswärtigen Abteilung für Innere Medizin stationär aufgenommen. Bei der Aufnahme zeigte sich in der Röntgenübersichtsaufnahme des Thorax eine Verschattung des rechten Hemithorax (Abb. 1) und eine Pleurapunktion wurde durchgeführt. Der anschließende Nachweis eines Pneumothorax rechts führte zu einer Verlegung der Patientin an unsere thoraxchirurgische Abteilung.

Nach Einlage einer intrathorakalen Thoraxdrainage entleerten sich 1500 ml eines hämorrhagischen Pleuraergusses. Auf-

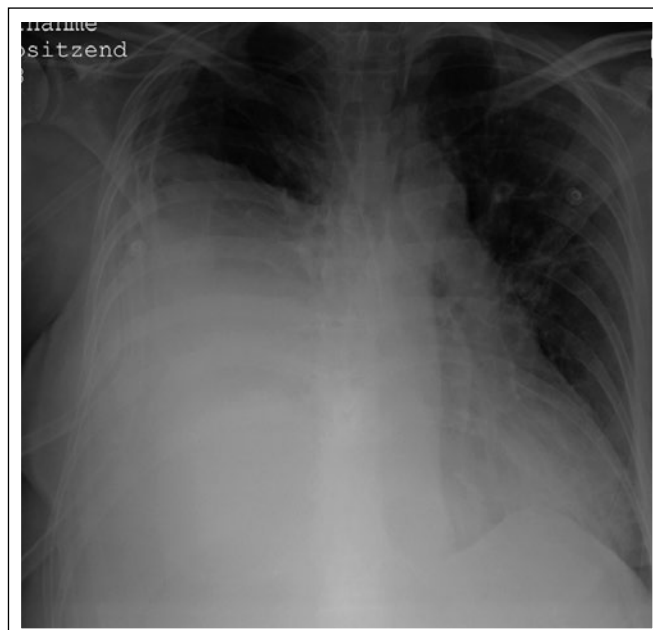


Abbildung 1: Präoperative Röntgenübersichtsaufnahme des Thorax: subtotale Verschattung des rechten Hemithorax.

grund einer anhaltend hohen Fördermenge über die Drainage sowie einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes erfolgte die Durchführung einer Computertomographie des Thorax ohne Kontrastmittelgabe. Die Computertomographie (CT) zeigte eine deutliche Zunahme der Ergussmenge trotz korrekt liegender Drainage sowie eine Verlagerung des Mediastinums nach links. Durch die raumfordernde Wirkung des Ergusses war der Tumor ohne KM nicht abgrenzbar und als Erguss gedeutet worden. Somit ergab sich die Indikation zu einer diagnostischen videoassistierten Thorakoskopie (VATS).

■ Chirurgie

Intraoperativ zeigte sich ein großer, nekrotisch zerfallender Tumor, der großteils den rechten Unterlappen sowie den Mittellappen einnahm, die rechte untere Thoraxhälfte infiltrierte und sich weiter nach dorsal in der Brustwand und kaudal bis in das Zwerchfell erstreckte. Es wurden mehrere Tumorbiopsien zur histologischen Sicherung gewonnen und die VATS als diagnostischer Eingriff beendet.

In der vorläufigen Histologie der operativen Biopsie wurde der Verdacht auf einen malignen mesenchymalen Tumor gestellt, der möglicherweise mit dem ehemaligen malignen Schwannom des Nervus ischiadicus in Zusammenhang zu bringen war.

Unmittelbar postoperativ wurde aufgrund einer akuten respiratorischen und hämodynamischen Verschlechterung eine intensivmedizinische Betreuung der Patientin notwendig.

Aus der Abteilung für Thoraxchirurgie, Institut für Thorakale Onkologie, Karl-Landsteiner-Institut, Otto-Wagner-Spital Wien

Korrespondenzadresse: Dr. Anna Elisabeth Frick, Evangelische Lungenklinik Berlin-Buch, D-13125 Berlin, Lindenberger Weg 27, E-mail: annaelisabeth.frick@elk-berlin.de



Abbildung 2: Koronare Rekonstruktion der CT mit Kontrastmittel: Deutliche Abgrenzbarkeit einer ausgedehnten rechtsthorakalen Raumforderung mit Mediastinalverlagerung nach links und Kompression des rechten Leberlappens. Der Tumor ist heterogen und scheint großteils Koagel bzw. ein Hämatom zu beinhalten. Tumorsuspekte kontrastmittelaufnehmende Anteile der Raumforderung liegen vor allem ventrobasal auf Höhe des 4. bis 7. Interkostalraumes vor. Eine Vorwölbung eines Tumoranteils mit Kompression der Leber ist sichtbar, aber es zeigt sich kein sicherer Hinweis auf eine Kapselinfiltration der Leber. Großteils vorhandene Fetttrennungslinie zum Perikard/Cor, wobei an den ventrobasalen Anteil auf Höhe des Perikardergusses eine eindeutige Abgrenzbarkeit nicht gegeben ist. Arrosion der 11. Rippe rechts dorsal.

Eine CT des Thorax mit Kontrastmittel sowie eine Magnetresonanztomographie (MRT) mit Gadolinium zur Kontrastverstärkung bestätigten einen großen, pleuraständigen, intrathorakalen Tumor mit Kompression der rechten Lunge. Der offensichtlich von der Pleura ausgehende Tumor führte zu einer ausgeprägten Linksverlagerung des Mediastinums und somit zu einer Kompression des rechten Herzens mit unterer Einflusstauung durch eine massive intratumorale Einblutung. Weiter schien der Tumor in seiner kaudalen Ausdehnung das Zwerchfell zu durchwandern, was zu einer kugeligen Kompression der Leberkuppe führte. Eine zarte Fettlamelle in der CT als Abgrenzung zur Leber ließ vermuten, dass hier offensichtlich noch keine hepatische Infiltration bestand. Jedoch fand sich im Bereich der 11. Rippe rechts eine Osteolyse als Ausdruck eines pleuraübergreifenden Tumorzustands. Der ausgedehnte Tumorbefund bestätigte sich in der MRT des Thorax, wobei sich ein ausgesprochen inhomogenes T2-Signal mit hypo-, iso- und hyperintensiven Anteilen gegenüber der Muskulatur zeigte (Abb. 2 und 3).

Aufgrund der vitalen Gefährdung wurde die dringliche Indikation zu einer Thorakotomie gestellt. Über einen poste-

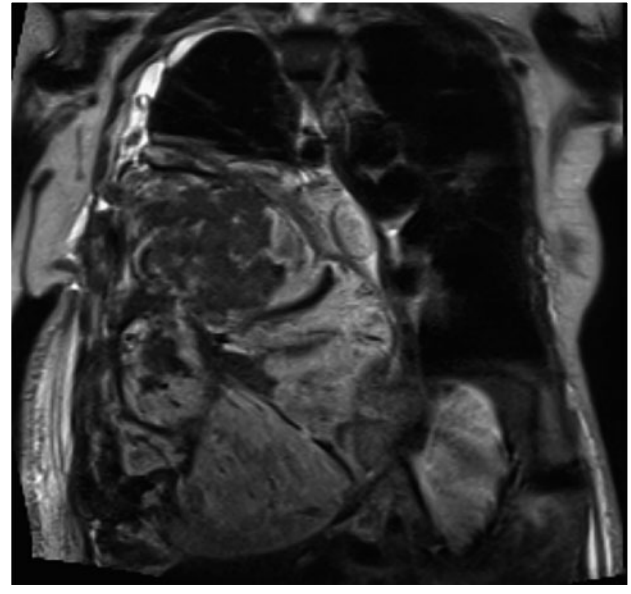


Abbildung 3: Koronare Schnittbildgebung mittels MRT mit KM 1,5 Tesla T1- und T2-gewichtet: Großer rechtsthorakaler Tumor mit Einwachsen des Tumors in das Diaphragma und einem Tumorzapfen in den rechten Leberlappen (Infiltration?). Ein direkter Kontakt zur 11. Rippe rechts ist sichtbar, wobei diese Region in der MRT hyperintens signalalteriert ist, im Sinne einer Knocheninfiltration. Deutliches Mediastinal-Shifting nach links.

rolateralen Zugang rechts gelang es, die riesige extrapleurale Raumforderung zu mobilisieren. Dabei bestand der Tumor aus mehreren abgekapselten, voneinander abgrenzbaren Anteilen, wobei es in die größte und dorsal gelegene Raumforderung zu einer massiven Einblutung gekommen war. Nach Ausräumung der Koagel ließen sich Tumorknötchen auf der Pleura parietalis identifizieren, die biopsiert wurden. In der Schnellschnittuntersuchung bestätigte sich der bisher vorliegende Befund eines malignen mesenchymalen Tumors, vermutlich ebenfalls einem malignen Schwannom entsprechend.

Die rechte Lunge wurde daraufhin vollständig dekortiziert und der Tumor im Bereich der dorsalen Thoraxwand scharf exzidiert. Der Tumor konnte anschließend reseziert und der Zwerchfeldefekt mit einem Gore-Tex-Patch in fortlaufender Nahttechnik verschlossen werden. Nach ausreichender Spülung und Einbringen von 3 Thoraxdrainagen in die Pleurahöhle wurde die Patientin intubiert auf die Intensivstation übernommen.

Der respiratorische und hämodynamische Zustand der Patientin stabilisierte sich durch die Dekompression rasch, so dass sie am 4. postoperativen Tag extubiert werden konnte (Abb. 4). Der weitere postoperative Verlauf gestaltete sich zunächst unauffällig. Am 6. postoperativen Tag entwickelte die Patientin jedoch einen akuten Gefäßverschluss der A. poplitea sinistra, der durch einen femoropoplitealen Bypass gefäßchirurgisch versorgt werden musste. Die Verlegung der Patientin auf die Normalstation erfolgte am 13. postoperativen Tag. Sie konnte dann 4 Wochen nach dem thoraxchirurgischen Eingriff in gutem Allgemeinzustand und selbständig mobil nach Hause entlassen werden.

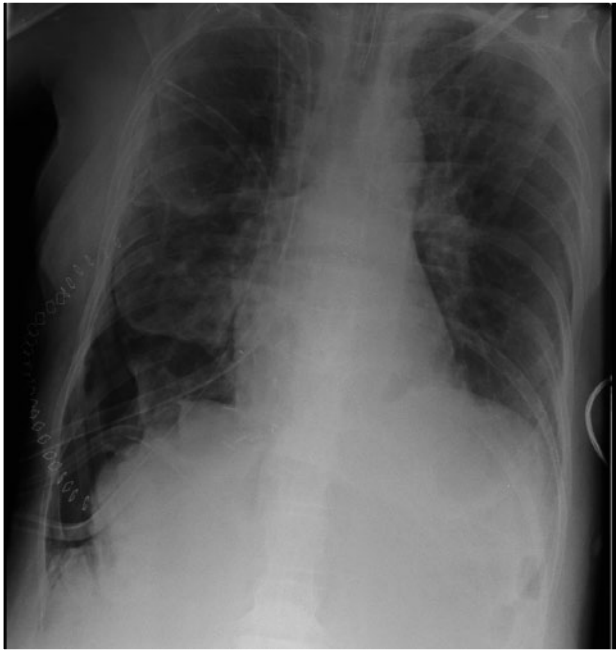


Abbildung 4a: Postoperative Röntgenübersicht im Liegen (Bettaufnahme) (Tag 1): Vollständige Resektion des Tumors, die Lunge ist noch nicht vollständig ausgedehnt, 3 Drainagen in situ.

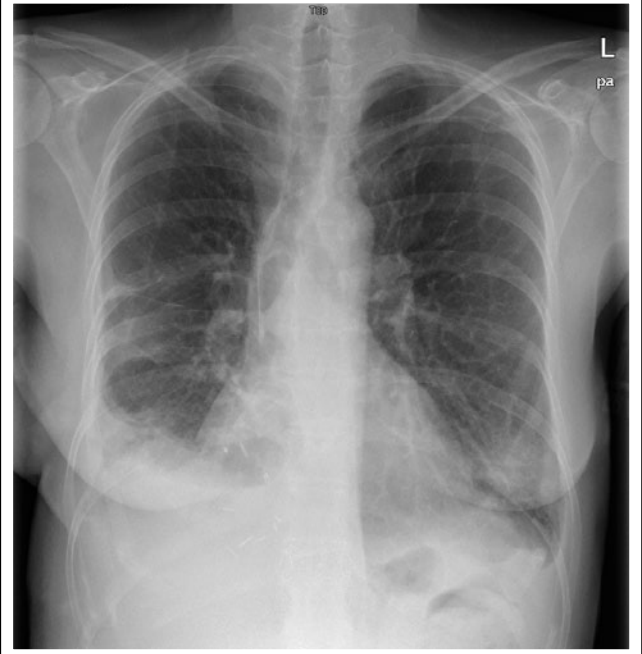


Abbildung 4b: Postoperative Röntgenübersicht im Stehen: Ausgedehnte Lunge beidseits mit kleinem Randwinkelerguss rechts

Histologie

In der histologischen Aufarbeitung des Resektates wurde nach ursprünglicher Annahme eines Rezidivs des malignen Schwannoms letztlich die Diagnose eines biphasischen Synovialsarkoms der Pleura gestellt. Der zellreiche mesenchymale Tumor bestand überwiegend aus spindeligen Tumorzellen mit langgezogenen hyperchromatischen Zellkernen und schmalen eosinophilem Zytoplasma. Daneben ließen sich abschnittsweise auch angedeutet tubulär imponierende Tumorstrukturen nachweisen, welche von epitheloiden Zellen ausgekleidet waren. Innerhalb des vorliegenden Untersuchungsmaterials zeigte sich eine deutlich erhöhte mitotische Aktivität, stellenweise auch Nekrosen. Das Tumorgewebe durchbrach die Pleura und infiltrierte in das Lungenparenchym, die Resektionsränder waren aber alle tumorfrei.

Immunhistochemisch zeigten die Tumorzellen eine Positivität gegen Vimentin, BLC-2 und TLE 1, in der CD-99-Färbung jedoch nur stellenweise eine Anfärbbarkeit. Die ange-

deuteten tubulären Strukturen reagierten positiv mit Keratin AE 1/AE 3, Keratin 5/6, Keratin 7, EMA, sowie mit p63, während die Marker CD-34 nur an den Gefäßen positiv und S-100 und GFAP negativ blieben.

Somit ergab sich die histologische Diagnose eines malignen mesenchymalen Tumors, welcher trotz fehlender Expression von S-100 morphologisch der Gruppe der neurogenen Tumoren zuzuordnen war. Erweiterte molekularepathologische Untersuchungen mittels PCR-Methode zeigten positiven Translokationsnachweis von t(X/18) SYT/SSX1 entsprechend einem biphasischen Synovialsarkom [2].

Die Diagnose wurde mittels Referenzpathologie bestätigt. Eine erneute histologische Untersuchung des 1994 resezierten Nervenscheidentumors des distalen Nervus ischiadicus erbrachte zudem ebenfalls den Nachweis einer Translokation von t(X/18) SYT/SSX1. Somit zeigte sich bei der Patientin sowohl bei dem 1994 resezierten Tumor als auch in dem jetzigen Präparat die gleiche Tumorentität eines biphasischen Synovialsarkoms.

Chemotherapie

Zur Planung und Durchführung der adjuvanten onkologischen Therapie wurde die Patientin anschließend an die Onkologische Abteilung der Universitätsklinik Wien zu Univ.-

Prof. Dr. Thomas Brodowicz überwiesen. Derzeit erhält die Patientin eine Hochdosischemotherapie mit Ifosfamid.

Diskussion

Synovialsarkome sind im Vergleich zu anderen Malignomen eine sehr seltene Entität. Sie machen 6 bis 10 % der Weichteilsarkome aus [1–3]. Laut dem österreichischen Krebsre-

gister liegt die Inzidenz von Sarkomerkkrankungen bei 1,1 % bei Frauen und bei 0,9 % bei Männern; die Inzidenz von Sarkomerkkrankungen der Lunge betreffen 0,2 % [4]. Sie treten meist in der Gelenksregion junger Erwachsener auf, das mediane Erkrankungsalter beträgt 35 Jahre. Primäre Synovialsar-

come in anderen Körperregionen sind wesentlich seltener, jedoch ist ein primäres Vorkommen dieses aggressiven Weichteiltumors in bis zu 20 % beispielsweise auch in der Kopfhals-Region, dem Mediastinum, der Bauchwand oder dem Retroperitoneum beschrieben. Primäre pleuropulmonale Synovialsarkome sind eine Rarität und machen lediglich 0,1 % bis 0,5 % der Lungentumoren aus [5].

Synovialsarkome können als monophasische und biphasische Sarkome auftreten. Während das biphasische Synovialsarkom epitheliale, Karzinom-ähnliche und spindelzellige, Sarkom-ähnliche Strukturen aufweist, besteht das monophasische Sarkom nur aus Spindelzellen. Zudem ist eine dritte, entdifferenzierte Form beschrieben [1]. Makroskopisch sind die Tumoren heterogen mit soliden, aber auch zystischen Strukturen und weisen häufig Einblutungen sowie Nekrosen auf.

Die MRT ist das bildgebende Verfahren der Wahl zum T-Staging von Weichteilsarkomen, während Fernabsiedelungen besser mittels CT ausgeschlossen werden. Das sogenannte „Triple Sign“ bezeichnet den heterogenen Aufbau dieser Tumoren auf T2W-Schichten und wird vermutlich durch einen Wechsel solider Elemente, Einblutungen und Nekrosen sowie fibrotischen bis verkalkten Arealen im Tumor verursacht. Dieses radiologische Kriterium ist jedoch nicht spezifisch für das Synovialsarkom und kann beispielsweise auch beim malignen fibrösen Histiozytom beobachtet werden [6].

In 80–90 % der Synovialsarkome findet sich eine Translokation auf dem X-Chromosom [2]. Bei der Translokation t(X;18) (SYT/SSX) handelt es sich um eine Fusion des SYT-Gens von Chromosom 18 auf das SSX-Gen auf dem X-Chromosom. Diese Translokation ist hoch spezifisch für ein Synovialsarkom und wird aufgrund ihrer Down-Regulation des COM1-Proteins zudem für die Entwicklung eines Synovialsarkoms verantwortlich gemacht. Während biphasische Synovialkarzinome wie bei unserer Patientin fast immer eine t(X;18) (SYT/SXX1)-Translokation aufweisen, lassen sich bei monophasischen oder auch entdifferenzierten Synovialsarkomen auch andere Formen einer Translokation aufweisen (SYT/SXX2 bzw. SYT/SXX4) [2].

Histologisch als auch immunhistologisch kann eine Differenzierung der Synovialsarkome zu anderen spindelzelligen Weichteiltumoren oder Nervenscheidenwandtumoren auch für den geübten Pathologen schwierig sein [5]. So wurde auch das Synovialsarkom des Nervus ischiadicus bei der Patientin 1994 initial als malignes Schwannom klassifiziert. Der Nachweis einer t(X;18) (SYT/SSX)-Translokation war zu dem damaligen Zeitpunkt zwar schon beschrieben, die molekulare Diagnostik aber noch nicht standardmäßig bei Weichteiltumoren implementiert [7]. Heutzutage ist aber der Translokationsnachweis daher für eine Bestätigung der Diagnose zu fordern und gerade auch bei untypischen Lokalisationen sehr hilfreich [8].

Das Wachstum eines Synovialsarkoms ist infiltrierend und invasiv, jedoch kann das umliegende Gewebe auch lange Zeit zunächst nur verdrängt werden. Im Bereich der Extremitäten gehen eine Schwellung oder Schmerzen der Diagnose oft lange Zeit voraus [3]. Primär pleuropulmonale Synovialsarkome bleiben oft lange Zeit asymptomatisch und können daher

eine erhebliche Größe erreichen. Nicht selten fallen sie daher als Zufallsbefund auf. Werden sie symptomatisch, so sind die Beschwerden häufig unspezifisch und äußern sich beispielsweise in Dyspnoe, Husten und/oder thorakalen Schmerzen [5].

Generell ist die Prognose bei Synovialsarkomen ungünstig und die Therapie der Wahl besteht in der radikalen operativen Resektion, da Synovialsarkome eine eingeschränkte Chemosensitivität aufweisen. Abhängig von der Größe und Lokalisation wird jedoch eine neoadjuvante oder eine adjuvante Chemotherapie laut der European Organization for Research and Treatment of Cancer mit Ifosfamid und Doxorubicin empfohlen [9]. Trotzdem neigen sie zu Rezidiven und in der Hälfte der Fälle zu einer Metastasierung. Am häufigsten kommt es dabei zu einer pulmonalen Metastasierung. Die Prognose beim Synovialsarkom ist von der Größe des Tumors, der Lokalisation sowie der Mitosenanzahl abhängig. Daneben bestimmen die Möglichkeit einer kompletten Resektion sowie eine eventuelle Metastasierung bei Diagnosestellung die Sterblichkeit. Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt daher nur zwischen 36 % und 76 % [10].

■ Zusammenfassung

Zusammenfassend liegt in unserem Fallbericht das zweizeitige Auftreten eines seltenen biphasischen Synovialsarkoms an zwei unterschiedlichen Lokalisationen vor. Nach „kurativer“ Therapie eines Synovialsarkoms in der linken Kniekehle im Jahre 1994 erkrankte die Patientin 19 Jahre später erneut an diesem Tumor. Dabei zeigen beide Malignome histologisch, immunhistologisch sowie molekularpathologisch die gleiche Tumorentität. Eine späte Metastasierung von Synovialsarkomen nach mehr als 5 Jahren ist in der Literatur beschrieben und eine Differenzierung zwischen Metastase und Primärtumor histologisch nicht möglich [3]. Aufgrund des doch extrem großen zeitlichen Intervalls von 19 Jahren scheint eine Metastasierung in unserem Fall unwahrscheinlich, so dass es sich bei der Patientin um eine Zweitmanifestation eines biphasischen Synovialsarkoms ausgehend von der Pleura handeln dürfte.

■ Schlussfolgerung

Synovialsarkome haben eine ungünstige Prognose und weisen eine eingeschränkte Chemosensitivität auf. Für die Diagnose-sicherung und Therapieplanung eines Synovialsarkoms bedarf es eines interdisziplinären Zentrums für seltene Tumorerkrankungen und einer raschen chirurgischen sowie neoadjuvanten bzw. adjuvanten Therapie.

■ Danksagung

Besonderen Dank möchte ich Herrn Prim. Univ.-Prof. Dr. Andreas Chott und den Mitarbeitern des Pathologisch-Bakteriologischen Institutes des Otto-Wagner-Spitals Wien für die ausführliche histologische und immunhistologische Aufarbeitung der Präparate aussprechen. Ebenfalls möchte ich mich bei Frau Priv.-Doz. Dr. B. Liegl-Atzwanger, Institut für Pathologie an der Medizinischen Universität Graz, für die Konsiliar-diagnose bedanken.

Weiter möchte ich mich bei Herrn Univ.-Prof. Dr. Gerhard Mostbeck und Mitarbeitern am Institut für Radiologie, Otto-Wagner-Spital Wien, für die Bereitstellung des radiologischen Bildmaterials bedanken.

Literatur:

1. Eilber FC, Dry SM. Diagnosis and management of synovial sarcoma. *J Surg Oncol* 2008; 97: 314–20.
2. Ishida M, Miyamoto M, Naitoh S, et al. The SYT-SSX fusion protein down-regulates the cell proliferation regulator COM1 in t(x;18)

synovial sarcoma. *Mol Cell Biol* 2007; 27: 1348–55.

3. Singer S, Baldini EH, Demetri GD, Fletcher JA, Corson JM. Synovial sarcoma: prognostic significance of tumor size, margin of resection, and mitotic activity for survival. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1201–8.

4. Österreichisches Krebsregister. Krebsinzidenz und Mortalität in Österreich 2012. Statistik Austria.

5. Frazier AA, Franks TJ, Pugatch RD, Galvin JR. From the archives of the AFIP: Pleuropulmonary synovial sarcoma. *Radiographics* 2006; 26: 923–40.

6. O'Sullivan PJ, Harris AC, Munk PL. Radiological features of synovial cell sarcoma. *Br J Radiol* 2008; 81: 346–56.

7. Clark J, Rocques PJ, Crew AJ, et al. Identification of novel genes, SYT and SSX, involved in the t(X;18)(p11.2;q11.2) translocation found in human synovial sarcoma. *Nat Genet* 1994; 7: 502–8.

8. Guillou L, Coindre J, Gallagher G, et al. Detection of the synovial sarcoma translocation t(X;18)(SYT;SSX) in paraffin-embedded tissues using reverse transcriptase-polymerase chain reaction: a reliable and powerful diagnostic tool for pathologists. A molecular analysis of 221 mesenchymal tumors fixed in different fixatives. *Hum Pathol* 2001; 32: 105–12.

9. Mirzoyan M, Muslimani A, Setrakian S, Swedeh M, Daw HA. Primary pleuropulmonary synovial sarcoma. *Clin Lung Cancer* 2008; 9: 257–61.

10. Etienne-Mastroianni B, Falchero L, Chalaubresys L, et al. Primary sarcomas of the lung: a clinicopathologic study of 12 cases. *Lung Cancer* 2002; 38: 283–9.

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.oebler@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: Fairdrucker GmbH
A-3002 Purkersdorf
Wintergasse 52

Verlagsort: A-3003 Gablitz

Erscheinungsweise: 4× 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 Fernsendungen, in Magnettonverfahren oder auf ähnlichem Wege bleiben vorbehalten.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne beson-

dere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt 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.

Interdisziplinäre neuroonkologische Betreuung eines Patienten mit sekundärem Glioblastom

S. Oberndorfer¹, K. Ungersböck², W. Moser¹, U. Riedlberger¹,
F. Marhold², G. Heinz³, R. Sedivy⁴, R. Brustbauer⁵, G. Kopetzky⁶, M. Vyhmalik⁶, P. Balcke⁶

■ Fallbeschreibung

Ein 68-jähriger Mann wurde im Jahr 2012 aufgrund einer seit ca. 1 Jahr bestehenden unklaren, links temporal gelegenen, zerebralen Läsion zwecks Durchführung einer erweiterten Biopsie an der neurochirurgischen Abteilung des Landesklinikums St. Pölten aufgenommen. Aus der weiteren Anamnese sind eine Hypothyreose, eine arterielle Hypertonie und eine Hypertriglyzeridämie bekannt.

Die radiologische Verdachtsdiagnose auf einen „gliomatösen Prozess“ wurde nach Auftreten eines erstmaligen, einfach fokalen, epileptischen Anfalles bereits im Jahre 2011 gestellt (Abb. 1). Aufgrund einer geringen radiologischen Progredienz in der nach ca. 1 Jahr durchgeführten routinemäßigen MRT-Verlaufskontrolle (Abb. 1) wurde in weiterer Folge eine biopsische Abklärung der links-temporalen Läsion veranlasst. Die histologische Aufarbeitung ergab ein diffuses Astrozytom WHO II.

Postinterventionell wurde im Rahmen einer neuroonkologischen Tumorboard-Konferenz, in Anbetracht der geringen neuroradiologischen Dynamik und der stabilen klinisch neurologischen Verhältnisse, vorerst eine „wait and see“-Strategie mit regelmäßigen bildgebenden und klinisch neurologischen Verlaufskontrollen vereinbart.

Im September 2013 – 15 Monate nach Biopsie – zeigten sich bei den routinemäßig durchgeführten Follow-up-Untersuchungen (MRT inkl. MRT-Perfusion, FET-PET) übereinstimmend Hinweise auf Malignisierung des Glioms (Abb. 2). Die neurokognitive Testung mittels NeuroCog FX.2 zeigte eine leichte Beeinträchtigung der Exekutivfunktionen (Arbeitsgedächtnis und phonematische Wortflüssigkeit), jedoch ohne wesentliche Veränderung im Vergleich zum Jänner 2013. Im September 2013 wurde eine fluoreszenzgestützte (5-ALA-) Teilresektion des Tumors durchgeführt. Präoperativ wurde zwecks Darstellung der Sprachregionen und der Pyramidenbahn ein funktionelles MRT mit MR-Traktographie durchgeführt. Die erneute histologische Aufarbeitung ergab nun ein Glioblastom mit methyliertem MGMT-Promotor.

In der folgenden postoperativen, neuroonkologischen Tumorboard-Konferenz wurde die Durchführung einer postoperativen kombinierten Radiochemotherapie und anschließenden Chemotherapie mit Temozolomid nach dem Stupp-Protokoll empfohlen.

Im Rahmen der nächsten routinemäßig durchgeführten Follow-up-Untersuchung im Februar 2014 zeigte sich eine deutliche klinisch-neurologische Verschlechterung im Sinne einer Globalaphasie, Hemiparese rechts und einem Karnofsky-Performance-Score von 40 %. Die vorübergehend etablierte Steroidtherapie mit Dexamethason brachte eine kurzfristige Verbesserung der klinisch-neurologischen Symptomatik. Es bestand jedoch nach wie vor eine geringe Hemiparese rechts sowie eine ausgeprägte Globalaphasie. Die neuropsychologische Testung mittels NeuroCog FX.2 war aufgrund der bestehenden Globalaphasie nicht möglich und musste abgebrochen werden. Die neuroradiologische Abklärung (MRT + KM, FLAIR, pMRT und FET-PET) ergab Hinweise auf eine sogenannte „Pseudoprogression“ (Abb. 3). Aus diesem Grunde wurde in der folgenden neuroonkologischen Tumorboard-Konferenz empfohlen, die laufende adjuvante Chemotherapie mit Temozolomid fortzuführen. Zusätzlich wurde aufgrund der ödematösen und stark vaskularisierten Komponente der Raumforderung und der ausgeprägten klinisch-neurolo-

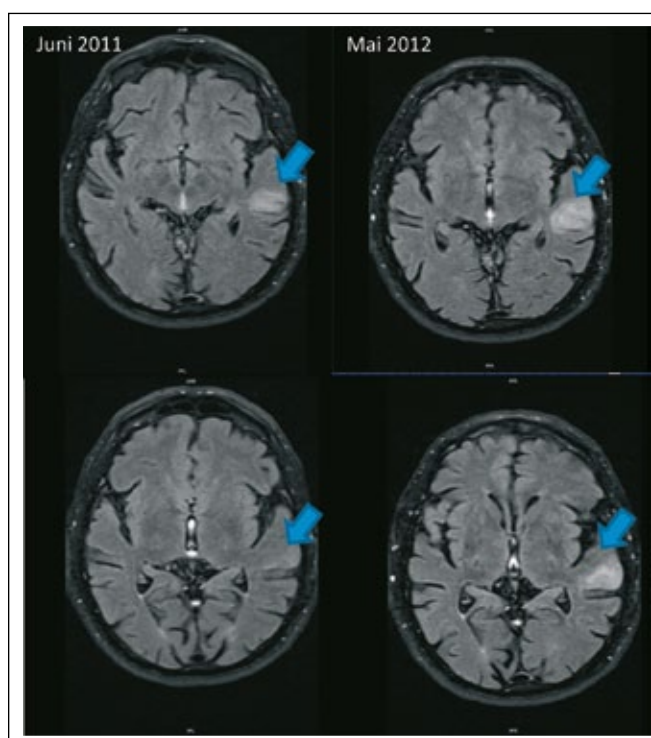


Abbildung 1: MRT/FLAIR vom Juni 2011 (radiologische Erstdiagnose) und präbiopsisch im Mai 2012: zunehmende hyperintense Signalalteration links temporal (blauer Pfeil)

Aus dem Neuroonkologischen Tumorboard, Universitätsklinikum St. Pölten: ¹Abteilung Neurologie und Karl-Landsteiner-Institut für klinische Neurologie und Neuropsychologie, ²Abteilung Neurochirurgie, ³Abteilung Medizinische Radiologie, Diagnostik und interventionelle Therapie, ⁴Abteilung Pathologie, ⁵II. Medizinische Abteilung und Nuklearmedizin, ⁶I. Medizinische Abteilung Onkologie, Landesklinikum St. Pölten

Korrespondenzadresse: Prim. PD Dr. Stefan Oberndorfer, Abteilung für Neurologie, Landesklinikum St. Pölten, A-3100 St. Pölten, Propst-Führer-Straße 4, E-mail: Stefan.Oberndorfer@stpoelten.lknoe.at

gischen Defizite einmalig eine symptomatische Therapie mit 400 mg Bevacizumab durchgeführt. Die Dosierung der anti-epileptischen Therapie mit Carbamazepin musste wegen zunehmender epileptischer Anfälle erhöht werden.

Nach Bevacizumab konnte Dexamethason reduziert bzw. abgesetzt werden. Währenddessen kam es zum Auftreten

einer ausgeprägten Optomotorikstörung mit dissoziiertem Blickrichtungsnystagmus und horizontalen Sakkaden, einer deutlichen Gangataxie bei vorbestehender, etwas gebesserter Globalaphasie und beinahe remittierter Hemiparese rechts. Die im Mai 2014 deutliche neuroradiologische Besserung stand somit teilweise im Gegensatz zur klinisch-neurologischen Situation (Abb. 4). Verantwortlich für die klini-

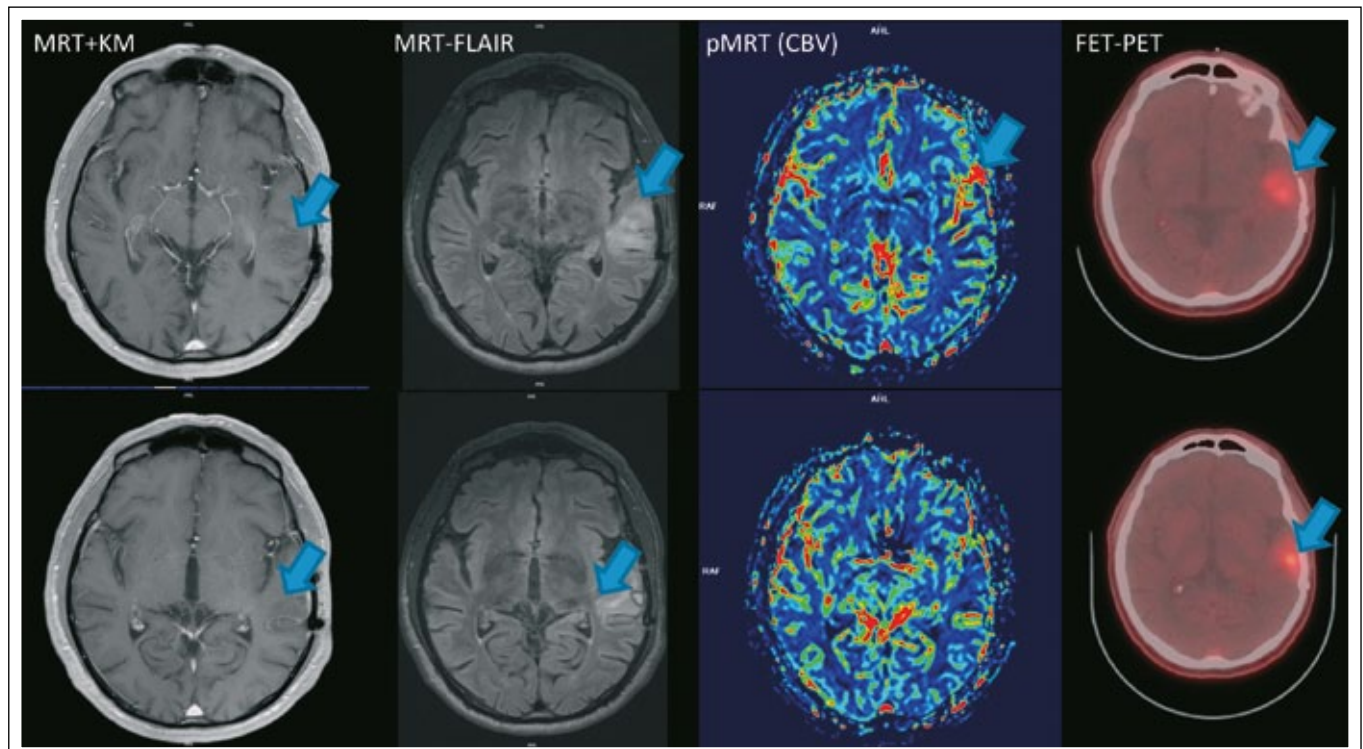


Abbildung 2: MRT (KM/FLAIR/pMRT) und FET-PET vom September 2013. Leichte KM-Aufnahme, zunehmende T2-hyperintense Läsion, sowie beginnende Hyperperfusion in der pMRT (CBV), als indirekte Zeichen einer Malignisierung. Ebenso in der FET-PET-Untersuchung vermehrter Tracer-Uptake links-temporal (Tumorbereich mit Pfeil markiert)

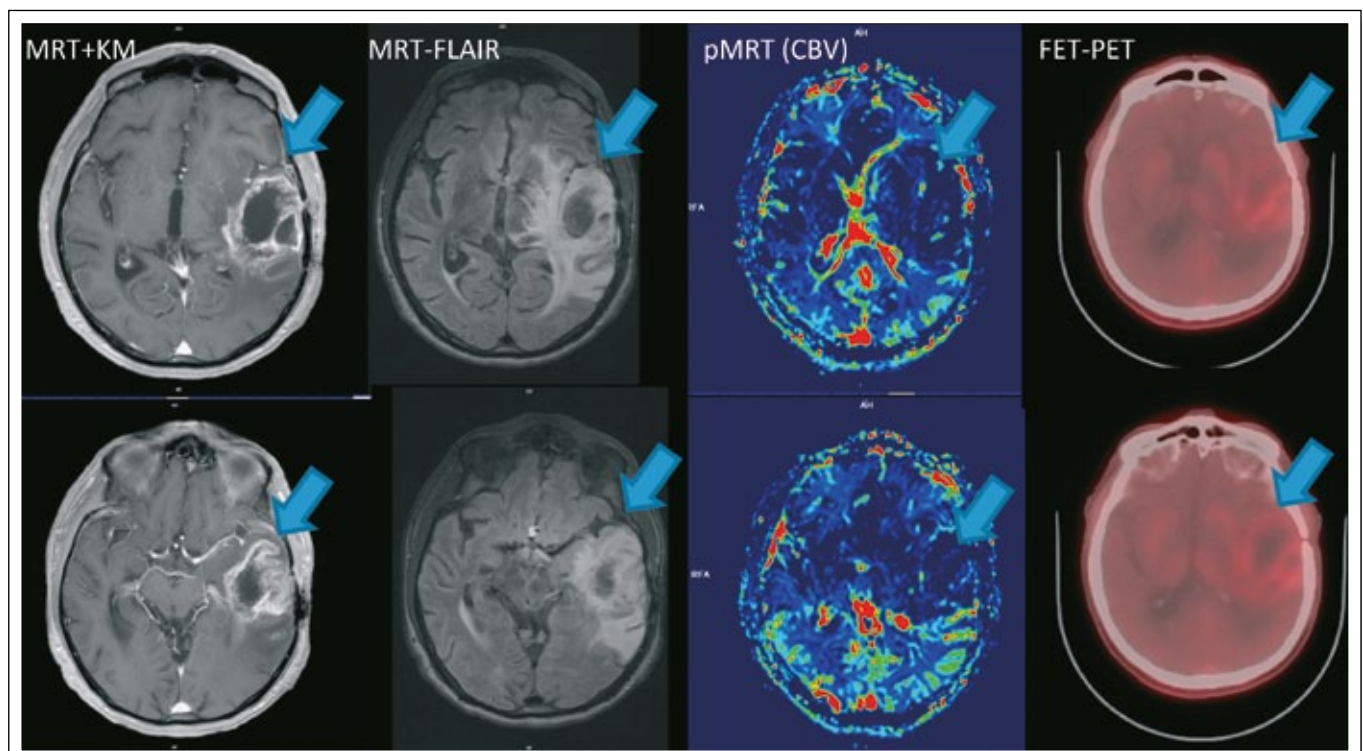


Abbildung 3: Follow-up-Imaging vom Februar 2014: MRT + KM, MRT FLAIR und pMRT, sowie FET-PET zeigen deutliche Hinweise für „Pseudoprogression“. Deutlich ausgeprägte KM-Aufnahme (MRT + KM), verminderte Perfusion in der pMRT und herabgesetzte Traceraufnahme im FET-PET im Vergleich zum Vorbefund (Tumorbereich mit Pfeil markiert)

sche Verschlechterung dürften am ehesten die zentral-nervösen Nebenwirkungen von Carbamazepin im Sinne einer toxischen Medikamentenwirkung sein, da nach Reduktion von Dexamethason erhöhte Plasmaspiegel von Carbamazepin zu erwarten sind.

Im Rahmen der Umstellung der antikonvulsiven Therapie von Carbamazepin auf Valproinsäure traten im Juni 2014 erneut rezidivierende epileptische Anfälle auf. Das durchgeführte FET-PET zeigte jedoch keine Veränderung im Vergleich zum Vorbefund vom Mai 2014 (Abb. 5). Dies erscheint inso-

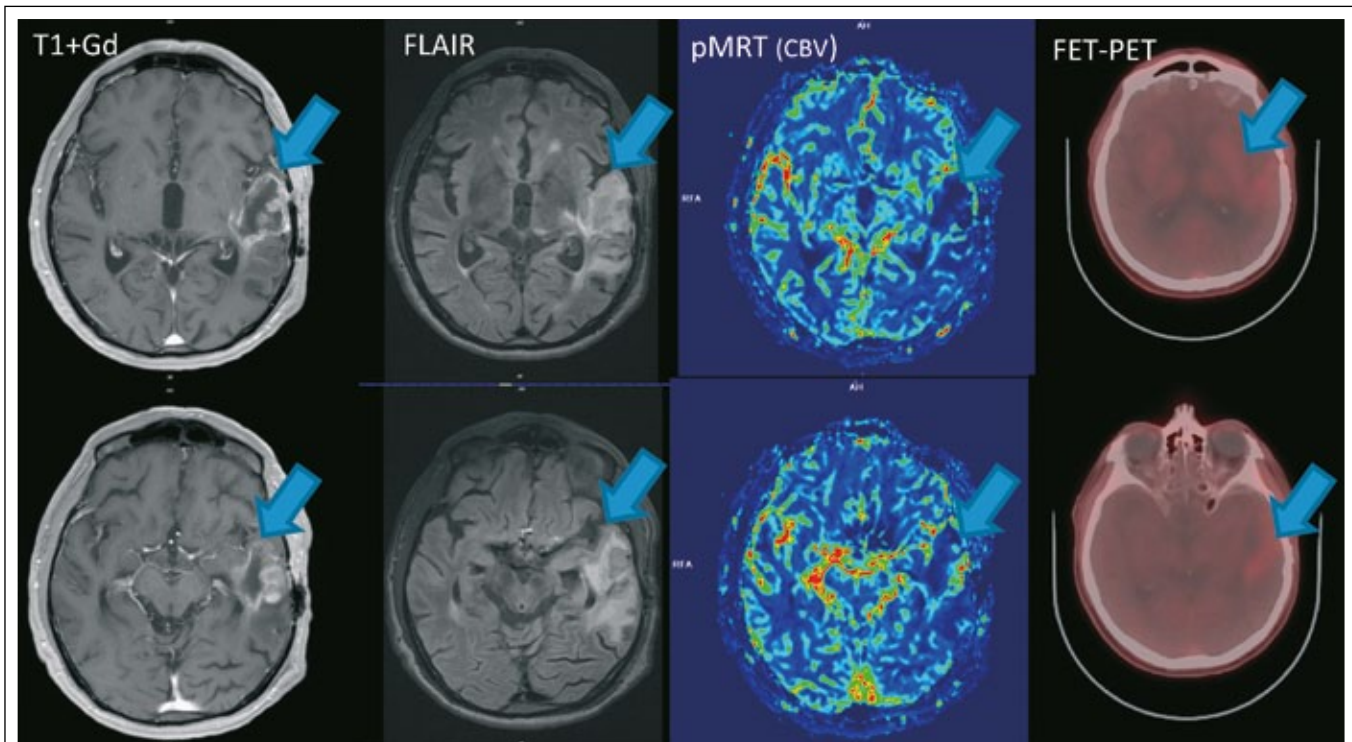


Abbildung 4: Follow-up-Imaging vom Mai 2014: MRT + KM, MRT-FLAIR und pMRT, sowie FET-PET zeigen nach wie vor keine eindeutigen Hinweise auf Tumoraktivität. Vergleiche Abb. 2 und 3 (Tumorbereich mit Pfeil markiert)

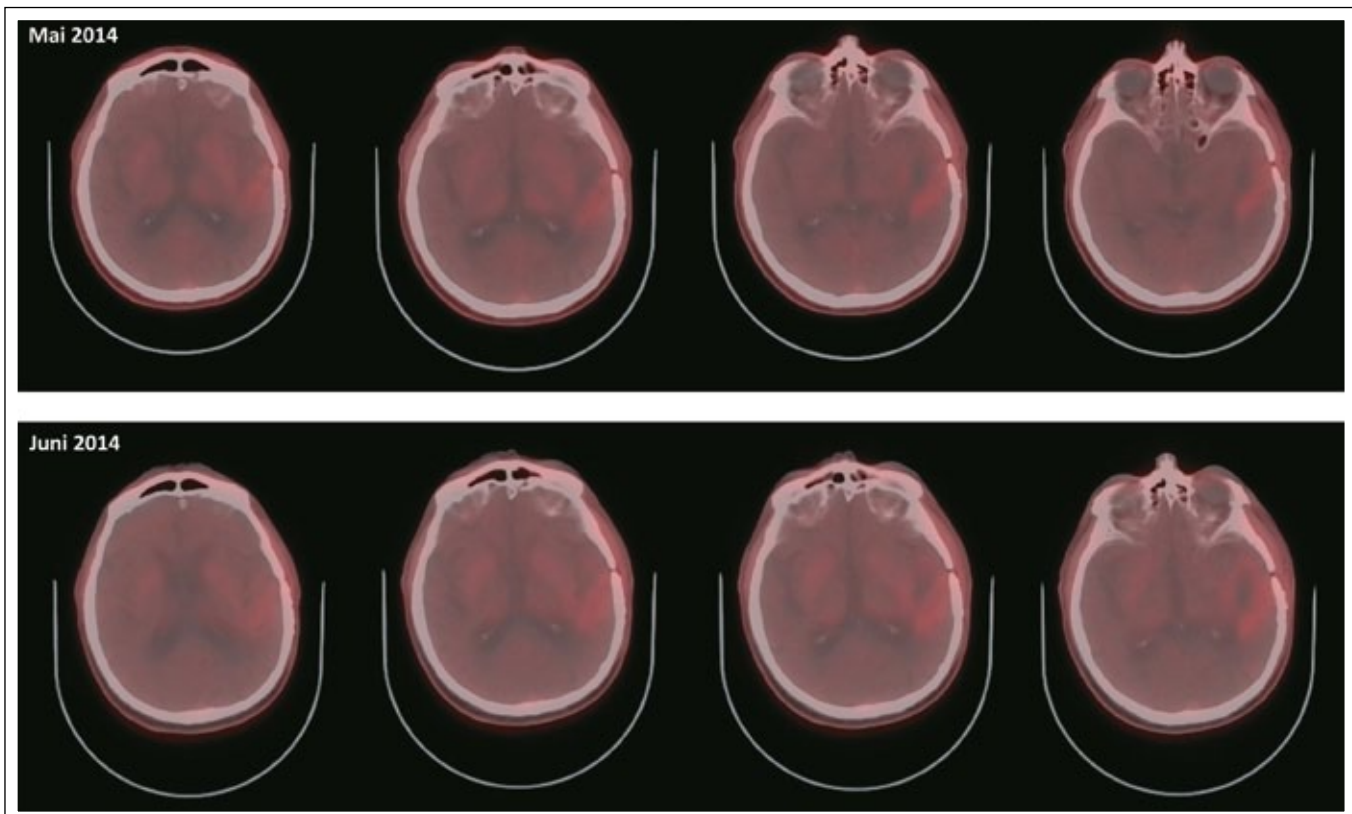


Abbildung 5: Follow-up-Imaging vom Juni 2014: im FET-PET trotz rezidivierender fokal komplexer Anfälle kein vermehrter Tracer-Uptake im Vergleich zu den Vorbildern vom Mai 2014

ferne interessant, da unter Anfällen das vasogene Ödem zunehmen und die Blut-Hirnschrankenstörung – mit vermehrter KM-Aufnahme – verstärkt werden kann. Auch im PET (z. B. FDG) kann es unter bzw. nach epileptischen Anfällen zu einer vermehrten Tracer-Aufnahme kommen. Der stabile FET-PET Befund – trotz andauernder epileptischer Anfälle – wäre somit eine Bestätigung der hohen Spezifität für den „gliomassoziierten Metabolismus“ des FET-Tracers. Die Wahrscheinlichkeit der Fehlinterpretation hinsichtlich einer möglichen Tumorprogression könnte somit reduziert werden. Unter Aufdosierung von Valproinsäure konnte ein Sistieren der epileptischen Anfälle erreicht werden. Außerdem erfolgte klinisch eine sukzessive Besserung der Aphasie. Der Patient ist zum Zeitpunkt der letzten klinischen Kontrolle (Juni 2014) selbständig mobil, anfallsfrei und hat eine gebesserte, nur mehr mäßige ausgeprägte Globalaphasie.

Literatur: beim Verfasser.

■ Relevanz für die Praxis

- Pseudoprogression kommt bei Patienten mit Glioblastom in bis zu $\frac{1}{3}$ der Fälle in den ersten Monaten nach konkomitanter Radiochemotherapie vor.
- Das Multimodale Imaging (Aminosäure-PET, pMRT und MRT) in Kombination mit klinisch-neurologischer Diagnostik und neuropsychologischer Testung erhöhen die Treffsicherheit der Diagnose „Pseudoprogression“.
- Klinisch-neurologische Verschlechterung bei Glioblastom-Patienten bedeutet nicht automatisch Tumorprogression. Pseudoprogression, epileptische Anfälle oder auch Medikamentennebenwirkungen müssen jedenfalls in Betracht gezogen werden.
- Dexamethason kann unter anderem die Plasmaspiegel von enzyminduzierenden Medikamenten, wie z. B. Antikonvulsiva, klinisch relevant senken, bzw. bei Absetzen toxische Medikamentennebenwirkungen induzieren.
- Der adäquate Einsatz unterschiedlicher therapeutischer und diagnostischer Methoden ist im Rahmen eines spezialisierten, interdisziplinären, neuroonkologischen Tumorboards möglich.
- Neben einem kurzzeitigen Einsatz von Dexamethason hat sich auch die einmalige Gabe von Bevacizumab als effektiv in der Behandlung der Pseudoprogression erwiesen.

Für Sie gelesen

Zusammengefasst von Dr. N. Hasenöhl

■ Neue Guidelines für das metastasierte Kolorektalkarzinom

Van Cutsem E et al. *Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2014; 25 (Suppl 3): iii1–iii9.*

Neue, von der ESMO im Herbst 2014 publizierte Guidelines spiegeln die rasante Entwicklung in der Therapie des metastasierten Kolorektalkarzinoms (mCRC) wider. Eine wesentliche Rolle spielt dabei der Angiogenesehemmer Bevacizumab, der in einigen Punkten der aktuellen Guidelines eine weitere Aufwertung erfahren hat. Im Folgenden fassen wir diese Punkte kurz zusammen.

1. Generell ist es wichtig, bei Therapieentscheidungen das Modell des „Continuum of Care“, einer kontinuierlichen Behandlungsstrategie, im Auge zu behalten. Dies bedeutet letztlich, dass der Patient/die Patientin die Möglichkeit haben sollte, sich möglichst lückenlos und ohne große organisatorische Leerläufe durch die verschiedenen, zur Verfügung stehenden Optionen der Therapie und Rehabilitation zu bewegen. Therapieentscheidungen basieren auf mehreren Faktoren: „Continuum of Care“, Therapieziel, Alter, klinischer Zustand des Patienten, klinische Symptomatik – dies betrifft sowohl die Symptome, die durch die Krankheit selbst entstehen, als auch mögliche Nebenwirkungen von Therapeutika –, vorausplanbare Therapiestrategie und nicht zuletzt persönliche Präferenzen des Patienten.
2. Für mCRC-Patienten mit RAS-Wildtyp stehen zwei Therapieoptionen zur Verfügung: Bevacizumab oder gegen

EGFR gerichtete Biologika (Cetuximab, Panitumumab). Derzeit stehen für die Second-Line-Therapie keine Vergleichsstudien für die genannten Biologika zur Verfügung. Bei der Wahl des Biologikums für die Second-Line sind mehrere Faktoren ausschlaggebend: First-Line-Behandlung, Biologie und molekulare Charakteristika des Tumors, Dauer der Erstlinientherapie, Toxizitäten und Verfügbarkeit der einzelnen Substanzen.

3. Bei Patienten, bei denen keine Möglichkeit einer zusätzlichen ablativen Therapie besteht, wird eine aktive Erhaltungstherapie empfohlen. Diese kann als Deeskalation des ursprünglichen Therapieschemas definiert werden. Das heißt, dass Patienten, die ursprünglich die Kombination von Oxaliplatin/5-FU/LV und Bevacizumab erhalten haben, unter einer Erhaltungstherapie mit 5-FU und Bevacizumab ein längeres progressionsfreies Überleben aufweisen als nach komplettem Absetzen der Therapie. Die aktive Erhaltungstherapie sollte daher heute als Standard betrachtet werden.
4. Weiters gibt es die Empfehlung, auch über eine Progression hinaus mit Bevacizumab zu behandeln.

Tabelle 1 fasst die möglichen Therapiestrategien kurz zusammen.

Korrespondenzadresse:

Dr. Norbert Hasenöhl

E-Mail: info@medizinjournalist.at

AVA-38/11.14

Tabelle 1: Therapieoptionen bei mCRC (Quelle: adaptiert nach Van Cutsem E et al., Ann Oncol 2014)

Gruppe	Beschreibung	Therapieintention	Behandlungsoptionen
0	Primär R0-resektable Leber- und/oder Lungenmetastasen;	kurativ	Resektion bei limitierter Anzahl von Metastasen; FOLFOX perioperativ möglich
1	Potentiell resektable Metastasen	kurativ	Neoadjuvante Chemotherapie plus EGFR-Antikörper oder Bevacizumab
2	Disseminierte Erkrankung; Resektion unwahrscheinlich	eher palliativ	Zytotoxische Zweierkombination plus Biologikum; Deeskalation möglich
3	Nicht resektable Erkrankung	Palliativ: Prävention der Progression und Lebensverlängerung bei minimaler Belastung	Zytotoxische Substanz(en) mit oder ohne Biologikum

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 platinhaltigen 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. Bevacizumab wird in Kombination mit Paclitaxel, Topotecan oder pegyliertem liposomalen Doxorubicin zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit platinresistentem Rezidiv eines epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms angewendet, die zuvor mit höchstens zwei Chemotherapien behandelt wurden und die zuvor keine Therapie mit Bevacizumab oder einem anderen VEGF-Inhibitor bzw. auf den VEGF-Rezeptor zielenden Substanzen erhalten haben (siehe veröffentlichte Fachinformation unter Abschnitt 5.1 „Pharmakodynamische Eigenschaften“). **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 2014

1) Gesamtüberleben (OS) der Patienten mit RAS-Wildtyp-Tumoren (Stintzing S, et al. ESMO 2014 (Abstract No. LBA 11))

Kurzfassung der Fachinformation. Bezeichnung des Arzneimittels: Erbitux 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, Glycerin, Polysorbat 80, Citronensäure-Monohydrat, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke. **Inhaber der Zulassung:** Merck KGaA, 64271 Darmstadt, Deutschland. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Weitere Informationen zu den Abschnitten Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.** Stand der Information: 03/2014

Buchbesprechung

■ Manual für die Behandlung von Kopf-/Hals-Tumoren



Herausgeber:
Prim. Univ.-Prof. Dr. Martin Burian, a.o. Univ.-Prof. Dr. Gabriela Kornek, a.o. Univ.-Prof. Dr. Edgar Selzer, a.o. Univ.-Prof. Dr. Dietmar Thurnher
Erschienen 2014 im Uni-med-Verlag, Bremen.
ISBN 978-3-8374-1433-2,
Format A5.

Die verschiedenen Primärlokalisationen des oberen Aerodigestivtraktes (in diesem

Kompodium sind Mundhöhle, Oro-, Hypopharynx und Larynx enthalten) können unterschiedlichste Therapieansätze notwendig machen, welche sehr oft ein interdisziplinäres Vorgehen erfordern. Für dieses Buch wurden Leitlinien-basierte Therapiewege graphisch in Form von sogenannten „Mind Maps“ dargestellt, um die Übersichtlichkeit und Einprägsamkeit zu erhöhen. Diese Mind Maps wurden unter Mitarbeit von HNO-Fachärzten, Mund-Kiefer-Gesichts-Chirurgen, Medizinischen Onkologen und Radioonkologen aus ganz Österreich formuliert.

Weitere Information:
Mag. Christina Schön-Pigisch
E-mail: christina.schoen-pigisch@merckgroup.com

Journal für Pneumologie



Neu – ab Ende November online

Themenheft Pädiatrische Pneumologie

Gast-Editor: Prof. Dr. Josef Riedler, Schwarzach im Pongau

Viele Lungenerkrankungen laufen beim Kind und Jugendlichen gänzlich anders ab als beim Erwachsenen. Die kindlichen Atemwegserkrankungen haben sich sowohl in der Pädiatrie als auch in der Pneumologie in den letzten 30 bis 40 Jahren zu einem sehr eigenständigen Bereich entwickelt. In der vorliegenden Ausgabe werden wichtige Aspekte der Pädiatrischen Pneumologie dargestellt.

Das e-Journal Journal für Pneumologie

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern auch eingebettete Videosequenzen.

www.kup.at/pneumologie



AVA-34/10.14

ESMO Clinical Practice Guidelines

(Sept. 2014)



Avastin® + Fluoropyrimidin bis Progress und darüber hinaus empfohlen.

Referenz:

Van Cutsem E et al. Annals of Oncology 25 (Supplement 3):iii1-iii9, 2014, doi:10.1093/annonc/mdu260; published online 4 September 2014.

Fachkurzinformation siehe Seite 18