

6. Pfälzer Tage für Hämatologie und Onkologie

**3. und 4. September 2004
Alte Eintracht / Kaiserslautern**



**Onkologisches Zentrum Westpfalz e.V.
Im Tumorzentrum Rheinland Pfalz e.V.**

**<http://www.ozw.de>
Westpfalz-Klinikum
Hellmut-Hartert-Straße 1 / D-67655 Kaiserslautern
Telefon: 0631/203-1075 Fax: 0631/203-1548
E-Mail: ozw@westpfalz-klinikum.de**



Wir heißen Sie herzlich Willkommen zu den

„6. Pfälzer Tagen für Hämatologie und Onkologie 2004“

in Kaiserslautern.

In den folgenden Seiten finden Sie das Programm sowie die Abstracts der Vorträge. Diese Information ist ebenso auf unserer Homepage (www.ozw.de) zu finden.

Wir möchten uns bei allen bedanken, die diese Veranstaltung ermöglicht haben und uns unterstützt haben. Besonderen Dank gilt den vortragenden Referenten, den Pharmafirmen, die zum Teil mit einem Stand hier vertreten sind, der Krebsgesellschaft Rheinland-Pfalz e.V. und natürlich Ihnen, den Teilnehmern.

Wir freuen uns sehr über Ihre Teilnahme, wünschen Ihnen eine interessante Veranstaltung und laden Sie bereits jetzt zu den im September 2005 stattfindenden „7. Pfälzer Tage für Hämatologie und Onkologie“ herzlich ein.

Vorträge und Abstracts der Referenten

Inhaltsverzeichnis und Programm

Freitag, 03.09.2004

15:00 Uhr **Eröffnung** *H. Link, Kaiserslautern*
 Grußwort *J. Heymanns, Koblenz*

Vorsitz *H. Link, Kaiserslautern*
 J. Heymanns, Koblenz

ca. 15.15 Uhr

Radioimmuntherapie mit Zevalin bei Non-Hodgkin-Lymphomen – eine neue Therapieoption

Georg Heß, Mainz

ca. 15.45 Uhr:

Bortezomib und Thalidomid-Derivate beim Multiplen Myelom

Hartmut Goldschmidt, Heidelberg

ca. 16.15 Uhr:

Hemmung der Farnesyltransferase – ein neues Wirkprinzip in der Krebs- und Leukämietherapie

Andreas Hochhaus, Mannheim

ca. 16.45 Uhr:

Chemotherapie des malignen Pleuramesothelioms

Karl-Matthias Deppermann, Neu-Ruppin

16.45 – 17.15 Uhr Pause

17.15 Uhr **Vorsitz** *A. Hochhaus, Mannheim*
 K. Stuby, Pirmasens

ca. 17.15:

Neue medikamentöse Therapiemöglichkeiten beim kolorektalen Karzinom

Udo Vanhoefer, Hamburg

ca. 17.45 Uhr:

Update – Therapie des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms

Frank Griesinger, Göttingen

ca. 18.15 Uhr:

Neue Entwicklungen der medikamentösen Krebstherapie

Thomas Büchele, Bad Soden

Ab 19.30 Uhr laden wir Sie zur traditionellen Abendveranstaltung
in das Theodor-Zink-Museum der Stadt Kaiserslautern ein

Radioimmuntherapie mit 90Y-Ibratumomab-Tiuxetan – eine neue Therapieoption beim indolenten NHL

Dr. med. Georg Heß

III. Medizinische Klinik, Joh.-Gutenberg-Universität Mainz

Die Einführung monoklonaler Antikörper, wie beispielsweise Rituximab und Alemtuzumab, hat in den vergangenen Jahren entscheidende Fortschritte bei der Behandlung aggressiver und indolenter Non-Hodgkin-Lymphome erbracht. Zwischenzeitlich wurde eine Fülle von weiteren Antikörpern zum Einsatz bei onkologischen und bei nicht malignen Erkrankungen entwickelt und befindet sich bereits heute im klinischen Einsatz.

Die konsequente Weiterentwicklung zur Verbesserung unmodifizierter AK ist die Kopplung mit einem Radionuklid. Dies führt, im Vergleich zu konventionellen Strahlentherapieformen, zu einer präzisen lokalen Applikation der Strahlendosis, auch bei mehreren Tumorherden. Der Wahl des geeigneten Radionuklids kommt hierbei entscheidende Bedeutung auch für die klinische Anwendung zu. Insbesondere bietet sich der Einsatz von I131 und Y90 an. I131 ist ein Gamma-Strahler mit einer langen Halbwertszeit, der eine langfristige Hospitalisierung des Patienten notwendig macht. Y90 ist hingegen ein β -Strahler, dessen Energie nur in enger Umgebung abgegeben wird, was eine Belastung des Umfeldes deutlich verringert und eine ambulante Therapie erlaubt. Beide Substanzen wurden in Kombination mit verschiedenen Antikörpern erfolgreich getestet und finden heute mit unterschiedlichen Anti-CD20-AK klinische Anwendung.

Ibratumomab-Tiuxetan (IT, Zevalin ©) ist ein muriner CD 20 AK, der über einen Chelator Y90 kovalent bindet. Erste klinische Daten zeigten eine viel versprechende Wirksamkeit von IT: intensiv vorbehandelte Patienten zeigten auf eine Gabe der Substanz eine Ansprechrate von 73% (PR/CR)ⁱ. Ergebnisse einer Phase II Studie konnten die klinische Wirksamkeit der Substanz bestätigen. Hierbei konnte auch bei 74% Rituximab refraktären Patienten noch ein Ansprechen gezeigt werdenⁱⁱ. Insbesondere die Ergebnisse einer randomisierten Phase III Studie, in der zwischen der Applikation von Rituximab und Y90-IT unterschieden wurde, belegte die gute Wirksamkeit des radioaktiv markierten AK. Im Rahmen der Studie ergaben sich Ansprechraten von 80% (PR/CR) für die Behandlung mit Y90-IT. Sowohl die Gesamtansprechrate, als auch die Rate kompletter Remissionen war hierbei gegenüber der Rituximab-Monotherapie überlegen. Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 14.2 Monateⁱⁱⁱ.

Im Rahmen der klinischen Studien fand sich eine limitierte Zahl mit der Applikation verbundener Akut-Toxizitäten im Sinne allergischer Reaktionen. Im Verlauf zeigte sich etwa 4-8 Wochen nach Applikation bei ca. 1/3 – 1/2 der behandelten Patienten eine protrahierte Panzytopenie, die in einzelnen Fällen eine Substitutionspflichtigkeit nach sich zog. Weitere beobachtete häufige Nebenwirkungen waren Athralgien, Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Schwindel und Pruritus. Die Entstehung von Myelodysplasien wurde bisher nicht gehäuft beobachtet, jedoch fehlen noch bestätigende Langzeitergebnisse.

Nach Zulassung von IT Jahr 2004 steht die Substanz nun zur Behandlung rezidivierender folliculärer NHL, nach vorausgegangener Therapie mit Rituximab, zur Verfügung. Auf Grund des oben beschriebenen Nebenwirkungsprofils sollten insbesondere folgende Einschlusskriterien beachtet werden: stabile hämatopoetische Situation (Thrombozyten zumindest > 100/nl, Knochenmarkinfiltration < 25%) und das Fehlen alternativer aggressiver Therapiestrategien (Hochdosistherapie).

Die praktische Anwendung der Substanz verlangt eine enge Kooperation zwischen Hämato-Onkologen und Nuklearmediziner. Nach gemeinsamer Indikationsstellung muss ein konkreter Zeitplan für die Behandlung des Patienten festgelegt werden und frühzeitig entsprechende logistische Weichen gestellt werden. Eine Woche vor Durchführung der Behandlung kann, beispielsweise bei Tumormanifestationen im Bereich lebenswichtiger Organe, eine Dosimetrie mit I111 durchgeführt werden, um gegebenenfalls notwendige Dosisanpassungen zu ermitteln. Im Gegensatz zu vielen Chemotherapeutika zeigt sich das

therapeutische Ansprechen häufig zeitverzögert, eine Remissionsbeurteilung sollte dementsprechend frühesten 6-8 Wochen nach Abschluss der Therapie durchgeführt werden.

Zusammenfassend stellt Y90-IT eine Bereicherung der Therapieoptionen für Patienten mit rezidiviertem follikulären NHL dar. Zukünftige Entwicklungen zielen beispielsweise auf einen Einsatz im frühen Krankheitsverlauf, den Einsatz bei anderen Lymphomentitäten und die Kombination von IT mit verschiedenen Chemotherapie-Regimen, auch im Rahmen einer Hochdosistherapie.

Phase I/II trial of IDEC-Y2B8 radioimmunotherapy for treatment of relapsed or refractory CD20(+) B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 1999 Dec;17(12):3793-803

ⁱⁱ Witzig TE, Flinn IW, Gordon LI, Emmanouilides C, Czuczman MS, Saleh MN, Cripe L, Wiseman G, Olejnik T, Multani PS, White CA. Treatment with ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy in patients with rituximab-refractory follicular non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2002 Aug 1;20(15):3262-9

ⁱⁱⁱ Witzig TE, Gordon LI, Cabanillas F, Czuczman MS, Emmanouilides C, Joyce R, Pohlman BL, Bartlett NL, Wiseman GA, Padre N, Grillo-Lopez AJ, Multani P, White CA. Randomized controlled trial of yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2002 May 15;20(10):2453-63.

Bortezomib und Thalidomidderivate beim Multiplen Myelom

*Prof. Dr. Hartmut Goldschmidt
Medizinische Klinik V, Universitätsklinikum Heidelberg*

Bortezomib (VELCADE®) ist ein Proteasom-Inhibitor und damit der erste Vertreter einer neuen Klasse von Krebsmedikamenten. Proteasome sind Enzymkomplexe, die in gesunden und in Krebszellen dem regulierten Abbau von Proteinen dienen. Die Hemmung der Proteasome durch VELCADE® verhindert diesen Abbau und führt zu einer Unterbrechung verschiedener Signalwege, die für Überleben und Vermehrung der Tumorzellen essentiell sind.

Einen ersten Hinweis auf das Ansprechen von Patienten mit Multiplen Myelom erhielt man in einer Phase-I-Studie mit 12 Patienten. Die Daten von 9 Patienten waren analysierbar. Bei allen 9 Patienten zeigte sich ein positiver therapeutischer Effekt durch VELCADE®. Ein Patient erreichte sogar eine komplette Remission der Myelomerkrankung.

In die nachfolgende multizentrische Phase-II-Studie (SUMMIT) wurden 202 Patienten mit rezidiviertem Multiplen Myelom eingeschlossen, die zu 90 % auf die vorherige Therapie refraktär waren und zumindest zwei vorherige Behandlungen erhalten hatten. Bortezomib wurde in einer Dosis von 1,3 mg/m² Körperoberfläche an den Tagen 1, 4, 8 und 11 mit anschließend 10 Tagen Therapiepause als intravenöse Bolus-Injektion verabreicht. Die Ansprechrate von Myelompatienten im Rezidiv lag zwischen 33 und 50%. Durch die zusätzliche Therapie mit Dexamethason konnte die Ansprechrate erhöht werden. Einmalig hoch war die Rate von kompletten Remissionen rezidivierter Patienten. Durch die Therapie mit VELCADE® konnte bei den Patienten, welche eine Stabilisierung der Krankheit oder eine Tumorreduktion erreichten, die Lebensqualität verbessert werden. Im Vergleich zur Vortherapie konnte die Zeit bis zum Progress der Erkrankung durch die Therapie mit VELCADE® verdoppelt werden (3 vs. 7 Monate). Das mediane Gesamtüberleben betrug 17,5 Monate. Für dieses Patientenkollektiv wurde eine mediane Überlebensdauer von 6 bis 9 Monate erwartet.

In einer folgenden randomisierten Phase-III-Studie, in die 670 Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Multiplen Myelom mit ein bis 3 Vortherapien aufgenommen wurden, konnten die Ergebnisse der Phase-II-Studie bestätigt werden. Aufgrund der Überlegenheit von VELCADE® im Vergleich zu einer Therapie mit hochdosiertem Dexamethason konnte diese Studie vorzeitig beendet werden: Die Zeit bis zum Tumorprogress wird signifikant um 58% verlängert bei gleicher Verträglichkeit. Die Überlebenswahrscheinlichkeit im ersten Jahr steigt nach einer VELCADE®-Therapie um 30 %.

REVLIMID® ist ein Derivat des Thalidomids und zeigt höhere Aktivität im Labor gegen Myelomzellen. In Phase-II-Studien konnte die Wirksamkeit bei Myelompatienten nachgewiesen werden. Insbesondere die geringere Neurotoxizität scheint ein Vorteil gegenüber dem Thalidomid zu sein. Im Vergleich zu dem vielfach erprobten Thalidomid ist jedoch die Hämatotoxizität signifikant höher.

Die Kombination von Thalidomid mit VELCADE® und einem Glucocorticoid zeigte in den Untersuchungen an der University of Arkansas eine Ansprechrate von 60%. In dieser Patientengruppe waren bereits mit Thalidomid vorbehandelte Patienten eingeschlossen. Diese neuen Kombinationsbehandlungen lassen bei vertretbarer Toxizität eine erhöhte Ansprechrate bei der Myelomerkrankung erwarten.

Hemmung der Farnesyltransferase – ein neues Wirkprinzip in der Krebs- und Leukämietherapie

*Prof. Dr. Andreas Hochhaus
III. Medizinische Klinik, Klinikum Mannheim*

Die durch das RAS-Protoonkogen kodierten Proteine besitzen eine Schlüsselrolle bei der malignen Transformation hämatologischer Neoplasien und solider Tumoren. RAS-Proteine sind an der Übermittlung von extrazellulären Signalen, z.B. nach Stimulation von Wachstumsfaktor-Rezeptoren beteiligt. Sie fungieren als molekulare Schalter, die zwischen einem inaktiven und einem aktiven Zustand wechseln. Eine mutationsbedingte oder konstitutionelle Aktivierung des RAS-Signalweges ist bei etwa 10-30% der myelodysplastischen Syndrome und akuten myeloischen Leukämien nachweisbar. Bei der chronischen myeloischen Leukämie (CML) wird der RAS-Signalweg durch die unregulierte BCR-ABL-Aktivität ständig im aktiven Status gehalten.

Die biologische Aktivität der RAS-Proteine ist an ihre Anhaftung an die innere Zellmembran gebunden. Dies setzt mehrere posttranslationale Veränderungen voraus, bei denen Lipidreste an das RAS-Protein gekoppelt werden. Der erste Schritt ist die Farnesylierung von RAS, welche für seine transformierenden Eigenschaften essentiell ist, da nicht-farnesyliertes RAS inaktiv im Zytosol verbleibt. Das Enzym Farnesyltransferase katalysiert die Übertragung eines Farnesylrests auf die Cysteinseitenketten von Proteinen mit einer spezifischen C-terminalen Aminosäuresequenz. Diese Farnesylierung ist für die Verankerung dieser Proteine in Membranen verantwortlich. Viele Proteine, die auf diese Weise modifiziert werden, sind an der Signaltransduktion oder der Regulation der Zellzyklus beteiligt. Daher stellt die Farnesyltransferase ein interessantes Zielenzym zur Entwicklung neuer selektiv wirksamer Medikamente dar. Farnesyltransferase-Inhibitoren (FTIs) unterbinden diesen ersten Prozessierungsschritt von RAS. Da die FTI auch die Farnesylierung weiterer zellulärer Polypeptide unterbinden können, sind sie potentiell in der Lage, auch von RAS-Genmutationen unabhängige Antitumoreffekte ausüben zu können.

Zu den klinisch am weitesten entwickelten FTIs gehören das trizyklische SCH66336 (Lonafarnib, Sarasar[®]; Schering-Plough) und das Methylquinolon R115777 (Tipifarnib, Zarnestra[®]; Janssen). Beide Substanzen weisen bei oraler Gabe eine gute Bioverfügbarkeit und ausreichend lange Halbwertszeit auf. Myeloische Erkrankungen sind ein geeignetes Modell zum Studium der Wirksamkeit der FTIs, da sie mehrere an die Aktivität der Farnesyltransferase gebundene Proteine exprimieren, wie RAS, MAP-Kinase und AKT.

In einer Phase I Studie mit R115777 wurden bei etwa einem Drittel der Patienten mit fortgeschrittener akuter myeloischer Leukämie Remissionen beobachtet. Die Wirksamkeit bei BCR-ABL-positiven Erkrankungen wurde für SCH66336 in Mausmodellen belegt. In einer Phase-I-Studien mit R115777, sprachen 2 von 3 CML-Patienten in myeloischer Blastenkrise mit einer Reduktion der Blastenzahl an. In nachfolgenden Studien war das Ansprechen in fortgeschrittenen Phasen der CML allerdings moderat. Dies beruht in erster Linie auf der genetischen und molekularen Evolution der fortgeschrittenen CML mit Aktivierung von BCR-ABL- und RAS-unabhängigen Signalwegen. In *In-vitro*-Modellen wurde ein Synergismus des FTI-Eigenschaften tragenden Bisphosphonates Zoledronat mit Imatinib bei BCR-ABL-positiven Zelllinien beobachtet. Die Strategie richtet sich zur Zeit auf eine Kombination des BCR-ABL-Inhibitors Imatinib mit FTI in der frühen chronischen Phase der CML mit reiner BCR-ABL abhängigen Hämatopoese. Eine Therapieoptimierungsstudie zur Kombination von Imatinib mit Lonafarnib bei CML-Patienten ohne zytogenetisches Ansprechen nach sechs Monaten, ohne komplettes zytogenetisches Ansprechen nach 12 Monaten oder ohne gutes molekulares Ansprechen nach 12 Monaten Imatinib-Monotherapie ist in Vorbereitung.

Unter FTI-Monotherapie wurde ein moderates Ansprechen bei Mammakarzinomen beobachtet. Experimentelle und klinische Befunde zeigten, daß FTIs in Kombination mit Zytostatika, z.B. Taxanen, und Bestrahlung synergistisch wirken. Die Ansprechraten beim Pankreaskarzinom waren trotz nachgewiesenen RAS-Mutationen enttäuschend. Im

Vergleich zur zytostatischen Therapie werden FTIs gut toleriert. Es kommt allerdings zu moderater Myelosuppression, gastrointestinaler Toxizität und Neurotoxizität.

Seit Entdeckung der Farnesyltransferase als Target zur Hemmung der RAS-Funktion haben die Erkenntnisse über die Komplexität dieses Systems deutlich zugenommen. FTIs sind keine selektiven Inhibitoren von mutiertem RAS. Es gibt eine Vielzahl farnesylierter Proteine, die relative Bedeutung der einzelnen Zielmoleküle variiert zwischen den Zellarten.. Die optimale Auswahl von Targets und der optimale Einsatz in Kombination mit Chemotherapeutika und anderen Signaltransduktionsinhibitoren erfolgt auf der Basis molekularer und zellbiologischer *In-vitro*-Untersuchungen.

Chemotherapie des malignen Pleuramesothelioms

Dr. med. Karl-Matthias Deppermann
Klinik für Pneumologie, Ruppiner Kliniken GmbH

Das Mesotheliom ist der häufigste Tumor der Pleura. In der Bundesrepublik Deutschland werden zirka 1000 Fälle pro Jahr neu diagnostiziert. In den nächsten 10-15 Jahren wird es zu einem weiteren, deutlichen Anstieg der Fälle kommen.

Bis vor kurzem galt das Pleuramesotheliom als nicht behandelbare Tumorerkrankung mit schlechter Prognose. Die medianen Überlebenszeiten des natürlichen Verlaufs ohne Behandlung schwanken zwischen 8 und 12 Monaten mit großer Streubreite. Lediglich sehr frühe Stadien können von einer Pleuropneumonektomie mit Perikard- und Zwerchfellresektion profitieren. Die Resultate der Strahlentherapie sind nicht befriedigend zumal durch die großen Strahlenfelder und hohen Dosen die Toxizität erheblich sein kann. Auch die Chemotherapie konnte bis vor kurzem keine überzeugenden Ergebnisse liefern. In mehreren Phase-II-Studien mit verschiedenen Mono-Chemotherapien fanden sich Ansprechraten bis lediglich 15%. Verbessert wurden die Ergebnisse durch die Kombination von Gemcitabin mit verschiedenen Platinderivaten. Es handelt sich hierbei jedoch ausschließlich um Phase-II Studien.

Pemetrexed (Alimta®) ist ein neu entwickeltes Antifolat welches an drei verschiedenen Stellen des Folsäurestoffwechsels eingreift und hier die Schlüsselenzyme der Purin- und Pyrimidinsynthese hemmt. Zu diesen Schlüsselenzymen gehört die Thymidylatsynthase, die Dihydrofolatreduktase und die Glycinamid-Ribonukleotid-Formyltransferase. Pemetrexed (Alimta®) wurde in Kombination mit Cisplatin gegenüber Cisplatin als Monosubstanz in der größten, bisher durchgeführten, randomisierten Phase-III-Studie beim Pleuramesotheliom untersucht. In diese Studie konnten insgesamt 448 Patienten eingeschleust werden. Alle Patienten wurden randomisiert entweder in einen Arm mit Cisplatin 75 mg/m² alle 3 Wochen oder aber in einen Experimentalarm mit Pemetrexed (Alimta®) 500 mg/m² und Cisplatin 75 mg/m² ebenfalls alle 3 Wochen. Primärer Endpunkt war Überleben.

Die bei den ersten 43 Patienten im Experimentalarm aufgetretenen deutlichen Toxizitäten (Neutropenie, Diarrhoe) konnten nach Einführung einer Vitaminsupplementierung mit Vitamin B12 und Folsäure erheblich gesenkt werden.

Es zeigte sich ein signifikanter Vorteil zugunsten der Cisplatin/Pemetrexed (Alimta®) -Kombination hinsichtlich der Ansprechrate, der Time to progression des medianen Überlebens sowie lungenfunktioneller Parameter:

- Response, alle Patienten (Cisplatin-Pemetrexed / Cisplatin): 41% / 17%, p < 0.001
- Time to Progression, alle Patienten (Cisplatin-Pemetrexed / Cisplatin): 5,7 mo. / 3,9 mo., p = 0.001.
- Medianes Überleben, alle Patienten (Cisplatin-Pemetrexed / Cisplatin): 12,1 mo. / 9,3 mo., p = 0.02.

Die Kombination Cisplatin/Pemetrexed (Alimta®) kann somit als neuer Standard in der Chemotherapie des Pleuramesothelioms angesehen werden.

Literatur

- SM Aversa, AG Favaretto. Carboplatin and gemcitabine chemotherapy for malignant pleural mesothelioma: a phase II study of the GSTPV. Clin Lung Cancer. (1): 73-5.; 1999
- MJ Byrne, JA Davidson, AW Musk, J Dewar, G van Hazel, M Buck, NH de Klerk, BW Robinson. Cisplatin and Gemcitabine treatment for malignant mesothelioma: a phase II study. J. Clin Oncol.; 17 (1):25-30; 1999
- JM van Haarst, P Baas, Ch. Manegold, JH Schouwink, JA Burgers, HG de Bruin, WJ Mooi, RJ van Klaveren, MJ de Jonge, JP van Meerbeeck. Multicentre phase II study of Gemcitabine and Cisplatin in malignant pleural mesothelioma. Br J Cancer. 1;86 (3):342-5.; 2002
- HL Kindler, JP van Meerbeeck. The role of Gemcitabine in the Treatment of malignant mesothelioma. Semin Oncol. 29 (1): 70-6; Februar 2002
- W Schutte, T Blankenburg, K Lauerwald, J Schreiber, I Bork, B Wollscgkaeger, D Treutler, C P Schneider, R Bonner. A multicenter phase II study of Gemcitabine and oxaliplatin for malignant pleural mesothelioma. Clin Lung Cancer.;4(5): 294-7; 2003
- DH Sternmann, LR Kaiser, Steven M. Albelda. Advances in the Treatment of Malignant Pleural Mesothelioma. Chest; 116:504 – 520; 1999.
- NJ Vogelzang, J J Rusthoven, J Symanoski, C Denham, E. Kaukel, P Ruffie, U Gatzemeier, M Boyer, S Emri, C Manegold, C Niyikiza, P Paoletti. Phase III Study of Pemetrexed in Combination With Cisplatin Versus Cisplatin Alone in Patients With Malignant Pleural Mesothiloma. J Clin Oncol 21:2636-2644; 2003

Neue Entwicklungen der medikamentösen Krebstherapie aus der Aventis Onkologie Pipeline

*Dr. Thomas Büchele
Aventis Pharma, Bad Soden*

Neue Substanzen in der antineoplastischen Therapie sind aus den Bereichen der klassischen Zytostatika, der Angiogeneseinhibitoren, Antikörper, Antisensemoleküle und immunologisch aktiven Substanzen zu erwarten.

Von besonderem klinischen Interesse ist derzeit die VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) medierte Signaltransduktionskaskade. Diese ist therapeutisches Target von monoklonalen Antikörpern oder Tyrosinkinaseinhibitoren. „VEGF-Trap“ (AVE 0005) ist ein löslicher VEGF-Rezeptor (VEGF-R), der ein Fusionsprotein der Ig-Domänen von VEGF-R1 (Flt-1) und VEGF-R2 (Flk) darstellt. Diese sind an die konstante Region des humanen Immunglobulins G1 gekoppelt. VEGF-Trap bindet alle VEGF-A Isoformen mit etwa 100-fach höherer Affinität als Bevacizumab. Darüber hinaus bindet es VEGF-C und C sowie den placentaren Wachstumsfaktor (PlGF). Die biologische Halbwertszeit in vivo liegt bei 17 Tagen, eine wöchentliche subkutane Injektion gilt zur Zeit als ausreichend. In verschiedenen präklinischen Modellen wurden eindrucksvolle Tumorrückbildungen beschrieben. Erste Phase I Ergebnisse zeigen eine moderate Toxizität, insbesondere Proteinurie, Hypertonie und Fatigue Syndrome. Bei 9 von 23 Patienten mit soliden Tumoren wurde eine Erkrankungsstabilisation von drei Monaten beschrieben (Dupont, ASCO 2003).

Das Combretastatinderivat AVE 8062 (früher AC-7700) zerstört die Mikrotubulstruktur proliferierender Gefäßendothelien, ohne reife Wirtsgefäße zu beeinträchtigen. Es reduziert die Tumorperfusion im Tiermodell um bis zu 90 % und zeigt insbesondere bei hoher Tumorlast antineoplastische Aktivität. Aktuell werden die Ergebnisse der Phase I-Studien erwartet, ein Phase II-Programm ist in Vorbereitung.

In der Substanzklasse der Taxane sind derzeit zwei neue Taxanderivate (XRP 9881, XRP6258) Gegenstand klinischer Forschung. Beide Substanzen sind bei Taxan-resistenz wirksam. Sie zeichnen sich im Gegensatz zu den zugelassenen Substanzen Docetaxel und Paclitaxel durch ein günstigeres Toxizitätsprofil, insbesondere verringerte Neurotoxizität, und durch Liquorgängigkeit aus, was die Behandlung von ZNS Metastasen ermöglicht. Präliminäre Ergebnisse einer Phase II-Studie bei Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom wurden auf dem ASCO 2003 vorgestellt. Hier konnte bei taxanvorbehandelten Patientinnen eine objektive Remissionsrate von 50 % erzielt werden, bei taxanresistenten Patientinnen von 30 %. Dosislimitierende Toxizität war die Neutropenie bei insgesamt akzeptablem Nebenwirkungsprofil. 2 Zulassungsstudien wurden bereits gestartet.

Im Bereich der „Immuntherapeutika“ ist derzeit eine Vakzinierung gegen CEA in der klinischen Entwicklung. Die Applikation erfolgt subkutan mittels des Kanarienvirus als Vektorsystem (ALVAC). Dabei ist CEA an ALVAC gekoppelt, ebenso wie ein kostimulatorisches Molekül (B7.1) zur Verstärkung der Immunantwort. Erste Ergebnisse zeigen eine T-zelluläre Immunantwort in über 80 % der vakzinierten Patienten mit etwa 25 % Erkrankungsstabilisationen in Phase I-Studien. Bei Patienten mit kolorektalem Karzinom wurde im Rahmen einer Rezidivtherapie mit Irinotecan + ALVAC/CEA ein medianes Gesamtüberleben von 10 Monaten nach Vorbehandlung mit 5-FU beschrieben. Die Überlebenszeit der Immunresponder war jedoch deutlich länger (17,7 Monate vs. 9,0 Monate). Randomisierte Phase II-Programme für die adjuvante Situation und für die Erstlinientherapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms sind in Vorbereitung.

Die Regulation der Apoptose ist ein wichtiges Target in der Antitumor-Therapie. Das mitochondriale Protein Bcl-2 inhibiert einen wesentlichen Signalweg der Apoptose und ist damit ein wichtiger Faktor für die Resistenz von Tumorzellen gegen traditionelle zytotoxische Chemotherapie, Strahlentherapie und Antikörpertherapie. Oblimersen (AVE3139, Genasense™) ist ein 18mer Antisense-Oligonukleotid (ASO) das spezifisch an die ersten 6 Codons der humanen bcl-2 mRNA bindet. Dieser Komplex aus ASO und mRNA wird dann durch das Enzym RNase H zerstört. Infolge dessen kommt es zu einer signifikanten Abnahme der bcl-2 Protein Translation. Präklinische und klinische Untersuchungen zeigen, dass die Kombination der klassischen Antitumor-Therapien mit Oblimersen zu einem synergistischen

Antitumoreffekt sowohl bei vielen hämatologischen Neoplasien als auch bei vielen soliden Tumoren führt. Drei randomisierte Phase III Studien (Malignes Melanom, Chronisch Lymphatische Leukämie und Multiples Myelom) sind bereits abgeschlossen. Die Ergebnisse dieser Studien werden in Kürze vorliegen.

STADIENGERECHTE PERKUTANE UND INTERSTITIELLE STRAHLENTHERAPIE DES PROSTATAKARZINOMS

Martin Treitz

Strahlentherapie/Radioonkologie, Klinikum Saarbrücken

Obwohl vergleichende Studien fehlen, scheinen die Heilungsraten nach definitiver Strahlentherapie denjenigen nach radikaler Prostatektomie im wesentlichen zu entsprechen. Im frühen Stadium (PSA < 10 ng/ml, Gleason < 7, cT1 - 2a) kommt die perkutane Strahlentherapie mit einer Gesamtherddosis von 70 - 72 Gy zum Einsatz, oder in Kombination mit der interstitiellen Strahlentherapie oder als alleinige interstitielle Strahlentherapie. Im intermediären Stadium (PSA 10 - 20 ng/ml, Gleason < 7 oder cT2b, cN0, M0) sollte perkutan eine Gesamtherddosis von 70 – 74 Gy eingestrahlt werden. Diese sollte beim lokal fortgeschrittenen Stadium (cT3a - 4a, cN0, M0, PSA > 20 ng/ml oder Gleason 8 – 10) bis 78 Gy reichen. Im fortgeschrittenen Stadium (PSA > 50 ng/ml, pN0+ oder pT4b oder M1) wird die Strahlentherapie beim lokalen Progreß oder als lokale Strahlentherapie bei Knochen-/ Lymphknotenmetastasen eingesetzt. Die bei der perkutanen Strahlentherapie notwendigen hohen Dosen konnten erst durch den Einsatz moderner Linearbeschleuniger realisiert werden, wobei durch den Einsatz moderner Schnittbildverfahren die Strahlentherapie als tumorkonformale Behandlung durchgeführt wird, oft als intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT). Eine weitere Möglichkeit der Dosisescalation im Zielgebiet bietet die high-dose-rate-Brachytherapie, wodurch eine optimale Schonung der Risikoorgane Rektum, Blase und Urethra bei tumorizider Dosis am Zielorgan erreicht werden kann.

Die perkutane Strahlentherapie erfolgt meist als Mehrfelderboxtechnik bis zur angestrebten Gesamtherddosis. Nach einer Pause von etwa sieben bis neun Tagen schließt sich dann die interstitielle Brachytherapie an. Bei alleiniger Brachytherapie sollte die 90% des Tumors umfassende Gesamtdosis mit Palladium 125 Gy und mit Jod 145 Gy betragen, in Kombination mit einer perkutanen Strahlentherapie von 45 Gy Herddosis liegen die empfohlenen Gesamtdosen der interstitiellen Therapie bei 100 Gy (Pd) bzw. 110 Gy (Jod).

Als akute radiogene Nebenwirkungen stehen eine ausgeprägte Dys- und Pollakisurie bei ca. 50% der Patienten im Vordergrund, Hämatochezie und Schleimauflagerungen des Stuhlganges sowie eine Dermatitis im Bestrahlungsgebiet kommen deutlich seltener vor und klingen meist nach zwei bis sechs Wochen nach Ende der Strahlenbehandlung ab. Durch die dreidimensional geplante konformale Strahlentherapie sind ausgeprägte Spätfolgen, wie Enddarmreizung, Stuhl- und Harninkontinenz, Harnröhrenstenosen sowie Zystitiden, auf jeweils 0 – 3% zurückgegangen.

Radikale Prostatektomie – offen chirurgisch oder minimal-invasiv ?

Dr. Uwe Alles

Klinik für Urologie und Kinderurologie, Westpfalz-Klinikum Kaiserslautern

Bei langsamer Wachstumstendenz des Prostatakarzinoms sollte eine radikale Prostatektomie in kurativer Zielsetzung nur bei einer mittleren Lebenserwartung von ca. 10 Jahren durchgeführt werden. Mit den Partin-Tafeln kann das histopathologische Tumorstadium, sowie der Lymphknotenstatus mit 90%iger Sicherheit vorhergesagt werden (zugrunde liegen PSA-Wert, Tumordifferenzierungsgrad in der Biopsie, sowie klinisches Tumorstadium). Hull et al. berichtete 2002 über ein tumorspezifisches Überleben nach radikaler Prostatektomie nach 10 Jahren von ca. 90% und ca. 82% nach 15 Jahren.

Methoden der Prostatektomie

Neben der perinealen Prostatektomie sowie der retropubischen Prostatektomie stellt die laparoskopische Prostatektomie (intraperitoneal oder extraperitoneal) eine neue Alternative dar. Allen Verfahren gemeinsam ist eine geringe peri- und postoperative Morbidität und Mortalität. Die perioperative Letalität liegt heute annähernd bei 0%, die perioperative Morbidität für schwere Komplikationen bei <5% und die Transfusionsrate bei 5,0-9,7%. Eine simultane pelvine Lymphadenektomie ist sowohl bei der retropubischen als auch bei den laparoskopischen Methoden möglich, nicht jedoch bei dem perinealen Zugang.

Ergebnisse nach Prostatektomie

Aus onkologischer Sicht zeigen die perineale und retropubische Operation bei Nachsorgeintervallen von >10 Jahren keine statistisch relevanten Unterschiede. Bei identischer Tumorstadienverteilung entsprechen die Ergebnisse bei minimal-invasiver Operation den offenen Operationen, sowohl aus onkologischer als auch aus funktioneller Sicht.

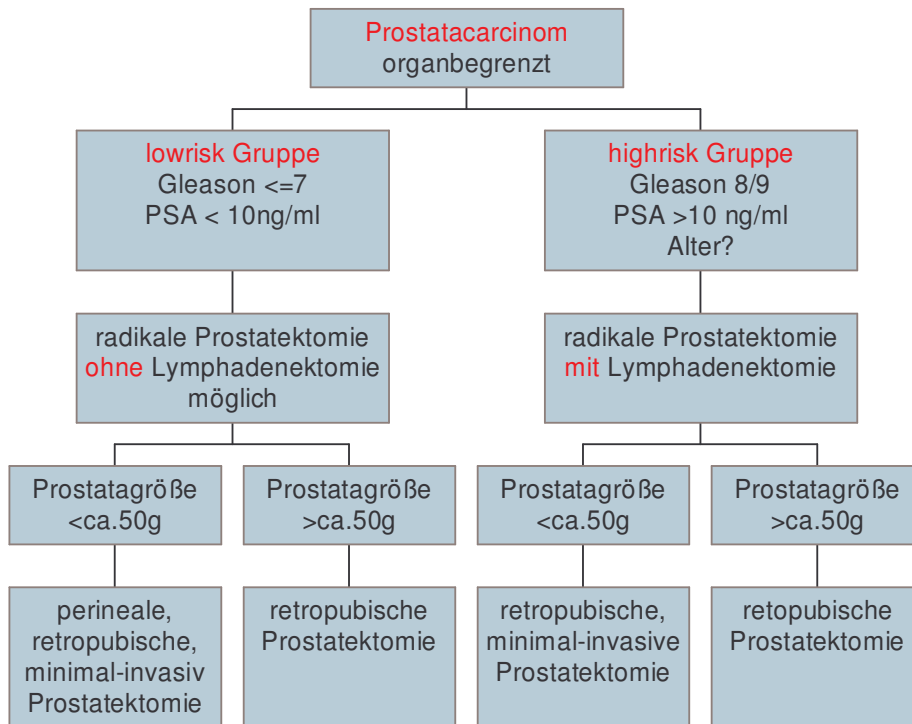
Mit dem Kattan-Nomogramm kann das progressionsfreie Überleben (60 Monate) abgeschätzt werden, hier werden Gleason-Score, pTNM-Stadium, Tumolvolumen (pos. Absetzungsrand) und Samenblaseninfiltration berücksichtigt. Alle Methoden zeigen postoperativ keine signifikanten Unterschiede in den funktionellen Ergebnissen bezüglich Kontinenz und Potenz.

Operationsmethode? – Entscheidungshilfe!

Allen Verfahren gemeinsam ist die vollständige Entfernung der Prostata mit Kapsel, sowie den Ampullen der Samenleiter und den Samenblasen. Falls tumorchirurgisch vertretbar, kann bei allen Methoden das neurovaskuläre Bündel zur Verbesserung von Kontinenz und Erektionsfähigkeit geschont werden.

Minimal-invasive Methoden haben gegenüber den offenen Operationen einige Vorteile; sie haben eine geringere Transfusionsrate, eine schnellere Rekonvaleszenz, reduzierte Morbidität, geringeren postoperativen Schmerzmittelverbrauch und kürzeren Krankenhausaufenthalt. Zusätzlich nutzt die minimal-invasive Methode den Vergrößerungseffekt des optischen Systems; daher können Gefäße, Nerven und weitere wichtige Strukturen erkannt und geschont werden. Bei extraperitonealem Zugang sind weniger Darmkomplikationen intra- und postoperativ im Sinne von Verletzungen, Adhäsionen und Atonie zu verzeichnen. In erfahrenen Zentren weisen die minimal-invasiven Methoden eine niedrige Komplikationsrate auf, nachteilig sind die anfänglich längere Operationszeit (Lernphase 30-40 Op's), vor allem bei intraperitonealem Vorgehen, sowie die höheren Ausstattungskosten.

Bei Patienten mit einem geringen Risiko für ein organüberschreitendes Wachstum (PSA-Wert <10ng/ml, Gleason < 7) sind alle Methoden gleichwertig. Bei PSA-Werten >10ng/ml oder Gleason \geq 7 sollte eine simultane lokoregionäre Lymphadenektomie erfolgen, in diesen Fällen ist der perineale Zugang ungeeignet.



Die Wahl des Operationsverfahrens sollte mit dem Patienten in Abhängigkeit von Tumorgrad, dem zu erwartenden Tumorstadium und unter Berücksichtigung von Allgemeinzustand, Lebenserwartung und Komorbidität individuell festgelegt werden (s. Abb.).

Aufgrund unserer Erfahrungen favorisieren wir derzeit an unserer Klinik für Patienten mit einem klinischen Tumorstadium II in der low-risk Gruppe die endoskopisch extraperitoneale Prostatektomie (EERPE).

Die Therapie des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms

Dr. Manfred Wachter

Klinik für Urologie und Kinderurologie, Westpfalz-Klinikum Kaiserslautern

Unter dem Terminus „fortgeschrittenes Prostatakarzinom“ verbirgt sich eine sehr heterogene Mischung von Tumorstadien. Es fallen sowohl die Patienten mit primär lokal fortgeschrittenem Stadium bzw. einer bereits bei Diagnosestellung erkennbaren Metastasierung, als auch ein Prostatakarzinomrezidiv nach initial (kurativer) Behandlung in diese Rubrik. Dementsprechend verschieden ergeben sich die Therapiekonzepte im einzelnen Fall. Fakt bleibt jedoch, dass es sich um ein prinzipiell nicht mehr heilbares Tumorleiden handelt und somit die Therapie palliativ bleibt, so dass der Lebensqualität des Patienten das Hauptaugenmerk gilt.

1.: Primär lokal fortgeschrittenes aber nicht metastasiertes Prostatakarzinom:

Bei jungen Patienten kann auch in einem solchen Stadium eine radikale Operation sinnvoll sein, um spätere lokale Komplikationen zu vermeiden. Im Allgemeinen wird anschließend eine Hormonentzugsbehandlung nötig sein. Eine additive/adjuvante Radiatio wird in Abhängigkeit des Befundes durchgeführt. Falls eine primäre lokale Radiatio erfolgt, wird dies meistens mit einer neoadjuvanten Androgendepriavation kombiniert.

Beim älteren Patienten stellt die Androgenblockade die (lebenslange) Basistherapie dar. Zur Wiederherstellung des Harnabflusses bei obstruktiven Miktionsverhältnissen ist die (palliative) TUR Prostata das Mittel der Wahl. Dieses lässt sich bei entsprechendem AZ auch mehrmals durchführen. Falls durch eine Infiltration der Ostien eine Stauungsniere resultiert, kann bei selektierten Patienten mit intakter Blasenentleerung eine Harnleiterneueinpflanzung indiziert sein. Bei weit lokal fortgeschrittenem Tumor mit symptomatischer Stauungsniere ist die (perkutane) Nephrostomie das Mittel der Wahl, um die Urämie zu verhindern.

2.: Primär metastasiertes Prostatakarzinom (in aller Regel: lymphogen und/oder ossär):

Auch in diesem Fall gibt es verschiedene Szenarien, die einzeln betrachtet werden müssen.

A: Stellt sich bei einer Operation intra-/ oder postoperativ eine Lymphknotenmetastasierung heraus ist das weitere Vorgehen derzeit umstritten. Je nach Alter, AZ und Befund wird eine ausgedehnte Lymphadenektomie mit radikaler Prostatektomie (oder auch Radiatio), als auch der Verzicht auf lokale Maßnahmen propagiert. Die sofortige Einleitung einer Androgendepriavation ist nach Datenlage dem verzögerten Therapiebeginn vorzuziehen.

B: Bei Vorliegen einer ossären Metastasierung sind lokale Maßnahmen zur Tumorkontrolle offensichtlich sinnlos, der Androgenentzug stellt die Basisbehandlung dar.

Zusätzlich ist in diesem Stadium eine adäquate Schmerztherapie (nach WHO-Schema, plus ggf. lokaler oder systemischer Bestrahlung) nötig. Eine medikamentöse Behandlung mit Bisphosphonaten (Zoledronsäure) hat sich in Studien als lebensqualitätsverbessernd herausgestellt. Eine Monotherapie mit Estrazyt^R zeigt bei symptomatischen Patienten eine Ansprechrage von 20-25%.

3.: Prostatakarzinomrezidiv nach (kurativer) primärer Therapie:

Durch die Möglichkeit der PSA-Bestimmung hat sich das Erkennen einer Tumorprogression im Vergleich zu früher deutlich verändert. Es wird ein sogenanntes PSA-Rezidiv von der auch klinisch fassbaren Progression unterschieden.

Therapeutische Möglichkeiten stellen die Salvageradiotherapie, sowie die verschiedenen Spielarten der hormonellen Manipulation (einfache/maximale/intermittierende Androgenblockade, Östrogenbehandlung ..) dar. Eine Salvage-Prostatektomie nach ursprünglicher kurativer Radiatio ist von einer hohen Morbidität belastet und somit eine Rarität.

Insbesondere beim PSA-Rezidiv müssen die Vor- und Nachteile der Behandlung sorgfältig gegeneinander abgewogen werden. Kommt es zu einer Metastasierung unterscheidet sich die Behandlung nicht von der bei primärer Filiarisierung (s.o.).

Beim hormonrefraktären Prostatakarzinom stellt die moderne Taxan-basierte Chemotherapie eine neue Therapieoption dar.

Chemotherapie des hormonrefraktären Prostatakarzinoms

Prof. Dr. Johannes M. Wolff

Urologische Klinik, Caritas Krankenhaus Bad Mergentheim

Traditionell spielte die zytostatische Chemotherapie beim hormonrefraktären Prostatakarzinom außer als Alternative zur Schmerztherapie keine große Rolle. Das Interesse an der Chemotherapie des HRPC ist aber aufgrund neuerer Ergebnisse in den letzten Jahren außerordentlich gestiegen. Die Kombination von Mitoxantron und Prednison ist zur Palliation der Knochenschmerzen bei Patienten mit einem HRPC von der FDA zugelassen worden, nachdem in einer randomisierten Phase-III-Studie die Kombination mit Mitoxantron im Vergleich zur alleinigen Prednisongabe zu einer signifikanten Reduktion tumorbedingter Knochenschmerzen führte, allerdings ohne einen Überlebensvorteil für den Patienten zu erbringen. In neueren Studien, in denen eine taxan-basierte Kombinationstherapie eingesetzt wurde, fanden sich deutlich bessere Ansprechraten.

Auf dem diesjährigen amerikanischen Onkologenkongreß (ASCO 2004) wurden nun erstmals die Ergebnisse von zwei Phase III Studien vorgestellt, die diese diese vorläufigen Beobachtungen zu bestätigten. In einer multizentrischen randomisierten Phase III-Studie der South-West Oncology Group (SWOG 9916) wurde die Kombination Estramustin und Docetaxel mit Mitoxantron + Prednison verglichen. Nach einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 1 Jahr wurde eine mediane Überlebenszeit von 18 Monaten für die Docetaxel/Estramustin-Therapie und 16 Monaten für die Mitoxantron-Therapie beobachtet. In der 3-armigen Phase-III-Zulassungsstudie TAX 327 wurde Mitoxantron/Prednison im Kontrollarm vs Docetaxel/Prednison in 2 unterschiedlichen Dosierungen eingesetzt. Es wurde eine mediane Überlebenszeit von 18,9 Monaten bzw. 17,3 Monaten für die beiden Docetaxel-Dosierungen und 16,4 Monaten für die Mitoxantron-Therapie beobachtet. In beiden Studien wurde zusätzlich ein signifikanter PSA-Abfall bei ca. 50% der Patienten beobachtet und bei ca. 30 % aller Patienten war eine Linderung der Schmerzen zu verzeichnen

Somit konnte in erstmalig in 2 prospektiv randomisierten Phase III Studien ein Überlebensvorteil für Patienten mit einem hormonrefraktären Prostatakarzinom nachgewiesen werden, wenn sie mit einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie behandelt worden waren.

Notizen

Notizen