

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

**23. und 24. September 2011  
Fraunhofer-Zentrum 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: 0631/203-1949 Fax: 0631/203-1548  
E-Mail: [ozw@westpfalz-klinikum.de](mailto:ozw@westpfalz-klinikum.de)**





Wir heißen Sie herzlich Willkommen zu den

**„13. Pfälzer Tagen für Hämatologie und Onkologie 2011“**

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 2012 stattfindenden „14. Pfälzer Tage für Hämatologie und Onkologie“ herzlich ein.

## **Inhaltsverzeichnis und Programm**

**Freitag, 23. September 2011**

Vorsitz: Prof. Dr. Hans-Joachim Voigt, Kaiserslautern  
Dr. Stefan Mahlmann, Kaiserslautern

### **Neue Strategien und Substanzen zur Therapie des Mammakarzinoms**

Prof. Dr. Andreas Schneeweiss, Heidelberg

### **Systemische photodynamische Diagnose und Therapie in der Onkologie**

Dr. Dirk Hüttenberger, Kaiserslautern / Bielefeld

### **Osteolysen, Knochenmetastasen: Prävention und Therapie**

Prof. Dr. Hartmut Link, Kaiserslautern

**16.30 Pause / Imbiss**

Vorsitz Dr. Michael Schmid, Kirchheimbolanden  
Dr. Lars Scheuer, Kaiserslautern

### **Multimodale Therapie von synchronen und metachronen Lebermetastasen: Chirurgie und interventionelle Therapie**

PD Dr. Wolfgang Steurer, Kaiserslautern

### **Multimodale Therapie von synchronen und metachronen Lebermetastasen: Medikamentöse Therapie**

Prof. Dr. Ralf Hofheinz, Mannheim

### **Endoskopische Diagnostik und Interventionen beim Rektumkarzinom**

Peter Deicke, Kaiserslautern

**Samstag, 24. September 2011**

Vorsitz: Prof. Dr. Bernd Kopper, Kaiserslautern  
Dr. Sven Lichtenberger, Kaiserslautern

**Cholin-PET-CT zur Diagnostik beim Prostatakarzinom**

Prof. Dr. Sven Norbert Reske, Ulm

**Fallberichte Prostatakarzinom**

Dr. Rolf Bächle, Kaiserslautern

**Neue medikamentöse Therapien des Prostatakarzinoms**

PD Dr. Carsten Ohlmann, Homburg

**10.45 Uhr Pause / Imbiss**

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

**Aggressive Lymphome: Neues in der Diagnostik und bei der autologen Stammzelltransplantation**

Dr. Stefan Mahlmann, Kaiserslautern

**Klinisch relevante Mutationsanalysen beim Lungenkarzinom (EGFR, ALK, K-Ras)**

Prof. Dr. Uwe Ramp, Kaiserslautern

**Neue Ergebnisse der medikamentösen Therapie des nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms**

Prof. Dr. Jürgen Wolf, Köln

## **Osteolysen, Knochenmetastasen: Prävention und Therapie**

Hartmut Link, Medizinische Klinik I, Westpfalz-Klinikum Kaiserslautern, 23.9.2011

Knochenmetastasen kommen bei Patienten mit fortgeschrittenen Tumorerkrankungen häufig vor. Beim Mammakarzinom sind 50 bis 75%, beim Prostatakarzinom 65 bis 75%, beim Lungenkarzinom 30 bis 40% und beim Multiplen Myelom bis zu 84% der Patienten betroffen. Diese Knochenmetastasen können bezogen auf das Skelett zu klinisch bedeutsamen und schwer wiegenden Komplikationen führen. Diese sog. skeletal-related events (SRE) Knochenkomplikationen sind definiert als Rückenmarkskompression, Knochenoperationen, pathologische Frakturen oder Bestrahlungen des Knochens, die zu einer beträchtlichen Morbidität führen und die Lebensqualität stark beeinträchtigen. Falls Patienten mit Knochenmarkmetastasen nicht mit einer auf die Knochen gerichteten medikamentösen Therapie behandelt werden, entwickelt die Hälfte eine Knochenkomplikation. Bei unbehandelten Patienten beträgt die durchschnittliche Jahresrate einer Knochenkomplikation pro Patient etwa 1,47 beim Prostatakarzinom und 2,7 bei Patientinnen mit Mammakarzinom. Da die Überlebenszeit der Patienten mit diesen Tumoren zunimmt, steigt auch das Risiko eine Knochenkomplikation zu entwickeln. Die Erkrankungen unterscheiden sich, beim Mammakarzinom sind pathologische Frakturen die häufigsten Knochenkomplikationen, gefolgt von der Strahlentherapie, während beim Prostata- und Lungenkarzinom die Strahlentherapie am häufigsten vorkommt. Patienten, bei denen bereits eine Knochenkomplikation aufgetreten war, haben das Risiko von >50% eine erneute Knochenkomplikation zu erleiden. Tumorzellen im Knochengewebe sekretieren Cytokine und Wachstumsfaktoren und stimulieren damit die Osteoblasten das Molekül „RANK-Ligand“ zu produzieren und auszuschütten. Eine erhöhte Menge von RANK-Ligand zerstört das natürliche Gleichgewicht beim natürlichen Knochenumbau zwischen Osteoblasten und Osteoklasten. RANK-Ligand stimuliert die Osteoklasten exzessiv, die vermehrt Knochen zerstören und resorbieren. Durch diese Resorption werden Wachstumsfaktoren und Calcium aus der Knochenmatrix frei gesetzt, wodurch der Tumor wiederum stimuliert wird, Cytokine und Wachstumsfaktoren zu produzieren. Dadurch entsteht der Teufelskreis der Knochenzerstörung mit entsprechenden klinischen Folgen.

Zur Therapie von Knochenmetastasen und Prophylaxe von Knochenkomplikationen werden orale und intravenöse Bisphosphonate verwendet, in Deutschland üblicherweise die Aminobisphosphonate Zoledronat, Ibandronat, und gelegentlich das ältere Pamidronat. Die Bisphosphonate sind Analoga des anorganischen Pyrophosphats. Sie weisen eine hohe Affinität zur Mineralsubstanz des Knochens auf und können die anti-resorptive Aktivität der Osteoklasten effektiv hemmen. Bisphosphonate binden bevorzugt an Stellen erhöhten Knochenumbaus, insbesondere im Bereich der Resorptionslakunen zwischen Osteoklasten und der arrodiierten Knochenoberfläche. Die hohe Bindungsfähigkeit zum Knochengewebe beruht auf der Fähigkeit Komplexe mit zweiwertigen Kationen, wie Calcium<sup>2+</sup> einzugehen. Sie führen über eine Beeinträchtigung von Reifung und Differenzierung sowie durch Induktion der Apoptose zu einer Verringerung der Osteoklastenzahl. Außerdem beeinträchtigen Bisphosphonate Chemotaxis, Adhäsion und Aktivität der Osteoklasten. Es gibt deutliche Unterschiede im Wirkmechanismus zwischen den älteren Bisphosphonaten und den heute üblichen Aminobisphosphonaten.

Seit Sommer 2011 ist der vollhumane monoklonale Antikörper Denosumab verfügbar, der nach subkutaner Applikation mit hoher Affinität und Spezifität an den humanen RANK-Liganden bindet. Dadurch wird die Aktivierung des RANK-Rezeptors auf der Oberfläche der Osteoklasten und deren Vorstufen verhindert, unabhängig von der Knochenoberfläche. Somit wird die Osteoklastenfunktion gehemmt. Denosumab imitiert die endogenen Effekte von Osteoprotegerin (OPG) auf den RANK-Liganden.

Skelettkomplikationen können durch den Einsatz der medikamentösen Therapie von 64% auf etwa 51% mit Pamidronat vermindert werden, mit Zoledronsäure auf 34% und mit Denosumab auf 27%<sup>1</sup>. Die Studie von Henry et al.<sup>2</sup> verglich den Effekt von Denosumab mit Zoledronsäure zur Behandlung von Knochenmetastasen bei Patienten mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen (außer Mamma- und Prostatakarzinom) oder multiplen Myelom. Mit Zoledronsäure wurden 890 Patienten, mit Denosumab 886 Patienten behandelt. Denosumab war der Zoledronsäure nicht unterlegen. Die Zeit bis zur ersten Skelettkomplikation während der Studie wurde verlängert (Hazard-Ratio: 0,84; 95% CI: 0,71-0,98; p=0,0007),

entsprechend 16,3 Monate mit Zoledronsäure und 20,5 Monate mit Denosumab, entsprechend einer Reduktion um 16%. Bei unerwünschten Ereignissen traten mit Denosumab häufiger Hypocalcämien auf (10,8%) im Vergleich zu Zoledronsäure (5,8%). Kieferosteonekrosen wurden in der angepassten Berechnung mit Denosumab bei 1,1% der Patienten und mit Zoledronsäure bei 1,3% der Patienten beobachtet. In einer Analyse dieser Studie mit zwei weiteren bei Brustkrebs und Prostatakrebs mit insgesamt 5723 Patienten wurden die Unterschiede zwischen beiden Präparaten weiter herausgearbeitet. Die Zeit bis zum ersten Skelett ereignis wurde von 1,4 auf 27,6 Monate mit Denosumab verlängert ( $p < 0,0001$ ). Kumulativ traten mit Denosumab 1960 und mit Zoledronsäure 1628 Skelettkomplikationen auf, entsprechend einer Reduktion des Risikos um 18% (Hazard-Ratio: 0,82; 95% CI: 0,75-0,89;  $p < 0,001$ ). Relevante Unterschiede bei unerwünschten Ereignissen wurden bei der Akutphasereaktion nachgewiesen, die bei 20% mit Zoledronsäure und bei 8,7% mit Denosumab auftraten, eine Hypocalcämie wurde mit Zoledronsäure bei 5,0% der Patienten, mit Denosumab bei 9,6% der Patienten beobachtet. Kieferosteonekrosen traten mit Zoledronsäure bei 36 Patienten auf (1,3%) und mit Denosumab bei 52 von 2814 Patienten (1,8%) auf ( $p = 0,813$ ), Beobachtungszeit 3 Jahre. Eine Dosisanpassung von Denosumab war in keinem Fall erforderlich. Zoledronsäure musste bei 17,7% wegen einer Kreatinin-Erhöhung in der Dosis angepasst werden, bei 9,8% der Patienten wurden Dosen wegen Kreatinin-Anstieg ausgelassen.

Eine Post-hoc-Analyse von Studie 2 ergab ein längeres Gesamtüberleben für Denosumab, bei nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (Hazard Ratio [95% KI] von 0,79 [0,65; 0,95];  $n = 702$ ),

länger für Zoledronsäure bei Multiplem Myelom (Hazard Ratio [95% KI] von 2,26 [1,13; 4,50];  $n = 180$ ) vergleichbar zwischen Denosumab und Zoledronsäure bei anderen Tumorentitäten (Hazard Ratio [95% KI] von 1,08 (0,90; 1,30);  $n = 894$ ). Diese Studie war nicht kontrolliert in Bezug auf prognostische Faktoren und anti-neoplastische Behandlungen. In einer planmäßigen kombinierten Analyse der Studien 1, 2 und 3 war das Gesamtüberleben zwischen Denosumab und Zoledronsäure vergleichbar (Hazard Ratio und 95% KI 0,99 [0,91; 1,07]).<sup>3</sup>

Eine Besonderheit stellen die Bisphosphonate bei der Behandlung des Multiplen Myeloms dar, bei dem über 50% unter Skelettkomplikationen leiden, überwiegend mit pathologischen Frakturen oder Strahlentherapie von Knochenläsionen. Bisphosphonate sind daher bei Multiplem Myelom mit ossären Komplikationen Standard. In Bezug auf ossäre Komplikationen sind Zoledronsäure und Pamidronat gleichwertig. Es zeigte sich in einer Prophylaxe-Studie, dass mit Zoledronsäure, allerdings im Vergleich zum überholten Clodronat, nicht nur Skelettkomplikationen seltener sind (27,0% im Vergleich zu 35,3%), sondern dass die Mortalität um 16% vermindert wird ( $p = 0,011$ ) und das Überleben signifikant um 5,5 Monate von 44,5 Monaten auf 50 Monate verlängert wird<sup>4</sup>. In der Subgruppenanalyse ergab sich, dass dieser positive Effekt auf das Überleben nur bei Patienten mit Knochenläsionen signifikant war ( $n = 1950$ ). Es ist also möglich, dass Zoledronsäure auch gegen bestimmte Tumorzellen wirkt. Zoledronsäure wird für Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom empfohlen, unabhängig vom Nachweis von Skelettveränderungen<sup>4,5</sup>.

#### Zusammenfassung

- Eine medikamentöse Therapie bei Knochenmetastasen ist Standard.
- Bei soliden Tumoren unterscheiden die Leitlinien nicht zwischen den verschiedenen Aminobisphosphonaten und Denosumab.
- Zusätzlich soll pro Tag Calcium 600mg, 400E Vit D3 eingenommen werden.
- Denosumab hemmt den Rank-Liganden und ist bei soliden Tumoren effektiver als Zoledronsäure in Bezug auf skelettale Komplikationen.
- Positiver Effekt von Denosumab auf das Überleben bei soliden Tumoren möglich,
- Zoledronsäure beim multiplen Myelom: Es besteht ein signifikanter Effekt auf das Überleben, es ist Standard zur Primärtherapie auch ohne Skelettveränderungen.

1. Terpos E, Sezer O, Croucher PJ et al. The use of bisphosphonates in multiple myeloma: recommendations of an expert panel on behalf of the European Myeloma Network. *Annals of Oncology* 2009; 20:1303-1317.

2. Henry DH, Costa L, Goldwasser F et al. Randomized, Double-Blind Study of Denosumab Versus Zoledronic Acid in the Treatment of Bone Metastases in Patients With Advanced Cancer (Excluding Breast and Prostate Cancer) or Multiple Myeloma. J Clin Oncol 2011; 29:1125-1132.
3. EMA. Xgeva, INN-denosumab, ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS. The European Medicines Agency , 1-27. 15-8-2011. 20-9-2011.
4. Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM et al. First-line treatment with zoledronic acid as compared with clodronic acid in multiple myeloma (MRC Myeloma IX): a randomised controlled trial. The Lancet [9757], 1989. 11-12-2010.
5. Morgan GJ, Child JA, Gregory WM et al. Effects of zoledronic acid versus clodronic acid on skeletal morbidity in patients with newly diagnosed multiple myeloma (MRC Myeloma IX): secondary outcomes from a randomised controlled trial. The Lancet Oncology [8], 743. 1-8-2011.

### **Systemische photodynamische Diagnose und Therapie in der Onkologie**

Dirk Hüttenberger<sup>1,6</sup>, C. Philipp<sup>2</sup>, U. Reinhold<sup>3</sup>, T. Giesen<sup>4</sup>, L. Freitag<sup>5</sup>, M. Haupt<sup>6</sup>

1)TU Kaiserslautern; 2) Elisabeth Krankenhaus Berlin; 4) Medizinisches Zentrum Bonn. 4)Medical Center, Wenden; 5)Ruhlandklinik, Essen; 6)Apocare Pharma GmbH, Bielefeld

#### **Ziel:**

Das Prinzip und der Entwicklungsstand photodynamischer Verfahren soll dargestellt und die Chancen bei der Behandlung solider Tumorherde mit neuartigen Wirkstoffen erläutert werden.

#### **Grundlagen:**

Photodynamische Methoden ermöglichen eine minimalinvasive und effiziente Behandlung onkologischer Indikationen. Unter Verwendung eines sogenannten Photosensibilisators, der sich relativ selektiv in Tumorgewebe anreichert und Licht geeigneter Wellenlänge kann sowohl Tumorgewebe besser abgegrenzt, als auch zerstört werden. In vielen Feldern der Onkologie (Dermatologie, Urologie, Pulmologie, Gastroenterologie) gibt es z.T. topisch, aber auch systemisch applizierbare, zugelassene Substanzen mit mehr oder weniger großen Vor- und Nachteilen. In der Wirkstoffforschung und -entwicklung ist das Ziel verträglichere Substanzen zu entwickeln, die zudem über ein optimiertes Absorptionsspektrum die Therapie ausgedehnterer Tumore ermöglichen.

#### **Indikationen und Methoden:**

Neben einer Übersicht über die Behandlungsmöglichkeiten mit bereits zugelassenen Photosensibilisatoren werden Einzelfallstudien der ersten Anwendung der Substanz Chlorin e6 vorgestellt. In ersten Anwendungen beim Harnblasenkarzinom, dem Bronchialkarzinom, Morbus Bowen, Basaliomen und dem Merkelzellkarzinom konnte die therapeutische Wirksamkeit des systemisch applizierten Photosensibilisators gezeigt werden. In fluoreszenzspektroskopischen Anreicherungsmessungen konnte die hohe Selektivität gezeigt werden, mit der sowohl Tumorzellen detektiert als auch zerstört werden können.



### **Zusammenfassung:**

Die Photodynamische Therapie ermöglicht über neue Generationen von Photosensibilisatoren eine effektivere Therapiemöglichkeit, die über die Behandlung oberflächlicher Läsionen hinausgeht. Hohe Selektivität (16:1 und mehr), keine Dunkeltoxizität, eine sehr gute Pharmakokinetik mit schneller Anreicherung und gutem Abbau zeichnet insbesondere das grüne Porphyrin Chlorin e6 aus.

## **Multimodale Therapie von synchronen und metachronen kolorektalen Lebermetastasen: Chirurgie und interventionelle Therapie**

**W. Steurer**

**Klinik f. Viszeralchirurgie**

**Westfal-Klinikum Kaiserslautern**

Das Kolorektale Karzinom (KRK) stellt weltweit die dritthäufigste Tumordiagnose dar. In Deutschland versterben jährlich ca. 28 000 Patienten an den Folgen der Erkrankung. Etwa die Hälfte der Patienten mit KRK entwickelt im Laufe der Erkrankung oder präsentiert sich bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose mit Lebermetastasen. Die Prognose der Erkrankung ist ohne entsprechende Therapie infaust. Bei selektionierten Patienten stellt die alleinige Resektion eine kurative Therapie dar. Die Kombination von Chemotherapie und Leberresektion im adjuvanten Setting verbessert das 5-jahres Patientenüberleben zwischen 37% und 58%, das 10-Jahresüberleben beträgt dabei 16% bis 30%. Eine deutliche Verschlechterung der Langzeitprognose ist bei nodal positivem Status des Primärtumors, dem Auftreten von Lebermetastasen innerhalb von 12 Monaten nach Resektion (synchron), einem präoperativen CEA Spiegel von mehr als 200 ng/ml und mehr als 5cm Durchmesser einer Metastase zu erwarten.

Der therapeutische Goldstandard in der Behandlung kolorektaler Lebermetastasen ist die Resektion. Die Kriterien für ein kuratives chirurgisches Vorgehen haben sich in den vergangenen Jahren von genau definierten Einschlusskriterien hin zu maximaler Radikalität unter Berücksichtigung des verbleibenden Lebervolumens entwickelt. Eine Steigerung der Resektionsrate ist durch Leberaugmentierung mittels Pfortaderembolisierung, ein zweizeitig resezierendes Verfahren oder durch eine Kombination mit lokal ablativen, meist thermischen Verfahren (Radiofrequenzablation/RFA, Kryotherapie, Laser-Thermotherapie, Mikrowellenkoagulation, Injektion von heißem Kochsalz, fokussierter Ultraschall) möglich. Bei potentiell resektablen Metastasen ermöglicht die Kombination mit einer neoadjuvanten Chemotherapie bei drei bis 41% der Patienten eine kurative Resektion. Die neoadjuvante Chemotherapie resektabler Leberherde wird kontrovers beurteilt. Bezüglich des Zeitpunktes der Resektion synchroner Metastasen werden unterschiedliche Ergebnisse berichtet. Zwei große amerikanische Serien favorisieren ein simultanes Vorgehen mit dem Primärtumor. Allerdings wird die Strategie eines minimal invasiven Verfahrens zur Resektion des Primärtumors, wie in vielen Zentren bereits standardmäßig durchgeführt, und einer konventionellen Leberresektion nicht berücksichtigt. Zudem ist die Morbidität nach Dickdarmresektion in Hinblick auf die veränderten portalen Abflussverhältnisse nach Leberresektion unzureichend untersucht. Die Rolle minimal invasiver Verfahren zur Resektion von Lebermetastasen ist noch unzureichend geklärt. Erste Publikationen berichten über vergleichbare Ergebnisse in Bezug auf die konventionelle Leberchirurgie.

60% der Patienten mit Lebermetastasen erkranken nach Leberresektion an hepatischen Rezidivmetastasen. Eine neuerliche Resektion in kurativer Absicht ist die Therapie der Wahl und führt zu keiner Erhöhung des Operationsrisikos. Obwohl eine R0 Resektion das Rezidivrisiko senkt, wird das 5-Jahresüberleben bei R1 Resektion (mikroskopisch positiver Resektionsrand) dadurch nicht negativ beeinflusst.

Zusammenfassend ist die Leberresektion als Teil eines multimodalen Therapieansatzes von Lebermetastasen kolorektaler Karzinome als Standardtherapie etabliert und sollte in allen Fällen hepatischer Metastasierung primär angestrebt werden.

## **Cholin PET/CT zur Diagnostik beim Prostatakarzinom**

Prof. Dr. Sven Reske, Ulm

Das Prostatakarzinom ist die häufigste lebensbedrohliche Tumorerkrankung des Mannes in der westlichen Hemisphäre. In Deutschland muss mit ca. 40.600 Erkrankungen jährlich gerechnet werden. Die Mortalität liegt bei ca. 10% der Erkrankten. Ziel der prätherapeutischen Diagnostik ist die möglichst exakte Bestimmung des lokalen Ausmaßes des Prostatakarzinoms bezüglich intraprostatischer Lokalisation, Kapseldurchbruch, Samenblaseninfiltration, Infiltration der neurovaskulären Bündel und gegebenenfalls der umgebenden Organe des kleinen Beckens, die Abklärung einer lokoregionären Lymphknotenmetastasierung und einer Fernmetastasierung. Bei der Abklärung dieser Fragestellungen spielt die Bildgebung eine wichtige Rolle. Hierbei hat die funktionelle molekulare Bildgebung des Prostatakarzinoms in den letzten Jahren erhebliche Fortschritte erzielt. In diagnostischen Problemfällen, z.B. bei negativer Stanzbiopsie und persistierendem Verdacht auf ein Prostatakarzinom, kann die C-11/F-18 Cholin PET/CT Bildgebung des Prostatakarzinoms häufig das Prostatakarzinom lokalisieren, die Beziehung zu den umgebenden intra- und extraprostatischen Strukturen und Organen darstellen und eine gezielte Re-Biopsie ermöglichen. Für das nodale Staging wurden vielversprechende Ergebnisse mit C-11 Cholin PET/CT publiziert. Dabei erwies sich C-11 Cholin PET/CT im Vergleich zu CT und der MRT als deutlich aussagekräftiger. In der Diagnostik der Skelettmetastasierung wurde in kürzlich publizierten Studien eine hohe Aussagekraft zum Nachweis, der Lokalisation und der Ausdehnung von Skelettmetastasen gezeigt. Auch bei niedrigen PSA-Werten deutlich unter 10 ng/ml können in der Rezidivdiagnostik Skelettmetastasen nachgewiesen werden. In Ergänzung zu den derzeit verfügbaren metabolischen Biomarkern des Cholin-, Azetat- und Aminosäurestoffwechsels werden in Kürze spezifische, Peptid-basierte Marker für die weitgehend Prostatakarzinom-spezifische Zielstruktur PSMA zur

Verfügung stehen und das Spektrum der funktionellen Bildgebung erheblich erweitert.

### Fallberichte Prostatakarzinom

(R. Bächle, U. Alles, B. Kopper)

Beim Prostatakarzinom erfolgt die Metastasenresektion nur bei Patienten mit lokoregionärer Lymphknotenmetastasierung im Rahmen der lokalen Primärtherapie in kurativer Absicht (Leitlinienkonform).

Anhand des PSA-Verlaufs und in Folge der zunehmend verbesserten Diagnostik, wie dem C-11-Cholin-PET/CT, können relativ früh PCA-Metastasen detektiert werden.

Bei Patienten nach kurativ-operativer Therapie kann dies zu einer Salvage-Metastasenresektion, bei Patienten nach kurativ-radiogener Therapie auch zur Salvage-Prostatektomie im Rahmen individueller Therapieentscheidungen führen.

Analog zur MTT (medical target therapy), entwickelte sich somit die STT (surgical target therapy).

Ziel dieser Resektionen ist nicht die Kuration, sondern die Zeitverlängerung bis zum Einsatz systemischer Therapien mit allen ihren Nebenwirkungen und Limitierungen.

Die Möglichkeiten sollen im Rahmen dreier exemplarisch dargestellten Fallberichte veranschaulicht werden.

# Neue medikamentöse Therapien des Prostatakarzinoms

Korrespondierender Autor:

Carsten-Henning Ohlmann  
Klinik für Urologie und Kinderurologie  
Universitätsklinikum des Saarlandes  
Kirrbergerstr. 1, Gebäude 6  
66421 Homburg/Saar  
Tel: 06841-16-24700  
Fax: 06841-16-24795  
Email: Carsten.Ohlmann@uks.eu

## Zusammenfassung

Der Nachweis einer intrazellulären Androgen-Synthese durch Prostatakarzinomzellen hat dazu geführt, neue Angriffspunkte zu identifizieren und effektive antihormonelle Therapien der 3. Generation zu entwickeln. Inhibitoren der Androgen-Synthese und spezifische Androgenrezeptor-Antagonisten wie Abirateron MDV3100, TAK-700 und TOK-001 haben das Potential, die Therapie des kastrations-resistenten Prostatakarzinoms durch eine effektive Palliation und eine Überlebensverlängerung zu verbessern. Für das Abirateron konnte bereits in einer Phase-III Studie eine signifikante Reduktion tumorbedingter Schmerzen sowie ein Überlebensvorteil von 4.6 Monaten gegenüber Placebo nach vorheriger Docetaxel-basierter Chemotherapie gezeigt werden. Darüber hinaus zeigte sich ein deutlich verbessertes Ansprechen tumorbedingter Schmerzen unter der Therapie im Vergleich zu Placebo (44.4 vs. 27.0%). Vorteil dieser Therapie ist die gute Verträglichkeit von Abirateron: es traten im Vergleich zu Placebo lediglich Nebenwirkungen wie Flüssigkeitsretention, Hypokaliämie und kardiovaskuläre Nebenwirkungen gering häufiger auf, die auf einen Mineralkortikoid-Exzess unter Abirateron zurückzuführen sind. In der gleichen Indikation nach Docetaxel-basierter Chemotherapie wurde unlängst das neue Taxan Cabazitaxel zugelassen. In einer Phase III-Studie mit 25mg/m<sup>2</sup> zeigte Cabazitaxel einen signifikanten Überlebensvorteil von 2.4 Monaten gegenüber Mitoxantron (12.7 vs 15.1 months,  $p < 0.0001$ ). Allerdings war die Toxizität im Rahmen der Studie mit einer Neutropenierate Grad 3+4 von 82% unter Cabazitaxel beachtlich, 18% der Patienten beendeten die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen.

Mit der Zunahme der Therapieoptionen beim kastrationsresistenten Prostatakarzinom wird eine der Aufgaben für die nächsten Jahre sein, die vorhandenen Therapien in Therapiekonzepte zu integrieren. Neben einer wirksamen Sequenz der einzelnen Medikamente könnte auch eine Kombination mit bereits etablierten Therapien wie z.B.

Zytostatika sinnvoll sein. Insgesamt ist die Entwicklung der neuen medikamentösen Therapien eine deutliche Erweiterung der Therapieoptionen, die zu einer Verbesserung der Lebensqualität und der Prognose der Patienten beitragen können.

## **Aggressive Lymphome: Neues in der Diagnostik und bei der autologen Stammzelltransplantation**

### **Dr. Stefan Mahlmann, Kaiserslautern**

Für viele Hämatologen in Deutschland sind 6 Zyklen einer Immuno-Chemotherapie nach dem Rituximab-CHOP-Schema in 14-tägigen Abständen die Standardtherapie für aggressive Lymphomerkrankungen. Mit diesem Regime werden ca. 2/3 aller Patienten mit aggressiven Lymphomen geheilt, 1/3 nicht. Die biologischen Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen sind nicht bekannt.

Der „International Prognostic Index“ (IPI) ist ein klinischer prädiktiver Faktor, der es erlaubt, die Prognose eines Patienten abzuschätzen. Ein niedriger Punktwert weist auf eine gute Prognose hin, ein hoher auf eine schlechte. Dennoch versterben auch Patienten mit einem niedrigen Punktwert an der Lymphomerkrankung, während auch solche mit einem hohen Wert geheilt werden. Auch hierfür sind die biologischen Gründe nicht bekannt. Als Kriterium zur Steuerung der Primärtherapie hat sich der IPI nicht bewährt. Ein anderer unabhängiger prädiktiver Faktor sind Genexpressionsanalysen. Ein Teil der histologisch gesicherten diffus großzelligen Lymphome verhält sich genetisch wie die aggressiveren Burkitt-Lymphome. Diese Untergruppe der großzelligen Lymphome nimmt einen schlechten Verlauf. Bisher sind Genexpressionsanalysen, wohl wegen der aufwändigen Methode, kein Ausgangskriterium für Therapieoptimierungsstudien.

Computertomographische Untersuchungen dienen bei der Behandlung von Patienten mit Malignen Lymphomen zur Definition des Ausbreitungsstadiums der Erkrankung und ihres Ansprechens auf die Therapie. Die Beurteilung des Ansprechens ist computertomographisch oft nicht eindeutig, da häufig nach der Behandlung Restbefunde bleiben.

In der Nachsorge werden die meisten Rezidive vom Patienten selbst oder vom behandelnden Arzt bemerkt. Eine mögliche frühere Entdeckung eines Rezidivs durch computertomographische Untersuchungen hat keinen Einfluss auf das Ergebnis der Rezidivtherapie. Daher sollten in der Nachsorge außerhalb von klinischen Studien computertomographische Untersuchungen, auch der Strahlenbelastung wegen, nicht durchgeführt werden. Zur Zwischenuntersuchung nach 2 bis 3 Therapiezyklen und zur weiteren Therapiesteuerung sind computertomographische Untersuchungen nur bedingt

tauglich, da es unklar ist, wie Restbefunde zu interpretieren sind. Zudem sind die Kriterien für ein Ansprechen, definiert als zulässige Größe des Restbefundes, nie wissenschaftlich untersucht worden und beruhen auf Konventionen. Auch Biopsien aus Restbefunden sind wegen falsch positiver und negativer Befunde nicht richtungsweisend.

Die Positronen-Emissions-Tomographie mit 18-Fluor-Desoxyglukose (PET) ist das sensitivste bildgebende Verfahren zum prä-, intra- und posttherapeutischen Nachweis von Lymphommanifestationen. Eine semiquantitative Auswertung (SUV-basiert) vorausgesetzt, hat ein Interims-PET nach 2 Therapiezyklen einen hohen positiven und negativen prädiktiven Wert. Bei Patienten, die nach 2 Therapiezyklen PET-negativ werden, ist daher mit einer Heilung zu rechnen, bei Patienten, die PET-positiv bleiben, mit einem therapieresistenten Krankheitsverlauf. Daher gibt es gegenwärtig weltweit mehrere klinische Studien, die das Interims-PET als Therapiesteuerungselement einsetzen. In Deutschland wird in der PETAL-Studie bei PET-positiven Patienten die R-CHOP-Therapie abgebrochen und auf das Therapieprotokoll für Burkitt-Lymphome gewechselt.

Außerhalb von klinischen Studien ist die PET in Deutschland bei der Behandlung von aggressiven Lymphomen nicht indiziert. So ist z.B. gegenwärtig völlig unklar, wie mit einem PET-positiven Befund nach Therapieende umgegangen werden sollte.

Bei einem Rezidiv einer aggressiven Lymphomerkkrankung ist die Hochdosis-Therapie mit autologer Stammzelltransplantation nach einer Rituximab-haltigen Induktionstherapie Standard. Die Ergebnisse dieser Behandlung sind aber alles andere als befriedigend. Insbesondere bei Patienten, die in der Primärtherapie Rituximab erhalten haben, beträgt das progressionsfreie Überleben nach 36 Monaten unter 20 %. Ähnliche Daten ergeben sich für Patienten, die das Rezidiv innerhalb eines Jahres nach Abschluss der Primärtherapie erlitten haben.

Daher wird versucht, neue Substanzen in die Hochdosiskonzepte zu integrieren. Ein Beispiel hierfür ist das Lenalidomid. Lenalidomid ist eine immunmodulatorische Substanz, die bei der Behandlung des Multiplen Myeloms erprobt ist und als Monotherapie bei rezidivierenden aggressiven Lymphomen Ansprechraten bis zu 35 % zeigt. Die Möglichkeit einer Kombinationsbehandlung mit Lenalidomid, Rituximab und einer Hochdosistherapie wird gegenwärtig in der sog. R<sup>2</sup>-DHAP-Studie der Deutschen Studiengruppe für hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome geprüft.

Sowohl für die PETAL-Studie als auch für die R<sup>2</sup>-DHAP-Studie sind wir Prüfzentrum und daher gerne bereit entsprechende Patienten in diesen Studien mitzubetreuen.

## Referenten und Vorsitzende

### **Dr. Rolf Bächle**

Klinik für Urologie und Kinderurologie  
Westpfalz-Klinikum GmbH  
67653 Kaiserslautern

### **Prof. Dr. Manfred Dahm**

Thorax-, Herz- und  
Gefäßchirurgische Klinik  
Westpfalz-Klinikum GmbH  
67653 Kaiserslautern

### **Peter Deicke**

Medizinische Klinik III  
Westpfalz-Klinikum GmbH  
67653 Kaiserslautern

### **Dr. Ralf Hofheinz**

III. Medizinische Klinik  
Universitätsklinikum  
Theodor-Kutzer-Ufer 1-3  
68167 Mannheim

### **Dr. Dirk Hüttenberger**

APOCARE Pharma GmbH  
Bielefeld, TU Kaiserslautern

### **Prof. Dr. Bernd Kopper**

Klinik für Urologie und Kinderurologie  
Westpfalz-Klinikum GmbH  
67653 Kaiserslautern

### **Dr. Sven Lichtenberger**

Medizinische Klinik I  
Westpfalz-Klinikum GmbH  
67653 Kaiserslautern

### **Prof. Dr. Hartmut Link**

Medizinische Klinik I  
Westpfalz-Klinikum GmbH  
67653 Kaiserslautern

### **Dr. Stefan Mahlmann**

Medizinische Klinik I  
Westpfalz-Klinikum GmbH  
67653 Kaiserslautern

### **PD Dr. Carsten Ohlmann**

Klinik für Urologie  
Universitätskliniken des Saarlandes  
66424 Homburg

### **Prof. Dr. Uwe Ramp**

Institut für Pathologie  
Westpfalz-Klinikum GmbH  
67653 Kaiserslautern

### **Prof. Dr. Sven Reske**

Klinik für Nuklearmedizin  
Albert-Einstein-Allee 23  
89081 Ulm

### **Dr. Lars Scheuer**

Medizinische Klinik I  
Westpfalz-Klinikum GmbH  
67653 Kaiserslautern

### **Dr. Michael Schmid**

Klinik für Allgemeinchirurgie  
Westpfalz-Klinikum GmbH  
67292 Kirchheimbolanden

### **Prof. Dr. Andreas Schneeweiss**

Nationales Zentrum für  
Tumorerkrankungen  
Im Neuenheimer Feld 460  
69120 Heidelberg

### **PD Dr. Wolfgang Steurer**

Klinik für Viszeralchirurgie  
Westpfalz-Klinikum GmbH  
67653 Kaiserslautern

### **Prof. Dr. Hans-Joachim Voigt**

Frauenheilkunde und Brustzentrum  
Westpfalz-Klinikum GmbH  
67653 Kaiserslautern

### **Prof. Dr. Jürgen Wolf**

Klinik I für Innere Medizin  
Uniklinik Köln  
50937 Köln

## Notizen

---



## Notizen

---

**wir danken unseren Sponsoren für  
die Unterstützung:**

**Actavis**

**Alexion Pharma Germany**

**Amgen**

**AstraZeneca**

**BAYER HealthCare**

**Bendalis**

**Bristol-Myers Squibb**

**Celgene**

**Chugai Pharma**

**Eisai**

**Fresenius Biotech GmbH**

**Fresenius Kabi**

**GlaxoSmithKline**

**Grünenthal**

**Janssen Cilag**  
**Krebsgesellschaft Rheinland-Pfalz**  
**Lilly Deutschland GmbH**  
**MERCK SERONO**  
**MLP**  
**MSD**  
**Mundipharma**  
**Novartis**  
**Pfizer**  
**PierreFabre**  
**Roche Pharma**  
**Sanofi-Aventis**  
**Shire Deutschland**  
**SpePharm**  
**Vifor Pharma**