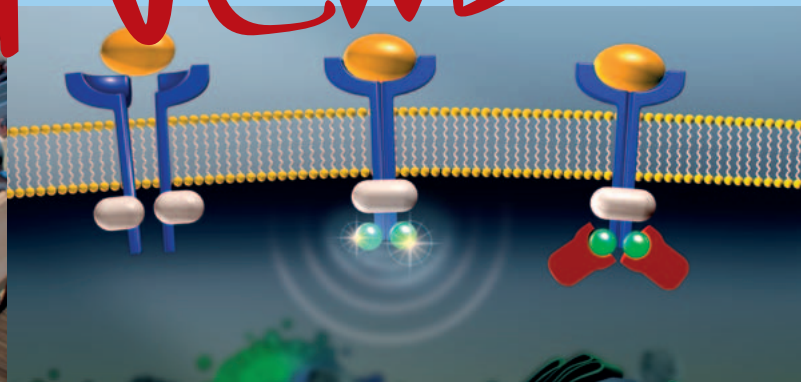


TZM News



www.tumorzentrum-muenchen.de

- **Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms**
Schwerpunktbeitrag von M. Retz und J.E. Gschwend
- **Preisträger 2010 der Wolfgang-Wilmanns-Stiftung**
Kurzberichte zu den prämierten Arbeiten
- **Update Multiples Myelom**
Bericht von der ASH-Jahrestagung 2009 von Ch. Straka
- **„Das Tumorzentrum ist der Platz für den unabhängigen fachlichen Austausch“**
Interview mit Jürgen E. Gschwend, stellvertretender Vorsitzender des geschäftsführenden TZM-Vorstands

Zeitschrift des Tumorzentrums München an den
Medizinischen Fakultäten der Ludwig-Maximilians-Universität
und der Technischen Universität



Neuer Name,
vertraute Partner.



Bendalis
Immer für Sie da!

Dr. Reinhold A. Kudielka

Dr. Reinhold A. Kudielka

Neu:

Kooperation mit  **EUSA Pharma**

zum Mitvertrieb von **Caphosol®**

– die starke Lösung bei oraler Mukositis





Prof. Dr. Karl-Walter Jauch
Prof. Dr. Volkmar Nüssler

Liebe Leserin, lieber Leser,

zunächst ist es uns ein Anliegen, uns an dieser Stelle bei all denjenigen zu bedanken, die mit dazu beigetragen haben, dass unser zweiter Jahreskongress am 30. Januar dieses Jahres ein so großer Erfolg geworden ist. Die TZM Essentials haben sich damit etabliert. Auf den Seiten 18 und 19 dieser Ausgabe finden Sie ein paar Impressionen zu einer rundum gelungenen Veranstaltung.

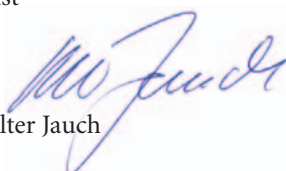
Der medizinische Schwerpunkt dieser Ausgabe ist dem metastasierten Nierenzellkarzinom gewidmet. Frau Kollegin Margitta Retz ist nicht nur die für die Uro-Onkologie zuständige Oberärztin der urologischen Klinik am Klinikum rechts der Isar, sie ist auch im Vorstand der Projektgruppe Urogenitale Tumoren aktiv. Sie fasst den aktuellen – und sehr bemerkenswerten – Stand der Dinge zusammen.

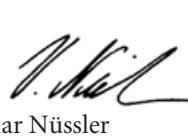
Wie es der Zufall wollte, erscheint in dieser Ausgabe auch das Interview mit Jürgen E. Gschwend, dem Direktor der urologischen Klinik rechts der Isar. Anlass ist seine nunmehr schon ein paar Monate zurückliegende Wahl zum stellvertretenden Vorsitzenden des geschäftsführenden Vorstandes im Tumorzentrum München (TZM). Besonders deutlich nimmt er Stellung zur Positionierung des TZM in der onkologischen Szene Münchens.

Zu eben dieser Szene gehört seit kurzem auch das neu gegründete Roman-Herzog-Krebszentrum. Wie Sie auf Seite 16 genauer nachlesen können, strebt das von den Kollegen rechts der Isar neu gegründete Comprehensive Cancer Center eine enge Kooperation mit dem Tumorzentrum München an.

Auch die gelungene Zusammenfassung der wichtigsten ASH-Jahrestagungs-Ergebnisse von Christian Straka dürfen wir Ihnen an dieser Stelle zur Lektüre empfehlen. Wie immer freuen wir uns über Ihre Rückmeldungen, am einfachsten unter tzm-news@Lukon.de.

Herzlichst
Ihre


Karl-Walter Jauch


Volkmar Nüssler

Inhalt

Schwerpunkt
Therapie des metastasierten
Nierenzellkarzinoms 4

Projektgruppen
Alle Projektgruppen auf einen Blick 12

TZM intern
Die Preisträger 2010 der
Wolfgang-Wilmanns-Stiftung 13
TZM-Essentials: Der Jahres-
kongress 2010 18

Panorama
Roman Herzog eröffnet Krebszentrum
am Klinikum rechts der Isar 16
Klinische Studie mit Patienten
nach R0-Resektion kolorektaler
Lebermetastasen 17
Medizinisches Hörbuch für
Lungenkrebspatienten 26
Ausschreibung der Münchner
Sturm-Stiftung 26
Neue Manuale 27
Ausgewählte Fortbildungstermine 27

Interview
„Das Tumorzentrum ist der Platz für
den unabhängigen fachlichen Austausch“
Prof. Dr. Jürgen E. Gschwend, erster stell-
vertretender Vorsitzender des geschäfts-
führenden Vorstands des TZM 20

Kongress-Highlights
Update Multiples Myelom. Bericht von der
ASH-Jahrestagung 2009 23

Impressum 27



Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms

*Dr. med. Margitta Retz und Prof. Dr. med. Jürgen E. Gschwend,
Urologische Klinik und Poliklinik, Klinikum rechts der Isar der Technischen
Universität München*

Noch vor wenigen Jahren war die Immuntherapie mit Zytokinen die einzige verfügbare medikamentöse Behandlungsoption für Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom. Mit zielgerichteten Substanzen, die auf molekularer Ebene in die Tumorphathogenese eingreifen, hat sich mittlerweile ein neuer Therapiestandard in der Erst- und Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms etablieren lassen. In Abhängigkeit zum MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center)-Risikoscore für Nierentumorpatienten sind seit Herbst 2009 die Substanzen Sunitinib, Sorafenib, Bevacizumab plus Interferon-alpha, Temsirolimus und Everolimus zugelassen. Durch die neuen Target-Therapeutika und die daraus resultierende Sequenztherapie kann das metastasierte Nierenzellkarzinom durchaus als „chronifizierte Erkrankung“ betrachtet werden.

Das Nierenzellkarzinom (NZK) liegt in Deutschland mit etwa 11.000 bis 12.000 Neuerkrankungen im Jahr hinter dem Prostata- und Urothelkarzinom an dritter Stelle der urologischen Krebserkrankungen. Dabei werden mehr als 50 Prozent der Nierenzellkarzinome zufällig entdeckt. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ist der Nierentumor bei jedem vierten Patienten bereits metastasiert und mit einer schlechten Prognose verbunden. Ohne Therapie beträgt die durchschnittliche Überlebenszeit sieben Monate und nach zwei Jahren sind 80 Prozent dieser Patienten verstorben.

In der letzten Dekade gehörte das metastasierte Nierenzellkarzinom zu den therapeutisch schwierig zu behandelnden onkologischen Erkrankungen. Die klassischen Verfahren Bestrahlung, Chemo- und Hormontherapie boten und bieten keine Heilungschancen. Bis vor wenigen Jahren war die Immuntherapie mit Interleukin (IL-2) und Interferon-alpha (IFN-alpha) die einzige verfügbare systemische Behandlungsform für das metastasierte Nierenzellkarzinom. Allerdings hat sie ausgeprägte Nebenwirkungen. Dadurch war die Lebensqualität in der palliativen Situation deutlich eingeschränkt. Langzeiterfahrungen mit der Immuntherapie zeigten ein Tumorsprechen von weniger als 20 Prozent, und die mediane Lebensverlängerung lag zwischen zweieinhalb und fünf Monaten. In Einzelfällen ergab sich unter

der klassischen Immuntherapie bei jungen Patienten unter 65 Jahren mit geringer Tumorlast eine lang anhaltende Remission. Dennoch fehlen bisher validierte randomisierte, multizentrische Phase-III-Studien zur Immuntherapie, die einen unkritischen Einsatz in der Erstlinientherapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms rechtfertigen (Cohen, NEJM 2005; Klatter, J Clin Oncol 2008).

Molekularpathogenese des Nierenzellkarzinoms

In den letzten fünf Jahren gelang es schließlich, wesentliche molekulare Vorgänge der Tumorentstehung und -ausbreitung sowie der Metastasierung aufzuklären. Oberflächenrezeptoren von Tumorzellen besitzen eine extrazelluläre Domäne mit spezifischen Bindungsstellen für diverse Wachstumsfaktoren, einen transmembranen lipophilen Anteil und eine zytoplasmatische Domäne, die direkt mit einer Tyrosinkinase gekoppelt ist. Daher werden diese Wachstumsfaktorrezeptoren auch als Tyrosinkinaserzeptoren bezeichnet. Zu den wichtigsten Vertretern gehören VEGFR (*vascular endothelial growth factor receptor*), PDGFR (*platelet derived growth factor receptor*), c-Kit (*Zytokinrezeptor CD117*) und FLT3 (*FMS-like tyrosine kinase 3*).

Wachstumsfaktoren binden als Liganden an den extrazellulären Anteil des Tyro-

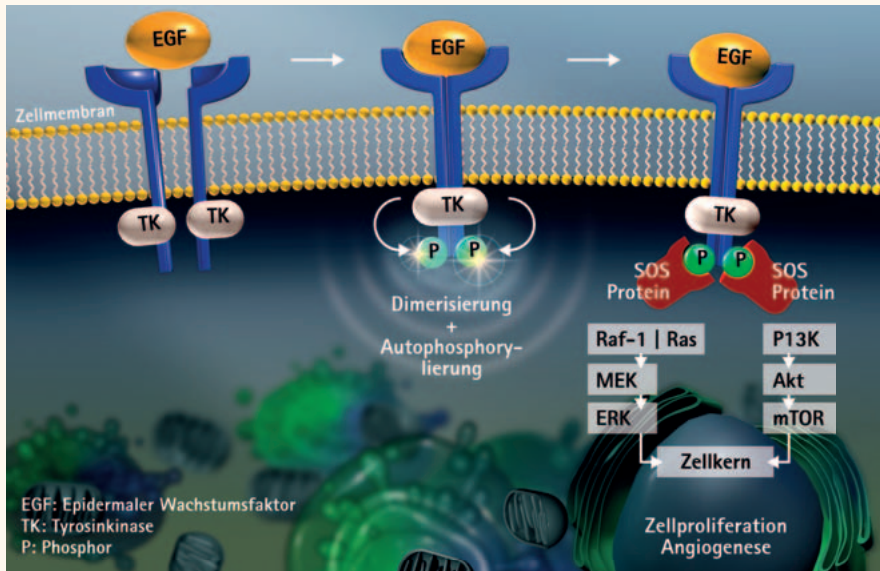


Abbildung 1: Aktivierung und Konformationsänderung der Tyrosinkinase-Rezeptoren an der Zellmembran. AKT Protein Kinase B (PKB); EGF Epidermal Growth Factor; ERK Extracellulär Signal-regulated Kinase; MEK Mitogen-activated Protein Kinase/ERK; mTOR mammalian Target of Rapamycin; P Phosphatgruppe; PI3K Phosphoinositide 3-kinase

sinkinase-rezeptors. Dadurch lagern sich zwei Tyrosinkinase-rezeptoren aneinander (Dimerisierung). Gleichzeitig aktivieren die zytoplasmatischen Tyrosinkinase eine Autophosphorylierung des eigenen Rezeptoranteils. Der phosphorylierte und aktivierte zytoplasmatische Tyrosinkinase-rezeptor bietet durch seine Konformationsänderung neue Bindungsmöglichkeiten für Proteinkomplexe (zum Beispiel für den SOS-Proteinkomplex). Damit werden insbesondere zwei wichtige Signalkaskaden aktiviert. Zum Einen der RAS/RAF/MEK/ERK-Signalkaskade, zum Anderen die PI3K/AKT/mTOR-Signalkaskade. Beide Signalkaskaden bewirken letztlich eine Überexpression von CDK4/Cyclin D im Zellkern. Der aktivierte CDK4/Cyclin-D-Komplex triggert die promotogene Aktivität zur Zellproliferation und Neoangiogenese (Abbildung 1).

Neue Substanzen wie die „small molecules“ oder humanisierte Antikörper greifen zielgerichtet in die Signalkaskade von Tumorzellen beziehungsweise auch in die Signalübertragung von Endothelien und Perizyten der Tumorangiogenese ein. Damit unterbricht man die Phosphorylierungskaskade in der Zelle an den Kinasen, verhindert also die Signal-

transduktion und hemmt damit Zellproliferation sowie Angiogenese.

Fünf zugelassene Substanzen

Die Signaltransduktion im Nierenzellkarzinom lässt sich durch diese Target-Therapeutika auf mehreren Ebenen blockieren. Gleich fünf Substanzen mit unterschiedlichen molekularen Angriffspunkten erhielten in den letzten vier Jahren die Zulassung. Es handelt sich um einen monoklonalen Antikörper gegen das Target VEGF, um Substanzen gegen bestimmte Rezeptor-Tyrosinkinase (EGFR, PDGFR, VEGFR, FLT3, c-Kit) sowie um die Inhibition des Signalweges PI3K-AKT-mTOR oder die RAF-Kinase (Abbildung 2 und Tabelle 1; Kim, J Clin Oncol 2004; Cohen, NEJM 2005; Robb, J Urol 2007; Choueiri, J Urol 2008; Lidgren, Clin Cancer Res 2005; Patel, J Clin Oncol 2008).

Risikostratifizierung beim metastasierten Nierenzellkarzinom

Um die neuen Substanzen zu prüfen, erfolgte in allen Phase-III-Studien eine Risikostratifizierung. Die Prognose der Patienten mit metastasierter Nierentumorerkrankung schätzt man nach den

Motzer-Kriterien des Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC). Robert Motzer definierte 2002 fünf wichtige Risikofaktoren (Tabelle 2):

- Laktatdehydrogenase (LDH) mehr als 1,5-fach gegenüber dem oberen Normgrenzwert erhöht
- Hämoglobinwert erniedrigt (Mann <13 g/dl, Frau <11,5 g/dl)
- Korrigierte Serumkalziumwerte erhöht (>10 mg/dl)
- Reduzierter Allgemeinzustand (Karnofsky-Index <80%)
- Zeit zwischen Erstdiagnose und Behandlung mit Interferon-alpha weniger als ein Jahr bei neu aufgetretenen Metastasen

Allerdings werden die Motzer-Kriterien des Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) aktuell nicht mehr einheitlich verwendet. Die Arbeitsgruppe um Motzer hat 2004 neue Risikofaktoren für metastasierte Nierentumorpazienten definiert, die bereits mit Interferon-alpha und/oder Interleukin-2 vorbehandelt wurden. In der aktuellen Analyse von 2004 definierte die Arbeitsgruppe nun drei statt fünf Risikofaktoren (Tabelle 3):

- Hämoglobinwert erniedrigt (Mann <13 g/dl, Frau <11,5 g/dl)
- Korrigierte Serumkalziumwerte erhöht (>10 mg/dl)
- Reduzierter Allgemeinzustand (Karnofsky-Index kleiner 80 Prozent)

Demgegenüber verwendete die Zulassungsstudie mit Torisel sechs Risikofaktoren. Bei Nachweis von ≥ 3 Risikofaktoren wurden metastasierte Nierentumoren in die Hochrisikogruppe eingestuft. Neben den bekannten Motzer-Kriterien des MSKCC von 2002 wird die Anzahl der Metastasierungsorte zusätzlich als sechstes Kriterium definiert. Damit in Zukunft Studienergebnisse zwischen verschiedenen Patientengruppen valide vergleichbar sind, sollte ein internationaler Konsensus über die unterschiedlichen Risiko-Klassifizierungen angestrebt werden (Motzer, J Clin Oncol 1999; Motzer, J Clin Oncol 2002; Hudes, NEJM 2007; Motzer, J Clin Oncol 2004).

Molekulare Target-Therapie

Die Orientierung weg von der konventionellen Zytokin-basierten Immuntherapie hin zur gezielten molekularen Target-Therapie wird vor allem mit den Substanzen Sunitinib, Sorafenib, Temozolomid, Everolimus und Bevacizumab plus Interferon-alpha realisiert. Die aktuellen internationalen Leitlinien für die Therapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms des NCCN (National Comprehensive Cancer Network) und der EAU (European Association of Urology) geben eine Übersicht zu den risikostatratifizierten Therapiealgorithmen des metastasierten Nierenzellkarzinoms (Abbildung 3).

In den 2009 veröffentlichten Leitlinien der EAU werden die Substanzen Sunitinib, Bevacizumab plus IFN-alpha sowie

Tabelle 1: Angriffspunkte der Target-Therapeutika

Substanzen	Angriffspunkte
Sunitinib	Tyrosinkinase-Rezeptor: VEGFR 1-3 PDGFR und c-Kit, FLT3
Sorafenib	Tyrosinkinase-Rezeptor: VEGFR 2 und 3 PDGFR und c-Kit, FLT3; Signalweg: RAF
Pazopanib	Tyrosinkinase-Rezeptor: VEGFR 1-3 PDGFR und c-Kit
Bevacizumab	Wachstumsfaktor: VEGF
Temozolomid	Signalweg: mTOR
Everolimus	Signalweg: mTOR

Tabelle 2: Medianes Überleben von Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom nach Einteilung in Motzer-Risikogruppen des MSKCC (Motzer, 2002)

Risikogruppe	Risikokriterien	Medianes Überleben
Niedrig	0	20,0 Monate
Intermediär	1-2	10,0 Monate
Hoch	3-5	04,0 Monate

Tabelle 3: Medianes Überleben von Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom und Zytokinvorbehandlung nach Einteilung in Motzer-Risikogruppen des MSKCC (Motzer, 2004)

Risikogruppe	Risikokriterien	Medianes Überleben
Niedrig	0	22,0 Monate
Intermediär	1	11,9 Monate
Hoch	2-3	5,4 Monate

Temozolomid für die Erstlinientherapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms empfohlen. In die aktuelle NCCN-Leitlinie (Version 2.2010) wurde zur Erstbehandlung auch der neue Multi-Tyrosinkinase-Inhibitor Pazopanib mit aufgenommen.

Substanzen in der Erstlinientherapie: Sunitinib (Sutent®)

Sunitinib, ein oral verfügbarer Multi-Tyrosinkinase-Inhibitor, hemmt die Rezeptor-Tyrosinkinasen VEGFR 1-3, PDGFR- α und - β , FLT3 und c-KIT. Patienten erhalten 50 Milligramm Suniti-

nib täglich über vier Wochen, gefolgt von einer Therapiepause von zwei Wochen. Sunitinib wird in den NCCN- und EAU-Leitlinien von 2009 als Erstlinienbehandlung bei Patienten mit einem metastasierten, überwiegend klarzelligen Nierenzellkarzinom empfohlen, die eine gute bis intermediäre Prognose nach den MSKCC-Kriterien aufweisen. In einer Phase-III-Studie mit 750 Patienten mit einem überwiegend klarzelligen Nierenzellkarzinom wurde Sunitinib im Vergleich zur Standardtherapie IFN-alpha getestet. Es zeigte eine signifikant höhere objektive Ansprechrates von 31 Prozent gegenüber 6 Prozent im Interfe-

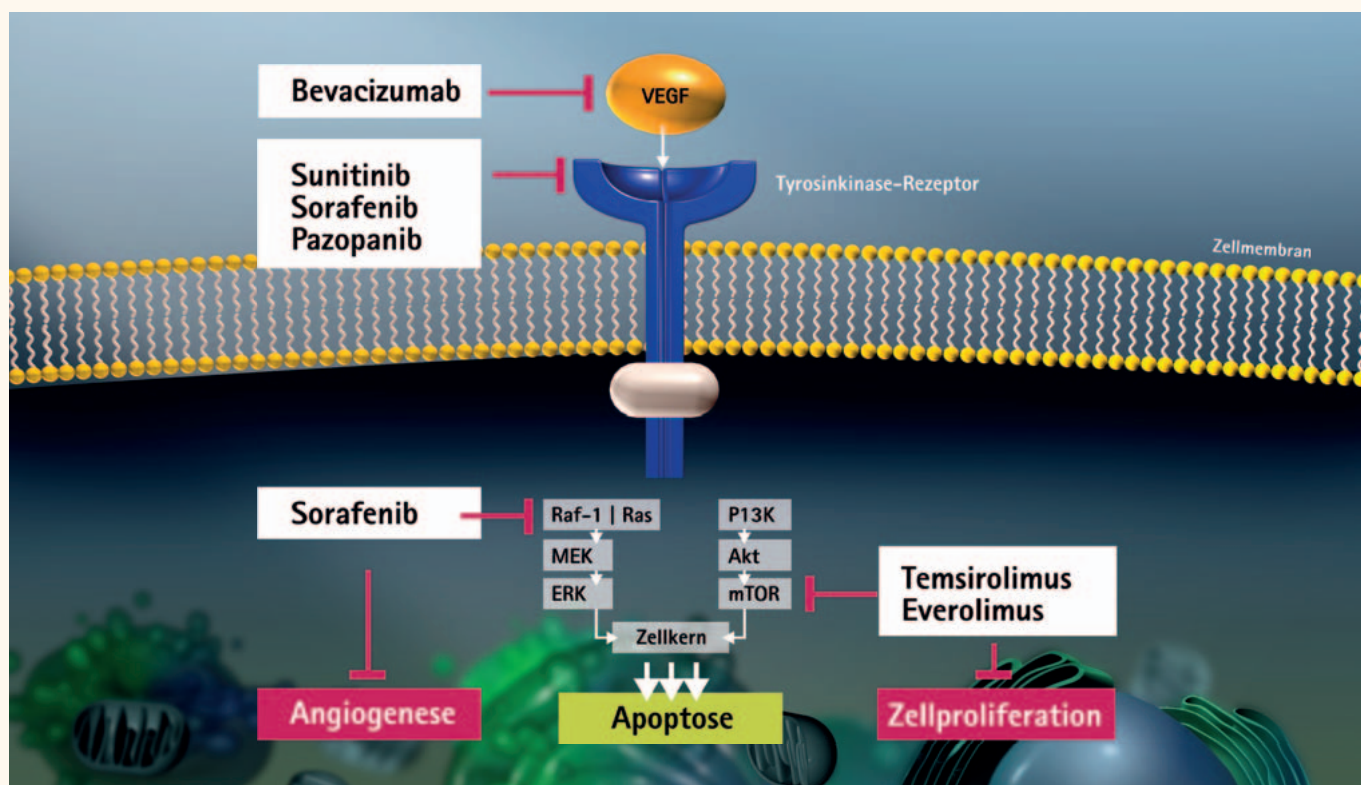


Abbildung 2: Angriffspunkt der Tyrosinkinase-Rezeptor-Inhibitoren Sunitinib, Sorafenib, Pazopanib, des VEGF-Antikörpers Bevacizumab sowie der mTOR-Inhibitoren Temsirolimus und Everolimus. Aktivierung des Tyrosinkinase-Rezeptors mit Signalübertragung auf die 2 Hauptkaskaden RAS/RAF/MEK/ERK und PI3K/AKT/mTOR. AKT Protein Kinase B (PKB); EGF Epidermal Growth Factor; ERK Extracellular Signal-regulated Kinase; MEK Mitogen-activated Protein Kinase/ERK; mTOR mammalian Target of Rapamycin; P Phosphatgruppe; PI3K Phosphoinositide 3-kinase

ronarm ($p < 0,001$). Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) war in der Sunitinib-Gruppe mit elf Monaten gegenüber der Zytokin-Gruppe (fünf Monate) signifikant verlängert ($p < 0,001$). Dieser Effekt trat in allen drei prognostischen Risikogruppen nach MSKCC auf, allerdings war der Sunitinib-bedingte Benefit in der guten und intermediären Prognosegruppe am höchsten. In einer finalen Analyse von 2009 wurden die Gesamtüberlebensdaten publiziert. Das mediane Gesamtüberleben betrug für Sunitinib 26,4 Monate und für IFN-alpha 21,8 Monate. Aufgrund des Crossover-Designs der Studie war die Signifikanz grenzwertig ($p=0,049$).

Sunitinib wurde auch bei vorliegenden ZNS-Metastasen eingesetzt, und zwar ohne Hinweis auf erhöhte zerebrale Blutungskomplikationen. Die Analysen er-

gaben eine Gesamtansprechrate von 11 Prozent und einen stabilen Krankheitsverlauf von drei oder mehr Monaten bei 22 Prozent der Patienten. Die mittlere progressionsfreie Überlebenszeit war jedoch auf weniger als 5,5 Monate begrenzt (Motzer, JAMA 2006; Motzer, J Clin Oncol 2006; Motzer, NEJM 2007; Motzer, J Clin Oncol 2009).

Prognostisch wichtig ist die Klassifizierung der Nierenzellkarzinome nach dem histologischen Subtyp. Denn Patienten mit nicht-klarzelligem Nierenzellkarzinom weisen ein schlechteres Outcome auf als diejenigen mit dem am häufigsten vorkommenden klarzelligen Karzinomtyp. Eine retrospektive Auswertung mehrerer französischer und amerikanischer Zentren zeigte bei Patienten mit papillären und chromophoben Nierenzellkarzinomen unter Sunitinib zwar ein verlängertes progressionsfreies

Überleben, jedoch war die Ansprechrate deutlich niedriger als beim klarzelligen Karzinomtyp (Choureiri, J Clin Oncol 2008).

Substanzen in der Erstlinientherapie: Bevacizumab (Avastin®) plus Interferon-alpha (Roferon-A®)

Bevacizumab ist ein humanisierter rekombinanter monoklonaler Antikörper und bindet als Angiogeneseinhibitor den löslichen Wachstumsfaktor VEGF. Es wird intravenös in einer Dosierung von 10 Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht zweiwöchentlich appliziert. Zusätzlich erhalten die Patienten dreimal pro Woche Interferon-alpha 9 Mio. IE subkutan. In der Erstlinienbehandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms ist Bevacizumab nur in Kombination mit IFN-alpha zugelassen. Zwei rando-

misierte Studien (AVOREN und CALGB90206) untersuchten die Wirksamkeit von Bevacizumab in Kombination mit IFN-alpha einerseits gegen die Monotherapie mit IFN-alpha andererseits. Die Phase-III-Studie AVOREN war zusätzlich verblindet und forderte im Gegensatz zur CALGB Studie einen mindestens 50-prozentigen Anteil eines klarzelligen Karzinomtyps in der individuellen histologischen Auswertung. AVOREN zeigte in der Bevacizumab-Gruppe eine mediane progressionsfreie Zeit von 10,2 Monaten gegenüber der Kontrollgruppe mit 5,4 Monaten ($p < 0,0001$). Allerdings profitierten nach dem MSKCC-Risikoscore nur Patienten mit einem guten bis intermediären Risikoprofil. Demgegenüber war in der CALGB90206 Studie die mediane progressionsfreie Zeit im Bevacizumab/IFN-alpha-Arm kürzer und betrug nur 8,5 Monate versus 5,2 Monate im Kontrollarm ($p < 0,0001$).

Auf dem ASCO 2009 zeigten die aktualisierten Gesamt-Überlebensdaten beider Studien keine signifikanten Unterschiede im Gesamtüberleben zwischen der Bevacizumab/IFN-alpha-Gruppe und der IFN-alpha-Kontrollgruppe (medianes Gesamtüberleben AVOREN-Studie: 23,3 Monate mit Bevacizumab/IFN-alpha versus 21,3 Monate mit IFN-alpha; CALGB-Studie: 18,3 Monate mit Bevacizumab/IFN-alpha versus 17,4

Monate mit IFN-alpha). Eine detaillierte Analyse beider Studien ergab, dass mehr als 60 Prozent aller Studienpatienten in beiden Behandlungsarmen noch eine Folgetherapie mit anderen Target-Therapeutika absolvierten. Damit war der Endpunkt „Gesamtüberleben“ statistisch nicht mehr auswertbar.

Durch eine, bereits im Studiendesign vorgesehene IFN-alpha-Dosisreduktion von 9 Mio. IE auf 6 beziehungsweise 3 Mio. IE dreimal pro Woche ließ sich die Kombinationstherapie verträglicher gestalten. Die Wirksamkeit der Therapie blieb retrospektiv davon unberührt: Patienten mit reduzierter IFN-alpha-Dosis erzielten in Kombination mit Bevacizumab eine mit der Gesamtpopulation der Studie vergleichbare progressionsfreie Überlebenszeit. Diese Daten sollten jedoch noch in prospektiven Studien bestätigt werden (Yang, NEJM 2003; Escudier, Lancet 2007; Rini, J Clin Oncol 2008; Melichar, Ann Oncol 2008).

Substanzen in der Erstlinientherapie: Temeirolimus (Torisel®)

Temeirolimus inhibiert die zytoplasmatisch lokalisierte Serin-Threonin-Kinase mTOR (*mammalian Target Of Rapamycin*) und hemmt letztlich das Tumorzellwachstum und die Angiogenese. Der mTOR-Inhibitor wird intravenös mit einer empfohlenen Dosis von absolut

25 Milligramm wöchentlich verabreicht. Temeirolimus ist zur Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Patienten mit schlechter Prognose zugelassen. In der dreiarmligen Phase-III-Zulassungsstudie mit 626 Patienten in der Hochrisikogruppe wurde Temeirolimus gegen IFN-alpha und gegen die Kombination Temeirolimus plus IFN-alpha in der Erstlinienbehandlung untersucht. Patienten in der Temeirolimus-Gruppe überlebten median 10,9 Monate versus 7,3 Monate in der IFN-alpha Gruppe ($p=0,0008$) und 8,4 Monate in der Kombinationsgruppe (Temeirolimus/IFN-alpha).

Unter der Temeirolimus-Therapie hatten Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom eine höhere Lebensqualität im Vergleich zur Kontrollbehandlung mit IFN-alpha. Eine retrospektive Subgruppenanalyse der Phase-III-Studie mit Temeirolimus ergab, dass bei überwiegend papillärer Histologie 68 Prozent der Patienten eine Tumorreduktion zeigten, während derselbe Effekt nur bei 58 Prozent der Patienten mit klarzelligem Karzinomtyp nachweisbar war (Atkins, J Clin Oncol 2004; Hudes, NEJM 2007; Dutcher, Med Oncol 2009).

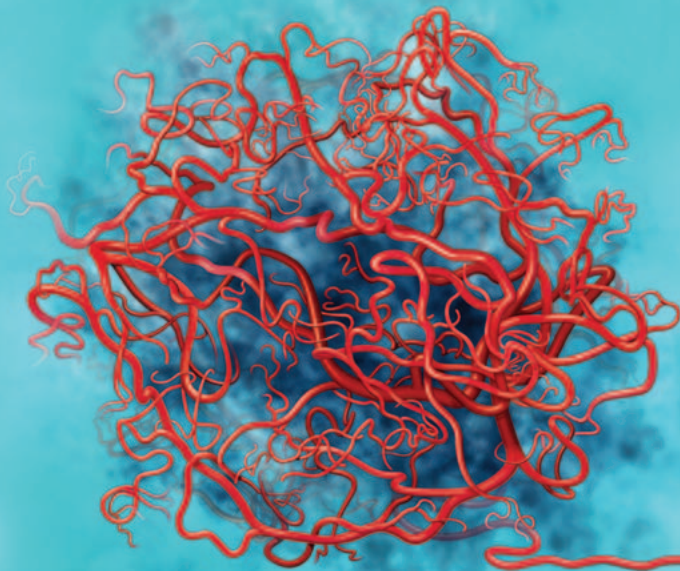
Substanzen in der Erstlinientherapie: Pazopanib

Pazopanib ist ein Multi-Tyrosinkinase-Inhibitor und blockiert VEGFR1-3, PDGFR-alpha und -beta sowie c-KIT. Die kontinuierliche orale Behandlung erfolgt mit 800 Milligramm Pazopanib täglich. In den aktuellen NCCN-Leitlinien wurde Pazopanib in die Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms neu aufgenommen. Für die placebokontrollierte Phase-III-Studie waren 435 Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/ oder metastasiertem Nierenzellkarzinom überwiegend klarzelliger Histologie randomi-

Abbildung 3: Mit den NCCN- und EAU-Leitlinien (2009) kompatibler Therapiealgorithmus. Risikostratifizierung nach MSKCC. ¹Pazopanib-Empfehlung nur in NCCN-Leitlinie Version 2.2010

Prognose nach MSKCC	gut	intermediär	schlecht
Erstlinientherapie	Sunitinib Bevacizumab + IFN Pazopanib ¹		Temeirolimus
Zweitlinientherapie	Everolimus nach anti-VEGF Vorbehandlung Sorafenib nach Zytokinen Klinische Studien nach Temeirolimus		
Drittlinientherapie	Klinische Studien		

Angiogenese kontrollieren



Damit das Leben weitergeht*

Gezielte VEGF-Hemmung

*Verlängerung des Gesamtüberlebens

- beim metastasierten kolorektalen Karzinom¹
in Kombination mit 5-FU/FS/Irinotecan
- beim fortgeschrittenen Lungenkarzinom²
in Kombination mit Carboplatin/Paclitaxel

*Verdopplung des progressionsfreien Überlebens

- beim metastasierten Mammakarzinom³
in Kombination mit Paclitaxel
- bei fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom⁴
in Kombination mit Interferon alfa-2a



Avastin® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Wirkstoff: Bevacizumab, ein rekombinanter humanisierter monoklonaler Antikörper. **Zusammensetzung:** Jede Durchstechflasche Bevacizumab 25 mg/ml enthält 100 mg Bevacizumab in 4 ml bzw. 400 mg in 16 ml. Sonstige Bestandteile: α , α -Trehalose 2 H₂O, Natriumphosphat, Polysorbat 20, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** In Kombination mit Fluoropyrimidin-basierter Chemotherapie zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem Kolon- oder Rektumkarzinom. In Kombination mit Paclitaxel oder Docetaxel zur First-Line-Behandlung von Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom. In Kombination mit einer Platin-haltigen Chemotherapie zur First-Line-Behandlung von Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem, metastasiertem oder rezidivierendem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom, außer bei vorwiegender Plattenepithel-Histologie. In Kombination mit Interferon alfa-2a zur First-Line-Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem und/oder metastasiertem Nierenzellkarzinom. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den arzneilich wirksamen Bestandteil, einen der sonstigen Bestandteile, CHO-Zellprodukte oder andere rekombinante humane oder humanisierte Antikörper, Schwangerschaft. **Nebenwirkungen:** Zu den häufigen Nebenwirkungen, die am schwerwiegendsten waren, zählen Magen-Darm-Perforationen, Blutungen, arterielle Thromboembolien und Lungenembolien. Sehr häufige, schwere Nebenwirkungen: Hypertonie, Wundheilungsstörungen, Taubheitsgefühl oder Kribbeln in den Händen oder Füßen, Leukopenie, Thrombozytopenie, Fatigue, Übelkeit und Erbrechen. Häufige, schwere Nebenwirkungen: Anämie, tumorassoziierte Blutungen, Asthenie, Bauchschmerzen, Muskelschmerzen, trockener Mund zusammen mit Durstgefühl, verringerter oder dunkel gefärbter Urin, Stomatitis, Diarrhöe, Schmerzen, Venenthrombosen, verlängerte Prothrombinzeit, Sepsis, Abszess, Harnwegsinfektion, zerebrale Ischämie oder Schlaganfall, Schlafattacken oder Ohnmacht, Nasenbluten, dekompensierte Herzinsuffizienz, Tachykardie, Ileus, Proteinurie, Dyspnoe, Hypoxie. Seltene, schwere Nebenwirkungen: epileptische Anfälle, Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Änderungen des Sehvermögens oder ösophago-tracheale Fisteln. Sehr häufige, nicht schwerwiegende Nebenwirkungen: Hypertonie, Schmerzen (einschließlich Gelenkschmerzen), Asthenie, Verstopfung, Rektalblutungen, Stomatitis, Anorexie, Proteinurie, Nasenbluten, Fieber, Kopfschmerzen, Augenbeschwerden (einschließlich erhöhter Tränenbildung). Häufige, nicht schwerwiegende Nebenwirkungen: Dyspnoe, Nasenbluten, Rhinitis, trockene Haut, exfoliative Dermatitis, Hautverfärbung, verändertes Geschmackempfinden, Veränderungen der Stimme, Heiserkeit. **Dosierung: Metastasiertes Kolon- oder Rektumkarzinom:** 5 mg/kg oder 10 mg/kg KG einmal alle 2 Wochen oder 7,5 mg/kg oder 15 mg/kg KG einmal alle 3 Wochen als intravenöse Infusion bis zum Progress. **Metastasiertes Mammakarzinom:** 10 mg/kg KG einmal alle 14 Tage oder 15 mg/kg KG einmal alle 3 Wochen als intravenöse Infusion bis zum Progress. **Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom:** 7,5 mg/kg oder 15 mg/kg KG einmal alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 6 Zyklen zusätzlich zu einer Platin-haltigen Chemotherapie und in der Folge als Monotherapie bis zum Progress. **Metastasiertes Nierenzellkarzinom:** 10 mg/kg KG einmal alle 14 Tage als intravenöse Infusion bis zum Progress. Verschreibungspflichtig. **Hinweise der Fachinformation beachten.** Stand: Juli 2009. Weitere Informationen auf Anfrage erhältlich. Roche Pharma AG, 79630 Grenzach-Wyhlen.

¹ Hurwitz et al., NEJM 2004. ² Sandler et al., NEJM 2006. ³ Miller et al., NEJM 2007. ⁴ Escudier et al., Lancet 2007.

siert worden. Etwa die Hälfte der Patienten hatte auf eine vorangegangene Zytokin-Behandlung nicht adäquat angesprochen, die andere Hälfte war medikamentös nicht vorbehandelt. Eingeschlossen wurden Patienten mit günstigem oder mittlerem Risikoprofil nach den MSKCC-Kriterien. Insgesamt erhielten 290 Patienten eine kontinuierliche orale Therapie mit 800 Milligramm Pazopanib täglich. Die 145 Patienten im Placeboarm hatten die Möglichkeit, bei Tumorprogression Pazopanib zu erhalten (Crossover).

Arm waren eher mild mit einer kumulativen Grad-3-Toxizität von 33 Prozent und einer Grad-4-Toxizität von 7 Prozent. In der Studie bestimmte man zudem die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten anhand von drei validierten Lebensqualitätsfragebögen. Die Ergebnisse zur Lebensqualität beider Studienarme unterschieden sich nie klinisch relevant.

Zusammenfassend sind die Effektivitätsdaten von Pazopanib und Sunitinib nahezu vergleichbar. Als Konsequenz läuft

Sorafenib ist ein oraler Multi-Kinase-Inhibitor und hemmt die Strukturen von VEGFR 1 bis 3, FLT3, c-KIT, PDGFR-beta sowie die RAF-Kinasen. Die Standarddosis beträgt zweimal 400 Milligramm täglich per os kontinuierlich bis zum Progress. Die Substanz ist bei Nierenzellkarzinom-Patienten zugelassen, die auf die Zytokinbehandlung nicht angesprochen haben, alternativ auch für eine Erstlinienbehandlung mit IFN-alpha oder IL-2 nicht geeignet sind. In der entsprechenden Phase-III-Studie (TARGET) wurden insgesamt 903 zyto-

Tabelle 4: Sequenzielle Therapie des Nierenzellkarzinoms

Erstlinientherapie	Zweitlinientherapie	Drittlinientherapie	Viertlinientherapie	Progressionsfreies Überleben
Sunitinib (11,0) ¹	Everolimus (3,9) ²			14,9 Monate
Sunitinib (11,0) ¹	Sorafenib (4,2) ³	Everolimus (5,9) ²		21,1 Monate
Sorafenib (8,3) ³	Sunitinib (8,9) ³	Everolimus (3,9) ²		21,1 Monate
Bev + IFN (10,2) ⁴	Sorafenib (5,5) ⁵	Sunitinib (6,5) ⁶	Everolimus (3,9) ²	26,1 Monate
Bev + IFN (10,2) ⁴	Sunitinib (7,0) ¹	Sorafenib (8,3) ³	Everolimus (3,9) ²	27,3 Monate

¹ Motzer, NEJM 2007 ² Escudier, ESMO 2008 ³ Porta, EAU 2009 ⁴ Escudier, Lancet 2007 ⁵ Escudier, NEJM 2007 ⁶ Choueiri, JCO 2008
⁷ Rino, JCO 2008 – modifiziert nach Escudier Cancer 2009

Der primäre Endpunkt der Studie ergab eine mediane progressionsfreie Überlebenszeit von 9,2 Monaten in der Pazopanib-Gruppe versus 4,2 Monate in der Placebo-Gruppe ($p < 0.0000001$). In einer Subgruppenanalyse hatten Nierenzellkarzinom-Patienten ohne vorherige Zytokinbehandlung eine mediane progressionsfreie Überlebenszeit von 11,2 Monaten im Vergleich zur Kontrollgruppe mit 2,8 Monaten ($p < 0.0000001$). Die Zwischenauswertung bezüglich des Gesamtüberlebens ergab zwar einen p-Wert von 0,02, dies entsprach aber nicht den statistisch vorgegebenen Signifikanzkriterien. Ein Hauptgrund für den fehlenden Nutzen der Pazopanib-Patienten in Bezug auf das Gesamtüberleben liegt in der Möglichkeit des Crossovers vom Placebo-Arm in den Pazopanib-Arm. Die Toxizitäten im Verum-

derzeit eine Phase-III-Studie (COMPARZ), die im randomisierten Design die Substanzen Sunitinib und Pazopanib direkt miteinander vergleicht. Die COMPARZ-Studie mit 872 Patienten ist eine Nicht-Unterlegenheitsstudie und soll zeigen, dass Pazopanib genauso wirksam ist wie Sunitinib. Möglicherweise werden sich relevante Unterschiede zwischen beiden Substanzen nur im Nebenwirkungsprofil zeigen (Sternberg, J Clin Oncol (Suppl) 2009).

Substanzen in der Zweitlinientherapie: Sorafenib (Nexavar®)

Zu den klassischen Vertretern der Zweitlinientherapie gehören nach den EAU- und NCCN-Leitlinien von 2009 die Substanzen Sorafenib und Everolimus.

kin-vorbehandelte Patienten für Sorafenib oder Placebo randomisiert. Die mediane progressionsfreie Zeit lag bei 5,5 Monaten in der Sorafenib-Gruppe versus 2,8 Monaten in der Placebo-Gruppe ($p < 0,01$).

Wegen des Vorteils im progressionsfreien Überleben wurde die Studie entblindet. 48 Prozent der Placebopatienten wechselten daraufhin in den Sorafenib-Studienarm. Daraus resultierte ein medianes Gesamtüberleben von 17,8 Monaten für alle Patienten in der Sorafenib-Gruppe im Vergleich zu 14,3 Monaten im Placeboarm.

Zusätzlich wurde Sorafenib als „randomisiertes Phase-II-Design“ in der Erstlinienbehandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms untersucht. Allerdings

enttäuschten die Ergebnisse: Bei der Auswertung von 189 Patienten ergab sich ein medianes progressionsfreies Überleben von 5,7 Monaten im Sorafenib-Arm versus 5,6 Monaten in der Kontrollgruppe (Escudier, NEJM 2007; Escudier, J Clin Oncol 2008).

Substanzen in der Zweitlinientherapie: Everolimus (Afinitor®)

Everolimus, ein oral verfügbares Rapamycin-Derivat, ist analog zu Temsirolimus ein mTOR-Inhibitor. Nierenzellkarzinom-Patienten werden kontinuierlich mit einer täglichen oralen Dosis von 10 Milligramm behandelt. Everolimus erhielt im Herbst 2009 die Zulassung in der Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms. Es ist bei Patienten indiziert, bei denen die Krankheit während oder nach einer gegen VEGF gerichteten Therapie eine Tumordiversion aufweist. In der aktuellen Phase-III-Studie (RECORD-1) wurden Nierenzellkarzinom-Patienten eingeschlossen, die unter der Behandlung mit Sunitinib und/oder Sorafenib einen Tumordiversion zeigten. Patienten im Everolimus-Arm überlebten mit median 4,9 Monaten progressionsfrei signifikant länger als Patienten der Placebogruppe (1,9 Monate, $p < 0,0001$). Unter der Everolimus-Therapie erreichte die Mehrzahl der Patienten einen stabilen Krankheitsverlauf. Allerdings ist der Unterschied im medianen Gesamtüberleben mit 14,8 Monaten im Everolimus-Arm gegenüber 14,4 Monaten in der Placebogruppe nicht signifikant. Die fehlende statistische Signifikanz beruht in erster Linie darauf, dass 81 Prozent der mit Placebo behandelten Patienten nach Tumordiversion eine Open-Label-Therapie mit Everolimus absolvierten (Motzer, Lancet 2008).

Nebenwirkungsprofile

Im Vergleich zu den klassischen Toxizitäten in der Chemotherapie haben alle Substanzklassen für die zielgerichtete molekulare Therapie (TKI, mTOR-Inhibitor und VEGF-Antikörper) ein charakteristisches, zum Teil aber auch ungewöhnliches Nebenwirkungsprofil. Zu den typischen hämatologischen Toxizitäten der **Tyrosinkinase-Inhibitoren** (TKI) gehören Anämie, Thrombopenie und Neutropenie. Unter der TKI-Therapie sollten endokrinologische Kontrolluntersuchungen mit TSH-Monitoring erfolgen, um eine Hypothyreose frühzeitig zu erkennen. Zur Routine gehört ebenfalls die Beobachtung kardialer Ereignisse. Besonderes Augenmerk gilt hier einer neu aufgetretenen Hypertonie sowie dem Anstieg von Serum-Herzenzymen und Veränderungen im EKG. Unter der Sunitinib-Behandlung kann sich zusätzlich die linksventrikuläre Ejektionsfraktion vermindern, so dass bei kardialen Risikopatienten eine regelmäßige Ultraschall-Kardiographie (UKG) empfehlenswert ist. Das Auftreten eines Hand-Fuß-Syndroms kann eine gravierende klinische Komplikation darstellen. Bei unzureichendem Nebenwirkungsmanagement droht ein frühzeitiger Therapieabbruch. Gastrointestinale Nebenwirkungen inklusive Nausea und Diarrhö sind bei der Behandlung mit Tyrosinkinase-Inhibitoren weit verbreitet. Das Fatigue-Syndrom findet sich in 37 bis 51 Prozent der behandelten Patienten. Das Fatigue-Syndrom sollte in Bezug auf die Lebensqualität nicht unterschätzt werden (Bhojani, Eur Urol 2007; Escudier, NEJM 2007; Motzer, J Clin Oncol 2006).

Bei der Therapie mit **mTOR-Inhibitoren** treten überwiegend metabolische Nebenwirkungen auf. Dazu gehören Hyperglykämie, Hypercholesterinämie und die Hypophosphatämie. Weitere nicht-hämatologische Nebenwirkungen

sind die nicht infektiöse Pneumonitis und das Fatigue-Syndrom. Auf dem Gebiet der Transplantationsmedizin wirken mTOR-Inhibitoren in höherer Dosierung immunsuppressiv. Es ist ratsam auch in der Target-Therapie auf opportunistische Infektionen zu achten (Hudes, NEJM 2007, Motzer, Lancet 2008).

Während die **Interferon-alpha Therapie in der Kombination mit Bevacizumab** für grippeähnliche Symptome mit Fieber verantwortlich ist, dominieren in der Bevacizumab-Behandlung das Fatigue-Syndrom, die Proteinurie, Blutungsneigungen, Hypertonie und thromboembolische Komplikationen. Zusätzlich wurden beim Kolonkarzinom Darmperforationen beobachtet. Daher sollten Patienten mit begleitenden chronischen Darmerkrankungen, wie zum Beispiel einer Sigmadivertikulose, nur zurückhaltend mit Bevacizumab behandelt werden (Escudier, Lancet 2007).

Ausblick: Sequenzielle Gabe

Neben der auf den einzelnen Patienten fokussierten Substanzwahl ist deren sequenzielle Gabe ein wesentliches Element des Therapiemanagements (Tabelle 4; Ghoreschi, Nat Immunol 2009; Sosman, J Clin Oncol 2008; Escudier, Cancer 2009). Die optimale Sequenz der TKIs und anderer Substanzklassen wurde bisher allerdings noch nicht gefunden.

In der AVOREN-Studie ließ sich in einer Subgruppenanalyse zeigen, dass mit der Sequenz Bevacizumab plus IFN-alpha gefolgt von einem TKI beim metastasierten Nierenzellkarzinom erstmals ein medianes Gesamtüberleben von mehr als drei Jahren erreicht wurde. Im Gegensatz dazu gibt es für die umgekehrte Sequenz mit einer initialen TKI-Therapie und der weiterführenden Behandlung mit Bevacizumab plus IFN-

alpha nur sehr inkongruente Daten. Diese Reihenfolge ist deshalb bislang nicht mit einer Evidenz zu hinterlegen.

Expanded-Access-Programme zu den beiden Tyrosinkinase-Inhibitoren Sunitinib und Sorafenib belegen, dass sehr wahrscheinlich keine Kreuzresistenzen auftreten. Somit ist in der Sequenz mit dem jeweils anderen Wirkstoff ein weiteres Ansprechen oder zumindest ein substanzieller klinischer Benefit möglich. Aufgrund der unklaren Datenlage soll die SWITCH Studie Aufschluss über die optimale Abfolge der TKIs Sunitinib und Sorafenib geben. Ein weiterer Studienansatz untersucht die Fragestellung, ob nach der initialen Behandlung mit Sunitinib die konsekutive Zweitlinientherapie mit dem TKI Sorafenib oder dem mTOR-Inhibitor Temsirolimus erfolgen sollte (WYETH 3066K1-404-WW).

Ausblick: Neue Kombinationen

Kombinationsversuche der TKIs wie Sunitinib oder Sorafenib mit einem mTor-Inhibitor zeigten in der Regel hohe kumulative Toxizitäten. Die maximal tolerable Dosis (MTD) lag bei der Kombination deutlich unter den Ziel-dosen der Einzelsubstanzen. Demgegenüber wies die Kombination von Sorafenib und Bevacizumab ein günstigeres Nebenwirkungsprofil und zugleich hohe Gesamtansprechraten nach den RECIST-Kriterien auf. In einer Phase-II-Studie ließ sich für die Kombination mit Temsirolimus und Bevacizumab nach einer initialen TKI-Vorbehandlung eine partielle Ansprechraten bei 16 Prozent und eine Stabilisierung des Krankheitsverlaufs bei 72 Prozent der Patienten erreichen.

Aktuell läuft eine weltweite Phase-III-Studie mit der Kombination Temsirolimus und Bevacizumab versus Bevacizumab plus Interferon-alpha zur Erstlinientherapie des metastasierten klarzelligen Nierenzellkarzinoms (WYETH Temsirolimus 3066K1-3311-WW). In Zukunft sollten jedoch neue Forschungsprogramme aufgelegt und gefördert werden, um die biologische Rationale der Substanzkombinationen und Sequenztherapien zu ermitteln.



Margitta Retz und Jürgen E. Gschwend sind die Autoren dieses Beitrags.

Das Literaturverzeichnis erhalten Sie auf Anfrage. Bitte schreiben Sie an tzm-news@Lukon.de.

Projektgruppen

Endokrine Tumoren

Herr Prof. Dr. B. Goeke
burkhard.goeke@med.uni-muenchen.de

Gastrointestinale Tumoren

Frau Prof. Dr. Ch. Bruns
christiane.bruns@med.uni-muenchen.de

Hirntumoren

Herr Prof. Dr. J.-C. Tonn
joerg.christian.tonn@med.uni-muenchen.de

Knochentumoren / Weichteilsarkome

Herr Prof. Dr. R. Issels
rolf.issels@med.uni-muenchen.de

Kopf-Hals-Malignome

Herr Dr. Dr. G. Mast
gerson.mast@med.uni-muenchen.de

Leukämien und MDS

PD Dr. J. Braess
jan.braess@med.uni-muenchen.de

Maligne Lymphome

Herr Prof. Dr. M. Dreyling
martin.dreyling@med.uni-muenchen.de

Maligne Melanome

Herr Prof. Dr. M. Volkenandt
matthias.volkenandt@med.uni-muenchen.de

Maligne Ovarialtumoren

Frau Prof. Dr. B. Schmalfeldt
barbara.schmalfeldt@lrz.tum.de

Mammakarzinome

Herr Dr. I. Bauerfeind
frauenklinik@klinikum-landshut.de

Multiples Myelom

Herr PD Dr. Ch. Straka
cstraka@schoen-kliniken.de

Psycho-Onkologie

Frau Dr. P. Heußner
pia.heussner@med.uni-muenchen.de

Supportive Maßnahmen in der Hämatologie und Onkologie

Herr Prof. Dr. H. Ostermann
helmut.ostermann@med.uni-muenchen.de

Tumoren der Lunge und des Mediastinums

Herr Prof. Dr. R. M. Huber
pneumologie@med.uni-muenchen.de

Urogenitale Tumoren

Herr Dr. M. Seitz
michael.seitz@med.uni-muenchen.de

Uterusmalignome

Herr PD Dr. Ch. Dannecker
christian.dannecker@med.uni-muenchen.de



TZM intern

Wolfgang-Wilmanns-Stiftung Die Preisträger des Jahres 2010

Einen idealen Rahmen boten die diesjährigen TZM-Essentials für die Ehrung der Preisträger der Wolfgang-Wilmanns-Stiftung. Die seit 1998 bestehende Stiftung wurde von Prof. Dr. med. Dr. h.c. Wolfgang Wilmanns, dem langjährigen Direktor der Medizinischen Klinik III gegründet. Sie fördert die Leukämie- und Tumorforschung junger Wissenschaftler an den Münchner Universitäten. In diesem Jahr hatte die Jury drei erste und drei zweite Preise zu vergeben. Prof. Dr. med. Hansjörg Sauer hatte als Sprecher des Wissenschaftlichen Beirats der Stiftung sichtlich Freude daran, die Preise an die jungen Forscher zu überreichen.

13

Erste Preisträger



Dr. Eva Hoster erhielt den ersten Preis für die Entwicklung des MIPI. Frau Dr. Hoster arbeitet derzeit an der Medizinischen Klinik III der Universitätsklinik München, Campus Großhadern.

Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index (MIPI)

Das Mantelzell-Lymphom nimmt mit einer medianen Überlebenszeit von weniger als fünf Jahren unter allen Lymphomen einen besonders schweren Verlauf. Bisher existierte kein prognostischer Index, mit dessen Hilfe man bereits bei Diagnose Patientengruppen mit zu erwartenden unterschiedlich schwe-

ren Krankheitsverläufen hätte unterscheiden können. Der neu und speziell für Patienten mit fortgeschrittenem Mantelzell-Lymphom entwickelte Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index (MIPI) teilt Patienten bei Diagnose in drei Risikogruppen ein. Er wird bestimmt aus vier im klinischen Alltag leicht verfügbaren Größen: Alter, Allgemeinzustand, Leukozytenzahl und Konzentration der Laktatdehydrogenase (LDH)

Der MIPI wurde auf Grundlage eines Kollektivs mit 455 Patienten entwickelt, die in klinischen Studien der Deutschen Studiengruppe für niedrig maligne Lymphome (GLSG) und des Europäischen MCL Netzwerks eine standardisierte Behandlung absolvierten. Auch extern ist der MIPI mittlerweile validiert, und zwar an einem Kollektiv von 688 Patienten. Der neue prognostische Index ermöglicht den Vergleich klinischer Studienergebnisse durch Einschätzung der Risikoprofile sowie die Etablierung von neuen molekularen Prognosefaktoren. Auf diese Weise trägt der MIPI zu einer risikoadaptierten, individuali-

sierten Therapie dieser schweren Erkrankung bei.

www.european-mcl.net/de/clinical_mipi.php



Dr. Klaus Metzler hat sich ebenfalls mit einem prognostischen Thema bei AML-Patienten befasst. Er ist auch erster Preisträger und arbeitet zurzeit am Ohio State University Comprehensive Cancer Center in Columbus, Ohio (USA).

An 86-probe-set gene-expression signature predicts survival in cytogenetically normal acute myeloid leukemia

Die prämierte Arbeit befasst sich mit der Prognose von Patienten mit akuter myeloischer Leukämie und mikroskopisch

unauffälligem Chromosomensatz – einer genetisch und prognostisch sehr heterogenen Gruppe von Erkrankungen. Im klinischen Alltag wäre es hilfreich, vorhersagen zu können, welche dieser Patienten durch eine Chemotherapie wahrscheinlich geheilt werden und welche von einer intensiveren Therapie profitieren. Hierzu wurde in leukämischen Blasten von Patienten mit akuter myeloischer Leukämie (AML) das Expressionsniveau von mehr als 20.000 Genen simultan mittels Microarray-Technologie untersucht. Die so gewonnenen Genexpressions-Signaturen stellen ein globales Abbild der in den Zellen aktiven Gene und Signalwege dar.

Ziel war es, eine Genexpressions-Signatur zu erstellen, die auch ohne genaue Kenntnis der krankheitsauslösenden Mutationen ermöglicht, aggressive von weniger aggressiven AML-Varianten zu differenzieren. Dabei gelang es, ein auf dem Expressionsniveau von 66 Genen basierendes „Risiko-Profil“ zu definieren. In zwei unabhängigen Patientenkohorten erlaubte es der Vergleich mit diesem Gen-Profil dann, Subgruppen mit gutem bzw. schlechtem Therapieansprechen und Überleben zu identifizieren. Zudem war die prognostische Aussagekraft der Gen-Signatur unabhängig vom Einfluss bereits bekannter Genmutationen. Es handelt es sich um die erste Arbeit, bei der gezeigt wurde, dass die Analyse von Genexpressionsprofilen bei Patienten mit AML wertvolle prognostische Informationen liefern kann.



Dr. Cosmas D. Wimmer, der dritte Preisträger, berichtete von der Schattenseite der Nierentransplantation, der gehäuften de novo Entwicklung von Tumoren. Dr. Wimmer arbeitet derzeit in der Chirurgischen Klinik im Universitätsklinikum München, Campus Großhadern.

The janus face of immunosuppression – de novo malignancy after renal transplantation: the experience of the Transplantation Center Munich

Patienten nach Nierentransplantation (NTx) haben im Langzeitverlauf ein deutlich höheres Risiko, an einem malignen Tumor zu erkranken. In einer retrospektiven Studie untersuchte er die Tumorentwicklung bei 2419 Patienten nach NTx im Zeitraum 1978 bis 2005.

Die kumulative Inzidenz eines Karzinoms betrug nach 25 Jahren 49,3 Prozent im Vergleich zu 21 Prozent in der Normalbevölkerung (Alters-/Geschlecht-korrigiert). Bei einem insgesamt 4,3fach erhöhten Tumorrisiko traten am häufigsten nicht-melanotische Hauttumoren (20,5%), Nieren- (12%) und HNO-Tumore (8,2%) auf. Gängige Karzinome wie Kolon-, Prostata- Brust- oder Lungenkrebs waren geringfügig gehäuft, Hauttumore und Karposi-Sarkome hingegen wurden bis zu 50-mal häufiger diagnostiziert. Als unabhängige Risikofaktoren wurden das männliche Geschlecht, das höhere Empfängeralter, präformierte Antikörper vor NTx und die Dauer der Immunsuppression identifiziert. Il-2-Rezeptor Antagonisten und mTOR-Inhibitoren scheinen unter den

immunsuppressiven Therapien das Tumorrisiko zu verringern. Die Entwicklung von de novo Tumoren hat einen signifikanten Einfluss auf das Langzeitüberleben und die Lebensqualität von NTx-Patienten. Tumorprotektive, Immunsuppressiva, etwa mTOR-Inhibitoren, könnten Tumore nach NTx vermindern und den Langzeitverlauf der Patienten günstig beeinflussen.

Zweite Preisträger



Dr. Valentin Becker war beteiligt an einem Verfahren zur Messung der Mikrogefäßdichte beim Barrett-Syndrom und erhielt dafür den zweiten Preis. Dr. Becker arbeitet derzeit in der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik (Gastroenterologie) des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München.

Die Konfokale Fluoreszenz-Lasermikroskopie zur Quantifizierung der Mikrogefäßdichte des Barrett Ösophagus

Die Angiogenese stellt einen wichtigen Schritt in der Karzinogenese des Barrettkarzinoms (BC) dar. Die konfokale Lasermikroskopie (CLE) ermöglicht erstmals in vivo die mikroskopische Darstellung der Schleimhaut sowie die Visualisierung der Mikrogefäßdichte (MVD). Ziel der Arbeit war die Darstellung der MVD in Barrett Ösophagus (BE) und BC. Insgesamt wurden bei 20 Patienten 750 CLE Bilder von 150 Biopsiestellen analysiert. Die CLE-Bilder entsprachen fünf repräsentativen Bildern

pro Biopsiestelle. Alle Bilder wurden in zufälliger Reihenfolge verblindet mit einer speziellen Software ausgewertet. Diese detektiert fluorescingefüllte tubuläre Strukturen und erkennt diese als Gefäße. Histologisch konnte bei 46 Prozent der Biopsien ein BE diagnostiziert werden, bei 7 Prozent ein BC, bei 43 Prozent Kardiaschleimhaut und bei 4 Prozent Plattenepithel. Mit der CLE konnten keine signifikanten Unterschiede beim mittleren Durchmesser der Gefäße bei allen vier Gruppen nachgewiesen werden. Es zeigte sich jedoch ein signifikanter Unterschied der MVD zwischen BE und BC (neoplastischer BE: 23.6%; BE: 14.2%; Kardiaschleimhaut: 15.8%; Plattenepithel: 20.6%; neoplastischer BE vs. BE; $p < 0.001$; T-test). Die CLE ermöglicht in vivo die Darstellung der MVD bei BE und BC. Diese Daten könnten in Zukunft die Diagnose des BC erleichtern, einen neuen Biomarker des BC darstellen und möglicherweise helfen eine anti-angiogenetische Therapie zu überwachen.



Dr. Julia Dorn untersuchte die prognostische Rolle der Gewebekallikreine (KLK) beim Ovarialkarzinom. Für diese Arbeit wurde sie mit dem zweiten Preis ausgezeichnet. Frau Dr. Dorn arbeitet derzeit an der Frauenklinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München.

Primary Tumor Levels of Human Tissue Kallikreins Affect Surgical Success and Survival in Ovarian Cancer Patients

Um die prognostische Rolle der Gewebekallikreine (KLK), einer Proteasenfa-

milie beim Ovarialkarzinom, besser zu beleuchten, wurde in einer retrospektiven Analyse der Antigengehalt von sieben Gewebekallikreinen (KLK5 bis 8 sowie 10, 11, 13) im Primärtumor von 142 Ovarialkarzinom-Patientinnen bestimmt. Alle eingeschlossenen Patientinnen erhielten leitliniengerecht nach primärer Radikaloperation eine platinhaltige Chemotherapie. Auf Grundlage der erhobenen Daten entwickelte sie einen statistischen Score (OVSCORE), um die Wahrscheinlichkeit für das prognostisch wichtige Erreichen von Tumorfreiheit nach OP (in diesem Kollektiv bei 72 Patientinnen) bereits präoperativ abschätzen zu können. In das Rechenmodell flossen etablierte klinische Faktoren wie Aszitesmenge und Grading ein, aber auch der Gehalt der Proteasen KLK6 und KLK13 im Primärtumor.

Anhand des OVSCORE, der in diesem Kollektiv eine gute Vorhersagekraft erreichte, könnte in Zukunft der Erfolg der Operation vorhergesagt werden. Damit würde jenen Patientinnen, die nicht von der Primäroperation profitieren, dieser mit Morbidität und Mortalität behaftete Eingriff erspart werden. Zusammenfassend bestätigt die vorliegende Untersuchung die Bedeutung der Gewebekallikreine als wichtige prognostische Faktoren für das Ovarialkarzinom.



Dr. Sven Otto ist Zahnmediziner und arbeitet derzeit an der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Universitätsklinik München. Er beschäftigt sich mit der Bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose der Kiefer und wurde

dafür ebenfalls mit dem zweiten Preis ausgezeichnet.

Beeinträchtigungen des Nervus alveolaris inferior bei Bisphosphonat-assoziiierter Osteonekrose der Kiefer

Bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrosen (BRONJ) haben sich zu einem ernsthaften klinischen Problem bei langzeitiger intravenöser Applikation von stickstoffhaltigen Bisphosphonaten im Rahmen der Therapie maligner Grunderkrankungen, insbesondere bei Patienten mit Mammakarzinom, Prostatakarzinom und multiplem Myelom, entwickelt.

Das Leitsymptom der Erkrankung ist der intraoral exponierte Knochen. Darüber hinaus können Schmerzen, intra- und extraorale Fisteln, Abszedierungen oder pathologische Frakturen auftreten. Bei BRONJ im Unterkiefer kann es zudem zu einer Beeinträchtigung des N. alveolaris inferior kommen, die sich klinisch als Hypästhesie oder Anästhesie im Bereich der Unterlippe manifestiert. Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass eine Beeinträchtigung des N. alveolaris inferior ein wichtiges und gegebenenfalls bereits im Frühstadium auftretendes Symptom der BRONJ im Unterkiefer darstellen kann und damit eine frühe und weniger invasive Intervention ermöglicht. Wesentliche Differenzialdiagnosen wie das Vorliegen von Metastasen im Bereich des Kiefers sollten histologisch ausgeschlossen werden. Die kombinierte (prä- und postoperativ zu verabreichende) antibiotische sowie chirurgische Therapie resultierte in deutlichen Verbesserungen der klinischen Situation und der Sensibilität im Versorgungsgebiet des N. alveolaris inferior.



Roman Herzog eröffnet Krebszentrum am Klinikum rechts der Isar

Bundespräsident a.D. übernimmt Schirmherrschaft für das Comprehensive Cancer Center

Am 22. Januar wurde im Beisein von Bundespräsident a.D. Prof. Dr. Roman Herzog das Roman-Herzog-Krebszentrum (RHCCC) am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München eröffnet. Das interdisziplinäre Zentrum soll als Comprehensive Cancer Center (CCC) die Krebsforschung und Patientenversorgung bündeln und optimieren.

Das Roman-Herzog-Krebszentrum baut auf gewachsenen Strukturen am Klinikum rechts der Isar auf. Das bereits bestehende Tumortherapiezentrum wird als zentrale Anlaufstelle des neuen RHCCC für Patienten dienen. Weiterhin sind die interdisziplinären Tumorboards bereits etabliert, in denen individuell über die Behandlung jedes Patienten entschieden wird. Diese werden nun zu einer eigenen übergreifenden klinischen Einheit zusammengeführt, so dass Behandlungsstandards etabliert werden können.

Aufbauen auf gewachsenen Strukturen

Darüber hinaus ist ein zentraler wissenschaftlicher Schwerpunkt der medizinischen Fakultät der Technischen Universität die grundlagenorientierte und klinische Krebsforschung. Am Roman-Herzog-Krebs-Zentrum soll diese koordiniert

und ausgeweitet werden, um die neuesten Forschungsergebnisse schnell Patienten zugutekommen zu lassen.

„Für uns als Universitätsklinikum bedeutet die Eröffnung des Roman-Herzog-Krebszentrums als Comprehensive Cancer Center, dass wir unsere Spitzenposition in der onkologischen Forschung und Therapie weiter ausbauen können. Unsere Patienten profitieren von der engen Kooperation verschiedener Spezialgebiete und der Übertragung wissenschaftlicher Ergebnisse auf die Behandlung“, sagte Prof. Dr. Reiner Gradinger, Ärztlicher Direktor des Klinikums rechts der Isar anlässlich der Eröffnung.

Kooperation mit dem Tumorzentrum München

Der geschäftsführende Vorstand des Tumorzentrums München und der neue Direktor des RHCCC, Professor Matthias Ebert, streben eine zielführende Zusammenarbeit an. Vorgeschlagen ist die Erarbeitung beziehungsweise Weiterentwicklung gemeinsamer Standard Operating Procedures (SOP) für jede einzelne Tumorentität. Die Initiatoren des RHCCC wünschen sich darüber hinaus eine enge Kooperation mit dem Tumorregister des Tumorzentrums München. ■



Vlnr: Prof. Matthias Ebert, Direktor des neuen RHCCC, Bundespräsident a.D. Prof. Roman Herzog, Prof. Markus Schwaiger, Dekan der medizinischen Fakultät der Technischen Universität München, Prof. Reiner Gradinger, ärztlicher Direktor des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München

Klinische Studie mit Patienten nach R0-Resektion kolorektaler Lebermetastasen

Die Micromet AG, die 1993 als 'Spin-off' der Abteilung für Immunologie der LMU München (Prof. Gert Riethmüller) gegründet wurde, untersucht derzeit in einer klinischen Studie die Wirksamkeit und Anwendungssicherheit des humanen monoklonalen anti-EpCAM Antikörpers Adecatumumab (MT201) bei Patienten nach R0-Resektion kolorektaler Lebermetastasen. MT201 wird dabei als Monotherapie oder sequenziell zu FOLFOX im Vergleich zu FOLFOX alleine gegeben (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00866944).

Trotz der mittlerweile immer häufiger angewandten „adjuvanten“ Chemotherapie nach R0-Resektion kolorektaler Lebermetastasen, rezidivieren immer noch zwei Drittel der Patienten innerhalb von fünf Jahren. Ein Grund hierfür könnten residuale Tumorstammzellen sein, die eine niedrige Proliferationsrate haben und daher der Wirkung der Chemotherapie entkommen. Weitere, womöglich nicht-chemotherapeutische Behandlungsansätze, müssen also unbedingt untersucht werden.

Antikörper gegen das am häufigsten exprimierte Zielantigen

EpCAM ist das am häufigsten exprimierte Zielantigen an der Oberfläche von Tumorzellen des kolorektalen Karzinoms. Lebermetastasen des kolorektalen Karzinoms sind zu

nahezu 100 Prozent EpCAM-positiv. Bemerkenswerterweise ist EpCAM auch auf humanen kolorektalen Tumorstammzellen exprimiert. Ein Antikörper wie Adecatumumab könnte also insbesondere in der Bekämpfung einer solchen minimalen Resterkrankung erfolgreich sein, und das bei vergleichsweise benignem Nebenwirkungsprofil.

In die Studie sollen Patienten über 18 Jahre mit histopathologisch bestätigter, vollständiger Resektion der Lebermetastasen (R0) eines kolorektalen Karzinoms (zusätzlich bei Behandlungsbeginn über CT bestätigt) eingeschlossen werden. Eine neoadjuvante Chemotherapie zur Behandlung der Lebermetastasen vor deren operativer Entfernung darf jedoch nicht vorliegen.

Zwei Münchner Gruppen beteiligt

An dieser deutsch-französischen Studie sind auch zwei Münchner Studienzentren beteiligt: Das Zentrum am Klinikum der Universität München, Campus Großhadern, wird federführend betreut von Herrn PD Dr. W. Thasler und Herrn Prof. Dr. V. Heinemann; das zweite Zentrum leiten Herr Prof. Dr. M. Karthaus und Frau Prof. Dr. N. Nüssler vom Städtischen Klinikum München-Neuperlach. ■

Kontakt:

Studienzentrum Großhadern, Tel. 089-7095 2790
wolfgang.thasler@med.uni-muenchen.de

Studienzentrum Neuperlach, Tel: 089-6794 2651
meinolf.karthaus@klinikum-muenchen.de

TZM

Alle Manuale

■ Endokrine Tumoren

2. Auflage 2008, 224 Seiten, 19,90 €
 ISBN 978-3-88603-940-1

■ Gastrointestinale Tumoren

8. Auflage 2010, ca. 300 Seiten,
 18,90 €, ISBN 978-3-88603-972-2
 Erscheinungstermin April 2010

■ Hirntumoren und spinale Tumoren

3. Auflage 2007, 228 Seiten, 19,90 €
 ISBN 978-3-88603-923-4

■ Knochentumoren und Weichteilsarkome

4. Auflage 2004, 144 Seiten, 25,10 €
 ISBN 978-3-88603-855-8

■ Kopf- und Hals-Malignome

4. Auflage 2009, 344 Seiten, 18,90 €
 ISBN 978-3-88603-938-8

■ Leukämien und MDS

3. Auflage 2009, 250 Seiten, 18,90 €
 ISBN 978-3-88603-961-6

■ Maligne Lymphome

8. Auflage 2008, 252 Seiten, 19,90 €
 ISBN 978-3-88603-927-2

■ Maligne Melanome

5. Auflage 2000, 160 Seiten, 25,10 €
 ISBN 978-3-88603-697-4
 vergriffen

■ Maligne Ovarialtumoren

8. Auflage 2007, 124 Seiten, 19,90 €
 ISBN 978-3-88603-905-0

■ Malignome des Corpus uteri

3. Auflage 2007, 88 Seiten, 19,90 €
 ISBN 978-3-88603-906-7

■ Mammakarzinome

12. Auflage 2009, 356 Seiten,
 18,90 €, ISBN 978-3-88603-962-3

■ Multiples Myelom

3. Auflage 2009, 304 Seiten, 18,90 €
 ISBN 978-3-88603-963-0

■ Psychoonkologie

3. Auflage 2009, 296 Seiten, 18,90 €
 ISBN 978-3-88603-964-7

■ Supportive Maßnahmen in der Hämatologie und Onkologie

1. Auflage 2001, 360 Seiten, 38,50 €
 ISBN 978-3-88603-732-2
 vergriffen

■ Tumoren der Lunge und des Mediastinums

8. Auflage 2009, 284 Seiten, 18,90 €
 ISBN 978-3-88603-950-0

■ Urogenitale Tumoren

4. Auflage 2008, 372 Seiten, 18,90 €
 ISBN 978-3-88603-941-8

■ Vulvakarzinom

1. Auflage 2001, 60 Seiten, 20,15 €
 ISBN 978-3-88603-769-8

■ Zervixkarzinom

2. Auflage 2004, 96 Seiten, 25,10 €
 ISBN 978-3-88603-839-8

Bestellen Sie bei Ihrer Buchhandlung oder direkt beim Verlag. Die Manuale sind auch als PDF abrufbar unter <http://tumorzentrum-muenchen.de> > Ärztebereich > Manuale



W. Zuckschwerdt Verlag GmbH, Industriestraße 1, 82110 Germering
 Mail: post@zuckschwerdtverlag.de, Web: www.zuckschwerdtverlag.de

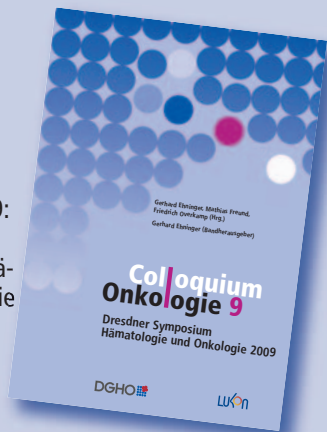
Colloquium Onkologie

Buchreihe der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie

In kaum einem anderen Fachgebiet sind Fortschritt und Vorläufigkeit medizinischen Wissens so ausgeprägt wie in der Onkologie. Was gestern noch state of the art war, ist heute überholt, die in ein viel versprechendes Therapiekonzept gesetzten Hoffnungen können morgen schon enttäuscht sein. Onkologisches Wissen sollte daher – wie in einem Colloquium – ständig überprüft und aktualisiert werden. Genau dieser Aufgabe stellt sich die Buchreihe Colloquium Onkologie, die im LUKON-Verlag in München erscheint. Reihenherausgeber sind die DGHO-Vorstandsmitglieder Gerhard Ehninger, Mathias Freund und Friedrich Overkamp.

Soeben erschienen

Colloquium Onkologie 9:
Dokumentation des
Dresdner Symposium Hä-
matologie und Onkologie
2009



Unter anderem mit Beiträgen von T. Haferlach, C. Scheid, J. Schetelig, S. Gütz, E. Gökkurt und T. Trarbach

Erhältlich im Buchhandel oder direkt beim
LUKON-Verlag München
Telefon: 089-820 737-0
E-Mail: Info@Lukon.de
www.Lukon.de

LUKON

Gelungener Jahreskongress des Tumorzentrums TZM-Essentials 2010

Mehr als 200 Teilnehmer fanden am Samstag, den 30. Januar den Weg in den neuen Hörsaal des Klinikums rechts der Isar, um sich beim zweiten Jahreskongress des Tumorzentrums München die wichtigsten Neuigkeiten aus Hämatologie und Onkologie der vorangegangenen zwölf Monate präsentieren zu lassen.

Die im vergangenen Jahr noch zweitägig durchgeführte Veranstaltung hatten die Organisatoren auf eine 8-stündige Fortbildung zusammengefasst. Außerdem war der Zutritt beim diesjährigen Kongress für angemeldete Teilnehmer kostenfrei. „Die organisatorischen Veränderungen haben sich als richtig erwiesen, die Zahl der Teilnehmer spricht für sich“, so lautet auch das Fazit von Professor Volkmar Nüssler, dem Koordinator des Tumorzentrums. Ein kleiner Wermutstropfen bleibt allerdings: Anders als im letzten Jahr wird es in 2010 kein gedrucktes Jahrbuch des Tumorzentrums mehr geben. Allerdings sind alle Vorträge als pdf-Dateien auf einer eigenen Website abrufbar: www.tzm-essentials-2010.de.

Angesichts der insgesamt positiven Erfahrungen hat der geschäftsführende Vorstand bereits den Termin für die nächsten TZM Essentials festgelegt: Am Samstag, den 29. Januar 2011 lädt das Tumorzentrum München ein zu seinem dritten Jahreskongress. Es lohnt sich, diesen Termin schon einmal zu notieren. Die Projektgruppen des Tumorzentrums München sind aufgefordert, ihre eigenen Themenvorschläge für die TZM-Essentials 2011 bis zum 31. Mai dieses Jahres in der Geschäftsstelle des TZM abzugeben. Im zweiten Halbjahr 2010 wird dann der geschäftsführende Vorstand über den genauen Programmablauf entscheiden.

*Kontaktaufnahme mit der Geschäftsstelle unter 089-5160-2238
oder per E-Mail unter tzmuenchen@med.uni-muenchen.de.*

[1] *Professor Karl-Walter Jauch, Vorsitzender des geschäftsführenden Vorstandes des TZM, eröffnete den Kongress um 9.00 Uhr*

[2] *Eifriges Kommen und Gehen im Foyer*

[3] *Nicht nur die pharmazeutische Industrie, sondern beispielsweise auch die Klinik Bad Trissl, offizieller Kooperationspartner des Tumorzentrums München, war mit einem Infostand vertreten*

[4] *Auch Referenten sind aufmerksame Zuhörer*

[5] *Der neue Hörsaal im Klinikum rechts der Isar war gut gefüllt*

[6] *Der Festvortrag von Professor Markus Schwaiger, Dekan der Fakultät für Medizin an der Technischen Universität München, war den Perspektiven der molekularen Bildgebung gewidmet*

[7] *Professionelles Kongressmanagement im Foyer*

[8] *Aufmerksames Publikum im neuen Hörsaal im Klinikum rechts der Isar*

[9] *Individuelle Referentenbetreuung*

[10] *Ein sichtlich zufriedener Koordinator des TZM bei seinem Schlusswort am Samstagnachmittag*

Panorama



„Das Tumorzentrum ist der Platz für den unabhängigen fachlichen Austausch“

Ziemlich genau ein Jahr ist Prof. Dr. med. Jürgen E. Gschwend erster stellvertretender Vorsitzender des geschäftsführenden Vorstandes im Tumorzentrum München. Als Direktor der Urologischen Klinik der Technischen Universität München am Klinikum rechts der Isar beschäftigt er sich schwerpunktmäßig mit der Uro-Onkologie. Er leitet darüber hinaus den „Arbeitskreis Onkologie“ in der Deutschen Gesellschaft für Urologie und ist zugleich stellvertretender Vorsitzender der „Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie“ in der Deutschen Krebsgesellschaft. Im Gespräch mit den TZM-News gibt er Auskunft über seine Vorstellungen zur Weiterentwicklung des Tumorzentrums München.

Herr Professor Gschwend, wie fühlt man sich als Ulmer in München?

Nun, es ist allgemein bekannt, dass ich mich auf München sehr gefreut habe, aber auch nur ungern aus Ulm weggegangen bin. Immerhin bin ich aber nun dreieinhalb Jahre am Klinikum rechts der Isar, und ich genieße die professionell-kollegiale Atmosphäre hier. Genießen kann man in München außerdem auch das große Kunst- und Musikangebot. Kurzum: Es geht mir sehr gut hier, ich bin angekommen.

Onkologen und Urologen haben ja ziemlich lange Zeit nicht übermäßig viel miteinander zu tun gehabt. Erst seit Docetaxel zur Behandlung des Prostata-Karzinoms zugelassen ist, gibt es mehr Berührungspunkte.

Sie spielen darauf an, dass niedergelassene Onkologen mit dem Prostata-Karzinom lange nichts zu tun hatten. In der Klinik hat sich diesbezüglich eigentlich nicht viel geändert. Als Uro-Onkologen haben wir auch die Zuständigkeit für die medikamentöse Therapie des Prostatakarzinoms. Im Bereich der ambulanten Versorgung ist es aber tatsächlich so, dass Docetaxel auch von niedergelassenen internistischen Onkologen verabreicht wird.



Und wie finden Sie das?

Das ist völlig in Ordnung, wenn sichergestellt ist, dass die Patienten nach dem aktuellen Stand des Wissens behandelt werden. Uro-Onkologie ist keine Sache, die man so nebenbei machen kann. Ich lege sehr großen Wert auf die zertifizierte uro-onkologische Fortbildung. Dafür setze ich mich sowohl in der Deutschen Gesellschaft für Urologie also auch in der Deutschen Krebsgesellschaft ein.

Qualitätsmanagement liegt Ihnen also am Herzen?

Auf jeden Fall. Und ich bin sehr angetan von der Initiative des Nationalen Krebsplans. Dadurch ist einiges in Bewegung

gekommen. Eines der vier vordringlich zu bearbeitenden Handlungsfelder ist die Weiterentwicklung der onkologischen Versorgungsstrukturen und der Qualitätssicherung. Einen hohen Stellenwert haben in diesem Zusammenhang nicht nur evidenzbasierte Leitlinien, sondern beispielsweise auch die Qualitätsberichterstattung durch klinische Krebsregister. Und ich freue mich sehr, dass wir diesbezüglich mit dem Tumorregister in München einen großen Trumpf in der Hand halten.

Ist es heute tatsächlich schon möglich, mit Hilfe der Daten des Tumorregisters Behandlungsqualitäten abzubilden?

Ich bin mir sicher, dass wir hier im Tumorregister über eine der umfassendsten Datensammlungen verfügen. Aber an der einen oder anderen Stelle müssen wir tatsächlich noch besser dafür sorgen, dass wir den Schatz des Tumorregisters wirklich heben können.

Was meinen Sie konkret?

Wir müssen nicht nur bereits verfügbare Daten besser und einfacher zugänglich machen. Wir sollten auch prospektiv noch mehr Daten erheben. Am Ende sollte es möglich sein, das Ergebnis unserer ärztlichen Behandlungsbemühungen auch in den Zahlen des Registers wieder zu erkennen.

Welche Daten werden benötigt?

Wir müssen patienten- und indikationsbezogen das onkologische Behandlungsergebnis kennen, wir sollten wissen, welche Rezidivraten aufgetreten sind, wir wollen die Überlebensraten kennen. Funktionelle Daten, beispielsweise zu Kontinenz und sexueller Potenz wären genauso wichtig wie Daten zur Lebensqualität. Mit Hilfe der Daten müssen sich einfache Fragen beantworten lassen, etwa: „Wie gut sind wir in der Region in Sachen Operation oder Strahlentherapie?“.

Bei den Vorbereitungen zur Gründung eines gemeinsamen Comprehensive Cancer Centers war auch die Integration des Tumorregisters vorgesehen.

Durchaus. Allerdings muss der Versuch, ein von beiden Münchner medizinischen Fakultäten getragenes onkologisches Spitzenzentrum in München zu etablieren, als gescheitert angesehen werden. Es gab und gibt nach wie vor den guten Willen zur Schaffung einer einheitlichen Struktur. Aber meiner Meinung nach macht es keinen Sinn, bei einem solchen Bemühen die eigene Identität zu verlieren. Die Eigenständigkeit der beiden medizinischen Fakultäten ist das, was München letztlich attraktiv macht. Das ist von Vorteil für die hier arbeitenden Mediziner und auch für die Patienten.

Deshalb ist das Klinikum rechts der Isar in Sachen CCC nun selbst aktiv geworden.

Genau. Bereits im Herbst 2009 haben wir beschlossen, auch ohne die Unterstützung der Deutschen Krebshilfe ein Comprehensive Cancer Center zu gründen. Wir haben den Herrn Bundespräsidenten a. D. Prof. Roman Herzog hierfür als Schirmherrn gewinnen können. Ende Januar wurde das RHCCC bei uns feierlich eröffnet. Wir sind davon überzeugt, dass in München Raum ist für zwei Comprehensive Cancer Center, links wie rechts der Isar.

Sehen das Ihre Kollegen von der LMU genauso?

Auf jeden Fall; denn wir haben die Gründung unseres CCC natürlich mit den Kollegen aus Großhadern abgesprochen. Auch dort wird in den nächsten zwei bis drei Jahren ein CCC entstehen.

Wozu braucht man dann noch ein Tumorzentrum?

Wir haben in München die spezielle Situation, dass im Tumorzentrum als solchem nie Patienten behandelt wurden. Das TZM wirkt vielmehr verbindend – demnächst zwischen den beiden neuen CCCs, den nicht-universitären Kliniken der Region und den niedergelassenen Onkologen.

Was sollte das Tumorzentrum diesbezüglich ganz konkret tun?

Es tut konkret schon eine Menge. Das TZM ist der Platz für den unabhängigen fachlichen Austausch von Ärzten. Mit seinen 16 Projektgruppen bietet es hervorragende Fort- und Weiterbildungsmöglichkeiten. Und noch einmal: Das Tumorregister München ist ein in seiner Wertigkeit kaum hoch genug einzuschätzender Bestandteil des TZM. Zusammengefasst: Ärztliche Fortbildung und das Sammeln relevanter Daten, damit wir die Qualität unserer Arbeit besser beurteilen können: Das sind die beiden wichtigsten Funktionen des Tumorzentrums.

Nun hat das Tumorzentrum in den vergangenen zwei bis drei Jahren ja noch eine Reihe anderer Aktivitäten entwickelt.

Wie stehen Sie zur Zertifizierung von Organzentren?

Die Idee, Qualitätssicherung zu betreiben ist sicher gut und wichtig. Die Zertifizierung allerdings in Konkurrenz zur

Deutschen Krebsgesellschaft anzulegen, war sicher gewagt. Diesbezüglich gibt es mittlerweile aber auch eine Weiterentwicklung: Wir werden als TZM künftig sehr eng mit dem DKG-Dienstleister OnkoZert kooperieren. Das TZM wird sich dabei vor allem auf das Qualitätsmanagement in Brückenfächern wie Strahlentherapie oder Pathologie konzentrieren.

Als Fortbildungsveranstaltung sind die TZM-Essentials dazu gekommen. Wie bewerten Sie diese Initiative?

Das ist ein ausgezeichnetes Forum für den fachlichen Austausch geworden und wir sind stolz darauf, dass wir den Kongress in diesem Jahr in unseren neuen Hörsaal-Räumen ausrichten konnten.

Ein sehr ambitioniertes Projekt ist die Einrichtung des Pettenkofer-Zentrums.

Für Patienten eine zentrale Anlaufstelle einzurichten, ist tatsächlich sehr ambitioniert. In München fehlt definitiv so etwas wie ein Navigator für Patienten. Man sieht vor allem als Patient manches Mal den Wald vor lauter Bäumen nicht.

Ob aber das Tumorzentrum die geeignete Einrichtung ist, Patienten auf unterschiedliche Kliniken zu verteilen oder Behandlungsberatungen anzubieten, bezweifle ich ehrlich gesagt. Da prallen doch zu viele Partikularinteressen der einzelnen Kliniken aufeinander. Was ich allerdings für sehr sinnvoll halte, ist die Einrichtung zentraler Dienste: In einem solchen Zentrum könnte Ernährungsberatung stattfinden, es ließen sich spezielle Sportprogramme anbieten. Auch psycho-onkologische Beratung oder Seelsorge-Einrichtungen könnten in einem solchen Zentrum untergebracht sein.

Herr Professor Gschwend, haben Sie herzlichen Dank für das Gespräch.

1st
Line

VELCADE® ist in Kombination mit Melphalan und Prednison zur Erstlinientherapie von Patienten mit multiplem Myelom zugelassen, die sich für eine Stammzelltransplantation nicht eignen.



Überleben verlängern. Von Anfang an.^{1,2}

Das 3-Jahres-Überleben betrug im VELCADE®-haltigen Regime 68,5 % gegenüber 54 % unter Melphalan/Prednison, und das, obwohl 50 % der Patienten im MP-Arm nachher noch eine VELCADE®-Therapie erhalten haben.

1 Mateos M et al., ASH 2009; Abstract 3859, Poster.
2 Aktuelle Fachinformation VELCADE®.

VELCADE®
Bortezomib

VELCADE® 1 mg/3,5 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung. Wirkstoff: Bortezomib. **Zusammensetzung:** Jede Durchstechfl. enth. 1 mg bzw. 3,5 mg Bortezomib (als ein Mannitol-Borsäureester). Sonst. Bestandt.: Mannitol (E421), Stickstoff. **Anw.-geb.:** In Kombi. m. Melphalan u. Prednison für d. Bhdg. v. Pat. m. bisher unbehand. multiplem Myelom, die für e. Hochdosis-Chemotherapie m. Knochenmarktranspl. nicht geeign. sind. Als Monotherapie für d. Bhdg. v. progressivem, multiplem Myelom b. Pat., die mind. 1 vorangeh. Therapie durchlaufen haben u. die sich bereits einer Knochenmarktranspl. unterzogen haben od. die für eine Knochenmarktranspl. nicht geeign. sind. **Gegenanz:** Überempfindl. gg. Bortezomib, Bor od. einen d. sonst. Bestandt.; schwere Leberfunkt.störg.; akute diffus infiltrat. pulmon. u. perikard. Erkr.; Schwangerschaft u. Stillzeit; päd. Patienten; gleichz. Gabe v. hochdos. Cytarabin (2 g/m² pro Tag) als Dauerinfusion ü. 24 h mit Daunorubicin. **Vorsicht bei:** Obstipation; Thrombozytopenie; Neutropenie; Anämie; Blutungsrisiko; Bhdg. unterbr., wenn d. Thrombozytenzahl < 25.000/µl u. mit reduz. Dosis wieder aufnehmen, wenn d. tox. Reakt. abgeklungen sind; sorgf. Nutzen-Risiko-Abwäg., bes. in Fällen moderater bis schwerer Thrombozytopenie u. Blutungsrisiken (engm. Blutbildkontr., einschl. Thrombozytenzahl, währ. ges. Bhdg.); Flüssigkeitsretention; Herzinsuff. (engm. Überw. b. Risikopat. f. Herzerkr. od. besteh. Herzerkr.); Lungenerkr., Lungeninfiltration (Röntgenthorax vor Bhdgs.beg. empf., um festzust., ob weit. diagn. Maßn. notw. sind u. als Ausgangsbef. f. mögl. pulmon. Veränd.; b. neu auftret. od. sich verschlech. pulmon. Sympt. muss e. sofortige diagn. Abklärung sowie e. adäq. Bhdg. d. Pat. erfolgen; vor Fortsetz. d. VELCADE®-Ther. Nutzen-Risiko-Verhältn. abwägen); Nierenfunkt.störg.; Leberfunkt.störg. (Dosisred. erwägen); Amyloidose; Risikopat. f. Krampfanfälle u. Tumor-Lyse-Syndr.; Pat., d. Bortezomib in Kombi. m. potenten CYP3A4-Inhibitoren (z.B. Ketoconazol, Ritonavir), CYP2C19-Inhibitoren (z.B. Fluxetin) od. CYP3A4-Indukt. (z.B. Rifampicin) erh.; Kombi. v. Bortezomib m. CYP3A4- od. CYP2C19-Substraten; eine normale Leberfunkt. soll gesichert sein; Gabe v. oralen Antidiabetika; Bhdgs.abbruch b. schweren mögl. Immunkomplex-vermitt. Reakt. (z.B. Serumkrankh. od. Serumtypreakt., gelegentl. Polyarthr. m. Ausschl. u. proliferat. Glomerulonephr.); Pat. sorgfält. auf Anz. autonom. od. periph. Neuropathie überw.. Im Zus.hang m. d. Bhdg. m. VELCADE® tritt häufig e. orthostat. posturale Hypotonie auf, daher bes. Vorsicht, wenn Pat. m. Synkopen in d. Anamn. m. Arzneim. bhdt. werden, d. zu Hypotonie führen können, als auch b. Pat., d. aufgr. rezidiv. Diarrh. od. Erbr. dehydriert sind. Männer in zeugungsfäh. Alter u. Frauen in gebärfäh. Alter müssen währ. u. 3 Monate n. Abschluss d. Bhdg. effekt. Verhütungsmaßn. anw. **Nebenwirk.:** *Sehr häufig:* Herpes zoster (einschl. disseminiertem), Thrombozytopenie, Anämie, Neutropenie, Neuropathie (periph., periph. sensor. autonome), Kopfschm., Parästhesie, Dyspnoe, Übelk., Diarrh., Erbr., Obstipat., Ausschlag, Myalgie, Müdigk., Fieber, vermind. Appetit. *Häufig:* Leukopenie, Lymphopenie, Schwindel (außer Vertigo), Störg. d. Geschmacksempfind., periph. Neuropathie verschlimmert, Polyneuropathie, Dysästhesie, Hypästhesie, Tremor, Pneumonie, Bronchitis, Sinusitis, Nasopharyngitis, Herpes simplex, Dehydrat., Hyperglyk., Hypokali., Schlafosigk., Angstzust., Verwirrth., Depression, verschwomm. Sehen, Augenschmerz, Vertigo, Hypotonie [inkl. orthostat. u. postural], Phlebitis, Hämatom, Hypertonie, Epistaxis, Belast.-Dyspnoe, Husten, Rhinorrh., Bauchschm., Dyspepsie, weicher Stuhl, Oberbauchschm., Blähg., gebläht. Abdomen, Singult., orale Ucerat., Halsschm., Stomatit., Mundtrockenh., Pruritus, Erythem, periorbitales Ödem, Urtikaria, Pruritus-art. Hautausschl., vermehrt. Schwitzen, trockene Haut, Ekzem, Schmerz i. d. Gliedmaßen, Muskelkrämpfe, Arthralgie, Knochenschm., periph. Schwellung, Muskelschwäche, Rückenschmerz, muskuloskelet. Schmerz, Nierenfunkt.störg., Dysurie, Schwäche, Rigor, allg. Unwohlsein, gripp. Infekte, (periph.) Ödem, Schmerz, Lethargie, Brustschm., Asthenie, Gewichtsabn., erhöhte Lactatdehydrogenase. *Gelegentl.:* Candida-Infekt., Gastroenterit., Infekt. d. oberen u. unt. Respirationstrakts, Infekt., Influenza, Pilzinfekt., Sepsis, Harnwegsinfekt., Katheter-beding. Infekt., Hämophilusinfekt., Pneumokokkenpneum., Postzoster-Neuralg., Bakteriämie, Blepharitis, Bronchopneum., Cytomegalievirusinfekt., infekt. Mononukleose, Varizellen, orale Candidose, Pleurainfekt., Tumor-Lyse-Syndr., Lymphadenopathie, febrile Neutropenie, Panzytopenie, hämolyt. Anämie, thrombozytopen. Purpura, Hypersensitivität, Immunkompl.-vermitt. Hypersensitivität, Immunkompl.-vermitt. Reakt. wie in d. Art d. Serumkrankh., Polyarthrit. m. Ausschl. u. profil. Glom.-Nephritis, Hyperkalz., Hyperkali., Hypernatr., Hyperurikämie, Hyponatr., Hypocalc., Hypomagnes., Hypophosphat., Hypoglyk., vermehrt. Appetit, Kachexie, Vit.-B12-Mangel, inadäquate ADH-Sekret., Agitat., Delir, Unruhe, Stimmungsschwank., Veränd. d. psych. Zust., Schlafstörg., Erregbarh., Halluzin., anormale Traumzust., Krampfanf., Synkope, Konzentrat.störg., verstärk. Aktivität, Geschmacksverlust, Somnolenz, Migräne, periph. motor. Neuropathie, unwillkür. Zuckungen, Lageschwindel, Ischiasschmerz., Wahrnehmungsstörg., Mononeuropathie, Parese, Syndr. d. unruh. Beine, Sprachstörg., intrakran. Blutg., Paraplegie, subarachn. Blutg., trock. Auge, Konjunktivit., Augenaussf., abnorm. Sehen, Augenblutg., Photophobie, Augenreizung, gesteig. Tränenfluss, gerötete Augenbindehaut, geschwoll. Auge, Tinnitus, Taubheit, Schwerhörigk., beeinträcht. Hörvermögen, Entwick. od. Exazerbat. e. dekompens. Herzinsuff., Herzinsuff., ventrik. Hypokinesie, (akutes) Lungenödem, Herzstillst., kardiog. Schock, Tachyk., Sinus-Tachyk., supraventr. Tachyk., Arrhyth., Vorhofflimmern, Palpitat., Sinusknotenarrest, kompl. AV-Block, (instab.) Angina pect., Myokardinfarkt, Gesichtsröt., Petechien, Hitzewall., kleinfäch. Hautblutg., Purpura, zerebr. Blutg., Vaskulit., venenbeding. Hautverfärbg., Venenerweit., Blutg. aus Wunden, pulmon. Hypertonie, zerebrovask. Ereign., verstopfte Nase, pfeif. Atmen, Pleuraerguss, Heiserk., Thoraxschmerz, Hypoxie, pulmon. Insuff., Rhinitis, Asthma, Hyperventil., Orthopnoe, Sinusschmerz, Rachenenge, prod. Husten, respirat. Alkalose, Atemstillst., Tachypnoe, paralyt. Ileus, abdomin. Unwohlsein, Aufstoßen, gastrointest. Motilitätsstörg., Mundschm., Brechreiz, Antibiotika-assoz. Kolitis, Veränd. d. Stuhlgang-Gewohnh., hämorrhag. Diarrh., gastrointest. Blutg., Milzschmerz., Kolitis, Dysphagie, Ösophagit., Gastritis, gastroösoph. Refluxkrankh., gastrointest. Schmerz, Blutg. u. Schmerzen d. Mundschleimhaut, Hämatemesis, Hiatushernie, Reizdarmsyndr., orale Schleimhaut-Petech., rekt. Blutg., vermehrt. Speichelfluss, belegte Zunge, verfärbte Zunge, Enteritis, Fäkalstauung, akute Pankreatitis, Hyperbilirubinämie, Hepatitis, hepat. Hämorrhagie, Hypoproteinämie, Nachtschweiß, erythemat. Hautausschlag, Haarausfall, Quetschung, generalis. Pruritus, fleck u. papul. Hautausschl., Hautnoduli, generalis. Hautausschlag, (atopische) Dermatitis, Augenlidödem, Photosensitivit.reakt., Hautverfärb., anorm. Haarbeschaffenh., Milia rubra, Psoriasis, vaskulit. (Hautausschlag, Gesichtsfödem, Dekubitalgeschwür, Ichthyosis, Gelenksteife, Schmerz i. Gesäß, Gelenkschwell., Muskelspasmen, Muskelzuck. od. Schweregefühl, Muskelsteifheit, Schwellung, Kieferschmerz, akutes Nierenversag., Nierenkolik, Hämaturie, Proteinurie, veränd. Miktionsfreq., Schwierigk. b. Wasserlassen, Niereninsuff., Oligurie, Harnverhalt, Lendenschmerzen, Harnkontik., verstärk. Harndrang, Sturz, Schleimhautentz., Kältegef., Gefühl v. Druck i. Brustkorb, Harnstoff i. Blut, d. injekt.stelle, Schleimhautblutg., Druckempfindlichk., Erythem a. d. Injekt.stelle, Neuralgie, Leistschmerz, Brustenge, Extravasatentz., Unwohlsein i. Brustbr., Alaninaminotransferase, Aspartaminotransferase, alk. Phosph., Kreatininspiegel, Harnstoff i. Blut, Gammaglutamyltransferase, Amylase i. Blut, Bilirubin i. Blut erhöht; vermind. Phosphat i. Blut, auffäll. Leberfunkt.test, vermind. Erythrozytenzahl, Gewichtszun., vermind. weiße Blutkörperchenzahl, Bikarbonatspiegel vermind., unregelmäß. Herzrhythmus, erhöh. C-reakt. Protein, Katheter-bez. Komplikat., Schmerzen n. Applikat., Blutg. n. Applikat., Brennen, Hodenschmerz, erek. Dysfunkt. *Selten:* neu auftret. Abnahme d. linksventr. Ejektionsfraktion, vereinzelt in klin. Stud. QT-Verläng., akutes Leberversagen, Herpes-zoster-Reaktivierung. *Erfahr. n. Markteinf.:* D. Häufigk. d. Auftr. ist nicht bekannt: Herpes-Meningoenzephalitis, sept. Schock, Angioödem, Enzephalopathie, auton. Neuropathie, Herpes ophthalmicus, Herzbeuteltamponade, Perikardit., Herz- u. Kreislaufstillst., ventrik. Arrhyth., kompl. AV-Block, Vorhofflimmern, Tachyk., Sinus- u. ventrik. Tachyk., akute diffus infiltrat. Lungenerkr. wie Pneumonitis, interstit. Pneumonie, Acute Respiratory Distress Syndrom (ARDS) auch mit Todesfolg, Pneumonie, pulmon. Hypertension, respirat. Versagen, pulmon. alveoläre Häorrh., akutes Lungenödem, Lungenödem, Lungenembolie, periph. Embolie, Ischäm. Kolitis, Leberversagen, Stevens-Johnson-Syndrom, tox. epidermale Nekrolyse. **Zytotoxisch:** Nicht verwendetes Arzneimittel od. Abfallmaterial ist gem. d. nat. Anforderungen zu entsorgen. **Stand d. Inform.:** 11/2009. **Verschreibungspflichtig. JANSSEN-CILAG GmbH, 41457 Neuss.**

Update Multiples Myelom

Bericht von der ASH-Jahrestagung 2009



PD Dr. med. Christian Straka, Chefarzt der Abteilung Hämatologie und Onkologie der Argirow Klinik Starnberger See und Leiter der Projektgruppe Multiples Myelom des Tumorzentrums

Die Therapie des Multiplen Myeloms entwickelt sich derzeit rasant. Wie jedes Jahr bot auch 2009 das ASH-Meeting in New Orleans eine hervorragende Gelegenheit, sich über den aktuellsten Stand zu informieren. Praktische Konsequenzen aus den vielen präsentierten Studien sind die folgenden: Die Bortezomib-haltigen Induktionstherapien scheinen vorteilhaft zu sein, Konsolidierungs- und Erhaltungstherapien mit Lenalidomid gewinnen zunehmend an Bedeutung und mittlerweile können überlegene Therapiesequenzen definiert werden.

In den neuen Ansätzen zur Verbesserung der Behandlung geht es um die Induktionstherapie (1, 2) sowie um die Etablierung effektiver Konsolidierungs- und Erhaltungstherapien insbesondere nach Hochdosistherapie mit autologer Blutstammzelltransplantation. Besonders viel tut sich bei den neuen Substanzen für Patienten, die nicht für eine Blutstammzelltransplantation geeignet sind (3, 4, 5, 6, 7). Ziel ist es, Nebenwirkungen durch gezielte primäre Dosisreduktionen oder verlängerte Zeitintervalle bei Erhalt der Effektivität zu mindern (8, 9).

Lösen Bortezomib-haltige Regime VAD ab?

Die lange Jahre praktizierte Induktionschemotherapie mit VAD (Vincristin, Doxorubicin, Dexamethason) ist kein allgemeiner Standard mehr. Mit Bortezomib-haltigen Regimen gelang es, die Remissionsraten vor und nach autologer Blutstammzelltransplantation zu verbes-

sern (10). Für definitive Schlussfolgerungen ist es allerdings noch zu früh.

In der IFM2005-01-Studie prüfte man Bortezomib/Dexamethason (VD) gegen VAD (11, Abb. 1). Das progressionsfreie Überleben (PFS) nach VD war allerdings aktuell nur beschränkt besser als das PFS nach VAD (36 Monate vs. 30 Monate; p=0,057), obwohl die Remissionsraten mit VD deutlich höher ausfielen. Ein Überlebensvorteil zeichnet sich nicht ab. Stärker zu profitieren scheinen insbesondere Patienten mit Hochrisikofaktoren.

Die Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom (DSMM), präsentierte ihre Daten aus der XIa-Studie zur Induktionschemotherapie mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason (VCD, 12). Hier erwies sich die VCD-Behandlung bei Myelompatienten im Alter bis zu 60 Jahren als sehr gut tolerabel und hoch effektiv. Die Gesamtansprechrate lag bei 85 Prozent, darunter

A		VAD	VD
≥ nCR	Induktion	7%	15%
	ASCT1	18%	35%
	ASCT2	32%	39%
≥ VGPR	Induktion	16%	39%
	ASCT1	37%	54%
	ASCT2	47%	68%

B	VAD	VD	P
PFS für alle Patienten	30 Monate	36 Monate	0.057
PFS für Patienten mit ISS 2 + 3	23 Monate	33 Monate	0.006
PFS für Patienten mit t(4;14) ± del17	24 Monate	33 Monate	0.113

VAD: Vincristin, Doxorubicin, Dexamethason
 VD: Bortezomib/Dexamethason
 PFS: progressionsfreies Überleben
 nCR: annähernd komplette Remission
 VGPR: sehr gute partielle Remission
 ASCT: Autologe Blutstammzelltransplantation
 ISS: International Staging System

Abbildung 1: Prospektiv randomisierte Prüfung von VD versus VAD im Rahmen der IFM 2005-01-Studie mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 32 Monaten. A. Patienten mit annähernd kompletter (nCR) beziehungsweise sehr guter partieller Remission (VGPR). B. Progressionsfreies Überleben in unterschiedlichen Patientengruppen.

Abbildung 2:
Design der prospektiv
randomisierten PETHEMA/GEM-Studie
zum Vergleich VMP versus VTP-Induktion
und VT versus VP-Erhaltung

- Bortezomib 1,3 mg/m² (Tag 1, 4, 8, 11),
alle 3 Monate, Thalidomid: 50 mg täglich
- Bortezomib 1,3 mg/m²
(Tag 1, 4, 8, 11), alle 3 Monate,
Prednison: 50 mg alle 48 Stunden

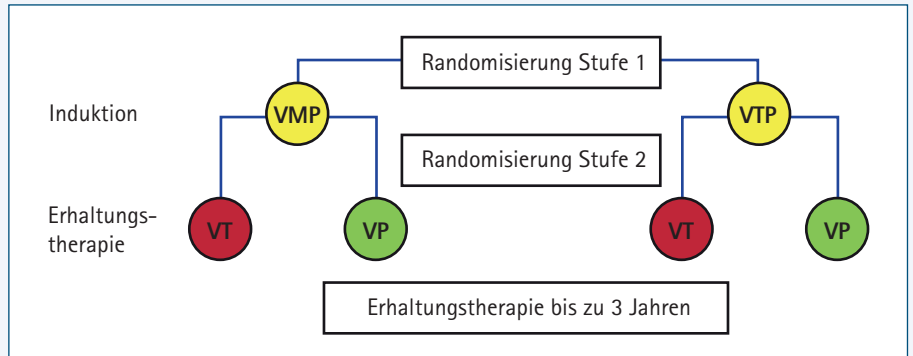
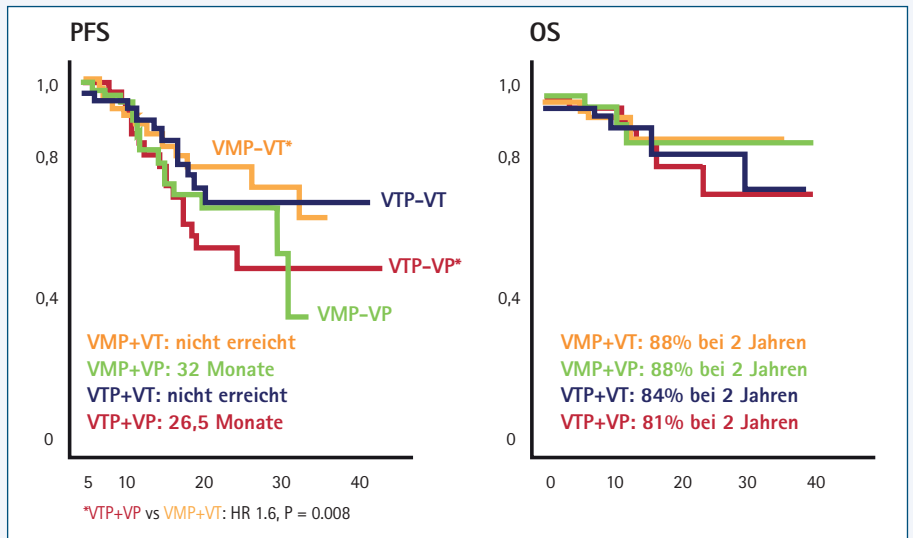


Abbildung 3:
Ergebnisse der PETHEMA/GEM-Studie für
progressionsfreies Überleben (PFS) und
Gesamtüberleben (OS) für die 4
unterschiedlichen Behandlungskohorten

- VMP = Bortezomib, Melphalan,
Prednison (Induktion)
- VTP = Bortezomib, Thalidomid,
Prednison (Induktion)
- VT = Bortezomib, Thalidomid (Erhaltung)
- VP = Bortezomib, Prednison (Erhaltung)



15 Prozent komplette oder annähernd komplette Remissionen. Hervor zu heben ist auch die mit weniger als 5 Prozent geringe Rate an Grad-3/4-Polyneuropathien nach den drei Zyklen mit Bortezomib.

Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie

Ein Rezidiv nach autologer Blutstammzelltransplantation ist der häufigste Grund für ein Therapieversagen in diesem Rahmen. Deshalb sind effektive und gut verträgliche Konsolidierungs- und Erhaltungstherapien so wichtig. Die früher favorisierte Gabe von Interferon kommt so gut wie nicht mehr vor. Für eine Erhaltungstherapie mit Thalidomid existieren widersprüchliche Daten hinsichtlich der zytogenetischen Risikofaktoren und der Hinweise auf das Entstehen von Therapieresistenz. Eine allgemeine Empfehlung ist damit nicht

möglich, zumal eine Zulassung auch nicht erteilt ist.

Bortezomib wird derzeit in einer Reihe von klinischen Studien untersucht. Mit dem Proteasomen-Inhibitor lassen sich die Remissionsrate nach Transplantation weiter steigern und auch molekulare Remissionen induzieren (13, 14). Besonders geeignet für eine Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie erscheint Lenalidomid. Dafür sprechen die unkomplizierte orale Einnahme, die gute Steuerbarkeit durch Dosisanpassung und das günstige Nebenwirkungsprofil. In der IFM2005-02-Studie (15) erhielten die Patienten zwei Zyklen einer Lenalidomid-Konsolidierungstherapie gefolgt von einer kontinuierlichen Lenalidomid-Erhaltungstherapie. Die Daten zur Konsolidierung zeigen, dass sich hierdurch die Remissionsqualität in 15 Prozent der Patienten verbessern ließ. Die Effektivitätsdaten zur Erhaltungsthera-

pie wurden noch nicht präsentiert. Im Dezember 2009 erschienen allerdings Pressemitteilungen, die ein besseres progressionsfreies Überleben (PFS) für eine Lenalidomid-Erhaltungstherapie im Rahmen der IFM2005-02-Studie bekanntgaben.

Kombinationstherapien mit neuen Substanzen ohne Transplantation

In einer prospektiven Studie der spanischen Studiengruppe PETHEMA (16) ging es um die optimalen Kombinationen und Sequenzen von Induktionstherapie und Erhaltungstherapie außerhalb der Transplantation. Im Rahmen der Induktion wurden Bortezomib, Melphalan, Prednison (VMP) einerseits sowie Bortezomib, Thalidomid, Dexamethason (VTD) andererseits miteinander verglichen.

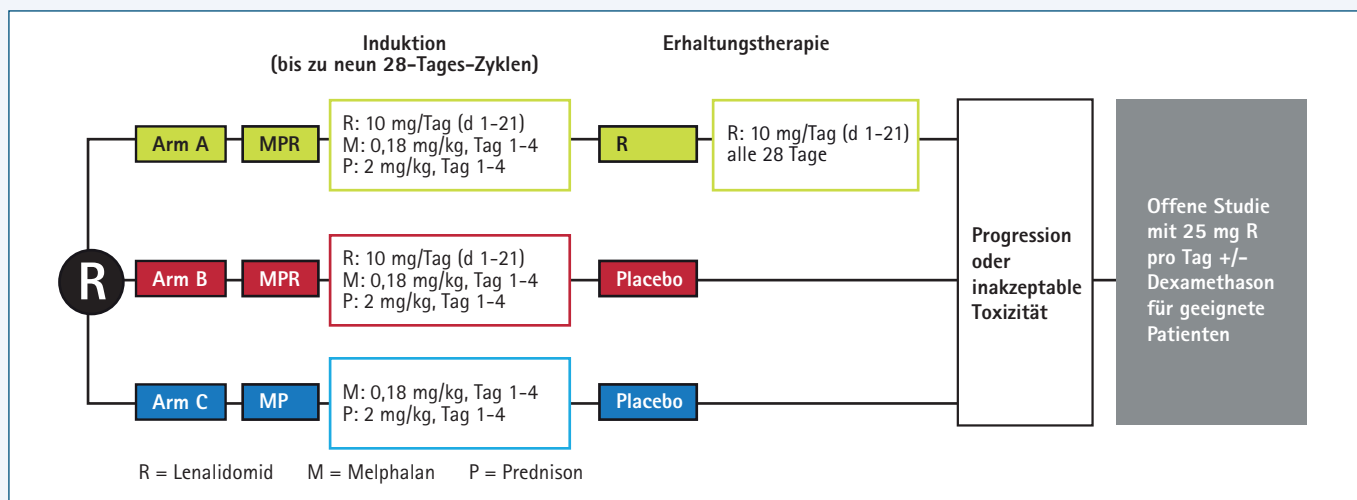


Abbildung 4: Design der prospektiv randomisierten Studie zum Vergleich MP vs. MPR vs. MPRR

In einer zweiten Randomisierung verglich man zwei Erhaltungstherapien, VT versus VP, die bis zu drei Jahre lang eingesetzt wurden (Abb. 2). Die Verträglichkeit der Therapie war insgesamt gut. Unter VMP traten mehr Grad-3/4-Infektionen (7 Prozent), unter VTP mehr kardiale Ereignisse (8 Prozent) auf. Die Rate an schweren Polyneuropathien lag insgesamt unter 10 Prozent. Die in dieser Studie beobachtete optimale Therapiesequenz war VMP-Induktion gefolgt von VT-Erhaltungstherapie (Abb. 3).

Bei älteren Patienten, die nicht für eine Hochdosistherapie mit autologer Blutstammzelltransplantation in Frage kommen, haben sich mittlerweile MPT und VMP als Standardtherapien etabliert. Ist auch hier die Kombination von MP mit Lenalidomid dem abgelösten Standard MP überlegen? Im Rahmen einer dreiar-

migen, multinationalen Studie erhielten alle Patienten bis zu neun Zyklen MP mit und ohne Lenalidomid (17, Abb. 4).

In zwei Lenalidomid-Armen endete die Lenalidomid-Gabe entweder nach neun Zyklen (MPR) oder sie blieb als Erhaltungstherapie bestehen (MPRR). Im primären Vergleich zwischen MPRR und MP ist MPRR hinsichtlich des primären Zielkriteriums PFS (Progressionsfreies Überleben) überlegen. Allerdings ist die Nachbeobachtungszeit noch sehr kurz. Zum jetzigen frühen Zeitpunkt ergibt sich für den Arm MPR gegenüber MP überraschenderweise kein Vorteil im PFS. Die hämatologischen Nebenwirkungen und die G-CSF-Gabe waren unter MPRR häufiger, die nicht-hämatologischen Nebenwirkungen für MP und MPRR insgesamt gering (Abb. 5)

Substanzen der Zukunft ...

Viel Neues gab es zu noch nicht zugelassenen Wirkstoffen. Pomalidomid ist eine immunmodulatorische Substanz, die in vitro effektiver ist als Lenalidomid. Auch nach Lenalidomid-Versagen induziert der neue Wirkstoff bei einem Teil der Patienten noch Remissionen (18) Carfilzomib ist ein irreversibel bindender Proteasomen-Inhibitor, der bei Bortezomib-naiven Patienten, aber auch nach Bortezomib-Vorbehandlung gut wirksam ist (19, 20, 21). Die Polyneuropathie tritt unter Carfilzomib seltener auf als unter Bortezomib und ist im Allgemeinen mild ausgeprägt. Diese neuen Substanzen sind derzeit im Rahmen klinischer Studien verfügbar.

Das Literaturverzeichnis erhalten Sie auf Anfrage. Bitte schreiben Sie an tzm-news@Lukon.de.

Grad-3/4-Nebenwirkungen (hämatologisch)	MPR+R	MP
Neutropenie	70%	31%
G-CSF-Gabe	49%	29%
Thrombozytopenie	38%	13%
Grad-3/4-Nebenwirkungen (nicht-hämatologisch)	MPR+R	MP
Gastronintestinale	8%	4%
Tiefe Venenthrombose (DVT)	7%	2%
Fatigue	7%	4%
Hautausschlag	4%	2%
Abbruch wegen Nebenwirkungen	16%	7%

Abbildung 5: Vergleich der Nebenwirkungsraten von MPRR vs. MP

M = Melphalan
P = Prednison
R = Lenalidomid

Medizinisches Hörbuch „Mit Lungenkrebs leben“

Die Reaktion ist einfach, dass man Angst hat, dass man einfach keinen Halt mehr hat, dass einem der Boden weggezogen wird.



So beschreibt die Ehefrau eines Lungenkrebspatienten ihre Gefühle, nachdem ihrem Mann die niederschmetternde Diagnose mitgeteilt worden war. Sie und eine Reihe weiterer Patienten berichten in einem neuen medizinischen Hörbuch über ihre ganz persönlichen Erfahrungen und ihren Umgang mit der Erkrankung.

Ein Hörbuch als Aufklärungs- und Informationsmedium? Den soeben erschienenen Tonträger darf man nicht verwechseln mit einem literarischen „Vorlesebuch“. Am ehesten ist er vergleichbar mit einer gut gemachten Radiosendung, die das Thema Lungenkrebs näher beleuchtet. Das Spektrum der angebotenen Inhalte ist beeindruckend. In gut verdaubaren Einzelkapiteln erfährt der Hörer alles Wissenswerte über die verschiedenen Lungenkrebsarten, über das genaue Vorgehen bei der Diagnostik und über die derzeit verfügbaren Behandlungsoptionen.

Als ausgewiesener Experte kommt Dr. Joachim von Pawel von den Asklepios-Kliniken in Gauting bei München zu Wort. Aber das Hörbuch beschränkt sich nicht auf die Vermittlung nüchternen Wissens. Dr. Pia Heußner, verantwortliche Psycho-Onkologin im Universitätsklinikum München-Großhadern, erläutert die speziellen Belastungen von Lungenkrebspatienten und beschreibt die Unterstützungsmöglichkeiten, die eine psycho-onkologische Betreuung bietet.

Eines wird beim Hören dieser CD deutlich: Lungenkrebspatienten sind nicht nur deshalb anders als andere Tumorkrankpatienten, weil ihre Erkrankung in vielen Fällen innerhalb von wenigen Jahren zum Tod führt. Sie sind auch anders, weil sie sich mit dem Thema „selbst schuld“ quälen. Denn mehr als 80 Prozent der Lungenkrebspatienten sind oder waren Raucher. Sie leben sehr zurückgezogen, denken vielfach, dass sie „Hilfe nicht verdient haben“ und stehen jedwe-

der Unterstützung von außen eher ablehnend gegenüber. Wertvolles Wissen um medizinische und psycho-onkologische Zusammenhänge in einem Hörbuch zu präsentieren, kommt den Bedürfnissen von Lungenkrebspatienten deshalb wahrscheinlich sehr nahe. Dieses Hörbuch ist eine Empfehlung für alle, die mit Lungenkrebs zu tun haben. Die CD ist im Buchhandel oder direkt beim Verlag (www.Lukon.de) erhältlich. Bis Mitte des Jahres gilt ein günstiger Subskriptionspreis. ■

Mit Lungenkrebs leben

Medizinisches Hörbuch für Betroffene, Angehörige und Freunde.

Herausgeber: *Andreas Schalhorn*
Medizinische Experten: *Pia Heußner, Joachim von Pawel*

14 Einzeltitel, Gesamtspieldauer 47 Minuten
ISBN: 978-3-933012-15-9
LUKON-Verlag, München
Preis: 24,50€, Subskription: 14,90€

Ausschreibung der Münchner Sturm-Stiftung

In diesem Jahr fördert die Dr. Sepp und Hanne Sturm-Gedächtnisstiftung wieder klinische Forschungsprojekte, deren Zielsetzung die unmittelbare Verbesserung der Patientenversorgung ist. Berücksichtigt werden können klinische Projekte aus den Bereichen Diagnostik, Therapie und Nachsorge krebskranker Patienten. Apparativtechnische Verbesserungen oder Neuerungen können nur gefördert werden, wenn sie eine klare Fragestellung und ein wissen-

schaftliches Begleitprogramm mit konkreter Formulierung des Forschungsziels beinhalten.

Formlose Anträge mit einer kurzen Beschreibung von Zweck, Inhalt, Vorgehen und Kosten des geplanten Vorhabens werden bis zum 21. Mai 2010 entgegengenommen. Anträge bitte in achtfacher Ausfertigung an:

*Landeshauptstadt München
Referat für Gesundheit und Umwelt,
RGU-GVP, Sturm-Stiftung,
Herrn Florian Krakau
Bayerstraße 28a · 80335 München*

Alternativ können die Anträge auch als pdf-Dokument eingereicht werden per E-Mail an gvp.rgu@muenchen.de. Über die Vergabe der Mittel entscheidet das Kuratorium der Stiftung voraussichtlich im Sommer dieses Jahres. ■

Neue Manuale

Seit Ende letzten Jahres ist das neue Manual der Projektgruppe „Multiples Myelom“ verfügbar. Zielgruppe sind Ärztinnen und Ärzte, die Myelompatienten betreuen.

*Manual Multiples Myelom
Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie
und Nachsorge*

*Herausgegeben vom Tumorzentrum München,
3. Auflage 2009, 304 Seiten, 18,90€*

Die Projektgruppe „Gastrointestinale Tumoren“ stellt die achte Auflage ihres Manuals im Rahmen eines Symposiums vor, und zwar am **28. April 2010, 18.00 Uhr bis 19.00 Uhr** im Hörsaaltrakt des Klinikums Großhadern.

Weitere Auskünfte bei der Leiterin der Projektgruppe, Prof. Dr. med. Christiane Bruns: christiane.bruns@med.uni-muenchen.de

Ausgewählte Fortbildungstermine

Aktuelle Standards und Perspektiven in der Onkologie

Bereits seit dem Jahr 2004 veranstaltet der ASPO e.V. regelmäßig onkologische Fortbildungen für Ärzte im Klinikum Großhadern der Universität München. Beteiligt sind alle onkologisch aktiven Kliniken, Institute und Zentren der Universität. Die nächsten Termine:

- **14. April 2010:**
Diagnostik und Behandlung Thoraxkrebserkrankungen
- **21. Juli 2010**
Fortgeschrittene Beckentumoren
- **20. Oktober 2010**
Magen- und Ösophagus-Tumoren
- **24. November 2010**
Molekulare Bildgebung und Therapie

Die Veranstaltungen beginnen in der Regel um 16.30 Uhr und finden im Hörsaaltrakt des Klinikums Großhadern statt.

Detailinformationen unter www.klinikum.uni-muenchen.de/standards-perspektiven-onkologie/de/index.html oder telefonisch unter 089-7095-5256.

Die Symposien werden in Zusammenarbeit mit der Bayerischen Landesärztekammer (Akademie für Ärztliche Fortbildung) durchgeführt und mit Fortbildungspunkten bewertet. Darüber hinaus sind die ASPO-Symposien auch bei der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) gemeldet und werden gleichfalls mit Punkten ausgezeichnet.

Patientenforum Prostatakrebs des Roman-Herzog-Krebszentrums

Am Samstag, den 24. April 2010 lädt das neu gegründete Roman-Herzog-Krebszentrum zu seiner ersten Veranstaltung für Patienten ein. Fünf Vorträge widmen sich dem Thema „Prostatakrebs“. Biopsie, Operation, Strahlentherapie, der Stellenwert des PET/CT und die Therapiemöglichkeiten beim Rezidiv werden ausführlich dargestellt. Weitere Infos unter www.rhcc.de, telefonisch unter 089-4140-4843.

Impressum

TJM-News
ISSN: 1437-8019
© 2010 by Tumorzentrum München und LUKON Verlagsgesellschaft mbH, München

Redaktion
Prof. Dr. med. Volkmar Nüssler (verantwortlich), Anita Sauer, Hermann Werdeling, Ludger Wahlers, Anschrift wie Verlag

Anzeigen
Manfred Just (089-820737-0; M.Just@Lukon.de)
Anschrift wie Verlag

Herausgeber
Geschäftsführender Vorstand des Tumorzentrums München; c/o Geschäftsstelle des Tumorzentrums München, Pettenkoferstraße 8 a, 80336 München
Fon: 089-5160-2238, Fax: 089-5160-4787
tzmuenchen@med.uni-muenchen.de
www.tumorzentrum-muenchen.de

Vorsitzender
Prof. Dr. med. K.-W. Jauch, Direktor der Chirurgischen Klinik, Klinikum Großhadern der Universität München

1. stellvertretender Vorsitzender
Prof. Dr. med. J. Gschwend, Direktor der urologischen Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar

2. stellvertretender Vorsitzender
Prof. Dr. med. R. Gradinger, Ärztlicher Direktor des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München

Geschäftsführender Sekretär
Prof. Dr. med. Ch. Peschel, Direktor der 3. Medizinischen Klinik der Technischen Universität München

Schatzmeister
Prof. Dr. med. V. Heinemann, Medizinische Klinik und Poliklinik III, Klinikum Großhadern der Universität München

Koordinator
Prof. Dr. med. V. Nüssler (Anschrift wie Herausgeber)

Verlag
LUKON Verlagsgesellschaft mbH
Landsberger Straße 480 a, 81241 München
Fon: 089-820 737-0, Fax: 089-820 737-17
E-Mail: TJM-News@Lukon.de
www.lukon-verlag.de

Abonnement
Die TJM-News erscheint viermal jährlich zum Einzelpreis von 4,00 €. Der Preis für ein Jahresabonnement beträgt 15,00 €. Die genannten Preise verstehen sich zuzüglich Versandkosten: Inland 3,00 €; Ausland: 12,00 €. Die Bezugsdauer beträgt ein Jahr. Der Bezug verlängert sich automatisch um ein weiteres Jahr, wenn das Abonnement nicht spätestens sechs Wochen vor Ablauf des Bezugsjahres schriftlich gekündigt wird.

Für Mitglieder des Tumorzentrums München ist der Bezug der TJM-News im Mitgliedsbeitrag bereits enthalten.

Layout, Gestaltungskonzept und Illustration
Charlotte Schmitz, 42781 Haan

Bildnachweis
Seiten 13 bis 15: Tumorzentrum München;
Seite 16: Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München; Seite 18/19: Tumorzentrum München
Alle Grafiken: Charlotte Schmitz, 42781 Haan

Druck
DDH GmbH, 40723 Hilden
Printed in Germany

Urheber- und Verlagsrecht
Die Zeitschrift und alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Mit Ausnahme des Manuskripts gehen das Recht zur Veröffentlichung sowie die Rechte zur Übersetzung, zur Vergabe von Nachdruckrechten, zur elektronischen Speicherung in Datenbanken, zur Herstellung von Sonderdrucken, Fotokopien und Mikrokopien an den Verlag über. Jede Verwertung außerhalb der durch das Urheberrechtsgesetz festgelegten Grenzen ist ohne Zustimmung des Verlags unzulässig. In der unaufgeforderten Zusendung von Beiträgen und Informationen an den Verlag liegt das jederzeit widerrufliche Einverständnis, die zugesandten Beiträge beziehungsweise Informationen in Datenbanken einzustellen, die vom Verlag oder Dritten geführt werden.

Auflage
3.000 Exemplare

Vorschau

Der Schwerpunktbeitrag der TJM-News 2-2010 befasst sich mit Fortschritten in Diagnostik und Therapie des malignen Melanoms. Die TJM-News 2-2010 erscheint Mitte Juni 2010.



HELIOS
Schlossbergklinik
Oberstaufen

Schloßstraße 27+29
87534 Oberstaufen
Telefon: 08386/701-0
Fax: 08386/701-718

www.helios-kliniken.de

Kompetenz in Medizin

Früherkennung, Diagnostik, Behandlung und Rehabilitation

Eine Tumorerkrankung verändert das Leben des Betroffenen und der Angehörigen.

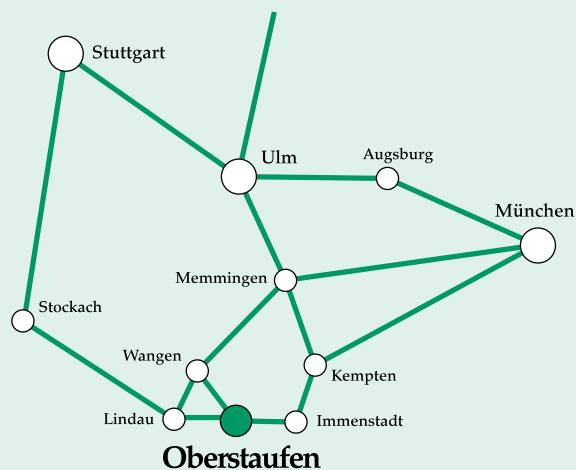
Die Schlossbergklinik im heilklimatischen Kurort Oberstaufen im Allgäu bietet ein umfassendes Betreuungsspektrum von der Früherkennung über Tumordiagnostik, Behandlung, Rehabilitation bis hin zur lindernden Behandlung.

Dabei verfolgt sie einen ganzheitlichen Ansatz: ein auf jeden einzelnen Patienten abgestimmtes Behandlungs-Konzept schließt auch kompetente sozialpädagogische und psychologische Betreuung ein.

Als akademisches Lehrkrankenhaus der Ludwig-Maximilian-Universität München verfügt die Schlossbergklinik über modernste Diagnostik und Behandlungswege (u. a. Hyperthermie und Bestrahlung unter aktuellen wissenschaftlichen Gesichtspunkten).

Die Rehabilitationseinrichtung im selben Haus widmet sich auf höchstem Niveau den Folgen der Tumorbehandlung durch gezielt ausgewählte Programme.

Anfahrt:



Prof. Dr. med. Thomas Licht
Chefarzt Innere
Chefarzt Rehabilitation
Tel. 08386/701635

Prof. Dr. med. Gerhard Rauthe
Chefarzt Gynäkologie
Ärztlicher Direktor
Tel. 08386/701633

Aufnahmesekretariat:
Frau Julia Schäfle
Tel. 08386/701601

Ausführliches Informationsmaterial erhalten Sie unter unserer kostenlosen Hotline: 0800/4862463

