

ONKOLOGIE SPEZIAL 22a 25. November 2022

S

Spezial

Österreichische
Ärztezeitung

ONKOLOGIE

Internistische Onkologie

Der rasante Fortschritt in Forschung und Entwicklung führt zu einem Anstieg neu zugelassener Substanzen, das spiegelt sich in der steten Verbesserung der Überlebenschancen wider. *Seite 14*



Inhalt



Neue Entwicklungen in der Pathologie

Die Pathologie erfüllt eine zentrale Funktion in der personalisierten Onkologie, mit der Ausrichtung von Therapien nach den molekularen Aberrationen von Tumorzellen, und erfährt eine noch stärkere Integration in die Klinik. *Seite 33*

COVID-19

Trotz der erheblichen Fortschritte in Prävention und Behandlung von COVID-19 ist die Pandemie weiterhin eine Gefahr für Patienten mit malignen Erkrankungen. *Seite 6*



Editorial Univ. Prof. Dr. Matthias Preusser	5	Highlights vom ESMO Kongress 2022	36
COVID-19		Jahrestagung Hämatologie-Onkologie 2022	38
Management bei Krebspatienten	6	Onkologische Radiologie	
Mammakarzinom		Neue Entwicklungen	40
Interview Assoc. Prof. Dr. Rupert Bartsch	10	Onkologische Rehabilitation	
Internistische Onkologie		Trends & Entwicklungen	44
Konzeptuelle Innovationen	14	Lungenkarzinom	
Chirurgische Onkologie		Interview Priv. Doz. Dr. Gudrun Absenger	48
Updates	18	Prostatakarzinom	
Neue Entwicklungen in der Palliativmedizin		Interview Prim. Dr. Wolfgang Loidl	50
Updates & Überblick	22	Primärversorgung von Krebspatienten	
Hämatologie		Neuigkeiten	54
Interview Univ. Prof. Dr. Hildegard Greinix	30		
Neue Entwicklungen in der Pathologie			
Von Histopathologie zur			
Computational Pathology	33		

Impressum: Medieninhaber und Verleger: Verlagshaus der Ärzte - Gesellschaft für Medienproduktion und Kommunikationsberatung GmbH, Nibelungengasse 13, A-1010 Wien, www.aerztezeitung.at, Tel.: +43 1 512 44 86-0 // **Auflage:** 46.000 Stück // **ÖÄZ Sonderausgabe** // **Wissenschaftliche Leitung:** Univ. Prof. Dr. Matthias Preusser // **Projektorganisation:** Dr. Sophie Fessl // **Anzeigenleitung Österreichische Ärztezeitung:** Bernhard Mitterhauser // **Key Account:** Andrei Neuwirth // **Disposition:** Anna Hisch // **Grafik & Layout:** Nicole Neiger, Ing. Eva-Christine Lichtensteiner // Nachdruck und Wiedergabe, auch auszugsweise, nur mit schriftlicher Genehmigung der Verlagshaus der Ärzte GmbH // **Druck:** Ferdinand Berger & Söhne GmbH, A-3580 Horn // © Coverfoto: Science Photo Library/Richard Kail; Foto Editorial: Felicitas Matern // Mit freundlicher Unterstützung von: Accord, AstraZeneca, BVAEB, Eli Lilly, Gebro, Institut AllergoSan, KRKA, MedAustron, Novartis, OeGHO, Pfizer, Roche, Sanofi, Seagen, Spectrum Therapeutics. Den vollständigen Firmenwortlaut entnehmen Sie bitte den jeweiligen Fachkurzinformationen auf den Seiten 58 bis 59 oder den jeweiligen Inseraten. **Allgemeine Hinweise:** Für den Inhalt der Artikel zeichnet der jeweilige Autor verantwortlich, die Meinung des Autors/der Autoren muss nicht der Meinung der Projektleitung oder des Verlagshauses der Ärzte als Verleger entsprechen. Der besseren Lesbarkeit halber werden die Personen- und Berufsbezeichnungen nur in einer Form verwendet; sie sind natürlich gleichwertig auf beide Geschlechter bezogen.

EDITORIAL

Teamwork gegen Krebs - Interdisziplinarität als Schlüssel zum Erfolg in der Onkologie

Krebs ist bunt. Krebs ist mal klein, mal groß, mal lokalisiert, mal metastasiert, mal laut, mal leise, mal geheilt, mal tödlich. Krebs ist vielfältig. Das Ausmaß der Vielgestaltigkeit dieser Erkrankung erschließt sich uns gerade in den letzten Jahren und mit den aktuell rasant fortschreitenden Erkenntnissen zur Biologie und damit zusammenhängend den klinischen Verläufen neoplastischer Erkrankungen.

Krebsarten lassen sich inzwischen aufgrund von molekularpathologischen Merkmalen in Subtypen unterscheiden, die sich in Verhalten und Therapiemöglichkeiten fundamental von einander unterscheiden. Teilweise schwimmt sogar der Stellenwert der Organzugehörigkeit des Primärtumors bei der Therapiewahl, was sich im Konzept der „agnostischen“ Behandlung auf Basis von definierten molekularen Veränderungen widerspiegelt.

Der Diversität der Erkrankung Krebs ist auch die Diversität der medizinischen Disziplinen, die sich mit ihrer Diagnostik und Therapie beschäftigen, geschuldet. Chirurgie, Pathologie, Nuklearmedizin, Radiologie, Strahlentherapie, Hämatologie und Internistische Onkologie, Palliativmedizin, Pflege, Psychoonkologie, physikalische Medizin, Rehabilitation, aber auch Allgemeinmedizin und viele andere Fachbereiche haben onkologische Erkrankungen im Fokus und decken mit ihrer jeweiligen Kompetenz unterschiedliche und komplementäre Bereiche ab, die wesentlich für die optimale Versorgung von Patient*innen sind.

In der aktuellen Spezialausgabe der Österreichischen Ärztezeitung stellen österreichische Expert*innen den aktuellen Stand in den unterschiedlichen onkologischen Disziplinen dar und zeigen die wesentlichsten Entwicklungsfelder auf. Ich wünsche Ihnen eine informative und spannende Lektüre.



Univ. Prof. Dr. Matthias Preusser
*Klinische Abteilung für Onkologie,
Medizinische Universität Wien*

COVID-19

MANAGEMENT BEI KREBSPATIENTEN

Trotz der erheblichen Fortschritte in Prävention und Behandlung von COVID-19 ist die Pandemie weiterhin eine Gefahr für Patienten mit malignen Erkrankungen. Unter Einhaltung von Hygienemaßnahmen und optimaler Immunisierung ist die Versorgung onkologischer Patienten auch während einer Pandemie aufrecht zu erhalten.

Die COVID-19 Pandemie stellt eine Herausforderung für Gesundheitssysteme weltweit dar. Gerade Krebspatienten sind durch die Notwendigkeit von regelmäßigen Krankenhausbesuchen, und damit verbundenen häufigen Kontakten zu Mitmenschen auch während der Lockdowns, besonders gefährdet für SARS-CoV-2 Infektionen.

Erhöhtes Risiko

Schon früh im Laufe der Pandemie zeigte sich, dass Patienten mit malignen Erkrankungen bei einer Infektion mit SARS-CoV-2 ein stark erhöhtes Risiko für schwere COVID-19 Verläufe und Mortalität haben. Schon die ersten Zahlen von 2020 zeichneten ein besorgniserregendes Bild: bei einem schweren COVID-19 Verlauf verstarben acht Prozent

der Patienten ohne maligner Erkrankung, Patienten mit maligner Grunderkrankung verstarben hingegen in 40 Prozent der Fälle. Diese Ergebnisse konnten später in größeren Kohorten bestätigt werden. Dabei zeichneten sich die selben Risikofaktoren wie in der Allgemeinbevölkerung ab: höheres Alter, schlechter Allgemeinzustand, männliches Geschlecht und systemische Inflammation. In einer österreichischen Kohorte wurde eine COVID-19 assoziierte Mortalität von 16,9 Prozent bei Patienten mit aktiven oder vergangenen Krebserkrankungen berichtet. Diese liegt zwar im internationalen Schnitt von vergleichbaren Kohorten, ist aber dennoch im Vergleich zur österreichischen Allgemeinbevölkerung deutlich erhöht.

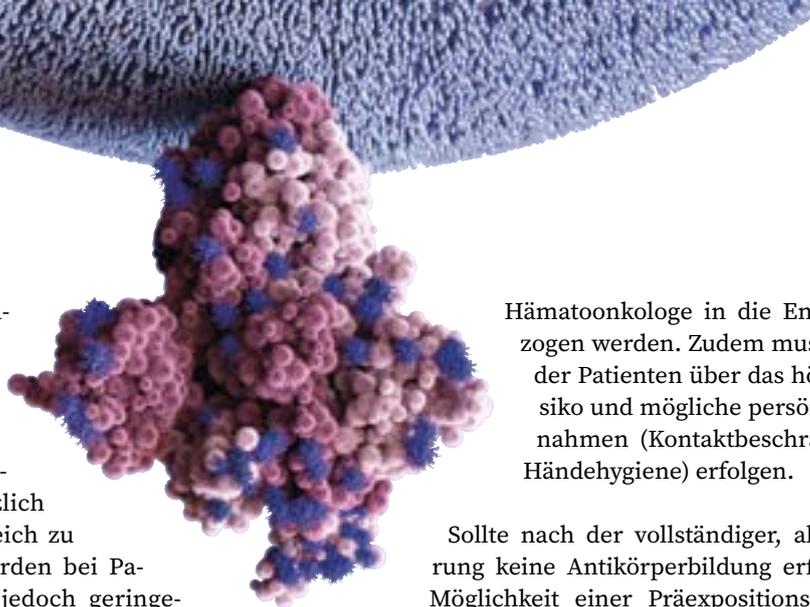
Bei einer SARS-CoV-2 Infektion besteht dabei nicht nur das Risiko eines schweren Verlaufs, sondern auch die Proble-

matik von Therapieverzögerungen und Verschiebung von Nachsorgebesuchen. Alleine die Verschiebung einer kurativen Therapie (Resektion, Strahlentherapie, adjuvante und neoadjuvante systemische Therapie) von vier Wochen geht mit einem Anstieg der Mortalität einher. Das Risiko einer erhöhten sekundären Morbidität und Mortalität durch verzögerte Diagnostik und Therapie wurde von mehreren onkologischen Gesellschaften adressiert, mit der Empfehlung die Routineversorgung von Krebspatienten weiterhin aufrecht zu erhalten. In Österreich konnte die Versorgung dieser Patienten über die Lockdowns weitgehend stabil weitergeführt werden. Analysen der Daten dieser Zeit zeigen, dass unter laufenden Schutzmaßnahmen eine Versorgung sicher möglich ist. Dabei sind die gängigen Schutzmaßnahmen (COVID-19 Testung, Masken, Händehygiene etc.) essentiell, um Infektionsketten zu vermeiden.

In Österreich konnte die Versorgung von Krebspatienten während der Lockdowns weitgehend stabil weitergeführt werden.

Aktive Immunisierung

Eine weitere wichtige Schutzmaßnahme ist die aktive Immunisierung mittels Impfungen. Im Einklang mit internationalen Leitlinien sollen Krebspatienten auch unter laufender Therapie geimpft werden. Mit der anfangs begrenzten Verfügbarkeit der Impfdosen wurde von nationalen und internationalen hämatoonkologischen Gesellschaften die Vorreihung von Krebspatienten im Impfplan gefordert. Da in den Zulassungsstudien der gängigen Vakzine Patienten mit malignen Erkrankungen nicht eingeschlossen waren, konnte anfangs keine Aussage über die Effektivität der Impfung in dieser Patientengruppe getroffen werden. Krebspatienten erhalten häufig immunsupprimierende systemische Therapien und haben durch die Grunderkrankung an sich teilweise eine verminderte Immunkompetenz, weshalb Aussagen über die Wirksamkeit der Impfung nicht getroffen werden konnten. →



→ Die heute verfügbaren Daten zur COVID-19 Impfung stammen vor allem aus Real-Life-Kohorten. Das erfreuliche Ergebnis ist: Patienten mit malignen Erkrankungen sprechen grundsätzlich auf die Impfung an! Im Vergleich zu gesunden Kontrollgruppen wurden bei Patienten mit Krebserkrankung jedoch geringere Antikörperproduktionen berichtet. Einerseits zeigte sich, dass bei Patienten mit hämatologischen Neoplasien die Impfantwort schwächer ausfällt als bei Patienten mit soliden Tumoren. Andererseits zeigte sich, dass spezifische Krebstherapeutika die Wirksamkeit der Impfung vermindern. Besonders Patienten mit hämatologischen Neoplasien unter B-Zell gerichteter Therapie, zum Beispiel Rituximab (Anti-CD20 Antikörper), Obinutuzumab (Anti-CD53 Antikörper) oder Ibrutinib (BKT-Inhibitor) produzieren die geringsten Antikörperspiegel. Bei Patienten mit soliden Tumoren wirkt sich eine systemische Chemotherapie negativ auf die Antikörperbildung aus. Zusätzlich wurde ein Abfall der Antikörperspiegel in den Monaten nach der 2. Impfung beobachtet. Die Daten nach der dritten Impfung zeigten einen unmittelbaren Anstieg der Antikörperspiegel.

Mit Auftreten von neuen, immunumgehende Varianten (Delta, Omikron) verminderte sich der Impfschutz gegenüber symptomatischen Infektionen, obwohl der Schutz gegen schwere COVID-19 Verläufen weiterhin erhalten blieb. Auf Grund der Omikron Variante wurden vermehrt Durchbruchinfektionen, sowohl bei Gesunden als auch bei Krebspatienten, berichtet. Hier bietet eine weitere, vierte Dosis des Impfstoffes eine verbesserte humorale Immunität gegen die Omikron Subvarianten.

Die SARS-CoV 2 spezifische Impfung stellt somit die effektivste Schutzmaßnahme dar, um Komplikationen oder Todesfälle in Zusammenhang mit COVID-19 zu minimieren. Die Impfung wird von Krebspatienten gut vertragen, die Vorteile der Impfung überwiegen potentiellen Nebenwirkungen bei weitem. Hierbei ist zu beachten, dass zur systemischen Therapie ein Abstand eingehalten werden muss, um die Effektivität der Impfung zu gewährleisten. Optimalerweise sollte die Dosis vor Start oder nach Beendigung der Therapie erfolgen. Die Verabreichung der Impfung soll aber zu keinem Aufschub einer antineoplastischen Therapie führen, da auch unter laufender Therapie eine Impfdosis verabreicht werden kann. Im Zweifel sollte der behandelnde

Hämatonkologe in die Entscheidung einbezogen werden. Zudem muss eine Aufklärung der Patienten über das höhere Infektionsrisiko und mögliche persönliche Schutzmaßnahmen (Kontaktbeschränkungen, Maske, Händehygiene) erfolgen.

Sollte nach der vollständiger, aktiven Immunisierung keine Antikörperbildung erfolgen, gibt es die Möglichkeit einer Präexpositionsprophylaxe beziehungsweise passiver Immunisierung mittels neutralisierender monoklonaler Antikörper. Hierfür wurden von der Europäischen Arzneimittelbehörde EMA einige Präparate, zum Beispiel Tixagevimab/Cilgavimab oder Sotrovimab, zugelassen. Hierbei ist zu erwähnen, dass es bis jetzt keinen Antikörper Schwellenwert für einen suffizienten Schutz vor einer SARS-CoV-2 Infektion gibt und daher die routinemäßige Antikörpertestung in der Klinik derzeit nicht indiziert ist.

Die Verabreichung der Impfung soll zu keinem Aufschub einer antineoplastischen Therapie führen, da auch unter laufender Therapie eine Impfdosis verabreicht werden kann.

Fazit

Trotz der erheblichen Fortschritte in Prävention und Behandlung von COVID-19 stellt die Pandemie weiterhin eine Gefahr für Patienten mit malignen Erkrankungen dar. Trotz der Aufhebung von Beschränkungen ist das Weiterführen der altbekannten Sicherheitsmaßnahmen im medizinischen Bereich, wie regelmäßige Testungen, Zutrittsbeschränkungen in Krankenhäusern, Masken und Patientenedukation, weiterhin

wichtig, um die sichere Versorgung von Krebspatienten zu gewährleisten.

Unter diesen Hygienemaßnahmen und optimaler Immunisierung ist die Versorgung onkologischer Patienten auch während einer Pandemie aufrecht zu erhalten. Die SARS-CoV-2 Impfung ist eine der wichtigsten Präventionsmaßnahmen und bei Krebspatienten jedenfalls indiziert. Sie soll gemäß aktueller Leitlinien auch unter laufender Krebstherapie mit ausreichendem Abstand zur Therapiegabe verabreicht werden. Bei ausbleibendem Impfansprechen kann eine passive Immunisierung mit neutralisierenden monoklonalen Antikörpern durchgeführt werden. Bei SARS-CoV-2 Infektion ist ein rascher Beginn mit antiviraler Medikation indiziert. ←

Literatur bei den Verfasserinnen

Julia M. Berger, Assoc. Prof. Priv. Doz. Dr. Anna S. Berghoff
 Klinische Abteilung für Onkologie, Universitätsklinik für Innere Medizin I, Medizinische Universität Wien

Mammakarzinom

NEUIGKEITEN BEI ALLEN KLINISCHEN SUBTYPEN

In der Therapie des Mammakarzinoms wurden in den letzten Jahren Fortschritte bei allen klinischen Subtypen erzielt, berichtet Assoc. Prof. Priv. Doz. Dr. Rupert Bartsch von der Universitätsklinik für Innere Medizin I der Medizinischen Universität Wien, im Gespräch mit Sophie Fessl.

Welche Neuigkeiten gibt es beim HER2-positiven Brustkrebs?

Rezente wurden zwei neue Medikamente zugelassen: Der Tyrosinkinase-Inhibitor Tucatinib ist seit 2021 in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabine zur Behandlung von HER2-positivem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs nach mindestens zwei gegen HER2 gerichtete Behandlungen zugelassen. Für diese Kombination gibt es gute Daten, auch bei Menschen mit aktiven Gehirnmetastasen, wo eine besonders deutliche Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS) und des Gesamtüberlebens (OS) gegenüber Trastuzumab und Capecitabine erzielt werden konnte. Außerdem wurde das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Trastuzumab-Deruxtecan zugelassen. Trastuzumab-Deruxtecan ist nun Standard in der Zweitlinie bei Patientinnen mit einem fortgeschrittenen inoperablen oder metastasierten HER2-positiven Brustkrebs nach Progress unter Chemotherapie, Trastuzumab und Pertuzumab. Dabei sind die besonders beeindruckende Daten aus DESTINY Breast-03 zu erwähnen: In dieser prospektiv randomisierte Phase III Studie konnte das PFS im Vergleich zum bisherigen Behandlungsstandard T-DM1 verdrei-



Forschungsschwerpunkte der Zukunft sind die Deeskalation, die Erhöhung der Wirksamkeit der Immuntherapie und die Identifikation neuer Targets für zielgerichtete Therapien.

facht werden. Mehrere Arbeitsgruppen, darunter auch unsere, zeigten mittlerweile, dass Trastuzumab-Deruxtecan auch bei Patientinnen mit Gehirnmetastasen aktiv ist.

Wie sieht es im adjuvanten Setting beim HER2-positiven Brustkrebs aus? Im adjuvanten Setting bei HER2-positiven Patientinnen gab es rezente keine massiven Veränderungen der Standards. Hier liegt der Forschungsschwerpunkt eher darauf zu untersuchen, ob wir bei einem Teil der Patientinnen trotz des formalen Vor-

liegens eines Hochrisikosubtyps in Richtung einer Deeskalation gehen können – also auf Grund der heute verfügbaren zielgerichteten Therapie die Intensität der Chemotherapie reduzieren können.

Welche Neuigkeiten gibt es beim triple negativen Mammakarzinom? Dieser klassische Hochrisiko-Subtyp hatte bisher die schlechteste Prognose da bislang nur die Chemotherapie verfügbar war. Hier kommen nun aber erstmals ebenfalls zielgerichtete Therapien zum Einsatz. Den Anfang machte bei Patientinnen mit PDL-1 positiven Tumoren in der metastasierten Situation die Einführung der Immuntherapie. So sind heute die Immun-Checkpointinhibitoren Atezolizumab und Pembrolizumab in der ersten Behandlungslinie in Kombination mit Chemotherapie zugelassen. Bei Patientinnen mit Keimbahn BRCA-Mutation stehen mit den PARP-Inhibitoren ebenfalls zielgerichtete Medikamente zur Verfügung, wobei die Zulassung nicht auf triple negative Tumore beschränkt ist, sondern PARP-Inhibitoren auch bei Hormonrezeptor-positiver, HER2-negativer Erkrankung mit Keimbahnmutation eingesetzt werden können. Rezent zugelassen wurde Sacituzumab-Govitecan, wiederum ein ADC, diesmal aus einem

TROP2-Antikörper und SN-38, dem aktiven Metaboliten von Irinotecan. Gegenüber konventioneller Chemotherapie ist die Erkrankungskontrolle und das Gesamtüberleben bei vorbehandelten Patientinnen mit TNBC deutlich verlängert.

Wie wird Immuntherapie beim triple negativen Mammakarzinom eingesetzt? Neben dem Einsatz bei triple-negativen und PD-L1 positiven Tumoren in der metastasierten Situation ist diesbezüglich vor allem die Zulassung von Pembrolizumab neoadjuvant zu erwähnen. Bei Kombination mit einer intensiven Chemotherapie konnte in der Keynote-522 Studie gezeigt werden, dass die Addition von Pembrolizumab zu einer Steigerung der Rate an pathologischer Komplettremission auf über 60 Prozent führt, auch das Rückfallsrisiko konnte reduziert wer-

den. Das ist ein großer Schritt, da die Reduktion des Rückfallsrisikos bei den Patientinnen zu beobachten war, die keine pathologische Komplettremission erreicht hatten. Unter den triple negativen Tumoren ist das ja die Gruppe mit dem höchsten Rückfallsrisiko.

Und PARP-Inhibitoren? Da erfolgte auch ganz rezent die Zulassung des PARP-Inhibitors Olaparib in der Situation einer Patientin mit BRCA-Keimbahnmutation, Brustkrebs im Frühstadium und sehr hohem Rückfallsrisiko. Auch hier geht es in erster Linie um die Patientin mit triple-negativen Brustkrebs, Keimbahn-BRCA und non-PCR nach prä-operativer Therapie, wie in der metastasierten Situation besteht aber auch hier keine Beschränkung auf die triple-negative Erkrankung. Olaparib wird über ein

Jahr gegeben und in der Olympia-Studie konnte gezeigt werden, dass schon nach kurzer Nachbeobachtungszeit eine deutliche Verbesserung des Überlebens erreicht werden konnte.

Wie sieht es beim Hormonrezeptor-positiven Brustkrebs aus? Im adjuvanten Setting erfolgte für Patientinnen mit hohem Rückfallrisiko die Zulassung des CDK4/6-Hemmers Abemaciclib über zwei Jahre als add-on zur Standard Anti-Hormontherapie. Standard im Erstliniensetting bei der metastasierten HR-positiven/HER2-negativen Erkrankung ist klar die endokrine Therapie in Kombination mit dem CDK4/6-Hemmer, denn hier zeigte sich in allen Studien eine Verdoppelung des progressionsfreien Überlebens, in mehreren Studien konnte auch eine Verbesserung des Gesamtüberlebens nachgewiesen werden. →

Titelbild: Hans Seifert

EINLADUNG

FRÜHJAHRSTAGUNG 2023

NEUE WEGE SUCHEN

30.3.–1.4.2023 | Congress Innsbruck

TAGUNGSPRÄSIDENT

Prim. Univ.-Prof. Dr. Ewald Wöll

TAGUNGSSEKRETÄR*INNENOÄ Dr.ⁱⁿ Claudia Praxmarer
OÄ Dr.ⁱⁿ Bettina Sonnweber
OÄ Dr. Günther Zangerl**TAGUNGSSEKRETARIAT**Carmen Ruepp
E ft23@krankenhaus-zams.at**OEGHO-GESCHÄFTSSTELLE**Walter Voitl-Bliem, MBA
E office@oegho.at**AHOP-PFLEGETAGUNG**Harald Titzer, BSc, MSc
E office@ahop.at**TAGUNGSBÜRO & HOTELRESERVIERUNG**Mondial Congress & Events
E oegho@mondial-congress.com**FACHAUSSTELLUNG & SPONSORING**OeGHO Akademie für Aus- und Fortbildung GmbH
Margarete Böhm | Lisa-Maria Widhalm
E academy@onconovum.atONCONOVUM
.academyOeGHO
Österreichische Gesellschaft für
Hormon- & Molekulare OnkologieAHOP
Arbeitsgemeinschaft hämatologischer und
onkologischer Phlebologen in Österreichwww.oegho.at
www.ahop.atAnmeldung &
Abstract-Einreichung unter
www.fruehjahrstagung.at

Und danach? Nach Fortschreiten der metastasierten Erkrankung unter einer CDK4/6-Hemmer basierten Therapie bestehen unterschiedliche Behandlungsmöglichkeiten: Bei PIK3CA-Mutation kommt der PIK3CA-Hemmer Alpelisib mit anderer endokriner Therapie zum Einsatz, wichtig ist es auch, den BRCA Mutationsstatus unserer Patientinnen in Hinblick auf eine mögliche Therapie mit PARP-Inhibitoren zu kennen. Unabhängig davon besteht die Möglichkeit, Everolimus plus endokrine Therapie einzusetzen, des Weiteren spielt auch die klassische orale Chemotherapie mit Capecitabine nach DPYD-Testung weiterhin eine Rolle. In weiteren Therapielinien hat sich gezeigt, dass bei HER2-low Tumoren, also Tumoren, die HER2 1+ oder 2+ positiv / ISH negativ sind – das ist rund die Hälfte der Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Erkrankungen – Trastuzumab-Deruxtecan einer klassischen Chemotherapie in Hinblick auf PFS und OS überlegen ist. Somit ist dieses ADC das erste gegen HER2 gerichtete Medikament, das auf Grund seines speziellen Wirkmechanismus nicht nur bei der klassisch HER2 positiven Erkrankung wirksam ist.

Wohin gehen die Entwicklungen? Zuletzt zeigten Daten für Sacituzumab-Govitecan, dass auch mit dem TROP2-gerichteten ADC in einer stärker vorbehandelten Population eine Verbesserung des progressionsfreien Überleben und des Gesamtüberleben gegenüber konventioneller Chemotherapie erzielt wird. Insgesamt zeichnet sich ab, dass die ADCs in Zukunft eine immer größere Rolle auch in früheren Therapielinien spielen werden, da diese Form der gezielten Chemotherapie der konventionellen Applikation der Chemotherapie doch deutlich überlegen scheint, wobei aber auch hier Chemotherapie-spezifische Toxizitäten zu erwarten sind.

Was sind Forschungsschwerpunkte der Zukunft? Da sind zum einen die Deeskalation, zum anderen die Erhöhung der Wirksamkeit der Immuntherapie und die Identifikation neuer Ziele zu erwähnen. Bei letzterem Ansatz spielen wiederum Antikörper-Medikamente Konjugate, wie Datopotamab-Deruxtecan, das wie Sacituzumab Govitecan an TROP2 ansetzt, oder das HER3-gezielte ADC Patritumab-Deruxtecan eine Rolle. Die Wirksamkeit von Patritumab-Deruxtecan scheint

dabei vom Ausmaß der HER-3 Expression (niedrig bzw. hoch) unabhängig, und scheint bei allen klinischen Subtypen zu wirken. Generell geht es bei Drittgenerations Antikörper-Medikamenten Konjugaten nicht mehr darum, dass sie gegen einen Treiber der Erkrankung gerichtet sind, es reicht, wenn die Zielstruktur an der Zelloberfläche exprimiert wird.

Wie wird die Immuntherapie vorangetrieben? Das Problem besteht darin, dass Brustkrebs nicht massiv immunogen ist, das gilt auch für die triple-negative Erkrankung. Entscheidend wird also sein, ob es gelingt, diese Erkrankung immunogener zu machen und somit dafür zu sorgen, dass die Immuntherapie besser wirkt oder die Patientinnen besser zu definieren, die tatsächlich von der Immuntherapie profitieren können. Ein Ansatzpunkt wäre somit die Identifikation von prädiktiven Biomarkern jenseits von PD-L1, ein anderer die Kombination mit zielgerichteten Therapien. Ein Beispiel dafür wäre die Kombination von ADCs mit Pembrolizumab, die derzeit in klinischen Studien in der ersten Therapielinie untersucht wird. <



Neue Entwicklungen in der internistischen Onkologie

KONZEPTUELLE INNOVATIONEN

Der rasante Fortschritt in Forschung und Entwicklung führt zu einem Anstieg neu zugelassener Substanzen, das spiegelt sich in der steten Verbesserung der Überlebenschancen wider.

Die moderne Onkologie ist aufgrund weitreichender und paradigmatischer Veränderungen einem zunehmend dynamischen Wandel ausgesetzt. Dies betrifft nicht nur neue, teils Tumor-agnostische Systemtherapien, sondern auch multimodale Tumortherepikonzepte, die häufig auch in das Tumormilieu eingreifen, wie beispielsweise die Immuntherapeutika (hier vor allem Checkpoint Inhibitoren, aber auch neue Antikörper-Medikamenten-Konjugate). Darüber hinaus kam es in den letzten Jahren zu einer signifikanten Verbesserung diagnostischer Werkzeuge. Als Beispiel sei an dieser Stelle bereits der Einsatz der Liquid Biopsy zum Nachweis zirkulierender (zellfreier) Tumor-DNA genannt.

Dieser rasante Fortschritt in Forschung und Entwicklung führt zu einem kontinuierlichen Anstieg neu zugelassener Substanzen in der Onkologie. Im Zeitraum zwischen 2009 und 2020 wurden durch die Zulassungsbehörde der USA (FDA) insgesamt >300 Neuzulassungen für die Behandlung von Krebspatienten verzeichnet. Diese Innovationen haben natürlich auch einen bedeutenden Einfluss auf die Prognose, was sich auch in Österreich durch die kontinuierliche Verbesserung der Überlebenschancen von Tumorpatienten widerspiegelt.

Checkpoint Inhibitoren

In der palliativen Therapiesituation gehören Programmed Cell Death 1 (Ligand 1) (PD-(L)1) (Wirkmechanismus siehe

Abb. 1) und CTLA-4 Antikörper mittlerweile zum Therapiestandard bei zahlreichen Tumorentitäten (z.B.: Malignes Melanom, nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC), kleinzelliges Bronchialkarzinom (SCLC), Plattenepithelkarzinome des Kopf Hals Bereichs, kutane Plattenepithelkarzinome, Nierenzellkarzinom, Urothelkarzinom oder Hepatozelluläres Karzinom). Darüber hinaus wurden in den letzten Jahren mehrere Studien publiziert, die eine Verbesserung des Krankheitsfreien-Überlebens durch eine adjuvante Therapie mit PD-(L)1 Antikörpern zeigen konnten (u.a. beim Melanom, NSCLC, Urothelkarzinom, Nierenzellkarzinom). Aktuell wird in zahlreichen Studien der Wert einer Immuntherapie in verschiedenen Therapiesituationen (neo-adjuvant, konkomitant oder sequentiell zur Radio-(Chemo) Therapie, adjuvant) untersucht. Die Wirksamkeit von Checkpoint Inhibitoren kann mittlerweile bei verschiedenen Tumorentitäten klar nachvollzogen werden, wobei optimale prädiktive Biomarker für den Therapienutzen leider derzeit nicht zur Verfügung stehen.

Kürzlich publizierte Daten zeigen, dass neben klassischen Faktoren wie dem PD-L1 Expression-Level auf den Tumor (TPS) und den Immunzellen (CPS) auch die Komposition der gastrointestinale Mikrobiota und die Ernährungsgewohnheiten (faserreiche Kost und hohe Zufuhr an Omega-3-Fettsäuren) eine starke Assoziation mit einem verbesserten Ansprechen auf eine neoadjuvante Immuntherapie mit PD-1/PD-L1 Blockern aufweisen. Zudem ist die Neoantigen>Last sicherlich ein Faktor, der mit einer erhöhten Ansprechwahrscheinlichkeit vergesellschaftet ist.

Sehr beeindruckend konnte das bei lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom-Patienten mit Mismatch-Repair-Defizienz gezeigt werden: Bei 100 Prozent der Patienten wurde durch eine alleinige Therapie mit einem PD-1 Antikörper eine anhaltende komplette Remission erzielt und somit keine Operation durchgeführt. Die Daten der Studie werden durch den hohen Nutzen der Immuncheckpoint Antikörper bei MMR-defizienten metastasierten Kolorektal-Karzinom Patient:en bestätigt. Obwohl es sich bisher nur um kleine Studien handelt, zeigen diese Ergebnisse eindrucklich, dass sich nicht nur in der metastasierten Therapiesituation (hier ist die Therapie bereits Standard), sondern auch bei frühen lokal fortgeschrittenen MMR-defizienten Rektumkarzinom-Patienten die Therapiealgorithmen verändern werden. Diesbezüglich sind aber sicherlich noch weitere Studien in größeren Patienten-Kollektiven notwendig.

Auch die Doppelblockade verschiedener Immuncheckpoints rückt zunehmend in den Fokus der klinischen Forschung. Während die Kombinationstherapie mit CTLA-4 und PD-1 Antikörpern beim Melanom als etablierter Standard gilt, werden in Studien weitere Kombinationen geprüft. Hierbei sind unter anderem TIGIT, LAG-3 und TIM-3 Inhibitoren zu erwähnen. Neben Checkpoint Doppelblockade, Kombination mit Chemotherapie oder Tyrosinkinase Inhibitoren sind als weitere Kombinationspartner auch onkolytische Viren oder mRNA-Impfstrategien (z.B. der Firma BioNTech) zu nennen. Es bleibt abzuwarten, ob sich diese Therapiestrategien in der klinischen Praxis durchsetzen werden. Es besteht jedoch die berechtigte Hoffnung, dass sich die primäre und auch sekundäre Resistenz von Tumoren durch einfache oder doppelte Immuncheckpoint Blockade oder rationale Kombinationstherapien mit aktiven Immunisierung-Strategien durchbrechen lassen.

Ära der Präzisionsonkologie

Die umfassende genetische Analyse des Tumorgewebes (Molekulare Profilierung: MP) ist in den letzten Jahren bei einer Vielzahl von Krebsarten eingehend untersucht worden und hat die Entwicklung der „Präzisionsonkologie“ maßgeblich vorangetrieben. Durch die technologischen Fortschritte im Bereich der Sequenzier-Technologien wurden in den letzten Jahren zahlreiche Biomarker identifiziert, für die gezielte Medikamente entwickelt und therapeutisch genutzt werden konnten. Mittlerweile wird auch in der klinischen Praxis zunehmend auf eine breitere Analyse des Genoms mittels Paneltests zurückgegriffen. Hierbei werden eine Vielzahl genomischer Veränderungen untersucht (z.B. mittels whole-exome sequencing, mRNA bulk sequencing). Die mole-

kulare Profilerstellung bezieht sich bisher meist nur auf die Bewertung von DNA, RNA und/oder Proteinanalysen des Tumors. Ergänzend hierzu werden diese Analysen (vor allem genomische Sequenzierungen mittels NGS) mittlerweile auch vermehrt aus zirkulierender zellfreier DNA angefertigt. Diese sogenannte „Liquid Biopsy“ ist zwar weniger sensitiv als die Analyse des Tumormaterials, ist aber viel leichter zugänglich, und kann vor allem als Verlaufparameter nach operativer Entfernung des Tumors dienen.

Es ist absehbar, dass die Komplexität der molekularen Interpretation durch immer breitere und tiefere Analytik zunehmen wird. Für die Auswertung dieser „multi-omischen“ Analysen (Genom, Transkriptom und Proteom) ist es daher unerlässlich, erfahrene Bioinformatiker und Genetiker in die Auswertung und Interpretation der Daten miteinzubeziehen (siehe Abb. 2). Die für den Menschen nicht überblickbare Menge an generierten Daten macht die Bereitstellung einer hoch leistungsfähigen Computerinfrastruktur unabdingbar. Zum aktuellen Zeitpunkt werden diese Leistungen oft nur von →

Abb. 1: Wirkmechanismus von PD-(L)1 Antikörpern

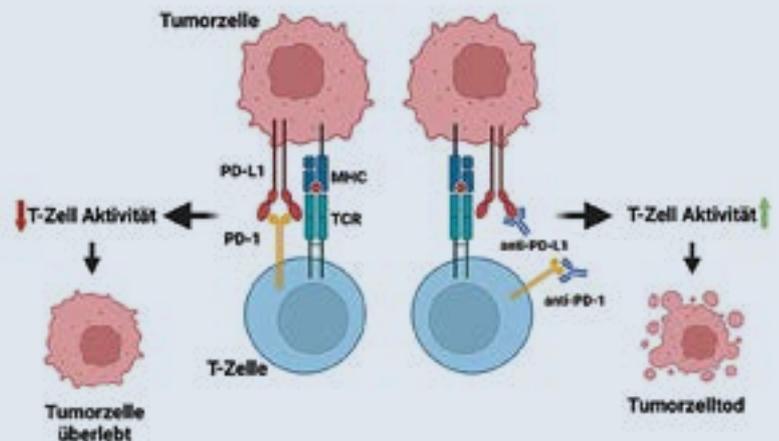
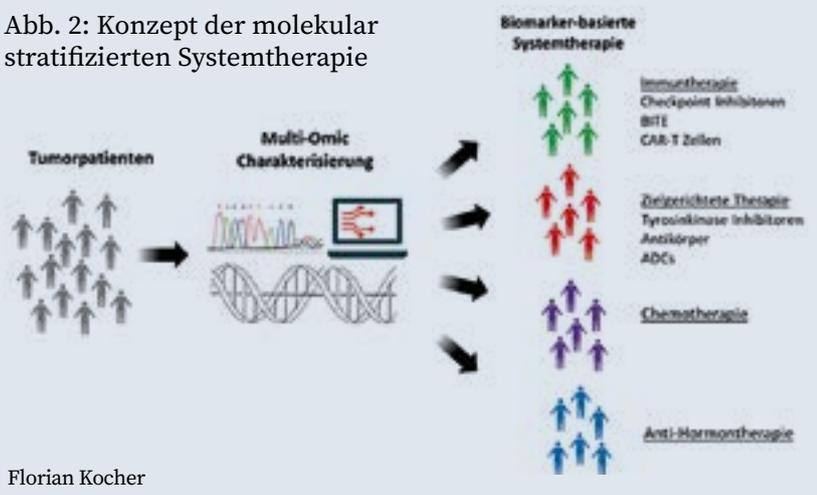
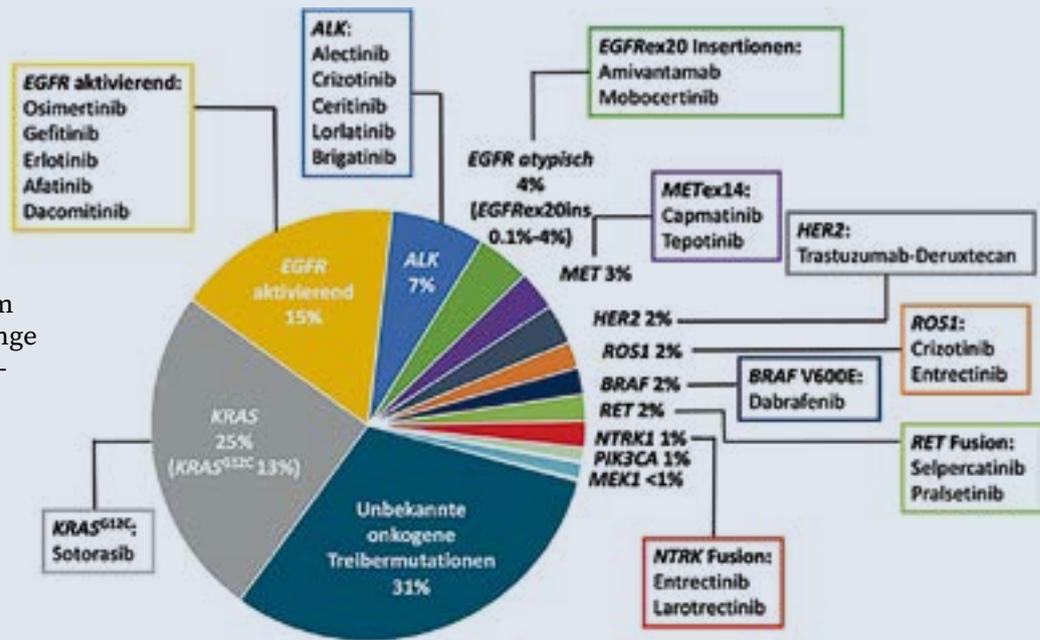


Abb. 2: Konzept der molekular stratifizierten Systemtherapie



© Florian Kocher

Abb. 3:
Treiber Mutationen beim Adenokarzinom der Lunge mit zugelassenen zielgerichteten Substanzen.



© Florian Kocher

→ kommerziellen Anbietern erbracht, da an den universitären Standorten oben genannte Infrastruktur nur in limitiertem Ausmaß zur Verfügung steht.

Mit Hilfe dieser Präzisions-onkologischen Verfahren können personalisierte Therapien für die am besten geeigneten Patienten-Untergruppen ausgewählt werden. Natürlich müssen die Annotationen dieser (oft sehr kleinen) Untergruppen kontinuierlich verbessert werden. Dieser Prozess wird sowohl durch die Weiterentwicklung der molekularen Testmethoden als auch durch die breitere Anwendung in Forschung und Klinik immer exakter und effizienter. Dadurch ist zu erwarten, dass sich die Behandlungsmöglichkeiten für eine wachsende Anzahl von Patienten verbessern. Schließlich könnten hierdurch besser wirksame und kosteneffizientere Therapieoptionen im Vergleich zum derzeit akzeptierten „Versuch-und-Irrtum“-Behandlungsmodell zur Verfügung stehen.

Zielgerichtete Therapie mit Tyrosinkinase Inhibitoren

Wie bereits ausgeführt, ist es durch die rasche und umfassende molekulare Charakterisierung von Tumoren nun möglich, seltene onkogene Treiber Mutationen zu detektieren und entsprechend zielgerichtete Therapieoptionen einzusetzen. Generell gilt das Adenokarzinom der Lunge als Modellerkrankung für die Verwendung verschiedenster zielgerichteter Tyrosinkinase Inhibitoren (siehe Abb. 3). Zum aktuellen Zeitpunkt stehen für nahezu 50 Prozent der Patienten mit Adenokarzinomen der Lunge zielgerichtete Therapieoptionen zur Verfügung, die sich durch eine signifikante Überlebensverbesserung gegenüber einer konventionellen Standard-Chemotherapie auszeichnen. Diesbezüglich wird auch von einer personalisierten, Genotyp-gerichteten Therapie gesprochen. Als klassische Treiber Mutationen beim Adenokarzinom der

Lunge gelten aktivierende EGFR Mutationen, die in etwa zehn bis 15 Prozent der Patienten nachweisbar sind. Für diese Subgruppe an Patienten sind mittlerweile zahlreiche Tyrosinkinase Inhibitoren in der klinischen Praxis in Verwendung, die auch bei spezifischen Resistenzmutationen ein neuerliches Therapieansprechen ermöglichen. Des Weiteren sind folgende genetische Alterationen zu nennen: ALK-Fusionen, ROS1-Fusionen, MET Alterationen (Amplifikation oder Exon 14 Skipping Mutation), HER2 Alterationen, BRAF V600E Mutationen, RET-Fusionen oder KRAS G12C Mutationen. Zuletzt ist durch die Entwicklung des spezifischen Tyrosinkinase Inhibitors Sotorasib gegen die KRAS G12C Mutation eine neue Therapieoption bei einer relevanten Subgruppe an Patienten in Erscheinung getreten. Neben dem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom, wo bereits die Zulassung erfolgt ist, werden die entsprechenden Substanzen zur Zeit auch beim Kolorektalkarzinom und anderen Entitäten untersucht, da die KRAS G12C Mutationen eine rekurrente genetische Veränderung darstellt, die in vielen Tumorentitäten detektiert werden kann.

Es ist also zunehmend zu beobachten, dass Substanzen mit Wirksamkeit bei sehr seltenen molekularen Treiberalterationen unabhängig von einer Tumorentität (Tumor-agnostisch) zugelassen werden. Neben NTRK-Fusionen und der oben genannten KRAS G12C Mutation, seien hier auch die Inhibitoren der BRAF V600E Mutationen oder RET-Fusionen zu nennen. Obwohl diese Mutationen nur bei einer sehr geringen Anzahl an Patienten nachgewiesen werden kann (meist im einstelligen Prozentbereich), ist die standardmäßige Testung aufgrund der hohen therapeutischen Relevanz bei Patienten mit metastasierten Tumorerkrankungen sinnvoll. Bei ausgewählten und seltenen Tumorerkrankungen wie z.B. dem sekretorischen Speicheldrüsenkarzinom werden NTRK-Fusionen sogar in bis zu fünf Prozent der Patienten detektiert.



Dementsprechend ist hier eine Testung auf NTRK-Fusionen immer empfohlen.

Somit steigert die zunehmende Diversifizierung der molekularen Diagnostik und der daraus resultierenden molekular stratifizierten Therapieoptionen unweigerlich die therapeutische Komplexität und unterstreicht die Wichtigkeit interdisziplinärer Tumorboards unter Integration von Genetikern, molekularen Pathologen und Bioinformatikern.

Antibody-Drug Konjugate

Antibody-Drug Konjugate (ADCs) haben die Behandlung verschiedener hämatologischer und auch onkologischer Erkrankungen nachhaltig verbessert. ADCs bestehen damit für gewöhnlich aus drei Hauptkomponenten: Antikörper, Linker und einer zytotoxischen Substanz (sog. zytotoxischer Payload). Voraussetzungen für die erfolgreiche Entwicklung von ADCs sind eine hohe Spezifität des Antikörperanteils für das entsprechende Tumorzelltarget, eine stabile Verbindung zwischen Antikörper und Payload durch den Linker im systemischen Kreislauf und eine effiziente Freigabe der chemotherapeutischen Substanz nach Bindung an die Zielstruktur auf den Tumor-Zielzellen (siehe Abb. 4).

Zusammenfassung

Die Innovationsgeschwindigkeit in der Onkologie hat sich in den letzten Jahren dramatisch beschleunigt. Erkenntnisse aus der Grundlagenwissenschaft und der translationalen Forschung haben den Grundstein für die klinische Entwicklungen einer Vielzahl neuer Therapiestrategien ermöglicht. Dies betrifft nicht nur neuartige Therapiekonzepte, sondern auch die feinere Granulierung der molekularen Krebsdiagnostik. Dadurch kann eine kontinuierliche Verbesserung der Überlebenschancen von Krebspatienten garantiert werden. In oft kleinen genetisch definierten Patienten-Subgruppen mit vormals tödlichen Tumor-erkrankungen kann es durch den Einsatz neuer Therapieoptionen gelingen, Krankheiten zu chronifizieren.

Neue Studiendesigns, wie beispielsweise Basket Trials, machen es möglich, innovative Therapiekonzepte auch bei seltenen molekularen Tumoralterationen zu untersuchen und münden zunehmend in Tumoragnostischen Zulassungen. Es ist davon aus-

zugehen, dass die Entwicklungen in der Onkologie weiterhin rasch voranschreiten und sich die Prognose der Patienten damit auch in Zukunft durch interdisziplinäre und interdisziplinäre und interprofessionelle Zusammenarbeit zwischen Partnern der Forschung, Klinik und Industrie kontinuierlich verbessert. <

Literatur bei den Verfassern

Dr. Florian Kocher, PhD, Priv. Doz. Dr. Andreas Seeber, PhD, Univ. Prof. Dr. Dominik Wolf
Department für Innere Medizin V (Hämatologie und Onkologie), Comprehensive Cancer Center Innsbruck (CCCI), Medizinische Universität Innsbruck

Abb. 4: Wirkmechanismus von Antibody-Drug Konjugaten

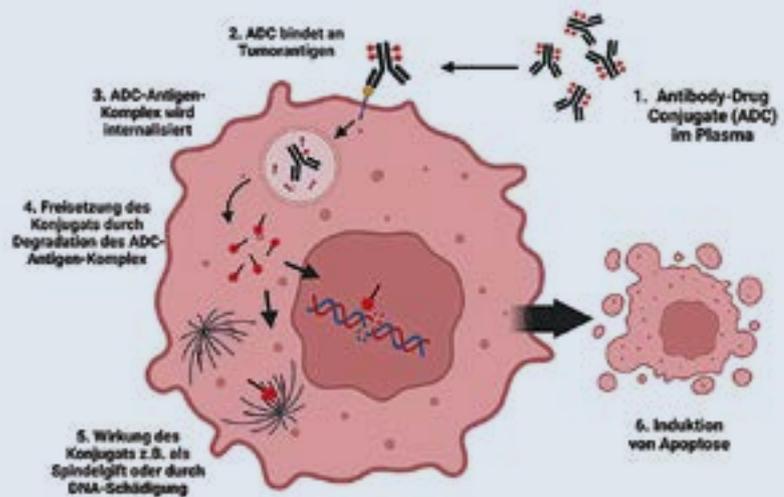
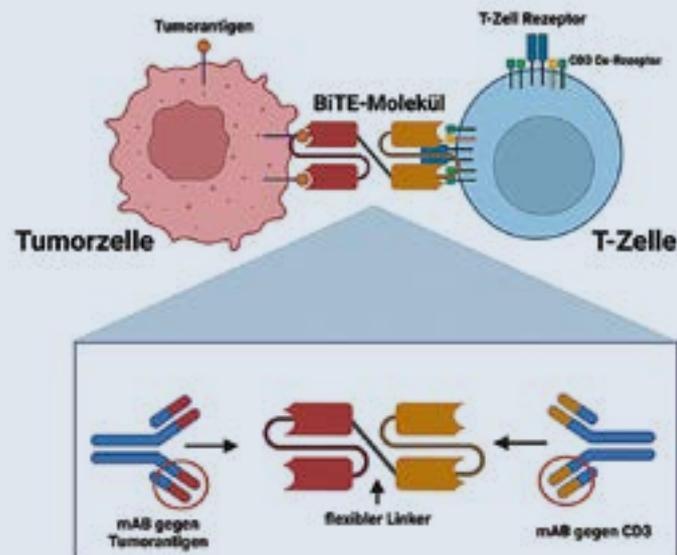


Abb. 5: Wirkmechanismus von BiTE Molekülen



© Florian Kocher

Chirurgische Onkologie

UPDATES

Die chirurgische Onkologie gilt als die „älteste“ Therapieform zur kurativen Behandlung von Krebserkrankungen und spielt nachwievor eine zentrale Rolle im heilenden Ansatz bei den meisten Tumorentitäten.

Die chirurgische Onkologie ist heutzutage fast ausschließlich in einem multimodalen und multidisziplinären Ansatz erfolgreich. Ein abgestimmtes und koordiniertes Zusammenspiel von Onkologen, Chirurgen, Strahlentherapeuten, Radiologen, Diätologen, und der Pflege ist unabdingbar.

Tab.1: Inzidenz und Mortalität im Jahr 2020

Inzidenz 2020	Mortalität 2020
N.mammae 11.7%	N.bronchi 18%
N.bronchi 11.4%	N.coli/recti 9.4%
N.coli/recti 10.0%	Leberkarzinom 8.3%
N.prostatae 7.3%	N.ventriculi 7.7%
N.ventriculi 5.6%	N.mammae 6.9%

Hochrechnungen für die nächsten 20 Jahre prophezeien Inzidenzzunahmen von über 40 Prozent, für zahlreiche Tumorentitäten (über 28 Millionen Krebsneuerkrankungen im Jahr 2040) werden die chirurgische Onkologie so wie alle Disziplinen des „onkologischen Behandlungskreises“ vor schwierige Aufgaben (Präventionsmaßnahmen, optimierte Patientenpfade usw.) gestellt werden.

Im Bereich der modernen chirurgischen Onkologie haben in den letzten Jahrzehnten einige Veränderungen zu einer wesentlich erfolgreicherem, schonenderen und standardisierteren Behandlungen von Krebspatientinnen geführt. Hier soll kurz auf 4 wesentliche Aspekte nämlich (1) der

Etablierung minimalinvasiver Operationstechniken in der chirurgischen Onkologie, (2) dem Einzug von roboterunterstützter Chirurgie in der chirurgischen Onkologie, (3) dem Einfluss präoperativer multimodaler Konzepte auf die operativen Ergebnisse und (4) die möglichen Vorteile von Augmented und Virtual Reality in der chirurgischen Onkologie eingegangen werden.

Weniger Zugangstrauma

In der gesamten modernen Chirurgie kann die Etablierung der Laparoskopie vor ungefähr 100 Jahren als ein besonders essentieller Fortschritt betrachtet werden. Wie so oft war die Einführung eines komplett neuen Zugangs von viel Kritik und Ablehnung begleitet, was die Geschichte um die erste laparoskopische Appendektomie gut widerspiegelt: diese wurde im September 1980 von Kurt Semm in Kiel durchgeführt und führte zu viel Unmut bei Allgemeinchirurgen und Gynäkologen, sodass die erste Publikation diesbezüglich erst nach drei Jahren folgen konnte. Semm wurde sogar aus dem Operationssaal zitiert und musste sich einer

Computertomographie unterziehen, um zu beweisen, dass er neurologisch unauffällig war. Ein langer und bedeutender Weg wurde zwischen Semm und der nun standardisierten etablierten minimalinvasiven Chirurgie (MIC) bestritten. MIC ermöglicht den Patienten durch weniger postoperative Schmerzen, weniger intraoperativem Blutverlust, vermindertes postoperatives Komplikationsrisiko

sowie verkürzter Krankenhausaufenthaltsdauer eine verbesserte Quality of Life und somit einen schnelleren Einstieg in den Alltag (siehe Tab. 2).

*„Return to Daily Life“
ist ein wichtiger zu
erfassender Parameter
in der Chirurgie.*



Viele Studien haben die Vorteile von MIC bereits auf zellulärer Ebene belegt: durch das geringere Gewebetrauma und somit entsprechend geringere systemische Entzündung kommt es zu einer verminderten Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen (IL-6, IL-1, TNF- α , CRP) und somit auch zur geringeren Depression der zellvermittelten Immunität. Dies ermöglicht ebenfalls einen schnelleren Einstieg in den Alltag.

„Return to Daily Life“ ist ein wichtiger zu erfassender Parameter in der Chirurgie. Dies wird durch das „Enhanced Recovery After Surgery“ Programm verbessert, in dem es durch ein evidenzbasiertes, multimodales perioperatives Protokoll die Krankenhausaufenthaltsdauer verkürzt und das Risiko einer postoperativen Komplikation reduziert.

Neben den „konventionellen“ laparoskopischen Eingriffen wurden verschiedene Zugangswege geprüft, um OP-Präpa-

rate zu bergen und somit etwaige Trokarhernien zu vermeiden. Die mögliche Lösung des Problems ist NOTES (natural orifice transluminal endoscopic surgery), welches natürliche Körperöffnungen zum Bergen der Präparate verwendet. Ein weiterer Ansatz ist die Single-Port-Technik, bei der die gesamte Operation über einen großen Port ermöglicht wird um die Schnitte so gering und klein wie möglich zu halten.

Roboterchirurgie

Die dynamischste Form der minimal invasiven Chirurgie ist der Einsatz von robotischen Geräten. Diese Möglichkeit besteht seit 30 Jahren, und schafft durch 3D Technologie, sowie einer erweiterten Freiheitsgradbewegung für den Chirurgen, eine bessere Ausgangslage während der Operation, besonders tragend bei komplexen Eingriffen oder schwer zugänglichen Gebieten. Robotische Assistenz (wie z.B. da Vinci, Ion, Mako, NAVIO, Monarch) ermöglicht ein tremor- →

Tab. 2: MIC versus offene Chirurgie

Karzinom-Entität	MIC	offene Chirurgie	
Ösophagus Magen Pankreas Colon Rectum	Gesamtüberleben	gleich	
	Komplikationen	↓	↑
	Intraoperativer Blutverlust	↓	↑
	Postoperative Schmerzen	↓	↑
	Krankenhausaufenthaltsdauer	kürzer	länger
	Quality of Life	↑	↓
	Einstieg in den Alltag	schneller	langsamer

→ freies Arbeiten, ein vergrößertes bzw. stabiles Operationsfeld und umgeht die Limitation der Laparoskopie durch die Bewegungsskalierung.

Vergleichsstudien zeigen ein ähnliches Outcome in Bezug auf perioperative und funktionelle Ergebnisse, sowie das Ermöglichen kompletter onkologischer Resektionen (R0). Die größten Nachteile sind das Fehlen eines haptischen Feedbacks, was ein sicheres Operieren schwieriger macht, sowie längere Operationszeiten, woraus höhere Kosten resultieren. Hier sei angemerkt, dass die längeren Operationszeiten mit der neuen Methodik zum Teil auf fehlende Übung mit dem Gerät zurückzuführen sind. Es bedarf einer gewissen Anzahl an stattgefundenen Eingriffen mit dem DaVinci um die „Learning Curve“ des Chirurgen zu beobachten. Durch das Schaffen von neuen Trainingsplattformen und Technologien werden die Lernkurven und somit die Effizienz beim Operieren verbessert, welche in weiterer Folge auch kostensenkend wirken. Im Hinblick auf die Ausbildung von Jungmedizinerinnen bietet der DaVinci insofern einen Vorteil, da Mentor und Mentee beim neuen DaVinci, der zwei Operationskonsolen besitzt, jeweils auf einer Konsole sitzen und hier ein genaues Teaching stattfinden kann.

Sehr wahrscheinlich wird die Roboterunterstützung in Zukunft aus der chirurgischen Onkologie nicht mehr wegzudenken sein. Heute ist die Datenlage, die Vorteile für die Patientinnen in den einzelnen chirurgisch-onkologischen Subdisziplinen beweist, noch sehr schwach und in nur sehr wenigen Teilbereichen durch valide und starke „randomisiert-kontrollierte Studien“ unterstützt.

Virtual und Augmented Reality

Neben den Entwicklungen im Bereich roboterunterstützter Chirurgie ist eine weitere Neuerung das Anwenden von Virtual Reality in der Operationsplanung und Unterstützung.

In komplexen Fällen ist eine genaue Planung der Operation essentiell: Situs, intraoperative Angehensweise mit bestmöglicher Darstellung aller relevanter Strukturen, anatomische Besonderheiten, sowie Resektionslinienbestimmung sollte, wenn möglich, vorab schon klar sein. Diese Fragen werden mittels CT oder MRT bereits präoperativ beschlossen und



eventuell intraoperativ durch das erneute Begutachten der Bilder reevaluiert. Das bedeutet, dass Chirurgen ein 2D Modell in ein mentales 3D Bild umwandeln müssen.

Auf Grund der Entwicklung von „Virtual Reality Surgical Planning Tools“ ist dies nicht mehr notwendig, da radiologische Bilder in 3D Modelle umgewandelt werden. Das hat bereits in der hepatobiliären Chirurgie Anwendung gefunden: Hier werden präoperativ Lebervolumen, Resektionslinien und gezieltes Angehen von Portalen Pedikeln sowie Tumorrandanalysen festgesetzt. Eine technologische Unterstützung erhalten Chirurgen auch intraoperativ mittels „Augmented Reality“: hier ist mittlerweile ein „Overlay“ von den präoperativen Bildern mit dem OP-Situs möglich, sodass sich Chirurgen besser orientieren können, ohne stets die CT Bilder erneut begutachten zu müssen.

Einfluss präoperativer Therapien

Die präoperative, medizinische Onkologie hat in den letzten Jahren viele Fortschritte im Rahmen der unterschiedlichen Therapiemöglichkeiten verzeichnet: Die Verbesserung der vorhandenen zytostatischen Therapie und verringertes Nebenwirkungsprofil, die Kombination aus zytotoxischer und strahlentherapeutischer neoadjuvanter Therapie, die Einführung sogenannter „Biologicals“ und zuletzt erste immuntherapeutische, präoperative Konzepte.

Die Vorteile der neoadjuvanten Therapie sprechen für sich: Durch das Downsizing des Tumors kann der Chirurg den Patienten mit lokal fortgeschrittenen Tumoren trotzdem eine Operation anbieten und die zu resezierende Größe kleiner halten als initial ausgegangen werden konnte. Neben der Verkleinerung des Tumors und somit einfacheren Resektion kommt es auch zu einem pathologischen Downstaging bzw. Regression: dies kann den postoperativen Therapieverlauf verändern und wirkt sich auf das Gesamtüberleben aus.

Eine heuer publizierte Studie im New England Journal of Medicine konnte in einem kleinen Patientenkollektiv mit lokal fortgeschrittenem N.recti nach Gabe von Dostarlimab, einem Anti-PD-1 monoklonalem Antikörper, eine 100%-ige Remissionsrate verzeichnen. Bezugnehmend auf andere Tumorentitäten mit einer „complete pathological response“ zeigten sich hier ähnliche Morbiditäts- sowie Mortalitätsraten wie bei Patienten nach Resektion. Immer mehr gibt es nun Grund, über eine „watchful waiting“ Option nachzudenken, wobei hier noch keine Evidenz besteht.

Die neoadjuvante Therapie wurde zunächst von Chirurgen sehr abgelehnt, da Sorge vor vermehrten postoperativen Komplikationen ausgesprochen wurde. Viele Studien berichten jedoch von ähnlichen Zahlen im Bezug auf zum Beispiel Wundinfektionen, Anastomosendehiszenzen, Sepsis, Pneumonie und Thrombosen und haben diese unbegründete Angst mittlerweile genommen.

Auch bei Patienten mit bereits vorhandenen Metastasen in anderen Organen konnte hier ein Fortschritt verzeichnen werden: Denn der als zuvor „palliativ“ bezeichnete Patient kann nun, wie zum Beispiel beim hepatal metastasierenden Colorektalkarzinom oder der Zytoreduktion mit HIPEC (hyperthermic intraperitoneal chemotherapy) beim Pseudomyxoma peritonei, eine operative Sanierung erfahren.

Durch das unentwegte Erforschen der verschiedenen Tumorentitäten auf molekularer Ebene, konnte das Verständnis zur Ätiologie und zum Verhalten der Karzinome, besonders im „Tumor Microenvironment“, erweitert werden. Durch das Verstehen der komplexen Prozesse und regulativen Methoden ist eine personalisierte Krebstherapie nun möglich. Die personalisierte Medizin trägt auch zur Verbesserung der Präventionsmedizin mittels genetischer Austestungen („next-generation sequencing“) bei: hier ist eine wesentliche Verbesserung der Risikoanalyse bei Verwandten von Krebspatienten zu verzeichnen.

Wie in allen Aspekten der Medizin, wo stets nach Verbesserung gestrebt wird, stellt sich auch in der onkologischen Chirurgie die Frage: Was bringt die Zukunft? Wie wird sich das Therapiekonzept von onkologischen Patienten verändern, durch Erneuerungen in Immuntherapie, Verbesserung in

der MIC und früherer Detektion von Patienten auf Grund der Etablierung von Vorsorgeblutabnahme zur Erkennung von „circulating Tumor DNA“?

Die wesentlichsten Neuerungen in der chirurgischen Onkologie in den letzten Jahrzehnten waren sicher die standardisierte Einbettung der chirurgischen Therapie in multimodale und multidisziplinäre Konzepte. Dieses koordinierte Zusammenspiel im Rahmen der Tumorboards mit wesentlichen fachlichen Partnern hat die kurative onkologische Behandlung von Patientinnen aller Tumorerkrankungen signifikant verbessert. Vor allem anfängliche, berechtigte Bedenken, dass sich durch eine intensivere, vor allem präoperative, zytotoxische Therapie die chirurgischen Komplikationsraten erhöhen, hat sich in den meisten Fällen nicht bestätigt.

Minimalinvasive Zugangsarten, augmented Reality in der Operationsplanung und roboterchirurgische Unterstützung werden die chirurgische Onkologie noch standardisierter, sicherer und erfolgreicher werden lassen. ←

Dr. Joy Feka, Univ. Prof. Dr. Sebastian F. Schoppmann
Universitätsklinik für Viszeralchirurgie, Medizinische
Universität Wien

Neue Entwicklungen in der Palliativmedizin

UPDATE & ÜBERBLICK

Palliativmedizin hat einen umfassenden Versorgungsansatz. Das Wohl der Patientinnen steht im Mittelpunkt, daher wird die Palliativmedizin auch frühzeitig in die Versorgung mit eingebunden.

Seit Menschengedenken steht die symptomatische Therapie im Vordergrund. Die patientinnenzentrierte Medizin jedoch ging durch das explosionsartige Wachstum diagnostischer und therapeutischer Möglichkeiten verloren. Eine medizinische Versorgung, welche das Wohl der Patientinnen in den Mittelpunkt stellt, entstand erst wieder durch die Pionierarbeit von Dame Cicely Saunders, der Begründerin der modernen Palliative Care und Hospizbewegung im Jahr 1977. In Österreich erfolgte die Verankerung einer spezialisierten Palliativ- und Hospizversorgung im Gesundheitssystem erstmals im Jahr 1999. Eine Spezialisierung in Palliativmedizin ist für Ärztinnen in Österreich erst seit 2017 möglich. Somit ist die Palliativmedizin eine der jüngsten, aber zugleich auch eine der ältesten (Fach-)Richtungen der Medizin. Wobei die Einführung eines Facharztes für Palliativmedizin in Österreich noch Zukunftsmusik ist.

Sterbeverfügungsgesetz

Dies führt auch schon zu einer der neuesten Entwicklungen, welche die Palliativmedizin betreffen: Dem seit Anfang des Jahres 2022 neuen ‚Sterbeverfügungsgesetz‘. Wie in den Medien berichtet, ist hierfür eine palliativmedizinische Expertise notwendig. Anders als in Österreich ist Palliativmedizin in Großbritannien seit 1987 ein eigenes Fach. In Österreich gibt es lediglich Ärztinnen mit einem Ärztekammer-Diplom für Palliativmedizin sowie seit Juli 2017 eine 18 Monate dauernde Spezialisierung in Palliativmedizin. Der →



→ Weg eines Suizidwilligen umfasst in Österreich das Aufsuchen zweier voneinander unabhängiger ärztlicher Personen, eine davon benötigt eine palliativmedizinische Qualifikation, wobei das Ärztekammer-Diplom ausreichend ist. Es darf angemerkt werden, dass eine solche Qualifikation in einem Fachgebiet, in dem täglich schwere Entscheidungen getroffen werden müssen, als sehr kurz angesehen werden kann.

Nun soll auch noch die Errichtung einer Sterbeverfügung bei einer schwerkranken Person hinzukommen. Diese steht unter dem Aspekt der Freiwilligkeit und des Benachteiligungsverbot: Palliativmedizinerinnen können individuell entscheiden, ob sie Sterbeverfügungen errichten, und können nicht dazu verpflichtet werden. In Krankenhäusern dürfen Sterbeverfügungen (Stand August 2022) nicht errichtet werden, hierzu ist eine Nebenbeschäftigung in einer Ordination erforderlich. Fachgesellschaften setzen sich seit Jahren dafür ein, dass der Palliativbereich in Österreich ausgebaut wird und dennoch herrscht weiterhin ein kontinuierlicher Ressourcenmangel. Somit zählt die Einführung des ‚Sterbeverfügungsgesetzes‘ zu einer der neuesten und in den letzten 30 Jahren wahrscheinlich kontroversesten Entwicklungen der österreichischen Geschichte der Palliativmedizin. Eine Entwicklung, welche die Überlegung zur Einführung eines Facharztes für Palliativmedizin nicht nur anstößt, sondern aus Sicht der Autorin zwingend notwendig macht.

Facharzt für Palliativmedizin

Wie auch schon die Pionierin, Dame Cicely Saunders, zeigt, ist Palliativmedizin ein Fach, welches viele Disziplinen übergreift. Sie selbst war Sozialarbeiterin, Krankenpflegerin und Ärztin. Neben einem hohen Maß an interdisziplinärer und multiprofessioneller Zusammenarbeit ist für eine spezialisierte palliativmedizinische Versorgung ein fächerübergreifendes Wissen notwendig. Der Großteil der Patientinnen, welche eine palliativmedizinische Versorgung in Anspruch nehmen, leidet unter einer onkologischen Grunderkrankung. Die Zahl der Patientinnen ohne Tumorerkrankung mit Bedarf einer palliativen Betreuung nimmt jedoch stetig zu. Eine Ausbildung zur Fachärztin für Palliativmedizin müsste daher neben den Fächern Onkologie und Allgemeine Innere Medizin u.a. auch das Gebiet der Neurologie und Psychiatrie umfassen.

Early Palliative Care

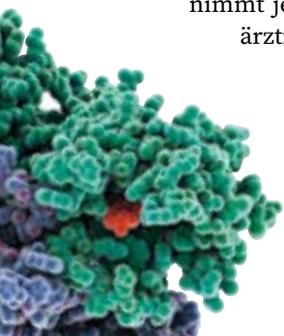
Dass Palliativmedizin nicht nur das Lebensende betrifft, wird mit zunehmender Expertise deutlicher. Early Palliative Care bedeutet die Anbindung und Betreuung durch ein palliativmedizinisches Team ab der Diagnosestellung der Inkurabilität einer Erkrankung. Das Landmark-Paper von Temel et al. (Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer, NEJM 2010) zeigte, dass eine frühzeitige Anbindung an eine palliativmedizinische Versorgung die Lebensqualität verbessert, Depressionsraten vermindert, aggressive Therapien am Lebensende reduziert und sogar das Überleben verlängert. Der Überlebensvorteil wird kontrovers diskutiert, manche argumentieren, dass ein verlängertes Überleben nicht das primäre Ziel von Palliative Care sei. Das Gesamtüberleben ist in der palliativmedizinischen Forschung meist nur eine sekundäre Zielvariable, da primär die Verbesserung der Lebensqualität durch Symptomlinderung im Vordergrund steht. Dieser Effekt konnte in zahlreichen

Studien belegt werden. Neben der Patientinnenversorgung kann die frühzeitige Anbindung an eine palliative Betreuung auch das Wohlbefinden der An- und Zugehörigen verbessern.

Advance Care Planning

Ein frühzeitiger Kontakt mit dem Bereich der palliativmedizinischen Versorgung kann sich je nach Patientin individuell gestalten. Das Advance Care Planning (ACP), sprich die vorausschauende Versorgungsplanung, geht über das Erstellen einer Patientenverfügung und/oder Vorsorgevollmacht hinaus. Es handelt sich um einen Begleitprozess, welcher neben medizinischen Therapiemöglichkeiten auch die Vorstellungen und Wünsche auf pflegerischer, psychosozialer und spiritueller Ebene miteinbezieht. Der mutmaßliche Patientenwille soll für mögliche Szenarien abgebildet werden. Dieses Konzept ist keinesfalls auf „klassische“ Patientinnen im palliativen Setting beschränkt. ACP kann – und sollte – auch in den klinischen Alltag integriert werden, wenn noch keine unheilbare Erkrankung vorliegt. So könnte zum Beispiel auch eine 70-jährige Patientin, welche eine neue Hüfte bekommen soll, vor dem geplanten Eingriff gefragt werden, was wäre, wenn sie während der Operation reanimiert werden müsste und dadurch einen hypoxischen Hirnschaden erleidet. Dem Konzept des ACP →

Eine frühe Anbindung an eine palliativmedizinische Versorgung verbessert die Lebensqualität, vermindert Depressionsraten, reduziert aggressive Therapien am Lebensende und verlängert sogar das Überleben.



- liegt eine interprofessionelle Begleitung mit dem Ziel zur Sensibilisierung für mögliche Krankheitsverläufe zu Grunde. Diese sollen reflektiert und dokumentiert werden, um mögliche Präferenzen von Patientinnen im weiteren Therapieverlauf daran anpassen zu können.

Palliativmedizin kann schon früh und im Kleinen beginnen – und muss. Laut den S3-Leitlinien für Palliativmedizin soll jedoch jede Patientin mit einer unheilbaren Krankheit das Angebot der palliativmedizinischen Versorgung erhalten beziehungsweise darüber aufgeklärt werden. Zunächst ist die Vorstellung in einer palliativmedizinischen Ambulanz oder die Anbindung an ein mobiles Palliativteam oft ausreichend. Ist eine niederschwellige palliativmedizinische Versorgung nicht mehr ausreichend, weil es zu ausgeprägten und komplexen Symptomen kommt, kann die Aufnahme in ein tertiäres Zentrum sinnvoll sein.

Schmerzen

Für komplexe Symptome kann eine komplexe Behandlung notwendig sein. Diese setzt sich im Fall der Palliativversorgung aus einem interprofessionellen Team zusammen. Allen voran ist der Schmerz zu nennen. Bei Tumorpatientinnen treten Schmerzen mit einer Prävalenz von 60 bis 90 Prozent auf. Aber auch Patientinnen mit anderen unheilbaren Erkrankungen können starke Schmerzen verspüren. Medikamentös sollte es zu einer raschen Reduktion akuter Schmerzen kommen. Hier sind bei starken (Tumor-)Schmerzen Opioide das unumstrittene Mittel der ersten Wahl, sollte mit Schmerzmitteln der WHO Stufe I (Metamizol, Paracetamol) keine Besserung erzielt werden. Stufe II-III Analgetika können, müssen jedoch nicht, mit einem Stufe I Analgetikum kombiniert werden und können durch eine Kombination synergistisch wirken. Sind die Schmerzen jedoch von sehr hoher Intensität, kann auch ohne ein Stufe I Analgetikum eine Opioidtherapie indiziert sein. Das Opioid sollte vorzugsweise enteral verabreicht werden. Starke Schmerzen können auch eine intravenöse Titration zur Dosisfindung notwendig machen. Ist die enterale Applikation nicht möglich, können Opioide auch transdermal oder subkutan verabreicht werden.

In einigen Fällen kann, vor allem bei Tumorpatientinnen, auch die Anwendung von Rapid onset Opioiden notwendig sein. Treten anfallsartige Schmerzen von höchster Intensität, sogenannte (Tumor-)Durchbruchschmerzen, auf können bukkal-

le/sublinguale Fentanyl-Präparate mit einem Wirkungseintritt von etwa 10-15 Minuten eingesetzt werden. Dadurch können Schmerzspitzen, welche oft unterdiagnostiziert sind, ausreichend kuptiert werden und die damit verbundene Einschränkung der Lebensqualität, durch die hohe psychische und physische Belastung, reduziert werden.

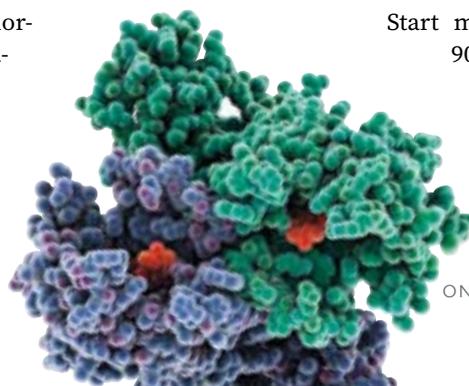
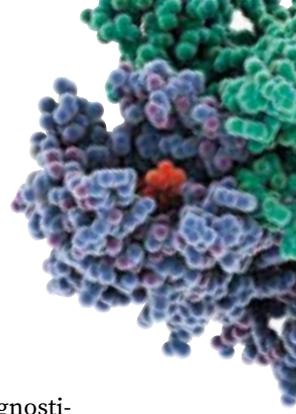
Entgegen früherer Ansätze können alle Opioide untereinander kombiniert werden. Besteht beispielsweise eine Basis mittels Buprenorphin-Pflaster, kann orales Hydromorphon bei Bedarf eingenommen werden. Bei Opioidrotation sollte immer eine Umrechnungstabelle verwendet werden und die Dosis aufgrund einer Toleranzentwicklung um mindestens ein Drittel reduziert werden. Liegt eine eingeschränkte Nierenfunktion vor oder ist diese im weiteren Krankheitsverlauf zu erwarten, sollte Hydromorphon dem Morphin vorgezogen werden, da die Gefahr einer Kumulation durch aktive Metaboliten geringer ist. Adjuvantien aus der Gruppe der Antikonvulsiva oder Antidepressiva können zusätzlich notwendig sein.

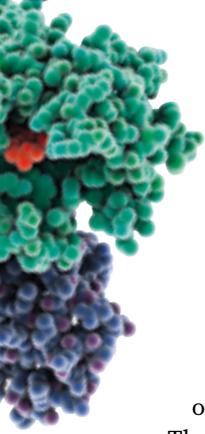
Neben der medikamentösen Therapie sollten Physiotherapie/Ergotherapie oder physikalische Therapieprogramme eingeleitet werden. Auch diätologische Interventionen zur Kachexie/Sarkopenie-Prävention können als schmerzlindernde Maßnahme angesehen werden. Das Konzept des Total Pain sollte man bei der Behandlung von Patientinnen im palliativen Setting immer im Hinterkopf behalten. Cicely Saunders beschreibt den Schmerz in einem multidimensionalen Modell. Demnach gibt es nicht nur eine physische, sondern auch eine psychische, eine spirituelle und eine soziale Komponente, welche die Symptomlast beeinflussen. Diese Komponenten sind in Anamnese und Behandlung ebenfalls miteinzubeziehen.

Neben der medikamentösen Therapie des Schmerzes sollten Physiotherapie, Ergotherapie oder physikalische Therapieprogramme eingeleitet werden.

Gastrointestinale Symptome

Keine Neuerung, jedoch eine wichtige und daher erwähnenswerte Begleitmaßnahme bei der Einleitung einer Schmerztherapie mit Opioiden ist der gleichzeitige Start mit einer Obstipations-Prophylaxe. In 90 Prozent der Fälle führt eine Opioidtherapie zu Obstipation, wobei hier die Prophylaxe die beste Therapie ist. Das Ziel ist es, durch Medikamente den Stuhl weich zu





halten und durch zusätzliche Maßnahmen wie ausreichende Bewegung oder Darmmassagen die Motilität zu fördern. In den ersten Tagen der Opioidtherapie sollte auch immer eine antiemetische Therapie - vorzugsweise mit einem Dopaminantagonisten - eingeleitet werden. Die Übelkeit legt sich meist nach fünf bis zehn Tagen, kann jedoch dazu führen, dass die Therapie abgebrochen wird oder Opioide im Verlauf mit dem falschen Vermerk „Allergie“ als Schmerzmittel abgelehnt werden.

Die Frage nach der Belastung durch ein Symptom spielt in der Palliativmedizin eine zentrale Rolle. Erbrechen beispielsweise wird von außenstehenden Personen oft als sehr belastend erlebt, wobei die Betroffenen selbst dies oft als Erleichterung spüren und vielmehr unter dem Symptom Übelkeit leiden. Zunächst sollen Ursachen wie Medikamente, organische oder laborchemische Auslöser ausgeschlossen werden. Häufig liegt der Übelkeit eine Obstipation zu Grunde.

Dann kann je nach Ursache eine antiemetische Therapie eingeleitet werden. Oft ist auch eine Kombinationstherapie notwendig. Olanzapin setzt beispielsweise an mehreren

Rezeptoren an und vermindert dadurch Übelkeit und Erbrechen. Da es zur Gruppe der Neuroleptika zählt, kann es zusätzlich dämpfend wirken. Die Anwendung stellt einen Off-Label-Use dar, in Bezug auf den Einsatz von Olanzapin existieren jedoch evidenzbasierte Daten. Die sedierende Wirkung kann jedoch auch von Vorteil sein, zusätzlich hat Olanzapin einen appetitanregenden Effekt. Laut den neuesten ESMO-Guidelines zur Tumorkachexie kann die appetitsteigernde Wirkung von Olanzapin zu einer wünschenswerten Steigerung des Körpergewichtes führen. Es zählt somit neben Kortikosteroiden zu einer der wenigen medikamentösen Möglichkeiten bei Appetitmangel.

Ernährung am Lebensende

Eine verminderte Nahrungsaufnahme sowie allgemeine Schwäche sind häufige Symptome, welche nicht nur den Patientinnen selbst, sondern auch den An- und Zugehörigen oft große Sorge bereiten. Das Thema Ernährung am Lebensende ist allgemein ein sehr sensibles Thema, das einer einfühlsamen Kommunikation bedarf. Häufig wird eine verminderte Nahrungsaufnahme von Betroffenen als ursächlich für einen baldigen Tod interpretiert. Hier ist es wichtig, Patientinnen und auch An- und Zugehörige →

Neue Entwicklungen in der Palliativmedizin

- ge ausführlich darüber aufzuklären, dass die Einstellung der Nahrungsaufnahme in den letzten Lebenstagen und -wochen als physiologisch anzusehen ist. Nahrung und Flüssigkeit können in der terminalen und präterminalen Phase oft nicht mehr aufgenommen werden und würden nur eine zusätzliche Belastung für den Körper darstellen. Patientinnen sollten niemals das Gefühl haben, sich zum Essen zwingen zu müssen, um zu überleben.

Eine zusätzliche ‚künstliche‘ Ernährung kann interdisziplinär und mit den Patientinnen besprochen werden. Ist die orale Kalorienzufuhr nicht ausreichend, kann bei einer Prognose von länger als drei bis sechs Monaten auch eine parenterale Ernährung in Betracht gezogen werden. Je näher jedoch das zu erwartende Lebensende ist, desto weniger invasiv sollte die Form der Ernährung gewählt werden. In der terminalen Phase bringt auch die intravenöse Zufuhr von Flüssigkeit keinen Benefit. Die Entscheidung zur Beendigung wird oft nicht oder zu spät getroffen und muss mit Patientinnen und An- und Zugehörigen offen besprochen werden. Hierbei können wiederum die Worte von Cicely Saunders helfen: „Menschen sterben nicht, weil sie nicht essen, sondern sie essen nicht, weil sie sterben“. Es kann helfen, diesen Satz im Kopf zu haben und, wenn man mutig genug ist, diesen auszusprechen.

Lebens- und Sterbeamme

Den Tod anzusprechen oder über das Sterben zu sprechen stellt sich oft als eine der schwersten Aufgaben für Medizinerinnen dar. Oft wird viel um den ‚Elefanten im Raum‘ herumgeredet. Die Erfahrung zeigt jedoch, dass es für die Patientinnen häufig sehr erleichternd ist, wenn sich

schlussendlich jemand traut, das Offensichtliche anzusprechen. Das Wort palliativ kann ein Türöffner in eine neue Welt von Fragen, Gefühlen und Zielen sein. Es ist wichtig, hierfür das richtige Setting zu haben. Ein unterstützendes multidisziplinäres Team, welches die Patientinnen in den neuen Lebensabschnitt begleitet, hat sich als wertvoll erwiesen. Neben Ärztinnen, Diätologinnen, diplomierten Pflegekräften, Sozialarbeiterinnen, Psychologinnen/Psychotherapeutinnen, Physio- und Ergotherapeutinnen und Seelsorgenden kann ein solches Team auch durch eine Lebens- und Sterbeamme ergänzt werden. Diese neue, aus dem angloamerikanischen Raum kommende, Rolle der sogenannten End of Life Doula stellt in Österreich eine neue und wertvolle Ressource in der Palliative Care dar. Von einer Sterbeamme wird eine Vielzahl an Rollen übernommen, ähnlich jener einer Hebamme, jedoch am Lebensende.

Sie nimmt auf psychosozialer und spiritueller Ebene eine unterstützende Position ein und bezieht die Familie in den Sterbeprozess ein oder nimmt eine übermittelnde Funktion zwischen Patientinnen und dem behandelnden Team ein. Dadurch wird eine bessere Kommunikation und Versorgungsplanung ermöglicht und neben den Patientinnen und An- und Zugehörigen das gesamte Team entlastet.

Palliative Care zeichnet sich durch evidenzbasierte Symptomlinderung aus, hierzu gibt es auch eine rezent im September 2020 publizierte S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patientinnen mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung. Natürlich werden viele Medikamente im Bereich der Palliative Care noch off-label angewendet, insofern bedarf es weiterer Forschung, die erfreulicherweise auch zunehmend stattfindet. ←

Literatur bei der Verfasserin

Dr. Lea Kum

Klinische Abteilung für Palliativmedizin, AKH Wien



AB SOFORT ERHÄLTLICH!

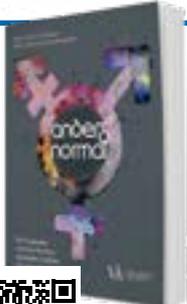
Sam Vincent Schweiger,
Katharina Maria Burkhardt

ANDERS NORMAL

Ein Transmann und eine Hormonspezialistin erzählen, wie man wird, wer man ist

€ 19,90 inkl. USt.
zzgl. € 3,90 Versandkosten
184 Seiten
Format 16,5 x 22 cm
ISBN 978-3-99052-235-6





VdA | VERLAGSHAUS
DER ÄRZTE

Bestellungen unter:
Tel. 01/512 44 86-19;
Fax: 01/512 44 86-24;
office@aerzteverlagshaus.at;
www.aerzteverlagshaus.at/
shop oder
im Buchhandel

Katharina Maria Burkhardt,
Margit Friesenbichler

TANZ MIT DEN HORMONEN

Natürliche Alternativen für Ihre innere Balance

€ 24,90 inkl. USt.
168 Seiten
Format 16,5 x 22 cm
ISBN 978-3-99052-224-0



Hämatologie

NEUE THERAPIEMÖGLICHKEITEN

Welche Neuerungen die Therapie von Leukämien und Lymphomen in den letzten Jahren unterlief beleuchtet Univ. Prof. Dr. Hildegard Greinix, Leitung der Klinischen Abteilung für Hämatologie der Medizinischen Universität Graz, im Gespräch mit Sophie Fessel.

Welche Neuigkeiten gibt es in der Therapie hämatologischer Erkrankungen? Insgesamt gesehen tut sich sehr viel, zahlreiche neue Entwicklungen gibt es vor allem bei der CAR-T-Zelltherapie. Ganz recent ist die Zulassung von Axicabtagene Ciloleucel beim diffus großzelligen B-Zell-Lymphom, in der Zweitlinie bei primär refraktären Patienten und Patienten mit Frührezidiv in den ersten 12 Monaten ab Beendigung der Erstlinientherapie. Bisher hatten diese Patienten eine schlechte Prognose, nun können sie frühzeitig hochwirksam mit einer CAR-T-Zelltherapie behandelt werden. Auch Patienten über 25 Jahren mit B-ALL, die entweder refraktär auf konventionelle Chemotherapie oder nach Transplantation rezidiviert sind und auf keine andere Therapie mehr ansprechen, können jetzt eine wirksame CAR-T-Zelltherapie erhalten – bisher hatten diese Patienten keine Therapiemöglichkeiten mehr.

Welche Therapiemöglichkeiten gibt es bei AML? Bei AML haben wir nun mehr Möglichkeiten, basierend auf molekularen Daten auch zielgerichtete Therapien durchzuführen. Trotzdem gilt nach wie vor, dass die allogene Blutstammzelltransplantation die einzige kurative Therapie bei AML ist. Jetzt eröffnet sich aber die Mög-



© beige stellt

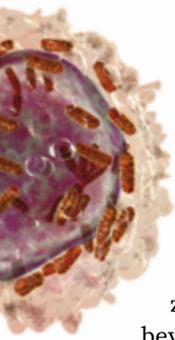
Fast jeder Patient hat einen Spender für eine Blutstammzelltransplantation, da wir nun die Möglichkeit haben, haploidente Stammzelltransplantationen effizient und sicher durchzuführen.

lichkeit, dass ältere Patienten über 60 Jahren nicht unbedingt eine intensive Induktionstherapie bekommen müssen. Sie können auch mit einer niedriger dosierten, neuen Therapie bestehend aus Venetoclax und Azacitidin behandelt werden. Wenn die Patienten eine komplette Remission

erzielen, sind diese damit auch im höheren Alter Kandidaten für eine Blutstammzelltransplantation. Außerdem können wir minimale Resterkrankung nun sowohl vor als auch nach der Transplantation bestimmen und zielgerichtete Therapien bei minimaler Resterkrankung nach Transplantation zum Einsatz bringen.

Gibt es neue Optionen bei der Stammzelltransplantation? Ja, fast jeder Patient hat in der Zwischenzeit einen Spender für eine Blutstammzelltransplantation. Denn wir haben nun die Möglichkeit, haploidente Stammzelltransplantationen effizient und sicher durchzuführen, indem wir am Tag 3 und 4 nach der Transplantation hochdosiertes Cyclophosphamid infundieren. Für die akute und chronische Graft-vs-Host-Erkrankung ist mit Ruxolitinib nun erstmals ein Medikament für Patienten zugelassen, die nicht auf Cortison als Erstlinientherapie ansprechen.

Welche Therapieoptionen gibt es bei CLL? Bei CLL sind wir schon lange weg von der Chemotherapie und führen Immuntherapien bzw. zielgerichtete Therapien durch. Hier muss mit den Patienten besprochen werden, ob sie eine kontinuierliche ambulante Therapie oder eine zeitlich begrenzte Therapie bevorzugen. Für die kontinuierliche Therapie wer-



den Inhibitoren der B-Zell-Rezeptor-Signalübertragung eingesetzt, wie Ibrutinib, Acalabrutinib oder Zanubrutinib. Wenn Patienten eine zeitlich begrenzte Therapie bevorzugen, so gibt es die ausgezeichneten Daten der CLL14-Studie, die Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab einsetzte und ein hohes Ansprechen von 85 Prozent erzielte. Venetoclax wird über 12 Monate gegeben, Obinutuzumab sechs Mal, danach sind die Patienten unter Observanz. Durch das Monitoring der minimalen Resterkrankung kann frühzeitig wieder mit einer Therapie begonnen werden.

Welche Neuigkeiten betreffen die Therapie der CML? Bei CML setzen wir verschiedene Tyrosinkinase-Inhibitoren ein, wobei die TKIs der neuen Generation den Zeitraum bis zum Erreichen einer tiefen molekularen Remission verkürzen. Patienten in tiefer molekularer Remission können einen Absetzversuch machen, müssen jedoch engmaschig auf BCR/ABL-Positivität kontrolliert werden. Rund die Hälfte der Patienten bleibt BCR/ABL-negativ, sie können ohne Dauertherapie und ohne nachweisliche Erkrankung mit guter Lebensqualität leben. Alle Patienten, die wieder BCR/ABL-positiv werden, beginnen wieder mit der Einnahme von TKIs und sprechen neuerlich gut auf diese an.

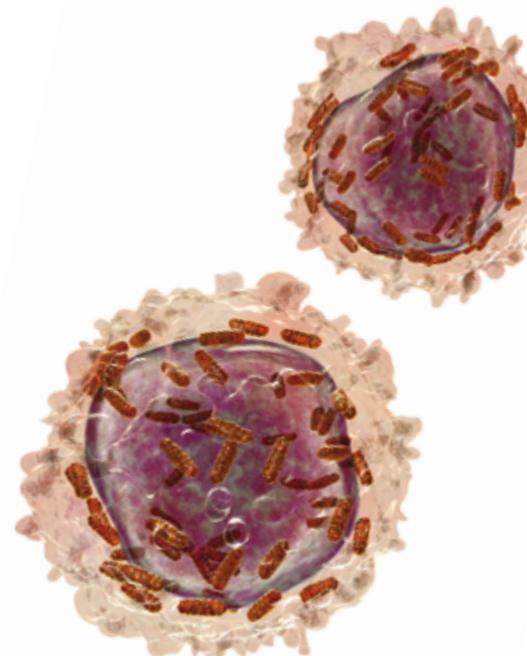
Wie erfolgt die Therapie des Multiplen Myeloms? Beim Myelom werden zwei Anti-CD38 Antikörper in der Klinik häufig eingesetzt, sowohl in der Erstlinientherapie als auch beim Rezidiv. Auch bispezifische Antikörper wie Teclistamab kommen zum Einsatz, das sowohl an das B-Zell-Maturation Antigen (BCMA) an der Oberfläche von Myelomzellen als auch an das CD3 Antigen auf T-Zellen bindet und damit Myelomzellen in Kontakt mit Immunzellen bringt wodurch diese zerstört werden. Bereits länger zu-

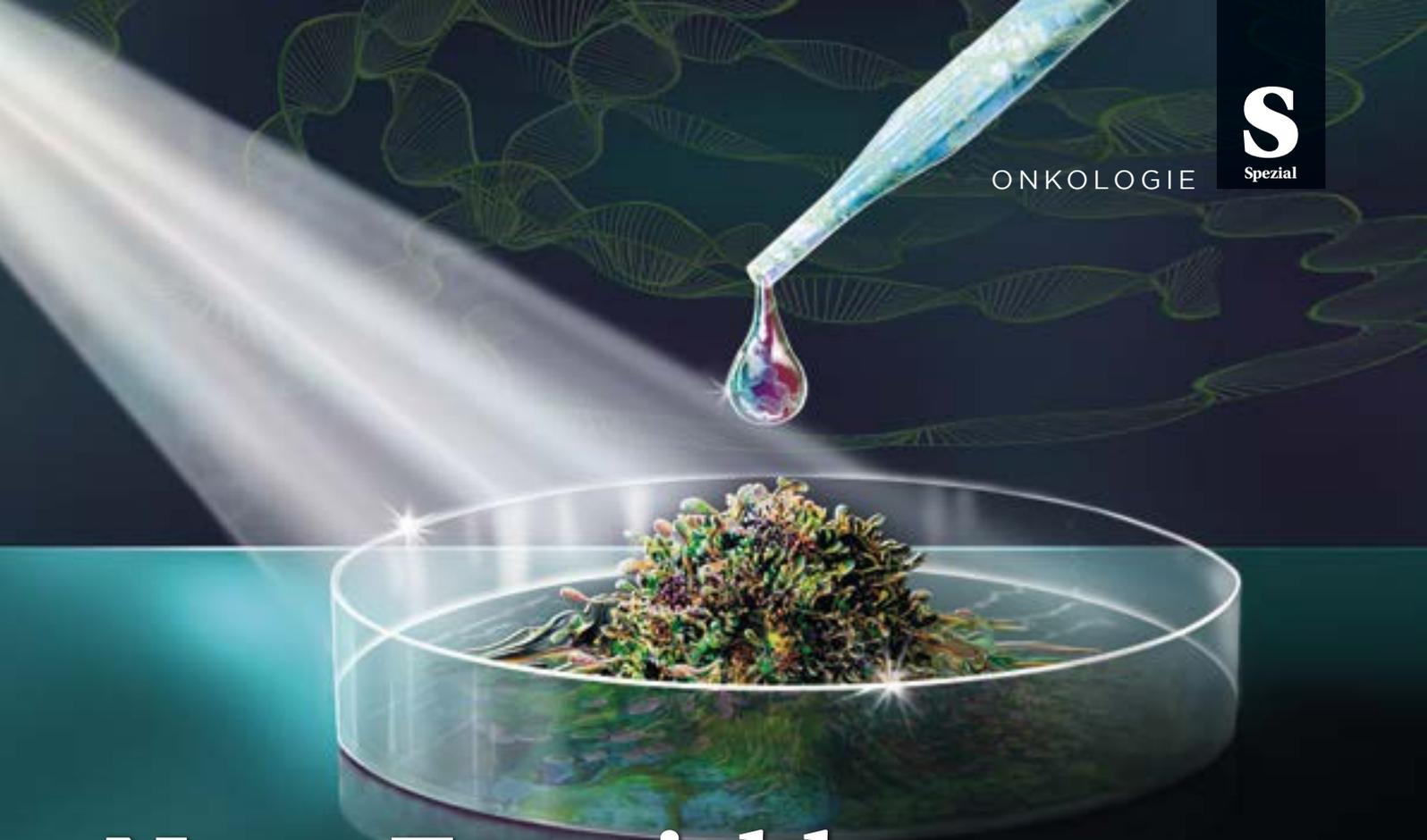
gelassen sind Antikörper-Toxin-Konjugate, wie Belantamab Mafodotin, bei dem ein zytotoxischer Wirkstoff über die Antikörper-Komponente an BCMA bindet, in die Zelle aufgenommen und anschließend freigesetzt wird, was den Myelomzelltod verursacht. Beim Myelom nehmen wir an einer Studie teil, in der Patienten, die aufgrund ihres Alters oder aufgrund von Komorbiditäten nicht für eine autologe Blutstammzelltransplantation in Frage kommen, bereits bei Diagnosestellung eine konventionelle immunmodulierende Therapie oder eine CAR-T-Zelltherapie erhalten. Dieser randomisierte Vergleich ist spannend, da hier ganz früh CAR-T-Zellen, die gegen BCMA gerichtet sind, zum Einsatz kommen, um Myelom-Zellen bleibend zu eradizieren. Dadurch wird versucht, die Ausbildung von therapierefraktären Subklonen zu verhindern und ein langes therapiefreies Überleben der Patienten bei guter Lebensqualität zu ermöglichen.

Durch CAR-T-Zelltherapie wird in einer Studie versucht, die Ausbildung von therapierefraktären Myelom-Subklonen zu verhindern und ein langes therapiefreies Überleben zu ermöglichen.

In welche Richtung geht die weitere Forschung? Einerseits wird nach Biomarkern geforscht, um prädiktive Marker für das Ansprechen auf die CAR-T-Zelltherapie zu identifizieren. Außerdem wird versucht, die Effektivität der CAR-T-Zelltherapie zu verbessern, da nach initial hoher Ansprechrate die Kurven bei lang-

jähriger Nachbeobachtung doch absinken. Vielversprechend sind allogene CAR-T-Zellen, denn diese wären off-the-shelf Produkte mit T-Lymphozyten gesunder Spender als Ausgangsmaterial. Patienteneigene T-Zellen zeigen aufgrund der starken Vorbehandlung oft einen „exhausted phenotype“, sodass daraus genetisch modifizierte CAR-T-Zellen in vivo nach Bindung an Tumorzellen nicht mehr so stark stimuliert und aktiviert werden und diese dadurch weniger effizient sind. Allogene CAR-T-Zellen hätten daher eine höhere Wirksamkeit. Viel geforscht wird auch an der Graft-vs.-Host-Erkrankung nach allogener Blutstammzelltransplantation. Bisher gibt es hier noch keinen Biomarker, der prädiktiv dafür ist, eine schwere Graft-vs.-Host Reaktion zu erleiden. Wir nehmen an einer Studie teil, in der solche Biomarker der akuten GvHD erforscht werden. Patienten mit hohem Risiko werden bereits bei Diagnosestellung der akuten GvHD einer intensiveren immunsuppressiven Therapie unterzogen, um die Prognose dieser Patienten zu verbessern. ←





Neue Entwicklungen in der Pathologie

VON HISTOPATHOLOGIE ZUR COMPUTATIONAL PATHOLOGY

Die Pathologie erfüllt eine zentrale Funktion in der personalisierten Onkologie mit der Ausrichtung von Therapien nach den molekularen Aberrationen von Tumorzellen, und erfährt eine noch stärkere Integration in die Klinik.

Von der klassischen Histopathologie zur molekularen Diagnostik

Wenn auch heute noch die histo- und zytomorphologische Diagnostik mittels Lichtmikroskopie im Zentrum der pathologischen Diagnostik steht, so rückt ihre Stellung immer weiter an den Beginn einer Reihe von Methoden und Untersuchungen. Diese Entwicklung wurde in den letzten zehn Jahren, einerseits durch neue Technologien, andererseits durch die immer weiter fortschreitende Entwicklung neuer zielgerichteter Therapien, getrieben. Sie waren geprägt von einer Expansion der molekularen Diagnostik und einer Integration von Histo- und Zytomorphologie mit

Genetik und betreffen nicht nur den zunehmenden Einsatz immunhistochemischer Marker in der prädiktiven Diagnostik, sondern auch und vor allem die Anwendung der Molekularpathologie. Diese ist heute die Grundlage einer zielgerichteten Tumorthherapie im Sinne der Präzisionsmedizin. Damit kann gesagt werden, „Ohne Präzisionspathologie keine Präzisionsmedizin“.

Molekulargenetische Untersuchungen sind insbesondere in der Tumorphologie essentiell und erfolgen heute bereits früh im diagnostischen Prozess, wie in der Biopsiediagnostik, der Zytologie, aber auch durch Untersuchungen molekularer Marker aus dem Blut, der Liquid Biopsy. →

→ Sie dienen der Erstellung einer Diagnose und Klassifikation nach WHO Kriterien, sowie der Identifikation von Zielmolekülen für die Therapie, der Aufdeckung von Resistenzmechanismen und der Ermittlung von Prognosefaktoren. Die Pathologie erfüllt damit eine zentrale Funktion in der personalisierten Onkologie mit der Ausrichtung von Therapien nach den molekularen Aberrationen von Tumorzellen.

Die Pathologie erfuhr in den letzten Jahrzehnten eine noch stärkere Integration in die Klinik. Dies äußert sich unter anderem durch die Einbeziehung der Pathologie in die interdisziplinären Tumorboards, wo sie entsprechend der „Rahmengesäftsordnung für Tumorboards“ des Österreichischen Strukturplan Gesundheit (ÖSG) in onkologischen Referenzzentren (ONKZ) und onkologischen Schwerpunkten (ONKS) neben dem zuständigen Sonderfach Innerer Medizin/Hämatologie/Onkologie, Strahlentherapie-Radiologie und Radiologie obligat und gleichberechtigt zu den Kerndisziplinen gehört. Dabei ist die Entstehung der „Molekularen Tumorboards“ bezeichnend für die ausgerufene Ära der „Präzisionsmedizin“, für die die Biomarkerbestimmung von zentraler Bedeutung ist. Die Expansion der molekularen Pathologie betrifft bisher vorwiegend die Tumorpathologie, in geringerem Ausmaß aber auch die mikrobiologische Diagnostik. Die vermehrte Integration molekularpathologischer Analysen in die Pathologie förderte in Österreich die Änderung der Bezeichnung des Faches in „Klinische Pathologie und Molekularpathologie“.

Die diagnostische Molekulare Pathologie wurde durch die Erkenntnisse der Krebsforschung möglich und mit den damit eng verflochtenen technischen Entwicklungen. Hierbei ist das „next generation sequencing“ (NGS), welches ab circa 2010 schrittweise in diagnostische Labore aufgenommen wurde, von zentraler Bedeutung. Mit NGS Geräten können hunderte Millionen von DNA Fragmenten gleichzeitig sequenziert werden. In den molekularpathologischen Laboren werden meist sogenannte Genpanele verwendet, welche wenige bis über 500 Gene umfassen und je nach Design und Größe den Nachweis von Punktmutationen, Insertionen und Deletionen, Genkopienveränderungen und Gentranslokationen, sowie auch eine Bestimmung von Tumormutationslast und Mikrosatelliteninstabilität ermöglichen. Eine Exom-Sequenzierung, die Analyse aller für Proteine kodierenden Sequenzen des Genoms, wird in der Routinediagnostik von Tumorgewebe derzeit noch kaum verwendet. Ein Grund dafür ist die derzeit fehlende klinische Indikation. Das Gleiche gilt für eine Gesamtgenomse-

quenzierung, wobei hierbei neben den hohen Kosten auch technische Herausforderungen mit formalinfixiertem Gewebe hinzukommen.

Bei den soliden Tumoren ist das Adenokarzinom der Lunge ein Paradebeispiel für den Erfolg zielgerichteter Therapien. Derzeit sind bei circa 40 Prozent der Adenokarzinome genetische Aberrationen vorhanden, welche mit zugelassenen zielgerichteten Medikamenten therapierbar sind. Diese Zahl berücksichtigt nicht die Immun-Checkpoint-Inhibitoren, welche eine weitere Revolution in der Therapie von malignen Neoplasien, inklusive des Lungenkarzinoms, darstellen.

Eine Blutabnahme zur Diagnostik solider Tumoren?

Die Analyse von Tumorgewebe wird zunehmend durch den Einsatz der sogenannten „Liquid Biopsy“ ergänzt. Dabei werden genetische Veränderungen in frei (nicht zellgebunden) in Körperflüssigkeiten, insbesondere Blutplasma, zirkulierender DNA (cfDNA) nachgewiesen. Die cfDNA wird von absterbenden Zellen freigesetzt. Im Plasma sind unter physiologischen Bedingungen pro Milliliter nur 1ng bis 10ng cfDNA vorhanden. Bei Tumorerkrankungen kann, in Abhängigkeit von der Tumorlast und Tumorentität, die Menge von cfDNA im Blut erhöht sein. Die potentiellen Anwendungen der Liquid Biopsy sind die Detektion von Therapietargets, die Identifikation von Resistenzmechanismen, der Nachweis einer minimalen Resterkrankung und das Monitoring der Tumorlast. Die vom Tumor freigesetzte DNA (ctDNA) macht meist nur unter einem Prozent der cfDNA aus. Es sind daher für eine Analyse hochsensitive Methoden wie eine „digital droplet“ PCR oder für die Liquid biopsy modifizierte, besonders sensitive, NGS Methoden essentiell.

Obwohl der Liquid Biopsy ein hohes Entwicklungspotential zugeschrieben wird, hat sie auf Grund der noch bestehenden technischen Limitationen bisher wenig in den klinischen Alltag Einzug genommen. Eine erste FDA und EMA akzeptierte Anwendung war die EGFR Mutationsbestimmung in der Primärdiagnose bei zu wenig Gewebe, und in der Resistenzsituation zur Bestimmung der EGFR T790M Mutation vor Therapie mit Tyrosinkinaseinhibitoren der 3. Generation beim Lungenkarzinom. Weitere rezent vermehrt nachgefragte Liquid Biopsy Analysen betreffen PIK3CA und ESR1 Mutationsanalysen beim metastasierten Mammakarzinom.

Die potentiellen Anwendungen der Liquid Biopsy sind die Detektion von Therapietargets, die Identifikation von Resistenzmechanismen, der Nachweis einer minimalen Resterkrankung und das Monitoring der Tumorlast.

Ein wesentlicher Grund für den noch fehlenden breiten Einzug der Liquid Biopsy in die Klinik ist trotz der hohen Zahl publizierter Liquid Biopsy Beobachtungsstudien der Mangel an interventionellen Studien, welche die Therapie nach dem Ergebnis der Liquid Biopsy ausrichten. Eine Ausnahme ist zum Beispiel die rezent publizierte und viel beachtete interventionelle Studie von Tie J. et al. welche zeigt, dass beim Stadium II Kolonkarzinom eine ctDNA-basierte Therapiewahl den Anteil der chemotherapierten Patienten im Vergleich zur konventionell nach klinisch-pathologischen Parametern stratifizierte Kontrollgruppe von 28 Prozent auf 15 Prozent reduziert, ohne dadurch ein schlechteres Ergebnis in Bezug auf das rezidivfreie Überleben zu erzielen. ctDNA negative Patienten hatten ein niedriges Rezidivrisiko. Das 3 Jahres rezidivfreie Überleben betrug 92,5 Prozent.

Zusätzlich zu positiven Ergebnissen interventioneller Studien benötigt die Verwendung der Liquid Biopsy eine Verbesserung der Validierung und Standardisierung von Assays. Ferner sind Kosten-Nutzen Abwägungen essentiell. Das NGS entwickelt sich auch bei der Liquid Biopsy zur Methode der Wahl. Die Sequenzierkosten sind bei der Liquid Biopsy im Vergleich zum Gewebe jedoch wegen der für eine gute Sensitivität notwendigen höheren „coverage“ deutlich größer.

Derzeit ist ein vermehrter Einsatz der Liquid Biopsy mit größeren Genpanelsequenzierungen vor allem bei Mangel an Gewebe, insbesondere bei kleinen oder insuffizienten Biopsien, und bei Resistenz auf zielgerichtete Therapien zur Identifikation von potentiell therapierbaren Resistenzmechanismen zu erwarten.

Vom Mikroskop zum Computer

Eine weitere technische Entwicklung, die vor allen Pandemie-bedingt, aber auch durch einen immanent bestehenden Ärzt:innenmangel im Fach Pathologie eine rasche und vermehrte Umsetzung erfahren hat, ist der Einsatz der Digitalpathologie bzw. Telepathologie. Ein Grund, warum diese bisher nur wenig verwendet wurde, liegt vor allem daran, dass vor der Erstellung des digitalen Bildes – im Gegensatz zur digitalen Aufnahme, wie in der Radiologie oder Fotografie - nach wie vor eine komplette zytologische oder histopathologische Verarbeitung eines Abstrichs, einer Biopsie oder eines Operationspräparates durchgeführt werden muss, an deren Ende die Anfertigung eines histologischen Schnittpräparats steht. Im Unterschied zur konventionellen Diagnostik wird der histologische Schnitt nicht in einem Mikroskop begutachtet, sondern in einem weiteren Arbeitsschritt digitalisiert, und erst dann das digitale Bild betrachtet und befundet. Obwohl im Nachfeld der histopathologischen und immunhistochemischen Untersuchungen, erlaubt die Telepathologie eine rasche und flexible ortsungebundene Diagnostik und wird heute bereits vielfach sowohl im Spitalsbereich, wie auch im niedergelassenen Bereich eingesetzt.

Es bestehen jedoch nach wie vor große Herausforderungen, die es in Zukunft zu lösen gilt, wie die Qualitätskontrolle der erzeugten Schnittbilder, als auch die der notwendigen Speicherkapazitäten. Besonders der letztere Punkt ist erwähnenswert, da das hochqualitative Einscannen von histologischen Schnitten arbeits- und zeitaufwändig ist, und daher personalintensiv. Bei hoher Auflösung, um zum Beispiel Details auf subzellulären Level erkennen zu können, bedarf es oft Bilder einer Größe von über 1 GB. Diese Datenmengen langfristig zu speichern, erfordert einerseits Kompression mit Verlust der Details oder aber Löschung von Daten, was ultimativ nicht wünschenswert ist. Auch ist die Qualität der Schnitte bzw. der erzeugten Bilder eine wesentliche Voraussetzung für den Einsatz von künstlicher Intelligenz, dem „Machine learning“, zur Entwicklung von Algorithmen, die, z.B. durch automatisierte Erkennung bestimmter Strukturen oder Muster, die Tätigkeit der diagnostischen Pathologie unterstützen können. Nur eine hohe Qualität der digitalisierten Schnittbilder erlaubt auch eine hohe Qualität der „Computational Pathology“. Um hier Maßstäbe zu setzen, wurde Bigpicture (bigpicture.eu), ein Pan-Europäisches Netzwerk unter Beteiligung der Medizinischen Universitäten in Wien und Graz gegründet. Das Netzwerk wird gefördert durch die Innovative Health Initiative der EU im Rahmen des Calls 2018 „Central repository of digital pathology slides to support the development of artificial intelligence tools“. Ziel des Projekts ist die Entwicklung eines Archivs von 3 Millionen digitalen Schnittbildern, die höchsten Qualitätsstandards entsprechend, Datenschutz-konform und nachhaltig für Entwicklungen der Computational Pathology zur Verfügung stehen.

Zusammenfassend kann also gesagt werden, dass die technologischen Entwicklungen in der klinischen Pathologie und Molekularpathologie in den letzten Jahren rasant die Diagnostik und Präzisionsmedizin vorangetrieben haben. Trotz der enorm spannenden Aspekte des Fachs wird das Berufsbild der Pathologen in der Öffentlichkeit jedoch diskrepant zur tatsächlichen klinischen Aufgabe wahrgenommen und ist vielfach immer noch mit einem „Leichen-geruch“ behaftet. Eine Änderung dieser Sichtweise kann jedoch nur durch die Vermittlung der vielfältigen und interessanten Aspekte und Entwicklungen, wie die Molekularpathologie oder digitale Pathologie und Computational Pathology, im Austausch mit Kollegen und Kolleginnen, der breiten Öffentlichkeit sowie den Studierende der Medizin, erfolgen. <

Literatur bei den Verfassern

Univ. Prof. Dr. Renate Kain, Assoc. Prof. Dr. Leonhard Müllauer, PhD

Klinisches Institut für Pathologie, Medizinische Universität Wien

ESMO-Kongress 2022

HIGHLIGHTS

Expertinnen und Experten berichten über die Highlights des diesjährigen ESMO-Kongresses.

Sotorasib beim vorbehandelten Lungenkarzinom

Besonders interessant war am heurigen ESMO auch die Präsentation der randomisierten Phase III Studie CodeBreaK 200, welche zielgerichtete Therapie mit dem Kinaseinhibitor Sotorasib mit Docetaxel Chemotherapie beim vorbehandelten Lungenkarzinom mit KRAS-G12C Mutation untersuchte. Die Studie erreichte ihren primären Endpunkt mit einem signifikant längeren progressionsfreien Intervall im Sotorasib-Arm (Hazard Ratio 0.66). Die Rate an Patienten ohne Progression nach einem Jahr war 24.8 Prozent mit Sotorasib und 10.1 Prozent mit Docetaxel, während sich kein Unterschied im Gesamtüberleben zeigte. Es fand sich zudem bessere Verträglichkeit von Sotorasib gegenüber Chemotherapie. Diese Ergebnisse bestätigen und erweitern Befunde aus früheren Studien und unterstützen den Einsatz von Sotorasib in der klinischen Praxis.

Univ. Prof. Dr. Matthias Preusser
Klinische Abteilung für Onkologie, Medizinische Universität Wien

Potentieller Paradigmenwechsel beim Dickdarmkrebs

Aufregende Daten einer neoadjuvanten dualen Immuntherapie für Patienten mit lokal

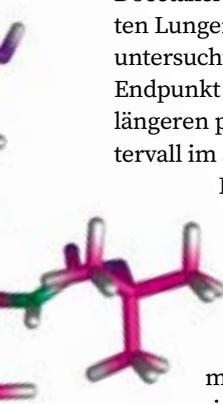
fortgeschrittenem Mismatch-Reparatur-Defizienten (dMMR) Dickdarmkrebs zeigte die NICHE-2 Studie. In dieser klinischen Studie erhielten Patienten mit nicht-metastasiertem aber lokal fortgeschrittenem Kolonkarzinom und einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) eine duale Immuntherapie, bestehend aus einer Gabe Ipilimumab in einer Dosis von 1 mg/kg und zwei Dosen Nivolumab zu je 3 mg/kg. Insgesamt war eine Behandlungsdauer von sechs Wochen vom Einschluss in die Studie, Verabreichung dieser Therapie bis zur Operation vorgesehen.

Ein neoadjuvanter Therapieansatz mit klassischer Chemotherapie wurde schon zuvor bei lokal fortgeschrittenen Darmkrebspatienten (T3-T4, N+) im sogenannten FOX-TROT Trail untersucht.

Dabei konnten mit einer klassischen neoadjuvanten Chemotherapie bei ca. vier Prozent der Behandelten eine komplette pathologische Remission (pCR) erreicht werden.

Die Intent-to-treat-Population der NICHE-2 Studie bestand aus 112 Patienten. Das mediane Durchschnittsalter lag bei 60 Jahren. Mit dieser nur kurzen Therapie gelang es, 98 Prozent der Patienten innerhalb des geplanten Zeitfensters zu operieren, womit der Endpunkt einer sicheren Durchführbarkeit dieser Therapie bestätigt werden konnte. Alle Patienten hatten eine R0

Neue Daten unterstützen die Hypothese, dass durch die Exposition mit Luftverschmutzung das Tumorstadium in bestimmten Fällen deutlich beschleunigt wird.



Resektion. Bei 95 Prozent wurde ein „major“ pathologischer Response im OP Präparat gefunden. Bei 67 Prozent der Patienten gelang sogar eine komplette pathologische Remission. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 13 Monaten trat bis dato bei keinem der Patienten ein Krankheitsrückfall auf.

Diese ersten Ergebnisse deuten darauf hin, dass die neoadjuvante Immuntherapie das Potenzial hat, zur Standardtherapie zu werden, und die weitere Erforschung organschonender Ansätze ermöglicht. Wenn sich dieses sensationelle Resultat bei einem größeren Kollektiv bestätigen lässt, hätten wir einen Paradigmenwechsel in der Behandlung für diese Patienten.

Prim. Doz. Dr. Hannes Kaufmann
Vorstand der 3. Med. Abteilung – Zentrum
für Onkologie und Hämatologie, Klinik
Favoriten und Klinik Landstraße

Luftverschmutzung & Tumorwachstum

ESMO 2022 hat neuerlich gezeigt, dass immunologische Mechanismen zur Tumorenstehung beitragen können. In einer großen Untersuchung in nicht-rauchenden Patienten zeigte die Gruppe von Charles Swanton einen molekularen Zusammenhang zwischen Luftverschmutzung und Lungenkarzinomen.

Patienten mit EGFR-Mutation zeigten vermehrt Makrophagen und erhöhte Konzentrationen des hochinflammatorischen Zytokins Interleukin-1 beta im Tumorgewebe. Besonders interessant ist der Befund, dass im gesunden Lungengewebe von 247 Personen bereits pathogene Mutationen in EGFR (15 Prozent) als auch in KRAS (53 Prozent) gefunden werden konnten. Die Daten unterstützen die Hypothese, dass durch die Exposition mit Luftverschmutzung das Tumorwachstum in diesen Fällen deutlich akzeleriert wird.

Trotz dieser Daten zur pathogenen Rolle von Interleukin 1-beta im NSCLC, zeigen die Daten der unabhängig durchgeführten CANOPY-A Studie sowie der CANOPY-1 Studie, dass eine Therapie mit einem Interleukin 1-beta blockierenden Antikörper (Canakinumab) in Patienten mit NSCLC

sowohl im adjuvanten Setting als auch im metastasierten ErstlinienseSetting keinen Vorteil gebracht haben. Die Daten unterstreichen, dass der Nachweis einer pathogenen Mutation im Gewebe per se noch keine onkogene Wirkung haben muss, sondern dass zusätzliche immunologische oder gewebsspezifische Faktoren zur malignen Entartung beitragen.

Univ. Prof. Dr. Philipp Jost

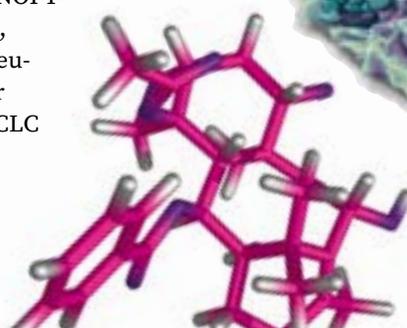
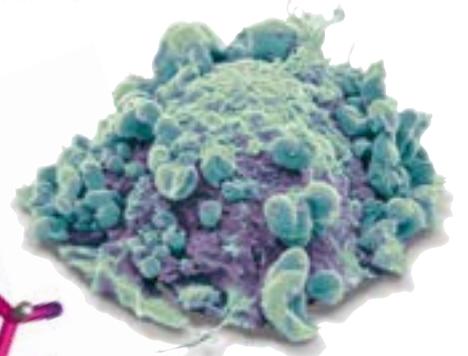
Klinische Abteilung für Onkologie, Medizinische
Universität Graz

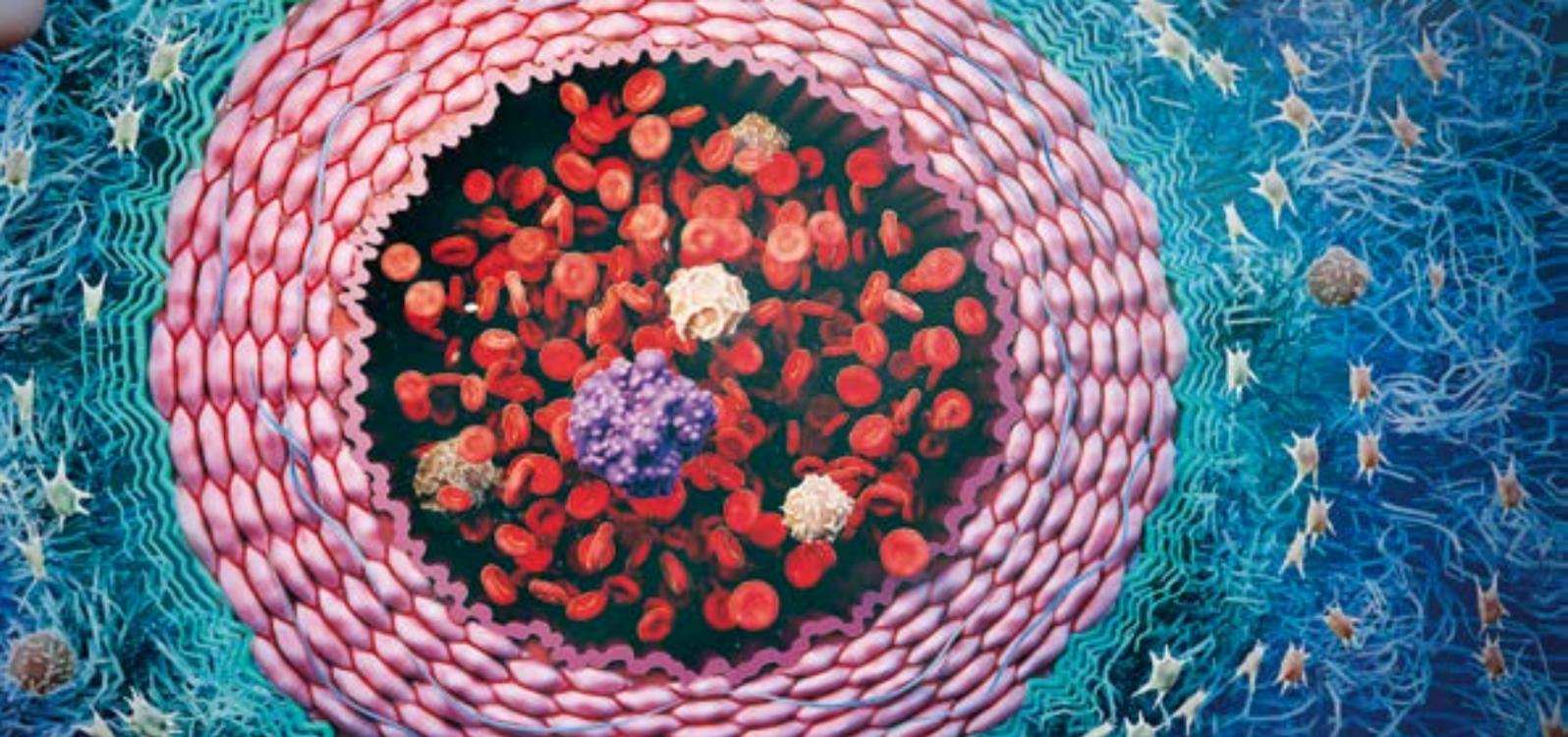
Kombinationstherapie beim Glioblastom

Im Bereich der Neuro-Onkologie wurden in diesem Jahr am ESMO leider keine Studien mit unmittelbarem Einfluss auf die Therapie von Patienten vorgestellt. Dennoch gibt es einige frühe Studien mit interessanten Ergebnissen, deren Follow-up in den nächsten Jahren mit viel Spannung erwartet werden darf. Hierzu zählt vor allem die Phase I/II Studie zur Kombination des PD-1 Inhibitor Retifanlimab mit dem IDO1 Inhibitor Epcadostat bei Patienten mit rezidiviertem Glioblastom. Leider - wie auch in einigen anderen Entitäten - hat die PD-1 gerichtete Therapie bisher bei Glioblastom Patienten zu keinem klinisch relevanten Erfolg geführt. Die Kombination mehrerer immunmodulatorischer Substanzen ist daher ein wichtiger Ansatz. In den primären Ergebnissen zeigte sich die Kombination von Retifanlimab und Bevacizumab mit Bestrahlung sicher, mit klinisch viel versprechendem Ansprechen. Der Kombinationsarm mit den IDO1 Inhibitor Epcadostat wird nun mit Spannung erwartet.

Assoc. Prof. Priv. Doz. Dr. Anna Berghoff

Klinische Abteilung für Onkologie, Medizinische
Universität Wien





Jahrestagung Hämatologie-Onkologie

HIGHLIGHTS

Die Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Medizinische Onkologie fand vom 7.-10. Oktober 2022 in Wien statt.

Vom 7. bis 10. Oktober versammelten sich zum ersten Mal seit drei Jahren rund 4.500 Teilnehmerinnen und Teilnehmer zum größten onkologischen Kongress im deutschsprachigen Raum, welcher dieses Jahr unter Kongresspräsidentenschaft des Verfassers dieses Berichtes in Wien stattfand. Das umfangreiche Wissenschafts- und Fortbildungsprogramm hatte über 1.000 hochkarätig besetzte Vorträge zu den aktuellsten Fragestellungen der Hämatologie und Medizinischen Onkologie sowie rund 650 Abstracts zu bieten. Zwölf Prozent der Speaker kamen aus dem nicht-deutschsprachigen Ausland und unterstrichen den verstärkten internationalen Fokus. Eröffnet wurde das Meeting mit einer Video-Botschaft des österreichischen Bundespräsidenten Alexander Van der Bellen, welcher ganz im Sinne der aktuellen Entwicklungen im Fachgebiet feststellte: „Jeder Fortschritt – und so auch der medizinische – basiert immer auf neuen Ideen. Aus diesen Ideen entstehen Innovationen, und diese Innovationen tragen maßgeblich zu einer modernen Versorgung von

Patientinnen und Patienten bei.“ Das Programm bot ausführliche Auseinandersetzung in der gesamten Tiefe und Breite der Hämatologie und Onkologie mit wissenschaftlichen Sitzungen zu vielen Aspekten der Biologie, Diagnostik und Therapie von Tumorerkrankungen, aber auch gesellschaftspolitisch relevante Diskussionen zu Themen der Kostenentwicklung, Diversität, Umgang mit Flüchtenden und Migrant*innen, und assistierten Suizid in der Onkologie. Neben einem Pflegetag fand sich auch ein spezielles Programm für Nachwuchsförderung und Studierende. Insgesamt war die Jahrestagung 2022 ein großer Erfolg und wurde von zahlreichen Kolleginnen und Kollegen im In- und Ausland und insbesondere auch der Österreichischen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (ÖGHO) mit viel Einsatz unterstützt.

Univ. Prof. Dr. Matthias Preusser
Klinische Abteilung für Onkologie, Medizinische Universität Wien

Wissenschaftliche Highlights

Hervorzuheben sind die exzellenten Keynote-Speakers, die das ohnehin dichte Programm noch mit internationalem Flair ergänzten. So hielt der ESMO „President Elect“ Andrés Cervantes einen inspirierenden Vortrag mit dem Titel „The role of personalized precision medicine in the future of hematology and oncology“, in der er einen weiten Bogen zog von der Organ- und Histologie-abhängigen Onkologie, wie sie bis vor kurzem unser Standard war, hinzu zur nunmehr omnipräsenten Präzisionsmedizin mit allen damit einhergehenden Entwicklungen. Dass dieser Fortschritt aber auch Herausforderung bedeutet, untermalte Cervantes am Beispiel der Notwendigkeit neuer Studiendesigns für personalisierte Konzepte wie Basket und Umbrella-Trials. Auch diagnostische und therapeutische Herausforderungen wurden von Cervantes thematisiert: wie entwickeln wir für jedes Target ein Medikament (am Beispiel der „hard to treat“ KRAS-Mutationen), wie gehen wir mit Resistenzmechanismen bei zielgerichteten Therapien um und wie können wir die personalisierte Medizin auf dem derzeit ohnehin bereits hohen Niveau noch weiterentwickeln.

An eingereichten Abstracts fanden sich sowohl hochrangige, bereits auf anderen Meetings gezeigte, Arbeiten mit deutscher/schweizerischer/österreichischer Beteiligung als auch interessante Zentrums-spezifische Analysen. So zeigte Assoc.-Prof. Rupert Bartsch eine post-hoc Analyse zu unterschiedlichen Response-Kriterien bei der TUXEDO-1 Studie, die erfolgreich die intrakranielle Aktivität von Trastuzumab-Deruxtecan beim HER2-positiven Mammakarzinom untersuchte. In der jetzt gezeigten Auswertung, verglichen Rupert Bartsch und Team die im Rahmen der Studie angewandten RANO-BM Response Kriterien mit der RECIST Klassifikation und modernen volumetrischen Assess-

ments. Es konnte gezeigt werden, dass die Miteinbeziehung volumetrischer Messungen eine noch feinere Bewertung der Responderaten erlaubt und eine Kombination mit den RANO-BM Kriterien eine gute Basis für künftige Studienplanungen darstellen könnte.

Weiters möchte ich auf Ergebnisse der ATLEP-Studie hinweisen, die rezent am ESMO 2022 und nun auch in Wien von Prof. Christine Dierks gezeigt wurde. In dieser Phase II Studie konnte erstmals seit langem ein erfolgsversprechendes Konzept für das äußerst aggressiv verlaufende anaplastische Schilddrüsenkarzinom (ATC) entwickelt werden. Unter Pembrolizumab plus Lenvatinib wurde in einer Kohorte von 27 ATC Patienten eine Gesamtansprechrate von 51,9 Prozent und ein medianes PFS von 10 Monaten erreicht werden. Das Overall Survival von 11 Monaten wiederum zeigt jedoch leider, dass auch bei diesem Konzept bei Eintreten einer Progression nur wenige Optionen vorhanden sind.

Abschließend gab es auch exzellente Educationals, wobei ich den Vortrag von Priv.-Doz. Wilfried Eberhardt hervorheben möchte, der sich um die Leitlinien-gerechte Therapie des frühen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms drehte: hier ist es beeindruckend zu sehen, dass die Immuntherapie und die zielgerichtete Therapie immer mehr Bedeutung auch bei frühen Stadien erreichen. So gibt es in der adjuvanten Situation nun die Zulassungen für Atezolizumab (PD-L1 50%+) und Osimertinib (EGFR mutiert) und mit der Checkmate 816 Studie auch vielversprechende Daten zum neoadjuvanten Einsatz von Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie.

*Ap.Prof. PD. DDr. Barbara Kiesewetter-Wiederkehr
Klinische Abteilung für Onkologie, Medizinische Universität Wien*

So fühlt sich das Leben für ein Schmetterlingskind an.

Denn Schmetterlingskinder leben mit einer unheilbaren, schmerzvollen Hauterkrankung, von der auch Augen, Mund und Schleimhäute betroffen sind. Bitte spenden Sie unter schmetterlingskinder.at

G. K. MULLER-LOWE


Hilfe für die Schmetterlingskinder.





Onkologische Radiologie

NEUE ENTWICKLUNGEN

Neue Verfahren wie SIRT, TACE oder HIFU, die Rolle von Artificial Intelligence und die enge Zusammenarbeit mit Radiologen im Tumorboard unterstreichen: Die Radiologie befindet sich im Wandel.

Die Radiologie wird seit mehr als 100 Jahren in der klinischen Medizin eingesetzt. Das Berufsbild der Radiologie entwickelte sich in den letzten Jahren immer mehr von der Befunderstellung hin zu einer zentralen Drehscheibe der Informationsvermittlung und Entscheidungsfindung in Behandlungsprozessen. Es ist daher die logische Konsequenz, dass Radiologen immer mehr in die Therapie und das Therapie-Monitoring mittels Bildgebung von onkologischen Patienten miteinbezogen werden.

Interventionelle radiologische Verfahren in der Onkologie

In den letzten Jahren kam es zu einer rasanten Entwicklung von radiologischen Verfahren in der Behandlung von onkologischen Erkrankungen.

Transarterielle Tumorembolisationen

Transarterielle Tumorembolisationen wie die transarterielle Chemoembolisation (TACE) und die selektive interne Radiotherapie (SIRT) haben sich als Therapieoptionen bei primären und sekundären Lebertumoren etabliert und werden in onkologischen Zentren bereits routinemäßig durchgeführt.

Bei der TACE werden die tumorversorgenden arteriellen Gefäßäste vom interventionellen Radiologen meist über die Leistenarterie superselektiv sondiert und anschließend unter Durchleuchtung mittels Chemotherapeutikum embolisiert. Dabei kommen Superselektivkatheter (auch als Mikrokatheter bezeichnet) mit einem Durchmesser von 1,8-2,7 French zum Einsatz. Der Vorteil dieser Mikrokatheter liegt darin, dass die Gefahr einer Mitembolisation von anderen Organen deutlich reduziert bzw ausgeschlossen ist.

Bezüglich der Wahl der Embolisate und des Chemotherapeutikums gibt es noch keine allgemein akzeptierten Standards. Ein übliches Verfahren verwendet folgende Substanzen: Zunächst wird eine Emulsion von Lipiodol, einer öligen röntgendichten Flüssigkeit, injiziert. Damit werden die zuführenden Blutgefäße durch feine Öltröpfchen zeitweise verschlossen und so die Wirkung des Chemotherapeutikums in der Leber verlängert. Optional kann eine Embolisation mittels kleiner kugelförmiger, genau kalibrierter (40-500 Mikrometer) Gelatine- oder Plastikpartikel, die zu einer weiteren Flussverlangsamung im Tumorbett führen, angewendet werden. Man geht davon aus, dass Hypoxie im Tumor die Wirkung des anschließend injizierten Chemotherapeutikums verbessert. Als Chemotherapeutika kommen Doxorubicin, Carboplatin, Mitomycin C und andere zum Einsatz.

Die TACE-Behandlung sollte je nach Therapieerfolg mehrfach wiederholt werden. Hier werden je nach Zentrum unterschiedliche Regime angewendet, in der Regel zwei bis vier Behandlungen, die nach vier bis acht Wochen wiederholt werden.

Die TACE führt in den meisten Fällen nicht zu einer Heilung, ist also eine palliative Behandlungsmethode. Metaanalysen haben aber eine deutliche Verbesserung der 2-Jahres-Überlebensrate nach TACE im Vergleich zu nicht behandelten Patienten (sogenannte Best Supportive Care) gezeigt. TACE kann auch als „Bridging“-Methode für Patienten auf der Lebertransplantationsliste eingesetzt werden.

SIRT ist eine interdisziplinäre Therapie insbesondere für die Behandlung des inoperablen hepatocellulären und cholangiocellulären Karzinoms und von Lebermetastasen. Für die Behandlung werden mehrere Millionen winziger, mit dem Betastrahler Yttrium-90 versehene Kügelchen direkt in die Tumoren eingebracht. Dazu wird von interventionellen Radiologen über die Leistenarterie ein Katheter in die Leberarterie eingeführt. Von dort strömen die Sphären mit dem Blut direkt in den Tumor und bleiben in den sich fein verästelnden Gefäßen stecken. Die Wirkung erfolgt auf zwei Arten: Sie zerstören den Tumor

von innen mit Strahlung, die aber nur eine sehr geringe Reichweite von bis zu 11 mm hat, so dass das übrige Lebergewebe geschont wird. Gleichzeitig blockieren die Kügelchen die Blutzufuhr zum Tumor und „hungern“ ihn dadurch aus.

Das Verfahren nutzt den Umstand aus, dass Lebertumoren in der Regel überwiegend von arteriellen Blutgefäßen versorgt werden, während gesundes Lebergewebe im Gegensatz dazu sein Blut zu 80 Prozent aus Ästen der Pfortader erhält. Die Mikrosphären mit ca. 30 µm Durchmesser bleiben deshalb überwiegend an den Kapillargefäßen des Tumors hängen und bestrahlen ihn mit ca. 200 Gy Dosis, während die übrige Leber nur mit ca. 15 Gy belastet wird. Immer häufiger wird dieses Verfahren auch angewandt, um anstatt einer Leberteilresektion oder perkutanen Thermoablation die Ablation ganzer Lebersegmente inklusive den dort vorhandenen Tumoren zu erzielen. Die Halbwertszeit von Yttrium-90 beträgt 64 Stunden, 94 Prozent der Strahlendosis ist nach elf Tagen abgegeben.

Supportive Katheterverfahren

Als kurative Therapieoption bei primären und sekundären Lebertumoren besteht die chirurgische Leberteilresektion. Um bei einer ausgedehnten Leberteilresektion, z.B. einer erweiterten Hemihepatektomie rechts, noch ausreichend funktionelles Lebergewebe („future liver remnant“, FLR) zur Verfügung zu haben, besteht die Möglichkeit einer Vergrößerung dieser Segmente (in diesem Fall Segmente 1 bis 3) durch eine kontralaterale Pfortaderembolisation. Hierbei wird perkutan ein Zugang zur Pfortader hergestellt und dann mit Kathetern die Pfortaderäste im zu resezierenden Anteil der Leber embolisiert. Dadurch kommt es zur Hypertrophie des FLR, somit kann ein postoperatives Leberversagen vermieden werden. Um eine noch deutlichere Hypertrophie zu bewirken, können auch die betreffenden Lebervenen embolisiert werden. Patienten, die sonst keine kurative chirurgische Option mehr hätten, können so eine ausgedehnte Leberresektion überleben.

Perkutane Thermoablationen

Bei der perkutanen Thermoablation handelt es sich um einen minimal invasiven Eingriff, um einen Tumor im Körper ohne aufwendige chirurgische Operation zu behandeln. Es stehen verschiedene technische Verfahren zur Verfügung, denen gemeinsam ist, dass die Tumorzellen entweder durch Hitze oder Kälte zerstört werden: Die Radiofrequenzablation (RFA) verwendet hochfrequenten elektrischen Strom zur Erhitzung des Tumorgewebes, die Mikrowellenablation (MWA) hochfrequente Radiowellen. Dagegen nutzt die „Kryoablation“ das Erfrieren des Gewebes, um das Zielgewebe zu zerstören. Diese Verfahren haben als kurative Therapieoptionen bei primären und →

→ sekundären Lebertumoren Einzug gehalten und werden darüber hinaus erfolgreich auch bei Nieren- und Lungentumoren eingesetzt.

Bei allen drei erwähnten Ablationsverfahren werden spezielle Punktionsnadeln durch die Haut unter Bildgebungssicht in den Tumor eingeführt. Sobald der Tumor erreicht ist, wird die Punktionsnadel an ein externes Gerät angeschlossen, mit dem Radiologen die eigentliche Ablation durchführen. Weil der Prozess der Tumorablation schmerzhaft ist, wird der Eingriff mit Anästhesiebegleitung in einer Kurznarkose durchgeführt. Die Behandlung dauert inklusive Narkose etwa eine Stunde. Wenn mehrere Läsionen behandelt werden, kann die Eingriffszeit mehrere Stunden betragen.

Die Thermoablation ist eine schonendere Alternative zur klassischen Operation und zeichnet sich durch eine kaum vorhandene Wundfläche und niedrigere Komplikationsrate aus. Die durchschnittliche Aufenthaltsdauer beträgt drei Tage, meistens deutlich kürzer im Vergleich zur Operation. Auch die Belastbarkeit der Patienten ist meist früher wieder hergestellt.

Nachteile sind, dass die chirurgische Inspektion der Tumorumgebung wegfällt und kein Resektionsrand beurteilt werden kann. Studien haben aber gezeigt, dass bei kleinen Tumoren die Erfolgsraten gleich gut sind. Mit der Thermoablation kann nur eine bestimmte Anzahl von Tumoren behandelt werden und auch die Tumorgöße ist limitiert. Das behandelte und dadurch abgestorbene Tumorgewebe verbleibt im Körper und wird in den folgenden Wochen langsam abgebaut. Zur Vermeidung einer Entzündung werden prophylaktisch Antibiotika verabreicht. Behandlungsbedürftige Komplikationen sind im Vergleich zur klassischen Operation seltener.#

Hochintensiver fokussierter Ultraschall

Mit hochintensivem fokussiertem Ultraschall (HIFU) ist eine nicht invasive Thermoablation möglich. Bisher zugelassene Indikationen sind die Behandlung von Uterusmyomen, Lebertumoren, Prostatakarzinomen, Knochentumoren und Weichteilsarkomen.

Bei dieser Behandlungsmethode werden im Gegensatz zum diagnostischen Ultraschall wesentlich höhere Energien erzeugt. Dies funktioniert durch die Bündelung der Ultraschallwellen durch spezielle Wandler, die die „Strahlen“

auf ein wenige Millimeter messendes Gebiet fokussieren. Die therapeutische Wirkung des Ultraschalls wird über die entstehenden Temperaturen im Zielgebiet von bis zu 80° C vermittelt, welche Tumorzellen effektiv abtötet. Die Wirksamkeit und die Sicherheit dieses Verfahrens wurden bereits in vielen Studien nachgewiesen. Die Durchführbarkeit einer HIFU Behandlung muss für jeden Patienten individuell geklärt werden.

Als Indikationen für HIFU gelten bei Leberläsionen:

- Gesichertes inoperables HCC (hepatozelluläres Karzinom)/ gesicherte inoperable Lebermetastase(n)
- Tumor ist mittels Ultraschall darstellbar
- Tumorgöße bis zu etwa 5 cm, ggf. in Kombination mit einer zuvor durchgeführten TACE
- Maximal 4 Tumorknoten, Gesamtgröße max. 10 cm
- Primärtumor sollte behandelt sein
- Erwartete Überlebenszeit von mehr als 3 Monaten
- Guter Allgemeinzustand der Patienten
- Patienten müssen narkosetolerant sein

Die HIFU-Behandlung ist ein risikoarmes Verfahren mit insgesamt wenigen und seltenen Komplikationen. Neben lokalen Reaktionen können auch unspezifische Entzündungsreaktionen auftreten. In seltenen Fällen kann es zu Verletzungen von an das Bestrahlungsgebiet angrenzenden Hohlorganen, Gefäßen oder Gallengängen kommen. Die HIFU-Behandlung kann auch in Kombination mit der MRT als sogenannte magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery (MRgFUS) durchgeführt werden. Einsatzgebiete liegen hier vor allem in der Behandlung von Uterusmyomen.

Irreversible Elektroporation

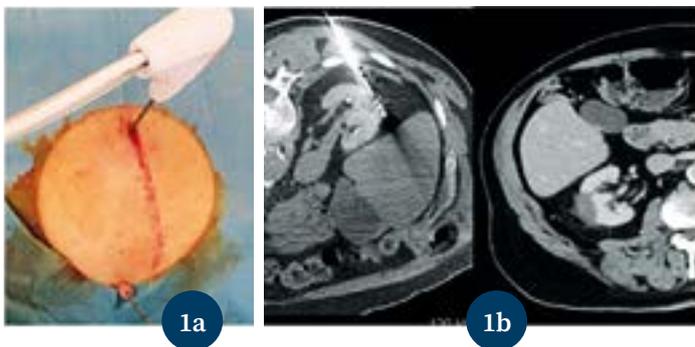
Die irreversible Elektroporation ist ein nichtthermisches von der FDA 2006 zugelassenes Ablationsverfahren, das sich insbesondere in der Therapie von fortgeschrittenen, inoperablen Pankreaskarzinomen etabliert hat. Mittels kurz-gepulster, stark elektrischer Felder kommt es zu nano-meter großen Poren in den Phospho-Dilipidschichten, welche die Zellmembran bilden. Die kurzen, starken elektrischen Felder werden dabei durch lange bildgebungsgesteuert präzise platzierte Nadeln und mit vom Computer gesteuerten Potentialdifferenzen zwischen diesen Nadeln erzeugt.

Zwei Formen der Zellschädigung können dadurch auftreten:

1. Reversible Elektroporation (RE): Bis zu einem gewissen Beschädigungsgrad durch Nano-Poren können Zellen überleben. Daher spricht man von RE. Mögliche medizinische Anwendung von RE ist z. B. die Applikation von

*Der künstlichen
Intelligenz (KI) wird das
Potential zugeschrieben,
die medizinische
Arbeitsweise in den
kommenden Dekaden
nachhaltig zu
verändern.
Radiologische
Anwendungen von
KI-Algorithmen haben
Pionierstatus.*

Abb. 1a/b: Thermoablation eines Nierentumors
© OA. Dr. L.Ponhold



lokal wirkenden Medikamenten unter Bildgebungssicht.
2. Irreversible Elektroporation: Ab einer gewissen Schädigung der Zellmembran durch Nano-Poren sind sowohl gesunde als auch krankhaft veränderte Zellen nicht mehr lebensfähig und sterben durch Apoptose. Alle anderen minimalinvasiven Ablationsverfahren rufen meist auf thermischem Weg einen nekrotischen Zelltod hervor.

Die IRE ist ein relatives neues Verfahren, welches durch seine intrinsische Gewebeselektivität in einigen Bereichen geeignet ist, in der Behandlung von inoperablen Tumoren eingesetzt zu werden, obwohl bisher randomisierte Multicenterstudien sowie Langzeiterfahrungen fehlen. Das Verfahren führt auch zu einem besseren Funktionserhalt des jeweiligen Organs und ist mit kürzeren Heilungszeiten und weniger Schmerzen verbunden. Neben dem Einsatz bei inoperablen Pankreaskarzinomen umfassen weitere Einsatzgebiete die Prostata, die Nieren und die Leber.

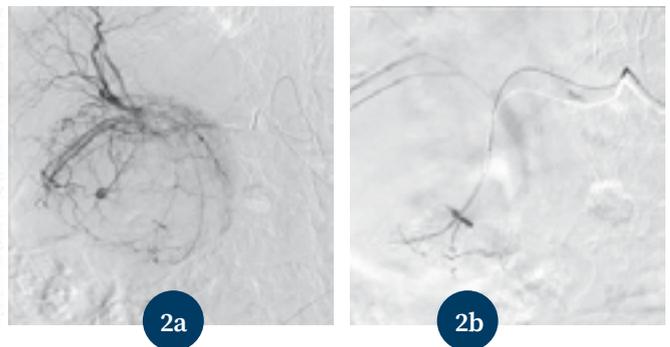
Perkutane Ethanol-Injektionstherapie

Die perkutane Ethanol-Injektionstherapie (PEI) ist ein weiteres Verfahren, welches in der Behandlung des Leberzellkarzinoms (HCC) eingesetzt wird. Dabei wird 95%iges Ethanol unter Bildgebungssicht mit einer Hohlnadel in den Tumor injiziert, wodurch es zur Zerstörung von Tumorgewebe kommt. Der Eingriff erfolgt in Sedierung und es werden 1 ml bis 200 ml Ethanol injiziert. Die PEI-Therapie wird meistens in mehreren Sitzungen durchgeführt, wobei bis zu zwölf Behandlungen erfolgen. Oftmals wird die PEI-Therapie mit anderen Methoden kombiniert (z.B. RFA, TACE). Bei der PEI-Therapie ist nicht von einer vollständigen Tumorerstörung auszugehen. Es handelt sich also um eine palliative Behandlungsmethode, die das Tumorgewebe verringern soll.

Künstliche Intelligenz in der onkologischen Radiologie

Der künstlichen Intelligenz (KI) wird das Potential zugeschrieben, die medizinische Arbeitsweise in den kommenden Dekaden nachhaltig zu verändern. Radiologische

Abb. 2a/b: TACE bei einer Patientin mit großem HCC
© OA. Dr. M. Schilling



Anwendungen von KI-Algorithmen haben Pionierstatus, wie ein Blick auf die Anzahl der FDA-zugelassenen KI-Algorithmen und Geräte in einer öffentlichen Datenbank zeigt. Etwa 20 Prozent der Anwendungen betreffen die onkologische Bildgebung.

Viele der verfügbaren kommerziellen KI-Anwendungen bedienen allgemeine radiologische Fragestellungen und dienen vornehmlich der Prozessoptimierung und Steigerung der Effizienz. Auch Detektions-Algorithmen zählen zu den klassischen KI-Anwendungen. Automatische Segmentierungslösungen liefern quantitative Bildparameter, um die Befundung und Differenzialdiagnostik zu unterstützen.

Die Radiologie nimmt mittlerweile in der Onkologie eine wesentliche Rolle in Tumorboards ein und trägt wesentlich zur Diagnostik und Beurteilung des individuellen Therapieverlaufs bei. Dezierte KI-Anwendungen unterstützen demnach bereits etablierte Kriterien und Klassifikationssysteme für die diagnostische Sicherheit (z.B. BI-RADS, PI-RADS, LI-RADS, etc), Tumorausbreitung (TNM) sowie das Tumoransprechen (RECIST, RANO, etc.). Viele der Tätigkeiten der onkologischen Radiologen können durch KI sinnvoll erweitert und beschleunigt werden.

Die Voraussetzungen für einen zuverlässigen flächendeckenden Einsatz von KI-Anwendungen sind derzeit noch nicht erfüllt. Neben ungeklärten ethischen und rechtlichen Aspekten gibt es derzeit noch keine vergleichbare Datenbasis und keine standardisierten Test- und Bewertungssysteme dieser Anwendungen. In meiner Schlussfolgerung befindet sich der klinische Einsatz von KI-Anwendungen noch in der Entwicklungsphase mit allerdings sehr hohem Potential, wie eine große Anzahl an Forschungspublikationen zeigt. ←

Literatur bei der Verfasserin

Prim. Univ. Prof. Dr. Gertraud Heinz
Klinisches Institut für medizinische Radiologie und Intervention,
Universitätsklinikum St. Pölten

Onkologische Rehabilitation

TRENDS & ENTWICKLUNGEN

Die onkologische Rehabilitation ist eine von vielen supportiven Möglichkeiten. Ziel der Rehabilitation ist es, die Aktivität und Teilhabe onkologischer Patienten am Alltags- und Arbeitsleben zu erhalten.

Seit 11 Jahren gibt es die stationäre onkologische Rehabilitation als eigene Indikation in Österreich durch den Hauptverband der Sozialversicherungen; einzig die (jetzige) BVAEB begann damit schon 2005.

Wurden bis zu diesem Zeitpunkt onkologische Patienten auf spezifische Organrehabilitationen verteilt (Neurologie, Pulmologie, Lymphologie etc.), schaffte man eine eigene Rehabilitation für diese Patientengruppe, die mit ihren Anliegen so vielfältig erscheint und mit unterschiedlichsten Bedürfnissen auftritt (muskuloskeletale Symptome, kardiovaskuläre Komplikationen, Schmerzen, Neuropathien und posturale Beschwerden, Mangelernährung, Ängste, kognitive und Konzentrationsstörungen).

Studien zeigen, dass weniger die emotionale Belastung, als vielmehr die Funktionseinschränkung im Alltag zu psychischem Distress führt. Bei gut erhaltener Alltagsfunktion und Selbständigkeit ist die psychische Belastung bis acht Mal geringer als beim Vorliegen von Einschränkungen. Aus diesen Gründen ist es das Ziel, die Funktionsfähigkeit des Menschen in seinem Umfeld zu erhalten, die Teilhabe am Alltagsleben.

In diesen Jahren sammelten die onkologischen Rehabilitationszentren vielfältige Erfahrungen und teilten die Wirksamkeit auch mit, sodass mittlerweile Evidenz für die Wirksamkeit derselben vorhanden ist. Folgende Graphik (Abb. 1) beschreibt 4198 Patienten der Reha-Klinik St. Veit/Pongau, die vor und gegen Ende des Aufenthaltes sowie nach 3 und 6 Monaten anhand des EORTC-QLQ-C30 evaluiert wurden und vergleicht die Funktionen der Patienten mit jener der Allgemeinbevölkerung.

Die Darstellung beschreibt erfreulich und sehr gut, was in einer sehr kurzen Behandlungszeit erreicht werden kann: dass die Ergebnisse auch durchaus nachhaltig erscheinen, jedoch

auch, dass nach der stationären Rehabilitation nicht alles ist wie vor Diagnose und Therapie der onkologischen Erkrankung.

Gehen wir zurück ins Jahr 2009. Beginnend mit den Pilotprojekten wurden anfangs nur Patienten in der adjuvanten Behandlungssituation zugelassen; entsprechend den Fortschritten in der Onkologie und dem daraus folgenden Aufheben der strikten Trennung zwischen Curation und Palliation kamen auch immer mehr Patienten in nicht-adjuvanter Situation zur Rehabilitation – und auch hier konnte gezeigt werden, dass diese Patienten ebenso profitieren wie jene ohne Anzeichen onkologischer Krankheit in den Bildgebungen. Dementsprechend ließ der Hauptverband der Sozialversicherungen 2018 auch offiziell Patienten mit Resterkrankung zu.

Damit gilt als Kurzform, dass, um eine Rehabilitation antreten zu können, nicht die Befunde, sondern das Befinden im Vordergrund steht. Da wir immer noch von einer jungen Reha-Disziplin sprechen, gibt es weiterhin viele Unklarheiten, ob und wann jemand eine Rehabilitation benötigt oder im Umkehrschluss, eine solche absolvieren kann. Dies zeigt auch die sehr unterschiedliche Inanspruchnahme der Rehabilitation im Bundesländervergleich (zwischen 20 und drei Prozent der Inzidenz).

Für die Prüfung der Indikation können als Hilfsmittel folgende Fragen dienen:

- Können Sie die Tätigkeiten, welche für Sie und Ihren Alltag notwendig und wichtig sind, so ausüben, wie Sie es möchten?
 - Können Sie Ihren Alltag ohne den Einsatz von Hilfsmitteln bewältigen?
 - Können sie alle für Sie bedeutsamen Tätigkeiten (Alltag, Beruf, Freizeit) heute so ausführen wie vor der Erkrankung?
- Wird eine der Fragen mit Nein beantwortet, kann eine vertiefte Abklärung des Rehabilitationsbedarfes erfolgen, z.B. durch

Entlassungsmanagement, Pflege bzw. Spezialisten der Physikalischen Medizin und Rehabilitation.

Die Graphik (Abb. 2 am Ende des Textes) dient zur Unterstützung der Entscheidung, ob eine Symptomtherapie ausreichend erscheint oder ambulante bzw. stationäre Reha-Maßnahmen indiziert sind, die Bewegungs- und Trainingstherapie (in einem Mindestausmaß) ebenso umfassen wie Entspannungsübungen und Schulungen.

Die hier genannte ambulante Rehabilitation stellt einen Eckpfeiler der Optimierung der supportiven Therapien für onkologische Patienten dar. Aktuell ist diese auf die Dauer von sechs Wochen mit täglichen Therapieeinheiten beschränkt. Sie kann als Ersatz für stationäre Rehabilitation gesehen werden, die drei Wochen dauert. Die so wichtige längere Reha-Dauer (wie in anderen Indikationen) mit einer Trainingsfrequenz von 2x/Woche über drei bis mehrere Monate (für die Wirksamkeit gibt es für drei Monate die besten Daten) gibt es für die Onkologie noch nicht, ist jedoch von Seiten der Pensionsversicherungsanstalt, die der häufigste zuständige Kostenträger für die Rehabilitation ist, für das nächste Jahr vorgesehen.

Sind die Möglichkeiten der Rehabilitation mehr und mehr bekannt, gibt es doch immer wieder Unklarheiten zu deren eigentlichen Aufgaben. Durch konkrete Vorgaben der Versicherungen (zumeist andere als die Krankenversicherung) z.B. zu aktiven Therapien, die in einem Mindestausmaß gefordert sind, werden Patienten mit einem Karnofsky-Index <60 (ECOG 2) von einer onkologischen Rehabilitation nahezu ausgeschlossen. Aus diesem Grund ist es sehr selten möglich, Patienten nach Akutereignissen oder Komplikationen aus den Krankenhäusern zu übernehmen und somit die antineoplastisch behandelnden Abteilungen zu entlasten (zur Enttäuschung vieler). Es erscheint hier als eine der Hauptaufgaben des Entlassungs- oder Case Managements, die richtigen Patienten zur richtigen Behandlung zuzuweisen (Art der Rehabilitation wie Lymphreha oder Akutgeriatrie/Remobilisation, Pflegemaßnahmen für zuhause, Erholungsaufenthalte etc).

Als ein Beispiel für die Fortschritte in der Rehabilitation gelten Maßnahmen für Patienten mit fortgeschrittenen Erkrankungen, z.B. mit ossären Metastasen. Präklinische Studien zeigten, dass mechanische Stimulation die Tumorproliferation im Knochen unterdrückt sowie den Skeletterhalt bei osteolytischen Läsionen fördert; u.a. indem es die Tumorphoxie reduziert und die -vaskularisierung normalisiert. Klinische Studien zeigten, dass Kraft- und

Ausdauertraining bei Knochenmetastasen sicher und machbar ist; Studien zur Wirksamkeit des Trainings laufen.

Damit bedeuten Knochenmetastasen in der Onkologie keinen Ausschlussgrund mehr für Sport. Sind die Bilder vorhanden oder sogar ein orthopädisches Statement, gibt es in einzelnen Zentren klare Vorgaben zum Ausmaß des Impacts auf das Skelettsystem, das von Therapeuten in Einzel- und Gruppensettings angewendet wird – und nach der Rehabilitation naturgemäß fortgesetzt werden soll. Hier zeigen sich die Patienten ungemein zufrieden und auch motiviert, da sie schon in sehr kurzer Zeit große körperliche Fortschritte erzielen können, nachdem oft sehr häufig (aus Vorsicht) zu wenig belastet wurde.

Als wesentlichen Punkt gilt es für uns, festzuhalten, dass wir (stationäre) onkologische Rehabilitation nicht als ein singuläres Ereignis sehen. Die Veränderungen nach drei Wochen können nicht mehr als ein erster Schritt sein; ein Symptom wie die Fatigue, das als häufigstes Symptom in der onkologischen Nachsorge feststeht, verschwindet nicht nach dieser Zeit.

In erster Linie geht es darum, herauszufinden, welche Behandlungen und Therapien der Betroffene in weiterer Folge längerfristig benötigt; in zweiter Linie ist es wichtig, dem Patienten infolge der erzielten Verbesserungen eine Motivation mitzugeben, die Bewegung/das Training weiterzuführen, z.B. bei Fatigue, dass langfristig Ausdauer- und Krafttraining fortgesetzt werden muss (und dass das Training unter therapeutischer Aufsicht und in der Gruppe doppelt so effizient ist). Somit sehen wir die Rehabilitation als eine von vielen supportiven Maßnahmen für den onkologischen Patienten, sei es stationär oder ambulant. Nicht jeder Patient benötigt diese, dennoch sollte wenigstens das Screening (s. oben beschrieben) von den Betreuern (medizinisch wie pflegerisch) erfolgen. →

Abb. 1: EORTC-QLQ-C30 Score von Patienten der Reha-Klinik St. Veit/ Pongau vor sowie nach dem Aufenthalt.

nach: Wien Klin Wochenschr. 2017 Oct;129(19-20):692-701. doi: 10.1007/s00508-017-1266-z. Epub 2017 Sep

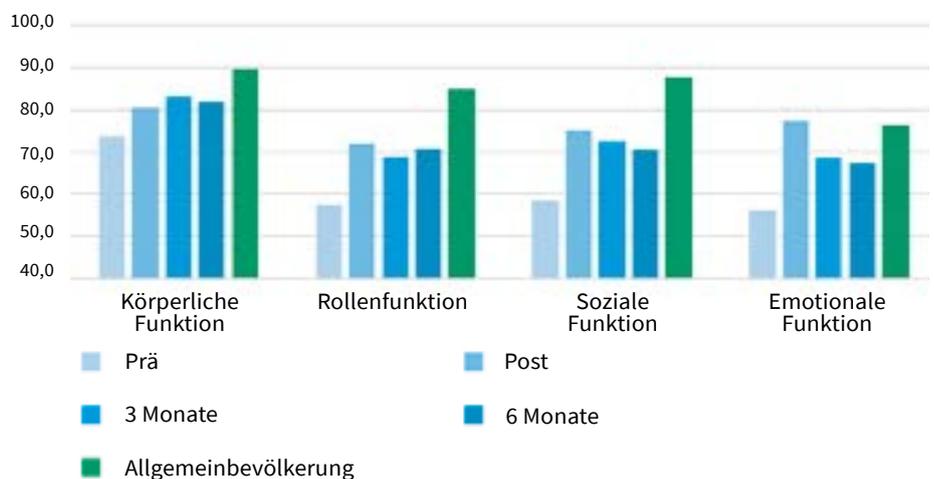
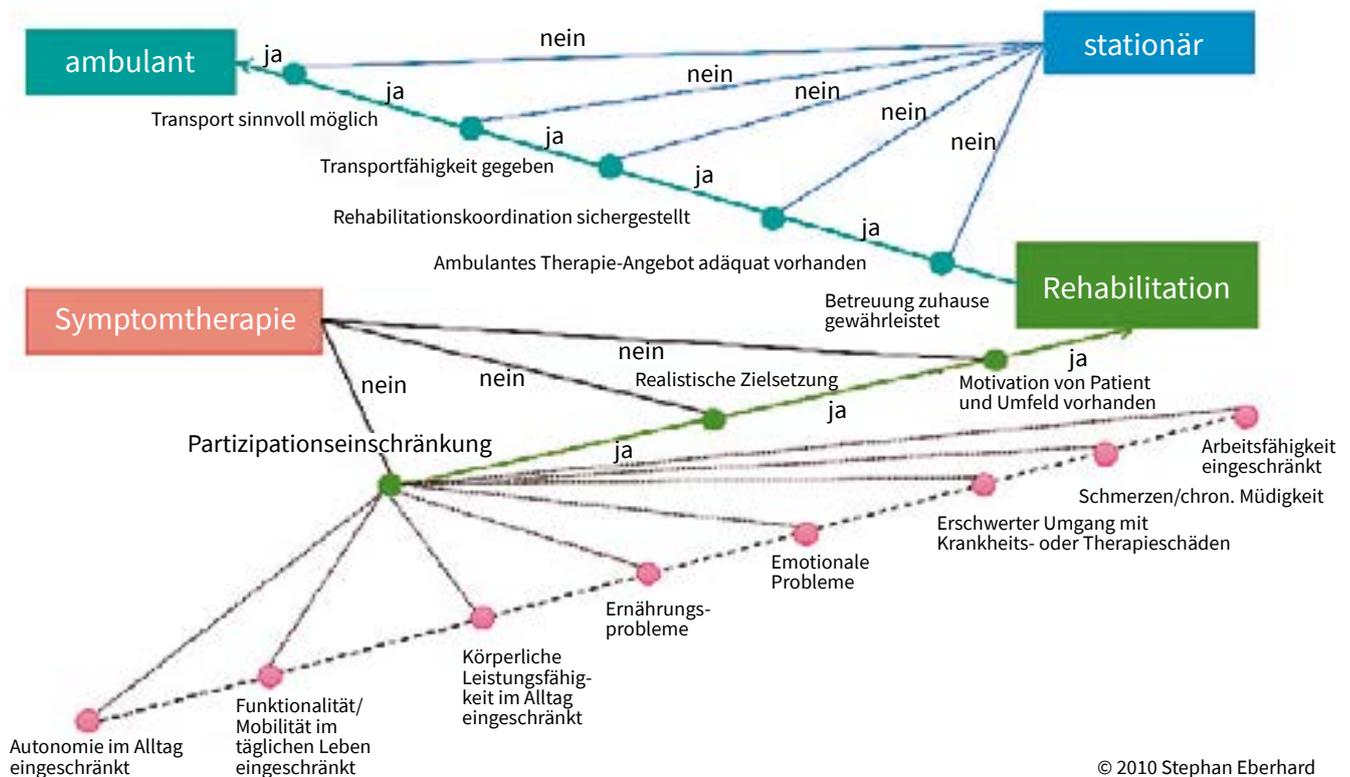


Abb. 2: Entscheidung zwischen Symptomtherapie und Rehabilitation, sowie zwischen ambulanter und stationärer Rehabilitation. nach: Schweizer Zeitschrift für Onkologie 1/2020



© 2010 Stephan Eberhard

→ Auch abseits der bis jetzt beschriebenen klassischen Rehabilitation (mit den Formalitäten der Antragstellung und Wartezeiten) haben sich weitere Möglichkeiten etabliert. Neben speziellen Kursen z.B. des ASKÖ und auch der Krebshilfe, haben sich schon seit einigen Jahren die Abteilungen für Physikalische Medizin und Rehabilitation in vielen Krankenhäusern als Anlaufstellen für Patienten etabliert, mit dem ersten onkologisch-rehabilitativen Tumorboard an der Klinik für Physikalische Medizin und Rehabilitation der Medizinischen Universität Wien bis zur ambulanten onkologischen Trainingstherapie im Universitätsklinikum St. Pölten. Hier wird nach dem Modell der Deutschen Sporthochschule Köln ein sechs-wöchiges Kraft- und Ausdauertraining angeboten. Dieses wird von den Patienten sehr gut angenommen und bringt ebenso erfreuliche körperliche Verbesserungen.

Dieses Beispiel der onkologischen Trainingstherapie in den Einrichtungen der Physikalischen Medizin, also ein enger Kontakt innerhalb des Krankenhauses, erscheint aus einem weiteren Blickwinkel interessant; so ist allen Behandlern bewusst, dass mit Start der antineoplastischen Therapien ein Funktionsverlust zu erwarten ist (mit der Inkontinenz bei Prostataresektion, Einschränkungen der körperlichen Leistungsfähigkeit, muskuloskeletale Beschwerden unter Antihormontherapie). Die Prähabilitation zielt darauf ab, diese erwartbaren Symptome zu reduzieren, indem schon vor der Resektion der Prostata das Beckenbodentraining induziert

und Atemtraining vor der Lungenteilresektion verordnet, Sensomotorik- und Koordinationstraining während der gesamten Dauer der potentiell neurotoxischen Chemotherapie angewendet wird. Das Koordinationstraining hat ungemein interessante Auswirkungen auf die posturale Stabilität: an der Universität Freiburg wurde 2011 beobachtet, dass vor der Chemotherapie ca. 70 Prozent der Patienten auf einem Bein balancierten. Patienten, die während der Chemotherapie kein gezieltes Gleichgewichtstraining durchführten, verloren diese Fähigkeit fast vollständig. Jene Patienten jedoch, welche Sensomotoriktraining (2x/Woche eine Stunde mit leichtem Ausdauer- und Krafttraining) währenddessen durchführten, konnten bei Abschluß der Chemotherapie und in der Nachbeobachtung zu 100 Prozent auf einem Bein balancieren, obwohl sie ebenfalls sensible Defizite ausbildeten.

Diese Studie soll nur ein Beispiel darstellen, wie viel mit regelmäßigem gezieltem Training erreicht werden kann. Die onkologische Rehabilitation ist nur eine von vielen supportiven Möglichkeiten – steht sie für sich alleine, ist es ein Tropfen auf dem heißen Stein, werden die Patienten mehr und stetig zu Bewegung motiviert, wird der Stein ausgehöhlt! Helfen wir unseren Patienten dabei! ←

Prim. Dr. Marco Hassler
Sonderkrankenanstalt für onkologische Rehabilitation, Heilbad Sauerbrunn

Lungenkarzinom

FRÜH TESTEN, RASCH THERAPIEREN

Über Neuigkeiten in der Therapie des NSCLC und des SCLC berichtet Priv. Doz. Dr. Gudrun Absenger von der Klinischen Abteilung für Onkologie der Medizinischen Universität Graz, im Gespräch mit Sophie Fessler.

Was hat sich in den letzten Jahren beim Lungenkarzinom getan?

Die Behandlung ist personalisierter geworden: Wir kennen immer mehr Mutationen bei der Behandlung des NSCLC, testen sie in der Diagnostik und identifizieren mehr Patienten mit einer Treiber-Mutation, die ursächlich für die Krebsentstehung ist und mit einer zielgerichteten Therapie behandelt werden kann.

Wie sehen hier die Trends aus? Bis vor ein paar Jahren gehörten nur wenige Prozent der NSCLC-Patienten zur Gruppe mit Treiber-Mutationen. Das wird mehr, beim Adenokarzinom der Lunge haben bereits 25-30 Prozent der Patienten eine Mutation und können im Laufe ihrer Behandlung eine zielgerichtete Therapie erhalten.

Was kann den anderen Patienten angeboten werden? Wir können nicht für alle Patienten eine ursächliche Treiber-Mutation identifizieren, sie erhalten eine Chemotherapie oder eine Immuntherapie oder eine Kombination. Die Immuntherapie ist das Novum beim NSCLC. Fast jeder Patient mit einem Lungenkarzinom im metastasierten Stadium erhält im Zuge seiner Erkrankung eine Immuntherapie, da gibt es nur wenige Ausnahmen.



Wichtig ist, Patienten möglichst früh auf eine Treiber-Mutation zu testen, um die Therapie planen zu können.

Was sind die Vorteile der Immuntherapie? In der Regel ist die Immuntherapie gut verträglich, sie kann auch anfangs mit einer Chemotherapie kombiniert und später allein als Erhaltungstherapie gegeben werden. Patienten können im metastasierten Erkrankungssetting durchwegs lange stabil mit der Erkrankung leben, und mehrere Jahre stabil sein. Leider greift die Therapie aber nicht bei allen Patienten. Das Problem bei der Immuntherapie ist außerdem, dass wir noch keine verlässlichen Biomarker haben, anhand derer wir vorab genau definieren können, welche Patienten von der Therapie profitieren.

Der PDL-1 Status ist prädiktiv aber nicht exklusiv, nicht alle PDL-1 positiven Patienten profitieren also von der Therapie.

Wie werden Patienten dann für die Immuntherapie ausgewählt? Wir bestimmen natürlich den PDL-1 Status, der Cut-off Wert ist 50 Prozent. Bei Patienten über 50 Prozent kann eine alleinige Immuntherapie angeboten werden, bei Patienten mit einem PDL-1 Status unter 50 Prozent werden in der Regel Immuntherapie und Chemotherapie gegeben. Aber wir hätten gerne mehr Biomarker, um eine gute Voraussage treffen zu können, welche Patienten profitieren. Hier wird viel geforscht und wir hoffen zusätzliche Informationen zu bekommen, um auch bei diesen Patienten ohne Treiber-Mutationen die Immuntherapie zielgerichteter einsetzen zu können.

Gibt es Neuigkeiten bei der Immuntherapie? Das Novum ist, dass die Immuntherapie aus dem palliativen Setting in das kurative Setting rückt. Wir haben die erste Zulassung für die adjuvante Immuntherapie bei Patienten mit hohem PDL-1 Status. Hier kann Atezolizumab adjuvant für ein Jahr eingesetzt und das Rezidivrisiko dadurch verringert werden. In den nächsten Monaten bis vielleicht im nächsten Jahr wird die Immunthe-

rapie auch im neoadjuvanten Setting Routine werden, voraussichtlich in Kombination mit Chemotherapie. Studien zeigen, dass die Raten an pathologischen Komplett-Remissionen und partiellen Remissionen durch eine Kombination aus Chemotherapie und Immuntherapie deutlich verbessert werden. Adjuvante Immuntherapie ist also seit wenigen Monaten im Einsatz, neoadjuvante Immuntherapie wird sicher kommen. Auch an Kombinationen mit anderen Checkpoint-Inhibitoren, abseits von PDL-1 und PD-1 Hemmern, wird geforscht.

Wie sieht es mit Neuigkeiten bei anderen Therapien aus? Bei der zielgerichteten Therapie haben wir laufend neue Substanzen, die eingesetzt werden können. Wichtig ist, möglichst früh – idealerweise bei der Diagnosestellung – die Patienten auf eine Treiber-Mutation hin zu testen, um die Therapie planen zu können. Im palliativen Setting jedenfalls, weil hier die zielgerichtete Therapie bereits in der Erstlinie zum Einsatz kommt.

Wann sollte bei kurativen Patienten getestet werden? Die Empfehlung ist, bei kurativen Patienten, die operiert werden, schon frühzeitig zu testen, weil es auch bei diesen Patienten therapie-relevant sein könnte – frühes Wissen um Treiber-Mutationen ist also auch im kurativen Setting wichtig. Im Dezember findet ein Konsensus-Meeting statt und da werden die österreichischen Leitlinien zum Testen des NSCLC neu publiziert werden. Da sich die Landschaft so schnell verändert, ist eine neuerliche Konsensus-Empfehlung zur Diagnostik des NSCLC notwendig.

Welche Neuigkeiten gibt es beim SCLC? Beim SCLC hat sich in letzter Zeit weniger getan. Eine Neuerung ist, dass Immuntherapie auch zusätzlich zur Chemotherapie eingesetzt wird. Im Vergleich zum NSCLC ist der Benefit beim SCLC durch die Zugabe von Immuntherapie eher überschaubar.

Woran liegt das? Das Problem ist, dass man die Gruppe der Patienten, die von einer Immuntherapie profitieren, nicht gut identifizieren kann. PDL-1

ist beim SCLC kein prädiktiver Marker, auch nicht die Mutationslast. Es wird also das Gießkannenprinzip verwendet: Alle Patienten erhalten die Therapie, eine Subgruppe profitiert davon, aber es ist schwer, diese Subgruppe vorab zu definieren.

Was ist der Stand der Forschung? Es laufen viele Studien beim SCLC. Deshalb ist es wichtig, dass alle SCLC-Patienten im Progress an Studienzentren zugewiesen werden, da sonst die Optionen sehr schlecht sind. Die Forschung hier geht einerseits in Richtung des DLL3-Rezeptors, der beim SCLC häufig exprimiert ist: Fast alle Karzinome tragen diesen Oberflächenmarker. Es wird versucht, diesen Rezeptor mit einem BiTE (Bispecific T-cell Engager) -Molekül anzugreifen. Diese Bispezifischen Antikörper binden an die Immunzellen und die Zellen des SCLC und lösen damit eine Zytolyse und eine T-Zellaktivierung aus. Erste Daten sind vielversprechend, aber es sind noch frühe Studien. Aber das ist der momentane Hoffnungsschimmer beim SCLC, dass sich in diese Richtung etwas tut. <

Bibiane Krapfenbauer-Horsky,
Hans-Peter Petutschnig

Auf den Spuren der alten Heilkunst in Wien

Medizinische Spaziergänge durch die Stadt

Entdecken Sie mit diesem Buch das unbekannteste medizinische Wien in einer Fülle von Geschichten, die letztlich auch zeigen, dass die hier wirkenden Ärzte vergangener Zeiten nicht nur Einfluss auf die österreichische, sondern oft auch auf die europäische Geschichte hatten.



VdÄ | VERLAGSHAUS
DER ÄRZTE



€ 17,90

zzgl. € 3,90 Versandkosten

168 Seiten, Format 16,5 x 22 cm

ISBN 978-3-99052-204-2

Bestellungen unter:

Tel. 01/512 44 86-19

Fax: 01/512 44 86-24

E-Mail: office@aerzteverlagshaus.at

www.aerzteverlagshaus.at/shop

oder im Buchhandel

Prostatakarzinom

TRENDS UND UPDATES

Wie sich die Fallzahlen beim Prostatakarzinom entwickeln, welche Veränderungen die Früherkennung bewirkt und welche Therapieoptionen im metastasierten Stadium existieren, erläutert Prim. Dr. Wolfgang Loidl, von der Urologischen Abteilung des Ordensklinikum Linz, im Interview mit Sophie Fessl.

Wie entwickelt sich die Inzidenz des Prostatakarzinoms? Die Inzidenz ist erschreckend: In Österreich hat die Inzidenz des Prostatakarzinoms deutlich die Inzidenz des Mammakarzinoms überholt. Im Jahr 2019, für das die letzten Daten vorliegen, wurden 6039 Fälle von Prostatakarzinom neudiagnostiziert, dem stehen 5286 Neudiagnosen des Mammakarzinoms gegenüber. Im internationalen Vergleich liegt das Prostatakarzinom meist an zweiter Stelle. Ein Hauptrisikofaktor für Prostatakarzinom ist das Alter. Weltweit wurden 2020 1,41 Millionen neue Fälle diagnostiziert, aufgrund der Altersentwicklung müssen wir weltweit im Jahr 2040 mit 2,24 Millionen Neudiagnosen rechnen – und mit 721 000 Todesfällen. Das ist fast eine Verdoppelung der Inzidenzen und der Mortalität in den nächsten 20 Jahren.

Wie sehen die Daten zum Überleben aus? Wenn wir uns die Vergleiche der letzten Jahre ansehen, müssen wir sagen, dass kaum eine Verbesserung geschafft wurde. Trotz neuer Medikamente konnte das Gesamtüberleben nicht deutlich verbessert werden. Es gibt zwar eine minimale Senkung der Mortalität, diese ist aber nicht so ausgeprägt wie bei anderen onkologischen Indikationen.



Trotz neuer Medikamente konnte das Gesamtüberleben nicht deutlich verbessert werden.

Woran liegt das? Teils daran, dass lebensverlängernde Medikamente – die bei voll metastasierten Patienten das Überleben von zwei auf drei Jahren steigern – nur ganz wenigen Patienten gegeben werden. Warum, wissen wir nicht. Es ist frustrierend, dass noch nicht alle Patienten die Medikation erhalten, die sie benötigen. Nur vier bis zehn Prozent der Patienten im metastasierten Stadium erhalten eine Kombinationstherapie – obwohl bereits in den Leitlinien publiziert ist, dass die Kombinationstherapie bei metastasierten Patienten von Vorteil ist. Das sind erschreckende internationale Daten, die auch in Österreich nicht besser sind.

Gibt es Änderungen in der Diagnostik?

In der Diagnostik gab es kaum Veränderungen, der PSA-Wert wird nach wie vor genutzt und sollte vernünftig eingesetzt werden: Bei PSA-Werten unter 1 sollte die Kontrolle alle vier Jahre erfolgen, bei Werten über 3 jährlich, und bei familiärem Risiko ebenfalls jährlich, wobei diese Männer bereits mit 40 bis 45 Jahren zur Früherkennung kommen sollten. Wenn in der Früherkennung ein Frühkarzinom gefunden wird, sollte der Patient in aktive Beobachtung mit regelmäßiger Kontrolle geschickt werden. Primär ist keine Therapie notwendig, das Fenster der Heilbarkeit ist groß und es kann vier bis fünf Jahre gewartet werden, bis eine Therapie gestartet wird.

Hat sich die Therapie durch die Früherkennung verändert? Ja, wir sehen deutlich weniger Operationen – die Rate wurde aufgrund der Früherkennung um etwa 30 Prozent gesenkt.

Auch der Einsatz der Strahlentherapie ist zurückgegangen bzw. rückt in der Therapie nach hinten, nämlich in das lokal fortgeschrittene oder oligometastasierte Stadium.

Unterscheidet sich das oligometastasierte Stadium vom vollmetastasierten? Das oligometastasierte Stadium ist eine neue Entität in der Urologie der letzten Jahre, und wird anders

therapiert als das vollmetastasierte Stadium. Das oligometastasierte Stadium wird definiert als weniger als fünf Metastasen, die möglichst nicht außerhalb des Beckens und am besten im knöchernen Becken oder in den Lymphknoten des Beckens lokalisiert sind. Solche Patienten, die meist fit sind, können eine Kombinationstherapie erhalten aus Hormontherapie, gezielter Hormontherapie und Strahlentherapie des Beckens.

Welche Therapie wird im vollmetastasierten Stadium eingesetzt? Für diese Patienten hat sich ebenfalls eine Kombinationstherapie als von großem Vorteil herausgestellt. Patienten, die hochvolumig metastasiert sind, also mehr als fünf Metastasen außerhalb des Beckens und/oder Metastasen in Lunge oder Leber aufweisen, erhalten eine Kombinationstherapie aus Hormontherapie, gezielter Hormontherapie mit Abirateron/Prednison sowie sechs Zyklen Chemotherapie mit Docetaxel. Bei Patienten mit weniger Metastasen, die eher im Becken zentriert sind und ein geringeres Volumen aufweisen, genügt eine Kombination aus Hormontherapie und gezielter Hormontherapie. Die Lebensverlängerung ist dramatisch deutlich, es konnten mehrere Monate bis Jahre gewonnen werden – und wir hoffen, dass die Patienten diese Medikamente und diese Lebensverlängerung auch bekommen. Unter den Hormontherapie- und gezielten Hormontherapie-Medikamenten ist Relugolix hervorzuheben, das erste per oral einzunehmende Medikament für den Hormonentzug. Es zeigte sehr gute Wirkung und kann die Lebensquali-

tät der Patienten verbessern, da Patienten bisher für den Hormonentzug alle vier bis 12 Wochen eine subkutane Injektion benötigen haben, und das oft ihr Leben lang. Beim Absetzen von Relugolix steigt der Hormonspiegel innerhalb weniger Wochen, statt Monate bis Jahre, was bei Patienten, die nur eine kurzfristige Behandlung, z.B. im Rahmen einer Strahlentherapie, benötigen, vorteilhaft ist.

Wie sieht es bei Patienten im Progress aus? Bei Patienten im metastasiertem kastrationsrefraktären Stadium nutzen wir nun die molekulare Diagnostik und testen Patienten, ob sie BRCA-positiv oder MSI-high positiv sind. BRCA-positive Patienten sollten PARP-Hemmer erhalten, unter den PARP-Inhibitoren wurde Olaparib bisher zugelassen, das ein sehr gutes Ansprechen verspricht. Bei weiter fortgeschrittenen Patienten zeigen neue Daten, dass auch BRCA-negative Patienten Vorteile aus einer Kombinationstherapie mit Abirateron und Olaparib ziehen können. PARP-Inhibition und BRCA-Testung sind eine Art der Präzisionsmedizin, die wir bisher in der Urologie nicht hatten, auch wenn sie bei anderen Indikationen bereits zum Einsatz kam. Ich denke, dass dieser Trend anhält und erwerbe mehr Medikamente, die eine Verbesserung des Überlebens bringen.

Welche weiteren Entwicklungen hat es rezent gegeben? In einer Fülle von neuen Studien wurde die Theranostik getestet, also eine Kombination aus Therapie und Diagnostik. Hier binden Isotopenmoleküle (Gallium

64 PSMA) zielgerichtet an Tumorzellen und sind mit einem Beta-Strahler (Lutetium 177) aufgeladen. PSMA in Verbindung mit Lutetium 177 hat sich als sehr positiv erwiesen. Daten aus der Zweitlinie zeigen, dass PSMA-Lutetium 177 besser abschneidet als eine Chemotherapie. Man kann davon ausgehen, dass hier Überlebensvorteile erzielt werden können bei relativ geringen Nebenwirkungen – diese Therapie wird auch in Österreich angeboten. Auch in der Drittlinie wurde PSMA-Lutetium 177 in Studien nochmal eingesetzt, auch diese Daten waren positiv. Ich gehe davon aus, dass PSMA-Lutetium 177 in der zweiten und dritten Linie seinen Platz finden wird.

Wie geht es in Zukunft weiter? Es werden neue Biomarker getestet, allerdings gibt es noch kaum konkrete Ansätze. Interessanterweise hat sich herausgestellt, dass sich Karzinome in der aktiven Beobachtung genetisch stark unterscheiden von metastasierten Karzinomen. Bei metastasierten Patienten ist der Mutationsreichtum zum Teil sehr hoch, deswegen erfolgt auch die Testung auf MSI-high, da für diese Patienten der Checkpoint Inhibitor Pembrolizumab zugelassen ist. Es gibt nur wenige Patienten, die es erhalten können, aber diese sprechen meist sehr gut an. Sonst wird die Immuntherapie nur sehr eingeschränkt bei Patienten mit Prostatakarzinom eingesetzt. Sowohl bei der Kombination von Hormontherapie mit Immuntherapie als auch bei der CAR-T-Zelltherapie und der Therapie mit BiTE-Molekülen sind die Daten noch nicht vielversprechend. <



Wir suchen besser. Sie auch?

arztjobs.at ist das Karriereportal der Österreichischen Ärztezeitung und der umfangreichste ärztliche Stellenmarkt Österreichs. Einfach besser finden – in Print, online oder der mobilen Version.

einfach besser finden.

 arztjobs.at



Primärversorgung von Krebspatienten

NEUE ENTWICKLUNGEN

Allgemeinmediziner in Österreich spielen eine wichtige Rolle bei der Vermeidung und frühzeitigen Entdeckung von Krebserkrankung, sowie bei der Risikoabschätzung vor einer Diagnose, Koordination der Betreuung und Unterstützung in der palliativen Phase.

Niedrigschwelliger Zugang

Die Allgemeinpraxis mit ihrem niedrigschwelligen Zugang zum Gesundheitssystem ist die ideale Stelle, den Patienten auch in Hinblick auf die Prävention von Krebserkrankungen zu beraten. Die Themen, um die es dabei geht, sind oft deckungsgleich mit jenen für einen gesunden Lebensstil. Dabei sollten die Themen gesunde Ernährung, mehr Bewegung im Alltag, sowie die Alkohol- und Nikotinkarenz auch in Hinblick auf die Vorbeugung von Krebs angesprochen werden. Diese Beratung muss nicht immer im Rahmen einer Vorsorgeuntersuchung erfolgen, sondern kann, wenn

passend, die ärztliche Beratung, auch aus anderem Beratungsanlass, ergänzen.

Die Bedeutung von z.B. Übergewicht als Risikofaktor für häufigeres Auftreten von Colon-, Mamma- oder Endometrium-Karzinomen ist vielen Patienten nicht bekannt und sollte ihnen in ihrer Tragweite bewusst gemacht werden, ohne sie aber dabei zu ängstigen. Bei Beratungsgesprächen sollte immer die Gelegenheit wahrgenommen werden, über jene Krebsformen oder ihrer Vorstufen zu sprechen, für die Evidenz besteht, dass sie durch eine Vorsorgeuntersuchung frühzeitig und noch bevor Symptome, vorhanden sind,

entdeckt und mit hoher Wahrscheinlichkeit geheilt werden können. Der Patient ist aber aufmerksam zu machen, bei Symptomen die erst nach der Vorsorgeuntersuchung auftraten, erneut ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen und diese abklären zu lassen. Es muss unbedingt vermieden werden, dass sich der Patient in falscher Sicherheit wiegt, besonders wenn die Vorsorgeuntersuchung schon länger zurückliegt.

Auch die Frage nach einem vermehrten familiären Auftreten von Krebserkrankungen, vor allem von Mamma-, Ovarial-, Colon- oder Pankreaskarzinom, sollte nicht fehlen. Wenn indiziert und vom Patienten gewünscht, kann eine genetische Abklärung an einer Spezialambulanz in Erwägung gezogen werden. Sind allerdings bereits suspekten Symptome und Zeichen oder gar „red flags“ zu beobachten, erfolgt die weitere zielgerichtete Abklärung unter Rücksichtnahme auf die Patientenpräferenzen entsprechend üblichen klinischen Leitlinien und der Expertise und Erfahrung des Allgemeinarztes.

Anamnese und Diagnostik

Allgemeinärzte sind in Österreich in vielen Fällen die erste Anlaufstelle für Patienten mit ganz unspezifischen, aber auch bereits hochgradig Krebs-verdächtigen Symptomen und Zeichen (red flags). Dabei suchen die Patienten aus Eigenem, aber auch auf Grund von Empfehlungen die Arztpraxis auf. Manchmal wird aber auch aus Angst, es könnte etwas Ernsthaftes dahinter stecken, oder aber auch aus Ignoranz gegenüber verdächtigen Symptomen der Arztbesuch längere Zeit verschoben.

Es ist für Allgemeinärzte oft schwierig zu entscheiden, wie weit die diagnostische Abklärung bereits beim Erstkontakt gehen soll und wie weit der Fall „Abwartend offen“ (nach Prof. Braun) gelassen werden kann. In den Entscheidungsprozess fließt eine große Zahl von Faktoren ein, von denen die Meinung und Präferenz des Patienten eine nicht unwesentliche Rolle spielen. Im Gegensatz zu früher ist der Wunsch des Patienten nach einer Durchuntersuchung im stationären Bereich in den meisten Fällen nicht erfüllbar, sodass die nötigen Untersuchungen ambulant und mit Zuweisung durch den Hausarzt erfolgen. Nach persönlicher Erfahrung und Risikoabschätzung erfolgt die Zuweisung zu Laborkontrollen, bildgebenden und endoskopischen Verfahren oder zur vertieften Diagnostik bei weiteren fachärztlichen Kollegen. Der Allgemeinarzt ist in diesem Prozess der Koordinator bei der Befunderhebung und Interpretati-

on sowie der Übersetzung in eine patientengerechte Sprache und bleibt Ansprechpartner im weiteren Verlauf einer dabei eventuell entdeckten Krebserkrankung.

Eine große Schwierigkeit besteht hierbei in der Vermeidung einer Unter- oder Überdiagnostik, wobei die Aufdeckung nicht krankheitsrelevanter Veränderungen („Inzidentalome“) vor allem in der Bildgebung, den Patienten beunruhigen und ängstigen kann. Ein beruhigendes und wertschätzendes Gespräch zur Klärung der Krankheitsrelevanz dieser meist harmlosen Veränderungen hat hierbei große therapeutische Bedeutung. Bedeutsam für das diagnostische Vorgehen ist, wie hoch der Allgemeinarzt die Wahrscheinlichkeit einschätzt, dass eine Krebserkrankung vorliegt. Dabei spielen das Alter, das Geschlecht, die

Familienanamnese, der Lebensstil, die Medikation sowie auch das Bauchgefühl und die früheren Erfahrungen des Allgemeinarztes mit ähnlichen Fällen eine wesentliche Rolle. Wichtig ist es, den Patienten im Abklärungsprozess nicht aus den Augen zu verlieren und regelmäßige Kontrollen zu vereinbaren.

Weiterer Verlauf

Haben die entsprechenden Untersuchungen den Verdacht auf einen soliden Tumor oder auf eine hämatologische oder lymphatische Erkrankung ergeben, erfolgt die Überweisung an die zuständige onkologische Abteilung zur Therapie entsprechend den aktuellen Empfehlungen. Auch hierbei nimmt der Allgemeinarzt eine zentrale Rolle in der Koordination der vom Spezialisten empfohlenen diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen ein. Dem Trend der Zeit entsprechend werden diese ja meist ambulant durchgeführt, wobei die Zuweisung und Koordination über den Hausarzt erfolgt und dieser so auf dem Laufenden über den aktuellen Stand der Krebserkrankung bleibt.

Diese Situation stellt insofern eine neuartige Entwicklung in der Primärversorgung von Krebspatienten dar, als die zentrale Stellung des Allgemeinarztes dadurch verstärkt in Erscheinung tritt. Die Evidenzhaltung wichtiger Kontrolltermine, die Einbestellung zu den immer nötigen Laborkontrollen und die Zuweisung zu bildgebenden Verfahren sowie die Befundbesprechung meist noch vor den onkologischen Kontrollterminen, sind bereits routinemäßig etablierte Vorgänge in allgemeinmedizinischen Praxen. Dabei ist Fingerspitzengefühl gefragt, denn die endgültige Befundinterpretation obliegt dem Spezialisten und entsprechend zurückhaltend sollten die Einschätzung des →

Allgemeinärzte sind in Österreich in vielen Fällen die erste Anlaufstelle für Patienten mit unspezifischen oder auch bereits hochgradig Krebs-verdächtigen Symptomen.

Primärversorgung von Krebspatienten

- Krankheitsstadiums und der Prognose sein. Eine gute Kommunikation mit einem Ansprechpartner im onkologischen Zentrum ist hierbei wünschenswert und gerade bei akuten intermittierenden Erkrankungen oder bei spezifischen und zu erwartenden Medikamentennebenwirkungen (z.B. bei Immuncheckpoint-Inhibitoren) extrem wichtig.

Therapeutische Phase

Parallel zur Diagnostik wird zeitnah eine spezifische onkologische Therapie in Abhängigkeit vom allgemeinen Status des Patienten, der Art des Tumors, dem Staging und in den letzten Jahren immer bedeutsamer, dem Vorhandensein von relevanten Mutationen im Tumorgenom eingeleitet, die eine zielgerichtete Therapie ermöglichen. Die Zahl diesbezüglicher Substanzen (wie Immuncheckpoint-Inhibitoren, Kinaseinhibitoren, Antikörper, konventionelle Chemotherapeutika, Antikörper-Wirkstoff-Konjugate etc.) ist sehr groß und erfordert auch vom Allgemeinarzt, sich zumindest mit den Substanzen, die bei seinen Patienten angewandt werden, näher zu beschäftigen.

Grundlegendes Wissen über das Funktionsprinzip und das Nebenwirkungsspektrum zusätzlich zu den möglichen Interaktionen mit den Dauermedikamenten des Patienten ist dabei unumgänglich. Eine Polypharmazie ist dabei nicht immer vermeidbar, da es sich meist um chronisch Kranke mit einer umfangreichen Medikamentenliste handelt, wobei Antihypertensiva, Antidiabetika, Diuretika, DOAK und VKA, aber auch Analgetika und Antidepressiva einen Großteil der Verschreibungen ausmachen. Die Überwachung und Anpassung der oft komplexen internistischen und onkologischen Therapie entwickelt sich zu einer ständigen Herausforderung in der allgemeinärztlichen Praxis.

Eine zusätzliche Herausforderung ergab sich in den letzten beiden Jahren in der COVID-19 Pandemie durch Fragen betreffend die Wirksamkeit der Impfung bei onkologischen Patienten mit Antikörpertherapien, bzw. auch was im Fall einer COVID-19-Infektion zu tun ist und welche antivirale Therapie geeignet erscheint. Da eine allfällige Begleittherapie nicht immer ausgesetzt werden kann und ein erheblicher Zeitdruck durch das enge Zeitfenster für den Medikationsbeginn besteht, ergibt sich daraus eine nicht unerhebliche Belastung für den Allgemeinarzt. Hier empfiehlt sich die rasche Kontaktaufnahme mit dem Ansprechpartner im onkologischen Zentrum, da es gilt, Fragen zur Überprüfung des Impferfolges, einer allfälligen Wiederholung der Impfung, aber auch zu einer allfälligen antiviralen Therapie zu klären.

Eine äußerst positive Entwicklung der letzten Jahre ist die Möglichkeit der onkologischen Rehabilitation im Anschluss an die oft belastenden Krebstherapien. Auch hier

wird der Hausarzt in den meisten Fällen einen entsprechenden Antrag stellen, um so seinen Patienten eine optimale Rehabilitation mit einem spezifischen Therapieangebot zu ermöglichen. Besonders erwähnt seien hier die Bewegungstherapie, aber auch die umfassende psychologische Betreuung und die Ernährungstherapie.

Die palliative Phase

Trotz aller therapeutischen Bemühungen lässt sich die Krankheitsprogression nicht immer verhindern und es beginnt der Übergang in die palliative Phase, wobei auch hier der Allgemeinarzt als Begleiter die medikamentösen und pflegerischen Aktivitäten koordiniert und erster Ansprechpartner für den Patienten und seine Angehörigen bleibt. Zur Unterstützung in dieser schwierigen Phase hat sich die Zusammenarbeit mit mobilen Palliative Care Teams sehr bewährt.

Bei infauster Prognose stellt sich die Frage, wann die Beendigung einer meist belastenden Chemotherapie in Erwägung zu ziehen ist. In Abhängigkeit vom körperlichen Zustand muss auch über ein Zurückfahren der übrigen Therapie und über die Einleitung einer suffizienten Schmerztherapie nachgedacht werden. Im weit fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung obliegt es dem Hausarzt, für die Best Supportive Care in Zusammenarbeit mit den Pflegediensten, dem Palliative Care Team – so dies eingebunden ist –, der 24-Stunden Betreuung und den Angehörigen zu sorgen. Die Entscheidung, einen Therapieabbruch der Chemotherapie zu erwägen (nach Rücksprache mit der betreuenden onkologischen Abteilung) und mit dem Patienten und seinen Angehörigen darüber zu sprechen, ist eine sehr schwierige und ist höchst individuell zu treffen. Ein zu spätes Absetzen der Chemotherapie erst kurz vor dem Tod gilt laut onkologischen Fachgesellschaften als Indikator für eine schlechte End-of-Life Versorgung. Die Initiative „Choosing Wisely“ hilft als Diskussionsgrundlage und mögliche Entscheidungshilfe unnötige Untersuchungen, Behandlungen und Eingriffe zu vermeiden. Ein „End-of-Life“ Gespräch sollte in Absprache mit der betreuenden onkologischen Abteilung und den Angehörigen erfolgen, um ein einheitliches Vorgehen zu gewährleisten und noch offene Fragen zu beantworten. ←

MR Dr. Gustav Kamenski

Karl Landsteiner Institut für Systematik in der Allgemeinmedizin

Literatur (als Denkanstoß)

- www.krebshilfe-journal.net Ausgabe 2/2022
- www.healthline.com/health/breast-cancer-navigator/when-to-stop-chemotherapy
- www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/128-001OLm_S3_Palliativmedizin_2020-02.pdf