

TUMORBOARD

Onkologie aus multidisziplinärer Sicht

Zeitschrift für Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Erkrankungen

FALLBERICHTE

Gastrointestinale Metastasierung beim primären Mamma-Karzinom – zwei Fallberichte

C. Schragl-Iro, J. Bucher, H. Reckendorfer, H. Görzer, W. Tillinger

Intramurales Paragangliom der Harnblase einer 52-jährigen Patientin mit miktionsbedingten hypertensiven Krisen – ein Fallbericht

C. G. Wiesinger, M. Stockhammer, T. Weber, R. Balon, W. Pauer



www.kup.at/tumorboard

Indexed in EMBASE/Scopus/Excerpta Medica

Member of the





Wild auf's Leben.



Besseres Overall Survival für Erbitux®.^{1,2}
Längeres Überleben für Ihre RAS-Wildtyp-Patienten.^{1,2}

Merck Serono Oncology | Combination is key™



Inhalt

Editorial	5
L. Öhler	
Gastrointestinale Metastasierung beim primären Mamma-Karzinom – zwei Fallberichte	6
C. Schragl-Iro, J. Bucher, H. Reckendorfer, H. Görzer, W. Tillinger	
Intramurales Paragangliom der Harnblase einer 52-jährigen Patientin mit miktionsbedingten hypertensiven Krisen – ein Fallbericht	10
C. G. Wiesinger, M. Stockhammer, T. Weber, R. Balon, W. Pauer	
RUBRIKEN	
Für Sie gelesen	16
Buchbesprechung	20
Hinweise für Autoren	22
Titelbild: Abb. 1 aus C. Schragl-Iro et al. Gastrointestinale Metastasierung beim primären Mamma-Karzinom – zwei Fallberichte. S. 6	

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: 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 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.

› Jetzt zugelassen

NEUE THERAPEUTISCHE OPTION BEIM
FORTGESCHRITTENEN MAGENKARZINOM*:

PRÄZISE WIRKUNG
EFFEKTIV BEIM
MAGENKARZINOM*



CYRAMZA® (Ramucirumab) ist der erste monoklonale Antikörper, der als Monotherapie oder in Kombination mit Paclitaxel für die Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom* nach vorhergegangener Chemotherapie** zugelassen ist.


CYRAMZA®
(ramucirumab)

TAKE ACTION

* Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs. ** Kombinationstherapie: Platin- und Fluoropyrimidin-haltige Chemotherapie. Monotherapie: Platin- oder Fluoropyrimidin-haltige Chemotherapie

CYRAMZA-Fachinformation, Stand der Information: Dezember 2014. ATRAM00026/Dezember 2014

Editorial

Die Erfolge bei der Behandlung maligner Erkrankungen haben in den vergangenen zwanzig Jahren sehr deutlich zugenommen. In Zahlen gegossen lässt sich das an der Wahrscheinlichkeit, fünf Jahre nach Diagnose einer malignen Erkrankung noch zu leben, klar ablesen. Ein Teil der früher unheilbar erkrankten Menschen kann heute geheilt werden, bei fast allen Patienten wird durch den Einsatz neuer Therapiestrategien oder auch neuer Substanzen nicht nur das Leben substanzial verlängert, sondern auch die Lebensqualität deutlich gesteigert.

Die verbesserten therapeutischen und diagnostischen Möglichkeiten haben jedoch auch ihren Preis. Zum Einen steigen die Medikamentenkosten weiter ganz dramatisch an, zum Anderen erfordert die Vielgestaltigkeit der therapeutischen Möglichkeiten auch den Einsatz ganz unterschiedlicher Disziplinen der Medizin. Immer mehr entscheidet nicht allein der histologische Befund und das z. B. radiologisch bestimmte Tumorstadium, sondern die immunhistochemisch-molekularbiologisch bestimmte Tumorzelloberfläche oder genetische Veränderung. Diese Entwicklung wird sich rasant fortsetzen. Neben den in naher Zukunft bei den meisten Tumorarten bekannten treibenden genetischen Veränderungen, nach denen die Therapie festgelegt wird, wird wohl in nicht allzu weiter Zukunft mittels „next generation sequencing“ eine individuelle anti-neoplastische Behandlung möglich werden. In diesem Setting werden wohl auch Genetiker, Molekularpathologen und Biostatistiker bei der unter dutzenden genetischen Aberrationen zu treffenden richtigen Auswahl der das Tumorverhalten bestimmenden „Treibergene“ ein gewichtiges Wort mitreden.

Dieses Zukunftsszenario wird die bereits heute schon geänderte Arbeitsweise des internistischen Onkologen prägen, die infusionale zytostatische Chemotherapie zurückdrängen, aber auch die „schneidenden Fächer“ und die Strahlentherapie ganz wesentlich beeinflussen. In jedem Fall wird der Mittelpunkt unseres medizinischen Bemühens – die an Krebs erkrankten Menschen – davon ganz massiv profitieren.

Mit den besten Grüßen



Prim. Univ.-Prof. Dr. Leopold Öhler, Herausgeber
Vorstand der 1. Abteilung für Innere Medizin (Onkologie), St.-Josef-Krankenhaus Wien
E-Mail: Leopold.Oehler@sjk-wien



Prim. Univ.-Prof. Dr. Leopold Öhler

Herausgeber:

L. Öhler, Wien

Editorial Board 2015:

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

Gastrointestinale Metastasierung beim primären Mamma-Karzinom – zwei Fallberichte

C. Schragl-Iro, J. Bucher, H. Reckendorfer, H. Görzer, W. Tillinger

Zusammenfassung: Das Mammakarzinom ist der am häufigsten diagnostizierte maligne Tumor bei Frauen. Gastrointestinale Metastasen beim primären Mammakarzinom werden nur selten beschrieben, umgekehrt sind metastatische Absiedelungen im Gastrointestinaltrakt häufig auf ein Mammakarzinom zurückzuführen. Die Erstdiagnose eines Mammakarzinoms aufgrund einer gastrointestinalen Metastasierung ist äußerst selten. Klinik und bildgebende Diagnostik erlauben ebensowenig eine sichere Differenzierung zwischen gastrointestinalem Primärtumor und Metastase wie das endoskopische Bild. Histologie und Immunhistochemie sind ausschlaggebend für die exakte Diagnose und das weitere therapeutische Procedere. Im vorliegenden Artikel werden zwei Fallberichte – eine Patientin mit Metastasierung im oberen Gastrointestinaltrakt

und konsekutiver Diagnosestellung eines invasiv lobulären Mammakarzinoms und eine Patientin mit Status post invasiv lobulärem Karzinom und einer metastatischen Absiedelung am rektosigmoidalen Übergang – vorgestellt.

Schlüsselwörter: Mammakarzinom, invasiv lobuläres Karzinom, gastrointestinale Metastasierung.

Summary: Gastrointestinal tract metastases originating from primary breast carcinoma – report of two cases. Breast cancer is the most common malignant tumor in women. Gastrointestinal (GI) tract metastases originating from breast cancer are considered as rare. On the other hand, the association of breast cancer with GI metastasis is relatively common. To make the diagnosis

of occult breast cancer by means of the endoscopic/histologic detection of metastases in the GI tract is an uncommon event. However, it is difficult to distinguish primary from secondary malignant lesions in the GI tract by endoscopic features. The histopathological assessment is pivotal to establish the appropriate diagnosis and treatment. Here, we present two case reports: In one patient the endoscopic detection of metastases of the upper GI tract yielded the diagnosis of occult invasive lobular breast cancer. Another patient with the history of invasive lobular breast cancer presented with the rare endoscopic finding of a metastatic rectosigmoidal stenosis. **Tumorboard 2015; 4 (1): 6–9.**

Keywords: Breast cancer, invasive lobular carcinoma, gastrointestinal metastasis.

■ Fallbericht 1

Bei einer 74-jährigen Patientin wurde im Jahr 2001 die Diagnose eines nodal negativen invasiv lobulären Mammakarzinoms (pT1c, pN0 [0/16 LKN]), Östrogenrezeptor stark positiv, Progesteronrezeptor stark positiv, p53 und Her2/neu negativ) gestellt. Nach linksseitiger Mastektomie und Axilladisektion sowie nachfolgender Mammaaufbauplastik wurde eine Hormontherapie mit Tamoxifen eingeleitet. Aufgrund von ossären Secundaria erfolgte 2008 bei pathologischer Fraktur eine Laminektomie auf Höhe L2/S1. Postoperativ wurde der IV. Lendenwirbel strahlentherapeutisch behandelt. Im Jahr 2011 wurde eine solitäre Knochenmetastase bei L4 reseziert, im Anschluss die Hormontherapie auf Anastrozol umgestellt und eine Therapie mit Denosumab eingeleitet.

Im November 2013 kam es rezidivierend zum Auftreten von heftigen abdominellen Krämpfen, starkem Blähungsgefühl und Stuhlnunregelmäßigkeiten mit mehrfach täglich imperativem Stuhldrang und Absetzen breiiger Stühle wie bei Überlaufkoprostase mit paradoxen Diarrhoen. Ferner war im letzten Quartal ein Gewichtsverlust von vier Kilogramm zu verzeichnen, sodass die Patientin im Jänner 2014 an unserer Internen Abteilung hospitalisiert wurde. Computertomographisch fiel eine längerstreckige Wandverdickung im Rektum am Übergang zum Sigma mit einem proximal davon weitgestellten Sigmaabschnitt auf, sodass sich die Indikation zur Koloskopie ergab (Abb. 1).

Die Untersuchung erbrachte den Befund einer längerstreckigen, nur mit dem Gastroskop passierbaren Stenose mit kon-

taktvulnerabler Schleimhaut am rektosigmoidalen Übergang (Abb. 2), histologisch einer stromalen metastatischen Absiedelung eines rezeptorpositiven Mammakarzinoms entsprechend. Zytokeratinfärbungen erbrachten folgenden Befund: CK20 negativ, CK7 positiv. Östrogenrezeptor und Progesteronrezeptor waren hochgradig positiv, IRS (nach Remmele)



Abbildung 1: Fall 1. CT-Abdomen: Wandverdickung am rektosigmoidalen Übergang, osteoplastische Läsionen am Achsenskelett.

Aus der Internen Abteilung, Hartmannspital Wien

Korrespondenzadresse: Ass. Dr. Christa Schragl-Iro, Interne Abteilung, Hartmannspital Ges.m.b.H., A-1050 Wien, Nikolsdorfergasse 26–36, E-mail: cschragl@hartmannspital.at



Abbildung 2: Fall 1. Koloskopie: Stenose am rektosigmoidalen Übergang.

jeweils stark positiv, Her2/neu negativ (Score 1+), Ki67 mit mindestens 30 % Proliferationsrate (Abb. 3).

Im Routinelabor gab es keine wesentlichen Auffälligkeiten, auch die Tumormarker CEA und CA 15-3 lagen mit 1,4 mcg/l, respektive 8,5 kU/l im Normbereich. Die weitere Bildgebung zeigte disseminierte osteoplastische Läsionen in Achsenskelett und Becken. Die abdominalen parenchymatösen Organe und Lymphknoten waren ohne Herdbefund.

Unter Einhalten einer Stenosediet konnte vorerst eine regelmäßige Verdauung erzielt werden. Die Patientin wurde im Weiteren von ihrer betreuenden onkologischen Fachambulanz behandelt. Im Zuge eines multidisziplinären onkologischen Konsils wurden an palliativen Maßnahmen ein chirurgischer Eingriff mit Resektion der intestinalen Metastase und die endoskopische Anlage eines intestinalen Stents diskutiert. Von einer Stentimplantation konnte – nachdem sich die Subileus-Symptomatik unter diätischen Maßnahmen zurückgebildet hatte – zum damaligen Zeitpunkt Abstand genommen wer-

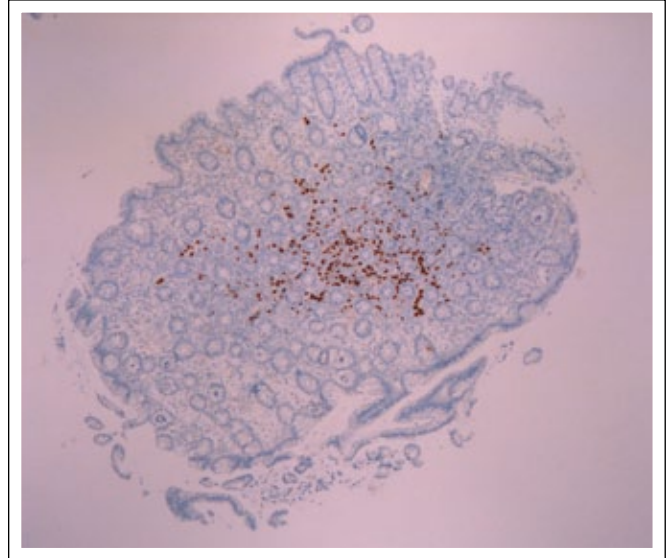


Abbildung 3: Fall 1. Immunhistologie: pos. Färbung auf Östrogen-Rezeptor, OM x4.

den. Eine Operation zur Beseitigung der Stenose wurde von der Patientin abgelehnt.

Fallbericht 2

Eine 72-jährige Patientin wurde zur Abklärung einer anamnestisch nutritiv-toxischen Leberzirrhose mit generalisiertem Pruritus und Nausea sowie breiigen Stühlen an unserer Internen Abteilung einer Gastroskopie zugeführt. Dabei fanden sich neben erstgradigen Ösophagusvarizen multiple polypöse Läsionen mit oberflächlichem Fibrinbelag (Abb. 4).

Die histologische Aufarbeitung zeigte jedoch den seltenen Befund einer intramukosalen Infiltration durch ein siegelringzelliges Adenokarzinom in Duodenum, Antrum und Corpus. Differentialdiagnostisch zu einem Primärtumor des Magens wurde eine ausgedehnte intramukosale Metastasierung erwogen. Die Immunhistochemie erbrachte schließlich den Befund eines invasiv lobulären Mammakarzinoms mäßiger Differenzierung (G2, CK20 negativ, CK7 positiv, E-Cadhe-



Abbildung 4: Fall 2. Gastroskopie: fibrinbelegter Magenpolyp.

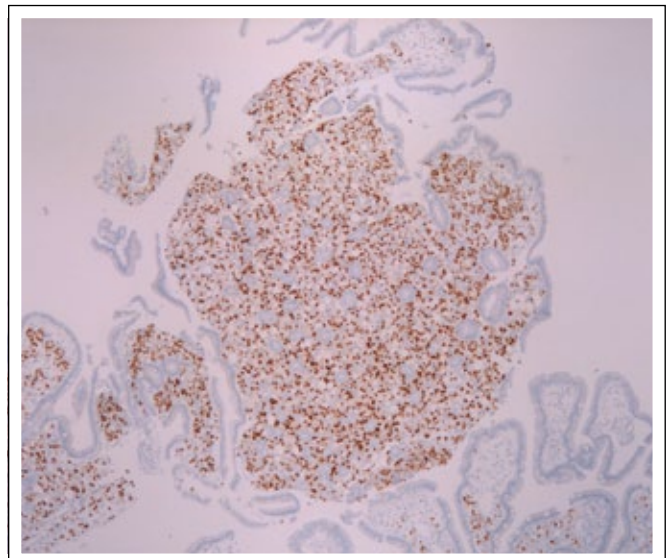


Abbildung 5: Fall 2. Immunhistologie: pos. Färbung auf Östrogen-Rezeptor, OM x4.

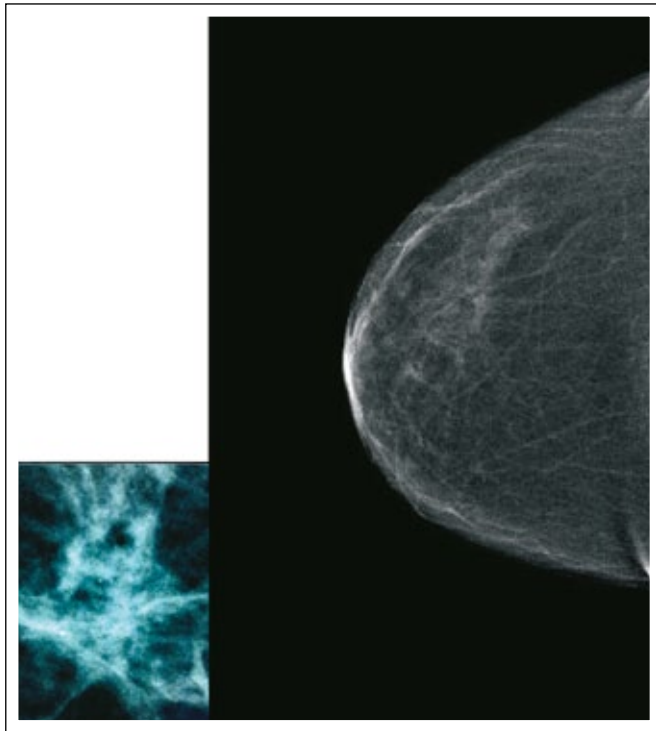


Abbildung 6: Fall 2. Mammografie mit ausschnittweiser Vergrößerung der malignen Läsion

rin negativ. Östrogenrezeptor 90 % positiv, IRS stark positiv. Progesteronrezeptor 30 % positiv, IRS mäßiggradig positiv. Her2/neu negativ (Score 1+), Ki67 bis 50 % Proliferationsrate) (Abb. 5).

Mittels Mammographie konnte nun eine 1 cm große solide Herdstruktur im Bereich der linken Mamma nachgewiesen werden (Abb. 6). Die Ultraschall-gezielte Biopsie bestätigte als Primärtumor ein mäßig differenziertes invasives lobuläres Karzinom (G2, hormonrezeptorpositiv, Her2/neu negativ). Bei höhergradigen Aszitesmengen und rechtsseitigem Pleuraerguss erfolgten diagnostische und entlastende Punktionen. Im Aszitespunktat waren Tumorzellen nachweisbar, nicht so im Pleurapunktat.

Laborchemisch fielen passend zur fortgeschrittenen Leberzirrhose eine Thrombozytopenie, eine PTZ-Verminderung, erhöhte Transaminasen, Cholestaseparameter und Ammoniakspiegel auf. Der CEA-Wert war mit 5,4 mcg/l nur leicht, CA 15-3 mit 193 kU/l deutlich erhöht. CT-morphologisch zeigten sich multiple pathologische Lymphknoten beidseits axillär, mediastinal und retrogastral.

Angesichts des deutlich herabgesetzten Allgemeinzustandes der multimorbiden Patientin wurde von aggressiven chemotherapeutischen Strategien Abstand genommen. Vielmehr beschränkte man sich auf Maßnahmen i.S. einer „best supportive care“. Bei rascher Progredienz verstarb die Patientin zirka ein Monat nach Diagnosestellung.

■ Diskussion

Das Mammakarzinom ist der am häufigsten diagnostizierte maligne Tumor bei Frauen und die Ursache für 15 % der krebsassoziierten weiblichen Todesfälle. Nach dem invasiv dukta-

le Karzinom ist das invasiv lobuläre Karzinom mit 5–10 % aller invasiven Brustkarzinome der zweithäufigste Typ [1, 2]. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eines invasiv lobulären Karzinoms finden sich bei bereits 60 % der Fälle Lymphknoten- oder Fernmetastasen und in 30–80 % der Betroffenen treten solche im weiteren Krankheitsverlauf nach chirurgischer und/oder Chemotherapie, Radiotherapie oder Hormontherapie auf [3].

Während das invasiv duktales Karzinom bevorzugt in Lunge, Pleura, Leber und Gehirn metastasiert, tendiert das invasiv lobuläre Karzinom dazu, in den Knochen, gynäkologische Organe, das Peritoneum, Retroperitoneum und den Gastrointestinaltrakt zu streuen. Nach dem malignen Melanom ist das invasiv lobuläre Karzinom die zweithäufigste Ursache für gastrointestinale Metastasen, gefolgt vom Ovarial- und Blasenkarzinom [1]. Extrahepatische gastrointestinale Metastasen sind selten und werden mit einer Häufigkeit von 6–18 % angegeben, am häufigsten im Magen (6–18 %), gefolgt von kolorektalen Absiedelungen (8–12 %) [4], können aber im gesamten GI-Trakt auftreten, von der Zunge bis zum Anus [5]. Die Erstdiagnose eines „okkulten“ Mammakarzinoms aufgrund einer gastrointestinalen Metastasierung ist äußerst selten [7].

Die Unterscheidung einer luminalen Metastase von einem gastrointestinalen Primärtumor ist oft schwierig. Die klinische Symptomatik ist unspezifisch und umfasst Nausea, Erbrechen, Stuhlunregelmäßigkeiten, Subileus, Diarrhoe, Blutung, Bauchschmerz, Dysphagie und Pseudoachalasie. Diese Symptome werden oft als behandlungsassoziiert bei onkologischen Therapien fehlgedeutet oder anderen gastrointestinalen Grunderkrankungen bzw. einer Peritonealkarzinose zugeordnet [5]. In der bildgebend-radiologischen Diagnostik (Wandverdickung, Stenose, prästenotische Dilatation, Perforation) ist eine Unterscheidung zwischen Primärtumor und metastatischer Absiedelung nicht möglich. Das endoskopische Bild gastrointestinaler Malignome ist vielfältig, so dass entzündliche Veränderungen und Tumore nicht sicher unterschieden werden können. Es finden sich im Magen noduläre, polypöse oder ulzeröse Veränderungen, so bei unserem 2. Fallbericht, aber auch diffuse intramurale Infiltrationen wie bei „Linitis plastica“ mit Lumeneinengung, Wandrigidität und verminderter Peristaltik [5]. Stenosierende Prozesse im Kolon können beim kolorektalen Karzinom, aber auch bei chronisch-entzündlichen Darm-erkrankungen oder bei rezidivierender Divertikulitis auftreten [5, 6]. Auch primär nicht suspekt imponierende Läsionen bedürfen jedenfalls einer bioptischen Abklärung.

Hinweisgebend für eine metastatische Absiedlung kann im histologischen Befund das Fehlen dysplastischer oder atypischer Zellen in den umgebenden Epithelien oder Drüsen sein. Die Siegelringzellmorphologie lobulärer Karzinome kann primäre Magenkarzinome nachahmen. Der Immunhistochemie mit Zytokeratin- und Hormonrezeptorfärbungen kommt eine entscheidende diagnostische Bedeutung zu [1]. Die meisten invasiven lobulären Karzinome exprimieren Östrogenrezeptor, nicht aber Her2/neu, und eine Konstellation von CK7+/CK19+/CK20-/CDX2- mit positiver Östrogenrezeptor-, BRST-2- und GATA-3-Expression unterstützt die Diagnose eines metastasierten Adenokarzinoms der Brust. Dem Progesteronrezeptor-Status kommt weniger diagnostische als vielmehr prognostische Bedeutung zu [9].

Das therapeutische Regime bei primären Tumoren differiert grundlegend von dem bei sekundärblastomatösen gastrointestinalen Tumoren. Während bei primären gastrointestinalen Tumoren im Stadium M0 chirurgische Eingriffe mit kurativer Zielsetzung Therapie der Wahl sind, kann eine operative Entfernung metastatischer Absiedelungen am Gastrointestinaltrakt, z. B. bei Obstruktion oder Blutung, lediglich einer palliativen Intention folgen. Prinzipiell sollte hier ein systemischer Therapieansatz mit Chemotherapie und/oder Hormontherapie angestrebt werden. Remissionsraten liegen bei 32–53 % der Patienten [1]. Die mittlere Überlebenszeit nach Diagnosestellung gastrointestinaler Metastasen bei primärem Mammakarzinom wird mit 16 Monaten (5–41 Monate) angegeben und liegt somit etwas unter dem mittleren Überleben bei metastasiertem Mammakarzinom im Allgemeinen (24–36 Monate) [5].

■ Zusammenfassung

Metastatische Absiedelungen eines Mammakarzinoms am Gastrointestinaltrakt zeigen eine heterogene Morphologie. Auch endoskopisch primär nicht suspekt imponierende Läsionen bedürfen einer bioptischen Abklärung. Ein gastrointestinaler Primärtumor muss immunhistochemisch von einer Me-

tastase unterschieden werden, damit Betroffene einer leitliniengetreuen Therapie zugeführt werden können.

■ Interessenkonflikt

Keiner.

Literatur:

1. Arrangoiz R, Papavasiliou P, Dushkin H, Farma JM. Case report and literature review: Metastatic lobular carcinoma of the breast an unusual presentation. *Int J Surg Case Rep* 2011; 2: 301–5.
2. Rakha EA, El-Sayed ME, Menon S, Green AR, Lee AHS, Ellis IO. Histologic grading is an independent prognostic factor in invasive lobular carcinoma of the breast. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 111: 121–7.
3. Bamias A, Baltayiannis G, Kamina S, Fattouros M, Lymperopoulos E, Agnanti N, Tsianos E, Pavlidis N. Rectal metastases from lobular carcinoma of the breast: report of a case and literature review. *Ann Oncol* 2001; 12: 715–8.
4. Cervi G, Vettoretto N, Vinco A, Cervi E. Rectal localization of metastatic lobular breast cancer: report of a case. *Dis Colon Rectum* 2001; 44: 453–5.
5. Ambroggi M, Stroppa EM, Mordenti P, Biasini C, Zangrandi A, Michieletti E, Belloni E, Cavanna L. Metastatic breast cancer to the gastrointestinal tract: report of five cases and review of the literature. *Int J Breast Cancer* 2012; 38: 1–8.
6. Zhang B, Copur-Dahi N, Kalmaz D, Boland BS. Gastrointestinal manifestations of breast cancer metastasis. *Dig Dis Sci* 2014; 59: 2344–6.
7. Abid A, Moffa C, Monga DK. Breast cancer metastasis to the GI tract may mimic primary gastric cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31: 106–7.
8. Greenberg P, Hortobagyi GN, Smith TL, Ziegler LD, Frye DK, Buzdar AU. Long-term follow-up of patients with complete remission following combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2197–205.
9. Jones C, Tong AW, Mir M, Coyle Y. Lobular carcinoma of the breast with gastrointestinal metastasis. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2015; 28: 50–3.

Intramurales Paragangliom der Harnblase einer 52-jährigen Patientin mit miktionsbedingten hypertensiven Krisen – ein Fallbericht*

C. G. Wiesinger¹, M. Stockhammer¹, T. Weber², R. Balon³, W. Pauer¹

Kurzfassung: Das Paragangliom der Harnblase ist ein sehr seltener hormonproduzierender Tumor. Der Weg bis zur Diagnose stellt eine Herausforderung dar, da sich diese Tumorentität in ihrer Ausprägung variabel, vom stillen, laborchemisch unauffälligen Tumor bis hin zu eindrucksvollen Symptomenkomplexen, präsentiert.

Anhand des Fallberichtes einer 52-jährigen Patientin mit miktionsbedingten hypertensiven Krisen und Kopfschmerzen werden klinisches Erscheinungsbild, Diagnosestellung, pathologische Aufarbeitung und Therapie diskutiert. Wichtigste

praxisrelevante Punkte werden als klinische Hilfestellung angeführt.

Schlüsselwörter: Paragangliom der Harnblase, hormonproduzierende Tumoren, hypertensive Krise, Phäochromozytom, Immunhistochemie

Abstract: Paraganglioma of the Bladder in a 52-Year-Old Woman with Hypertensive Crises During Micturition – A Case Report. The paraganglioma of the bladder is a very rare hormone-producing tumour. Diagnosis is challenging because of the variability of the tumour including

silent non-hormone producing tumours with no symptoms and entities with high hormonal output and impressive symptoms.

We present a case of a 52-year-old woman with hypertensive crises and headache during micturition. Clinical signs, diagnosis, histological findings, and therapy are discussed. **Tumorboard 2015; 4 (1): 10–5.**

Keywords: paraganglioma of the urinary bladder, hormone-producing tumours, hypertension, phaeochromocytoma, immunohistochemistry

■ Einleitung

Das Phäochromozytom der Harnblase wurde erstmals von Zimmerman et al. im Jahr 1953 beschrieben [1]. Diese äußerst selten auftretenden Neoplasien bilden 1 % aller Phäochromozytome und nur 0,05 % aller Blasen Tumoren [2]. Es handelt sich hierbei um Tumoren der chromaffinen Zellen, die Katecholamine produzieren und sezernieren.

Die Nomenklatur für Paragangliome und Phäochromozytome ist uneinheitlich. Während die WHO den Begriff „Paragangliom“ für alle extraadrenale gelegenen, paraganglialen Tumoren und „Phäochromozytom“ für die im Nebennierenmark lokalisierten Tumoren verwendet, wird klinisch oft zwischen chromaffinen (sympathisch), sezernierenden (hormonaktiven, funktionellen) und non-chromaffinen (parasymphisch), nicht-sezernierenden (hormoninaktiven, nichtfunktionellen) Tumoren unterschieden [3].

Durch die unterschiedliche Ausprägung der Symptome und die unterschiedliche Lokalisation vom Nebennierenmark bis hin zum extraadrenalen sympathischen Nervensystem in Thorax, Abdomen und kleinem Becken [4] ist der Weg zur Diagnose, insbesondere des extraadrenalen Phäochromozytoms, für den symptomatischen Patienten oft ein langer und leidvoller. Nicht selten werden die begleitenden Panikattacken und Angstzustände als psychiatrisches Krankheitsbild gedeutet. Eine zeitliche Verzögerung der adäquaten Therapie kann aber fatale Konsequenzen haben, stellt sie doch ein potenzielles Risiko für Insulte, Retinopathie und Nephropathien als Langzeitauswirkungen der Hypertonie sowie myokardiale Ereignisse dar. Ein

Ausbleiben der Behandlung ist potenziell letal [5]. Auch eine Metastasierung und somit bewiesene Malignität müssen beachtet werden, obwohl der überwiegende Anteil der Phäochromozytome benignen Natur ist [6]. Die Wahrscheinlichkeit einer primären Malignität liegt aber bei 5–10 % aller Phäochromozytome [7] und variiert mit den genetischen Veranlagungen. Die häufigsten Lokalisationen für Metastasen sind Knochen, Lungen, Leber und Lymphknoten [4, 6].

Phäochromozytome werden sowohl im Kindes- [8, 9], als auch im Erwachsenenalter beschrieben.

Sporadisch auftretende Phäochromozytome werden gewöhnlich im 5. Dezennium diagnostiziert [4] und bilden die Mehrheit dieser Tumoren [10]. Paragangliome der Harnblase kommen häufiger bei weiblichen Patienten vor [11].

In der vorliegenden Kasuistik berichten wir über ein funktionelles Paragangliom der Harnblase.

■ Fallbericht

Eine 52-jährige Patientin wurde zur Abklärung rezidivierender hypertensiver Krisen hospitalisiert. Über einen Zeitraum von etwa 16 Monaten kam es im Abstand von 2–3 Tagen zu plötzlich einschließenden Kopfschmerzen und hypertensiven Blutdruckwerten in Verbindung mit Herzrasen, Schwindel und Panikattacken. Diese Symptome zeigten sich fast ausschließlich während und nach der Miktions. Von der Patientin selbst wurden bis 10 Minuten *post mictionem* systolische Blutdruckwerte zwischen 150 und 276 mmHg gemessen.

Eine bereits erfolgte urologische Abklärung wegen des Verdachts auf ein Phäochromozytom an einer auswärtigen Klinik blieb letztlich ohne Konsequenz. Dabei wurde in der Magnetresonanztomographie des kleinen Beckens eine im Durchmesser 1,7 cm große Raumforderung der Blasenwand entdeckt. Diese wurde als Leiomyom der Harnblase eingestuft.

*Nachdruck aus J Urol Urogynäk 2014; 21 (2): 4–10.

Aus der ¹Abteilung für Urologie und Andrologie, der ²Abteilung für Innere Medizin II und dem ³Institut für Pathologie, Klinikum Wels-Grieskirchen, Wels

Korrespondenzadresse: Dr. Clemens Georg Wiesinger, MSc, Abteilung für Urologie und Andrologie, Klinikum Wels-Grieskirchen, A-4600 Wels, Grieskirchnerstraße 42; E-Mail: ClemensGeorg.Wiesinger@klinikum-wegr.at

Tabelle 1: Katecholamine im 24-h-Sammelharn. Umrechnungsfaktoren in nmol/l: Normetanephrin $\times 5,464$; Metanephrin $\times 5,071$; Adrenalin $\times 5,46$; Noradrenalin $\times 5,92$.

24-h-Sammelharn	Präoperativ	14 Mo. postoperativ	17 Mo. postoperativ
Normetanephrin ($< 390 \mu\text{g}/24 \text{ h}$)	941	506	248
Metanephrin ($< 320 \mu\text{g}/24 \text{ h}$)	173	218	122
Adrenalin ($4\text{--}20 \mu\text{g}/24 \text{ h}$)	5	5	4
Dopamin ($190\text{--}450 \mu\text{g}/24 \text{ h}$)	383	386	180
Noradrenalin ($20\text{--}105 \mu\text{g}/24 \text{ h}$)	76	44	14

Transurethral gewonnene Gewebebiopsien zeigten in der histologischen Aufarbeitung lediglich ein regelrecht aufgebautes Urothel ohne Hinweis auf Malignität. Eine antihypertensive Therapie mit Bisoprolol 50 mg 2 $\times$ täglich sowie eine orale Medikation mit Trazodon 150 mg und Venlafaxin 150 mg täglich wurden wegen der rezidivierenden Panikattacken und Angstzustände eingeleitet, ohne die Beschwerden zu beeinflussen.

Ein Jahr später wurde die Patientin daher zu weiterführenden diagnostischen Maßnahmen stationär aufgenommen.

An Vorerkrankungen waren ein Diabetes mellitus Typ 2 und eine Eisenmangelanämie bekannt. Die Familienanamnese in Bezug auf maligne Erkrankungen und arterielle Hypertonie war negativ. Sowohl elektro- als auch echokardiographisch konnten keine Auffälligkeiten festgestellt werden. Auch ein 2 $\times$ unter Betablocker-Therapie durchgeführtes 24-h-Blutdruck-Monitoring blieb mit Ausnahme von 2 Spitzen bis maximal 170 mmHg unerwartet im Normbereich.

Nierenarterienstenosen als Ursache für die hypertensiven Krisen wurden beidseits mittels CT-Angiographie ausgeschlossen. Auffällig waren nodöse Verdickungen an beiden Nebennieren mit einer Größe bis zu 1,5 cm rechts und ca. 1,2 cm links.

In der Kontroll-MRT des kleinen Beckens zeigte sich die bekannte Raumforderung der Blasenwand, an Größe zunehmend auf nunmehr 2 cm (Abb. 1, 2).

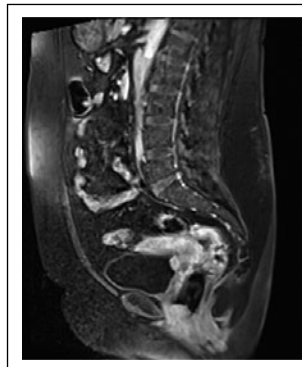
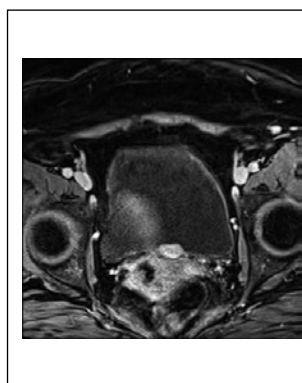
In der anschließenden Zystoskopie war medial des linken Harnleiterostiums eine sich endoluminal vorwölbende, mit Schleimhaut überzogene, ovale Raumforderung ersichtlich (Abb. 3, 4). An der Oberfläche waren eine starke Gefäßzeichnung sowie kleine hämorrhagische Areale erkennbar. Im 24-h-Sammelharn war lediglich eine leichte Erhöhung der Normetanephrene erkennbar (Tab. 1).

Zur histologischen Sicherung wurde die Indikation zur transurethralen Resektion des Tumors gestellt. Präoperativ erhielt die Patientin Doxazosin 2 mg täglich für 4 Tage als Vorbereitung auf den Eingriff.

Mittels bipolarer Resektion konnte der Tumor zur Gänze mit negativem Schnittrand entfernt werden (Abb. 5, 6).

Tabelle 2: Antikörperpanel-Resultate

Antikörper	Resultat
AE1/3	Negativ
CK8/18	Negativ
CK7	Negativ
CK20	Negativ
Uroplakin	Negativ
S100	Negativ
Desmin	Negativ
Calponin	Negativ
Synaptophysin	Positiv
Chromogranin	Positiv
Vimentin	Positiv
Ki-67	$< 2 \%$

**Abbildung 1:** MR Abdomen und kleines Becken – Sagittalschnitt.**Abbildung 2:** MR kleines Becken – Transversalschnitt.

Ergebnisse

Intraoperativ kam es zu keinem wesentlichen Blutdruckanstieg. Der postoperative Verlauf war komplikationslos, die Patientin konnte am 3. postoperativen Tag beschwerdefrei entlassen werden.

Die histologische Aufarbeitung ergab ein intramurales Paragangliom der Harnblase mit tumorfreien Grundbiopsien.

■ Pathologisch-histologische Diagnostik

Einsendematerial und Methodik

Das eingelangte Material bestand aus insgesamt 4 g schweren, elektrokaustisch resezierten Gewebespänen der Harnblasenwand. Die Gewebepartikel zeigten eine dunkelgrau-rötliche Farbe und waren bereits mit üblichem 7,5%igem gepuffertem Formaldehyd fixiert. Die weitere Aufarbeitung erfolgte nach konventioneller pathohistologischer Labortechnik mit Paraffineinbettung und Anfertigung von 4 μm dicken Gewebeschnitten (Schlittenmikrotom Leica SM2010 R). Weiters wurde neben den Routinefärbungen HE, PAS (Perjod-Schiff-Reagens), Goldnerfärbung und der Versilberungstechnik nach Gomori eine Serie immunhistochemischer Färbungen angeschlossen (Autostainer BenchMark ULTRA von Cell Marque; Tab. 2).

Histologischer Befund

Die Resektate zeigten an der Oberfläche – soweit erkennbar – teilweise noch erhaltenes, regelrechtes, allenfalls geringfügig verbreitertes Urothel. Überwiegend innerhalb der Muskelbündel der Muscularis propria ließen sich umschriebene, solide, epitheloide und auch angedeutet spindelförmig elon-



Abbildung 3: Paragangliom der Harnblase und linkes Ostium.



Abbildung 4: Paragangliom der Harnblase (ca. 2 cm groß).

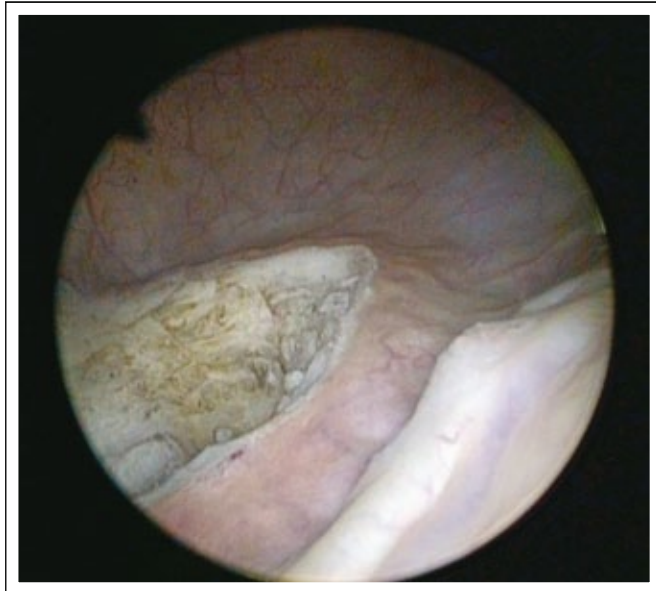


Abbildung 5: Zustand nach Tumoresektion.

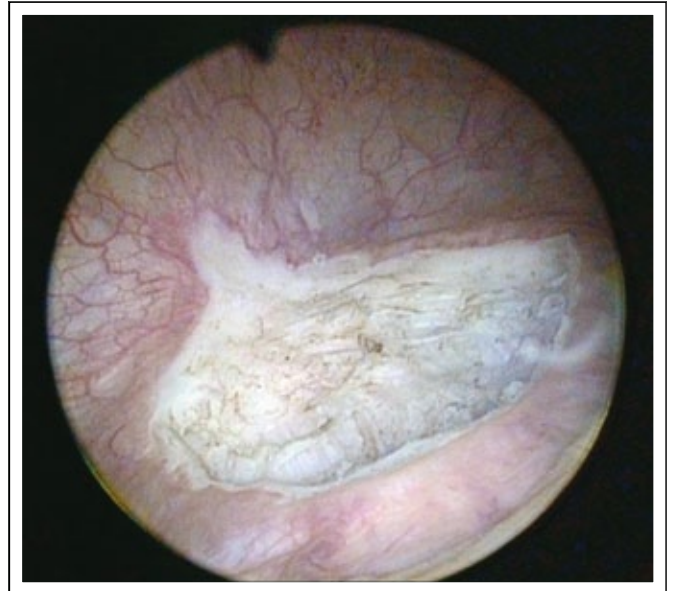


Abbildung 6: Tumorfreie Resektion.

gierte Tumorzellverbände nachweisen, die teilweise bis in den Bereich der Tunica propria reichten (Abb. 7, 8). Die Zellverbände zeigten rundlich ovale Kerne mit diskreten Nukleolen und ein weites Zytoplasma, das sich regional unterschiedlich, teils eher hellzellig, teils aber auch dunkler und angedeutet eosinophil, darstellte. Insbesondere bei starker Vergrößerung erschien das Zytoplasma sowohl in der HE-, als auch in der PAS-Färbung angedeutet granuliert.

Dieses Kriterium und auch das angedeutete nestförmige Wachstumsmuster, in so genannten „Zellballen“, lieferte schon morphologisch einen Hinweis auf die mögliche neuroendokrine Natur des Tumors mit Auftreten von neurosekretorischen intrazytoplasmatischen Granula.

Färbetechnisch ließ sich insbesondere in der Gomori-Versilberung die zellballenartige Lagerung exzellent darstellen bzw. dokumentieren.

Das durchgeführte immunhistochemische Färbepanel erlaubte letztlich eine exakte Zuordnung des Tumors, wobei neben dem morphologischen Differenzierungsbild die positive zytoplasmatische Reaktivität mit Synaptophysin und Chromogranin die neuroendokrine Natur des Tumors bestätigte (Abb. 9). Weitere differenzialdiagnostische Überlegungen wie mesenchymale Tumoren (Schwannom, Leiomyom; Abb. 10) konnten ebenso wie eine Karzinominfiltration bzw. Metastase (Urothelkarzinom [12], Nierenzellkarzinom) infolge der sowohl negativen Cytokeratin-Markerkombination als auch negativen Uroplakinreaktion ausgeschlossen werden.

Somit konnte aufgrund der Morphologie und des immunhistochemischen Antikörperexpressionsmusters die Diagnose eines intramuralen Paraganglioms der Harnblase etabliert werden, wenngleich die in der Literatur beschriebene S100-Positivität der Sustentakularzellen [13] in unserem Fall nicht verifiziert werden konnte.

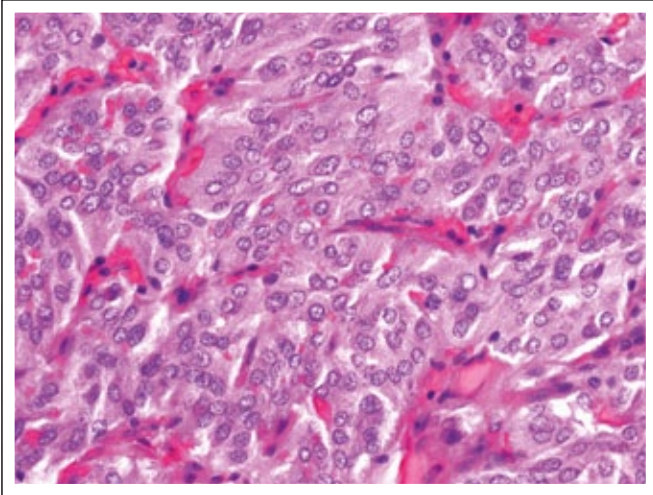


Abbildung 7: HE-Färbung (400-fache Vergrößerung). Tumorzelllinie mit epithelioider Differenzierung, rundlich-ovalen Zellkernen und klassischem zellballartigem Wachstumsmuster.

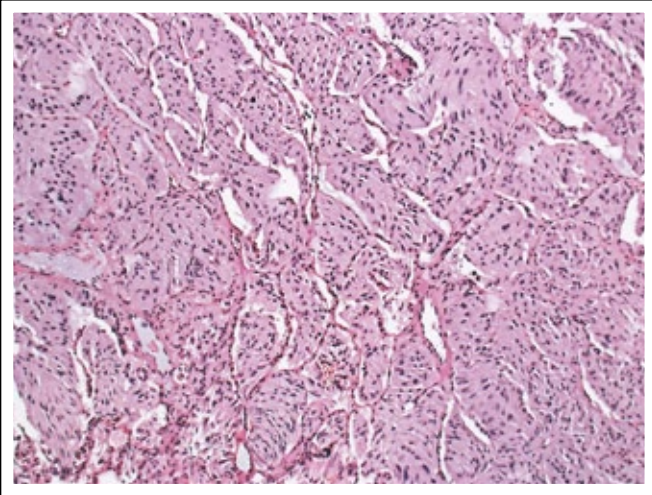


Abbildung 8: HE-Färbung (200-fache Vergrößerung). Tumorzelllinie mit spindelförmig elongierten Zellkernen, hellem Zytoplasma und analogem immunohistochemischem Reaktionsmuster.

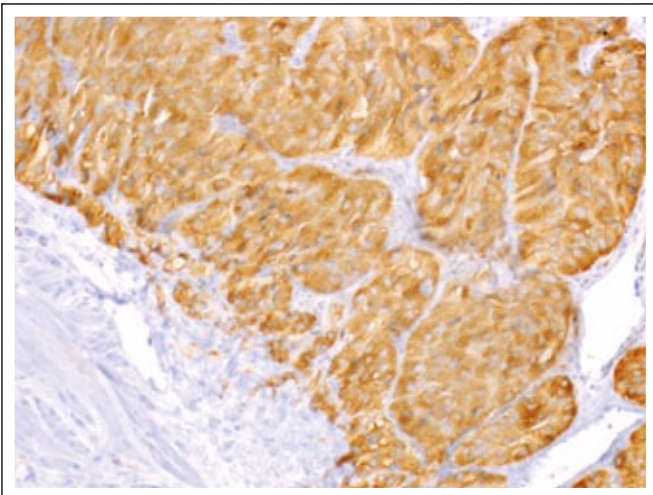


Abbildung 9: Dokumentation der neurosekretorischen Aktivität des Tumors mit dem Antikörper Chromogranin A (linker unterer Bildrand: negative Reaktion der glatten Muskulatur der Harnblase).

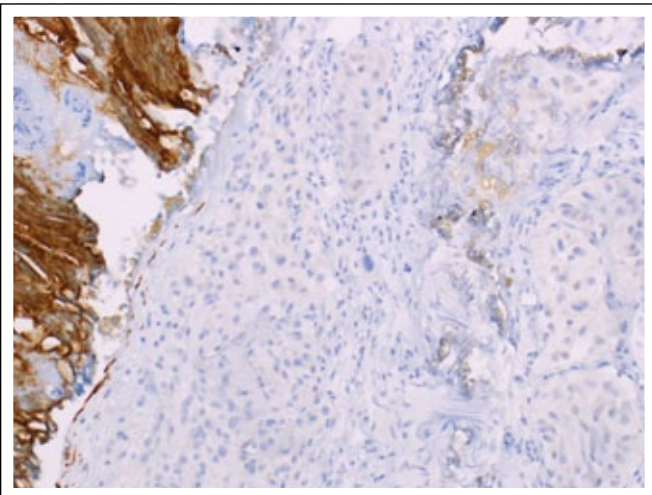


Abbildung 10: Negative Reaktivität des Tumors mit dem Antikörper Desmin (linker seitlicher Bildrand: interne Positivkontrolle durch glatte Muskulatur der Harnblase).

Trotz des histologisch pseudoinfiltrativen Wachstumsmusters konnte morphologisch zumindest aufgrund fehlender Nekrosen, fehlender Kernatypien bzw. höhergradiger Kernpleomorphie und der minimalen Proliferationsrate kein sicherer Hinweis bzw. Indikator auf eine maligne Variante nachgewiesen werden. Auch eine Angioinvasion (Gefäß- bzw. Lymphgefäßdarstellung mittels CD31 und D2-40) konnte immunhistochemisch nicht nachgewiesen werden.

Follow-up

Zum Ausschluss einer multilokulären Ausprägung, einer syndromalen Erkrankung wie zum Beispiel einer Multiplen Endokrinen Neoplasie (MEN) bzw. einer Metastasierung wurde ein intensives Screening durchgeführt. Neben einer Computertomographie des Schädels, des Thorax, des Abdomens und des kleinen Beckens erschien eine ergänzende F18-DOPA-PET-Computertomographie (9,3 mCi) mit oraler Verabreichung von Carbidopa [14] bei bekannten nodösen Veränderungen beider Nebennieren (diese sprechen gewöhnlich für das Vorliegen einer familiären Erkrankung [15]) sinnvoll, blieb aber ohne Hinweis auf eine adrenale Beteiligung. Ebenso blieb die Suche nach einem Glomustumor mittels Magnetresonanztomographie

des Halses ohne Ergebnis. Eine Kapselendoskopie des Dünndarms bis in das Coecum war unauffällig. Bei den Nachsorgeuntersuchungen nach 3, 6, 14 und 17 Monaten fand sich sowohl zystoskopisch als auch sonographisch bzw. computertomographisch kein Hinweis auf ein Rezidiv. Die medikamentöse Blutdrucktherapie wurde zwischenzeitlich bei normotonen Druckverhältnissen abgesetzt. Die Patientin blieb seit der Resektion des Paraganglioms der Harnblase beschwerdefrei und frei von hypertensiven Entgleisungen. Die erhöhten Normetanephrinwerte im Sammelharn zeigten sich rückläufig und nach 17 Monaten im Normbereich (Tab. 1). Ein Zusammenhang zwischen Nebennieren und Harnblase konnte nicht hergestellt werden, zumal die nodösen Nebennieren keine pathologische Hormonproduktion bzw. Aktivität aufwiesen und in Form und Größe unverändert blieben.

Diskussion

Diagnosestellung

Die Diagnose, insbesondere des extraadrenalen Phäochromozytoms, ist schwierig. Wegweisend war die Kombination aus dem Symptomenkomplex und der Magnetresonanztomogra-

phie. Den Beweis erbrachte letztlich die histologische Aufarbeitung. Die Katecholamine wurden in regelmäßigen Abständen durch die Kontraktion des Musculus detrusor vesicae in die Blutbahn gespült und lösten entsprechende Reaktionen aus. Laborchemische Parameter rundeten das Bild ab und bildeten im Follow-up einen hilfreichen Messwert zur Verlaufskontrolle.

Die niedrigen Normetanephrinwerte im Harn sind nur ein Beispiel für das laborchemische und klinisch variable und auch wechselnde Erscheinungsbild der Phäochromozytome und insbesondere der Paragangliome.

Die Einordnung der Symptome (wenn vorhanden) und der Messwerte in unterschiedlichster Kombination und Ausprägung erschweren die Diagnose eines Phäochromozytoms. Hinzu kommt die Vielzahl der möglichen Lokalisationen. Bei klinischen Manifestationen [3] wie Kopfschmerzen, Palpitationen, Schweißausbrüchen, Schwindel, Flushing, Gewichtsverlust und Panikattacken sollte zumindest differenzialdiagnostisch an ein Phäochromozytom bzw. Paragangliom gedacht werden.

Exaktes Fragen nach den symptomauslösenden Faktoren kann klinisch eine Hilfestellung zur Lokalisation sein (schnelle Bewegungen, Miktion, Anstrengung). Die frühzeitige Erkennung ist essenziell für den Krankheitsverlauf und den kurativen Heilungsansatz.

Ist die Verdachtsdiagnose gestellt, gilt es, diese mittels Bildgebung und Histologie zu sichern. Insbesondere ist die Verwechslung mit Malignomen des Urogenitaltraktes auszuschließen. Exakte morphologische Analyse, Miteinbeziehung der Entität in die differenzialdiagnostischen Überlegungen und die immunhistochemische Bestätigung einer neuroendokrinen Neoplasie sichern die Diagnose.

Anamnese

Eine exakte Familienanamnese ist notwendig, um hereditäre Erkrankungen wie Neurofibromatose Typ 1 (NF1), Von-Hippel-Lindau- (VHL-) Syndrom oder „Multiple Endokrine Neoplasie 2“- (MEN2-) Syndrome zu detektieren.

Bildgebung

Ilias und Pacak [16] empfehlen die Kombination aus Magnetresonanztomographie, Computertomographie und funktioneller Bildgebung, um optimale Ergebnisse bei der Lokalisation von primären, rezidivierenden oder metastasierenden Phäochromozytomen und Paragangliomen zu erreichen.

Im unserem Fall war primär die Magnetresonanztomographie für die Diagnosestellung hilfreich. Computertomographie und PET-CT spielen in der Nachsorge eine wesentliche Rolle.

Labor

Die Messung von Metanephrinen im Plasma gilt mit einer > 96%igen Sensitivität in symptomatischen Patienten als idealer diagnostischer Marker und ist der Messung im Urin überlegen [17–19].

Vorsicht ist bei der Einnahme von trizyklischen Antidepressiva geboten, da diese eine falsch-positive Erhöhung der Plas-

makonzentration bzw. der Ausscheidung von Normetanephrinen und Noradrenalin mit dem Urin zur Folge haben können [20].

Normale Plasma-Katecholamin-Werte schließen bei asymptomatischen Patienten ein Phäochromozytom bzw. ein Paragangliom nicht aus [15].

Im vorliegenden Fall war lediglich eine leichte Erhöhung des Normetanephrins im 24-h-Sammelharn nachweisbar, Adrenalin, Dopamin und Metanephrin blieben im Normbereich (die Messwerte wurden mittels High-Performance Liquid Chromatography [HPLC] mit elektrochemischer Detektion [ECD] im Harn erhoben).

Genetische Abklärung auf hereditäre Syndrome

Eine Abklärung ist sinnvoll, wenn bilaterale adrenale Phäochromozytome, Paragangliome, ein multilokulärer Befall bzw. eine Metastasierung und somit der Verdacht auf Malignität vorliegen, sowie bei Auftreten einer familiären Häufung. Die daraus entstehenden Konsequenzen in Bezug auf regelmäßige Vorsorgeuntersuchungen und die möglicherweise notwendige Therapie von betroffenen Familienmitgliedern sollten im Vorfeld mit dem Patienten sorgfältig besprochen werden.

25–30 % der Phäochromozytom-Patienten weisen eine Mutation der Keimbahn auf [3, 21]. Zumindest 5 Gene sind assoziiert mit familiären Phäochromozytomen („REarranged Transfection protooncogene“ [RET]), Von-Hippel-Lindau [VHL], Neurofibromatose Typ 1 [NF1], „mitochondrial succinate dehydrogenase subunits D and B genes“ [SDHD, SDHB]) [22].

Therapie

Die Therapie wird im Idealfall interdisziplinär mit Radiologen, Internisten, Nuklearmedizinern, Anästhesisten und Chirurgen aus den jeweiligen Spezialgebieten geplant und beginnt bereits im Vorfeld der chirurgischen Intervention. Eine präoperative medikamentöse Vorbereitung sollte mit Phenoxybenzaminen oder alternativ mit selektiven und reversiblen α_1 -Blockern erfolgen [15]. Die vollständige Entfernung des Tumors hat unabhängig vom operativen Zugangsweg Priorität. Wir entschieden uns für die in diesem Fall schonend durchführbare Endoskopie. Als Alternative wäre eine roboterassistierte laparoskopische, laparoskopische oder offene Teilstrektomie, vor allem bei größeren Neoplasien, möglich.

Follow-up

Eine Kontrolle der Laborparameter sollte nach einigen Wochen erfolgen, um den Operationserfolg zu prüfen.

Rezidive können bis zu 16 Jahre [19] nach der operativen Tumorentfernung auftreten, wobei die Wahrscheinlichkeit hierfür mit der Größe des ursprünglichen Tumors korreliert [23] und bei Patienten mit extraadrenal gelegenen Tumoren deutlich höher ist (bis zu 30 %) [24].

Die regelmäßige Nachsorge ist daher unerlässlich und sollte zumindest jährlich erfolgen; im Falle eines Paraganglioms ein Leben lang und bei Phäochromozytomen zumindest für 10 Jahre [4, 19].

■ Relevanz für die Praxis

- Das klinische Erscheinungsbild ist wegweisend.
- Immer als mögliche Ursache einer sekundären Hypertonie in Evidenz halten.
- Ausschluss von multiplen Lokalisationen des Tumors insbesondere in Halsregion (Glomustumoren), Thorax, Nebennieren, Grenzstrang mittels einer Kombination aus CT, MR und PET-CT.
- *Cave:* Normal niedrige Katecholaminwerte sind kein Beweis für das Fehlen eines Phäochromozytoms (stille Phäochromozytome).
- Keine primäre psychiatrische Therapie der beschriebenen Symptome, bevor nicht ein Phäochromozytom ausgeschlossen wurde – Leidensweg verkürzen.
- Trizyklische Antidepressiva beeinflussen messbare Hormonparameter.
- Präoperative kardiologische Abklärung (Echokardiographie, EKG) notwendig.
- Jährliches bildgebendes Follow-up der betroffenen Region.
- Regelmäßige Blutdruckkontrollen.
- Genetische Testung ist prinzipiell zu diskutieren, zwingend bei hohem Risiko einer Syndrom-Erkrankung.

■ Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

1. Zimmerman IJ, Biron RE, Macmahon HE. Pheochromocytoma of the urinary bladder. *N Engl J Med* 1953; 249: 25–6.
2. Beilan J, Lawton A, Hajdenberg J, et al. Locally advanced paraganglioma of the urinary bladder: a case report. *BMC Res Notes* 2013; 6: 156.
3. Erlic Z, Neumann HP. When should genetic testing be obtained in a patient with pheochromocytoma or paraganglioma? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 70: 354–7.
4. Lenders JW, Eisenhofer G, Mannelli M, et al. Pheochromocytoma. *Lancet* 2005; 366: 665–75.
5. Huddle KR. Pheochromocytoma in black South Africans – a 30-year audit. *S Afr Med J* 2011; 101: 184–8.
6. Feng N, Li X, Gao HD, et al. Urinary bladder malignant paraganglioma with vertebral metastasis: a case report with review of the literature. *Chin J Cancer* 2013; 32: 624–8.
7. Huddle KR. Pheochromocytoma by way of case reports. *Cardiovasc J South Afr* 2002; 13: 205–8.
8. Naqiyah I, Rohaizak M, Meah FA, et al. Pheochromocytoma of the urinary bladder. *Singapore Med J* 2005; 46: 344–6.
9. Bohn OL, Pardo-Castillo E, Fuertes-Camilo M, et al. Urinary bladder paraganglioma in childhood: a case report and review of the literature. *Pediatr Dev Pathol* 2011; 14: 327–32.
10. Scholz T, Eisenhofer G, Pacak K, et al. Clinical review: current treatment of malignant pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1217–25.
11. Siatelis A, Konstantinidis C, Volanis D, et al. Pheochromocytoma of the urinary bladder: report of 2 cases and review of literature. *Minerva Urol Nefrol* 2008; 60: 137–40.
12. Zhou M, Epstein JI, Young RH. Paraganglioma of the urinary bladder: a lesion that may be misdiagnosed as urothelial carcinoma in transurethral resection specimens. *Am J Surg Pathol* 2004; 28: 94–100.
13. Warth A, Krysa S, Zahel T, et al. [S100 protein positive sustentacular cells in pulmonary carcinoids and thoracic paragangliomas: differential diagnostic and prognostic evaluation]. *Pathologie* 2010; 31: 379–84.
14. Timmers H, Hadi M, Carrasquillo JA, et al. The effects of carbidopa on uptake of 6-18F-Fluoro-L-DOPA in PET of pheochromocytoma and extraadrenal abdominal paraganglioma. *J Nucl Med* 2007; 48: 1599–606.
15. Bravo E, Tagle R. Pheochromocytoma: state-of-the-art and future prospects. *Endocr Rev* 2003; 24: 539–53.
16. Ilias I, Pacak K. Current approaches and recommended algorithm for the diagnostic localization of pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 479–91.
17. Hickman PE, Leong M, Chang J, et al. Plasma free metanephrines are superior to urine and plasma catecholamines and urine catecholamine metabolites for the investigation of pheochromocytoma. *Pathology* 2009; 41: 173–7.
18. Sharabi Y. Pheochromocytoma: progress and challenges. *Isr Med Assoc J* 2011; 13: 304–5.
19. Därr R, Lenders J, Hofbauer LC, et al. Pheochromocytoma – update on disease management. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2012; 3: 11–26.
20. Eisenhofer G, Goldstein DS, Walthers MM, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: how to distinguish true- from false-positive test results. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2656–66.
21. Benn DE, Richardson AL, Marsh DJ, et al. Genetic testing in pheochromocytoma- and paraganglioma-associated syndromes. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1073: 104–11.
22. Kutikov A, Crispen PL, Uzzo RG. Pathophysiology, evaluation and medical management of adrenal disorders. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, et al. (eds). *Campbell-Walsh Urology*. 10th ed. Elsevier Saunders, Philadelphia, USA, 2012; 1703.
23. Plouin PF, Chatellier G, Fofol I, et al. Tumor recurrence and hypertension persistence after successful pheochromocytoma operation. *Hypertension* 1997; 29: 1133–9.
24. Amar L, Servais A, Gimenez-Roqueplo AP, et al. Years of diagnosis, features at presentation, and risk of recurrence in patients with pheochromocytoma or secreting paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2110–6.

Für Sie gelesen

Zusammengefasst von H. Leitner

■ Bevacizumab plus mFOLFOX-6 or FOLFOXIRI in patients with initially unresectable liver metastases from colorectal cancer: the OLIVIA multinational randomised phase II trial

Gruenberger T et al. *Ann Oncol* 2015; 26: 702–8.

Einleitung

Die Häufigkeit des zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits metastasierten Kolonkarzinoms nimmt stark zu, wobei die Leber das am häufigsten betroffene Organ ist. Multidisziplinäre Therapiestrategien, im Rahmen derer die chirurgische Resektion der Metastasen von Spezialisten evaluiert wird, weisen im Vergleich zu rein palliativem Vorgehen deutlich bessere 5-Jahres-Überlebensraten auf. Patienten, bei denen das Karzinom ausschließlich in die Leber metastasiert (Colorectal Liver Metastasis, CLM), können von einer potenziell kurativen multidisziplinären Strategie profitieren, wobei die Abklärung der Resektabilität der Metastasen von größter Bedeutung ist.

Für Patienten mit initial nicht resektablen Metastasen ist die Chemotherapie eine Strategie des Downsizings, um eine sekundäre Resektion zu ermöglichen. Die Standardregimes bestehen dabei aus 5-Fluorouracil/Folsäure plus Irinotecan (FOLFIRI) oder Oxaliplatin (FOLFOX). In den ESMO-Guidelines wird darüber hinaus zusätzlich eine zielgerichtete Therapie empfohlen.

Methode

Bei der OLIVIA-Studie handelt es sich um eine multizentrische Phase II-Studie, in der die Resektionsraten und die Sicherheit von Bevacizumab plus einer modifizierten FOLFOX-6 oder Bevacizumab-Gabe plus einer Triple-Kombination aus FOLFOX und Irinotecan (FOLFOXIRI) bei Patienten mit initial nicht resektablen CLM evaluiert wurden. Primärer Endpunkt war die primäre Resektionsrate (R0/R1/R2). Sekundäre Endpunkte umfassten u.a. Tumorresponse, progressionsfreies Überleben (PFS) und Gesamtüberleben.

80 nicht vorbehandelte Patienten mit initial nicht resektablen CLM wurden in die an 16 europäischen Zentren durchgeführte Studie inkludiert. Die Kriterien der Nicht-Resezierbarkeit der Lebermetastasen waren: keine R0/R1-Resektion aller Lebermetastasen möglich; < 30 % residuale Leber nach der Resektion; Metastasen mit Kontakt zu großen Gefäßen in der verbleibenden Leber. Die Nicht-Resezierbarkeit wurde im Rahmen einer multidisziplinären Teamdiskussion festgelegt.

Die Studienteilnehmer wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten präoperativ entweder Bevacizumab plus mFOLFOX-6 oder Bevacizumab plus FOLFOXIRI. Postoperativ erhielten Patienten, bei denen eine R0/R1-Resektion möglich war, beginnend 4 bis 6 Wochen nach der Operation, 8 weitere Zyklen des jeweiligen Studienregimes. Bei Patienten mit Residualmetastasen (R2-Resektion) und nicht resektabel bleibenden Patienten wurde die Chemotherapie bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptabler Toxizität fortgesetzt.

Ergebnisse

Die Gesamt-Resektionsrate, der primäre Endpunkt, betrug in der Bevacizumab-FOLFOXIRI-Gruppe 61 % und im Bevacizumab-mFOLFOX-6-Arm 49 %. Hinsichtlich der R0-Resektionen zeigten sich deutliche Vorteile für das Bevacizumab-FOLFOXIRI-Regime (49 % vs. 23 %). Zwei Patienten in jedem Studienarm, bei denen nach der ersten Operation noch residuale Metastasen bestanden hatten (R2-Resektion), wurden einer geplanten schrittweisen Hepatektomie unterzogen, worauf bei allen vier Patienten eine R0-Resektion möglich war. Die finale R0-Resektionsrate betrug 54 % im Bevacizumab-FOLFOXIRI- und 31 % im Bevacizumab-mFOLFOX-6-Arm.

Die Tumorresponderaten lagen im Bevacizumab-FOLFOXIRI-Arm bei 81 % und in der Vergleichsgruppe bei 62 %. Auch das mediane PFS war unter der Triple-Chemotherapie beeindruckend länger (18,6 vs. 11,5 Monate).

Beide Regime verursachten bei allen Patienten Nebenwirkungen. Ereignisse Grad 3 oder darüber traten bei 95 % der Patienten in der Bevacizumab-FOLFOXIRI- und 84 % in der Bevacizumab-mFOLFOX-6-Gruppe auf.

Fazit

Die OLIVIA-Studie ist die erste, in der die Nicht-Resezierbarkeit durch ein multidisziplinäres Team exakt definiert war. Sie hat gezeigt, dass Bevacizumab plus FOLFOXIRI im Vergleich zu Bevacizumab plus mFOLFOX-6 die Tumorresponderate, die Resektionsrate und das PFS bei Patienten mit initial nicht resektablen CLM verbessert. Obwohl das Vierfach-Regime im Vergleich zum dreifachen mit höherer Toxizität assoziiert war, traten keine neuen Bedenken bezüglich der Verträglichkeit auf. Die Autoren befürworten weitere Studien mit Bevacizumab plus FOLFOXIRI bei Patienten mit initial nicht resezierbaren CLM.

Korrespondenzadresse:

Mag. Harald Leitner

E-mail: hl@teamword.at

AVA 03/03.15



Kommentar von Univ.-Prof. Dr. Thomas Grünberger, Vorstand der 1. Chirurgischen Abt. im KH Rudolfstiftung, Wien und Leiter der OLIVIA-Studie

Mit FOLFOXIRI plus Avastin® verfügen wir über eine höchst aktive Kombination, um bei Patienten mit Kolonkarzinom und primär nicht resektablen Lebermetastasen die sekundären Resektionsraten zu erhöhen. Mit der Kombination erreichen wir ein rasches Therapieansprechen und Resektabilität und damit eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens. Die hohe Effektivität ist allerdings mit erhöhter Toxizität, insbesondere Neutropenie und Diarrhoe assoziiert. Diese Nebenwirkungen sind bekannt und einfach zu steuern, weshalb die Vorteile der Therapiekombination eindeutig überwiegen.

E-Mail: tgruenberger@icloud.com

Fachkurzinformation zum Inserat auf der letzten 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. Jede Durchstechflasche zu 16 ml enthält 400 mg Bevacizumab. Zur Verdünnung und sonstige Hinweise zur Handhabung, siehe veröffentlichte Fachinformation unter Abschnitt 6.6 „Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung.“ *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.“). Bevacizumab wird in Kombination mit Paclitaxel und Cisplatin – oder alternativ mit Paclitaxel und Topotecan bei Patienten, die keine platinhaltige Therapie erhalten können – zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasiertem Zervixkarzinom angewendet (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.** März 2015

Für Sie gelesen

Zusammengefasst von H. Leitner

■ Ramucirumab plus Paclitaxel versus Placebo plus Paclitaxel in Patients with Previously Treated Advanced Gastric or Gastro-Oesophageal Junction Adenocarcinoma (RAINBOW): A Double-Blind, Randomised Phase 3 Trial

Wilke H, et al. *Lancet Oncol* 2014; 15: 1224–35.

Einleitung

Magenkarzinome sind weltweit die fünfthäufigsten Malignome und stehen bezüglich der Krebssterblichkeit an 3. Stelle. Derzeit stellen Platin- und Fluoropyrimidin-basierte Regime die Therapie der Wahl in der Erstlinie dar. Nach Versagen dieser Therapie stehen allerdings nur noch wenige Optionen zur Verfügung und diese bieten in randomisierten klinischen Studien zumeist eine mittlere Überlebenszeit von weniger als 6

Monaten. Neue wirksamere Regime für die Zweitlinientherapie sind daher erforderlich.

Ein solcher Ansatz ist die Inhibition von VEGFR-2. VEGF- sowie VEGFR-2-mediertes Signalling und Angiogenese tragen u. a. zur Pathogenese des Magenkarzinoms bei. Im Tiermodell konnte gezeigt werden, dass die Hemmung von VEGFR-2 beim Adenokarzinom des Magens das Tumorstadium und die Vaskularisierung reduziert. Ramucirumab ist ein vollständig humaner monoklonaler IgG1-Antikörper, der sich spezifisch gegen die extrazelluläre Domäne von VEGFR-2 richtet.

Methode

In die RAINBOW-Studie [1] wurden 665 Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom oder Karzinom des gastroösophagealen Übergangs eingeschlossen. Bei allen Patienten schritt die Erkrankung während oder in einem Zeitraum von

Abbildung
siehe Printversion

Abbildung 1: Verbessertes Gesamtüberleben (A) und progressionsfreies Überleben (B) unter Ramucirumab plus Paclitaxel. Nachdruck aus [1], © 2014 mit Genehmigung von Elsevier.

4 Monaten nach einer Platin- und Fluoropyrimidin-haltigen Erstlinien-Chemotherapie mit oder ohne Anthrazyklin fort.

Die Studienteilnehmer wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten intravenös entweder Ramucirumab (RAM) 8 mg/kg oder Placebo an den Tagen 1 und 15 plus intravenöses Paclitaxel (PAC) 80 mg/m² an den Tagen 1, 8 und 15 eines 28-tägigen Zyklus. Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben. Sekundäre Endpunkte waren u. a. das progressionsfreie Überleben (PFS), der objektive Tumor-Response, die Immunogenität von RAM sowie die Lebensqualität.

Ergebnisse

Die Auswertung der Daten zeigte sowohl hinsichtlich des Gesamtüberlebens als auch des PFS einen signifikanten Vorteil für das Regime RAM plus PAC im Vergleich zu Placebo plus PAC (Abb. 1). So lag die Gesamtüberlebensdauer in der RAM-Gruppe bei 9,6 Monaten, während sie im Placebo-Arm 7,4 Monate betrug (HR: 0,807; $p = 0,017$; Abb. 1A). Nach 6 Monaten betrug die Gesamtüberlebensrate 72 % im experimentellen Arm im Vergleich zu 57 % bei den Patienten, die Placebo plus PAC erhalten hatten; nach 12 Monaten betrug sie 40 % bzw. 30 %.

Die signifikanten Vorteile im Gesamtüberleben für die mit RAM plus PAC behandelten Studienteilnehmer spiegelten sich auch im PFS wider (Abb. 1B). In der RAM-Gruppe lag das PFS bei 4,4 Monaten und im Placebo-Arm bei 2,9 Monaten (HR: 0,635; $p < 0,0001$). Nach 6 Monaten blieben in der RAM-Gruppe 36 % der Patienten progressionsfrei, während es im Placebo-Arm 17 % waren; nach 9 Monaten waren es noch 22 % bzw. 10 %. Die objektive Tumor-Response-Rate lag in der RAM-Gruppe bei 28 % und im Placebo-Arm bei 16 % ($p = 0,0001$).

Bezüglich der Lebensqualität zu Studienbeginn und nach Ende der Therapie zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Die Untersuchung hinsichtlich der

Immunogenität von RAM zeigte, dass kein Patient neutralisierende Antikörper entwickelt hatte.

Eine Analyse der Daten, bei der Wirksamkeit und Sicherheit des RAM-plus-PAC-Regimes in den Altersgruppen < 65 und ≥ 65 Jahre verglichen worden waren, zeigte, dass die Vorteile der Behandlung mit RAM plus PAC gegenüber Placebo plus PAC altersunabhängig sind [2]. Auch hinsichtlich der Toxizität bestand kein Unterschied zwischen den Alterskohorten, obwohl die Inzidenz von Neutropenien Grad ≥ 3 und Leukopenien Grad ≥ 3 bei den > 65 -Jährigen erhöht war.

Conclusio

Die Autoren schließen aus diesen Daten, dass die Kombination von Ramucirumab und Paclitaxel das Gesamtüberleben von Patienten mit Magenkrebs oder Karzinomen am gastroösophagealen Übergang im Vergleich zu Placebo plus Paclitaxel signifikant verlängert. Dieses Therapieregime könnte daher einen neuen Standard in der Zweitlinientherapie für Patienten mit fortgeschrittenem Magenkrebs darstellen.

Literatur:

- Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 1224–35.
- Muro K, Bodoky G, Cesas A, et al. RAINBOW: a global, phase 3, double-blind

study of ramucirumab (RAM) plus paclitaxel (PTX) versus placebo (PL) plus PTX in the treatment of advanced gastric and gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma following disease progression on first-line platinum- and fluoropyrimidine-containing combination therapy – an age-group analysis. *Gastrointestinal Cancers Symposium* (January 15–17, 2015). *J Clin Oncol* 2015; 33 (Suppl 3): 11.

Korrespondenzadresse:

Mag. Harald Leitner

E-Mail: hl@teamword.at

Fachkurzinformation zum obenstehenden Beitrag und zum Inserat auf Seite 4

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation. **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS:** Cyramza 10mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** Jeder ml des Konzentrats zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 10 mg Ramucirumab. Jede 10 ml (50 ml) Durchstechflasche enthält 100 mg (500 mg) Ramucirumab. Ramucirumab ist ein mittels rekombinanter DNA-Technologie aus Mäusezellen (NS0-Zellen) gewonnener, humaner, monoklonaler IgG1 Antikörper. **Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:** Jede 10 ml (50 ml) Durchstechflasche enthält etwa 17 mg (85 mg) Natrium. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1. **4.1 ANWENDUNGSGEBIETE:** Cyramza ist in Kombination mit Paclitaxel indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener Platin- und Fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie. Cyramza ist als Monotherapie indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener Platin- oder Fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie, wenn diese Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind (siehe Abschnitt 5.1). **4.3 GEGENANZEIGEN:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Andere antineoplastische Mittel, monoklonale Antikörper, ATC-Code: noch nicht zugewiesen. **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile** Histidin, Histidinmonohydrochlorid, Natriumchlorid, Glycin (E640), Polysorbat 80 (E433), Wasser für Injektionszwecke **7. INHABER DER ZULASSUNG:** Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten, Niederlande. NR, apothekenpflichtig. Weitere Informationen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.

Stand: Dezember 2014

Buchbesprechung

■ Hämatopoetische Stammzellen – Grundlagen und klinische Einsatzgebiete

Herausgeber: W. Herr / M. Theobald / G. Ehninger / H. Einsele / R. G. Meyer. *Erschienen 2015 im Deutschen Ärzteverlag. 31 Abbildungen, 50 Tabellen, XXXI + 333 Seiten. ISBN 978-3-7691-0584-1. Preis: € (D) 79,99 / € (A) 82,20*

Hämatopoetische Stammzellen sind dadurch charakterisiert, dass sie den Ausgangspunkt für die gesamte Zellneubildung des Blutes und der Zellen des Immunsystems darstellen.

In den letzten Jahrzehnten haben die wissenschaftlichen Erkenntnisse um diese am besten charakterisierten Stammzellen des Menschen beträchtlich zugenommen. Es liegen gegenwärtig bereits spezifische Standards für die Indikation und Durchführung von Stammzell-Transplantation bei vielen hämatologischen und einigen nichthämatologischen Erkrankungen vor. Die Therapieform der Stammzell-Transplantation ist mittlerweile in der klinischen Praxis fest etabliert.

Über die Hämatologie hinausgehend wird derzeit in unterschiedlichen Bereichen der Grundlagenforschung, aber auch in vielen klinischen Disziplinen einschl. der Neurologie und Kardiologie, im Rahmen experimenteller Versuche als auch in frühen Phasen klinischer Studien sehr intensiv gearbeitet. Aus diesem Blickwinkel stellt das vorliegende Buch eine gute Übersicht für Ärzte und Wissenschaftler unterschiedlicher Fachgebiete dar, die sich Basiswissen auf dem Gebiet der Stammzellen aneignen wollen.

Das vorliegende Buch spannt inhaltlich einen weiten Bogen: Beginnend bei den wissenschaftlichen Grundlagen über die Prinzipien, Wirkmechanismen und Komplikationen der au-

tologen und allogenen Stammzell-Transplantation, bis hin zu immunologischen Verfahren zur Therapieoptimierung der allogenen Stammzell-Transplantation. Abschließend werden in einer klinisch orientierten Darstellung die Einsatzgebiete der Stammzell-Transplantationsverfahren für unterschiedliche Erkrankungen getrennt diskutiert. Es werden dabei erkrankungstypische Besonderheiten und klinisch relevante Standards dargestellt.

Es wird zwar versucht, mittels einzelner Abbildungen die Darstellung anschaulicher zu gestalten, wobei die bearbeitete, sehr komplexe Materie durchaus mehr Tabellen, Abbildungen und „Fact-Boxes“ zur Verbesserung der Übersichtlichkeit vertragen würde.

Die wesentlichen aktuellen Literaturhinweise sind am Ende jedes Kapitels dargestellt.

Zusammenfassend ist den Autoren des Buches dafür zu gratulieren, dass es ihnen gelungen ist, eine so komplexe Materie in einer kompakten Weise zusammenzufassen, die eine Basislektüre nicht nur für Hämatologen darstellt, sondern sich auch an Studierende, Wissenschaftler und Ärzte unterschiedlicher Fachdisziplinen richtet, die an der Versorgung von Patienten vor und nach Stammzell-Transplantation beteiligt sind.

Korrespondenzadresse:

Prim. Univ. Prof. Dr. J. Auer

Krankenhaus St. Josef

Abteilung für Innere Medizin 1 mit Kardiologie und Interne Intensivmedizin

A-5280 Braunau, Ringstrasse 60

E-mail: johann.auer@khbr.at

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. Monika Snor
E-mail: monika.snor@merckgroup.com

Fachkurzinformation zum Inserat auf der 2. Umschlagseite

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, 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: 06/2014

TUMORBOARD

Onkologie aus multidisziplinärer Sicht

Hinweise für Autoren – Richtlinien für die Abfassung von Manuskripten

1. Allgemeines

Die Fachzeitschrift TUMORBOARD veröffentlicht Übersichtsarbeiten, Fallberichte, Kurzberichte sowie Kommentare aus allen interdisziplinären Bereichen, die onkologische Erkrankungen betreffen. Die Manuskripte werden zur Begutachtung auf eine mögliche Publikation unter dem Einverständnis angenommen, dass diese außer in Form eines Abstracts bislang noch nicht publiziert oder zur Veröffentlichung bei einer anderen Zeitschrift eingereicht wurden und dass die Publikation von allen Autoren genehmigt wurde. Neben der Publikation im Journal werden alle Beiträge in der Artikeldatenbank auf der Homepage des Verlages veröffentlicht. Mit der Annahme der Publikation geht das Urheberrecht automatisch an den Verlag über. Alle wissenschaftlichen Beiträge unterliegen einem Begutachtungsprozess durch das Editorial Board oder durch externe Begutachter.

2. Aufbau des Manuskripts

Das Manuskript sollte folgende Teile beinhalten:

- Titel der Arbeit (ohne Abkürzungen) + Kurztitel
- Vornamen und Namen aller Autoren
- Englisch Summary und englischer Titel (max. 15 Manuskriptzeilen)
- Angabe deutscher Schlüsselwörter und englischer Keywords
- Deutsche Zusammenfassung (max. 15 Manuskriptzeilen)

Hauptteil: Beschreibung des Fallberichtes: Vorstellung des Patienten, Diagnostik, Literatur / aktuelle Guidelines, Therapiemaßnahmen (max. 6 Manuskriptseiten, 6 Abbildungen, 4 Tabellen). Abkürzungen müssen bei ihrem ersten Erscheinen im Text erklärt werden. Medikamente werden mit internationalen Freinamen ("generic names") erwähnt.

Abschließende **Diskussion** der Teilnehmer des Tumorboards (max. 2 Manuskriptseiten pro Fachgebiet, inkl. Tabellen, Abbildungen und Literatur)

Zusammenfassung mit schlußendlicher Vorgehensweise des Tumorboards

- **Literatur:** Die Literaturstellen sind nach der Reihenfolge ihres Erscheinens im Text zu ordnen und fortlaufend (mit arabischen Ziffern) zu nummerieren. Im Text werden die Nummern des Literaturverzeichnisses in eckigen Klammern [] angeführt. Die Titel der Zeitschriften müssen entsprechend dem Index Medicus abgekürzt sein und das Literaturverzeichnis sollte folgende Form haben (in Anlehnung an: Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Br Med J 1982; 284: 1766–70):

Zeitschriften:

1. K. Mayer-Pickel, C. Benedicic, U. Lang, et al. Metastasiertes Magenkarzinom in der Schwangerschaft – ein Fallbericht. Tumorboard 2014; 3 (1): 19–20.

Bücher:

2. Atteneder M. Duplexsonographie der peripheren Venen. In: Katzenschlager B, Atteneder M, Hirschl M, Ugurluoglu A (Hrsg). Duplexsonographie der Gefäße. 3. Aufl. Verlag Krause & Pachernegg, Gablitz, 2007; 59–76.

- **Interessenkonflikt:** Bitte geben Sie evtl. bestehende Interessenkonflikte, die sich auf die Gegenwart und die letzten 3 zurückliegenden Jahre beziehen, an.

Beispiel:

Der korrespondierende Autor weist auf folgende Beziehungen hin: Prof. Dr. Mustermann ist als Referent für die Firma XY tätig / erhält ein Beraterhonorar von der Firma XY.

- **Rechtschreibung:** Deutsche Rechtschreibung, nach Duden und Psychrembel.
- **Geschlechterbezeichnung:** Zur leichten Lesbarkeit der Beiträge wird bei Personenbezeichnungen in der Regel die männliche Form verwendet. Es sind jedoch jeweils weibliche und männliche Personen gemeint.

3. Abbildungen, Tabellen, Filmsequenzen

Bitte verzichten Sie auf Abbildungen, die bereits in anderen Medien publiziert

wurden. Wenn dies nicht möglich ist, so fragen wir gerne für Sie wegen einer Nachdruckgenehmigung an; diese kann kostenpflichtig sein!

- **Tabellen und Abbildungen:** Werden auf gesonderten Blättern, fortlaufend nummeriert, dazu gesondert die entsprechenden Legenden eingereicht. Alle verwendeten Abkürzungen und Symbole müssen in den Legenden erklärt sein. Bei Übersendung von Abbildungen per E-Mail müssen diese mind. 300 dpi Auflösung aufweisen und in eigenen Dateien als *.jpg, *.tif oder *.eps abgespeichert sein.
- **Abbildungen mit Filmsequenzen:** Bei Übersendung von Filmsequenzen per E-Mail oder auf CD-ROM sollen diese als *.avi abgespeichert sein, das Standbild zur jeweiligen Sequenz als *.jpg, *.tif oder *.eps. Wichtige Stellen sollten ggf. mit Hinweis Pfeilen gekennzeichnet sein!

4. Korrekturfahren

Der federführende Autor erhält nach der Annahme des Manuskripts zur Publikation eine Druckfahne zur Korrektur zugesandt. Die Fahnenkorrekturen sind auf die durch den Satz entstandenen Fehler zu beschränken und in einem angemessenen Zeitraum (2 Wochen) an den Verlag zu retournieren.

5. Autorenexemplare

Der federführende Autor erhält 10 komplette Belegexemplare.

Krause & Pachernegg GmbH
Verlag für Medizin und Wirtschaft
 A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10
 Tel. 0043 (0) 2231/61258-0
 Fax 0043 (0) 2231/61258-10

Homepage:
www.kup.at/tumorboard

Manual der chirurgischen Krebstherapie



Austrian Society
of Surgical Oncology

Manual der Chirurgischen Krebstherapie

Herausgegeben von der
Österreichischen Gesellschaft für Chirurgische Onkologie
Austrian Society of Surgical Oncology

Krause & Pachernegg GmbH
VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT

Komplett überarbeitete Auflage 2010/11

Format: DIN A4, 356 Seiten,
Buchhandelspreis: Euro 95,-

Für Mitglieder der ACO-ASSO kostenlos.
(Die Zusendung erfolgt gegen Portoersatz!)

Redaktion: Daniela Kandioler, Wien

BESTELLFORMULAR

Hiermit bestelle ich

_____ **Exemplare Manual der chirurgischen Krebstherapie, Auflage 2010/11**

Titel, Name:

Anschrift:

Telefon, E-Mail:

Bitte senden an:

ACO-ASSO Sekretariat: St.-Veiter-Straße 34, A-9020 Klagenfurt
Tel: +43-463-501686, Fax: +43-463-501696, E-Mail: office@aco-asso.at



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 17