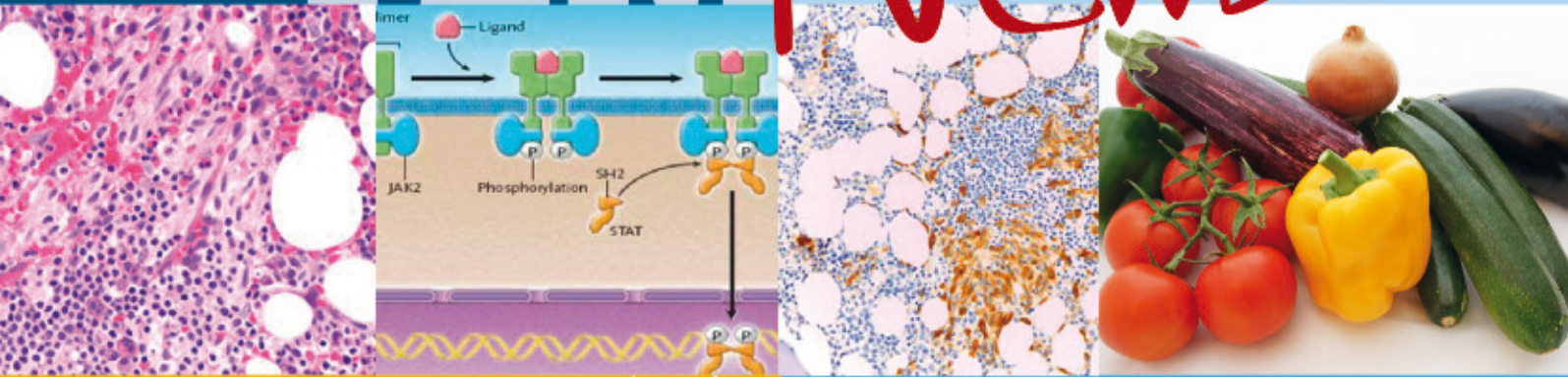


Sonderausgabe

TZM News



www.tumorzentrum-muenchen.de

Herrschinger Hämato-Onkologie- Symposien 2013

- Ernährung und Krebs
Hans Hauner
- „Frauen sind anders“
Karsten Franke
- Neues zur Therapie des HER2-positiven Mammakarzinoms
Beyhan Ataseven
- Neues zur Therapie der
Myeloproliferativen Neoplasien (MPN)
Martin Griesshammer
- Mastozytose – *State of the Art*
Hans-Peter Horny
- Neues zu Diagnostik und Therapie des kutanen Melanoms
Monika Schmid-Wendtner

Zeitschrift des Tumorzentrums München an den
Medizinischen Fakultäten der Ludwig-Maximilians-Universität
und der Technischen Universität





Prof. Dr. Volkmar Nüssler
Dr. Hermann Dietzfelbinger

Liebe Leserin, lieber Leser,

wenn sich seit 1997, dem Gründungsjahr der Hämato-onkologischen Schwerpunktpraxis in Herrsching, wissenschaftliche Symposien mit unvermindert reger Anteilnahme und Aktualität zum fünfzehnten Mal jähren und zum dritten Mal herausragende Vorträge als Beiträge in einer Sonderausgabe der TZM-News erscheinen, dann dürfen Organisatoren und Verlag sich in diesem Konzept bestätigt fühlen. In bewährter Tradition, im Rahmen eines Tutorenprogramms sowie in Zusammenarbeit mit dem Tumorzentrum München trafen wir uns heuer wieder am malerischen Ufer des Ammersees am 26. März 2013 zum 15. Herrschinger Hämato-Onkologie-Symposium und am 15. Juni 2013 zum 5. Herrschinger Onkologie-Fachtag.

Das breit gespannte Themenspektrum reichte von „Ernährung und Krebs“ (Prof. Dr. H. Hauner, München), einem der häufigsten Themen in der onkologischen Sprechstunde, bis zu einem hochinteressanten Beitrag aus der erst jungen Wissenschaft der Gender-Medizin: „Frauen sind anders – auch im Hinblick auf das Immunsystem, Autoimmunität und Onkologie“ (Dr. K. Franke, Siegen).

Die aktuellen hochspezifischen Entwicklungen der zielgerichteten und damit „individualisierten“ Therapien haben in jüngster Zeit vor allem beim HER2-positiven Mammakarzinom mit der Zulassung von Pertuzumab und Trastuzumab-Emtansin (Dr. med. B. Ataseven, Essen), bei den Myeloproliferativen Neoplasien (MPN) mit der Entdeckung der JAK2-Gen-Mutation und des PDGFRA-Fusionsproteins (Prof. Dr. M. Griesshammer, Minden) und endlich – lange Zeit erwartet – sogar beim Malignen Melanom mit den neuen Substanzen Vemurafenib, Ipilimumab und Dabrafenib (Prof. Dr. M. Schmid-Wendtner, München) zu bahnbrechenden Erfolgen geführt.

Die Beschäftigung mit seltenen Erkrankungen vermittelt oft Einblicke in uns weniger vertraute pathophysiologische Mechanismen: Über die Mastozytose erhalten wir in ihren vielfältigen klinischen Erscheinungsformen, mit denen Ärzte aus vielen Fachrichtungen wie Hausarzt, Internist, Dermatologe, Hämatologe, Pathologe u. a. konfrontiert werden, eine Grundlagen-Übersichtsarbeit aus erster Hand (Prof. Dr. H. P. Horny, München).

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

Ernährung und Krebs 3

Prof. Dr. med. Hans Hauner

Durch eine ausgewogene Ernährung kann der Entstehung von Karzinomen vorgebeugt und bei bereits bestehender Erkrankung die Prognose verbessert werden.

„Frauen sind anders“ 8

Dr. med. Karsten Franke

Klinische Beobachtungen und erste Studienergebnisse zeigen, dass sich die Reaktionsmuster weiblicher und männlicher Immunsysteme deutlich voneinander unterscheiden.

Neues zur Therapie des HER2-positiven Mammakarzinoms 12

Oberärztin Dr. med. Beyhan Ataseven

Mit Lapatinib und Pertuzumab ist eine duale Blockade und mit dem in Europa erst im November 2013 zugelassenen T-DM1 eine gezielt zytostatische Behandlung möglich geworden.

Neues zur Therapie der Myeloproliferativen Neoplasien (MPN) 15

Prof. Dr. Martin Griesshammer

Neben JAK-Inhibitoren wie Ruxolitinib werden zur Behandlung der MPN auch immunmodulatorische Substanzen wie Revlimid und Pomalidomid eingesetzt.

Mastozytose – State of the Art 17

Prof. Dr. med. Hans-Peter Horny

Kinder und Jugendliche sind überwiegend von der kutanen Mastozytose betroffen. Die systemische Mastozytose kommt meist bei Erwachsenen vor.

Neues zu Diagnostik und Therapie des kutanen Melanoms 20

Prof. Dr. med. Monika Schmid-Wendtner

Die Behandlungsmöglichkeiten von Patienten mit kutanem Melanom haben sich dank der Einführung von Ipilimumab, Vemurafenib und Dabrafenib sehr erweitert.

Neue Bücher 22

Kompaktes Wissen für onkologisch tätige Ärzte: Colloquium Onkologie, Colloquium Urologie und Colloquium Senologie.

Ernährung und Krebs



Prof. Dr. med. Hans Hauner

Institut für Ernährungsmedizin, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München
Uptown München Campus D, Georg-Brauchle-Ring 60/62, 5. Stock
80992 München
E-Mail: hans.hauner@tum.de

Zusammenfassung

Durch eine ausgewogene Ernährung mit einem hohen Anteil an Ballaststoffen, Obst und Gemüse und einem niedrigeren Anteil an rotem Fleisch kann einerseits der Entstehung von Karzinomen vorgebeugt, andererseits die Prognose bei bereits bestehender Karzinomerkkrankung verbessert werden. Protektiv wirken auch Gewichtsnormalisierung und regelmäßige Bewegung.

Ernährung hat für viele Krebspatienten einen sehr hohen Stellenwert. Ist nach Mitteilung der Diagnose der erste Schock überwunden, stellt sich das Bemühen ein, auch selbst aktiv etwas gegen die Erkrankung zu tun. Viele Krebspatienten stellen daher ihre Ernährung um und bemühen sich um einen gesünderen Lebensstil. Tatsächlich ist Ernährung bei der Entstehung und beim Verlauf von bestimmten Krebserkrankungen von großer Bedeutung (Abb. 1).

Folgende Aspekte der Ernährung scheinen für das Krebsrisiko besonders wichtig zu sein: überkalorische Ernährung mit Übergewicht, Fettmenge und Fettart, Alkoholkonsum, rotes Fleisch und Fleischprodukte sowie Haltbarmachung/Verarbeitung (Erhitzung) von Lebensmitteln. Durch Ballaststoffe, Obst und Gemüse wird das Krebsrisiko dagegen gesenkt.

Unter den Umweltfaktoren fördern Rauchen, Schadstoffe am Arbeitsplatz beziehungsweise im Haushalt, Umweltverschmutzung, UV-Licht und bestimmte Medikamente das Krebsrisiko, während vor allem körperliche Bewegung schützend wirkt [4].

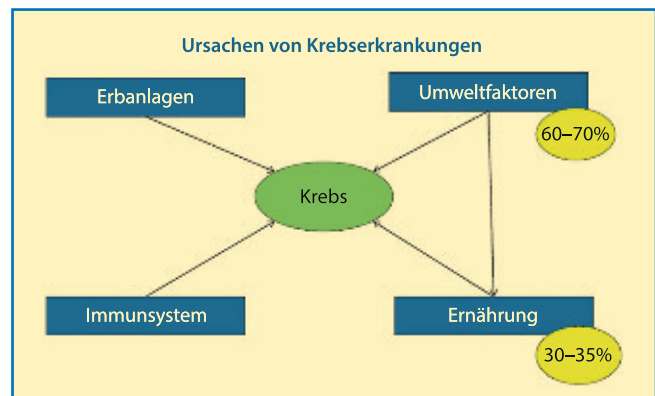


Abbildung 1: Ursachen von Krebserkrankungen.

lin-Resistenz. Die Bauchspeicheldrüse produziert dann kompensatorisch mehr Insulin. In der Folge steigt der Insulinspiegel, was möglicherweise das Wachstum von Krebszellen fördert.

Ernährung und Prävention – Chancen und Grenzen

Mit einer ausgewogenen Ernährung ließe sich etwa ein Drittel aller Krebserkrankungen vermeiden. Grundsätzliche Empfehlungen zu Bewegung und Ernährung sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Das richtige Körpergewicht

Adipositas ist ein sehr starker Promotor von Krebserkrankungen. Nicht nur Dickdarmkrebs, sondern auch Brustkrebs und weitere häufige Krebsarten werden durch Übergewicht begünstigt. Die Mechanismen sind nicht ganz klar.

Zu den Faktoren, die eine Entwicklung bösartiger Tumore begünstigen könnten, zählen bei Übergewichtigen erhöhte Insulin-Werte. Zu viel Körperfett führt zu einer Insu-

Tabelle 1: Empfehlungen zur Vorbeugung von Krebs. PAL, *Physical Activity Level* = messbarer Wert für das körperliche Aktivitätsniveau. Nach WCRF 2007, novelliert 2011.

- | |
|--|
| • Sich täglich körperlich bewegen (PAL > 1,6) |
| • Verzehr energiedichter Lebensmittel begrenzen |
| • Überwiegend pflanzliche Lebensmittel verzehren (Obst/Gemüse > 600 g/Tag) |
| • Verzehr von rotem und verarbeitetem Fleisch begrenzen (< 300 g/Woche, < 500 g/Woche Fleisch insgesamt) |
| • Konsum alkoholischer Getränke einschränken (< 20 bzw. < 10 g/Tag), Salzkonsum reduzieren (< 5 g/Tag) |
| • Verschimmelte Waren meiden |
| • Nahrungsergänzungsmittel meiden |
| • Säuglinge stillen (> 6 Monate) |
| • Für Krebsbetroffene gelten die gleichen Empfehlungen |

Tabelle 2: Body-Mass-Index (BMI), Grenzwerte und Berechnung.

18,5 – 24,9 = Normalgewicht
25,0 – 29,9 = Übergewicht
≥ 30 = Adipositas
$\text{BMI} = \frac{\text{Körpergewicht (kg)}}{\text{Körpergröße (m)} \times \text{Körpergröße (m)}}$
Beispiel: Eine Person ist 1,70 m groß und wiegt 75 kg
$\text{BMI} = \frac{75 \text{ kg}}{1,70 \text{ m} \times 1,70 \text{ m}} = 26 \text{ kg/m}^2$

Einer anderen Hypothese zufolge spielt bei Brustkrebs ein bei Übergewicht erhöhter Spiegel des weiblichen Sexualhormons Östrogen eine Rolle. Nach der Menopause werden die Östrogene ausschließlich im Fettgewebe gebildet, was die Entwicklung des Mammakarzinoms fördert. Dass eine Hormonersatztherapie mit Östrogenen zu einem Anstieg der Brustkrebsraten führen kann, ist schon lange bekannt.

Der BMI sollte bei Erwachsenen zwischen 18,5 und 25 kg/m² liegen (Tab. 2). Eine Zunahme des Körpergewichts und des Bauchumfangs sollte im Erwachsenenalter vermieden werden. Normales Körpergewicht schützt auch vor zahlreichen anderen, häufig auftretenden Krankheiten. Übergewicht geht außerdem mit erhöhter Mortalität für fast alle Krebsarten einher.

Zur Frage, ob adipöse Krebspatienten Gewicht reduzieren sollten, existieren derzeit keine Studien mit harten Endpunkten. Eine Gewichtsabnahme sollte jedoch grundsätzlich nur bei Personen mit guter Prognose erwogen werden (z. B. Frauen mit Brustkrebs), wobei die Gewichtsabnahme die Lebensqualität nicht beeinträchtigen sollte. Dabei sollten eine Mangelernährung beziehungsweise eine Tumorkachexie ausgeschlossen sein.

Als Methode zur Gewichtsabnahme bei adipösen Krebspatienten ist am ehesten eine mäßig energiereduzierte Mischkost bei gleichzeitiger Steigerung der körperlichen Aktivität zu empfehlen. Crash-Diäten jeglicher Art sollten vermieden werden. Gleichzeitig sollte eine gesundheitsförderliche Ernährung angestrebt werden, wie vom *World Cancer Research Fund* (WCRF) oder der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE) empfohlen. Gewichtssenkende Medikamente oder Adipositaschirurgie (bariatrische Eingriffe) sind in der Regel kontraindiziert.

In der SUCCESS-C-Studie wird derzeit nach einer Antwort auf die Frage gesucht, ob eine Lebensstilintervention mit moderater Gewichtssenkung und Förderung eines gesunden Lebensstils die Prognose von Frauen mit Mammakarzinom verbessert [3]. Diese bundesweite Studie (prospektive randomisierte Interventionsstudie mit 2 x 2 *Factorial Design*) wurde 2009 begonnen. Primärer Endpunkt ist das krankheitsfreie Überleben. Mit den Ergebnissen der Lebensstilintervention ist 2015/16 zu rechnen.

Regelmäßige körperliche Bewegung

Die Ernährung sollte durch körperliche Bewegung ergänzt werden, empfohlen ist täglich etwa 30 Minuten moderate körperliche Bewegung, bei guter Leistungsfähigkeit gerne auch länger bzw. intensiver. Hiervon sind vor allem folgende Wirkungen zu erwarten: Schutz vor Gewichtszunahme, Übergewicht oder Adipositas, Besserung der Insulinresistenz mit Absenken des Insulinspiegels, geringere Östrogenproduktion, Aktivierung des Immunsystems, Verkürzung der Transitzeit im Darm, Verbesserung der psychischen Befindlichkeit und des Selbstwertgefühls.

Begrenzung energiedichter Lebensmittel

Energiedichte Lebensmittel sollten vermieden werden, da es sich meist um fett- und zuckerreiche Nahrungsmittel und Getränke handelt, das heißt konkret: Süßigkeiten, Gebäck und Kuchen in Maßen, Verzehr von Fastfood einschränken, snacken vermeiden. Die durchschnittliche Energiedichte der Kost ist heute sehr hoch und kann gut durch anteilig mehr pflanzliche Lebensmittel gesenkt werden (Tab. 3).

Tabelle 3: Energiedichte von Lebensmitteln.

Beispiel 1:	1 Snickers Schokoriegel, 57 g = 288 Kcal
	100 g Snickers-Schokoriegel = 505 Kcal → sehr hohe Energiedichte
Beispiel 2:	1 Apfel, 150 g = 80 Kcal
	100 g Apfel = 55 Kcal → niedrige Energiedichte

Reichlich pflanzliche Lebensmittel

Die Ernährungsmedizin rät aus den genannten Gründen zu einer ballaststoffreichen Ernährung. Auch eine Mittelmeerkost mit Oliven- oder Rapsöl, viel Gemüse, Salat und eher Fisch als Fleisch hat einen positiven Einfluss und kann etwa das Risiko für Brust- und Dickdarmkrebs um bis zu 50 Prozent mindern. In der EPIC-Studie von Bingham et al. ließ sich nachweisen: werden in Bevölkerungen mit geringer Ballastaufnahme die Ballaststoffe verdoppelt, wird damit das Risiko für kolorektale Karzinome um 40 % gesenkt [1].

Daher gelten folgende Empfehlungen:

- Täglich mindestens 5 Portionen Obst und Gemüse (Salat) ⇐ 600 g!
- 1 Portion entspricht etwa Faustgröße
- Täglich 2 Portionen Obst und 3 Portionen Gemüse (Salat)
- Sorten nach Jahreszeit aussuchen
- 1 Portion kann durch Saft ersetzt werden
- Täglich Vollkornprodukte verzehren

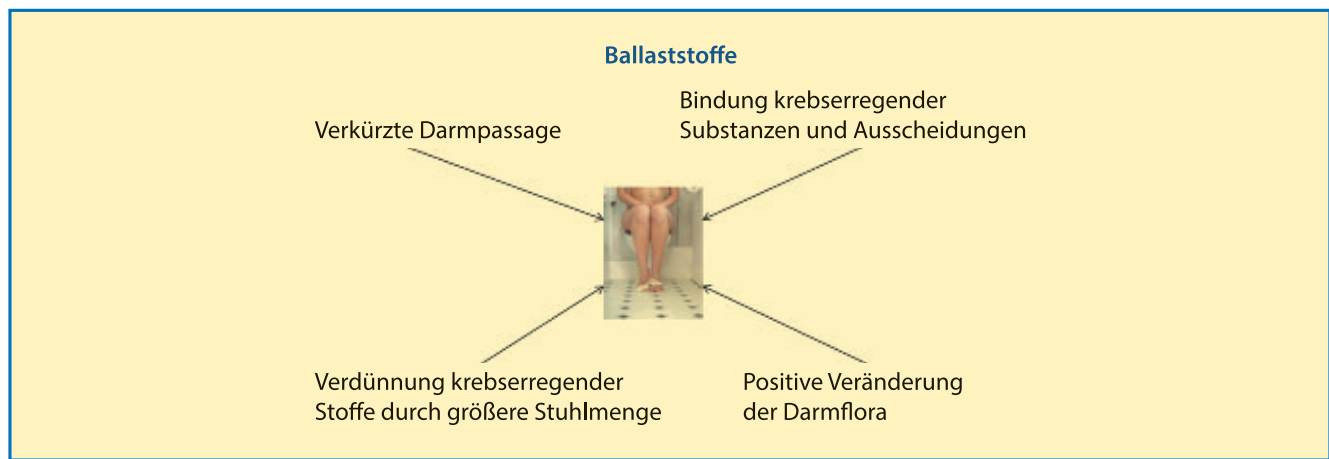


Abbildung 2: Krebsprävention durch ballaststoffreiche Ernährung.

Ballaststoffe, Antioxidanzien und bestimmte sekundäre Pflanzenstoffe stellen krebopräventiv wirkende Inhaltsstoffe der Nahrung dar (Abb. 2).

Relativ wenig verarbeitete Getreideprodukte wie Vollkornbrot und Hülsenfrüchte sollen als natürliche Ballaststoffquellen zu einem Verzehr von mindestens 25 g Ballaststoffen pro Tag beitragen (Tab. 4).

Tabelle 4: Ballaststoffgehalt verschiedener Lebensmittel.

Beispiel	Ballaststoffe (g)
2 Scheiben Vollkornbrot (100 g)	8
60 g Vollkornnudeln (roh)	5
50 g weiße Bohnen (roh)	12
oder	
80 g Linsen / Kichererbsen (roh)	
oder	
200 g Kidneybohnen	
insgesamt	25

Fleischverzehr einschränken

Auch der Konsum von viel rotem Fleisch – Schwein, Rind und Schaf – begünstigt Krebs. Dies ist besonders gut für Dickdarmkrebs belegt. Hoher Zuckerkonsum hingegen kann zwar zu Übergewicht und Typ-2-Diabetes (Insulinresistenz) führen, bei Krebs scheint er jedoch keine große Rolle zu spielen.

Nach einer prospektiven Kohortenstudie von Pan et al. geht der Verzehr von rotem Fleisch, sowohl unverarbeitet als Schnitzel oder Steak, als auch verarbeitet zu Wurst oder Hamburger, mit einem erhöhten Risiko einher, an Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Krebs zu sterben. Mit jedem Stück nicht verarbeitetem rotem Fleisch am Tag stieg entsprechend den Beobachtungsdaten an insgesamt 120.000 Personen das Mortalitätsrisiko um 13 Prozent, bei verarbeitetem Fleisch sogar um 20 Prozent. Für Herz-Kreislauf-Erkrankungen nahm das Mortalitätsrisiko um 18 beziehungsweise 21 Prozent, für Krebserkrankungen um 10 beziehungsweise

16 Prozent zu. Eine Halbierung des Konsums von rotem Fleisch auf 42 g/Tag verhinderte bei Männern 9,3 und bei Frauen 7,6 Prozent der Todesfälle [2].

Empfehlungen zum Fleischverzehr:

- Nur zwei- bis dreimal pro Woche eine Fleischportion (ca. 150 g),
- weißem Fleisch (Fisch und Geflügel) ist gegenüber rotem Fleisch der Vorzug zu geben,
- verarbeitete Fleischwaren nach Möglichkeit meiden beziehungsweise einschränken.

Empfehlungen zur Fleischzubereitung:

Beim Grillen, Braten, Frittieren, Rösten, Pökeln und Räuchern entstehen krebserregende Substanzen wie heterozyklische aromatische Kohlenwasserstoffe, polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe, Benzpyrene, Acrylamid und Nitrosamine. Deshalb empfiehlt es sich, auf fachgerechte Zubereitung zu achten und zu starke Erhitzung zu vermeiden. Gegen gelegentliches Grillen ist aber nichts einzuwenden.

Vegetarisch lebende Menschen haben auf Grund des Gesagten ein um 40 bis 50 Prozent geringeres Risiko, an Krebs zu erkranken und zu sterben als Nichtvegetarier. Eine vegetarische Ernährung kann die Lebenszeit um einige Jahre verlängern. Darum ist es kein Nachteil, wenn Krebspatienten sich unmittelbar nach ihrer Diagnose vor allem vegetarisch ernähren möchten.

Alkoholkonsum reduzieren/meiden

Ideal wäre Alkoholabstinenz: Wenn schon Alkoholgenuß, dann sollte der Konsum für den Mann <20 g Alkohol/Tag und für die Frau < 10 g/Tag betragen.

1 Glas = 10–15 g Alkohol 1/8 l Wein
oder 1/4 l Bier
oder 0,1 l Sekt
oder 4 cl Schnaps

Salzkonsum reduzieren (<5 g/Tag)

Ein hoher Salzkonsum wurde insbesondere mit Magenkrebs in Verbindung gebracht, kann aber auch das Risiko für andere Krebserkrankungen geringgradig erhöhen. Deshalb sollte der Salzkonsum auf etwa 5 g/Tag eingeschränkt werden. Stark gesalzene Lebensmittel wie z. B. Geräuchertes sollten gemieden oder nur in kleinen Mengen verzehrt werden. Salz sollte bei der Zubereitung nur eingeschränkt verwendet werden, auch auf Nachsalzen ist besser zu verzichten. Kräuter und Gewürze sind ideale Alternativen.

Nahrungsergänzungsmittel

Für den Einsatz von Nahrungsergänzungsmitteln liegen keine Empfehlungen vor. Eine Zufuhr von künstlichen Vitaminen, Mineralstoffen oder Spurenelementen in hohen Dosen wird zur Vermeidung von eventuellen negativen Wirkungen abgelehnt. Es gibt keine wirklich sinnvolle Alternative zum Verzehr von Gemüse, Obst und Vollkornprodukten, die reich an Nährstoffen sowie sekundären Pflanzenstoffen sind.

Krebsdiäten

Es gibt keine Krebsdiät, die Krebserkrankungen aufhalten, geschweige denn heilen kann. Viele Krebsdiäten führen eher zu einer Mangelernährung und schwächen den Körper und seine Abwehrkräfte. Die Produkte, die im Zusammenhang mit Krebsdiäten verkauft werden, sind meist wertlos. Daher: Hände weg von Krebsdiäten!

Empfehlungen zu besonderen Ernährungsproblemen

Bei Appetitlosigkeit empfiehlt es sich, mehrere kleine Mahlzeiten anzubieten, Essensgerüche zu meiden und Speisen appetitlich anzurichten; die Lebensmittel sollten nach Appetit, nicht nach gesundheitlichen Aspekten ausgewählt werden. Es darf zu jeder Tages- und Nachtzeit gegessen und getrunken werden; hilfreich ist es, mit Kräutern, Gewürzen und Marinaden zu experimentieren, appetitanregende Getränke anzubieten (z. B. Aperitiv), Speisen im Tiefkühlschrank vorrätig zu halten und sich Bewegung zu verschaffen, um wieder Appetit zu bekommen.

Bei Gewichtsverlust empfehlen sich individuelle Wunschkost, Kalorienanreicherung mit Fett und fettreichen Lebensmitteln je nach Akzeptanz, Anbieten kalorienhaltiger Getränke und viele kleine Mahlzeiten (Tab. 5).

Tabelle 5: Energiegehalt verschiedener Lebensmittel.

Beispiele	Energiegehalt (Kcal)
100 g Nüsse	600
150 g Sahnejoghurt	215
100 g Schokolade	550
1 Stück Torte	350
1 Leberkäsemmel	400
1 Banane	150
1 Tasse heiße Schokolade	200
1 Glas Traubensaft	140
1 Flasche Nährbier	280

Wenn bereits ein Gewichtsverlust (Katabolie, Kachexie) eingetreten ist und keine ausreichende Energiezufuhr über normale Mahlzeiten zu erzielen ist, empfehlen sich zusätzlich Astronautenkost und kalorienreiche Trinknahrungen mit Supplementen zur Protein-, Energie- und Nährstoffanreicherung und unterschiedlichen Geschmacksrichtungen.

Übelkeit/Erbrechen

Bei Übelkeit und Erbrechen sollte man kalte Speisen bevorzugen, trockene Nahrungsmittel wie Toast, Zwieback, Knäckebrötchen oder Kekse essen. Verträglich sind meist Kartoffelpüree, Apfelmus, Kompott, Quark und Bananen. Sehr süße, fetthaltige und stark gewürzte Speisen sollten vermieden werden; empfehlenswert ist das Lutschen von Eisdübeln, Zitroneneis oder sauren Drops; Flüssigkeits- und Elektrolytverluste müssen ausgeglichen werden. Hilfreich ist auch, starke Essensgerüche zu vermeiden, für Frischluftzufuhr zu sorgen und sich von der eigenen Übelkeit abzulenken, beispielsweise durch Musikhören, Gespräche mit Freunden oder Fernsehen.

Durchfall

Bei Durchfall lautet die Empfehlung: reichlich Trinken, pektinreiches Obst und Gemüse (Äpfel, Bananen, Möhren) essen, Alkohol, Kaffee und kohlenensäurehaltige Getränke meiden. Gut bekömmlich sind: Zwieback, Salzletten, Reis- oder Haferschleim, Nudelsuppe, gekochter weißer Reis. Vorsicht mit Milch und Milchprodukten. Auf fette, blähende und stark gewürzte Speisen sollte man besser verzichten, säurehaltige Früchte, Speisen und Getränke meiden.

Fazit und Schlussfolgerungen

Ganz zu vermeiden sind

- geräucherte oder gepökelte Nahrungsmittel.

Reduzieren sollte man

- tierische Fette und verarbeitete Fleischwaren,
- Alkohol,
- Kochsalz,
- Fastfood, Süßigkeiten und Knabberartikel.

Empfehlenswert sind

- Obst und Gemüse,
- Vollkornprodukte und Hülsenfrüchte,
- körperliche Aktivität.

Literatur

1. Bingham SA et al., Lancet 2003; 361: 1496–1503.
2. Pan A et al., Arch Intern Med 2012; 172: 555–563.
3. Rack, B. Breast Care 2010; 5: 395–400.
4. Wolin K Y et al. The Oncologist 2010; 15: 556–565.
5. <http://www.badische-zeitung.de/gesundheit-ernaehrung/wissenschaftler-ernaehrung-beeinflusst-tumorrisiko-deutlich-57138431.html>.
6. http://www.tumorzentrum-muenchen.de/fileadmin/manuale/Downloads/Presse/Vortraege_Dokus/Hauner_Ernaehrung_bei_Krebs.pdf.
7. World Cancer Research Fund (WCRF): Policy and action for cancer prevention, food nutrition and physical activity: a global perspective. http://www.dietandcancerreport.org/cancer_resource_center/downloads/Policy_Report.pdf.

Impressum

TZM-News

ISSN: 1437-8019

© 2013 by Tumorzentrum München und LUKON
Verlagsgesellschaft mbH, München

Redaktion

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

Anzeigen

Manfred Just (089-820737-0; M.Just@Lukon.de)
Anschrift wie Verlag

Herausgeber

Geschäftsführender Vorstand des Tumorzentrums
München
c/o Geschäftsstelle des Tumorzentrums München
Pettenkoferstraße 8 a, 80336 München
Fon: 089-5160-2238, Fax: 089-5160-4787
tzmuenchen@med.uni-muenchen.de
www.tumorzentrum-muenchen.de

Vorsitzender

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

1. stellvertretender Vorsitzender

Prof. Dr. med. T. Kirchner, Direktor des Pathologischen
Instituts der LMU München

2. stellvertretender Vorsitzender

Prof. Dr. med. K.-W. Jauch, Ärztlicher Direktor des
Klinikums der Universität München

Sekretär

Prof. Dr. med. Ch. Peschel, Direktor der 3.
Medizinischen Klinik der Technischen Universität
München

Schatzmeister

Prof. Dr. med. R. Gradinger, Ärztlicher Direktor des
Klinikums rechts der Isar der TU München

Direktor CCC^{LMU}

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

Direktor RHCCC

Prof. Dr. rer. soc. P. Herschbach, 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 Einzel-
preis von 4,00 €. Der Preis für ein Jahresabonnement be-
trägt 15,00 €. Die genannten Preise verstehen sich zuzü-
gig Versandkosten: Inland 3,00 €; Ausland 12,00 €.
Die Bezugsdauer beträgt ein Jahr. Der Bezug verlängert
sich automatisch um ein weiteres Jahr, wenn das Abon-
nement nicht spätestens sechs Wochen vor Ablauf des
Bezugsjahres schriftlich gekündigt wird.
Für Mitglieder des Tumorzentrums München ist der
Bezug der TZM-News im Mitgliedsbeitrag bereits ent-
halten.

Satz, Zeichnungen und Reproduktion der Abbildungen:

Fotosatz-Service Köhler GmbH – Reinhold Schöberl,
Würzburg

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 fest-
gelegten Grenzen ist ohne Zustimmung des Verlags
unzulässig. In der unaufgeforderten Zusendung von
Beiträgen und Informationen an den Verlag liegt
das jederzeit widerrufliche Einverständnis, die zu-
gesandten Beiträge beziehungsweise Informationen
in Datenbanken einzustellen, die vom Verlag oder
Dritten geführt werden.

Auflage

2.000 Exemplare

„Frauen sind anders“

Geschlechtsspezifische Unterschiede des Immunsystems: Auswirkungen auf Immunität, Autoimmunität und Onkologie



Dr. med. Karsten Franke

St. Marienkrankenhaus Siegen, Medizinische Klinik III
Kampenstraße 51, 57072 Siegen
E-Mail: k.franke@marienkrankenhaus.com

Zusammenfassung

Die Forschung über geschlechtsspezifische Unterschiede hat in den letzten Jahrzehnten erheblich zugenommen. Das zeigt allein die exponentiell ansteigende Zahl von Publikationen. Bis zum Jahr 2009 gab es 3.466 Veröffentlichungen zu diesem Thema [23]. Klinische Beobachtungen und erste Studienergebnisse zeigen, dass sich die Reaktionsmuster weiblicher und männlicher Immunsysteme deutlich unterscheiden. Neben variablen persönlichen Faktoren wie Risikoverhalten (z.B. der Exposition gegenüber Karzinogenen und Mutagenen) spielen unbeeinflussbare Faktoren wie genetische Ausstattung, Epigenetik, Sexualhormone, Gen-Expression und Gen-Mutation eine wesentliche Rolle.

In der Datenbank der Erwachsenenimmundefektambulanz der Klinik für Hämatologie und Internistische Onkologie im St.-Marienkrankenhaus in Siegen finden sich seit 1997 insgesamt 262 Patienten (Stand 2011) mit primären Immundefekten (PID). Obwohl mehrere X-chromosomal gebundene Immundefekt-Erkrankungen bekannt sind (Abb. 1, Tab. 1), war der Anteil der Frauen mit 62,2 Prozent in dieser Patientengruppe deutlich höher als der der Männer (37,8 Prozent). Im klinischen Alltag weisen Frauen häufiger Immundefekte und 20 Mal mehr Autoimmunerkrankungen als Männer auf.

und wird dementsprechend als Lyon-Hypothese bezeichnet.

Dabei wird schon während der Embryonalentwicklung durch Zufall eines der beiden Geschlechtschromosomen ausgewählt und praktisch stillgelegt. Diese Inaktivierung ist jedoch nicht vollständig, auch auf den Gonosomen sind pseudo-autosomale Regionen bekannt, die dauerhaft aktiv bleiben. Der Grad der Inaktivierung kann sich bei Frauen im Laufe des Lebens erheblich verändern. So findet man bei erwachsenen Frauen eine deutlich häufigere Ungleichver-

Lyon-Hypothese

Als X-Inaktivierung oder X-Chromosom-Inaktivierung, früher auch Lyonisierung, wird in der Epigenetik ein Prozess bezeichnet, bei dem ein X-Chromosom ganz oder weitgehend stillgelegt wird, sodass von diesem Chromosom keine Genprodukte mehr erstellt werden. Infolgedessen bestehen für die meisten Genprodukte X-chromosomaler Gene keine geschlechtsspezifischen Unterschiede.

Um die höhere Menge an X-chromosomalen Genen auszugleichen, werden während der Embryonalentwicklung in Zellen mit mehr als einem X-Chromosom alle bis auf eines durch das Verpacken in Heterochromatin inaktiviert, es entstehen Barr-Körperchen. Dieser Vorgang wurde erstmals 1961 durch die englische Genetikerin Mary Frances Lyon postuliert

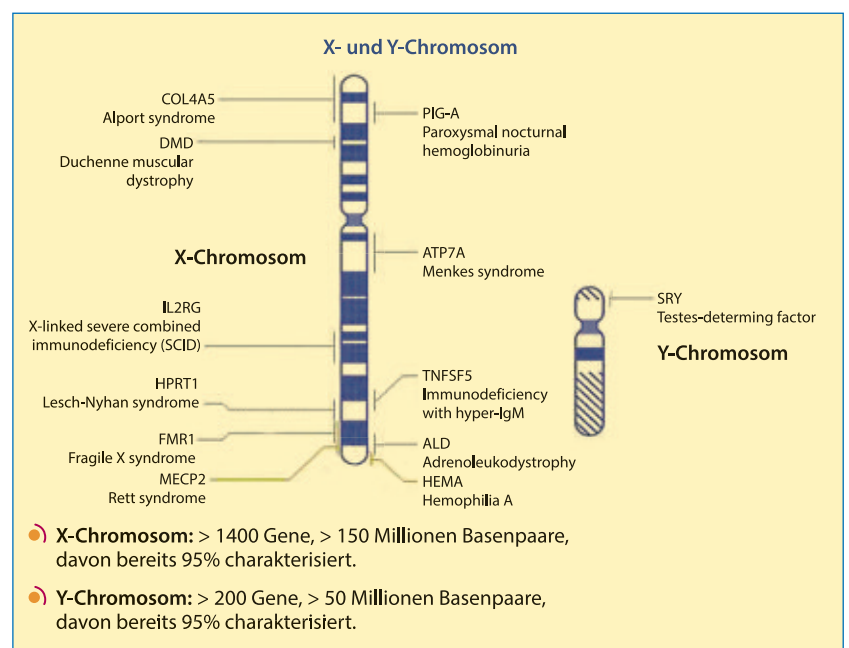


Abbildung 1: X- und Y-Chromosom mit den Gen-Loci geschlechtsspezifischer Erbkrankheiten.

Tabelle 1: Gendefekte mit X-chromosomalem Erbgang.

Bezeichnung	Kennzeichen
Wiskott-Aldrich-Syndrom	mangelhafte Immunantwort auf Polysaccharide (Xp11.23)
X-Linked-Agammaglobulinämie (Morbus Bruton)	keine funktionsfähigen B-Zellen (Xq22.1)
Hyper-IgM-Syndrom	defekter CD154 auf aktivierten T-Zellen (Xq26.3)
T-B-NK- kombiniertes Immundefektsyndrom	X-chromosomale SCIDs, (Xq13.1)

teilung inaktivierter Regionen auf dem X-Chromosom als bei neugeborenen Mädchen, das heißt im Laufe des Lebens werden manche Regionen auf dem eigentlich stillgelegten X-Chromosom wieder reaktiviert.

Dieser durch Umwelteinflüsse ausgelöste sogenannte epigenetische Effekt trägt auch dazu bei, dass Frauen mit zunehmendem Alter stärkeren Veränderungen bei den Reaktionen ihres Immunsystems unterliegen als Männer.

Die Thesen von Lyon wurden inzwischen durch vielfache Forschungsergebnisse bestätigt. Es gibt allerdings deutliche Widersprüche zu aktuellen Erkenntnissen im Bereich von Immunfunktion, Autoimmunität und Onkologie.

Entwicklung der Immunglobuline

Das IgM, das zu den effektivsten Instrumenten des Immunsystems gehört, wird auf dem langen Arm des X-Chromosoms kodiert. Das Pentamer hat 10 hochspezifische Antigenbindungsstellen. IgM determiniert und erkennt die AB0-Blutgruppeneigenschaften. Es ist nicht placenta-gängig, wirkt stark agglutinierend und außerdem auch Komplement-aktivierend (klassischer Weg).

In Studienpopulationen hatten Frauen höhere IgM- und IgG-Spiegel, eine stärkere zelluläre und humorale Immunreaktion, eine höhere Resistenz gegenüber bestimmten Infektionen und häufiger Autoimmunerkrankungen als Männer [3, 5, 9, 10, 14, 15, 21].

Als mögliche Ursachen wird bei Frauen ein stimulierender und bei Männern ein inhibierender Effekt bezüglich der Sexualhormone, bei unterschiedlichem Hormonstatus auch innerhalb des weiblichen Sexualzyklus, vermutet.

Testosteron inhibiert die IgG- und IgM-Produktion, Östrogen dagegen fördert die IgG-Produktion [15, 16, 17]. Es bestehen auch Hinweise darauf, dass Testosteron eine Rolle in der Pathogenese des SLE spielt [1, 26].

Hormonelle Einflüsse auf das Immunsystem

Östrogen beeinflusst bei den Makrophagen die PAMP-vermittelte iNOS- und NO-Produktion, die pro-inflammatorischen Zytokine sowie die Proteasen (MPP-9) und die

ApoE-Produktion. Die Phagozytose wird in niedriger Dosis verhindert, in hohen Dosen (ab 1 µM) potenziert [6].

Östrogen hemmt im Knochenmark die B-Zell-Entwicklung. Im Thymus fördert es die Atrophie sowie die Reduktion aller T-Zellpopulationen. In der Antigen präsentierenden Zelle induziert es die Apoptose von Monozyten. Außerdem hemmt es die Differenzierung dendritischer Zellen [19].

Männer neigen zu pathologisch verminderten, Frauen zu pathologisch vermehrten Immunreaktionen, Frauen reagieren leichter (auto-)allergisch.

Einteilung der Immundefekte

Unter den Immundefekten unterscheidet man zwischen physiologischer und iatrogener Immundefizienz sowie zwischen angeborenen (primären) und erworbenen (sekundären) Immundefekten. Häufig besteht neben einer signifikanten Infektneigung auch eine Immunregulationsstörung.

Mit dem Akronym GARFIELD wird eine Immunregulationsstörung mit folgenden Befunden beschrieben [12]:

- Granulome (nicht nekrotisierend, kleinherdig-epitheloid-zellig),
- Autoimmunität,
- Rezidivierendes Fieber,
- Ekzematöse Hauterkrankungen,
- Lymphoproliferation und
- Darmentzündung (chronisch).

In unserer Erwachsenenimmundefektambulanz wurden 180 PID-Patienten nach Autoimmunität ausgewertet: bei 71,4 Prozent der Frauen und 27,9 Prozent der Männer fanden sich Autoimmunerkrankungen.

Dabei zeigten Frauen im Durchschnitt 2,3 und Männer 1,3 verschiedene Diagnosen bei 1,4 Diagnosen pro Patient im Gesamtkollektiv. In der Allgemeinbevölkerung sind etwa 2 Prozent der Frauen und etwa 0,1 Prozent der Männer autoimmun erkrankt. Es gibt insgesamt etwa 60 Autoimmunerkrankungen [11].

Die physiologische Autoimmunität führt zur Produktion von Autoantikörpern, zur Bildung von Immunkomplexen, zur Aktivierung immunkompetenter Zellen, zur Freisetzung von Entzündungsmediatoren, zur Aktivierung des Komplementsystems und zur Kontrolle durch regulatorische Antikörper.

Zu pathologisch vermehrten Immunreaktionen und Autoimmunerkrankungen kommt es, wenn die Kontrolle durch regulatorische und/oder anti-idiotypische Antikörper versagt.

Frauen sind anders – auch in der Onkologie [19]

Die Prognose onkologischer Erkrankungen wird neben Risikoverhalten und Exposition von Karzinogenen und Mutagenen auch durch Geschlechtsspezifika beeinflusst:

Genetische Ausstattung (Chromosomen), Epigenetik (Histone/DNA-Methylierung), Sexualhormone, Karzinogenentgiftung, DNA-Reparaturmechanismen und Gen-Expression/-Mutation.

Aussagen aus klinischen Studien

1. In der Zulassungstudie mit dem Tyrosinkinase-Inhibitor Gefitinib (Phase-II/III-Studien in Ostasien), in der Gefitinib mit Carboplatin plus Paclitaxel beim Adenokarzinom der Lunge verglichen wurde, wurden zwar das Studienziel und damit die Zulassung zunächst verfehlt [22], in der Subgruppenanalyse zeigte Gefitinib aber Wirksamkeit bei Patienten mit Adenokarzinom, aktivierender EGF-R-Mutation, Nicht- beziehungsweise Nie-Rauchern und bei Frauen.
2. Mehrere klinische Studien haben gezeigt, dass das weibliche Geschlecht ein positiver Prädiktor für Chemotherapiensprechen sowie erhöhte Toxizität ist.
3. Die Chemotherapietoxizität von Gemcitabin und Carboplatin war bei Frauen deutlich erhöht und bedingte die Notwendigkeit einer umfangreicheren Nachbehandlung als bei Männern.
4. Nach First-line-Chemotherapie des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC) mit Carboplatin und Paclitaxel besteht bei Frauen gegenüber Männern eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit einer Zweitlinienchemotherapie mit Verbesserung von Lebensqualität und Gesamtüberleben.
5. Die retrospektive Analyse einer Phase-III-Studie beim nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC) zeigt ein besseres Gesamtüberleben und ein besseres lokalrezidivfreies Überleben bei Frauen nach der Behandlung mit Radio-Chemotherapie (hochdosierte hyperfraktionierte Strahlentherapie mit gleichzeitiger Carboplatin- und Etoposidgabe).
6. In einer prospektiven Kohortenstudie unterzogen sich 1085 NSCLC-Patienten (617 Männer, 414 Frauen) einheitlichen Staging- und Therapiemaßnahmen (einschließlich PET) sowie einem Follow-up von 7 Jahren [5]. Primäres Outcome waren das 5-Jahres-Überleben und das Ansprechen auf neoadjuvante Chemotherapie. Das altersadaptierte 5-Jahres-Überleben war bei Frauen (60%) besser als bei Männern (50%; $p = 0,01$). Frauen sprachen auch auf neoadjuvante Chemotherapie besser an als Männer [5].
7. Eine Analyse von 4.785 Patienten mit kutanen Melanomen nach Alter und Geschlecht zeigte im Alter unter 65 Jahren für Frauen eine bessere Prognose als für Männer [20, 25].
8. In einer retrospektiven Analyse von 2.524 Kolonkarzinom-Patienten in den Jahren 1999 bis 2008 zeigten sich geschlechtsspezifische Unterschiede im gesamten und im tumorspezifischen Überleben [7], ebenso in einer Kohorte ($n = 60$ Patienten) mit synchronem kolorektalem Karzinom.
9. In der deutschen CML-Studie zeigten Frauen in der niedrigen und mittleren Risikoprofil-Stufe eine bessere Überlebensprognose als Männer [2].
10. In der Studie von Schulze et al. mit Durchsicht der onkologischen Gender-Literatur bezüglich 27 verschiedener Neoplasien wurde die Bedeutung chromosomaler Veränderungen bei der Tumorbildung und -progression hervorgehoben (Abb. 2). Dabei ergaben sich mögliche geschlechtsspezifische Unterschiede im Überleben [25].

Für Frauen fand sich eine bessere Prognose bei:

- malignem Melanom,
- Tumoren von Magen, Lunge, Kolon, Ösophagus, Mundhöhle, Schilddrüse,
- B-Zell-Lymphom,
- M. Hodgkin,
- multiplem Myelom,
- CLL, CML und AML.

Geschlechtsunabhängig fiel die Prognose aus bei:

- Blase,
- Speicheldrüse,
- Osteosarkom, Liposarkom, Leiomyosarkom,
- malignem fibrösem Histiozytom.

Diesbezüglich keine aussagekräftigen Ergebnisse fanden sich bei:

- GIST,
- Pankreaskarzinom,
- Nierenzellkarzinom,
- Wilms tumor,
- Astrozytom III-IV [25].

Gonosomale Erbkrankheiten, also solche, bei denen die Veränderung die Geschlechtschromosomen X und Y betrifft, liegen in den meisten Fällen auf dem X-Chromosom, da das Y-Chromosom vergleichsweise nur sehr wenige Gene enthält. Numerische gonosomale Veränderungen sind häufiger bei Männern anzutreffen, wie Abbildung 2 zeigt [8, 13, 24].

Partielle oder komplette Triploidie ist bei vielen Krebsarten ein weit verbreitetes Phänomen (metastabiler Zustand des Krebsgenoms). Das Ausmaß der Triploidie beziehungsweise Aneuploidie korreliert mit einer schlechten Prognose [25].

MDM2-Gen und -Protein

Das **Murine Double Minute Gen 2** (12q14.3-q15) ist der Hauptregulator des p53-Tumor-Suppressor-Proteins. Bei der Amplifikation des MDM2 wird der p53-Tumorsuppressor-Weg abgeschwächt. Die Folgen sind eine höhere Mutationsrate, schlechtere DNA-Reparatur-Prozesse und eine reduzierte Apoptose. Die Amplifikation des MDM2 führt daher zu schnellerer und häufigerer Tumorbildung. Östrogen-Rezeptoren (ER) regulieren die MDM2-Expression. Die Expression von ER induziert die Transkription von MDM2. Östrogen trägt somit zur Tumorentstehung bei.

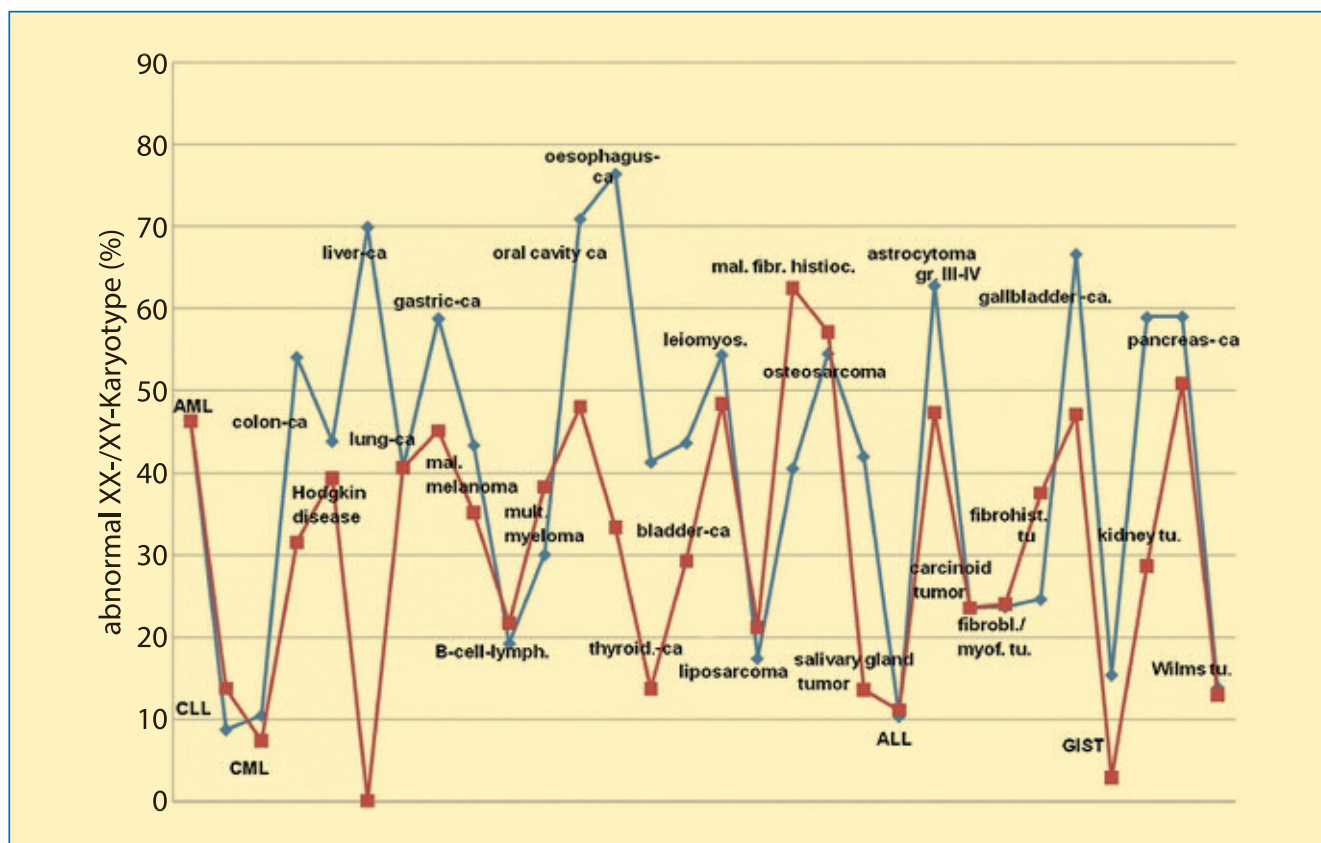


Abbildung 2: Analyse der unterschiedlichen Anteile von Patienten [XX (rot) oder XY (blau)] mit abnormen Karyotyp-Veränderungen bei verschiedenen Tumorentitäten; nach [25]. Numerische gonosomale Veränderungen sind häufiger bei Männern anzutreffen [8, 13, 24].

Fazit und Schlussfolgerungen

- Klinische Beobachtungen und erste Studienergebnisse im Bereich der Immunologie, Autoimmunität und Onkologie zeigen, dass sich die Reaktionsmuster weiblicher und männlicher Immunsysteme deutlich unterscheiden.
- Neben variablen persönlichen Faktoren wie persönlichem Risikoverhalten (z. B. der Exposition gegenüber Karzinogenen und Mutagenen) spielen unbeeinflussbare Faktoren wie die genetische Ausstattung, Epigenetik, Sexualhormone, Gen-Expression und Gen-Mutationen eine wesentliche Rolle.
- In klinischen Studien wird dieser Tatsache bislang unzureichend Rechnung getragen. Daher müssen prospektiv randomisierte Studien, die immunologische Bereiche tangieren, entsprechend geplant und durchgeführt werden.

Literatur

- Askanase AD et al. Best Pract Res Clin Rheumatol. Review. 2002; 265-280.
- Berger U et al, Leukemia 2005, 19: 984-989.
- Bouman A et al, Human Reproduction Update 2005, 11: 411-423.
- Butterworth M et al. Nature. 1967, 214 (5094): 1224-1225.
- Cerfolio RJ et al, Chest 2006, 130: 1796-1802.
- Colton CA et al, Neurobiology of Aging 2005, 26: 363-372.
- Derwinger K et al. Oncology 2011, 5: 259-264.
- Duesberg et. al. Cell. Oncol. 2005, 27 (5-6): 293-318.
- Eidinger DJ et al. Exp Med. 1972, 136 (5): 1098-1116.
- Fairweather DL et al, Am J Pathol 2008, 173 (3): 600-609.
- Fairweather DL, Emerging Infectious Diseases 2004, 10, No. 11, November 2004.
- Farmand S et al. Leitlinie „Diagnostik von primären Immundefekten“, aktueller Stand 12/2011. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/027-050l_S2k_Diagnostik_Prim%C3%A4re_Immundefekte_2011-12.pdf.
- Friedlander et al., J. Clin. Pathol. 1984, 37 (9): 961-974.
- Giron-Gonzales JA et al. European Journal of Endocrinology 2000, 143: 31-36.
- Grundbacher FJ. Science 1972, 176 (4032): 311-312.
- Kanda N et al. Clin Exp Immunol. 1996, 106 (2): 410-415.
- Kanda N, J Allergy Clin Immunol. 1999, 103 (2 Pt 1): 282-288.
- Kirsch-Volders M, Mutagenesis 2010, 25 no. 3: 213-221.
- Lang T et al. Clinical Immunology 2004, 113 (3): 224-230.
- Lasithiotakis K et al. Cancer, 2008, 112 (8): 1795-1803.
- Lichtman MA et al. Arthritis Rheum. 1967, 10 (3): 204-215.
- Mok TS et al. N Engl J Med. 2009, 361 (10): 947-957.
- Oertelt-Prigione et al. BMC Medicine 2010, 8: 70. <http://www.biomedcentral.com/1741-7015/8/70>.
- Petersen et al., Lung Cancer 2009, 65 (3): 312-318.
- Schulze S et al. Cell oncol. 2011, 34: 199-208.
- Verthelyi D et al. Lupus. 2001, 10 (5): 352-358.

Neues zur Therapie des HER2-positiven Mammakarzinoms



Oberärztin Dr. med. Beyhan Ataseven

Schwerpunkt Gynäkologische Onkologie, Kliniken Essen-Mitte
Henricistraße 92, 45136 Essen
E-Mail: b.ataseven@kliniken-essen-mitte.de

Zusammenfassung

Das Mammakarzinom stellt die mit Abstand häufigste Malignomkrankung der Frau dar. Im Jahre 2008 wurden knapp 72.000 Neuerkrankungen in Deutschland erfasst [1]. Die Therapie umfasst verschiedene, teils sich ergänzende, teils komplettierende Optionen. Neben Operation und Bestrahlung nimmt die Systemtherapie einen wichtigen Stellenwert ein. Wegen ihrer Heterogenität und unterschiedlichen phänotypischen Erscheinung kristallisieren sich innerhalb dieser Erkrankungsgruppe biologisch voneinander differente Subgruppen heraus. Mit der Entdeckung der Hormonrezeptoren beim Mammakarzinom in den 1970er Jahren wurde erstmals eine klinisch bedeutungsvolle Einteilung dieser Erkrankung vorgenommen. Mitte der 1980er Jahre wurde der membranständige Wachstumsfaktor-Rezeptor Her2/neu an Mammakarzinomzellen entdeckt, verbunden mit der klinischen Beobachtung, dass Patientinnen, deren Tumor diese Ausprägung zeigt, einen aggressiven Verlauf mit einem kürzeren rezidivfreien und Gesamtüberleben haben [2, 3]. In etwa 20 Prozent der Fälle ist beim Mammakarzinom eine Überexpression/Amplifikation von Her2/neu zu beobachten [2, 3, 4]. Mit Trastuzumab, einem humanisierten monoklonalen Antikörper gegen Her2/neu, wurde das sicher innovativste Medikament der letzten 25 Jahre in der Behandlung des HER2-positiven Mammakarzinoms gefunden.

Trastuzumab

Der therapeutische Nutzen einer Hinzunahme von Trastuzumab zur Standardtherapie wurde vielfach in allen Stadien der Behandlung (metastasiert, adjuvant, neoadjuvant) in randomisierten Studien belegt. Daher stellt Trastuzumab einen unabdingbaren Bestandteil der Systemtherapie des HER2-positiven Mammakarzinoms dar (Abb. 1).

Die Wirkungsweise von Trastuzumab ist komplex: die Bindung an die extrazelluläre Domäne des Her2/neu-Rezeptors führt nach seiner Internalisierung zur Herunterregulation von intrazellulären Signalwegen. Außerdem gibt es Hinweise, dass Trastuzumab immuntherapeutisch durch Aktivierung antikörperabhängiger, zellvermittelter Zytotoxizität wirkt.

Lapatinib

Mit Lapatinib fand ein weiteres gegen Her2/neu-gerichtetes Medikament die Zulassung beim Her2/neu-positiven Mammakarzinom. Lapatinib gehört als *small molecule* zur Gruppe der Tyrosinkinase-Inhibitoren und greift intrazellulär in die Signalkaskade ein.

Durch die duale Blockade am Her2/neu- und Her1-Rezeptor war die Hoffnung auf eine Steigerung der Wirksamkeit gesetzt worden. Vergleichende Studien konnten jedoch eine Überlegenheit nicht bestätigen. Im Vergleich zum nebenwirkungsarmen Trastuzumab klagen Patientinnen unter Lapatinib-Therapie in hohem Maße über Diarrhö und Hauttoxizität. In der metastasierten Situation wurde Lapatinib (L)

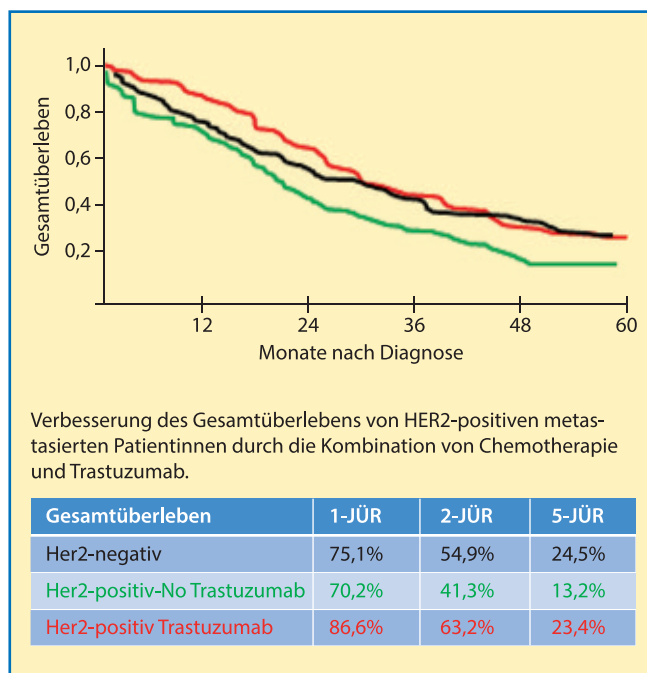


Abbildung 1: Verbesserung des Gesamtüberlebens von HER2-positiven metastasierten Patientinnen durch die Kombination von Chemotherapie und Trastuzumab. Mit Trastuzumab verbessert sich die Überlebenszeit nach einem und zwei Jahren sogar gegenüber HER2-negativen Karzinomen. Modifiziert nach [12].

nach Trastuzumab-Versagen mit Capecitabin (C) untersucht. Dabei war die Kombination (L+C) der Capecitabin-Monotherapie im Hinblick auf progressionsfreies Überleben (PFS) deutlich überlegen (8,4 Monate vs. 4,4 Monate) [5].

Eine Kombination von Trastuzumab und Lapatinib ist bei stark vorthapierten metastasierten Patientinnen effektiv [6].

Pertuzumab

Seit März 2013 steht mit Pertuzumab eine zugelassene Erweiterung der Präparatepalette zur Behandlung von Patientinnen mit metastasiertem HER2-positivem Karzinom zur Verfügung. Pertuzumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der an der Dimerisierungsdomäne des Her2-Rezeptors ansetzt und somit die Dimerisierung von Her2 blockiert.

In der CLEOPATRA-Studie (Erstlinientherapie des metastasierten HER2-positiven Mammakarzinoms) zeigte die Kombination von Trastuzumab/Pertuzumab plus Docetaxel im Vergleich zur alleinigen Therapie von Trastuzumab plus Docetaxel einen signifikanten Vorteil für das krankheitsfreie Überleben und das Gesamtüberleben [7]. Erfreulicherweise wurde durch die duale Kombination die Toxizität nicht klinisch relevant erhöht. Diese Kombinationstherapie stellt eine wichtige Therapieoption für Patientinnen mit metastasiertem Her2-positivem Mammakarzinom in der Erstlinientherapie dar.

Trastuzumab-Emtansin

T-DM1 (Trastuzumab-Emtansin) ist eine weitere, sehr vielversprechende Substanz in der Therapie des HER2-positiven Mammakarzinoms. Dabei handelt es sich um ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat; der Antikörper Trastuzumab ist durch einen Linker an das Chemotherapeutikum DM1 gebunden. Durch den Antikörper wird die Her2-positive Zelle gezielt erkannt, nach Internalisierung wird das Chemotherapeutikum erst intrazellulär freigesetzt.

In der EMILIA-Studie [8] wurde bei Patientinnen mit HER2-positivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die sich zuvor einer Trastuzumab-Behandlung und einer Taxan-Chemotherapie unterzogen hatten, T-DM1 alleine gegen Lapatinib/Capecitabin verglichen. Sowohl das krankheitsfreie Überleben wie auch das Gesamtüberleben waren im T-DM1-Arm der Standardtherapie signifikant überlegen. Insgesamt zeigte T-DM1 im Vergleich zu Lapatinib/Capecitabin sogar ein günstigeres Toxizitätsprofil. Unter T-DM1 wurden vermehrt Thrombozytopenie und Leberwerterhöhungen beobachtet.

Aufgrund dieser überzeugenden Daten wurde T-DM1 von den US-amerikanischen Behörden positiv bewertet und zugelassen als Second-line-Therapie von Patientinnen mit HER2-positivem Mammakarzinom, die zuvor bereits mit Trastuzumab und einer Taxan-Chemotherapie behandelt worden waren; aktuell ist diese Therapie nun auch in Europa für Patientinnen mit Progress nach anti-Her2-gerichteter Therapie in der Palliation zugelassen.

Trotz dieser innovativen Errungenschaften bleiben jedoch viele klinisch bedeutende Fragestellungen offen. Im Folgenden werden einige Punkte näher beleuchtet.

Optimale Dauer der adjuvanten Trastuzumab-Therapie

Die aktuelle Empfehlung zur Dauer der adjuvanten Trastuzumab-Therapie beträgt 12 Monate. An dieser ergibt sich momentan auch nach Präsentation der Daten der PHARE-Studie (6 Monate vs. 12 Monate [9]) beziehungsweise HERA-Studie (12 Monate vs. 24 Monate [10]) keine Veränderung. Insbesondere die Frage zur kürzeren Therapiedauer bleibt offen, hierzu werden die Daten mehrerer Studien (6 Monate vs. 12 Monate: PERSEPHONE- und HELLENIC-Studie; 9 Wochen vs. 12 Monate: SHORT-HER- und SOLD-Studie) noch abgewartet werden müssen.

Subkutane Applikation von Trastuzumab

Die subkutane Anwendung von Medikamenten bietet für Patientinnen und medizinisches Personal viele Vorteile. Neben Zeitersparnis und weniger schmerzhafter Injektion ist vor allem die Möglichkeit zur Selbstapplikation ein schlagendes Argument. Mit Hilfe einer neuartigen Enzymtechnik ist es möglich, Trastuzumab subkutan als Fixdosis (600mg/5ml) zu applizieren. In der neoadjuvanten HANNAH-Studie wurde die Wirksamkeit von Trastuzumab subkutan im Hinblick auf die Studienpunkte Pharmakokinetik und pathologische Komplettremissionsrate überprüft. Der Studienendpunkt (Nichtunterlegenheitsstudie) wurde dabei erreicht [11].

Die Präferenz von Patientinnen und die Zufriedenheit von medizinischen Fachkräften mit der subkutanen Verabreichung von Herceptin als adjuvanter Therapie war Gegenstand der PrefHer-Studie. Dabei zeigte sich, dass 92 Prozent der Patientinnen beim Vergleich i.v. gegen s.c. der subkutanen Anwendung den Vorzug gaben [12]. Seit September 2013 ist die subkutane Darreichungsform in Europa zugelassen.

Stellenwert der dualen HER2-Blockade

Die duale Blockade des HER2-positiven Mammakarzinoms ist nicht nur im metastasierten Stadium effektiv. Auch in der neoadjuvanten Anwendung konnten durch die Kombination der Chemotherapie mit der dualen Blockade von Trastuzumab/Lapatinib (Neo-ALTTO) oder Trastuzumab/Pertuzumab (Neo-Sphere) jeweils höhere pCR-Raten im Vergleich zur Monokombination erreicht werden. Aufgrund der überzeugenden Ergebnisse der Neosphere-Studie (neoadjuvante Chemo-/AK-Kombination mit Pertuzumab und Trastuzumab) mit deutlicher Steigerung der pathologischen Komplettremissionsrate durch die duale Blockade hat die FDA im Herbst 2013 in den USA bereits eine Zulassung für Pertuzumab in der Neoadjuvanz erteilt.

Ob sich die duale Kombinationstherapie auch in der Adjuvanz vorteilhaft für die Patientinnen ausprägt, wird für Trastuzumab/Lapatinib in der ALTTO-Studie und für Trastu-

zumab/Pertuzumab in der Aphinity-Studie überprüft. Die Ergebnisse dieser spannenden Fragestellung werden allerdings erst in 3 bis 8 Jahren zu erwarten sein.

Auf dem SABCS (*San Antonio Breast Cancer Symposium*) im Dezember 2013 wurden die ersten Effektivitätsdaten zur BETH-Studie (HER2-positives Mammakarzinom, *high-risk* mit Chemotherapie/Trastuzumab +/- Bevacizumab) präsentiert. Leider zeigte sich in der adjuvanten Situation durch die duale Blockade mit Bevacizumab weder im krankheitsfreien noch im Gesamtüberleben der Patientinnen ein Vorteil [13].

Fazit und Schlussfolgerungen

Mit Trastuzumab, einem humanisierten monoklonalen Antikörper gegen Her2/neu, wurde das sicher innovativste Medikament der letzten 25 Jahre in der Behandlung des HER2-positiven Mammakarzinoms gefunden. Mit Lapatinib und Pertuzumab ist eine duale Blockade und mit dem in Europa erst im November 2013 zugelassenen T-DM1 die gezielt zytostatische Behandlung möglich geworden. Fragen zur optimalen Therapiedauer und zum Stellenwert der dualen Blockade in der adjuvanten Therapie sind Gegenstand laufender Studien.

Literatur

1. <http://www.rki.de>.
2. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL (1987) Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 235 (4785):177–182.
3. Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, Holt JA, Wong SG, Keith DE, Levin WJ, Stuart SG, Udove J, Ullrich A, et al. (1989) Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science* 244 (4905):707–712.
4. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, Fleming T, Eiermann W, Wolter J, Pegram M, Baselga J, Norton L (2001) Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *The New England journal of medicine* 344 (11):783–792. doi:10.1056/NEJM200103153441101.
5. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, Chan S, Romieu CG, Pienkowski T, Jagiello-Gruszfeld A, Crown J, Chan A, Kaufman B, Skarlos D, Campone M, Davidson N, Berger M, Oliva C, Rubin SD, Stein S, Cameron D (2006) Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *The New England journal of medicine* 355 (26):2733–2743. doi:10.1056/NEJMoa064320.
6. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, Rugo H, Sledge G, Koehler M, Ellis C, Casey M, Vukelja S, Bischoff J, Baselga J, O'Shaughnessy J (2010) Randomized study of Lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 28 (7):1124–1130. doi:10.1200/JCO.2008.21.4437.
7. Baselga J, Cortes J, Kim SB, Im SA, Hegg R, Im YH, Roman L, Pedrini JL, Pienkowski T, Knott A, Clark E, Benyunes MC, Ross G, Swain SM (2012) Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *The NEJM* 366 (2):109–119.
8. Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, Pegram M, Oh DY, Dieras V, Guardino E, Fang L, Lu MW, Olsen S, Blackwell K (2012) Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *The New England journal of medicine* 367 (19):1783–1791.
9. Pivot X RG, Bonnefori H, et al (2012) PHARE trial results comparing 6 to 12 months of trastuzumab in adjuvant early breast cancer. ESMO Congress. Abstract LBA5.
10. Gelber RD GA, Piccart M, et al (2012) HERA Trial: 2 years versus 1 year of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in women with HER2-positive early breast cancer at 8 years of median follow up. ESMO Congress 2012. Abstract LBA6.
11. Ismael G, Hegg R, Muehlbauer S, Heinzmann D et al (2012) Subcutaneous versus intravenous administration of (neo)adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive, clinical stage I-III breast cancer (HannaH study): a phase 3, open-label, multicentre, randomised trial. *The Lancet Oncology* 13 (9):869–878.
12. Dawood S, Broglio K, Buzdar AU et al. (2010) Prognosis of women with metastatic breast cancer by HER2 status and trastuzumab treatment: an institutional-based review. *J Clin Oncol.* 2010 Jan 1;28(1):92–8. Epub 2009 Nov 23.
13. Slamon D, Swain S, Buyse M et al (2013) Primary results from BETH, a phase 3 controlled study of adjuvant chemotherapy and trastuzumab +/- bevacizumab in patients with HER2-positive, node-positive or high risk node-negative breast cancer. SABCS S1-03.

Neues zur Therapie der Myeloproliferativen Neoplasien (MPN)



Prof. Dr. Martin Griesshammer

Direktor der Klinik für Hämatologie,
Onkologie, Hämostaseologie und Palliativmedizin am Johannes-Wesling-Klinikum
Hans-Nolte-Straße 1, 32429 Minden
E-Mail: haematologie-onkologie@muehlenkreiskliniken.de

Zusammenfassung

Mit der Entdeckung der JAK2V617F-Mutation war erstmals eine zielgerichtete medikamentöse Behandlung der MPN mit sogenannten JAK-Inhibitoren möglich. Die heute am weitesten entwickelte Substanz ist Ruxolitinib, die im Herbst 2013 in Deutschland zur Behandlung der Myelofibrose zugelassen wurde. Neben den JAK-Inhibitoren werden auch immunmodulatorische Substanzen wie die Imide Revlimid und Pomalidomid bei der Myelofibrose eingesetzt. In der POMINC-Studie wird die Kombination von Ruxolitinib mit Pomalidomid bei Patienten mit primärer Myelofibrose (PMF), Post-Polyzythämia-vera-Myelofibrose (PPV-MF) oder Post-Essentieller-Thrombozythämie-Myelofibrose (PET-MF) untersucht.

Der bedeutende Fortschritt in der Erforschung der BCR/ABL-negativen chronischen myeloproliferativen Neoplasien (im folgenden MPN genannt) war die im Jahr 2005 identifizierte, aktivierende Punktmutation V617F im Gen der Tyrosinkinase JAK2, die in der Mehrzahl der MPN-Patienten nachweisbar ist [1]. JAK2 spielt als zyttoplasmatische Tyrosinkinase eine wichtige Rolle für die Signalübermittlung verschiedener Rezeptoren für Zytokine, die für Wachstum, Differenzierung und Apoptose hämatopoetischer Zellen notwendig sind. Diese Mutation wird bei ca. 98 Prozent der Patienten mit *Polycythaemia vera* (PV) und in etwa 60 Prozent aller Patienten mit essenzieller Thrombozythämie (ET) und primärer Myelofibrose (PMF) beschrieben (Abb. 1).

Mit der Entdeckung der JAK2V617F-Mutation war nun auch erstmals eine zielgerichtete medikamentöse Behandlung der MPN mit sogenannten JAK-Inhibitoren möglich. Es wurden in der Folgezeit einige JAK-Inhibitoren entwickelt und in Studien geprüft.

Ruxolitinib bei Myelofibrose

Die heute am weitesten entwickelte Substanz ist Ruxolitinib, die im Herbst 2013 in Deutschland zur Behandlung der Myelofibrose zugelassen wurde. Ruxolitinib ist danach angezeigt zur Behandlung einer krankheitsbedingten Splenomegalie oder bei krankheitsassoziierten Symptomen bei Erwachsenen mit primärer Myelofibrose (PMF), Post-Polyzythämia-vera-Myelofibrose (PPV-MF) oder Post-Essentieller-Thrombozythämie-Myelofibrose (PET-MF). Grundlage der Zulassung waren die beiden Studien COMFORT I und COMFORT II [2, 3]. Beide Studien sind prospektive randomisierte, kontrollierte Phase-III-Vergleichsstudien gegenüber Placebo bei COMFORT I und gegenüber „beste verfügbare Therapie“ bei COMFORT II und schließen Patienten mit PMF, PPV-MF und PET-MF ein.

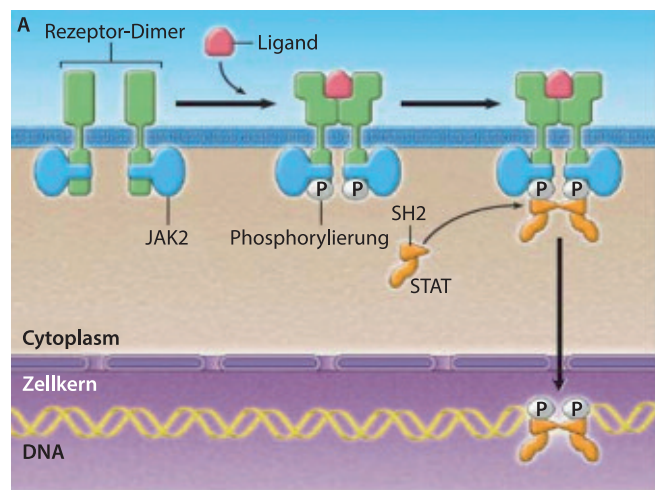


Abbildung 1: JAK2 Mutation bei den Philadelphia-negativen myeloproliferativen Neoplasien. Das mutierte Protein ist konstitutiv phosphoryliert, der Rezeptor also dauerhaft auf „an“ geschaltet, was die Aktivierung nachgeschalteter Signalwege wie STAT5, ERK, MABK oder PI-3/Akt zur Folge hat. Die Mutation ist bei etwa 98 Prozent der PV-Patienten und bei etwa 60 Prozent aller ET- und PMF-Patienten nachweisbar.

Der primäre Endpunkt war in beiden Studien die Bestimmung des Anteils an Patienten mit einem Rückgang des Milzvolumens um mindestens 35 Prozent nach 24 (COMFORT I) bzw. 48 (COMFORT II) Wochen. Für den primären Endpunkt zeigte sich jeweils eine statistisch signifikante Überlegenheit von Ruxolitinib gegenüber den verwendeten Komparatoren Placebo bzw. beste verfügbare Therapie (COMFORT I 41,9 Prozent vs. 0,7 Prozent bzw. COMFORT II 28,5 Prozent vs. 0 Prozent). Für die Veränderung des Milzvolumens wurde in beiden Studien unter Ruxolitinib eine mediane Abnahme um ca. 30 Prozent gegenüber dem Ausgangswert gezeigt, wohingegen das Milzvolumen in den Komparator-Armen zunahm (je 8,5 Prozent).

Ein sekundärer Endpunkt in beiden Studien war der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der Lebensqualität [2, 3]. Eine Verbesserung der Lebensqualität konnte in COMFORT I bei 45,9 Prozent der mit Ruxolitinib behandelten Patienten erreicht werden vs. 5,5 Prozent der Patienten im Placebo-Arm ($p < 0,001$). Ähnliche Ergebnisse bezüglich der Lebensqualität konnten auch in COMFORT II erreicht werden [3].

Die allgemeine Verträglichkeit von Ruxolitinib war in beiden Studien gut, Anämie und Thrombozytopenie waren die wichtigsten und häufigsten hämatologischen Toxizitäten. Obwohl kein geplanter primärer Endpunkt, zeigte sich für die Überlebenszeit in COMFORT I eine signifikant verlängerte Überlebenszeit von Ruxolitinib- im Vergleich zu Placebo-behandelten Patienten. Die Daten für ein besseres Gesamtüberleben für mit Ruxolitinib behandelten Patienten konnten auf der Jahrestagung der *American Society of Hematology* (ASH) im Dezember 2012 in Atlanta bestätigt werden [4]. Auch für die COMFORT-II-Studie wurden auf der ASH-Jahrestagung im Dezember 2012 aktuelle Daten mit längerer Nachbeobachtung gezeigt, die neben der Bestätigung der bisherigen Daten nun auch einen Überlebensvorteil in der Ruxolitinibgruppe im Vergleich zu beste verfügbare Therapie zeigten [5].

Ruxolitinib bei ET und PV

Auch für Patienten mit ET und PV sind zu Ruxolitinib vielversprechende Daten vorhanden [6]. In einer Phase-II-Studie an HU-intoleranten/-refraktären Patienten mit PV ($n=34$) und ET ($n=39$) konnte ein deutlicher Rückgang der Splenomegalie und ein deutlicher Rückgang konstitutioneller Symptome (Juckreiz, Knochenschmerzen, Nachtschweiß und Fieber) gezeigt werden.

Die Nebenwirkungen von Ruxolitinib glichen denen aus den Phase-III-Studien bei der Myelofibrose. Die wichtigsten waren Grad-3-Anämie (12 Prozent) und -Thrombozytopenie (6 Prozent), welche durch Dosismodifikation oder Therapieunterbrechung reversibel waren.

Pegyliertes Interferon-alpha (PegIFN)

Für Patienten mit ET und PV sind auch zu der nur einmal wöchentlich erforderlichen Applikation mit pegyliertem Interferon-alpha (PegIFN) sehr gute Daten vorhanden [7, 8]. Hier wurden neben einem sehr guten klinischen Ansprechen komplette molekulare Remissionen beobachtet.

Weitere JAK-Inhibitoren

Weitere bei den MPN aktuell in Phase-II- und -III-Studien getestete JAK-Inhibitoren sind neben Ruxolitinib SAR302503 (ehemals TG101384) und CYT387. Diese JAK-Inhibitoren unterscheiden sich im Wesentlichen in ihrer Target-Spezifität und somit in ihrem Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil.

Immunmodulatorische Substanzen

Neben den JAK-Inhibitoren werden immunmodulatorische Substanzen wie die Imide Revlimid und Pomalidomid bei der Myelofibrose eingesetzt. Eine aktuelle Phase-II-Studie der deutschen Arbeitsgruppe MPNSG hat gerade 100 Patienten mit Myelofibrose rekrutiert. Außerdem werden der mTOR Inhibitor Everolimus und die Histon-Deacetylase-Inhibitoren Givinostat und Panobinostat bei Patienten mit MPN in Studien erfolgreich getestet.

Kombinationstherapie Ruxolitinib mit Pomalidomid

In ganz neuen Konzepten werden die synergistischen Effekte einer Kombinationstherapie von einem JAK-Inhibitor mit einer anderen neuen Substanz geprüft. So prüft die sogenannte POMINC-Studie (EudraCT Number: 2012-002431), die Ende dieses Jahres von der MPNSG aktiviert wird, die Kombination von Ruxolitinib mit Pomalidomid bei Patienten mit PMF, PPV-/PET-MF. Rationale für diese Kombinationstherapie sind die Daten zur Wirksamkeit von Ruxolitinib aus den Phase-III Studien (signifikante Reduktion der Milzgröße, signifikante Verbesserung der konstitutionellen Symptome, gute Verträglichkeit) sowie die Daten zur Wirksamkeit von Pomalidomid bei Myelofibrose (Verbesserung der Anämie).

Literatur

1. James C, Ugo V, Le Couedic JP, et al (2005) A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signaling causes polycythemia vera. *Nature*. 2005; 434(7037): 1144–1148.
2. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *N Engl J Med*. 2012; 366: 799–807.
3. Harrison C, Kiladjan JJ, Al-Ali HK, et al. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. *N Engl J Med*. 2012; 366: 787–798.
4. Verstovsek S, Mesa R, Gotlib J, et al. Long-Term Outcome of Ruxolitinib Treatment in Patients with Myelofibrosis: Durable Reduction in Spleen Volume, Improvement in Quality of Life, and Overall Survival Advantage in COMFORT-I. *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2012; 120(21): 800.
5. Cervantes F, Kiladjan JJ, Niederwieser D et al. Long-Term Safety, Efficacy, and Survival from COMFORT-II, a Phase III Study comparing Ruxolitinib with best available therapy (BAT) for the treatment of myelofibrosis (MF). *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2012; 120(21): 801.
6. Verstovsek S, Passamonti F, Rambaldi A, et al. A Phase 2 Study of INCB018424, An Oral, Selective JAK1/JAK2 Inhibitor, in Patients with Advanced Polycythemia Vera (PV) and Essential Thrombocythemia (ET) Refractory to Hydroxyurea. *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2009; 114(22): 311.
7. Yassin MA, Al-Dewik N, El-Ayoubi HR. Pegylated Interferon-Alfa-2a Induces Complete Hematologic and Molecular Responses with Low Toxicity in Essential Thrombocythemia. *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2012; 120(21): 1743.
8. Gisslinger H, Kralovics R, Gisslinger B, et al. AOP2014, a Novel Peg-Proline-Interferon Alpha-2b with Improved Pharmacokinetic Properties, Is Safe and Well Tolerated and Shows Promising Efficacy in Patients with Polycythemia Vera (PV). *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2012; 120(21): 175.

Mastozytose – State of the Art



Prof. Dr. med. Hans-Peter Horny

Europäisches Referenzzentrum für Mastozytose (ECNM), Institut für Pathologie der LMU
Thalkirchner Straße 36, 80337 München
E-Mail: hans-peter.horny@med.uni-muenchen.de

Zusammenfassung

Die Mastozytose ist eine seltene Erkrankung, die durch Anhäufungen von Mastzellen in der Haut oder in den inneren Organen charakterisiert ist. Neben den weit überwiegenden gutartigen Verläufen mit häufigen Spontanremissionen sind auch maligne Formen beschrieben. Bei der überwiegend Kinder und Jugendliche betreffenden kutanen Mastozytose ist nur die Haut betroffen. Die meist Erwachsene betreffende systemische Mastozytose wird anhand der WHO-Konsensuskriterien diagnostiziert.

Die therapeutischen Möglichkeiten bei der aggressiven systemischen Mastozytose (ASM) und der Mastzellenleukämie sind bislang beschränkt. Für die Zukunft ist zu erwarten, dass neu entwickelte Medikamente, speziell aus der Gruppe der Tyrosinkinase-Inhibitoren, bessere therapeutische Optionen bei Mastozytose-Patienten eröffnen werden.

Die Mastozytose ist eine Erkrankung der hämopoetischen Stammzellen des Knochenmarks, sie ist selten und gekennzeichnet durch eine außergewöhnliche Vielfalt im klinischen und morphologischen Erscheinungsbild. Seit 2001 existiert eine inzwischen weltweit anerkannte Klassifikation der Mastozytosen, wobei die diagnostischen Kriterien der einzelnen Varianten bzw. Subtypen exakt definiert wurden (Tab. 1 und 2).

Prognose

Die Prognose der Mastozytose hängt ganz entscheidend ab vom Subtyp, wobei prinzipiell kutane (meist unter dem klinischen Bild der *Urtikaria pigmentosa*) von den systemischen Mastozytosen (SM) abgegrenzt werden: So gibt es zum einen die juvenile Form einer kutanen Mastozytose, die auf die Haut beschränkt ist und die in der Mehrzahl der Fälle während der Pubertät eine Spontanremission zeigt. Rasch zum Tode dagegen führt die Mastzellenleukämie, wohl eine der seltensten Varianten der menschlichen Leukämie.

Diagnostik

Da das einzige diagnostische Hauptkriterium der systemischen Mastozytosen den Nachweis kompakter Mastzellinfiltrate im Gewebe erfordert (Tab. 2), steht der Hämatopathologe ganz im Zentrum der Diagnostik. In aller Regel wird die Diagnose der SM durch die histologische Untersuchung eines Beckenkammtrepanates gestellt. Zum Nachweis oder Ausschluss einer SM müssen stets immunhistochemische Spezialfärbungen mit Antikörpern gegen Mastzellen-assoziierte Antigene wie Tryptase und CD117 (KIT) durchgeführt werden.

Tabelle 1: Klassifikation der Mastozytosen (WHO 2001 und 2008).

1. Kutane Mastozytose
2. Indolente systemische Mastozytose
3. SM-AHNMD
4. Aggressive systemische Mastozytose
5. Mastzellenleukämie
6. Mastzellensarkom
7. Extrakutanes Mastozytom

Tabelle 2: Systemische Mastozytose*: Diagnostische Kriterien.

Hauptkriterium:	Kompaktes Mastzelleninfiltrat im Gewebe
Nebenkriterien:	1. Vermehrte Spindelzelligkeit der Mastzellen (>25%)
	2. Aberranter Immunphänotyp der Mastzellen (CD2/25)
	3. Aktivierende Punktmutation im Codon 816 von c-kit
	4. Chronisch erhöhte Serumtryptase (> 20ng/uL)

**Die Diagnose einer systemischen Mastozytose kann gestellt werden, wenn das Hauptkriterium plus 1 Nebenkriterium oder wenn mindestens 3 Nebenkriterien erfüllt sind.*

Von überragender Bedeutung ist es weiterhin, einen aberranten Immunphänotyp der Mastzellen zu erkennen. Am besten geeignet ist hier der Nachweis einer Expression des Antigens CD25, das von normalen/reaktiven Mastzellen nicht exprimiert wird. Auf molekularbiologischer Ebene ist die aktivierende Punktmutation vom Typ KIT-D816V, ab-

hängig vom Subtyp, bei den meisten Patienten nachweisbar. KIT-D816V (oder andere sehr seltene und ebenfalls aktivierende Punktmutationen im Codon 816 von c-kit) ist nicht nur ein wichtiges diagnostisches Nebenkriterium, sondern auch aus therapeutischer Sicht wichtig, da es eine Imatinib-Resistenz anzeigt.

Erhöhte Serum-Tryptase

Die chronisch erhöhte Serum-Tryptase ist der am einfachsten nachzuweisende Laborparameter, um eine SM in die engeren differentialdiagnostischen Überlegungen einzubeziehen. Eine vorübergehende Erhöhung der Serum-Tryptase wird vor allem bei Mastzellaktivierungssyndromen beobachtet. Bei den sehr seltenen echten Mastzellaktivierungssyndromen können atypische klonale Gewebsmastzellen vorkommen, die diagnostischen Kriterien einer SM sind jedoch nicht erfüllt.

Lokalisierte Mastzelltumoren sind selten, in der Regel handelt es sich um solitäre kutane Mastozytome, die durch eine einfache Exzisionsbiopsie vollständig entfernt werden können. Mastzellensarkome dagegen sind extrem selten und machen mit etwa fünf glaubwürdigen Fallberichten den quantitativ unbedeutendsten Subtyp der Mastozytose aus. Bei der SM dominiert der indolente Subtyp (ISM) mit Befall von Haut (klinisches Leitsymptom) und Knochenmark. Es gibt starke Hinweise darauf, dass Erwachsene mit *Urtikaria pigmentosa* fast immer unter einer ISM leiden, d. h. die reine kutane Mastozytose ist in diesem Alter selten.

Indolente Systemische Mastozytose

Voraussetzung für die Diagnose einer ISM ist die adäquate histologische/immunhistochemische Untersuchung eines Beckenkammtrepanates. Bei ISM findet sich histologisch in der Regel eine multifokale geringe Infiltration des Knochenmarks (Abb. 1). An dem in Formalin fixierten Gewebe lässt sich dann auch problemlos der Nachweis der Punktmutation KIT-D816V erbringen.

Patienten mit ISM können stark unter einem Mediatorsyndrom infolge der von den atypischen Mastzellen inadäquat freigesetzten Wirkstoffe leiden, jedoch erscheint nach den bislang vorliegenden Erkenntnissen die Lebenserwartung nicht signifikant eingeschränkt. Weitaus seltener, aber prognostisch viel ungünstiger sind die drei anderen Subtypen der SM:

1. die aggressive SM (ASM) mit oft starkem Befall von Knochenmark und inneren Organen bei konsekutiven Zeichen einer Organinsuffizienz (sogenannte C-findings),
2. die mit einer nicht-mastozytären klonalen hämatologischen Neoplasie assoziierte SM (SM-AHNMD) und
3. die schon erwähnte Mastzellenleukämie mit zumeist diffus-kompakter Infiltration des Knochenmarks und mehr oder minder vollständiger Verdrängung der Blutbildung.

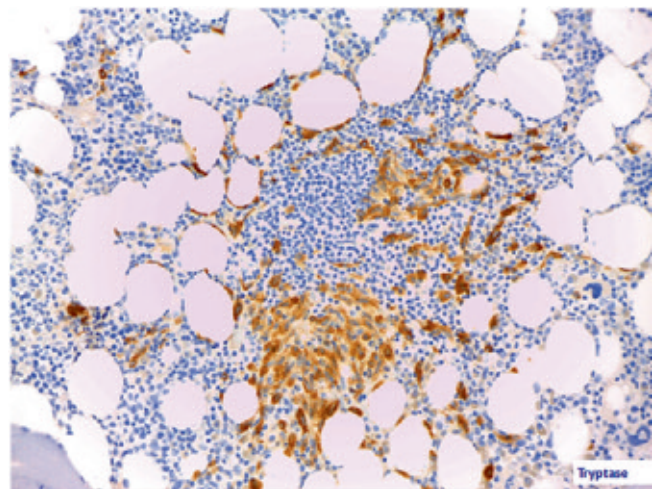
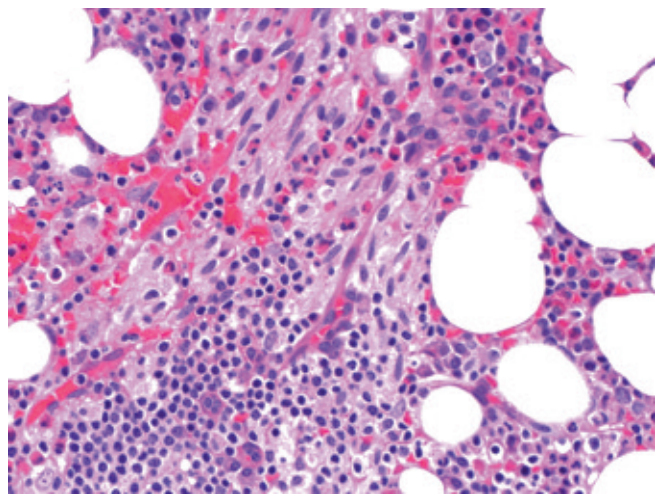


Abbildung 1: Indolente systemische Mastozytose (ISM). Typischer histologischer Befund des Knochenmarks bei Patienten mit ISM (oben): Fokales, mischzelliges, kompaktes Infiltrat, das sowohl spindelige, hypogranuliert wirkende Gewebsmastzellen wie auch Lymphozyten und Eosinophile enthält. Auch immunhistochemisch (unten) enthält dieses Infiltrat kompakte größere Gruppen aus hier Tryptase-exprimierenden Gewebsmastzellen. Damit sind das Hauptkriterium (kompaktes Mastzelleninfiltrat) und ein Nebenkriterium (vermehrte Spindelzelligkeit) erfüllt und die Diagnose einer systemischen Mastozytose kann gestellt werden.

SM-AHNMD

Die SM-AHNMD ist eine ungewöhnliche hämatologische Neoplasie, die aus zwei morphologisch völlig unterschiedlichen Erkrankungen besteht, von denen eine aber die SM sein muss. Unter den AHNMDs dominieren myeloische Neoplasien bei weitem, wobei eine Häufung von chronischen myelomonozytären Leukämien auffällt. Aber auch myelodysplastische Syndrome, akute myeloische Leukämien und myeloproliferative Neoplasien kommen vor. Sehr selten dagegen ist die Assoziation einer SM mit lymphatischen Neoplasien, wobei hier Plasmazellenmyelome den häufigsten Subtyp darstellen.

Dass die SM-AHNMD keinen morphologischen Zufallsbefund darstellt, ergibt sich aus molekularpathologischen Untersuchungen. Es konnte durch aufwändige Techniken gezeigt werden, dass bei einem Teil der Patienten die Muta-

tion KIT-D816V nicht nur in Mastzellen sondern auch in Zellen der AHNMD vorliegt, was eindeutig auf eine enge klonale Verwandtschaft der beiden morphologisch unterschiedlichen Erkrankungen hinweist.

Therapie

Die therapeutischen Möglichkeiten bei Mastzellenleukämie sind bislang beschränkt, immer häufiger werden hier auch Knochenmarktransplantationen durchgeführt.

Bei SM-AHNMD dominiert die AHNMD in der Regel das morphologische Bild und die Therapie wird so durchgeführt, als hätte der Patient nur die AHNMD. Es ist für die Zukunft zu erwarten, dass neu entwickelte Medikamente, speziell aus der Gruppe der Tyrosinkinase-Inhibitoren, bessere therapeutische Optionen bei Mastozytose-Patienten eröffnen werden.

Literatur

- Akin C, Fumo G, Yavuz AS et al. (2004) A novel form of mastocytosis associated with a transmembrane c-kit mutation and response to imatinib. *Blood* 103:3222–3225.
- Bernd H-W, Sotlar K, Lorenzen J et al. (2004) Acute myeloid leukaemia with t(8;21) associated with „occult“ mastocytosis. Report of an unusual case and review of the literature. *J Clin Pathol* 57:324–328.
- Horny H-P, Metcalfe D.D.; Bennett, J.M.; Bain, B.J.; Akin, C.; Escribano, L.; Valent, P. (2008) Mastocytosis (Mast cell disease). In: Swerdlow SH CE, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW (ed) WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARCPress, Geneva, Switzerland, p 54–63.
- Sotlar K, Cerny-Reiterer S, Petat-Dutter K et al. (2011) Aberrant expression of CD30 in neoplastic mast cells in high-grade mastocytosis. *Mod Pathol* 24:585–595.
- Sotlar K, Horny H-P, Simonitsch I et al. (2004) CD25 indicates the neoplastic phenotype of mast cells: a novel immunohistochemical marker for the diagnosis of systemic mastocytosis (SM) in routinely processed bone marrow biopsy specimens. *Am J Surg Pathol* 28:1319–1325.
- Valent P, Akin C, Escribano L et al. (2007) Standards and standardization in mastocytosis: consensus statements on diagnostics, treatment recommendations and response criteria. *Eur J Clin Invest* 37:435–453.
- Valent P, Horny H-P, Escribano L et al. (2001) Diagnostic criteria and classification of mastocytosis: a consensus proposal. *Leuk Res* 25:603–625.

Neues zu Diagnostik und Therapie des kutanen Melanoms



Prof. Dr. med. Monika Schmid-Wendtner

Dermatologie, Interdisziplinäres Onkologisches Zentrum München (IOZM)
Nußbaumstraße 12, 80336 München.
E-Mail: m.schmid-wendtner@ioz-muenchen.de

Zusammenfassung

Die Behandlungsmöglichkeiten von Patienten mit kutanem Melanom haben sich in den vergangenen zwei Jahren sehr erweitert. In diesem Überblicksbeitrag werden zunächst Neuigkeiten aus der Diagnostik, daran anschließend Neuigkeiten zur Klassifikation dargestellt. Am Ende findet sich die Kurzbeschreibung der neuen systemischen Behandlungsmöglichkeiten mit Ipilimumab, Vemurafenib und Dabrafenib.

Was ist neu in der (Primär-)Diagnostik?

Die Primärdiagnostik eines kutanen Melanoms umfasst neben Anamnese zunächst die Klinik und stützt sich auf die sogenannte ABCDE-Regel, die besagt, dass bei Vorliegen der Kriterien A=Asymmetrie, B=unregelmäßige Begrenzung, C=Color (unterschiedliche Farbtöne), D= Durchmesser > 5 mm, E= Erhabenheit des Pigmentmals an ein Melanom gedacht werden muss.

Dermatoskopie

Zur Stützung der Verdachtsdiagnose wird bereits seit 20 Jahren die auflichtmikroskopische Untersuchung (Dermatoskopie) eingesetzt, bei der eine horizontale Betrachtung von Pigmentmalen in 10 bis 60-facher Vergrößerung erfolgt, um morphologische Strukturelemente, wie z.B. Pigmentnetze, verzweigte Streifen oder Pigmentschollen zu detektieren. Heute wird dieses Verfahren in der Praxis meist videogestützt genutzt und ermöglicht somit die genaue Verlaufsbeobachtung.

Optische Kohärenztomographie

Zu den neueren Verfahren gehört die optische Kohärenztomographie (Methode zur Erstellung von zweidimensionalen Tiefenschnittbildern der Haut unter Einsatz von Infrarotlicht). Diese Methode ist für die Diagnostik nicht-melanozytärer Hautkrebsformen sowie für die Verlaufsbeobachtung entzündlicher Dermatosen bereits relativ gut etabliert. Es gibt aber auch erste Publikationen zum Einsatz bei der Melanomdiagnostik [1].

Konfokale Lasermikroskopie

Die konfokale Lasermikroskopie ist eine noch relativ zeitaufwändige Methode zur hochauflösenden Darstellung der Epidermis in horizontaler Schnittbildtechnik, welche sogar Einzelzelldarstellungen ermöglicht.

Tumorelastographie

Sehr experimentell und nur für noduläre Hautveränderungen geeignet ist die Tumorelastographie, ein sonographisches Verfahren zur Bestimmung der relativen Steifigkeit von Tumorgewebe [2].

Melafind-Analyse

Einzug in die Praxis hat hingegen schon die computergestützte Multispektralanalyse (Melafind-Analyse) gehalten, mit deren Hilfe melanozytäre Strukturmerkmale zur Tiefe beurteilt werden können (www.melafind.de). Die automatisierte Berechnung eines Punktwerts verbessert die Früherkennung von Melanomen und ermöglicht eine Priorisierung bei Vorliegen multipler klinisch und dermatoskopisch auffälliger Nävi.

Was ist neu in der Klassifikation des Melanoms?

Auf Grundlage der AJCC-Klassifikation von 2009 wird in der aktuellen S3-Leitlinie zum malignen Melanom neben der vertikalen Tumordicke nach Breslow die histopathologische Ulzeration des Tumors als prognostischer Hauptparameter eingeführt. Es entfällt dagegen die Einteilung nach Clark (sog. Clark-Level). Für dünne Tumoren ($T1 < 1,0$ mm) wird zusätzlich die Mitoserate (Anzahl von Mitosen pro Quadratmillimeter) eingeführt. Eine erhöhte Mitoserate ($> 1/\text{mm}^2$) stellt ein erhöhtes Metastasierungsrisiko dar.

Die Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) und die Deutsche Krebsgesellschaft empfehlen bei asymptomatischen Patienten ab Stadium IIB nur noch eine Lymphknotenultraschalluntersuchung und die Bestimmung des Tumormarkers S-100 [3].

Eine PET-CT-Diagnostik ist hochsensitiv, insbesondere, was die Beurteilung viszeraler und skelettaler Metastasen betrifft, allerdings auch kostenintensiv und sollte erst im Stadium III/IV in Erwägung gezogen werden.

Mutationsprofile

Weitergehende Untersuchungen im Sinne der Erstellung von Mutationsprofilen aus Primärtumormaterial bzw. aus Metastasen ermöglichen es heute, Melanome weiter zu charakterisieren. In diesem Zusammenhang sind insbesondere die Mutationen im BRAF- und c-KIT-Gen zu nennen, da hier bereits zielgerichtete Therapieoptionen zur Verfügung stehen. Eine Untersuchung auf Vorliegen von BRAF-, NRAS- bzw. c-KIT-Mutation (letztere nur bei Schleimhautmelanom oder ALM) wird laut S3-Leitlinie ab Stadium IIIB empfohlen.

Was ist neu in der Therapie?

Seit Juli 2011 wurden drei Präparate in der Europäischen Union zugelassen, die erstmals einen signifikanten Überlebensvorteil für Patienten mit fortgeschrittenem, inoperablem Melanom (Stadium IV) zeigten: Der CTLA-4-Antikörper Ipilimumab sowie die BRAF-Inhibitoren Vemurafenib und Dabrafenib.

Ipilimumab

Der humane, monoklonale CTLA-4-Antikörper Ipilimumab verstärkt antigenunabhängig die T-Zell-vermittelte Immunantwort. Dieser Antikörper ist zur Therapie des vorbehandelten, nicht resezierbaren bzw. metastasierten Melanoms auf der Grundlage einer Phase-III-Studie zugelassen worden und seit 31.10.2013 auch als Erstlinientherapie in Deutschland verfügbar.

Ipilimumab führte als i.v.-Therapie in einer Dosierung von 3 mg/kg KG zu einer Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens von 6,4 auf 10,9 Monate im Vergleich mit einer gp100-Peptid-Vakzine. Sowohl bezüglich des Gesamtansprechens als auch bezüglich der Krankheitskontrolle war Ipilimumab statistisch signifikant überlegen [4].

Die Immuntherapie mit Ipilimumab ist durch einen verzögerten Eintritt der klinischen Wirksamkeit gekennzeichnet, weshalb sie frühzeitig als Zweitlinientherapie erwogen werden sollte, wenn Tumorlast und Progressionstempo niedrig ausgeprägt sind. Das 1-Jahres-Überleben im Compassionate-Use-Programm lag bei eindrucksvollen 38 Prozent.

Anspruchsvoll ist das Management der immunologisch vermittelten unerwünschten Wirkungen (z. B. Colitis, Hepatotoxizität, Endokrinopathien, neurologische und kutane Nebenwirkungen), welches deshalb anhand von Algorithmen an spezialisierten Zentren erfolgen sollte.

Vemurafenib

Der BRAF-Kinase-Inhibitor Vemurafenib ist seit Februar 2012 für die orale Behandlung des metastasierten oder inoperablen Melanoms mit einer sogenannten BRAF-V600-Mutation zugelassen.

Vemurafenib hemmt spezifisch die mutierte Form des BRAF-Proteins und greift somit in den Ras-Raf-Erk-MAPK-Signalweg ein. Basis der Zulassung war die sogenannte

BRIM-Studie, eine Phase-III-Studie, in der Vemurafenib gegen Dacarbazin-Standardtherapie verglichen wurde. Aufgrund der beeindruckenden Wirksamkeit wurde die Studie frühzeitig nach 6 Monaten beendet: Im Vemurafenib-Arm lebten noch 84 Prozent der Patienten, im Dacarbazin-Arm nur 64 Prozent (Hazard Ratio 0,37; $p < 0,0001$) [5].

Die Besonderheit dieser Therapie ist das sehr rasche Therapieansprechen mit teils dramatischer Verbesserung der Lebensqualität aufgrund des Rückgangs tumorassoziierter Symptome. Allerdings kommt es bei der Mehrzahl der Therapieansprecher nach 6–7 Monaten zum erneuten Tumorprogress aufgrund von sekundärer Resistenzentwicklung.

Insbesondere zu Beginn der Therapie treten Vemurafenib-assoziierte Hautveränderungen (Photosensitivität, Exantheme, Pruritus, Keratoakanthome und spinözelluläre Karzinome) auf.

Kombinationstherapien

Im Rahmen von Studien wurden verschiedene Kombinationstherapien geprüft, u. a. die Kombination des BRAF-Inhibitors (Dabrafenib) mit einem MEK-Inhibitor (Tremetinib). Hierdurch konnten Ansprechen und progressionsfreies Überleben verbessert und kutane Nebenwirkungen reduziert werden.

Seit Oktober dieses Jahres ist Dabrafenib auch in Europa zugelassen, und zwar zur Monotherapie erwachsener Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem, nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom.

Vielversprechend sind auch derzeit durchgeführte Studien zu anderen Immuntherapien (z. B. Anti-PD-1-Antikörper), welche möglicherweise eine geringere Therapietoxizität aufweisen.

Literatur

1. Picard A, Tsilika K, Long-Mira E, et al. Interest of high definition optical coherent tomography (HD-OCT) for imaging of melanoma. *Br J Dermatology* 2013; doi: 10.1111/bjd.12433.
2. Hinz T, Wenzel J, Schmid-Wendtner MH. Real-time tissue elastography: a helpful tool in the diagnosis of cutaneous melanoma? *J Am Acad Dermatol* 2011; 65: 424–426.
3. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms. <http://www.awmf.org/leitlinien/leitliniensuche.html>.
4. Hodi JS, O'Day SJ, McDermott DR et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010; 363: 711–712.
5. Chapman PB, Hauschild A, Robert C et al. Improved survival with Vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011; 364: 2507–2516.

Neue Bücher

Für Ärzte, die Patienten mit onkologischen und/oder hämatologischen Erkrankungen behandeln, ist es nicht immer einfach, die Entwicklung von Diagnostik- und Therapiestrategien auf internationalen Kongressen oder in Originalpublikationen zu verfolgen. Die Buchreihe „Colloquium“ spricht genau diese Zielgruppe an: Wer sicher sein will, über die jeweiligen Leitlinien hinaus topaktuell informiert zu werden, hat die Möglichkeit, sich in den Colloquium-Bänden zu orientieren. Im Herbst dieses Jahres sind gleich drei Bücher erschienen, die wir hier kurz vorstellen.

Colloquium Onkologie 16 – Update Hämatologie / Onkologie 2013



Stephan Petrasch/Gerhard Ehninger
(Herausgeber), München 2013

600 Seiten, mehr als 100 farbige
Abbildungen und Tabellen
ISBN: 978-3-933012-27-2
Lukon-Verlag, München
Buchhandelspreis: 49,50 €
Als E-Book (www.ciando.de): 24,99 €

Den umfassendsten Überblick liefert das von Stephan Petrasch und Gerhard Ehninger herausgegebene Update Hämatologie/Onkologie 2013, das alljährlich zur Jahrestagung der deutschsprachigen Gesellschaften für Hämatologie und Onkologie erscheint.

In zwölf Kapiteln fassen renommierte Autoren die Entwicklung in ihrem jeweiligen Fachgebiet konzipiert und praxisrelevant zusammen. Alles, was evidenzbasiert wichtig war in den vergangenen zwölf Monaten, findet sich in diesem Buch. Das Themenspektrum reicht von Leukämien, Stammzelltransplantation und Lymphomen über alle wichtigen Organumoren bis hin zur Supportivtherapie und zur Palliativmedizin. Manche Kapitel sind so umfassend, dass sie, wie beispielsweise die „Malignen Lymphome“, wie ein Buch im Buch wirken.

Bereits zum zweiten Mal erscheint das Werk auch als E-Book. Unter www.ciando.com steht es zum Download bereit. Im Buchhandel und im Verlag direkt ist das gedruckte Werk für 49,50 Euro erhältlich, der Download schlägt mit 24,99 Euro zu Buche. Eine kostenlose, fast 40-seitige Leseprobe kann man unter www.Lukon.de einsehen.

Colloquium Urologie 2013



Herbert Rübber/Thomas Otto
(Herausgeber)
München 2013

286 Seiten, durchgängig vierfarbig
mit ca. 100 Tabellen
und Abbildungen
ISBN 978-3-939415-17-6
Agileum Verlags GmbH, München
Buchhandelspreis: 39,50 €

An alle urologisch tätigen Ärzte richtet sich das bei der Deutschen Jahrestagung für Urologie in Dresden in vierter Auflage präsentierte Colloquium Urologie 2013. Die Herausgeber Herbert Rübber und Thomas Otto haben gemeinsam mit ihren Autorentams ein an Aktualität kaum zu übertreffendes Werk geschaffen, das nicht nur die urologische Onkologie, sondern alle wichtigen urologischen Themen abhandelt. Neben Prostata-, Harnblasen- und Nierenzellkarzinom sowie Tumoren des männlichen Genitale sind auch Urolithiasis, Urogenitale Infektionen, Harninkontinenz, erektile Dysfunktion und benignes Prostatasyndrom Themen des Buches.

Auch für dieses Buch gilt: Wer im Klinik- beziehungsweise Praxisalltag nicht die Zeit hat, die internationale Primärliteratur zu verfolgen, ist mit Colloquium Urologie gut bedient. Neben den reinen Update-Kapiteln finden sich in diesem Buch schließlich noch Beiträge zu Themen, die derzeit kontrovers diskutiert werden. In der aktuellen Ausgabe beleuchtet beispielsweise J. Beuth vom Institut zur wissenschaftlichen Evaluation naturheilkundlicher Verfahren an der Universität zu Köln den offenbar steigenden Stellenwert komplementär-medizinischer Verfahren in der Onkologie.

Das Buch ist zum Preis von 39,50 Euro im Buchhandel oder direkt über den Verlag zu beziehen. Eine kostenlose Leseprobe ist verfügbar unter www.agileum.de.

Colloquium Senologie 2013



**Michael Untch, Nadia Harbeck,
Christoph Thomssen, Serban-Dan
Costa (Herausgeber)**

**312 Seiten, durchgängig
vierfarbig mit 82 Tabellen
und Abbildungen**

ISBN 978-3-939415-16-9

**Agileum Verlags GmbH,
München**

Buchhandelspreis: 29,50 €

Einer ganz besonderen Herausforderung haben sich Herausgeber und Autoren von Colloquium Senologie 2013 gestellt, das ursprünglich bereits zum Senologie-Kongress in München erscheinen sollte, aber erst Ende Oktober in die Buchhandlungen kam. Die Macher dieses in dritter Auflage erschienenen Werkes haben den Anspruch, die klassische, auf die Chronologie der therapeutischen Ereignisse gestützte, deskriptive Einteilung zumindest der systemischen Behandlung des Mammakarzinoms zu verlassen. Nicht mehr neo-adjuvante, endokrine, adjuvante oder sequenzielle und zielgerichtete Therapien bilden die strukturellen Eckpfeiler der

Bucheinteilung. An ihre Stelle treten pathologische Zusammenhänge inklusive der sogenannten intrinsischen Subtypen – Luminal-A und -B, der HER2-Subtyp und der tripelnegative Subtyp.

Ein genauerer Blick ins Buch zeigt: Dieser Anspruch wird eingelöst. Gleichzeitig holen Herausgeber und Autoren ihre Leser aber dort ab, wo sie sich gut auskennen, sprich: im gewohnten pathologisch-klinischen Denken. Ihr Verdienst ist es, von dort aus eine Brücke geschlagen zu haben zu einer Neuorientierung im Sinne der intrinsischen Subtypen.

Lokale und systemische Therapie des Mammakarzinoms müssen passgenau auf die Belange der einzelnen Patientin abgestimmt sein. Auf das Pathologie-Kapitel folgt deshalb ein Abschnitt, in dem die wichtigsten Neuigkeiten zur chirurgischen Behandlung und zur Strahlentherapie dargelegt werden. Ganz neu in dieser Auflage ist schließlich auch der Beitrag zur Supportivtherapie in der Senologie.

Colloquium Senologie 2013 ist zum Preis von 29,50 Euro im Buchhandel oder direkt beim Verlag erhältlich. Eine kostenlose Leseprobe ist verfügbar unter www.agileum.de.



