

9. Pfälzer Tage für Hämatologie und Onkologie

**21. und 22. September 2007
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**



Wir heißen Sie herzlich Willkommen zu den

„9. Pfälzer Tagen für Hämatologie und Onkologie 2007“

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 2008 stattfindenden „10. Pfälzer Tage für Hämatologie und Onkologie“ herzlich ein.

Inhaltsverzeichnis und Programm

Freitag, 21. September 2007

Vorsitz: Prof. Dr. Walter Seybold-Epting, Kaiserslautern
Dr. Harald Biersack, Idar-Oberstein

Multiples Myelom – neue Therapiemöglichkeiten

Prof. Dr. Hermann Einsele, Würzburg

Leitlinien Wachstumsfaktoren der Hämatopoese, G-CSF und Anämie

Prof. Dr. Hartmut Link, Kaiserslautern

Adjuvante und neoadjuvante Therapie beim Lungenkarzinom

Dr. Nikolas Dickgreber, Hannover

Pause ca. 30 Minuten

Vorsitz Prof. Dr. Hartmut Link, Kaiserslautern
Dr. Manfred Reeb, Kaiserslautern

Appetitverlust bei Krebserkrankungen, Behandlungsmöglichkeiten

Dr. Christian Guth, Kaiserslautern

Update folliculäre Lymphome

Dr. Stefan Mahlmann, Kaiserslautern

Neue Aspekte der allogenen Stammzelltransplantation

Dr. Harald Biersack, Idar-Oberstein

Samstag, 22. September 2007

Vorsitz Prof. Dr. Franz Werner Albert, Kaiserslautern
Prof. Dr. Bernd Koch, Kaiserslautern

Sport gegen Krebs?!

Privat-Dozent Dr. Andreas Willer, Osnabrück

Adjuvante und neoadjuvante Therapie des Magen- und Ösophaguskarzinoms

Dr. Markus Möhler, Mainz

Adjuvante und neoadjuvante Therapie kolorektaler Karzinome

Dr. Ralf Hofheinz, Mannheim

ca. 20 Minuten Pause

Vorsitz Dr. Cornelius Moser, Pirmasens
Privat-Dozent Dr. Andreas Willer, Osnabrück

Interventionelle Therapiestrategien im Gastrointestinaltrakt

Prof. Dr. Franz Werner Albert, Kaiserslautern

Essentielle Thrombozythämie

Privat-Dozentin Dr. Eva Lengfelder, Mannheim

Hirnmetastasen: Stellenwert der Neurochirurgie

Dr. Hischam Bassiouni, Kaiserslautern

Vorträge / Abstracts der Referenten

Leitlinien Wachstumsfaktoren der Hämatopoese – G-CSF und Anämie Stimulation der Granulopoese mit G-CSF

H. Link

Die prophylaktische Stimulation der Granulopoese mit G-CSF ist eine essentielle supportive Therapie, mit der die Rate der fieberhaften Neutropenie und Infektionen nach Chemotherapie signifikant reduziert werden kann(1). Wenn bei der Chemotherapie das Risiko der febrilen Neutropenie 20% beträgt, empfehlen die aktuellen Leitlinien der internationalen onkologischen Fachgesellschaften die prophylaktische Verwendung von G-CSF. Die Leitlinien der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) (2) und der American Society of Clinical Oncology (ASCO) (3) wurden 2006 entsprechend publiziert. Als Leukozytopenie werden Werte unter 1000/µl, als Granulozytopenie Granulozytenwerte unter 500/µl gewertet. Eine Übersicht über häufig eingesetzte Regime mit hohem (≥20%) bzw. intermediärem FN-Risiko (10–20%) gibt Tabelle 1. Es wird empfohlen, G-CSF bereits ab einem FN-Risiko ≥20% routinemäßig einzusetzen. Wird eine Chemotherapie geplant, die ein moderates FN-Risiko (10–20%) induziert, empfehlen NCCN, ASCO und EORTC, vor jedem Chemotherapie-Zyklus das individuelle FN-Gesamtrisiko zu beurteilen und dabei patienten- bzw. tumorbezogene Risikofaktoren zu berücksichtigen. Die Abbildung 1 zeigt den empfohlenen Algorithmus der EORTC zur Entscheidung, ob G-CSF verwendet werden soll. Insbesondere patientenspezifische Faktoren können das Risiko der febrilen Neutropenie erhöhen.

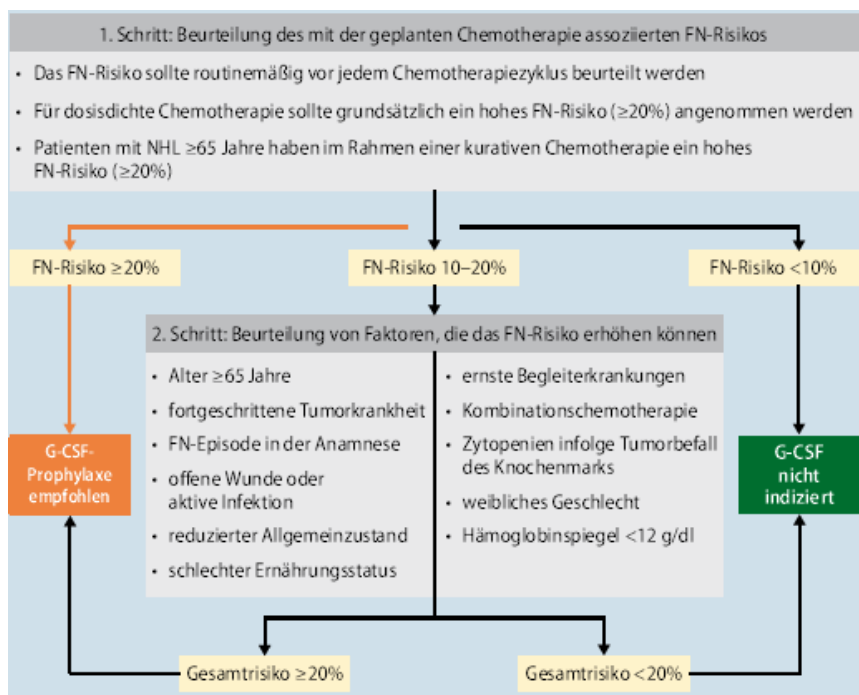


Tabelle 1		
Häufig eingesetzte Regime mit hohem (>20%), moderatem (10–20%) oder geringem (<10%) FN-Risiko in Studien* (aus: EORTC Leitlinien 2006, (2), ASCO-Guidelines, 2006, (3))		
Tumor	FN-Risiko (%)	Regime
Mammakarzinom	≥20	AC Docetaxel; Doxorubicin/Docetaxel; Doxorubicin/Paclitaxel; TAC
	10-20	AC; EC; Docetaxel; FE120C (q4 Wochen); CEF
	<10	CMF
Kleinzelliges Lungenkarzinom	≥20	ACE; Topotecan; ICE
	10–20	Etoposid/Carboplatin; Topotecan/Cisplatin
	<10	Paclitaxel/Carboplatin
Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom	≥20	Docetaxel/Carboplatin; Etoposid/Cisplatin
	10–20	Paclitaxel/Cisplatin; Docetaxel/Cisplatin; Vinorelbin/Cisplatin
	<10	Paclitaxel/Carboplatin; Gemcitabin/Cisplatin

Tabelle1	Häufig eingesetzte Regime mit hohem (>20%), moderatem (10–20%) oder geringem (<10%) FN-Risiko in Studien* (aus: EORTC Leitlinien 2006, (2), ASCO-Guidelines, 2006,(3))	
Non-Hodgkin-Lymphom	>20	CHOP (Cyclophosphamid/Doxorubicin/Vincristin/Prednison) DHAP (Cisplatin, HD-AraC, Dexamethason)
	35	R-CHOP (Rituximab-CHOP)
Ovarialkarzinom	>20	Docetaxel; Paclitaxel
	10–20	Topotecan
	<10	Paclitaxel/Carboplatin
Kolonkarzinom	10–20	5-FU/Folinsäure; FOLFIRI (5-FU/Folinsäure/Irinotecan)
	<10	FOLFOX (5-FU/Folinsäure/Oxaliplatin)
*Sämtliche Zahlenangaben zur febrilen Neutropenie sind den Originalpublikationen entnommen und müssen auf die Zytostatika-Dosierungen der jeweiligen Chemotherapieprotokolle bezogen werden. A: Doxorubicin, C: Cyclophosphamid, E: Etoposid, F: 5-Fluorouracil, I: Ifosfamid, M: Methotrexat, T: Docetaxel		

Anämie in der Onkologie

Patienten mit bösartiger Erkrankung leiden häufig an Blutarmut, die klinische Symptome hervorrufen kann(4). Ursachen können sowohl in der Tumorkrankheit als auch in der Tumorthherapie liegen. Die Anämiewahrscheinlichkeit beträgt je nach Tumortyp und -stadium bereits bei Diagnose solider Tumoren ca. 50%(4). Anämien treten z.B. bei 70,8%der Patientinnen mit Mammakarzinom im Laufe der Chemotherapie auf(5).

Die häufigste Anämieform, nach der Eisenmangelanämie, ist die durch Aktivierung des Immunsystems ausgelöste Anämie bei chronischen Erkrankungen (ACD, anemia of chronic disease)(6). Als Ursachen der ACD kommen neben akuten oder chronischen Infektionen, Autoimmunopathien, Entzündungen im Rahmen chronischer Nierenerkrankungen, insbesondere Tumorerkrankungen (sowohl hämatologische Neoplasien als auch solide Tumoren) in Betracht. Die Pathophysiologie der ACD ist multifaktoriell. Im Vordergrund stehen durch inflammatorische Zytokine (Tumor-Nekrose-Faktor- α , Interleukin-1- α und - β , Interleukin-6, Interferon- γ) vermittelte Störungen. Sie betreffen die Homöostase des Eisenstoffwechsels: Verstärkte Aufnahme von Eisen in Zellen des retikuloendothelialen Systems (RES) und verminderte Freisetzung aus dem RES, die Proliferation der erythroiden Vorläuferzellen, die in Relation zur Anämie nicht ausreichende Synthese von und vermindertes Ansprechen auf Erythropoetin (EPO)(7), sowie eine Verkürzung der Erythrozytenüberlebensdauer. Das nicht verwertete Eisen wird im RES und in parenchymatösen Organen eingelagert. Hcpidin, ein in der Leber gebildetes Typ II akute Phase-Peptid, hemmt die intestinale Eisenresorption und die Eisenmobilisation aus dem RES. Es spielt dadurch eine wesentliche Rolle in der Pathophysiologie der ACD.

Chemo- bzw. Strahlentherapien induzieren Anämien infolge ihres myelosuppressiven Effekts, platinhaltige Chemotherapien möglicherweise zusätzlich über eine Nierenschädigung. Dosisintensivierte bzw. dosisdichte Therapien sind mit einem höheren Anämierisiko assoziiert als konventionelle Therapien.

Diagnostik der Anämie

Eine wirksame Behandlung der Anämie setzt eine sichere Diagnostik ihrer Ursachen voraus.

Ausschluss zusätzlicher Ursachen der Anämie vor Therapie

- Eisenmangel
- Blutung
- Cobolamin (Vitamin B12) - und Folsäuremangel
- Hämolyse
- Nierenfunktionsstörung
- Hämatologische Systemerkrankung

Labordiagnostik

- Blutbild mit MCV, MCH, Retikulozytenzahl, Differentialblutbild
- Routinelabor mit Leber- und Nierenfunktionsparametern: Bilirubin, Transaminasen, Albumin, Quick, Kreatinin, Harnstoff
- Eisenstatus: Eisen, Ferritin, Transferrin, Transferrinsättigung
- Entzündungsparameter: BSG, Fibrinogen, CRP, Haptoglobin, LDH
- ggf. Erythropoetinspiegel
- Hämocult-Test, Coombs-Test, Blutgruppe

Anämie bei chronischer Erkrankung (ACD)

Die ACD zeigt sich im peripheren Blut mit normochromen, normozytären oder hypochromen, mikrozytären Erythrozyten (MCV, MCH normal bis erniedrigt) mit Anisozytose und Poikilozytose, die Retikulozytenzahl kann normal oder vermindert sein; es liegt häufig eine Hypochromie der Retikulozyten vor.

Erhöht sind: Ferritin, Transferrin-Eisenbindungskapazität, BSG, Fibrinogen, CRP und Haptoglobin.

Das Serum Erythropoetin ist zwar erhöht, aber in Relation zur Anämie nicht ausreichend angestiegen.

Therapie: Erythrozytenkonzentrate bei Anämiesymptomatik, gegebenenfalls Erythropoese-stimulierende Faktoren (Darbepoetin oder Erythropoetin).

Tabelle 1 : Auszüge aus der S3 Leitlinie, Therapie mit Erythropoese-stimulierenden Faktoren (Stand 7/2007)

Arbeitsgemeinschaft Supportivmaßnahmen in der Onkologie (ASO) und Informationszentrum für Standards in der Onkologie (ISTO) der Deutschen Krebsgesellschaft; basierend auf den EORTC Guidelines 2004 und 2006,(8, 9); *in Klammer sind die Empfehlungsgrade angegeben*

Vorbemerkung

Eine Anämie kommt bei Tumorpatienten häufig vor und sollte sorgfältig beurteilt werden. Ursachen einer Anämie, wie z.B. absoluter Eisenmangel, Blutung, Mangel- oder Fehlernährung, hämatologische Systemerkrankung, Hämolyse oder Infektionen sollten vor der Therapie mit Erythropoese-stimulierenden Faktoren untersucht werden. Die folgenden Empfehlungen beziehen sich auf erwachsene Krebspatienten mit soliden Tumoren oder hämatologischen malignen Erkrankungen.

**Hinweis: Wenn Erythropoese-stimulierende Faktoren außerhalb der zugelassenen Indikationen (siehe aktuell und vollständig unter Fachinformationen: www.fachinfo.de) verwendet werden, und / oder der Zielhämoglobinwert von 12 g/dl überschritten wird, können klinische Probleme bei bestimmten Patientengruppen auftreten.*

Empfehlungen

1. Die beiden Hauptziele einer Therapie mit Erythropoese-stimulierenden Faktoren sollten sein: Verbesserung der Lebensqualität und / oder Vermeiden von Bluttransfusionen (Grad A).
2. Wenn bei Tumorpatienten mit einer therapiebedingten Anämie ein Hb von 9-11g/dl und Symptome vorliegen, die im Zusammenhang mit einer Anämie stehen, kann eine Therapie mit Erythropoese-stimulierenden Faktoren begonnen werden (Grad A).
3. Wenn bei Patienten mit einer tumorbedingten Anämie, *die keine Chemotherapie und/oder Strahlenbehandlung erhalten*, ein Hb von 9-11g/dl und Symptome vorliegen, die im Zusammenhang mit einer Anämie stehen, kann eine Therapie mit Erythropoese-stimulierenden Faktoren begonnen werden (Grad B). **Anmerkung: Indikation in Deutschland nicht zugelassen**
4. Bei einem Hb Wert unter 9g/dl sollte, je nach klinischen Symptomen und Komorbidität, die Indikation von Erythropoese-stimulierenden Faktoren, Erythrozytenkonzentraten oder beidem überprüft werden (Grad C)
5. Bei asymptomatischen, anämischen Patienten, die einen deutlich fallenden Hb Wert haben, kann eine Therapie mit Erythropoese-stimulierende Faktoren erwogen werden, in Übereinstimmung mit individuellen Faktoren (z.B. Typ/Intensität der Chemotherapie, Hb-Ausgangswert) mit einem Hb-Wert von <12 g/dL, um einem weiteren Absinken des Hb vorzubeugen (Grad B)
6. Bei anämischen Patienten, die Erythrozytentransfusionen erhalten, können Erythropoese-stimulierende Faktoren zusätzlich zu den Bluttransfusionen verwendet werden, mit dem Ziel, zukünftige Transfusionen zu vermeiden (Grad D)
7. Erythropoese-stimulierende Faktoren sollten nicht verwendet werden, um bei Patienten einer Anämie vorzubeugen, die eine Chemotherapie und/oder Strahlentherapie erhalten und normale Hb-Werte am Anfang der Therapie aufweisen (Grad A).
8. Generell kann die Substitution mit **oralem** Eisen nicht empfohlen werden (Grad D).
9. Es gibt Evidenz, dass die **intravenöse** Eisensupplementierung das Ansprechen auf Erythropoese-stimulierende Faktoren verbessert (Grad C).
10. Der Einsatz Erythropoese-stimulierender Faktoren mit dem Ziel, die Lebenserwartung oder das Ansprechen auf Therapie zu verbessern, wird nicht empfohlen (Grad A).
11. Therapieentscheidung mit Erythropoese-stimulierender Faktoren gemäß Abbildung 1. Eine Dosissteigerung kann nicht empfohlen werden (Grad B).
12. Die Therapie sollte fortgesetzt werden, solange die Hb-Werte $\leq 12\text{g/dL}$ bleiben und die klinischen Symptome bei den Patienten verbessert werden. Für Patienten, die den Ziel-Hb erreichen, sollten wiederholt die Behandlungsintervalle verlängert werden und / oder eine individualisierte Titration der niedrigsten wirksamen Erhaltungsdosis erfolgen (Grad C).
13. Erythropoetin alfa (40 000 IU) und Erythropoetin beta (30 000 IU) werden bei Patienten malignen Erkrankungen einmal wöchentlich angewendet (Grad B).
14. Die Therapie mit Darbepoetin alfa erfolgt wöchentlich (2,25 $\mu\text{g/kg}$) oder alle 3 Wochen (fixe Dosis 500 μg), (Grad A); Grad C Empfehlung für die Therapie mit Darbepoetin-alfa alle 2 oder

Tabelle 1 : Auszüge aus der S3 Leitlinie, Therapie mit Erythropoese-stimulierenden Faktoren
(Stand 7/2007)

4 Wochen.

15. Beim Einsatz Erythropoese-stimulierender Faktoren zur Therapie der Anämie bei Tumorpatienten zeigt die kombinierte Analyse aller Studiendaten ein ca. 1,6 fach erhöhtes Risiko thromboembolischer Ereignisse (Grad A).

16. Die Risiken und Nebenwirkungen von Bluttransfusionen sollen bei der Entscheidung zur Anämietherapie bedacht und mit dem Patienten besprochen werden. (Grad D)

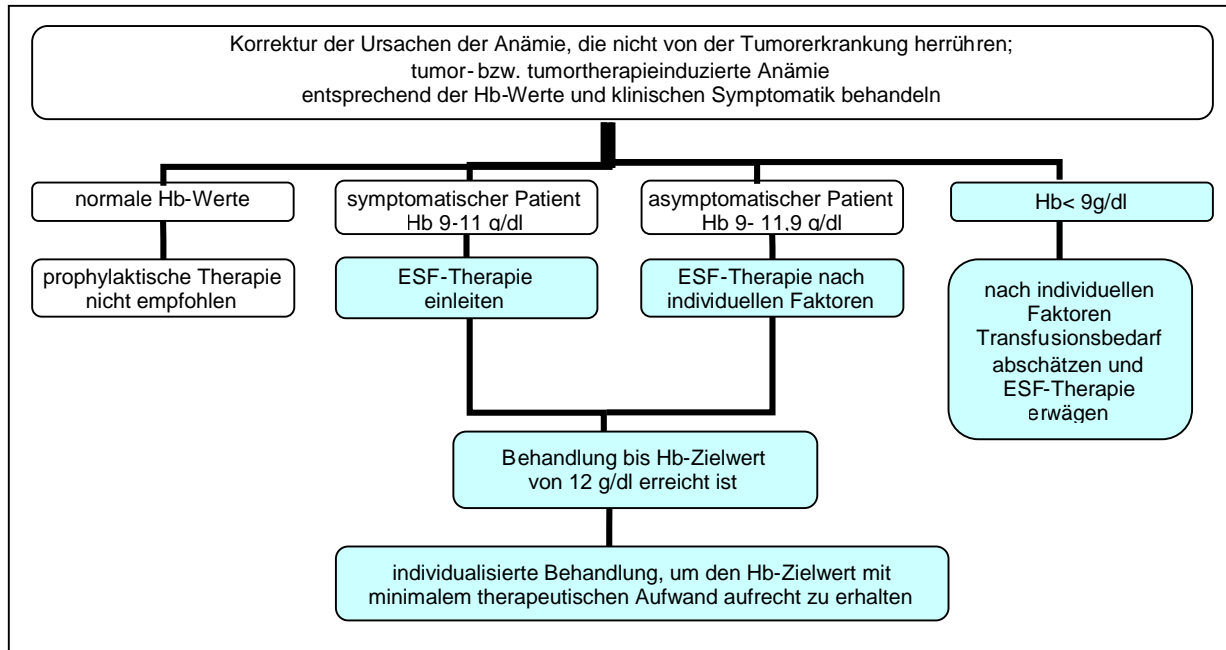


Abbildung 1: Empfohlener Algorithmus für die Behandlung von Patienten mit Chemotherapie-induzierter Anämie mit ESF (9).

Literatur

1. H. Link, in Supportivtherapie bei malignen Erkrankungen, Prävention und Behandlung von Erkrankungssymptomen und therapiebedingten Nebenwirkungen, H. Link, C. Bokemeyer, P. Feyer, Eds. (Deutscher Ärzteverlag, Köln, 2006), Kap. 6.1, pp. 135-146.
2. M. S. Apro et al., Eur J Cancer 42, 2433 (2006).
3. T. J. Smith et al., J. Clin. Oncol. 24, 3187 (2006).
4. K. Knight, S. Wade, L. Balducci, Am. J Med 116 Suppl 7A, 11S (2004).
5. H. Ludwig et al., Eur J Cancer 40, 2293 (2004).
6. G. Weiss, L. T. Goodnough, N Engl J Med 352, 1011 (2005).
7. C. B. Miller, R. J. Jones, S. Piantadosi, M. D. Abeloff, J. L. Spivak, N. Engl. J. Med. 322, 1689 (1990).
8. C. Bokemeyer et al., Eur. J Cancer 40, 2201 (2004).
9. C. Bokemeyer et al., Eur J Cancer. 43, 258 (2007).

Appetitverlust bei Krebs – welche Behandlungsmöglichkeiten gibt es ?

Dr. Christian Guth
Medizinische Klinik 1
Westpfalz Klinikum Kaiserslautern

Appetitlosigkeit ist ein häufiges Symptom bei malignen Erkrankungen. Bis zu 60 % der Patienten leiden im Verlauf der Erkrankung darunter, teils bereits bei Diagnosestellung, teils im Verlauf der Erkrankung. Anorexie und Kachexie treten häufig zusammen auf und sind klinisch nicht klar voneinander zu trennen (Anorexie-Kachexie-Syndrom ACS).

Die Diagnose Appetitverlust / ACS kann mit einem einfachen Screening-Test gestellt werden. Um eine adäquate Behandlung zu ermöglichen, sind aber im positiven Fall Fragen nach weiteren Symptomen notwendig.

Die primäre Anorexie bei Krebskranken ist auf ein hormonelles Ungleichgewicht in der zentralen Regulation der Nahrungsaufnahme zurückzuführen. Auch periphere Mediatoren und inflammatorische Zytokine spielen dabei wohl eine Rolle.

Das primäre Anorexie-Kachexie-Syndrom ist zusätzlich durch eine ausgeprägt katabole Stoffwechsellage charakterisiert, die neben einer Lipolyse auch einen verstärkten Abbau der Muskulatur bewirkt.

Die Therapie besteht in erster Linie in einer Verringerung der Tumormasse. Eine erhöhte Zufuhr von Kalorien und Eiweiß verhindert die weitere Gewichtsabnahme nicht und bleibt ohne positiven Einfluss auf das Überleben, Körpergewicht oder den funktionellen Status.

In fortgeschrittenen Krankheitsstadien können Megestrolacetat (MA) über einen längeren Zeitraum (Dosis 400 bis 800 mg/d) und Steroide (Dexamethason 3 mg/d) für einige Wochen zu einer Steigerung des Appetits und einer Gewichtszunahme führen. Nebenwirkungen sind Ödeme, Thrombembolien und (bei Steroiden) eine Myopathie.

Eicosapentaensäure (EPA) und orale Cannabinoide haben gegenüber Placebo keine Vorteile gezeigt. Zum synthetischen Cannabinoid Nabilone gibt es keine ausreichenden Daten.

Zu Thalidomid gibt es lediglich eine Studie mit geringer Fallzahl. NSAR sind ebenfalls noch nicht ausreichend untersucht.

Bei der sekundären Anorexie sind Appetit und Nahrungsaufnahme durch intestinale Symptome, Depressionen, Schmerzen oder aus psychosozialen Gründen vermindert. Die Behandlung zielt auf die zugrunde liegende Ursache ab.

Bei Diarrhoeen, Obstipation sowie bei Nahrungsmittelaversionen, Geschmacks- und Geruchsstörungen kann eine Ernährungsberatung zu einer ausreichenden Aufnahme von Mikro- und Makroährstoffen beitragen, ggf. ergänzt durch Supplemente oder parenterale Zufuhr. Der funktionelle Status dieser Patienten kann sich dadurch verbessern.

Bei vorzeitigem Sättigungsgefühl ist ein Therapieversuch mit Prokinetika indiziert.

Appetitlosigkeit kann auch im Rahmen einer Depression auftreten. Zum Einsatz von Antidepressiva in der Therapie von onkologischen Patienten gibt es wenige Daten. Die Gewichtsentwicklung wurde dabei nicht gezielt untersucht. Bei der Wahl eines geeigneten Präparates kann man sich daher nur an Untersuchungen von Patienten ohne maligne Grunderkrankung orientieren und bei gewünschter Appetitsteigerung beispielsweise klassische Trizyklika (Amitriptylin, Doxepin) oder Mirtazapin bevorzugen.

Neue Aspekte der allogenen Stammzelltransplantation

Harald Biersack, Klinik für Knochenmarktransplantation und Hämatologie / Onkologie GmbH,
Idar-Oberstein

Die Transplantation allogener humaner Stammzellen stellt eine potentiell kurative Therapieform für ein breites Feld maligner und nichtmaligner Erkrankungen dar.

Im krassen Gegensatz zu dieser etablierten Erkenntnis wird zur Zeit versucht über Gutachten, die vom IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen) erstellt werden, die Erstattung einiger dieser Transplantationen aus dem Leistungskatalog zu nehmen. Dies betrifft speziell die allogene Transplantation mit Stammzellen eines Fremdspenders bei akuter lymphatischer Leukämie, akuter myeloischer Leukämie sowie schwerer aplastischer Anämie.

Trotz vielfacher Gegendarstellungen und Gutachten aus Fachkreisen stehen diese IQWiG-Gutachten nun zur Entscheidung beim Bundesausschuss an. Die daraus resultierende Konsequenz bleibt mit Sorge abzuwarten.

Ganz im Gegensatz zu dieser „Beschneidung“ unserer Transplantationsoptionen stehen die tatsächlichen Entwicklungen in der Stammzelltransplantation. Durch die Entwicklung neuer Konditionierungsregime wie der Konditionierung mit reduzierter Intensität oder dem Einsatz neuer Antiinfektiva, speziell Antimykotika und Virustatika, ist es heute möglich die allogene Stammzelltransplantation auch Patienten anzubieten, denen man vor nicht einmal zehn Jahren eine Transplantation vorenthalten hätte. Diese Aussage bezieht sich im Besonderen auf Patienten, die auf Grund eines höheren Alters (60-70 Jahre) oder anderer schwerer Komorbiditäten (kardiale, hepatische oder renale Insuffizienz, Pilzpneumonie) ein exorbitant hohes Risiko bei einer Transplantation mit konventioneller myeloablativer Konditionierung hätten. Aus diesen Erfahrungen ist es nun möglich eine breite Therapiepalette mit unterschiedlichen Intensitäten anzubieten und diese auf den jeweiligen Patienten, seinen Krankheitszustand sowie seine eventuellen Komorbiditäten anzupassen. Zum Teil sind diese modernen Vorgehensweisen auch mittels prospektiver Studien belegt oder befinden sich derzeit in der Evaluation.

Zuletzt sei als besondere Variante der allogenen Stammzelltransplantation noch die Transplantation mit dem Nabelschnurblut zweier Spender erwähnt. Diese Möglichkeit eröffnet die Transplantation auch älterer Kinder oder Erwachsener mit Nabelschnurblut, für die die sonst übliche Gabe eines einzelnen Nabelschnurblutpräparates nicht ausreichend und damit diese Transplantation nicht möglich gewesen wäre. Erfreulicherweise setzt sich bei derart transplantierten Patienten, nach Reduktion der Immunsuppression, in der Regel eines der transplantierten Immunsysteme durch und es stellt sich ein kompletter Chimärismus eines Spenders ein.

Sport gegen Krebs?!

PD Dr. Andreas Willer
Zentrum für Tumordiagnostik und -therapie
Paracelsus-Klinik
Am Natruper Holz 69
49076 Osnabrück

Tel. 0541-966-3040
Fax 0541-966-3046
email: andreas.willer@pk-mx.de
www.oncocenter-paracelsus.de

Unter den veränderbaren Risikofaktoren für das individuelle Krebsrisiko spielt körperliche Aktivität eine zentrale Rolle. Durch Sport bzw. ausreichende körperliche Aktivität kann das individuelle Krebsrisiko signifikant gesenkt werden. Die aktuelle wissenschaftliche Beweislage dafür ist allerdings durch mehrere Faktoren beeinträchtigt: die Vielzahl von verschiedenen Krebsarten, der individuell unterschiedliche Lebensstil und das weitgehende Fehlen von prospektiven und randomisierten Studien. Die wissenschaftlichen Daten basieren zumeist auf Fallkontroll- oder Kohortenstudien. Dennoch zeigen die meisten dieser Studien übereinstimmend eine inverse Korrelation des Risikos für viele der häufigen Krebserkrankungen mit der körperlichen Aktivität. Dabei ist die Datenlage für einen Nachweis einer Primärprävention von Krebs im Falle der östrogenabhängigen Tumoren (Mamma-, Kropus-, Ovarialkarzinom) und des Kolorektalen Karzinoms überzeugend, im Falle von Lungen- und Prostata-Karzinom wahrscheinlich. Für andere Krebsarten ist die Datenlage aktuell (noch) unzureichend. Auch eine Sekundärprävention von Krebserkrankungen, d. h. eine Senkung des Rezidivrisikos, durch körperliche Aktivität ist nachweisbar. Dieses Rezidivrisiko kann im Falle von Mamma- und Kolorektalem Karzinomen, zwei der häufigsten Krebserkrankungen, durch einen gesunden Lebensstil mit ausreichend Sport um bis zu 50 % gesenkt werden. Plausible molekularbiologische Erklärungen für den günstigen Einfluß der Bewegung zur Verhinderung einer Krebsentstehung existieren für die östrogenabhängigen Tumoren und das kolorektale Karzinom.

Aufgrund der aktuellen Datenlage kann das Führen eines „gesunden Lebensstils“ zur Senkung des primären und sekundären Risikos für bestimmte Krebserkrankungen empfohlen werden, der als integralen Bestandteil ausreichend körperliche Aktivität bzw. Sport beinhaltet.

Neoadjuvante, perioperative, adjuvante und palliative Therapiestrategien des Magenkarzinoms

Markus Möhler, Peter R. Galle

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

Karzinome des Magens und gastroösophagealen Übergangs gehören weltweit zu den häufigsten tumorbedingten Todesursachen. Doch trotz initial kurativer Resektion haben bisher Patienten auch bei frühen Stadien II-III eine ungünstige 5-Jahresüberlebensrate, aufgrund dem hohen Risiko für ein Lokalrezidiv, für lymphogene oder organische Metastasierung.

Erfreulicherweise haben sich in den letzten Jahren durch große Phase-III Studien deutlich positive Veränderungen in Therapie der Magenkarzinome ergeben: So ist die Magenresektion mit erweiterter Lymphadenektomie belegt. Parallel wurde die perioperative und neoadjuvante Therapie als ein entscheidend neuer Standard etabliert. Die palliative Chemotherapie wurde mit neuen zytotoxischen Substanzen verbessert, und wird weiter mit "Targeted" Therapien wie monoklonalen Antikörpern erweitert. Daher stellt der Artikel diese neue Ergebnisse und die Bedeutung der neoadjuvanten, adjuvanten und palliativen Therapieoptionen dar.

Für die überweisenden Hausärzte, Internisten, Gastroenterologen, Chirurgen und Onkologen besteht nun die Herausforderung, diese neuen Konzepte interdisziplinär durch Tumorkonferenzen und Teilnahme an innovativen Studien umzusetzen und so eine breit angelegte Überlebensverbesserung der Patienten mit Magenkarzinomen zu erreichen.

Schlüsselwörter

Magenkarzinom, neoadjuvante Therapie, Radiochemotherapie, palliative Chemotherapie, Mukosaektomie, Endosonographie

Adjuvante Therapie des kolorektalen Karzinoms 2007

Priv-Doz. Dr. Ralf-Dieter Hofheinz

Onkologisches Zentrum, III. Medizinische Klinik, Universitätsklinikum Mannheim

(i) Adjuvante Chemotherapie des Kolonkarzinoms im Stadium III

Auf der diesjährigen Tagung der ASCO wurden neben einem Update der Daten zum Krankheits-freiem Überleben (DFS) erstmals Gesamtüberlebensraten der MOSAIC-Studie publiziert. Das DFS im Stadium III verbesserte sich um 7,5%, das Gesamt-Überlebensbenefit liegt bei 4,4%. Insofern sollte eine Oxaliplatin-basierte Therapie im Stadium III eingesetzt werden. Zur Verfügung stehen neben dem FOLFOX-Regime auch das FLOX-Schema, welches in der NSABP-Studie C07 eingesetzt wurde und mit etwa 30% weniger kumulativer Oxaliplatin-Dosis einen nahezu identischen Benefit im DFS erbrachte.

Bei Kontraindikationen gegen Oxaliplatin sollte eine 5-Fluorouracil-Monotherapie eingesetzt werden, wobei orale 5-FU Derivate den infusionalen Schemata vorgezogen werden sollten. Bolus 5-FU Schemata (z.B. Mayo-Schema) sollten nicht mehr eingesetzt werden.

(ii) Adjuvante Therapie des Kolonkarzinoms im Stadium II

Bei Patienten mit einem kurativ resezierten Kolonkarzinom im Stadium II ist eine adjuvante Chemotherapie im Regelfall nicht indiziert. Der absolute Nutzen einer adjuvanten Therapie im UICC Stadium II ohne Risikofaktoren liegt absolut zwischen 2 und 5%. Ein eindeutiger Überlebensvorteil ist aufgrund kontroverser Studiendaten nicht gesichert. Im Stadium II sollte in ausgewählten Risikosituationen (T4, Tumorperforation/-einriss, Operation unter Notfallbedingungen, Anzahl untersuchter Lymphknoten zu gering) eine adjuvante Chemotherapie erwogen werden.

(iii) Perioperative Chemo-Therapie bei resektablen Lebermetastasen

In der EORTC 40983 Studie wurden jeweils 6 prä- und postoperative Zyklen FOLFOX bei resektablen Lebermetastasen mit der alleinigen bzw. sofortigen Lebermetastasenresektion ohne perioperative Therapie verglichen. Betrachtet man alle in die Studie eingeschlossenen Patienten (n=364), so zeigte sich ein Benefit im progressionsfreien Überleben (primärer Studienendpunkt) in der zusätzlich chemotherapierten Patientengruppe von 7,2%. Dieser Vorteil war jedoch nicht statistisch signifikant. Betrachtet man nur die Patienten, deren Lebermetastasen tatsächlich reseziert wurden (n=303), so war der Vorteil mit 9,2% auch statistisch signifikant. Zusammenfassend kann auch die EORTC 40983 die Frage nach der perioperativen Therapie resektabler Lebermetastasen nicht abschließend klären. Der primäre Studienendpunkt wurde verfehlt, wenngleich die beobachteten Unterschiede klinisch bedeutsam scheinen.

(iv) Perioperative Therapie des Rektumkarzinoms

Im UICC Stadium II und III ist die neoadjuvante Radiochemotherapie oder Radiotherapie indiziert. Der Stellenwert der Strahlentherapie des Rektumkarzinoms im oberen Drittel wird kontrovers diskutiert. Es kann eine adjuvante Therapie wie beim Kolonkarzinom oder eine perioperative Radio(chemo-)therapie wie beim Rektumkarzinom durchgeführt werden.

Die neoadjuvante Radiochemotherapie soll eine 5-Fluorouracil- Monochemotherapie mit oder ohne Folinsäure beinhalten. Daten der EORTC 22921 sowie einer FFCD Studie zeigen, dass die Addition der Chemotherapie zu einer Langzeitradiatio zwar die Akuttoxizität erhöht, aber auch eine bessere Lokalkontrolle ermöglicht (weniger Lokalrezidive). Die neoadjuvante Radiochemotherapie mit neuen Substanzen und Kombinationen (Capecitabin, Oxaliplatin, Irinotecan) zeigte in einer Vielzahl von Phase II-Studien Komplettremissions-Raten bis zu 30%. Der Stellenwert dieser Kombinationsbehandlungen wird derzeit in Phase III-Studien geprüft (z.B. PETACC-6 Studie, CAO/ARO/AIO-04).

Daten der EORTC-Studie 22921 legen nahe, dass unabhängig vom postoperativen Stadium nach stattgehabter neoadjuvanter Radiochemotherapie eine Fortsetzung der adjuvanten Chemotherapie erfolgen sollte.

Indikationen und Erfolge interventioneller Maßnahmen bei Tumoren des Gastrointestinaltraktes

F.W.Albert

Medizinische Klinik III, Westpfalz-Klinikum Kaiserslautern

Dem onkologisch tätigen Gastroenterologen steht ein ganzes Arsenal interventioneller Methoden zur Verfügung : Mukosektomie, Vaporisation, photodynamische Therapie, Bougierung und Dilatation, Stentimplantation und einige andere Verfahren.

Indikationen zur Intervention ergeben sich aus dem Bemühen darum, die Lebensqualität des Patienten zu erhalten oder zu verbessern und wenn möglich sein Leben zu verlängern.

Interventionelle Maßnahmen am Gastrointestinaltrakt dienen der Tumorsektion, der Tumordestruktion in loco, der Wiederherstellung bzw. der Umleitung der Passage, der Blutstillung oder Abdichtung.

Die "**präventive Therapie**" ist eine Domäne endoskopischer Intervention und ist am besten etabliert in der Prävention kolorektaler Karzinome durch Elimination potentieller Vorstufen maligner Entartung. Zudem weisen 2,5 % aller abgetragenen Kolon- und Rektumpolypen bereits ein invasives Adenokarzinom auf, 5 % eine schwere Dysplasie im Sinne eines Carcinoma in situ.

Nach Manifestierung malignen Tumorwachstums am Gastrointestinaltrakt ist ein **kurativer Ansatz** durch alleinige Intervention derzeit nur in Sonderfällen möglich. Beispiel dafür kann die endoskopische Mukosektomie von Tumoren mit geringer Größe und limitierter Eindringtiefe der Karzinomzellen sein. Dabei ist im Einzelfall das Risiko der lymphogenen Aussaat gegenüber dem Risiko einer chirurgischen Resektion abzuwägen. Alternativ kann in Einzelfällen mit nicht vertretbarem Operationsrisiko auch die lokale Tumordestruktion durch Vaporisation angestrebt werden.

Haupteinsatzgebiete interventioneller Maßnahmen sind die **palliative** und die **supportive Therapie**. Unter den supportiven Interventionen ist die Sicherstellung einer ausreichenden Ernährung des Patienten z.B. durch Anlage einer perkutanen endoskopischen Gastro- oder Jejunostomie von herausragender Bedeutung. In einer Reihe von Fällen muß zunächst der durch Tumorwachstum verlegte Zugang zu Magen bzw. Dünndarm durch vorbereitende Interventionen wiederhergestellt werden. Bougierung, Dilatation, notfalls Laseranwendung zur Reduktion der Tumormasse sind dabei in einem hohen Prozentsatz erfolgreich.

In fortgeschrittenen Fällen wird mit Hilfe interventioneller Techniken eine Blutstillung oder bei Penetration, Perforation und Fistelbildung eine Abdichtung möglich sein. Beispiele dafür sind die Blutstillung ausgedehnter Magenkarzinome mittels Argonplasmakoagulation oder die Implantation eines ummantelten Metallstent bei Tumorpenetration im Ösophagus.

Einen hohen Stellenwert haben interventionelle Verfahren bei tumorbedingtem Verschluss der Gallenwege durch Karzinome des Pankreas und der periampullären Region sowie durch Karzinome der Gallenwege selbst. Hier kann die Wiedereröffnung und Schienung des Abflusses durch Plastikprothesen oder Metallstents oder aber durch eine perkutane transhepatische Gallenwegsdrainage nicht nur die Lebensqualität verbessern, sondern, wie in vielen Studien bewiesen, auch das Leben verlängern. Eine zusätzliche Lebensverlängerung scheint sich bei sog. Klatskin-Tumoren durch die photodynamische Therapie zu ergeben.

Tumordestruktion durch lokoregionäre Therapieverfahren wie der Radiofrequenz-thermoablation ist bei vertretbarer Komplikationsrate möglicherweise auch bei primären und bestimmten sekundären Lebermalignomen lebensverlängernd.

Essentielle Thrombozythämie

Priv.-Doz. Dr. Eva Lengfelder
III. Medizinische Universitätsklinik Mannheim

Die essentielle Thrombozythämie (ET) ist eine chronische myeloproliferative Erkrankung (CMPE), die in erster Linie die megakaryozytäre Zellreihe betrifft. Leitbefund ist die konstante, meist nur langsam progrediente Erhöhung der Thrombozytenzahl bei gleichzeitig vorliegender Thrombopathie. Da spezifische molekulare Marker fehlen, verlangt die Diagnose den Ausschluss reaktiver Ursachen einer Thrombozytose sowie die Abgrenzung gegenüber anderen myeloproliferativen Erkrankungen.

Etwa ein Drittel aller Patienten sind zum Zeitpunkt der Diagnosestellung beschwerdefrei. Die häufigsten Beschwerden sind Mikrozirkulationsstörungen. Das Risiko von arteriellen und venösen Thrombosen ist bei der ET erhöht und liegt bei älteren Patienten über 60 Jahren bei 15,1 % pro Patient und Jahr. Diese stellen nicht selten lebensbedrohliche Komplikationen dar. Paradoxa besteht neben der Thromboseneigung auch eine erhöhte Blutungsneigung, vor allem bei sehr hohen Thrombozytenzahlen (über $1000 - 1500 \times 10^9/l$), da die abnormalen Thrombozyten verstärkt von Willebrandfaktor an sich binden und so zu einer sekundären von Willebrandkrankung führen können.

Die Ursache der ET ist nicht bekannt. Die kürzlich identifizierte erworbene, aktivierende Punktmutation V617F im Gen der Janus-Tyrosinkinase JAK2 wird bei 50% der ET-Patienten gefunden. Allerdings kann die JAK2-Mutation auch bei 50% der Patienten mit idiopathischer Myelofibrose (IMF) und bei über 90% der Patienten mit Polyzythämia vera nachgewiesen werden, sodass durch den Nachweis der Mutation zwar die CMPE belegt werden kann, eine exakte differentialdiagnostische Abgrenzung der einzelnen Entitäten jedoch nicht möglich ist. Welche pathogenetische Bedeutung der JAK2-Mutation bei der ET zukommt, ist derzeit Gegenstand von Untersuchungen.

Innerhalb der CMPE hat die ET den günstigsten Krankheitsverlauf. Mehrere Studien haben Risikofaktoren für das Auftreten von Thromboembolien und Blutungen identifiziert: thromboembolische Komplikationen oder schwere Blutungen in der Anamnese, Alter über 60 Jahre, Thrombozytenzahlen über $1500 \times 10^9/l$.

Aktuelle Behandlungsoptionen der ET sind: Zytostatische Medikamente wie Hydroxyurea (HU), immunmodulatorisch und antiproliferativ wirkendes Interferon alpha (IFN), selektive Plättchensenker wie Anagrelid, Plättchenaggregationshemmer wie Aspirin

Das Therapieziel bei der ET ist die Prävention oder Kontrolle von Symptomen bzw. krankheitsbedingten Komplikationen. Da alle für die Behandlung der ET eingesetzten Medikamente Risiken und Nebenwirkungen haben, kommt der Abwägung des individuellen Risikos entscheidende Bedeutung in der Wahl der Therapie zu. Der Nutzen einer zytoreduktiven Behandlung wurde bei ET-Patienten mit hohem Risiko in zwei randomisierten Studien untersucht. Mitte der 90-er Jahre konnte der Nachweis einer signifikanten Komplikationsreduktion mit Hydroxyurea gegenüber einer unbehandelten Kontrollgruppe geführt werden. Die kürzlich publizierte MRC-PT1-Studie verglich randomisiert Anagrelid gegenüber Hydroxyurea. Sowohl Anagrelid als auch Hydroxyurea bewirkten gegenüber unbehandelten Kontrollen eine vergleichbar starke Reduktion schwerer arterieller und venöser Thrombosen. Im Anagrelid-Arm der MRC-PT1-Studie war jedoch die Verminderung transientscher ischämischer Attacken weniger deutlich als unter Hydroxyurea. Bei jüngeren ET-Patienten mit hohem Risiko sollte vorzugsweise eine Behandlung ohne genotoxische Wirkungen mit Anagrelid oder IFN in Erwägung gezogen werden.

Während der Schwangerschaft kann es bei ET-Patientinnen bedingt durch plazentare Mikrothromben zu Spontanaborten, fetalen Wachstumsstörungen oder Frühgeburten kommen. Unter niedrig dosierter Acetylsalicylsäure ist über die Hälfte der Schwangerschaften erfolgreich. Sollte eine Zytoreduktion während der Schwangerschaft erforderlich sein, ist die Gabe von Interferon am geeignetsten.

Hirnmetastasen – Stellenwert der Neurochirurgie

Dr. med. Hisham Bassiouni
Ltd. OA Neurochirurgische Klinik
Westpfalz-Klinikum GmbH, Kaiserslautern

Hirnmetastasen zählen mit einem Anteil von etwa 50 % zu den häufigsten intrakraniellen Tumoren. Sie treten, mit steigender Inzidenz, bei ca. 20 bis 30 % der Tumorpatienten im Krankheitsverlauf auf. Die häufigsten in das Gehirn metastasierenden peripheren Tumore sind das Bronchial Karzinom (20 bis 40 %), gefolgt vom Mamma-Ca und malignen Melanom. Die Metastasierung erfolgt in der Regel hämatogen, so daß, entsprechend der regionalen Blutversorgung, die meisten Metastasen frontal und parietal lokalisiert sind.

Die klinischen Symptome entwickeln sich meist subakut über Tage bis wenige Wochen. Die meisten Patienten klagen über Kopfschmerzen. Bei etwa 20 % der Patienten sind zerebrale Krampfanfälle das Initialsymptom. Bei der klinischen Untersuchung imponieren abhängig von der Tumorlokalisation fokale neurologische Defizite wie eine Hemiparese, Aphasie etc.. Die radiologische Abklärung erfolgt am zuverlässigsten mittels der MRT. Neben der genauen Lokalisation kann bei dieser Untersuchung auch geklärt werden, ob eine oder mehrere Läsionen vorliegen.

Das therapeutische Vorgehen hängt vom klinischen Zustand des Patienten, von der Kontrolle und Histologie des Primärtumors, vom Ausmaß der extrazerebralen Metastasierung und der Anzahl der Hirnmetastasen ab. Im Verlauf der letzten Jahrzehnte hat sich die Behandlungsstrategie dieser Tumorkomplikation deutlich in Richtung einer offensiveren therapeutischen Haltung verschoben. Sowohl die Lebenserwartung wie auch die Lebensqualität kann für einen Großteil der Patienten durch effektive neurochirurgische und strahlentherapeutische Maßnahmen verbessert werden. Von neurochirurgischer Seite, kann zum einen die intrakranielle Raumforderung beseitigt werden, was in vielen Fällen auch zu einer Verbesserung der klinischen Symptome führt. Zum anderen kann, bei unbekanntem Primärtumor (ca. 10-20 % der Patienten mit intrakraniellen Metastasen), durch eine histologische Aufarbeitung des Resektates oder Biopsiematerials, Rückschlüsse auf den Primärtumor gewonnen werden. Weitere Indikationen können die Wiederherstellung des Liquorabflusses bei Verschlusshydrocephalus oder die Anlage eines intraventrikulären Reservoirs zur Chemotherapie sein. Die neurochirurgische Therapie sollte, wie auch am Westpfalz-Klinikum üblich, Bestandteil eines interdisziplinären Behandlungskonzeptes sein und im Konsens mit Strahlentherapeuten und internistischen Onkologen erfolgen. Oberstes Prinzip der chirurgischen Behandlung sollte der Erhalt der neurologischen Funktionen sein („First, do no harm“).

Ziel des Vortrags ist es dem Auditorium einen Überblick über neurochirurgische Indikationsstellungen einschließlich Kontraindikationen, sowie einen Einblick in Operationstechniken und derzeitige Behandlungskontroversen zu vermitteln.

**Wir danken den Sponsoren für Ihre
Unterstützung:**

**Amgen
AstraZeneca
Baxter
Bayer Vital GmbH
Bristol-Myers Squibb
Chugai
Celgene
Essex
Janssen Cilag
Lilly
Merck
MLP
MSD
Mundipharma
Novartis
OrthoBiotech
Pfizer
Pierre Fabre
Ribosepharm
Roche Pharma
Sanofi-Aventis
Shire Deutschland
Wyeth Pharma**