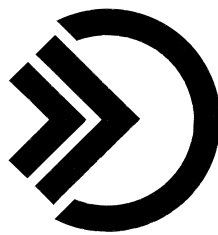


# **7. Pfälzer Tage für Hämatologie und Onkologie**

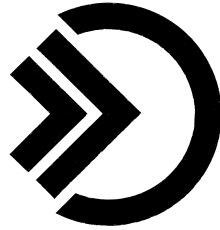
**9. und 10. September 2005  
Technische Universität Kaiserslautern**



**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

**„7. Pfälzer Tagen für Hämatologie und Onkologie 2005“**

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](http://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 2006 stattfindenden „8. Pfälzer Tage für Hämatologie und Onkologie“ herzlich ein.

## Inhaltsverzeichnis und Programm

**Freitag, 09.09.2004**

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

**Vorsitz**      *Joachim Preiß, Saarbrücken*  
*Hans Jürgen Gabriel, Landstuhl*

**ca. 15.15 – 16.45 Uhr**

- **Palliativstation im St. Johannis-Krankenhaus Landstuhl – Bilanz eines Jahres**  
*Stefan Kniele, Landstuhl*
- **Indikation und Möglichkeiten der hämatologischen Rehabilitation**  
*Jürgen Körber, Bad Kreuznach*
- **Einsatz von Cladribin bei malignen hämatologischen Erkrankungen**  
*Mathias Rummel, Frankfurt*

**16.45 – 17.15 Uhr Pause**

**17.15 Uhr**      **Vorsitz**      *Hartmut Link, Kaiserslautern*  
*Klaus Stuby, Pirmasens*

**ca. 17.15 – 18.15 Uhr**

- **Chemotherapie des metastasierten Mammakarzinoms**  
*Diana Lüftner, Berlin*
- **Hormontherapie des metastasierten Mammakarzinoms**  
*Joachim Preiß, Saarbrücken*
- **Prävention und Therapie des Tumorlysesyndroms**  
*Andreas Jakob, Offenburg*

**Anschließend Empfang im Foyer mit Abendessen**

**Samstag, 10.09.2005**

**9:00 Uhr**      **Vorsitz**      *Richard Hansen, Kaiserslautern*  
*Peter Kessler, Rodalben*

**ca. 9.00 – 10.30 Uhr:**

- **Therapieoptionen bei CUP-Syndrom (Tumor mit unbekanntem Primärtumor)**  
*Gerdt Hübner, Kaiserslautern*
- **Neue Therapiemöglichkeiten des Magenkarzinoms – adjuvante, neoadjuvante, palliative Strategien**  
*Markus Möhler, Mainz*
- **Ösophaguskarzinom – aktueller Stand**  
*Wolfgang Fischbach, Aschaffenburg*

**10.30 – 11.00 Uhr Pause**

**11.00 Uhr:**      **Vorsitz**      *H. Link, Kaiserslautern*  
*Manfred Reeb, Kaiserslautern*

**ca. 11.00 – 12.00 Uhr:**

- **Keratinocyten-Wachstumsfaktor: Einsatzmöglichkeiten**  
*Hermann Einsele, Würzburg*
- **Kleinzelliges Lungenkarzinom – was gibt es Neues?**  
*Martin Wolf, Kassel*
- **Nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom – adjuvante und neoadjuvante Therapie**  
*Jürgen R. Fischer, Löwenstein/Württ*

**Vorträge / Abstracts der Referenten**

## **Indikation und Möglichkeiten der hämato-onkologischen Rehabilitation**

*Christoph Schulz und Jürgen Körber, Bad Kreuznach*

Patienten mit hämato-onkologischen Erkrankungen haben auf der Grundlage des Sozialgesetzbuches V die Möglichkeit zur medizinischen Rehabilitation.

Diese kann in den ersten drei Jahren nach Diagnosestellung gewährt werden. Dazu stehen neben dem Anschlußheilverfahren oder einer Anschlußgesundheitsmaßnahme die Heilverfahren im Rahmen der Tumornachsorge zur Verfügung. Kostenträger sind die gesetzlichen Rentenversicherer, auch im Rentenalter.

Die Rehabilitation soll körperliche, geistige oder seelische Beeinträchtigungen lindern. Das Rehabilitationsteam setzt sich daher neben den ärztlichen Kollegen aus Pflegekräften, Psychologen, Sozialarbeitern, Ergotherapeuten, Physiotherapeuten und Ernährungsberatern zusammen. Die verordneten Anwendungen dienen der Linderung oder Kompensation der durch die Erkrankung aufgetretenen Folgen. In Schulungen und im Gesundheitstraining werden Hinweise auf Prävention und die Befähigung zum Selbstmanagement vermittelt. Ziel ist es, die Integration von Menschen mit Behinderungen in unsere Gesellschaft zu ermöglichen.

Dazu ist eine berufliche und soziale Beratung wichtig, diese wird im Rahmen der sozialmedizinischen Beurteilung durchgeführt und dient der Wiedereingliederung in den Beruf zur Vermeidung der Rente. Die Rehabilitation älterer Menschen ermöglicht die Rückkehr in das häusliche Umfeld und verhindert die Pflegebedürftigkeit.

Einen hohen Rehabilitationsbedarf weisen Patienten mit Tumoren des oberen Gastrointestinaltraktes auf. Häufig kommt es hierbei zu einem massiven Gewichtsverlust, was körperliche Schwäche, Leistungsminderung und Wundheilungsstörungen hervorruft. Somit stehen in der Rehabilitation die Änderung des Essverhaltens, Vermeidung von Mangelernährung und körperliche Aktivierung im Vordergrund.

Patienten mit malignen Erkrankungen im Bereich der Gallenwege und des Pankreas weisen postoperativ häufig zusätzlich Stoffwechselstörungen auf, deren Erkennung und Therapie als wichtiges Ziel definiert werden muß.

Aufgrund der verkürzten stationären Liegezeiten in den erstversorgenden „Akuthäusern“ weisen Patienten mit passagerem oder permanentem Stoma bei Tumoren des unteren Gastrointestinaltraktes einen hohen Versorgungsbedarf auf. Durch entsprechend ausgebildetes Fachpersonal werden die Patienten in der Versorgung des Stomas angeleitet und ggf. darüberhinaus auch in die Technik der Irrigation eingeführt und eingewiesen. Insbesondere die Irrigation bedeutet für die Patienten eine erhebliche Verbesserung der Lebensqualität.

Ein weiteres Problem für die Patienten stellt die postoperative Stuhl- bzw. Harninkontinenz dar, welche durch den multidisziplinären Therapieeinsatz in der Rehabilitation häufig erfolgreich behandelt werden kann.

Patientinnen mit gynäkologischen Tumoren sowie Mammakarzinomen weisen neben Einschränkungen der Beweglichkeit des Schultergelenkes, Lymphödemen, Beckenbodenschwäche vor allem psychische Probleme auf. Dies betrifft zum einen die Krankheitsverarbeitung und Krankheitsakzeptanz wie auch Partnerprobleme, reaktive Depressionen, Erschöpfungssyndrome und den Formenkreis der Krankheits*fatigue*. Da gerade in dieser Tumorentität die Anzahl der Rentenansprüche aufgrund psychischer Probleme überdurchschnittlich hoch ist, sind frühe therapeutische Interventionen erforderlich.

Viele der heute verwendeten Standardchemotherapien beinhalten Substanzen wie Vincaalkaloide, Platinderivate und Taxane, die in unterschiedlichem Ausmaß, aber doch regelmäßig zu einer toxischen Polyneuropathie führen. In unserer Klinik wurde eine Therapie

zur Behandlung der Polyneuropathie entwickelt, die neben der Ergotherapie eine spezifische physikalische Therapie, Elektrotherapie und thermische Reize umfasst. In einer durch Drittmittel finanzierten Studie werden wir diese Therapie in Zusammenarbeit mit der Neurologischen Klinik in Mainz ab Oktober 2005 evaluieren, um so die regelmäßig erzielbaren Behandlungsfortschritte eindeutig nachweisen und erstmals objektivieren zu können.

## ***Palliative Hormontherapie***

*J. Preiß, Sarbrücken*

**Indikationen** für eine palliative Hormontherapie sind:

- Hormonrezeptorpositive Tumoren (evtl. erneute Bestimmung im Rezidiv)
- erfolgreiche vorangegangene Hormontherapie
- langes rezidivfreies Intervall
- postmenopausale (ältere) Patientinnen
- fehlende vitale Bedrohung

Die Hormontherapie wird sequentiell durchgeführt. Bei Ansprechen auf die Therapie dauert die erste Remission im Median 9–18 Monate, jede weitere Remission nach Umstellung der Therapie ist deutlich kürzer.

**Reihenfolge der Hormontherapie:**

Bei **prämenopausalen** Patientinnen wird zunächst die ablativ Hormontherapie durch Kastration durchgeführt:

- medikamentös durch GnRH-Analoga
- durch Ovariectomie (wenn möglich endoskopisch)
- die Radiomenolyse ist weitgehend verlassen

Wegen der geringeren Belastung wird immer mit den GnRH-Analoga begonnen, bei positivem Response kann im Verlauf aus Kostengründen die Ovariectomie durchgeführt werden. Nach Ovariectomie gilt die Patientin als postmenopausal.

Bei hormonrezeptorpositiven **postmenopausalen** Pat., die keine adjuvante Tamoxifen-therapie erhalten haben (Ausnahme) oder deren adjuvante Therapie um Jahre zurückliegt, kann zunächst (erneut) mit Tamoxifen begonnen werden. Sonst ist die Gabe eines Aromatasehemmers (s.u.) indiziert, diese Therapie ist wirksamer, nebenwirkungsärmer, aber auch deutlich teurer.

Da in der adjuvanten Therapie nach den neuen Studienergebnissen häufig bereits eine Aromatase-Inhibitor (entweder nach Tamoxifen oder upfront) eingesetzt wird, kommt bei diesen Patientinnen als 2nd-line Therapie entweder ein Antiöstrogen oder - neu zugelassen - ein SERD (**S**electiv **E**strogen **D**own **R**egulator - Fulvestrand), der selektiv die Bildung des Östrogenrezeptors herunterregelt, zum Einsatz

An dritter Stelle stehen die Gestagene (Medroxyprogesteronazetat – MPA und Megestrolazetat). Letztere sollten wegen ihrer Nebenwirkungen nicht vorzeitig eingesetzt werden. Wegen der hohen Kosten ist die individuelle Dosierung durch Bestimmung des Serumspiegels beim MPA (mindestens 100 ng/ml) festzulegen.

Gestagene sind weiterhin indiziert als „letzte“ Maßnahme zur oder nach einer zytostatischen Therapie, da ihnen eine knochenmarkprotektive Wirkung nachgesagt wird und gleichzeitig das Befinden der Patienten durch Appetitsteigerung, Schmerzlinderung und Gewichtszunahme positiv beeinflusst werden kann. Androgene werden derzeit wegen der ungünstigen Nebenwirkungen nicht mehr eingesetzt.

Therapiesequenz

**prämenopausal**

1. GnRH-Analoga

- Goserelin 3,6/10,8mg s.c. 4/12 Wo.



• Leuprorelin	3,75/11,25/22mg	i.m.	4/8/12 Wo.
• Buserelin	6,3/9,45mg	s.c.	8/12 Wo.
<b>postmenopausal</b>			
2a Antiöstrogen			
• Tamoxifen*	20–30mg	p.o	tgl.
• Toremifen	60mg	p.o.	tgl.
2b Selective Estrogen Receptor Downregulator (SERD)			
• Fulvestrant	250mg	i.m.	alle 4 Wo.
3a. Aromatasehemmer			
• Anastrozol (Arimidex)	1mg	p.o.	tgl.
• Letrozol (Femara)	2,5mg	p.o.	tgl.
3b. Aromataseblocker			
• Exemestane (Aromasin)	25mg	p.o.	tgl.
4. Gestagene			
• Medroxyprogesteronazetat** (MPA)	0,5–1g	p.o.	tgl.
• Megestrolazetat** (Megestat)	160mg	p.o.	tgl.

\*NW: Selten: passagere Leuko- und Thrombozytopenien, Völlegefühl,

Endometriumproliferation, Depressionen und Hitzewallungen; Hyperkalzämiesyndrom

\*\* NW: Wassereinlagerung, Gewichtszunahme (ungünstig bei Knochenmetastasen!), Cave: Blutzucker!

Eine **Bisphosphonat-Therapie** beim Mammakarzinom-Patientinnen mit Knochen-metastasen ist sinnvoll

### ***Prävention und Therapie des Tumorlysesyndroms***

*Chefarzt Dr. med. Andreas Jakob, Klinikum Offenburg*

In den letzten Jahren wurden zahlreiche neue Medikamente zur Therapie bösartiger Tumore entwickelt. Vor allem bei Leukämien und schnell wachsenden Lymphomen ist es gelungen mit aggressiven Chemotherapien Heilungen zu erzielen. Im Rahmen der Behandlung kann es zu einer raschen Destruktion des Tumors kommen mit Freisetzung von Abbauprodukten, die den Organismus belasten und gefährden können. Die hierdurch bedingten metabolischen Störungen werden als Tumorlysesyndrom bezeichnet. Es kommt zu einer Überschwemmung des Körpers mit Kalium, Phosphat, Proteinen, Nukleinsäuren und insbesondere mit Harnsäure. In der Niere können sich Harnsäurekristalle bilden, die die Funktion bis zum Nierenversagen beeinträchtigen können. Ein akutes Nierenversagen in dieser Behandlungssituation ist eine lebensbedrohliche Komplikation, die unter allen Umständen vermieden werden sollte.

Einen Ausweg aus dem Dilemma weist die Natur, die bei den meisten Säugetieren, allerdings nicht beim Menschen, einen Stoffwechselweg für den Abbau der anfallenden Harnsäure eingerichtet hat. Durch ein Enzym, die Uratoxidase, die beim Menschen nicht vorkommt, wird die Harnsäure zu Allantoin abgebaut, das 10-fach besser löslich ist als Harnsäure und somit rasch, ohne Kristalle zu bilden, von der Niere ausgeschieden werden kann.

Es ist gelungen die Uratoxidase gentechnologisch in hoher Reinheit herzustellen (rekombinante Uratoxidase = Rasburicase; Fasturtec®). Zahlreiche Studien belegen die hervorragende Wirksamkeit dieser Substanz. Die Substanz kann sowohl prophylaktisch als auch bei einer bestehenden Hyperurikämie verabreicht werden. Bereits innerhalb von 4 Stunden kommt es zu einem drastischen Abfall des Harnsäurespiegels mit Verbesserung der Nierenfunktion und einer wirksamen Prophylaxe eines Nierenversagens. Eine drei- bis fünftägige Behandlung ist in der Regel ausreichend. Gerade bei Patienten mit akuten Leukämien oder aggressiven Lymphomen, die heute durch kurative Therapieansätze eine sehr hohe Heilungschance haben, ist es außerordentlich wichtig, dass die lebensrettende Chemotherapie sofort beginnt und der Therapieplan ohne Unterbrechung durchgeführt wird. Muss sie jedoch aufgrund eines Nierenversagens oder anderen Stoffwechselkomplikationen

zeitweise unterbrochen werden, verringern sich die Überlebenschancen der Patienten erheblich. Rasburicase erwies sich zudem als gut verträglich: In einer multizentrischen klinischen Prüfung traten lediglich bei 4 von 176 behandelten Kindern und Erwachsenen leichte Nebenwirkungen in Form von Erbrechen, Muskelschmerzen, Fieber und Urtikaria auf. Kürzlich wurden die Ergebnisse einer europäischen multizentrischen Studie publiziert, an der insgesamt 100 Patienten aus 14 verschiedenen Zentren in Frankreich, Belgien und der Schweiz teilnahmen. Die meisten Patienten litten an einem großzelligen B-Zell-Lymphom, und ein Patient wies ein Burkitt-Lymphom auf. Nur bei 11% der Patienten lagen bereits vor der Chemotherapie erhöhte Harnsäurespiegel vor. Damit hatte die Studienpopulation ein insgesamt mittleres Risiko das Vollbild eines Tumorlysesyndroms zu entwickeln. Rasburicase wurde den Patienten täglich in einer Dosierung von 0,20 mg/kg Körpergewicht verabreicht über 3 bis maximal 7 Tage verabreicht. Alle Patienten vertrugen Rasburicase ausgesprochen gut und die Harnsäurewerte konnten während der gesamten Behandlungsdauer konstant abgesenkt werden. Die Werte blieben während der gesamten Chemotherapie im Normbereich. In keinem Fall kam es zu einem dialysepflichtigen Nierenversagen. Bei 81% der Patienten genügte eine dreitägige Behandlung, 16% benötigten vier Tage und bei 3% waren fünf Therapietage erforderlich. Diese Studie unterstreicht die hervorragende Effektivität der Rasburicase. Auf eine ausreichende Dosis und Therapiedauer muß allerdings geachtet werden.

Die Rasburicase (Fasturtec®) erweitert das Spektrum supportiver Therapieoptionen und trägt mit dazu bei, onkologische Therapiekonzepte sicherer und besser verträglich durchführen zu können.

### ***Aktuelle Aspekte in Diagnostik und Therapie des CUP-Syndroms – Krebserkrankung mit unbekanntem Primärtumor***

Dr. Gerdt Hübner

Westpfalz-Klinikum Kaiserslautern, Medizinische Klinik 1, Abt. Hämatologie und Onkologie,  
Hellmut-Hartert-Str. 1, 67655 Kaiserslautern

Mit einem Anteil von 3-5% aller Tumorerkrankungen ist das CUP-Syndrom (Cancer of Unknown Primary) nach wie vor ein häufiges Problem. Die Diagnose von Metastasen einer Krebserkrankung ist für den Arzt immer eine Herausforderung: welcher Primärtumor steckt dahinter? Welche Prognose hat der Patient zu erwarten? Welche Behandlung kann ich anbieten?

Bei Vorliegen einer Metastase wird bei der primären Diagnostik der Ursprungstumor in 15 und 50% der Fälle gefunden, sehr häufig z.B. bei primären ZNS-Metastasen. Daher spricht man vom CUP-Syndrom erst, wenn bei der primären Diagnostik kein Primärtumor gefunden wurde und nicht bereits bei der erstmaligen Feststellung einer Metastase mit noch unbekanntem Primärtumor. Nach abgeschlossener Primärdiagnostik findet man sehr selten den Primärherd: ante mortem gelingt die Identifikation von nur 10-20% der Primärtumoren. In den meisten dieser Fälle führt eine Symptomatik seitens des Primärtumors zur Diagnose und nicht eine mehr oder weniger gezielte oder gar wiederholt durchgeführte Diagnostik. Daher ist es sinnvoll, mit limitiertem diagnostischem Aufwand zügig die Ausbreitung und Art des Tumors soweit seinzugrenzen, dass eine sinnvolle Therapiezuordnung erfolgen kann.

Innerhalb des CUP-Syndroms gibt es prognostisch günstige Subgruppen, bei bestimmten Konstellationen besteht sogar eine kurative Chance! Daher ist es ein wesentliches Ziel der diagnostischen und therapeutischen Bemühungen, diese Subgruppen keinesfalls zu übersehen.

Bei dem Referat werden aktuelle Aspekte hervorgehoben. Im Bereich der **Diagnostik** wird besonderes Augenmerk gelegt auf die Möglichkeiten der Histologie und Immunhistologie. Der Pathologe ist neben der Anamnese der wichtigste Verbündete bei der Primärtumorsuche. Mit den Techniken der ‚Genomics‘ stehen weit reichende Erweiterungen

bei der Aufarbeitung von Tumorbiopsien vor der Tür. Zu sprechen sein wird ausserdem über Sinn und Stellenwert der Positronenemissionstomographie.

Die **Therapie** ist bei lokalisierter Erkrankung lokal und radikal. Bei disseminierter Erkrankung geht es häufig um die Auswahl der vielversprechendsten Chemotherapie – angepasst an die speziellen Gegebenheiten des individuellen Patienten. Dazu sind in jüngerer Zeit einige Studien mit neuen Substanzen durchgeführt worden. Wir selber haben eine Studie zur Bestimmung des Stellenwerts der Kombinationen Paclitaxel / Carboplatin im Vergleich mit der non-Platin non-Taxan Kombination Gemcitabin / Vinorelbin durchgeführt. Bei einem Kollektiv von 92 Patienten mit ungünstigen prognostischen Kriterien ergab das erstgenannte Schema ein medianes Überleben von 11 Monaten und eine Einjahresüberlebensrate von 38%, das zweite Schema 7 Monate bzw. 29%. Die Rate objektiver Remissionen war bei beiden Schemata vergleichbar mit 24 bzw. 20%. Andere Studiengruppen haben mit Cisplatin, Irinotecan und Docetaxel gearbeitet. Im Referat wird ein Schema zur Differentialtherapie verschiedener Manifestationen des CUP-Syndroms vorgestellt.

### ***Aktuelle Therapie des Magenkarzinoms***

*PD Dr. M. Möhler, Mainz*

*1. Medizinische Klinik und Poliklinik, Johannes Gutenberg-Universität, Mainz.*

Das Magenkarzinom und das Adenkarzinom des gastroösophagealen Übergangs gehören zu den häufigsten tumorbedingten Todesursachen. Während die Neuerkrankungsraten im distalen Magen rückläufig sind, steigt die Inzidenz der proximalen Magentumoren, insbesondere der Kardia- und Barrett-Karzinome dramatisch<sup>1</sup>. Trotz kurativer Resektion haben Patienten im Stadium II-III ein hohes Risiko auf Rezidiv oder Fernmetastasierung. Hieraus erklärt sich die Bedeutung der adjuvanten, neoadjuvanten und palliativen Therapie.

Mit der breit verfügbaren Endosonographie und (Mini)-Laparoskopie verbessert sich die präoperative Diagnostik des T- und N-Staging und einer Peritonealkarzinose. Durch die Endosonographie wird eine Genauigkeit von 85-95 % für magenwandnahen Lymphknoten erreicht<sup>2</sup>. Die Abgrenzung von T1/2 gegen T3/4 Tumoren ist dem CT überlegen. Die Überschätzung von T2 zu T3 Tumoren kann bei der Abgrenzung der Serosa problematisch sein<sup>3</sup>. Die gastroösophagealen Tumoren werden nach der Klassifikation in AEG 1-3 eingeteilt. So werden Barrett-Karzinome (Typ 1) vom Kardia-Karzinom (2) und Tumoren des proximalen Magendrittels (3) abgegrenzt<sup>4</sup>. Hier sollte auch ein CT Thorax durchgeführt werden, um mediastinale Lymphknoten zu beurteilen.

#### **Therapie des Magenfrühkarzinoms (Stadium IA)**

Ein Magenfrühkarzinom vom Mukosatyp (pT1m) zeigen ~ 5% der Patienten. Hier liegt die Wahrscheinlichkeit einer Lymphknotenmetastasierung unter 5 %. Als minimal-invasive Behandlung des Frühkarzinomes steht die endoskopische Mukosaresektion oder die laparoskopische Magenwandteilresektion zur Verfügung, die eine genaue pathohistologische Aufarbeitung zulässt<sup>5,6</sup>. In beiden Fällen sollte jedoch eine offene Resektion mit Lymphadenektomie erfolgen, falls sich histologisch ein Submukosa-Karzinom bestätigt.

#### **Therapie des lokalisierten Magenkarzinoms (Stadien IB-IIIB)**

Ab Stadium IB (Submukosa-Karzinom) steigt die Lymphknotenmetastasierung deutlich an. Daher gilt in Europa, die Operation mit einer möglichst vollständigen Resektion des Lymphabflussgebietes (Lymphadenektomie; LA) zu erweitern. Es wird jedoch diskutiert, ob eine radikale Lymphadenektomie DII einer einfachen DI-LA vorzuziehen ist. Zwei große Studien aus Niederlande und Großbritannien zeigten höhere Morbidität- und Mortalitätsraten bei den DII-LA, die mit Splenektomien und Pankreaslinksresektionen durchgeführt wurden<sup>7</sup><sup>8</sup>. Daher wird gegenwärtig die DII-LA in Europa meist ohne linksseitige Pankreatektomie und

Splenektomie durchgeführt. Weiter halten chirurgische Zentren mit zahlreichen Patienten („high-volume center“) durch ihre Erfahrung die Rezidiv- und Komplikationsraten niedrig<sup>9</sup>.

### **Stellenwert der adjuvanten und neoadjuvanten Chemotherapie**

Metaanalysen deuten daraufhin, dass durch adjuvante Chemotherapien die Lokalrezidivrate mit Stadium II-III reduziert und das Überleben verlängert werden kann<sup>10</sup>. Die amerikanische Intergroup-Studie entfachte erneut die Diskussion einer adjuvanten Radiochemotherapie<sup>11</sup>. Hierbei wurde ein verbessertes Gesamtüberleben durch Operation und nachfolgende Radiochemotherapie gegenüber alleiniger Resektion erreicht. Infolge der fehlenden LA bei >50% der Patienten sind die Ergebnisse jedoch nicht auf Europa übertragbar. Die adjuvante Radiochemotherapie nach R0-Resektion mit D1/D2-LA stellt daher noch kein Standardverfahren dar. Angesichts geringer etablierter Therapiealternativen kann eine Chemoradiotherapie nur bei Hochrisikopatienten nach ausführlicher Diskussion der Nebenwirkungen erwogen werden.

Vergleicht man die Überlebenszeiten im Stadium II-III westlicher Länder mit Japan, fällt eine höhere Heilungsrate für Japan auf<sup>12</sup>. Neben unbeeinflussbaren epidemiologischen Unterschieden stützen sich die Erfolge auf den häufigen Einsatz neoadjuvanter Therapieprotokolle. Allum stellte auf dem ASCO 2003 die Zwischenauswertung der britischen MAGIC Studie vor. In dieser zweiarmigen Studie wurden präoperativ und postoperativ 5 Zyklen Epirubicin/Cisplatin/5-Fluorouracil (5-FU), genannt ECF gegeben. Chemotherapierte Patienten hatten gegenüber den operierten Patienten signifikant kleinere Tumoren. Das progressionsfreie Überleben war bei gleichen perioperativen Komplikationen für die ECF-Gruppe besser. Auch zeigte sich ein Trend zum besseren Gesamtüberleben für ECF-Gruppe ( $p < 0,06$ ). Auch bei Patienten mit primär nicht-resektablen lokal fortgeschrittenen Magenkarzinomen belegen neoadjuvante Phase II-Studien eine Prognoseverbesserung mit erhöhten R0-Resektionen zwischen 10-50%<sup>13</sup>

### **Therapie des metastasierten Magenkarzinoms**

In den 90er Jahren wurden palliative Chemotherapien mit rein supportiven Maßnahmen verglichen<sup>14,15</sup>. Obwohl diese Studien nur wenige Patienten einschlossen, zeigten sie einen Überlebensvorteil und bessere Lebensqualität für chemotherapierte Patienten. Mit zwei randomisierten Phase III-Studien ist ECF das am besten untersuchte palliative Protokoll. In der 1. Studie führte ECF zu einer doppelt höheren Ansprechrate (45% vs. 21%) und längerem Überleben als FAMTX (Methotrexat, 5-FU, Doxorubicin)<sup>16</sup>. In einer 2. Studie mit Mitomycin-haltigem MCF zeigte sich ein verbessertes Überleben für ECF (9,4 vs. 8,7 Monate)<sup>17</sup>. Eine EU-Multizenter-Studie verglich die Standards Etoposid/Leukovorin/5-FU (ELF) mit Cisplatin/infusionalem 5-FU (FUP) und FAMTX<sup>18</sup>. Alle 3 Kombinationen zeigten ähnliche Ansprechraten und Überlebenszeiten. Daher gilt ECF als ein wichtiger Standard für das metastasierte Magenkarzinom. Ein Nachteil von ECF ist jedoch die Notwendigkeit eines zentralvenösen Zugangs, der in bis zu 15% zu Komplikationen führt. Trotz weniger Publikationen wird in Deutschland daher häufig Cisplatin mit FS/5-FU (wöchentliches AIO-Protokoll) als PLF eingesetzt und etwa gleichwertig zu ECF angesehen<sup>15</sup>.

Unter den Taxanen zeigen im klinischen Einsatz vor allem Paclitaxel und Docetaxel in der Monotherapie moderate Ansprechraten zwischen 5–22 %. Weitere Kombinationen verbessern die Ansprechraten zusätzlich. Auf dem ASCO 2004 wurde Docetaxel/Cisplatin/5-FU (DCF) mit Cisplatin/5-FU (CF) verglichen. DCF vs. CF zeigte Tumorremissionen in 39% vs. 23%. Die progressionsfreie Zeit und das Überleben waren für DCF besser als CF (5,2 vs. 3,7 bzw. 10,2 vs. 8,5 Monate). Allerdings hatte DCF Grad 3/4 Neutropenien in 84%, die in 14% zu neutropenen Infektionen führte<sup>19</sup>. Als ähnlich effektiv erwies sich die Kombination Paclitaxel/Cisplatin mit Ansprechen bei 44% und Überlebenszeit bei 11,2 Monate<sup>20</sup>.

Irinotecan (CPT-11) erreicht in der Monotherapie Ansprechraten bis 25%<sup>15</sup>. Kombinationstherapien mit Cisplatin zeigten zusätzliche Synergieeffekte. Boku erzielte mit Irinotecan/Cisplatin Tumoransprechen in 48%<sup>21</sup>. Kombinationen mit 5-FU hatten ähnliche Wirksamkeit und ein günstigeres Nebenwirkungsprofil als Cisplatin oder Docetaxel. Wir konnten in einer Phase II-Studie mit CPT-11/FS/5-FU ein Ansprechen für Irinotecan mit

>40% und Gesamtüberleben mit 10,7 Monaten erreichen <sup>22</sup>. Eine französische dreiarmlige Phase II Studie verglich LV5FU2, allein oder mit Cisplatin oder Irinotecan <sup>23</sup>. Die Ansprechrate lag bei 40% mit Irinotecan vs. 27% mit Cisplatin. Das Gesamtüberleben war bei 11,3 (CPT-11+LV5FU2) vs. 9,5 (Cisplatin+LV5FU2).

Nachdem Oxaliplatin eine gute Aktivität bei kolorektalen Karzinomen zeigte, liegt bisher erst eine Phase II-Studie zum Einsatz dieser Substanz beim fortgeschrittenen Magenkarzinom vor.

In 54 Patienten mit Oxaliplatin/Leukovorin/5-FU lag die Ansprechrate bei 41% <sup>24</sup>. Eine periphere Polyneuropathie trat in 21% der Patienten auf.

Die dargestellten Daten und laufende Phase III-Studien lassen den Optimismus zu, dass zukünftige Kombinationstherapien patientenfreundlicher und besser sein werden (Taxane und Irinotecan, Oxaliplatin). Dreiwöchige Zyklen und orale Fluoropyrimidine lassen auf eine verbesserte Lebensqualität mit weniger Arztkontakten bei verbesserter Wirksamkeit hoffen. In der britischen REAL-2 Studie wird aktuell Epirubicin/Capecitabin/Oxaliplatin (EOX) gegen ECF bzw. Epirubicin/Cisplatin/Capecitabin (ECX) getestet. Diese Substanzen werden parallel auch in Studien zur neoadjuvanten und adjuvanten Therapie des Magenkarzinoms getestet.

## Literatur

1. Deutschland, A.B.-b.K.i. Krebs in Deutschland, Häufigkeiten und Trends. *Saarbrücken*, 24-26 (2002).
2. Messmann, H. & Schlottmann, K. Role of endoscopy in the staging of esophageal and gastric cancer. *Semin Surg Oncol* **20**, 78-81 (2001).
3. Ziegler, K. et al. Comparison of computed tomography, endosonography, and intraoperative assessment in TN staging of gastric carcinoma. *Gut* **34**, 604-10 (1993).
4. Siewert, J.R. & Stein, H.J. Classification of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction. *Br J Surg* **85**, 1457-9 (1998).
5. Lee, J.H., Han, H.S., Kim, Y.W., Min, S.K. & Lee, H.K. Laparoscopic wedge resection with handsewn closure for gastroduodenal tumors. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* **13**, 349-53 (2003).
6. Tada, M., Tanaka, Y., Matsuo, N., Shimamura, T. & Yamaguchi, K. Mucosectomy for gastric cancer: current status in Japan. *J Gastroenterol Hepatol* **15 Suppl**, D98-102 (2000).
7. Cuschieri, A. et al. Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long-term results of the MRC randomized surgical trial. Surgical Co-operative Group. *Br J Cancer* **79**, 1522-30 (1999).
8. Bonenkamp, J.J. et al. Comparison of factors influencing the prognosis of Japanese, German, and Dutch gastric cancer patients. *World J Surg* **17**, 410-4; discussion 415 (1993).
9. Bottcher, K. et al. [Risk of surgical therapy of stomach cancer in Germany. Results of the German 1992 Stomach Cancer Study. German Stomach Cancer Study Group ('92)]. *Chirurg* **65**, 298-306 (1994).
10. Falcone, A. Future strategies and adjuvant treatment of gastric cancer. *Ann Oncol* **14 Suppl 2**, ii45-7 (2003).
11. Macdonald, J.S. et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* **345**, 725-30 (2001).
12. Janunger, K.G., Hafstrom, L., Nygren, P. & Glimelius, B. A systematic overview of chemotherapy effects in gastric cancer. *Acta Oncol* **40**, 309-26 (2001).
13. Menges, M. et al. Low toxic neoadjuvant cisplatin, 5-fluorouracil and folinic acid in locally advanced gastric cancer yields high R-0 resection rate. *J Cancer Res Clin Oncol* **129**, 423-9 (2003).
14. Moehler, M., Schimanski, C.C., Gockel, I., Junginger, T. & Galle, P.R. (Neo)adjuvant strategies of advanced gastric carcinoma: time for a change? *Dig Dis* **22**, 345-50 (2004).

15. Hohler, T. & Mohler, M. [New chemotherapeutic options in advanced gastric cancer]. *Onkologie* **26 Suppl 7**, 54-9 (2003).
16. Webb, A. et al. Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin, and fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol* **15**, 261-7 (1997).
17. Ross, P. et al. Prospective randomized trial comparing mitomycin, cisplatin, and protracted venous-infusion fluorouracil (PVI 5-FU) With epirubicin, cisplatin, and PVI 5-FU in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol* **20**, 1996-2004 (2002).
18. Vanhoefer, U. et al. Final results of a randomized phase III trial of sequential high-dose methotrexate, fluorouracil, and doxorubicin versus etoposide, leucovorin, and fluorouracil versus infusional fluorouracil and cisplatin in advanced gastric cancer: A trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Tract Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* **18**, 2648-57 (2000).
19. Roth, A.D. & Ajani, J. Docetaxel-based chemotherapy in the treatment of gastric cancer. *Ann Oncol* **14 Suppl 2**, ii41-4 (2003).
20. Gadgeel, S.M. et al. Phase II study of paclitaxel and carboplatin in patients with advanced gastric cancer. *Am J Clin Oncol* **26**, 37-41 (2003).
21. Boku, N. et al. Phase II study of a combination of irinotecan and cisplatin against metastatic gastric cancer. *J Clin Oncol* **17**, 319-23 (1999).
22. Moehler M, H.T., Siebler J, Jansen J, Wein A, Koehler H, Flieger D, Gracien E, Galle PR, Heike M. Safety and efficacy of CPT11/FA/24h-5-FU (ILF) versus ELF in previously untreated advanced or metastatic adenocarcinoma of stomach or gastroesophageal junction. *Proc of ASCO* **22**(2003).
23. Bouche, O. et al. Randomized multicenter phase II trial of a biweekly regimen of fluorouracil and leucovorin (LV5FU2), LV5FU2 plus cisplatin, or LV5FU2 plus irinotecan in patients with previously untreated metastatic gastric cancer: a Federation Francophone de Cancerologie Digestive Group Study--FFCD 9803. *J Clin Oncol* **22**, 4319-28 (2004).
24. Al-Batran, S.E. et al. Phase II trial of biweekly infusional fluorouracil, folinic acid, and oxaliplatin in patients with advanced gastric cancer. *J Clin Oncol* **22**, 658-63 (2004).

### ***Wachsende Einsatzmöglichkeiten von Keratinozytenwachstumsfaktor in der Onkologie***

Dr. R. Seggewiss/Prof. Dr. H. Einsele

Mukositis, eine schmerzhafteste Entzündung der Schleimhäute, stellt derzeit bei hochdosierten Chemotherapien und Bestrahlungen im Rahmen einer autologen oder allogenen Stammzelltransplantation ein gravierendes Problem dar. Bei schwerer Mukositis kann eine parenterale Ernährung notwendig sein, darüber hinaus kann es durch die gestörte Schleimhautbarriere zu schweren systemischen Infektionen kommen, die den stationären Aufenthalt verlängern und u.U. tödlich verlaufen können. Bisher waren die symptomatischen Therapiemöglichkeiten der schweren Mukositis begrenzt und von geringem Erfolg gekrönt. Dies ändert sich durch die kurz bevorstehende Zulassung vom Keratinozytenwachstumsfaktor Palifermin der Firma Amgen auf dem europäischen Markt: Palifermin fördert Proliferation, Differenzierung und Migration epithelialer Zellen. In klinischen Phase I und II Studien reduzierte Palifermin signifikant Dauer und Schwere der Mukositis ohne die hämatologische Rekonstitution zu beeinträchtigen. Inwieweit Palifermin durch seine Epithelzellenstimulierende Wirkung das Risiko für epitheliale Carcinome erhöht ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt aufgrund der kurzen Nachbeobachtungszeit unklar. Eine weitere Einsatzmöglichkeit für Palifermin besteht in der Stammzelltransplantation auch zur Verbesserung der T-Zell-Immunkonstruktion sowie zur Verminderung von

Schwere und Dauer einer sog. „graft-versus-host“ Reaktion. Im Maus- und Affen-Modell wurde gezeigt, daß Palifermin nicht nur die Schleinhäute schützt, sondern auch Thymusepithelzellen vor den schädigenden Einflüssen einer Radio- oder Chemotherapie bewahrt. Der Erhalt der Thymus-Architektur und damit die Möglichkeit zur adäquaten Interaktion von Thymusepithelzellen mit Thymozyten ist für die Ausreifung der T-Zellen und damit für eine suffiziente Immun-Antwort entscheidend.

### ***Adjuvante und induktive Chemotherapie beim Nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom***

*Jürgen R. Fischer, Medizinische Klinik II Onkologie, Zentrum für Pneumologie und Thoraxchirurgie, Löwenstein*

Mehrere randomisierte klinische Untersuchungen der letzten Zeit haben einen Überlebensvorteil bei signifikanter Reduzierung des Rezidivrisikos für Patienten gezeigt, bei denen nach kompletter Resektion des Tumors eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt wurde. Deshalb wird die adjuvante Chemotherapie Standard bei Patienten mit NSCLC im Stadium IB–IIIA in gutem Allgemeinzustand ohne erhebliche Multimorbidität und mit komplikationslosem postoperativem Verlauf. Ein eindeutiger Vorteil einer bestimmten Substanzkombination und die optimale Dauer der Chemotherapie wurden bislang nicht abschliessend bestimmt. Auch weiterhin sollten diese Patienten nach Möglichkeit im Rahmen klinischer Protokolle behandelt werden.

Für die induktive Chemotherapie wurden in der Vergangenheit in ersten kleinen klinischen Prüfungen eindeutige Vorteile bei marginal operablen/primär inoperablem IIIA-Stadium mit Bulky-N2 gefunden. Diese Ergebnisse wurden mittlerweile bestätigt mit der Einschränkung, dass eine chirurgische Resektion nur nach effektiver Chemotherapie und bei Vermeidung der Pneumonektomie der Chemoradiotherapie überlegen ist und für den klinischen Alltag empfohlen werden kann.

Für die induktive Chemotherapie in frühen operablen Stadien liegen noch keine ausreichenden Daten vor und die entsprechenden Protokolle wurden gestoppt. Zukünftig wird der Stellenwert der adjuvanten Chemotherapie im Vergleich mit der induktiven Chemotherapie geprüft werden müssen.