

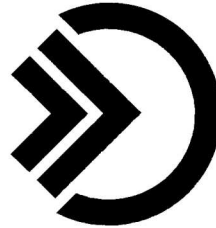
5. Pfälzer Tage für Hämatologie und Onkologie

**5. und 6. September 2003
Alte Eintracht / Kaiserslautern**



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

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



Wir heißen Sie herzlich Willkommen zu den

„5. Pfälzer Tagen für Hämatologie und Onkologie 2003“

in Kaiserslautern.

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

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

Wir freuen uns sehr über Ihre Teilnahme, wünschen Ihnen eine interessante Veranstaltung und laden Sie bereits jetzt zu den im September 2004 stattfindenden „6. Pfälzer Tage für Hämatologie und Onkologie“ herzlich ein.

Vorträge und Abstracts der Referenten

Inhaltsverzeichnis und Programm

Freitag, 05.09.2003

15:00 Uhr **Eröffnung** *H. Link*
 Vorsitz *H. Lehmann, Zweibrücken*
 H. Link, Kaiserslautern

ca. 15:05 Uhr
Niedrig maligne Lymphome – Gibt es eine Standardtherapie?
M. Rummel, Frankfurt

ca. 15:30 Uhr
Tumor und Hämostase – Neue Ansätze in der Krebstherapie
A. Matzdorff, Saarbrücken

ca. 15:55 Uhr
Fallpauschalen (DRG's) und Onkologie: Das Ende innovativer Krebstherapie?
M. Hanske, München

ca. 16:20 Uhr
Zytostatika-Paravasate: Prophylaxe, Symptomatik und Therapie
S. Weinig, Erlangen

16:45–17:15 Uhr *Pause*

17:15 Uhr **Vorsitz** *B. Koch, Kaiserslautern*
 K. Stuby, Pirmasens

ca. 17:20 Uhr
Die moderne Behandlung des nichtkleinzelligen Bronchialkarzioms
J. R. Fischer, Heidelberg

ca. 17:50 Uhr
Multimodale Therapie des Magenkarzinoms
Ch. Schumacher, München

ca. 18:20 Uhr
Aktuelle Therapiekonzepte in der adjuvanten Therapie des Kolonkarzinoms
U. Graeven, Bochum

Ab 19:30 Uhr

Empfang im Casimirsaal,
Willy-Brandt-Platz (gegenüber dem Rathaus)
mit Buffet und Musik

Samstag, 06.09.2003

Thema: Mammakarzinom

9:00 Uhr **Eröffnung** *H. J. Voigt*
 Vorsitz *H. J. Voigt, Kaiserslautern*
 H.-J. Lück, Hannover

ca. 9:00 Uhr
Endokrine Therapie
S. Krämer, Nürnberg

ca. 9:30 Uhr
Präoperative Chemotherapie
S. D. Costa, Frankfurt

ca. 10:00 Uhr
Neue Aspekte in der adjuvanten Chemotherapie
J. Huober, Tübingen

10:30–11:00 Uhr *Pause*

11:00 Uhr **Vorsitz** *S. Krämer, Nürnberg*
 G. Hübner, Kaiserslautern

ca. 11:00 Uhr
Therapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms
W. Brugger, Villingen-Schwenningen

ca. 11:30 Uhr
Primärtherapie des metastasierten und fortgeschrittenen Mammakarzinoms – Studie der AGO
H.-J. Lück, Hannover

ca. 12:00 Uhr
Disease Management Programme
G. Tuschen, Düsseldorf

Therapie der fortgeschrittenen niedrigmalignen Lymphome

Dr. med. Mathias J. Rummel

Hämatologie, Universitätsklinik, Frankfurt

Bei circa $\frac{3}{4}$ der Patienten mit niedrigmalignen Lymphomen wird die Krankheit in den fortgeschrittenen Stadien III und IV diagnostiziert. Die Erkrankung ist gekennzeichnet durch einen häufig indolenten Verlauf mit gelegentlich auch spontan regredienten Verläufen. Bisher steht kein kurativer Therapieansatz zur Behandlung des fortgeschrittenen niedrigmalignen Lymphoms zur Verfügung. Daher erscheint in ausgewählten Fällen eine abwartende Haltung („watch and wait“) gerechtfertigt. Patienten, die asymptomatisch und beschwerdefrei sind, und eine geringe Tumormasse haben, profitierten hinsichtlich der Überlebenswahrscheinlichkeit nicht von einer früh initiierten Chemotherapie. In einer 1978 vom National Cancer Institute durchgeführten randomisierten Studie wurde eine abwartende Haltung „watch and wait“ gegenüber einem frühen und bei Diagnosestellung sofort einsetzendem aggressiven Behandlungskonzept mit ProMACE-MOPP (Prednison, Methotrexat, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Etoposid, Mustargen, Vincristin, Procarbazin) kombiniert mit einer niedrig dosierten total-nodalen Bestrahlung verglichen. In dieser Studie wurden keine Unterschiede im Überleben beider Gruppen gefunden. Zu einem gleichen Ergebnis kommt eine randomisierte Studie der GELF (Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires), die eine abwartende Therapiehaltung gegenüber einer Therapie mit Prednison und Mitoxantron oder alpha-Interferon geprüft hat. Auch hier zeigte sich keine Verbesserung der Prognose bei früh einsetzender Therapie. Eine Indikation zur Behandlung des indolenten Lymphoms besteht beim Auftreten von B-Symptomen, Progredienz der Lymphome um mehr als 50% in einem Jahr, hämatopoetischer Insuffizienz wie Anämie, Granulozytopenie und Thrombozytopenie, „bulky disease“ sowie tumorbedingten Kompression von Organen.

Zur Behandlung von Patienten in fortgeschrittenen Stadien wurde in den früheren Jahren zunächst die alleinige Gabe von alkylierenden Substanzen eingesetzt, später wurde vermehrt die Kombination von Cyclophosphamid, Vincristin und Prednison (COP-Schema) verabreicht. Dabei konnte die Studiengruppe um Brittinger bei Patienten in den Stadien III und IV 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% erzielen. Von vielen anderen Arbeitsgruppen wurden in der Folgezeit aggressivere 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. Nachdem die Therapie mit CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison), insbesondere die Verabreichung von Doxorubicin, beim hochmalignen Lymphom eine Verbesserung der Prognose und einen Überlebensvorteil gegenüber nicht Anthrazyklin-haltigen Chemotherapien erzielen konnte, wurde CHOP auch bei indolenten Lymphomen geprüft, wobei allerdings erneut kein signifikanter Vorteil im Vergleich zu weniger intensiven Behandlungsregimen aufgezeigt werden konnte. Im Rahmen einer randomisierten Studie der „Deutschen Niedrigmalignen Lymphomstudiengruppe“ wurde die Wirksamkeit von COP gegenüber PmM (Prednimustin, Mitoxantron) geprüft. Hierbei konnte bei gleichen Gesamtansprechraten ein Vorteil hinsichtlich der krankheitsfreien Überlebenszeit für die Kombination PmM demonstriert werden. Die Überlebenswahrscheinlichkeit ließ sich jedoch auch in dieser Studie nicht beeinflussen. Die Ergebnisse all dieser Studien verdeutlichen, daß Weiterentwicklungen von konventionellen Chemotherapieprotokollen beim indolenten Lymphom keine entscheidenden Verbesserungen hinsichtlich der Prognose erzielen konnten, so daß Studien mit neuen Substanzen, den Purinanaloga Cladribin und Fludarabin, dem Bendamustin, und insbesondere mit den neueren monoklonalen Antikörpern initiiert wurden.

Der monoklonale anti-CD20 Antikörper Rituximab repräsentiert einen ganz neuartigen Therapieansatz. Das CD20 Antigen, gegen welches Rituximab gerichtet ist, wird auf den meisten malignen B-Zell-Lymphomen exprimiert. Somit steht erstmalig eine zielgerichtete Lymphomtherapie zur Verfügung. Kreuzresistenzen oder Überschneidungen zu vorangegangenen Chemotherapien oder möglichen Kombinationspartnern wurden in den bisherigen Studien nicht gefunden. 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 diesen Studien (Rituximab in Kombination mit CHOP, oder in Kombination mit Bendamustin) konnten bei Patienten mit niedrigmalignen Lymphomen beeindruckende hohe Remissionsraten von bis zu 95% erzielt werden. Diese Kombinationstherapie wurde gut vertragen und die Nebenwirkungen waren die, die für das jeweilige Chemotherapie-Regime zu erwarten waren.

Eine weitere interessante Entwicklung in der Verabreichung des Antikörpers Rituximab konnte durch eine Schweizer Arbeitsgruppe um Ghilmini et al. aufgezeigt werden. In dieser Studiengruppe wurde eine verlängerte Therapie, eine sogenannte „Erhaltungstherapie“ mit Rituximab untersucht. Dabei war die progressionsfreie Zeit der Patienten, die eine Erhaltungstherapie mit Rituximab erhielten, doppelt so lang wie die der Patientengruppe mit der Standarddosis Rituximab.

Insgesamt haben die bisherigen Studienergebnisse gezeigt, daß Rituximab in der Therapie von niedrigmalignen Lymphomen eine sichere und verträgliche Substanz ist und ein neuer wirksamer Therapieansatz darstellt.

Tumoren und Hämostase – Neue Ansätze in der Krebstherapie

Priv.-Doz. Dr. med. A. Matzdorff

Caritasklinik St. Theresia, Saarbrücken

Es gibt vielfältige Interaktionen zwischen Tumoren und dem Gerinnungssystem. Blutungen bei Thrombopenie (ausgelöst durch die Grunderkrankung oder sekundär nach Chemotherapie), bei Verbrauchskoagulopathie (Sepsis, AM₃L), Hyperfibrinolyse (Prostata-CA), sowie häufige Thrombosen bes. bei soliden Tumoren sind bekannte Phänomene. Ein besonderes Problem ist die Tumorsuche bei Patienten mit spontaner, idiopathischer Thrombose; bei bis zu 13% wird in den folgenden 8 Jahren ein Malignom festgestellt.

Aufgrund der erhöhten Thromboseneigung bedürfen Tumorpatienten perioperativ einer adäquaten prophylaktischen Antikoagulation. Auch Träger von i.v. Kathetersystemen (Port, Hickman) müssen prophylaktisch antikoaguliert werden, was in vielen Fällen noch nicht ausreichend genutzt wird. Wenn Tumorpatienten eine Thrombose entwickelt haben, sollte die therapeutische Antikoagulation eher mit einem niedermolekularen Heparin als mit oralen Antikoagulanzen durchgeführt werden.

Tumoren fördern nicht nur Gerinnungsveränderungen und die Entstehung von Thrombosen, umgekehrt hat auch das Gerinnungssystem einen modulierenden Einfluss auf das Tumorwachstum. Antikoagulanzen zeigen in kleineren Studien eine hemmende Wirkung auf das Tumorwachstum, besonders bei Patienten mit Bronchialkarzinomen. Tumorpatienten, die mit unfraktionierten Heparinen behandelt werden, haben einen signifikanten Überlebensvorteil. Niedermolekulare Heparine scheinen diesbezüglich noch wirksamer zu sein. Die FAMOUS-Studie untersucht bei Tumorpatienten ohne Thrombose den Einfluss eines niedermolekularen Heparins auf das Überleben und findet einen signifikanten Vorteil für die Verum-Gruppe.

Schlussfolgerung: Es gibt vielfältige Interaktionen zwischen Tumoren und dem Gerinnungssystem. Die Prophylaxe und Therapie von Thrombosen bei Tumorpatienten stellt spezifische Anforderungen und sollte in die Hände eines in der Behandlung von Tumorpatienten erfahrenen Arztes gelegt werden. Es gibt erste Hinweise, dass durch gerinnungshemmende Medikamente das Tumorwachstum spezifisch beeinflusst werden kann, für die kommenden Jahre sind diesbezüglich interessante Entwicklungen zu erwarten.

Fallpauschalen (DRG´s) und Onkologie: Das Ende innovativer Krebstherapie?

Dr. M. Hanske

Bristol-Myers Squibb, München

Mit dem Jahr 2004 beginnt für alle Kliniken in Deutschland das „DRG-Zeitalter“, die größte Strukturreform im Krankenhausbereich der letzten 30 Jahre. Probleme sind vorprogrammiert, nicht nur durch die sehr kurze Vorlaufzeit zur Einführung (andere Länder haben 6 bis 12 Jahre benötigt), sondern auch durch den angestrebten Ansatz der 100-prozentigen Vergütung aller Krankenhausleistungen durch die Fallpauschalen. Daneben zeigen Erfahrungen aus anderen Ländern, daß die Anpassung des Systems an den medizinischen Fortschritt im Durchschnitt mit zweijähriger Verzögerung erfolgt.

In der Onkologie werden z. T. durch differenzierte medikamentös-therapeutische Behandlungsmöglichkeiten bei identischen Fällen innerhalb einer Fallgruppe erhebliche Kostenstreuungen ausgelöst und ungenügende Differenzierungsmöglichkeiten (Gruppierungskriterien) in der Systematik der DRG's führen zwangsläufig zu Erlösminderungen im Krankenhaus.

Ein weiteres Problem ist die Behandlung der Wiederaufnahme, die bei onkologischen Patienten die Regel ist, meist innerhalb der Grenzerweildauer erfolgt und oft mehrmals pro Patient vorkommt. Da hier häufig schwer zwischen Komplikationen und natürlichem Verlauf, zwischen Nebenwirkung und geplanter Wiederaufnahme zu trennen ist, bedarf es einer eindeutigen Klärung durch die Selbstverwaltung bzw. das BMGS.

Auch die gängige Behandlung onkologischer Patienten im Rahmen von multimodalen Therapiekonzepten kann aufgrund unzureichender Differenzierungsmöglichkeiten zu Erlösproblemen führen, wie weit sind solche multimodalen Ansätze überhaupt pauschalierbar?

Bei den Tagesfällen ist bisher nur eine Pauschale für die Chemotherapie vorgesehen, die Kostenstreuung von 15 bis 1000 Euro pro Tag wird den Einsatz von innovativen (und damit auch teuren) Arzneimitteln erheblich einschränken. In Australien werden nur die ärztliche und pflegerische Betreuung über eine DRG abgerechnet wird, die Medikamentenkosten dagegen werden aus einem gesonderten Budget finanziert.

Aufwendige und kostenintensive Behandlungen mit Antikörpern, Wachstumsfaktoren, neuen Zytostatika und moderner Strahlentherapie sind bisher ohne direkte Abbildung in den Fallpauschalen und damit nicht differenzierbar.

Welche Lösungsansätze bieten sich an?

Teure Medikamente wie in Australien über Zusatzentgelte finanzieren, eine differenzierte Betrachtung der Tagesfälle mit mehr als einer DRG, Zuschläge für Tumorzentren, besondere Finanzierung mehrzeitiger Behandlungen (teilstationär, vollstationär) und differenzierte Regeln für die Wiederaufnahme onkologischer Patienten.

Zytostatika-Paravasate: Prophylaxe, Symptomatik und Therapie

Dr. Simone Weinig

Pharmacia GmbH, Erlangen

Die Therapieempfehlungen bei Zytostatika-Paravasaten sind sehr kontrovers. Dies resultiert vor allem aus der großen Heterogenität der publizierten Fälle und der Tatsache, daß es sich oft nur um Einzelfallberichte (Erfahrungsberichte) handelt. Hieraus lassen sich keine allgemeingültigen Therapieempfehlungen ableiten und die Vielfalt der Methoden erlauben keine klaren Schlußfolgerungen.

Grundlagen der Therapieempfehlungen sind meist tierexperimentelle Daten, die aufgrund unterschiedlicher Versuchsbedingungen und Spezies häufig schwer zu vergleichen sind. Hinzu kommt, daß bei Untersuchungen an Tieren häufig eine intradermale Injektion zum Einsatz kommt, die die klinischen Bedingungen einer subkutanen Infiltration nicht ausreichend widerspiegeln. Außerdem unterscheidet sich die menschliche Haut erheblich von den häufig verwendeten Nagetiermodellen.

Als Datenquellen dienen

- Konsensusempfehlung des Stammzellqualitätszirkels Rheinland Pfalz Krankenhauspharmazie 2002; 23: 261 – 268
- Kraft A., Weinig S., Edinger M., Berger DP., Winterhalter BR., Anthrazyklin-Extravasate, Behandlungsrichtlinien und Literaturübersicht, Onkologie 2000, 6: 674 – 686
- Mader et al.: Paravasation von Zytostatika, ein Kompendium für Prävention und Therapie, Springer-Verlag 2002

Die Zytostatika-Paravasation ist eindeutig abzugrenzen gegenüber Hypersensitivitätsreaktionen und lokalen Reizungen bzw. thrombophlebitischen Erscheinungen, die an der Punktionsstelle und entlang der punktierten Vene auftreten können. Es handelt sich bei einem Paravasat um eine unbeabsichtigte Applikation außerhalb der Vene in perivaskuläre Räume und subkutanes Gewebe.

Es gibt Patienten assoziierte, arzneimittelbedingte und iatrogene Risikofaktoren. Zu den Patienten assoziierten zählen beispielsweise fragile Venen, generalisierte Gefäßerkrankungen und mehrfache Vortherapien. Zu den arzneimittelbedingten Risikofaktoren zählen beispielsweise die gewebschädigende Potenz, die Osmolarität bzw. der pH-Wert oder die Expositionsdauer. Zu iatrogenen Risikofaktoren gehören u.a. die Auswahl eines ungünstigen Punktionsortes, falsche Länge der Portnadel, mangelhafte Fixierung des Zuganges, fehlende Zugentlastung des Infusionsschlauches etc.

In Abhängigkeit von der gewebschädigenden Potenz des Paravasates kann es zu folgenden Symptomen kommen: Schwellungen, Rötung, Schmerz, Induration, Sklerosierung, Hautatrophie, Exulceration und Nekrose. In Extremfällen kann es zu Spätfolgen kommen, wie Amputationen und Kontrakturen mit damit verbundener Bewegungseinschränkung bzw. Funktionsverlust.

Das Wesentliche ist die Prävention, durch die ein Paravasat in den meisten Fällen verhindert werden kann. Hierzu sind vor allem wichtig die Verwendung von großlumigen Braunülen, gute Fixierung, intensive Aufklärung und Instruktion des Patienten, ideale Auswahl der Injektionsstelle, sorgfältige Lagekontrolle und Applikation, sowie eine ruhige Lagerung des Armes.

Potentielle Schädigungsmechanismen sind:

1. Gefäßerweiterung, dadurch bedingt partielle venöse Obstruktion, arterieller Verschuß und Zelltod
2. Infolge von Hyperosmolarität gestörtes Gleichgewicht zwischen Intra- und Extrazellularflüssigkeit, Ödeme, Kompression, Ischämie, Nekrose
3. Direkte zelluläre Toxizität

Gemäß des gewebschädigenden Potentials können die Zytostatika in vier Gefährdungsklassen aufgeteilt werden, die von „kein gewebetoxisches Potential“ bis zu „nekrotisierendes Potential“ reichen.

Zu den Sofortmaßnahmen zählen Aspiration von Zytostatikaresten und Blut, Entfernen des Zuganges, Hochlagerung der betroffenen Extremität, Dokumentation der Paravasation und der durchgeführten Therapie. Darüber hinaus müssen dann substanzspezifische Maßnahmen getroffen werden.

Die moderne Behandlung des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms
Priv.-Doz. Dr. med. Jürgen R. Fischer
Chefarzt der Med. Klinik II Onkologie des Zentrums für Pneumologie
und Thoraxchirurgie Löwenstein

Die Prognose des NSCLC ist unverändert als ungünstig zu bezeichnen. Nur etwa 30% der Patienten befinden sich zum Zeitpunkt der Diagnosestellung noch in einem operablen und potentiell kurativ behandelbaren Stadium der Erkrankung. Die überwiegende Mehrheit der Erkrankung wird zu einem Zeitpunkt diagnostiziert, zu dem sie sich bereits in einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium befindet. Für diese Patienten bietet sich die primäre Chemotherapie, die kombinierte Chemo-Radiotherapie bzw. die alleinige primäre Radiotherapie an. Die Chemotherapie hat ihren Stellenwert in der Behandlung des NSCLC in Metaanalysen und einer Vielzahl klinischer Untersuchungen bereits etabliert. Nun werden ältere, zum Teil sehr nebenwirkungsreiche Zytostatika-Kombinationen zunehmend durch neuere Substanzen und Substanzkombinationen mit gleicher oder verbesserter Wirksamkeit bei geringeren Nebenwirkungen ersetzt. Die neueren Substanzen sind zum Teil sogar als Monotherapie älteren Kombinationsregimen gleichwertig. Kombinationsregime unter Einschluss der neueren Substanzen scheinen weitere Vorteile erzielen zu können. Hiermit sind verbesserte Symptomkontrollen wie auch Überlebenszeitverlängerungen zu erreichen, dennoch ist eine befriedigende Verbesserung der Überlebenszeiten noch nicht abzusehen.

Aber auch im frühen operablen Stadium ist die Prognose unbefriedigend, weshalb heute auch für operable Patienten nach ergänzenden Therapiemöglichkeiten im Sinne eines multimodalen Behandlungskonzeptes gesucht wird. Metaanalysen haben einen fraglichen Vorteil der adjuvanten postoperativen Chemotherapie suggeriert, aber mehrere randomisierte Studien mit kleineren Patientenzahlen konnten diesen Vorteil nicht bestätigen. Jetzt liegen aktuelle Daten aus einer großen Phase III-Prüfung vor, die einen eindeutigen Überlebensvorteil für postoperativ adjuvant chemotherapierte Patienten belegen. Auch mit der induktiven präoperativen Chemotherapie marginal operabler Patienten sind in Phase III-Studien statistisch signifikante Verbesserungen der Therapieergebnisse erzielt worden.

Neue Erkenntnisse der Tumorbiologie werden jetzt in den klinischen Alltag übertragen. Daraus resultierende biologische Behandlungsansätze ergänzen das Therapieangebot und lassen weitere Verbesserungen unserer differentialtherapeutischen multimodalen Behandlungskonzepte erwarten.

Die multimodale Therapie des lokal fortgeschrittenen Magenkarzinoms

Dr. med. C. Schuhmacher

Chirurgische Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München

Über die letzten zwanzig Jahre wird im Rahmen multimodaler Therapiekonzepte der Versuch unternommen die Prognose des Magenkarzinoms zu verbessern. Trotz einiger erfolgreicher Studien zur adjuvanten Chemotherapie konnte dieses Konzept nach gemeinsamer Analyse aller vorliegenden Publikationen randomisierter Studien (Metaanalyse) insgesamt nicht zur Anwendung empfohlen werden.

Aktuell ist durch die Publikation zweier wichtiger multimodaler Therapiekonzepte, einmal von J. MacDonald im New England Journal of Medicine 2001 zur adjuvanten Radiochemotherapie und einmal von W. Allum auf dem diesjährigen ASCO Kongress (ASCO 2003) zur neoadjuvanten Chemotherapie die Diskussion neu belebt worden. Die Daten zur postoperativen Radiochemotherapie sind mittlerweile hinlänglich analysiert worden. Fazit aus Sicht eines Chirurgen bleibt die Tatsache, dass nach einer -aus heutiger Sicht- inadäquaten Lymphadenektomie im Rahmen einer Gastrektomie das Ergebnis, d. h. die Überlebenszeit durch eine nachfolgende Radiochemotherapie verbessert, bzw. verlängert werden kann. Operiert man gemäß dem Standard mit Berücksichtigung eines ausreichenden Sicherheitsabstandes auch auf der Ebene der Lymphknoten, so werden hierdurch alleine bereits bessere Überlebenszeiten erreicht, als in der Gruppe der adjuvant radiochemotherapierten Patienten analog der amerikanischen Studie.

Das zweite heiße Eisen multimodaler Konzepte bei lokal fortgeschrittenen Magenkarzinomen ist die neoadjuvante Chemotherapie. Auch hierzu liegen erste vorläufige Ergebnisse in Abstractform vor (ASCO 2003).

Die englische „UKNCRI Upper GI Clinical Studies Group“, unter Federführung von W. Allum und D. Cunningham, erarbeitete an 503 randomisierten Patienten (1994-2002) in einigen Punkten signifikante Vorteile für die Gruppe neoadjuvant therapierter Magenkarzinome. Eine kurative Resektion (R0-Resektion) wurde in der vorbehandelten Gruppe bei 79% der Patienten gegenüber einer Rate von 69% bei primär operativ behandelten Patienten erreicht. Ebenfalls waren die Primärtumoren nach einer Vorbehandlung deutlich kleiner. ypT1/2 Kategorien konnten bei vorbehandelten Patienten in 54% der Fälle beobachtet werden. Primär resezierte Tumoren wiesen lediglich in 36% der Fälle diese günstige Primärtumorkategorie auf. Die Untersucher berichteten auf dem Kongress über die Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens, der Effekt auf das Gesamtüberleben konnte wegen des kurzen Follow up nach Beendigung der Studie noch nicht angegeben werden. Erwartungsgemäß war der geplante postoperative Einsatz der Chemotherapie nur reduziert möglich. Dies meistens aufgrund von Komplikationen oder dem Patientenwunsch, so dass nur in 55% der Patienten adjuvant therapiert werden konnte, lediglich 40% der Patienten erhielten hierbei die geplante Dosis.

In Deutschland wurde dieses Behandlungsprinzip durch die Vorarbeiten von H. J. Wilke und U. Fink klinisch wissenschaftlich begründet und mündete nach einem größeren Intervall der Prüfung in Phase-II Studien in einer randomisierten Phase-III Studie. In Zusammenarbeit mit der European Organisation on Research and Treatment of Cancer (EORTC), die in Brüssel ansässig ist, wurde im Juli 1999 diese internationale, multizentrische, randomisierte Phase-III Studie unter der EORTC Studienkennung 40954 begonnen.

Verglichen wird in einer zweiarmigen Studie die alleinige Chirurgie mit der neoadjuvanten Chemotherapie gefolgt von einer Operation. Das im Vorbehandlungsarm verwendete Therapieschema setzt sich aus Cisplatin, 5-Fluorouracil und Leucovorin zusammen. Dieses Schema wurde wegen seiner guten Verträglichkeit und der problemlos ambulanten Anwendbarkeit gewählt und wird in der Studie in zwei jeweils 6 Wochen dauernden Zyklen appliziert. Der chirurgische Eingriff umfasst eine totale, bzw. im Falle von Karzinomen des gastroösophagealen Überganges ein transhiatal erweiterte Gastrektomie mit einer D2-Lymphadenektomie. Dieses gilt für den alleinigen Chirurgiearm, wie auch für den Arm nach neoadjuvanter Chemotherapie. Eingeschlossen werden Patienten, die endosonographisch einen Tumor mit Serosaeinbruch, (uT3) bzw. einen Einbruch in Nachbarorgane (uT4) aufweist. Klinisch auffällige Lymphknoten im Bereich der Lymphabflusswege des Magens, solange diese nicht als Fernmetastasen zu klassifizieren sind, dürfen ebenfalls vorhanden sein. Ein laparoskopischer Ausschluß einer Peritonealkarzinose muß vor der Randomisierung erfolgt sein.

Die Durchführung der Studie unter Schirmherrschaft der EORTC wurde aus verschiedenen Gründen gewählt. Durch die Mitgliedschaft bei der EORTC können die einzelnen Zentren Patienten ohne jede Rückkoppelung mit dem Studienleiter protokollgerecht randomisieren und behandeln. Ebenso sind an der Studie interessierte Kollegen nicht an eine Klinik gebunden, sondern können nach ihren Präferenzen ein aktives Zentrum auswählen (Tabelle 1). Informationen hierzu auch unter www.eortc.be

Eine optimale Voraussetzung für die Durchführung multimodaler Therapiekonzepte ist die Institutionalisierung der Therapieentscheidung durch ein sogenanntes „Tumorboard“. Diese täglich stattfindenden Konferenz, in der alle onkologisch aktiven Einzeldisziplinen gemeinsam individuelle, patientenbezogenen Therapieentscheidungen treffen, hat in unserer Klinik zu einem Anstieg bereits initial multimodal ausgelegter Therapienverfahren geführt. Mittlerweile werden mehr als 50% der zugewiesenen Patienten mit einer über die alleinige Chirurgie hinausgehenden, komplexen onkologischen Therapieform behandelt. Dass dieses Konzept im Langzeitverlauf für

den Patienten einen tatsächlichen Gewinn an Lebensqualität und einen Überlebensvorteil bedeutet ist anzunehmen und wird derzeit, unterstützt von der Deutschen Krebshilfe, prospektiv evaluiert.

Tabelle 1

Deutsche EORTC-Mitglieder mit aktiver Rekrutierung von Patienten zur Evaluierung der neoadjuvanten Chemotherapie beim lokal fortgeschrittenen Magenkarzinom (EORTC 40954)

Berlin	Robert Rössle Klinik, Universitätsklinikum Charité
Dresden	Universitätsklinikum Dresden Krankenhaus Meissen
Düsseldorf	Universitätsklinikum Düsseldorf
Erlangen	Universitätsklinikum Erlangen
Essen	Evangelisches Krankenhaus Bethesda
Frankfurt	Universitätsklinikum Frankfurt Krankenhaus Nordwest
Freiburg	Universitätsklinikum Freiburg
Fulda	Klinikum Fulda
Köln	Universitätsklinikum Köln
München	Klinikum rechts der Isar der TU-München

Aktuelle Therapiekonzepte in der adjuvanten Therapie des Kolonkarzinoms

Priv.-Doz. Dr. med. U. Graeven

Med. Universitätsklinik, Knappschafts Krankenhaus, Bochum

Seit Anfang der 90er Jahre gilt die adjuvante Chemotherapie mit 5-Fluorouracil (5-FU), Folinsäure (FS) als Standard in der Behandlung des Kolonkarzinoms im Stadium III. Wesentliche Modifikationen ergaben sich in den letzten 10 Jahren, abgesehen von der Reduktion der Behandlungsdauer von 12 Monate auf 6 Monate nicht. Auf Grund der gesteigerten Ansprechraten der sog. 3er-Kombinationen aus 5-FU/FS und entweder Irinotecan oder Oxaliplatin in der palliativen Therapie des kolorektalen Karzinoms, wurden diese Kombinationen auch innerhalb von Phase III Studien in der adjuvanten Therapie eingesetzt. Erste Ergebnisse zur Wirksamkeit konnten auf dem diesjährigen ASCO für die Kombination mit Oxaliplatin berichtet werden. In der sog. MOSAIC-Studie waren insgesamt 2248 Patienten aus 20 Ländern mit Kolonkarzinom im Stadium II oder III nach R0 Resektion entweder mit dem LV5FU2-Schema (deGramont) oder dem FOLFOX-4 Schema für 6 Monate adjuvant behandelt worden. Im FOLFOX-4 Arm traten um 23% weniger Rezidive oder Todesfälle auf. Nach 3 Jahren war die Wahrscheinlichkeit des krankheitsfreien Überlebens um etwa 5 % höher. (77,8% vs. 72,9 %). Betrachtet man nur die Patienten im Stadium III so war der Unterschied mit 71,8% vs. 65,5% noch deutlicher. Für Patienten im Stadium II betrug der Unterschied im rezidivfreien Überleben 86,6% vs. 83,9% und verfehlte das Signifikanzniveau. Allerdings zeigte die Subgruppenanalyse der Patienten im Stadium II mit T4- und/oder gering differenziertem Tumor ähnlich günstige Ergebnisse wie für das Stadium III. Die therapiebedingte Mortalität lag in beiden Therapiearmen bei 0,5%. Im Unterschied zur alleinigen 5-FU/FS Therapie traten im FOLFOX-4 Arm sensorische Neuropathien Grad 3 bei 12% der Patienten auf, die allerdings nur bei 1% der Patienten auch ein Jahr nach Therapieende noch bestanden. Daten zum Gesamtüberleben wurden noch nicht vorgestellt. Die bisherige Erfahrung aus historischen Studien zur adjuvanten Therapie des kolorektalen Karzinoms lassen aber vermuten, dass der beobachtete Unterschied im krankheitsfreien Überleben auch zu einer Verbesserung des Gesamtüberlebens führen wird. Die Therapie mit FOLFOX-4 könnte sich somit zum neuen Standard in der adjuvanten Therapie des Kolonkarzinoms entwickeln. Ob ähnlich gute Ergebnisse auch mit Irinotecan-haltigen Kombinationen erreicht werden können lässt sich zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht sagen, da die entsprechenden Ergebnisse der hierzu durchgeführten Studien noch nicht vorliegen. Ebenso unbeantwortet bleibt derzeit die Frage ob eine alleinige adjuvante Therapie mit Capecitabine unter dem Aspekt der Lebensqualität günstiger ist als eine Therapie mit 5-FU/FS. Erste Resultate der X-ACT Studie, die bei mehr als 2000 Patienten im Stadium III Capecitabine mit dem Mayo-Protokoll verglichen hat, zeigen eine bessere Verträglichkeit der adjuvanten Therapie mit Capecitabine. Zukünftige Studienkonzepte zur adjuvanten Therapie des Kolonkarzinoms werden neben der optimalen Kombination der zur Verfügung stehenden Chemotherapeutika auch die neuen, gegen molekulare Zielstrukturen gerichteten Substanzen, wie Antikörper gegen VEGF oder den EGF-R mit berücksichtigen müssen. Somit besteht die berechtigte Hoffnung, dass nach Jahren der Stagnation auch in der adjuvanten Therapie des Kolonkarzinoms Verbesserungen erzielt werden können.

Primäre Systemische (Präoperative) Therapie beim Mammakarzinom
Priv.-Doz. Dr. Dr. Serban Dan Costa
Frauenklinik Markus-Krankenhaus, Akademisches Lehrkrankenhaus der
Goethe-Universität Frankfurt am Main, Frankfurt am Main

Die primäre systemische Therapie (PST) gilt als Standard bei inflammatorischen und inoperablen Mammakarzinomen. Der Einsatz der PST bei operablen Mammakarzinomen im Rahmen einiger randomisierter Studien hat gezeigt, dass die Krankheitsverläufe wie bei den adjuvant behandelten Patientinnen sind. Es gelingt jedoch, etwa 10 % mehr Patientinnen brusterhaltend zu operieren und der Therapieeffekt kann im Sinne einer Chemosensitivitätstestung in vivo von Arzt und Patientin beobachtet werden. Die erzielte pathologische Komplettremission korreliert mit der Heilungsrate und sie kann daher als Surogatmarker für die Weiterentwicklung künftiger Therapien verwendet werden, noch bevor die komplette Nachbeobachtungszeit vorliegt. In den Studien der NSABP, der GABG (Geparduo-Studie), ECTO und AGO konnte gezeigt werden, dass Polychemotherapien mit Taxanzusatz am wirksamsten sind. Die Operationstechnik nach erfolgter PST entspricht den üblichen Standards ohne PST, aber die Rate der Reoperationen (Nachresektionen) bei brusterhaltenden Vorgehen scheint erhöht zu sein. Postoperativ sollte eine Strahlentherapie entsprechend den geltenden Kriterien für das Mammakarzinom durchgeführt und bei Patientinnen mit positiven Steroidhormon-Rezeptoren Tamoxifen eingesetzt werden.

Adjuvante Chemotherapie des Mammakarzinoms

Priv.-Doz. Dr. med. J. Huober

Universität-Frauenklinik, Tübingen

Die adjuvante Systemtherapie spielt heute eine wichtige Rolle in der Behandlung des Mammakarzinoms. Die Ergebnisse der Early breast cancer trialists group (EBCTCG) zeigten, dass sowohl endokrine Therapien als auch eine adjuvante Chemotherapie zu einer signifikanten Reduktion des Rezidivrisikos und einem besseren Überleben bei der nodal negativen und nodal positiven Patientin führen. Lange Zeit war das CMF-Regime eines der meist eingesetzten Kombinationen. Basierend auf den Ergebnissen der EBCTCG vom Jahr 2000, wo sich eine Überlegenheit anthrazyklinhaltiger Regime gegenüber dem CMF zeigte, gelten heute anthrazyklinhaltige Regime als Standard in der adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms. Bei der Bewertung dieser Ergebnisse ist jedoch zu berücksichtigen, dass ein signifikanter Vorteil gegenüber der CMF Therapie nur für Dreierkombinationen (FEC) nachgewiesen werden konnte. Wichtig für die optimale Effektivität einer anthrazyklinhaltigen Therapie ist die Einhaltung einer Mindestdosierung, wobei 30mg/m² für das Epirubicin und 20 mg/m² für das Doxorubicin nicht unterschritten werden sollten. Eine Steigerung der Anthrazyklindosierung im Sinne höherer Einzeldosen zeigte keinen Vorteil und kann nicht ausserhalb Studien empfohlen werden.

Der Stellenwert der Taxane in der adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms ist derzeit noch nicht eindeutig definiert. Allerdings liegen mittlerweile drei positive Studien vor, so dass bei der nodal positiven Patientin taxanhaltige adjuvante Therapien immer mehr zum klinischen Alltag werden. Die CALBG 9344 Studie (Henderson 2003) konnte nach einem Follow up von 69 Monaten eine signifikante Verbesserung des rezidivfreien und Gesamtüberlebens für eine paclitaxelhaltige Kombinationstherapie bei nodal positiven Patientinnen zeigen (4xAC vs. 4xAC → Taxol). Der Benefit war in dieser Studie jedoch vor allem auf die rezeptornegative Pat. beschränkt. Auf der diesjährigen Tagung der Amerikanischen Gesellschaft für klinische Onkologie zeigte sich auch für die B28-Studie der NSABP, die ein bis auf eine unterschiedliche Taxandosierung fast gleiches Studiendesign besitzt, auch ein verbessertes rezidivfreies Überleben nach paclitaxelhaltiger Kombinationstherapie nach 64 Monaten Nachbeobachtungszeit (Mamounas 2003), allerdings ohne signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben. In dieser Studie war der Vorteil durch die Taxane unabhängig vom Rezeptorstatus. Erste Ergebnisse liegen auch von der BCIRG-1 Studie vor (Nabholtz 2002). Hier wurden 1500 nodal positive Patientinnen zu 6 Zyklen FAC (5-FU, Adriamycin, Cyclophosphamid) oder 6 Zyklen TAC (Docetaxel, Adriamycin, 5-FU) randomisiert. Nach 36 Monaten zeigte sich in einer ersten Analyse für das Gesamtkollektiv ein besseres rezidivfreies Überleben für die mit Docetaxel behandelten Pat. (82% vs. 74%), auch im Gesamtüberleben zeigten sich nach dieser kurzen Nachbeobachtungszeit Unterschiede (92% TAC vs. 87% FAC) zugunsten den mit Docetaxel behandelten Pat., allerdings ohne statistische Signifikanz. Der Benefit durch TAC war hauptsächlich bei den Pat. mit 1-3 befallenen Lymphknoten zu beobachten, der Rezeptorstatus und der HER2-Status hatten keinen Einfluss auf die Ergebnisse. Neben dem Einsatz der Taxane könnte evtl. durch eine veränderte Dosierung im Sinne einer dosisdichten Behandlung eine Steigerung der Effektivität adjuvanter Therapien erreicht werden. Erste interessante Ergebnisse wurden von einer amerikanischen Intergroup-Studie berichtet (Citron 2003). Im Rahmen dieser randomisierten Phase 3 Studie mit einem 2 x 2 Design wurden 2005 nodal positive Patientinnen entweder mit einer sequentiellen Monotherapie jeweils bestehend aus 4 Gaben Adriamycin, Paclitaxel und Cyclophosphamid oder mit 4 Zyklen AC gefolgt von 4 Zyklen Paclitaxel behandelt. Diese beiden Behandlungsarme wurden jeweils konventionell in 3-wöchentlichen Abständen oder dosisdicht in 2-wöchentlichen Abständen mit Filgrastimunterstützung gegeben. Die Dosierung der einzelnen Substanzen entsprach in allen vier Therapiearmen der üblichen Dosierung. Nach median 36 Monaten zeigte sich sowohl bezüglich des rezidivfreien als auch des Gesamtüberlebens ein Vorteil durch die dosisdichte Therapie (85% vs. 81% rezidivfreies Überleben, 92% vs. 90% Gesamtüberleben). Sequentielle Monotherapie oder Kombinationstherapie hatten keinen Einfluss auf rezidivfreies oder Gesamtüberleben.

Zusammenfassend ergibt sich, dass anthrazyklinhaltige Regime heute als Standard gelten und dass Taxane in der adjuvanten Therapie der nodal positiven Patientin eine Therapieoption darstellen, wobei die optimale Anwendung der Taxane noch nicht eindeutig geklärt ist und Fragen offen bleiben wie z. B. Einsatz welches Taxans, Kombinations- oder sequentielle Therapie, wöchentliche oder dreiwöchentliche Applikation oder dosisdichte Therapie?

Literatur:

Citron ML, Berry DA, Cirincione C et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup trial C9741/ Cancer and Leucemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol* 21: 1431-1439 (2003)

Henderson IC, Berry DA, Demetri GD et al. Improved outcomes from adding sequential Paclitaxel but not from escalating Doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. *J Clin Oncol* 21: 976-983 (2003)

Nabholtz J-M, Pienkowski T, Mackey J et al. Phase III trial comparing TAC (docetaxel, doxorubicin, cyclophosphamide) in the adjuvant treatment of node positive breast cancer patients: interim analysis of the BCIRG 001 study. *PROC ASCO* 21: abstract 141 (2002)

Mamounas EP, Bryant J, Lembersky C et al. Paclitaxel following doxorubicin/cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node positive breast cancer: results from NSABP B 28. *PROC ASCO* 22: abstract 12 (2003)

Therapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms

Prof. Dr. med. W. Brugger

Klinik für Innere Medizin II, Klinikum der Stadt Villingen-Schwenningen GmbH

Etwa 30-40% aller primär lokalisierten Mammakarzinome metastasieren im Verlauf und sind dann in der Regel nicht mehr heilbar. Bekanntermaßen werden heutzutage Anthrazykline und Taxane immer häufiger in der Primärtherapie eingesetzt, sodass in der metastasierten Situation zumeist Anthrazyklin- und/oder Taxan-resistente Zellen vorhanden sind. Dies bedeutet gleichzeitig, dass beim fortgeschrittenen Mammakarzinom zwei der effektivsten Substanzen für weitere Therapieoptionen nicht mehr gewinnbringend eingesetzt werden können. Es werden daher neue Medikamente und neue Strategien benötigt, um eine weitergehende palliative Therapie mit dem Ziel einer guten Lebensqualität und einem akzeptablen Nebenwirkungsprofil durchführen zu können. Dafür stehen heutzutage eine Vielzahl von Substanzen zur Verfügung, z. B. Capecitabine, 5-FU, Gemcitabine, Vinorelbine, oder Bendamustin. Im Rahmen dieser Präsentation soll die Bedeutung dieser Substanzen anhand von ausgewählten Studienergebnissen diskutiert werden. Darüber hinaus wird die Rolle der Antikörper-Therapie mit Trastuzumab bei HER-2/neu überexprimierenden Mammakarzinomen erörtert werden. Schließlich soll die Rolle der sequentiellen Monotherapie im Vergleich zu einer Kombinationstherapie in der palliativen Situation besprochen und diskutiert werden.

Primärtherapie des metastasierten Mammakarzinoms - Studien der AGO

Priv.-Doz. Dr. med. Hans-Joachim Lück

Abt. Gyn. Onkologie, Medizinische Hochschule Hannover

Die Therapie des metastasierten Mammakarzinoms orientiert sich an den Bedürfnissen der Patientinnen. Hierbei stellen die Lokalisation der Metastasierung, die hierdurch bedingte Symptomatik, der Allgemeinzustand, und die biologischen Faktoren des Tumors wichtige Entscheidungskriterien dar. Nach heutigem Kenntnisstand ist eine metastasiertes Mammakarzinom nicht heilbar. Eine Untersuchung des MD Anderson Hospitals zeigte allerdings, dass sich die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit in den letzten 25 Jahren verzehnfacht hat, sodass heute mehr als 50% der Frauen mit Metastasen 5 und mehr Jahre überleben. Patientinnen deren Karzinome rezeptor-positiv sind stehen anti-östrogene Therapien als erste Wahl zur Verfügung. Beim rezeptor-negativen Karzinom, oder bei endokriner Ausbehandlung kommt eine Chemotherapie zur Anwendung. In den letzten Jahren wird verstärkt darüber diskutiert ob eine Monotherapie einer Polychemotherapie vorzuziehen ist. Bei Patientinnen bei denen ein hoher Remissionsdruck besteht ist die Polychemotherapie mit den dabei erreichbaren höheren Remissionsraten zu bevorzugen.

Im Rahmen der AGO sind in den letzten Jahren zwei große Phase III Studien initiiert. In der Mamma-1 Studie wurde die Kombination Epirubicin/Paclitaxel(ET) mit der Kombination Epirubicin/Cyclophosphamid (EC) verglichen. Hierbei war ET der Kombination EC in der Remissionsrate und im krankheitsfreien Überleben signifikant überlegen. Hinsichtlich des Gesamtüberlebens zeigten sich keine Unterschiede. Patientinnen mit einer adjuvanten Chemotherapie in der Vorgeschichte und Patientinnen mit HER2-Überexpression profitierten besonders von ET. Bei HER2-positiven Patientinnen führte diese Kombination zu einer höheren RR, einem längerem progressionsfreien Intervall, und zu einer Überlebensverlängerung.

In der adjuvanten Therapie werden zunehmend anthrazyklin – und taxanhaltige Schemata eingesetzt. Dies macht es notwendig anthrazyklin-freie Therapiealternativen zu entwickeln. Hier hat sich die Kombination Capecitabin/Docetaxel als viel versprechend erwiesen. Allerdings war diese Kombination von einer hohen Nebenwirkungsrate (16% febrile Neutropenien) begleitet. In Phase II Studie konnte die Kombination Capecitabin/Paclitaxel zu ähnlichen Ergebnissen kommen, allerdings mit einer deutlich geringeren Rate an Nebenwirkungen. Die AGO Studiengruppe begann darauf hin mit einer Therapieoptimierungsstudie in der die Kombination gegen ET verglichen wird.

Notizen

Notizen