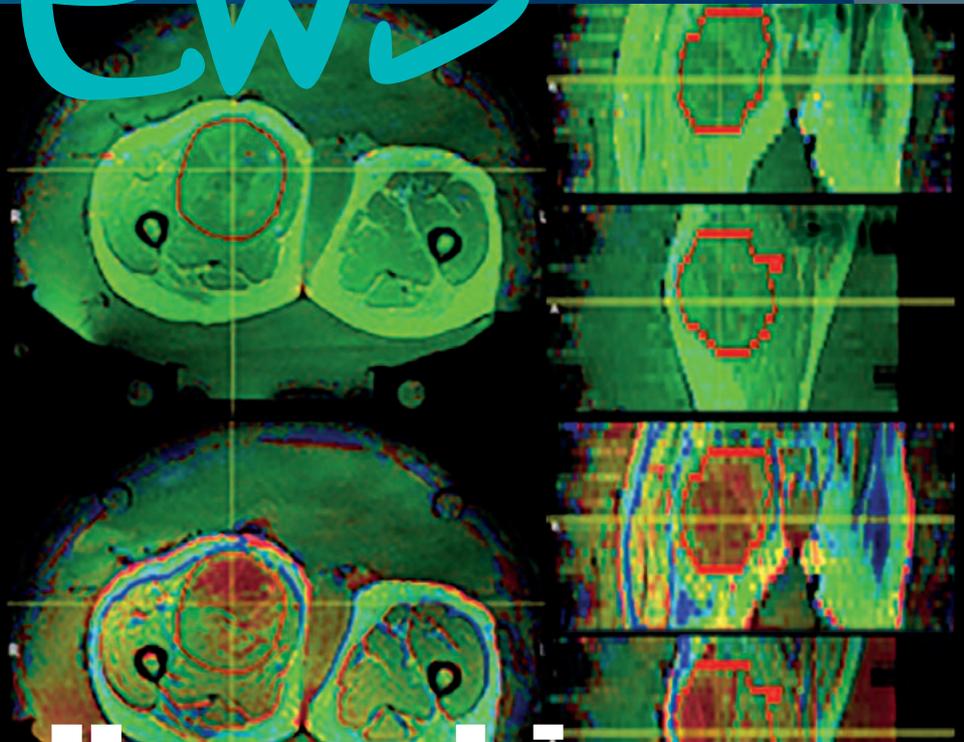


News

Sonderausgabe

1 | 2019



Herrschinger

Hämato-Onkologie-Symposium 2019



CCC MÜNCHEN
COMPREHENSIVE
CANCER CENTER



- **Myelodysplastische Syndrome – neue Therapiemöglichkeiten**
Katharina Götze, München
- **„Den unfitten Myelompatienten vorsichtig, aber auch lange behandeln“**
Im Gespräch mit Hartmut Goldschmidt, Heidelberg
- **Viszeralchirurgie und Metastasierung**
Markus Wagner, Seefeld
- **Weichteilsarkom – ein Update zu Therapiestrategien**
Lars H. Lindner, München
- **Mammakarzinom – praxisrelevante Entwicklungen zur Therapie**
Sabine Anthuber, Starnberg



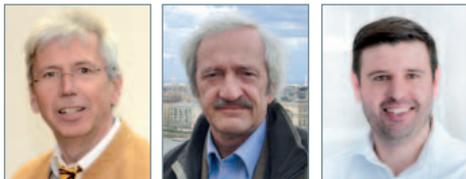
Colloquium Onkologie

Die Buchreihe für hämato-
onkologisch tätige Ärzte in
Klinik und Praxis

Onkologisches Wissen zu allen wichtigen hämatologischen Entitäten und soliden Tumoren, evidenzbasiert selektiert und stets aktuell aufbereitet: Am 12. Oktober 2019 erscheint **Colloquium Onkologie 27 – Update Hämato-logie / Onkologie 2019**. Jetzt als Printwerk oder E-Book bestellen unter <https://Lukon.de/onlineshop>

LUKON Verlagsgesellschaft mbH
Landsberger Straße 480 a
81241 München
089 - 820 737 - 0
info@Lukon.de · www.Lukon.de

LUKON
GesundheitsKommunikation



Prof. Dr. Volkmar Nüssler
Dr. Hermann Dietzfelbinger
Dr. Max Hubmann

Titelbild: Nicht invasive Thermometrie beim Weichteilsarkom der Extremitäten. Mit freundlicher Genehmigung der Dr. Sennewald Medizintechnik GmbH, München.

Liebe Leserin, lieber Leser,

mit dem 21. Hämato-Onkologie-Symposium, das wir am 30. März dieses Jahres abgehalten haben, sind wir in die dritte Dekade unserer inzwischen traditionsbewährten Fortbildungsveranstaltung am malerischen Ufer des Ammersees gelangt. Wir freuen uns, dass wir Ihnen in dieser Sonderausgabe der TZM-News wieder die aktuellen Referentenbeiträge aus erster Hand vorlegen können.

Von Frau Prof. Dr. med. K. Götze aus dem Klinikum Rechts der Isar der Technischen Universität München erfuhren wir den State of the Art über das Myelodysplastische Syndrom (MDS), das unter anderem auch einen wichtigen Schwerpunkt in der täglichen Zusammenarbeit zwischen Hausärzten und Hausärztinnen sowie hämato-onkologischer Praxis eine wichtige Rolle spielt.

Prof. Dr. med. H. Goldschmidt aus dem Universitätsklinikum Heidelberg vermittelt uns in Form eines Interviews mit Frage und Antwort einen Überblick über die gerade in den letzten Jahren stürmischen Entwicklungen in der Therapie des Multiplen Myeloms. Für den „unfitten“ Myelompatienten empfiehlt er: „Vorsichtig, aber auch lange behandeln“.

Chefarzt Dr. med. M. Wagner aus der Chirurgischen Klinik im Klinikum Seefeld schilderte in seinem Vortrag „Viszeralchirurgie und Metastasierung“ sehr anschaulich die heute etablierten Möglichkeiten der chirurgischen Intervention bei Oligometastasierung im Zusammenspiel mit personalisierter Therapieplanung.

Das Update zu Therapiestrategien beim Weichteilsarkom, bestehend aus neoadjuvanter und adjuvanter Chemotherapie, Hyperthermie sowie Metastasen- und palliativer Therapie wurde von Prof. Dr. med. L. Linder aus dem Klinikum der Universität München, Campus Großhadern, vorgetragen.

Frau Oberärztin Dr. med. S. Anthuber, Leiterin des Brustzentrums im Klinikum Starnberg, hielt ihr Referat über die neuesten praxisrelevanten Entwicklungen zur Therapie des Mammakarzinoms, die im Wesentlichen nach wie vor aus der Kombination aus "Strahl, Strahl und Chemie", bestehen, wenn sich auch Reihenfolge und Intensität der Interventionen verändert haben. Bei Verdacht auf familiäre Häufung von Mammakarzinomen sind genetische Beratung und Testung erforderlich.

Wir danken allen Vortragenden herzlich für die Erstellung der Manuskripte zu ihren Referaten und wünschen Ihnen eine informative Lektüre.

Herzlichst
Ihre

Volkmar Nüssler

Hermann Dietzfelbinger

Max Hubmann

Herrschinger Hämato-Onkologie-Symposium 2019

Myelodysplastische Syndrome – neue Therapiemöglichkeiten 4

Katharina Götze, München

Der Erkrankungsgipfel liegt jenseits von 70 Jahren, was die Therapieoptionen limitiert.

„Den unfitten Myelompatienten vorsichtig, aber auch lange behandeln“ 8

Im Gespräch mit Hartmut Goldschmidt, Heidelberg

Das Ziel der Behandlung von Menschen mit Multiplem Myelom ist eine möglichst lang anhaltende Remission. Das gilt auch für unfitte Patienten.

Viszeralchirurgie und Metastasierung 11

Markus Wagner, Seefeld

Welchen Stellenwert hat die Chirurgie heute angesichts immer zielgerichteter wirkender Systemtherapeutika und beachtlicher Fortschritte bei den lokal ablativen Verfahren wie SIRT und IRE?

Weichteilsarkom – ein Update zu Therapiestrategien 16

Lars H. Lindner, München

Das individuelle Risiko für das Auftreten von Metastasen lässt sich über eine Nomogramm-basierte App berechnen.

Mammakarzinom – praxisrelevante Entwicklungen zur Therapie 20

Sabine Anthuber, Starnberg

Nach wie vor spielt die Kombination von Operation, Strahlen- und Systemtherapie die wesentliche Rolle. Allerdings haben sich Reihenfolge und Intensität der Interventionen verändert.

TZM intern

Alle Projekt- und Arbeitsgruppen 17

Buchtip: Das TZM-Jahrbuch 2019 23

Vorstellung neuer Manuale 23

Myelodysplastische Syndrome



Prof. Dr. med. Katharina Götze

Medizinische Klinik und Poliklinik III
am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München¹

Myelodysplastische Syndrome (MDS) sind eine heterogene Gruppe von klonalen hämatopoetischen Erkrankungen, die durch Transformation einer frühen hämatopoetischen Stamm- oder Progenitorzelle entstehen. Sie sind gekennzeichnet durch eine insuffiziente und dysplastische Hämatopoese im Knochenmark, periphere Zytopenien sowie ein variables, im Verlauf zunehmendes Risiko der Entwicklung sekundärer akuter myeloischer Leukämie (AML). Der Erkrankungsgipfel liegt jenseits von 70 Jahren, sodass man überwiegend mit älteren Patienten konfrontiert ist, was die Therapieoptionen limitiert.

1. Einführung

MDS sind sowohl aus diagnostischer als auch aus therapeutischer Sicht eine große Herausforderung. Die bislang entwickelten Risikoscores, wie der IPSS-R (International Prognostic Scoring System-Revised), ermöglichen eine Einschätzung der Prognose von Patienten im Hinblick auf das Gesamtüberleben sowie bezüglich des Risikos zum Übergang in eine AML. Zudem gewährleisten moderne molekulare Methoden seit einigen Jahren eine exaktere Diagnostik.

Aufgrund des Patientenkollektivs mit meist fortgeschrittenem Alter und einhergehender Multimorbidität stellt das Management der Therapie im klinischen Alltag eine komplexe Herausforderung dar. Als Therapiegrundlage bei Niedrigrisiko-MDS gilt im Wesentlichen die supportive Therapie, die sowohl Transfusionen als auch die bedarfsweise Gabe von

Antibiotika sowie die suffiziente Behandlung von Begleiterkrankungen einschließt. Dagegen besteht das Ziel bei Hochrisiko-MDS in der Verbesserung des natürlichen Krankheitsverlaufs mit einer Lebensverlängerung. Neue Substanzen bieten erfolgversprechende alternative Therapieoptionen, welche im Folgenden näher erläutert werden.

2. Risikostratifizierung

Die ausgeprägte molekulare und zytogenetische Heterogenität der Erkrankung spiegelt sich auch in dem sehr variablen klinischen Verlauf wider. Um die optimale Therapieoption für den einzelnen Patienten zu bestimmen, ist es zunächst notwendig, dessen Prognose möglichst exakt einzuschätzen sowie das individuelle Therapieziel festzulegen. Dies ist auch wichtig, um den Patienten bezüglich des zu erwartenden Krankheitsver-

laufs und des Schweregrads seiner Erkrankung aufklären zu können. Dies gilt insbesondere für (biologisch) jüngere Patienten, auf die gegebenenfalls eine allogene Stammzelltransplantation zukommt.

Die Prognose eines MDS-Patienten hängt im Wesentlichen vom Ausmaß der Zytopenie im peripheren Blut sowie den Befunden im Knochenmark ab: Blastenanteil, MDS-Subtyp, zytogenetische und molekulargenetische Befunde sind die wesentlichen Kriterien. Zusätzlich spielen Alter, Komorbiditäten sowie eine eventuell bestehende Transfusionspflicht eine Rolle. Die derzeit gängigste Methode zur Einschätzung der Prognose beruht immer noch auf dem IPSS, der als IPSS-R in seiner revidierten Form zum Einsatz kommt (Abb. 1). Es ist aber zu erwarten, dass in Zukunft auch molekulare Mutationen bei der Bestimmung des individuellen Risikos eine große Rolle spielen werden (Abb. 2).

Risikogruppe	Punkte	Anteil Patienten	Medianes OS	Zeit, nach der 25% der Patienten AML entwickelt hat
very low	≤ 1,5	19%	8,8 Jahre	nicht erreicht
low	> 1,5 – 3	38%	5,3 Jahre	10,8 Jahre
intermediate	> 3 – 4,5	20%	3,0 Jahre	3,2 Jahre
high	> 4,5 – 6	13%	1,6 Jahre	1,4 Jahre
very high	> 6	10%	0,8 Jahre	0,73 Jahre

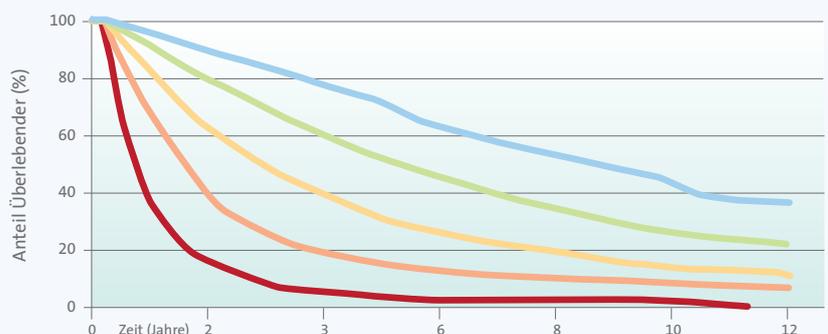


Abbildung 1: International Prognostic Scoring System-Revised (IPSS-R). Mit steigendem Score sinkt die Überlebenszeit. Adaptiert nach [4, 9].

¹ Dieser Beitrag entstand auf Grundlage eines Vortrags der Autorin beim 21. Herrschinger Hämatologie-Symposium am 30. März 2019 in Herrsching am Ammersee.

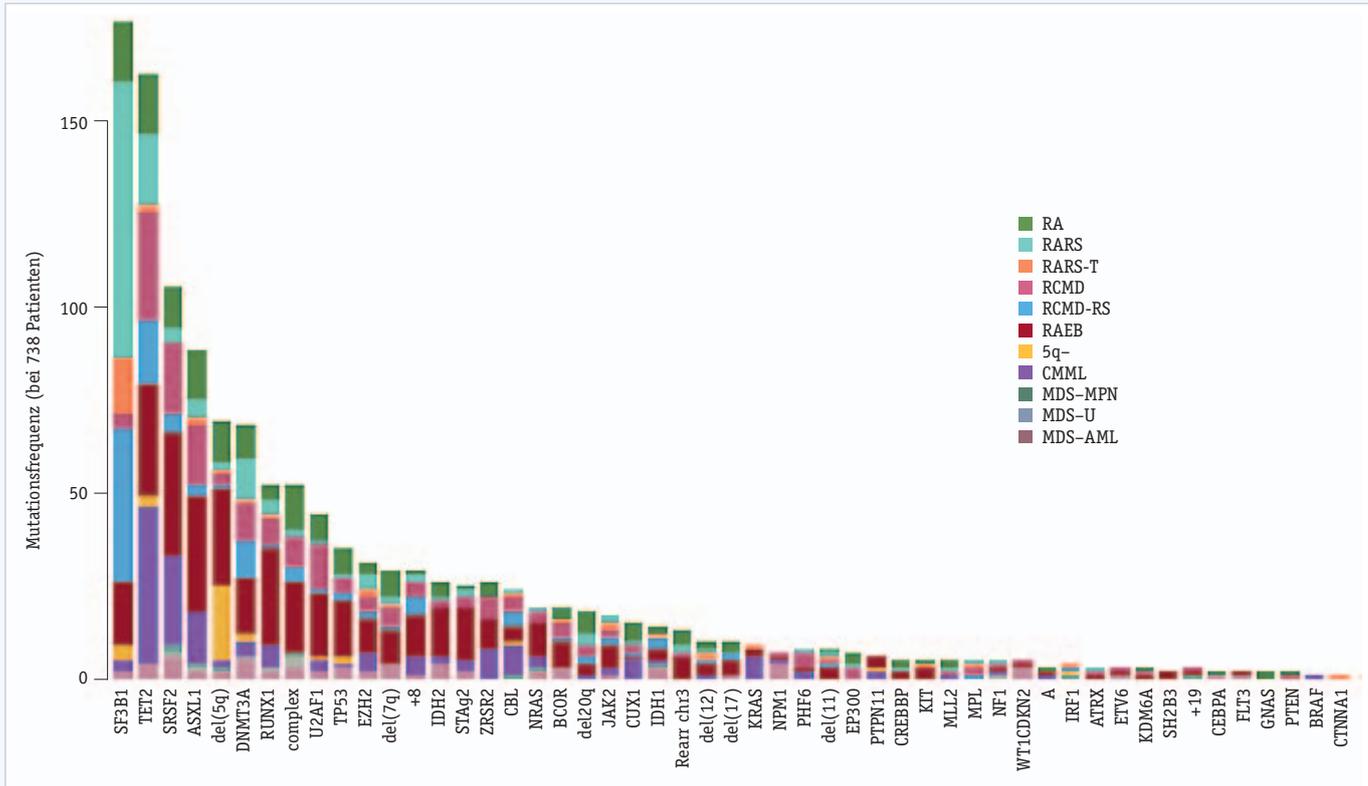


Abbildung 2: Treibermutationen bei molekular unterschiedlichen MDS-Typen. Adaptiert nach [6].

Aus pragmatischen Erwägungen werden Patienten mit Low-risk- oder Int-1-Score nach IPSS beziehungsweise mit Very-low/low-risk-Score nach IPSS-R in der Kategorie Niedrigrisiko-MDS zusammengefasst, während Patienten mit Int-2- oder High-risk-Score nach IPSS beziehungsweise Intermediate-, High- und Very-high-Score im IPSS-R in die Kategorie Hochrisiko-MDS stratifiziert werden. Mögliche Therapieoptionen werden dann entsprechend diesen zwei Risikogruppen stratifiziert, unter anderem auch deshalb, weil sich die Therapieziele in diesen zwei Risikogruppen fundamental voneinander unterscheiden. Bei Patienten mit Niedrigrisiko-MDS und einer

medianen Lebenserwartung zwischen 3 und 8 Jahren geht es in erster Linie darum, die Morbidität zu verringern, also die Zytopenien zu verbessern, Transfusionsfreiheit zu erreichen, Infekte und Blutungen zu verhindern und damit die Lebensqualität zu verbessern.

Hingegen haben Patienten mit Hochrisiko-MDS in der Regel eine mediane Lebenserwartung von unter 1 Jahr. Das Therapieziel für solche Patienten muss daher die Veränderung des natürlichen Krankheitsverlaufs durch eine Verzögerung der Progression in eine AML und eine Verlängerung des Gesamtüberlebens sein.

3. Neue Therapieoptionen

Die Therapieoptionen für Patienten mit Niedrigrisiko-MDS und transfusionspflichtiger Anämie sind begrenzt und das Ansprechen auf Erythropoese-stimulierende Agenzien (ESA) ist transient. Neue Therapieoptionen sind daher erforderlich.

3.1 Low-risk-MDS – Anämie und Ringsideroblasten

Der Transforming-Growth-Factor- β (TGF- β)-Liganden-Hemmer Luspatercept stellt eine interessante neue Therapieoption für MDS-Patienten mit Anämie und Ringsideroblasten dar. In der Studie MEDALIST wurde die Wirksamkeit von Luspatercept im Vergleich zu Placebo bei transfusionspflichtigen Patienten mit Niedrigrisiko-MDS und Ringsideroblasten, die bereits zuvor mit ESA behandelt worden waren oder eine niedrige Wahrscheinlichkeit hatten, auf ESA anzusprechen, geprüft. Die vorhergehenden Phase-II-Studien der Deutschen MDS-Studiengruppe hatten gezeigt, dass Luspatercept hohe Ansprechraten bei MDS mit Ringsideroblasten oder dem Nachweis einer SF3B1-Mutation erzielt [7].

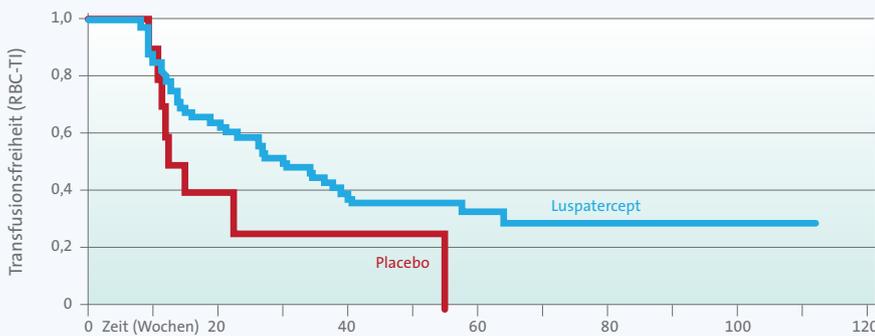


Abbildung 3: Mediane Ansprechdauer in der MEDALIST-Studie. Adaptiert nach [3].



In MEDALIST wurden insgesamt 229 Patienten 2:1 in die Verum-Gruppe (Luspatercept 1 mg/kg s. c. alle 3 Wochen) beziehungsweise in die Placebo-Gruppe randomisiert. Der primäre Endpunkt war eine Transfusionsfreiheit von ≥ 8 Wochen. Er wurde in der Luspatercept-Gruppe bei 37,9% und in der Placebo-Gruppe bei 13,2% der Patienten erreicht ($p < 0,0001$). Die mediane Ansprechdauer im Luspatercept-Arm lag bei 30,6 Wochen gegenüber 13,6 Wochen im Placebo-Arm (Abb. 3). 40% der Patienten, die unter der Therapie mit Luspatercept transfusionsfrei wurden, waren dies auch nach 12 Monaten noch [3].

Die hämatologische Verbesserung (HI-E, nach IWG-2006-Kriterien) wurde bis Woche 48 bei 58,8% der Patienten unter Luspatercept erreicht. In der Placebo-Gruppe waren dies dagegen nur 17,1% der Patienten. Patienten, die ein Ansprechen unter Luspatercept erreichten, hatten einen Hb-Anstieg von im Median 2,55 g/dl. Luspatercept zeigte generell eine sehr gute Verträglichkeit. Damit ist es eine interessante neue Therapieoption für Niedrigrisiko-MDS. Möglicherweise ist der Nachweis von Ringsideroblasten beziehungsweise einer SF3B1-Mutation prädiktiv für das Ansprechen und könnte somit als Biomarker für eine molekular informierte Therapie beim MDS fungieren.

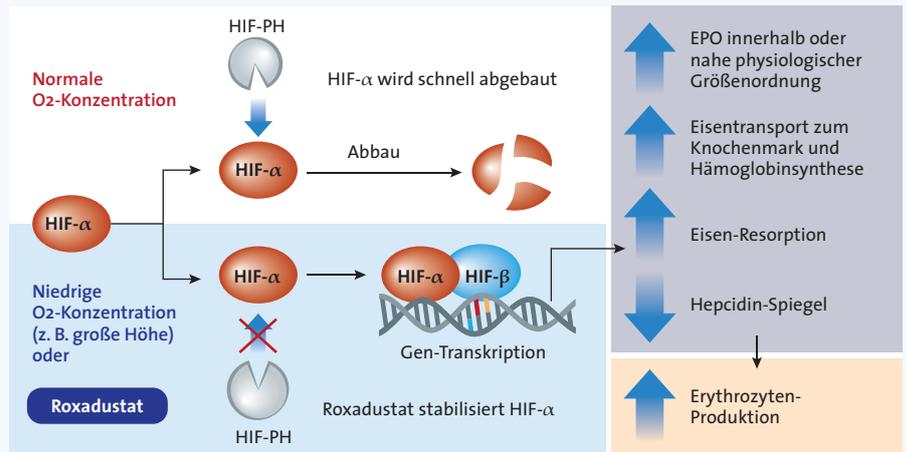


Abbildung 4: Wirkmechanismus von Roxadustat. EPO Erythropoietin, HIF Hypoxie-induzierender Faktor, HIF-PH HIF-abbauendes Enzym. Adaptiert nach [2].

Für MDS-Patienten mit Anämie ohne Nachweis von Ringsideroblasten steht derzeit mit Roxadustat eine weitere Therapieoption nach Versagen von ESA in klinischen Studien zur Verfügung. Roxadustat inhibiert das Enzym, welches den Hypoxie-induzierenden Faktor alpha (HIF-alpha) degradiert. Dadurch wird die Hämoglobinsynthese angeregt (Abb. 4). In der laufenden Phase-III-Studie wird Roxadustat gegen Placebo geprüft; der primäre Endpunkt ist das Erreichen einer Transfusionsfreiheit von > 56 Tagen innerhalb der ersten 28 Wochen der Behandlung.

3.2 Low-risk-MDS – Thrombozytopenie

Schwere Thrombozytopenien sind ein signifikantes klinisches Problem bei MDS-Patienten, und häufige Administration von Thrombozytenkonzentraten kann zu Alloimmunisierung und verminderter Wirkung führen. Die Deutsche MDS-Studiengruppe prüft in der Phase-II-Studie EUROPE die Gabe von Romiplostim zur Therapie der Thrombozytopenie < 50 G/L bei Niedrigrisiko-MDS-Patienten. Eingeschlossene Patienten werden nach dem endogenen TPO-Spiegel stratifiziert, da das Ansprechen auf Romiplostim möglicherweise mit niedrigen eigenen TPO-Spiegeln korreliert [10] und in dieser Studie daher prospektiv mit evaluiert wird (Abb. 5).

3.3 High-risk-MDS

Für Patienten mit Hochrisiko-MDS existieren bisher neben der potenziell kurativen allogenen Stammzelltransplantation und der Therapie mit Azacitidin keine befriedigenden Therapieoptionen. Insbesondere haben Patienten nach Versagen von Azacitidin eine äußerst limitierte Prognose mit einer medianen Überlebensdauer von nur 5 Monaten [8] (Abb. 6). Verschiedene neue Substanzen werden derzeit in klinischen Studien auf ihre Wirksamkeit nach Versagen von hypomethylierenden Substanzen (HMA) geprüft.

3.3.1 Venetoclax

Der BCL2-Inhibitor Venetoclax wird seit einigen Jahren zur Therapie der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) sehr erfolg-

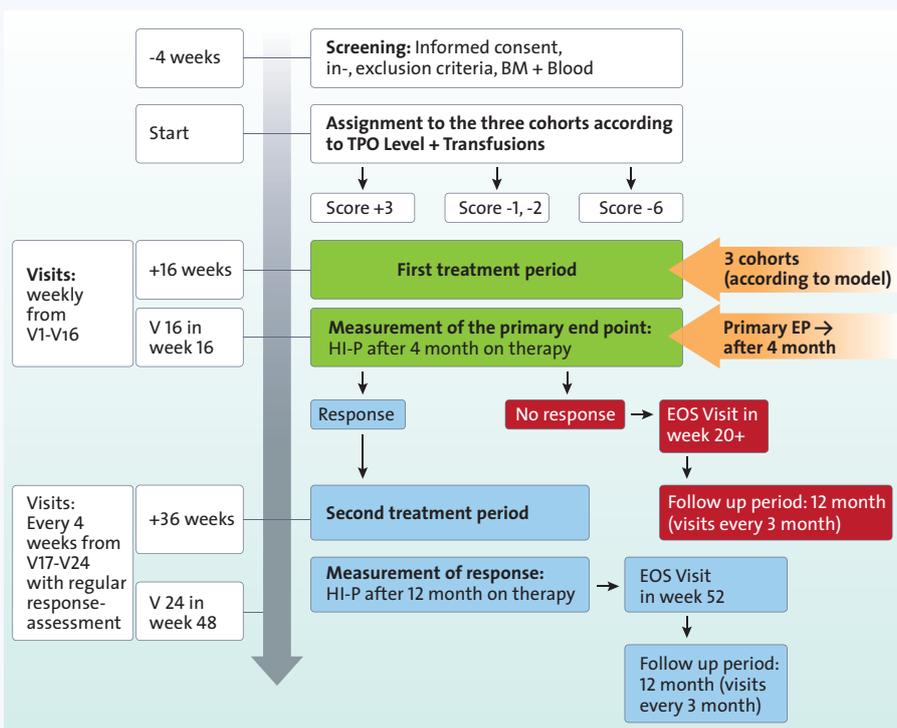


Abbildung 5: Design der EUROPE-Studie (NCT02335268).

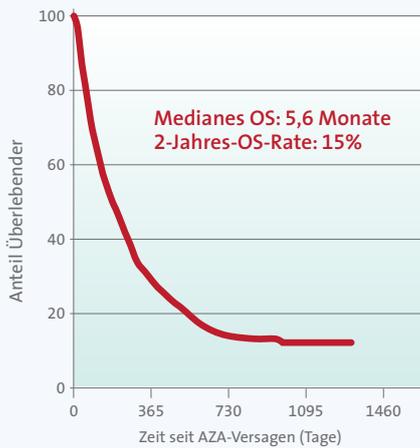


Abbildung 6: Gesamtüberleben von Hochrisiko-MDS-Patienten nach Azacitidin-Versagen. Adaptiert nach [8].

reich eingesetzt. Auch bei älteren Patienten mit AML hat sich Venetoclax in Kombination mit Azacitidin, Decitabin oder niedrig dosiertem Ara-C (LDAC) als sehr wirkungsvoll erwiesen. In den ersten Studien zeigten sich Ansprechraten von bis zu 82% [1]. Seit letztem Jahr ist Venetoclax daher in der Indikation AML in den USA zugelassen. Das hohe Potenzial der Kombination aus Venetoclax und HMA in der Behandlung älterer AML-Patienten lässt es plausibel erscheinen, die Kombination auch bei Hochrisiko-MDS-Patienten einzusetzen. Derzeit wird Venetoclax in Kombination mit Azacitidin in einer Phase-I-Studie für Hochrisiko-MDS-Patienten in der Erstlinie geprüft. Eine weitere Phase-I-Studie untersucht Venetoclax allein sowie Venetoclax plus Azacitidin in der Kombination bei Patienten nach Versagen von HMA.

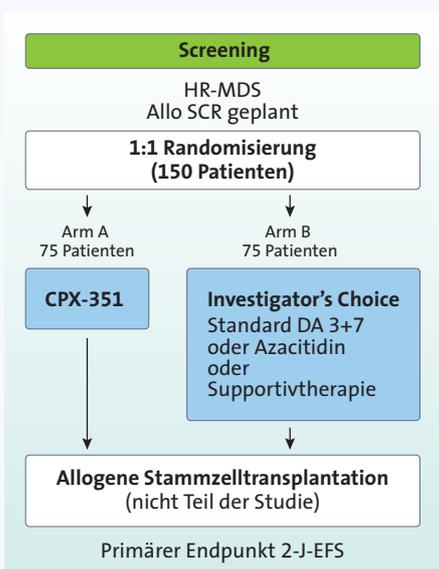


Abbildung 7: Design der PALOMA-Studie (NCT 01644110).

3.3.2 Bemcentinib

Eine zweite spannende Substanz ist der orale AXL-Inhibitor Bemcentinib, der in der Phase-II-Studie BERGAMO von der Deutschen MDS-Studiengruppe für Hochrisiko-MDS-Patienten nach Versagen von Azacitidin untersucht wird (NCT03824080). Die Tyrosinkinase AXL wird auf CD34+-Progenitorzellen exprimiert und bei Entwicklung einer Resistenz gegen HMA auf diesen Zellen hochreguliert. Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass der Ligand Gas6 im Knochenmark von MDS-Patienten überexprimiert wird. Die klinische Studie prüft die Wirksamkeit einer Monotherapie mit Bemcentinib bei Patienten nach Versagen der Therapie mit Azacitidin, auch solche, die bereits in eine AML übergegangen sind. Der primäre Endpunkt ist das Ansprechen nach 17 Wochen (entspricht 5 Zyklen).

3.3.3 CPX-351

Für Hochrisiko-MDS-Patienten, die prinzipiell für eine allogene Stammzelltransplantation geeignet sind, prüft die Deutsche Studiengruppe MDS in der randomisierten Phase-II-Studie PALOMA den Einsatz von CPX-351; das ist die liposomal verkapselte Zubereitung von Daunorubicin und Cytarabin in fixer Dosierung. Ältere AML-Patienten, die mit dieser Substanz behandelt wurden, hatten in der Zulassungsstudie höhere Ansprechraten als mit konventioneller Chemotherapie, und eine signifikant höhere Anzahl an Patienten konnte danach einer allogenen Stammzelltransplantation zugeführt werden [5]. Daher erscheint ein ähnliches Behandlungskonzept für Hochrisiko-MDS-Patienten attraktiv. Der Prüfarm mit CPX-351 wird gegen die Standardtherapie entweder mit intensiver Chemotherapie (7+3) oder Azacitidin oder Supportivtherapie (investigator's choice) getestet (Abb. 7). Der primäre Endpunkt ist das ereignisfreie Überleben nach 2 Jahren.

Die jetzt anlaufenden beschriebenen Studien eröffnen neue Therapiemöglichkeiten, sowohl für Niedrig- als auch für Hochrisiko-MDS-Patienten. Zusammen mit den neuen Erkenntnissen in der molekularen Pathogenese der Erkrankung tragen diese innovativen Therapiekonzepte hoffentlich dazu bei, die Behandlung für jeden MDS-Patienten zu optimieren und so vor allem das Überleben und die Lebensqualität zu verbessern.

Literatur

- DiNardo CD, Pratz KW, Letai A, et al. (2018) Safety and preliminary efficacy of venetoclax with decitabine or azacitidine in elderly patients with previously untreated acute myeloid leukaemia: a non-randomised, open-label, phase 1b study. *Lancet* 19 (2), 216-228
- Epstein AC, Gleadle JM, McNeill LA, et al. (2001) *C. elegans* EGL-9 and mammalian homologs define a family of dioxygenases that regulate HIF by prolyl hydroxylation. *Cell* 107: (1):43-54
- Fenaux P, Platzbecker U, Mufti GJ, et al. (2018) The MEDALIST Trial: Results of a Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Luspatercept to Treat Anemia in Patients with Very Low-, Low-, or Intermediate-Risk Myelodysplastic Syndromes with Ring Sideroblasts Who Require Red Blood Cell Transfusions. *ASH* 2018, Abstr 1
- Greenberg P, Tuechler H, Schanz J, et al. (2012) Revised International Prognostic Scoring System for Myelodysplastic Syndromes. *Blood* 120:2454-2465
- Lancet JE, Uy GL, Cortes JE, et al. (2018) CPX-351 (cytarabine and daunorubicin) Liposome for Injection Versus Conventional Cytarabine Plus Daunorubicin in Older Patients With Newly Diagnosed Secondary Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol* 36(26):2684-2692
- Papaemmanuil E, Gerstung M, Malcovati L, et al. (2013) Clinical and biological implications of driver mutations in myelodysplastic syndromes. *Blood* 122(22):3616-27 doi: 10.1182/blood-2013-08-518886. Epub 2013 Sep 12
- Platzbecker U, Germing U, Götze KS, et al. (2017) Luspatercept for the treatment of anaemia in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes (PACE-MDS): a multicentre, open-label phase 2 dose-finding study with long-term extension study. *Lancet Oncol* 18(10):1338-1347. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30615-0. Epub 2017 Sep 1
- Prébet T, Gore SD, Esterni B, et al. (2011) Outcome of high-risk myelodysplastic syndrome after azacitidine treatment failure. *J Clin Oncol* 29(24):3322-7. doi: 10.1200/JCO.2011.35.8135. Epub 2011 Jul 25
- Schanz J, Tüchler H, Solé F, et al. (2012) New comprehensive cytogenetic scoring system for primary myelodysplastic syndromes (MDS) and oligoblastic acute myeloid leukemia after MDS derived from an international database merge. *J Clin Oncol* 30(8):820-829
- Sekeres MA, Giagounidis A, Kantarjian H, et al. (2014) Development and validation of a model to predict platelet response to romiplostim in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes. *Br J Hematol* 167,337-345

Der unfitte Myelompatient

„Vorsichtig behandeln, aber auch lange behandeln.“



Professor Dr. med. Hartmut Goldschmidt, Medizinische Klinik V, Universitätsklinikum Heidelberg – Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT), im Gespräch mit Ludger Wahlers*.

Die Überlebenszeit von MM-Patienten hat sich in den letzten 10 Jahren mehr als verdoppelt, von Heilung möchte Hartmut Goldschmidt aber nicht sprechen. Eine möglichst lang andauernde Remission sei das Ziel der Behandlung, die – speziell bei unfitten MM-Patienten – initial mit verminderter Dosierung erfolgen sollte.

Das Multiple Myelom taucht in der Berichterstattung von Fachmedien in den letzten Jahren sehr häufig auf.

Das liegt natürlich an den enormen Fortschritten. Allein in den letzten 3 Jahren hat es in Europa zur Therapie des symptomatischen Multiplen Myeloms 6 Neuzulassungen gegeben. Die Überlebenszeiten haben sich in den letzten 10 Jahren grob gesagt verdoppelt. Aber noch vor 20 Jahren hatten wir komplette Remissionsraten von weniger als 5%. Das waren harte Zeiten und das Myelom war bei den Ärzten nicht beliebt. Seither ist es gelungen, die Remissionsraten immer weiter zu steigern.

Bevor wir dazu kommen: Geben Sie uns einen kurzen Überblick zu den Kenndaten der Erkrankung?

.....
*Das Gespräch fand auf Grundlage eines Vortrags von Hartmut Goldschmidt beim 21. Herrschinger Symposium am 30. März 2019 in Herrsching am Ammersee statt.

Unter den seltenen Erkrankungen ist das Multiple Myelom vergleichsweise häufig. Es macht etwa 10% aller bösartigen hämatologischen Erkrankungen aus. In Deutschland verzeichnen wir rund 6700 Neuerkrankungen pro Jahr. Das Multiple Myelom ist charakterisiert durch die Proliferation maligner Plasmazellen im Knochenmark.

Ist die Zahl der Betroffenen konstant?

Das mediane Erkrankungsalter liegt bei knapp über 70 Jahren. Aus demographischen Gründen nimmt die Zahl der Betroffenen deshalb langsam zu, Männer sind etwas häufiger betroffen als Frauen.

Jetzt aber zu den Fortschritten.

Es sind deutliche Fortschritte zu verzeichnen, die vor allem auf die wirksamere medikamentöse Therapie zurückzuführen sind. Die Überlebenszeiten haben sich in den letzten 10 Jahren wie gesagt mehr als verdoppelt. Bis 1999 war eine medikamentöse Behandlung nur mit reiner Chemotherapie möglich. Zum Einsatz kamen Alkylanzien, Adriamycin, Vincristin. Zusätzlich wurde mit Glukokortikoiden behandelt. Im Jahr 2000 kamen Thalidomid und später seine Abkömmlinge dazu, die sogenannten immunmodulierenden Substanzen wie Lenalidomid. In 2007 folgte schließlich die Einführung der Proteasom-Inhibitoren. Bortezomib war der erste Vertreter dieser Klasse, mittlerweile sind Carfilzomib und das oral verfügbare Ixazomib dazugekommen.

Auch die monoklonalen Antikörper Elotuzumab und Daratumumab sowie der HDAC-Inhibitor Panobinostat sind ja heute verfügbar. Rechnen Sie eigentlich damit, dass das Myelom in absehbarer Zeit heilbar sein wird?

Nun, zurzeit sieht es so aus, dass 5 Jahre nach Diagnose immer noch etwa 20% bis 30% der Myelom-Patienten verstorben sind. Da gibt es also noch viel zu tun.

Andererseits zeigen Epidemiologen, dass es tatsächlich so etwas gibt wie eine Cure Fraction; denn in Langzeituntersuchungen stellt sich heraus, dass nach 20 Jahren noch etwa 15% der Patienten leben. Amerikanische Kolleginnen und Kollegen sprechen in diesem Zusammenhang schon mal von Heilung. Ich bin da etwas vorsichtiger und bevorzuge die Bezeichnung Langzeitremission.

Wie sieht der typische Verlauf aus?

Wir wissen heute, dass alle Patienten zunächst eine monoklonale Gammopathie respektive ein asymptomatisches Smoldering Myelom durchlaufen. Was genau dann das symptomatische Multiple Myelom auslöst, ist nicht bekannt. Es kommt jedenfalls ab einem bestimmten Zeitpunkt zu zusätzlichen genetischen Veränderungen, die einem Myelomklon einen Selektionsvorteil verschaffen. Im Serum sind dann komplette und/oder inkomplette monoklonale Immunglobuline, das sogenannte M-Protein und freie Leichtketten messbar. Außerdem kommt es zu mehr oder weniger spezifischen Symptomen, unter anderem zu Wirbelfrakturen, die initial nicht immer eindeutig mit einem Multiplen Myelom in Zusammenhang gebracht werden. Nicht selten bestehen Beschwerden über mehrere Monate, bevor die Diagnose Multiples Myelom gestellt wird.

Was sind die wichtigsten Kriterien, die das Einleiten einer Therapie notwendig machen?

Wenn nur eines der sogenannten CRAB-Kriterien erfüllt ist, wenn also Kalziumkonzentration, Nierenfunktion, Hämoglobinwert nicht in Ordnung sind oder in der Bildgebung eine Knochenbeteiligung entdeckt wird, bedeutet das eine Therapieindikation. Übrigens muss die Nierenfunktion nicht mehr über die Messung des Serumkreatinin-Wertes ermittelt werden. Die Bestimmung der glomerulären

Filtrationsrate ist empfohlen. Darüber hinaus ist eine Therapie indiziert, wenn der klonale Plasmazellgehalt im Knochenmark mehr als 60% beträgt oder wenn der freie Leichtkettenquotient den Wert von 100 übersteigt. Behandelt werden sollte außerdem, wenn mehr als 1 fokale Läsion mit mehr als 1 cm Größe im MRT gefunden wird.

Wenn das Ziel der Behandlung heute noch nicht Heilung sein kann, worin besteht es dann?

Es geht darum, für möglichst lange Zeit eine möglichst tiefe Remission zu erreichen, die M-Protein-Konzentration also für lange Zeit auf einem niedrigen Plateau zu halten.

Aber es kommt zu einem Rezidiv?

Nach heutigem Kenntnisstand kommt es bei 95% der Patienten früher oder später zu einem Rezidiv. 5% der Patienten gelangen in eine Langzeitremission.

Kriterien zur Einleitung einer Therapie beim Multiplen Myelom

CRAB

Hyperkalzämie (C)

Kalzium $>2,75$ mmol/l ($>10,5$ mg/dl) oder $>0,25$ mmol/l oberhalb des oberen Normwerts

Niereninsuffizienz (R)

Kreatinin $\geq 2,0$ mg/dl (>173 μ mol/l) oder GFR <40 ml/min

Anämie (A)

Hämoglobin $<10,0$ g/dl ($<6,21$ mmol/l) oder $\geq 2,0$ g/l ($<1,24$ mmol/l) unterhalb des unteren Normwerts

Knochenbeteiligung (B)

Nachweis mindestens 1 ossären Läsion in der Bildgebung

Myelom-definierende Biomarker

Knochenmarkinfiltration

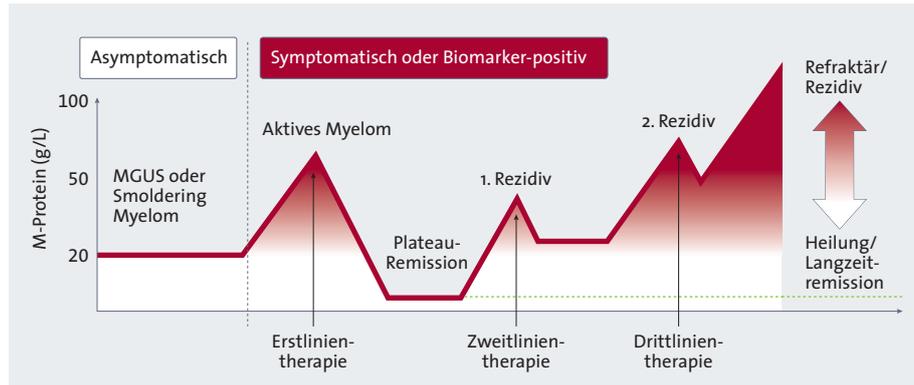
Klonaler Plasmazellgehalt im Knochenmark $>60\%$ (zytologisch und histologisch)

Freie Leichtketten

Freier Leichtkettenquotient im Serum >100 (betroffene/nicht betroffene Leichtkette)

Fokale Läsionen im MRT

>1 fokale Läsion >1 cm im MRT



Typischer Krankheitsverlauf beim Multiplen Myelom.

Was bedeutet früher oder später?

Die Krankheit kann unter Umständen schon früher als 2 Monate nach Therapieende wieder progredient sein. Oder es kommt auch vor, dass die Krankheitsaktivität schon während der Therapie zunimmt. In diesen Fällen sprechen wir von einem therapierefraktären Myelom.

Und dann?

Dann gibt es nicht zuletzt wegen der Neuzulassungen der letzten Jahre weitere Möglichkeiten der Therapie, die man dem Patienten anbieten kann.

Die Myelomtherapie kann für Patienten sehr belastend sein. Wem kann man was zumuten?

Es ist ganz wichtig, Patienten klinisch sorgfältig zu beurteilen und darüber hinaus nicht nur das chronologische Lebensalter zur Grundlage von Therapieentscheidungen zu machen. Ein 65-jähriger, kaum mobiler Patient mit kardiologischen, renalen oder pulmonalen Komorbiditäten kommt trotz seines vergleichsweise jungen Lebensalters für belastende Therapien nicht infrage. Ein 85-jähriger, sportlich aktiver Patient dagegen kann unter Umständen auch noch von einer intensiven Therapie profitieren.

Wie beurteilen Sie Patienten bezüglich ihrer Fitness?

Ich denke, dazu genügt ein geschulter klinischer Blick. Es wird zwischen frail, intermediate fitness und fit unterschieden. Und da hat sich herausgestellt, dass gebrechliche Patienten ihre Medikation am häufigsten absetzen, ein Viertel von ihnen bereits nach 6 Monaten. Auch die Mortalität ist bei gebrechlichen Patienten am ausgeprägtesten. So sind fraile Studienpatienten bei voller Dosierung der

Medikamente zu 25% nach einem Jahr verstorben.

Welche praktischen Folgen haben diese Zahlen?

Die Botschaft lautet: Mit niedriger Dosis beginnen und dann langsam steigern. Insbesondere mit Dexamethason sollte man vorsichtig umgehen. Wer meint, 40 mg Dexamethason pro Tag sei low dose, der sollte mit seinem Patienten reden. Wie ging es Ihnen damit? Nicht selten kommen dann Antworten wie: Ich habe die halbe Nacht ferngesehen, weil ich nicht schlafen konnte.

Ihre Empfehlung lautet also Dosisreduktion.

Ja, Dexamethason oder auch Prednison kann man vergleichsweise schnell reduzieren; denn ihre Langzeitwirkung ist nicht ausreichend bewiesen.

Und was ist mit Melphalan, immunomodulatorischen Substanzen oder Proteasom-Inhibitoren?

Wie schon gesagt, da sollte man wegen möglicher Frühtoxizitäten bei frailen Patienten zunächst niedriger dosieren und dann langsam die Dosis steigern. Die Botschaft lautet: Initial vorsichtig behandeln, aber auch lange behandeln. Denn wenn eine CR erreicht wird – und auch wenn sie erst spät erreicht wird –, ist die Prognose für den Patienten besser. Mit anderen Worten: Wenn ich nach drei Zyklen keine CR habe, dann bitte weiterbehandeln; denn auch eine späte CR korreliert positiv mit einer verbesserten Prognose.

Gehen wir noch einmal zum Beginn der Therapie. Wie sollte man konkret anfangen?

Adaptiert nach Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. (2014) International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol. 15(12):e538-48. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70442-5.



Eine reine Chemotherapie ist heute obsolet, mindestens eine der neuen Substanzen sollte in der Primärtherapie dazu kommen. Das haben die alten Daten der VISTA-Studie eindrucksvoll belegt: Die Kombination Bortezomib, Melphalan, Prednison hat gegenüber Melphalan und Prednison einen OS-Benefit von 13,3 Monaten gebracht¹.

Die Kombination Lenalidomid plus low dose Dexamethason gehört ja heute zum Rückgrat der medikamentösen Therapie. Muss die Therapie dauerhaft oder kann sie auch zeitlich befristet stattfinden?

Die FIRST-Studie liefert zur Beantwortung dieser Frage wichtige Hinweise. Sie randomisierte Patienten in drei Arme: Kontinuierliche Rd-Therapie – Rd für 18 Monate – Melphalan, Prednison, Thalidomid ebenfalls für 18 Monate. Bezüglich des progressionsfreien Überlebens gehen die Kurven nach 18 Monaten auseinander: die kontinuierliche Rd-Therapie schneidet am besten ab. Im Gesamtüberleben aber gibt es zwischen Rd-kontinuierlich und Rd18 keinen signifikanten Unterschied. Mit anderen Worten: Bezüglich des Überlebens gibt es keinen signifikanten Nachteil bei zeitlicher Begrenzung der Therapie. Man kann deshalb auch während Rd durchaus über eine Therapiepause nachdenken.

Was gibt es bezüglich der neuen Substanzen noch zu sagen?

Zu Elotuzumab, einem immunstimulatorischen Antikörper, der die Wirkung von Rd verstärkt, liegen aus der ELOQUENT-2-Studie mittlerweile 5-Jahres-Daten vor. Auch nach dieser Zeit ergibt sich ein PFS-Vorteil für Rd-Elotuzumab-behandelte

Patienten: Die PFS-Rate lag in dieser Gruppe bei 18%, in der Rd-Gruppe bei nur 12%². Elotuzumab ist in dieser Kombination für MM-Patienten ab dem ersten Rezidiv zugelassen.

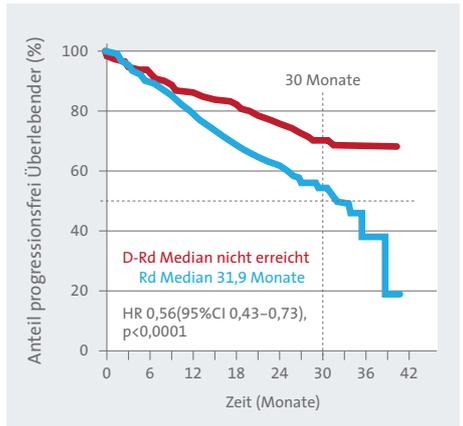
Der gegen CD38 gerichtete Antikörper Daratumumab ist jetzt auch für die Primärtherapie bei Patienten einsetzbar, die für eine Transplantation nicht infrage kommen. Die klinische Wirkung ist in der MAIA-Studie gut belegt. Im Rd-Daratumumab-Arm betrug die 30-Monats-PFS-Rate 71%, im Rd-allein-Arm 56%. Eine Präsentation des Gesamtüberlebens ist nicht erfolgt.

Warum nicht?

Möglicherweise dauert es zu lang, auf die OS-Daten zu warten, denn die Lebenszeit von MM-Patienten hat sich ja verdoppelt, teilweise verdreifacht.

Aber wie will man dann die Wirksamkeit eines Therapieregimes künftig bewerten?

In der Diskussion ist die sogenannte MRD-Negativität, also die fehlende Nachweisbarkeit der sogenannten Minimal residual disease, der minimalen Rest-erkrankung. Das bedeutet konkret, dass mit molekulargenetischen Methoden, Durchflusszytometrie, MRT oder PET keine minimale Resterkrankung mehr nachweisbar ist. Die MRD-Negativität könnte ein Surrogatparameter für das Überleben werden. Eine französische Arbeitsgruppe³ hat das beispielhaft für das PFS schon nachgewiesen. Die Kollegen haben die minimale Resterkrankung vor und nach der Therapie gemessen und gezeigt, dass MRD-Negativität und PFS-Rate miteinander eindeutig korrelieren.



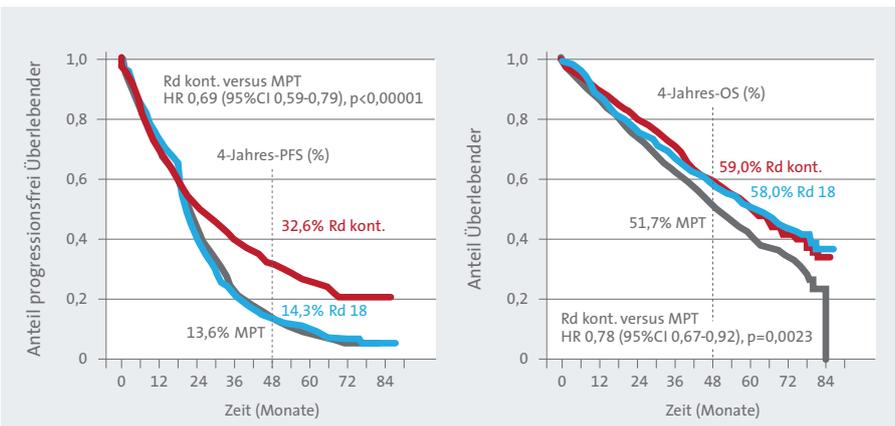
Progressionsfreies Überleben in der MAIA-Studie. Rd Lenalidomid/Dexamethason, D Daratumumab. Adaptiert nach Facon T, Kumar Sk, Plesner T, et al. (2018) Phase 3 Randomized Study of Daratumumab Plus Lenalidomide and Dexamethasone (D-Rd) Versus Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM) Ineligible for Transplant (MAIA). Blood 132:LBA-2; doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2018-120737>

Wir hoffen, dass die US-amerikanische Zulassungsbehörde FDA die MRD-Negativität in 2020 als Surrogatparameter für PFS und OS anerkennen wird.

Kommen wir zum Schluss noch einmal zum Stellenwert der frühen Stammzelltransplantation: Sie haben zwischendurch immer wieder angedeutet, dass sie nach wie vor unverzichtbarer Therapiebaustein ist. Gibt es dafür Belege?

Derzeit gibt es fünf Studien, die eine frühe Transplantation innerhalb des ersten halben Jahres gegen medikamentöse Behandlung oder späte Transplantation getestet haben, und zwar hinsichtlich des PFS. Der Gewinner war fünfmal die frühe Transplantation. Es gibt auch Metaanalysen zum Gesamtüberleben, die positiv sind. Im Augenblick empfehlen wir die frühzeitige Transplantation nach einer Melphalan-Therapie mit 200 mg pro Quadratmeter.

Herr Professor Goldschmidt, haben Sie herzlichen Dank für das Gespräch.



FIRST-Studie: Progressionsfreies Überleben (links). Gesamtüberleben (rechts). Rd Lenalidomid/Dexamethason, MPT Melphalan, Prednison, Thalidomid. Adaptiert nach Facon T, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, et al. (2018) Final analysis of survival outcomes in the phase 3 FIRST trial of up-front treatment for multiple myeloma. Blood 131(3): 301-310

¹ San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al. (2013) Persistent overall survival benefit and no increased risk of second malignancies with bortezomib-melphalan-prednisone versus melphalan-prednisone in patients with previously untreated multiple myeloma. J Clin Oncol 31(4):448-55

² Lonial S, Dimopoulos MA, Weisel K, et al. (2018) Extended 5-y follow-up (FU) of phase 3 ELOQUENT-2 study of elotuzumab + lenalidomide/dexamethasone (ELd) vs Ld in relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). J Clin Oncol 36, 2018 (suppl); abstr 8040

³ Avet-Loiseau H, Corre J, Lauwers-Cances V, et al. (2015) Evaluation of Minimal Residual Disease (MRD) By Next Generation Sequencing (NGS) Is Highly Predictive of Progression Free Survival in the IFM/DFCI 2009 Trial. Blood 126:191



Viszeralchirurgie und Metastasierung

Dr. med. Markus Wagner
Abteilung für Chirurgie, Klinikum Seefeld¹

Stahl, Strahl und Chemie – dieses Dreigestirn zur Behandlung von Patienten mit Krebserkrankungen hat sich in den letzten Jahren stark erweitert. Angesichts immer zielgerichteter wirkender Systemtherapeutika und beachtlicher Fortschritte bei den lokal ablativen Verfahren wie SIRT und IRE stellt sich die Frage nach dem Stellenwert der Chirurgie, speziell im lokal fortgeschrittenen beziehungsweise metastasierten Stadium einer malignen Tumorerkrankung.

1. Einführung

In den letzten Jahren hat sich die Therapie vieler Tumorerkrankungen stark gewandelt, und teilweise sind aus ehemals kaum beeinflussbaren Entitäten heilbare Erkrankungen geworden, oder es ist zumindest gelungen, die Neoplasie zu einer chronischen Erkrankung zu machen. Auch im lokal fortgeschrittenen beziehungsweise im metastasierten Stadium ließen sich Prognose und Lebensqualität betroffener Patienten durch die Entwicklung und Einführung zielgerichteter Systemtherapeutika deutlich verbessern. Einen nicht zu vernachlässigenden Anteil daran haben zudem neue technische Entwicklungen bei den lokal ablativen Verfahren wie die Selektive Interne Radiotherapie (SIRT) oder die Irreversible Elektroporation (IRE), die das Spektrum der Metastasentherapie erheblich erweitern.

Es drängt sich damit die Frage auf, ob die Chirurgie überhaupt noch eine Rolle spielt. Und wenn ja, welche? Nachdem chirurgische Interventionen im fernmetastasierten Stadium einer Krebserkrankung von jeher einen eher defensiven und oft rein palliativen Charakter hatten, ergeben sich mit dem Konzept der Oligometastasierung heute auch für die Chirurgie neue Möglichkeiten [3, 4]. Welchen Stellenwert die Chirurgie im Reigen der genannten Therapeutika und Therapieverfahren einnehmen kann, wird in diesem Beitrag erläutert.

2. Das Konzept der Oligometastasierung

Ein Wegbereiter für das Konzept der Oligometastasierung findet sich bereits in der sogenannten Theorie des Seed and Soil, die der englische Arzt Stephan Paget 1889 aufstellte [27].

»Metastizing cells may seed specific organs as a function of the seeding tumor cell number and characteristics as well as the receptivity of the host organ.«

Sie vergleicht sich absiedelnde Tumorzellen mit dem Samen einer Pflanze, die ihrerseits für den metastasierenden Tumor steht. Die Zahl der sich absiedelnden Zellen, ihre Charakteristik und der „Boden“ – sprich Zielorgan oder Zielgewebe –, auf den sie treffen, entscheiden Paget zufolge über das Ausmaß der Metastasierung. Mit anderen Worten: Das Metastasierungspotenzial einer Tumorzelle hängt ab von ihren Wechselwirkungen (cross-talk) mit homöostatischen Faktoren, die das Tumorzellwachstum, das Überleben, die Angiogenese, die Invasion und die Metastasierung fördern [14].

Wenige Jahre später eroberte die Annahme des amerikanischen Chirurgen Halsted die chirurgische Welt. Sie besagt, dass die Ausbreitung einer Krebserkrankung „kontinuierlich“ erfolgt [20]:

»Cancer of the breast in spreading centrifugally preserves in the main continuity with the original growth, and before involving the viscera may become widely diffused along surface planes.«

Mit anderen Worten: Je radikaler der Primärtumor reseziert wird, desto geringer ist das Risiko einer Metastasierung. Tatsächlich gipfelten Halsted's Erkenntnisse in der Einführung der radikalen En-bloc-Chirurgie [19, 20]. Die radikale Mastektomie nach Halsted, die radikale Hysterektomie nach Wertheim-Meigs und die Rektumexstirpation nach Miles mit der jeweils standardmäßig vorzunehmenden systematischen Dissektion des regionären Lymphabflussgebietes (LAD): diese Verfahren bildeten die Blaupause für eine Vielzahl von Tumorentitäten und stellen das onkologische Operationsprinzip des 20. Jahrhunderts dar.

Neben dieser sogenannten „kontinuierlichen“ Theorie entwickelte sich die Überzeugung, dass Krebs eine systemische Erkrankung ist, Tumorzellen also von Anfang an mehr oder weniger ubiquitär auftreten können. Die radikale Intervention zur Therapie lokaler oder regionaler Tumormanifestationen könne deshalb das Überleben nicht wesentlich verlängern, so die Rationale der „systemischen“ Theorie. Durch diese Einsicht wurde das Halsted-Dogma mit seiner Supra-Radikalität aufgeweicht. Beim Mammakarzinom ist nicht mehr die Mastektomie State of the Art, sondern die brusterhaltende Operation (BET) mit Entfernung des markierten Wächter(Sentinel)-Lymphknotens anstelle der routinemäßig durchgeführten Axilladissektion. Dieses vermindert aggressive Vorgehen hat sich mittlerweile dank der Ergebnisse aus der LION-Studie auch in der Therapie des Ovarialkarzinoms etabliert, und es kann hier ebenfalls auf die standardmäßige paraaortale Lymphonodektomie (LNE) verzichtet werden [21].

Allerdings können sowohl die kontinuierliche als auch die systemische Theorie nicht erklären, was heute über Tumorprogression

¹ Dieser Beitrag entstand auf Grundlage eines Vortrags des Autors beim 21. Herrschinger Hämatologie-Onkologie-Symposium am 30. März 2019 in Herrsching am Ammersee.

aus klinischer Erfahrung und auf dem Boden molekulargenetischer Erkenntnisse bekannt ist: Tumoren sind nicht entweder nur lokal oder systemisch verbreitet. Es gibt offensichtlich auch ein sogenanntes intermediäres Stadium, in dem vereinzelte Metastasen in der Nachbarschaft zum Wirtsorgan vorliegen. Samuel Hellman und Ralph Weichselbaum prägten dafür im Jahr 1995 den Begriff „Oligometastasierung“. Die Oligometastasierung bezeichnet einen intermediären Zustand zwischen lokal beschränktem Tumorstadium und dem Vorliegen einer „echten“ polytop fernmetastasierten Erkrankung.

Bei bestimmten Tumoren sind Metastasen auf ein einziges oder eine begrenzte Anzahl von Organen beschränkt, wobei Tumorgröße und histologisches Grading Hauptgrundlage für das Tumorstaging sind und mit der Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Metastasen korrelieren. Eine klinisch signifikante Oligometastasierung kann für betroffene Patienten (trotz der Metastasierung) die Chance auf Kuration eröffnen. Nachgewiesenermaßen profitieren sie von einer gezielten Bekämpfung der (wenigen) Metastasen im Sinn eines verlängerten Überlebens [22, 39].

Etabliert ist dieses Therapiekonzept insbesondere bei Leber- und Lungenmetastasen des kolorektalen Karzinoms. Aber auch bei vielen anderen Tumorentitäten werden Metastasen erfolgreich und teilweise kurativ reseziert (Übersicht 1).

Übersicht 1. Die chirurgische Intervention bei Oligometastasierung ist etabliert bei

- Leber- und Lungenmetastasen kolorektaler Karzinome,
- Gastrointestinalen Stromatumoren (GIST),
- Lungenmetastasen von Weichteilsarkomen,
- Lebermetastasen und zur Debulking-OP bei neuroendokrinen Tumoren (NET),
- Hirnmetastasen nicht kleinzelliger Lungenkarzinome (NSCLC).

Motiviert durch Therapieerfolge bei diesen Entitäten wächst mittlerweile auch die Bedeutung der chirurgischen Resektion bei Oligometastasen nicht gastrointestinaler Tumoren, wie dem Nierenzellkarzinom, dem Mammakarzinom oder dem malignen Melanom. Exemplarisch werden im Folgenden die

Tabelle 1: Prognosefaktoren für GIST. Das Metastasierungsrisiko ist auch von der Lage des Tumors abhängig. Adaptiert nach [26].

Gruppe	Parameter		% -Anteil der Patienten mit progressiver Erkrankung Metastasierungsrisiko			
	Tumorgröße (cm)	Mitosen (pro 50 HPF)	Magen	Duodenum	Jejunum, Ileum	Rektum
1	≤2	≤5	0% kein	0% kein	0% kein	0% kein
2	>2 ≤5	≤5	1,9% sehr niedrig	8,3% niedrig	4,3% niedrig	8,5% niedrig
3a	>5 ≤10	≤5	3,6% niedrig	34% hoch	24% mäßig	57% hoch
3b	>10	≤5	12% mäßig	34% hoch	52% hoch	57% hoch
4	≤2	>5	0%	?	50%	54%
5	>2 ≤5	>5	16% mäßig	50% hoch	73% hoch	52% hoch
6a	>5 ≤10	>5	55% hoch	86% hoch	85% hoch	71% hoch
6b	>10	>5	86% hoch	86% hoch	90% hoch	71% hoch

Tumorentitäten GIST, Pankreaskarzinom und die Peritonealkarzinose infolge eines kolorektalen Karzinoms beschrieben, um Spannweite und Grenzen der Metastasen Chirurgie aufzuzeigen.

3. Fortgeschrittene Gastro-intestinale Stromatumoren (GIST)

Ein modellhaftes Beispiel für die Effektivität der Kombination von Chirurgie und Systemtherapie stellt die Therapie der fortgeschrittenen GIST dar [32]. Das Metastasierungsrisiko von GIST ist nicht nur von der Tumorgröße und von der mitotischen Aktivität, sondern auch vom Ort der Läsion abhängig (Tab. 1). Betroffene Patienten können weder durch alleinige Chirurgie noch durch die alleinige medikamentöse Therapie geheilt werden oder eine dauerhafte Remission erreichen. Durch die Kombination beider Modalitäten gelingt jedoch in vielen Fällen eine langfristige Tumorkontrolle (Übersicht 2).

Übersicht 2: Fortgeschrittene GIST – Kombination von Chirurgie und systemischer Therapie

- Zur Therapieplanung ist eine Mutationsanalyse unverzichtbar!
- Nach initial gutem Ansprechen auf Imatinib kommt es zu therapieresistenten Sekundärmutationen: Therapie durch Kombination von Chirurgie und Systemtherapie.
- Bei großen und ungünstig gelegenen GIST ist neoadjuvante Systemtherapie indiziert.
- In der metastasierten Situation können die Residualtumorsektion (bei generalisiertem Ansprechen) und die Resektion fokal progredienter Metastasen sinnvoll sein.

Aufgrund ihrer charakteristischen Tumorbiologie mit Mutationen in den Protoonkogenen c-KIT und PDGFR [26], die das Ansprechen auf beziehungsweise die Resistenz gegen Tyrosinkinase-Hemmer bedingen und unter Systemtherapie in einzelnen Tumoraläsionen neu (im Sinne von Sekundärmutationen) auftreten können, ergeben sich bei gastrointestinalen Stromatumoren folgende Ansätze für ein chirurgisches Vorgehen.

■ Bei großen Primärtumoren kann nach einem Downsizing durch neoadjuvante Chemotherapie eine organerhaltende, limitierte Operation ermöglicht werden [2].

■ Eine weitere Option ist die Resektion des Residualtumors oder einer Tumoraläsion, die nach oder unter laufender Systemtherapie weiter progredient ist: Sie kann die Entwicklung eines resistenten Tumorklons verhindern und so die Umstellung auf eine Zweit- oder Drittlinientherapie mit anderen TKIs (etwa Sunitinib oder Regorafenib) weiter hinauszögern [32].

Bei diffuser Metastasierung (abdominale Sarkomatose) verbleiben nur rein palliative Eingriffe mit dem Ziel, einen Ileus oder Blutungen zu vermeiden.

4. Metastasiertes Pankreaskarzinom (mPDCA)

Ganz anders sieht die Situation beim Pankreaskarzinom aus. Es ist derzeit die vierthäufigste Ursache krebsbedingter Mortalität in westlichen Industrieländern [33] und wird Vorhersagen zufolge innerhalb des nächsten Jahrzehnts die zweithäufigste Ursache werden [31]. Die Prognose des dukalen Karzinoms hat sich in den letzten Jahren nur unwesentlich verbessert: Mit einer globalen 5-Jahres-Überlebensrate von etwa 5% hat das dukale Pankreaskarzinom die schlech-

teste Prognose aller gastrointestinalen Malignome. Die Gründe dafür liegen in einem aggressiven lokalen Tumorwachstum mit hoher Tendenz zur Rezidivierung sowie einer ausgeprägten Neigung zur Frühmetastasierung. Nur 10%–20% der Patienten präsentieren sich bei Diagnosestellung mit noch lokal resektablen Tumoren. Bei diesen Patienten führt eine Resektion, gefolgt von adjuvanter Chemotherapie zu 5-Jahres-Überlebensraten von etwa 20% [24].

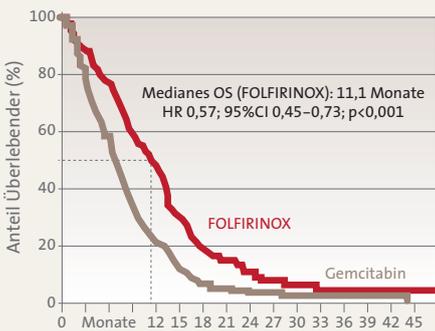


Abbildung 1: Gesamtüberleben nach (ausschließlich) medikamentöser Therapie des fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms mit Gemcitabin versus FOLFIRINOX. Adaptiert nach [7].

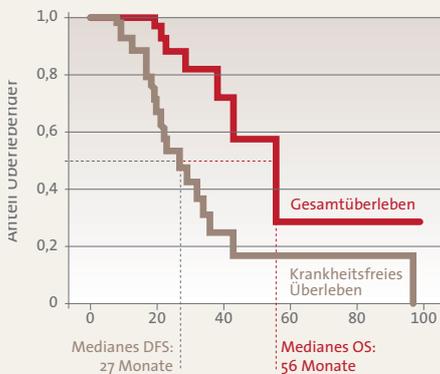


Abbildung 2: Pankreasresektion nach erfolgreicher neoadjuvanter Chemotherapie (pathologische Komplettremission der Metastasen). Auswirkungen auf Gesamtüberleben und krankheitsfreies Überleben. Adaptiert nach [15].

Eine deutliche Verbesserung in der Therapie des fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms hat die Einführung der 4-fach-Chemotherapie mit FOLFIRINOX gegenüber der Monotherapie mit Gemcitabin gebracht: In der Studie von Conroy wird ein medianes Gesamtüberleben von 11,1 Monaten berichtet: Das entspricht größenordnungsmäßig den Ergebnissen, die sich chirurgisch (und mit adjuvanter Chemotherapie) bei lokal resektablen Tumoren erreichen lassen (Abb. 1) [7].

Noch beeindruckender sind die Ergebnisse mit FOLFIRINOX in der adjuvanter Systemtherapie bei Patienten mit R0/R1-resezierten Pankreaskarzinomen: Das mediane krankheitsfreie Überleben verdoppelte sich in der FOLFIRINOX-Gruppe gegenüber der Gemcitabin-Gruppe auf 21,6 Monate. Das mediane Gesamtüberleben wurde von 35 Monaten (Gemcitabin) auf 54,4 Monate (FOLFIRINOX) verlängert [8]. Diese Ergebnisse der französischen Studie PRODIGE 24 haben die FOLFIRINOX-Therapie in der Adjuvanz nach R0/R1-Resektion zum neuen Standard werden lassen.

Eine Tumorresektion im metastasierten Stadium ist aufgrund der schlechten Ergebnisse in den aktuell gültigen nationalen und internationalen Leitlinien grundsätzlich nicht empfohlen. Die italienische Arbeitsgruppe um Butturini aus Verona ist aber der interessanten Frage nachgegangen, ob es eine kleine Gruppe von Patienten gibt, die dennoch von einer chirurgischen Resektion profitieren kann. In einer retrospektiven, aber sehr großen Studie wurden 535 Patienten mit einem Pankreaskarzinom im hepatisch-oligometastasierten Zustand analysiert [15]. Sie wurden im Sinne einer Induktionschemotherapie entweder mit FOLFIRINOX, Gemcitabin-Monotherapie oder Gemcitabin plus nab-Paclitaxel neoadjuvant behandelt. Bei 24 Patienten (4,5%) gelang die komplette Remission der Lebermetasen. Bei ihnen wurde der Pankreastumor reseziert, und zwar in 88% der Fälle im Sinn einer R0-Resektion. Diese Patienten erreichten ein medianes PFS

von 27 Monaten und ein errechnetes Gesamtüberleben von 56 Monaten (Abb. 2). Das bedeutete für diese hoch selektionierte Patientengruppe gegenüber der alleinigen Chemotherapie mit FOLFIRINOX mehr als eine Verdopplung des medianen PFS.

Ein weiteres, typisches Problem beim Pankreaskarzinom ist das bei Diagnosestellung meist bereits weit fortgeschrittene Tumorwachstum. In den meisten Fällen sind die Tumoren gar nicht oder nur fraglich R0-resezierbar [12, 16]. Durch eine neoadjuvante Systemtherapie kann die Resektabilität um etwa 30% erhöht werden. Allerdings ist das Ansprechen auf die Systemtherapie präoperativ nur bedingt evaluierbar.

So führt FOLFIRINOX nicht zu einer Reduktion des formalen Grades der Gefäßbeteiligung, was eben nicht mit einer möglichen R0-Resektion korreliert. Trotz moderner Bildgebung lassen sich posttherapeutische Fibrose und vitales Tumorgewebe nicht sicher voneinander unterscheiden. Schlussfolgerung: Alle Patienten, die unter neoadjuvanter Therapie keinen Progress zeigen, sollten operativ exploriert werden, um die Resektabilität des Tumors zu überprüfen [24].

Ähnlich wie bei den hämatologischen Erkrankungen wird auch bei soliden Tumoren der molekulargenetische Footprint immer wichtiger. Einen Ausblick, wie die Behandlung von Patienten mit Pankreaskarzinom in Zukunft individualisiert werden könnte, gibt eine Studie aus Australien.

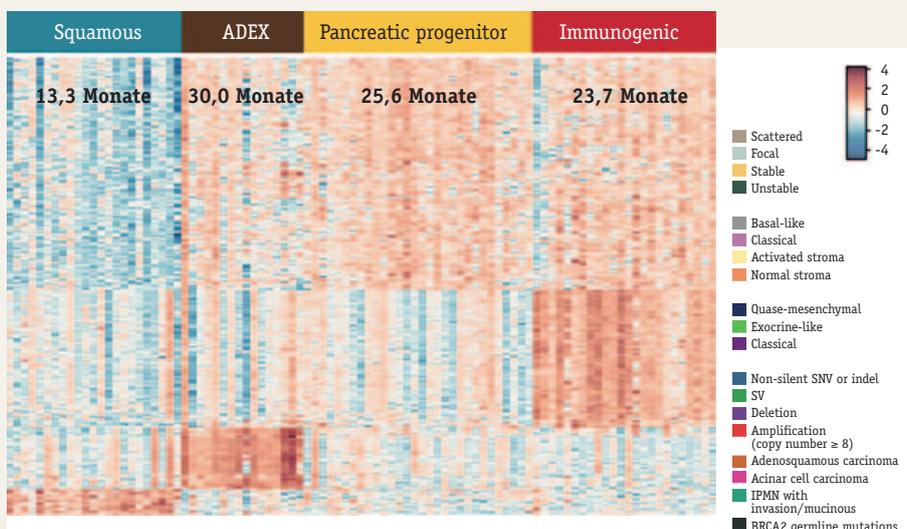


Abbildung 3: Die molekulargenetische Analyse des Tumorgenoms identifiziert vier molekulare Subtypen des Pankreaskarzinoms, die mit unterschiedlichen medianen Überlebenszeiten assoziiert sind. Adaptiert nach [1].

Bailey und Kollegen haben anhand von fast 500 Patienten das Pankreaskarzinom genetisch analysiert und konnten dabei vier molekulare Subtypen charakterisieren, die sich hinsichtlich biologischem Verhalten und Prognose voneinander unterscheiden [1]. Das Pankreaskarzinom mit diesen vier Subtypen als plurale Entität zu begreifen, kann die unterschiedliche Reaktion sowohl auf Chemotherapie als auch auf chirurgische Eingriffe erklären. Gleichzeitig bietet die Identifizierung dieser molekularen Subtypen die Chance, auch für das Pankreaskarzinom eine individualisierte Therapie zu entwickeln (Abb. 3).

Zusammengefasst empfehlen die internationalen und nationalen Leitlinien beim mPDCA prinzipiell keine Tumorresektion. Aktuelle Studien liefern allerdings Hinweise dafür, dass es möglicherweise Patienten mit Pankreaskarzinom im hepatisch oligometastasierten Stadium gibt, die von einer Tumor- und Metastasen-Resektion profitieren könnten [9, 24].

5. Peritonealkarzinose nach kolorektalem Karzinom

Ganz im Sinn des Oligometastasierungskonzepts haben sich Therapieoptionen und Prognose für Patienten mit Leber- und Lungenmetastasen respektive Lokalrezidiv eines kolorektalen Karzinoms deutlich gebessert. Die Therapieerfolge bei Peritonealkarzinose nach CRC sind dagegen weiterhin als deletär zu bezeichnen.

Für die Therapie von Leber- und Lungenmetastasen und auch für die Lokalrezidivtherapie existieren mehr oder weniger evidenzbasierte Algorithmen. Anders bei der Peritonealkarzinose: Sie ist mit Abstand mit der schlechtesten Prognose vergesellschaftet, Daten aus prospektiv randomisierten Studien liegen kaum vor.

Die in den letzten Jahren beim CRC zu verzeichnende Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens ist vornehmlich auf den Fortschritt bei der Therapie von Lebermetastasen zurückzuführen. Die Peritonealkarzinose wird in manchen Studien unter Lebermetastasen subsumiert oder stellt gar ein Ausschlusskriterium dar. Trotz aller Bemühungen versterben die meisten Patienten etwa 7 bis 12 Monate nach der Diagnose [6, 17, 23].



Abbildung 4: Vollständig von Tumorgewebe durchsetztes Omentum majus (großes Netz), auch als omental cake bezeichnet.

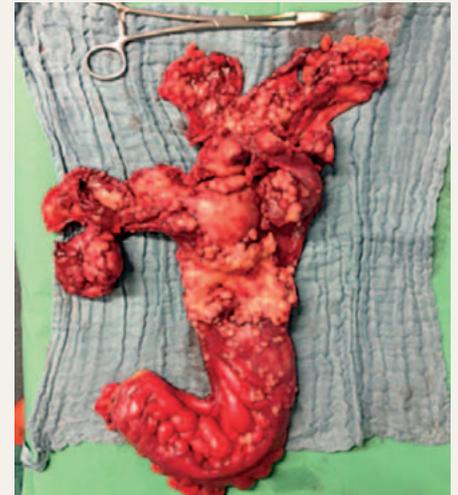


Abbildung 5: Aufgrund massiver Tumordinfiltration müssen häufig En-bloc-Resektionen durchgeführt werden, hier bestehend aus Rectosigmoid, Uterus, Adnexen und Douglasperitoneum.



Abbildung 6: Nach Abschluss der Zytoreduktion kann die intraperitoneale, hypertherme Chemoperfusion (HIPEC, meist mit Oxaliplatin) erfolgen. Sie dauert zwischen 60 und 90 Minuten bei 42 Grad Celsius.



Durch die Einführung moderner Chemotherapie-Tripletten wie FOLFOX/FOLFIRI mit und ohne Antikörpertherapie konnte das 5-Jahres-Überleben von etwa 7 Monaten auf 15–22 Monate verlängert werden [28]. Durch die Beobachtung, dass die wenigsten Patienten mit einer Peritonealkarzinose zusätzlich weitere Orte der Metastasierung aufweisen, entwickelte sich die Vorstellung von der Peritonealkarzinose als einer Kompartmenterkrankung. Darauf fußt das chirurgische Konzept einer optimalen Zytoreduktion mit dem Ziel einer makroskopischen Tumorfreiheit in der Bauchhöhle [13, 35]. Die eigentliche Resektion beginnt meist mit der Omentektomie des Omentum majus, das als sogenannter omental cake vollständig von Tumorzellen

durchsetzt sein kann (Abb. 4). Vergleichsweise häufig muss aufgrund massiver Tumordinfiltrationen eine En-bloc-Resektion erfolgen (Abb. 5).

Zum Abschluss des Eingriffes kann eine intraperitoneale hypertherme Chemoperfusion (HIPEC) erfolgen (Abb. 6). Diese vielstündigen Eingriffe erfordern eine geeignete Patientenselektion [18]. Dies vorausgesetzt können diese großen Operationen mit nicht erhöhter Mortalität und Morbidität sowie einer guten Lebensqualität durchgeführt werden [29].

In den randomisierten Studien von Verwaal [37, 38] und bestätigt von der Matched-pair-

Analyse von Elias [11] konnte durch die Kombination von Zytoreduktion und HIPEC beim metastasierten CRC eine deutliche Verlängerung des medianen Überlebens auf 63 Monate gezeigt werden (Abb. 7). Eine Vielzahl von Beobachtungsstudien unterstützt diese Ergebnisse [5, 10, 25, 35, 36].

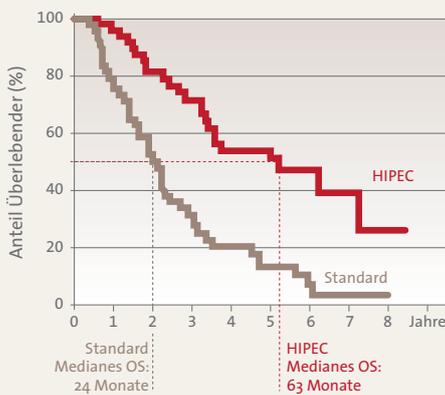


Abbildung 7: Effekte der kompletten Zytoreduktion mit und ohne HIPEC (mit Oxaliplatin) zur Therapie der Peritonealkarzinose nach kolorektalem Karzinom auf das Gesamtüberleben. Adaptiert nach [8].

Allerdings ist die Bedeutung der HIPEC aufgrund von Daten der randomisierten Studie PRODIGE 7 zuletzt wieder relativiert worden

[30]. Präsentiert bei der ASCO-Jahrestagung 2018, konnte die – mit einigen Mängeln behaftete und noch nicht endgültig publizierte – Studie gegenüber der optimalen Zytoreduktion keinen Vorteil einer zusätzlichen HIPEC mit Oxaliplatin belegen. Das mediane Überleben betrug in beiden Armen rund 41 Monate. Zumindest die Bedeutung der optimalen chirurgischen Zytoreduktion (ob mit oder ohne HIPEC) ist damit jedoch belegt, da die Überlebenszeit mit 41 Monaten [30] gegenüber der mit Chemotherapie allein erreichbaren (15,2 Monate [23]) deutlich verlängert ist. Ob die Rolle des HIPEC zukünftig in einer anderen prospektiv randomisierten Studie geprüft werden wird, erscheint fraglich. Zu komplex und aufwendig ist es angesichts der hohen Belastung der Patienten, ein vergleichbares Setting bezüglich Histologie, Ausmaß der Peritonealkarzinose, systemischer Chemotherapie mit und ohne HIPEC zu erreichen.

6. Fazit

Abschließend ist festzuhalten, dass sich in den letzten Jahren bei zahlreichen Tumor-

erkrankungen durch das Zusammenspiel zielgerichteter Systemtherapien, lokal ablativer Verfahren und verbesserter chirurgischer Strategien neue Optionen auch im Stadium der Oligometastasierung ergeben haben. Voraussetzung hierfür ist eine geeignete Selektion; denn es gilt, Patienten mit einer vergleichsweise wenig aggressiven Tumorbiologie zu identifizieren (Übersicht 3). Durch eine entsprechend personalisierte Therapieplanung ist im Einzelfall eine Kuration erreichbar [34].

Übersicht 3. Selektionskriterien für Resektionsoperationen bei Oligometastasierung:

- ◆ Weniger als 5 Metastasen,
- ◆ Befall nur eines Organs,
- ◆ Primarius ist entfernt oder entfernbare,
- ◆ Ansprechen auf eine präoperative Systemtherapie,
- ◆ krankheitsfreies Intervall von mehr als 12 Monaten,
- ◆ guter Allgemeinzustand und hohe Motivation des Patienten.

Literatur

1. Bailey P, Chang DK, Nones K, et al. (2016) Genomic analyses identify molecular subtypes of pancreatic cancer. *Nature*. 531(7592):47-52. doi:10.1038/nature16965.
2. Bauer H, Bruch HP (2011) Organisationsformen der Notfallmedizin aus Sicht der DGCH und des BDC. *Chirurg*. 82(4):326-333. doi:10.1007/s00104-010-2024-1.
3. Bruns CJ (2016) Expansion of the surgical spectrum through novel oncological therapies. *Chirurg*. 87(5):369-370. doi:10.1007/s00104-016-0195-0.
4. Bruns CJ (2018) Rolle der Viszeralchirurgie bei Oligometastasierung. *Chirurg*. July:1-2. doi:10.1007/s00104-018-0664-8.
5. Cao C, Yan TD, Black D, et al. (2009) A Systematic Review and Meta-Analysis of Cytoreductive Surgery with Perioperative Intraperitoneal Chemotherapy for Peritoneal Carcinomatosis of Colorectal Origin. *Ann Surg Oncol*. 16(8):2152-2165. doi:10.1245/s10434-009-0487-4.
6. Chu D (1988) Peritoneal Carcinomatosis in Nongynecologic Malignancy. *Cancer*. June:1-4.
7. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. (2011) FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 364(19):1817-1825. doi:10.1056/NEJMoa1011923.
8. Conroy T, Hammel P, Hebbar M, et al. (2018) FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *N Engl J Med*. 379(25):2395-2406. doi:10.1056/NEJMoa1809775.
9. Damanakis AI, Bruns C (2018) Oligometastasierung beim Pankreaskarzinom. *Chirurg*. July:1-6. doi:10.1007/s00104-018-0626-1.
10. Elias D, Gilly F, Boutitie F, et al. (2010) Peritoneal Colorectal Carcinomatosis Treated With Surgery and Perioperative Intraperitoneal Chemotherapy: Retrospective Analysis of 523 Patients From a Multicentric French Study. *Journal of Clinical Oncology*. 28(1):63-68. doi:10.1200/JCO.2009.23.9285.
11. Elias D, Lefevre JH, Chevalier J, et al. (2009) Complete Cytoreductive Surgery Plus Intraperitoneal Chemotherapy With Oxaliplatin for Peritoneal Carcinomatosis of Colorectal Origin. *Journal of Clinical Oncology*. 27(5):681-685. doi:10.1200/JCO.2008.19.7160.
12. Esposito J, Kleeff J, Bergmann F, et al. (2008) Most Pancreatic Cancer Resections are R1 Resections. *Ann Surg Oncol*. 15(6):1651-1660. doi:10.1245/s10434-008-9839-8.
13. Esquivel J, Sticca R, Sugarbaker P, et al. (2006) Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in the Management of Peritoneal Surface Malignancies of Colonic Origin: A Consensus Statement. *Ann Surg Oncol*. 14(1):128-133. doi:10.1245/s10434-006-9185-7.
14. Fidler IJ (2003) The pathogenesis of cancer metastasis: the "seed and soil" hypothesis revisited. *Nature Reviews Cancer*. 3(6):453-458. doi:10.1038/nrc1098.
15. Frigerio I, Regi P, Giardino A, et al. (2017) Downstaging in Stage IV Pancreatic Cancer: A New Population Eligible for Surgery? *Ann Surg Oncol*. May:1-7. doi:10.1245/s10434-017-5885-4.
16. Gillen S, Schuster T, Friess H, et al. (2011) Palliative resections versus palliative bypass procedures in pancreatic cancer – a systematic review. *AJS*.
17. Glehen O, Gilly FN (2000) Peritoneal Carcinomatosis from Non-Gynecologic Malignancies (EVOCAPE 1). *American Cancer Society*. January:1-6.
18. Glockzin G, Schlitt HJ, Piso P (2009) Peritoneal carcinomatosis: patients selection, perioperative complications and quality of life related to cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *World J Surg Oncol*. 7(1):5. doi:10.1186/1477-7819-7-5.
19. Halsted WS (1898) I. A Clinical and Histological Study of certain Adenocarcinoma of the Breast: and a Brief Consideration of the Supraclavicular Operation and of the Results of Operations for Cancer of the Breast from 1889 to 1898 at the Johns Hopkins Hospital. *Annals of Surgery*. 28(5):557-576.
20. Halsted WS (1907) I. The Results of Radical Operations for the Cure of Carcinoma of the Breast. *Annals of Surgery*. 46(1):1-19.
21. Harter P, Sehoul J, Lorusso D, et al. (2017) LION: Lymphadenectomy in ovarian neoplasms—A prospective randomized AGO study group led gynecologic cancer intergroup trial. *J Clin Oncol*. 35(15_suppl):5500-5500. doi:10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.5500.
22. Hellmann S, Weichselbaum RR (1995) Oligometastases. *J Clin Oncol*. 13(1):8-10.
23. Klavert YLB, Simkens LHJ, Lemmens VEPP, et al. (2012) Outcomes of colorectal cancer patients with peritoneal carcinomatosis treated with chemotherapy with and without targeted therapy (CAIRO). *European Journal of Surgical Oncology*. 38(7):617-623. doi:10.1016/j.ejso.2012.03.008.
24. Kleeff J, Stöb C, Yip V, et al. (2016) Resection for advanced pancreatic cancer following multimodal therapy. *Chirurg*. 87(5):406-412. doi:10.1007/s00104-016-0184-3.
25. Maggiori L, Elias D (2010) Curative treatment of colorectal peritoneal carcinomatosis: Current status and future trends. *European Journal of Surgical Oncology*. 36(7):599-603. doi:10.1016/j.ejso.2010.05.007.
26. Miettinen M, Lasota J (2006) Gastrointestinal stromal tumors: Pathology and prognosis at different sites. *Seminars in Diagnostic Pathology*. 23(2):70-83. doi:10.1053/j.semdp.2006.09.001.
27. Page S (1889) The distribution of secondary growths in cancer of the breast. *The Lancet*. September:1-3.
28. Pelz JO, Chua TC, Esquivel J, et al. (2010) Evaluation of Best Supportive Care and Systemic Chemotherapy as Treatment Stratified according to the retrospective Peritoneal Surface Disease Severity Score (PSDSS) for Peritoneal Carcinomatosis of Colorectal Origin. *BMC Cancer*. 10(1):689. doi:10.1186/1471-2407-10-689.
29. Pelz JOW, Germer CT (2013) Morbidity and mortality of hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion. *Chirurg*. 84(11):957-961. doi:10.1007/s00104-013-2513-0.
30. Quenet F, Elias D, Roca L, et al. (2018) A UNICANCER phase III trial of hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy (HIPEC) for colorectal peritoneal carcinomatosis (PC): PRODIGE 7. *J Clin Oncol* 36 (suppl; abstr LBA3503).
31. Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, et al. (2014) Projecting Cancer Incidence and Deaths to 2030: The Unexpected Burden of Thyroid, Liver, and Pancreas Cancers in the United States. *Cancer Research*. 74(11):2913-2921. doi:10.1158/0008-5472.CAN-14-0155.
32. Ronellenfitsch U, Henzler T, Menge F et al. (2016) Advanced gastrointestinal stromal tumors: What role does surgery currently play in multimodal concepts? *Chirurg*. 87(5):389-397. doi:10.1007/s00104-016-0180-7.
33. Siegel RL, Miller KD, Jemal A (2015) Cancer statistics, 2015. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 65(1):5-29. doi:10.3322/caac.21254.
34. Stippel D, Bruns C (2018) Die Rolle der Viszeralchirurgie bei Oligometastasierung nichtgastrointestinaler Tumoren. *Chirurg*. July:1-6. doi:10.1007/s00104-018-0647-9.
35. Sugarbaker PH (2011) Achieving Long-term Survival with Cytoreductive Surgery and Perioperative Chemotherapy to Peritoneal Surfaces for Metastatic Colon Cancer. *April*:1-5.
36. Turaga K, Levine E, Barone R, et al. (2013) Consensus Guidelines from The American Society of Peritoneal Surface Malignancies on Standardizing the Delivery of Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) in Colorectal Cancer Patients in the United States. *Ann Surg Oncol*. 21(5):1501-1505. doi:10.1245/s10434-013-3061-z.
37. Verwaal VJ, Bruin S, Boot H, et al. (2008) 8-Year Follow-up of Randomized Trial: Cytoreduction and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy Versus Systemic Chemotherapy in Patients with Peritoneal Carcinomatosis of Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol*. 15(9):2426-2432. doi:10.1245/s10434-008-9966-2.
38. Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E, et al. (2003) Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 21(20):3737-3743. doi:10.1200/JCO.2003.04.187.
39. Weichselbaum RR, Hellman S (2011) Oligometastases revisited. *Nat Rev Clin Oncol*. 8(6):378-82. doi:10.1038/nrclinonc.2011.44. Epub 2011 Mar 22.

Update zu Therapiestrategien beim Weichteilsarkom



Prof. Dr. med. Lars H. Lindner

Medizinische Klinik und Poliklinik III
des Klinikums der Universität München¹

Weichteilsarkome imponieren als schmerzlose Schwellung und werden häufig erst spät erkannt. Das individuelle Risiko für das Auftreten von Metastasen lässt sich über eine Nomogramm-basierte App (www.sarculator.com) berechnen. Bei Vorliegen entsprechender Risikofaktoren für das Auftreten von Fernmetastasen sollte dem Patienten eine (neo-)adjuvante Chemotherapie empfohlen werden. Die Kombination mit Hyperthermie bietet die Möglichkeit einer weiteren Prognoseverbesserung.

1. Einführung

Weichteilsarkome treten am häufigsten im Bereich der Extremitäten und des Körperstammes auf (55%), gefolgt vom viszeralen/retroperitonealen Raum (35%) und von der Kopf-Hals-Region (10%). Die Prognose ist abhängig von der Tumorgroße, der Tumorgraduierung, dem histologischen Subtyp und dem Alter des Patienten. Weitere relevante Faktoren sind der Bezug zur Faszie (epi- versus subfascial) und der Resektionsstatus (R0 versus R1/R2) sowie Multifokalität bei retroperitonealen Weichteilsarkomen. Die Graduierung erfolgt nach dem 3-stufigen französischen FNCLCC-System (Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer). Dabei werden die Grad-1-Sarkome als Low-grade-Sarkome bezeichnet während die Grad-2- und Grad-3-Sarkome als High-grade-Sarkome zusammengefasst werden.

Nach einer früheren Einteilung in sogenannte Hochrisiko-Weichteilsarkome (Grad 2–3, Tumordurchmesser >5 cm, tiefe Lage im Bezug zur oberflächlichen Faszie) liegt die 5-Jahres-Überlebensrate im Falle einer Extremitätenlokalisation bei etwa 50%–60% und bei retroperitonealer/viszeraler Lokalisation bei 10%–40%. Inzwischen liegen prognostische Nomogramme vor, die eine noch präzisere und vor allem patientenindividuelle

Beratung hinsichtlich des Risikos für das Auftreten von Fernmetastasen ermöglichen. Für den Alltag bewährt hat sich der sogenannte Sarculator der italienischen Sarkomgruppe, der als App frei verfügbar ist (www.sarculator.com). Hierbei werden für Patienten bei Vorliegen eines primären Extremitätensarkoms, eines primär retroperitonealen Sarkoms beziehungsweise des Rezidivs eines retroperitonealen Sarkoms das prognostizierte Gesamtüberleben, das krankheitsfreie Überleben und die Inzidenz von Metastasen angegeben.

2. Adjuvante Chemotherapie

Bislang konnte der mögliche Vorteil einer adjuvanten Chemotherapie beim Hochrisiko-Weichteilsarkom nicht durch eine einzelne prospektiv-randomisierte Studie gezeigt werden. Eine erste große Metaanalyse mit 1315 Patienten aus dem Jahr 1997 zeigte einen nicht signifikanten Anstieg des Gesamtüberlebens durch adjuvante Chemotherapie bei Sarkomen aller Lokalisationen um 4% ($p=0,12$) nach 10 Jahren; bei der Subgruppe der Extremitätensarkome ($n=886$ entsprechend 67%) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied von 7% ($p = 0,029$) [11].

Nach der Hinzunahme von vier weiteren randomisierten Studien und damit insgesamt 1953 Patienten zeigte sich für eine Kombination aus Doxorubicin und Ifosfamid ein statistisch signifikanter, jedoch nur geringer

Vorteil von 11% ($p=0,03$) bezüglich des Gesamtüberlebens [10].

Die retrospektive Analyse aus dem Register der französischen Sarkomgruppe mit insgesamt 1513 Patienten schließlich zeigte für Patienten mit Grad-3-Tumoren eine signifikante Verbesserung sowohl des metastasenfreien Überlebens (MFS) als auch des Gesamtüberlebens (OS) durch die adjuvante Chemotherapie: 5-Jahres-MFS: 58% versus 49%; $p=0,01$; 5-Jahres-OS: 58% versus 45%, $p=0,0002$. Dieser Überlebensvorteil fand sich nicht bei Patienten mit Grad-2-Tumoren [6].

Die zuletzt zur adjuvanten Chemotherapie veröffentlichte prospektiv randomisierte Studie von Woll et al. (EORTC-STBSG 62931) zeigte keinen Vorteil einer adjuvanten Chemotherapie, bestehend aus 5 Zyklen Doxorubicin und Ifosfamid, bezüglich der Endpunkte OS und rezidivfreies Überleben, jedoch ergaben sich Hinweise, dass Patienten mit Risikofaktoren (Grad 3, ≥ 10 cm, Extremitätenlokalisation) profitieren könnten [14]. Kritikpunkte an der Studie bestanden darin, dass weniger als die Hälfte der Patienten G3-Sarkome (56% \neq G3) und circa 6% der Patienten in der Referenzpathologie G1-Sarkome hatten.

Ein Überlebensvorteil nach adjuvanter Chemotherapie fand sich zudem in einer retrospektiven Analyse der beiden größten adjuvanten EORTC-Studien für Patienten nach marginaler Tumorresektion [8].

¹ Dieser Beitrag entstand auf Grundlage eines Vortrags des Autors beim 21. Herrschinger Hämatologie-Onkologie-Symposium am 30. März 2019 in Herrsching am Ammersee.

Vor dem Hintergrund der uneinheitlichen Datenlage zur Frage der adjuvanten Chemotherapie kommt der Nachanalyse der EORTC-STBSG-62931-Studie durch Pasquali et al. eine besondere Bedeutung zu. Werden die Patienten nach den Risikokriterien des Sarculator in eine Gruppe mit guter Prognose (10-Jahres-OS $\geq 60\%$) und eine Gruppe mit schlechter Prognose (10-Jahres-OS $< 60\%$) aufgeteilt, so zeigt sich ein signifikanter Überlebensvorteil für die Patienten mit schlechter Prognose nach adjuvanter Chemotherapie mit Doxorubicin und Ifosfamid. Für die Patienten mit guter Prognose hingegen war kein Überlebensvorteil durch eine adjuvante Chemotherapie zu sehen [9].

Die adjuvante Chemotherapie wird derzeit nicht als Standard empfohlen. Sie bleibt aber nach ausführlicher Aufklärung und sorgfältiger Risiko-Nutzen-Abwägung auf Basis der oben genannten Analysen eine mögliche Therapieoption [1].

3. Neoadjuvante Chemotherapie

Die neoadjuvante Chemotherapie beim Hochrisiko-Weichteilsarkom verfolgt die Ziele, den Primärtumor zum Zwecke einer Verbesserung der Operabilität zu verkleinern, das operative Ergebnis zu verbessern und eventuell vorhandene, radiologisch nicht erfasste Mikrometastasen zu behandeln. Durch die neoadjuvante Anthrazyklin-basierte Chemotherapie lassen sich, abhängig vom verwendeten Schema, Ansprechraten zwischen 20% und 34% erreichen.

Basierend auf den Daten einer randomisierten Phase-III-Studie, die verschiedene histologiespezifische Chemotherapien gegenüber der Kombination eines Anthrazyklins mit Ifosfamid in der neoadjuvanten Therapie von Hochrisiko-Weichteilsarkomen getestet hat, ist das Interesse an neoadjuvanter Chemotherapie deutlich gestiegen. Entgegen der Erwartung der Studieninitiatoren, die sich einen Vorteil für die Gabe von Trabectedin beim myxoiden Liposarkom, von Gemcitabin plus DTIC beim Leiomyosarkom, von HD-Ifosfamid beim Synovialsarkom, von Etoposid plus Ifosfamid beim malignen peripheren Nervenscheidentumor und Gemcitabin/Docetaxel beim undifferenzierten pleomorphen Weichteilsarkom versprochen, musste die Studie vorzeitig abgebrochen werden, und zwar aufgrund eines signifikanten Überlebensvor-

teils der Patienten im Kontrollarm, die Epirubicin und Ifosfamid erhalten hatten. So betrug das projizierte krankheitsfreie Überleben nach 46 Monaten 62% (95%CI 48–77) für Patienten mit Standardtherapie (Epirubicin und Ifosfamid) und 38% (95%CI 22–55) für Patienten mit histologiespezifischer Therapie ($p=0,004$). Lediglich für den Subtyp des myxoiden Leiomyosarkoms unter Therapie mit Trabectedin zeigte sich keine Unterlegenheit, sodass dieser Studienarm noch fortgeführt wird [2].

Der präoperativen, also neoadjuvanten Chemotherapie sollte aufgrund der vorliegenden Daten gegenüber der postoperativen Chemotherapie der Vorzug gegeben werden.

4. Hyperthermie

Klinische Hyperthermie bedeutet eine technische Energieankopplung an den Körper des Patienten zur möglichst selektiven Erwärmung von Tumorgewebe auf Temperaturen von 40–43°C. Die klinisch angewandten Hyperthermieverfahren unterscheiden sich nach der Technik und dem Ausbreitungsmuster der Tumorerkrankung.

Für die Behandlung von Weichteilsarkomen hat sich die nicht invasive Erwärmung durch Einstrahlung elektromagnetischer Wellen im Sinne einer regionalen Hyperthermie (RHT) bewährt. Sie wird aufgrund von chemo- und radiosensibilisierenden Eigenschaften ergänzend zu Standardtherapieverfahren, aber niemals allein eingesetzt [3]. Die RHT eignet sich für Tumoren des Beckens und Abdomens sowie für Stamm- oder Extremitätentumoren. Mithilfe von Antennen mit einem Frequenzbereich von 27 MHz bis etwa 120 MHz und ringförmiger Anordnung um den Patienten können selbst in der Tiefe des Körpers die gewünschten Temperaturen von 40–43°C erreicht werden (radiative Systeme).

Um einen möglichst verlustfreien Energieeintrag in den Körper zu gewährleisten, befindet sich zwischen den Antennen und der Körperoberfläche ein Wasserbolus. Die elektromagnetischen Wellen können durch getrennte Ansteuerung der einzelnen Antennen innerhalb des Zielgebiets fokussiert werden. Der Durchmesser des Fokus ist frequenzabhängig und beträgt bei 60 MHz etwa 10–15 cm, bei 100 MHz etwa 5–8 cm. Die RHT ist eine aufwendige Behandlungsform, die

Die Projekt- und Arbeitsgruppen des Tumorzentrums München

Endokrine Tumoren

Herr Prof. Dr. H. Fürst
heinrich.fuerst@martha-maria.de

Gastrointestinale Tumoren

Herr Prof. Dr. J. Werner
jens.werner@med.uni-muenchen.de

Hirntumoren

Herr Prof. Dr. J.-C. Tonn
joerg.christian.tonn@med.uni-muenchen.de

Knochentumoren / Weichteilsarkome

Herr Prof. Dr. L. Lindner
lars.lindner@med.uni-muenchen.de

Kopf-Hals-Malignome

Herr Dr. Dr. G. Mast
gerson.mast@med.uni-muenchen.de

Leukämien und MDS

Herr Prof. Dr. K. Spiekermann
karsten.spiekermann@med.uni-muenchen.de

Maligne Lymphome

Herr Prof. Dr. M. Dreyling
martin.dreyling@med.uni-muenchen.de

Maligne Melanome

Frau Prof. Dr. C. Berking
carola.berking@med.uni-muenchen.de

Maligne Ovarialtumoren

Herr Dr. A. Burges
alexander.burges@med.uni-muenchen.de

Mammakarzinome

Herr Dr. I. Bauerfeind
frauenklinik@klinikum-landshut.de

Multipl. Myelom

Herr Prof. Dr. Ch. Straka
christian.straka@lmu.de

Psycho-Onkologie

Frau Dr. D. Pouget-Schors
d.pouget-schors@lrz.tu-muenchen.de

Supportive Maßnahmen in der Hämatologie und Onkologie

Herr Prof. Dr. H. Ostermann
helmut.ostermann@med.uni-muenchen.de

Tumoren der Lunge und des Mediastinums

Herr Prof. Dr. R. M. Huber
pneumologie@med.uni-muenchen.de

Urogenitale Tumoren

Herr PD Dr. S. Tritschler
stefan.tritschler@med.uni-muenchen.de

Uterusmalignome

Frau Prof. Dr. J. Gallwas
julia.gallwas@med.uni-muenchen.de

AG Ernährung und Krebs

Herr Prof. Dr. H. Hauner,
hans.hauner@tum.de

AG Komplementärmedizin

Frau Prof. Dr. S. Combs
stephanie.combs@mri.tum.de

spezielle Kenntnisse und Ausbildung der ärztlichen und technischen Mitarbeiter voraussetzt. Insbesondere kommt der Temperaturüberwachung eine zentrale Rolle zu. So erfolgt die Temperaturmessung möglichst über in den Tumor eingebrachte Temperatursonden (CT- oder Sonografie-gesteuert) oder bei Beckentumoren näherungsweise über Sonden in Rektum, Blase oder Vagina. Durch die zusätzliche Kontrolle der Hauttemperatur im Bereich des Applikators und der Möglichkeit der Kühlung durch das Boluswasser werden oberflächliche Verbrennungen vermieden.

Durch die Entwicklung von Hyperthermie-Systemen mit integrierter MRT-Bildgebung (Hybridsystem) zur nicht invasiven Temperaturmessung ist inzwischen in einigen Fällen eine MRT-basierte Thermografie möglich (Abb. 1). Einschränkungen dieses Verfahrens bestehen aber noch vor allem durch Perfusions- und Bewegungsartefakte insbesondere im Abdominalbereich. Neben den Lagerungsproblemen im Wasserbolus, der den Patienten umgibt, können vor allem lokale Missempfindungen durch die Einstrahlung der Radiowellen entstehen. Diese können durch eine sorgfältige Behandlungsplanung mit Positionsänderungen des Patienten sowie Änderung der Energieeinstrahlparameter meist verhindert werden.

Bei adäquater Vorgehensweise ist die klinische Durchführung der regionalen Hyperthermie eine risikoarme und gut verträgliche Therapie.

5. Neoadjuvante Chemotherapie und Hyperthermie beim Hochrisiko-Weichteilsarkom

Bei der Therapie des lokalisierten Hochrisiko-Weichteilsarkoms hat sich, in Kombination mit einer Chemotherapie in Neoadjuvanz und Adjuvanz, basierend auf Anthrazyklinen und Ifosfamid, die regionale Hyperthermie (RHT) als ergänzende Behandlungsstrategie bewährt und Einzug in die aktuellen ESMO-Leitlinien gefunden [1].

Im Rahmen einer prospektiven EORTC-Phase-III-Studie mit 341 Patienten zeigte sich durch die Hinzunahme der RHT zur neoadjuvanten und adjuvanten Chemotherapie, bestehend aus Ifosfamid, Doxorubicin und Etoposid, eine signifikante Verbesserung des lokalen progressionsfreien Überlebens, des krank-

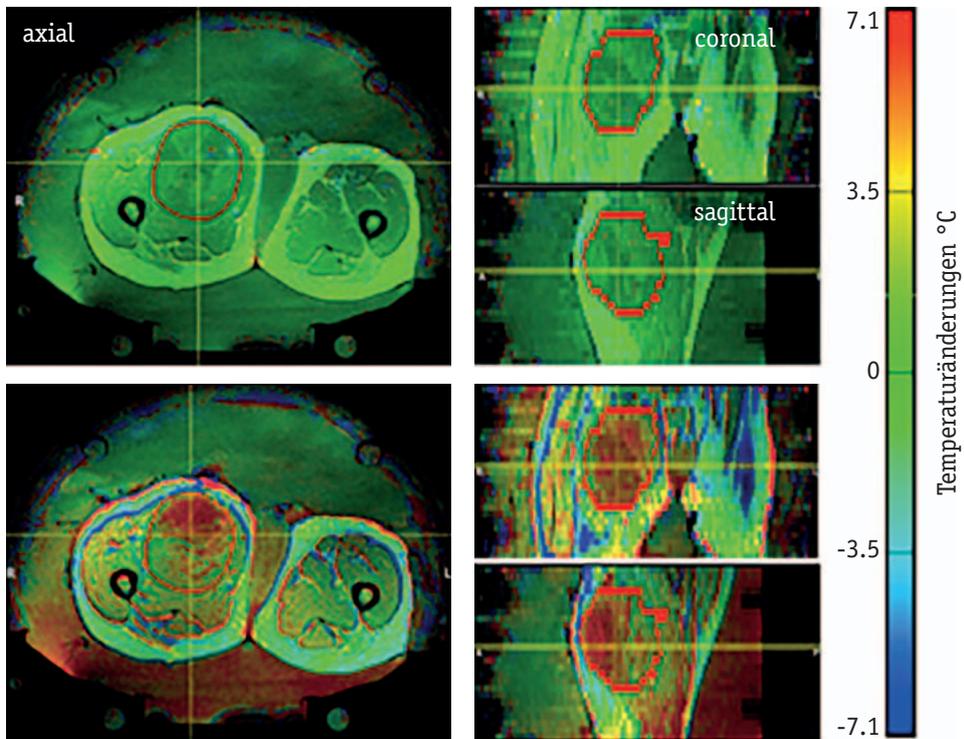


Abbildung 1. MRT-Hyperthermie-Hybridsystem (oben). Unten: Nicht invasive Thermometrie beim Weichteilsarkom der Extremitäten. Mit freundlicher Genehmigung der Dr. Sennewald Medizintechnik GmbH, München.

heitsfreien Überlebens sowie eine Verdoppelung des Therapieansprechens [4]. Nach einer Beobachtungszeit von 9 Jahren war auch das Gesamtüberleben für die mit zusätzlicher RHT behandelten Patienten signifikant verlängert: HR 0,74; 95%CI 0,55–0,99; p=0,047 [5].

Es handelt sich bei dieser Studie um die bisher einzige prospektiv randomisierte Studie, welche die neoadjuvante und adjuvante Che-

motherapie beim retroperitonealen STS prüfte. Die Studie untersuchte eine Chemotherapie bestehend aus 4 präoperativen Zyklen Etoposid, Ifosfamid, Doxorubicin (EIA) in 3-wöchigem Abstand, entweder mit oder ohne RHT. Gefolgt war die neoadjuvante Therapie von einer Lokalthherapie in Form einer Operation und, falls möglich, Bestrahlung. Es schloss sich eine adjuvante Therapie, bestehend aus 4 Zyklen EIA mit oder ohne RHT an. Insgesamt wurden 341 Patienten entwe-

Weichteilsarkom

der in den Hyperthermie-Arm oder den alleinigen Chemotherapie-Arm (1:1) randomisiert. Einschlusskriterium war das Vorliegen eines Hochrisiko-STS oder dessen Rezidivs. Beachtenswert ist die große Anzahl an Patienten mit retroperitonealen oder intraabdominellen STS (n=192) in der Studie. Bezüglich des primären Endpunkts (lokales progressionsfreies Überleben) zeigte sich ein für den RHT-Arm signifikant (p=0,003) besseres Ergebnis unabhängig von der Lokalisation. Bei Nicht-Extremitätsarkomen (intraabdominell, retroperitoneal) lag das lokale progressionsfreie Überleben nach 2 Jahren bei 64% beziehungsweise nach 4 Jahren bei 53%.

Am Klinikum der Universität München wird die Therapie des Hochrisiko-Weichteilsarkoms derzeit analog der oben beschriebenen Studie durchgeführt. Lediglich die Chemotherapie wurde modifiziert. Auf die Anwendung von Etoposid wird aufgrund hoher hämatologischer Toxizität, des fehlenden Stellenwerts in der Therapie von Weichteilsarkomen außerhalb der Hyperthermie und aufgrund des Risikos einer therapieassoziierten AML verzichtet. Stattdessen wird auf eine Kombination aus Doxorubicin und Ifosfamid gesetzt. Eine retrospektive Analyse an insgesamt 65 Patienten zeigte keinen negativen Einfluss auf die Effizienz der Therapie durch das Weglassen von Etoposid [12].

Bei Vorliegen eines Hochrisiko-Weichteilsarkoms sollten multimodale Therapiestrategien unter Einbeziehung einer perioperativen Chemotherapie, Strahlentherapie und Hyperthermie zusätzlich zur Tumoresektion in Erwägung gezogen werden.

6. Metastasierte Situation

In der metastasierten Situation mit palliativer Therapieintention hat sich eine praxisrelevante Veränderung ergeben. So wurde der seit Oktober 2016 für die Kombination mit Doxorubicin in dieser Situation vorläufig zugelassene PDGFR-alpha-Antikörper Olaratumab aufgrund einer negativen Phase-III-Studie vor wenigen Wochen wieder vom Markt genommen. Damit ist die Monotherapie mit Doxorubicin weiterhin als Standard anzusehen. Eine Kombinationstherapie bestehend aus Doxorubicin und hochdosiertem Ifosfamid hatte lediglich einen Vorteil im progressionsfreien, nicht aber im Gesamtüberleben gezeigt [7]. Die Kombination aus

Doxorubicin und Ifosfamid, gegebenenfalls auch DTIC, ist hingegen bei hohem Therapiedruck sowie kurativer Therapieintention bei geplanter vollständiger Metastasektomie zu bevorzugen.

Die Kombination von Gemcitabin und Docetaxel ist der Monotherapie mit Doxorubicin nicht überlegen und zudem mit einer deutlich erhöhten Toxizität vergesellschaftet [13]. In der Zweitlinie bietet diese Kombinationstherapie bei aggressiven Verläufen hingegen eine wichtige Therapieoption. Als zugelassene Therapieoptionen für die Zweitlinientherapie stehen Trabectedin, Pazopanib für die Nicht-Liposarkome beziehungsweise Eribulin für Liposarkome zur Verfügung. Das orale Oxazaphosphorin Trofosfamid bietet bei älteren Patienten, die für eine Anthrazyklin-Therapie nicht qualifizieren, eine Alternative.

Der seit Oktober 2016 vorläufig für die Kombination mit Doxorubicin in der metastasierten Situation zugelassene PDGFR-alpha-Antikörper Olaratumab ist wegen negativer Studienergebnisse kürzlich vom Markt genommen worden. Die Monotherapie mit Doxorubicin bleibt Standard. Bei hohem Therapiedruck und kurativer Therapieintention (geplante vollständige Metastasektomie) ist die Kombination aus Doxorubicin und Ifosfamid beziehungsweise Doxorubicin und DTIC beim Leiomyosarkom zu bevorzugen.

7. Empfehlungen für die Praxis

- Bei Verdacht auf das Vorliegen eines Weichteilsarkoms ist der erste Schritt die Bildgebung, gefolgt von der Biopsie zur möglichen Planung einer multimodalen Therapie.
- Die Therapiestrategie sollte ausschließlich an einem für die Therapie von Sarkomen spezialisierten Zentrum durch ein interdisziplinäres Tumorboard festgelegt werden.
- Bei Vorliegen eines Hochrisiko-Weichteilsarkoms sollten multimodale Therapiestrategien unter Einbeziehung einer perioperativen Chemotherapie, Strahlentherapie und Hyperthermie zusätzlich zur Tumoresektion in Erwägung gezogen werden.
- Der präoperativen Chemotherapie sollte aufgrund der vorliegenden Daten gegenüber der postoperativen Chemotherapie der Vorzug gegeben werden.
- Das patientenindividuelle Risiko für das Auftreten von Metastasen lässt sich über die Anwendung von Nomogrammen (Sarculator App, <http://www.sarculator.com>) relativ präzise abschätzen.
- Auch im Rezidiv sollten Patienten dem Sarkomzentrum vorgestellt werden, um multimodale Therapiekonzepte evaluieren zu können.

Literatur

1. Casali PG, et al. (2018) Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 29(Supplement_4): p. iv268-iv269.
2. Gronchi A, et al. (2017) Histotype-tailored neoadjuvant chemotherapy versus standard chemotherapy in patients with high-risk soft-tissue sarcomas (ISG-STS 1001): an international, open-label, randomised, controlled, phase 3, multicentre trial. *Lancet Oncol.* 18(6): p. 812-822.
3. Issels RD, (2008) Hyperthermia adds to chemotherapy. *Eur J Cancer.* 44(17): p. 2546-54.
4. Issels RD, et al. (2010) Neo-adjuvant chemotherapy alone or with regional hyperthermia for localised high-risk soft-tissue sarcoma: a randomised phase 3 multicentre study. *Lancet Oncol.* 11(6): p. 561-70.
5. Issels RD, et al. (2018) Effect of Neoadjuvant Chemotherapy Plus Regional Hyperthermia on Long-term Outcomes Among Patients With Localized High-Risk Soft Tissue Sarcoma: The EORTC 62961-ESHO 95 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 4(4): p. 483-492.
6. Italiano A, et al. (2010) Effect of adjuvant chemotherapy on survival in FNCLCC grade 3 soft tissue sarcomas: a multivariate analysis of the French Sarcoma Group Database. *Ann Oncol.* 21(12): p. 2436-41.
7. Judson I, et al. (2014) Doxorubicin alone versus intensified doxorubicin plus ifosfamide for first-line treatment of advanced or metastatic soft-tissue sarcoma: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 15(4): p. 415-23.
8. Le Cesne A, et al. (2014) Doxorubicin-based adjuvant chemotherapy in soft tissue sarcoma: pooled analysis of two STBSG-EORTC phase III clinical trials. *Ann Oncol.*
9. Pasquali S, et al. (2019) The impact of chemotherapy on survival of patients with extremity and trunk wall soft tissue sarcoma: revisiting the results of the EORTC-STBSG 62931 randomised trial. *Eur J Cancer.* 109: p. 51-60.
10. Pervaiz N, et al. (2008) A systematic meta-analysis of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma. *Cancer.* 113(3): p. 573-81.
11. Sarcoma Meta-analysis Collaboration (1997) Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft-tissue sarcoma of adults: meta-analysis of individual data. *Sarcoma Meta-analysis Collaboration. Lancet.* 350(9092): p. 1647-54.
12. Schuebbe G, et al. (2016) Effect of regional hyperthermia (RHT) in combination with neo-adjuvant chemotherapy for treatment of locally advanced high-risk soft-tissue sarcoma (HRSTS) is not dependent on etoposide. Abstract ID 0414, *Oncol Res Treat* 39(suppl 1): VII-191, 2016.
13. Seddon B, et al. (2017) Gemcitabine and docetaxel versus doxorubicin as first-line treatment in previously untreated advanced unresectable or metastatic soft-tissue sarcomas (GeDDiS): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol.*
14. Woll PJ, et al. (2012) Adjuvant chemotherapy with doxorubicin, ifosfamide, and lenograstim for resected soft-tissue sarcoma (EORTC 62931): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 13(10): p. 1045-54.

Praxisrelevante Entwicklungen zur Therapie des Mammakarzinoms



Dr. med. Sabine Anthuber

Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe,
Klinikum Starnberg¹

Die Therapie des Mammakarzinoms besteht im Wesentlichen nach wie vor aus der Kombination von Operation, Strahlen- und Systemtherapie. Allerdings haben sich Reihenfolge und Intensität der Interventionen verändert. Junge Patientinnen haben das Recht auf Beratung und die Durchführung fertiprotektiver Maßnahmen. Bei vermuteter genetischer Variante eines Mammakarzinoms sind genetische Beratung und Testung erforderlich.

1. Einführung

Brustkrebs ist die häufigste Krebserkrankung der Frau. Eine von acht Frauen erkrankt im Laufe ihres Lebens, drei von zehn Brustkrebs-Patientinnen sind bei Diagnosestellung jünger als 55 Jahre. Mit Einführung eines flächendeckenden Mammografie-Screeningprogramms in Deutschland hat die Erkrankungsrate seit ungefähr 2005 zunächst zugenommen, um dann seit 2010 langsam zu sinken.

Heutzutage werden zwei Drittel der Mammakarzinome in einem lokal frühen T1-Tumorstadium entdeckt [12]. Die Zahl der Mammakarzinom-bedingten Sterbefälle sinkt seit einigen Jahren. Über 80% aller Patientinnen leben 5 Jahre nach Diagnosestellung noch.

Die Therapie des Mammakarzinoms besteht aus der Kombination von Operation, Strahlen- und Systemtherapie. Die Reihenfolge und die Intensität der Interventionen haben sich in der Vergangenheit geändert. Neue Entwicklungen und Therapiekonzepte sowie die interdisziplinäre Betreuung in zertifizierten Brustzentren verbessern Heilungs- und Langzeitüberlebenschancen unserer Patientinnen. Patientenorientierte und individualisierte Therapien werden heute gefordert. Wann können Therapien deeskaliert, wann müssen sie zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens oder des Gesamtüberlebens eskaliert und intensiviert werden?

2. Einteilung der Mammakarzinome

Das Mammakarzinom ist eine heterogene Erkrankung und die Therapieempfehlungen orientieren sich heute überwiegend an der Biologie des Tumors. Luminal-A-Mammakarzinome exprimieren Östrogen- und Progesteronrezeptoren, der Proliferationsindex Ki-67 ist <14%. Luminal-B-Tumoren exprimieren ebenfalls Östrogen- und Progesteronrezeptoren, der Proliferationsindex Ki-67 ist >14%.

Die dritte Gruppe umfasst die HER2-überexprimierenden Tumoren. Diese sind deutlich aggressiver als Luminal-A- und -B-Tumoren. Tripelnegative Mammakarzinome (TNBC) als vierte Gruppe exprimieren weder HER2- noch Hormonrezeptoren und sind deshalb weder für eine endokrine noch für eine Anti-HER2-Therapie geeignet [3].

3. Neoadjuvante Therapie und pathologische Komplettremission (pCR)

Wird aufgrund der Tumorbiologie die Indikation zur Chemotherapie gestellt, sollte diese vor Operation und Strahlentherapie erfolgen. Die Vorteile liegen in der Beurteilung des Therapieansprechens, der Verkleinerung von primär inoperablen zu operablen Tumoren und in der Beurteilung der pathologischen Remission nach der Operation.

Von Minckwitz belegte 2012 den Stellenwert der pathologischen Komplettremission (pCR) je nach biologischem Tumorsubtyp [10]. Bei Patientinnen mit tripelnegativen und solchen mit HER2-positiven (und gleichzeitig Hormonrezeptor-negativen) Tumoren wurde das progressionsfreie Überleben dann maximal verlängert, wenn es gelang, eine pathologische Komplettremission zu erreichen.

Dieser Zusammenhang zwischen pCR und Überlebenszeit wurde 2018 in einer US-amerikanischen Metaanalyse an etwa 27 000 Patientinnen mit frühen Mammakarzinomen bestätigt [7]. Für alle Karzinome betrug die 5-Jahres-Rezidivfreiheit bei Vorliegen einer pCR 88% gegenüber 67% bei non-pCR. Den größten Unterschied im rezidivfreien Überleben wiesen die Patientinnen mit einem TNBC auf: 90% bei pCR versus 57% bei non-pCR. Dementsprechend gilt eine pCR als ein prognostischer Marker.

Ist eine Chemotherapie indiziert, stellt dies die Therapeuten auch vor logistische Herausforderungen. Neben der Koordination der Systemtherapie, präinterventioneller Anlage eines intravenösen Portsystems und möglicher Zusatzuntersuchungen der Brust – wie zum Beispiel MRT sowie radiologischen Kontrollen des Therapieansprechens – sind Staginguntersuchungen zum Ausschluss einer Fernmetastasierung sowie Beratungen zu Fertiprotektion und Genetik erforderlich. Diese Beratungen sollten bereits vor dem Beginn einer Systemtherapie durchgeführt werden.

¹ Dieser Beitrag entstand auf Grundlage eines Vortrags der Autorin beim 21. Herrschinger Hämatologie-Symposium am 30. März 2019 in Herrsching am Ammersee.

Mammakarzinom

4. Fertiprotektion vor der onkologischen Therapie

Jede Patientin im fertilen Alter mit nicht abgeschlossener Familienplanung muss über die Möglichkeiten reproduktiv erhaltender Maßnahmen aufgeklärt und beraten werden, wenn eine ovarotoxische Systemtherapie durchgeführt werden soll. Die Deutsche Krebsgesellschaft hat dazu eine Standardvorgehensweise erstellt. Jede fertile Patientin muss entsprechend dieser Richtlinie beraten werden, die Beratung ist schriftlich zu dokumentieren [2].

Die Kryokonservierung von Ovargewebe, unbefruchteter oder – bei bestehender Partnerschaft – befruchteter Eizellen sowie die Ovarsuppression mittels GnRH-Analoga stehen prinzipiell zur Verfügung. Entsprechende Maßnahmen müssen vor Beginn der onkologischen Therapie in die Wege geleitet werden. Das Ovargewebe wird während einer Laparoskopie entnommen und an die Universität Bonn zur Lagerung geschickt.

Die Entnahme von Eizellen bedarf der vorherigen ovariellen Stimulation und Abpunktion möglichst vieler Zellen in einem reproduktionsmedizinischen Zentrum. Die enge Kooperation mit nahegelegenen reproduktionsmedizinischen Zentren ist daher wichtig. Kontaktadressen finden sich über das Netzwerk Fertiprotekt [11].

Die Ovarsuppression mittels GnRH-Analoga wurde als möglicher Risikofaktor für eine mögliche Verkürzung des progressionsfreien Überlebens oder des Gesamtüberlebens immer wieder kontrovers diskutiert. Eine Reviewanalyse aus dem Jahre 2018 zeigt den reproduktiven Benefit, den Patientinnen durch den Einsatz von GnRH-Analoga hatten. 873 Patientinnen aus fünf Studien waren eingeschlossen. Die Rate eines prämaternen Ovarialversagens durch die Systemtherapie lag in der GnRHa-Gruppe bei 14,1% versus 30,9% in der Kontrollgruppe. 10,3% der Patientinnen mit GnRHa hatten nach Therapieende wenigstens 1 Schwangerschaft, in der Kontrollgruppe nur 5,5%. Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied im krankheitsfreien Überleben oder im Gesamtüberleben [5].

5. Therapiekonzepte

5.1 Frühes HER2-positives Mammakarzinom

Liegt ein HER2-überexprimierender Tumor vor, ist die Indikation zur Chemotherapie gegeben. Ausnahmen stellen kleine nodal-negative Tumoren <5 mm dar. Zwischen 5 und 10 mm Tumorgöße ist der Benefit nicht klar belegt. Die Systemtherapie muss hier individuell mit der Patientin besprochen werden. Die Patientin erhält eine Anthrazyklin- und Taxan-basierte Chemotherapie über eine Therapiedauer von 18 Wochen und synchron zur Taxangabe den gegen HER2 gerichteten Antikörper Trastuzumab. Dieser wird für insgesamt 12 Monate gegeben [1].

Pertuzumab, ein weiterer gegen HER2 gerichteter Antikörper, wird in Kombination mit Trastuzumab als duale Blockade eingesetzt und ist sowohl in der Neoadjuvanz als auch in der Adjuvanz zugelassen. Die Studie APHINITY belegte vor allem in den Subgruppen der Patientinnen mit

- a. nodalpositiven oder
- b. Hormonrezeptor-negativen und HER2-positiven Tumoren

ein um 23% respektive 24% signifikant geringeres Risiko für Rückfall oder Tod in diesen Subgruppen, wenn die duale Blockade zum Einsatz kommt [9]. Die Hinzunahme von Pertuzumab wird deshalb bei diesen mit einem höheren Rückfallrisiko verbundenen Risikofaktoren auch von der AGO empfohlen [1].

5.2 Fortgeschrittenes/metastasiertes HER2-positives Mammakarzinom

In der metastasierten Situation wird bei Versagen oder Nichtansprechen des Antikörpers Trastuzumab das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat T-DM1 (Trastuzumab Emtansin) erfolgreich eingesetzt. In der Studie KATHERINE, deren Ergebnisse 2018 präsentiert wurden, erhielten Patientinnen, die nach neoadjuvanter Chemotherapie keine pathologische Komplettremission erreicht hatten, entweder T-DM1 oder die Standardtherapie Trastuzumab mit oder ohne Pertuzumab. Nach 36 Monaten zeigte sich in der T-DM1-Gruppe eine Halbierung des relativen Risikos für ein invasives Rezidiv. Das Risiko für eine Fernmetastasierung verringerte sich ebenfalls:

89,7% versus 83%. Auch das Mortalitätsrisiko sank in der T-DM1-Gruppe, allerdings nur im statistisch nicht signifikanten Ausmaß [8].

Aufgrund dieser Daten sollte allen Patientinnen mit HER2-positiven Tumoren und non-pCR nach neoadjuvanter Therapie die Fortführung der postneoadjuvanter Therapie mit T-DM1 nicht vorenthalten werden. Anträge zur Kostenübernahme der Therapie können an die Kostenträger gestellt werden. Wird nach der neoadjuvanter Therapie eine pathologische Komplettremission erreicht, bleibt es bei der Applikation von Trastuzumab mit oder ohne Pertuzumab für die Dauer von insgesamt 12 Monaten.

5.3 Das tripelnegative Mammakarzinom (TNBC) und die genetische Beratung

Die Standardtherapie des TNBC besteht in einer Anthrazyklin- und Taxan-haltigen neoadjuvanter Therapie in Kombination mit einem Platinsalz. Etwa 30% der Patientinnen mit TNBC haben eine BRCA-Mutation. Bei jeder Patientin wird während der initialen Beratung die Checkliste der Deutschen Krebsgesellschaft zur Erfassung einer möglichen erblichen Brust- und/oder Eierstockkrebskrankung abgearbeitet. Wird ein Score ≥ 3 ermittelt, erhält die Patientin die Möglichkeit zur Risikoberatung und Testung in einer spezialisierten genetischen Sprechstunde.

In die Checkliste aufgenommen wurde mit einer Mutationsnachweisrate <10% das TNBC unterhalb des 60. Lebensjahres. Eine Testung kann in solchen Fällen erfolgen. Die Konsequenz ist bei Vorliegen einer BRCA-Mutation der Einsatz des PARP-Inhibitors Olaparib, der in der Phase-III-Studie OlympiAD getestet wurde [6]. Auf Grundlage der Ergebnisse hat Olaparib Mitte April 2019 die Zulassung für die Therapie des BRCA1/2-positiven und Anthrazyklin-/Taxan-vorbehandelten (auch neoadjuvanter), lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinoms als Monotherapie erhalten.

Patientinnen mit TNBC und non-pCR nach neoadjuvanter Therapie können analog der Create-X-Studie mit 8 Zyklen Capecitabin postneoadjuvanter behandelt werden. Die Daten dieser 2017 publizierten Studie mit 910 Patientinnen belegen einen Überlebensbenefit durch die Hinzunahme von Capecitabin, und zwar von 6,6% bei allen Patien-



tinnen und 8,5% bei der Untergruppe der TNBC-Patientinnen [13]. Dementsprechend muss die Patientin darüber aufgeklärt und ihr bei non-pCR dieses Regime angeboten werden.

Der Nachweis einer BRCA-Mutation in Folge einer genetischen Beratung und Testung hat auch Konsequenzen für die Wahl des Operationsverfahrens. Zur Risikoreduktion kann der Patientin die haut- und nippelsparende Mastektomie (SSM/NSM) mit simultanem Wiederaufbau gleichzeitig auf der gesunden und der betroffenen Seite angeboten werden, wenn es unter onkologischen Gesichtspunkten möglich ist.

5.4 Operation nach systemischer Therapie

Hat die Patientin eine neoadjuvante Therapie erhalten, kann die Resektion des Tumors nach entsprechender bildgebender Diagnostik in neuen Grenzen vorgenommen beziehungsweise das zuvor clipmarkierte Tumoreal entfernt werden. Dies wird als sicher eingestuft und trägt zur Verbesserung kosmetisch günstiger und brusterhaltender Operationen bei.

Die Radikalität der Axilladisektion geht immer weiter zurück. Bei klinisch und sonografisch unauffälligem Nodalstatus ist die Sentinel-Lymphonodektomie nach neoadjuvanter Systemtherapie Standard. Die axilläre Lymphonodektomie wird letztendlich nur noch bei prä- und posttherapeutisch positivem Lymphknotenstatus und posttherapeutisch neu aufgetretenem positiven Nodalstatus empfohlen. Die Konsequenz daraus ist eine intensiviertere Bestrahlung der Lymphabflusswege oder eine Erweiterung der postneoadjuvanten Systemtherapie.

5.5 Hormonrezeptor-positives, HER2-negatives Mammakarzinom

Standardtherapie für das frühe Hormonrezeptor-positive, HER2-negative Mammakarzinom ist die Operation, gefolgt von Radiotherapie und endokriner Systemtherapie über mindestens 5 Jahre. In der Prämenopause ist dies Tamoxifen, bei unter 35-Jährigen die Kombination mit einem GnRH-Analogen. In der Postmenopause wird Tamoxifen alleine, bei erhöhtem Rückfallrisiko Tamoxifen gefolgt von einem Aromatasehemmer (AI) sowie bei lobulärem Subtyp der AI alleine eingesetzt.

Nodalpositive Patientinnen oder solche, die ihr Karzinom in der frühen Postmenopause erlitten haben, profitieren von einer erweiterten 5-jährigen Einnahme. Für den erweiterten Einsatz eines AI entweder nach Tamoxifen allein, nach Switchtherapie von Tamoxifen gefolgt von einem AI oder AI nach AI wurden 2018 auf dem SABCS Daten von etwa 25 000 Mammakarzinom-Patientinnen vorgestellt. Eine statistisch signifikante Minderung des Rezidivrisikos ergab sich für Patientinnen, die zuvor 5 Jahre Tamoxifen erhalten hatten. Geringer war der Nutzen für die Therapie mit AI nach Switchtherapie (TAM/AI) und am geringsten, jedoch immer noch statistisch signifikant, für den Aromatasehemmer nach Aromatasehemmer [4]. Es ergab sich keine statistisch signifikante Mortalitätsreduktion. Der Einsatz eines Aromatasehemmers erfordert regelmäßige Knochendichtemessungen sowie die Substitution von Calcium und Vitamin D3.

Der wichtigste praxisrelevante Fortschritt bei der Therapie des metastasierten Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Mammakarzinoms ist die Zulassung der CDK4/6-Inhibitoren Palbociclib, Ribociclib und Abemaciclib. In großen Studienprogrammen wurde eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens betroffener Patientinnen nachgewiesen.

6. Zusammenfassung

Systemtherapie, Operation und Radiotherapie bilden eine Therapieeinheit beim Mammakarzinom. Ist eine Chemotherapie aufgrund der Tumorbilologie indiziert, wird diese präoperativ durchgeführt. Bei gutem Therapieansprechen ist eine Deeskalation der operativen und der strahlentherapeutischen Maßnahmen möglich. Bei schlechtem Ansprechen ist die Eskalation durch erweiterte Systemtherapien und neue Therapiestrategien zur Minderung des Rückfallrisikos mit jeder Patientin zu diskutieren. Junge Patientinnen haben das Recht auf Beratung und die Durchführung reproduktionserhaltender Maßnahmen, die vor einer Therapie starten müssen. Bei vermuteter genetischer Variante eines Mammakarzinoms sind genetische Beratung und Testung erforderlich.

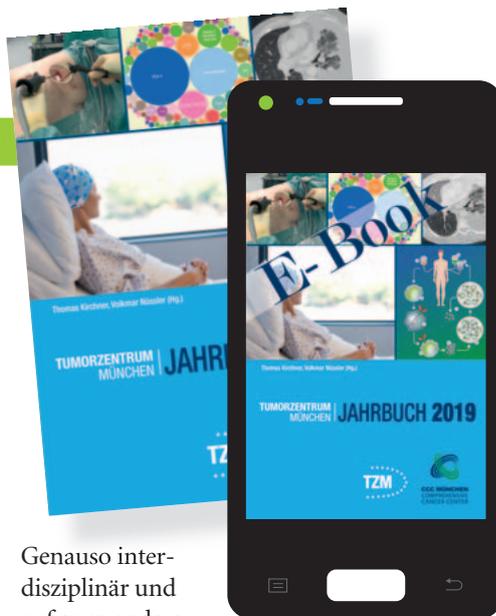
Literatur

1. AGO Breast Committee. (2019) Diagnosis and Treatment of Patients with Primary and Metastatic Breast Cancer. Recommendations 2018. www.ago-online.de. Zugriff am 13.5.2019
2. CCC Erlangen, Deutsche Krebsgesellschaft (2016) SOP Fertilitätserhalt 161101. <https://www.krebsgesellschaft.de/zertdokumente.html>
3. Gnant M, Harbeck N, Thomssen, C (2017) St. Gallen/Vienna 2017: A Brief Summary of the Consensus Discussion about Escalation and De-Escalation of Primary Breast Cancer Treatment. *Breast Care (Basel)* 12: 102-7
4. Gray R, Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group University of Oxford (2018) Effects of prolonging adjuvant aromatase inhibitor therapy beyond five years on recurrence and cause-specific mortality: An EBCTCG meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials including 24,912 women. *SABC 2018, abstract GS3-03*
5. Lambertini M, Moore HCF, Leonard RCF, et al. (2018) Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists During Chemotherapy for Preservation of Ovarian Function and Fertility in Premenopausal Patients With Early Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Patient-Level Data. *J Clin Oncol* 36:19, 1981-1990
6. Robson M, Im SA, Senkus E, et al. (2017) Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med.* 377(6):523-533
7. Spring LM, Fell G, Arfe A, et al. (2018) Pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy and impact on breast cancer recurrence and mortality, stratified by breast cancer subtypes and adjuvant chemotherapy usage: individual patient-level meta-analyses of over 27.000 patients. *SABCS 2018, Abstract GS2-03*
8. von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, et al. for the KATHERINE Investigators (2019) Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 380:7
9. von Minckwitz G, Procter M, Azambuja E, et al. for the APHINITY Steering Committee and Investigators (2017) Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 377(2): 122-131
10. von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, et al. (2012) Definition and Impact of Pathologic Complete Response on Prognosis After Neoadjuvant Chemotherapy in Various Intrinsic Breast Cancer Subtypes. *J Clin Oncol* 30:1796-1804
11. www.fertiprotect.de
12. www.krebsdaten.de
13. Zujewski JA, Rubinstein L (2017) CREATE-X a role for capecitabine in early-stage breast. *npj Breast Cancer* (2017) 3:27; doi:10.1038/s41523-017-0029-3

Buchtipp Jahrbuch 2019 des TZM

Im Februar jeden Jahres eröffnen die **TZM Essentials** – also der Jahreskongress des Tumorzentrum München – das Fortbildungsjahr für die Region München. Etwa 500 Teilnehmer kommen, um in etwa 20 Vorträgen all das zu erfahren, was zu den wichtigsten soliden Tumoren und zu malignen hämatologischen Erkrankungen in den vorangegangenen 12 Monaten wirklich wichtig und praxisverändernd war. Die Fülle der Informationen ist für den einzelnen Kongressbesucher kaum bewältigbar; und so ist es seit mehr als 10 Jahren gute Tradition, dass die Vortragenden ihre Botschaften in diesem Buch vertiefend dokumentieren.

Im Jahrbuch 2019 stechen zwei Beiträge besonders heraus, da sie sich dem klassischen Update-Format entziehen. „Krebs in der Schwangerschaft“ von Fuat S. Oduncu behandelt erstmals seit vielen Jahren wieder in deutscher Sprache ein schwieriges und doch unendlich wichtiges Thema, da jede 1000. Schwangere hierzulande an Krebs leidet. Der Beitrag behandelt nicht nur klassisch-medizinische Fragestellungen, sondern stellt sich dem latent immer vorhandenen Konflikt zwischen mütterlichem und kindlichem Wohlergehen.



Genauso interdisziplinär und auf ganz andere Art sehr wichtig ist der zusammenfassende Beitrag zur Immuntherapie, den Stephan Kruger, Gesa Schuebbe und Michael von Bergwelt beisteuern. Sie bieten einen umfassenden und auf kein Vorwissen aufbauenden Überblick zu Immun-Check-point-Modulatoren und CAR-T-Zellen.

Hinzu kommen sorgfältig recherchierte und lektorierte Beiträge zu 19 unterschiedlichen hämato-onkologischen Entitäten. Ein rundum lesenswertes Buch also. Und nun kommt die gute Nachricht: Dank einer Kooperationsvereinbarung zwischen TZM und LUKON können sich alle TZM-Projektgruppenmitglieder das E-Book dieser Publikation kostenlos downloaden. Gutscheincodes dazu gibt es in der TZM-Geschäftsstelle.

Vorstellung neuer Manuale

Jedes Manual wird im Rahmen eines eigenen Symposiums vorgestellt. Die ersten Termine für die „neuen Manuale“ stehen bereits fest:

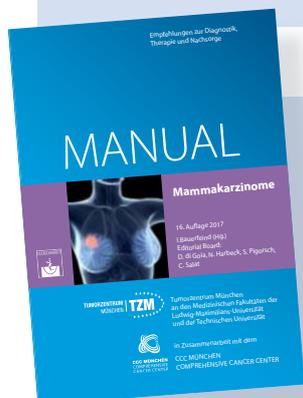
30.10.2019: Martin Dreyling, Maligne Lymphome

23.11.2019: Ingo Bauerfeind, Mammakarzinome

27.11.2019: Jens Werner, Gastrointestinale Tumoren

Die jeweiligen Veranstaltungsorte und die genauen Programme werden auf der Homepage des Tumorzentrum München rechtzeitig bekannt gegeben:

www.tumorzentrum-muenchen.de



Impressum

TZM-News
ISSN: 1437-8019, © 2019 by Tumorzentrum München und LUKON Verlagsgesellschaft mbH, München

Redaktion
Prof. Dr. med. Volkmar Nüssler (verantwortlich),
Günter Löffelmann, Petra Möbius, Hermann Werdling,
Ludger Wahlers, Tina Schreck (CvD), Anschrift wie Verlag

Anzeigen
Lisa Westermann (Fon: 089-820737-20;
Lisa.WW@Lukon.de), Anschrift wie Verlag

Herausgeber
Geschäftsführender Vorstand des Tumorzentrum München, c/o Geschäftsstelle des Tumorzentrum München, Pettenkoflerstraße 8 a, 80336 München,
Fon: 089-44005-2238, Fax: 089-44005-4787
tzmunchen@med.uni-muenchen.de
www.tumorzentrum-muenchen.de

Vorsitzender
Professor Dr. med T. Kirchner, Direktor des Pathologischen Instituts der LMU

1. stellvertretende Vorsitzende
Prof. Dr. med. S. E. Combs, Direktorin der Radioonkologie und Strahlentherapie am Klinikum rechts der Isar der TU München

2. stellvertretender Vorsitzender
Prof. Dr. med. J. E. Gschwend, Direktor der Urologischen Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar der TU München

Schatzmeister
Prof. em. Dr. med. R. Gradinger

Direktor CCC^{LMU} und CCC München
Prof. Dr. med. V. Heinemann, Direktor Krebszentrum CCC^{LMU}, Klinikum der Universität München, Großhadern

Direktor RHCCC und CCC München (Stellvertreter)
Prof. Dr. med. Hana Algül, Direktor Roman-Herzog-Krebszentrum, Klinikum rechts der Isar der TU München

Leitung TRM
Prof. Dr. med. J. Engel, Tumorregister München, Klinikum der Universität München, Großhadern

Geschäftsführender Koordinator
Prof. Dr. med. V. Nüssler (Anschrift wie Herausgeber)

Verlag
LUKON Verlagsgesellschaft mbH
Landsberger Straße 480 a, 81241 München,
Fon: 089-820 737-0, Fax: 089-820 737-17
E-Mail: TZM-News@Lukon.de, www.lukon-verlag.de

Abonnement
Die TZM-News erscheint viermal jährlich zum Einzelpreis von 4,00 €. Der Preis für ein Jahresabonnement beträgt 15,00 €. Die genannten Preise verstehen sich zuzüglich Versandkosten: Inland 3,00 €; Ausland: 12,00 €. Die Bezugsdauer beträgt ein Jahr. Der Bezug verlängert sich automatisch um ein weiteres Jahr, wenn das Abonnement nicht spätestens sechs Wochen vor Ablauf des Bezugsjahres schriftlich gekündigt wird. Für Mitglieder des Tumorzentrum München ist der Bezug der TZM-News im Mitgliedsbeitrag bereits enthalten.

Layout und Illustration
Charlotte Schmitz, 42781 Haan

Bildnachweis
Alle Grafiken und Illustrationen: Charlotte Schmitz, Haan; Titel: Privatklinik Dr. R. Schindlbeck, Herrsching am Ammersee; S. 14: Dr. Sennewald Medizintechnik, München; S. 16 und 19: Lisa Möbius, Oberpfaffenhofen; S. 18 links: B. BOISSONNET / BSIP, mitte: YakobchukOlana (Fotolia), rechts: Wavebreak MediaMicro (Fotolia)

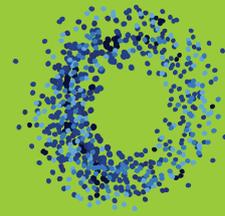
Druck
Flyeralarm, 97080 Würzburg; Printed in Germany

Urheber- und Verlagsrecht
Die Zeitschrift und alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Mit Annahme des Manuskripts gehen das Recht zur Veröffentlichung sowie die Rechte zur Übersetzung, zur Vergabe von Nachdruckrechten, zur elektronischen Speicherung in Datenbanken, zur Herstellung von Sonderdrucken, Fotokopien und Mikrokopien an den Verlag über. Jede Verwertung außerhalb der durch das Urheberrechtsgesetz festgelegten Grenzen ist ohne Zustimmung des Verlags unzulässig. In der unaufgeforderten Zusendung von Beiträgen und Informationen an den Verlag liegt das jederzeit widerrufliche Einverständnis, die zugesandten Beiträge beziehungsweise Informationen in Datenbanken einzustellen, die vom Verlag oder Dritten geführt werden.

Auflage 250 Exemplare

22.

Herrschinger Hämato-Onkologie-Symposium



HÄMATOLOGIE
& ONKOLOGIE
DR. MAX HUBMANN

**Samstag,
14. März 2020
8:30 Uhr bis 14:00 Uhr**

im Vortragssaal der Privatklinik Dr. R. Schindlbeck
Seestraße 43 · 82211 Herrsching am Ammersee



- **Wissenschaftliche Leitung**
Dr. Max Hubmann, Dr. Hermann Dietzfelbinger,
82211 Herrsching am Ammersee
- **Organisation**
LUKON Gesundheitskommunikation
info@Lukon.de

Informationen zu Programm und Referenten
sind demnächst verfügbar unter
www.herrschinger-symposium.de

Schirmherrschaft

