

Aktuelle Trends und Paradigmenwechsel in der onkologischen Therapie

Symposium der Paul-Martini-Stiftung 2009
in Verbindung mit der Deutschen Akademie
der Naturforscher Leopoldina
am 13./14. November 2009 in Berlin

Dokumentation der Vorträge in Abstracts

Wissenschaftliche Leitung:
Prof. Dr. Dr. h. c. Peter C. Scriba
Prof. Dr. Michael Hallek

Inhalt

Scriba, P. C., Hallek, M. <i>Einführung</i>	581	Kaufmann, M. <i>Individualisierte Behandlung des Mammakarzinoms aus Sicht des Gynäkologen</i>	596
I. Rolle der Zentrenbildung in der Onkologie		Possinger, K. <i>Individualisierte Behandlung des Mammakarzinoms aus der Sicht des Internisten</i>	597
Hallek, M. <i>The Center for Integrated Oncology (CIO) Köln Bonn</i>	582	Metzger, R. <i>Verwendung neuer Biomarker in der Onkologie</i>	598
Wiestler, O. <i>Das Heidelberger Konzept des NCT</i>	583	III. Der ältere Patient in der Onkologie bzw. Überleben nach Krebs	
Nettekoven, G. <i>Onkologische Spitzenzentren aus der Sicht der Deutschen Krebshilfe</i>	584	Wedding, U. <i>Assessment und onkologische Therapie des geriatrischen Patienten</i>	600
Krämer, I. <i>Standardisierung zur Qualitätssicherung der Chemotherapie</i>	585	Schrappe, M. <i>Leukämie bei Kindern und Jugendlichen: Heilung und Spätfolgen</i>	602
Overbeck-Schulte, B. <i>Rolle der Zentrenbildung in der Onkologie – die Sicht der Patienten</i>	587	Borchmann, P. <i>Response Adapted Study Design in Hodgkin Lymphoma Using Functional Imaging</i>	604
II. Individualisierte Behandlung – Von der Genotypisierung zur molekularen Therapie		IV. Molekulare Bildgebung (molekulares Imaging) in der Onkologie – Spielzeug oder evidenzbasiertes Werkzeug?	
Schüle, R. <i>Individualisierte Krebstherapien dank neuer Biomarker und Gendiagnostik</i>	589	Bartenstein, P. <i>Molekulares Imaging und PET für die Therapieentscheidung</i>	606
Graeven, U. <i>Gezielte Therapien beim kolorektalen Karzinom: EGFR-Inhibition und Ras-Signalweg</i>	590	Lackner, K.-J. <i>Funktionelle Bildgebung mit CT und MRT</i>	607
Wolf, J. <i>Personalisierte Therapie des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms</i>	592	Bargou, R. C. <i>From Bench to Bedside: Entwicklung bispezifischer Single-chain-Antikörper zur Behandlung von Lymphomen und Leukämien</i>	609
Wendtner, C. M. <i>Gezielte Therapien beim Weichteilsarkom (inkl. GIST)</i>	594	Anschriften der Referenten	
Schmutzler, R. <i>Risikoadaptierte Prävention des Mammakarzinoms</i>	595	611	

Einführung

Wenn eine Entwicklung das große Wort vom „Paradigmenwechsel“ wirklich verdient, dann gilt dies für die Onkologie und Hämatologie in den letzten zehn Jahren! In welcher dichter Folge haben Mediziner neuartige Therapieoptionen für immer mehr Tumorarten erhalten; monoklonale Antikörper und Kinasehemmer, um nur zwei davon zu nennen! Dabei bedeutete der Wechsel durchaus keine disruptive Abkehr vom zuvor erarbeiteten Wissen – sondern vielmehr eine geschickte Integration der „paradigmatischen“ neuen Therapieprinzipien mit den älteren, etwa der klassischen Chemotherapie. Bei einigen Krebsarten ist es dadurch gelungen, aus einer früher tödlichen in eine chronische Erkrankung zu machen. Besonders große Fortschritte hat es bei Leukämien, Melanomen, Harnblasen-, Magen- und Hodenkrebs gegeben.

Die nächsten Jahre dürften die Möglichkeiten der Onkologie noch viel mehr bereichern, sind doch nicht weniger als 135 Entwicklungsprojekte von Pharma-Unternehmen soweit fortgeschritten, dass sie bis Ende 2013 zugelassen werden könnten. Auch gänzlich neuartige Wirkprinzipien sollen eingeführt werden, etwa die Histone-Deacetylase-Inhibition oder die Aktivimpfung mit Tumorantigenen.

Zum Paradigmenwechsel in der Onkologie gehört auch das Konzept der individualisierten Therapie. Inwieweit hat es sich aber wirklich bereits als Standard durchgesetzt, gerade auch außerhalb der „Pionierindikationen“ wie Mamma- und Lungenkarzinom? Das soll das Herbst-Symposium der Paul-Martini-Stiftung ein Stück weit ausleuchten. Es sind krankheitsübergreifende Querschnittsfragen wie diese, die das Symposium charakterisieren. Eine weitere ist die nach den Besonderheiten der onkologischen Therapie von Kindern und älteren Patienten.

Fortschritte in der Onkologie gingen und gehen aber nicht nur von Medikamenten aus. Die Chirurgie und die Diagnostik haben ebenfalls wesentlichen Anteil daran. Das Symposium wird sich in letzterem Gebiet besonders auf die molekulare Bildgebung konzentrieren und analysieren, welche Rolle ihr bei der Diagnose und der Therapiebegleitung realistischerweise wirklich zukommen dürfte.

Jenseits aller wissenschaftlichen Errungenschaften haben sich für das onkologische Versorgungsniveau aber auch die Organisationsstrukturen als entscheidend erwiesen. Deutschland hat hier mit der Einrichtung von onkologischen Spitzenzentren – z. B. in Köln-Bonn und Heidelberg – neue Wege beschritten. Welche Rolle spielen diese Zentren mittlerweile, und wie stehen die Patienten dazu?

Diese und viele weitere Fragen bringt das Herbstsymposium der Paul-Martini-Stiftung 2009 zur Diskussion. Wieder wurden Wissenschaftler aus den Universitäten und der Industrie sowie Sachverständige aus Ministerien, Behörden und Verbänden zu diesem Symposium dazu eingeladen. Wir danken den Gästen, Referenten und Vorsitzenden, dass sie dieser Einladung gefolgt sind.

Unser Dank gilt aber auch der Paul-Martini-Stiftung, die dieses Symposium gemeinsam mit der Deutschen Akademie der Naturforscher Leopoldina durchführt.

Das Programm des Symposiums wurde erstellt unter Mitwirkung des Vorstands der Paul-Martini-Stiftung, die wiederum vom vfa – dem Verband der forschenden Pharma-Unternehmen – getragen wird. Auch dafür möchten wir danken. Und zu guter Letzt möchten wir nicht unerwähnt lassen, dass die Planung und Vorbereitung dank der hervorragenden Hilfe von Frau Barbara Schwalbach in der Geschäftsstelle der Paul-Martini-Stiftung wieder eine große Freude war.

Prof. Dr. med. Dr. h. c. Peter C. Scriba
Ludwig-Maximilians-Universität München

Prof. Dr. Michael Hallek
Klinikum der Universität zu Köln

I. Rolle der Zentrenbildung in der Onkologie

The Center for Integrated Oncology (CIO) Köln Bonn

Michael Hallek

Clinic I for Internal Medicine, Department of Hematology and Oncology, University of Cologne (Germany)

The recent foundation of a joint comprehensive cancer center of the Universities in Cologne and Bonn (Germany), the Center for Integrated Oncology (CIO) Köln Bonn, combines the strengths of two large German university hospitals only 35 km apart. The scientific excellence of experts from two academic centers creates important synergies.

During this challenging process the CIO Köln Bonn has built on the experiences gained in the establishment of the CIO Köln, where a new approach to cancer patient care has been successfully realized during the past two years. This approach combines optimized interdisciplinary team work with a special consideration of the patients' individual needs. Cornerstones of this model are central portal structures with interdisciplinary tumor consultation hours, patient navigators taking personal care of the patients over long-lasting treatment phases, an exemplary psycho-oncological care and, where necessary, an early intervention strategy for palliative care. These processes are supported by a web-based electronic SOP system and the use of quality indicators for measurement of SOP compliance. In addition, unique contracts with the largest German sickness funds have been agreed which are the basis for the sustainable financing of this high-quality care. To realize these plans, substantial resources are invested in terms of personnel and IT development.

Besides optimizing individual patient care, our ultimate goal is to improve cancer treatment by implementing successful translational research programs. As a first step, the CIO Köln Bonn has brought together excellent research groups from both locations in the common research programs microenvironment and immunity, genomics, molecular markers and imaging,

cellular and molecular therapy and genetic prediction, and preventive oncology. These research programs interact closely with disease-oriented, applied research programs supported by excellent structures for clinical research that are already established. For instance, a Collaborative Research Grant (SFB 832) on "Molecular basis and modulation of cellular interactions in the tumor microenvironment" has recently been funded by the German Research Council (DFG). Moreover, the CIO harbors the study centers of two leading study groups (German CLL Study Group, German Hodgkin Lymphoma Study Group). In addition, more than 230 trials covering the whole spectrum of oncology are currently active.

Meeting the challenges of the postgenomic era also requires new structures to close the gap between laboratory and clinical research. For this purpose, we have established the Laboratories for Translational Cancer Genomics (LTCG). The LTCG will become a new interface between patient care, clinical trial management, genomics unit and tumor bank and will be in close vicinity to the clinical unit. This translational structure will enable accurate genetic diagnosis of cancer patients for refinement of individualized targeted therapy. In this structure, the CIO Interdisciplinary Outpatient Unit will have a coordinating function in high-quality patient care, clinical trials and molecular diagnostics.

With these perspectives, the CIO Köln Bonn has the clear intention to pioneer new ways of improving and lengthening the lives of patients with cancer.

Conflict of interest

The author declares that there is no conflict of interest.

Das Heidelberger Konzept des NCT

Otmar Wiestler

Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Heidelberg

Mit der Gründung des Nationalen Centrums für Tumorerkrankungen (NCT) hat Heidelberg im Jahr 2004 eine Vorreiterrolle übernommen: Unterstützt von der Deutschen Krebshilfe, richteten das Deutsche Krebsforschungszentrum (DKFZ), das Universitätsklinikum Heidelberg und die Thoraxklinik Heidelberg erstmalig in Deutschland ein Comprehensive Cancer Center ein. Diese neue Organisationsform tritt mit der Mission an, optimale interdisziplinäre Patientenversorgung mit Exzellenz in der translationalen Krebsforschung zu verbinden.

Ein Alleinstellungsmerkmal des NCT ist die starke Allianz zwischen einem renommierten Forschungsinstitut und einem besonders leistungsfähigen Universitätsklinikum.

Das Konzept des Nationalen Centrums für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg ist eng an amerikanischen und skandinavischen Vorbildern orientiert. Als forschungsintensives, international kompetitives Comprehensive Cancer Center hat das NCT die Aufgabe, neue Erkenntnisse aus der Forschung schnellstmöglich in innovative Verfahren der Prävention, Diagnostik und Therapie von Krebs umzusetzen und in klinischen Studien anzubieten. Das Besondere am NCT Heidelberg ist sein umfassender fachübergreifender Ansatz, durch eine in Deutschland bisher strukturell nicht etablierte Interdisziplinarität die onkologische Medizin und die angewandte Krebsforschung zu optimieren. Die wissenschaftliche Programmstruktur des NCT wird vom Deutschen Krebsforschungszentrum, einem Mitglied der Helmholtz-Gemeinschaft, finanziert und von einem internationalen Expertengremium begleitet.

Die drei Kernabteilungen des NCT Heidelberg – Medizinische Onkologie, Translationale Onkologie und Präventive Onkologie – strukturieren die Verzahnung von interdisziplinärer Patientenversorgung und innovativer translationaler Krebsforschung. Es ist ein wesentliches Ziel des NCT, die klinische Umsetzung von neuesten Forschungsergebnissen aus dem DKFZ und aus der Medizinischen Fakultät Heidelberg zu koordinieren und zu vereinfachen und dadurch den Transfer hin zu einer klinischen Anwendung zu beschleunigen. Impulse für innovative Projekte kommen dabei aus allen Forschungsschwerpunkten des DKFZ und aus den Abteilungen des Universitätsklinikums. Dafür sind die thematischen Schwerpunkte des NCT in sechs Programmbereiche ge-

gliedert, zu denen Forschungsgruppen aus dem DKFZ, dem NCT sowie aus weiteren Partnerinstitutionen beitragen:

- NCT Programm Entwicklung innovativer klinischer Studien
- NCT Programm Immuntherapie
- NCT Programm Neue Therapeutika
- NCT Programm Molekulare Diagnostik
- NCT Programm Bildgebung und Radiotherapie
- NCT Programm Prävention und Krebskontrolle.

Drei interdisziplinäre Querschnittsbereiche – onkologische Studienzentrale, Tumor- und Biobank sowie Krebsregister – schaffen darüber hinaus die Infrastruktur für eine erfolgreiche Forschungstranslation. Beratungs- und Informationsstellen sowie interne Aus- und Weiterbildungsprogramme sind weitere Schwerpunkte des NCT.

Eine zentrale Rolle im Konzept des NCT spielt das gemeinsame Dach, unter dem Tumorboards und eine leistungsfähige zentrale Chemotherapieeinheit, translationale Krebsforschung sowie Programme zur Früherkennung und Prävention zusammengeführt werden. In diesem Gebäude, das inmitten des medizinisch-naturwissenschaftlichen Campus „Neuenheimer Feld“ liegt, sollen sich Ärzte, Wissenschaftler und Patienten täglich begegnen, um neue Wege in der Krebsforschung und Krebsmedizin zu beschreiten. Ambulanträume, Tagesklinikbereiche, Laborplätze und Büros gruppieren sich um ein zentrales Atrium, das alle Funktionseinheiten des NCT auf ideale Weise räumlich miteinander verbindet.

Dem NCT Heidelberg ist es ein wichtiges Anliegen, seine Konzepte und Standards regional und überregional zu etablieren. Dazu wurden bisher Kooperationsvereinbarungen mit 15 hämatologisch-onkologischen Praxen unterzeichnet, die eine systematische Zusammenarbeit nach NCT-Standards ermöglichen. Die Vereinbarung regelt zentrale Punkte der Kooperation, so etwa die Rücküberweisung von Patienten durch das NCT, insbesondere nach einer Zweitmeinung, oder die Teilnahme von Patienten aus dem niedergelassenen Bereich an klinischen Studien im NCT.

Interessenkonflikt

Es liegen keine Interessenkonflikte vor.

Onkologische Spitzenzentren aus der Sicht der Deutschen Krebshilfe

Gerd Nettekoven

Deutsche Krebshilfe e. V., Bonn

Fortschritte in der Vorbeugung, Früherkennung, Diagnostik und Therapie der Krebserkrankungen haben die Überlebenschancen und die Lebensqualität krebserkrankter Menschen in Deutschland in den vergangenen Jahren stetig verbessert. Jedoch gibt es bundesweit nicht überall Strukturen, einheitliche Prozesse und Standards, die für die optimale Behandlung von Tumorpatienten zwingend notwendig wären. Nach wie vor ist in der Fläche die Versorgung von Krebs-Patienten in Deutschland qualitativ sehr unterschiedlich. Ziel der Deutschen Krebshilfe ist daher, darauf hinzuwirken, dass jeder Krebskranke eine individuell zugeschnittene Behandlung/Versorgung nach dem aktuellen Stand der Medizin und Wissenschaft erhält.

Um die Strukturen und Prozesse der onkologischen Versorgung zu verbessern, hat die Deutsche Krebshilfe im Jahr 2006 das Förderprogramm „Onkologische Spitzenzentren“ initiiert. Die von Experten im Auftrag der Deutschen Krebshilfe erarbeiteten Kriterien für „Onkologische Spitzenzentren“ sehen vor, dass diese Zentren neue Standards in der Diagnostik, Behandlung und Betreuung von Krebserkrankungen erarbeiten und etablieren, Krebs-Patienten nach weitgehend einheitlichen Prozessen versorgen und die Krebsforschung, insbesondere die translationale Forschung, voran bringen sollen. Im Einzelnen werden dabei folgende Anforderungen an „Onkologische Spitzenzentren“ gestellt, die von der Deutschen Krebshilfe gefördert werden:

- Fachübergreifende interdisziplinäre Onkologie für alle Tumorerkrankungen mit zentraler Anlaufstelle für Krebs-Patienten.
- Einrichtung von interdisziplinären Konferenzen („Tumor-Boards“).
- Entwicklung und/oder Umsetzung von Behandlungspfaden im Sinne von Leitlinien.
- Einbringung von Patienten in klinische Studien.
- Enge Verzahnung von Forschung und Klinik (translationale Forschung).
- Psychoonkologische und palliative Betreuung.
- Einbindung von Krebselbsthilfeorganisationen.
- Interaktion mit niedergelassenen Ärzten und Krankenhäusern der Umgebung.
- Vorhaltung von Ausbildungsprogrammen für Ärzte, Wissenschaftler und Pflegepersonal.
- Nachweis eines Qualitätssicherungssystems.

- Dokumentation durch klinische Krebsregister.
- Entwicklung von Programmen zur Krebsfrüherkennung und -prävention.

Im Rahmen von zwei Ausschreibungsrunden wurden in den Jahren 2007 und 2009 die folgenden 10 universitären Zentren ausgewählt, die neben dem Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen in Heidelberg von der Deutschen Krebshilfe gefördert werden:

- Charité Comprehensive Cancer Center Berlin
- Universitäts KrebsCentrum Dresden
- Westdeutsches Tumorzentrum Essen
- Universitäts Krebszentrum Erlangen
- Universitäres Centrum für Tumorerkrankungen Frankfurt am Main
- Tumorzentrum Ludwig Heilmeyer Freiburg
- Hubertus Wald Tumorzentrum Hamburg
- Centrum für Integrierte Onkologie Köln Bonn
- Südwestdeutsches Tumorzentrum Tübingen
- Comprehensive Cancer Center Ulm

Um den Bestrebungen zur Verbesserung der onkologischen Versorgungsstrukturen mehr Gewicht zu verleihen und die vorhandene Expertise zu bündeln, wurde in diesem Jahr das Netzwerk der von der Deutschen Krebshilfe geförderten Onkologischen Spitzenzentren initiiert. Dieser Verbund wird sich mit zentralen Themen der onkologischen Versorgung und Forschung befassen und Lösungsvorschläge für bestehende Probleme erarbeiten. Darüber hinaus wird das Netzwerk auch gemeinsame Aktivitäten unter anderem bei der Erarbeitung von Standards, bei der Durchführung von klinischen Studien, bei Forschungsprojekten und Programmen zur Früherkennung und Prävention, bei integrierten onkologischen Ausbildungsprogrammen und beim „Outreach“ zu niedergelassenen Ärzten, Patienten und der Bevölkerung entfalten. Zunächst wird sich das Netzwerk vor allem mit den Bereichen Klinische Dokumentation/elektronische Dokumentationssysteme und Qualitätssicherung/standardisierte Behandlungspfade befassen, da hier Defizite und Handlungsbedarf gesehen werden.

Die Onkologischen Spitzenzentren allein werden in Deutschland allerdings keine flächendeckende Versorgung auf höchstem Niveau gewährleisten können. Das Förderprogramm „Onkologische Spitzenzentren“ der Deutschen Krebshilfe kann daher nur ein Modul neuer

Versorgungsstrukturen sein. Mittelfristig müssen daher auch unterhalb der Ebene der Spitzenzentren vergleichbare Versorgungsstrukturen, beispielsweise in kommunalen onkologischen Schwerpunktkrankenhäusern, aufgebaut werden. Hier greift das von der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Krebshilfe gemeinsam erarbeitete Stufenmodell, bei dem unterhalb der „Onkologischen Spitzenzentren“ die „(Klinischen) Onkologischen Zentren“ und „Organkrebszentren“ eine onkologische Versorgung auf höchstem Niveau gewährleisten sollen. Die Deutsche Krebshilfe beabsichtigt dabei – in Abstimmung mit der Deutschen Krebsgesellschaft – gezielte Förderaktivitäten auch auf den Ebenen

unterhalb der Spitzenzentren. So ist zunächst ein Förderprogramm für zertifizierte (Klinische) „Onkologische Zentren“ angedacht, bei dem vor allem innovative „Outreach“-Aktivitäten gefördert bzw. finanziell unterstützt werden sollen.

Die genannten Aktivitäten der Deutschen Krebshilfe stehen auch im Focus des Nationalen Krebsplans und sind als ein Meilenstein auf dem Weg zu einer optimalen onkologischen Versorgung für jeden Krebspatienten zu sehen.

Interessenkonflikt

Es liegen keine Interessenkonflikte vor.

Standardisierung zur Qualitätssicherung der Chemotherapie

Irene Krämer

Apotheke der Universitätsmedizin, Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Die Qualitätssicherung der Arzneimitteltherapie im Allgemeinen und der Chemotherapie im Besonderen wegen ihrer geringen therapeutischen Breite hat eine wirksame und sichere Therapie zum Ziel. Sowohl die Produktqualität der eingesetzten Chemotherapeutika als auch die Prozessqualität der Chemotherapie muss gewährleistet werden. Die gesamte Antitumorthherapie stellt eine Prozesskette aus vielen Teilprozessen dar und die Qualität des Gesamtprozesses kann nur so gut sein wie die Qualität jedes einzelnen Teilprozesses. Wesentliche Teilprozesse jeder Arzneimitteltherapie sind die Verordnung, die Verteilung/Zubereitung und die Applikation. In dem extrem komplexen Therapieprozess wirken Mensch, Technik und Organisation vielfältig zusammen und nicht selten treten Fehler auf. Als Ursachen für Medikationsfehler werden in erster Linie die mangelnde Standardisierung und fehlendes Design für „gute Prozesse“ beschrieben [1]. Die zunehmende Zahl hochwirksamer und komplizierter Chemotherapien und die extreme Arbeitsverdichtung im Gesundheitswesen stellen ebenfalls ein Risiko für eine sichere Chemotherapie dar. Ein qualitativ besseres Prozessergebnis lässt sich durch bessere Ausbildung und Schulung der Prozessbeteiligten, Bewusstseinsbildung und eine Verbesserung der Rahmenbedingungen für die Arzneimittelverordnung und -anwendung erreichen [2]. Die Standardisierung ist ein wesentliches Element zur Optimierung der Rahmenbedingungen. Ein vorhandener Standard bietet den Mitar-

beitern Orientierung und legt ein Qualitätsniveau für das Erbringen einer Dienstleistung oder die Herstellung eines Produktes fest. Die Einhaltung von Standardvorschriften soll die Reproduzierbarkeit des Prozesses und damit die gleich bleibende Qualität des Produkts garantieren. Mit einem etablierten Qualitätsmanagementsystem und den damit verbundenen Selbstaudits sowie den Fremdaudits im Falle der Zertifizierung steigt die Verbindlichkeit und Nachhaltigkeit der Prozessregulierung.

Standards zur Verordnung der Chemotherapie sind heute in der Regel etabliert. Mit standardisierten Anforderungsformularen werden die Verordnungsinhalte systematisch abgefragt und vor der Herstellung in der Apotheke auf Verordnungsirrtümer überprüft. Vielfach werden häufig angewandte oder komplexe Therapieprotokolle auch mittels vorgedruckter Formulare verordnet, was einer Vorstufe der elektronischen Verordnung mit gespeicherten Therapieprotokollen entspricht. Bei der elektronischen Verordnung wird durch Zuordnung des abgespeicherten Standardtherapieprotokolls zu einem Patientenstammdatensatz die patientenindividuelle Verordnung erzeugt. Diese enthält alle erforderlichen patientenbezogenen (z. B. Diagnose, Alter, Größe, Gewicht, Laborparameter), produktbezogenen (z. B. Art, Volumen der Trägerlösung) und applikationsbezogenen Daten (z. B. Infusionszeitpunkt, -dauer, -geschwindigkeit) und kann nach der Plausibilitätsprüfung in der Apotheke oh-

ne Medienbrüche bearbeitet werden. Eine Verordnungssoftware bietet die Möglichkeit, Standards für die Chemotherapie inklusive der Begleittherapie zu definieren und zu speichern, wobei sich die zentrale Pflege in der Apotheke anbietet. Anpassungen an individuelle Gegebenheiten des Patienten (z. B. Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz, Leberinsuffizienz, Blutbild) sollten durch eine integrierte Wissensbasis in der Verschreibungssoftware unterstützt werden. Mit elektronischer Verordnung oder intensivem Verordnungsmonitoring können Verordnungsirrtümer minimiert, aber nie völlig ausgeschlossen werden [3, 4].

Chemotherapien werden überwiegend parenteral appliziert, wofür das Fertigarzneimittel in Standarddosierung in eine applikationsfertige Zubereitung in patientenindividueller Dosierung zu überführen ist. Qualitätsmerkmale der applikationsfertigen Zubereitung sind Sterilität, korrekte Lösungsmittel und Trägerlösungen, korrekte Dosis und Beschriftung. Die Identifizierung und Dokumentation der eingesetzten Fertigarzneimittel über Artikel-Barcode und Chargennummer garantiert die Richtigkeit bei der Auswahl. Ein wesentlicher Bestandteil der Qualitätssicherung der applikationsfertigen Chemotherapeutika ist wiederum die Festlegung und Akzeptanz von Standards, wie Standardkonzentrationen und Standardvolumen. Damit lassen sich Kompatibilität des Chemotherapeutikums mit der Trägerlösung und Behältnismaterial gewährleisten sowie die physikalisch-chemische Stabilität der Produkte festlegen. Die professionelle und zukünftig auch automatisierte Herstellung applikationsfertiger Chemotherapien bedeutet einen maßgeblichen Sicherheitsgewinn für Produkt und Personal.

Vor der richtigen Applikation steht die richtige Zuordnung der Chemotherapeutika zum richtigen Patienten. Solange dieser Prozessschritt und seine Dokumentation noch selten barcodegestützt (Lesen des Barcodes auf dem Produkt und Abgleich mit Barcode der Patienten-ID auf Patientenarmband) erfolgt, sollten die Patienten zur Vieraugenkontrolle und zum Lesen des Produktetiketts (beinhaltet den Patientennamen) angehalten werden. Die sichere Applikation der Chemotherapeutika umfasst die korrekte Auswahl des parenteralen Zugangs sowie die Vermeidung von Paravasaten (unbeabsichtigte oder fälschliche Verabreichung einer Chemotherapie in das Unterhautgewebe oder tiefere Gewebeschichten anstelle der gewünschten intravenösen Applikation). Zu den möglichen Applikationsfehlern zählen eine falsche Applikationsgeschwindigkeit, mangelnde Beachtung

Prozessschritt der Chemotherapie	Beispielhafte Standardisierungsmaßnahmen
Verordnung	Verwendung von standardisierten Verordnungsformularen oder vordruckten Verordnungsformularen Festlegung von Minimal-, Maximaldosierungen, Regeln für Dosisanpassungen Verordnung standardisierter Trägerlösungen (Art, Menge) Etablierung elektronischer Verordnungssoftware mit gespeicherten Therapieprotokollen incl. der Begleittherapien
Zubereitung	Bereitstellung GMP gemäß hergestellter, applikationsfertiger Chemotherapiezubereitungen Festlegung der physikalisch-chemischen Haltbarkeit der applikationsfertigen Zubereitungen auf Basis standardisierter Trägerlösungen nach Art und Menge sowie Behältnismaterial Festlegung der Lager- und Applikationsbedingungen (Temperatur, Licht)
Applikation	Standardisierung des Infusionszubehörs Standardisierung der Infusionszeit, -geschwindigkeit Einsatz „intelligenter“ Pumpen mit festgelegten Standards für reguläre, minimale, maximale Infusionsgeschwindigkeit Etablierung Inkompatibilitäten reduzierender Infusionsschemata z. B. für Prä-/Posttransplantationsphase, Intensivpatienten Festlegung der Kennzeichnung und Verpackung von Chemotherapeutika zur intrathekalen Applikation Festlegung von Maßnahmen zur Behandlung von Paravasaten und Bereitstellung eines standardisierten Paravasatesets

von Inkompatibilität mit Infusionszubehör oder Inkompatibilitäten bei Parallelinfusion sowie nachteilige Umgebungsbedingungen (z. B. Wärme, Licht) während der Infusion. Inkompatibilitäten reduzierende Standardinfusionsschemata, z. B. für die umfangreichen Infusionsregime vor und nach der Blutstammzelltransplantation, stellen ein wichtiges Element der Qualitätssicherung der Applikation dar. Mit intelligenten Pumpen lässt sich eine Standardisierung der Applikation vornehmen, indem Regel-, Minimal-, und Maximalgeschwindigkeiten für die Applikation festgelegt werden. Doch die Etablierung solcher elektronischer Pumpen bedarf unbedingt der Festlegung auf einen Pumpentyp und der klinikweiten Standardisierung der hinterlegten Daten. Die Komplexität der Bedienung stellt ein weiteres Risiko bei der Applikation dar, und die Art und Anzahl der Alarme kann für Patient und Personal derart störend sein, dass sie absichtlich außer Kraft gesetzt werden. Für high-risk-Chemotherapeutikaanwendungen sollten Standards zur Fehlervermeidung festgelegt werden. So kann die standardmäßige Applikation von Vincristin in 100 mL Trägerlösung zur Kurzinfusion die versehentliche, fatale intrathekale Applikation vermeiden lassen. Umgekehrt sollten Chemotherapeutika zur intrathekalen Applikation eindeutig als solche deklariert und konfektioniert sein.

Die Tabelle (s. oben) zeigt eine Zusammenstellung beispielhafter Standardisierungsmaßnahmen zur Qualitätssicherung der Chemotherapie.

Interessenkonflikt

Es liegen keine Interessenkonflikte vor.

Literatur

- [1] American Society of Health System Pharmacists. Proceedings of a summit on preventing patient harm and death from i.v. medication errors. *Am J Health-System Pharm.* 2008;65:2367–79.
- [2] Taxis K, Barber N. Safe medication prescribing and administration: three strategies for hospital pharmacists. *EJHP Practice.* 2007;13:98–100.
- [3] Grangeasse L, Fagnoni-Legat C, Chaigneau L, Medjoub M, Larosa F, Bracco-Nolin CH, *et al.* Computerized prescribing of standardized chemotherapy schedules: residual medication errors and pharmaceutical interventions. *J Pharm Clin.* 2006;25:33–8.
- [4] Markert A, Thierry V, Kleber M, Behrens M, Engelhardt M. Chemotherapy safety and severe adverse events in cancer patients: Strategies to efficiently avoid chemotherapy errors in in- and outpatient treatment. *Int J Cancer.* 2009; 124:722–8.

Rolle der Zentrenbildung in der Onkologie – die Sicht der Patienten

Brigitte Overbeck-Schulte

Frauensebsthilfe nach Krebs Bundesverband e.V., Bonn

436 000 Menschen erkranken jährlich neu an Krebs. 436 000 Menschen werden völlig unvorbereitet aus ihrer Alltagsnormalität und -routine gerissen und sehen sich jählings mit einer die Existenz, das Leben bedrohenden Erkrankung konfrontiert. Wenn der erste Schock nachlässt, der Kopf langsam wieder klar wird, taucht eine Fülle von Fragen auf, die ein erhebliches Maß an Hilflosigkeit dokumentieren. An dieser Stelle brauchen Patienten Transparenz im System und umfassende Unterstützung, um ihre Behandlung nicht dem Zufall oder der Beliebigkeit zu überlassen; hier brauchen Patienten die Kenntlichmachung onkologischer Kompetenz, um sich im Dschungel unseres Versorgungssystems sicher bewegen zu können.

Betroffene befinden sich mit der Diagnosestellung, oftmals schon bei dem Verdacht auf eine Krebserkrankung, plötzlich in einer fremden Welt, der Welt des Medizinsystems mit ihrer eigenen Sprache und ihren eigenen Gesetzmäßigkeiten. Hier brauchen sie Informationen, in verständlicher Sprache, in angemessener Art und Weise, zum richtigen Zeitpunkt, über ihre Erkrankung, über Behandlungsoptionen, über Nebenwirkungen. Um an der Therapieentscheidung mitwirken zu können im Sinne von Shared Decision Making, müssen sie ihre Lebenssituation und Präferenzen einbringen können, mit dem Arzt alle für die Behandlung wichtigen medizinischen und persönlichen Informationen austauschen, gemeinsam eine Abwägung vornehmen sowie gemeinsam die Behandlung festlegen. Innerhalb kurzer Zeit müssen lebenswichtige Entscheidungen getroffen werden, deren Ausmaß oftmals erst viel später deutlich wird.

Integrierte Versorgung, Organzentren, Tumorzentren, Comprehensive Cancer Center sind Strukturen, die Interdisziplinarität festschreiben und den Patienten in den Mittelpunkt stellen sollen. Die Voraussetzungen für diese Art Behandlung und Unterstützung, wie sie auch Zertifizierungsrichtlinien und Qualitätsanforderungen und -kriterien zu entnehmen sind, sind weitgehend geschaffen; jedoch hat noch längst nicht alles, was in Vorgaben und Leitlinien verankert ist, überall im praktischen Medizinalltag Einkehr gehalten.

Eine Krebserkrankung stellt sowohl die Betroffenen wie auch die Medizin – nach wie vor – vor besondere Herausforderungen. Der medizinische Fortschritt der letzten Jahre ging einher mit einer zunehmenden Spezialisierung, die mit dem Gedanken der Flächendeckung kaum kompatibel erscheint. Daraus folgert, dass eine enge Kooperation, eine Vernetzung zwischen dem stationären und ambulanten Sektor ebenso dringend erforderlich ist wie zwischen und innerhalb der Einrichtungen. Hier dürfen keine Brüche auftreten, sondern Durchgängigkeit muss während der gesamten Behandlungs- und Nachsorgekette gewährleistet sein.

Als Beispiel sei hier die psycho-onkologische Betreuung genannt. In den Vorgaben für die Zentren als Qualitätskriterium hoch gehandelt, müssen wir in der Praxis feststellen, dass eine zeitnahe, am individuellen Bedarf z.B. einer Brustkrebspatientin orientierte Versorgung bei einem heute üblichen 4-tägigen stationären Aufenthalt nach einer Brustoperation kaum möglich ist. Dass in der Primärversorgung innerhalb weniger Tage nicht alle Aspekte einer notwendigen Unterstützung einer Krebspatientin/eines Krebspatienten zu leisten sein mö-

gen – auch in einem Zentrum nicht –, mag einleuchten. Aber an dieser Stelle ist ganz klar die Entwicklung eines Gesamtkonzeptes zur vernetzten und Sektoren übergreifenden psycho-onkologischen und sozialen Betreuung der Patienten sowie eine verstärkte Einbindung der Selbsthilfe zu fordern. In unseren Augen ist dies nicht zuletzt eine Aufgabe der als Vorreiter für eine optimale Versorgung dienenden und gepriesenen Zentren in der Onkologie.

Kooperationen auf der Ebene der Versorgungsgestaltung sind bislang noch kaum untersucht. Aus Erfahrungsberichten von Patienten, Ärzten und weiteren in Kliniken angesiedelten Berufsgruppen sowie Selbsthilfevertretern geht hervor, dass Krebsselfhilfe Krebspatienten, vor allem durch Information und psychosoziale Unterstützung, bereits nach der Diagnosestellung und während der Therapie vielfältig nützt. Unbestritten ist, dass Betroffene für Mitbetroffene nicht nur im klassischen Gruppensetting einen eigenständigen, durch Professionelle nicht zu ersetzenden Beitrag von Betroffenen zur Krankheitsbewältigung und Gesundheitsförderung leisten.

Betrachtet man die Zusammenarbeit zwischen Selbsthilfe (SH) und dem professionellen System, so überwiegen indirekte Kooperationsformen, wie z. B. die Empfehlung oder Vermittlung an SH-Gruppen bzw. Ärzte/Therapeuten. Seltener sind direkte Kooperationsformen, wie gemeinsame Gruppensitzungen, Öffentlichkeitsarbeit, organisatorische Unterstützung und Austausch der jeweiligen Expertise.

Im Rahmen des Förderprogramms zur Etablierung der ersten Comprehensive Cancer Center (CCCs) in Deutschland hat die Deutsche Krebsselfhilfe im Jahr 2007 vier CCCs als „Onkologische Spitzenzentren“ ausgezeichnet. In den Ausschreibungsrichtlinien dieses Programms sowie in der Umsetzung dieser CCCs wird die Einbindung der Selbsthilfe in die strukturierte Versorgung von Krebspatienten angestrebt. Vertreter von SH-Initiativen sind so gefordert, neue, z. T. ungeübte Rollen einzunehmen – i. d. R. ohne gezielte Vorbereitung. Selbsthilfevertreter sind zudem sehr unterschiedlich qualifiziert für die nachhaltige und dauerhaft zu etablierende Unterstützung von Betroffenen und für die effektive Interessenvertretung der Selbsthilfe im Kreis von Ärzten und weiteren im Tumorzentrum vertretenen Berufsgruppen. Eine bundesweite Befragung der Frauenselbsthilfe nach Krebs (FSH) zur Umsetzung der Kooperationsverträge in den Brustzentren ergab z. T. große Unzufriedenheit und Orientierungslosigkeit auf Seiten der ehrenamtlichen Beraterinnen an der Basis. Auch die CCCs können ihrerseits nicht auf erprobte Strukturen der Einbindung oder Erfahrungswerte zurückgreifen, die die Intensivierung der Zusammenarbeit von SH und CCC unterstützen könnten. Aus Sicht des Tumorzentrums Ludwig Heilmeyer-CCCF in Freiburg und des Centrums für Integrierte Onkologie (CIO) in Köln ist die Situation an den verschiedenen Standorten sehr unterschiedlich zu beurteilen. Insgesamt bestehe großer Bedarf

an professioneller Unterstützung zur Entwicklung von Standards zur stärkeren, regelhaften Einbindung von Patientenvertretern in der strukturierten Versorgung von Krebspatienten.

Zu diesem Zweck hat die FSH ein Projekt auf den Weg gebracht, das exemplarisch an den Standorten Freiburg und Köln ein Konzept zur nachhaltigen und dauerhaften Einbindung der Krebsselfhilfe in die interdisziplinäre, strukturierte Versorgung von Krebspatienten an den CCCs erarbeitet und umsetzt. Dieses Projekt wird getragen von allen Krebsselfhilfeverbänden im Haus der Krebsselfhilfe. Hierbei handelt es sich um die Entwicklung, Erprobung und Evaluation eines Konzeptes zur Integration des SH-Angebotes – vor allem Information und psychosoziale Unterstützung der Betroffenen während der Akutversorgung sowie Interessenvertretung – in die strukturierte Versorgung von Krebspatienten im Rahmen von geförderten CCCs sowie zur Funktionalisierung und Koordination der SH-Aktivitäten. Angestrebt ist letztendlich die Übertragbarkeit der Ergebnisse dieses Modellprojekts auf alle CCCs und in modifizierter Form auf alle mit SH kooperierenden Zentren.

Das Bemühen um Sicherheit und Gewissheit ist ein menschliches Grundbedürfnis. In der heutigen Zeit bedienen Zertifizierungen, Siegel, Stempel, Logos in allen Bereichen unseres Alltags eben dieses Bedürfnis. Die zunehmende Komplexität medizinischer Sachverhalte, diagnostischer und therapeutischer Entscheidungen verunsichern den Patienten; die Aussicht auf eine durch Leitlinien qualitätsgesicherte Behandlung – wie sie mir durch ein zertifiziertes Zentrum garantiert wird – lässt mittlerweile z. B. über 70 % aller Frauen mit der Diagnose Mammakarzinom zur Behandlung in ein Brustzentrum gehen. Als Erfolg kann das aus Patientensicht allerdings nur dann gefeiert werden, wenn die Vorteile der Zentren nicht nur in einem vergleichbar hohen Organisationsgrad, dem Griff nach Forscherehre und ökonomischen Spitzenwerten bestehen, sondern jedem einzelnen Patienten Möglichkeiten bieten, seine spezifischen Bedürfnisse mit einer qualitätsgesicherten, an neuesten wissenschaftlichen Erkenntnissen orientierten Behandlung zu verbinden.

Die Frauenselbsthilfe nach Krebs hat im Jahre 2007 ein Positionspapier zur Versorgung krebskranker Menschen entwickelt und kommuniziert, das in der Forderung eines qualitätsgesicherten, flächendeckenden, transparenten, an den Bedürfnissen der Patienten orientierten Versorgungssystems gipfelt. Unseres Erachtens haben sich Zentrenbildung, Vernetzung und Zertifizierung an diesen Kriterien messen zu lassen.

Die Bündelung von Ressourcen und Kompetenzen in onkologischen Zentren ist aus medizinischen, gesundheitspolitischen und ökonomischen Gründen sinnvoll – so lange der Patient mit seinen Bedürfnissen dort steht, wo er hingehört: in der Mitte des Geschehens!

Interessenkonflikt

Es liegen keine Interessenkonflikte vor.

II. Individualisierte Behandlung – Von der Genotypisierung zur molekularen Therapie

Individualisierte Krebstherapien dank neuer Biomarker und Gendiagnostik

Roland Schüle

Zentrale Klinische Forschung (ZKF), Klinikum der Universität Freiburg

Die DNA in Zellen höherer Organismen ist durch Histoneproteine komplexiert und im Chromatin organisiert. Damit kommt der Organisation bzw. der dynamischen Regulation der Chromatinstruktur eine entscheidende Rolle bei der Transkriptionskontrolle zu. Eines der gegenwärtig vorherrschenden Modelle der transkriptionellen Regulation, das sogenannte „histone code model“, geht davon aus, dass die orchestrierte Anlagerung bzw. Entfernung von Modifikationen (wie z. B. Phospho-, Ubiquitin-, Acetyl- und Methylgruppen) an die N- und C-Termini von Kernhistonen wesentlich über die Expression eines Gens mitentscheidet. Einer der zentralen Mechanismen dieser epigenetischen Regulation scheint nach der Identifikation der ersten Methyltransferase die gezielte Methylierung von Arginin- bzw. Lysinresten in den N- und C-terminalen Enden der Kernhistone zu sein. Zur Zeit sind 24 Methylierungsstellen in Kernhistonen beschrieben, die sowohl mono-, di- als auch trimethyliert werden können. Da vermutlich jeder Methylierungsgrad die Rekrutierung von spezifischen Regulatorproteinen erlaubt, ergibt sich eine enorme Vielzahl von spezifischen Protein-Protein-Wechselwirkungen und Regulationsmöglichkeiten durch diese kovalenten Chromatinmodifikationen. Für die Kontrolle der Transkription ist von entscheidender Bedeutung, dass die Einführung einer spezifischen Modifikation in bestimmte Arginin- bzw. Lysinreste in einer selektiven transkriptionellen Antwort resultiert. So führt zum Beispiel die gezielte Methylierung des Lysin 4 im promotor-assoziierten Histon 3 (H3K4) zur Genaktivierung, während die Methylierung des Lysin 9 im Histon 3 (H3K9) zur Repression von Genaktivität führt.

Das Dogma der epigenetischen Regulation war, dass die Methylierung von Kernhistonen irreversibel ist. Es galt die Annahme, dass methylierte Kernhistone nur durch Degradation bzw. Austausch entfernt werden können. Im Gegensatz zur der Vielzahl von bekannten Methyltransferasen waren Demethylasen unbekannt. Vom Sockel gestürzt wurde das Dogma aber durch die Identifikation der ersten Histondemethylase LSD1.

LSD1 assoziiert in unterschiedliche Multiproteinkomplexe und ist dadurch in der Lage, entweder mono- und dimethyliertes H3K4 oder mono- und dimethyliertes H3K9 zu demethylieren. Dementsprechend kann LSD1 Transkription reprimieren oder aktivieren. Die prototypische Identifikation der ersten Histondemethylase LSD1 implizierte natürlich die Existenz weiterer Histondemethylasen mit unterschiedlicher Spezifität. In der Tat konnten wir eine weitere Klasse von Histondemethylasen identifiziert, die eine sogenannte JMJD2-Domäne enthalten. Die Histondemethylase JMJD2 ist ein typischer Vertreter dieser Enzymfamilie.

In unseren Forschungsarbeiten konnten wir die Demethylierung von Chromatin, vermittelt durch die Histondemethylasen LSD1 und JMJD2, als neues regulatorisches Prinzip etablieren. LSD1/JMJD2 assoziieren mit dem Androgenrezeptor, demethylieren AR Zielgene und kontrollieren damit androgenabhängige Genexpression. Die Inaktivierung der Demethylasen durch Gabe eines Inhibitors oder mittels RNAi führt zur vollständigen Inhibition des androgenabhängigen Wachstums von Prostatazelllinien. Die Aktivität der Demethylasen wird durch Kinase-vermittelte Signalkaskaden kontrolliert. Unsere Arbeiten zeigen, wie die epigenetische Regulation androgen-abhängiger Genprogramme durch eine Kaskade multipler Kontrollkinasen und Histondemethylasen reguliert wird. Von besonderer Bedeutung ist, dass die Aktivität dieser Kontrollkinasen in Prostatakarzinomen von Patient zu Patient variiert. Aufbauend auf diesen molekularbiologischen Erkenntnissen postulieren wir Histondemethylasen bzw. Kontrollkinasen als therapeutische Ziele und die Inhibierung dieser Proteine als neuen, wegweisenden therapeutischen Ansatz.

Ein weiterer Schwerpunkt ist die Übertragung unserer grundlagenwissenschaftlichen Erkenntnisse translational auf die Diagnostik von Prostatakarzinomen. Durch systematische Expressionsanalysen in Prostatakarzinomen und Nachbeobachtung der entsprechenden Patienten belegen unsere Arbeiten, dass die erhöhte Expression von LSD1 und Kinasen prädiktiv als Risiko-

faktor für eine aggressive Tumorbiologie genutzt werden kann. Unsere Arbeiten zeigen, dass ab einer gewissen Höhe von LSD1-Expression sich ein stark erhöhtes Risiko eines Tumorrelaps nach radikaler Prostatektomie ergibt. Auch diese Ergebnisse sind sowohl für die Pharmakotherapie wie auch für das gesamte klinische Management von Patienten mit aggressiven Prostatakarzinomen von höchstem Interesse. LSD1 zeigt sich hier

als ein prädiktiver Marker, an dem sich eine adjuvante Therapie des operierten Prostatakarzinompatienten festmachen lässt.

Interessenkonflikt

Es liegen keine Interessenkonflikte vor.

Gezielte Therapien beim kolorektalen Karzinom: EGFR-Inhibition und Ras-Signalweg

Ullrich Graeven

Kliniken Maria Hilf GmbH, Klinik für Hämatologie, Onkologie und Gastroenterologie, Mönchengladbach

Dank der bemerkenswerten Fortschritte im Verständnis um die molekularen Grundlagen der Karzinogenese ist die Anwendung gezielter Therapiestrategien aktuell bei vielen malignen Erkrankungen inklusive des kolorektalen Karzinoms (KRK) weit verbreitet. Cetuximab und Panitumumab, monoklonale Antikörper gegen den epidermal growth factor receptor (EGFR) haben inzwischen einen festen Stellenwert in der Therapie des metastasierten KRK. Die optimale klinische Anwendung von Anti-EGFR-Substanzen in der Behandlung des KRK und die Identifikation prädiktiver Marker stehen im Fokus der Forschungsarbeit der letzten Jahre.

Cetuximab und Panitumumab haben ihre Effektivität zunächst in der Einzel- wie auch in Kombinationstherapie mit Irinotecan bei Patienten unter Beweis gestellt. Weitere Studien konnten auch in der Erstlinientherapie in Kombination mit etablierten Regimen wie 5-Fluorouracil/Folinsäure/Oxaliplatin (FOLFOX) oder Irinotecan/5-Fluorouracil/Folinsäure (FOLFIRI) eine signifikant erhöhte Ansprechrate dokumentieren. Dennoch profitiert nur ein kleiner Teil der unselektionierten Patienten von diesen Medikamenten. Prädiktive Marker, welche vor Einleitung einer zielgerichteten Therapie deren Erfolg abschätzen lassen, stehen daher im Fokus der Forschung, denn nur durch sie ist eine individuelle Therapie erst möglich. Grundlage ist dabei die detaillierte Analyse des EGFR-Signalweges auf molekulargenetischer und -biologischer Ebene.

Der EGF-Rezeptor ist ein Mitglied der ErbB-Rezeptor-Tyrosinkinase-Familie, zu der auch ErbB2 (HER2/neu) gehört. Seine Liganden sind unter anderem epidermal growth factor (EGF), transforming growth factor α (TGF- α), heparin binding EGF (HB-EGF) und Amphire-

gulin (AR). Extrazelluläre Ligandenbindung, Dimerisation und Phosphorylierung des EGFR führen zur Aktivierung von nachgeschalteten membrangebundenen wie zytoplasmatischen Proteinen und einer Kaskade, die Zellwachstum, Differenzierung, Überleben, Zellzyklusprogression, Angiogenese und Medikamentensensitivität reguliert. Hauptsignalwege, die über den EGFR aktiviert werden, sind zum einen der RAS/RAF/MAPK- und der PTEN/PI3K/AKT-Signalweg (Abb. 1).

Der immunhistochemische (IHC) Nachweis der EGFR-Expression war der erste mögliche prädiktive Biomarker, welcher beim KRK untersucht wurde. Eine Expression findet sich bei ca. 80 % der KRK-Tumoren. Klinische Studien konnten jedoch schon früh ein Missverhältnis zwischen der EGFR-Expression und dem Ansprechen auf die entsprechende Therapie nachweisen und zeigen, dass der EGFR-Expressionsstatus den Erfolg einer Cetuximab/Panitumumab-Therapie nicht sicher vorhersagen kann.

Im Gegensatz zum nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC) spielen Aktivierungsmutationen des EGFR-Gens beim KRK keine relevante Rolle. Verschiedene prospektive Studien konnten dabei zeigen, dass die Mutationsrate beim KRK extrem gering ist.

KRAS ist ein Protein, das als kritischer An/Aus-Schalter in Zellwachstums- und Überlebenssignalwegen agiert. Es hat eine Schlüsselrolle im RAS/MAPK-Signalweg downstream vieler Wachstumsfaktorrezeptoren inklusive des EGFR. Mutationen des KRAS-Gens, die zu einer permanenten Aktivierung des nachgeschalteten MAPK-Signalweges führen, kommen bei ca. 40 % der KRK und 30 % aller menschlichen Tumoren vor. Aktuelle Studien konnten zeigen, dass die Vorteile der Anti-

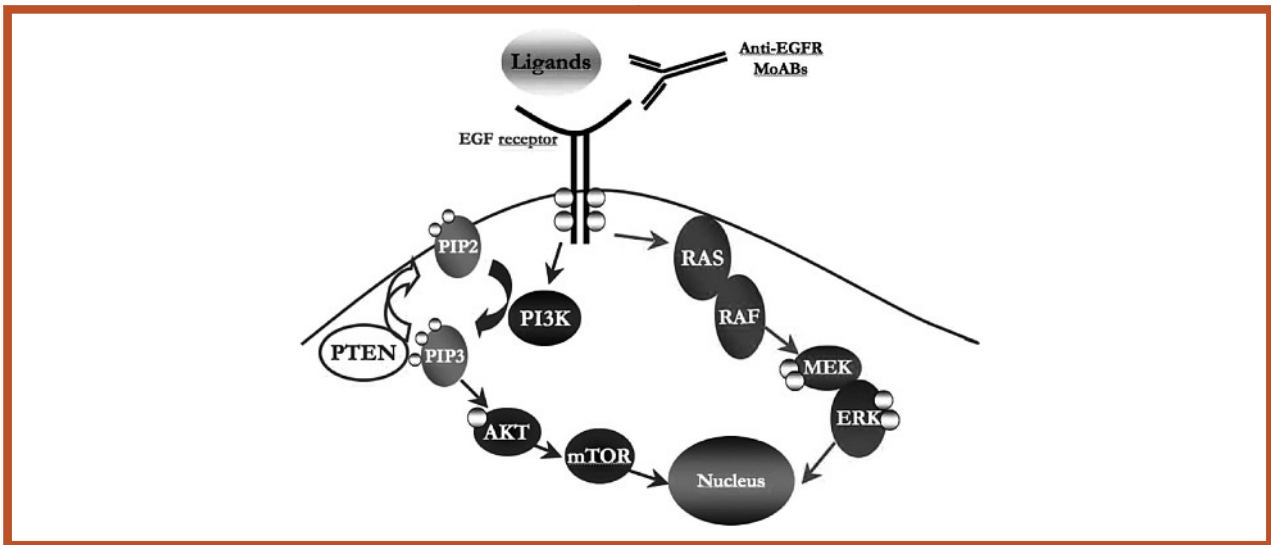


Abb. 1: Haupt EGFR-Signalwege: PI3K/AKT (ab EGF receptor gegen den Uhrzeigersinn), RAS/RAF/MAPK (ab EGF receptor im Uhrzeigersinn), MoABs: monoclonal antibodies (aus Loupakis *et al.* 2009).

EGFR-Antikörpertherapie auf eine Subgruppe von Patienten mit KRAS-Wildtyp beschränkt sind. Dabei wird vermutet, dass durch die permanente Aktivierung des EGFR-Signalweges abwärts von KRAS die Blockade des EGFR keine Wirkung mehr entfalten kann. Auf Grund dieser Daten ist seit 2008 die Anwendung von Cetuximab/Panitumumab beim fortgeschrittenen KKR an den Nachweis eines KRAS-Wildtyps geknüpft. Damit hat der erste prädiktive Biomarker Einzug in die Therapie des KKR gehalten und ermöglicht seither einen individuellen Therapieansatz.

Trotz seiner hohen Spezifität als Prädiktor von Resistenz in der Anti-EGFR-Therapie (ca. 93 % der KRAS-mutierten Patienten zeigen kein Ansprechen auf eine entsprechende Therapie) ist seine Aussagekraft/Sensitivität bezüglich des Therapieerfolges relativ zu bewerten, denn von den Patienten mit KRAS-Wildtyp sprechen wiederum je nach Therapieregime nur ca. 17–61 % auf die Therapie mit Cetuximab/Panitumumab an, und ca. 35 % der Wildtyp-Patienten erfahren eine rapide Krankheitsprogression. Das heißt, dass ein Großteil der Patienten, die aktuell „gezielt“ mit Anti-EGFR-Antikörpern behandelt werden, keinen Nutzen von dieser Therapie hat.

Andere prädiktive Marker, die momentan noch evaluiert werden, sind die EGFR-Genkopienzahl, und Schlüsselgene/-proteine downstream des EGFR wie PI3KCA, BRAF und PTEN. Hohe Expressionsspiegel der EGFR-Liganden Epregrulin und Amphiregrulin scheinen ebenfalls mit einem besseren Ansprechen auf Cetuximab assoziiert zu sein.

Die RAS-Proteine aktivieren u. a. Proteine der RAF1-Familie, die aus den Serin/Threonin-Kinasen ARAF, BRAF und CRAF besteht. Mutationen werden hauptsächlich im BRAF-Gen beobachtet, kommen in ca. 12 % der KKR vor und führen ähnlich wie KRAS-Mutationen zu einer konstitutiven Aktivierung des MAPK-Signalweges. In verschiedenen Studien ergaben sich Hinweise,

dass BRAF-Mutationen zur Resistenz gegenüber Anti-EGFR-Antikörpern prädisponieren.

PIK3CA und PTEN sind beide in den AKT-Signalweg involviert, der ebenfalls über den EGFR (parallel aber auch durch RAS) aktiviert wird. PIK3CA kodiert für die katalytische Untereinheit der Proteinkinase 3A, und Mutationen sind mit einer erhöhten enzymatischen Aktivität verbunden. Sie finden sich in ca. 20 % aller KKR und insbesondere bei Vorliegen einer Mikrosatellitenstabilität (MSI). PTEN reguliert als Tumorsuppressor den PI3K-Signalweg negativ. Die Daten bezüglich des prädiktiven Wertes dieser beiden Marker sind bislang wenig einheitlich.

Abschließend kann festgehalten werden, dass beim KKR wie auch bei den meisten soliden Tumorerkrankungen unterschiedliche genetische Veränderungen vorliegen, die es unwahrscheinlich erscheinen lassen, dass eine zielgerichtete Therapie bei allen Patienten gleich effektiv wirkt. Wahrscheinlicher ist es, dass auf dem Weg zu einer maßgeschneiderten onkologischen Therapie eine individuelle Kombination verschiedener Marker und Faktoren den Therapieerfolg bestimmen wird. Ein erstes Beispiel hierfür ist der zunehmend differenzierte Einsatz von EGFR-Antikörpern in der Therapie des metastasierten KKR.

Interessenkonflikt

Der Referent erhält Referentenhonorare von Merck, Darmstadt, und Amgen, München.

Literatur

Loupakis F, Pollina L, Stasi I, Ruzzo A, Scartozzi M, Santini D, *et al.* PTEN expression and KRAS mutations on primary tumors and metastases in the prediction of benefit from cetuximab plus irinotecan for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2009 Jun 1;27(16):2622–9.

Personalisierte Therapie des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms

Jürgen Wolf

Klinik I für Innere Medizin, Centrum für Integrierte Onkologie, Universitätsklinikum Köln

Das nicht-kleinzellige Bronchialkarzinom (NSCLC) ist weltweit die führende Krebstodesursache mit einer über Jahrzehnte unveränderten mittleren 2-Jahres-Überlebensrate von unter 15 % [1]. Die Mehrzahl der Patienten sind bei Erstdiagnose bereits inoperabel (Stadium IIIB, IV). Keiner dieser Patienten kann geheilt werden. Platin-haltige Chemotherapie führt im Vergleich zu rein supportiver Therapie zu einer Erhöhung der 1-Jahres-Überlebensrate von 15 auf 25 % [2]. Wesentliche Unterschiede in der Effektivität einzelner Chemotherapieregime existieren nicht [3].

In dieser desaströsen Situation wurden große Erwartungen in die Einführung neuer, durch ihre molekularen Zielstrukturen definierte Substanzen (*targeted drugs*) gesetzt.

Mit dem antiangiogenetisch wirksamen anti-VEGF (vascular endothelial growth factor)-Antikörper Bevacizumab in Kombination mit Standardchemotherapie konnten zum ersten Mal die Therapieergebnisse der Chemotherapie beim fortgeschrittenen Adenokarzinom der Lunge verbessert werden. Die mittlere Überlebenszeitverlängerung von 2 Monaten im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie führte zwar zur Zulassung und zur Integration in die Standarderstlinientherapie [4]. Bisher gelang es jedoch nicht, prädiktive Biomarker zum gezielteren, damit effektiveren Einsatz dieser Substanz zu identifizieren.

Auch gegen den epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR) konnten erfolgreich *targeted drugs* entwickelt werden. Der durch die EGFR-Tyrosinkinase induzierte Signaltransduktionsweg spielt eine zentrale Rolle in der Regulation von Proliferation, Überleben und Differenzierung im NSCLC und anderen Tumoren. Erlotinib und Gefitinib sind zwei oral applizierbare Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI), die an die intrazelluläre Kinasedomäne des EGFR binden. Die Monotherapie mit Erlotinib im Vergleich zu Placebo führte bei Patienten mit rezidiertem NSCLC zu einer Verlängerung der mittleren Überlebenszeit von 2 Monaten [5]. Diese Ergebnisse liegen der Zulassung von Erlotinib in der Rezidivtherapie des NSCLC zugrunde. In unselektionierten Patienten ist das Medikament damit zwar wirksam, seine Wirkung übertrifft aber nicht die von in der gleichen Indikation zugelassenen Chemotherapeutika und bleibt letztlich unbefriedigend. Auch der gegen den EGFR gerichtete

monoklonale Antikörper Cetuximab zeigt in Kombination mit Chemotherapie in der Erstlinientherapie des NSCLC in unselektionierten Patienten nur marginale Aktivität mit einer Verlängerung des mittleren Gesamtüberlebens um 1,2 Monate [6].

Schon 2004 wurden Beobachtungen veröffentlicht, dass Patienten mit Mutationen in der Kinasedomäne des EGFR ungewöhnlich hohe Ansprechraten bei Behandlung mit EGFR-TKI haben. Diese Mutationen finden sich in den Exons 18–24, in 90 % der Fälle handelt es sich um Exon-19-Deletionen oder eine Punktmutation in Exon 21. Sie treten vor allem bei Frauen mit Adenokarzinom, Nieraucherstatus und asiatischer Herkunft auf [7]. Ihre Häufigkeit in der kaukasischen Bevölkerung liegt bei ca. 8–10 %. Diese Mutationen führen einerseits zu einer ligandenunabhängigen unkontrollierten Aktivierung der Kinaseaktivität und damit zur onkogenen Transformation der Zelle, andererseits aufgrund von Konformationsänderungen zu einer erhöhten Affinität für die EGFR-TKI. In mehreren Phase-II-Studien, in denen ausschließlich EGFR-mutierte Patienten mit Erlotinib oder Gefitinib behandelt wurden, lagen die Ansprechraten über 70 %, die mittlere Überlebenszeit bei knapp 2 Jahren und damit deutlich höher als mit Standardchemotherapie. In der IPASS-Studie wurde das prädiktive Potential der EGFR-Mutationen erstmals in einer randomisierten Phase-III-Studie bestätigt [8]. Asiatische Patienten, selektioniert auf die mit EGR-Mutationen korrelierenden Eigenschaften Adenokarzinom, weibliches Geschlecht und Nieraucherstatus, wurden in der Erstliniensituation randomisiert zwischen einer Monotherapie mit Gefitinib und einer Standardchemotherapie. Die Auswertung nach EGFR-Mutationsstatus ergab einen Vorteil für die Gefitinibbehandlung in mutierten Patienten, einen Vorteil für die Chemotherapie in Patienten mit EGFR-Wildtyp (EGFR mut. pos: HR Gefitinib vs. Chemotherapie 0,48, $p < 0,0001$; EGFR wt: HR 2,85, $p < 0,0001$). Die Ergebnisse dieser Studie resultierten in der Zulassung von Gefitinib für EGFR-mutierte Patienten bereits für die Erstlinientherapie.

Damit ist beim NSCLC zum ersten Mal der *proof of principle* für eine Verbesserung der Therapieergebnisse durch einen personalisierten Ansatz auf eindrucksvolle Weise geführt worden. Voraussetzungen für diese erfolgreiche Entwicklung waren ein genaues Verständnis

der Biologie der EGFR-vermittelten Signaltransduktion und des Wirkungsmechanismus der TKI, aber auch die Möglichkeit, die genetische Analyse der Zielläsion EGFR-Mutation akkurat durchzuführen. Das Angebot einer qualitativ hochwertigen EGFR-Mutationsdiagnostik im Tumorgewebe für die klinische Routineanwendung in der Breite stellt aktuell eine große Herausforderung dar.

Aufgrund der rapiden Zunahme unseres Wissens um die genetischen Aberrationen im Genom von NSCLC-Zellen wurden neben den EGFR-Mutationen weitere Aberrationen als potentielle Zielstrukturen für *targeted drugs* identifiziert. Diese werden aktuell in klinischen Studien evaluiert. Beispiele hierfür sind Aberrationen in den PI3K/AKT/mTOR- und Ras/Raf/MEK/ERK-Signaltransduktionswegen.

Auf der Jahrestagung der American Society for Clinical Oncology 2009 wurde ein weiteres eindrucksvolles Beispiel für einen personalisierten Therapieansatz beim NSCLC vorgestellt [9]. In ca. 4 % der Adenokarzinome findet sich ein EML4-ALK-Fusionsgen mit transformierendem Potential, welches mittels FISH (Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung) nachgewiesen werden kann. In einer Phase-I/II-Studie wurden nach Ermittlung der maximal tolerierbaren Dosis (MTD) ausschließlich Patienten mit rezidiviertem NSCLC und Nachweis des EML4-ALK-Fusionsgens im Tumorgewebe mit dem oralen c-Met- und ALK (anaplastic lymphoma kinase)-Inhibitor PF-02341066 behandelt. Es fanden sich für eine Phase-I/II-Studie spektakuläre Ergebnisse mit einer Rate an bestätigten partiellen Remissionen von über 67 % (12/18).

Dieses Beispiel zeigt, dass eine konsequente Entwicklung personalisierter Therapieansätze ein Umdenken in der klinischen Forschung sowohl in der Industrie als auch in der akademischen Medizin erfordert. Der *proof of principle* einer neuen Substanz in großen Phase-III-Studien an unselektionierten Patienten ist teuer, zeitaufwendig und ineffektiv. Die Mehrzahl der mit dieser Strategie durchgeführten Phase-III-Studien der jüngsten Zeit waren negativ oder ergaben nur minimale Vorteile im progressionsfreien oder Gesamtüberleben. Die „one size fits all“-Blockbuster-Strategie bei der Entwicklung neuer Substanzen dürfte damit der Vergangenheit angehören. Ein genaues Verständnis der Biologie und eine

Biomarker-basierte Selektion bereits in frühen Phasen der klinischen Entwicklung (*proof of principle* in Phase I) erfordern eine intensive Zusammenarbeit zwischen Grundlagenforschung, klinischer Forschung und Industrie am Übergang von präklinischer und früher klinischer Evaluation. In der Zukunft wird nicht mehr die Diagnose NSCLC, sondern die Identifikation einer genetisch definierten Subentität über die Auswahl eines durch seine molekulare Zielstruktur definierten Medikaments entscheiden.

Interessenkonflikt

Der Autor erhielt Forschungsunterstützung und Beraterhonore von Roche und Astra Zeneca.

Literatur

- [1] Jemal A, *et al.* Cancer statistics 2007. *CA Cancer J Clin.* 2007;57(1):43–66.
- [2] Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *BMJ.* 1995;311:899–909.
- [3] Schiller JH, *et al.* Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2002;346(2):92–8.
- [4] Sandler A, *et al.* Randomized phase II/II trial of paclitaxel plus carboplatin with or without bevacizumab (NSC # 704865) in patients with advanced nonsquamous non-small cell lung cancer (NSCLC): An Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) trial–E4599. *J Clin Oncol.* 2005; 23(16S):1090s.
- [5] Shepherd F, *et al.* Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2005;353:123–32.
- [6] Pirker R, *et al.* Cetuximab plus chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomized phase III trial. *Lancet.* 2009;373:1525–31.
- [7] Rosell R, *et al.* Epidermal growth factor receptor activation: how exon 19 and 21 mutations changed our understanding of the pathway. *Clin Cancer Res.* 2006;12:7222–31.
- [8] Mok TS, *et al.* Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med.* 2009;361:947–57.
- [9] Kwak F, *et al.* Clinical activity observed in a phase I dose escalation trial of an oral c-met and ALK inhibitor, PF-02341066. Proceedings of the American Society for Clinical Oncology (ASCO), Orlando (FL) 2009; abstr. 83509. [Published in: *J Clin Oncol.* 2009 May 20;27(15S):3509.]

Gezielte Therapien beim Weichteilsarkom (inkl. GIST)

Clemens M. Wendtner

Klinik I für Innere Medizin, Klinikum der Universität zu Köln

Weichteilsarkome stellen als Neoplasien des nicht-epithelialen extraskelalen Gewebes eine seltene Tumor-entität dar (<1% aller Tumoren im Erwachsenenalter), sind jedoch in den letzten Jahren zu einem Paradigma einer zielgerichteten molekularen Therapie geworden. Zu den häufigsten Weichteilsarkomen zählt hier insbesondere neben Liposarkomen, malignen fibrösen Histiozytomen und Leiomyosarkomen der gastrointestinale Stromatumor (GIST). Letzterer exprimiert nahezu in allen Fällen KIT (CD117), ein molekulares Target, welches mittels des Tyrosinkinase-Inhibitors Imatinib therapeutisch genutzt werden kann. Die mediane Lebenserwartung mit nicht-resektablem GIST konnte hierdurch im Vergleich zu klassischen Chemotherapien um mehrere Jahre verlängert werden. Das Ansprechen auf Imatinib korreliert jedoch stark mit dem Mutationsstatus des KIT-Rezeptors: Patienten mit einer Mutation im Exon 11 von KIT zeigen höhere Ansprechraten (90%) im Vergleich zu Patienten mit Exon-9-Mutationen (50%). Inzwischen konnte der Stellenwert von Imatinib auch in der adjuvanten Therapie von GIST mit hohem Rezidivrisiko dokumentiert werden, die kürzlich zu einer Zulassung auch in diesem Setting führte. Im Rezidiv steht Patienten mit GIST der Multi-Tyrosinkinase-Inhibitor Sunitinib mit zusätzlichem Wirkspektrum im Bereich der VEGFR (vascular endothelial growth factor)-Kinasen zur Verfügung. Neben Nilotinib stellen auch Dasatinib und der Hsp90-Inhibitor IPI-504 weitere potentielle Therapiealternativen im Rezidiv für Patienten mit GIST dar.

Im Bereich der Weichteilsarkome unter Ausschluss von GIST sind die therapeutischen Möglichkeiten noch

eingeschränkt, hier gilt eine klassische Therapie mit Doxorubicin für Patienten mit nicht-resektablem bzw. metastasiertem Sarkom als Standard. Trabectedin (ET-743) als minor groove binder mit hoher Effektivität bei Patienten mit myxoiden rundzelligen Liposarkomen wird jedoch derzeit randomisiert gegen Doxorubicin in der Primärtherapie geprüft. Auch Pazopanib (GW786034) als Multityrosinkinase-Inhibitor (VEGF-R1-3, PDGFR (platelet derived growth factor receptor)- α / β , c-kit) zeigte bei verschiedenen histologischen Subentitäten innerhalb der Weichteilsarkome eine hohe Rate an Progressionsarrest. Sorafenib (BAY-43-9006) inhibiert als multi-targeted Tyrosinkinase-Inhibitor nicht nur die Tumorzellproliferation, sondern auch die Angiogenese. Auf der Basis von Phase-II-Daten zeigt Sorafenib insbesondere Aktivität bei Patienten mit Angiosarkomen und Leiomyosarkomen. Eine weitere molekulare Zielstruktur, die bei Weichteilsarkomen therapeutisch sinnvoll erscheint, ist das mammalian target of rapamycin (mTOR) als Mitglied der PI3K-Familie. AP-23573 zeigte als mTOR-Inhibitor einen klinischen Benefit in 28% der Patienten mit vorbehandeltem Weichteilsarkom. Weitere molekulare Targets, die gegenwärtig bzgl. ihres therapeutischen Stellenwertes beim Weichteilsarkom evaluiert werden, sind u. a. Matrix-Metalloproteasen-Inhibitoren und IGF-RI (insulin-like growth factor-receptor I)-Antikörper und werden hoffentlich zu einer weiteren Verbesserung der Prognose für diese Patienten beitragen.

Interessenkonflikt

Es liegen keine Interessenkonflikte vor.

Risikoadaptierte Prävention des Mammakarzinoms

Rita Schmutzler

Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Klinikum der Universität zu Köln

In der Allgemeinbevölkerung erkrankt jede zehnte Frau im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs. In rund einem Drittel der Fälle gibt es in der engeren oder weiteren Verwandtschaft mindestens eine weitere Verwandte mit Brustkrebs. Dies kann zum einen auf eine zufällige Häufung zurückgeführt werden. Zum anderen wird zumindest bei einem Teil dieser Fälle eine Veranlagung für Brustkrebs vermutet.

Bei rund 3–5 % der Erkrankungen wurden Mutationen in den Hochrisikogenen *BRCA1* oder *BRCA2* nachgewiesen. Diese werden nach einem autosomal dominanten Erbgang an 50 % der Nachkommen weiter vererbt. Wird bei einer gesunden Frau eine solche Mutation festgestellt, so liegt ihr Lebenszeitrisiko für ein Mammakarzinom bei 60–80 % und für ein Ovarialkarzinom bei 20–40 %. Eine bereits an einem Mammakarzinom erkrankte Mutationsträgerin hat außerdem ein erhöhtes Risiko für ein Mammakarzinom der kontralateralen Seite, das bei rund 40 % liegt.

Da selbst in Hochrisikofamilien mit vielen jungen Erkrankten nur in 50 % Mutationen in den beiden bekannten Genen nachgewiesen wurden, ist davon auszugehen, dass es noch weitere Risikogene gibt. Jedoch führten groß angelegte Kopplungsanalysen über ein Jahrzehnt nicht zur Identifizierung weiterer monogen vererbter Risikogene. Daher wurde die Hypothese formuliert, dass moderat bzw. niedrig penetrante Gene im Rahmen eines komplexen Erbgangs für die Erkrankungen in den restlichen Familien verantwortlich sein könnten. Basierend auf dieser Hypothese wurden in den letzten Jahren mittels DNA-Chip-Technologie genomweite Assoziationsstudien durchgeführt, die zur Aufdeckung mehrerer niedrig-penetranter Gene führten [1, 2].

Eine alternative Hypothese geht davon aus, dass es noch weitere, jedoch sehr seltene Hochrisikogene gibt, die mittels bisheriger Kopplungsanalysen nicht aufdeckbar waren. Fortschritte auf dem Gebiet der Sequenzier-technologie, u. a. durch die Einführung des Pyrosequencing, das hochgradig parallele Readouts erlaubt, sowie enorme Verbesserungen des Durchsatzes und der Verzicht auf Klonierungsschritte, die das Ergebnis verzerren können, ermöglichen es nun, nach diesen seltenen Hochrisikogenen zu suchen. Auf der Basis der bisherigen Ergebnisse wird angenommen, dass bei Kenntnis aller Risikogene eine Vorhersagbarkeit des Erkrankungsri-

sikos und ein risikoadaptiertes Angebot von Früherkennungsmaßnahmen auf der Populationsebene möglich wird [3].

Dies erfordert die Entwicklung eines Konzeptes zur Umsetzung der genetischen Analysen in die klinische Praxis.

Für *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen konnte bereits gezeigt werden, dass intensive Früherkennungsuntersuchungen (sekundäre Prävention) unter Hinzunahme multimodaler diagnostischer Verfahren und einem früheren Screening-Beginn bei einer hohen Tumordetektionsrate zur Diagnose günstigerer Tumorstadien führen [4]. Für die Entfernung des Brustdrüsengewebes ist eine Reduktion des Erkrankungsrisikos auf unter 2 % belegt [5].

Während solche Hochrisikosituationen den Screening-Aufwand sowie weitreichende prophylaktische Operationen als gerechtfertigt ansehen lassen, stellt uns das Risikokontinuum, das vermutlich in der Allgemeinbevölkerung vorliegt, vor neue Aufgaben. Vor der Einführung eines Testangebotes auf neue Risikogene ist Folgendes zu fordern:

1. Nachweis der Validität und Eignung des neuen Risikoindicators (= Risikogene = RI) zur Identifikation von Risikopersonen.
2. Charakterisierung jedes RI, insbesondere in Bezug auf die Krankheitsausprägung, den Krankheitsverlauf (Phänotyp) und die altersabhängige Penetranz.
3. Festlegung von Penetranzschwellen für eine risikoadaptierte Prävention in einem transparenten, nachvollziehbaren und normengeberisch konsentierten Prozess.
4. Vorliegen valider diagnostischer Verfahren für den spezifischen RI.
5. Nachweis der Effektivität der diagnostischen Verfahren in der Risikogruppe, d. h. einer verbesserten Prognose. Hierbei muss insbesondere ein Spektrum-Bias (d. h. die Testgüte im Risikokollektiv unterscheidet sich von der Testgüte in der Allgemeinbevölkerung) untersucht und ausgeschlossen sein.
6. Sicherstellung einer nicht-direktiven Beratung und partizipativen Entscheidungsfindung unter Beachtung des Rechts auf Nichtwissen.

Zusammenfassend eröffnet die Identifikation genetischer Risikoindikatoren und die Etablierung geeigneter molekulargenetischer Testverfahren zur Identifizierung

von Risikopersonen die Möglichkeit einer risikoadaptierten Prävention. Die Fokussierung auf Risikogruppen bietet das Potential, effizientere und nebenwirkungsärmere Präventionsprogramme zu etablieren. Voraussetzung ist, dass der gesamte Prozess von der Erfassung des Risikoindikators bis hin zum Nachweis der Mortalitätsreduktion evaluiert ist bzw. von einer ergebnisorientierten Qualitätskontrolle begleitet wird.

Interessenkonflikt

Es liegen keine Interessenkonflikte vor.

Literatur

- [1] Easton DF, Pooley KA, Dunning AM, Pharoah PD, Thompson D, Ballinger DG, *et al.* Genome-wide association study identifies novel breast cancer susceptibility loci. *Nature*. 2007;447:1087–93.
- [2] Hemminki K, Müller-Myhsok B, Engel Ch, Chen B, Lichtner P, Burwinkel B, Sutter Ch, Wappenschmidt B, Hellebrand H, Illig Th, Arnold N, Niederacher D, Dworniczak B, Deissler H, Kast K, Gadzicki D, Meitingner Th, Wichmann HE, Kiechle M, Bartram CR, Schmutzler RK, Meindl A: Low risk variants *FGFR2*, *TNRC9* and *LSP1* in a German familial breast cancer patient. *Int J Cancer* (im Druck 2009).
- [3] Pharoah PDP, Antoniou AC, Easton DF, Ponder BAJ. Polygenes, risk prediction, and targeted prevention of breast cancer. *NEJM*. 2008;358:2796–803.
- [4] Schmutzler RK, Rhiem K, Breuer P, Wardelmann E, Lehnert M, Coburger S, *et al.* Outcome of a structured surveillance program in woman with a familial predisposition for breast cancer. *Eur J Cancer Prev*. 2006;15:483–9.
- [5] Rebbeck TR, Friebel T, Lynch HT, Neuhausen SL, van't Veer L, Garber JE, *et al.* Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: The PROSE study group. *J Clin Oncol*. 2004;22:1055–62.

Individualisierte Behandlung des Mammakarzinoms aus der Sicht des Gynäkologen

Manfred Kaufmann

Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Brustkrebs- und Gynäkologisches Krebszentrum, Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt/Main

Unser Wissen über Mammakarzinome verdoppelt sich derzeit alle zwei Jahre. In den letzten Dekaden haben neue Erkenntnisse zur Biologie des Brustkrebses zu mehreren Paradigmenwechseln geführt. Lange herrschte die Meinung vor, Brustkrebs sei eine lokale Erkrankung (um 1900 Halsted-Theorie), bis klar wurde, dass Brustkrebs in den meisten Fällen eine Systemerkrankung ist (um 1970 Fisher-Theorie). Folglich wird heute Brustkrebs nicht nur lokal (Operation, Bestrahlung), sondern systemisch postoperativ (adjuvant) oder präoperativ (neoadjuvant) mit Chemo- und/oder Hormontherapie behandelt (neueste Empfehlungen s. Int. Consensus Meeting St. Gallen, Schweiz, 2009). Während ab den siebziger Jahren die Meinung vorherrschte, dass das Auftreten loko-regionaler Rezidive keinen Einfluss auf das Überleben hat, wird dies heute wieder anders gesehen (Int. Consensus Meeting, Biedenkopf, 2008).

Nach heutiger Erkenntnis gilt Brustkrebs als heterogene Erkrankung mit meist früher hämatogener Mikrometastasierung und chronischem Verlauf. Als Information für eine individualisierte Therapie sind v. a. die Kenntnis

der Hormonrezeptoren und des Her2-neu-Rezeptors nötig.

Brustkrebs muss heute interdisziplinär behandelt werden, wobei der Schwerpunkt des Gynäkologen auf dem Gebiet der Operation und adjuvanten/neoadjuvanten Therapie liegt. Beim operablen Mammakarzinom sind heute die Brusterhaltung und postoperative Bestrahlung bzw. Rekonstruktion und die Wächterlymphknotenbiopsie bei klinisch freier Axilla Standard. Ziele der neoadjuvanten systemischen Therapie sind: Erhöhung der Krankheitsfreiheit, Verbesserung der operativen Optionen und die Nutzung vorhandener Daten über Therapieansprechen und Biologie der Erkrankung.

Gerade neue Medikamente (z. B. Antikörper, biologicals, small molecules) erfordern hier die Kooperation des Internisten. Jährlich aktualisierte Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO), Kommission Mamma, sowie die Etablierung von zertifizierten Brustkrebszentren tragen zur Verbesserung der Situation beim Mammakarzinom in Deutschland bei.

Brustkrebs ist mit über 57 000 Neuerkrankungen pro Jahr noch immer die häufigste Krebserkrankung der Frau und die häufigste Todesursache zwischen 35 und 59 Jahren. Trotz nach wie vor steigender Inzidenz sinkt die Mortalität mit signifikant erhöhter Überlebenszeit

durch optimales Management. Brustkrebs ist heilbar, wenn früh erkannt und richtig behandelt.

Interessenkonflikt

Es liegen keine Interessenkonflikte vor.

Individualisierte Behandlung des Mammakarzinoms aus der Sicht des Internisten

Kurt Possinger

Charité Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie, Berlin

Beim Auftreten von Fernmetastasen ist derzeit durch therapeutische Maßnahmen keine definitive Heilung mehr möglich. Behandlungsziele sind deshalb die Stabilisierung bzw. Verbesserung der psychischen Situation, des Gesamtbefindens bzw. der Lebensqualität und der körperlichen Leistungsfähigkeit, verbunden mit der Reduktion tumorbedingter Beschwerden. Ein weiteres Therapieziel ist natürlich auch, das Überleben der Patientinnen zu verlängern. Art und Intensität der Behandlung richten sich nach der vitalen Gefährdung der Patientin, der Ausbreitungsgeschwindigkeit des Tumorgeschehens und den tumorbedingten Beschwerden. Hoffnungsträger zur Verbesserung der Behandlungsergebnisse sind neue Zytostatika, wie z. B. nab-Paclitaxel, maßgeschneiderte endokrine Therapien, spezifische, gegen den Wachstumsfaktorrezeptor Her2 gerichtete Therapien, antiangiogenetische Behandlungen und die Behinderung der Reparaturvorgänge defekter Tumorzellen.

nab-Paclitaxel (Abraxane®)

nab-Technologien ermöglichen die Bindung primär wasserunlöslicher Substanzen an Albumin und benötigen deshalb bei intravenöser Verabreichung keinen Lösungsvermittler. Für die Patientin bedeutet dies, dass bei Verabreichung von Paclitaxel auf die zusätzliche Gabe antiallergischer Substanzen verzichtet werden kann. nab-Paclitaxel wird im Tumorgewebe stärker angereichert als im Normalgewebe. Insgesamt lassen sich durch nab-Paclitaxel günstigere Behandlungsergebnisse erreichen: Das Tumoransprechen liegt im Vergleich mit Paclitaxel signifikant höher, die Zeit bis zum weiteren Fortschreiten der Erkrankung wird verlängert, kritische Neutropenien treten seltener auf und Neuropathien bilden sich rascher wieder zurück. Überdies konnte gezeigt werden, dass nab-Paclitaxel, was Wirksamkeit und Ver-

träglichkeit anlangt, auch Docetaxel vergleichbar bzw. in wöchentlicher Dosierung sogar überlegen ist.

Genotypisierung von Cytochrom P450 Typ 2D6 (CYP2D6)

Da über 30 % unserer Bevölkerung milde oder deutliche Änderungen des CYP2D6-Gens aufweisen, sind bei ihnen die stark wirksamen Metabolisierungsformen von Tamoxifen vermindert ausgeprägt. Retrospektive Untersuchungen zeigen, dass Patientinnen mit Störungen des CYP2D6-Gens ein schlechteres Ansprechen auf Tamoxifen aufweisen. Möglicherweise ist hierdurch das signifikant schlechtere Abschneiden von Tamoxifen gegenüber Aromatasehemmern zurückzuführen. Wir versuchen deshalb in einer prospektiven Studie solche Patientinnen zu selektionieren, die keine Beeinträchtigung von CYP2D6 aufweisen, und vergleichen bei ihnen die Effektivität von Tamoxifen mit dem Aromatasehemmer Letrozol. Falls die Ergebnisse zeigen, dass Tamoxifen dann ebenso wirksam ist wie der Aromatasehemmer, würde dies nicht nur eine Therapieindividualisierung, sondern auch eine erhebliche Kostenreduktion bedeuten. Gegenwärtig wird in mehreren Studien geprüft, ob ein weiteres Maßschneidern von endokrinen Therapien durch die Nutzung von Genchips, wie z. B. Oncotype, MammaPrint etc., möglich ist.

Anti-Her2-Therapie

Durch den Einsatz des Antikörpers Trastuzumab ließen sich insbesondere in Verbindung mit Taxanen signifikant längere Zeiten bis zur Tumorprogression und erheblich höhere Tumoransprechquoten erreichen. Ähnlich günstige Ergebnisse ließen sich auch nach Einsatz von Trastuzumab durch den Tyrosinkinaseinhibitor

Lapatinib in Kombination mit Capecitabin aufzeigen. Interessanterweise zeigen Trastuzumab und Lapatinib, obwohl sie am gleichen Rezeptor angreifen, unterschiedliche Wirkungsweisen. So hemmt Lapatinib insbesondere die Proliferation der Tumorzellen, während Trastuzumab die Apoptose verstärkt. Kombinationen beider Substanzen zeigen in ersten Untersuchungen sehr günstige Behandlungsergebnisse. Sehr vielversprechend zeigt sich als Nachfolgeprodukt von Trastuzumab die Substanz T-DM1 (ein gegen die HER2-Domain gerichtetes Antikörper-Arzneimittel-Konjugat), die auch nach Vorbehandlung mit Trastuzumab erhebliche Behandlungsverbesserungen bedingt. Noch nicht klar zu bewerten ist hinsichtlich seiner Effektivität im Vergleich zu Lapatinib der Tyrosinkinaseinhibitor Neratinib.

Antiangiogenese: Bevacizumab

Die Anbindung von Tumoren an das Gefäßsystem ist für deren weiteres Wachstum von ausschlaggebender Bedeutung. Es wird deshalb versucht, sowohl die Produktion des vaskulären Wachstumsfaktors VEGF als auch seine Konzentration im Blut und seine Reaktion mit den entsprechenden kapillären Rezeptoren (VEGFR) durch Einsatz von Tyrosinkinaseinhibitoren zu behindern. Am weitesten fortgeschritten sind Untersuchungen mit Antikörpern (Bevacizumab), die mit dem Liganden VEGF reagieren. So lassen sich durch die intravenöse Gabe von Bevacizumab in Kombination mit Chemotherapien signifikante Verlängerungen des progressionsfreien Überlebens erzielen.

Hemmung der Reparatur von DNA-Schäden

In speziellen Fällen ist die Funktion des Tumorsuppressorgens BRCA bzw. von Folgestoffwechselprodukten beeinträchtigt. Dies führt bei Patientinnen mit einem BRCA1-Defekt dazu, dass wichtige Überwachungsfunktionen im Zellstoffwechsel verloren gehen. Treten DNA-Doppelstrangbrüche auf, können diese nun nicht mehr homolog repariert werden. Als Notlösung wird ein alternativer Reparaturweg über eine Poly-ADP-ribosepolymerase (PARP) gewählt. Wird auch dieser Reparaturweg blockiert, so muss die Zelle zwangsläufig absterben. In ersten Phase-II-Studien konnte gezeigt werden, dass durch Induktion multipler DNA-Strangbrüche mittels Platinderivaten und die zusätzliche Gabe von PARP-Inhibitoren bei Patientinnen mit BRCA1-Veränderungen nicht nur höhere Ansprechquoten und längere Zeiten bis zum erneuten Tumorfortschreiten ermöglicht werden, sondern sogar Überlebensverlängerungen möglich werden.

Insgesamt scheint gegenwärtig die Hoffnung berechtigt, dass durch die Neuentwicklungen von Medikamenten zur Behandlung des Mammakarzinoms auch im metastasierten Stadium deutlich günstigere Behandlungsergebnisse als in den letzten Jahren erreicht werden können.

Interessenkonflikt

Es liegen keine Interessenkonflikte vor.

Verwendung neuer Biomarker in der Onkologie

Rainer Metzger

F. Hoffmann-La Roche AG, Basel (Schweiz)

Einleitung

Die personalisierte Medizin und der Einsatz von Biomarkern geht von der Beobachtung aus, dass Patienten mit identischer Diagnose auf die Behandlung mit dem gleichen Medikament unterschiedlich ansprechen können. Während sich die Behandlung für einen Patienten als gut wirksam erweist, mag sie für einen anderen nicht die gewünschte Wirkung erzielen. Individuelle Merkmale, die teils mit der Krankheit zusammenhängen, teils keinen Bezug zu ihr haben, beeinflussen die Wirkungsweise von Medikamenten. Verordnet man aber allen Pa-

tienten mit derselben Diagnose die gleiche Therapie, so wird man den individuellen Unterschieden nicht gerecht. Mit anderen Worten: Die bisher praktizierten Therapien sind nicht so wirksam, wie sie sein könnten, da viele Patienten Medikamente erhalten, die nicht für sie geeignet sind. In gewissen Fällen kann es sogar zu Nebenwirkungen kommen, ohne dass sie ausreichend wirken. Hier bietet die personalisierte Medizin die Möglichkeit, die Wirksamkeit und Sicherheit der Therapie zu verbessern. Sie stellt einen Ansatz dar, der die vertieften Kenntnisse individueller Unterschiede, der molekularen

Grundlage von Krankheiten und der Wirkungsweise von Arzneimitteln nutzt. Die personalisierte Medizin ist kein grundsätzlich neues Konzept. Es gibt bereits gute Beispiele für die erfolgreiche Umsetzung der personalisierten Medizin im medizinischen und klinischen Alltag. In den letzten Jahren hat unser Wissen über den Körper des Menschen und Krankheitsmechanismen beträchtlich zugenommen, und man darf deshalb erwarten, dass die Anwendung personalisierter Medizin weiter stetig an Bedeutung gewinnen wird.

Die personalisierte Medizin wird eine Schlüsselrolle bei künftigen Fortschritten in der Medizin spielen: Es wird Medikamente geben, die in der Anwendung sicherer und wirksamer sind und damit eine Verbesserung des gesundheitlichen Zustandes, der Lebensqualität und Überlebensdauer von Patienten gewährleisten. Es ist ein wichtiges Ziel, Lösungen im Bereich der personalisierten Medizin anzubieten, die dem medizinischen Fachpersonal und Patienten bessere Möglichkeiten für die Diagnose und Therapie in der Onkologie bieten. Als eines der weltweit führenden Unternehmen im Gesundheitsbereich, das seine Stärken auf den Gebieten Pharma und Diagnostika bündelt, ist Roche in einer einzigartigen Position, um personalisierte Gesundheitslösungen anzubieten.

Seit einigen Jahren wird ein systematischer Ansatz verfolgt, bei dem Fachwissen im diagnostischen und im pharmazeutischen Bereich eingesetzt wird. Dank der personalisierten Medizin ist es möglich

- verschiedene Erscheinungsformen von Krankheiten und ihrer Untergruppen besser zu verstehen,
- die Identifizierung von neuen Biomarkern in den Vordergrund der Forschungs- und Entwicklungsarbeiten zu stellen,
- vorherzusagen, welche Patienten am besten von einer Therapie profitieren werden – dadurch lassen sich wirkungslose Behandlungen vermeiden, was wiederum die Kosteneffizienz erhöht;
- vermehrt Arzneimittel zu entwickeln, die eine größere Sicherheit und Wirksamkeit aufweisen, wodurch Risiken und Kosten aufgrund von Nebenwirkungen verringert werden,
- diagnostische Tests anzubieten, mit denen sich diejenigen Patienten ermitteln lassen, die mit großer Wahrscheinlichkeit auf eine bestimmte Therapie ansprechen werden,
- ein besseres Behandlungsergebnis und eine höhere Lebensqualität für Patienten zu erreichen.

Herausforderungen bei der Weiterentwicklung der personalisierten Medizin

Die personalisierte Medizin ist für Patienten vielversprechend, und es werden hohe Erwartungen in sie gesetzt. Allerdings handelt es sich dabei nicht um ein neues Konzept – es hat sich vielmehr im Laufe der Zeit entwickelt und wird es auch weiter tun. Die dazu notwendige Forschung ist komplex und zeitaufwändig. Es wird nicht in allen Fällen möglich sein, personalisierte Lösungen zu erarbeiten, welche die üblichen Therapien verbessern, oder Tests zu entwickeln, die Patienten ermitteln, die am ehesten auf eine Behandlung ansprechen. Es ist das Ziel, das Potential der personalisierten Medizin für möglichst viele neue Therapien in der Onkologie und in weiteren Indikationsgebieten auszuschöpfen.

Anwendungen der personalisierten Medizin

Der Vortrag behandelt eine Reihe ausgewählter Beispiele aus unterschiedlichen Phasen der Medikamentenentwicklung und der Anwendung von spezifischen Biomarkern.

Brustkrebs: Brustkrebszellen werden mit spezifischen Tests auf das Vorhandensein eines Wachstumsfaktors hin untersucht. Damit werden Patientinnen ermittelt, die auf die Therapie mit einem bestimmten Medikament ansprechen, welches gezielt gegen diesen Wachstumsfaktor gerichtet ist.

Hautkrebs: Ausgangspunkt für den personalisierten Therapieansatz war die Feststellung einer Mutation, die zu einer ungünstigen Prognose für Patienten mit Hautkrebs führt. Eine Vorfelduntersuchung von Hauttumoren auf diese spezifische Mutation kann zur Ermittlung derjenigen Patienten beitragen, die von einem noch in Entwicklung befindlichen Medikament profitieren, das sich gegen dieses mutierte Protein richtet. Die Kombination eines diagnostischen Tests mit diesem Medikament verspricht eine wirksamere Behandlung mit minimalen Nebenwirkungen.

Hepatitis C: Aufgrund unterschiedlicher diagnostischer Tests wird eine individuelle Behandlung ermöglicht, die sich an der bei den einzelnen Patienten unterschiedlichen Wirksamkeit orientiert. Mit diesen Tests lassen sich Patienten ermitteln, die eine wesentlich verkürzte Therapie durchlaufen können (4 Monate statt der üblichen 6 bis 12 Monate), wobei der Nutzen der Therapie trotz verkürzter Behandlung mit dem Medikament voll erhalten bleibt.

Interessenkonflikt

Es liegen keine Interessenkonflikte vor.

III. Der ältere Patient in der Onkologie bzw. Überleben nach Krebs

Assessment und onkologische Therapie des geriatrischen Patienten

Ulrich Wedding

Abteilung Palliativmedizin, Klinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikum Jena

Einleitung

Das chronologische Alter eines Patienten ist keine Grenze für die Durchführung einer medikamentösen Tumorthherapie. Auch alte Menschen können von einer solchen Therapie profitieren. Ein diagnostischer und therapeutischer Nihilismus aufgrund des chronologischen Alters eines Patienten ist daher nicht gerechtfertigt. Allerdings stehen nur wenige Daten mit hohem Evidenzlevel zur Behandlung alter Patienten mit Krebserkrankungen zur Verfügung. Das chronologische Alter allein ist kein hinreichendes Kriterium für die Beschreibung des gesundheitlichen Zustands eines Patienten. Ein systematisches geriatrisches Assessment (CGA) bildet die individuellen Defizite und Ressourcen sehr viel besser ab. Einschränkungen im CGA sind Risikofaktoren für das Auftreten von Toxizitäten und für einen geringeren Behandlungsvorteil im Rahmen der Chemotherapie. Die zur Verfügung stehenden Daten sprechen dafür, dass es sowohl eine Unter- als auch eine Übertherapie gibt.

Aktuelle Situation

Aufgrund der demografischen Entwicklung wird in den nächsten Jahrzehnten die Zahl alter Menschen in der Bundesrepublik Deutschland zunehmen. Altern ist der Hauptrisikofaktor für die Entstehung von Krebserkrankungen. Die Inzidenz- und Mortalitätsrate der meisten bösartigen Neubildungen steigt altersabhängig deutlich an. Beide Entwicklungen gemeinsam führen dazu, dass sich die Zahl alter Menschen mit Krebserkrankungen in den nächsten Jahrzehnten voraussichtlich verdoppeln wird [1].

Alte Patienten sind in klinischen Studien in der Vergangenheit unzureichend berücksichtigt worden. So waren lediglich 25 % der Patienten, die in Studien der South-West-Oncology-Group (SWOG) in den USA behandelt wurden, älter als 65 Jahre, wohingegen 63 % aller Erkrankten in den USA älter als 65 Jahre waren [2]. Lewis *et al.* analysierten die Studien des National Can-

cer Institute (NCI) bezüglich der Teilnahme alter Patienten. In den 495 Studien waren 32 % der Patienten älter als 65 Jahre, während in der Gesamtbevölkerung der USA 61 % der Patienten mit Karzinom älter als 65 Jahre waren [3]. Insbesondere die Rekrutierung über 80-jähriger Patienten in klinische Studien ist weitgehend die Ausnahme.

Diejenigen alten Patienten, die in klinischen Studien behandelt wurden, repräsentieren die Gruppe der fitten alten Patienten.

Onkologische Therapie

Solide Tumoren werden interdisziplinär behandelt. Chirurgie, Strahlentherapie und internistische Onkologie müssen zusammenarbeiten.

Elektive chirurgische Eingriffe lassen sich bei alten Patienten mit Krebserkrankungen in der Regel ohne erhöhte therapieassoziierte Morbidität und Mortalität durchführen. Die Morbidität und Mortalität im Rahmen von Notfalleingriffen ist deutlich erhöht.

Das chronologische Alter eines Patienten ist kein Grund, eine Strahlentherapie nicht durchzuführen [4].

Der Schwerpunkt der nachfolgenden Darstellungen ist die chemotherapeutische Behandlung.

Ein fortgeschrittenes Alter ist mit dem gehäuften Auftreten von Toxizitäten im Rahmen einer Chemotherapie assoziiert. Ob es tatsächlich das Alter selbst ist oder altersassoziiert auftretende Veränderungen, die im geriatrischen Assessment beschreibbar sind, ist bisher unzureichend untersucht.

Das chronologische Alter eines Patienten ist kein Grund, *per se* eine Dosisreduktion vorzunehmen. Kriterien, die berücksichtigt werden müssen, sind: Therapieziel (kurativ *vs.* nicht-kurativ), Performance-Status, Komorbiditäten und Organfunktionen.

Im Rahmen primär kurativer Behandlungen wie z. B. der Behandlung akuter Leukämien, aggressiver Lymphome oder im Rahmen adjuvanter Behandlungen sind Reduktionen der Dosisintensität auf weniger als 85 %

Tab. 1: Kategorien des geriatrischen Assessments und Instrumente zu ihrer Erfassung.

Kategorie	Instrumente zur Erfassung	Literatur
Funktioneller Status	Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL) Instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens (IADL)	[15] [16]
Depression	Geriatric Depression Scale (GDS)	[17]
Demenz	Uhr-Zeichen-Test Mini-Mental-Status-Examination (MMSE) Demenz-Detektionstest (Demtect)	[18] [19] [20]
Ernährung	Mini-Nutritional-Assessment (MNA)	[21]
Mobilität	Tinetti-Test Timed Up & Go-Test	[22] [23]
Soziale Situation	Sozialassessment Fragebogen zur sozialen Unterstützung (F-Sozu)	[24] [25]

i. d. R. mit einer Einbuße der Effektivität der Therapie verbunden [5]. Im Rahmen primär kurativer Behandlung sollte es vorrangiges Ziel sein, die Patienten durch geeignete supportive Maßnahmen in die Lage zu versetzen, die Therapie ohne erhöhtes therapieassoziiertes Risiko zu tolerieren.

Im Rahmen adjuvanter Therapien ist es daher Ziel, vor Einleitung der Therapie zu beurteilen, ob der Patient die Therapie voraussichtlich ohne erhöhte therapieassoziierte unerwünschte Wirkungen, die zur Therapieverzögerung oder zum Therapieabbruch führen, tolerieren wird. Falls eine deutliche Therapieverzögerung oder ein Therapieabbruch wahrscheinlich ist, sollte auf die Therapie von vornherein verzichtet werden.

Im Rahmen einer nicht-kurativen Zielsetzung der Therapie ist es wesentlich, sich über das jeweils aktuelle Therapieziel im Klaren zu sein. Die Empfehlung, bei alten Patienten initial eine Dosisreduktion durchzuführen, basiert nicht auf empirischen Daten. Durch die Gefahr der erhöhten Toxizität, des geringeren Behandlungsvorteils sowie der anderen Wünsche eines alten Patienten an die Therapie kann die Nutzen-Risiko-Bewertung bei alten Patienten häufiger zum Verzicht auf eine Therapie führen.

Wesentliches Ziel der Therapie ist der Erhalt der Selbstständigkeit und der Lebensqualität [6].

In Abgrenzung gegen gezielt gegen den Tumor gerichtete Maßnahmen erfolgen supportive Therapien mit dem Ziel, die unerwünschten Wirkungen der Erkrankung und der Therapie zu reduzieren und die Lebensqualität des Patienten zu verbessern.

Geriatrisches Assessment

In der Geriatrie wurde das geriatrische Assessment etabliert. Es hilft, Bereiche, in denen bei alten Menschen häufig Defizite zu finden sind, systematisch zu untersuchen, da diese der etablierten Anamneseerhebung und der klinischen Untersuchung oft entgehen. Es ist ein diagnostisches und therapeutisches Instrument und dient der Qualitätssicherung [7].

Tab. 1 nennt Bereiche, die im geriatrischen Assessment systematisch erfasst werden, sowie Methoden zu ihrer Erfassung. Die Instrumente des geriatrischen Assessments sind bezüglich in der Geriatrie relevanter Endpunkte validiert [8]. Dazu zählen z. B.:

- Ist der Patient in der Lage, ohne fremde Hilfe in der häuslichen Umgebung zu leben?
- Auf welche Hilfe ist er ggf. angewiesen?
- Ist eine institutionalisierte Pflege erforderlich?
- Mit welchen Ressourcen ist eine Rehabilitation mit dem Ziel, Selbstständigkeit im Bereich der Aktivitäten des täglichen Lebens zu erlangen, durchzuführen?

Diese Endpunkte unterscheiden sich von Fragestellungen der Onkologie im Rahmen der Behandlung älterer Patienten mit Krebserkrankungen.

In der Onkologie stellen sich im Rahmen der Behandlung älterer Patienten zentrale Fragen:

- Bestimmt die neu diagnostizierte Krebserkrankung die Prognose des Patienten?
- Wird diese Erkrankung dem Patienten im Verlauf voraussichtlich Beschwerden verursachen und seine Lebensqualität einschränken?
- Ist der Patient in der Lage, eine tumorspezifische Therapie ohne eine erhöhte, ihn gefährdende Toxizität zu tolerieren und damit von ihr zu profitieren?

Parallel zur Erfassung der prognostischen Parameter der Krebserkrankung (Staging oder Tumorassessment) wird daher bei alten Patienten mit Krebserkrankungen ein zusätzliches geriatrisches Assessment (Patientenassessment) empfohlen, um im Alter gehäuft auftretende Veränderungen der individuellen Ressourcen und Defizite zu erkennen [9]. Bisher konnte gezeigt werden, dass die Verwendung eines geriatrischen Assessments bei alten Patienten mit Krebserkrankungen zur Erkennung von Veränderungen führt, die ohne dieses Vorgehen nicht erkannt worden wären [10, 11], dass diese Veränderungen zu einer Änderung der Therapieentscheidungen führen können [12] und dass sie prognostisch relevant für die Endpunkte Therapieabbruch [13], schwere Toxizität [14] und Überleben [14] sind.

Interessenkonflikt

Es liegen keine Interessenkonflikte vor.

Literatur

- [1] Edwards BK, *et al.* Annual report to the nation on the status of cancer, 1973–1999, featuring implications of age and aging on U.S. cancer burden. *Cancer*. 2002;94(10):2766–92.
- [2] Hutchins LF, *et al.* Underrepresentation of patients 65 years of age or older in cancer-treatment trials. *N Engl J Med*. 1999;341(27):2061–7.

- [3] Lewis JH, *et al.* Participation of patients 65 years of age or older in cancer clinical trials. *J Clin Oncol.* 2003;21(7):1383–9.
- [4] Wedding U, Wendt T. Besonderheiten der Chemo- und Radiotherapie bei älteren Tumorpatienten und spezielle Aspekte der supportiven Therapie. *Onkologie.* Forthcoming 2009.
- [5] Lyman GH, *et al.* Incidence and predictors of low chemotherapy dose-intensity in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: a nationwide study. *J Clin Oncol.* 2004;22(21):4302–11.
- [6] Wedding U, Pientka L, Hoffken K. Quality-of-life in elderly patients with cancer: a short review. *Eur J Cancer.* 2007;43(15):2203–10.
- [7] Rubenstein LZ, *et al.* Effectiveness of a geriatric evaluation unit. A randomized clinical trial. *N Engl J Med.* 1984;311(26):1664–70.
- [8] Stuck AE, *et al.* Comprehensive geriatric assessment: a meta-analysis of controlled trials. *Lancet.* 1993;342(8878):1032–6.
- [9] Extermann M, Hurria A. Comprehensive geriatric assessment for older patients with cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25(14):1824–31.
- [10] Repetto L, *et al.* Performance status and comorbidity in elderly cancer patients compared with young patients with neoplasia and elderly patients without neoplastic conditions. *Cancer.* 1998;82(4):760–5.
- [11] Extermann M, *et al.* Comorbidity and functional status are independent in older cancer patients. *J Clin Oncol.* 1998;16(4):1582–7.
- [12] Extermann M, *et al.* A comprehensive geriatric intervention detects multiple problems in older breast cancer patients. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2004;49(1):69–75.
- [13] Frasci G, *et al.* Gemcitabine plus vinorelbine versus vinorelbine alone in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2000;18(13):2529–36.
- [14] Freyer G, *et al.* Comprehensive geriatric assessment predicts tolerance to chemotherapy and survival in elderly patients with advanced ovarian carcinoma: a GINECO study. *Ann Oncol.* 2005;16(11):1795–800.
- [15] Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation. *Md State Med J.* 1965;14:61–5.
- [16] Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist.* 1969;9(3):179–86.
- [17] Yesavage JA, *et al.* Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res.* 1982;17(1):37–49.
- [18] Watson YI, Arfken CL, Birge SJ. Clock completion: an objective screening test for dementia. *J Am Geriatr Soc.* 1993;41(11):1235–40.
- [19] Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975;12(3):189–98.
- [20] Kalbe E, *et al.* DemTect: a new, sensitive cognitive screening test to support the diagnosis of mild cognitive impairment and early dementia. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2004;19(2):136–43.
- [21] Cohendy R, Rubenstein LZ, Eledjam JJ. The Mini Nutritional Assessment-Short Form for preoperative nutritional evaluation of elderly patients. *Aging (Milano).* 2001;13(4):293–7.
- [22] Tinetti ME. Performance-oriented assessment of mobility problems in elderly patients. *J Am Geriatr Soc.* 1986;34(2):119–26.
- [23] Podsiadlo D, Richardson S. The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc.* 1991;39(2):142–8.
- [24] Nikolaus T, *et al.* [Social aspects in diagnosis and therapy of very elderly patients. Initial experiences with a newly developed questionnaire within the scope of geriatric assessment]. *Z Gerontol.* 1994;27(4):240–5.
- [25] Sommer G, Fydrich T. *Unterstützung: Diagnostik, Konzepte, F-SOZU.* Tübingen: Deutsche Gesellschaft für Verhaltenstherapie; 1989.

Leukämie bei Kindern und Jugendlichen: Heilung und Spätfolgen

Martin Schrappe

Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Campus Kiel

Heute überleben drei von vier krebserkrankten Kindern – doch viele von ihnen haben noch Jahre oder gar Jahrzehnte später mit den Auswirkungen zu kämpfen. Die Langzeitfolgen nach onkologischen Erkrankungen rücken deshalb bei der Behandlung von Kindern und Ju-

gendlichen mit onkologischen Erkrankungen immer mehr in den Vordergrund der klinischen Forschung. Dem Deutschen Kinderkrebsregister zufolge erkranken in Deutschland jährlich 1 800 Kinder unter 15 Jahren an Krebs, 1 400 davon können geheilt werden. In Deutsch-

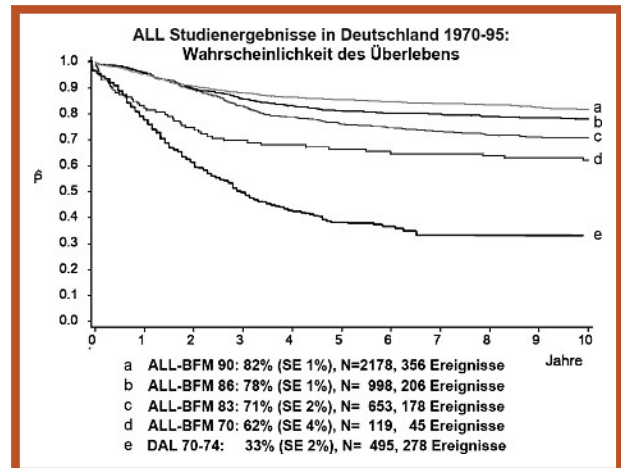
land gibt es heute schätzungsweise 30 000 Langzeitüberlebende kindlicher Krebserkrankungen. Im Jahre 2010 wird die Prävalenz vermutlich bei einem pro 250 jungen Erwachsenen zwischen 15 und 45 Jahren liegen.

Die akute lymphoblastische Leukämie (ALL) ist in Deutschland mit 500–600 Neuerkrankungen pro Jahr die häufigste Krebserkrankung bei Kindern und Jugendlichen. Die Fortschritte der Therapiestudien der letzten drei Jahrzehnte beruhen vor allem auf der optimierten Kombination bekannter Zytostatika (s. Abbildung). Erste Versuche, die Chemotherapie bei prognostisch günstigen Subgruppen zu reduzieren, waren nicht erfolgreich: So erhöhte sich die Rückfallrate erheblich bei Verzicht auf die Reinduktionstherapie (dies ist eine Wiederholung der intensiven initialen Polychemotherapie ca. 5 Monate nach Diagnose) selbst bei sog. Standardrisikopatienten. Dies illustriert eindrucksvoll, dass alle prognostischen Aussagen maßgeblich von der jeweils gewählten Therapie abhängen.

In jüngster Zeit haben Fortschritte bei der diagnostischen Charakterisierung des individuellen Patienten zu einer Verbesserung der Risikostratifizierung beigetragen: Neben der molekulargenetischen Charakterisierung des Leukämiesubtyps war dies vor allem die systematische Erfassung des individuellen Therapieansprechens (Bestimmung der minimalen Resterkrankung: MRD = minimal residual disease). Die präzise MRD-Bestimmung zu vorher prospektiv evaluierten Bewertungszeitpunkten während der Chemotherapie erlaubt eine wesentlich verbesserte individuelle Prädiktion des Rezidivrisikos. Diese Untersuchung ist mittlerweile der entscheidende klinisch nutzbare Parameter zur Therapiesteuerung bei der ALL geworden.

Systematische Langzeituntersuchungen bei Überlebenden einer Krebs- oder Leukämieerkrankung im Kindesalter haben in letzter Zeit besorgniserregende Ergebnisse hervorgebracht. Im Vordergrund steht die Entwicklung von Zweitneoplasien. So beträgt die kumulative Inzidenz, nach einer ALL an einem Zweitmalignom zu erkranken, nach 15 Jahren 4,1% und nach 30 Jahren 10,8%. Die Latenzzeit bis zum Auftreten eines Zweitmalignoms variiert stark zwischen den verschiedenen Zweitneoplasien (z. B. für sekundäre AML 3,4 Jahre, für Meningeome 20,6 Jahre). Das Risiko für ein Zweitmalignom (insbesondere Hirntumoren) scheint bei Patienten, die eine Bestrahlung erhalten haben, im Verlauf kontinuierlich zu steigen, während das Risiko, an einer sekundären AML zu erkranken, nach ca. 5 Jahren ein Plateau erreicht [1, 2].

Andere kritische Folgeerkrankungen sind Herzinsuffizienz, Knochennekrosen, endokrinologische Störungen



(Hypothyreose, Wachstumsstörungen, Infertilität, Adipositas) und neurokognitive Funktionsstörungen. Das relative Risiko für schwere Gesundheitsstörungen im Rahmen der genannten Folgeerkrankungen beträgt 10–50. Dies ist das Ergebnis der Childhood Cancer Survivor Study (CCSC), die erkrankte Kinder mit gesunden Geschwistern verglichen hat [3].

Einschränkend sei angemerkt, dass nur wenige Studiengruppen jenseits der ursprünglichen Studientherapie und -nachbeobachtungsphase in der Lage sind, verlässliche Daten zu erheben, da die Patienten dann nicht mehr in den Studienkliniken gesehen werden, sondern in andere Versorgungsstrukturen übergegangen sind. Eine Herausforderung der Zukunft wird sein, diesen Patienten verlässliche und qualifizierte Nachsorgeprogramme anzubieten, damit die möglichen Spätwirkungen rechtzeitig erkannt werden können.

Interessenkonflikt

Es liegen keine Interessenkonflikte vor.

Literatur

- [1] Hijiya N *et al.* Cumulative incidence of secondary neoplasms as a first event after childhood acute lymphoblastic leukemia. *JAMA*. 2007 Mar 21;297(11):1207–15.
- [2] Löning L *et al.* Secondary neoplasms subsequent to Berlin-Frankfurt-Munster therapy of acute lymphoblastic leukemia in childhood: significantly lower risk without cranial radiotherapy. *Blood*. 2000;95:2770–5.
- [3] Oeffinger KC *et al.* Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N Engl J Med*. 2006;355(15):1572–82.

Response Adapted Study Design in Hodgkin Lymphoma Using Functional Imaging

Peter Borchmann

1st Department of Internal Medicine, German Hodgkin Study Group, University of Cologne (Germany)

Hodgkin Lymphoma (HL) is one of the best curable malignancies in adult oncology with reported disease-free survival in excess of 80 % at 5 years [1, 2]. Due to the high number of HL-survivors, the reduction of toxicity has become one of the major goals in the treatment of HL patients especially for those in advanced stages [3, 4]. Long-term survivors may suffer from many complications including infertility, hypogonadism, cognitive dysfunctions (“chemobrain”), chronic fatigue and poor global quality of life, but also toxicities like organ damage (e. g. heart, lung) or secondary malignancies. This is especially true for the aggressive polychemotherapy used in advanced stages in the GHSG (German Hodgkin Study Group). In this situation, 8 cycles of BEACOPP escalated (bleomycin, etoposide, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, and prednisone) have been established as a standard treatment [5]. The GHSG strategy in the current trial generations (G5 and G6, i. e. HD15 and HD18 for advanced stages) aims at reducing toxicity while maintaining the improved disease control with an overall survival of 92 % and freedom from treatment failure of 88 % at 5 years.

Although about 65 % of the patients in advanced stages could be cured by much less aggressive chemotherapy like ABVD (doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine) there is no model available to predict who of them needs this more aggressive approach. The international prognostic score does not discriminate between risk groups of patients treated with BEACOPPesc, what is due to the high efficacy of this regimen. Since an upfront risk-definition for an individual patient is not possible, the GHSG has introduced the so called “response-adapted design”. This study design allows a dose reduction in “good responders”. To design a study incorporating the response during therapy, a very sensitive method must be available. Morphological methods as computed tomography are not sensitive at all in HL, since the enlarged lymph nodes contain a high percentage of fibrotic tissue. Therefore, the response often takes a long time (up to a year after the end of therapy) and residual disease is found frequently. Thus, the biological response must be assessed. This can be realized in HL, since the disease is FDG-PET-avid ([¹⁸F]-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography). This is possibly due to the inflammation within the

lymph nodes that is caused by the cytokine-secretion of the malignant H-RS (Hodgkin-Reed-Sternberg) cells. The availability of PET thus enables the GHSG to test the response-adapted design in the current study generations. There are two possible designs: 1. after completion of chemotherapy to investigate the need of consolidative radiotherapy, and 2. early during chemotherapy (i. e. after 2 cycles) in order to reduce the total number of chemotherapy cycles. Both approaches are being tested by the GHSG.

The first approach to reduce toxicity is to omit or substantially reduce the number of patients receiving additional radiotherapy [6–8]. More recently, smaller studies suggested that positron emission tomography (PET) using [¹⁸F]-fluorodeoxyglucose (FDG) might discriminate between active and inactive tissue in HL, suggesting a high negative predictive value (NPV) for FDG-PET in this malignancy [9–11]. Thus, the GHSG HD15 study for advanced-stage HL included a PET question (HD15-PET) evaluating the NPV (negative predictive value) of PET in patients after BEACOPP. Radiotherapy after chemotherapy was restricted to those patients in partial remission (PR) who had PET-positive (PET+) residual tissue. PET-negative (PET-) patients received no additional RT. 817 patients with newly diagnosed, histology-proven HL were enrolled and randomly assigned to receive BEACOPP-based chemotherapy (6 cycles, 8 cycles, BEACOPP-14). After completion of chemotherapy, residual disease measuring ≥ 2.5 cm in diameter was assessed by PET. The NPV of PET was defined as the proportion of PET- patients without progression, relapse or irradiation within 12 months after PET-review panel. 311 patients had residual disease ≥ 2.5 cm after chemotherapy. The progression-free survival was 96 % for PET- patients (95 % CI: 94–99 %) and 86 % for PET+ patients (95 % CI: 78–95 %, $p = 0.011$). The NPV for PET in this analysis was 94 % (95 % CI: 91–97 %). Thus, the GHSG concluded from this trial that consolidation radiotherapy can be omitted in PET- patients with residual disease without increasing the risk for progression or early relapse as compared to patients in complete remission. Nonetheless, the impact of this finding on the overall survival at 5 years must be awaited.

The second approach is the “early-response adapted design”, which is currently investigated in the HD18

study. In this study, the PET is done after 2 cycles and further treatment is based on this PET finding. The GHSG had to establish a central PET-panel reviewing all PET scans from this trial within a maximum of two weeks and also had to define strict criteria for the PET evaluation. The study has enrolled more than 200 patients up to now, and first results on this interim PET are available and will be presented. If this approach is successful, chemotherapy-intensity might be reduced to 50% for good responders. The number of patients needing radiotherapy has been cut down from 65% in the HD9 to 12% in the HD15 trial. These therapy reductions hopefully will further improve the long-term outcome of our HL patients.

Conflict of interest

The author declares that there is no conflict of interest.

References

- [1] Diehl V, Mauch PM, Harris NL. Hodgkin's disease. In: DeVita VT, Hellmann S, Rosenberg SA, editors. *Cancer Principles and Practice of Oncology*. 6th ed. Philadelphia (PA): Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 2339–2387.
- [2] Mauch PM, Armitage JO, Diehl V, Hoppe RT, Weiss LM. *Hodgkin's Disease*. Philadelphia (PA): Lippincott Williams & Wilkins; 1999.
- [3] Aleman BM, van den Belt-Dusebout AW, Klokman WJ, Van't Veer MB, Bartelink H, van Leeuwen FE. Long-term cause-specific mortality of patients treated for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol*. 2003;21:3431–9.
- [4] Franklin J, Pluetschow A, Paus M, *et al*. Second malignancy risk associated with treatment of Hodgkin's lymphoma: meta-analysis of the randomized trials. *Ann Oncol*. 2006;17:1749–60.
- [5] Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M, *et al*. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med*. 2003;348:2386–95.
- [6] Loeffler M, Brosteanu O, Hasenclever D, *et al*. Meta-analysis of chemotherapy versus combined modality treatment trials in Hodgkin's disease. International Database on Hodgkin's Disease Overview Study Group. *J Clin Oncol*. 1998;16:818–29.
- [7] Aleman MB, Raemaekers JM, Tirelli U, *et al*. Involved-field radiotherapy for advanced Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2003; 348:2396–406.
- [8] Eich HT, Gossmann A, Engert A, *et al*. A contribution to solve the problem of the need for consolidative radiotherapy after intensive chemotherapy in advanced stages of Hodgkin's lymphoma – analysis of a quality control program initiated by the radiotherapy reference center of the German Hodgkin Study Group (GHSG). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;69:1187–92.
- [9] de Wit M, Bohuslavizki KH, Buchert R, Bumann D, Clausen M, Hossfeld DK. 18FDG-PET following treatment as valid predictor for disease-free survival in Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol*. 2001;12:29–37.
- [10] Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, *et al*. Can positron emission tomography with [(18F)]-fluorodeoxyglucose after first-line treatment distinguish Hodgkin's disease patients who need additional therapy from others in whom additional therapy would mean avoidable toxicity? *Br J Haematol*. 2001;115:272–8.
- [11] Weihrauch MR, Re D, Scheidhauer K, *et al*. Thoracic positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose for the evaluation of residual mediastinal Hodgkin's disease. *Blood*. 2001;98:2930–4.

IV. Molekulare Bildgebung (molekulares Imaging) in der Onkologie – Spielzeug oder evidenzbasiertes Werkzeug?

Molekulares Imaging und PET für die Therapieentscheidung

Peter Bartenstein

Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, Ludwig-Maximilians-Universität München

Die Positronen-Emissionstomographie, als PET/CT in Kombination mit der Computertomographie, ist das klinische bildgebende Verfahren, das derzeit weltweit die höchsten Wachstumsraten aufweist. Zwischen 2000 und 2008 hat sich in Europa die Anzahl klinischer PET- und PET/CT-Untersuchungen jährlich um durchschnittlich etwa 20% erhöht. Die weit überwiegende Anzahl der klinischen Untersuchungen erfolgt mit einer Indikation aus dem onkologischen Bereich. Der klinische Erfolg der PET/CT-Diagnostik in der Onkologie erklärt sich durch den Beitrag, den diese Methode zur Individualisierung und Ökonomisierung der Therapie bei verschiedensten Tumorentitäten leisten kann.

Die PET/CT mit dem Radiopharmakon F-18-FDG (18F-Fluorodeoxyglukose) erlaubt das Staging und damit eng verbunden die individualisierte Therapieplanung bei sehr vielen Tumorentitäten (z. B. Lungentumoren, Lymphomen, gastrointestinalen Tumoren) mit einer diagnostischen Genauigkeit, wie sie von keinem anderen bildgebenden Verfahren erreicht wird [1]. Die Kombination von CT und PET erlaubt es, hierbei sehr viele relevante Informationen (z. B. Tumorausdehnung, lokoregionaler Lymphknotenbefall, Fernmetastasierung) in einer Untersuchung zu bündeln und somit eine schnelle Therapieentscheidung zu erreichen.

Ein weiteres, sich schnell entwickelndes diagnostisches Feld ist das Monitoring des Ansprechens auf chemotherapeutische, radioonkologische und andere zytotoxische bzw. -reduktive Therapien, bei denen PET/CT meist klassischen radiologischen Untersuchungsverfahren (RECIST – response evaluation criteria in solid tumors) an diagnostischer Genauigkeit überlegen ist und eine rasche Beurteilung des Ansprechens ermöglicht. Die sehr hohe diagnostische Genauigkeit von FDG-PET/CT in der frühen Beurteilung des Therapieerfolges beim Einsatz des Tyrosinkinase-Inhibitors Imatinib in gastrointestinalen Stromatumoren (GIST) ist ein illustratives Beispiel für die Anwendung von PET/CT zur Erfassung des postinterventionellen Ansprechens [2]. Um dieses Anwendungsfeld klinisch noch weiter zu etablieren, ist es notwendig, Anwendungsprotokolle, Untersuchungsintervalle und quantitative Analysen zu standardisieren.

Da bei einer PET-Untersuchung nur pico- bis nanomolare Konzentrationen von Radiopharmaka appliziert werden, ist es möglich, Tumoren mit spezifischen Tracern molekular zu charakterisieren, ohne Rücksicht auf die pharmakologische Toxizität nehmen zu müssen [3]. So kann die Proliferationsrate mit dem Thymidin-Analogon F-18-FLT direkt gemessen werden, was sehr schnell eine zuverlässige Erfassung des Therapieansprechens erlaubt. Die Erfassung von hypoxischen Arealen mit Tracern wie F-Misonidazol ermöglicht eine optimierte Bestrahlungsplanung [4]. In der Neuroonkologie ist F-18-Fluorethyltyrosin, ein Surrogatmarker der Proteinsynthese, inzwischen diagnostischer Standard bei der Erfassung von Rezidiven und bei der Auswahl des Biopsieortes [5]. F-18-markierte Cholinderivate haben in der Diagnostik des Prostatakarzinoms klinischen Stellenwert im initialen und im Re-Staging erlangt [3].

Die im Vergleich zur Kontrastmittelentwicklung bei Magnetresonanz oder CT relativ problemlose Anwendbarkeit neuer, spezifischer Radiopharmaka zur individuellen Tumorcharakterisierung bietet das höchste Entwicklungspotential für den Einsatz von PET im Rahmen einer individualisierten onkologischen Therapie. An der LMU München werden bereits über 30% aller klinischen PET-Untersuchungen mit anderen Radiopharmaka als FDG durchgeführt.

Die Weiterentwicklung des Konzeptes einer spezifischen individuellen Diagnostik betrifft die Kombination von diagnostischen und therapeutischen Radiopharmaka. Diese ist z. B. bei der Behandlung neuroendokriner Tumoren bereits realisiert. Die *In-vivo*-Quantifizierung des Rezeptorstatus mit PET/CT ist mit Somatostatin-Analoga wie Ga-68 DOTA-TATE in zuverlässiger Weise möglich; die Kopplung dieser Analoga mit Betastrahlern wie Y-90 oder Lu-177 ermöglicht bei entsprechender Rezeptorexpression eine zielgerichtete Therapie [6]. Es ist wahrscheinlich, dass weitere neue Radiopharmaka, die zusätzliche therapierelevante Tumoreigenschaften wie Angiogenese oder Apoptose erfassen, klinische Relevanz erlangen werden.

Die Entwicklung hochauflösender Geräte für die Tierbildgebung hat PET bzw. PET/CT auch eine Bedeutung für die Pharmakaentwicklung gegeben [7]. Dies betrifft

einerseits den Beitrag zu einer frühen (und damit kosteneffizienten) Entscheidung, ob ein neues Therapieprinzip in die klinische Erprobung gehen kann, andererseits die Möglichkeit, durch Administration der radioaktiv markierten Testsubstanz selbst *in vivo* detaillierte pharmakokinetische Studien durchzuführen.

Interessenkonflikt

Es liegen keine Interessenkonflikte vor.

Literatur

- [1] Reske SN *et al.* FDG-PET for clinical use. Results of the 3rd German Interdisciplinary Consensus Conference, "OnkoPET III", 21 July and 19 September 2000. *Eur J Nucl Med.* 2001;28:1707–23.
- [2] Contractor KB, Aboagye EO. Monitoring predominantly cytostatic treatment response with 18F-FDG PET. *J Nucl Med.* 2009;50 Suppl 1:97S–105S.
- [3] Groves AM *et al.* Non-[18F]FDG PET in clinical oncology. *Lancet Oncol.* 2007;8:822–30.
- [4] Lee N *et al.* Prospective trial incorporating pre-/mid-treatment [18F]-misonidazole positron emission tomography for head-and-neck cancer patients undergoing concurrent chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;75:101–8.
- [5] Pöpperl G *et al.* Brain tumors. *Recent Results Cancer Res.* 2008;170:33–47.
- [6] Haug A *et al.* Intraindividual comparison of 68Ga-DOTA-TATE and 18F-DOPA PET in patients with well-differentiated metastatic neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2009;36:765–70.
- [7] Murphy PS, Bergström M. Radiopharmaceuticals for oncology drug development: a pharmaceutical industry perspective. *Curr Pharm Des.* 2009;15:957–65.

Funktionelle Bildgebung mit CT und MRT

Klaus-Jürgen Lackner

Institut und Poliklinik für Radiologische Diagnostik, Klinikum der Universität zu Köln

Ziele der bildgebenden Diagnostik in der Onkologie sind eine hohe Sensitivität mit frühem Tumornachweis und eine hohe Spezifität mit sicherer Artdiagnose. Falsch negative Befunde und Biopsien benigner Läsionen sollten selten sein. Die radiologische Diagnostik basiert seit ihren Anfängen auf der Interaktion der Röntgenstrahlung mit der atomaren Ebene des Untersuchungsobjekts. Auch die Computertomographie (CT) nutzt die Objektdichte für die Diagnostik. Bei der Magnetresonanztomographie (MRT) sind die Relaxationszeiten T1 und T2, die Wasserstoffkonzentration (ρ) und die chemische Verschiebung der Gewebe Grundlage für die Bilderzeugung. CT- und MRT-Diagnostik sind wegen ihrer überlegenen Ortsauflösung morphologie-basiert. Die Positronenemissionstomographie (PET) ist funktions-basiert, da abhängig von dem genutzten Tracer selektive Stoffwechselfvorgänge topographisch-anatomisch aufgelöst dargestellt werden.

Die Sensitivität hängt von der Größe der Läsion, ihrem Signalkontrast zu Umgebungsstrukturen, der Bildmatrix digitaler Verfahren und bestimmender Aufnahmeparameter des Untersuchungsgerätes ab. Die Spezifität ist davon abhängig, ob es gelingt, mit den Aufnahmeverfahren Parameter zu registrieren, die von der Dignität beeinflusst werden und die möglicherweise sogar zwischen Tumorarten differieren. Sie schwanken je nach Untersuchungstechnik, Körperregion, Tumorgröße und Tumorbiologie. Mit modernen CT- und MRT-Anlagen sind in der Regel bei guter Untersuchungstechnik Tumoren mit einem Durchmesser $> 0,5$ cm zuverlässig erkennbar. Bei einem Durchmesser > 10 mm ermöglichen beide Technologien über die Beurteilung der Matrix (Dichte, Verkalkungen, Nekrosen, Kontrastmittelkinetik), der Tumorkontur und

der Nachbarstrukturen (Infiltration, Destruktion, Obstruktion von Gangsystemen) Aussagen zur Dignität. Im Kontext mit den klinischen Angaben und Zweitbefunden lässt sich oft eine konklusive Diagnose stellen. Gelegentlich erlaubt die Befundkonstellation jedoch auch in Zusammensicht mit dem fokalen Glukosestoffwechsel (FDG-PET) keine für die Therapieentscheidung ausreichende Eingrenzung der Differentialdiagnose.

Neue onkologische Therapiekonzepte beinhalten zunehmend „targeted drugs“. Sie wirken im Gegensatz zu konventionellen Chemotherapien nicht zytotoxisch, sondern hemmen die Neubildung von Tumorgefäßen (antiangiogen), zerstören gebildete Tumorgefäße (antivaskulär) oder induzieren eine Apoptose. Eine Größenreduktion des Tumors wird hierbei u. U. erst nach längerer Zeit beobachtet. Daher wurden neue Wege zur nicht-invasiven Beurteilung der Tumordignität und der Tumorantwort auf die Therapie gesucht, die sich als funktionelle bzw. molekulare Spezialanwendungen der CT und der MRT zusammenfassen lassen.

Unter dem Begriff „funktionelle (molekulare) Bildgebung“ werden Verfahren subsumiert, die Parameter nutzen, die in einer Beziehung zu normalen und krankhaften Organ- und Gewebefunktionen stehen. Dies setzt voraus, dass der Pathomechanismus bekannt ist und zu signifikanten Signaländerungen des Aufnahmeverfahrens führt. Bei den derzeit im Fokus des Interesses stehenden Techniken handelt es sich überwiegend um Spezialanwendungen der MRT. Sie zielen auf die Tumorperfusion (Perfusionsmessung), die Tumorangiogenese (Permeabilitätsmessung), das zytotoxische Ödem (Diffusionsmessung), die biochemische Gewebezusammensetzung

(Spektroskopie), gewebespezifische MR-Kontrastmittel und die Nutzung von Rezeptormechanismen an der Tumoroberfläche ab. Die CT, die sich nur auf den einen Parameter, die Dichteänderung, abstützt, leistet durch die Kontrastmittel-Kinetik einen Beitrag.

Bei Perfusions- und Permeabilitätsmessungen beruht der Gewebekontrast nach i. v. Kontrastmittel (KM)-Gabe auf Unterschieden in der Durchblutung (Perfusion) und der Kapillardurchlässigkeit für KM-Moleküle (Permeabilität). Dem Gefälle zwischen Vaskularraum und Interzellularraum folgend gelangen bei der primären Passage eines niedrig molekularen KM-Bolus eine größere Anzahl bildgebender Moleküle durch die größeren Endothelporen der Tumorgefäße in das Interstitium als bei normalen Blutgefäßen. Nach mehreren Gefäßpassagen folgt durch die Umkehr des osmotischen Gefälles eine Rückdiffusion der KM-Moleküle in den Vaskularraum und ihr Abtransport mit dem Blut. Wird das Untersuchungsvolumen nach i. v. KM-Gabe repetitiv untersucht, so erhält man typische Kennlinien der zeitabhängigen Signalintensität. Pharmakokinetische Kompartimentmodelle erlauben die Bestimmung quantitativer Parameter (fraktionale Plasmavolumen $f_{PV} \approx$ Tumolvaskularisation, endothelialer Transferkoeffizient $K^{trans} = K^{PS} \approx$ mikrovaskuläre Permeabilität). Die Tumorperfusion korreliert mit Kreislaufparametern und der mikrovaskulären Gefäßdichte, die Gefäßpermeabilität mit der Unreife der Tumorgefäße. MR-Perfusions- und Permeabilitätsmessungen sind in der Mammadiagnostik seit Jahren fest etabliert. Experimentelle und klinische Studien zeigten, dass die Gefäßpermeabilität möglicherweise bereits 24 Stunden nach Therapiebeginn zum Therapiemonitoring herangezogen werden kann.

Die MR-Spektroskopie (MRS) ermöglicht eine nicht-invasive Detektion und Quantifizierung biochemischer Metabolite in kleinen Gewebevolumina, noch bevor morphologische Veränderungen nachzuweisen sind. Die derzeitige Entwicklung hin zu höheren Magnetfeldstärken ermöglicht eine bessere Trennung einzelner Metabolite und eine zuverlässigere Detektion von geringen Metabolitkonzentrationen. Die MRS hat sich bislang wegen der aufwendigen Untersuchungs- und Nachbearbeitungstechniken in der klinischen Routinediagnostik nicht breiter durchgesetzt. Der Einsatz der ^1H -MRS kann bei neurologischen Fragestellungen wie der Differenzierung von hirneigenen Tumoren, Meningeomen, Metastasen und Abszessen sinnvoll sein.

Die MR-Diffusionsbildgebung basiert auf der Brown'sche Molekularbewegung von Wassermolekülen. Maßgeblich ist die Bewegung der Wassermoleküle im Extrazellularraum. Das Ausmaß der Diffusion wird anhand des ADC-Wertes (apparent diffusion coefficient) quantifiziert. Die DWI (diffusion-weighted imaging) erfasst Änderungen auf der zellularen Ebene, bevor morphologische Veränderungen fassbar werden. Ein frühes Therapieansprechen kann durch eine Volumenzunahme der Zellen (zytotoxisches Ödem) zu einer Einengung des Interzellularraumes und zu einer Behinderung der Diffusion führen (Abfall des ADC). Im weiteren Thera-

pieverlauf können Zellnekrosen über eine Vergrößerung des Interzellularraums die Diffusion der Wasserstoffmoleküle erleichtern (Anstieg des ADC).

Die seit Jahren zugelassenen Eisenoxid-basierten MR-KM (SPIO, small particles of iron oxide, Molekülgröße > 50 nm) und die sich in den klinischen Prüfphasen II und III nach AMG befindlichen kleineren USPIO (ultra-small particles of iron oxide, Molekülgröße < 50 nm) werden von dem Retikuloendothelialen System in Leber, Milz, Knochenmark und Lymphknoten aufgenommen (gewebespezifische Kontrastmittel). Die Bildgebung beruht auf den superparamagnetischen Eigenschaften des Eisenoxids, die einen Signalabfall in $T2^*$ -Sequenzen verursachen. SPIO eignen sich zur Leberbildgebung, wohingegen USPIO Vorteile bei der Lymphknoten- und Knochenmarkdiagnostik zeigten. Erste Ergebnisse deuten auf den Nutzen von USPIO bei der Lymphknotenbeurteilung primärer Rektum- und Mammakarzinome und bei der Differenzierung einer Knochenmarkskonversion im Rahmen einer Chemotherapie gegenüber einer Knochenmarksinfiltration bei Non-Hodgkin-Lymphomen hin.

Molekulare „target-spezifische“ Kontrastmittel haben eine hohe Affinität zu zellulären Zielstrukturen an der Membran von Tumorzellen (Rezeptorbildgebung). Die selektive Ankopplung des KM an zelluläre Rezeptormoleküle ermöglicht in der Summation der von vielen Tumorzellen gewonnenen Signale eine direkte Darstellung von Tumorzellverbänden. Als bildgebende Atome werden Gadolinium oder Eisenoxid genutzt. Es handelt sich um einen im Experimentalstadium befindlichen Ansatz. Die MRT ist in höherem Maße als die PET durch die begrenzte Bindungskapazität und Bindungsstabilität der bildgebenden Atome an die Carrier-Moleküle und an die Rezeptoren der Zielstrukturen limitiert. Die selektive Darstellung von Angiogeneesefaktoren und Apoptosemarkern mittels molekularer MR-Kontrastmittel zum Therapiemonitoring ist Gegenstand der Forschung.

Zusammenfassend entwickelt sich die „klassische“ Bildgebung zunehmend zu einem Methodenfach, das nicht nur morphologische Zusammenhänge analysiert, sondern auch biochemische und molekulare Aspekte in die Diagnostik einbezieht. Die Entwicklungsperspektive liegt langfristig im Rezeptorimaging und in organ-, gewebe- und tumorspezifischen Kontrastmitteln, die sich derzeit in der Entwicklung befinden. Inwieweit die neuen Techniken das klinische diagnostische Vorgehen und die Therapieentscheidung beeinflussen, bleibt abzuwarten. Die kritische Tumormasse für signifikante Signaländerungen der Tests ist weiterhin relativ groß. Dies ist neben der begrenzten Spezifität der größte limitierende Faktor aller bildgebenden diagnostischen Verfahren einschließlich der CT. Auch langfristig wird die Präzision der Histopathologie in der Artdiagnose sicher nicht erreicht, so dass bildgesteuerte Biopsien als minimal-invasive Maßnahmen zur Gewinnung von Gewebematerial ihre Bedeutung behalten werden.

Interessenkonflikt

Es liegen keine Interessenkonflikte vor.

From Bench to Bedside: Entwicklung bispezifischer Single-chain-Antikörper zur Behandlung von Lymphomen und Leukämien

Ralf C. Bargou

Bayerische Julius-Maximilians-Universität Würzburg, Medizinische Klinik und Poliklinik II, Schwerpunkt Hämatologie/Onkologie, Würzburg

In Kooperation mit der Arbeitsgruppe von Gert Riethmüller und Peter Kufer (Institut für Immunologie und Micromet, München) konnten wir im Verlauf der letzten 10 Jahre mit dem bispezifischen *Single-chain*-Antikörper Blinatumomab (MT103, bscCD19xCD3) als Leitsubstanz eine neue Antikörper-Substanzklasse (sog. BiTE-Moleküle, *bispecific T cell engager*) präklinisch entwickeln und im Rahmen von ersten Phase-I und -II-Studien bereits zur klinischen Anwendung bringen [1, 2]. Vor kurzem gelang es uns, zum erstenmal erfolgreich das klinische *Proof-of-Concept* dieses neuen Therapieansatzes bei Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom und Akuter Lymphatischer Leukämie zu zeigen [2].

In präklinischen Modellen weisen BiTE-Moleküle im Vergleich zu anderen bislang entwickelten konventionellen Antikörperkonstrukten deutlich veränderte immunologische Eigenschaften und eine deutlich höhere Antitumoraktivität auf [3–7]. Im Gegensatz zu herkömmlichen Antikörpern sind bispezifische Antikörper in der Lage, über einen zweiten Bindungsarm zytotoxische T-Zellen zur Tumorantwort zu rekrutieren. Diese Kopplung von T-Zellen und Zielzellen führt gleichzeitig zur Aktivierung der T-Zelle und zur selektiven Lyse der gebundenen Tumorzelle. Wir konnten zeigen, dass die so aktivierte T-Zelle nach Zielzell-Lyse gewissermaßen die Umgebung nach weiteren Zielzellen „absucht“ und diese zerstört (*seek and destroy*) [7]. Gleichzeitig kommt es zur Proliferation der T-Zellen am Ort der Aktivierung [4]. Dies erklärt, warum in präklinischen Modellen bereits geringste Antikörper-Konzentrationen und bereits geringe Mengen an T-Effektorzellen ausreichend sind, um einen Antitumoreffekt zu erzielen. Vergleicht man bispezifische *Single-chain*-Antikörper in präklinischen Modellen mit monoklonalen Antikörpern oder auch mit konventionellen bispezifischen Konstrukten, so weisen BiTE-Moleküle eine deutlich höhere Wirksamkeit auf [3]. Im Vergleich zu konventionell hergestellten bispezifischen Antikörpern bestehen BiTE-Moleküle nur noch aus den variablen Regionen der jeweiligen Bindedomänen, der gesamte konstante Teil eines konventionellen Antikörpers fällt gewissermaßen weg. Auf diese Art entsteht ein relativ kleines Molekül, das einen deutlich geringeren Abstand zwischen Tumor- und Effektorzelle

erlaubt. Auf diese Art und Weise kann sich eine sog. immunologische Synapse ausbilden, die eine effiziente Zielzell-Lyse erlaubt. Diese Synapse kann sich mit konventionellen monoklonalen, aber auch mit konventionellen bispezifischen Konstrukten nicht ausbilden.

Das bislang am weitesten entwickelte BiTE-Konstrukt, Blinatumomab, ist gegen das B-Zellantigen CD19 und den T-Zellrezeptor (CD3) gerichtet. Blinatumomab zeigt nicht nur *in vitro*, sondern auch *in vivo* in verschiedenen Tiermodellen eine hohe Antilymphomaktivität bereits in geringsten Konzentrationen [5, 8]. Eine zusätzliche Prä- oder Kostimulation der T-Zellen ist hierbei nicht notwendig und verbessert die biologische Aktivität des Moleküls nicht wesentlich.

Basierend auf unseren präklinischen Untersuchungen haben wir bereits klinische Studien zur Behandlung von Patienten mit refraktärer Lymphomerkkrankung (indolente B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphome und Mantelzellymphome) begonnen. In einer aktuellen Zwischenauswertung einer Phase-I-Dosiseskalationsstudie konnte jetzt zum erstenmal bei stark vorbehandelten Patienten ein objektives Therapieansprechen im Sinne partieller und kompletter Remissionen beobachtet werden [2]. Darunter sind auch Patienten mit rezidiviertem Mantelzellymphom, einem Lymphom mit besonders ungünstigem Verlauf und entsprechend schlechter Prognose. Interessanterweise zeigt sich ein klar dosisabhängiger therapeutischer Effekt. Während bei niedrigeren Dosierungen kein objektives Ansprechen zu beobachten war, zeigt sich bei der höchsten Dosierung bei allen behandelten Patienten (7/7) entweder eine partielle oder sogar komplette Remission. Der Antikörper scheint in unterschiedlichen Geweben therapeutisch wirksam zu sein. So zeigt sich bei der Mehrzahl der untersuchten Patienten mit Knochenmarkbefall (8/9) durch das Lymphom eine partielle oder vollständige Remission der Knochenmarkinfiltration nach Behandlung mit Blinatumomab. Der gleiche Effekt konnte bei einem Patienten mit Leberbefall beobachtet werden. Bei einigen Patienten kann mittlerweile eine anhaltende Remission von einem Jahr und länger beobachtet werden; darunter sind auch drei Patienten mit Mantelzellymphom. Möglicherweise lassen sich mit Blinatumomab als Monotherapie andauernde Remissionen erzielen.

Ein weiteres Projekt fokussiert auf die Ausdehnung des BiTE-Therapieansatzes auf die Behandlung der minimalen Resterkrankung bei der akuten lymphatischen Leukämie (MRD-positive ALL). So zeigt sich u. a. durch Studien der Deutschen ALL-Studiengruppe (GMALL), dass Patienten, die nach Induktionstherapie in hämatologischer Remission sind, aber einen positiven MRD-Befund aufweisen, mit hoher Wahrscheinlichkeit ein Rezidiv erleiden werden und eine schlechte Prognose aufweisen. Diese Patienten werden daher nach Möglichkeit einer allogenen Stammzelltransplantation zugeführt. Jedoch zeigt sich auch bei der allogenen Transplantation, dass Patienten mit hoher MRD-Last einen ungünstigeren Verlauf aufweisen als Patienten mit niedriger MRD-Last. Desweiteren ist die allogene Transplantation nach wie vor mit einer nicht unerheblichen Einschränkung der Lebensqualität, hoher transplantations-assoziierten Mortalität und auch nach wie vor mit einer relativ hohen Rezidivrate verbunden. Bei älteren Patienten und Patienten mit erheblicher Komorbidität ist dieses belastende Verfahren nicht durchführbar. Eine gezieltere Behandlung der minimalen Resterkrankung bei der ALL würde daher einen signifikanten Therapiefortschritt darstellen. Im Gegensatz zu CD20 und anderen B-Zellantigenen ist CD19 stabil und vollständig auf B-Vorläufer-ALL-Zellen exprimiert.

Ziel ist es daher, Patienten mit MRD-positiver B-Vorläufer-ALL mit dem BiTE Blinatumomab (MT103) in die komplette molekulare Remission zu bringen (MRD-negativ), um dadurch eine bessere Ausgangssituation für die allogene Stammzelltransplantation zu schaffen und um bei älteren, nicht transplantierbaren Patienten die Remissionsdauer zu erhöhen.

Eine entsprechende Phase-II-Studie zur Behandlung des molekularen Rezidivs von Patienten mit B-Vorläufer-ALL mit dem bispezifischen *Single-chain*-Antikörper Blinatumomab (MT103) wurde im Rahmen der GMALL-Studiengruppe bereits begonnen. Die erste Zwischenauswertung zeigt, dass es bei etwa 80% der Patienten gelungen ist, mit einer Blinatumomab-Monotherapie eine komplette molekulare Remission zu erzielen [9]. Hierunter sind auch Patienten mit Philadelphia (bcr/abl)-positiver ALL, die auf Chemotherapie und Tyrosinkinaseinhibitor-Behandlung refraktär waren. In Zukunft muss nun untersucht werden, wie lange bzw. mit welcher Dosis ALL-Patienten mit Blinatumomab behandelt werden müssen, um eine möglichst andauernde Remission zu erzielen. Möglicherweise kann dieser Antikörper bei einigen Patienten die langwierige Erhaltungstherapie oder die allogene Stammzelltransplantation in Zukunft ersetzen. In Nachfolgestudien muss gezeigt werden, dass es durch den Einsatz von Blinatumomab gelingt, sowohl das rezidivfreie Überleben als auch das Gesamtüberleben von Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphomen und ALL zu verbessern.

Interessenkonflikt

Der Autor ist Scientific Advisor für Micromet AG, München.

Literatur

- [1] Löffler A, Kufer P, Lutterbüse R, Zettl F, Daniel PT, Schwenkenbecher JM, Riethmüller G, Dörken B, Bargou RC. A recombinant bispecific single-chain antibody, CD19×CD3, induces rapid and high lymphoma-directed cytotoxicity by unstimulated T lymphocytes. *Blood*. 2000;95:2098–103.
- [2] Bargou R, Leo E, Zugmaier G, Klinger M, Goebeler M, Knop S, Noppeney R, Viardot A, Hess G, Schuler M, Einsele H, Riethmüller G, Brandl C, Wolf A, Kirchinger P, Klappers P, Schmidt M, Reinhardt C, Baeuerle P, Kufer P. Tumor regression in cancer patients by very low doses of a T cell-engaging antibody. *Science*. 2008;321(5891):974–7.
- [3] Dreier T, Lorenczewski G, Brandl C, Hoffmann P, Syring U, Hanakam F, Kufer P, Riethmüller G, Bargou RC, Baeuerle PA. Extremely potent, rapid and costimulation-independent cytotoxic T cell response against lymphoma cells catalyzed by a single-chain bispecific antibody. *Int J Cancer*. 2002;100:690–7.
- [4] Löffler A, Grün M, Wuchter C, Schriever F, Kufer P, Dreier T, Hanakam F, Baeuerle PA, Bommert K, Karawajew L, Dörken B, Bargou RC. Efficient elimination of chronic lymphocytic leukaemia B-cells by autologous T cells with a bispecific anti-CD19/anti-CD3 single-chain antibody construct. *Leukemia*. 2003;17:900–9.
- [5] Dreier T, Baeuerle P, Fichtner I, Grün M, Schlereth B, Lorenczewski G, Kufer P, Riethmüller G, Gjørstrup P, Bargou RC. T cell costimulus-independent and very efficacious inhibition of tumor growth in mice bearing subcutaneous or leukemic human B cell lymphoma xenografts by a CD19-/CD3-bispecific single-chain antibody construct. *J Immunol*. 2003;170:4397–402.
- [6] Grün M, Bommert K, Bargou RC. T-cell mediated lysis of B cells induced by a CD19-/CD3-bispecific single-chain antibody is perforin-dependent, and death receptor-independent. *Cancer Immunol Immunother*. 2004;53:625–32.
- [7] Hoffmann P, Hofmeister R, Brischwein K, Brandl C, Crommer S, Bargou R, Itin C, Prang N, Baeuerle PA. Serial killing of tumor cells by cytotoxic T cells with a CD19/anti-CD3 bispecific single-chain antibody construct. *Int J Cancer*. 2005;115:98–104.
- [8] Schlereth B, Quadt C, Dreier T, Kufer P, Lorenczewski G, Lippold S, Fargou SP, Brasky K, Leo E, Bargou R, Murphy K, Baeuerle PA. T-cell activation and B-cell depletion in chimpanzees treated with an Anti-CD19/CD3 single-chain bispecific antibody construct. *Cancer Immunol Immunother*. 2006;55:503–14.
- [9] Topp MS *et al.* Blinatumomab (anti-CD19 BiTE(R)) for targeted therapy of minimal residual disease (MRD) in patients with B precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL): Update of an ongoing Phase II study. 14th Congress of the European Hematology Association (EHA) 2009, abstract no. 482.

Anschriften der Referenten

Prof. Dr. med. Ralf Bargou
 Julius-Maximilians-Universität Würzburg
 Medizinische Klinik u. Poliklinik II
 Zentrum Innere Medizin (ZIM)
 Leiter des Schwerpunktes Hämatologie/Onkologie
 Oberdürrbacher Str. 6
 97080 Würzburg
 Tel. +49 931 201-40014
 Fax +49 931 201-640013
 bargou_r@klinik.uni-wuerzburg.de

Prof. Dr. Peter Bartenstein
 Ludwig-Maximilians-Universität München
 Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin
 Ziemssenstraße 1
 80336 München
 Tel. +49 89 5160-2243
 peter.bartenstein@med.uni-muenchen.de

PD Dr. Peter Borchmann
 Universität zu Köln
 Klinik I für Innere Medizin
 Studiensekretär GHSG
 Kerpener Straße 62
 50924 Köln
 Tel. +49 221 478-7216
 Fax +49 221 478-7991
 peter.borchmann@uni-koeln.de

PD Dr. Ullrich Graeven
 Kliniken Maria Hilf GmbH
 Klinik für Hämatologie, Onkologie
 und Gastroenterologie
 Krankenhaus St. Franziskus
 Viersener Straße 450
 41063 Mönchengladbach
 Tel. +49 2161 892-2201
 Fax +49 2161 892-2202
 innere1@mariahilf.de

Prof. Dr. med. Michael Hallek
 Klinikum der Universität zu Köln
 Klinik I für Innere Medizin
 Hämatologie und Onkologie
 Kerpener Str. 62
 50937 Köln
 Tel. +49 221 478-4400
 Fax +49 221 478-5455
 michael.hallek@uni-koeln.de

Prof. Dr. med. Dr. h. c. Manfred Kaufmann
 Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt
 Direktor der Klinik für
 Gynäkologie und Geburtshilfe, Brustklinik
 Theodor-Stern-Kai 7
 60590 Frankfurt/Main
 Tel. +49 69 6301-5115
 Fax +49 69 6301-6317
 m.kaufmann@em.uni-frankfurt.de

Prof. Dr. Irene Krämer
 Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-
 Universität
 Direktorin der Apotheke
 Langenbeckstraße 1
 55131 Mainz
 Tel. +49 6131 17-2936
 Fax +49 6131 17-5525
 kraemer@apotheke.klinik.uni-mainz.de

Prof. Dr. med. Klaus-Jürgen Lackner
 Klinikum der Universität zu Köln
 Institut und Poliklinik für Radiologische Diagnostik
 Kerpenerstr. 62
 50924 Köln
 Tel. +49 221 478-4200
 Fax +49 221 479-6787
 klaus-juergen.lackner@uk-koeln.de

Dr. Rainer Metzger
 F. Hoffmann-La Roche AG
 Global Head of MML Operations
 Vice President
 PDL, 93/6.34A
 4070 Basel (Schweiz)
 Tel. +41 61 688 6108
 Fax +41 61 688 1448
 rainer.metzger@roche.com

Gerd Nettekoven
 Deutsche Krebshilfe e. V.
 Buschstraße 32
 53113 Bonn
 Tel. +49 228 72990-404
 Fax +49 228 72990-402
 nettekoven@krebshilfe.de

Brigitte Overbeck-Schulte
Frauenselbsthilfe nach Krebs Bundesverband e. V.
Bundesvorsitzende
Thomas-Mann-Str. 40
53111 Bonn
Tel. +49 228 3388-9400
Fax +49 228 3388-9401
b.overbeck-schulte@frauenselbsthilfe.de

Prof. Dr. Kurt Possinger
Charité Universitätsmedizin Berlin
Universitätsklinikum Charité Campus Mitte
Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie
und Onkologie
Charitéplatz 1
10117 Berlin
Tel. +49 30 450-513002
Fax +49 30 450-513952
kurt.possinger@charite.de

Prof. Dr. Rita Schmutzler
Klinikum der Universität zu Köln
Klinik u. Poliklinik für Frauenheilkunde und
Geburtshilfe
Schwerpunkt Familiärer Brust- und Eierstockkrebs
Kerpener Straße 34
50931 Köln
Tel. +49 221 478-86511
Fax +49 221 478-86510
rita.schmutzler@uk-koeln.de

Prof. Dr. Martin Schrappe
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
Campus Kiel
Leiter der Klinik für Allgemeine Pädiatrie
Arnold-Heller-Str. 3 / Haus 9
24105 Kiel
Tel. +49 431 597-1621
Fax +49 431 597-3966
m.schrappe@pediatrics.uni-kiel.de

Prof. Dr. Roland Schüle
Universitätsklinikum Freiburg
Zentrale Klinische Forschung
Direktor
Breisacher Str. 66
79106 Freiburg
Tel. +49 761 270-6310
Fax +49 761 270-6311
roland.schuele@uniklinik-freiburg.de

PD Dr. med. Ulrich Wedding
Klinikum der Friedrich-Schiller-Universität Jena
Klinik für Innere Medizin II
Abteilung für Palliativmedizin
Erlanger Allee 101
07740 Jena
Tel. +49 3641 93-92200
Fax +49 3641 93-92202
ulrich.wedding@med.uni-jena.de

Prof. Dr. med. Clemens M. Wendtner
Klinikum der Universität zu Köln
Klinik I für Innere Medizin
Hämatologie und Onkologie
Kerpener Str. 62
50937 Köln
Tel. +49 221 478-86720
Fax +49 221 478-86779
clemens.wendtner@uni-koeln.de

Prof. Dr. Otmar D. Wiestler
Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)
Vorstandsvorsitzender und Wissenschaftlicher Vorstand
Im Neuenheimer Feld 280
69120 Heidelberg
Tel. +49 6221 42 2850
Fax +49 6221 42 2840
o.wiestler@dkfz.de

Prof. Dr. Jürgen Wolf
Klinikum der Universität zu Köln
Klinik I für Innere Medizin
Centrum für Integrierte Onkologie
Kerpener Str. 68
50937 Köln
Tel. +49 221 478-89050
Fax +49 221 478-89051
juergen.wolf@uk-koeln.de