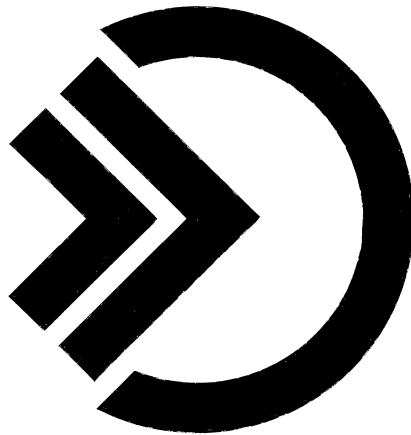


3. Pfälzer Tage für Hämatologie und Onkologie

**7. und 8. September 2001
Alte Eintracht in Kaiserslautern**



**Onkologisches Zentrum Westpfalz e. V.
Im Tumorzentrum Kaiserslautern e. V.**

<http://www.OZW.de>

Westpfalz-Klinikum

Hellmut-Hartert-Straße 1 / D-67655 Kaiserslautern

Tel: (0631)203-1075 Fax: (0631)203-1548

E-mail: ozw@westpfalz-klinikum.de

*Wir heißen Sie herzlich Willkommen zu den
„3. Pfälzer Tagen für Hämatologie und Onkologie
2001 “
in Kaiserslautern.*

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

*Leider sind nicht alle Vorträge enthalten, da einige so
aktuell sind, dass sie noch nicht veröffentlicht sind;
bzw. erst nach Erstellung dieser Seiten eingetroffen
sind. Wir bitten daher um Ihr Verständnis. Allerdings sind
in Kürze dann alle Vorträge über unsere Homepage
www.OZW.de zu erhalten.*

*Wir wünschen Ihnen eine interessante Veranstaltung
und freuen uns über Ihre Kritik, um diese dann in die
Veranstaltung der „4. Pfälzer Tage für Hämatologie
und Onkologie 2002 “ 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 „4. Pfälzer Tagen für
Hämatologie und Onkologie 2002 “ am 6. und 7.*



Pfälzer Tage 2001

September 2002 recht herzlich ein.

Vorträge und Abstracts der Referenten

Inhaltsverzeichnis:

Seite:

Vorträge am 7. September 2001

Teil I, 15:00- 16:45 Uhr

- ❖ Aktueller Stand der Chemotherapie kolorektaler Karzinome 4
Prof. Dr. H. J. Schmoll, Halle

- ❖ Sozialrechtliche Begleitproblematik bei Tumorpatienten und Angehörigen 5-6
Dipl.-Psych. K. Groll, Kaiserslautern

- ❖ Bewährtes und Neues in der Diagnostik und Therapie follikulärer Lymphome 7
Prof. Dr. A. Ho, Heidelberg

Teil II, 17:15- 19:00 Uhr

- ❖ Chronische lymphatische Leukämie aktuelle Konzepte in der Diagnose und Therapie 8
Prof. Dr. M. Hallek, München

- ❖ Therapie mit Bisphosphonaten 9-10
Prof. Dr. M. Pecherstorfer, Wien

- ❖ Aktuelle Aspekte der Radioonkologie bei malignen Tumorerkrankungen 11
Prof. Dr. H. Seegenschmiedt, Essen

- ❖ Erythropoetin-Therapie in der Onkologie 12-13
Prof. Dr. H. Link, Kaiserslautern

Vorträge und Abstracts der Referenten

Inhaltsverzeichnis:

Seite:

Vorträge am 8. September 2001

Teil I, 8:30-9:45 Uhr

- ❖ Monoklonale Antikörper gegen den EGF – Rezeptor zur Tumorthherapie 14
PD. Dr. A. Harstrick, Darmstadt
- ❖ Neue Standards in der Therapie aggressiver Lymphome 15
Prof. Dr. Pfreundschuh, Homburg

Teil II, 10:15- 12:00 Uhr

- ❖ Moderne Chirurgie des Bronchialkarzinoms 16
Prof. Dr. W. Seybold-Epting, Kaiserslautern
- ❖ Neoadjuvante Therapie des nicht – kleinzelligen
17-18
Bronchialkarzinoms
Dr. C. Lerchenmüller, Münster
- ❖ Neue Therapiekonzepte beim kleinzelligen
19-20
Bronchialkarzinom
PD Dr. M. Wolf, Marburg



Aktueller Stand der Chemotherapie kolorektaler Karzinome

Prof. Dr. H. J. Schmoll, Halle
Vortrag liegt leider nicht vor.

„Sozialrechtliche Begleitproblematik bei Tumorpatienten und Angehörigen“

Kirsten T. Groll Dipl.-Psychologin, Kaiserslautern

Neben der medizinischen Versorgung (Operation, Chemotherapie, Bestrahlung, usw.) ist es für onkologisch Tätige mittlerweile selbstverständliches Wissen, dass auch die Psyche von Tumorpatienten Begleitung und Betreuung bedarf. Viele übersehen jedoch, dass auch grundlegende, existentielle Sorgen die Erkrankten und deren Angehörige belasten. Diese Probleme erschweren zum Teil die Bewältigung des ohnehin schon geänderten Alltags und können sogar die Krankheitsverarbeitung extrem verzögern:

Was geschieht mit dem Arbeitsplatz? Wie sollen finanzielle Engpässe überbrückt werden? Wer kümmert sich um die Familie und den Haushalt bei stationären Behandlungen? Wer übernimmt die Pflege der Erkrankten?

Ärzten und Pflegepersonal fehlen oftmals die Kenntnisse, welche sozialen Rechte und Unterstützungsmöglichkeiten wahrgenommen werden können. Sie sind so oftmals durch die Komplexität der individuellen Fragen seitens der Patienten überfordert. Hier Hilfe zu leisten ist eines der Arbeitsschwerpunkte psychosozialer Beratungsstellen der Krebsgesellschaft Rheinland-Pfalz e.V.

Der Beitrag „**Psychosoziale Begleitproblematik bei Tumorpatienten und Angehörigen**“ soll kurz und prägnant über folgende, grundlegende finanzielle und soziale Möglichkeiten informieren die Tumorpatienten und deren Angehörige in Anspruch nehmen können, um zumindest die soziale Lebenssituation etwas zu erleichtern:

Krankengeldbezug

Den Erkrankten stehen 78 Wochen innerhalb von 3 Jahren wegen der gleichen Erkrankung Krankengeld zu; die Lohn- und Gehaltsfortzahlung durch den Arbeitgeber wird angerechnet.

Anschlussheilbehandlungen

Die Anschlussheilbehandlung muss noch während der stationären Behandlung in die Wege geleitet werden. Die bereits geleisteten Zuzahlungen (max. 14 Tage) für den vorangegangenen Krankenhausaufenthalt werden angerechnet.

Medizinische Rehabilitationsmaßnahmen

Ein Versicherter kann über die Rentenversicherung oder die Krankenkasse eine stationäre Kur beantragen. Diese dauert meistens 21 Tage und wird nur in vertragsgebundenen Einrichtungen der Kostenträger genehmigt. Versicherte, die das 18. Lebensjahr vollendet haben, müssen eine Zuzahlung von 17,-DM pro Tag an die Einrichtung entrichten. Diese Kuren werden nur alle 4 Jahre genehmigt.

Onkologische Nachsorgekuren

Nachsorgekuren werden von Trägern der gesetzlichen Rentenversicherung innerhalb eines Jahres nach Beendigung der Primärbehandlung gewährt, im Einzelfall auch innerhalb von 2 Jahren. Die Zuzahlung beläuft sich auf 17,- DM pro Tag für max. 42 Tage. Die Befreiung von der Zuzahlung ist in Härtefällen möglich.

Aufforderung zur Rehabilitation

Vor Ablauf der 78 Wochen Krankengeld fordert die Krankenkasse die Versicherten oftmals auf, eine Rehabilitationsmaßnahme seitens der Rentenversicherung zu beantragen. Diese prüft dann, ob eine Rehabilitation angezeigt ist oder sie schlägt bei fehlender Rehabilitationsfähigkeit einen Rentenantrag vor. Ein erfolgloser Rehabilitationsversuch wird zudem automatisch in einen Rentenantrag umgewandelt.

Stufenweise Wiedereingliederung

Nach Absprache mit dem Arbeitgeber, dem behandelnden Arzt und der Krankenkasse, ist eine schrittweise Eingliederung in den Arbeitsprozess möglich. Während dieser Eingliederung bezieht der Versicherte Krankengeld. Das bedeutet, dass die Zeit der Wiedereingliederung auf den maximal möglichen Zeitraum des Krankengeldbezugs (78 Wochen) begrenzt ist.

Grad der Behinderung nach dem Schwerbehindertengesetz (SchwbG)

Jedem Tumorerkrankten steht ein sogenannter Schwerbehindertenstatus zu. Ein entsprechender Antrag



muss bei dem zuständigen Amt für soziale Angelegenheiten gestellt werden. Mit einem Grad der Behinderung von mindestens 50% wird ein Schwerbehindertenausweis ausgestellt und es können bei entsprechenden Voraussetzungen unter Umständen Merkmale z.B. G für gehbehindert, H für hilflos erteilt werden. Durch den Schwerbehindertenstatus erhält der Patient bestimmte Nachteilsausgleiche, z.B. steuerrechtliche Vorteile, Freifahrt im Nah- und Fernverkehr, Kündigungsschutz uvm.

Erwerbs- und Berufsunfähigkeitsrente

Unter gewissen Voraussetzungen (Scheitern von Rehabilitationsversuchen, Erfüllung von Wartezeiten, etc.) kann ein Erkrankter eine Erwerbs- oder Berufsunfähigkeitsrente beantragen.

Erwerbsunfähigkeit liegt vor, wenn aufgrund der Erkrankung keine regelmäßige Arbeit mehr ausgeübt werden kann oder nicht mehr als geringfügige Einkünfte erzielt werden können. Eine Erwerbsunfähigkeitsrente ist eine Vollrente, die auf Zeit gewährt wird oder in bestimmten Fällen bis zum Eintritt der Altersrente gewährt wird.

Berufsunfähigkeit liegt vor, wenn die Erwerbsfähigkeit durch die Krankheit so weit reduziert ist, dass nicht einmal mehr als die Hälfte eines vergleichbar gesunden Versicherten verdient werden kann. Maßstab hierfür ist der Beruf, den der Versicherte erlernt und ausgeübt hat. Berufsunfähigkeitsrente ist eine Teilrente und beträgt zwei Drittel der Erwerbsunfähigkeitsrente. Auch sie kann auf Zeit gewährt werden.

Die Pflegeversicherung

Pflegebedürftig sind nach dem Gesetz alle, die nach medizinischen Gutachten aufgrund einer Erkrankung so hilflos sind, dass sie für die gewöhnlichen und regelmäßig wiederkehrenden Verrichtungen im Ablauf des täglichen Lebens (Hygiene, Ernährung, Mobilität, hauswirtschaftliche Versorgung) auf Dauer in sehr hohem Maße der Hilfe anderer bedürfen. Häusliche Pflege hat hierbei Vorrang vor der stationären Unterbringung. Leistungen aus der sozialen Pflegeversicherung werden bei der Krankenkasse beantragt. Grundlegend können die Leistungen folgenderweise gewählt werden: Pflegesachleistungen, wobei z.B. ambulante Pflegedienste den Grundpflegebedarf decken, Pflegegeld für die private Pflegeperson oder Zuzahlung bei der Unterbringung in einem Pflegeheim. Es besteht jedoch auch die Möglichkeit eine Kombination der Leistungen in Anspruch zu nehmen.

Die Feststellung der Pflegebedürftigkeit (Stufen I-III) erfolgt durch den Medizinischen Dienst (MDK) der gesetzlichen oder privaten Pflegekassen.

Autorin:

Kirsten T. Groll Dipl.-Psychologin

Broschüren zu diesen Themen können Sie über folgende Stelle beziehen:

Krebsgesellschaft Rheinland-Pfalz e.V.

Beratungsstelle für

Tumorerkrankte und Angehörige

Hellmut-Hartert-Str. 1

67655 Kaiserslautern

Tel.: 0631-3110830

FAX: 0631-3110831



Bewährtes und Neues in der Diagnostik und Therapie follikulärer Lymphome

Prof. Anthony D. Ho und Dr. E. Leo, Universitätsklinik Heidelberg

Durch die neueste Entwicklung auf dem Gebiet der Immuntherapie und Zelltherapie, zusätzlich zur konventionellen Chemo- und Strahlentherapie, ist die Suche nach der optimalen Behandlung bei follikulären Lymphomen schwierig geworden. Das follikuläre Lymphom ist das häufigste niedrigmaligne Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) und macht insgesamt ca. 20-25% aller NHL aus. Während bei wenigen Patienten (etwa 7%) mit limitierten Stadien eine strahlentherapeutische Behandlung eine ca. 75%ige komplette Remission erreicht, sind die Ann-Arbor-Stadien III und IV eine Domäne der Chemotherapie. Das therapeutische Angebot für follikuläre Lymphome hat sich in den letzten Jahren erheblich erweitert. Neben traditionellen Therapieformen wie Chemotherapie werden nun immunologische und radioimmunologische Therapieansätze entwickelt, die erstmals eine Verbesserung des Gesamtüberlebens erwarten lassen. Ein besonderer Aspekt in der Behandlung dieser Lymphomentität ergibt sich aus der langen Verlaufszeit der Erkrankung mit einem mittleren Überleben von 7-10 Jahren. Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass in frühen Phasen der Stadien III und IV ein zunächst abwartendes Verhalten („Watch and Wait“) gegenüber aggressivem Behandlungsvorgehen keinen Überlebensnachteil mit sich bringt. Sofern ein Behandlung indiziert ist, führen Standardchemotherapien (z.B. CHOP) in etwa 3/4 der Patienten zu einer partiellen oder kompletten Remission. Eine neue Therapieform stellen monoklonale Anti-CD20-Antikörper dar (z.B. Rituximab□), die hochselektiv Lymphomzellen angreifen. In der Monotherapie sind durch diesen immunologischen Therapieansatz Remissionsraten von ca. 60% bei minimaler Toxizität erzielt worden. Die Kombination mit Standardchemotherapieprotokollen dürften höchstwahrscheinlich zu einer Verlängerung des Gesamtüberlebens zu führen, hier sind allerdings noch die Ergebnisse laufender Studien abzuwarten. In zwei Studien der Heidelberger Lymphomgruppe wird so z.B. derzeit multizentrisch und prospektiv untersucht, wieviel Rituximab□ zum Erreichen einer molekularen und klinischen Remission benötigt wird und zu welchem Zeitpunkt der Therapie Rituximab□ idealerweise eingesetzt werden sollte. Als nunmehr neueste therapeutische Form werden mit radioaktiven Strahlern gekoppelte Formen des Anti-CD20-Ak in klinischen Studien geprüft.

Kontrovers wird weiterhin die Rolle der Hochdosischemotherapie bei follikulären Lymphomen diskutiert. Wiewohl eine Verlängerung des krankheitsfreien Intervalles erzielt werden kann, wird das Gesamtüberleben wahrscheinlich nicht verbessert. Nur prospektiv randomisierte Studien werden langfristig Aussagen zur optimalen Therapie erlauben.



Chronische lymphatische Leukämie aktuelle Konzepte in der

Diagnose und Therapie

Prof. Dr. M Hallek, München

Vortrag liegt leider nicht vor.



THERAPIE DER NEOPLASTISCHEN KNOCHENDESTRUKTIONEN MIT BISPHOSPHONATEN

Prof. Dr. M. Pecherstorfer, Wien

Die Verabreichung von Bisphosphonaten (BP) stellt heute die Standardtherapie von benignen und malignen Knochenerkrankungen dar, die durch eine gesteigerte Aktivität der knochenabbauenden Zellen (Osteoklasten) gekennzeichnet sind. BP sind niedermolekulare chemische Verbindungen, für die ein zentrales Kohlenstoffatom, das symmetrisch mit zwei Phosphatresten verbunden ist (P04-C-P04), charakteristisch ist. Die zwei nicht mit Phosphatresten besetzten Bindungsstellen des C-Atoms tragen die Substituenten R1 und R2, die für die Haftung des Bisphosphonates am Knochen bzw. für dessen Wirksamkeit verantwortlich sind. Das erste BP, das klinische Anwendung fand, war Etidronat (1-Hydroxyethyliden-Bisphosphonat) (Didronel®). Durch eine Modifikation der Substituenten am zentralen C-Atom konnten BP synthetisiert werden, bei denen die vom Etidronat bekannte Nebenwirkung der Demineralisierung von gesunden Knochen auch bei längerdauernder Applikation nicht mehr auftrat. Zur zweiten Generation der BP gehört Clodronat (Lodronat®, Bonefos®) und das erste Aminobisphosphonat Pamidronat (Aredia®). Im Tierversuch, hemmen diese beiden Substanzen die Knochenresorption 10 bzw. 100 fach stärker als eine gleiche Menge von Etidronat [1]. Die Vertreter der dritten Generation der BP sind im wesentlichen Derivate von Pamidronat. Die beiden Drittgenerations Präparate über die die meisten klinischen Erfahrungen vorliegen sind Ibandronat (Bondronat®) und Zoledronat (Zometa®). Sie weisen im Tierversuch eine 1000 - 10000 fach höhere Wirkung als Etidronat auf [1]. Abhängig von der chemischen Struktur des einzelnen BP wird entweder die Entwicklung von reifen Osteoklasten aus ihren Vorstufen verhindert (Pamidronat, Ibandronat und Zoledronat) oder auf reife Osteoklasten ein direkter toxischer Effekt ausgeübt (Etidronat und Clodronat) [2]. Als biochemische Wirkmechanismus der stickstoffhaltigen BP (Pamidronate, Ibandronat, Zoledronat) wird ein Eingreifen in den Mevalonatstoffwechsel der Osteoklasten diskutiert, während Clodronat vor allem in den Adenosintriphosphat-Stoffwechsel der Knochenabbauenden Zellen eingreift [2]. BP sind heute als Mittel der Wahl bei der Behandlung der Hypercalcämie maligner Neoplasmen anzusehen [3]. Die Tumor-induzierte Hypercalcämie ist meistens ein Zeichen einer sehr kurzen, verbliebenen Lebenszeit [4]. Dennoch macht eine Behandlung auch in diesem fortgeschrittenen Tumor stadium Sinn, da eine eindrucksvolle Verbesserung der Lebensqualität der Patienten erzielt werden kann [5]. Ob ein initial hypercalcämischer Patient durch eine BP Therapie normocalcämisch wird, hängt vor allem von der Höhe des initialen Serumcalciums [6], von der applizierten Dosis des BP [7] und vom Tumortyp ab. Hypercalcämien, die durch Tumoren hervorgerufen werden, die Parathormon-ähnliches Protein (PTHrP) produzieren, sprechen im allgemeinen etwas schlechter auf die BP Therapie an [8]. Bei diesen Tumoren (z.B: Plattenepithel Karzinome, Nierenzellkarzinome und ca. 50% der Mamma Karzinome) trägt nicht nur ein ossärer Mechanismus sondern auch die gesteigerte Reabsorption des Calciums in der Niere zum Ansteigen der Konzentration des Serumcalciums bei. Bei normocalcämischen Patienten mit Knochenmetastasen (bzw. bei Patienten mit Multiplen Myelom) kann durch eine BP Therapie im Vergleich zu einer Placebo behandelten Patientengruppegruppe eine Schmerzreduktion, eine Verminderung hypercalcämischen Episoden und ein selteneres Auftreten von pathologischen Frakturen erzielt werden [9-14]. Positive Ergebnisse wurden sowohl nach täglicher oraler Behandlung (Clodronat) wie auch nach intravenöser Intervalltherapie (Pamidronat und Ibandronat) beobachtet. Bis jetzt ist keine Studie veröffentlicht worden, die anhand eines direkten Vergleiches überprüfte, ob die orale oder die parenterale Bisphosphonattherapie in bezug auf Wirkung oder Nebenwirkungen überlegen ist. Es gibt derzeit auch keine Untersuchungen die sich damit beschäftigen, zu



welchem Zeitpunkt die BP Therapie begonnen werden soll. Aufgrund eigener klinischer Erfahrung und in Hinblick auf die Tatsache, daß in allen BP Studien mindestens 3 Monate vergingen bevor Unterschiede zwischen Verumgruppe und Placebogruppe nachweisbar waren, erscheint es mir sinnvoll unmittelbar nach Erstdiagnose des neoplastischen Knochenbefalls mit der BP Therapie zu beginnen.

Literatur

1. Fleisch H: Bisphosphonates in Bone Disease. From the Laboratory to the Patient. New York: The Parthenon Publishing Group; 1997.
2. Russell RG, Rogers MJ, Frith JC, et al. The pharmacology of bisphosphonates and new insights into their action mechanism of action. *J Bone Mineral Res* 1999; 14, suppl 2:53-65.
3. Zojer N, Keck AV, Pecherstorfer M. Comparative tolerability of drug therapies for hypercalcemia of malignancy. *Drug Safety* 1999; 21:389-406.
4. Pecherstorfer M, Schilling T, Blind E, Zimmer-Roth I, G. Baumgartner, Ziegler R, Raue F. Parathyroid hormone-related protein and life expectancy in hypercalcemic cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78:1268-1271.
5. Ralston SH, Gallagher SJ, Parel U, Boyle IT. Cancer-associated hypercalcemia: morbidity and mortality. Clinical experience in 126 treated patients. *Ann Intern Med* 1990; 112:499-504.
6. Thiébaud D, Jaeger PH, Jacquet AF, Burckhardt P: Dose-response in the treatment of hypercalcemia of malignancy by a single infusion of the bisphosphonate AHPBP. *J Clin Oncol* 1988; 6:762-768.
7. Pecherstorfer M, Herrmann Z, Body JJ, Manegolc C, Degardin M, Clemens MR, Thürlimann B, Tubiana-Hulin M, Steinhauer EU, van Eijkeren M, Huss HJ, Thiébaud D. A randomized phase II trial comparing different doses of the bisphosphonate ibandronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy. *J Clin Oncol* 1996; 14: 268-276.
8. Rizzoli R, Thiébaud D, Bundred N, Pecherstorfer M, Herrmann Z, Huss HJ, Rückert F, Manegold C, Tubiana-Hulin M, Steinhauer EU, Degardin M, Thürliman B, Clemens MR, Eghbali H, Body JJ. Serum Parathyroid hormone-related protein levels and response to bisphosphonate treatment in hypercalcemia of malignancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:3545-3550.
9. Paterson AHG, Powels TJ, Kanis JA, McCloskey E, Hanson J, Ashley S 1993 Double-blind controlled trial of oral clodronate in patients with bone metastases from breast cancer. *J Clin Oncol* 11:59-65.
10. Hortobagyi GN, Theriault RL, Porter L, et al. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal complications in patients with breast cancer and lytic bone lesions. *N Engl J Med* 1996; 335:1785-1791.
11. Body JJ, Lichinitser MR, Diel I, Schlosser K, Pfarr E, Cavalli F, Dornoff V, Gorbunova VA, McCloskey E, Weiss J, Kanis JA. Double-blind placebo-controlled trial of intravenous ibandronate in breast cancer metastatic to bone. *Proc ASCO* 1999; 18: 575 [Abstract].
12. Lahtinen R, Laasko M, Palva I, Virkkunen P, Elomaa I. Randomized, placebo-controlled multicentre trial of clodronate in multiple myeloma. *Lancet* 1992; 340:1049-1052.
13. Berenson JB, Lichtenstein A, Porter L, et al. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma. *N Engl J Med* 1996; 334:488-493.
14. McCloskey EV, MacLennan ICM, Drayson MT, Chapman C, Dunn J, Kanis JA. A randomized trial of the effect of clodronate on skeletal morbidity in multiple myeloma. *Br J Haematol* 1997; 100:317-325.



Pfälzer Tage 2001

Aktuelle Aspekte der Radioonkologie bei malignen Tumorerkrankungen

Prof. Dr. H. Seegenschmiedt, Essen

Vortrag liegt leider nicht vor.

Erythropoetin-Therapie in der Onkologie

Prof. Dr. H.Link, Westpfalz-Klinikum, Kaiserslautern

Viele Untersuchungen zeigen, dass hauptsächlich die Anämie bei Tumorpatienten zu Müdigkeit, Erschöpfung und Leistungsmangel beiträgt und dadurch die Lebensqualität erheblich einschränkt. Die Anämie kann durch die Erkrankung selbst oder durch die Therapie verursacht sein. Seltener tritt die Anämie als eigenständiger Befund auf, der nicht durch die Grundkrankheit oder deren Therapie bedingt ist. Oft trägt die Anämie deutlich zu den Beschwerden von Krebspatienten bei. Beim einzelnen Patienten kann es schwierig sein, den Effekt der Anämie einzuschätzen, weil oft weitere Probleme zur Fatigue beitragen, wie Krankheitsstadium, Ernährungs- und Allgemeinzustand, Komorbidität, psychische Belastung, Schmerzen, aktuelle Therapie und andere.

Anämie bei malignen Erkrankungen

Bei fortgeschrittenen malignen Erkrankungen besteht sehr häufig eine Anämie bereits bevor eine Chemo- oder Strahlentherapie durchgeführt wird. Neben Vitamin- und Eisenmangel können Blutungen, Hämolyse, oder Knochenmarkinfiltration vorliegen. Abhängig von Tumorart, Krankheitsdauer und Stadium sind bis zu 60 % der Patienten anämisch, mit Hämoglobinwerten zwischen 7 und 11g/dl. Zwischen 18% und 34% der Patienten sind transfusionsbedürftig.

Die Tumoranämie hat vielfältige Ursachen, deren wichtigste gemeinsame die Aktivierung der Monozyten, Makrophagen und lymphatischen Zellen ist, die durch Zytokinfreisetzung die Erythropoetinbildung und Erythropoese hemmen. Dadurch entsteht eine chronische hypoproliferative Anämie.

Diese sekundäre Anämie ist charakterisiert durch normochrome, normozytäre Erythrozyten, Retikulozytopenie, Hypoferrämie, erhöhtes Ferritin, niedriges Serumtransferrin und verminderte Transferrinsättigung, ausreichende retikuloendotheliale Eisenspeicher aber verminderte Sideroblasten im Knochenmark und erhöhtes freies Protoporphyrin. Es besteht eine verminderte Eisenuutilisation, eine reduzierte Empfindlichkeit der erythropoetischen Zellen gegenüber körpereigenem Erythropoetin (EPO), ein relativer Mangel an EPO und eine verkürzte Lebensdauer der Erythrozyten. Verglichen mit der normalen Situation bei Blutungsanämie oder Hämolyse, bei der die Erythropoetinproduktion in einem festen inversen Verhältnis zur Anämie steht, ist die EPO Produktion bei der Anämie chronischer Erkrankungen und der Tumoranämie relativ vermindert, d. h. nicht adäquat angestiegen.

Erythropoetin

Erythropoetin (EPO) ist ein Wachstumsfaktor der Erythropoese, der die Bildung von Erythrozyten stimuliert, indem determinierte Stammzellen der Hämatopoese im Knochenmark zur Proliferation und Differenzierung angeregt werden. Die Zielzellen von EPO im Knochenmark verfügen über ca. 200 spezifische EPO Rezeptoren pro Zelle. Zusammen mit anderen hämatopoetischen Wachstumsfaktoren wie Interleukin-3 vergrößert EPO die Anzahl der unreifen Burst-forming Units-erythroid (BFU-E). EPO induziert den Übergang der BFU-E in das Zellkompartiment der Colony-forming Units-erythroid (CFU-E) und beschleunigt dort deren Ausreifung. Seine stärkste Wirkung übt EPO auf die CFU-E aus. Außerdem verhindert EPO den programmierten Zelltod (Apoptose) von BFU-E, CFU-E und Proerythroblasten, wodurch die weitere Differenzierung bis zu den Erythrozyten ermöglicht wird. In geringem Maße stimuliert EPO auch die Thrombozytopoese.

Das 34kd Glykoprotein Erythropoetin wird in den interstitiellen, peritubulären Nierenzellen gebildet und auch in geringen Mengen in Hepatozyten, die in der Nähe der Zentralvenen liegen. Hypoxie erhöht die EPO Bildung und führt dadurch zur Bildung von neuen Erythrozyten, während Hyperoxie die EPO Bildung vermindert und dadurch die Erythrozytenproduktion reduziert. EPO ist Glied eines klassischen Regelkreises mit Rückkopplung. Die Normalwerte von EPO im Serum betragen bei normalem Hämoglobinwert 5-25 U/l. Der Anstieg der EPO-Produktion ist eng mit der Hämoglobinwertabnahme korreliert, mit Serumerythropoetinwerten, die um mehr als 100-fach ansteigen können.

EPO wurde gentechnologisch hergestellt und in rekombinanter Form für die typische Form der renalen Anämie mit Erythropoetinmangel therapeutisch verwendet. Rekombinantes humanes EPO (r-HuEPO) stimuliert ebenfalls die Erythrozytenbildung bei normalen EPO Serumkonzentrationen, wie bei der autologen Blutspende.

Erythropoetintherapie

Es konnte in den letzten Jahren in mehreren Studien gut gezeigt werden, dass mit der Erythropoetin-Behandlung der Anämie, die Fatigue und die Transfusionsbedürftigkeit abnimmt. Meist wurde bei einem Hb-wert unter 10.5g/dl behandelt. Die Lebensqualität der Patienten nahm bezogen auf Krebs- und Anämiespezifische Faktoren signifikant zu. Die Leistungsfähigkeit und täglichen Aktivitäten konnten signifikant gesteigert werden (T. J. Littlewood, J. Clin. Oncol. Vol 19, 2001: 2865-2874)



Die Dosis beträgt 3 x150 U/kg Körpergewicht, d.h. ca 3 x10 000 E pro Woche. Neuere Entwicklungen zeigen dass auch 1x 30000-40000 E pro Woche effektiv sind (J.L. Gabrilove, J. Clin. Oncol.19, 2001: 2875-2882)

Demnächst wird ein Erythropoetinpräparat (Aranesp) mit verlängerter Halbwertszeit verfügbar sein, das nur alle 7 -14 Tage gegeben werden muß, um einen signifikanten Hämoglobinanstieg und eine Verbesserung der Lebensqualität zu erreichen.

In verschiedenen Studien wurden in den letzten Jahren folgende Ansprechraten publiziert:

Zeit bis zum Ansprechen: 4–8 Wochen

Ansprechrate in Abhängigkeit vom Malignom: multiples Myelom 60–80%, malignes Lymphom 50–71%, solider Tumor 40–62%, chemotherapieinduzierte Anämie 52–82%,

Myelodysplastisches Syndrom: RAEB 13% , RARS 18% , RA 39%;

Schlussfolgerung

Es konnte gezeigt werden, dass eine Anhebung des Hb-wertes von 11 auf 12 bzw. 13 g/dl auch zu einer signifikanten Verbesserung relevanter Aspekte der Lebensqualität führt. Das bedeutet, dass auch Patienten mit einer Anämie 10,5 g/dl beachtet und mit Erythropoetin behandelt werden sollten.



**Monoklonale Antikörper gegen den EGF –Rezeptor zur
Tumorthherapie**

PD Dr. H. J. Harstrick, Darmstadt
Vortrag liegt leider nicht vor.



Pfälzer Tage 2001

Neue Standards in der Therapie aggressiver Lymphome

Prof. Dr. M Pfreundschuh, Homburg



Pfälzer Tage 2001

Moderne Chirurgie des Bronchialkarzinoms

Prof. Dr. W. Seybold-Epting, Kaiserslautern

Vortrag liegt leider nicht vor.



Neoadjuvante Therapie des nicht - kleinzelligen Bronchialkarzinoms

C. Lerchenmüller, UK Münster

In Deutschland wird jährlich bei etwa 40.000 Patienten ein Bronchialkarzinom neu diagnostiziert, in ca. 80 % der Fälle finden sich histopathologisch nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome (NSCLC). Die radikale Resektion (OP) ist das Standardvorgehen in den lokal begrenzten Stadien I und II des NSCLC (ca. 20 % der Patienten). Das 5-Jahres-Überleben (5-JÜ) der operierten Patienten in den Stadien IA, IB, IIA und IIB liegt bei 67 %, 57 %, 55 % und 38 %.¹ Bei den beobachteten Rezidiven überwiegen Fernmetastasen (bis zu 50 % der Fälle), so dass bei diesem Kollektiv der Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie (CT) in zahlreichen Studien untersucht wurde. Eine Metaanalyse² von 7 prospektiv-randomisierten Studien mit n=1062 Patienten zeigte ein im Trend günstigeres, nicht aber signifikant besseres 5-JÜ adjuvant mit Cisplatin-haltigen Schemata behandelter Patienten, so dass eine adjuvante Therapie in den Stadien I und II eine experimentelle Therapie darstellt. Anders verhält sich dies bei den lokal fortgeschrittenen, nicht fernmetastasierten Stadien IIIA und IIIB. Nach kurativer Resektion im Stadium IIIA ist das Auftreten von Fernmetastasen in bis zu 80 % der Patienten der entscheidende, prognostisch limitierende Faktor.³ Das 5-JÜ von Patienten mit histologisch gesichertem N2⁺-Status (mediastinoskopisch (MSK) oder intraoperativ N2⁺; Lymphknoten (LK) ≥ 1 cm) lag nach primärer Resektion in einer Gruppe von n=562 Patienten bei 3-8 % (abhängig von der Anzahl der befallenen LK-Level), während N2⁺-Patienten nach neoadjuvanter CT + OP (n=95) ein mit 18 % signifikant besseres 5-JÜ zeigten (p<.001).⁴ In mehreren prospektiv-randomisierten Studien der letzten Jahre konnte ein signifikanter Überlebensvorteil für die Therapiesequenz neoCT→OP vs. OP allein im Stadium III des NSCLC gezeigt werden, zwei dieser Studien mussten nach Interimsanalysen vorzeitig abgebrochen werden (medianes Überleben (MS) 26 vs. 8 Monate, p<.001 und 64 vs. 11 Monate, p=.008).^{5,6} Trotz der günstigen Ergebnisse ist die Zahl der nach neoadjuvanter CT kurativ resektablen Patienten im Stadium III unbefriedigend. Intensivierte neoadjuvante Therapiekonzepte (simultane Chemo-/Radiotherapie (CTsimRT) und hyperfraktionierte RT (hfRT)) wurden in Phase II-Studien angewandt, um deren Effekt auf die Resektabilität (mehr R0-Resektionen, verbesserte lokale Tumorkontrolle?) und das Überleben der Patienten zu untersuchen.⁷⁻¹⁰ Zwischen n=42 und n=126 Patienten wurden in diesen Studien behandelt, der Anteil der Patienten im Stadium IIIB lag zwischen n=0 und n=51. Folgende Therapiesequenzen wurden untersucht: CTsimRT⁷, CTsimhfRT⁸ und CT→CTsimhfRT^{9,10}. 53-81 % aller eingeschlossenen Patienten konnten R0-reseziert werden, in 26-67 % (bezogen auf die Gesamtpopulation) fand sich in der histopathologischen Aufarbeitung des Resektats kein vitaler Tumor (pCR). Die Toxizität dieser intensivierten Therapien ist bedeutsam, die therapieassoziierte Letalität liegt zwischen 6 und 10 %. Der Stellenwert dieser Therapiestrategien wird derzeit in laufenden Phase III-Studien untersucht (Studie des Westdeutschen Tumorzentrums, Essen; Multizentrische Studie aus Münster), gleichzeitig laufen Studien, die den Stellenwert der Operation im Stadium IIIA überprüfen (Intergroup-Studie 0139, USA und EORTC 08941, Europa). Welche Therapiestrategien bestehen beim inoperablen NSCLC im Stadium III? In mehreren Studien (CALGB 8433¹¹, RTOG 88-08 und ECOG 4588¹² und LeChevalier¹³) konnte mit der Therapiesequenz CT→RT im Vergleich zur alleinigen RT eine signifikante Verbesserung des MS um 2-4 Monate sowie eine Verdopplung des Langzeitüberlebens von 5 auf 10 % gezeigt werden. Nach den Empfehlungen der ASCO¹⁴ ist für Patienten mit inoperablem Stadium III des NSCLC die Sequenz Cisplatin-haltige CT→RT als Therapiestandard anzusehen. Die Wahrscheinlichkeit einer lokalen Progression im Stadium III des inoperablen NSCLC liegt nach einer RT mit > 60 Gy bei etwa 80 % innerhalb von 2 Jahren. In vier prospektiv-randomisierten Studien der letzten Jahre wurde untersucht, ob Modifikationen der konventionellen RT (1 x 1,8-2 Gy/d, Gesamtdosis ≥ 60 Gy, keine simCT) im inoperablen Stadium III des NSCLC durch Reduktion der Lokalrezidivrate zu einer verlängerten Überlebenszeit der Patienten führt.¹⁵⁻¹⁸ Jeremic et al.¹⁶ konnten zeigen, dass durch eine CTsimhfRT im Vergleich zur alleinigen hfRT eine Steigerung des MS von 14 auf 22 Monate (p=.021) und des 4-JÜ von 9 auf 23 % (p=.03) erreicht werden. In einer weiteren Studie¹⁷ fand sich zwischen den Sequenzen CT→RT (2 Gy/d, Gesamtdosis 60 Gy) und CT→CTsimRT (Carbo wöchentlich) weder bezüglich des MS (13 vs. 13 Monate) noch bezüglich des 4-JÜ (10 vs. 13 %) ein Unterschied. Furuse et al.¹⁸ konnten einen signifikanten Vorteil der CTsimRT (2 Gy/d, Gesamtdosis 50 Gy) im Vergleich zur Sequenz CT→RT (MS: 13,3 vs. 16,5 Monate; p=.04 und 5-JÜ: 15,8 vs. 8,9 %) zeigen. Eine interessante Variante der RT („continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy“ – CHART; 3 x 1.5 Gy/d über 12 Tage, Gesamtdosis 54 Gy) wurde in einer europäischen Studie mit n=563 Patienten prospektiv-randomisiert im Vergleich zu einer konventionell fraktionierten RT (1 x 2 Gy/d, 5 x/Woche, Gesamtdosis 60 Gy) untersucht.¹⁹ Das 2-JÜ der mit CHART behandelten Patienten konnte um 9 % von 20 auf 29 % gesteigert werden (p=.008), das relative Risiko eines lokalen Progresses konnte im selben Zeitraum um 21 % reduziert werden.

Zusammenfassung: In den Stadien I und II des NSCLC ist der Stellenwert einer adjuvanten Chemotherapie offen. Im operablen Stadium III verbessert die neoadjuvante Chemotherapie das Langzeitüberleben der



Patienten. Die Positionierung der RT im Gesamtkontext der Behandlung (neoadjuvant – adjuvant; CTsimRT – alleinige RT, konventionell fraktioniert – hyperfraktioniert) wird durch derzeit laufende Phase III-Studien geklärt werden können, ebenso die Frage, ob Patienten im Stadium IIIA (insbesondere N2⁺ mit multi-Level-Befall) von der OP profitieren. Beim inoperablen Stadium III sind CT und RT etablierte Behandlungsoptionen. Daten aus mehreren prospektiv-randomisierten Studien der letzten Jahre weisen auf eine verbesserte lokale Tumorkontrolle und eine Verlängerung des Überlebens durch hfRT-Schemata bzw. CTsimRT hin.

Literatur:

1. Mountain CF. Chest 111: 1710, 1997
2. Stewart LA. PASCO 13: 336, 1994
3. Mountain CF. Chest 108: 246, 1995
4. Andre F. JCO 18: 2981, 2000
5. Rosell R. NEJM 330: 153, 1994
6. Roth JA. JNCI 86: 673, 1994
7. Albain KS. JCO 13: 1880, 1995
8. Choi NC. JCO 15: 712, 1997
9. Eberhardt W. JCO 16: 622, 1998
10. Thomas M. JCO 17: 1185, 1999
11. Dillman RO. NEJM 323: 940, 1990
12. Sause WT. JNCI 87: 198, 1995
13. Le Chevalier T. JNCI 83: 417, 1991
14. ASCO-Guidelines. JCO 15: 2996, 1997
15. Jeremic B. JCO 13: 452, 1995
16. Jeremic B. JCO 14: 1065, 1996
17. Clamon G. JCO 17: 4, 1999
18. Furuse K. JCO 17: 2692, 1999
19. Saunders M. Radiother Oncol 52: 137, 1999

Neue Therapiekonzepte beim kleinzelligen Bronchialkarzinom

M. Wolf, Abt.Hämatologie/Onkologie, Philipps-Universität, Baldingerstraße, 35043 Marburg

Bei Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom ohne hämatogene Fernmetastasierung besteht eine kurative Therapieoption. In diesem Patientenkollektiv beträgt die reale 5-Jahresüberlebensrate 10-15%.

Die herkömmliche Standardtherapie besteht in der Durchführung einer Chemotherapie über 4-6 Zyklen mit einer konsolidierenden Primärtumorbestrahlung. Hinsichtlich der Aktivität der verschiedenen Chemotherapieprotokolle liegen keine eindeutigen Studienergebnisse vor. Es zeichnet sich jedoch ab, daß Cisplatin/Etoposid-haltige Protokolle bei fehlender Fernmetastasierung einen therapeutischen Vorteil gegenüber dem ACO-Schema besitzen.

Die konsolidierende Primärtumorbestrahlung senkt die lokale Rezidivrate und erhöht das 3-Jahresüberleben um ca. 5%. Mehrere randomisierte Studien haben verschiedene Applikationsformen der Strahlentherapie geprüft. Bei Verwendung eines ACO-abgeleiteten Chemotherapieprotokolles führt eine simultane Chemo-Strahlentherapie nicht zu einer Verbesserung der Behandlungsergebnisse. Hier sind in allen verfügbaren Studien lediglich 3-Jahresüberlebensraten von unter 10% erreicht worden. Bei Verwendung Cisplatin/Etoposid-haltiger Protokolle scheint eine frühzeitige simultane Chemo-Strahlentherapie dem konsekutiven Vorgehen überlegen zu sein. Dies läßt sich aus einer randomisierten japanischen Studie von Goto et al. ableiten. Ob die Hyperfraktionierung gegenüber der konventionellen einmal täglichen Strahlentherapie weitere Vorteile bringt, ist bisher nicht entschieden. Während in der Studie von Turrisi et al. ein signifikanter Überlebensvorteil für eine Hyperfraktionierung beobachtet wurde, konnte in einer Bestätigungsstudie von Bonner et al. kein Unterschied nachgewiesen werden.

Inwieweit eine Intensivierung der Chemotherapie durch Intervallverkürzung oder Dosisescalation weitere Vorteile bringt ist derzeit ebenfalls nicht definitiv entschieden. Eine europäische Untersuchung von Stewart et al. sowie eine englische Studie von Thatcher et al. beschreiben günstigere Behandlungsergebnisse bei Verwendung von kürzeren Therapieintervallen. Dies konnte jedoch in einer EORTC-Untersuchung von Tjan-Heijnen et al. aus der EORTC, einer eigenen deutschen randomisierten Studie sowie einer kleineren randomisierten Studie aus Manchester zur Zyklusintervallverkürzung mittels Vollbluttransfusion nicht bestätigt werden.

Zur Steigerung der Einzeldosis liegen nur wenige Daten im Stadium Limited disease vor, die eine definitive Bewertung nicht zulassen. In jüngerer Vergangenheit wurde das Konzept der Hochdosistherapie wieder verstärkt geprüft. Die Gruppe aus Boston (Elias et al.) berichtete bei 36 Patienten über eine 5-Jahresüberlebensrate von 41% mit einem Late Intensification Vorgehen. In einer eigenen kleinen Pilotstudie mit 20 Patienten wurde ein 3-Jahresüberleben von 38% mit einer Tandemhochdosistherapie erreicht. Die derzeit laufenden Studien zur Hochdosistherapie rekrutieren allesamt ungenügend, so daß es fraglich erscheint, ob dieses Therapiekonzept in naher Zukunft definitiv beurteilt werden kann.

Sehr günstige Ergebnisse sind in dem Tumorstadium Very limited disease (Fehlen von mediastinalen Lymphknoten) mittels Einbeziehung eines operativen Vorgehens zu erreichen. Hier zeigen mehrere Untersuchungen im Stadium I 3-Jahresüberlebensraten von über 70% und im Stadium II von 40-50%. Liegen bereits mediastinale Lymphknoten vor, so sind auch mittels operativen Vorgehen lediglich 3-Jahresüberlebensraten von ca. 20% zu erreichen, was den Behandlungsergebnissen der konventionellen nichtchirurgischen Therapie entspricht.

Als derzeitige Referenztherapie im Stadium Limited disease kann somit eine Cisplatin/Etoposid-haltige Kombinationstherapie mit simultan frühzeitiger Strahlenbehandlung angesehen werden.

Im metastasierten Tumorstadium besteht keine kurative Therapieoption. Hier scheinen die etablierten Chemotherapieprotokolle in ihrer Aktivität vergleichbar zu sein. Dosissteigerungen der Einzelmedikamente bis zum Faktor 1,7 haben weder für das ACO- noch das PE-Protokoll Vorteile gegenüber der Standarddosierung erbracht. In Einzelstudien konnte eine Verbesserung der medianen Überlebenszeit durch zusätzliche Gabe weiterer Chemotherapiemedikamente erreicht werden. Dies konnte gezeigt werden für die Zugabe von Etoposid zum ACO-Protokoll, für die Zugabe von Ifosfamid zum PE-Protokoll und für die Zugabe von Cyclophosphamid und Epirubicin zum PE-Schema. Dabei bleibt jedoch zu berücksichtigen, daß mit der Zugabe der Medikamente nur eine geringe Verlängerung der medianen Überlebenszeit ohne Erhöhung der Langzeitüberlebensrate erreicht wird und die Multidrugregime mit einer deutlichen Zunahme der Toxizität verbunden sind.

Gegenwärtig werden die Chemotherapiemedikamente der neuen Generation auch beim kleinzelligen Bronchialkarzinom geprüft. In der Monotherapie besitzen die Substanzen Paclitaxel, Topotecan und Irinotecan Ansprechraten um 40%. Die Zugabe von Paclitaxel zu einem Platin/Etoposid-Protokoll ist in drei randomisierten Studien geprüft worden, wobei in einer Studie kein Vorteil und in einer zweiten Studie ein Vorteil bei Extensive disease beschrieben wurde. Die große deutsche Untersuchung von Gatzemeier et al. ist bisher nicht hinsichtlich des Überlebens ausgewertet. Die Substanz Topotecan ist in der Second line Therapie

dem ACO-Protokoll equieffektiv. Nach erreichter Remission besitzt Topotecan jedoch als Erhaltungstherapie keinen Stellenwert. Zur Aktivität einer Topotecan-haltigen Kombination in der First line Therapie liegen bisher keine randomisierten Studien vor. Irinotecan ist in der japanischen Studie von Noda et al. in Kombination mit Cisplatin gegen den bisherigen Standard Cisplatin/Etoposid geprüft worden. Dabei zeigte sich ein signifikanter Überlebensvorteil für den Cisplatin/Irinotecan-haltigen Arm, was zu einem Abbruch der Studie nach 154 Patienten führte. Hier bleibt eine europäisch-amerikanische Bestätigungsstudie abzuwarten.

Neben der Prüfung der neuen Chemotherapiemedikamente werden biologische Substanzen in der Therapie des kleinzelligen Bronchialkarzinom in Zukunft verstärkt geprüft werden. Eine erste randomisierte Studie zu dem Metalloproteinaseinhibitor Marimastat erbrachte allerdings ein negatives Ergebnis ohne Prognoseverbesserung durch Zugabe dieser Substanz.

Auch für Patienten mit Extensive disease besteht derzeit daher die Standardtherapie in der Durchführung einer üblichen Polychemotherapie über 5-6 Zyklen, eine Prognoseverbesserung durch Einbeziehung neuer Substanzen oder biologische Ansätze ist bisher nicht belegt.