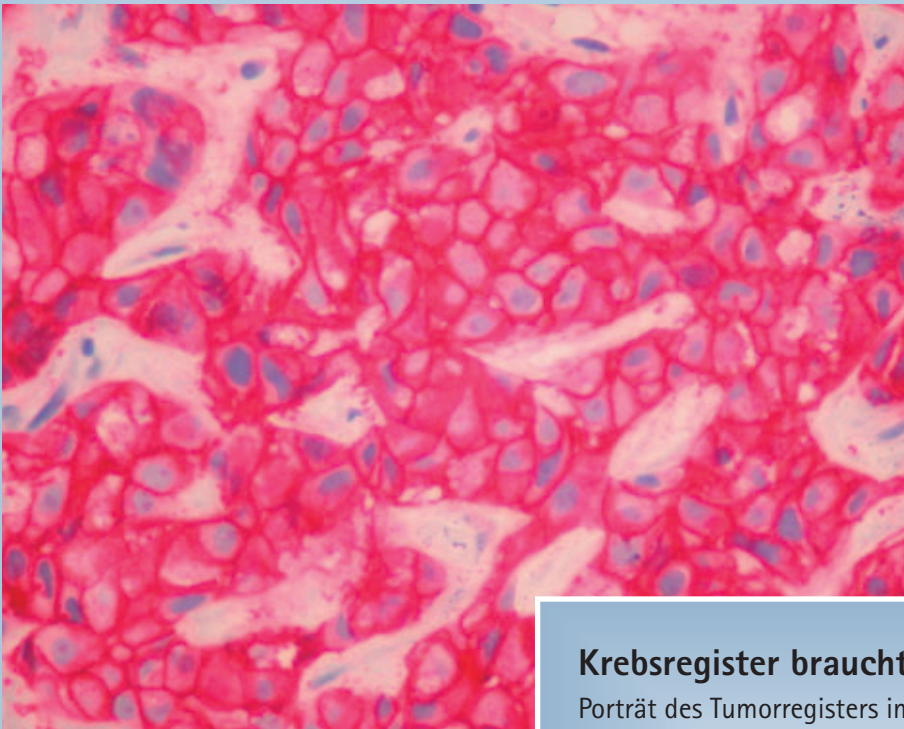


TZM

News

<http://tzm.web.med.uni-muenchen.de>

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



Duktales Mammakarzinom. Die Zellkerne sind blau angefärbt. An den Zellgrenzen (rote Linien) ist der HER2-Protein nachgewiesen, und zwar mit einem Score von 3+. Patientinnen mit einem Befund wie diesem können mit Trastuzumab therapiert werden.

Ausgabe 2 ■ 2006

Krebsregister braucht das Land!

Porträt des Tumorregisters im TZM 14

Maligne Ovarialtumoren - Aktuelle Entwicklungen in Diagnostik und Therapie

Schwerpunkt 4

ASCO-Telegramm

News zu Ovarial- und Mammakarzinom 10 + 11

Adjuvante Trastuzumab-Therapie beim primären Mammakarzinom

Schwerpunkt 19



PD Dr. med. Volkmar Nüssler

Liebe Leserin, lieber Leser,

wir hatten es natürlich insgeheim gehofft – die überaus positive Resonanz zur „renovierten“ TZM-News hat uns aber dennoch überrascht. Wir bedanken uns an dieser Stelle herzlich für die vielen guten Wünsche und für die zahlreichen Kommentare und Anregungen.

In dieser Ausgabe widmen wir uns im Schwerpunkt den wichtigsten gynäkologischen Tumoren. Barbara Schmalfeldt fasst die aktuellen Entwicklungen beim Ovarialkarzinom zusammen. Michael Untch, jetzt aktiv im interdisziplinären Brustzentrum des Helios-Klinikums Berlin-Buch, beschäftigt sich mit der adjuvanten Trastuzumab-Therapie beim Mammakarzinom.

Die moderne Onkologie kommt ohne Datenerhebung und statistische Auswertung nicht aus. Was unser Krebsregister diesbezüglich zu leisten vermag, können Sie in der Rubrik Porträt nachlesen. Ob Outsourcing der Datenhaltung oder substanzielle Unterfütterung der gesundheitspolitischen Diskussion: Das Angebot unserer Statistiker sollten Sie kennenlernen.

Mit dem ASCO-Telegramm schließlich starten wir ein kleines Experiment: Sie als TZM-Mitglied sind ab sofort eingeladen, ihre eigenen Eindrücke von internationalen Kongressen zu schildern. Barbara Schmalfeldt und Wolfgang Janni machen in diesem Heft den Anfang. Wenn Sie selbst aktiv werden wollen, schreiben Sie uns (tzm-news@lukon.de). Wir freuen uns von Ihnen zu hören und verbleiben

mit kollegialen Grüßen
Ihr

Inhalt

Schwerpunkt

Maligne Ovarialtumoren – Aktuelle Entwicklungen in Diagnostik und Therapie 4

News – ASCO-Telegramm

Kurzberichte zum Ovarial- und Mammakarzinom 10

TZM-intern

Die Tumorkonsil-Experten des TZM 12

Porträt

Krebsregister braucht das Land! Ein Besuch bei Prof. Dieter Hölzel, dem Leiter des Krebsregisters im TZM 14

Projektgruppen stellen sich vor

PG Maligne Melanome 18
PG Urogenitale Tumoren 18

Schwerpunkt

Adjuvante Trastuzumab-Therapie beim primären Mammakarzinom 19

Panorama

Neues aus den TZM-Kliniken 24

Interview

„Wir sind ein Center of Excellence für die Krankenversorgung“ Interview mit PD Dr. V. Nüssler, Koordinator des TZM 25

Vorschau/Impressum 27

Maligne Ovarialtumoren

Aktuelle Entwicklungen in Diagnostik und Therapie

Prof. Dr. med. Barbara Schmalfeldt
Frauenklinik des Klinikums rechts der Isar der TU München

Jährlich erkranken in Deutschland etwa 10.000 Frauen an einem malignen Ovarialtumor⁽¹⁾. Nach wie vor gehören Operation und – in fortgeschrittenen Stadien – die Chemotherapie zu den Behandlungsoptionen der Wahl. Und es gilt weiterhin: Ein mangelhaftes Staging lässt sich durch eine nachfolgende Chemotherapie nicht kompensieren.

Epidemiologie

Das Risiko für die Erkrankung steigt mit dem Lebensalter, besonders wenn eine belastende Familienanamnese vorliegt. Als Risikofaktoren nachgewiesen sind zudem endokrine Faktoren wie frühe Menarche, späte Menopause, primäre Sterilität, polyzystische Ovarien sowie langjährige Hormonsubstitution. Einen protektiven Einfluss dagegen haben Parität, Ovulationshemmer, Hysterektomie und Tubenligatur⁽³³⁾. 95 Prozent der Ovarialkarzinome treten sporadisch auf.

Bei etwa 5 Prozent der Karzinome geht man von einer genetischen Prädisposition aus. Aus einer Metaanalyse von 22 Studien mit insgesamt über 8000 Mutationsträgerinnen geht hervor, dass das kumulative Risiko, im 50. beziehungsweise 70. Lebensjahr zu erkranken, für BRCA1-Mutationsträgerinnen bei 14 Prozent respektive 43 Prozent liegt. Für BRCA2-Mutationsträgerinnen liegen die Erkrankungsrisiken mit 3 beziehungsweise 15 Prozent deutlich niedriger⁽¹⁾.

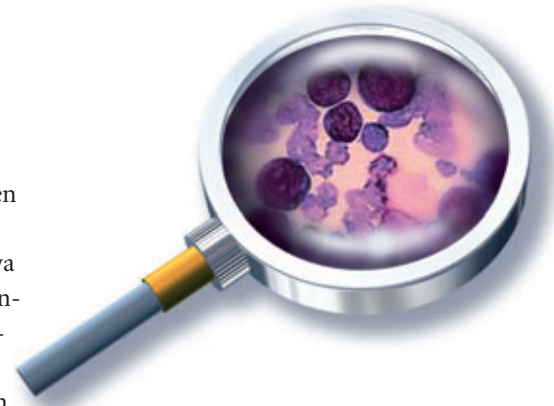
Zur primären Prävention für Frauen mit hohem Risiko für ein hereditäres Ovarialkarzinom können Ovulationshemmer und ablativ Maßnahmen angeboten

werden. Ovulationshemmer reduzieren das Erkrankungsrisiko bei einer Einnahmedauer von sechs Jahren um etwa 60 Prozent. Die prophylaktische Salpingo-Oophorektomie senkt das Ovarialkarzinomrisiko um 96 Prozent⁽²⁴⁾. Da ein sprunghafter Risikoanstieg ab dem 40. Lebensjahr gezeigt werden konnte, sind chirurgische Maßnahmen ab diesem Zeitpunkt bei abgeschlossener Familienplanung sinnvoll.

Ein generelles Screening ist für das Ovarialkarzinom derzeit nicht empfehlenswert; denn weder die routinemäßig durchgeführte Vaginalsonographie noch die regelmäßige Bestimmung des Tumormarkers CA 125 ermöglichen die Früherkennung des Ovarialkarzinoms⁽⁴⁾.

Diagnostik

Unter den bildgebenden Verfahren hat die Transvaginalsonographie weiterhin den höchsten Stellenwert. Die Dignität des Tumors wird nach morphologischen Kriterien wie Zystengröße, Wanddicke, Vorhandensein von Septen und soliden Anteilen beurteilt. Der Nachweis zentraler Vaskularisation im Adnextumor erhöht offenbar die Wahrscheinlichkeit für die Malignität. Ein zystisch solider oder rein solider Ovarialtumor darf keinesfalls – auch nicht zu diagnostischen Zwecken – punktiert werden; denn infolge der Punktion können Tumorzellen intraperitoneal disseminieren. Der Tumormarker CA 125 ist aufgrund der geringen Spezifität nicht zur Früherkennung geeignet, es ist jedoch sinnvoll, ihn zur Verlaufsbeurteilung vor Therapiebeginn zu bestimmen.



Protein-Analysen

In den letzten Jahren wurden unter dem Begriff Proteomics mit Hilfe massenspektrometrischer Analysen bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom Proteinzusammensetzungen im Serum evaluiert, die sich von dem Proteinmuster bei Frauen mit normalen Ovarien und gutartigen Veränderungen der Ovarien signifikant unterscheiden. Bisher sind derartige, kommerziell angebotene Kits nicht ausreichend an größeren Kollektiven geprüft und können deshalb nicht für den routinemäßigen Einsatz in der Früherkennung empfohlen werden.

Die histologische Klassifikation der Ovarialkarzinome erfolgt gemäß der aktuellen WHO Klassifikation von 2003⁽²⁸⁾. Bei den muzinösen Ovarialkarzinomen kann die Abgrenzung von Metastasen intestinaler Adenokarzinome schwierig sein. Bei 10 Prozent der Ovarialkarzinome findet sich eine erhebliche Peritonealkarzinose bei nur gering oder gar nicht betroffenen Ovarien. Derartige extraovarielle peritoneale Karzinome gehen vermutlich von subperitonealen Endosalpingioseherden aus. Klinisch und prognostisch entsprechen sie Ovarialkarzinomen im Stadium FIGO III. Für sie gelten die gleichen Therapiekriterien wie für das primär peritoneal metastasierte Ovarialkarzinom.

Tabelle 1: Obligate operative Maßnahmen beim frühen Ovarialkarzinom zum Staging und zur Tumorresektion mit Evidenzlevel (LoE) und Empfehlungsgrad (GoR) der Kommission Ovar der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie (AGO)

Epitheliale Ovarialkarzinome

Epitheliale Ovarialkarzinome sind gekennzeichnet durch die intraperitoneale Tumorausbreitung. Die lymphogene Dissemination erfolgt in die paraaortalen und pelvinen Lymphknotenstationen. Zum jetzigen Zeitpunkt gibt es keine apparative diagnostische Maßnahme, die ein operatives Staging beim Ovarialkarzinom ersetzen kann. Ebenso existieren keine zuverlässigen präoperativen Selektionskriterien zur Einschätzung der Operabilität.

Frühes Ovarialkarzinom Stadium FIGO I-IIA: Operative Therapie

Bei etwa 30 Prozent der Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom ist die Erkrankung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung auf das kleine Becken begrenzt (Stadium FIGO I oder II). In diesen Frühstadien bestehen gute Aussichten auf eine dauerhafte Heilung, die 5-Jahres-Überlebensrate liegt stadienabhängig bei 65 bis 90 Prozent. Die obligaten operativen Maßnahmen beim frühen Ovarialkarzinom zum Staging und zur Tumorresektion sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Essentiell ist das korrekte Staging mittels Längslaparotomie. Ein endoskopisches Vorgehen gilt als experimentell und ist mit dem Risiko eines unzureichenden Stagings behaftet⁽¹⁷⁾. Der ovarielle Primärtumor ist immer in toto zu entfernen, eine Zystenruptur verschlechtert die Prognose⁽³²⁾. Die systematische chirurgische Exploration dient

■ Längsschnittlaparotomie	■ Multiple Peritonealbiopsien aus unauffälligen Regionen (Harnblasen-, Douglasperitoneum, Parakolische Rinnen, Zwerchfell)
■ Peritonealzytologie (Aszites/Peritonealflüssigkeit) oder Spülung mit physiologischer Kochsalzlösung	■ Adnexektomie beidseits (Hohes Absetzen der Gefäßbündel, Vermeidung Kapselruptur)
■ Inspektion und Palpation der gesamten Abdominalhöhle: Zwerchfellkuppeln, Leberoberfläche, Gallenblase, Milz, Magen, Pankreas, Nieren, Omentum maius, Dünndarm vom Treitz'schen Band bis Ileocoecalklappe incl. Mesenterialwurzel, parakolische Rinnen, Dickdarm vom Coecum bis zum Rectum, paraaortale Lymphknoten, pelvine Lymphknoten, Adnexe beidseits, Uterus, Beckenperitoneum	■ Hysterektomie
■ Biopsien aus allen auffälligen Stellen / Verwachsungen	■ Omentektomie, mindestens infrakolisch
	■ Appendektomie (bei muzinösem und intraoperativ unklarem Tumortyp)
	■ Pelvine Lymphonodektomie beidseits
	■ Paraaortale Lymphonodektomie (beidseits der Aorta/V. Cava bis Höhe Vv. renales)
	■ Bei Adhäsion / Verwachsung des Tumors zum Peritoneum: Resektion, ggf. extraperitoneales Vorgehen
	LoE III GoR A

dem Ausschluss einer okkulten Metastasierung, die in 10 Prozent der Fälle bei unauffälligem Omentum und Peritoneum vorliegt.

Ein Befall der retroperitonealen Lymphknoten wurde im Stadium IA in 13, im Stadium IB in 33 und im Stadium IC in 38 Prozent der untersuchten Fälle gefunden. Auf die paraaortale Lymphonodektomie kann auf keinen Fall verzichtet werden, da in fast 75 Prozent der Fälle ausschließlich die paraaortalen Lymphknoten, am häufigsten zwischen Abgang der A. mesenterica inferior und den Aa. renales befallen sind, zu 10 Prozent nur die pelvinen und zu mehr als 15 Prozent die pelvinen und die paraaortalen Lymphknoten⁽¹⁹⁾.

Beim muzinösen Tumortyp ist die Appendektomie Bestandteil des Staging zum Ausschluss eines simultanen Karzinoms des Appendix. Ein exaktes und systematisches chirurgisches Staging ist nicht nur für die korrekte Stadieneinteilung mit entsprechenden Konsequenzen für die adjuvante Therapie erforderlich, sondern sie ist unumgänglich, um einen tumorfreien Situs und die damit verbundene günstige Prognose zu gewährleisten. Ein mangelhaftes Staging kann nicht durch eine nachfolgende Chemotherapie kompensiert werden. Dies geht auch aus der Auswertung der operativen Daten der ACTION Studie hervor⁽³⁰⁾. Bei gesichertem Stadium FIGO IA, Grading 1 ist ein fertilitätserhaltendes operatives Vorgehen möglich⁽³⁵⁾.

Frühes Ovarialkarzinom Stadium FIGO I-IIA: Chemotherapie

Patientinnen mit frühem Ovarialkarzinom im Stadium IA, Grad 1 benötigen keine adjuvante Chemotherapie. Voraussetzung ist ein adäquates chirurgisches Staging. Patientinnen in den Stadien FIGO IB bis IIA dagegen haben einen signifikanten Überlebensvorteil, wenn sie eine platinhaltige Chemotherapie absolvieren. Der Vorteil war in der gemeinsamen Auswertung von ICON1 und ACTION sowohl hinsichtlich des Gesamt- als auch des krankheitsfreien Überlebens nachweisbar^(30,14).

Für platinhaltige Kombinationstherapien im Vergleich zur Platin-Monotherapie wurde in prospektiv randomisierten Studien bisher kein Überlebensvorteil nachgewiesen. Ebenso ist die Frage, ob vier oder sechs Zyklen verabreicht werden sollen, nicht geklärt. In den meisten Studien zum frühen Ovarialkarzinom waren im Protokoll sechs Zyklen vorgesehen. Die Empfehlungen zur Chemotherapie des frühen Ovarialkarzinoms sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Fortgeschrittenes Ovarialkarzinom Stadium FIGO IIB-IV: Operative Therapie

Die Bedeutung der radikalen Tumoresektion bei den fortgeschrittenen Ovarialkarzinomen ist bekannt. Der postoperative Tumorstadium ist nach dem Stadium stärkster unabhängiger Prognosefaktor. Dies belegen mehr als 20 einzelne Studien wie auch eine bevölkerungsbezogene Studie⁽²⁹⁾ mit einer Langzeitnachbeobachtung von durchschnittlich 9,3 Jahren und eine Metaanalyse an 81 Kohorten mit 6.885 Patientinnen⁽⁷⁾.

Hinsichtlich des „optimalen Tumorstadiums“ konnte in der Auswertung der operativen Daten der OVAR-3 Studie der AGO-Studiengruppe Ovar^(5,16) ein eindeutiger Überlebensvorteil nur für die tumorfrei Operierten gezeigt werden. Für Patientinnen mit Resttumor kleiner oder größer 1 cm war die Prognose nicht signifikant unterschiedlich. Dies weist darauf hin, dass, wenn immer möglich, die komplette Tumorentfernung und nicht die so genannte optimale Tumoresektion mit einem Tumorstadium kleiner 1 cm angestrebt werden sollte. Die hierzu erforderlichen operativen Maßnahmen sind in Tabelle 3 aufgeführt.

Obligate Lymphonodektomie

Die systematische pelvine und paraaortale Lymphonodektomie ist in fortgeschrittenen Stadien obligat, falls eine komplette Tumoresektion erreichbar ist. Für den therapeutischen Nutzen spricht die Auswertung der operativen Daten aus dem SCOTROC Trial, die im Mai 2005 beim Kongress der American Society of Clinical Oncology vorgestellt wurden⁽¹⁰⁾. Neu formuliert wurden die Empfehlungen zur Lymphonodektomie bei den fortgeschrittenen Stadien mit postoperativem Tumorstadium kleiner 1 cm. Hier profitieren Patientinnen von der systematischen Lymphonodektomie lediglich hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens, nicht jedoch bezüglich des Gesamtüberlebens, wenn man die Maßnahme mit der alleinigen Resektion von vergrößerten Lymphknoten vergleicht⁽²⁰⁾.

Eine Reduktion des Tumors auf Reste kleiner 1 cm kann in 50 bis 85 Prozent der betroffenen Patientinnen erreicht werden, wenn die Operation von gynäkologisch-onkologischen Experten durchge-

Tabelle 2: Chemotherapie beim frühen Ovarialkarzinom FIGO I-IIa mit Evidenzlevel (LoE) und Empfehlungsgrad (GoR) der Kommission Ovar der AGO

- Patientinnen mit frühem Ovarialkarzinom im Stadium IA, Grad 1 benötigen keine adjuvante Chemotherapie. Voraussetzung ist ein adäquates chirurgisches Staging.
LoE III GoR A
- Patientinnen mit Stadium I-II, außer Stadium IA, IB Grad 1 benötigen eine platinhaltige adjuvante Chemotherapie.
LoE I GoR A
- Die Chemotherapie sollte mindestens platinhaltig sein, 4-6 Zyklen
LoE I GoR A
- Für platinhaltige Kombinationstherapien im Vergleich zur Platinmonotherapie gibt es bisher keine Daten aus randomisierten Studien zum frühen Ovarialkarzinom

führt wird^(7,11). Auch Patientinnen im Stadium IV profitieren von einer Tumorreduktion auf Reste kleiner 1 cm gegenüber Patientinnen mit größerem Resttumordurchmesser⁽¹⁸⁾.

Fortgeschrittenes Ovarialkarzinom Stadium FIGO IIB-IV: Chemotherapie

Standard beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom im Anschluss an die Operation ist die platin- und taxanhaltige Chemotherapie über sechs Zyklen. Die Kombination aus beiden Substanzen ist nach dem Ergebnis einer Metaanalyse der hierzu vorhandenen Studien der Platin-Monotherapie überlegen^(22,25). Die beste Datenlage im Hinblick auf Wirkung, Nebenwirkung und Applikationsform existiert für den Einsatz von

Tabelle 3: Operative Maßnahmen beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom FIGO IIb-IV mit Evidenzlevel (LoE) und Empfehlungsgrad (GoR) der Kommission Ovar der AGO

- Netzresektion infragastrisch: unter Mitnahme der milznahen Anteile, unter Erhalt der Magengefäßbarkade abgesetzt (ermöglicht Exploration der Bursa omentalis).
 - Adnexektomie bds. nach weiträumiger Eröffnung des Retroperitoneums, Hysterektomie, hohes Absetzen der Ovarialgefäßbündel
 - Resektion des befallenen (parietalen) Peritoneums einschließlich des Zwerchfellperitoneums (Deperitonealisieren)
- LoE III GoR A
- Resektion infiltrierter Dünn- und Dickdarmanteile
 - Appendektomie bei makroskopischem Befall (regelmäßig bei muzinöser oder intraoperativ unklarer Histologie)
 - Systematische pelvine und paraaortale Lymphadenektomie bis zur Vena renalis bei kompletter Tumorresektion
- LoE III GoR B

Paclitaxel (175 mg/m² über 3 Stunden i.v.) und Carboplatin (AUC 5).

In einer prospektiv randomisierten Multicenterstudie konnte bei unterschiedlichem Toxizitätsprofil die Äquivalenz von Docetaxel gegenüber Paclitaxel beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom nachgewiesen werden⁽³¹⁾. Die Rate an Hämatotoxizität war unter Docetaxel, das Auftreten sensorischer Neurotoxizität unter Paclitaxel erhöht. Carboplatin ist Substanz der Wahl beim Ovarialkarzinom aufgrund der Äquivalenz zu Cisplatin und der im Ver-

Tabelle 4: Systemische Therapie beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom FIGO IIb-IV mit Evidenzlevel (LoE) und Empfehlungsgrad (GoR) der Kommission Ovar der AGO

- Entscheidend für eine möglichst lange Überlebenszeit einer Patientin mit einem fortgeschrittenen Ovarialkarzinom ist die Kombination aus State-of-the-art-Operation und State-of-the-art-Chemotherapie. LoE III GoR A
- Carboplatin/Paclitaxel ist bezüglich Wirkung und Nebenwirkung die beste Primärtherapie. LoE I GoR A
- Carboplatin/AUC 5 und Paclitaxel 175 mg/m² über 3 Stunden i.v. für insgesamt 6 Zyklen alle 3 Wochen ist derzeit das Standardregime. LoE II GoR A
- Es gibt keine Daten für eine Therapie-Verlängerung über 6 Zyklen, für Dosis-Eskalationen sowie für die Addition weiterer Zytostatika außerhalb klinischer Studien. LoE I-II GoR A
- State-of-the-art-Behandlung des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms heißt auch Therapie innerhalb zertifizierter Studienprotokolle (z.B. AGO-Studien-gruppe Ovarialkarzinom). LoE III GoR A

gleich zu Cisplatin besseren Verträglichkeit in Hinblick auf Nausea, Emesis und Neurotoxizität⁽⁵⁾.

Neoadjuvante Chemotherapie

Die neoadjuvante oder präoperative Chemotherapie sollte nur im Rahmen von Studien durchgeführt werden. Die zur Fragestellung der neoadjuvanten Therapie derzeit rekrutierende EORTC Studie (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) wird nicht vor Ende 2007 Ergebnisse liefern.

Intervalloperation

Patientinnen mit postoperativem Tumorrest größer 1 cm, die ein Ansprechen auf die platinhaltige Kombinationschemotherapie zeigten, profitierten in der Studie der EORTC von der Intervalloperation⁽⁸⁾. Allerdings war die Radikalität der Primäroperation im Protokoll der Studie nicht definiert; bei einigen Patientinnen war nur ein diagnostischer Eingriff oder eine Operation mit eingeschränkter Radikalität durchgeführt worden.

Patientinnen die bereits initial von einem Spezialisten mit maximaler Radikalität operiert worden waren und einen postoperativen Tumorrest größer 1 cm aufwiesen, profitierten hingegen in der Studie der GOG (Gynecologic Oncology Group) nicht von einer zweiten Operation nach 3 Zyklen Chemotherapie⁽²³⁾. Die Empfehlungen zur systemischen Therapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms sind in Tabelle 4 aufgeführt.

Nachsorge

Nachsorge-Untersuchungen werden in den ersten drei Jahren dreimonatlich empfohlen. Diese umfassen die Anamnese-Erhebung, die gynäkologische Tast- und Spiegeluntersuchung einschließlich der Vaginalsonographie, sowie die jährliche Mammographie. Die routinemäßige Bestimmung von Tumormarkern oder weitere apparative Untersuchungen sind bei der symptomfreien Patientin mit Borderline-Tumor oder epithelalem Ovarialkarzinom nicht indiziert, insbesondere wenn daraus keine therapeutischen Konsequenzen resultieren. Bei Beeinträchtigung der Lebensqualität durch Symptome des Östrogenmangels kann die Hormonsubstitution nach Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.

Tabelle 5: Systemische Therapie des Ovarialkarzinomrezidivs mit Evidenzlevel (LoE) und Empfehlungsgrad (GoR) der Kommission Ovar der AGO

Refraktäres Ovarialkarzinom	Platinsensibles Ovarialkarzinom						
<ul style="list-style-type: none"> ■ Bei der Therapie des refraktären Rezidivs sollte die Erhaltung der Lebensqualität im Vordergrund stehen. ■ Eine Kombinationstherapie bietet keine Vorteile gegenüber einer Monotherapie ■ Folgende Zytostatika haben Effektivität nachgewiesen in dieser Situation: <table border="0"> <tr> <td>Topotecan</td> <td>LoE II GoR A</td> </tr> <tr> <td>Caelyx</td> <td>LoE II GoR A</td> </tr> <tr> <td>Paclitaxel bei nicht Taxan vorbehandelten</td> <td>LoE II GoR A</td> </tr> </table> 	Topotecan	LoE II GoR A	Caelyx	LoE II GoR A	Paclitaxel bei nicht Taxan vorbehandelten	LoE II GoR A	<ul style="list-style-type: none"> ■ Die platinhaltige Kombinationstherapie ist der Platinmonotherapie überlegen LoE I GoR A ■ Carboplatin / Paclitaxel ist effektiv LoE I GoR A ■ Carboplatin / Gemcitabin ist effektiv LoE I GoR A ■ Bei Kontraindikation gegen Kombinationstherapie ist eine Carboplatin-Monotherapie die Behandlung der Wahl LoE III GoR A
Topotecan	LoE II GoR A						
Caelyx	LoE II GoR A						
Paclitaxel bei nicht Taxan vorbehandelten	LoE II GoR A						

Therapie des Ovarialkarzinomrezidivs

Trotz der Fortschritte in der Primärtherapie sind nur wenige Patientinnen dauerhaft geheilt, bei mehr als zwei Dritteln der Betroffenen sind nach einiger Zeit erneute Therapiemaßnahmen erforderlich. Die Empfehlungen zur medikamentösen Therapie des Ovarialkarzinomrezidivs sind in Tabelle 5 aufgeführt.

Wenn ein Rezidiv innerhalb von sechs Monaten nach Abschluss der Primärtherapie auftritt, wird es als platinrefraktär bezeichnet. Eine erneute tumorreduktive Operation ist beim platinrefraktären Rezidiv nicht sinnvoll. Empfohlen wird stattdessen die Durchführung einer nicht platinhaltigen Monotherapie. Effektivität wurde für Topotecan, pegyliertes liposomales Doxorubicin und Paclitaxel in randomisierten Studien nachgewiesen⁽¹²⁾. Der Erhalt von Lebensqualität hat in der platinrefraktären Situation den höchsten Stellenwert.

Auch wenn zum Stellenwert der Rezidivoperation bisher nur retrospektive Studien vorliegen, sollte die Operation bei Patientinnen mit platinsensiblen Ovarialkarzinom durchgeführt werden. Als prognostisch günstige Parameter für das Erzielen eines tumorfreien Situs wurden ein guter Allgemeinzustand, Tumorfreiheit nach Primäroperation und kein Nachweis von Aszites beim Rezidiv evaluiert. Diese Parameter lassen sich alleamt präoperativ erfassen.

Weiterhin besteht Evidenz, dass Patientinnen mit platinsensiblen Rezidiv von einer platinhaltigen Kombinationstherapie gegenüber der Platinmonotherapie hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens profitieren^(15,21). Die Wahl der Kombination, ob Platin/Taxan oder Platin/Gemcitabine sollte in Absprache mit der Patientin nach Abwägen der unterschiedlichen Nebenwirkungsprofile der Substanzen erfolgen.

Bei intensiv chemotherapeutisch vorbehandelten Patientinnen mit einem rezi-

divierten Ovarialkarzinom lassen sich mit Tamoxifen und GnRH-Agonisten in etwa 10 Prozent objektive Remissionen und in 10 Prozent bis 30 Prozent der Fälle eine Stabilisierung der Erkrankung erzielen⁽⁶⁾. Mit hoch dosierten Gestagenen können in 5 bis 10 Prozent der Fälle Remissionen erreicht werden. Endokrine Therapien sind aufgrund ihres günstigen Toxizitätsprofils indiziert, wenn eine weitere Chemotherapie nicht mehr wirksam ist oder von der Patientin abgelehnt beziehungsweise nicht mehr toleriert wird.

Die Literaturliste zu diesem Beitrag erhalten Sie auf Anfrage – vorzugsweise per E-mail – zugesandt:

*TZM-News – LUKON-Verlag
Landsberger Straße 480 a
81241 München
E-mail: TZM-News@lukon.de*



Die Autorin dieses Beitrags,

Frau Prof. Dr. Barbara Schmalfeldt, ist Leiterin der Projektgruppe „Maligne Ovarialtumoren“ des Tumorzentrums Münchens

Vom 2. bis 6. Juni 2006 traf sich im US-amerikanischen Atlanta alles, was Rang und Namen hat in der Onkologie. An der Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology (ASCO) haben auch viele Mitglieder des TJM teilgenommen. In Kurzform veröffentlichen wir die Berichte von Prof. Dr. med. Barbara Schmalfeldt (bs) und PD Dr. med. Wolfgang J.anni (wj).

Therapie des Ovarialkarzinoms

Carboplatin/Paclitaxel weiterhin Standard in der Primärtherapie des Ovarialkarzinoms

(bs) Was bringt die Addition einer dritten Substanz – Gemcitabine oder PEG liposomales Doxorubicin – zum Standard Carboplatin/Paclitaxel und was bringt die Sequenztherapie mit Topotecan oder Gemcitabine in der Primärtherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms? Zur Beantwortung dieser Fragen wurden in Atlanta Effektivitätsdaten von 3.836 Patientinnen aus der GOG0182-ICON5-Studie präsentiert. Die ernüchternde Bilanz: Die Addition einer dritten Substanz und auch die Sequenztherapie haben keinen Vorteil, weder hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens noch in Bezug auf das Gesamtüberleben im Vergleich zur Standardtherapie mit Carboplatin und Paclitaxel.

Kein Benefit durch längere Erhaltungstherapie mit Paclitaxel

(bs) Es gibt zum jetzigen Zeitpunkt keinen Grund, Patientinnen mit kompletter Remission beziehungsweise ohne nachweisbaren Tumor nach Abschluss der Primärtherapie (sechs Zyklen Carboplatin/Paclitaxel) einer zwölf Zyklen umfassenden Paclitaxel-Erhaltungstherapie zu unterziehen. So lautet das Fazit des von M. Markman vorgestellten Update der SWOG-S9701/GOG178-Studie. Verglichen wurde in dieser Studie die dreimonatige mit der zwölfmonatigen Erhaltungstherapie. Die Analyse umfasste 296 Patientinnen. Zwar profitierten die Patientinnen im langen Therapiearm bezüglich des progressionsfreien Überlebens (22 versus 14 Monate), der Unterschied im Gesamtüberleben war allerdings nicht signifikant: 53 versus 46 Monate.

Die Rate an Nebenwirkungen, insbesondere die Neurotoxizität war im langen Therapiearm signifikant höher. Kritisch



Frau Prof. Dr. Barbara Schmalfeldt ist Leiterin der Projektgruppe „Maligne Ovarialtumoren“

angemerkt werden muss, dass die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens mit einer längeren Therapiezeit erkauft wird, sodass insgesamt kein Unterschied im therapiefreien Intervall zwischen drei- und zwölfmonatiger Erhaltungstherapie resultiert.

Die intraperitoneale Chemotherapie ist kein neuer Standard

(bs) Die i.p.-Therapie mit Paclitaxel und Cisplatin war verschiedentlich schon vor dem Kongress zum neuen Standard ausgerufen worden, bei näherer Betrachtung der Daten aus der Anfang des Jahres von Armstrong et al. publizierten GOG-172-Studie machte sich jedoch Ernüchterung breit. Das mediane Überleben war im i.p.-Arm der Studie gegenüber dem i.v.-Arm zwar signifikant verlängert, im progressionsfreien Überleben fand sich dagegen kein Unterschied. Die Toxizität war im ip-Arm signifikant höher, die Lebensqualität signifikant schlechter.

Die Kritik an der Studie entzündete sich zunächst daran, dass nur 42 Prozent der rekrutierten Patientinnen die geplanten sechs Zyklen der i.p.-Therapie (Paclitaxel i.p. über 24 Stunden, gefolgt von Cisplatin i.p. am Tag 2 und nochmals Paclitaxel i.p. am Tag 8) tatsächlich auch erhalten hatten. Für die hohe Abbruchquote waren in mehr als einem Drittel der Fälle Katheter-assoziierte Probleme verantwortlich. Außerdem waren Dosisdichte und –intensität im i.v.-Kontrollarm niedriger (Paclitaxel i.v. über 24 Stunden, gefolgt von Cisplatin i.v. am Tag 2). Im Vergleich zu anderen großen Studien in der Primärtherapie des Ovarialkarzinoms ist das Überleben im Kontrollarm zudem auffallend ungünstig. Weiterhin ist nicht verständlich, warum nur das Gesamtüberleben und nicht das progressionsfreie Überleben im i.p.-Arm verlängert sind. Ein Einfluss der Secondline-Therapie erscheint wahrscheinlich. Hierzu liegen jedoch keine Angaben vor. Fazit: Bevor die i.p.-Therapie klinisch einsetzbar ist, müssen zunächst Schemata mit geringerer Toxizität und Katheter-assoziierte Probleme gelöst werden. Danach gilt es, die mögliche Überlegenheit gegenüber dem jetzigen Standard (Paclitaxel/Cisplatin i.v.) in neuen Studien nachzuweisen.

Cave Bevacizumab (Avastin®) bei Patientinnen mit platin-resistentem Ovarialkarzinom und ausgedehntem Tumorbefall des Darms

(bs) Die Angiogenese-Inhibition beim Ovarialkarzinom mit dem monoklonalen Antikörper gegen VEGF (Bevacizumab) hatte in der Monotherapie zu erstaunlich guten Ansprechraten geführt. Beim ASCO 2005 waren von Burger et al. bei 64 Patientinnen mit Ovarialkarzinomrezidiv eine Ansprechrate (komplette und partielle Remission) von 18 Prozent berichtet worden. Das progressionsfreie Überleben lag bei 6 Monaten und damit ähnlich gut wie bei Anwendung einer Chemotherapie in dieser Situation.

In Bezug auf die Remission konnte S. Cannistra diese Daten beim diesjährigen ASCO auch für Patientinnen mit platin-resistentem Ovarialkarzinom bestätigen. Die Studie wurde aber aufgrund ernster Nebenwirkungen nach Einschluss von 44 Patientinnen nicht weiter geführt. Drei Therapie-assoziierte Todesfälle (7 Prozent) waren aufgetreten, einmal infolge einer hypertensiven Enzephalopathie, einmal infolge eines Myokardinfarktes kombiniert mit cerebraler Ischämie und einmal infolge einer gastrointestinalen Perforation. Insgesamt lag die Rate an gastrointestinalen Perforationen bei 11 Prozent ($n = 5$). Patientinnen mit ausgedehntem Tumorbefall des Darms und Obstruktion scheinen hinsichtlich dieser Komplikation besonders gefährdet zu sein.

In einer weiteren Phase-II-Studie wurde die Gabe von Bevacizumab in der Primärtherapie in Kombination mit Carboplatin/Paclitaxel geprüft. Hierbei trat bei keiner der 35 behandelten Patientinnen eine gastrointestinale Perforation auf. Aus diesem Grund scheint es sinnvoll, Bevacizumab als neue Option in der Primärtherapie des Ovarialkarzinoms zu untersuchen. Dies ist im Rahmen einer großen Phase-III-Inter-group Studie der AGO ab September diesen Jahres geplant.

Mammakarzinom

Fortschritte in der endokrinen Therapie

(wj) Um 24 Prozent lässt sich das Rezidivrisiko beim postmenopausalen, hormonrezeptorpositiven Mammakarzinom senken, und zwar durch den Wechsel von Tamoxifen zu Emestan. Das ergab die Update-Analyse der IES-031-Studie (Abstract No. 527). Auch die Zahl der Todesfälle konnte gesenkt werden, allerdings verfehlte die Auswertung knapp die statistische Signifikanzgrenze. M. Kaufmann stellte darüber hinaus die aktu-

alisierten Ergebnisse der deutschen ARNO-Studie vor (Abstract No. 547), in der erstmals ein signifikanter Gesamtüberlebensvorteil zugunsten einer Switch-Therapie von Tamoxifen zu Anastrozol demonstriert werden konnte ($p = 0,04$).

Biologicals auf dem Vormarsch

(wj) In der Therapie des Mammakarzinoms spielen so genannte Biologicals eine immer größere Rolle. Diese Wirkstoffe machen sich bestimmte Eigenschaften oder Signalwege von Tumorzellen zu Nutze, um die Zellteilung und die Neubildung von Blutgefäßen zu hemmen. Das am besten etablierte Beispiel hierfür ist der monoklonale Antikörper Trastuzumab, der gegen das HER2/neu Antigen gerichtet ist. In einem von I. Smith vorgestellten Update der HERA-Studie konnten die Ergebnisse des letztjährigen ASCO nicht nur reproduziert werden, sondern es wurde erstmals auch ein signifikanter Gesamtüberlebensvorteil nachgewiesen. Das Risiko für einen krebsassoziierten Tod konnte um 34 Prozent gesenkt werden (siehe auch Beitrag S. 19)

Wenn trotz Trastuzumabtherapie eine Progression eintritt, ist möglicherweise eine palliative Therapie mit Lapatinib sinnvoll. Im Rahmen einer randomisierten Phase-III-Studie mit 321 Patientinnen wurde genau diese Fragestellung untersucht. Ein unabhängiges Kontrollgremium stoppte die Rekrutierung der Studie aufgrund der überraschend positiven Ergebnisse vorzeitig. Das progressionsfreie Überleben der mit Lapatinib behandelten Patientinnen unterschied sich mit 36,9 Monaten signifikant von den nur zytostatisch behandelten Patientinnen (17,9 Monate, $p=0,00016$). In Deutschland werden noch in diesem Jahr zwei randomisierte Studien zum Einsatz von Lapatinib starten.

Argumente für die sequentielle taxanbasierte Chemotherapie

(wj) Durch die Hinzunahme eines Taxans zu einer Epirubicin/CMF (E-CMF)-Behandlung konnte das Rezidivrisiko in der Taxit-216-Studie um 21 Prozent gesenkt werden ($p = 0,05$). Das Todesrisiko sank (nicht signifikant) um 28 Prozent. Überraschend war allerdings, dass sich das Gesamtüberleben, zumindest bislang, nicht signifikant unterschied (Abstract No. 520).



PD Dr. med. Wolfgang J. Janni ist Leiter der Projektgruppe „Mammakarzinome“

Die Tumorkonsil-Experten des TZM



PD Dr.
A. Sandler

Gastro-
intestinale
Tumoren



Prof. Dr.
R. Issels

Knochtumoren
Weichteilsarkome



PD Dr.
W. Janni

Mammakarzinome



Frau Prof. Dr.
N. Harbeck

Mammakarzinome



Prof. Dr.
R. Bartl

Multiple
Myelome



Prof. Dr.
R. Kürzl

Uterusmalignome



Dr. R. Paul

Urogenitale
Tumoren



Prof. Dr.
B. Schmalfeldt

Maligne
Ovarialtumoren

Anzeige

„Am meisten stört mich,
dass ich nicht mehr so
spontan sein kann wie
früher ...“

Wie Patienten mit Morbus Crohn und
Colitis ulcerosa ihren Alltag organisieren

Ein Hörbuch von



Soeben erschienen! ISBN 3-933012-06-6
Im Buchhandel oder direkt beim Verlag er-
hältlich: www.lukon.de

LUKON Verlagsgesellschaft mbH, Landsberger
Str. 480a, 81241 München

TJM intern



Dr. Ch. Auernhammer

Endokrine Tumoren



Prof. Dr. R. M. Huber

Tumoren der Lunge und des Mediastinums



Prof. Dr. H. Sommer

Maligne Ovarialkarzinome
Mammakarzinome
Uterusmalignome



PD Dr. V. Nüssler

Koordinator des Tumorzentrums

Als „komplementäre Dienstleistung“ zu den Blauen Manualen bieten wir das sogenannte Tumorkonsil an. Das heißt, Ärzte und Patienten können sich mit ihren Fragen direkt an die Geschäftsstelle des TJM wenden. Dieser Service lebt vom – selbstverständlich ehrenamtlichen – Engagement der beteiligten Experten. Dafür ein herzliches Dankeschön auch im Namen der anfragenden Ärzte und Patienten.

So erreichen Sie das Tumorkonsil:
Telefon: 089-5160-2238
(24 Stunden mit Anrufbeantworter)
TJMuenchen@med.uni-muenchen.de

Weitere Mitglieder des Tumorkonsils

Endokrine Tumoren
Frau Dr. Ch. Spitzweg

Gastrointestinale Tumoren
PD Dr. J. Stemmler, PD Dr. F. Zimmermann (für Strahlentherapie), Dr. R. Wilkowski, Dr. M. Schaffer (für bildgebende Verfahren), Prof. Dr. Th. Licht

Hirntumoren
PD Dr. F. Kreth, Frau Dr. C. Götz, Dr. A. Siefert, Frau PD Dr. A. Grosu (für Strahlentherapie) PD Dr. C. Nieder (für Strahlentherapie)

Knochtumoren/Weichteilsarkome

Frau Dr. N. Lang, Prof. Dr. W. Mutschler, Prof. Dr. H. R. Dürr, Prof. Dr. R. Gradinger, Frau PD Dr. A. Baur-Melnyk (für bildgebende Verfahren), Dr. Ch. Glaser (für bildgebende Verfahren), Dr. R. Wilkowski (für Strahlentherapie), Prof. Dr. Th. Licht

Kopf- und Halsmalignome

Dr. Dr. A. Kolk, PD Dr. Ch. Matthias, PD Dr. F. Zimmermann (für Strahlentherapie), Dr. H. Hollenhorst, Frau Dr. B. Röper (für Strahlentherapie)

Leukämien und myelodysplastische Syndrome

Dr. N. Brack, PD Dr. Ch. Buske, PD Dr. J. Braess, Prof. Dr. Dr. T. Haferlach, Frau Dr. C. Waterhouse, PD Dr. G. Meinhardt, PD Dr. C. Nieder (für Strahlentherapie)

Myeloproliferative Syndrome (essentielle Thrombozythämie, Polycythämie)

Prof. Dr. P. E. Petrides

Maligne Lymphome

PD Dr. M. Dreyling, Dr. R. Wilkowski, PD Dr. C. Nieder (für Strahlentherapie), Prof. Dr. Th. Licht

Maligne Melanome

Prof. Dr. M. Volkenandt, Prof. Dr. W. Stolz, PD Dr. C. Nieder (für Strahlentherapie)

Maligne Ovarialtumoren

Frau Prof. Dr. B. Schmalfeldt, Prof. Dr. G. Rauthe

Mammakarzinome

Prof. Dr. W. Eiermann, Prof. Dr. V. Heinemann, Frau Dr. P. Schaffer, Dr. J. C. de Waal, PD Dr. H. Sittke (für bildgebende Verfahren), Prof. Dr. G. Rauthe

Familiäre Mamma- und Ovarialkarzinome

Frau Dr. N. Ditsch, Frau Dr. I. Rühl, Frau Dr. J. Straub, Frau Dipl. Psych. A. Vodermaier

Multiples Myelom

Dr. H. Dietzfelbinger, PD Dr. C. Straka, Dr. R. Wilkowski, PD Dr. C. Nieder (für Strahlentherapie)

Psycho-Onkologie

Frau Dr. D. Pouget-Schors, Frau Dr. T. Vollmer, Frau Dr. P. Heußner, Dr. U. Mehl, Frau Dr. C. Riedner, Immogen Freifrau von Gillern

Support-Therapie und symptomorientierte Therapie in der Hämatologie und Onkologie

Prof. Dr. V. Heinemann, Dr. W. Riedl (für Strahlentherapie), Dr. R. Wilkowski, PD Dr. F. Zimmermann (für Strahlentherapie)

Tumoren der Lunge und des Mediastinums

Prof. Dr. A. Schalhorn, Dr. J. von Pawel, Dr. S. Gallenberger, Dr. A. Siefert, PD Dr. F. Zimmermann (für Strahlentherapie), Dr. R. Eibel (für bildgebende Verfahren)

Urogenitale Tumoren

Dr. B. Liedl, Dr. D. Zaak, Dr. M. Siebels, Dr. M. Schaffer, PD Dr. F. Zimmermann (für Strahlentherapie), Prof. Dr. C. Clemm, Prof. Dr. A. Gerl, Dr. Ch. Saul

Uterusmalignome

Dr. A. Burges, Frau Dr. P. Schaffer (für Strahlentherapie), Frau Dr. B. Röper (für Strahlentherapie), Prof. Dr. G. Rauthe

Physikalisch-therapeutische Maßnahmen

Frau Dr. M. Hussain

Krebsregister braucht das Land

Wer wollte schon die Notwendigkeit von Statistiken in Zweifel ziehen? Jedem praktisch tätigen Kliniker ist prinzipiell klar, dass die systematische Datenerhebung und -auswertung vor allem in der Onkologie unverzichtbar ist. Andererseits ist da so ein diffuses Gefühl, inwieweit sich aus repräsentativen Erhebungen denn wirklich Relevantes für den Einzelfall ablesen lässt. Außerdem erinnert man sich an Winston Churchill, der nur derjenigen Statistik glauben mochte, die er selbst gefälscht hatte. Ein Besuch bei Prof. Dieter Hölzel, dem Leiter des Krebsregisters im Tumorzentrum München, soll Licht in das Dunkel des statistischen Halbwissens bringen.

Beginnen wir also mit Zahlen: Das Tumorregister München (TRM) ist zuständig für 3,84 Millionen Einwohner in Oberbayern, das entspricht 31 Prozent der bayerischen und 4,7 Prozent der deutschen Bevölkerung. Vierzehn medizinische Dokumentarinnen erfassen und ordnen hier jährlich 135.000 Papierdokumente, und zwar nicht nur aus Kliniken, Praxen oder medizinischen Instituten, sondern auch von Gesundheits- und Einwohnermeldeämtern.

Denn die Aufgabe des Tumorregisters ist die bevölkerungsbezogene Erhebung von Daten, das heißt, erfasst werden die Krankheitsverläufe aller onkologischen Patienten in einer definierten Region. Diese Patienten nehmen Leistungen nicht nur in einer einzigen Klinik in Anspruch, sondern ambulant und stationär



in unterschiedlichen Institutionen. Moderne Krebsbehandlung ist interdisziplinär: sie wird erst transparent durch Befunde aus der Pathologie, den operativen Fächern, aus der Strahlentherapie sowie der internistischen Onkologie. Spätestens nach dem Tod des Patienten kommen behördlich gespeicherte Daten hinzu.

Kein Datenfriedhof, sondern Qualitätssicherungsinstrument

Rund 320.000 onkologische Krankheitsverläufe sind in München bisher gespeichert. Erste Kliniken verfügen bereits über die 25-Jahres-Ergebnisse ihrer Behandlungen seit 1978, dem Gründungsjahr des TRM. Allein diese Zahlen mögen als Beleg für die Leistungsfähigkeit geeignet sein, wirklich stolz ist der Leiter des Tumorregisters Dieter Hölzel auf etwas anderes: „Jede Klinik, die es

wünscht, bekommt von uns für die gelieferten Daten erste differenzierte Auswertungen zurück.“ Die Auswertungen landen nicht auf dem Zahlenfriedhof, sondern, so Hölzel weiter, in einem geschützten Internetbereich. „Jede Klinik kann eigene Daten passwortgeschützt online abrufen.“ Ob Qualitätsreports für Jahrgangskohorten oder klinikbezogene Ergebnisstatistiken zu einzelnen Krebserkrankungen: Die Kliniken können mit Unterstützung des Tumorregisters selbst feststellen, wo sie besonders stark sind und wo es Verbesserungspotenzial gibt.

Auf Wunsch unterstützt Hölzel die Kliniken im Rahmen einer Telefonkonferenz auch bei der Interpretation der Auswertung. Zeitgleich sitzen dann der TRM-Leiter und ein Klinikchef in der Region vor dem jeweils eigenen Computer, um die Auswertungen gemeinsam zu

diskutieren. Da Dieter Hölzel selbst Statistiker und nicht Mediziner ist, sind seine Gesprächspartner sehr offen: „Ich kann in einer Telefonkonferenz ganz ungeschminkt nachfragen, warum es Ausreißer nach oben oder unten gibt. Zwischen uns gibt es keine Konkurrenzsituation und auch keine Überweisungs- oder Beratungsabhängigkeiten.“

Qualität der Daten reicht für Zertifizierung

Jeder im Versorgungsprozess solle das tun, was er oder sie besonders gut kann: So lautet das Credo von Dieter Hölzel. Ärzte sollen sich nicht über Gebühr mit der Datenerhebung, dem aufwändigen Follow-up und der Erstellung von Statistiken beschäftigen. „Der Arzt soll seine Patienten verantwortungsvoll und nach dem aktuellen Stand des Wissens behandeln und uns die entsprechenden Daten zur Verfügung stellen.“ Das TRM verknüpfe dann die Teilinformationen, könne die Auswertung übernehmen und würde sich aktiv an die Klinik wenden, wenn deren Ergebnisqualität vom statistischen Mittel nach oben oder unten abweiche, unterstreicht Hölzel.

Eine Meldepflicht für onkologische Erkrankungen gibt es nach dem Bayerischen Krebsregistergesetz nicht. Die feh-



lende Verpflichtung hat sich nicht als Nachteil erwiesen: „Wir als Krebsregister müssen überzeugen, die Daten-liefernden klinischen Abteilungen sollen mit uns kooperieren, weil sie von den Leistungen des Registers direkt profitieren“, so Hölzel.

Fast alle der rund 250 klinischen Abteilungen arbeiten mit dem TRM zusammen. Wenn es nach Hölzel ginge, könnten sie auf die personalintensive eigene Datenhaltung für die Transparenz der Alltagsversorgung mehr oder weniger ganz verzichten. Das gelte sogar für Einrichtungen, die sich beispielsweise als Brustzentrum zertifizieren lassen möchten: „Mit den von uns aufbereiteten Daten lässt sich die Ergebnisqualität eindeutig bewerten. Die Daten reichen für jede Zertifizierung aus.“ Nur für klinische Forschung sei eine geteilte Datenhaltung erforderlich.

Zum Beispiel Mammakarzinom

Apropos Brustkrebs: Seit 1996 sind für das Einzugsgebiet des Tumorregisters München zu jeder Brustkrebspatientin der bei der Diagnostik und Therapie mitwirkende Pathologe, der Operateur und auch der Strahlentherapeut bekannt. Die Befunde zu Lokal- und Lymphknotenrezidiven liegen nahezu vollständig, Befunde zu Metastasierungen zu über 65 Prozent vor.

Trotz dieser beeindruckenden Datenlage könnte die Nutzung der TRM-Infrastruktur noch ausgebaut werden, meint Hölzel. Auch die systemische Therapie ließe sich schon online erfassen. Eine falsche Vorgabe mache diesbezüglich das



Prof. Dieter Hölzel ist Leiter des Krebsregisters im Tumorzentrum München

Disease Management Programm (DMP) Brustkrebs: Statt systematisch Daten zur pathologischen Befundung, zur Behandlung, zu Rezidiv und Metastasierung an Krebsregister zu liefern und so eine Transparenz fördernde Infrastruktur aufzubauen, wurde in eine neue Bürokratie investiert. Eine Folge sei, dass „manche Brustzentren teure Zertifizierungsurkunden erwerben, weil sie sich davon Markt Vorteile versprechen“, klagt Hölzel.

DMP dienen nicht der besseren Patientenversorgung

Andererseits sei die Versorgungslage in Deutschland allgemein und im Einzugsbereich des TRM speziell nicht so schlecht, wie es im Rahmen der Einführung des DMP Brustkrebs immer behauptet wurde. Die bevölkerungsbezogen erhobenen Daten zeigten vielmehr, so Hölzel, dass die Behandlungsqualität durchaus mit der in ausgewählten internationalen Studien erreichten vergleichbar ist.

Die Disease Management Programme, so Hölzels Schlussfolgerung, seien daher nicht zur Verbesserung der Patientenversorgung, sondern lediglich zur Neuorganisation des Geldflusses zwischen den gesetzlichen Krankenversicherungen initiiert worden.

„Wir müssen wirksame Strukturen und Fakten gegen gesunde Fiktionen stellen“



Plädoyer für das Mammographie-Screening

Entscheidend für die Versorgungsqualität von Brustkrebspatientinnen ist Hölzel zufolge nicht die Zertifizierung des behandelnden Zentrums, sondern die möglichst frühe Diagnose der Erkrankung. In den letzten 20 Jahren habe sich die Überlebenszeit von Brustkrebspatientinnen nach Metastasierung nicht signifikant erhöhen lassen. Früherkennung sei deshalb nach wie vor das Gebot der Stunde.

Hölzel plädiert deshalb ausdrücklich für die systematische Reihenuntersuchung, spricht für das Mammographie-Screening: „Ein qualitätsgesichertes Screening ist immer sinnvoll, solange es keine wirkliche Möglichkeit gibt, fortgeschrittene Stadien zu behandeln.“ Ethisch geradezu geboten sei das Screening, wenn es weniger koste als die vergebliche Behandlung fortgeschrittener Brustkrebsstadien.

Jährlich lassen sich 3.500 vorzeitige Sterbefälle vermeiden

Dass sich mit dem Mammographie-Screening tatsächlich Frauenleben retten lassen, hat man in Deutschland mehr als 15 Jahre lang ignoriert, so Hölzel: „Seit Ende der 1980-er Jahre liegen die Ergebnisse von acht randomisierten Studien vor, wonach sich mit dem Mammographie-Screening jährlich etwa 3.500

Sterbefälle vermeiden lassen. Anstatt das Screening schnell einzuführen, haben wir mehr als 15 Jahre mit langwierigen Konzeptdiskussionen zugebracht. Dieses Nicht-Handeln summiert sich auf 60.000 vermeidbare Brustkrebs-Sterbefälle.“

Das jetzt angelaufene Programm zum Mammographie-Screening begrüßt Dieter Hölzel prinzipiell. In Bayern haben bereits 400.000 Frauen teilgenommen, eine erste Evaluation durch die Krebsregister belegt die sehr hohe Screening-Qualität. Die Errichtung von etwa 80 Screeningzentren als kostspielige Doppelstruktur und den Anspruch einer zentralen Qualitätssicherung sieht der Leiter des TRM allerdings eher kritisch: „Mit der generellen Tendenz, immer mehr Versorgung in spezialisierten Zentren zu organisieren, zerschlagen wir die wohnortnahen Einrichtungen.“ Und genau diese wohnortnahen Strukturen würden aber wieder benötigt, wenn es um die Versorgung der nicht mehr so mobilen Krebspatienten und um fortgeschrittene Stadien gehe.

Selbst Churchill hätte sich überzeugen lassen

Krebsregister sind eine Sammlung vieler Kohortenstudien, zu Erkrankungen, zu Jahrgängen, zu Kliniken und Behandlungen. Die Ergebnisse sind wegen der Heterogenität der Kohorten zum Teil statistisch aufwändig aufzubereiten. Gerade diese Aufbereitung aber bietet jedem Arzt im Tumorzentrum die Chance, sozusagen einen systematischen Zugang zur eigenen Erfahrung zu finden, so Hölzel. „Für viele ist das zwar etwas Neues, aber meine ständige Hoffnung

ist, dass unsere Arbeit zu einer Renaissance der Empirie gegen die Mythenbildung führt.“ Zu Darm- und Brustkrebs stehen für die Kliniken im Internet 70 beziehungsweise 130 Auswertungen mit Vergleichen zur Verfügung. „Unser Anspruch ist es, abgeleitete Aussagen für jeden transparent nachvollziehbar zu machen“, das ist Dieter Hölzel wichtig. Und schmunzelnd ist er sich sicher, dass diese Transparenz auch Churchill überzeugt hätte.

Fazit: Krebsregister braucht das Land

Im landläufigen Medizinbetrieb mögen Krebsregister eher unscheinbar wirken. Für die praktische Arbeit in der Onkologie liefern sie jedoch hochwertige Dienstleistungen, vom Outsourcing der Datenhaltung bis hin zur persönlichen Unterstützung bei der Datenanalyse. Darüber hinaus lassen sich aus ihren Zahlen auch fundierte Argumente für die gesundheitspolitische Diskussion und Impulse für die klinische Forschung ableiten. Hölzel ist außerdem davon überzeugt, dass „eine politischer werdende Ärzteschaft nachhaltig wirksame Strukturen wie das TRM nutzen und ausbauen sollte, um damit Fakten gegen gesundheitspolitische Fiktionen zu stellen. Kein Wunder also, dass der Leiter des Tumorregisters München fordert: „Krebsregister braucht das Land“.

Aggregierte Versorgungsergebnisse aller Kliniken werden jetzt auch im Internet auf den aktualisierten Seiten des TRM angeboten (www.tumorregister-muenchen.de). TZM, TRM und die Kliniken und Ärzte der Region zeigen, was sie leisten.

nutzen heitspolitische en“

Bevölkerungsbezogenes Krebsregister Bayern

Nach einer vierjährigen Startphase werden seit dem 1. Januar 2002 in Bayern alle bösartigen Tumorerkrankungen erfasst. Die Meldung erfolgt freiwillig, hat aber zu unterbleiben, wenn der betroffene Patient dies wünscht. Die personenbezogenen Daten werden von Ärzten und Zahnärzten an eines der sechs klinischen Krebsregister gemeldet. Nach der Fortschreibung der eigenen Datenbank übermitteln die Krebsregister wenige, im Gesetz definierte Daten an die Vertrauensstelle in Nürnberg. Dort werden sie anonymisiert und an die Registerstelle in Erlangen weitergeleitet. In Erlangen prüfen Mitarbeiter nochmals die Qualität der Daten und leiten sie einmal jährlich weiter an die Dachdokumentation Krebs im Robert-Koch-Institut in Berlin.

Finanzierung der Krebsregister

Die Bayerische Staatsregierung unterstützt die sechs Register mit jährlich zwei Millionen Euro. Davon werden etwa 300.000 Euro als Meldevergütung benötigt (5,11 Euro pro Einzelmeldung); 400.000 Euro gehen an die Vertrauens- und an die Registerstelle. Die verbleibenden 1,3 Millionen Euro werden unter den sechs Registern entsprechend der betreuten Einwohnerzahl aufgeteilt.

Das Tumorregister München (TRM) kann mit diesen Zahlungen seine Serviceleistungen nicht finanzieren. Das TRM ist eine Einrichtung des Tumorzentrums München, und das trägt einen vergleichbaren Anteil der Personalkosten. Zusätzlich wurden in den vergangenen zehn Jahren insgesamt etwa 6 Millionen Euro an Drittmitteln eingeworben, und zwar von der Deutschen Krebshilfe, universitären Stiftungen sowie vom Bundesforschungs- und vom Bundesgesundheitsministerium. Die Krankenkassen in Bayern beteiligen sich im Unterschied zu allen anderen Bundesländern bisher nicht an der Finanzierung.

Endokrine Tumoren

Herr Prof. Dr. B. Goeke
ingrid.lanzendoerfer@med.uni-muenchen.de

Gastrointestinale Tumoren

Frau PD Dr. Ch. Bruns (kommissarisch)
christiane.bruns@med.uni-muenchen.de

Hirntumoren

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

Knochentumoren / Weichteilsarkome

Herr Prof. Dr. R. Issels
rolf.issels@med.uni-muenchen.de

Kopf-Hals-Malignome

Dr. Dr. Gerson Mast
gerson.mast@med.uni-muenchen.de

Leukämien und MDS

Herr Prof. Dr. W. Hiddemann
wolfgang.hiddemann@med.uni-muenchen.de

Maligne Lymphome

Herr Prof. Dr. B. Emmerich
berthold.emmerich@med.uni-muenchen.de

Maligne Melanome

Herr Prof. Dr. M. Volkenandt
matthias.volkenandt@med.uni-muenchen.de

Maligne Ovarialtumoren

Frau Prof. Dr. B. Schmalfeldt
barbara.schmalfeldt@lrz.tum.de

Projekt- gruppen

Mammakarzinome

PD Dr. med. Wolfgang J. Janni
wolfgang.janni@med.uni-muenchen.de

Multiples Myelom

Herr Prof. Dr. R. Bartl
reiner.bartl@med.uni-muenchen.de

Psychoonkologie

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

Supportive Maßnahmen in der Hämatologie und Onkologie

Herr Prof. Dr. V. Heinemann
volker.heinemann@med.uni-muenchen.de

Tumoren der Lunge und des Mediastinums

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

Urogenitale Tumoren

Herr PD Dr. U. Treiber
u.treiber@lrz.tu-muenchen.de

Uterusmalignome

Herr PD Dr. Ch. Dannecker
christian.dannecker@med.uni-muenchen.de

Projektgruppenarbeit im Tumorzentrum München

Sie sind sozusagen das Herzstück des Tumorzentrums und ein Vorbild an gelebter Interdisziplinarität: die 16 Projektgruppen mit insgesamt mehr als 1.500 Mitgliedern. In loser Folge stellen wir an dieser Stelle die Gruppen und ihre Leiter vor.



Projektgruppe Maligne Melanome

Leiter:
Prof. Dr. med. Matthias Volkenandt

Das Maligne Melanom gehört zwar nicht zu den häufigsten Krebserkrankungen, aber es ist diejenige mit der am schnellsten steigenden Inzidenz. Das Lebenszeitrisiko jedes Einzelnen am schwarzen Hautkrebs zu erkranken liegt bei etwas mehr als 1 Prozent. Deshalb sei die Arbeit in der Projektgruppe Maligne Melanome mit den Jahren immer wichtiger geworden, so Prof. Matthias Volkenandt, der Leiter der Gruppe.

Prof. Dr. med. M. Volkenandt
Tel.: 089-5160-6225
matthias.volkenandt@
med.uni-muenchen.de

Stellvertreter:

Prof. Dr. med. Rüdiger Hein,
Hautklinik der TU München
Dr. med. Michael Gummer,
Hautklinik München-Schwabing
Prof. Dr. med. Arthur Müller,
Augenklinik im
Zentralklinikum Augsburg

Dermatologen, Chirurgen, Nuklearmediziner, Radiologen und Strahlentherapeuten arbeiten in der Projektgruppe eng zusammen. Die rund 70 Mitglieder treffen sich drei- bis viermal jährlich, um aktuelle Studien, Veröffentlichungen oder Kongresspräsentationen zu diskutieren. Derzeit wird das neue Manual mit insgesamt 32 Kapiteln erarbeitet. Die Erscheinung ist für Ende 2006 geplant.

Wichtigster bekannter Risikofaktor für das Maligne Melanom ist die UV-Exposition, vulgo: übermäßiges Sonnenbaden. Mitglieder der Projektgruppe beteiligen sich daher an Präventionskampagnen, wie sie beispielsweise vom bayerischen Umweltministerium durchgeführt werden. Unter www.sonne-mit-verstand.de kann sich jeder Interessierte über Vorsorgemaßnahmen informieren. Das Sonnenbaden würde zwar nach wie vor zur Lieblingsbeschäftigung der Deutschen gehören, betont Volkenandt, aber immerhin gingen Betroffene heute sehr viel früher zum Arzt als noch vor 20 Jahren; denn die mittlere Tumordicke zum Zeitpunkt der Erstdiagnose habe sich in den letzten 20 Jahren halbiert und die Prognose damit erheblich verbessert.

Die Projektgruppe Maligne Melanome ist offen für alle onkologisch tätigen Ärzte aus München und Umgebung. Den Termin der nächsten Projektgruppensitzung erfahren Sie direkt bei Prof. Matthias Volkenandt.



Projektgruppe Urogenitale Tumoren

Leiter:
PD Dr. med. Uwe Treiber

„Die Sitzungen sind selbstverständlich offen für alle interessierten Ärzte aus München und der Region“, so PD Dr. med. Uwe Treiber, der Leiter der Projektgruppe. Die Qualität der Vorträge hat Treiber zufolge Universitätsniveau, die Bayerische Landesärztekammer vergibt deshalb an jeden interessierten Teilnehmer CME-Punkte für das eigene Fortbildungskonto. Die Auswahl der Sitzungsschwerpunkte erfolgt in Absprache mit den Projektgruppenmitgliedern. Die Vorträge umfassen dabei aktuelle Aspekte sämtlicher urologischer Tumorentitäten sowie neue Trends in uroonkologischer Diagnostik. Ferner werden zusätzliche Themengebiete wie Inkontinenz, Impotenz und Rehabilitation im Rahmen der Patientenversorgung besprochen.

Auch von den großen internationalen Kongressen wird anlässlich der Sitzungen berichtet. Besonders wichtig sind Uwe Treiber zufolge die Jahrestagungen der AUA – der American Urological Association – und der EAU – der European Association of Urology. Derzeit gebe es Überlegungen, speziell die AUA-Ergebnisse in einem Post-Congress-Meeting vorzustellen.

PD Dr. med. Uwe Treiber
Tel.: 089/4140-5532
u.treiber@lrz.tum.de

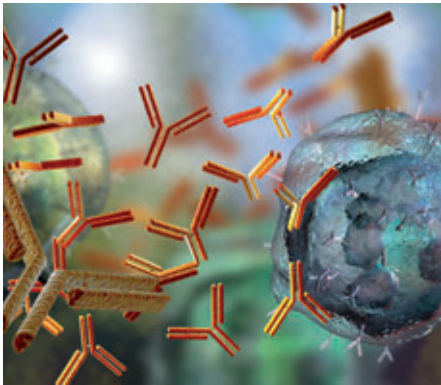
Stellvertreter: PD Dr. med. Dirk Zaak
Tel.: 089/7095-0
dirk.zaak@med.uni-muenchen.de

Derzeit sind die Mitglieder der Projektgruppe mit der Überarbeitung des „Manuals für Urogenitale Tumoren“ beschäftigt. Die aktualisierte 4. Auflage soll im September 2007 erscheinen. Die Arbeit sei zwar aufwendig, aber lohnenswert, resümiert Uwe Treiber. Denn schließlich strahlten die Manuale weit über München hinaus. Und welcher Münchner hört nicht gerne, dass sein Manual beispielsweise auch in Hamburg gelesen wird?

Wer Interesse daran hat, die Projektgruppe kennen zu lernen, ist herzlich zur nächsten Sitzung im September 2006 im Klinikum Großhadern eingeladen. Der genaue Termin wird wie immer im Münchner Ärztlichen Anzeiger und per E-Mail bekannt gegeben.

Adjuvante Trastuzumab-Therapie beim primären Mammakarzinom

Halbierung des Rezidivrisikos und verlängertes Überleben



Prof. Dr. med. Michael Untch
Frauenklinik / Interdisziplinäres Brustzentrum
Helios Klinikum Berlin-Buch

HER2/neu-Überexpression mit schlechter Prognose assoziiert

Bei rund 20 bis 25 Prozent der Mammakarzinome findet sich eine starke Überexpression des humanen Wachstumsfaktor-Rezeptors HER2/neu, der als transmembranärer Tyrosinkinase-Rezeptor ein Mitglied der Familie der so genannten HER-Rezeptoren ist. Im Vergleich zu Mammakarzinomen ohne HER2/neu-Überexpression sind diese Tumore aggressiver, sie weisen ein höheres Rezidivpotenzial sowie Metastasierungsrisiko auf und sind zudem häufiger mit prognostisch ungünstigen Faktoren wie befallenen axillären Lymphknoten, negativem Hormonrezeptorstatus und niedrigem Differenzierungsgrad assoziiert⁽¹⁰⁾.

Therapie mit dem monoklonalen Antikörper Trastuzumab

Mammakarzinom-Patientinnen mit HER2/neu-überexprimierendem Tumor profitieren von einer Therapie mit dem rekombinanten, humanisierten monoklonalen Antikörper Trastuzumab, der spezifisch und mit hoher Affinität an die extrazelluläre Domäne von HER2 bindet und damit die Weiterleitung von Proliferationsreizen sowie das Wachstum HER2/neu-überexprimierender Mammakarzinomzellen blockiert. Seit August 2000 ist Trastuzumab in Deutschland zur Behandlung von Patientinnen mit HER2-positiver und metastasierter Brustkrebserkrankung als Monotherapie oder in Kombination mit Paclitaxel beziehungsweise Docetaxel zugelassen.

Seit Mai dieses Jahres ist der Antikörper auch zur Behandlung HER2/neu-positiver Patientinnen mit primärem Mammakarzinom zugelassen, und zwar jeweils im Anschluss an eine – neoadjuvant oder adjuvant durchgeführte – Standard-Chemotherapie oder im Anschluss an eine postoperativ gegebenenfalls erforderliche Strahlentherapie.

Adjuvanz-Studien mit Trastuzumab

Die guten Erfahrungen mit Trastuzumab in der Palliation öffneten den Weg für ein umfangreiches klinisches Studienprogramm in der adjuvanten Behandlung, das vier große Untersuchungen mit insgesamt über 14.000 Patientinnen umfasst (Abb. 1 nächste Seite). Die Erweiterung der europäischen Zulassung von Trastuzumab beruht im wesentlichen auf den Daten der internationalen, randomisierten HERA (HERceptin Adjuvant)-Studie. Weltweit nahmen an HERA 5.090 Frauen aus 39 Ländern in 478 Zentren teil. 900 Patientinnen wurden von den deutschen Studiengruppen der AGO, der GBG und der WSG betreut.

Alle Patientinnen erhielten eine Therapie bestehend aus Operation, neoadjuvanter und/oder adjuvanter Chemotherapie über mindestens vier Zyklen sowie eine lokoregionale Strahlentherapie. Im Trastuzumab-Studienarm wurde alle drei Wochen zusätzlich Trastuzumab verabreicht, und zwar in einer Dosierung von 6 mg pro Kilogramm Körper-

Trastuzumab (Herceptin®) ist ein gegen den HER2/neu-Membranrezeptor gerichteter monoklonaler Antikörper. Mit seinem Einsatz beim metastasierten Mammakarzinom wurde eine neue Ära in der zielgerichteten effektiven Immuntherapie eingeläutet. Vor dem Hintergrund der überzeugenden Datenlage kann Trastuzumab nun auch in der adjuvanten Therapie des HER2-positiven Mammakarzinoms als Standard bezeichnet werden.

Das Mammakarzinom ist die häufigste Krebserkrankung der Frau: Rund 9 Prozent aller Frauen erkranken im Laufe ihres Lebens daran. In Deutschland wird dieses Tumorleiden jährlich bei über 55.100 Patientinnen neu diagnostiziert. Etwa 23.200 der Betroffenen sind jünger als 60 Jahre⁽²⁾. Bei steigender Inzidenz ist die Brustkrebs-Mortalität seit Mitte der 1990-er Jahre gesunken, was neben der verbesserten Früherkennung vor allem auf den konsequenten Einsatz adjuvanter systemischer Therapiemaßnahmen zurückzuführen ist.

Abbildung 1: Übersicht über die Studien zur adjuvanten Therapie mit Trastuzumab

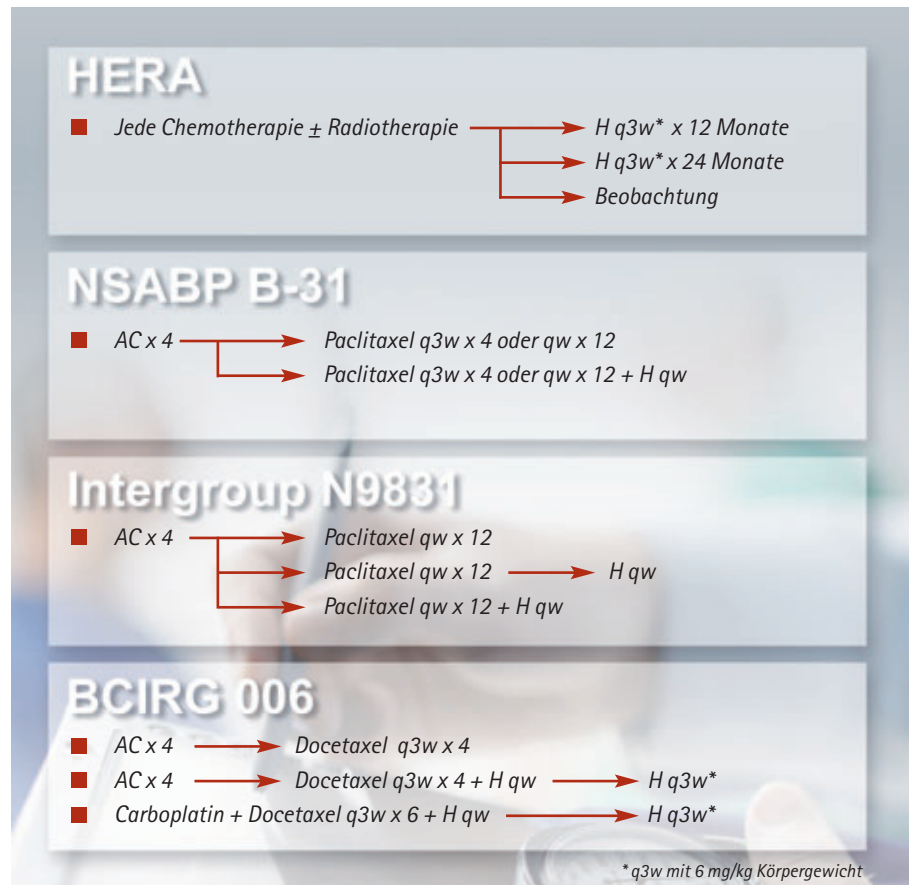
qw = wöchentliche Gabe
q3w = dreiwöchentliche Gabe

gewicht⁽⁵⁾. Der Anteil nodalnegativer Frauen (Tumorgröße mehr als 1 cm) betrug 33 Prozent, bei 29 Prozent waren ein bis drei und bei 28 Prozent mehr als vier axilläre Lymphknoten befallen.

Die nach einem medianen Beobachtungszeitraum von einem Jahr durchgeführte Interimsanalyse war eindeutig: Mit 127 gegenüber 220 Ereignissen ergab sich im Trastuzumab-Arm gegenüber der Beobachtungsgruppe eine signifikante Verbesserung ($p < 0,0001$) des krankheitsfreien Überlebens (disease-free survival, DFS), was einer Reduktion des Rezidiv-Risikos von 46 Prozent entspricht⁽⁵⁾. Diese Ergebnisse werden auch durch die in Abb. 2 zusammengefasste Folgeauswertung nach 23 Monaten bestätigt⁽⁸⁾.

In der Interimsanalyse waren 85,8 Prozent der mit dem Antikörper behandelten Patientinnen im Vergleich zu 77,4 Prozent in der Beobachtungsgruppe rezidiv-beziehungsweise metastasenfrei⁽⁵⁾. Zudem konnten sowohl das rezidivfreie als auch das metastasenfreie Überleben um 50 beziehungsweise 49 Prozent statistisch signifikant (beide $p < 0,0001$) gesenkt werden⁽⁵⁾.

Die aktuellen Daten von Mai 2006 (23 Monate mediane Nachbeobachtungszeit) zeigen nun zusätzlich, dass die Behandlung mit Trastuzumab das relative Sterberisiko signifikant um 34 Prozent senkt: Das 3-Jahres Gesamtüberleben beträgt in der Trastuzumabgruppe 92,4, in der Beobachtungsgruppe 89,7 Prozent ($p = 0,0115$). Bestätigt wurde auch



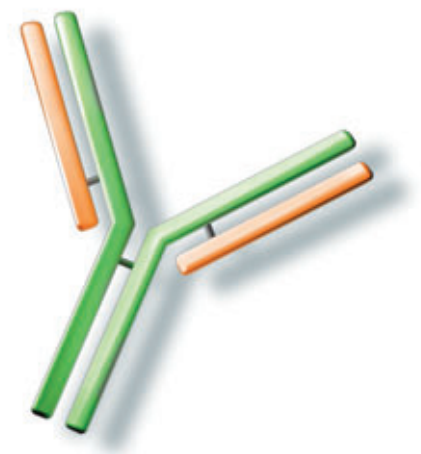
das reduzierte Rückfallrisiko⁽⁸⁾. Wie Subgruppenanalysen zeigen, profitieren alle HER2/neu-positiven Patientinnen unabhängig von Tumorgöße, Hormonrezeptorstatus, Lymphknotenstatus, Alter und vorangegangener Chemotherapie von der Trastuzumab-Therapie.

Bestätigung durch US-amerikanische Daten

Diese Ergebnisse werden von den Daten der gemeinsamen Zwischenanalyse zweier begleitender adjuvanter US-amerikanischer Studien des National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP B-31-Studie) sowie der North Central Cancer Treatment Group (NCCTG N9831-Studie) bei 3.151 Patientinnen bestätigt⁽⁶⁾.

Die Hinzunahme von Trastuzumab zu der in den USA üblichen adjuvanten Standardbehandlung – Doxorubicin/

Cyclophosphamid (AC), gefolgt von Paclitaxel und Trastuzumab (TH) – führte im Vergleich zu AC gefolgt von Paclitaxel ohne Trastuzumab zu einem absoluten Unterschied im krankheitsfreien Überleben von 12 Prozent nach drei sowie von 18 Prozent nach vier Jahren. Dies bedeutet, dass bei jeder dritten Patientin trotz Standard-Operation, Strahlentherapie und Chemotherapie ein Rezidiv oder Metastasen auftraten, während dies nur bei jeder sechsten Patientin im Trastuzumab-Arm der



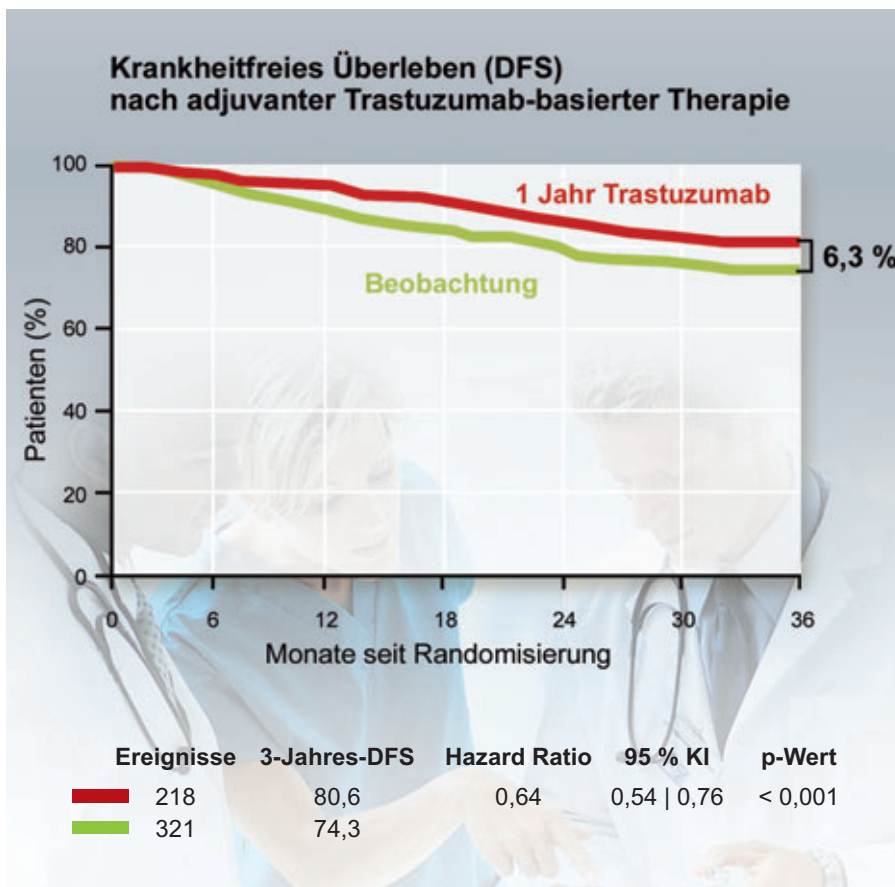


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für das krankheitsfreie Überleben (DFS) nach adjuvanter Trastuzumab-basierter Therapie in der HERA-Studie (Intention to treat-Analyse, medianes Follow up 2 Jahre) (mod nach Smith I et al.; Scientific Special Session, American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting 2006, Atlanta/Georgia, USA)

Europäische Zulassung und aktuelle AGO-Empfehlungen

Trastuzumab ist bei HER2/neu-positiven Patientinnen laut Zulassung für die Therapiedauer von einem Jahr beziehungsweise bis zum Progress vorgesehen, falls dieser zuerst eintritt. Die Initialdosis beträgt 8 mg pro Kilogramm Körpergewicht, gefolgt von 6 mg pro Kilogramm Körpergewicht alle drei Wochen über 90 Minuten intravenös. Auch die parallele Gabe nach dem Schema der US-Studien (AC gefolgt von T + Trastuzumab) ist in der Fachinformation spezifiziert und damit erlaubt.



Der Autor dieses Beitrags, Herr Prof. Dr. med. Michael Untch ist Leiter der Frauenklinik / Interdisziplinäres Brustzentrum, Helios Klinikum Berlin-Buch

In diesem Schema wird der monoklonale Antikörper in der einwöchentlichen Dosierung wie im metastasierten Setting verabreicht. Es existieren keinerlei Einschränkungen bezüglich Alter, Nodalstatus, oder zeitlichem Abstand zur Vorbehandlung.

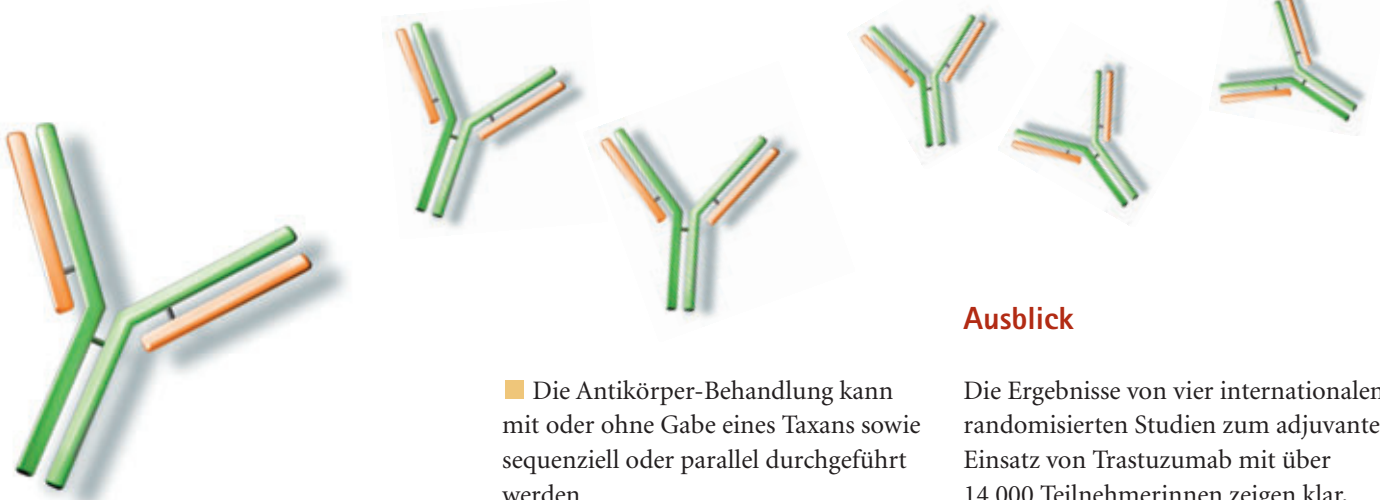
Die aktualisierten Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) bewerten die adjuvante Therapie mit Trastuzumab folgendermaßen ⁽¹⁾:

Fall war. Das Gesamtüberleben war nach der Antikörper-Therapie mit 94 versus 92 Prozent nach drei Jahren und 91 versus 87 Prozent nach vier Jahren in den beiden Studien ebenfalls signifikant besser.

Die Ergebnisse werden ergänzt von den Daten der Breast Cancer International Research Group (BCIRG)-Studie 006, die ebenfalls eine signifikante Überlegenheit beider Trastuzumab-haltigen Arme ($p < 0,0001$ bzw. $p = 0,0002$) in Bezug auf das krankheitsfreie Überleben zeigt ⁽⁷⁾. Darüber hinaus ist die Kombination von Trastuzumab mit einem adjuvanten FEC-basierten Regime mit Docetaxel beziehungsweise Vinorelbin über neun Wochen in Bezug auf das rezidivfreie Überleben der alleinigen Chemotherapie signifikant überlegen (89,3 versus 77,6 Prozent, $p = 0,01$; Hazard Ratio 0,42), so die Daten der FinHer-Studie mit 232 Patientinnen ⁽⁴⁾.

Kardiales Sicherheitsprofil

Die Therapie mit Trastuzumab wird auch in der adjuvanten, frühen Erkrankungssituation gut vertragen, eine erhöhte kardiale Gefährdung der Patientinnen ist nicht gegeben ⁽⁹⁾. Ein klinisch relevanter Abfall der Herzpumpfunktion ist in 1 bis 3 Prozent der Fälle zu erwarten, insbesondere bei Patientinnen mit anthrazyklin- und taxanhaltiger adjuvanter Chemotherapie. Ein engmaschiges, etwa alle drei Monate durchzuführendes kardiales Monitoring ist jedoch in jedem Fall zu empfehlen. Das Monitoring umfasst vor und während der Therapie mit Trastuzumab regelmäßige klinische Untersuchungen einschließlich EKG sowie Messungen von Gewicht, Puls und Blutdruck sowie die regelmäßige Überprüfung der linksventrikulären Pumpfunktion mittels Echokardiographie.



■ Trastuzumab soll eingesetzt werden bei Patientinnen mit HER2/neu-über-exprimiertem Mammakarzinom mit Lymphknotenbefall sowie bei nodal-negativer Erkrankung mit zusätzlichen Risikofaktoren wie einer Tumorgröße von 1 cm oder mehr.
(Oxford LoE: 2b; AGO-Empfehlung ++).

■ Die Antikörper-Behandlung kann mit oder ohne Gabe eines Taxans sowie sequenziell oder parallel durchgeführt werden.
(Oxford LoE: 2b; AGO-Empfehlung ++).

■ Die Therapie sollte bis zu drei Monate nach einer Radio- oder Chemotherapie begonnen werden und über ein Jahr in der Dosierung von 2 mg pro Kilogramm Körpergewicht wöchentlich oder 6 mg pro Kilogramm Körpergewicht dreiwöchentlich erfolgen.
(Oxford LoE: 2b; AGO-Empfehlung ++).

Ausblick

Die Ergebnisse von vier internationalen randomisierten Studien zum adjuvanten Einsatz von Trastuzumab mit über 14.000 Teilnehmerinnen zeigen klar, dass Patientinnen mit HER2/neu-positivem Mammakarzinom auch im frühen Stadium der Erkrankung von einer Trastuzumab-basierten Therapie profitieren. Die aktuellen Daten der HERA-Studie belegen jetzt erstmals neben der Reduktion des Rezidivrisikos auch eine Verbesserung der Überlebenschancen durch Trastuzumab nach adjuvanter Chemo- und Strahlentherapie.

Literatur

- 1 Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO) Organkommission Mammakarzinom (2006). Adjuvant Treatment With Trastuzumab. Publiziert unter www.ago-online.org
- 2 Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland – Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID), hrsg. in Zusammenarbeit mit dem Robert Koch Institut (2006). Krebs in Deutschland. Häufigkeiten und Trends. Saarbrücken, 5. aktualisierte Ausgabe.
- 3 Bundessozialgericht; 1. Senat, Urteil vom 19.3.2002; AZ: B 1 KR 37/00 R, siehe auch Pressemitteilung Nr. 16/02 vom 19.3.2002; www.bundessozialgericht.de.
- 4 Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P et al. (2006). Adjuvant Docetaxel or Vinorelbine with or without Trastuzumab for Breast Cancer. N Engl J Med 354: 809-820.
- 5 Piccart MJ, Procter M, Leyland-Jones B et al. (2005). Trastuzumab after Adjuvant Chemo-therapy in HER2-Positive Breast Cancer. N Engl J Med 353: 1659-16672.
- 6 Romond EH, Perez EA, Bryant J et al. (2005). Trastuzumab plus Adjuvant Chemotherapy for Operable HER2-Positive Breast Cancer. N Engl J Med 353: 1673-1684.
- 7 Slamon D, Eiermann W, Robert N et al. (2005). Phase III trial comparing AC-T with AC-TH and with TCH in the adjuvant treatment of HER2 positive early breast cancer patients: first interim efficacy analysis. Breast Cancer Res Treat 94 Suppl. 1; Abstract 1.
- 8 Smith I et al. (2006). Trastuzumab following adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer (HERA trial): disease-free and overall survival after 2 year median follow-up. Scientific Special Session, American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting 2006, Atlanta/Georgia, USA
- 9 Tan-Chiu E, Yothers G, Romond E et al. (2005). Assessment of Cardiac Dysfunction in a Randomized Trial Comparing Doxorubicin and Cyclophosphamide Followed by Paclitaxel, With or Without Trastuzumab As Adjuvant Therapy in Node-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Overexpressing Breast Cancer: NSABP B-31. J Clin Oncol 23: 7811-7819.
- 10 Tzahar E, Waterman H, Chen X et al. (1996). A hierarchical network of inter-receptor interactions determines signal transduction by Neu differentiation factor/neuregulin and epidermal growth factor. Mol Cell Biol 16: 5276-5287.

Personalien



Prof. Dr. med. Thomas Licht

ist zum 30. Juni 2006 aus den Diensten des Klinikums rechts der Isar der TU München ausgeschieden. Seit dem 1. Juli 2006 ist er Chefarzt der internistisch-onkologischen Abteilung in der Schlossbergklinik Oberstaufen und damit Nachfolger von Dr. Klaus Zellmann.

Thomas Licht war als Hämatologe und internistischer Onkologe seit 1999 Oberarzt in der 3. Medizinischen Klinik der TU. Internationale Forschungserfahrung hatte er zuvor von 1993 bis 1995 und von 1997 bis 1999 am National Cancer Institute des NIH in Bethesda, Maryland (USA) sammeln können. Schwerpunkte seiner Arbeit sind gastrointestinale Tumoren, Knochen- und Weichteilsarkome sowie maligne Lymphome. Er interessiert sich insbesondere für die so genannte targeted therapy und ist Leiter einer Studie zum neoadjuvanten Einsatz von Imatinib bei gastrointestinalen Stromatumoren (GIST). In seiner neuen Position ist Thomas Licht unter folgender E-mail-Adresse erreichbar: t.licht@schlossbergklinik-oberstaufen.de.



Prof. Dr. med. Andreas Sandler

bisher tätig an der chirurgischen Klinik und Poliklinik im Klinikum rechts der Isar, hat am 1. August 2006 die Stelle des Direktors der Chirurgischen Klinik des Marienhospitals Herne, Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum, angetreten. Bis zu seinem Wechsel war Herr Prof. Sandler im Tumorzentrum München Leiter der Projektgruppe

Gastrointestinale Tumoren. Der geschäftsführende Vorstand des TZM dankt Andreas Sandler herzlich für sein Engagement in der Projektgruppe und wünscht ihm für die Zukunft alles Gute. Die kommissarische Leitung der Projektgruppe übernimmt bis zu den Neuwahlen Frau PD Dr. med. Christiane Bruns von der chirurgischen Klinik und Poliklinik der LMU, Klinikum Großhadern.



Prof. Dr. med. Thomas Ruzicka

ist neuer Chef der Dermatologie am Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität und der Fachklinik an der Thalkirchner Straße. Der 54-jährige gebürtige Prager hat an der Klinik bereits von 1982 bis 1993 gearbeitet und sich habilitiert, bevor er 1993 als Ordinarius an die Hautklinik der Heinrich-Heine-Universität in Düsseldorf berufen wurde. Mit seiner Rückkehr nach München hat er die Leitung eines wohl einmaligen Konstruktes übernommen: Die dermatologische Ambulanz ist als Teil der Universität staatlich, die 131 stationären Betten sind dagegen Teil der Städtischen Klinikum München GmbH. In der Frauenlobstraße plant Ruzicka unter anderem den Ausbau einer Ambulanz für chronische Wunden, die in erster Linie Anlaufstelle für Patienten mit „offenen Beinen“ sein soll. Darüber hinaus wird es ein bayerisches Psoriasis-Zentrum und eine eigene Neurodermitis-Sprechstunde geben.

Neuer Signalweg des Immunsystems entschlüsselt

Mit dem Dectin-1-Rezeptor, der auf das Zymosan-Muster in der Zellmembran von Pilzen reagiert, erkennt das angeborene Immunsystem des Menschen einen Angriff durch pathogene Pilze. Wie die Immunreaktion über den Dectin-1-Rezeptor molekular ausgelöst wird, das haben Jürgen Ruland und sein Team von der III. Medizinischen Klinik im Klinikum rechts der Isar der TU München aufgeklärt. Eine Schlüsselrolle spielt das so genannte Adaptermolekül CARD9, ein Protein, das auch bei Patienten mit malignen Lymphomen überexprimiert wird.

Die Ergebnisse der Arbeitsgruppe wurden Mitte Juli in der Online-Ausgabe von Nature veröffentlicht.



„Wir sind ein Center of Excellence für die Krankenversorgung“

Interview mit PD Dr. Volkmar Nüssler, Koordinator des TZM

Um die 50 Tumorzentren sind in Deutschland aktiv. Allerdings ist die Bezeichnung Tumorzentrum in keiner Weise geschützt. Das Spektrum der Einrichtungen reicht von eher wenig organisierten Klinikverbänden bis hin zu professionellen Netzwerken, die sich alle einem einzigen Ziel verschrieben haben: der besseren Patientenversorgung. Was Tumorzentren allgemein und das Tumorzentrum München (TZM) im Besonderen auszeichnet, wollten wir von PD Dr. Volkmar Nüssler wissen.

Herr Dr. Nüssler, wozu braucht man eigentlich ein Tumorzentrum?

Hinter der Idee des Tumorzentrums steht die Überzeugung, dass ein Krebsleiden immer nur in einer interdisziplinären Anstrengung behandelt werden kann. Es gibt keine ärztliche Berufsgruppe, die sich mit allen onkologischen Leiden gleichermaßen auskennt. Das heißt, enge Kooperationen sind notwendig. Die Tumorzentren der Republik – und München mit seiner Gründung im Jahre 1976 gehört zu den ersten – sind der organisatorische Ausdruck dieser Überzeugung. Oder wenn Sie es etwas plakativ wollen: Ein Tumorzentrum propagiert Innovationen, prüft Ergebnisse

einschließlich der Kosten-Nutzen-Bilanz, bietet Scharlatanen die Stirn und sorgt so in seinem Einzugsgebiet für ein vorzeigbare Versorgungsqualität.

Was zeichnet das Tumorzentrum in München aus?

In München ist das Tumorzentrum eine gemeinsame Einrichtung der Medizinischen Fakultäten der beiden Universitäten links und rechts der Isar. Das heißt, jeder Arzt und jede Ärztin ist selbstverständlich einer bestimmten Klinik beziehungsweise einer Abteilung zugeordnet. Das Engagement im Tumorzentrum ist dennoch für jeden einzelnen attraktiv, bietet es doch die Möglichkeit, sich beispielsweise über die Blauen Manuale auch überregional zu profilieren. Auf diesem Nährboden wachsen im TZM Eigeninitiative und Engagement jedes Einzelnen.

Und das Ergebnis dieses Engagements?

Kann sich unzweifelhaft sehen lassen. Legendar sind die schon erwähnten „Blaue Manuale“, die anfangs als DIN-A4-Broschüre gedruckt wurden. Das sind die Standards, die die Projektgruppen für sich selbst definieren. Und diese Standards werden in der ganzen Republik aufmerksam gelesen und angewandt.

Welche Bedeutung haben die Projektgruppen für das Tumorzentrum?

Sie bilden zusammen mit dem Tumoregister das Fundament unserer Arbeit. Die Projektgruppen sind ein Musterbei-

spiel an gelebter Interdisziplinarität. Und die ist in der Onkologie wie gesagt essenziell. Wir haben hier in München 16 Gruppen mit insgesamt über 1.500 Mitgliedern. Die Gruppen treffen sich etwa drei- bis viermal im Jahr und tauschen sich bei der Gelegenheit über Fortschritte in ihrem Fach aus. Nicht selten geschieht das in Form von zertifizierten Fortbildungen, die in der Regel auch offen sind für interessierte Kolleginnen und Kollegen außerhalb der Projektgruppen.

Inwieweit sind Sie als Koordinator an der Projektgruppenarbeit beteiligt?

Meine Aufgabe besteht in der Koordination der Gruppenaktivitäten. Das reicht von der Veröffentlichung der Sitzungstermine über die Zusammenführung der Sitzungsprotokolle, die Archivierung der Manuale bis hin zur Kommunikation an den geschäftsführenden Vorstand. All diese Aufgaben erledigen wir im Team



PD Dr.
Volkmar Nüssler,
Koordinator des
Tumorzentrums

„Unsere Projektgruppen leisten ausgezeichnete Arbeit“



Seit wann sind Sie selbst im Tumorzentrum aktiv?

Bis zum Jahr 1999 habe ich bei Prof. Wolfgang Wilmanns in der Med III im Klinikum Großhadern gearbeitet, und war damit auch Mitglied des Tumorzentrums. In 1999 hat mich der damalige erste Vorsitzende des geschäftsführenden Vorstandes angesprochen, ob ich mir vorstellen könnte, die Aufgabe des TZM-Koordinators zu übernehmen.

in der Geschäftsstelle. Gemeinsam sorgen wir dafür, dass das Tumorzentrum „läuft“.

Eine Reihe von Projektgruppenmitgliedern ist ja auch am so genannten Tumorkonsil beteiligt. Was ist das genau?

Das ist sozusagen die komplementäre Dienstleistung zu den Blauen Manualen. Beim Tumorkonsil haben Patienten und Ärzte die Möglichkeit, Fragen zu stellen, und zwar telefonisch und per E-mail.

Sie veranstalten also so etwas wie eine Telefonsprechstunde?

Nein, ganz sicher nicht. Wir bieten einen Expertenservice an, das heißt, wir nehmen dezidiert Stellung im Sinne unserer beziehungsweise im Sinne der international gültigen Standards. Wir weisen aber selbstverständlich immer darauf hin, dass Entscheidungen im Einzelfall nur der behandelnde Arzt treffen kann.

Zu welchen Zeiten können Ärzte oder Patienten Fragen stellen?

Prinzipiell 24 Stunden am Tag. Außerhalb der Bürozeiten läuft ein Anrufbe-

antworter, in besonders schwierigen Fällen bin ich als Koordinator aber auch mobil erreichbar. Viele Fragen kann ich in der Geschäftsstelle selbst bearbeiten, eine größere Zahl von Fragen leiten wir aber an unsere Experten aus den Projektgruppen weiter. Es kommt auch vor, dass Patienten mit einem Aktenstapel unter dem Arm hierher in die Geschäftsstelle kommen, um sich beraten zu lassen.

Wieviele Ärzte und Patienten nutzen diesen Service?

Pro Tag erhalten wir drei bis vier telefonische Anfragen; auf unserem E-mail account zusätzlich noch einmal 10 bis 15 Fragen. 80 Prozent der Anfragen sind von Patienten beziehungsweise Angehörigen, der Rest von Ärzten.

Gibt es inhaltliche Schwerpunkte?

Die meisten Fragen erhalten wir zum Mammakarzinom. Interessant ist auch, dass Patienten selbst sich eher selten beziehungsweise erst später im Krankheitsverlauf melden. Die Partner oder Freunde der Patienten sind da sehr viel aktiver.

Das war der Immunologe Prof. Gert Riethmüller?

Richtig. Er hat im Tumorzentrum viel Aufbauarbeit geleistet. Auch die Ausstattung mit einem Koordinator (*lacht*) verdankt das Tumorzentrum zumindest zum Teil Herrn Riethmüller.

Was ist aus Ihrer Sicht für das Tumorzentrum in Zukunft wichtig?

Das TZM hat in erster Linie eine Brückenfunktion zwischen den Unikliniken links und rechts der Isar. Und diese muss auch in Zukunft weiter stabilisiert und ausgebaut werden. Darüber hinaus sollten wir mehr darauf achten, dass die hochwertige Arbeit des TZM von außen auch wahrgenommen wird: Unsere Projektgruppen leisten ausgezeichnete Arbeit, unser Tumoregister ist von exzellenter Qualität. Wir sind schon heute ein *Center of Excellence* für die Krankenversorgung. Manchmal denke ich, wir sollten darüber auch ein bisschen mehr reden.

Was hiermit ja geschehen ist. Herzlichen Dank für das Gespräch, Herr Dr. Nüssler.

Impressum

TZM-News

ISSN: 1437-8019

© 2006 by Tumorzentrum München und
LUKON Verlagsgesellschaft mbH, Landsberger Str. 480 a,
81241 München, Fon: 089-820737-0, Fax 089-820737-17
e-Mail: TZM-News@lukon.de

Anzeigen

Manfred Just, Fon: 089-820737-0

Herausgeber

Geschäftsführender Vorstand des Tumorzentrums München

Vorsitzender

Prof. Dr. med. R. Gradinger, Direktor der Klinik für Orthopädie
und Sportorthopädie der Technischen Universität München

1. stellvertretender Vorsitzender

Prof. Dr. med. K.-W. Jauch, Direktor der Chirurgischen Klinik,
Klinikum Großhadern der Universität München

2. stellvertretender Vorsitzender

Prof. Dr. med. U. Löhrs, Pathologisches Institut der Universität
München

Geschäftsführender Sekretär

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

Schatzmeister

Prof. Dr. med. V. Heinemann, Medizinische Klinik und Poliklinik
III, Klinikum Großhadern der Universität München

Koordinator

PD Dr. med. V. Nüssler, Tumorzentrum München
Geschäftsstelle: Pettenkoferstraße 8 a, 80336 München
Fon: 089-5160-2238, Fax: 089-5160-4787
e-Mail: tzmuenchen@med.uni-muenchen.de
web: <http://tzm.web.med.uni-muenchen.de>

Redaktion

PD Dr. med. V. Nüssler (verantwortlich)
Anita Sauer
Hermann Werdeling
Ludger Wahlers

Bildnachweis

Titelbild: PD. Dr. med. Thomas Mairinger,
Pathologie der HELIOS-Kliniken Berlin

Grafik-Design, Illustration

Charlotte Schmitz, 42781 Haan

Druck

DDH DigitalDruckHilden GmbH, 40723 Hilden

Vorschau auf Heft 3/2006



Schwerpunkt

So genannte Biologicals werden in der
Onkologie immer wichtiger. Quer durch
alle Indikationen geben wir Ihnen in der
nächsten Ausgabe einen Überblick zu den
neuen Therapiesystemen.

Schwerpunkt

In der zweiten Folge zum Thema
„Therapie des Ovarialkarzinoms“ geht es
um die seltenen Formen dieses Tumors.
Frau Prof. Dr. Barbara Schmalfeldt in-
formiert über Borderline-Tumoren,
Keimstrang-Stromatumoren und maligne Keimzelltumoren.



Porträt



Im Januar dieses Jahres hat im
Tumorzentrum München ein nahezu
geräuschloser Stabwechsel stattgefun-
den. Prof. Dr. U. Löhrs wurde zweiter
stellvertretender Vorsitzender des
geschäftsführenden Vorstandes, Vorsitzender ist nun
Prof. Dr. R. Gradinger, den wir Ihnen im nächsten Heft
vorstellen.

TZM intern

Ab der nächsten Ausgabe werden wir in der TZM-News
regelmäßig auch Leserbrief abdrucken.

Wenn Sie also Kommentare zur laufenden Ausgabe haben
oder anderweitig Kritik und/oder Anregungen loswerden
wollen, so schreiben Sie uns einfach an die Redaktion, am
einfachsten per E-mail: TZM-News@lukon.de

