

# WISSEN AKTUELL

deso-Fortbildungskurs St. Gallen



## Vom Hinterfragen, seltenen Komplikationen und Neuem

**Der 24. Ärztefortbildungskurs in Klinischer Onkologie in St. Gallen zeigte einmal mehr, dass es die klinischen Studien sind, die in erster Linie zur Qualitätssicherung beitragen. So diese vorhanden sind, gelte es aber trotzdem, nicht einfach blind auf die Ergebnisse zu vertrauen, sondern diese im Einzelfall kritisch zu hinterfragen, so die Botschaft. Gebe es keine Studien, weil eine Erkrankung oder eine Komplikation selten auftreten, so können oft grössere Zentren mit medizinischer interdisziplinärer Expertise beraten.**

Den Anfang des deso-Kurses in St. Gallen macht, so er nicht gerade in Burma weilt, **Prof. Dr. med. Martin Fey** aus Bern mit kritischen Anmerkungen zu einem von **Prof. Dr. med. Thomas Cerny**, **Prof. Dr. med. Silke Gillessen** und **Prof. Dr. med. Ueli Güller** vorgegebenen Thema. 2014 standen die Qualitätssicherung und Zertifizierungsproblematik in der Onkologie auf dem Programm.

Qualität in der Onkologie beginne damit, so Prof. Fey, erst einmal alles Mögliche immer wieder zu hinterfragen: Stimmt die Diagnose, die Anamnese? Passen Labor, Histologie, Immunhistochemie und molekulare Diagnostik zusammen? Sind die Befunde bildgebender Verfahren logisch mit anderen Befunden und der Anamnese zu vereinbaren? „Qualitätssicherung ist in erster Linie, immer das Ganze zu sehen“ so Prof. Fey.

Das Thema „Zertifizierung als Qualitätsnachweis“ betrachtete er kritisch und die „Labels“ verglich er mit der Qualität von Schokolade. So gebe es die Zertifizierung durch das JACIE (Joint Accreditation Committee International Society for Cellular Therapy

and the European Group for Blood and Marrow Transplantation), das zum Beispiel für die Hochdosis-Chemotherapie und autologe Stammzelltransplantation erworben werden kann. So denn eine Klinik bereit ist, die Kosten von rund 150000 Euro zu tragen. Zertifizieren lassen könne man sich auch durch die Deutsche Gesellschaft für Krebsmedizin oder nach ISO oder nach den Kriterien der Schweizer Krebsliga und der Gesellschaft für Senologie als Brustkrebszentrum oder ... „Zertifiziertes Zentrum bedeutet bei der Vielfalt an Möglichkeiten nur, dass Zertifizierer da waren, es sagt nicht unbedingt aus, dass die gewünschte Qualität stimmt“, so Prof. Feys Resümee.

Kritische Worte fand er auch für die Tumorboards. Werde diese an sich nützliche Einrichtung nicht regelmässig kritisch hinterfragt und vor allem gut vorbereitet und dokumentiert, so drohten „Bauchentscheidungen“ und Verzögerungen im klinischen Ablauf. „Es kann vorkommen, dass über Fälle entschieden wird und keiner der Anwesenden den Patienten persönlich kennt“, so eine Randbemerkung. Beim Thema „Leitlinienreue“ als Qualitätskriterium warnte der Onkologe vor einer „absurden Gesetzestreue“, aber auch einer „unkritischen arbiträren Individualmedizin“. Seine Empfehlung zu diesem Punkt: „Eine kritische Auseinandersetzung ist nicht nur statthaft, sondern nötig“.

### Orphan Problems

Die medikamentös toxische Pneumonitis durch Onkologika stellt eine seltene Komplikation dar, die aber zunehmend häufiger diagnostiziert wird (1). Darauf verwies

Prof. Cerny in seinen Ausführungen zu „Orphan Problems“. Der zugrundeliegende Pathomechanismus sei noch wenig untersucht, wahrscheinlich sei eine Überempfindlichkeit auf bestimmte Stoffe



Prof. Thomas Cerny



Prof. Martin Fey

vorhanden. Eine Dosisabhängigkeit liege meist nicht vor. Todesfälle seien bekannt, aber selten. Nach Absetzen der aktuellen Onkologika-Therapie und Steroidgabe sind die Veränderungen meist reversibel. Rauchen, COPD und O<sub>2</sub>-Gaben können für die Lungenveränderungen prädisponieren. Als sehr gute Informationsquelle zu dem Thema verwies Prof. Cerny auf die Website UpToDate (2), dort finden sich Angaben zur Pneumotoxizität von klassischen und neuen Onkologika. Zahlreiche der neuen Nibs und Mabs sind dort mit aktuellen Daten gelistet.

Typische Symptome, die an eine Pneumopathie durch Onkologika denken lassen sollten, können noch nach Tagen oder sogar Jahren auftreten: Dyspnoe, trockener Husten, Leistungsintoleranz, erhöhte Temperaturen, Ruhetachykardie, pleuritische Schmerzen, restriktive Ventilationsstörungen (3). Fünf Schweregrade und subakute bis chronische Formen werden unterschieden. Die Diagnose erfolgt mit der hoch auflösenden Computertomografie (HR-CT), auch die Bronchoalveoläre Lavage BAL kommt zum Einsatz. Die Präsentation der Pneumopathie kann unter dem Bild der DILD (Drug induced Interstitial Lung Disease), als diffuser Alveolarscha-

den bis hin zur alveolaren Hämorrhagie verlaufen. An mehreren Beispielen zeigte Prof. Cerny, dass neben der bekannteren Bleomycin-induzierten Pneumopathie, die mit einer Inzidenz in 10% auf-trete, weitere Onkologika wie Gemcitabin, Rituximab, Everolimus, Pemetrexed, Methotrexat, Iscador usw lungentoxisch sein können. Prof. Cerny empfahl, nach Infektausschluss, bei Verdacht auf eine medikamentös toxische Pneumopathie eine proaktive Suche.

### Maligner Aszites und Pleuraerguss

„Primäres Ziel in der Behandlung eines malignen Aszites ist es, die belastenden Symptome zu lindern, um die Lebensqualität der Betroffenen zu verbessern.“ **Prof. Dr. med. Bruno Schmid** aus St. Gallen betonte die Wichtigkeit der diagnostischen Parazentese, um die weiteren Schritte im meist palliativen Setting besser planen zu können. Einheitliche, qualitätsgeprüfte Leitlinien existieren hierfür bislang keine, die Entscheidungen werden individuell getroffen. Bei der Therapiewahl spielen ganz unterschiedliche Faktoren eine Rolle. An erster Stelle stehen die Krankheitsprognose und die Lebensqualität. Aber auch Art, Aggressivität und Ausmass der zu Grunde liegenden Tumorerkrankung werden bei der Behandlungsplanung mitberücksichtigt. „Diuretika sind meist wenig effektiv, so dass meist Parazentese und ggf. die Ableitung über einen Drain nötig werden“, so die Erfahrung von Prof. Schmid. Die intrabdominelle hypertherme Chemotherapie (HIPEC) sei bei selektionierten Patienten auch in St. Gallen schon mehrfach mit ganz guten Erfolgen eingesetzt worden, berichtete er. Ebenso kommt in Einzelfällen auch der neue trifunktionale Antikörper Catumaxomab zum Einsatz. Die Evidenz insgesamt sei allerdings für die neueren Methoden noch gering.

**Prof. Dr. med. Thomas Hess** aus Winterthur fasste den State of the Art der Therapie des Malignen Pleuraergusses zusammen. In den meisten Fällen sei die klassische Punktion mit Druckentlastung als primäre Methode der Wahl erfolgreich. Basierend auf einer Metaanalyse von 36 randomisierten Studien mit insgesamt 1499 Patienten habe sich die thorakoskopische Talkpleurodese als weiterer Standard etabliert. Aktuellere Studien zeigen, dass auch andere Konzepte wie die Talkapplikation über einen Katheter, die Instillation anderer chemischer Substanzen wie Iodverbindungen oder die langfristige Insertion getunnelter Pleuradrainagen (Indwelling Pleural Catheter) vergleichbare Resultate in der Symptomlinderung erzielen können.

### Symposium Bronchuskarzinom

Im Mittelpunkt von Screeningprogrammen auf ein Bronchialkarzinom BCA steht der ältere Raucher. Da es bisher keinen Biomarker für ein BCA gibt, wird aktuell das Low dose CT Screening als Tool validiert. **Prof. Dr. med. Jens Bremerich**, leitender Radiologe am Universitätsspital Basel, stellte das Basler Modell vor, das im Rahmen des nationalen Früherkennungsprogramms angeboten wird. Den Untersuchten wird dabei auch eine Raucherentwöhnung nahegelegt. Teilnehmen können Raucher mit mindestens 30 Packyears im Alter von 55 bis 74 Jahren, die Kosten betragen 375.– CHF und werden den Teilnehmern in Rechnung gestellt.

Resümee bisher: In einem Hochrisikokollektiv ist Screening möglich, sinnvoll und senkt die Mortalität durch BCA. Die Nelson Untersuchung wird bald Daten zur Kosteneffizienz und den Kontrollintervallen liefern. Der Patient muss darüber aufgeklärt werden, dass mit zahlreichen falsch positiven Befunden zu rechnen ist, die



Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen und Prof. Dr. med. Martin Fey



Prof. Dr. med. Bruno Schmid

im Verlauf kontrolliert werden. Das Warten auf die Verlaufskontrolle kann dabei sehr belastend sein. Fazit: Das Screening mittels Niedrig-Dosis-Spiral CT auf individueller Basis ist eine Option für Personen mit hohem BCA Risiko (4).

**Prof. Dr. med. Walter Weder** aus Zürich zeigte auf, was durch die Chirurgie beim oligo-metastatischen NSCLC möglich ist. „Mehrere Metastasen verschlechtern zwar die Prognose, sind aber kein zwingender Grund für ein weniger aktives Vorgehen“, so Prof. Weder. Bei isolierten, resektablen Hirnmetastasen werden die lokale chirurgische Therapie oder die gezielte lokale Bestrahlung (Gamma-Knife, Cyber-Knife, stereotaktische Bestrahlung) empfohlen. Bei Patienten mit unter drei Hirnmetastasen bestehe in Einzelfällen sogar ein kurativer Therapieansatz in Kombination mit einer optimalen Lokaltherapie des Lungentumors. Das gelte auch für Nebennierenmetastasen. „Der Nutzen einer lokoregionalen Therapie von Nebennierenmetastasen ist bei Lungenkarzinom-Patienten in retrospektiven Analysen nachgewiesen“ führte Prof. Weder aus.

**Prof. Dr. med. Wolfgang Hilbe** aus Innsbruck präsentierte retrospektive Daten von 2500 Patienten mit BCA und welche Therapiestrategien in Innsbruck gewählt wurden. So wurde bei 80 Patienten im palliativen Setting auch eine Metastektomie durchgeführt. Diese sehr selektionierten Patienten hatten gegenüber einer reinen palliativen Gruppe ein verbessertes Überleben, sodass man daraus schliessen darf, dass im Einzelfall auch ein operatives Vorgehen im Stadium der Metastasierung im Tumorboard zu diskutieren wäre. Die Zukunft der Therapie des BCA liege sicherlich im Einsatz neuer zielgerichteter Therapien, die ein beträchtliches progressionsfreies Überleben erwarten lassen. „In der Viertlinie sind wir in der Behandlungswahl relativ frei, da keine etablierten Therapiestandards existieren“ so auch sein Argument für den Einsatz neuer Therapieoptionen.

Von den zahlreichen möglichen molekularen Testungen könne man sich auf die Wichtigsten beschränken, eine Testung auf „Alles“ sei derzeit noch nicht zu leisten und bei fehlender therapeutischer Konsequenz nicht sinnvoll. „Neben einem immunhistochemischen Profil auf ki67 und TTF1 haben im molekularen Profil EGFR, EML-4/ALK, KRAS, BRAF, MET und HER2 eine therapierelevante Bedeutung, vielfach aber erst im Rahmen klinischer Studien. Letztlich sind es ca. zehn Driver-Mutationen, die therapierelevant sind“, sagte der Innsbrucker Experte. Eine Lösung für das Resistenzproblem von EGFR-Rezeptorblockern sei auf dem Weg, Dacomitinib und Afatinib hätten bei erworbener Resistenz noch Wirksamkeit gezeigt. Eine Frage, die Prof. Hilbe sich aktuell stelle, sei, ob wirklich jeder Patient erst eine Chemotherapie erhalten müsse, bevor zum Beispiel der Tyrosinkinase-Hemmer Crizotinib entsprechend der Zulassung appliziert werden darf. Crizotinib (ein ALK Inhibitor, ALK=anaplastic lymphoma kinase) ist bei NSCLC mit einer EML-4 ALK Translokation hoch wirksam. „Es sind die Patienten, die einen frühen Zugang zu einer chemotherapiefreien Alternative fordern“, schloss Prof. Hilbe seine Ausführungen.

**Prof. Dr. med. Miklos Pless**, Winterthur, diskutierte, welche Chemotherapie beim Stadium IIIA NSCLC am wirksamsten sei. „Cisplatin-basiert, letztlich sind aber alle gleich“, führte er aus. Eine Strahlentherapie mit ca. 60 Gray dazu sei immer noch die Standardkombination. Klar sei, dass eine Trimodalität nicht besser als eine Bimodalität sei. Die Diskussion um die Strahlentherapie werde immer wieder durch neue und widersprüchliche Ergebnisse befeuert. Und auch die Rolle der Chirurgie sei längst nicht so eindeutig,



Prof. Dr. med. Silke Gillessen und Prof. Dr. med. Thomas Cerny



Eleonore E. Droux, Prof. Dr. med. Beat Thürlimann und Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen

wie das im klinischen Alltag gehandhabt werde. „Da es sogar eine Heilung noch bei N3 geben kann, wird es beim Stadium IIIA wohl dabei bleiben, eine Operation anzustreben“, sagte Pless dazu.

Was komme, sei die Immunotherapie als „Way out“, die SAKK 16/14 werde das untersuchen. Neue Medikamente wie Alimta, Tarceva und Avastin können das Überleben von Patienten mit nicht-kleinzelligem, fortgeschrittenem Bronchialkarzinom signifikant verlängern. Der Mutationsstatus des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR) wurde als prädiktiver Faktor für die Wirksamkeit der medikamentösen Therapie erkannt. Die Studie SAKK 19/09 will nun untersuchen, ob eine auf den EGFR-Mutationsstatus angepasste Therapie zu einem längeren Überleben der Patienten bei optimaler Lebensqualität führt.

### Arbeitsgruppe MDS

Myelodysplastische Syndrome (MDS) sind Erkrankungen der hämatopoietischen Stammzellen. Pathophysiologisch liegen eine gestörte Ausreifung und klonale Expansion der Zellen basierend auf genetischen Veränderungen zugrunde. Über 50% der Patienten weisen bei Diagnosestellung chromosomale Aberrationen auf. Eine Deletion am Chromosom 5 ist am häufigsten. Ein MDS

führt über ein MDS mit Blastenvermehrung bis zur akuten Leukämie. Die allogene Stammzelltransplantation stellt das bisher einzige potenziell kurative Verfahren in der Behandlung der MDS dar. Jeder geeignete MDS Patient sollte deshalb bei Diagnosestellung in einem Transplantationszentrum vorgestellt werden

Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei ca. 75 Jahren, Frauen sind etwas seltener betroffen als Männer. „Typisch ist die blasse ältere Dame mit Anämie und Leistungseinbußen, deren Erkrankung relativ langsam fortschreitet“ zeigte **Prof. Dr. med. Jakob Passweg**, Basel, in der Präsentation im Workshop.

Leitbefund sei meist eine Anämie, oft auch eine Bi- oder Panzytopenie, führte er aus.“ Mindestens 10% der Zellen einer Reihe müssen eindeutige Dysplasiezeichen aufweisen, damit die Diagnose eines MDS gestellt werden kann. In welcher Phase sich ein Patient aktuell befindet, ist nicht so einfach zu diagnostizieren“ räumte Passweg ein. Eine Dysplasie im peripheren Blut kann zahlreiche Ursachen haben, die alle ausgeschlossen werden sollten, bevor die Ausschlussdiagnose MDS gestellt wird. Die Knochenmarksdysplasie wird mittels Zellmorphologie beurteilt.

Die wichtigsten Prognoseparameter sind medullärer Blastenanteil und zytogenetische Befunde, gefolgt von Transfusionsbedarf, Blutzellwerten und LDH. Es stehen inzwischen drei validierte Prognosesysteme zur Verfügung, die zur Abschätzung des individuellen Risikos des Patienten Anwendung finden können. Die aktuelle Version des Internationalen Prognose Scoring Systems (IPSS-R) berücksichtigt den Einfluss der Zytopenien, der chromosomalen Veränderungen sowie die Anzahl der Knochenmarkblasten.

Basis einer jeglichen Behandlung ist eine gute supportive Therapie. Liegt nur eine geringgradige Zytopenie vor ist eine „watch and wait“ Strategie ausreichend. Die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten in Abhängigkeit vom klinischen Zustand hat das Risiko der Hämochromatose. Deferasirox kann das Serum Ferri-

tin senken. Erythropoetin und Granulozyten-Kolonie stimulierenden Faktor (G-CSF), auch kombiniert, kommen zum Einsatz, in der Regel ist das Ansprechen nach spätestens sechs Monaten Therapie zu erwarten. Sowohl Azacytidin als auch Decitabin sind Pyrimidin-Analoga, die an Stelle von Cytosin in die DNA eingebaut werden, in der verwendeten Dosierung als Methylierungsinhibitoren der DNA wirken. Beide Substanzen haben eine direkte zytotoxische Wirkung auf proliferierende Zellen. Die genannten Substanzen sind in mehreren Phase II und randomisierten Phase III Studien geprüft worden. Eine Behandlung mit Azacytidin bei Patienten mit MDS konnte in zwei unabhängigen randomisierten Studien einen Vorteil gegenüber einer alleinigen Supportivtherapie aufweisen. Die Behandlung mit Lenalidomid führt bei etwa 60 bis 70% der MDS-Patienten mit einer singulären Deletion am Chromosom 5 (einschliesslich 5q- Syndrom) und einer transfusionspflichtigen Anämie bei IPSS-Risiko „LOW“ bzw. „INT-1“ zum Ansprechen mit dem Ergebnis einer Transfusionsunabhängigkeit sowie dem Nachweis einer zytogenetischen Remission (5).

▼ SMS

Quelle: 24. Ärzte-Fortbildungskurs in Klinischer Onkologie, 20. - 22. Februar 2014 in St. Gallen.

**Literatur:**

1. www.uptodate.com
2. www.pneumotox.com
3. Matsuno O: Drug-induced interstitial lung disease: mechanisms and best diagnostic approaches. *Respir Res.* 2012 May 31;13:39
4. Field JK: CT screening for lung cancer: countdown to implementation. *Lancet Oncol.* 2013 Dec;14(13):e591-600
5. Garcia-Manero G: Myelodysplastic syndromes: 2014 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2014 Jan;89(1):97-108

**ANKÜNDIGUNG**

**Vol. 4 – Ausgabe 3 – Juni 2014**

**Was bietet Ihnen die nächste Ausgabe?**

- |                      |   |                                    |
|----------------------|---|------------------------------------|
| <b>FORTBILDUNG</b>   | ➔ | Lymphom und Myelom                 |
| <b>MEDIZIN FORUM</b> | ➔ | Oberflächliches Harnblasenkarzinom |
|                      | ➔ | Einsatz der Hyperthermie           |
| <b>KONGRESS</b>      | ➔ | ASCO, Chicago                      |

