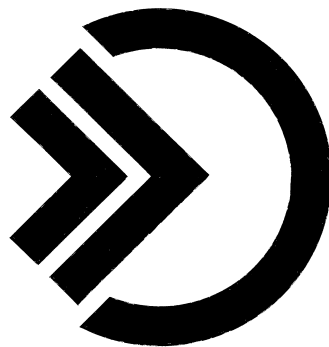


# **4. Pfälzer Tage für** **Hämatologie und** **Onkologie**

13. und 14. September 2002  
Alte Eintracht in 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](mailto:ozw@westpfalz-klinikum.de)



*Wir heißen Sie herzlich Willkommen zu den 4. Pfälzer Tagen für Hämatologie und Onkologie 2002“ in Kaiserslautern.*

*Innerhalb der folgenden Seiten finden Sie die Vorträge und Abstracts der Referenten.*

*Sie finden die Vorträge auch auf unserer Homepage [www.ozw.de](http://www.ozw.de).*

*Wir wünschen Ihnen eine interessante Veranstaltung und freuen uns über Ihre Kritik, um diese dann in die Veranstaltung der „5. Pfälzer Tage für Hämatologie und Onkologie 2003“ einfließen zu lassen.*

*Wir bedanken uns bei allen, die diese Veranstaltung möglich gemacht und uns unterstützt haben.*

*Besonderen Dank gilt hierbei allen vortragenden Referenten, 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 diesjährige Teilnahme und laden Sie schon jetzt zu den „5. Pfälzer Tage für Hämatologie und Onkologie“ im September 2003 recht herzlich ein.*



## Vorträge und Abstracts der Referenten

### Inhaltsverzeichnis und Programm

Seite:

#### **Programm Freitag 13.09.2002**

**15:00 - 16:45 Uhr** *Eröffnung: H. Link*

#### ***Vorsitz***

*H. E. Gabbert, Düsseldorf*

*H. Link, Kaiserslautern*

#### **Zigaretterrauchen-Passivrauchen-Prävention**

7

*R. Buhl, Mainz*

#### **Karzinom mit unbekanntem Primärtumor- gibt es Fortschritte**

8

*G. Hübner, Kaiserslautern*

(Achtung: Programmänderung;

Prof. Dr. Köhne hält seinen Vortrag am 14.09.02,

um ca. 11:15 Uhr)

#### **Gentherapeutische Optionen in der Hämatologie und Onkologie**

9

*A. A. Fauser, Idar-Oberstein*

#### ***Pause***

*bis 17:15 Uhr*



**Programm Freitag 13.09.2002**

**17:15 - 19:00 Uhr**

***Vorsitz***

*H. Burkhardt, Rockenhausen*

*H. J. Gabriel, Landstuhl*

**Barrett-Ösophagus - Definition, bioptische Diagnostik und Karzinogenese**

**11**

*H. E. Gabbert, Düsseldorf*

**Klinik, Diagnostik und Therapie des Barrett-Ösophagus**

**12**

*F. W. Albert, Kaiserslautern*

**Neu entdeckte Wirkmechanismen von Antikrebswirkstoffen mit dem Ursprung in der traditionellen chinesischen Phytomedizin**

**13**

*G. Eisenbrand, Kaiserslautern*

**Richtlinien der Therapie mit Wachstumsfaktoren der Granulopoese**

**14**

*H. Link, Kaiserslautern*

**19:30 Uhr Empfang im Theodor Zink Museum**



**Programm Samstag 14.09.2002**

**09:00 - 10:00 Uhr**

***Vorsitz***

*H.-M. Enzinger, Kaiserslautern*

*H. Goldschmidt, Heidelberg*

**Unkonventionelle Methoden in der Tumorthherapie unter  
besonderer Berücksichtigung der Misteltherapie**

**18**

*J. Beuth, Köln*

**Aktuelle Aspekte der Therapie des low risk metastasierenden  
Mammakarzinoms**

**19**

*K. Michniewicz, Berlin*

**Pause**

*bis 10:30 Uhr*



**Programm Samstag 14.09.2002**

**10:30 - 12:30 Uhr**

***Vorsitz***

*H. Lehmann, Zweibrücken*

*K. Stuby, Pirmasens*

**Neue Aspekte in der Therapie  
niedrig maligner Lymphome**

*(Achtung: Programmänderung)*

*M. Rummel, Frankfurt*

**21**

**Neue Substanzen in der Behandlung des kolorektalen Karzinoms**

*(Achtung: Programmänderung)*

*K.-H. Köhne, Dresden*

**23**

**Tumormarker, aktueller Stand der Entwicklung**

*H.-U. Klör, Gießen*

**24**

**Fortschritte in der Behandlung des multiplen Myeloms**

*(Achtung: Programmänderung)*

*H. Goldschmidt, Heidelberg*

**25**

**Imbiss**



## **Zigarettenrauchen – Passivrauchen – Prävention**

Prof. Dr. med. Roland Buhl

Schwerpunkt Pneumologie, III. Medizinische Klinik

Johannes Gutenberg – Universität Mainz

Zigarettenrauchen ist eine der größten Gesundheitsgefahren und (mit-)verantwortlich für den zu frühen Tod von jährlich etwa 3 Millionen Menschen weltweit. Für Europa geht man von rund 500 000 Todesfällen infolge des Tabakkonsums aus. Mehr als 100 000 Menschen sterben jährlich alleine in Deutschland an Schäden, die durch das Rauchen verursacht oder begünstigt werden.

Zahlreiche Krankheiten hängen mit dem Zigarettenrauchen zusammen, so die Entstehung chronischer Erkrankungen der Atemwege, Krebserkrankungen der Lippen, der Mundhöhle, der Zunge, des Rachens, des Kehlkopfs, der Speiseröhre, der Luftröhre und der Lungen, Schädigungen der Blutgefäße mit schwerwiegenden Folgen wie Schlaganfall und Herzinfarkt. Das Risiko, an einem Herzinfarkt zu sterben, ist für Raucherinnen und Raucher drei- bis fünfmal so groß wie für Nichtraucher. Lungenkrebs tritt etwa elfmal häufiger bei Rauchern als bei Nichtrauchern auf. Die Lebenserwartung von Zigarettenrauchern liegt etwa 8 Jahre unter der von Nichtrauchern.

Nicht nur die Raucher selbst, sondern auch ihre nichtrauchenden Mitmenschen (Passivraucher) sind gefährdet durch das Einatmen der Schadstoffe im Tabakrauch. So sind nach Schätzungen des Deutschen Krebsforschungszentrums etwa 400 Todesfälle jährlich bei Nichtrauchern auf das unfreiwillige Mitrauchen zurückzuführen. Das Gesundheitsrisiko für Passivraucher ist um so höher, je kleiner der Raum ist, in dem geraucht wird. Die besondere Gefährdung des Passivrauchens liegt darin, daß hierbei außer dem „Hauptstrom“, der beim Rauchen einer Zigarette aufgenommen wird, auch der „Nebenstrom“ inhaliert wird. Dieser Nebenstrom enthält teilweise weit höhere Konzentrationen an Schadstoffen als der vom Zigarettenraucher direkt eingeatmete Rauch. Als krebserregend gelten insbesondere Nitrosamine, Vinylchlorid, Hydrazin und Benzpyren. Formaldehyd, Anilin und Cadmium stehen ebenfalls im Verdacht, krebserregend zu wirken.

Eine besondere Gefahr stellt das Rauchen werdender Mütter für das ungeborene Kind dar. Die Zahl der Früh- und Totgeburten steigt bei rauchenden Schwangeren auf das Mehrfache im Vergleich zu Nichtraucherinnen. Auch eine deutliche Verminderung des Geburtsgewichts der betroffenen Kinder und eine Beeinträchtigung der geistigen und körperlichen Entwicklung der Neugeborenen sind eine Folge des Rauchens in der Schwangerschaft. Kinder rauchender Eltern sind besonders anfällig für allergische Erkrankungen, für Erkrankungen der Atemwege und für andere Gesundheitstörungen.

In Anbetracht der hohen mit der Tabakrauchexposition verbundenen Gesundheitsrisiken besteht ein dringender gesundheitspolitischer Handlungsbedarf. Leider ist durch die immer wieder neu hinzukommenden jugendlichen Neuraucher durch Entwöhnung aktiver Raucher durch Sekundär- und Tertiärprävention die Raucherquote der Bevölkerung nur in begrenztem Maße zu senken. Um so wichtiger ist die Primärprävention, wobei die Ursachen, die Jugendliche zu Alltagsdrogen greifen lassen, meist schon in der Kindheit entstehen. Die Familie hat lebensgeschichtlich den ersten und wahrscheinlich wichtigsten Einfluß auf den späteren Umgang mit Drogen. Die Notwendigkeit einer frühzeitigen Prävention bestärkt die Rolle der Schule neben der Familie, da über sie fast alle Kinder und Jugendliche erreicht werden können. Sie ist der Ort, an dem Drogenprävention und Gesundheitserziehung frühzeitig und langfristig durchgeführt werden können. Die Drogenprävention sollte sehr früh, d.h. im Alter von 5 – 7 Jahren beginnen.



## Carcinom mit unbekanntem Primärtumor - gibt es Fortschritte?

OA Dr. med. Gerdt Hübner

Westpfalz-Klinikum Kaiserslautern, Medizinische Klinik I, Hämatologie und Onkologie, Hellmut-Hartert-Str. 1, 67655 Kaiserslautern, Fon 0631 - 203 1196/1260,  
Fax 0631 - 203 1143/1548, ghuebner@westpfalz-klinikum.de

Mit einer Inzidenz von 2-8% aller Malignome ist das CUP-Syndrom (Carcinom mit unbekanntem Primärtumor) ein häufiges Problem, mit dem Internisten und Onkologen immer wieder konfrontiert werden. Interessanterweise hat sich die Inzidenz in den letzten Jahren nicht substantiell geändert. - trotz verbesserter diagnostischer Methoden. Die Prognose ist ungünstig mit einem medianen Überleben von 5-10 Monaten und einem 5-Jahres-Überleben von weniger als 15%.

International akzeptierte Behandlungsstrategien sind nach wie vor nicht etabliert. Wissenschaftlich betrachtet fristet das CUP-Syndrom weiterhin ein Waisendasein - „orphan disease“. Bei den vorliegenden Studien handelt es sich überwiegend um Phase-II-Studien mit dem Kardinalproblem der Patientenselektion und entsprechend schwieriger Vergleichbarkeit. Phase-III-Studien sind selten und nur mit sehr kleinen Patientenzahlen durchgeführt worden.

Bei den 4. Pfälzer Tagen für Hämatologie und Onkologie werden insbesondere folgende zukunftsweisende Themenbereiche angesprochen:

1.) Neue Diagnostische Methoden

mit besonderer Betrachtung der **Positronen-Emissions-Tomographie**.

2.) Neue Aspekte der feingeweblichen Untersuchung

insbesondere im Bereich der **Immunhistologie**, die sehr häufig einen entscheidenden Beitrag zur Identifikation des Primärtumors und zur Auswahl einer sinnvollen Therapie zu geben vermag.

3.) **Neue Ergebnisse bei der Therapie**

insbesondere der Chemotherapie bei fortgeschrittenen Stadien.

4.) **Studiensituation**

Von Kaiserslautern aus haben wir eine CUP-Studiengruppe im Rahmen der Initiative Solide Tumoren (IST) etabliert und im September 2001 eine Phase-II-Studie zur Therapie bei AdenoCUP-Syndrom gestartet. Es werden zwei Chemotherapieregime angewendet - Paclitaxel / Carboplatin und Gemcitabin / Vinorelbin (s. [http://www.studien.de/suche\\_frames.html](http://www.studien.de/suche_frames.html), Studienleiter Dr. G. Hübner). Unseres Wissens gibt es neben dieser Studie, die von der Deutschen Krebsgesellschaft mit dem Gütesiegel A ausgezeichnet wurde, keine weitere Studie zum CUP-Syndrom in Deutschland. Der aktuelle Stand wird berichtet.

Das Konzept ist der erste Schritt hin auf ein umfassenderes Folgeprojekt der IST mit obligatorischer Referenzpathologie und expertengeleiteter Therapie bei CUP-Syndrom, das derzeit vorbereitet wird.





## **Kurzfassung: "Gentherapeutische Optionen in der Hämatologie und Onkologie"**

Prof. Dr. Dr. A. A. Fauser, Klinik für Hämatologie, Onkologie und Knochenmarktransplantation, Idar-Oberstein

Trotz Fortschritten auf den Gebieten der Chirurgie, Chemo- und Radiotherapie in den letzten 3 Jahrzehnten bleibt bei vielen Tumorentitäten die Heilungsrate bzw. - aus palliativer Sicht - die Lebensverlängerungsrate relativ gering. Dies trifft insbesondere auf solide Tumoren zu. Weitere Erfolge, v.a. auch bei metastasierten Tumoren, scheinen nur durch die Implementierung neuer Therapieformen möglich, die auch die bahnbrechenden diagnostischen Fortschritte hinsichtlich Tumorgenese und molekularer Regulationsmechanismen zu Nutze machen kann. Für viele hämatologischen und onkologischen Krankheitsbilder stellt die somatische Gentherapie kausale oder optimierte kontrollierte Behandlungsmöglichkeiten dar. Der Idealfall wäre der Austausch eines defekten Gens durch homologe Rekombination, was sich aber derzeit in vivo noch nicht realisieren lässt. In den meisten Fällen werden Viren als Genfähren bzw. Gentransportvehikel benutzt, und zwar überwiegend Retro- und Adenoviren. Mit den eingeführten Genen verfolgt man unterschiedliche Strategien.

Die Einschleusung von Medikamentenresistenzgenen (z.B. MDR1) in hämatopoetische Stammzellen zielt darauf ab, Zytostatika aktiv aus diesen Zellen zu pumpen und somit einen Schutz (Myeloprotektion) gegen viele Chemotherapieregime zu erzeugen. Von Bedeutung ist auch der so genannte Suizidgentransfer (meist HSV-tk/GCV-System). Bei allogenen Blutstammzelltransplantationen besteht bei Bedarf, d.h. bei beginnenden mittel- bzw. schwergradigen GvHD-Reaktionen (hohe Morbidität bzw. Mortalität) die Möglichkeit, durch die Gabe von Ganciclovir (GCV) die zuvor mit dem HSV-tk-Gen modifizierten Spender-T-Zellen abzutöten (dadurch im Idealfalle Eliminierung der GvHD). Im Vergleich zu diesem preemptiven Ansatz kann dass gleiche Prinzip auch therapeutisch genutzt werden, was derzeit z.B. bei Gliompatienten untersucht wird. Transduzierte Tumorsuppressorgene sollen in Tumoren mit entsprechenden Mutationen bzw. Fehlregulationen die Apoptose induzieren. Beispiele hierfür sind

Gene für die Proteine p53, mda-7 und E1A. In Kombination mit Chemotherapie lassen sich durch den Transfer dieser Gene z.T. höhere Ansprechraten bei vielen soliden Tumoren nachweisen als bei alleiniger Chemotherapie. Eine weitere Option besteht darin, Gene für bestimmte Enzyme in Tumorzellen zu übertragen, die ein Prodrug direkt im Tumor zu einem zytostatisch wirkenden Metaboliten umwandeln, wodurch sich die Chemosensitivität erhöhen lässt. Zur Zerstörung von Tumorzellen werden in diversen Studien auch genmodifizierte, d.h. attenuierte Viruspartikel eingesetzt, die sich nur in bestimmten Tumorzellen lytisch vermehren (onkolytische Viren). Eine signifikante Tumorreduktion ist jedoch nur in Verbindung mit Chemotherapie zu beobachten. Zur Stimulation des körpereigenen Immunsystems dient das Prinzip der Tumorstimulation. Autologe oder allogene Tumorzellen werden mit verschiedenen Genen transduziert, wobei es sich um Gene für Antigen-präsentierende Moleküle, kostimulatorische Moleküle oder Zytokine handeln kann. Nach Transplantation dieser modifizierten Zellen kann gegen den Wildtyp-Tumor eine Immunantwort durch direkte oder indirekt Aktivierung des Immunsystems im Patienten erreicht werden. Bei nicht-malignen hämatologischen Erkrankungen wird beispielsweise seit kurzem der Transfer von Genen für Gerinnungsfaktoren (Faktor VIII und IX) in Studien an Hämophiliepatienten durchgeführt. Der Einsatz von Faktorpräparaten kann dadurch deutlich reduziert werden. Ebenso gelang es schon bei mehreren Patienten mit SCID, einer Immunkrankheit, zugrundeliegende Gendefekte durch Transfer des ADA- bzw. gamma-c-Gens zu kompensieren und dadurch die Krankheit zu heilen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass in den mehr als 10 Jahren, in denen Gentherapieprotokolle auf dem Gebiet der Hämatologie und Onkologie angewendet werden, noch kein entscheidender



Durchbruch außer bei der Behandlung der SCID gelungen ist. Trotzdem geben die Ergebnisse vieler Studien sowie Erfolge bei der Entwicklung verbesserter Vektorsysteme Anlass zur Hoffnung, das Prinzip der Gentherapie mittelfristig als innovative oder ergänzende Therapieoption mit verbesserten Überlebens- bzw. sogar Heilungsraten als bei bisherigen Therapiestandards zu implementieren.



## **Barrett-Ösophagus - Definition, bioptische Diagnostik und Karzinogenese**

Prof. Dr. H. E. Gabbert, Medizinische Einrichtung der Heinrich-Heine Universität, Zentrum für Pathologie, Düsseldorf

Die Inzidenz des ösophagealen Adenokarzinoms ist in den letzten zwei Jahrzehnten schneller angestiegen als die Inzidenz irgendeines anderen soliden Tumors. Entscheidender, prädisponierender Faktor für die Entstehung ösophagealer Adenokarzinome ist der Barrett-Ösophagus, definiert als ein metaplastischer Ersatz des Plattenepithels durch ein intestinales Zylinderepithel mit Becherzellen. Der entscheidende prädisponierende Faktor für den Barrett-Ösophagus ist wiederum die gastroösophageale Refluxerkrankung (GERD). So kann man derzeit davon ausgehen, dass über 10 % der Patienten mit einer GERD einen Barrett-Ösophagus entwickeln und dass von diesen Patienten pro Jahr ca. 0,5 % an einem Barrett-Karzinom erkranken. Diese Entwicklung verläuft über gut definierte Vorläuferläsionen im Sinne einer Metaplasie-Dysplasie-Karzinom-Sequenz. Obwohl diese Sequenz die Chance für bioptische Screening-Programme eröffnet, besteht das Problem, dass die dysplastischen Vorläuferläsionen in aller Regel endoskopisch nicht erkannt werden können. Patienten mit einem Barrett-Ösophagus müssen deshalb einem systematischen Sampling unterzogen werden (4-Quadranten-Biopsien in Abständen von 2 cm über die gesamte Länge des Barrett-Ösophagus sowie Biopsien aus allen erkennbaren Läsionen). Ein weiteres Problem liegt in der Tatsache, dass die histologische Diagnose dysplastischer Vorläuferläsionen (niedriggradige intraepitheliale Neoplasie und hochgradige intraepitheliale Neoplasie) durch den Pathologen einer nicht unerheblichen Interobserver-Varianz unterliegt, weshalb im Falle einer schweren Dysplasie (hochgradige intraepitheliale Neoplasie) eine second opinion durch einen zweiten erfahrenen Pathologen anzustreben ist. Ansätze mit Hilfe molekularer Marker zu einer objektiveren Risikoeinschätzung zu gelangen, haben bislang zu keinem Erfolg geführt. So gibt es derzeit keinen einzigen molekularen Parameter, der im Sinne eines sog. "master gene" in der Lage wäre, im Einzelfall das tatsächliche Karzinomrisiko vorherzusagen. Für die Praxis bedeutet dies, dass zumindest in der näheren Zukunft die Histologie der Goldstandard in der Risikoeinschätzung von Patienten mit einem Barrett-Ösophagus bleiben wird.



## **Klinik, Diagnostik und Therapie des Barrett-Ösophagus**

Prof. Dr. F.W.Albert,

Medizinische Klinik III – Gastroenterologie, Klinikum Kaiserslautern (WKK)

Die Diagnose eines Barrett-Ösophagus wird endoskopisch gestellt (Hochauflösende Video-Endoskopie). Der makroskopische Verdacht wird durch die Histologie (spezialisierte intestinale Metaplasie) bestätigt. Nach der Ausdehnung des lachsfarbenen Zylinderepithels läßt sich ein „long“(>3cm)- (klassischer Barrett-Ösophagus) von einem „short“(<3cm)- Segment-Barrett unterscheiden. Grundlage der Zerstörung des normalen Plattenepithels und des nachfolgenden Ersatzes durch säure-unempfindliche Barrett-Schleimhaut ist in der Regel eine Refluxkrankheit. Meist wird aufgrund der Refluxsymptomatik die endoskopische Untersuchung veranlaßt und dabei der „Barrett-Ösophagus“ als Zufallsdiagnose erkannt. Der Barrett-Ösophagus selbst macht keine Symptome. Der sog. „Ultra-short“- bzw. mikroskopische Barrett ist lediglich in Biopsien aus der makroskopisch unauffälligen Schleimhaut am ösophagogastralen Übergang zu diagnostizieren; seine Genese ist noch völlig unklar, der Zusammenhang mit einer Refluxkrankheit wird vielfach bezweifelt. Allen Barrett-Formen ist gemeinsam, daß sie präkanzerös sein können. Beim klassischen Barrett-Ösophagus ist das Risiko, an einem Adenokarzinom der Speiseröhre zu erkranken, 30 – 40fach erhöht. Pro Jahr entwickeln 0,5 % der Patienten mit Barrett-Ösophagus ein Adenokarzinom. Dennoch ist der Barrett-Ösophagus ohne Dysplasie eher eine benigne Erkrankung. Erst das Auftreten von Dysplasien erhöht das Karzinomrisiko signifikant. Die Dysplasieprävalenz ist im „long segment“-Barrett 2-3x so hoch wie im „short segment“-Barrett (6-8%), für den „ultrashort“-Barrett existieren keine Zahlenangaben.

Die valide histologische Dysplasie-Diagnostik setzt das Abklingen einer parallel vorliegenden Refluxösophagitis vor der Gewebsentnahme voraus. Die Diagnose „hochgradige Dysplasie“ sollte im Hinblick auf die weitreichenden klinischen Konsequenzen von einem 2. erfahrenen Pathologen bestätigt werden. Standard ist noch die Quadrantenbiopsie im Abstand von 1-2 cm. Zunehmend wird heute z.B. im Rahmen einer Chromoendoskopie gezielt aus verdächtigen Arealen biopsiert. Das Karzinomrisiko ist am höchsten bei diffuser hochgradiger Dysplasie. Gestritten wird über den Nutzen verschiedener endoskopischer Überwachungsprogramme. Beim Barret-Ösophagus ohne Dysplasie reicht die Endoskopie alle 3-5 Jahre aus. Bei geringgradiger Dysplasie sollte zunächst halbjährlich kontrolliert werden; falls keine Progression festzustellen ist, genügt es, 1x jährlich zu endoskopieren. Hochgradige Dysplasien können bereits Anlaß zur chirurgischen Behandlung sein, sollten aber zumindest intensiv endoskopisch überwacht werden (alle 3 Monate).

Neben der radikalen Ösophagusresektion werden insbesondere unter dem Aspekt der geringeren Letalität und Morbidität zunehmend endoskopische Ablationstherapien (Thermokoagulation, Photodynamische Therapie, Endoskopische Mukosaresektion) diskutiert.



**"Neu entdeckte Wirkmechanismen von indigoiden Bisindolen,  
Antitumorwirkstoffen mit Ursprung in der traditionellen chinesischen  
Phytomedizin"**

Prof. Dr. Gerhard Eisenbrand,

Universität Kaiserslautern, Fachbereich Chemie, Lebensmittelchemie/Umwelttoxikologie, Erwin-Schrödinger-Str, 67663 Kaiserslautern

Das indigoide Bisindol Indirubin, ein Spurenbegleitstoff des natürlichen Indigo, ist vor über 30 Jahren als Träger der antileukämischen Wirkung einer pflanzlichen Zubereitung aus der traditionellen chinesischen Phytomedizin erkannt worden, welche neben anderen Bestandteilen auch eine indigoliefernde Pflanze enthielt. Indirubin zeigte in einer großen klinischen Studie in China bemerkenswerte Wirksamkeit gegen verschiedene Leukämieformen bei guter Verträglichkeit. Ein wesentlicher molekularer Mechanismus der Antitumorwirkung solcher Bisindole besteht in der hochwirksamen Hemmung von cyclinabhängigen Kinasen (CDKs). Diese Enzymfamilie ist, zusammen mit den zugehörigen regulatorischen Cyclinen, in hochkoordinierter Weise für Initiation und geordneten Ablauf des Zellzyklus verantwortlich. Indirubine binden mit hoher Affinität kompetitiv in die ATP Bindungstasche von CDKs und verursachen einen Arrest in der G1- bzw. der G2/M-Phase des Zellzyklus mit Auslösung von Apoptose bzw. Nekrose der Tumorzellen. Eine Studie zur Selektivität der Kinasehemmwirkung zeigte, dass zusätzlich auch einige andere Kinasen durch Indirubine beeinflusst werden. Besonders effektiv gehemmt wird Glykogensynthase Kinase-3 $\beta$  (GSK-3 $\beta$ ), eine Wirkqualität, die Indirubine mit einigen anderen CDK-Inhibitoren gemeinsam haben. Neben der antileukämischen Wirkung zeigen Indirubine eine ausgeprägte Hemmwirkung auf das Wachstum eines breiten Spektrums humaner Tumorzellen sowie in-vivo am Humantumorxenotransplantat auf der Nacktmaus bei guter Verträglichkeit. Sie stellen somit vielversprechende neue Leitstrukturen für die Tumorthherapie dar.



## **Richlinien zur Therapie mit Wachstumsfaktoren der Granulopoese**

Prof. Dr. Hartmut Link

Medizinische Klinik I, Westfalz-Klinikum Kaiserslautern

für den Arbeitskreis Supportivmaßnahmen in der Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft (ASO); (<http://www.onkosupport.de>)

Die chemotherapieinduzierte Neutropenie kann mit den Kolonie-stimulierenden Faktoren der Granulopoese (G-CSF und GM-CSF) vermieden, abgemildert oder in ihrer Zeitdauer verkürzt werden. Die CSF ermöglichen die Mobilisation hämatopoetischer Stammzellen in das Blut und deren Sammlung für die Transplantation nach Hochdosistherapie. Diese Faktoren sind daher essentiell in der Supportivtherapie maligner Erkrankungen. Der Arbeitskreis Supportivtherapie der Deutschen Krebsgesellschaft hat Richtlinien zur Therapie mit den Kolonie-stimulierenden Faktoren entwickelt, die unterschiedlichen klinischen Situationen angepasst sind [1,2].

### **Empfehlungen für die klinische Anwendung**

Die Wirkung der hämatopoetischen Zytokine auf Blutzellbildung und Funktion der ausgereiften Zellen ergibt eine Reihe von potentiellen klinischen Anwendungsmöglichkeiten [3-7].

In Abhängigkeit von der Ursache der Neutropenie kann die Indikation für die Verwendung von Wachstumsfaktoren differenziert festgelegt werden, wie dies von der American Society of Clinical Oncology und in Deutschland durch verschiedene Gruppen von Experten erfolgt ist, zuletzt durch den Arbeitskreis Supportivmaßnahmen in der Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft [3,7-9].

Diese Empfehlungen können nach klinischer Beurteilung und individuellem Bedarf des Patienten modifiziert werden. Bei bisher nicht zugelassenen Indikationen müssen potentieller Nutzen und Risiken sorgfältig gegeneinander abgewogen und die Vorschriften des Arzneimittelgesetzes eingehalten werden.

### **Begründung für die Verwendung von Granulozytenstimulierenden Wachstumsfaktoren bei Neutropenie**

Die Neutropenie nach einer zytostatischen Chemotherapie geht mit einem kontinuierlich steigenden Risiko einer schweren Infektion einher [10]. Tritt während der Neutropenie eine Infektion auf, besteht ein signifikant höheres Risiko des letalen Ausgangs, wenn die Granulozyten nicht ansteigen. Bei Leukämie- oder Lymphompatienten mit mikrobiologisch nachgewiesener Infektion und weniger als 1000 Granulozyten pro  $\mu\text{l}$  beträgt das Risiko des tödlichen Verlaufes 20,5 %, wenn die Granulozyten nicht ansteigen oder noch weiter abfallen. Bei steigenden Granulozyten nach Beginn der Infektion beträgt die Rate an Todesfällen 7.0 % ( $p < 0.001$ ), [11].

Bei soliden Tumoren trifft dies nur zu, wenn die Neutropenie länger dauert, d.h. über 10 Tage, entsprechend der Hochrisikodefinition für unerklärtes Fieber bei Neutropenie [12].

### **Zeitpunkt des Beginns der Prophylaxe nach Chemotherapie**

In den meisten Studien zur Neutropenieprophylaxe beginnt die G-CSF/GM-CSF-Therapie 24h nach dem Ende der Chemotherapie. Es muß noch geprüft werden, ob die Therapieergebnisse gleichwertig sind, wenn die Prophylaxe nicht am ersten, sondern am 4. bis 6. Tag nach Chemotherapieende beginnt. Nach der autologen KMT gibt es Hinweise, daß eine G-CSF Prophylaxe, die erst am 8. Tag nach der Transplantation beginnt, die Dauer der Neutropenie ( $< 500 /\mu\text{l}$ ) auf 14 Tage begrenzen kann [13].

### **Therapiedauer**

Nach myelotoxischer Therapie kann die Stimulation der Granulopoese mit G-CSF oder GM-CSF abgesetzt werden, wenn an zwei aufeinanderfolgenden Tagen mindestens 500 Neutrophile/ $\mu\text{l}$



erreicht sind und keine schwere Infektion vorliegt. Wenn der Patient an einer Infektion leidet, sollten 1500 Neutrophile/ $\mu$ l erreicht werden, bevor der Wachstumsfaktor abgesetzt wird.

**Tabelle 1:** Klassifikation der möglichen Therapieindikationen von G-CSF oder GM-CSF.

Klasse	Indikationen zur Verwendung von G-CSF oder GM-CSF
I	Eindeutige Indikation; allgemein akzeptiert, als nützlich und effektiv gewertet; Anwendung empfohlen
II	mögliche Indikation; Wirksamkeit noch nicht ausreichend belegt und noch uneinheitliche Bewertung
III	Daten sprechen eher für Nutzen und Wirksamkeit
IV	Durch Daten nicht ausreichend belegt, kann hilfreich sein und ist wahrscheinlich nicht nachteilig.
V	Keine Indikation, kann nachteilig sein

**Tabelle 2:**

Indikationen zur Therapie mit granulozytenstimulierenden Wachstumsfaktoren und entsprechende Klassifikation

*Klasse I: Eindeutige Indikation*

Mobilisation hämatopoetischer Progenitor- und Stammzellen aus dem Knochenmark in das periphere Blut (autolog und allogene)

Schwere chronische Neutropenie (NP): idiopathische NP; mit Stoffwechseldefekten assoziierte NP, NP bei M. Gaucher, NP bei schweren kombinierten Immundefekten, kongenitale oder zyklische NP ohne Chromosomenaberrationen (G-CSF).

*Klasse II: Akzeptable Indikation*

Initiale Prophylaxe nach intensiver myelotoxischer zytostatischer Chemotherapie:

Erwartete Neutropeniedauer <500 Neutrophile/ $\mu$ l von mindestens sieben Tagen.

Nach myeloablativer Therapie und allogener oder autologer Knochenmarktransplantation

Aplastische Anämie

Neutropenie bei: Felty-Syndrom und bei T-gamma lymphoproliferativem Syndrom,

Haarzelleukämie

HIV-Infektion: Medikamentös-bedingte Neutropenie, z.B. Azidothymidin (AZT), Ganciclovir und andere.

Nach myeloablativer Therapie und autologer oder allogener Transplantation von peripheren Blutstammzellen



*Klasse III: Möglicherweise sinnvolle Indikation*

Initiale Prophylaxe nach mäßig myelotoxischer zytostatischer Chemotherapie:

Erwartete Neutropeniedauer <500 Neutrophile/ $\mu$ l von 5-7 Tagen und Vorliegen von Risikofaktoren

(Tabelle 2), erwartetes Risiko der febrilen Neutropenie über 40%.

Sekundäre Prophylaxe nach zytostatischer Chemotherapie, wenn nach dem ersten Kurs eine Neutropenie (<500/ $\mu$ l) länger als 5 Tage aufgetreten ist.

Therapie der Neutropenie nach Strahlentherapie

Autoimmunneutropenie

Neutropenie beim myelodysplastischen Syndrom (nicht prophylaktisch).

*Klasse IV: Theoretische, nicht ausreichend untersuchte Indikationen*

Dosiserhöhung der zytostatischen Chemotherapie ohne Stammzelltransplantation

Prophylaxe der Neutropenie während der Strahlentherapie

Chronische primär HIV-assoziierte Neutropenie

Infektionen ohne Neutropenie

Schwere nicht-neutropenische Infektion, z.B. in der Frühphase oder Prophylaxe der Sepsis

Schwere Infektionen in der Chirurgie: Wundheilungsstörungen, Verbrennungspatienten.

Stimulation myeloischer Blasten vor zytostatischer Chemotherapie

Frühgeborene mit Sepsisrisiko

Rezidivierende Infektionen bei Risikopatienten

*Klasse V: Keine Indikation*

Erwarteter tiefster Neutrophilenwert (Nadir) nach Chemotherapie >500/ $\mu$ l.

GM-CSF bei schwerer kongenitaler oder zyklischer Neutropenie

*Anschrift des Verfassers*

Arbeitsgruppe hämatopoetische Wachstumsfaktoren und Zytokine

im Arbeitskreis Supportivmaßnahmen in der Onkologie (ASO)

der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG); <http://www.onkosupport.de>

Prof. Dr. med. H. Link (Koordination)

Medizinische Klinik I

Westpfalz-Klinikum Kaiserslautern

67653 Kaiserslautern

Tel: 0631 203-1260, Fax 0631 203 1548, Email: [Hlink@rhrk.uni-kl.de](mailto:Hlink@rhrk.uni-kl.de)

*Literatur*

- (1) Link H, Hess CF, Albers P, Schmoll HJ, Reimers HJ, von Minckwitz G et al. Rationale Therapie mit den hämatopoetischen Wachstumsfaktoren G-CSF und GM-CSF, Arbeitsgemeinschaft Supportivtherapie (ASO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG). 2001. <http://www.onkosupport.de>
- (2) Link H, Hess CF, Albers P, Schmoll H-J, Reimers HJ, von Minckwitz G et al. Rationale Therapie mit den hämatopoetischen Wachstumsfaktoren G-CSF und GM-CSF. *Der Onkologe* 2001; 7:1329-1341.
- (3) Link H, Herrmann F, Welte K, Aulitzky WE, Ganser A, Kern W et al. Rationale Therapie mit G-CSF und GM-CSF. *Med Klin* 1994; 89:429-441.





- (4) Lieschke GJ, Burgess AW. Granulocyte colony stimulating factor and granulocyte-macrophage colony stimulating factor (2). *N Engl J Med* 1992; 327:99-106.
- (5) Lieschke GJ, Burgess AW. Granulocyte colony stimulating factor and granulocyte-macrophage colony stimulating factor (1). *N Engl J Med* 1992; 327:28-35.
- (6) Welte K, Gabrilove J, Bronchud MH, Platzer E, Morstyn G. Filgrastim (r-metHuG-CSF): The first 10 years. *Blood* 1996; 88(6):1907-1929.
- (7) Hoelzer D. Hematopoietic growth factors - not whether, but when and where. *N Engl J Med* 1997; 336:1822-1824.
- (8) American Society of Clinical Oncology. American society of clinical oncology recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based, clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 1994; 12(11):2471-2508.
- (9) Ozer H, Armitage JO, Bennett CL, Crawford J, Demetri GD, Pizzo PA et al. 2000 update of recommendations for the use of hematopoietic colony- stimulating factors: evidence-based, clinical practice guidelines [In Process Citation]. *J Clin Oncol* 2000; 18(20):3558-3585.
- (10) Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1966; 64:328-340.
- (11) Link H, Maschmeyer G, Meyer P, Hiddemann W, Stille W, Helmerking M et al. Interventional antimicrobial therapy in febrile neutropenic patients. *Ann Hematol* 1994; 69:231-243.
- (12) Link H, Blumenstengel K, Böhme A, Corney, Kellner O, Kern WV et al. Antimikrobielle Therapie von unerklärtem Fieber bei Neutropenie Standardempfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie (AGIHO) der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO), Arbeitsgruppe Interventionstherapie bei unerklärtem Fieber; Arbeitsgemeinschaft Supportivtherapie (AK-SUPPO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG); 2. aktualisierte Fassung Januar 2001. <http://www.DGHO-Infektionen.de>
- (13) Khwaja A, Mills W, Leveridge K, Goldstone AH, Linch DC. Efficacy of delayed granulocyte colony-stimulating factor after autologous BMT. *Bone Marrow Transplant* 1993; 11:479-482.



## **Evidenzbasierte komplementärmedizinische Massnahmen**

Prof. Dr. J. Beuth, Köln

Während die Relevanz von Tumorprävention und -prophylaxe durch Kampagnen der Dr. Mildred Scheel Stiftung und der Deutschen Krebsgesellschaft ins öffentliche Bewußtsein gerückt ist, scheint hinsichtlich Tumortherapie und -nachsorge weitere Forschungsanstrengung notwendig. Eine indikationsangepaßte, wissenschaftlich begründete Komplementärmedizin könnte in Zukunft tumorderstruktive Maßnahmen um zeitlich adäquate und therapeutisch effiziente Behandlungskonzepte erweitern. Insbesondere die therapieinduzierte Immunsuppression im Gefolge von chirurgischen, chemo- und strahlentherapeutischen Eingriffen, die operationsinduzierte Metastasierung sowie die Beeinträchtigung der Lebensqualität können durch adäquat terminierte komplementärmedizinische Maßnahmen kompensiert werden.

Es sollte ausdrücklich betont werden, daß komplementärmedizinische Maßnahmen keinesfalls als „alternative Therapieformen“ zu wissenschaftlich begründeten tumorderstruktiven Maßnahmen zu betrachten sind. Auch wenn komplementärmedizinische Therapiekonzepte als Hauptziele u.a. die Verlängerung von Patientenüberlebenszeiten, von rezidiv- oder metastasenfreiem Intervall oder Verhinderung von Metastasierung und Rezidivierung verfolgen, sind sie primär als Ergänzungen der onkologischen Standardtherapien zu betrachten.

Komplementärmedizinische Basismassnahmen (u.a. psychoonkologische Betreuung; Anleitung zu sportlichen Aktivitäten; Ernährungsberatung) haben in wissenschaftlichen Studien einen Patientenbenefit aufgezeigt (u.a. Verbesserung von Immunitätslage, Infektionsbereitschaft, Lebensqualität). Indikationsangepasste therapeutische Massnahmen (u.a. Gabe proteolytischer Enzyme und antioxidativen Natrium-Selenits unter tumorderstruktiven Massnahmen; immunmodulierende pflanzliche Moleküle (standardisierte Mistelextrakte) bei nachgewiesener Immunsuppression) können die sekundärprophylaktischen Basismassnahmen optimieren, was studienmässig belegt ist.

Definierte komplementäre Massnahmen können onkologischen Patienten empfohlen werden, und sollten in ein effektives Gesamtkonzept integriert werden.

Zu warnen ist vor diversen nicht wirksamkeitsgeprüften Therapie-/Diagnostikverfahren, die zuweilen mit wissenschaftlich-begründeter Supportiv-/Komplementärmedizin bzw. Prophylaxemassnahmen assoziiert werden. Diese Verfahren werden intensiv beworben und suggerieren fälschlicherweise, dass bei Anwendung u.a. a) Krebswachstum und Tumormasse verringert werden, b) Überlebenszeit verlängert wird, c) die Notwendigkeit der Standardtherapie verzögert wird, d) die Behandlung auch dann noch wirksam ist, wenn alle anderen Behandlungen versagt haben. Auf der Grundlage wissenschaftlicher Untersuchungen sind derartige Aussagen nicht bewiesen und für Patienten/Innen gefährlich.



## **Aktuelle Aspekte der Therapie des low risk metastasierenden Mammakarzinoms**

Dr. med. Katarcyna Michniewicz, Berlin

Das Mammakarzinom ist die häufigste maligne Erkrankung der Frau. In Deutschland wird jährlich bei rund 45.000 Patientinnen ein Mamma-Ca neu diagnostiziert. Im Verlauf der Erkrankung entwickeln fast ein Drittel dieser Patientinnen Metastasen. Eine kurative Behandlung ist bis jetzt trotz wesentlicher Erweiterung der therapeutischen Möglichkeiten (Chemotherapie, Hormontherapie und Antikörpertherapie) nur in früher Phase der Krankheit möglich. Die Prognose der Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Tumor oder im metastasierten Stadium ist nach wie vor ungünstig.

Ziel der palliativen Behandlung ist es, die tumorbedingten Beschwerden zu lindern, die vorhandene körperliche Leistungsfähigkeit der Patientinnen zu verbessern und damit eine möglichst gute Lebensqualität zu erhalten. Die Lebenserwartung dieser Patientinnen bedeutend zu erhöhen war bis jetzt nicht möglich. Allerdings ist bekannt, daß es Patientinnen gibt, die von einer kompletten Remission der metastasierten Erkrankung stark profitieren (Greenberg et al., Hortobagyi). Mit einer palliativen Therapie sind Remissionsraten bis zu 75% zu erzielen (bei einer Hormontherapie sind Remissionsraten bis zu 70 % möglich). Leider ist die Dauer dieser Remissionen mit im Durchschnitt max. 27 Monaten sehr kurz. Nur 50% der betroffenen Patientinnen leben länger als 2Jahre und nur 10% länger als 10Jahre.

Da es sich bei Patientinnen mit metastasierter Erkrankung um eine sehr heterogene Gruppe handelt, kann eine allgemein gültige Therapieempfehlung nicht ausgesprochen werden. Bei der Therapieentscheidung kann eine Bewertungsskala mit verschiedenen, entsprechend gewichteten Prognosefaktoren (sog. Possinger-Score) behilflich sein. Eine individuelle Entscheidung ist hier von größter Bedeutung, da auch zwischen den Risikogruppen jegliche Verknüpfung der Risikofaktoren möglich ist.

Patientinnen mit einem langen krankheitsfreien Intervall, geringer Anzahl von Metastasen, die überwiegend die Weichteilorgane, Knochen und keine lebenswichtigen Organe wie Lunge oder Leber betreffen sowie einen hormonrezeptorpositiven Tumor haben, werden als eine niedrige Risikogruppen definiert. Bei diesen Patientinnen sollte eine endokrine Therapie zuerst ausgeschöpft werden. Eine Monochemotherapie ist immer einem Kombinationsschema vorzuziehen.

Eine ausgedehnte Metastasierung in lebenswichtige Organe und schnelle Tumorprogression, - besonders bei hormonrezeptornegativen Tumoren - machen eine aggressive Polychemotherapie notwendig um schnellstens eine Remission zu erzielen. Bei den Patientinnen mit hohem Risiko ist eine Remission gleichbedeutend mit der Verbesserung der Lebensqualität und Linderung der tumorbedingten Symptome. Bei der Therapieplanung ist es zu berücksichtigen, daß eine suboptimal dosierte Therapie die Lebensqualität verschlechtert und die Lebenserwartung nicht verlängert.

In der neueren Literatur sind zwei große Übersichtsarbeiten (Fossati et al 1998 und Stockler et al. 2000) zu finden, die klinische Studien zur Therapie des metastasierten Mammakarzinoms aus den letzten drei Jahrzehnten analysiert haben. Die italienische Arbeitsgruppe von Fossati kam nach der Analyse von 12 verschiedenen Therapieansätzen zu der Schlußfolgerung, daß eine Polychemotherapie für das Überleben der Patientinnen günstiger ist als eine Monochemotherapie und daß eine höher dosierte Chemotherapie einen günstigeren Einfluß hat, als eine niedrig dosierte Behandlung. Auch eine höhere Dosierung der Hormontherapie ist von Vorteil für die Patientin. Zu ähnlichen Schlußfolgerungen kam die australische Arbeitsgruppe von Stockler; auch in dieser Analyse zeigt sich der Trend zu einer höher dosierten Therapie: Eine Chemotherapie mit mehreren Zyklen führt zur Verbesserung der Überlebenszeit.

Anhand der vorliegenden Daten kann keine Aussage zur Bedeutung der Hochdosis-Chemotherapie gemacht werden. Es liegt kein direkter Vergleich zwischen einer Chemo- und einer Hormontherapie vor. Es fehlen auch Daten zur Bedeutung der Kombinationstherapien. In keiner der analysierten



Studien wurde die Spezifizierung des Risikos durchgeführt. Die Angaben zur Lebensqualität sind sehr begrenzt.

Gerade diese beiden Metaanalysen zeigen, wo die wichtigsten Datenlücken sind und wie hoch der Bedarf ist, weitere Studien zu konzipieren.

Die ATAX-Studie, eine dreiarmlige Phase-III-Studie aus der Frauenklinik des Oskar-Ziethen-KH Berlin Lichtenberg (CA PD Dr. D. Elling) wird versuchen, einige dieser Fragen zu beantworten. Es wird geprüft, ob bei Patientinnen mit niedrigem Risiko die Kombination aus einer Hormon- und Chemotherapie jeweils der Monotherapie bezüglich der TTP, der ORR und des Gesamtüberlebens überlegen ist. Die untersuchten Substanzen sind Docetaxel und Examestan. Beide sind hochwirksam in der Behandlung des metastasierten Mamma-Ca. Dank des synergistischen Wirkmechanismus der beiden Substanzen ist es möglich Docetaxel im Kombinationsarm subtoxisch zu dosieren.

Zusammenfassend muß gesagt werden, daß die Definition von Patientinnenpopulationen hinsichtlich der prädiktiven und prognostischen Faktoren von großer Bedeutung für die Therapieplanung ist.



## Neue Aspekte in der Therapie niedrig maligner Lymphome

Dr. M. Rummel, Frankfurt

Bei niedrig malignen Non-Hodgkin Lymphomen in fortgeschrittenen Stadien kommen Chemotherapien zur Remissionsinduktion und Tumorkontrolle zum Einsatz. Ein weiteres Ziel ist es, die mediane Überlebenswahrscheinlichkeit der behandelten Patienten zu verbessern. Wenn eine Therapiebedürftigkeit der Erkrankung vorliegt, werden zumeist alkylierende Substanzen als Monotherapie (z. B. Chlorambucil) oder die Kombination von Cyclophosphamid, Vincristin und Prednison (COP-Schema) verabreicht. Dabei konnte in früheren Studien mit der alleinigen Behandlung von Chlorambucil und Prednison und später bei inadäquatem Ansprechen oder erneuter Progression mit der Kombination COP eine 5-Jahresüberlebensrate von 60% erreicht werden. In der Folgezeit wurden von vielen Arbeitsgruppen andere Therapien geprüft, die zusätzliche Substanzen wie Procarbazin, Bleomycin und Mechlorethamine einschlossen oder die Intensitäten der verabreichten Chemotherapieschemata erhöhten. Doch konnte auch mit diesen Konzepten keine Verbesserung der Behandlungsergebnisse erzielt werden. Auch durch die zusätzliche Hinzunahme von Doxorubicin (CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison) konnte kein signifikanter Vorteil im Vergleich zu weniger intensiven Behandlungsregimen erzielt werden.

Die Ergebnisse dieser Studien verdeutlichen, daß Weiterentwicklungen von konventionellen Chemotherapieprotokollen bei niedrig malignen Lymphomen keine entscheidenden Verbesserungen hinsichtlich der Prognose erzielen können, so daß Studien mit neuen Substanzen (Purinanaloga), mit alpha-Interferon, mit den neueren monoklonalen Antikörpern, und mit neuen Therapieansätzen wie Hochdosischemotherapien mit autologer oder allogener Stammzelltransplantation unternommen wurden.

Die neueren Purinanaloga Fludarabin und Cladribin sind in einer großen Anzahl von Studien als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Substanzen als first-line Therapie oder beim ersten Rezidiv untersucht worden. Diese Substanzen vermögen dabei hohe Ansprechraten bis zu 90% zu erzielen, wobei mit einer Monotherapie bei nicht vorbehandelten Patienten Remissionsraten in circa 70-80% zu erzielen sind, während bei vorbehandelten Patienten in noch circa 50% der Fälle Remissionen erreicht werden können. Die Purinanaloga Fludarabin und Cladribin stellen somit hoch wirksame Substanzen für die Behandlung der niedrig malignen Lymphome dar.

Zum Einsatz von Interferon bleiben die Ergebnisse der vielen durchgeführten Studien uneinheitlich. Sie stimmen weitgehend in dem Punkt überein, daß eine Erhaltungstherapie mit Interferon nach vorausgegangener zytoreduktiver Chemotherapie das progressionsfreie Überleben von Patienten mit follikulären Lymphomen verlängern kann. Da in den Studien, die diese Ergebnisse aufgezeigt haben, zumeist nur Patienten mit follikulären Lymphomen eingeschlossen waren, kann diese Aussage auch nur für diese Lymphomentität getroffen werden. Keine Studie konnte hingegen ein Plateau der Überlebenskurven hinsichtlich progressionsfreier Dauer oder Überleben für die mit Interferon behandelten Patienten aufzeigen.

Ein ganz anderes Therapiekonzept repräsentieren die neu entwickelten monoklonalen Antikörper (Rituximab und Campath), wobei ein neuartiger Therapieansatz mit der Anwendung des ersten therapeutisch einsetzbaren monoklonalen Antikörpers in der Hämatologie, dem anti-CD20 Antikörper Rituximab, möglich geworden ist. Das CD20 Antigen, gegen welches Rituximab gerichtet ist, wird auf normalen B-Zellen und den meisten malignen B-Zell-Lymphomen exprimiert, wird aber in hoher Intensität besonders auf den follikulären Lymphomzellen gefunden. Kreuzresistenzen oder Überschneidungen zu vorangegangenen Chemotherapien oder möglichen Kombinationspartnern wurden in den bisherigen Studien nicht gefunden. In der Zulassungsstudie zur Monotherapie von Rituximab bei rezidivierten follikulären Lymphomen konnte bei 166 Patienten mit vier Infusionen von Rituximab in einer Dosis von 375 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche in der Hälfte der Fälle eine Remission erzielt werden. Diese Patienten waren multipel mit durchschnittlich drei Chemotherapien vorbehandelt gewesen. Die mediane Zeit bis zum erneuten Progred der Erkrankung betrug 13 Monate bei den Patienten, die auf die Antikörpertherapie ansprachen. Da die



Kombination von Rituximab mit Chemotherapie keine überlappenden Toxizitäten aufweist und erste Ergebnisse in vitro einen für Zytostatika sensibilisierenden und synergistischen Effekt von Rituximab aufgezeigt haben, wurden erste Studien unternommen, die die Kombination von Antikörper- und Chemotherapie geprüft haben. In einer amerikanischen Studie, in der sechs Zyklen Rituximab in Kombination mit sechs Zyklen CHOP bei Patienten mit niedrig malignen Lymphomen (31 nicht vorbehandelt, 9 vorbehandelt) verabreicht wurden, konnte eine Remissionsrate von 95% mit einer hohen Rate von 55% kompletten Remission erzielt werden. Die Kombinationstherapie wurde gut vertragen und die Nebenwirkungen waren die, die für das CHOP-Regime zu erwarten waren. Bei diesen Ergebnissen muß allerdings berücksichtigt werden, daß die Patienten mit einem medianen Alter von 48 Jahren eher junge Patienten waren und damit eine bezüglich des Alters positiv selektionierte Patientengruppe untersucht wurde. Insgesamt haben die bisherigen Studienergebnisse gezeigt, daß Rituximab in der Therapie niedrig maligner Lymphome eine sichere und verträgliche Substanz ist und ein neuer und wirksamer Therapieansatz darstellt.



## Neue Substanzen in der Behandlung des kolorektalen Karzinoms

Prof. Dr. Claus-Henning Köhne, Dresden

Eine systemische Chemotherapie verlängert die mediane Überlebenszeit gegenüber einer rein supportiven Behandlung und sollte möglichst frühzeitig beginnen, d.h. bevor die Patienten tumorbedingte Symptome haben. Eine 5-FU-Dauerinfusion ist effektiver als 5-FU-Bolusgaben und kann durch Folinsäure in ihrer Wirksamkeit verstärkt werden. Wöchentliche oder 2-wöchentliche 5-FU-Dauerinfusionsregime in Kombinat mit Folinsäure führen zu einer höheren Remissionsrate, einem signifikant verlängerten progressionfreien Leben und in einer Studie auch zu einer Verlängerung der Überlebenszeit gegenüber dem Bolus Mayo-Clinic Regime.

Capecitabin und UFT/Leukovorin sind oral verfügbare Fluoropyrimidine mit einer hohen Akzeptanz bei den Patienten. Im Vergleich zu Bolus 5-FU/Folinsäure-Gaben (Mayo-Regime) führen sie zu einer identischen Remissionsrate, progressionsfreiem Überleben und Gesamtüberleben bei geringerer hämatologischer und gastrointestinaler Toxizität. Diese Substanzen sind daher Therapiealternative gegenüber Folinsäure-modulierten 5-FU-Bolusgaben.

Oxaliplatin und Irinotecan werden vorzugsweise in Kombination mit einer 5-FU-Dauerinfusion (wöchentlich bzw. 2-wöchentlich) eingesetzt. Beide Substanzen erhöhen die Remissionrate und das progressionsfreie Überleben; Irinotecan konnte darüber hinaus auch in 2 Studien die Überlebenszeit signifikant verlängern. First- und second-line-Behandlungen haben wesentlich zu einer verlängerten Überlebenszeit der Patienten beigetragen. Kombinationschemotherapie eignen sich besonders für Patienten in gutem Allgemeinzustand und günstigen prognostischen Faktoren.

Neue therapeutische Ansätze sind Inhibition der Angiogenese, Beeinflussung des epidermalen Wachstumsfaktors, COX-2-Inhibitoren sowie Matrix metalloproteinase- und Farnesyltransferase-Inhibitoren. Letztere beiden haben bislang zu keinen vielversprechenden Ergebnissen geführt. Rekombinante monoklonale Antikörper gegen VEGF konnten im Rahmen einer randomisierten Phase II-Studie zu höheren Remissionsraten und verlängertem progressionsfreiem Überleben führen. Eine durchgeführte randomisierte Phase III-Studie konnte diese Ergebnisse nach bislang vorliegenden Berichten nicht bestätigen.

**Die Beeinflussung des epidermalen Wachstumsfaktors und seiner Tyrosinkinase geschieht durch monoklonale Antikörper oder sogenannte small molecules, die selektiv oder unselektiv EGF-Rezeptor-abhängige Tyrosinkinasen inhibieren. Cetuximab (Erbix) hat bei vorbehandelten Patienten eine Ansprechrate zwischen 10 und 20 % erzielt und in der Erstlinientherapie mit dem AIO-Schema und Irinotecan eine Remissionsrate von knapp 70% und ist damit eines der vielversprechendsten therapeutischen Ansätze zur Verbesserung der Therapieergebnisse zum Zeitpunkt**

Spezifische Cyclooxygenase-2-Inhibitoren konnten bei Patienten mit familiärer Polyposis zu einer Reduktion von Polypen führen und zu einer erhöhten in-vitro-Zytotoxizität von 5-FU bzw. Irinotecan. Randomisierte Studien untersuchen den Stellenwert einer 5-FU-Dauerinfusion in Kombination mit Irinotecan oder Oxaliplatin gegenüber einem oralen Fluoropyrimidin in Kombination mit Irinotecan (Testung auf Äquivalenz) bzw. der Zugabe von Celecoxib (COX-2-Inhibitor) gegenüber Placebo (Überlegenheit). Eine US Intergroup Studie sowie die EORTC-Studie 40015 werden initiiert.

Die höheren Remissionsraten haben wiederholt zu einer erhöhten Rate von sekundär resektablen Patienten geführt.



## **Tumormarker in der Diagnostik unter besonderer Berücksichtigung der Tumor M2-Pyruvatkinase**

Prof. Dr. H.U.Klör (et al), Justus Liebig Universität Gießen

Tumormarker finden in der Praxis unterschiedliche Akzeptanz. Die Ablehnung liegt oft in der unterschätzten Leistungsfähigkeit begründet, weil die Kenntnis über die tatsächliche Aussagefähigkeit dieser Parameter häufig unzureichend ist. Der gezielte Einsatz bei bestimmten Patientengruppen macht jedoch Sinn: der Schwerpunkt des Tumormarkereinsatzes liegt im Therapiemonitoring und der Rezidivkontrolle, nicht jedoch im ungezielten Tumorscreening.

Bei den Patienten, bei denen eine Therapie erfolgversprechend ist, kann der prätherapeutische Wert und der Verlauf der in bestimmten Abständen weitergeführten Bestimmungen häufig Auskunft über Prognose und Ansprechen auf eine Therapie, meistens sehr viel früher als das mit anderen diagnostischen Verfahren möglich ist, geben (lead time). Eine rechtzeitige Umstellung der Therapie ist dadurch möglich. Ebenso ist in vielen Fällen in der Nachsorge ein Rezidiv oder die Metastasierung sehr früh erkennbar und der Möglichkeit entsprechender Konsequenzen.

Grundsätzlich sollte bei allen Patienten, bei denen eine Therapie vorgesehen ist, die geeignete Tumormarkerbestimmung dazugehören (case finding). Geeignet meint dabei einen Marker, der die höchste Spezifität für den Tumor und die größte diagnostische Sensitivität besitzt. Dies können auch Markerkombinationen sein.

Der seit kurzem von der Fa. ScheBo®• Biotech AG zur Verfügung stehende neue Tumormarker Tumor M2-Pyruvatkinase läßt einen Einblick in die metabolische Situation der Tumorzelle zu und liefert damit zusätzliche Informationen in Verbindung mit anderen bisher verwendeten Tumormarkern. In diesem Sinne stellt er einen unabhängigen Parameter dar und ist nicht nur ein weiteres Glied in der langen Reihe der Angebote.

Die bisherigen Ergebnisse zeigen, daß die Tumor M2-PK bei Magen- und Ösophaguskarzinomen deutlich höhere diagnostische Sensitivitäten erreicht als CEA, CA 19-9 und CA 72-4. In Kombination mit einem dieser traditionellen Marker läßt sich die Positivitätsrate bei Kolorektal-, Magen- und Ösophagus-Karzinomen erheblich steigern, so daß der neue Marker eine sinnvolle Ergänzung in der Diagnostik darstellt. Neueste Daten weisen darauf hin, daß die Tumor M2-PK auch im Stuhl gemessen werden kann. Hier kann offenbar mit sehr großer Treffsicherheit zwischen gastrointestinalen Tumoren, insbesondere Colonkarzinom, und gesunden Kontrollen unterschieden werden. Falls diese Ergebnisse sich in größeren Studien bestätigen lassen, wäre dieser Test auch als Screening-Test für gastrointestinale Tumore geeignet.

Auch für andere solide Tumore wie das Nierenzellkarzinom, das Bronchial- und das Mammakarzinom liegen Verlaufsstudien mit diesem Marker vor, die für diagnostische und therapeutische Entscheidungsprozesse von Bedeutung sein können.





## **Fortschritte in der Behandlung des Multiplen Myeloms**

Priv.-Doz. Dr. Hartmut Goldschmidt

Med. Klinik und Poliklinik V der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

Für die Prognose der Patienten mit Multiplem Myelom sind in den letzten Jahren Risikofaktoren neu oder besser definiert worden. Zusätzlich zur Stadieneinteilung nach Salmon und Durie wurden die Beta-2-Mikroglobulinkonzentration im Serum, die Höhe der CRP- und LDH-Konzentration im Serum sowie die Zytogenetik der Myelomzellen als Prognosefaktoren etabliert. Durch die Kombination dieser Faktoren lassen sich Krankheitsverläufe nach Hochdosistherapie von bis zu maximal 48 Monaten Lebenserwartung von Verläufen mit Langzeitremissionen und 25% kompletten Remissionen nach 8 Jahren unterscheiden.

Patienten bis zum 65. Lebensjahr haben durch die Hochdosistherapie mit autologer Transplantation hämatopoetischer Stammzellen eine bessere Prognose im Vergleich zur konventionellen Therapie. Erste und sehr frühe Auswertungen von sequentiellen Hochdosistherapien zeigen eine weitere Zunahme der kompletten Remissionen und des Overall-Survivals. Die Transplantation allogener hämatopoetischer Stammzellen kann eine Graft-versus-Myelom-Reaktion auslösen. Durch diese immunologisch vermittelte Antitumorreaktion können auch chemotherapierefraktäre Krankheiten in Remission gebracht werden. Der Stellenwert der allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation wird in prospektiven Studien geprüft. Insbesondere durch die Reduktion der Konditionierungstherapien wurde die therapiessoziierte Letalität dieser Behandlung reduziert.

Thalidomid induziert beim chemotherapierefraktären Rezidiv des Multiplen Myeloms bei ca. 35% der Patienten eine erneute Remission. Durch die Kombination mit Glukokortikoiden sowie Chemotherapie und Glukokortikoiden wird die Remissionsrate auf 50 bzw. 80% erhöht. Auswertungen zweier großer Studien belegen eine Dosis-Wirkungs-Beziehung dieses Medikamentes. Die Nebenwirkungsrate des Thalidomids besteht insbesondere in der Induktion von Polyneuropathien. Die Modifikation des Thalidomid-Moleküls führte zu den sogenannten immunmodulierenden Substanzen (ImiDs) mit einer Antimyelomwirkung. In Phase-II-Studien wurde bei einer geringeren Nebenwirkungsrate eine Remissionsrate von 40% im Rezidiv beschrieben. Eine gleiche Effektivität hat der Proteasominhibitor PS 341 und das Arsenitrioxid. Auch bei Patienten mit Refraktärität auf Thalidomid kann das PS 341 wirksam sein. Diese Substanz wird in einer Phase-III-Studie u.a. auch in Deutschland geprüft.

Die supportive Therapie hat beim Multiplen Myelom eine große Bedeutung. Eine Bereicherung sind die neuen und wirksameren Bisphosphonate.



**Notizen**