

12. Pfälzer Tage für Hämatologie und Onkologie

**24. und 25. September 2010
Technische Universität Kaiserslautern**



**Onkologisches Zentrum Westpfalz e.V.
Im Tumorzentrum Rheinland Pfalz e.V.**

**<http://www.ozw.de>
Westpfalz-Klinikum
Hellmut-Hartert-Straße 1 / D-67655 Kaiserslautern
Telefon: 0631/203-1075 Fax: 0631/203-1548
E-Mail: ozw@westpfalz-klinikum.de**



Wir heißen Sie herzlich Willkommen zu den

„12. Pfälzer Tagen für Hämatologie und Onkologie 2010“

in Kaiserslautern.

In den folgenden Seiten finden Sie das Programm sowie die Abstracts der Vorträge. Diese Information ist ebenso auf unserer Homepage (www.ozw.de) zu finden.

Wir möchten uns bei allen bedanken, die diese Veranstaltung ermöglicht haben und uns unterstützt haben. Besonderen Dank gilt den vortragenden Referenten, den Pharmafirmen, die zum Teil mit einem Stand hier vertreten sind, der Krebsgesellschaft Rheinland-Pfalz e.V. und natürlich Ihnen, den Teilnehmern.

Wir freuen uns sehr über Ihre Teilnahme, wünschen Ihnen eine interessante Veranstaltung und laden Sie bereits jetzt zu den im September 2011 stattfindenden „13. Pfälzer Tage für Hämatologie und Onkologie“ herzlich ein.

Inhaltsverzeichnis und Programm

Freitag, 24. September 2010

Vorsitz: Prof. Dr. Hartmut Link, Kaiserslautern
PD Dr. Wolfgang Steurer, Kaiserslautern

GIST Gastrointestinaler Stromatumor – chirurgische Therapie

PD Dr. Wolfgang Steurer, Kaiserslautern

GIST Gastrointestinaler Stromatumor – chirurgische Therapie – medikamentöse Therapie

Dr. Marcus Schlemmer, München-Großhadern

Ossäre Komplikationen bei Krebserkrankungen

Prof. Dr. Ingo Diel, Mannheim

Pause

Vorsitz Dr. Jochen Rädle, Kaiserslautern
Dr. Manfred Reeb, Kaiserslautern

Ovarialkarzinom- chirurgische Therapie

Prof. Dr. Hans Joachim Voigt , Kaiserslautern

Ovarialkarzinom – medikamentöse Therapie

Dr. Marcus Schmidt, Mainz

Regionale Therapie bei hepatozellulärem Karzinom und Lebermetastasen

Dr. Susanne Jochum, Kaiserslautern

Samstag, 25. September 2010

Vorsitz Dr. Stefan Mahlmann, Kaiserslautern
 Prof. Dr. Manfred Dahm, Kaiserslautern

Tumormarkerdiagnostik – aktueller Stand

PD Dr. Axel Stachon, Kaiserslautern

Lungenkarzinom – chirurgische Therapieoptionen

Prof. Dr. Manfred Dahm, Kaiserslautern

Lungenkarzinom – aktuelle medikamentöse Therapie

Prof. Dr. Hartmut Link, Kaiserslautern

Pause

Vorsitz: Prof. Dr. Hartmut Link, Kaiserslautern
 PD Dr. Wolfgang Steurer, Kaiserslautern

Morbus Hodgkin – Pathophysiologie, Therapie und Therapienebenwirkungen

Dr. Stefan Mahlmann, Kaiserslautern

Diagnostik und Therapie maligner Gallengangsstenosen

Prof. Dr. Jochen Rädle, Kaiserslautern

Gastrointestinaler Stromatumor (GIST) - chirurgische Therapie

PD Dr. Wolfgang Steurer

Gastrointestinale Stromatumoren zählen zu den häufigsten mesenchymalen Tumoren des Gastrointestinaltraktes und sind durch eine immunhistochemische Expression des CD₁₁₇ Antigens (KIT) gekennzeichnet. Die Klassifizierung des Malignitätsrisikos korreliert mit der Tumorgröße und der Mitoserate. Ein Zusammenhang der Prognose mit der Organmanifestation ist wahrscheinlich, da GIST des Magens ein besseres rezidivfreies Überleben im Vergleich zum Dünndarm oder einer kolorektalen Manifestation zeigen. Obwohl die Einführung von Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) die therapeutischen Optionen gastrointestinaler Stromatumoren wesentlich erweitert haben, stellt eine komplette Resektion die Grundlage für eine kurative Therapie primärer GIST dar und resultiert in einer 5-Jahres Überlebensrate zwischen 48-65%. Tumorgößen kleiner als 1cm im Magen können durchaus zunächst beobachtet werden, während Tumordurchmesser größer 10 cm als ungünstig zu werten sind und auch nach kompletter Resektion bei mehr als der Hälfte der Patienten zu Rezidiven führen. Da eine lymphogene Metastasierung üblicherweise in weniger als 5% zu erwarten ist und kein infiltratives Wachstum vorliegt, beschränkt sich die chirurgische Radikalität auf einen Sicherheitsabstand von 2 cm und verzichtet auf eine Dissektion der regionären Lymphknoten.

Als häufigste Lokalisation findet sich mit 60% der Magen, gefolgt vom Dünndarm, dem Kolorektum und selten im Ösophagus und Duodenum. Als Resektionsverfahren der Wahl bietet sich am Magen ein limitiertes Verfahren mittels Wedgeresektion an. Besonders zu achten ist auf den Erhalt der Pseudokapsel, da eine Tumorruptur in einer R1-Situation resultiert. Beim Dünndarm bzw. kolorektal ist eine Segmentresektion meist ausreichend, bei größeren Tumoren muss ggf. eine Erweiterung des Resektionsausmaßes bis zur *en-bloc* Multiviszeralresektion eingeplant werden. Kleine Tumoren des Magens sind auch durch laparoskopische Verfahren in erfahrenen Zentren sicher resezierbar. Im Falle einer lokal fortgeschrittenen Situation bzw. Metastasierung, meist in die Leber, ist eine neoadjuvante zytoreduktive Therapie mit einem Tyrosinkinaseinhibitor (TKI) voranzustellen und erst nach maximalem Ansprechen ein chirurgisches Vorgehen in Erwägung zu ziehen. Die Dauer der TKI-Therapie beträgt in diesem Falle meist 6 bis 12 Monate. Im Falle einer TKI-Resistenz, meist durch Mutationen im Exon 17 bedingt, profitiert der Patient mit Lebermetastasierung ggf. von der Resektion therapieresistenter Areale (nodule within a mass). Als bildgebende Verfahren zur Beurteilung des Therapieansprechens eignen sich die CT und FDG-PET. Eine Abnahme der Vaskularisierung ist als therapeutischer Erfolg lange vor einer Größenregredienz zu beobachten.

**GIST – Gastrointestinaler Stromatumor – chirurgische Therapie –
medikamentöse Therapie
Dr. Marcus Schlemmer, München-Großhadern**

Gastrointestinale Stromatumoren sind mesenchymale Tumore, die an jeder Stelle des Gastrointestinaltraktes vorkommen können. In seltenen Fällen liegen Primärmanifestationen von GIST ausserhalb des Abdomens. Die Nomenklatur : “Gastrointestinale Stromatumoren“ spiegelt die Unsicherheit über die Ursprungszellen dieser Tumoren wieder. Histologisch ähneln die Zellen den “interstitiellen Zellen von Cajal“, die für die Beweglichkeit des Darms verantwortlich sind. Zur Diagnose GIST wird die Positivität eines immunhistochemischen Markers gefordert. Mutationen im *c-kit* Gen führen zu einer ligandenunabhängigen Wachstumsstimulation dieser Zellen über den KIT Rezeptor.

Gastrointestinale Tumoren sind sehr selten. Es ist von einer jährlichen Inzidenz von ca. 15 pro 1.000.000 Einwohner auszugehen. Früher wurden diese Tumoren oft als Leiomyosarkome eingestuft. Gastrointestinale Stromatumoren sind primär alle maligne.

Diagnostisch sollte nach histologischer Sicherung eines Stromatumors und dem immunhistochemischen Nachweis von CD 117 eine Operabilität abgeklärt werden. Bei Inoperabilität oder Metastasierung ist eine objektive radiologische Diagnostik per Computertomographie oder Kernspintomographie durchzuführen. Eine Positronen-emissionstomographie kann ein Ansprechen auf eine Therapie mit einem Tyrosinkinaseinhibitor frühzeitig anzeigen.

Die häufigsten Lokalisationen sind Magen und Dünndarm; Ösophagus, Dickdarm und Rektum sind seltener der Ursprungsort. Mehr als die Hälfte der Patienten mit GIST haben bei der Erstdiagnose bereits eine Fernmetastasierung. Lebermetastasen und peritoneale Metastasen sind häufig, Lungen und Knochenmetastasen selten.

Die primäre Therapie sollte eine komplette chirurgische Entfernung des Tumors sein. Hier ist ein Sicherheitsabstand von 1 cm zu fordern, dennoch ist die Lokalrezidivhäufigkeit mit 40% bei einer mittleren Beobachtungszeit von 24 Monaten hoch.

Nicht-resektable oder metastasierte GIST sind chemotherapieresistent. Die Ansprechrate auf Doxorubicin beträgt weniger als 5%. Die mittlere Überlebenszeit für diese Patienten lag lediglich bei 20 Monaten.

Mit Imatinib (Glivec[®]), einem oral verfügbaren Phenylaminopyrimidin-Derivat, steht diesen Patienten erstmals ein spezifisch wirkendes Medikament zur Verfügung.. Der Wirkmechanismus besteht in einer kompetitiven Hemmung von ATP-Bindungsstellen der Rezeptor-Tyrosinkinase KIT. Die Nebenwirkungen der Therapie mit Imatinib in einer Dosierung von 400mg/Tag sind mild. Die second-line Therapie für Imatinib-refraktäre Patienten wird mit Sunitinib (Sutent[®]) 50 mg/Tag für 4 Wochen, gefolgt von einer 2-wöchigen Pause durchgeführt. Eine Standard-Drittlinientherapie gibt es bisher nicht, Nilotinib ist aber ein vielversprechendes Medikament.

Diagnostik und Therapie des Ovarialkarzinoms - Innovative Techniken

Prof. Dr. Hans Joachim Voigt, Kaiserslautern

Das Ovarialkarzinom ist die vierthäufigste Todesursache bei Frauen mit einer Krebserkrankung. In Deutschland erkranken jährlich etwa 8000 Frauen, und etwa 6000 Frauen sterben pro Jahr an dieser Erkrankung. Aufgrund fehlender Symptome und in Ermangelung einer Screeningmethode zur Früherkennung erfolgt die Erstdiagnose bei 75-80% der Fälle in fortgeschrittenen Stadien mit einer Fünfjahres-Überlebensrate von 25-40% im FIGO-Stadium III und 11% im FIGO-Stadium IV. Zu den Eckpfeilern der Therapie gehören die möglichst radikale Erstoperation mit dem Ziel der makroskopischen Komplettresektion und eine adjuvante Chemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel. Der stärkste unabhängige prognostische Faktor ist der postoperativ verbliebene Tumorest. Die gesteigerte Radikalität beim Primäreingriff sowie die platin- und taxanhaltige Kombinationschemotherapie haben dazu beigetragen, die progressionsfreie Zeit ebenso wie das Gesamtüberleben, zumindest für einen Teil der Patientinnen mit einem fortgeschrittenen Ovarialkarzinom zu verlängern.

Die mehrstündigen Radikaloperationen sind ein klassisches Beispiel einer optimal konzertierten, interdisziplinären Operationsleistung.

Abstimmung und Vorbereitung der Operation haben eine sehr enge Kooperation der Frauenklinik und der Chirurgischen Klinik als unabdingbare Voraussetzung.

Ovarialkarzinom - Medikamentöse Therapie

Dr. Marcus Schmidt, Mainz

Das Ovarialkarzinom ist die gynäkologische Krebserkrankung mit der höchsten Mortalität. Der erste Eckpfeiler der Therapie ist die Operation, mit dem Ziel der vollständigen Entfernung aller Tumorherde. Hier lässt sich in spezialisierten Zentren auch im fortgeschrittenen Stadium FIGO IIIC eine makroskopische Tumorfreiheit in 60-70% erreichen, was zu einer deutlich verbesserten Prognose führt (Aletti et al, 2006). Der zweite Eckpfeiler der Therapie ist die Chemotherapie. Hier hat sich seit mehr als einer Dekade die Standardtherapie Carboplatin / Paclitaxel durchgesetzt. Die Chemotherapie wird standardgemäß postoperativ durchgeführt, auch wenn aktuell eine Studie einen vergleichbaren Effekt bei der Durchführung präoperativ gezeigt hat (Vergote et al, 2010). Eine platinhaltige Therapie in Kombination mit Paclitaxel postoperativ verlängert das Gesamtüberleben um mehr als ein Jahr, verglichen mit einer platinhaltigen Therapie alleine (McGuire et al, 1996). Das Nebenwirkungsprofil von Carboplatin / Paclitaxel ist bei vergleichbarer Effektivität erheblich günstiger als das von Cisplatin / Paclitaxel (du Bois et al, 2003), so dass diese Therapie derzeit die Standardbehandlung darstellt. Die Hinzunahme einer dritten Chemotherapiesubstanz (liposomales Anthrazyklin oder Topotecan oder Gemcitabine) in die postoperative Therapie des Ovarialkarzinoms hat allerdings zu keiner weiteren Verbesserung des Überlebens geführt (Bookman et al, 2009). Auf dem diesjährigen Jahreskongress der American Society of Clinical Oncology wurde nach zahlreichen frustrierten Studien in der Primärtherapie des Ovarialkarzinoms erstmals wieder eine Studie vorgestellt, die zu einer substantiellen Verbesserung des progressionsfreien Überlebens um median 3,8 Monate bei allerdings vergleichbarem Gesamtüberleben geführt hatte. In dieser Studie wurden Patientinnen mit primärem Ovarialkarzinom nicht nur mit Carboplatin / Paclitaxel sondern zusätzlich auch über eine Therapiedauer von einem Jahr mit dem Angiogenesehemmer Bevacizumab behandelt (Burger et al, 2010).

Trotz aller therapeutischen Bemühungen rezidivieren ~3/4 aller Patientinnen mit Ovarialkarzinom (du Bois et al, 2009). Eine engmaschige Kontrolle von Ca125 in der Nachsorge verbessert allerdings nicht das Überleben der Patientinnen, lediglich der Therapiebeginn wird um 4,8 Monate vorverlegt und es kommt zu einer früheren Abnahme der Lebensqualität (Rustin et al, 2009), so dass dieses Vorgehen außerhalb von klinischen Studien nicht dem Standard entspricht. Die Wahl der Systemtherapie wird maßgeblich durch das platinfreie Intervall vorgegeben. Je nach Dauer dieses Intervalls spricht man von platinresistent (< 6 Monate) und platin-sensibel (> 6 Monate) (Markman et al, 1991). In der platinresistenten Situation können mit limitierten Ansprechraten Monochemotherapien (z. B. Topotecan oder liposomales Doxorubicin), endokrine Therapien (z. B. Tamoxifen oder GnRH Analoga) oder Biologicals (z. B. Bevacizumab) eingesetzt werden, wobei angesichts der ungünstigen Prognose auch lebensqualitätserhaltende supportive Therapiekonzepte mit der Patientin diskutiert werden müssen. In der platin-sensiblen Situation sollte eine platinhaltige Reinduktion zumeist als Kombinationstherapie eingesetzt werden (Parmar et al, 2003). Alternativ kann auch eine palliative Therapie mit liposomalem Doxorubicin und Trabectedin diskutiert werden (Monk et al, 2010). Ein Problem, mit dem man in der palliativen rezidierten Situation immer wieder konfrontiert wird, ist das Auftreten von therapierefraktärem Aszites. Hier konnte durch den intraperitonealen Einsatz des trifunktionalen Antikörpers Catumaxomab eine deutliche Verlängerung der Zeit zur nächsten Parazentese erreicht werden (Heiss et al, 2010).

Insgesamt sind die Schritte in der medikamentösen Therapie des Ovarialkarzinoms zwar klein, gehen aber in die richtige Richtung.

Regionale Therapie bei hepatozellulärem Karzinom und Lebermetastasen

Dr. Susanne Jochum, Kaiserslautern

Regionale Tumorthherapieverfahren stehen im Kontext der gesamten onkologischen Therapie und sollten bekannt sein, um in die multimodalen Behandlungskonzepte integriert werden zu können. Mit zunehmenden Behandlungserfolgen durch geringe Nebenwirkungsraten und Erhaltung der Lebensqualität der Patienten wächst die Akzeptanz der interventionellen Tumorthherapie.

Es werden verschiedene interventionelle Therapieverfahren in der Behandlung von HCC und Lebermetastasen vorgestellt:

1. **Perkutane Direktinjektion (PEI)**
2. **Laserinduzierte Thermotherapie (LITT)**
3. **Selektive interne Strahlentherapie (SIRT)**
4. **Radiofrequenzablation (RFA)**
5. **Mikrowellentherapie**
6. **Regionale Chemotherapie**
7. **Transarterielle Chemoembolisation (TACE)**
 - a. mit Lipiodol (öliges Kontrastmittel) und Chemotherapeutikum
 - b. mit medikamentenbeladenen Partikeln

Tumormarkerdiagnostik – aktueller Stand

Priv.-Doz. Dr. med. Axel Stachon, Kaiserslautern

Unter dem Begriff „Tumormarker“ werden heutzutage alle im Blut nachweisbaren oder messbaren Substanzen zusammengefasst, die auf einen Tumor hinweisen oder zu seiner Charakterisierung und Messung seiner Ausbreitung beitragen können. Humorale zirkulierende Tumormarkersubstanzen als Vorstufen normaler Antigene, ektopisch gebildete Hormone oder Enzyme, ontogenetisch alte reaktivierte Antigene, hybridom-definierte Muzine und Zytokeratine sind unter den Tumormarkern von besonderem Interesse. Bis heute gibt es keinen wirklich tumorspezifischen Biomarker, alle bislang bekannten Tumormarker sind auch unter physiologischen Bedingungen beim Menschen im Blut nachweisbar. Hierdurch liegt ihre diagnostische Bedeutung mehr in der Quantität denn in der Qualität. Im Einzelnen stellt die im Blut gemessene Tumormarkerkonzentration ein integrales Maß aus der im Tumor vorhandenen Tumormarker-Expression, -Synthese, -Freisetzung, dem im Organismus ablaufenden Tumormarker-Katabolismus und der Tumormarker-Exkretion dar.

Neben diesen Überlegungen hinsichtlich der Pathophysiologie von Tumormarkern ist es für eine effektive Grenzziehung zwischen „normal“ und „pathologisch“ unerlässlich, den prädiktiven Wert eines Messergebnisses heranzuziehen. Liegt das Messergebnis eines Tumormarkers vor, so sollte der Arzt die Wahrscheinlichkeit kennen, mit der dieses Ergebnis einen Patienten als „richtig krank“ klassifiziert (positiver prädiktiver Wert) oder als „richtig gesund“ klassifiziert (negativer prädiktiver Wert). Der prädiktive Wert eines Analyseergebnisses hängt einerseits von Sensitivität und Spezifität der Analyseverfahren ab, wird darüber hinaus jedoch auch maßgeblich durch die Krankheitsprävalenz beeinflusst. Das heißt, bei einer relativ niedrigen Prävalenz ist der prädiktive Wert eines positiven Ergebnisses immer relativ klein, auch wenn Sensitivität und Spezifität hoch sind. Die besondere Relevanz, die sich hinter dem Konzept der prädiktiven Werte verbirgt, liegt in der Tatsache, dass die diagnostische Aussagekraft eines pathologischen Ergebnisses mit der Selektion des auf ein bestimmtes Merkmal zu testenden Kollektivs zunimmt.

Bezogen auf die aktuellen interdisziplinären Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Urologie zum PSA-Screening bedeutet dies, dass vor der Entscheidung des Patienten zur Durchführung der Früherkennungsuntersuchung der Arzt über die Aussagekraft von positiven und negativen Testergebnissen aufklären soll. Dies ist insbesondere erforderlich, da derzeit nicht eindeutig belegbar ist, dass die Durchführung eines PSA-gestützten Screenings und die damit verbundenen Risiken diagnostischer und therapeutischer Konsequenzen durch eine Lebensverlängerung aufgewogen werden. Männern (ab 40. LJ, Lebenserwartung >10 J.) mit dem Wunsch nach einer Früherkennungsuntersuchung auf ein Prostatakarzinom soll deshalb die Bestimmung des PSA und eine digitale-rektale Untersuchung empfohlen werden.

Aufgrund der diagnostischen Einschränkungen der aktuell verfügbaren Tumormarker werden diese vorwiegend in der Therapieüberwachung eingesetzt. Neben der Methodenabhängigkeit und einer teilweise erheblichen intraindividuellen Variabilität sind die jeweiligen Einflussgrößen zu berücksichtigen. Einflussgrößen führen in vivo zu Veränderungen der Messgrößen im Patienten. Ein Teil der Einflussgrößen (z.B. Alter, Erbanlagen) ist unbeeinflussbar. Auf der anderen Seite gibt es Einflussgrößen, die letztlich beeinflussbar oder veränderlich sind. Hierzu zählen unter anderem diagnostische sowie therapeutische Maßnahmen, die Art der Probennahme oder benigne Grunderkrankungen, die bei der Interpretation der Tumormarkerkonzentrationen zu berücksichtigen sind.

Aktuelle Aspekte der chirurgischen Behandlung des Lungenkarzinoms

Prof. Dr. Manfred Dahm, Kaiserslautern

Die seit Ende 2009 gültige 7. Auflage der TNM-Klassifikation verbessert die Prognoseabschätzung in der Behandlung des Bronchialkarzinoms und bietet die Basis für differenziertere Therapiekonzepte. Aufbauend auf Daten von mehr als 64.000 Patienten aus vier Kontinenten mit unterschiedlichen Therapiemodalitäten erfolgte eine grundlegende Revision. Wesentlichste Veränderungen betreffen die stärkere Berücksichtigung und Diversifizierung der Tumorgröße (bisher T1-2, nunmehr T1-3) als prognose-, aber auch therapie-relevanter Faktor (z.B. T2bN0 jetzt Stad. IIa und somit einer postoperativ adjuvanten Therapie zuzuführen), die Abstufung des Tumorstadiums bei Satellitenmetastase im selben Lappen von T4 zu T3 und ipsilateral in einem anderen Lappen von M1 zu T4 sowie die Heraufstufung eines malignen Pleuraergusses als Fernmetastasierung (T4 zu M1a). Die daraus resultierende revidierte Stadieneinteilung erlaubt eine deutlich bessere Prognoseabschätzung. Das prä-operative Staging gewinnt in Hinblick auf Stadieneinteilung und Therapiekonzepte an Gewicht, der minimal-invasiven Thoraxchirurgie kommt zunehmende diagnostische Bedeutung zu: Abklärung der N2-N3-Situation mittels VAM (Video-assistierte Mediastinoskopie)/VAMLA (Video-assistierte mediastinoskopische Lymphadenektomie), der N1, N2-Situation, des malignen Pleuraergusses (M1a) sowie von Lungenrundherden (T4, M1a) mittels VATS (video-assisted thorascopic surgery). Anstrengungen, in der onkologischen Lungenchirurgie die Zahl operabler Patienten zu erhöhen sowie Lebensqualität und Belastbarkeit nach resezierenden Eingriffen zu erhalten, haben zur Entwicklung der Manschettenresektionen (mit oder ohne multimodale Therapieoptionen) geführt. Die Techniken umfassen bronchoplastische, angioplastische Verfahren und Kombinationen. Die Aufarbeitung der Ergebnisse erfahrener Zentren zeigt eine vergleichbar niedrige perioperative Mortalität bei onkologisch mindestens gleichwertigen Ergebnissen und unzweifelhaft besserer Lebensqualität und Belastbarkeit. Manschettenresektionen sollten daher auch Patienten mit funktioneller Operabilität für eine Pneumonektomie angeboten werden und sind auch nach neo-adjuvanter Therapie Teil des Behandlungskonzeptes. In Weiterentwicklung minimal-invasiver Techniken für die onkologische Chirurgie kristallisiert sich die VATS-Lobektomie als Option für frühe Tumorstadien heraus. Die niedrigere operative Belastung und frühere Rekonvaleszenz sind bei vergleichbaren onkologischen Ergebnissen Argumente, das Verfahren in Zentren mit breiter Erfahrung in videoskopischen Operationen einzuführen. Die bisher vorliegenden Ergebnisse zeigen hinsichtlich Patientensicherheit, Überlebensrate, onkologischer Radikalität und Kosten den konventionellen Verfahren entsprechende Ergebnisse.

Zusammenfassend erlaubt die neue TNM-Klassifikation eine bessere Abschätzung der Prognose und stellt die Weichen für eine differenziertere multimodale Therapie des Bronchialkarzinoms. Chirurgisch minimal-invasive Verfahren gewinnen für das Staging an Bedeutung. Differenzierte Verfahren wie Manschettenresektionen, auch im Rahmen multimodaler Therapieformen erhöhen den Anteil operabler Patienten bei vergleichbarem onkologischem Ergebnis. Die VATS-Lobektomie ist ein Verfahren, das bei gleicher chirurgischer Radikalität geringere Belastungen für den Patienten bedingt.

Lungenkarzinom – aktuelle medikamentöse Therapie

Prof. Dr. Hartmut Link, Kaiserslautern

Kleinzelliges Lungenkarzinom (SCLC)

Zentrale Therapiemaßnahme ist die Durchführung einer Kombinationschemotherapie. Diese wird stadienabhängig durch lokale Therapiemaßnahmen ergänzt. Bei fehlender Fernmetastasierung und bestrahlungsfähiger Tumorausbreitung erhöht die Primärtumorbestrahlung die Heilungsrate. Operative Eingriffe stellen im Stadium T1–2N0–1 eine Behandlungsoption dar. In allen Stadien senkt darüber hinaus bei ansprechenden Patienten die prophylaktische Schädelbestrahlung die intrazerebrale Rezidivrate und verlängert das Überleben. Alleinige operative oder strahlentherapeutische Maßnahmen sind zur längerfristigen Kontrolle der Tumorerkrankung nicht geeignet. Die akzidentielle Diagnose eines kleinzelligen Karzinoms bei atypischer Resektion eines peripheren Rundherdes mündet in das beschriebene stadienabhängige Therapievorgehen. Die Durchführung einer Chemotherapie sollte unverzüglich nach Diagnosestellung eingeleitet werden, ein Abwarten bis zum symptomatischen Progress ist zu vermeiden¹.

Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC)

Die medikamentöse Therapie des NSCLC ist zur adjuvanten Therapie der Stadien II und IIIA indiziert sowie im Stadium IIIB in Kombination mit der Strahlentherapie sowie im Stadium IV in der palliativen Situation. Die interdisziplinäre Leitlinie 2010 empfiehlt (Auszüge aus dem Originaltext)^{1 1}:

Nach R0-Resektion und systematischer Lymphknotendisektion sollten Patienten im Stadium II bzw. IIIA1/IIIA2 in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0/1) eine adjuvante Chemotherapie erhalten (A)*.

Im Stadium IB wird eine individuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der Komorbidität, des Alters und der kardiopulmonalen Funktion empfohlen (D).

Die adjuvante Chemotherapie sollte nach Abschluss der Wundheilung innerhalb von 60 Tagen nach der Resektion beginnen (D)*.

In der adjuvanten Chemotherapie wird die Gabe einer cisplatinhaltigen Kombination über 4 Zyklen empfohlen (A)*. In der Mehrzahl der positiven Studien wurde eine Kombination mit Vinorelbin verwendet.

Bei Patienten mit bedeutsamer Komorbidität aufgrund der vorangegangenen Resektion oder vorbestehender Erkrankungen wird empfohlen, die adjuvante Chemotherapie in einer interdisziplinären Behandlungsgruppe mit entsprechender Erfahrung in der Durchführung von multimodalen Therapien durchführen zu lassen (D)*.

Bei Pancoast-Tumoren im Stadium II–IIIB wird eine neoadjuvante Radiochemotherapie mit anschließender Resektion empfohlen.

Für Patienten mit mediastinalem Lymphknotenbefall im Stadium IIIA1 bzw. IIIA2 sollte zusätzlich zur adjuvanten Chemotherapie die Indikation zur postoperativen Mediastinalbestrahlung geprüft werden (B)*.

Außerhalb von Studien können Patienten im Stadium IIIA3 und technisch resektabler Tumorausdehnung individuell mit einem Induktionsprotokoll (Induktionschemotherapie oder Induktionschemostrahlentherapie) behandelt und anschließend operiert werden (B)*.

In der Subgruppe T4N0/1 des Stadiums IIIB ist die primäre Operation bzw. die Integration der Operation in das Gesamtbehandlungskonzept bei medizinischer und funktioneller Operabilität in folgenden Fällen möglich: Karinabefall, resektabler Trachealbefall, resektabler Befall des Atrium, Infiltration der V. cava oder der Pulmonalarterie, ipsilobäre Metastase im tumortragenden Lungenlappen (B)*.

Patienten im Stadium IIIA3 – insbesondere bei multiplem N2- Befall – können gleichermaßen mit einer Kombination aus Strahlentherapie und Chemotherapie (definitive Chemo-/Radiotherapie) behandelt werden (A)*.

¹ Empfehlungsgrade: A starke Empfehlung, B mittelstarke Empfehlung, C schwache Empfehlung, D fehlende oder inkonsistente Studien, Empfehlung aufgrund von Expertenmeinung

Patienten im Stadium IIIA4/IIIB sollten – wenn Allgemeinzustand und Tumorausdehnung dies zulassen – eine Kombination aus Strahlentherapie und Chemotherapie erhalten (A)*.

Für selektionierte Patienten im Stadium IIIA4/IIIB kann im begründeten Ausnahmefall ein multimodaler Behandlungsansatz unter Integration der Operation (möglichst nur in Studien) erfolgen (D)*.

Bei Patienten im Stadium IIIB/IV in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0,1) sollte eine cisplatinbasierte Kombinationschemotherapie zur Verbesserung der Überlebenszeit, der Krankheitskontrolle und der Lebensqualität durchgeführt werden (A)*.

Bei relevanter Komorbidität (Herzinsuffizienz; Niereninsuffizienz) kann Carboplatin statt Cisplatin eingesetzt werden. Alternativ kann dann auch eine platinfreie Kombination mit Drittgenerationszytostatika eingesetzt werden (B)*.

In der Erstlinienchemotherapie sollten 4 (–6) Zyklen gegeben werden. Es gibt derzeit keine konsistenten Daten, die im Hinblick auf die Überlebenszeit in der Erstlinienbehandlung eine Erhaltungskemotherapie unterstützen (B)*.

Patienten in reduziertem Allgemeinzustand (ECOG 2) bzw. mit Kontraindikationen gegen eine platinbasierte Kombinationschemotherapie im Stadium IIIB/IV können eine Monotherapie mit einem Drittgenerationszytostatikum (z. B. Vinorelbin, Gemcitabin) erhalten (A)*.

Bei Patienten im Stadium IIIB/IV (ECOG 0,1) mit Nicht-Plattenepithelkarzinom führt die Behandlung mit Bevacizumab zusätzlich zur platinbasierten Kombinationschemotherapie zu einer signifikanten Verbesserung der Remissionsrate und der medianen Überlebenszeit bzw. des medianen progressionsfreien Überlebens. Bei selektionierten Patienten im Stadium IIIB/IV mit Nicht-Plattenepithelkarzinom und gutem Allgemeinzustand (ECOG 0,1) kann daher – unter Berücksichtigung der Kontraindikationen – Bevacizumab in der Erstlinienbehandlung zusätzlich zur platinbasierten Kombinationschemotherapie eingesetzt werden (B)*.

Die weitere Charakterisierung von Patientensubgruppen, die am besten profitieren, ist wünschenswert (D)*.

Bei Patienten > 70 Jahre kann die therapieassoziierte Toxizität und Letalität unter Bevacizumab bedeutsam sein. Daher sollte bei älteren Patienten die Indikation besonders streng unter kritischer Würdigung der Komorbidität gestellt werden (B)*.

Auch unter einer laufenden Therapie müssen regelmäßige Kontrollen erfolgen, um eine die Lebensqualität kompromittierende Symptomatik frühzeitig zu erkennen und zu behandeln (B)*.

Unter einer laufenden Therapie sollten die Kontrolluntersuchungen in der Regel in 6-wöchigen Intervallen erfolgen. Nach abgeschlossener Therapie erfolgen Kontrollen nach klinischer Erfordernis, die Kontrollintervalle liegen in der Regel bei 6–12 Wochen (D)*. Bei Patienten im Stadium IIIB/IV führt die Behandlung mit Cetuximab zusätzlich zur platinbasierten Kombinationschemotherapie zu einer statistisch signifikanten Verbesserung der Remissionsrate und der medianen Überlebenszeit. Bei Patienten im Stadium IIIB/IV kann Cetuximab in der Erstlinienbehandlung zusätzlich zur platinbasierten Kombinationschemotherapie eingesetzt werden (B)*. Die weitere Charakterisierung von Patientensubgruppen, die am besten profitieren, sollte erfolgen (D)*. Zum Zeitpunkt der Publikation der Leitlinie ist Cetuximab nicht zur Therapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms zugelassen.

Bei Patienten mit aktivierenden Mutationen des EGF-Rezeptors (insbesondere del. 19; exon 21 L858R) ist Gefitinib im Hinblick auf Remissionsrate und progressionsfreies Überleben in der Erstlinienbehandlung einer Chemotherapie signifikant überlegen (B)*. Gefitinib ist daraufhin bei positivem Mutationsstatus des EGF-Rezeptors in allen Therapielinien als eine mögliche Behandlungsoption zugelassen worden. In der zulassungsrelevanten Studie erfolgte die Analyse des Mutationsstatus bei Patienten mit einem Adenokarzinom und minimalem Nikotinkonsum (94% Nieraucher).

Morbus Hodgkin – Pathophysiologie, Therapie und Therapienebenwirkungen

Dr. Stefan Mahlmann, Kaiserslautern

Der Morbus Hodgkin ist eine Lymphomerkrankung des jüngeren Erwachsenenalters. Mit einer Inzidenz von 3 neuen Fällen pro 100.000 Personen in der westlichen Welt ist der Morbus Hodgkin eine der häufigsten Lymphomarten. Das Hodgkin Lymphom wird in zwei morphologisch definierte Gruppen unterschieden: Das klassische Hodgkin Lymphom (HL) und das noduläre Lymphozyten-prädominante Hodgkin Lymphom (NLPHL). Das NLPHL macht nur etwa 5% aller Hodgkin Erkrankungen aus, verhält sich eher wie ein indolentes Lymphom und hat mit einer rein lokalen Therapie eine ausgezeichnete Prognose. Auf diese Untergruppe wird im Folgenden nicht weiter eingegangen werden.

Der klassische M. Hodgkin kann histologisch weiter in die Untergruppen, Lymphozytenreicher Typ, noduläre Sklerose, Mischtyp und Lymphozytenarmer Typ eingeteilt werden. Im Zeitalter der modernen Chemotherapien hat diese Unterteilung aber keine prognostische Bedeutung mehr.

Das HL ist morphologisch einzigartig unter den Lymphomerkrankungen, da die malignen Zellen, die Hodgkin und Reed-Sternberg Zellen nur 0.1-10% des betroffenen lymphatischen Gewebes ausmachen. Der Rest sind Entzündungszellen. Daher ist die histologische Diagnose oft nicht einfach. Das HL entspringt aus reifen Keimzentrumslymphozyten. Im Unterschied zu anderen Lymphomen ist jedoch die Expression von B-Lymphozyten spezifischen Genen weitgehend verloren gegangen. Insbesondere fehlt häufig der B-Zell Rezeptor, der Überlebenssignale für die B-Zellen vermittelt. Diese Signale können in Hodgkin Zellen nach Infektion mit dem Epstein-Barr-Virus durch das Virusgenom vermittelt werden. Daher können infizierte Hodgkin Zellen am Leben gehalten werden und proliferieren. Wenn keine EBV Infektion vorliegt, werden alternative Signalwege zum Überleben, hier ist insbesondere die Überaktivierung des Transkriptionsfaktors NF- κ B zu nennen, angeschaltet.

Die Behandlungsstrategie des HL beruht auf der Grundlage von Prognosegruppen. Traditionell werden die Hodgkin Patienten in 3 Prognosegruppen unterteilt. Für die Einteilung spielen das Ausbreitungsstadium der Erkrankung und verschiedene Risikofaktoren eine Rolle. Unter Berücksichtigung dieser Kriterien ergeben sich die Gruppen frühe Stadien (I, II) ohne Risikofaktoren, frühe Stadien mit Risikofaktoren und fortgeschrittene Stadien (IIB, III,IV). Die 3 Prognosegruppen werden unterschiedlich intensiv behandelt. Die Bestandteile der Behandlung sind heutzutage in Deutschland Chemotherapien nach dem ABVD- und BEACOPPesk-Schema sowie die Strahlentherapie. Mit den gegenwärtigen Protokollen, hervorgegangen aus den aufeinanderfolgenden Studiengenerationen der Deutschen Hodgkin Studiengruppe / German Hodgkin Study Group (GHSg) werden für alle Prognosegruppen über 80% der Patienten geheilt. Dies bedeutet, dass einige Patienten eine Überbehandlung erhalten, die mit nicht unerheblicher Langzeittoxizität einhergeht. Zu nennen sind insbesondere Zweitmalignome, kardiovaskuläre Schäden, Lungenschäden und Infertilität.

Daher ist es das Ziel der gegenwärtigen Studien (HD16, HD17, HD18) der GHSg bei Beibehaltung der hohen Kurationsraten eine Reduktion der Toxizität und die Vermeidung von Langzeitschäden zu erreichen. Eine wichtige Rolle zur Individualisierung der Therapie spielt in den Studien die Positronenemissionstomographie (PET).

Bereits 2005 wurde von Hutchings et al. die prognostische Aussagekraft einer frühzeitig im Therapieverlauf durchgeführten PET-Untersuchung gezeigt. Patienten, die bereits nach 2 Chemotherapiezyklen eine Normalisierung des PET-Befundes zeigten, hatten nach 3 Jahren eine Rückfallrate von nur 5%. Blieb der PET-Befund

nach 2 Therapiezyklen pathologisch, lag die Rezidivrate nach 3 Jahren bei 69%. Die gleiche Aussage ergab sich, wenn die PET-Untersuchung nicht nach 2, sondern erst nach 4 Therapiezyklen durchgeführt wurde. Daher könnte die frühzeitig im Therapieverlauf durchgeführte PET-Untersuchung dazu genutzt werden, um bei Patienten mit raschem Ansprechen die Therapiedauer zu verkürzen und bei Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf ein alternatives Konzept zu wechseln. Diese Überlegung wird in den aktuellen Studien der GHSG prospektiv, randomisiert überprüft. Die PET-Untersuchung wird in den experimentellen Armen der Studien HD16, HD17, HB18 systematisch eingesetzt und spielt im Behandlungsprotokoll eine therapieentscheidende Rolle.

Diagnostik und Therapie maligner Gallengangsstenosen

Prof. Dr. Jochen Rädle, Kaiserslautern

Gallengangsstenosen können sich klinisch durch unterschiedliche Symptome präsentieren, die von unspezifischen Oberbauchbeschwerden über Leberfunktionsstörungen mit Bilirubin-, AP- und γ GT-Erhöhung bis zum Gallengangsverschluss mit Ikterus und Fieber als Symptom einer Cholangitis reichen. Prinzipiell muss zwischen gut- und bösartigen Stenosen unterschieden werden. Bei den malignen Stenosen sind in erster Linie Cholangiokarzinome, Pankreaskarzinome sowie Lymphome und Metastasen zu nennen. Die Klärung der exakten Lokalisation und die Ätiologie der Gallengangsstenose ist die Basis eines adäquaten Behandlungskonzepts. Dies kann ungeachtet aller Fortschritte in der bildgebenden und endoskopischen Diagnostik allerdings Schwierigkeiten bereiten und den Einsatz mehrerer Untersuchungsverfahren erfordern. Die Diagnostik stützt sich dabei primär auf nichtinvasive Methoden wie Sonographie, Computertomographie und MRT/MRC. Invasive Verfahren wie die direkte Cholangiographie durch ERC/PTC oder die Cholangioskopie können neben der Gallengangsdarstellung und -inspektion durch gezielte Bürstenzytologien oder intraduktale Biopsien die diagnostische Sicherheit verbessern und die Diagnostik mit einer galleableitenden Therapie verbinden. Bei unklaren Gallengangstenosen ist insbesondere dann eine Gewebediagnostik erforderlich, wenn bildgebende Verfahren nicht eindeutig einen Tumor nachweisen und das Ergebnis Einfluss auf das therapeutische Vorgehen hat. Die direkte Cholangiographie durch ERC/PTC kann durch eine Bürstenzytologie ergänzt werden, die bei malignen Stenosen eine hohe Spezifität (90-100%) bei unbefriedigender Sensitivität (30-70%) aufweist. Intraduktale Zangenbiopsien aus der Stenose erreichen eine ähnliche Sensitivität von 43-88%, wobei die Zange allerdings nach einer obligaten endoskopischen Papillotomie oftmals nur schwer zu plazieren ist. Auch der intraduktale Ultraschall (IDUS) mit 20 MHz-Minisonden kann während der ERC zusätzliche Informationen über die Wanddicke und das periduktale Gewebe im Bereich der Stenose liefern (Dignitätsbeurteilung der Stenose in ca. 75% möglich). Eine Cholangioskopie kann sowohl retrograd (POCS, perorale Cholangioskopie in Mother-Babyscope-Technik) oder perkutan (PTCS, perorale transhepatische Cholangioskopie) durch die Befund-visualisierung mit gezielter Probenentnahme entscheidend zur Differenzierung der Stenose beitragen und weist die höchste Sensitivität und Spezifität auf.

Bei malignen Gallengangsstenosen ist die radikale chirurgische Resektion, die allerdings bei nur einem geringen Anteil der Patienten durchführbar ist, die einzige kurative Therapieoption. Während eine palliative Chemo- oder Radiotherapie weitgehend ineffektiv ist, stellt die endoskopische oder perkutane Stentbehandlung zur Überbrückung der Stenose die effektivste Palliation dar. Bei malignen Stenosen können sowohl Plastikstents als auch selbstexpandierende Metallstents (SEMS) verwendet werden. Plastikstents werden bei Patienten mit eingeschränkter Prognose bevorzugt. Sie sind wieder entfernbar, mit korrekter Lumenweite (mind. 10 Fr.) längerfristig durchgängig und behindern eine Änderung der Therapiestrategie in der Regel nicht. Selbst-expandierende Metallendoprothesen, die heute aus Nitinol bestehen, sind in ihrer Plazierung technisch anspruchsvoll, gewährleisten aber einen sofortigen und guten Drainageeffekt. Sie zeigen insbesondere bei der Verwendung von partiell beschichteten Metallstents (vermindertes Einwachsen von Tumorgewebe in den Stent) höhere und verlängerte Offenheitsraten. Die bei Anlage dieser Stents initial niedrigen Komplikationsraten steigen allerdings im Langzeitverlauf deutlich bis auf 25-55% an. Der photodynamischen Therapie kommt additiv zur Stenteinlage eine wachsende Bedeutung zu, da in Studien gezeigt werden konnte, dass sie nicht nur die Durchgängigkeit der eingelegten Plastikstents verbessert, sondern auch zu einem Überlebens-vorteil führt. Dennoch erfordert die Behandlung von Patienten mit malignen Gallengangsstenosen oftmals ein individualisiertes Vorgehen, das immer auch in einem interdisziplinären Kontext festgelegt werden sollte.

Referenten und Vorsitzende

Prof. Dr. M. Dahm

Thorax-, Herz- und
Gefäßchirurgische Klinik
Westpfalz-Klinikum GmbH
67653 Kaiserslautern

Dr. M. Reeb

Onkologische Praxis
Schneiderstraße 12
67655 Kaiserslautern

Prof. Dr. I. Diel

Centrum für ganzheitliche
Gynäkologie (CGG Klinik)
Quadrat P7, 16-18
68161 Mannheim

Dr. M. Schlemmer

Med. Klinik und Poliklinik III,
Klinikum der Universität,
81377 München

Dr. S. Jochum

Institut für Radiologie I
Westpfalz-Klinikum GmbH
67653 Kaiserslautern

Dr. M. Schmidt

Klinik und Poliklinik für
Frauenheilkunde der Johannes-
Gutenberg-Universität, 55101
Mainz

Prof. Dr. H. Link

Medizinische Klinik I
Westpfalz-Klinikum GmbH
67653 Kaiserslautern

PD Dr. A. Stachon

Abteilung für
Laboratoriumsmedizin,
Westpfalz-Klinikum GmbH
67653 Kaiserslautern

Dr. S. Mahlmann

Medizinische Klinik I
Westpfalz-Klinikum GmbH
67653 Kaiserslautern

PD Dr. W. Steurer

Klinik für Viszeralchirurgie
Westpfalz-Klinikum GmbH
67653 Kaiserslautern

Prof. Dr. J. Rädle

Medizinische Klinik III
Westpfalz-Klinikum GmbH
67653 Kaiserslautern

Prof. Dr. H.J. Voigt

Frauenklinik
Westpfalz-Klinikum GmbH
67653 Kaiserslautern

Notizen

**wir danken unseren Sponsoren für
die Unterstützung:**

Alexion Pharma Germany,

Amgen,

axios Pharma,

BAYER HealthCare,

Bendalis,

Boehringer Ingelheim,

Celgene,

Chugai Pharma,

Fresenius Biotech,

GlaxoSmithKline,

Janssen Cilag,

Krebsgesellschaft Rheinland-Pfalz,

Lilly,

MERCK SERONO,

MLP,

Mundipharma,

**Novartis,
Nycomed,
OrthoBiotech,
Pfizer,
Pharma Mar,
Pierre Fabre,
ratiopharm-direct,
Roche Pharma,
Sanofi-Aventis,
Shire Deutschland,
SpePharm
Vifor Pharma**