

22. bis 25. 2. 2012

**30. Deutscher
Krebskongress**

Messe und ICC Berlin

DKG
KREBSGESELLSCHAFT

Qualität sichern – Forschung einfordern und fördern

Unter dem Motto „Qualität sichern – Forschung einfordern und fördern“ findet vom 22. bis zum 25. Februar 2012 im Berliner ICC der 30. Deutsche Krebskongress (DKK) statt; er ist der größte und älteste onkologische Fachkongress im deutschsprachigen Raum. Wie schon bei früheren Kongressen werden auch dieses Mal wieder mehrere Tausend Besucher aus dem In- und Ausland erwartet.

Die Diagnose Krebs wird in den nächsten Jahren immer häufiger gestellt werden. Die Vielschichtigkeit der damit verbundenen Probleme wird an den aktuellen Diskussionen über eine verbesserte Früherkennung einerseits oder bei der Finanzierbarkeit moderner Therapien in einem solidarisch organisierten Gesundheitswesen andererseits deutlich.

Krebs ist heute nach den Herz-Kreislauf-Erkrankungen die zweithäufigste Todesursache in Deutschland. Zwar haben sich die Überlebenschancen und die Lebensqualität krebserkrankter Menschen in den letzten Jahrzehnten deutlich verbessert. Dennoch wachsen die Herausforderungen in der Patientenversorgung, unter anderem aufgrund der demographisch bedingten Zunahme der Krebsneuerkrankungen. „Für optimale Ergebnisse in allen Handlungsfeldern brauchen wir eine gezielte Forschung, sowohl in der Klinik als auch in der Patientenversorgung. Beim Kongress wird es deshalb unter anderem um eine Bestandsaufnahme und um einen Austausch über künftige Forschungsstrategien in diesen Bereichen gehen“, erklärt Kongresspräsident Professor Peter Albers, Düsseldorf.

Nationaler Krebsplan

Unter der Beteiligung der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Krebshilfe wird seit Mitte 2008 konzentriert am Nationalen Krebsplan gearbeitet – mittlerweile haben die Experten eine Reihe von Handlungsempfehlungen zur Verbesserung der Krebsversorgung und Prävention in Deutschland vorgelegt. Doch wie werden diese Empfehlungen umgesetzt und wo besteht weiterer Handlungsbedarf? Diese Fragen zählen zu den wichtigen Diskussionspunkten auf dem DKK.

Joint-ASCO-Symposium

Erstmalig wird es 2012 ein gemeinsames Symposium mit der American Society of Clinical Oncology (ASCO) geben. Die hochkarätig besetzte Veranstaltung befasst sich mit dem Thema der Versorgungsqualität in der Onkologie. „Deutschland und die USA kämpfen in der Qualitätssicherung mit ähnlichen Problemen. Wir suchen die Diskussion, um Parallelen aufzuzeigen und voneinander zu lernen“, erläutert Professor Peter Albers.

Weitere thematische Schwerpunkte des Kongresses werden die umfassende Betreuung der Langzeitüberlebenden einer Krebserkrankung und die Behandlung der Krebserkrankungen des alten Menschen sein.

Neue Formate wie „Best-of“-Sitzungen oder moderierte Diskussions-Poster-sitzungen bieten die Chance, dass aktuelle wissenschaftliche Highlights vor einem anspruchsvollen, interdisziplinären Publikum diskutiert werden können. Die Zusammenarbeit mit der ASCO und anderen großen internationalen Gesellschaften und die sehr erfolgreich eingeführten internationalen „Keynote-Lectures“ werden den Kongress wissenschaftlich prägen.

Neben dem interdisziplinären Austausch der ärztlichen Experten setzen die Kongressveranstalter auch in diesem Jahr auf den intensiven Dialog mit Pflegekräften, Patientenvertretern und Selbsthilfegruppen. Eine Junior-Akademie und das Forum Junge Wissenschaft sollen helfen, dass sich junge Mediziner schon früh für das Gebiet der Onkologie begeistern können.



Kongresspräsident
Prof. Dr. Peter Albers

Quelle: Deutsche Krebsgesellschaft



© Andrea Danti - Fotolia.com

ALLGEMEINE HINWEISE

22. bis 25. Februar 2012

30. Deutscher Krebskongress

KONGRESSORT

Messe und ICC Berlin
Kongresseingang: Kleiner Stern / Masurenallee
www.messe-berlin.de

KONGRESSPRÄSIDENT

Univ.-Prof. Dr. Peter Albers

KONGRESSEKRETÄRE

Dr. Christian Winter
Dr. Alexander Höinghaus

KONGRESSEKRETARIAT

Andrea Weissenberg
Urologische Klinik
Universitätsklinik Düsseldorf
Moorenstraße 5, 40225 Düsseldorf
Tel.: +49-0211-81-16272
dkk2012@med.uni-duesseldorf.de

VERANSTALTER

Deutsche Krebsgesellschaft e. V.
TiergartenTower
Straße des 17. Juni 106-108, 10623 Berlin
www.krebsgesellschaft.de
Tel.: +49-30-3229329-0, Fax: +49-30-3229329-66

ORGANISATION

KONGRESS- UND KULTURMANAGEMENT GMBH
Postfach 3664, 99407 Weimar
www.kongresskultur.de
Tel.: +49-3643-2468-0, Fax: +49-3643-2468-31
info@kukm.de

www.krebsgesellschaft.de

INHALT



2 Tyrosinkinase-Inhibitoren Differenzielle Proteinexpression und Immunmodulation beim Nierenzellkarzinom

Barbara Seliger

3 Alternative Therapien Verführung oder Vision

Karsten Münstedt

3 Malignes Melanom Zielgerichtete Therapie im Stadium IV

Dirk Schadendorf

4 Neue Standards Therapie des Mantelzell-Lymphoms

Martin Dreyling

4 Hormone und Brustkrebsrisiko

Olaf Ortmann

5 Therapie im Wandel der Zeit Neuroendokrine Tumoren

Matthias M. Weber

5 Krebsprävention durch Ernährungsfaktoren Essen für das Epigenom

Ulrich Mahlknecht

7 Indikation, Risikoreduktion, Akzeptanz, Operationsverfahren Prophylaktische Operation bei familiärem Mammakarzinom

Kerstin Rhiem und Rita Schmutzler

8 Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung

Wolfgang Hiddemann

8 Regression des Melanoms durch Eliminierung von CD20⁺-Melanom-Stammzellen

Hinrich Abken

9 Therapietreue – hier profitieren alle Beteiligten?!

Peymar Hadji

10 Update Mammakarzinom – Epidemiologie in Deutschland

Jutta Engel

11 Zusätzliches Standbein für die Onkologie? Krebsvaccination

Beatrice Schuler-Thurner

12 Buchtipps · Kalender · Impressum

Tyrosinkinase-Inhibitoren

Differenzielle Proteinexpression und Immunmodulation beim Nierenzellkarzinom

Barbara Seliger, Halle (Saale)

Renal cell carcinoma (RCC) accounts for approximately 2–3 % of malignancies and 100.000 deaths per year worldwide. It is a heterogeneous group of tumors, which arise in the adult kidneys. The most prominent RCC subtype represents the clear cell RCC (75 %), followed by the chromophile (15 %) and chromophobe RCC (5 %), collecting duct RCC (1 %) and RCC of unclassified origin (<5 %).

The RCC subtypes are genetically distinct entities and several different molecular mechanisms, such as somatic DNA mutations, changes in the kinase expression as well as in associated kinase-regulatory proteins result in the dysregulation of specific signal transduction pathways of this disease. These involve in particular receptor tyrosine kinases that bind the vascular endothelial growth factor (VEGF) and the platelet-derived growth factor (PDGF).

Independent of the RCC subtype surgical removal of the tumor is a highly effective treatment for localized disease. However, at presentation most of the RCC patients have already developed an advanced disease with metastases. It is a chemotherapy- and radiation-resistant tumor with a poor prognosis and a 5 years survival rate of RCC patients of <15 %.

During the last decades systemic cytokine therapies of RCC patients using interleukin (IL)-2 or interferon (IFN)- α resulted in a response rate of approximately 10–20 %. With the development of molecular targeted agents and their expanded use the management of RCC has been revolutionized by significantly delaying the progression of advanced disease. The inactivation of the von Hippel Lindau (VHL) gene and the associated angiogenic nature of clear cell RCC provides a rationale for the implementation of inhibitors of the VEGF and PDGF receptor signalling pathways. Indeed, some VEGF-receptor inhibitors, like pazopanib, sorafenib and sunitinib, have been approved for the treatment of RCC based on the improved progression-free survival of treated patients compared with untreated patients, whereas others e. g. axitinib are currently in clinical trials. In addition, due to PTEN mutations in RCC that

activate the Phosphatidylinositol 3-kinases pathway targeting of the PI3K and mammalian target of rapamycin (mTOR) signal transduction cascade (e.g. temsirolimus, everolimus) has been also approved for the treatment of RCC. In this context it is noteworthy that the activation of the mTOR pathway components is altered in high grade RCC, which is associated with a poor clinical outcome of these patients. However, due to the genetic complexity of renal tumors and the intrinsic genetic differences between individual patients many distinct kinase inhibitors should be applied for a benefit of more than a subset of patients. Most of these drugs have inhibitory effects on several kinases, which are critical for the survival, proliferation, migration and invasion of tumor cells. Therefore, one major challenge will be the selection of patients undergoing an individually tailored therapy based on biomarkers that will predict the efficiency of a kinase inhibitor in an individual patient.

In addition, biomarker measurement technologies should be incorporated into the routine clinical management along with application of appropriate designed clinical trials that proof both biomarker and drug efficacy. Based on this knowledge, the aim of our study was to assess the effect of the different tyrosine kinase inhibitors sorafenib, sunitinib and axitinib on the growth characteristics apoptosis induction and protein expression pattern of different RCC cell lines. It has been shown that the different inhibitors have a distinct activity on the growth of RCC cell lines with a variable IC50 value. In addition, the apoptosis mechanism induced by these inhibitors at high concentrations is distinct. Proteome-based approaches comparing

untreated and TKI-treated RCC cell lines results in the identification of a number of differentially expressed protein spots, which are either upregulated or downregulated in the presence of TKI. These protein spots have been identified by mass spectrometry and the respective proteins validated by qRT-PCR and Western blot analysis. Interestingly, the TKI-regulated proteins identified overlapped, but also partially varied between the drugs employed suggesting a common and also distinct effect of sunitinib, axitinib and sorafenib on the protein expression pattern of RCC cells. These candidate biomarkers, which might be used for the monitoring therapy response and treatment efficacy of this disease, are currently functionally analyzed and validated in a larger set of RCC patients.

In addition, the host immune surveillance against RCC also has been shown to affect tumor progression. Beside the downregulation of HLA class I antigens and increased expression of coinhibitory molecule on RCC cells, the frequency of regulatory T cells (Treg) and myeloid-derived suppressor cells (MDSC) was increased and the T cell receptor zeta chain often downregulated in peripheral blood of RCC patients leading to a reduced or abrogated CD8⁺ CTL-mediated lysis. Since the molecular targeted therapies implemented for RCC patients are also effective on different immune cell populations it was of interest to understand whether the sorafenib, sunitinib and axitinib influence the immune cell function in vitro and/or in vivo in tumor-bearing hosts. This was of particular interest since some of the immune cell subpopulations are also involved in tumor angiogenesis, such as myeloid cells.

Prof. Dr.
Barbara Seliger

Based on this knowledge the effect of the three TKI on the immune cell subpopulations including CD4⁺ cells and CD4⁺ Treg, MDSC, dendritic cells (DC) as well as CD8⁺ cytotoxic T lymphocytes (CTL) was analyzed. Both the frequency of Tregs and MDSC were downregulated upon treatment of peripheral blood obtained from healthy donors and RCC patients with sorafenib, sunitinib and axitinib. However, the effect on CD8⁺ and CD4⁺ T cells was dependent on the drug employed. While sunitinib and axitinib does not severely decrease CD4⁺ T cell proliferation, sorafenib negatively interferes with the growth properties of CD4⁺ T cells. This was in line with distinct effect of these drugs on the T cell activity and function. In addition, sorafenib, but not sunitinib and axitinib inhibited CD8⁺ T cell responses, but CD8⁺ T cells were less sensitive to sorafenib than CD4⁺ T cells. Furthermore, a heterogeneous expression of these three TKI on the T cell proliferation was found with a highly variable IC50 value. Furthermore, the TKIs investigated differentially affect the protein expression pattern in CD3⁺ lymphocytes. However, the number of differentially expressed protein spots under these culture conditions is low. From the proteins up- or downregulated by TKI, some have already been identified by mass spectrometry and are currently validated. These include proteins involved in cellular metabolism, cytoskeleton and signal transduction.

Sponsored by the Mildred Scheel Foundation, the Sander Foundation and Pfizer GmbH.

CORRESPONDENCE TO

Prof. Dr. med. Barbara Seliger
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
Institut für Medizinische Immunologie
06112 Halle (Saale)
barbara.seliger@uk-halle.de

PROGRAMMHINWEIS

Freitag, 24. Februar 2012
16:00–17:00 Uhr
Saal 4/5

Biologie des Nierenzellkarzinoms

Vorsitz: Bergmann, L. (Frankfurt/M.);
Doehm, C. (Lübeck)

MEDINFO

www.krebsgesellschaft.de

Thema im Februar: Lifestyle und Krebs?

Lifestyle meint Lebensart, meint Genuss und Lebensfreude. Dazu gehören bestimmte Lebensstile, Hobbys und Verhaltensweisen ebenso, wie auch eine „stylische“ Erscheinung. Das Monatsthema „Lifestyle und Krebs: Wenn das Styling die Gesundheit schädigt“

beschäftigt sich mit Krebsrisiken durch Modetrends wie Tätowierungen, E-Zigarette oder Schönheitschirurgie.

Das Styling des Körpers birgt auch Risiken, die den meisten gar nicht bekannt sind. Die DKG hat einen Überblick über Trends aus dem

Bereich Lifestyle zusammengestellt, die nachweislich oder möglicherweise das Risiko, an Krebs zu erkranken, erhöhen können. Mit dabei sind zum Beispiel E-Zigarette, Solarien, Schönheitsoperationen, Tätowierungen, Anti-Aging-Verfahren und Nagelmodellage.

Mit einem aktuellen Interview greift die DKG ein derzeit heiß diskutiertes Thema auf: mögliche Gefahren fehlerhafte Brustimplantate. In den letzten Wochen ist der Skandal um minderwertige Silikon-Implantate durch alle Medien gegangen. Defekte Silikonkissen vom Typ PIP sollen den Tod mindestens einer Frau verursacht haben. Auch in Deutschland sollen mehrere tausend Frauen solche Brustimplantate haben. Im Gespräch

mit der Implantations-Expertin Dr. Christiane Richter-Ehrenstein vom Brustzentrum der Charité Berlin erfahren Sie, welche Gefahren genau bestehen, welche Frauen betroffen sind und wer gegebenenfalls die Kosten für eine Entfernung des Brustimplantats trägt.

Informationen können unter www.krebsgesellschaft.de/thema_februar2012 abgerufen werden.

Alternative Therapien

Verführung oder Vision

Karsten Münstedt, Gießen

Das National Center for Complementary and Alternative Medicine (NCCAM) der USA definiert komplementär- und alternativmedizinische Therapien als Behandlungen, die anstatt (alternativ) oder zusätzlich (komplementär) zu einer konventionellen, etablierten Therapie durchgeführt werden.

In der konventionellen Onkologie führen Radikaloperationen zu körperlichen Einschränkungen und Störungen des Körperbildes, die Chemotherapie zu Haarverlust, Übelkeit, Erbrechen, Neuropathie u. v. a. m. sowie die Strahlentherapie zu Hautreizungen und Strahlenschäden. Durch Medien sind diese unerwünschten Probleme der konventionellen Medizin allseits bekannt. So ist es verständlich, dass viele Menschen, wenn sie mit der Diagnose Krebs konfrontiert sind, Angst vor der konventionellen Medizin entwickeln und sich nach Alternativen umsehen. Unweigerlich stoßen sie dabei auf die Alternativmedizin, die sich als eine bei vielen Krankheiten und in allen Krankheitsstadien wirksame Medizin ohne Kontraindikationen und Nebenwirkungen präsentiert. Die Alternativmedizin hat dabei eigene, meist mit der wissenschaftlichen Medizin nicht kompatible Krankheitskonzepte in Bezug auf Diagnostik und Therapie. Vielfach durchschaut der Hilfesuchende nicht, mit

welchen Mitteln sich die Protagonisten der Alternativmedizin gut in Szene setzen, um ihre Medizin an den Mann zu bringen und den Krebskranken verführen. Folgende Mittel kommen dabei zum Einsatz:

- **Aufbau eines Feindbildes** – dient der Polarisierung und Abgrenzung gegen wissenschaftsbasierten Methoden sowie deren Herabwürdigung. Häufige Vorwürfe sind das angebliche Unterdrücken und Ignorieren von Innovationen der Alternativmedizin.
- **Überhöhte Selbstdarstellung, Übertreibungen, Relativierungen** – die „alternativen“ Methoden werden im Gegensatz zur Schulmedizin als etwas Gutes, Ganzheitliches, Sanftes, Natürliches und Individuelles beworben, der Nutzen der Methoden der wissenschaftlichen Medizin heruntergespielt oder geleugnet.
- **Selektives Zitieren, Weglassen von Informationen, Verdrehen von Tatsachen** – Pseudowissenschaftler zitieren gern aus wissenschaftlichen Veröffentlichungen die Textstellen,

die in das eigene Weltbild passen oder geben sie falsch bzw. in falschem Zusammenhang wieder.

- **Verunsicherung** – die übertrieben dargestellten unerwünschten Wirkungen der wissenschaftlichen Medizin sollen Ängste schüren.
- **Suggestieren von Eigenverantwortlichkeit** – Alternativmedizin präsentiert sich als scheinbarer positiver Gegenpol zur angeblichen Entmündigung des Patienten durch die wissenschaftliche Medizin.
- **Suggestivfragen, persönliche Ansprache** – Patienten werden in einer bestimmte Richtung gedrängt und persönlich angesprochen, was ihnen das Gefühl der individuellen Zuwendung und Empathie vermittelt.
- **Erzeugen von Elitebewusstsein** – Anhänger diverser Pseudowissenschaften stellen sich als bessere Menschen dar, die nicht auf materielle Vorteile bedacht sind.
- **Spekulationen über unbewiesene Zusammenhänge, Hinweise auf die unerklärten Phänomene der wissen-**



Prof. Dr. Karsten Münstedt

schaftlichen Medizin, die Berufung auf Shakespeares Hamlet – „Es gibt mehr Ding' im Himmel und auf Erden, als Eure Schulweisheit sich träumt“. Die Alternativmedizin nimmt für sich in Anspruch, diese Dinge zu kennen.

- **Umdeutung wissenschaftlicher Fachbegriffe** – Begriffe der seriösen Wissenschaft werden im Sinne der Pseudowissenschaft umgedeutet, um die Behauptungen der Pseudowissenschaft zu erklären und ihnen einen wissenschaftlichen Anstrich zu verleihen.
- **Persönliche Angriffe und Diskreditieren von Kritikern.**

Hic Rhodus, hic salta!

Lateinisch: *Hier ist Rhodos, hier springe!* Diese Worte stammen aus der Fabel „Der Fünfkämpfer als Prahlhans“ des griechischen Dichters Äsop, der um 600 vor Christi lebte. Es geht um einen Athleten, der damit prahlt, auf Rhodos einen gewaltigen Sprung getan zu haben, für den es Zeugen geben soll. Als die Zuhörer genug von der Prahlerie hatten, sagt einer zu dem Athleten: „Freund, wenn es wahr ist, bedarf es keiner Zeugen; hier ist Rhodos, hier springe – hic Rhodus, hic salta!“ Die Fabel richtet sich gegen Hochstapelei und Prahlerie und fordert die Menschen auf, das Behauptete zu beweisen. In diesem Sinne sollte auch den Vertretern der Alternativmedizin begegnet werden. Anstatt sich auf polemische Diskussionen mit charismatischen Heilern

einzulassen, sollte ein nachvollziehbarer Beweis der Wirksamkeit der Methoden eingefordert werden. Bislang liegen zu diesem Themengebiet keine entsprechenden Daten vor. Die Alternativmedizin birgt erhebliche Gefahren und Risiken. Die Ablehnung effektiver Diagnostik oder Therapie zu Gunsten von pseudomedizinischen Methoden ohne Wirksamkeitsnachweis führt zu psychischer oder finanzieller Ausbeutung und gerade im Bereich der Onkologie zu einer Progression unter Umständen mit Todesfolge. Alternativmedizin ist somit beides – Verführung und Vision. Für den Patienten ist sie eine Verführung – für den Protagonisten die Vision von großem, materiellem Gewinn.

KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. med. Karsten Münstedt
Universitätsfrauenklinik Gießen
Klinikstraße 33
35392 Gießen
karsten.muenstedt@gyn.med.uni-giessen.de

PROGRAMMHINWEIS

Donnerstag, 23. Februar 2012
14:45–15:45 Uhr
Saal Waldeyer

PRIO
Kontroversen in der Komplementären Onkologie
Vorsitz: Kleeberg, U. (Hamburg);
Höfken, K. (Jena)

Malignes Melanom

Zielgerichtete Therapie im Stadium IV

Dirk Schadendorf, Essen

Bislang galt das Melanom als äußerst therapieresistent. Die aktuellen Entwicklungen sowohl in der Immuntherapie als auch in der zielgerichteten Therapie warten jedoch mit rasanten Fortschritten und hervorragenden Ergebnissen auf.

Mit dem Anti-CTLA-4-Antikörper Ipilimumab (Yervoy®) konnte 2011 erstmalig eine Substanz in den USA und Europa zugelassen werden, die zu einer Verbesserung des Gesamtüberlebens führen kann, ohne dass jedoch ein spektakuläres Ansprechen des Tumors zu verzeichnen wäre. Auch profitiert augenscheinlich nur ein kleiner Teil der Patienten langfristig. Eine weitere Zulassung wird für den spezifischen BRAF-Inhibitor Vemurafenib (Zelboraf®) im Februar 2012 erwartet, der bei Patienten mit BRAF^{V600E}-Mutation einen signifikanten Einfluss auf das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben zeigen konnte. Im Rahmen der globalen, randomisierten Zulassungsstudie, in der Vemurafenib gegen Dacarbazin (die aktuelle Standard-Chemotherapie) bei Patienten mit zuvor unbehandeltem, BRAF^{V600E}-Mutation-positivem metastasierendem Melanom geprüft wurde, zeigte sich eine ca. 8-monatige Lebenszeitverlängerung durch den selektiven BRAF-Inhibitor Vemurafenib.

V600-BRAF-Protein

Das BRAF-Protein ist ein wichtiger Bestandteil des RAS-RAF-Signalweges, der am normalen Wachstum und Überleben der Zellen beteiligt ist. Aktivierende Mutationen des BRAF-Gens führen dazu, dass dieser Signalweg überaktiviert wird, was zu exzessivem Zellwachstum und Krebs führen kann. Mutationen am Rest des V600-BRAF-Proteins werden bei etwa 50 Prozent der Melanome beobachtet und man schätzt, dass etwa acht Prozent aller soliden Tumoren BRAF-V600-Mutationen enthalten. Parallel zur Entwicklung von Vemurafenib befindet sich ein weiterer selektiver BRAF-Inhibitor, Dabrafenib, in der weit fortgeschrittenen Entwicklung. Die klinische Phase-III-Zulassungsstudie ist abgeschlossen, ebenso wie eine große globale Phase-II-Studie zur Wirksamkeit bei Hirnmetastasen. Die klinischen Erfahrungen sind ebenfalls höchst erfolversprechend. Die vollständigen Studiendaten sollen später im Jahr beim ASCO vorgestellt werden.

Die positiven Nachrichten der beiden selektiven BRAF-Inhibitoren sollten parallel den Einschluss in weitere Studien heftig stimulieren, die ebenfalls des Nachweises eines mutierten BRAFs bedürfen. Derzeit läuft in Deutschland eine weitere einarmige Phase-II-Studie für Melanompatienten mit Hirnmetastasen, die mit oder ohne Vorbehandlung, mit dem BRAF-Inhibitor Vemurafenib in drei Zentren (Tübingen, Essen, Kiel) behandelt werden können.

MEK-Inhibitoren

Auch im RAS-RAF-Signalweg nachgelagerte Moleküle wie z. B. MEK werden jetzt als weitere Angriffspunkte ins Visier genommen. Verschiedene klinische Studien mit MEK-Inhibitoren werden derzeit beim Melanom im Stadium IV (mit BRAF-Mutation) in Deutschland durchgeführt. Beim MEK-Inhibitor Trametinib (GSK1120212) ist die vergleichende Zulassungsstudie bereits abgeschlossen. Auch diese Daten werden auf dem ASCO prä-



Prof. Dr. Dirk Schadendorf

sentiert werden. Phase-II-Daten deuten darauf hin, dass die klinischen Ansprechraten nicht so hoch sein werden wie bei den beiden BRAF-Inhibitoren, aber dass das mediane PFS dennoch zwischen 5 und 6 Monaten liegen wird. Interessanterweise könnten zumindest manche der MEK-Inhibitoren auch geeignet sein für Melanompatienten mit NRAS-Mutationen in ihren Tumoren, da konzeptionell auch diese Melanome auf eine Signalwegblockade ansprechen sollten.

In der zweiten Jahreshälfte 2012 werden bereits erste Kombinationsstudien der Phase-III im Stadium IV (aber wohl auch im Stadium III adjuvant!) erwartet, die prüfen wollen, ob die Kombination von selektiver BRAF-Inhibition plus/minus MEK-Inhibitor auch klinisch ausreichend effizient ist und das Überleben weiter verlängern kann. Neben der rationalen Entwicklung von Medikamenten sowie deren bestmöglicher Kombination werden in den nächsten Monaten und Jahren aber auch insbesondere Fragen bezüglich der aufkommenden Resistenzen und deren biologischer Grundlagen im besonderen Fokus stehen. Nur das klare Verständnis dieser Grundlagen wird eine rationale und zeitnahe Prävention oder/und Überwindung ermöglichen. Hierfür ist die weitere Behandlung von Patienten in klinischen Studien – trotz Zulassung dieser neuen Medikamente – zwingend.

Fazit

Es brechen also aufregende Zeiten für uns und unsere Patienten an (sofern diese BRAF-mutierte Tumoren besitzen!); es wird aber sicherlich noch eine lange Zeit dauern und viele Studien benötigen, bis wir verlässlich sagen können, dass wir (einige) Patienten durch eine systemische Therapie geheilt haben oder zumindest in eine nicht mehr lebensbedrohlichen Krankheitszustand überführt haben.

Unterstützen Sie die Fortschritte in der Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms weiter, in dem Sie offen mit Ihren Patienten über die Möglichkeiten reden und mit ihnen die Optionen einer Studienteilnahme erörtern.

KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. med. Dirk Schadendorf
Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
Universitätsklinikum Essen
Hufelandstraße 55, 45122 Essen
dirk.schadendorf@uk-essen.de

PROGRAMMHINWEIS

Donnerstag, 23. Februar 2012
14:45–15:45 Uhr
Saal Czerny

ADO
Fortschritte in der Therapie von Hauttumoren
Vorsitz: Tilgen, W. (Homburg/S.);
Keilholz, U. (Berlin)

Neue Standards

Therapie des Mantelzell-Lymphoms

Martin Dreyling, München

Das Mantelzell-Lymphom (MCL) ist durch eine charakteristische Cyclin-D1-Überexpression und einen relativ rasch rezidivierenden Verlauf gekennzeichnet. Histologie und Klinik können jedoch stark variieren, so dass zur individuellen Risikoabschätzung histologische (blastische Variante), klinische (MIPI) und biologische Risikofaktoren (Ki-67) herangezogen werden. Aufgrund des aggressiven Verlaufs sollte jedoch nach Diagnosestellung rasch eine entsprechende Therapie eingeleitet werden.

Gerade im letzten Jahr wurden nun neue therapeutische Standards etabliert, die den klinischen Verlauf der Erkrankung deutlich verbessern (Abb. 1). In jüngeren Patienten belegte eine Metaanalyse randomisierter Studien in der Primärtherapie des MCL bereits den Vorteil einer autologen Stammzelltransplantation auf das progressionsfreie und Gesamt-Überleben. Auf dem Boden dieser Daten hat das Europäische MCL-Netzwerk die zusätzliche Gabe von Cytarabin in einer randomisierten Studie geprüft. Der Einsatz von Ara-C in Induktion und myeloablativer Konsolidierung führte nicht nur zu einer deutlichen Verbesserung der molekularen Remissionsrate (77 % vs. 33 % nach Induktion), sondern vor allem wurde auch ein signifikant verlängertes progressionsfreies Überleben beobachtet (75 % vs. 62 % nach 3 Jahren, $p=0,038$). Nach längerer Nachbeobachtung besteht nun ebenfalls ein deutlicher Trend zu einem verbesserten Gesamtüberleben, so dass eine Cytarabin-haltige Kombination als neuer Therapiestandard für jüngere Patienten anzusehen ist. Bei älteren Patienten gibt es ermuti-

gende Daten für die Kombinationen von Rituximab mit Bendamustin. In einer prospektiv randomisierten Studie des europäischen MCL-Netzwerkes wies das R-FC-Schema gegenüber dem klassischen R-CHOP-Regime geringere Ansprechraten als auch eine anhaltende Myelotoxizität und führte zu einem verkürzten Gesamt-

überleben, so dass Fludarabin-Kombinationen in der Primärtherapie des MCL nicht mehr empfohlen werden. Um lang anhaltende Remissionen zu erreichen, sind jedoch weitere Konsolidierungsstrategien notwendig. Im Vergleich zu einer Interferon-Konsolidierung erzielte eine Rituximab-Erhaltung eine signifikant



Prof. Dr. Martin Dreyling

verlängerte Remissionsdauer von 26 auf 77 Monate ($p=0,0004$), nach R-CHOP wurde sogar ein signifikant verlängertes medianes Gesamtüberleben beobachtet ($p=0,0005$), so dass die Rituximab-Erhaltung den aktuellen Standard bei älteren MCL-Patienten darstellt.

Die einzige zugelassene molekulare Therapieoption beim rezidivierten MCL ist der mTOR-Inhibitor Temsirolimus, der in einer randomisierten Studie einer Monotherapie überlegen war. In Kombination mit dem gut verträglichen Bendamustin konnte in einer Phase-I/II-Studie in allen der ersten 9 Patienten ein Ansprechen erzielt werden.

Der Proteasomen-Inhibitor Bortezomib erzielte in mehreren Studien beim rezidiviertem MCL Ansprechraten von ca. 40 %, in einer Pilotphase konnten mit einer Cytarabin-Kombination sogar anhaltende Remissionen in refraktären MCL erzielt werden. Einen weiteren Therapieansatz

stellen immunmodulatorische Substanzen dar. Mit einer Lenalidomid-Monotherapie konnten ein Ansprechen in 42 % bei ausgiebig vortherapierten Patienten erreicht werden, so dass in der aktuellen Primärtherapiestudie des Europäischen MCL-Netzwerkes eine kombinierte Rituximab/Lenalidomid-Erhaltungstherapie geprüft wird.

In ersten Phase-I-Studien haben darüber hinaus gut verträgliche orale Monotherapien mit „small molecules“, die den B-Zellrezeptor-Signalfeld hemmen (PI3K-Inhibitor, BTK-Inhibitor), beeindruckende Remissionsraten von 60–80 % erzielt.

Fazit für die Praxis

Mit den nun zur Verfügung stehenden differenzierten Therapiestrategien ist der klinische Verlauf einer vormals infaust verlaufenden Erkrankung deutlich verbessert worden, so dass Patienten gerade mit Blick auf die diskutierten kombinierten Therapieansätze neuen Mut schöpfen können.

KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. med. Martin Dreyling
Klinikum der Universität München –
Campus Großhadern
Medizinische Klinik III
Marchioninstraße 15
81377 München
martin.dreyling@med.uni-muenchen.de

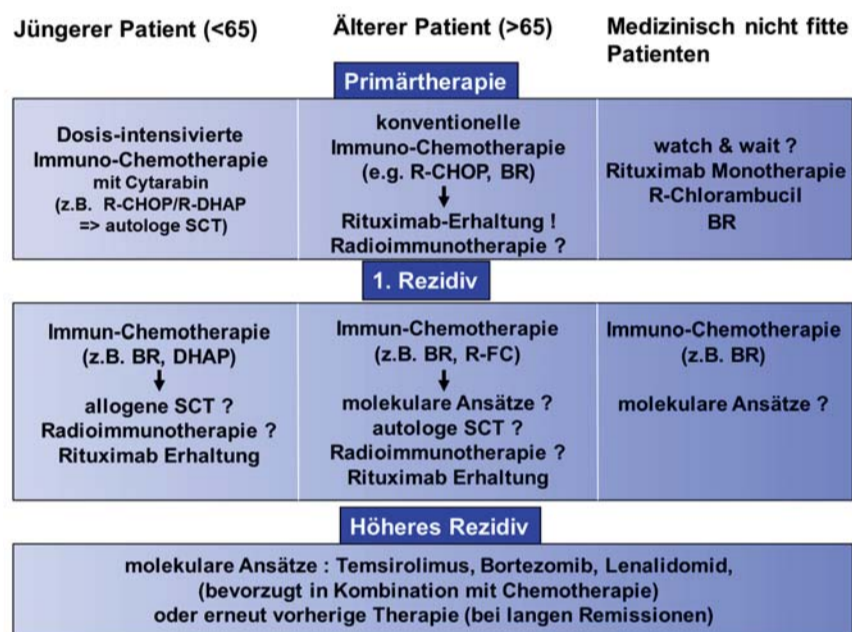


Abb. 1

PROGRAMMHINWEIS

Freitag, 24. Februar 2012
9:15–10:15 Uhr
Saal Virchow

**Kompetenznetz
Maligne Lymphome e.V.**
Vorsitz: Hallek, M. (Köln)

Hormone und Brustkrebsrisiko

Olaf Ortmann, Regensburg

Seit vielen Jahren werden kontroverse Diskussionen darüber geführt, ob eine Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause (HT) das Brustkrebsrisiko erhöht. Durch große Metaanalysen und randomisiert kontrollierte Studien wurden diese Kontroversen zumindest teilweise beendet. Unstrittig ist derzeit, dass eine kombinierte HT mit Östrogenen und Gestagenen das Brustkrebsrisiko erhöht.

Dazu liegen Resultate aus Beobachtungsstudien vor, die sich weitgehend mit denen aus der randomisiert kontrollierten Women's Health Initiative-Studie (WHI) decken. Das Brustkrebsrisiko wird nach 5-jähriger Behandlungszeit um ca. 25 % gesteigert. Das Ausmaß der Risikosteigerung wurde unterschiedlich beurteilt. Längerfristige Anwendungen können das Brustkrebsrisiko verdoppeln. Ob Anwendungszeiten unter 5 Jahren bereits zu einer geringen Risikosteigerung führen, ist derzeit umstritten. Die meisten Beobachtungsstudien haben gezeigt, dass eine Monotherapie mit Östrogenen (ET), die bei hysterektomierten Frauen durchgeführt werden kann, das Risiko steigert, allerdings sind dazu längere Anwendungszeiten als bei einer kombinierten Therapie mit Östrogenen und Gestagenen erforder-

lich. Und das Ausmaß der Risikosteigerung ist deutlich geringer. Einige Beobachtungsstudien konnten risikosteigernde Wirkungen der ET erst nach Anwendungszeiten von über 10 Jahren nachweisen. Dem gegenüber wurde in der WHI eine Senkung des Brustkrebsrisikos nach ET gefunden. Diese Beobachtung war zunächst unerwartet. Es wird spekuliert, dass aufgrund des durchschnittlich höheren Lebensalters bei Beginn der Therapie wegen längerfristiger Östrogendeprivation die Reaktion auf Östrogengaben zu einer Apoptoseinduktion bei Brustkrebszellen führt. Diese Thesen müssen bewiesen werden. Insgesamt kann jedoch festgehalten werden, dass eine Monotherapie mit Östrogenen, wenn überhaupt, nur zu einer geringgradigen Brustkrebsrisikosteigerung führt.

Die HT ist vorwiegend wegen der

Steigerung des Brustkrebsrisikos kritisiert worden. Auch andere Nebenwirkungen sind zu bedenken. Der Nutzen der Therapie in der Behandlung klimakterischer Beschwerden ist jedoch unumstritten. Es gibt keine gute medikamentöse Alternative diese Symptome und Mangelzustände zu behandeln.

Östrogenabhängige Beschwerden können auch bei Frauen nach behandeltem Brustkrebs oder unter laufenden endokrinen Therapien auftreten. Bei Patientinnen mit Brustkrebs ist unabhängig vom Rezeptorstatus eine HT kontraindiziert. Die Begründung für eine Kontraindikation lag in der Vergangenheit darin, dass man annehmen musste, dass Brustkrebszellen bei rezidivfreien Mammakarzinompatientinnen durch eine HT aktiviert werden könnten. In den letzten Jahren wurden Studien publi-



Prof. Dr. Olaf Ortmann

ziert (z. B. HABITS-Trial), die zeigten, dass eine HT eine deutliche Steigerung des Rezidivrisikos hervorruft. Einschränkend ist festzuhalten, dass diese Studien überwiegend klein sind und die Aussagekräftigkeit limitiert ist.

Es wurde angenommen, dass Tibolon eine Alternative in der endokrinen Behandlung von Brustkrebspatientinnen mit klimakterischen Symptomen darstellt. Aus diesem Grund wurde die randomisiert kontrollierte LIBERATE-Studie durchgeführt. Insgesamt 3000 Frauen mit vasomotorischen Symptomen wurden nach Behandlung einer Brustkrebskrankung mit Tibolon oder Placebo behandelt. Diese Studie wurde bereits nach einem medianen Follow up von 3,1 Jahren abgebrochen, da es in der Tibolon-Gruppe zu einer signifikanten Steigerung des Brustkrebsrisikos um 40 % kam. Stellt man das Ausmaß dieser Effekte den Nutzen adjuvanter Therapiemaßnahmen gegenüber, muss die Risikosteigerung als inakzeptabel hoch bewertet werden. Auf der anderen Seite leiden Patientinnen mit Brustkrebs zum Teil erheblich unter verschiedenen klimakterischen Beschwerden (vasomotorische Symptome, vaginale Trockenheit, Dyspareunien etc.).

Es wurde eine Reihe nicht-hormonaler Therapieansätze geprüft und es konnte gezeigt werden, dass z. B. SSRIs für die Behandlung von vasomotorischen Symptomen geeignet sind. Sie sind allerdings nicht nebenwirkungsfrei und ihre Effektivität ist deutlich geringer, als die einer HT. Der Einsatz von systemischen oder vaginalen HTs kommt nur in Ausnahmefällen bei erheblicher Einschränkung der Lebensqualität für kurze Behandlungsphasen in Frage.

KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. med. Olaf Ortmann
Klinik für Frauenheilkunde und
Geburtshilfe
Universität Regensburg
Caritas-Krankenhaus St. Josef
Landshuter Straße 65, 93053 Regensburg
olaf.ortmann@klinik.uni-regensburg.de

PROGRAMMHINWEIS

Donnerstag, 23. Februar 2012
16:00–17:00 Uhr
Saal 10

**AIO / AGO
Lebensqualität beim
Mammakarzinom**
Vorsitz: Schröder, J. (Mülheim)

Therapie im Wandel der Zeit

Neuroendokrine Tumoren

Matthias M. Weber, Mainz

Neuroendokrine Tumoren (NET) sind eine heterogene Gruppe von Neoplasien, die von Zellen des diffusen neuroendokrinen Systems ausgehen, die Fähigkeit zur Hormonproduktion und -sekretion aufweisen können und immunhistochemisch durch den Nachweis neurosekretorischer Marker wie Synaptophysin oder Chromogranin A gekennzeichnet sind.

Die Vielfältigkeit der unterschiedlichen Tumorentitäten und Lokalisationen hat sich in der Vergangenheit in einer Vielzahl an Bezeichnungen niedergeschlagen, welche erst durch die Einführung der WHO-Klassifikation 2000 standardisiert wurden. So wird der Begriff des Karzinoids, welcher erstmals Anfang des letzten Jahrhunderts durch Oberndorfer für die langsam wachsenden, vermeintlich eher benignen „Karzinom-ähnlichen Tumoren“ des Dünndarms geprägt wurde, heute nur noch für das klinische Krankheitsbild des Karzinoid-Syndroms mit Flushsymptomatik, sekretorischer Diarrhö und Bronchospastik benutzt. Während die WHO-Klassifikation des Jahres 2000 noch zwischen den hochdifferenzierten benignen oder fraglich benignen neuroendokrinen Tumoren und den hochdifferenzierten niedrigmalignen neuroendokrinen Karzinomen unterschied, werden in der aktuellen WHO-Klassifikation 2010 alle neuroendokrinen Neoplasien als potenziell maligne eingestuft und anhand ihres Proliferationsverhal-

tens weiter in die gut bis mäßig differenzierten neuroendokrinen Tumoren G1 und G2 (Ki-67-Index ≤ 2 bzw. 3–20 %) sowie in die hochmalignen, niedrigdifferenzierten neuroendokrinen Karzinomen G3 eingeteilt. Darüber hinaus werden eine klinische Hormonsekretion oder ein möglicher hereditärer Hintergrund erfasst. Eine TNM-Klassifikation der gastroenteropankreatischen NET ermöglicht seit 2007 erstmals eine lokalisationsbezogene Stadieneinteilung, was sowohl für die Prognoseabschätzung als auch für die Therapiesteuerung von großer Bedeutung ist. NET sind seltene Tumoren, die etwa 5 % aller Neoplasien des Gastrointestinaltrakts ausmachen. Allerdings wurde in großen Tumorregistern über die letzten 30 Jahre ein stetiger Anstieg der Inzidenzzahlen beobachtet, was nur zu einem Teil auf die verbesserten diagnostischen Möglichkeiten dieser Tumoren zurückzuführen ist. Mit Einführung der hochauflösenden Schnittbildgebung, der Endosonographie sowie insbesondere der PET-CT konnten in den letz-

ten Jahren große Fortschritte bei der Diagnostik und funktionellen Charakterisierung auch kleiner NET erreicht werden.

Auch heute noch stellt die möglichst komplette chirurgische Tumorentfernung die wichtigste und einzige potenziell kurative Therapie dar, welche in Einzelfällen selbst bei Vorliegen von Lebermetastasen mit dem Ziel einer R0-Resektion erfolgen kann. Aufgrund des oft langsamen Wachstumsverhaltens von NET spielt auch in fortgeschrittenen Stadien die palliative Metastasen Chirurgie zur Reduktion der Tumormasse oder die Entfernung des Primarius im Dünndarmbereich zur Prävention von lokalen Komplikationen eine große Rolle.

In den Fällen in welchen ein chirurgisches Vorgehen nicht sinnvoll oder möglich ist, muss sich die palliative Behandlung am klinischen Beschwerdebild des Patienten und am häufig für lange Zeit stabilen Spontanverlauf der Tumorerkrankung orientieren.

Als wichtigste Therapieoption zur



Prof. Dr. Matthias M. Weber

Behandlung von klinischen Hormonsyndromen hat sich seit über 20 Jahren der Einsatz von Somatostatin-Analoga (SSA) etabliert. In der ersten randomisierten, placebokontrollierten PROMID-Studie bei inoperablen NET des Dünndarms konnte im Jahr 2009 auch ein antiproliferativer Effekt von Octreotid LAR erstmals eindeutig belegt werden. Bei metastasierten pankreatischen NET war die Streptozotocin-basierte Chemotherapie lange Zeit die einzig wirksame antiproliferative Therapiemöglichkeit. Hier konnte in den letzten Jahren durch die Entwicklung und Zulassung von molekular zielgerichteten Substanzen wie dem mTOR-Inhibitor Everolimus und den antiangiogenetischen Multi-Tyrosinkinase-Inhibitor Sunitinib im Jahre 2011 zwei weitere therapeutische Optionen für die fortgeschrittenen pankreatischen NET geschaffen werden.

Darüberhinaus steht seit einigen Jahren bei ausreichender Somatostatin-Rezeptor-Expression die Peptid-Radiorezeptor-Therapie (PRRT) zur Behandlung fortgeschrittener NET mit generalisiertem Befall zur Verfügung. Bei im Vordergrund stehendem Befall der Leber sollten zudem lokal ablative Therapieoptionen wie die transarterielle (Chemo-)Embolisation, die selektive interne Radiotherapie oder die Radiofrequenzablation ausgeschöpft werden.

Aufgrund ihrer sehr heterogenen Biologie, Klinik und Prognose sowie den zunehmenden Therapieoptionen stellt die heutige Behandlung von

NET hohe Anforderungen an die Diagnostik und Therapie dieser Tumoren, welche daher nur im Rahmen eines interdisziplinären Behandlungsteams und in einem darauf spezialisierten Zentrum erfolgen sollte. Grundlage hierfür ist die aktuelle Klassifizierung nach WHO, das proliferationsbasierte Grading und die lokalisationsbezogene TNM-Klassifikation. Zusammen mit relevanten klinischen Charakteristika sowie einer rationalen biochemischen und bildgebenden Diagnostik sind sie wesentlich für ein optimales therapeutisches Vorgehen, wie es derzeit in einer aktuellen Version der ENETS-Leitlinien festgelegt werden konnte.

KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. med. Matthias M. Weber
I. Medizinische Klinik und Poliklinik
Schwerpunkt Endokrinologie und
Stoffwechselerkrankungen
Universitätsmedizin Mainz
Langenbeckstraße 1
55101 Mainz
mmweber@uni-mainz.de

PROGRAMMHINWEIS

Mittwoch, 22. Februar 2012
9:45–11:15 Uhr
Saal Kausch

Neuroendokrine Tumoren (NET)

Vorsitz: Bartsch, D. (Marburg);
Wiedenmann, B. (Berlin)

Krebsprävention durch Ernährungsfaktoren

Essen für das Epigenom

Ulrich Mahlknecht, Homburg/Saar

Laut Angaben der Weltgesundheitsorganisation WHO wird die Entstehung und Entwicklung von bis zu 30 % aller Krebserkrankungen in der westlichen Welt durch Ernährungs- und Lebensgewohnheiten maßgeblich beeinflusst. Insbesondere die Entstehung von Dickdarm-, Brust- und Nierenkrebs sowie von Krebserkrankungen der Gallenwege, Eierstock-, Gebärmutterhals-, Speiseröhren- und Schilddrüsenkrebs wird durch Übergewicht, Bewegungsmangel und ernährungsbedingte Faktoren und einer damit einhergehenden und oft dauerhaften Stoffwechsell imbalance, stark mitbestimmt.

Obwohl die Mechanismen nur unzureichend verstanden sind, wissen wir, dass epigenetische Modifikationen durch Umwelt- und Ernährungsfaktoren nahezu jeden Schritt in der Entstehung und Entwicklung von Krebs wirksam beeinflussen. Von besonderem Interesse ist in diesem Zusammenhang die Tatsache, dass epigenetische Veränderungen eben reversible vererbare Veränderungen des sogenannten „Epigenoms“ darstellen, welches letztlich die Expressionsstärke definierter Gene unter gegebenen Umgebungsbedingungen beeinflusst und zwar unabhängig von der DNA-Sequenz, die ja eine irreversible genetische Information enthält.

In der traditionellen Medizin hat die Ernährung schon immer eine wichtige Rolle gespielt. Bioaktive diätetische Inhaltsstoffe finden sich insbesondere in Obst, Gemüse und Gewürzen und können über epi-

genetische Regulationsmechanismen aktiv an für die Krebsentstehung relevanten Zielstrukturen angreifen und nehmen damit komplementär in der Prävention und Therapie maligner Erkrankungen einen wichtigen Stellenwert ein.

Solche bioaktive Nahrungsbestandteile kommen in der Pflanzenwelt ubiquitär vor, einzelne sind dabei von besonderer medizinischer Bedeutung wie beispielsweise Curcumin (Gelbwurz), Genistein (Soja), Polyphenole aus dem Tee (grüner Tee), Resveratrol (Trauben) und Sulforaphane wie auch Isothiocyanate (Kreuzblütler), Cyanidine (Blaubeeren, Erdbeeren, Himbeeren), Silymarin (Mariendistel), Diallylsulfide (Knoblauch), Lycopin (Tomaten), Rosmarinsäure (Lavendel, Rosmarin, Oregano und Majoran), Apigenin (Petersilie und Sellerie), Gingerol (Ingwer) und andere, welche letztlich den DNA-Methylierungsstatus

verändern und mit Histon-Modifikationen einhergehen und damit über epigenetische Mechanismen an der Reaktivierung von Tumor-Suppressor-Genen und von Proteinen, welches das Zellüberleben sichern bzw. an der Induktion von Zelltod infolge Apoptose und der Suppression von Onkogenen bei zahlreichen Krebsarten beteiligt sind.

Ferner sei angemerkt, dass Ernährungsfaktoren über Mechanismen, welche wie oben bereits erwähnt, auf den Methylierungsstatus des Genoms und den Zustand posttranslationaler Modifikation von Histonproteinen auf die Stabilität des Genoms erheblich Einfluss nehmen und damit ebenfalls zur Entstehung und Pathogenese zellulärer Malignität beitragen. Krebszellen sind DNA-schädigenden Agenzien gegenüber deutlich empfindlicher als gesunde Zellen. Die Antwort der Zelle auf DNA-Schäden wird u. a.



Prof. Dr. Ulrich Mahlknecht

über epigenetische Modulatoren, sogenannte Histon-Acetyltransferasen (HAT) und Histon-Deacetylasen (HDAC) reguliert und es wird berichtet, dass eine solche Überexpression von HDAC die Zellen vor genotoxischen Angriffen schützt. Eine Hemmung solcher HDAC könnte daher, zusätzlich zur Reaktivierung von Tumor-Suppressor-Genen, intrazelluläre Reparaturmechanismen beeinträchtigen und zur Destabilisierung des Genoms beitragen. Epigenetisch wirksame Nahrungsbestandteile können daher auch auf die Stabilität des Genoms Einfluss nehmen. Therapeutisch ließe sich dieser Sachverhalt dadurch nutzen, dass einzelne Nahrungsbestandteile als „Radiosensitizer“ ergänzend zu einer Strahlentherapie bewusst eingesetzt werden könnten. Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass Nah-



Vortrag gehalten anlässlich der Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Onkologie, 30.9. bis 4.10.2011 in Basel.

Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom

Positive Effekte von Abirateronacetat bestätigt

Aktuelle Daten zeigen für Abirateronacetat (Zytiga®) nicht nur eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens, sondern auch positive Effekte auf den Schmerz, das Frakturrisiko und die Fatigue. Der erste Androgen-Biosynthese-Inhibitor hatte im September 2011 in Kombination mit Prednison/Prednisolon die europaweite Zulassung für die Therapie des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (mCRPC) bei erwachsenen Männern erhalten, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient verläuft. Da der neue antihormonelle Wirkstoff zugleich gut verträglich ist, konnte er auch die Lebensqualität signifikant verbessern.

Abirateronacetat ist eine neue Therapieoption für das Stadium des metastasierten Prostatakarzinoms, in der die konventionelle antihormonelle Therapie, in der Regel aus LHRH-Analoga und/oder Antiandrogenen bestehend, ihre Wirksamkeit verliert. Da die Tumorzellen auch in diesem vermeintlich hormonrefraktären Stadium hormonabhängig bleiben können, wird es heute metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom (mCRPC) genannt [1]. Nach aktuellen Erkenntnissen tragen beim mCRPC mehrere Mechanismen dazu bei, dass der Androgenrezeptor trotz eines Testosteron-Serumspiegels unter der Kastrationsgrenze von 50 ng/dl aktiviert wird und der Tumor daher weiterhin Androgen-abhängig wächst [2, 3]. Zudem persistiert die Androgenproduktion unter der konventionellen antihormonellen Therapie, weil diese nicht nur in den Hoden, sondern auch in den Nebennieren und den Tumorzellen stattfinden kann [4, 5].

Hier setzt Abirateronacetat an: Sein aktiver Metabolit, Abirateron, unterdrückt effektiv die Androgenproduktion in Hoden, Nebennieren und Tumorgewebe, indem es mit der CYP17-17 α -Hydroxylase und der CYP17-C17,20-Lyase zwei nacheinander geschaltete Enzyme bei der Androgenproduktion inhibiert [6]. Damit unterscheidet sich der neue steroidale Androgen-Biosynthese-Inhibitor von konventionellen Androgenentzugstherapien, da diese die Androgenproduktion in den Hoden senken, sich jedoch nicht auf die Nebennieren oder den Tumor selbst auswirken [6]. Aufgrund dieses neuen Wirkansatzes hat die Weltge-

sundheitsorganisation WHO in ihrer ATC-Klassifizierung (Anatomical Therapeutic Chemical) eine neue Untergruppe eingeführt (L02BX03), deren erster und bislang einziger Vertreter Abirateronacetat ist [7].

Abirateronacetat mit Prednison/Prednisolon: Signifikant längeres Überleben

Für Abirateronacetat konnte gezeigt werden, dass es die Serum-Werte von Testosteron unter die Nachweisgrenze von sehr sensitiven Assays (< 1 ng/dl) und somit deutlich unter die Kastrationsgrenze (50 ng/dl) senkt [4]. Da zugleich aufgrund des Wirkmechanismus Kortisol abfällt und damit einhergehend die Mineralkortikoide Deoxykortikosteron und Kortikosteron ansteigen, sind mineralkortikoide Nebenwirkungen wie Hypokaliämie, Hypertonie und Flüssigkeitsretention möglich. Aus diesem Grund wird Abirateron mit niedrig dosiertem Prednison/Prednisolon kombiniert, das dem Anstieg der Mineralkortikoide und somit den assoziierten Nebenwirkungen entgegenwirken kann [4]. Die Zulassung basiert auf der Phase-III-Studie COU-AA-301, in der 1195 Patienten mit mCRPC nach Versagen von ein bis zwei Chemotherapie-Regimen, von denen zumindest eines Docetaxel-haltig sein musste, Abirateronacetat oder Placebo – jeweils in Kombination mit Prednison/Prednisolon – erhalten hatten (AAP vs. PP) [8]. AAP verlängerte gegenüber PP das Gesamtüberleben signifikant um 4,6 Monate (median 15,8 vs. 11,2 Monate, Hazard Ratio = 0,74, $p < 0,0001$) [9]. Der Überlebensvorteil bestätigt sich bei allen der vorab

definierten Subgruppen. So war die signifikante Überlegenheit von Abirateronacetat (AAP) gegenüber Placebo (PP) nicht abhängig vom Schmerz zu Studienbeginn, von der Art der Progression und vom Alter [9]. Darüber hinaus schnitt AAP bei allen sekundären Endpunkten signifikant besser ab als PP (radiologisch bestätigtes progressionsfreies Überleben, Zeit bis zur PSA-Progression, PSA-Ansprechen gesamt/bestätigt, je $p < 0,0001$) [9]. Erwartungsgemäß traten unter AAP im Vergleich zu PP häufiger Mineralkortikoid-bedingte unerwünschte Ereignisse (alle WHO-Grade) auf, etwa Flüssigkeitsretention (33 % vs. 24 %), Hypertonie (11 % vs. 8 %) und Hypokaliämie (18 % vs. 9 %). Die meisten anderen unerwünschten Ereignisse hatten einen WHO-Schweregrad 1 oder 2 und lagen auf dem Niveau des Placeboarms [9].

Signifikante Effekte auf Schmerz, SRE, Fatigue und Lebensqualität

Abirateronacetat konnte zudem gegenüber Placebo den Anteil der Patienten mit Schmerzlinderung signifikant steigern (AAP vs. PP: 44,4 % vs. 27,0 %, $p = 0,0002$), auch die Schmerzkontrolle war anhaltend besser (Abb. 1) [10]. Darüber hinaus ließ sich das Auftreten von Skelettbezogenen Ereignissen (SRE) signifikant hinauszögern (AAP vs. PP: median 301 vs. 150 Tage, $p < 0,0001$) [10]. Der Anteil der Patienten mit einer Besserung der Fatigue-Intensität war unter AAP ebenfalls signifikant größer als unter PP (57,6 % vs. 40,3 %, $p = 0,0001$) [11]. Die Kombination aus signifikanten Effekten und guter Verträglichkeit spiegelte sich in der Lebensqualität wider: So erzielten signifikant mehr Patienten mit AAP gegenüber PP eine Verbesserung im Fragebogen FACT-P (Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate) (48 % vs. 32 %, $p < 0,001$) [12].

REFERENZEN

- 1 Miller K. *Aktuel Urol* 2011; 42: 95-102.
- 2 Sharifi N et al. *J Investig Med* 2010; 58: 938-44.
- 3 Dutt SS et al. *Future Oncol* 2009; 5: 1403-13.
- 4 Attard G et al. *J Clin Oncol* 2008; 26(28): 4563-71.
- 5 Attard G et al. *J Clin Oncol* 2009; 27(23): 3742-8.
- 6 Aktuelle Fachinformation Zytiga®.
- 7 Schreiben des WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology vom 27.04.2011.
- 8 de Bono JS et al. *N Engl J Med*. 2011; 364(21): 1995-2005.
- 9 Fizazi K et al. ESMO 2011; Abstract 7000 (Oral presentation).
- 10 Logothetis C et al. *J Clin Oncol* 2011; 29 (Suppl): Abstract 4520 (Oral presentation, ASCO 2011, Chicago, USA).
- 11 Sternberg CN et al. ESMO 2011; Abstract 7015 (Poster presentation).
- 12 Harland S et al. ESMO 2011; Abstract 7001 (Oral presentation).
- 13 Fachinformation Jevtana®, Stand Oktober 2011.
- 14 de Bono JS et al. *Lancet* 2010; 376(9747): 1147-54.
- 15 Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Version 2.0 – 1. Aktualisierung 2011 (in Abstimmung).

Expertenkommentar

Stellenwert von Abirateronacetat im Alltag

Im Jahr 2011 wurde neben Abirateronacetat (Zytiga®) auch Cabazitaxel für die Therapie des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (mCRPC) nach Docetaxel-Versagen zugelassen [6, 13]. Abirateronacetat ist der erste Vertreter der neuen Klasse der Androgen-Biosynthese-Inhibitoren und unterscheidet sich ganz maßgeblich von allen früheren antihormonellen Therapien [6]. Cabazitaxel wirkt demgegenüber ähnlich wie Docetaxel zytotoxisch, indem es die Mikrotubuli stabilisiert [13].

In den Zulassungsstudien konnte das Gesamtüberleben mit beiden Wirkstoffen in ähnlicher Größenordnung verlängert werden, zugleich erscheint das Nebenwirkungsprofil unter Abirateronacetat jedoch weniger belastend zu sein [8, 14]. Das spiegelt sich auch in der in Abstimmung befindlichen aktuellen S3-Leitlinie wider, nach der Patienten über Abirateronacetat informiert werden sol-

len, wenn sie einen ECOG-Status von 0–2 haben, die Information über Cabazitaxel wird beim ECOG-Status 0–1 empfohlen [15]. Darüber hinaus erzielte Abirateronacetat wesentliche palliative Effekte [10, 11]. Ein weiterer entscheidender Vorteil besteht darin, dass es sich um eine orale Therapie handelt, die sich gut für eine ambulante Betreuung eignet. Daher kann Abirateronacetat dazu beitragen, eine wichtige Lücke beim mCRPC zu schließen, die wir bislang hatten.



Prof. Dr. Jürgen E. Gschwend ist Vorsitzender des Satelliten-Symposiums „Praxisalltag mCRPC – Fragen und Antworten“.

VERANSTALTUNGSHINWEIS

Donnerstag, 23. Februar 2012
12:15–13:15 Uhr
Saal 3

SATELLITENSYMPOSIUM

Praxisalltag mCRPC – Fragen und Antworten

Vorsitz: Prof. Dr. med. Jürgen Gschwend, München
Prof. Dr. med. Mark Schrader, Ulm

12:15–12:20

Begrüßung

12:20–12:35

Moderne Therapieoptionen beim mCRPC

Prof. Dr. med. Thomas Ebert, Fürth

12:35–12:45

S3-Leitlinie Prostatakarzinom (Fokus auf mCRPC)

Prof. Dr. med. Johannes Wolff, Viersen

12:45–13:10

Therapieentscheidung hinterfragt (mCRPC-Kasuistiken)

Prof. Dr. med. Kurt Miller, Berlin

13:10–13:15

Fazit

Mit freundlicher Unterstützung der
Janssen-Cilag GmbH



Gesundheit braucht (zukunftsarbeit)

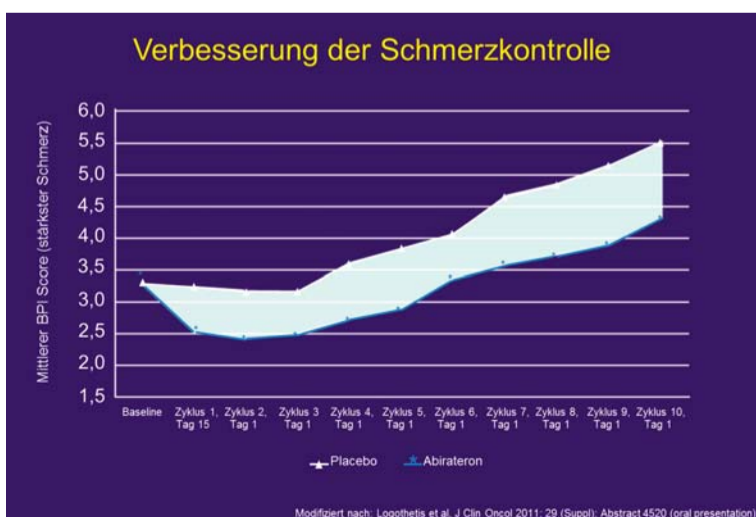


Abb. 1: Schmerzkontrolle unter Abirateronacetat vs. Placebo (jeweils plus Prednison/Prednisolon) basierend auf Frage 3 des Brief Pain Inventory (BPI) Short Form nach dem stärksten Schmerz in den letzten 24 Stunden (modifiziert nach [10]).

Indikation, Risikoreduktion, Akzeptanz, Operationsverfahren Prophylaktische Operation bei familiärem Mammakarzinom

Kerstin Rhiem und Rita Schmutzler, Köln

Die Diagnose Brustkrebs erhalten in Deutschland jährlich rund 60.000 Frauen. Eine familiäre Häufung von Brustkrebskrankungen findet sich bei 20 % dieser Patientinnen. In 50 % der betroffenen Familien sind die Erkrankungen mit Mutationen in den Brustkrebsgenen BRCA1 und BRCA2 assoziiert. BRCA-Mutationsträgerinnen erkranken lebenslang zu 70 bis 90 % an einem Mamma- und zu 20 bis 40 % an einem Ovarialkarzinom.

Deutschlandweit erhalten Mitglieder betroffener Familien in 15 spezialisierten Zentren (<http://www.krebs-hilfe.de/brustkrebszentren.html>) im Rahmen einer multidisziplinären Betreuung das Angebot für eine risikoadaptierte Brustkrebsfrüherkennung. Außerdem werden Ratsuchende und Betroffene über den Stellenwert prophylaktischer Operationsverfahren und zielgerichteter Therapieverfahren informiert.

Hohes Risiko – Entwicklung kontralaterales Mammakarzinom

Frauen mit BRCA1/2-assoziiertem Brustkrebs haben ein deutlich erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines kontralateralen Mammakarzinoms. Eine Analyse des Deutschen Konsortiums für Familiären Brust- und Eierstockkrebs konnte zeigen, dass das kumulative Erkrankungsrisiko für die nichterkrankte Brust bei 47,4 % (95 %-CI; 38,8 bis 56,0 %) in 25 Beobachtungsjahren liegt. Das Erkrankungsrisiko hängt dabei von dem

betroffenen Gen und dem Ersterkrankungsalter der Patientinnen ab. BRCA1-Mutationsträgerinnen erkranken 1,6-mal häufiger an einem Mammakarzinom als Frauen aus BRCA2-positiven Familien. Das höchste kontralaterale Erkrankungsrisiko haben BRCA1-Mutationsträgerinnen, die jung an Brustkrebs erkrankt sind. Nach einer aktuellen Auswertung des Konsortiums an 12.000 Frauen mit familiärem Mammakarzinom tragen Frauen aus BRCA1/2-negativen Hochrisikofamilien kein signifikant erhöhtes kontralaterales Zweitkarzinomrisiko (zur Publikation eingereicht).

Risikoreduzierende Operationsverfahren

Als prophylaktische Operationen stehen die prophylaktische beidseitige Mastektomie (PBM), die prophylaktische kontralaterale Mastektomie und die prophylaktische beidseitige Salpingo-Oophorektomie (PBSO) BRCA-Mutationsträger-

rinnen zur Verfügung (Tab. 1). Über Nutzen und Risiken dieser Verfahren sollte im Rahmen der multidisziplinären, nichtdirektiven Beratung in einem der spezialisierten Zentren ausführlich informiert werden. Eine PBM sollte nicht vor dem 25. Lebensjahr bzw. 5 Jahre vor dem jüngsten Ersterkrankungsalter in der Familie durchgeführt werden. Die PBM senkt das Risiko für eine Brustkrebskrankung um über 95 % und für die Brustkrebs-spezifische Letalität um 90 %. Im präoperativen Beratungsgespräch sollten alle Möglichkeiten der hetero- bzw. autologen Sofortrekonstruktion diskutiert werden. In der Beratung einer Patientin über die prophylaktische kontralaterale Mastektomie sollte neben deren Mutationsstatus und Ersterkrankungsalter selbstverständlich auch die Prognose der Ersterkrankung berücksichtigt werden.

Die PBSO reduziert das Ovarialkarzinomrisiko um 97 %. Es verbleibt ein Restrisiko für das Auftreten einer pri-

mären Peritonealkarzinose. Früherkennungsuntersuchungen (z. B. transvaginale Sonographie und Bestimmung des Tumormarkers CA125) haben sich im Gegensatz zu den Früherkennungsuntersuchungen für das Mammakarzinom (Tab. 2) als ineffizient erwiesen. Zusätzlich wird durch die PBSO das Brustkrebsrisiko um 50 % und das Risiko für ein kontralaterales Zweitkarzinom um 30 bis 50 % reduziert, sofern die Operation um das 40. Lebensjahr durchgeführt wird. Darüber hinaus konnte für die PBSO eine 75%ige Reduktion der Gesamtsterblichkeit gezeigt werden. Empfohlen wird die PBSO daher ab dem 40. Lebensjahr und nach abgeschlossener Familienplanung.

Akzeptanz prophylaktischer Operationsverfahren

Die Akzeptanz der PBSO ist bei BRCA-Mutationsträgerinnen mit hohem Erkrankungsrisiko und ohne effiziente Möglichkeiten einer Ovarialkarzinom-Früherkennung hoch. In den letzten Jahren stieg auch die Rate der Mutationsträgerinnen, die sich für eine PBM entschieden haben deutlich an. Hierbei ist der größte Anteil dieser Frauen bereits an einem einseitigen Mammakarzinom erkrankt und entscheidet sich für eine prophylaktische kontralaterale Mastektomie. Das primäre Ziel der Patientinnen ist hierbei, keine erneute Tumorthherapie über sich ergehen lassen zu müssen. Interessanterweise lässt sich derzeit aber auch eine Zunahme von sekundär prophylaktischen beidseitigen Mastektomien bei Frauen aus Hochrisikofamilien

beobachten, die negativ für BRCA1/2-Mutationen getestet wurden. Dies steht im Gegensatz zu den aktuellen Auswertungen des Deutschen Konsortiums, die kein relevant erhöhtes Risiko in dieser Gruppe nachweisen konnten. Die Zunahme der prophylaktischen Operationen in diesem Kollektiv scheint auf einer Überschätzung des Zweiterkrankungsrisikos zu basieren. Daher sollte eine adäquate Risikokommunikation im Rahmen eines nichtdirektiven Beratungsgesprächs in einem der 15 spezialisierten Zentren Grundvoraussetzung für eine informierte Entscheidung von Mutationsträgerinnen und Frauen aus BRCA1/2-negativen Risikofamilien sein.

KORRESPONDENZADRESSE

Priv.-Doz. Dr. med. Kerstin Rhiem
Prof. Dr. med. Rita Schmutzler
Zentrum Familiärer Brust- und Eierstockkrebs
Uniklinik Köln
Kerpener Straße 34
50931 Köln
kerstin.rhiem@uk-koeln.de

PROGRAMMHINWEIS

Mittwoch, 22. Februar 2012
9:45–11:15 Uhr
Saal Röntgen

AGO

Mammakarzinom

Vorsitz: Albert, U. (Marburg); Jonat, W. (Kiel)

Tab. 1: Programm der intensivierten Brustkrebsfrüherkennung.

Ärztliche Palpationsuntersuchung (ab 25. Lebensjahr oder 5 Jahre vor jüngstem Erkrankungsalter in der Familie)	alle 6 Monate
Sonographie der Brust	
Mammographie der Brust (ab 30. Lebensjahr, bei hoher Brustdrüsendichte ab dem 35. Lebensjahr)	alle 12 Monate
Kernspintomographie der Brust (MRT-Empfehlung in der Regel bis zum 55. Lebensjahr oder bis zur Involution des Drüsenparenchyms (ACRI-II))	

Tab. 2: Prophylaktische Operationsverfahren bei gesunden und an einseitigem Mammakarzinom erkrankten Frauen aus Hochrisikofamilien mit und ohne BRCA1/2-Mutation.

Mutation	Gesundheitsstatus	Prophylaktische Mastektomie	Prophylaktische Salpingo-Oophorektomie
BRCA1/2 +	gesund	auf Wunsch ab dem 25. Lebensjahr oder 5 Jahre vor jüngstem Erkrankungsalter in der Familie	zu empfehlen um das 40. Lebensjahr oder 5 Jahre vor jüngstem Erkrankungsalter in der Familie
	einseitiges MC	erwägen bei Erkrankten abhängig von Mutation, Ersterkrankungsalter und Prognose	empfohlen, abhängig von Prognose
BRCA1/2 –	gesund	nicht indiziert (Einzelfallentscheidung bei hohem statistischem Erkrankungsrisiko)	nicht indiziert (Einzelfallentscheidung bei OC in der Familie)
	einseitiges MC	nicht indiziert (Einzelfallentscheidung abhängig von Risiko und Prognose)	nicht indiziert (Einzelfallentscheidung bei OC in der Familie)

MC=Mammakarzinom, OC=Ovarialkarzinom.

MEDINFO

Berliner Krebsgesellschaft e.V.

Seelische Unterstützung bei Krebs besonders wichtig

Anlässlich des Weltkrebstags am 4. Februar 2012, der unter dem Motto stand: „Together it is possible – Gemeinsam ist es möglich!“, weist die Berliner Krebsgesellschaft daraufhin, dass eine Krebserkrankung nach wie vor zu den gesellschaftlichen Tabus gehört und die psychosoziale Versorgung von krebserkrankten Menschen und deren Angehörigen immer noch nicht ausreichend ist. Zwar sieht der Nationale Krebsplan eine angemessene psychoonkologische Versorgung für jeden Krebspatienten vor, doch erreicht dieses Angebot noch nicht alle Betroffenen. Die Diagnose „Krebs“ löst bei vielen

Betroffenen Angst und Verzweiflung aus, manchmal sogar Wut. Psychoonkologische Studien geben Hinweise darauf, dass etwa 30 Prozent aller Erkrankten es nicht aus eigener Kraft aus dieser Krise herauschaffen. Meist fallen sie nach Abschluss der klinischen Therapie in ein tiefes Loch, ziehen sich zurück oder fühlen sich völlig überfordert. Im schlimmsten Fall folgen psychische Störungen und Depressionen.

Damit es nicht soweit kommt, möchte die Berliner Krebsgesellschaft Krebskranke und Angehörige am Weltkrebstag dazu auffordern, sich bereits beim Arzt nach einer

Psychosozialen Krebsberatungsstelle oder einem Psychoonkologen zu erkundigen. „Niemand sollte eine Krebserkrankung alleine durchstehen müssen. Suchen Sie schon früh eine psychoonkologische Beratung auf, um sich selbst und Ihre Familie zu entlasten“, rät Professor Peter M. Schlag, Vorsitzender der Berliner Krebsgesellschaft.

Die tägliche Arbeit mit krebserkrankten Menschen in der psychosozialen Beratungsstelle der Berliner Krebsgesellschaft zeigt: Betroffene, die sich schon während der medizinischen Behandlung psychoonkologisch beraten lassen, leiden seltener unter

Angstzuständen und psychischen Störungen. Sie können sich besser auf ihre Gesundung konzentrieren und haben mehr Kraft für die Dinge, die ihnen jetzt wichtig sind. „Oft fehlt im Alltag eine unabhängige Person, die zuhört, mit der man offen reden kann, die kompetent bei der Krankheitsbewältigung hilft und ein Stück weit durch die Krise begleitet. Genau das können unsere Beraterinnen und Berater“, betont Dr. Hubert Bucher, Geschäftsführer der Berliner Krebsgesellschaft. Aber auch Angehörige profitieren von der Beratung, weil sie erfahren, wie sie helfen können. Ergänzend zur individuellen Beratung bietet die Berliner Krebsgesellschaft ein umfangreiches Kurs- und Gruppenprogramm an, zu dem auch Gesprächsgruppen für Angehörige

gehören. Die Beratungsstelle der Berliner Krebsgesellschaft ist täglich von Montag bis Freitag unter der Telefonnummer 030-283 24 00 erreichbar.

Krebsaktionstag am 25. Februar 2012

Ausführliche Informationen rund um das Thema Krebs und über das Angebot der Berliner Krebsgesellschaft gibt es auch auf dem Krebsaktionstag am Samstag, 25. Februar im ICC Berlin. Mit mehr als 3000 Besuchern ist der Krebsaktionstag Deutschlands größte Publikumsveranstaltung zum Thema Krebs. Der Eintritt ist frei!

Weitere Informationen unter:
www.krebsaktionstag.de

Quelle: Berliner Krebsgesellschaft e.V.

Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung

Wolfgang Hiddemann, München



Prof. Dr. Wolfgang Hiddemann

Das Deutsche Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK) ist eines von sieben „Deutschen Zentren für Gesundheitsforschung“, die seit 2009 bzw. 2011 vom Bundesforschungsministerium und den Ländern gefördert werden. Das DKTK hat zum Ziel, die Translation von Ergebnissen der Grundlagenforschung in die Klinik zu unterstützen und umgekehrt Beobachtungen aus der Klinik in neue wissenschaftliche Ansätze der Grundlagenforschung zu übertragen. Langfristiges Ziel ist es, auf diese Weise effektivere und auf die Tumorbiologie ausgerichtete Therapie-Strategien zu entwickeln, die die individuellen Eigenschaften einer Krebserkrankung beim einzelnen Patienten berücksichtigen.

Um diese ehrgeizige Ziel zu erreichen, wurden im Rahmen eines internationalen Begutachtungsprozesses sieben universitäre Partner ausgewählt, die gemeinsam mit dem Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) ein nationales Netzwerk der Krebsforschung etablieren. Als Partnerstandorte wurden ausgewählt:

- Charité Comprehensive Cancer Center, Universitätsmedizin Berlin
- Universitäts KrebsCentrum, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden
- Westdeutsches Tumorzentrum, Universitätsklinikum Essen (gemeinsam mit dem Universitätsklinikum Düsseldorf)
- Universitäres Centrum für Tumorerkrankungen (UCT), Klinikum der Johann-Wolfgang-Goethe Universität Frankfurt (gemeinsam mit dem Universitätsklinikum Mainz)
- Tumorzentrum Ludwig Heilmeyer

- Comprehensive Cancer Center Freiburg, Universitätsklinikum Freiburg
- Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München, Klinikum der Technischen Universität München
- Südwestdeutsches Tumorzentrum – Comprehensive Cancer Center, Universitätsklinikum Tübingen
- Deutsches Krebsforschungszentrum und Nationales Centrum für



Abb. 1: Das Deutsche Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK) hat zum Ziel, die Translation von Ergebnissen der Grundlagenforschung in die Klinik zu unterstützen und umgekehrt Beobachtungen aus der Klinik in neue wissenschaftliche Ansätze der Grundlagenforschung zu übertragen.



Tumorerkrankungen (NCT), Heidelberg

Das wissenschaftliche Gesamtkonzept der Partner im Deutschen Konsortium für Translationale Krebsforschung sieht sieben translationale Forschungsprogramme auf den Gebieten *Signalwege der Krebsentstehung, Molekulare Diagnostik von Krebserkrankungen, Tumormunologie, Stammzellen und Krebs, Bildgebung und Strahlentherapie, Therapieresistenz sowie Krebsvorbeugung und Früherkennung* vor.

Darüber hinaus wird es fünf Forschungsplattformen geben, die allen Partnerstandorten zur Verfügung stehen: Die *Klinische Kommunikationsplattform* soll es ermöglichen, Patienten nach einheitlichen Bedingungen zu diagnostizieren, um sie anschließend in großen klinischen Studien bestmöglich zu behandeln. Verschiedene *Service-Einheiten* erlauben die Auslagerung von Routinelaborarbeiten und damit deren Durchführung nach einheitlichen Standards. *Präklinische Modelle* erlauben den gemeinsamen Zugang

zu Tiermodellen, die aufgrund einer genetischen Veränderung bestimmte Krebserkrankungen entwickeln. In der *Wirkstoffentwicklung* setzt man auf ausgewählte Gebiete und auf die Zusammenarbeit mit der pharmazeutischen Industrie. Und schließlich sollen in der *School of Oncology* Naturwissenschaftler und Mediziner auf dem Gebiet der translationalen Krebsforschung auf höchstem Niveau ausgebildet werden.

Mit diesem umfassenden Gesamtkonzept wird durch das DKTK eine innovative und langfristig angelegte Struktur zur nationalen Zusammenarbeit in der Krebsforschung und -behandlung etabliert, die hervorragende Grundlagen für eine substanzuelle Weiterentwicklung der deutschen Onkologie bietet.

KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. med. Wolfgang Hiddemann
Medizinische Klinik und Poliklinik III
Klinikum der Univ. München
Marchioninstraße 15
81377 München
wolfgang.hiddemann
@med.uni-muenchen.de

PROGRAMMHINWEIS

Freitag, 24. Februar 2012
8:00–9:00 Uhr
Saal Kausch

**Translationale Forschung: DKFZ
Deutsches Konsortium
Translationale Krebsforschung**
Vorsitz: Wiestler, O. (Heidelberg);
Schuler, M. (Essen)

Regression des Melanoms durch Eliminierung von CD20⁺-Melanom-Stammzellen

Hinrich Abken, Köln



Prof. Dr. Hinrich Abken

Die meisten bisherigen therapeutischen Strategien in der Onkologie gingen davon aus, die Gesamtheit aller malignen Zellen zu eliminieren, um eine kurative Tumorthherapie zu erzielen. Dieses Konzept beruht auf der Annahme, dass jede Tumorzelle das gleiche maligne Potenzial besitzt. Unsere jüngsten präklinischen Untersuchungen zeigen jedoch am Beispiel des Melanoms, dass eine 0,1–2 % Population von CD20⁺-Melanom-Zellen die Progression des Tumors unterstützt. Die spezifische Eliminierung dieser Tumorzellen führt zu einer anhaltenden, vollständigen Tumorregression, was eine zelluläre Hierarchie im etablierten Melanom vermuten lässt. Implikationen aus diesen Beobachtungen haben weitreichende Konsequenzen für die Entwicklung künftiger therapeutischer Strategien in der Tumorbehandlung.

Die meisten etablierten Krebstherapien basieren auf der Annahme, dass jede Tumorzelle das gleiche maligne Potenzial aufweist, und zielen darauf ab, die Gesamtheit aller Tumorzellen in einer Läsion vollständig zu eliminieren. Demgegenüber steht die Beobachtung, dass Tumorzellen in einer Läsion eine auffallende phänotypisch-morphologische wie auch eine genetische Heterogenität aufweisen. Die Akkumulation von Mutationen in einer steigenden Anzahl von Tumorzellen einer Läsion deutet auf einen „Multi-Hit“-Prozess in der Tumorentwicklung hin, der die Evolution maligner Zell-

klone durch den sukzessiven Erwerb von Mutationen bewirkt. Zahlreiche Analysen und neuere globale Genom-Sequenzierungen von Tumorzellen bestätigen die genetische Heterogenität der Tumoren. Durch Transplantation isolierter Tumorzellen aus derartigen Tumorkolonien, insbesondere aus Melanomen, in geeignete immundefiziente Mäuse wurden sog. Tumorstammzellen (cancer stem cells) identifiziert, die einen Tumor gleichen Typs und Morphologie, wie es der parentale Tumor aufweist, induzieren können. Das Tumorstammzell-Modell hat als zentrales Dogma die

Annahme, dass Tumorentstehung und Progression durch eine kleine, aber distinkte Subpopulation von Tumorzellen vermittelt wird. Diese Tumorstammzellen haben die Kapazität einer Selbsterneuerung, können für lange Zeit ohne Proliferation ruhen, an entfernten Orten neue Metastasen bilden und sind besonders resistent gegenüber Chemotherapie und Bestrahlung. Das Tumorstammzell-Konzept ist inzwischen für Leukämien sowie für mehrere solide Tumore, wie das Melanom und Mamma-Karzinom, durch umfangreiche Untersuchungen gestützt.

Neuere Daten aus unserer Arbeitsgruppe legen nahe, dass die etablierte Läsion eines Melanoms durch eine sehr kleine Subpopulation von Melanomzellen aufrechterhalten wird, die u. a. das Antigen CD20 auf der Oberfläche tragen. Diese Population macht 0,1–2 % aller Melanomzellen einer Metastase aus, während die übrigen Melanomzellen kein CD20 exprimieren. Es handelt sich dabei nicht um B-Zellen, da die Zellen zugleich Marker von Melanomzellen, wie z. B. HMW-MAA (MCSP), jedoch nicht den B-Zell-Marker CD19 exprimieren. Die gezielte Eliminierung dieser CD20⁺-Melanomzellen durch adoptiven Transfer von CD20-spezifischen zytotoxischen T-Zellen führte in einem präklinischen Modell zur vollständigen Eradizierung eines etablierten Melanoms. Interessanterweise wird nach Eliminierung der CD20⁺-Melanomzellen eine anhaltende Regression des Melanoms beobachtet, wobei festzuhalten bleibt, dass die CD20-negativen Melanomzellen, die >98 % der Melanomzellen in der Läsion ausmachen, nicht durch die transferierten CD20-spezifischen T-Zellen eliminiert werden. Wir nehmen an, dass die CD20⁺-Melanomzellen die Mehrheit der Tumorzellen eines Melanoms und dadurch die Progression des Tumors durch bisher unbekannte Mechanismen unterstützen.

Wir beschreiben deswegen die CD20⁺-Melanomzellen als „melanoma maintaining cells“. Diese Zellen können ebenfalls ein Melanom nach Transplantation induzieren, sind somit „melanoma stem cells“; wahrscheinlich prägt jedoch nicht jede „stem cell“ in einem etablierten Tumor die Eigenschaft aus, das Tumorstammzellwachstum zu unterstützen. In dem beschriebenen experimentellen Modell wurde die vollständige Eliminierung von 4 von 5 Melanomen nach adoptivem Transfer von CD20-spezifischen zytotoxischen T-Zellen erzielt; in einem Fall konnten keine CD20⁺-Melanomzellen in dem transplantierten Tumor nachgewiesen werden. Offensichtlich tragen nicht alle Tumorkolonien CD20⁺-Melanomzellen. Die T-Zell-vermittelte Tumor-Eliminierung war anhaltend, da während der Lebenszeit der Versuchstiere kein Tumorrezidiv beobachtet wurde. Auch war der Effekt nicht auf die Eliminierung von CD20⁺-B-Zellen zurückzuführen, da die Versuchstiere defizient in ihrem B-Zell-Repertoire sind, die transferierten T-Zellen nicht Maus-B-Zellen erkennen und CD19-spezifische T-Zellen, die ebenfalls B-Zellen eliminieren, keinen Effekt zeigten.

Die gezielte Eliminierung der CD20⁺-„melanoma maintaining cells“ in

Therapietreue – hier profitieren alle Beteiligten?!

Peymar Hadji, Marburg



Prof. Dr. Peymar Hadji

Die optimale Dauer der adjuvanten endokrinen Therapie des Mammakarzinoms in der Postmenopause ist Gegenstand zahlreicher Untersuchungen. Derzeit wird von einer mindestens fünfjährigen Behandlungsdauer ausgegangen. Eine mangelnde Compliance gefährdet die möglichen Behandlungserfolge, beeinflusst die Lebensqualität Betroffener sowie die Ergebnisse von Arzneimittel-Studien und verursacht zusätzliche Kosten.

Während das Compliance-Problem bei chronischen Erkrankungen wie Hypertonie, Diabetes, Osteoporose u. a. hinreichend belegt ist, gibt es wenig Untersuchungen zur Therapietreue in der Onkologie, obwohl gerade dort mit dem Ziel einer besseren Lebensqualität zunehmend oral zu verabreichende Therapien entwickelt werden, deren Wirksamkeit durch eine mangelnde Compliance gefährdet werden kann.

Apotheken-Verordnungsdaten deuten darauf hin, dass auch in Deutschland in der adjuvanten Hormontherapie des Mammakarzinoms ein Compliance-Problem besteht. Die Rezeptdaten zu Tamoxifen und Aromatasehemmern lassen einen hohen Anteil an Non-Compliance vermuten. Während drei Monate nach Therapiebeginn immerhin noch 65 % der Folgerezepte eingelöst wurden, war dies nach insgesamt 15 bis 18 Monaten nur noch bei 54 % der Fall (Abb. 1). Ein dramatisches Ausmaß, selbst wenn man berücksichtigt, dass sich unter den „Rezept-Nichteinlösern“ zu einem gewissen Anteil sicherlich auch Patientinnen befanden, die verzogen waren, die Praxis gewechselt hatten oder die Therapie nach Rücksprache mit dem Arzt abgebrochen hatten.

Ursachen einer mangelnden Compliance und ihre Folgen

Patienten können absichtlich und unabsichtlich die Einnahme von

Medikamenten oder die Befolgung von Therapiemaßnahmen nicht befolgen bzw. vergessen. Die Ursachen sind vielfältig (Tab. 1). So muss mit einer mangelhaften Compliance gerechnet werden, wenn der Patient von der Therapie nicht überzeugt ist oder generell keine gute Arzt-Patienten-Beziehung besteht. Langwierige und komplexe Verordnungen, schwierige Applikationsarten oder unbequeme Einnahmezeitpunkte erschweren die Therapietreue. Die Schwere einer Erkrankung kann sich hingegen positiv auf die Compliance auswirken, wenn ein hoher Leidensdruck und zudem Aussicht auf Besserung besteht. Ist die Krankheit dagegen wenig oder gar nicht symptomatisch wie beispielsweise Hyper-

tonie oder Osteoporose ist die Einsicht in eine Behandlung und damit auch die Compliance meist gering, besonders dann, wenn Nachteile wie Nebenwirkungen in Kauf genommen werden müssen.

Eine unzureichende Compliance führt aufgrund der möglichen Folgen wie Exazerbation der Grunderkrankung, unerwünschte Arzneimittelwirkungen, erhöhtes Risiko für Folgeerkrankungen und/oder erhöhte Morbidität und Mortalität zu einer erheblichen Belastung des Gesundheitssystems. Osterberg et al. kommt in seiner Analyse 2005 zu dem Ergebnis, dass mangelnde Compliance jährlich in den USA zu direkten und indirekten Gesamtkosten von ungefähr 100 Milliarden US-Dollar führt.

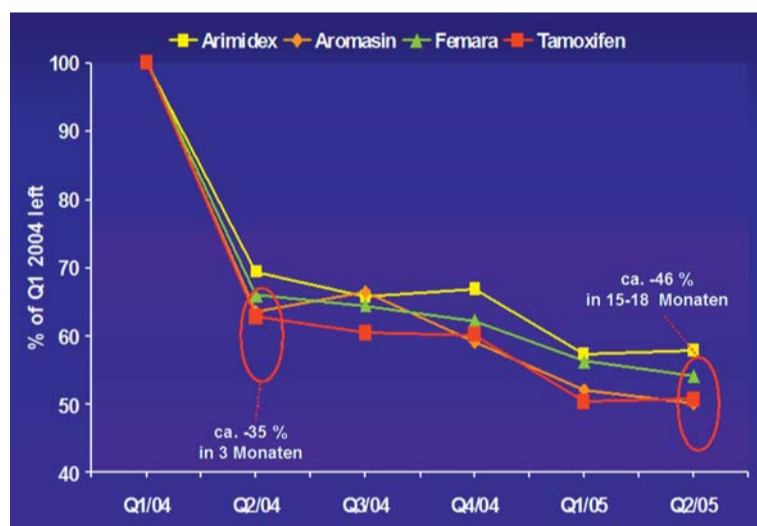


Abb. 1: Deutsche Verordnungs-/Apothekendaten für Tamoxifen und Aromatasehemmer, modifiziert nach Hadji et al.

FORTSETZUNG VON SEITE 8

Regression des Melanoms durch Eliminierung von CD20⁺-Melanom-Stammzellen

einem etablierten Melanom erfolgte bisher in einem experimentellen, präklinischen Modell, das dadurch gekennzeichnet ist, dass eine humane Melanom-Metastase in dem transplantierten Versuchstier dieselbe morphologisch-phänotypische Heterogenität ausbildet wie der parentale Tumor des Patienten. Als „Therapeutikum“ generierten wir ex vivo CD20-spezifische zytotoxische T-Zellen durch Expression eines chimären Antigen-Rezeptors, der spezifisch CD20 auf der Oberfläche der Zielzelle erkennt und nach Bindung die T-Zelle zur Zytolyse aktiviert. Nach adoptivem Transfer migrieren derartige T-Zellen durch die Gewebe, spüren CD20⁺-Zellen auf und eliminieren diese Zielzellen. Neben der adoptiven Immuntherapie sind wahrscheinlich andere Verfahren zur

Eliminierung derartiger „melanoma maintaining cells“ ebenfalls möglich. Dabei bietet sich die Immuntherapie mit therapeutischen Antikörpern, wie z. B. Rituximab, Ofatumumab oder die neue Generation der Anti-CD20-Antikörper, an, wobei die Erzielung einer therapeutisch relevanten Antikörperkonzentration in der Tumorkläsion eine Herausforderung darstellen könnte. Insgesamt haben Implikationen aus den beschriebenen experimentellen Beobachtungen weitreichende Konsequenzen für das Verständnis einer zellulären Hierarchie im Tumorgewebe sowie für die konsequente Entwicklung künftiger therapeutischer Strategien in der Behandlung des Melanoms.

LITERATUR

1 Schmidt P, Kopecky C, Hombach A, Zingrino P, Mauch C, Abken H. Eradication of melanomas by targeted elimination of a minor subset of tumor cells. Proc Natl Acad Sci USA 2011; 108: 2474-9.

2 Schmidt P, Abken H. The beating heart of melanomas: a minor subset of cancer cells sustains tumor growth. Oncotarget 2011; 2: 313-20.

KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. med. Hinrich Abken
Klinik I für Innere Medizin und Zentrum für Molekulare Medizin Köln (ZMMK)
Universität zu Köln
Robert-Koch-Straße 21
50931 Köln
hinrich.abken@uk-koeln.de

PROGRAMMHINWEIS

Mittwoch, 22. Februar 2012
14:45–15:30 Uhr
Saal Kausch

PLENARY Skin Cancer Skin Cancer Session I

Chair: Becker, J. (Graz); Mackensen, A. (Erlangen)

Tab. 1: Gründe für Non-Compliance.

Mangelnde Compliance und assoziierte Faktoren

- komplexe Einnahmeverfahren
- Einnahmefrequenz
- unbequeme Einnahmezeitpunkte
- schwierige Applikationsarten
- notwendige Umstellung der Lebensgewohnheiten
- Langzeittherapie
- Nebenwirkungen
- ungenügend organisierte medizinische Betreuung
- schlechte Kommunikation mit betreuendem Personal
- hohe Therapiekosten
- mangelnde Überwachung, schlechtes soziales Netz
- Patient glaubt nicht Therapienutzen

Wie lässt sich die Compliance verbessern?

Die Cochrane Collaboration analysierte 30 randomisierte kontrollierte Studien in verschiedenen Indikationen, in denen u. a. Interventionen zur Compliance-Verbesserung in der Langzeittherapie überprüft wurden. Dabei zeigte sich, dass mittels komplexer Interventionen wie verstärkte Aufklärung und Beratung, Erinnerungsschreiben, Selbstkontrolle und/oder Ermutigungen die Therapietreue verbessert werden konnte. Allerdings bemängelten die Autoren generell die zu geringen Fallzahlen, die oftmals ungenauen Interventionsbeschreibungen und den Mangel an harten klinischen Endpunkten. So fehlen bis heute wissenschaftlich gesicherte Erkenntnisse, welche Art von Intervention in welcher Indikation bei welchen Patienten in welchem Ausmaß die Compliance beeinflusst.

Allgemein geht man davon aus, dass eine gute qualitative und quantitative Arzt-Patienten-Kommunikation die Compliance fördert. Beide – Behandler und Patient – sollten vor Therapiebeginn von der Notwendigkeit und dem möglichen Nutzen der geplanten Behandlung überzeugt sein. Auch über die möglichen Nebenwirkungen und deren Umgang muss der Patient sorgfältig aufgeklärt sein.

Die Darreichungsform und Dosierung sollte so gewählt werden, dass

das Therapieregimen möglichst einfach ist. Allerdings garantiert selbst eine einzige Einnahme pro Woche keine gute Compliance. Förderlich für eine gute Compliance sind auch praktische Ratschläge, die ein Vergessen der Medikamente erschweren wie das Verwenden einer Tablettenbox oder die Verknüpfung der Einnahmen mit täglichen Aktivitäten wie dem Zähneputzen. Zudem sollte der Patient regelmäßig im Gespräch an die Notwendigkeit und den Nutzen der Therapie erinnert werden. Auch Familienmitglieder oder Freunde können als „Erinnerungshelfer“ fungieren.

KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. med. Peymar Hadji
Philipps Universität Marburg
Klinik für Gynäkologie, gyn. Endokrinologie und Onkologie
Baldingerstraße
35033 Marburg
hadji@med.uni-marburg.de

PROGRAMMHINWEIS

Donnerstag, 23. Februar 2012
14:45–15:45 Uhr
Saal 8

Haus der Krebs-Selbsthilfe
Therapietreue – hier profitieren alle Beteiligten?!

ANKÜNDIGUNG

5. bis 7. Juli 2012

32. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Senologie

TAGUNGSORT

ICS Internationales Congresscenter Stuttgart
Messeplaza 1, 70629 Stuttgart

KONGRESSPRÄSIDENT

Prof. Dr. Wilfried Budach, Düsseldorf

ORGANISATION / INFORMATION

KelCon GmbH
Stefanie Schlüter
Liebigstraße 11, 63500 Seligenstadt
Tel.: 06182-94666-30, Fax: 06182-94666-44
senologie@kelcon.de
www.kelcon.de

www.senologiekongress.de

Update

Mammakarzinom – Epidemiologie in Deutschland

Jutta Engel, München



Prof. Dr. Jutta Engel

Die Krebsregistrierung in Deutschland liefert zunehmend verlässlichere Daten. In 2010 schätzte das RKI (Robert Koch-Institut) 57.970 Neuerkrankungen für das Jahr 2006. GEKID und andere klinische Krebsregister beobachteten etwas höhere Neuerkrankungszahlen (um ca. 15 %). Für das Jahr 2006 wurden – mit leicht rückläufiger Tendenz seit fast 20 Jahren – 17.573 brustkrebsbedingte Sterbefälle ermittelt.

Für den 30. Deutschen Krebskongress 2012 haben 36 klinische Krebsregister im Forum der klinischen Krebsregister (Forum KKR des KoQK) seit dem Jahr 2000 mehr als 270.000 Brustkrebsneuerkrankungen zusammengeführt. Für 2009 sind bereits etwa 60 % der für dieses Jahr in Deutschland zu erwartenden Brustkrebsneuerkrankungen verfügbar, so dass wiederum zu ausgewählten klinischen Aspekten repräsentative Daten und Zeittrends vorgelegt werden können. Vier Fragen waren von besonderem Interesse:

- Welche bevölkerungsbezogenen Auswirkungen des Mammographie-Screenings auf die Stadienverteilung und damit auf die Therapie des Mammakarzinoms sind zu erkennen?
- Wie erfolgt die Umsetzung der neoadjuvanten Therapie?
- Wie erfolgt die Umsetzung der Sentinelbiopsie?

zeigt, wurden im Jahr 2009 bereits 14,4 % In-situ-Karzinome (Tis) registriert und 56,4 % zeigten einen pT1-Befund in dieser Altersgruppe.

Etwas abgeschwächt lässt sich dieser Trend auch bei den jüngeren Patientinnen unter 50 Jahren beobachten. Die Ergebnisse für Patientinnen über 70 Jahre zeigen, wie bei den beiden anderen Altersgruppen, einen Rückgang großer pT4-Tumoren (von 12 auf 7 %), allerdings nur eine geringe prozentuale Zunahme von In-situ-Karzinomen (von 3,4 auf 5,9 %), die anderen Verteilungen der pT-Kategorie sind weitgehend unverändert geblieben.

Umsetzung der Sentinelbiopsie

Besonders hervorzuheben ist die Umsetzung der Sentinelbiopsien (Abb. 1). Wenn nur noch 30 % der Patientinnen einen positiven Lymphknotenstatus zeigen, wird für 70 % der Patientinnen die axilläre

bei über 90 %, für Patientinnen mit einem In-situ-Karzinom bei fast 100 %.

Umsetzung der neoadjuvanten Therapie

Der Anteil der durchgeführten neoadjuvanten Therapien liegt in den letzten 10 Jahren nahezu unverändert bei etwa 8 %. In den Krebsregistern wird diesbezüglich eine nicht allzu große Schwankungsbreite zwischen 5 und 15 % (mit einem einzigen „Ausreißer“ mit über 20 %) dokumentiert.

Überleben nach primärer Metastasierung im zeitlichen Verlauf

Weniger erfreulich ist, dass für die Patientinnen, bei denen schon bei primärer Diagnosestellung Metastasen diagnostiziert werden, bisher keine relevante Verbesserung des Überlebens zu beobachten ist. Abbildung 2 zeigt das Überleben ab Metastasierung für drei Zeitintervalle. Auch wenn es höhere Heilungsraten in der adjuvanten Behandlung und relevante Verlängerungen des Überlebens ab Metastasierung in Untergruppen gibt, so ist der Beitrag relativ gering in Bezug auf alle Brustkrebspatientinnen.

Dienstleistungen der klinischen Krebsregister

Nicht unerwähnt bleiben dürfen die Dienstleistungen, die klinische Krebsregister für die sich überall eta-

Tab. 1: Übersicht nach Jahrgangskohorten für die pT-Kategorie für 50–69-jährige Patientinnen (mit primärer Operation, ohne neoadjuvant behandelte Patientinnen).

Jahr	Anzahl [n]	k.A. [%]	Tis [%]	T1 [%]	T2 [%]	T3 [%]	T4 [%]
2000	8331	3,4	6,0	50,5	34,4	4,6	4,5
2001	9010	3,3	5,8	50,7	34,7	4,1	4,7
2002	9884	2,8	6,1	51,2	34,3	4,2	4,2
2003	10.202	2,8	6,9	52,2	33,2	4,0	3,9
2004	10.438	1,9	8,4	52,3	32,7	3,5	3,1
2005	10.881	2,4	9,2	51,8	32,7	3,5	2,8
2006	11.664	2,4	10,6	53,0	30,7	3,4	2,3
2007	12.507	2,7	11,2	53,3	30,1	3,3	2,1
2008	15.372	2,3	13,3	55,5	26,7	2,8	1,8
2009	15.432	2,2	14,4	56,4	24,9	2,7	1,5
Summe	113.721	2,6	9,8	53,1	30,8	3,5	2,9

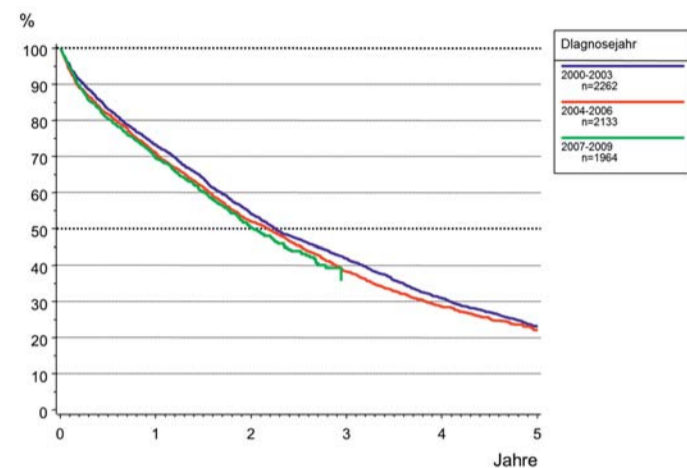


Abb. 2: Gesamtüberleben bei primärer Metastasierung in drei Zeitintervallen (n=6359).

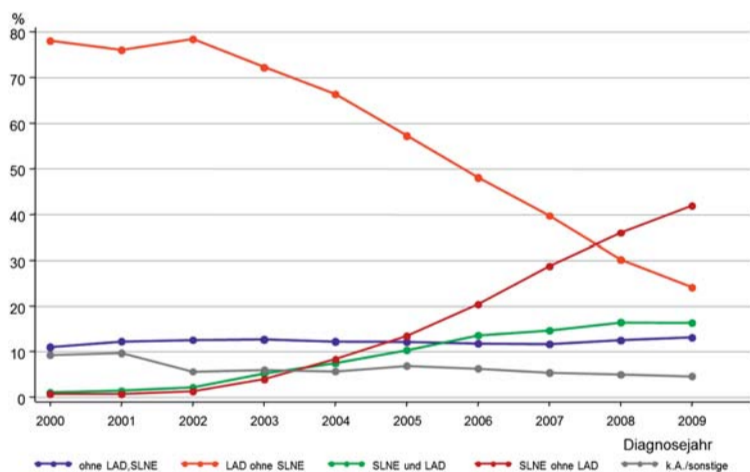


Abb. 1: Anteil der durchgeführten Sentinelbiopsien (SLNE) mit und ohne axillärer Lymphonodektomie (LAD) im zeitlichen Verlauf.

- Wie sieht das Überleben nach primärer Metastasierung im zeitlichen Verlauf aus?

Auswirkungen des Mammographie-Screenings auf die Stadienverteilung

In 2009 wurden 11 % In-situ-Karzinome diagnostiziert, 50 % der Tumoren waren unter 2 cm und 31 % zwischen 2 und 5 cm groß. Aufgrund dieses Trends hin zu kleineren Tumoren zeigten in 2009 nur noch etwa 30 % der Patientinnen einen Lymphknotenbefall und etwa 73 % der Patientinnen konnten brusterhaltend operiert werden.

Besonders bemerkenswert ist der Trend zu prognostisch günstigen Befunden im Altersintervall von 50–69 Jahren, in dem den Frauen alle zwei Jahre eine Screening-Mammographie angeboten wird. Wie Tabelle 1

Lymphonodektomie vermieden. Bemerkenswert ist der Zeittrend. Obwohl Sentinelbiopsien erst in der Leitlinie von 2008 als Standard empfohlen wurden, begann dieser positive Trend bereits im Jahr 2002. In der aktualisierten Leitlinie von 2012 wird dieser Trend der Rücknahme der axillären Lymphonodektomie weiter fortgesetzt, da selbst bei 1–2 positiven Lymphknoten in der Sentinelbiopsie der Verzicht auf eine weitergehende Lymphknotenoperation unter bestimmten Bedingungen (z. B. brusterhaltende Operation und tangentielle Bestrahlung der Brust) eine Option sein wird.

Die Verschiebung hin zu kleineren Tumoren wird sich in einem Trend zu weniger brustkrebsbedingten Sterbefällen fortsetzen. Die relative 10-Jahres-Überlebensrate für Patientinnen mit Tumoren unter 2 cm liegt



PROGRAMMHINWEIS

Mittwoch, 22. Februar 2012
9:45–11:15 Uhr
Saal Röntgen

AGO

Mammakarzinom

Vorsitz: Albert, U. (Marburg); Jonat, W. (Kiel)

Zusätzliches Standbein für die Onkologie? Krebsvakzination

Beatrice Schuler-Thurner, Erlangen

Der jüngst verstorbene Medizin-Nobelpreisträger Prof. Ralph Steinman war einer derjenigen, die an eine revolutionäre und visionäre Geschichte glaubten – den Menschheitstraum, Krebsleidende in Zukunft mit einer Impfung zu behandeln oder damit sogar die Entstehung von Krebs verhindern zu können. Dieser Traum hat sich in der Zwischenzeit „materialisiert“, Impfungen gegen Krebs werden in zunehmend breiterem Maßstab erprobt, in klinischen Studien eingesetzt, und haben begonnen, den Markt zu erreichen.

Ein erster Meilenstein auf dem Weg zu einer Krebsimpfung war 1893 die Beobachtung von William Coley, dass ein Patient mit einem großen Abdominaltumor durch eine fiebererzeugende Therapie dauerhaft geheilt werden konnte. Erst 80 Jahre später, im Jahr 1973, kam es zur Entdeckung der dendritischen Zellen durch den Kanadier Ralph Steinman und damit zur Erkenntnis, dass jede Immunantwort durch die Präsentation von Antigenen von dendritischen Zellen an Lymphozyten induziert wird. 1985 erfolgte die erste erfolgreiche Anwendung von Tumor-infiltrierenden Lymphozyten, also den Effektoren der Immunantwort, womit erstmals bewiesen war, was lange vermutet wurde, dass nämlich das körpereigene Immunsystem Tumoren zurückdrängen kann. Erst vor 20 Jahren, im Jahr 1991, wurde durch den Belgier Prof. Thierry Boon das erste Tumorantigen beschrieben, die „Zielkoordinaten“ einer potenziellen Impfung waren geboren! In den folgenden Jahren wurden mehr und mehr Tumorantigene identifiziert, welche eine zielgerichtete Attacke durch das körpereigene Immunsystem ermöglichten. Parallel dazu erfolgten auch Versuche, durch (bezüglich ihrer Antigene nicht charakterisierte) Tumorzellzubereitungen Immunität gegen Tumoren zu erzeugen.

Um mit spezifischen Tumorantigenen zu impfen, war man auf die Verwendung von möglichst guten Adjuvantien angewiesen. Die

Schleife der Immuninduktion musste ja in vivo durch die Aufnahme der geimpften Tumorantigene in die körpereigenen dendritischen Zellen und deren dann folgende verlässliche Reifung in Gang gesetzt werden. 1994 entwickelte der Österreicher Prof. Gerold Schuler eine Methode zur In-vitro-Züchtung von humanen dendritischen Zellen, und schon 1996 wurde die erste klinische Studie mit einer autologen dendritischen Zell-Vakzine publiziert. Durch die Verwendung dieser Zellen war die Gefahr einer antigenspezifischen Toleranzinduktion (bei unzureichender In-vivo-Reifung der körpereigenen dendritischen Zellen nach Impfung mit Tumorantigenen und Adjuvans) und damit eine große Gefahr unzureichender Vakzinen ausgeschaltet.

Der Einsatz unterschiedlichster Methoden der Krebsvakzination

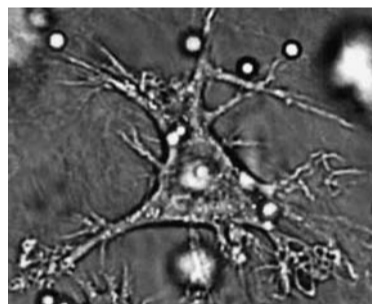


Abb. 1: 1973 kam es zur Entdeckung der dendritischen Zellen durch den Kanadier Ralph Steinman. Im Jahr 2011 wurde dem jüngst verstorbenen Steinman für diese Entdeckung der Nobelpreis für Physiologie oder Medizin zugesprochen (Foto: Wikipedia, Judith Behnen et al. PLoS Pathogens).

(Tumorpeptide, Tumorzellsate, dendritische Zelle beladen mit Tumorpeptiden oder RNA, Heat-shock-Proteine, onkolytische Viren etc.) erfolgte bisher hauptsächlich im Rahmen therapeutischer Impfungen, also dem Versuch, bestehende Tumormassen bei chemotherapeutisch vorbehandelten Patienten zur Remission zu bringen. Selbst in dieser oft schwierigen therapeutischen Ausgangslage konnten Vakzinationen in manchen Fällen zu Tumorregressionen und sogar zu dauerhaften Heilungen führen, vor allem wurde aber ein verlängertes Überleben ohne komplette Rückbildung von Metastasen gesehen. In der Indikation Prostatakarzinom führte dies in den USA 2010 zur ersten Zulassung einer Krebsvakzine, einer dendritischen Zell-Vakzine für das fortgeschrittene Prostatakarzinom. Die klinische Landschaft der Krebsvakzination ist gereift, mittlerweile laufen etliche Phase-III-Studien wie z. B. für das Melanom und das Bronchuskarzinom von GSK (MAGE-A3-Protein und Adjuvans), das Nierenzellkarzinom von Argos Biotherapeutics (dendritische Zellen plus autologe Tumor-RNA; Studienstart in Vorbereitung), und Immatics (Tumorpeptide und Adjuvans), das Melanom von Biovex (onkolytische HSV-Viren kodierend für GM-CSF) oder das Prostatakarzinom von Bavarian Nordic (Poxviren plus mutiertes PSA). Zahllose Phase-II-Studien für unterschiedlichste Indikationen wie z. B. das Glioblastom von Immuno-



Priv.-Doz. Dr. Beatrice Schuler-Thurner

cellular Therapeutics (dendritische Zellen plus Tumorpeptide) oder Northwest Biotherapeutics (dendritische Zellen plus Tumorzellsat) mit unterschiedlichsten Impfmethode werden mittlerweile weltweit für tumortragende Patienten, aber auch Patienten in der adjuvanten Situation angeboten.

Eigene Arbeiten aus unserer Klinik zeigen in einer Studie an 62 Melanompatienten im Stadium III und IV ihrer Erkrankung, dass sowohl (bei Studieneinschluss) tumortragende Patienten von einer Vakzination mit multiplen Tumorpeptiden profitieren, umso mehr aber Patienten, welche zum Zeitpunkt der Inklusion ohne messbaren Tumor waren. Bei beiden Patientengruppen konnte das mittlere Überleben um ein Mehrfaches, also dramatisch, verlängert werden, das Auftreten von Rezidiven bzw. ein Progress konnten um so erfolgreicher verhindert werden, je eher ein Patient (am besten also Stadium III, ohne messbaren Tumor) inkludiert wurde, also an Stelle einer therapeutischen Impfung eine adjuvante Vakzination verabreicht wurde.

Bei viral induzierten Tumoren besteht durch die mittlerweile charakterisierten und stark immunogenen viralen Tumorantigene eine noch bessere Situation, hier setzt sich die Vorgangsweise einer Krebsimmunprävention durch, einer prophylaktischen Impfung wie z. B. der Anwendung von HPV-Vakzinen bei jungen Frauen zur Verhinderung eines HPV-induzierten Zervixkarzinoms (in diesem Fall über Induktion von Antikörpern, welche eindringende Viren abfangen).

Wir befinden uns in einer Zeit eines stattfindenden Paradigmenwechsels: Evidenzbasierte, auf ein großes Kollektiv normierte Therapierichtlinien werden zunehmend ersetzt durch eine durch die modernen Methoden der molekularbasierten Medizin ermöglichte individualisierte und personalisierte Therapie mit z. B. small molecules oder Tumorvakzination. Die Pionierarbeit, der Nachweis der Unbedenklichkeit in Phase-I-

Studien an schwer erkrankten Patienten ist für einige der gewählten Vakzinierungsmethoden geleistet, die dadurch mögliche Verlagerung der Vakzination in weniger kranke Patientenkollektive wird vermutlich eine verbesserte Wirksamkeit zeigen können. Das Nebenwirkungsprofil der Vakzine liest sich im Vergleich zu Chemotherapeutika oder „small molecules“ wie ein Pixi-Buch (sehr überschaubar und unaufregend). Welche Methode – kostengünstiger herstellbare Off-the-Shelf-Produkte wie Peptidvakzination oder individualisierte Therapien wie z. B. dendritische Zellen beladen mit autologem Tumormaterial – am Ende am erfolgreichsten das Ziel erreicht, wird die Zukunft weisen. Dass die Tumorvakzination Zukunft hat, daran zweifle ich in keinster Weise.

Die Autorin arbeitet seit 15 Jahren mit dendritischen Zellen. Das Universitätsklinikum Erlangen führt klinische Studien zum malignen Melanom durch, im Moment ist eine Ausweitung der Indikationen auf Aderhautmelanom (geplante multizentrische Phase-III-Studie), Prostatakarzinom (Kooperation Prof. Dr. B. Wullich, Priv.-Doz. Dr. Goebell) und Pankreaskarzinom (Prof. Dr. Dr. h.c. W. Hohenberger, Dr. Langheinrich) in Planung.

KORRESPONDENZADRESSE

Priv.-Doz. Dr. med.
Beatrice Schuler-Thurner
Hautklinik, Universitätsklinikum Erlangen
Hartmannstraße 14
91052 Erlangen
experimentelle-immuntherapie
@uk-erlangen.de

PROGRAMMHINWEIS

Mittwoch, 22. Februar 2012
16:25–17:25 Uhr
Saal Kausch

**PLENARY Skin Cancer
Pro and Con – Adjuvant
Treatment with Vaccines**
Chair: Schadendorf, D. (Essen);
Peschel, C. (München)

ANKÜNDIGUNG

26. bis 29. September 2012

64. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Urologie e.V.

VERANSTALTUNGSORT

Congress Center Leipzig

KONGRESSPRÄSIDENT

Prof. Dr. med. Dr. h.c. Stefan C. Müller
Klinik und Poliklinik für Urologie
Universitätsklinikum Bonn

KONGRESSORGANISATION

Dr. med. Sebastian Roggenhofer
Dr. med. Timo Strunk

www.dgu-kongress.de

KONGRESS-SEKRETARIAT

Sabine Limbeck
Urologische Klinik und Poliklinik
Universitätsklinikum Bonn
Sigmund-Freud-Straße 25
53105 Bonn
Tel.: +49-228 28 71 42 86
Fax: +49-228 58 23 35 97
2012@dgu.de

KONGRESSORGANISATION

INTERPLAN
Congress, Meeting &
Event Management AG
Landsberger Straße 155
80687 München
Tel.: +49-89-548234-20
Fax: +49-89-548234-44
dgu@interplan.de
www.interplan.de

BUCHTIPP

Ein Buch für Kinder über die Krankheit Krebs

Das ist Krebs

„Das ist Krebs“ findet Bilder und Worte für etwas, worüber keiner gerne spricht. So kann es Familien mit kleineren Kindern bei der schwierigen Auseinandersetzung mit einer Krebserkrankung begleiten. In kindgerechter Sprache und mit



einer gewissen Leichtigkeit erklärt das Bilderbuch, was Krankheit, Krebs, Chemotherapie und Bestrahlung bedeuten. Die bunten, ausdrucksstarken Bilder – Collagen aus Fotografien und Zeichnungen – veranschaulichen den Inhalt sehr konkret und realitätsnah.

Esther Tulodetzki

Das ist Krebs

1. Auflage 2011

32 Seiten Hardcover, farbig

atp Verlag UG, Köln

www.atp-verlag.de

ISBN: 978-3-943064-01-8

BUCHTIPPS

Petru, E.; Jonat, W.; Fink, D.; Köchli, O.R. (Hrsg.)

Praxisbuch Gynäkologische Onkologie

300 Seiten
Verlag: Springer Berlin Heidelberg
3. Auflage 2011
ISBN 978-3-642-17075-1
Preis: 74,95 €

Mit dieser gründlich aktualisierten dritten Auflage des „Praxisbuch Gynäkologische Onkologie“ gelingt es den Herausgebern erneut, aus ihrem reichen klinischen Erfahrungsschatz zu schöpfen und ihr Expertenwissen unter Einbeziehung der S3-Leitlinien der AGO strukturiert und übersichtlich zu vermitteln. Ärzte in Klinik und Praxis, die Patientinnen mit bösartigen Tumoren des Genitales und der Mamma behandeln, erhalten umsetzbare Handlungsanweisungen zum diagnostischen und therapeutischen Vorgehen sowie Hilfestellungen für die optimale Versorgung der Patientinnen. Weiterhin enthalten sind Übersichtskapitel zu Chemotherapie, supportiver Therapie, medikamentöser Schmerztherapie, Ernährungstherapie und psychologischer Betreuung.

Sabine G. Plötz, Rüdiger Hein, Johannes Ring

Häufige Hauttumoren in der Praxis

136 Seiten
Verlag: Springer Berlin Heidelberg
Auflage: 2012 (19. Dezember 2011)
ISBN 978-3-642-24701-9
Preis: 49,95 €

Hauttumoren – Übersichtliche Infos für die tägliche Praxis und das Hautkrebsscreening Warzen, Nävi, Zysten, Aktinische Keratosen, Malignes Melanom – in der täglichen Praxis begegnet der Arzt einer Vielzahl von Hauttumoren oder tumorartigen Hautveränderungen. Die exakte Diagnose, die Einleitung einer passgenauen Therapie oder auch die Beruhigung eines Patienten mit einem harmlosen Befund setzen eine genaue Kenntnis der häufigsten Hauttumoren voraus. Bei malignen Erkrankungen erhöht eine frühzeitige exakte Diagnose die Chancen auf eine erfolgreiche Heilung. Zusätzlich zur praxisrelevanten Darstellung der Hauttumoren finden Sie hier die wesentlichen Informationen für die Durchführung des Hautkrebsscreenings.

P.B. Lupp, H. Schlebusch (Eds.)

POCT – Patientennahe Labordiagnostik

386 Seiten
Verlag: Springer Berlin Heidelberg
2. Auflage 2012
ISBN 978-3-642-24701-9
Preis: 39,95 €

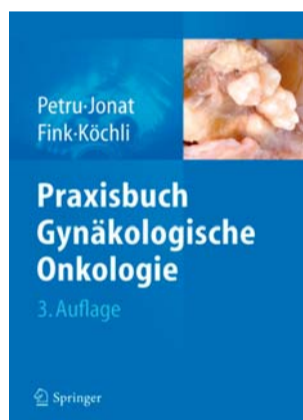
POCT (Point of care testing) – Patientennahe Labordiagnostik. Dabei handelt es sich um Laboruntersuchungen, die nicht in einem Zentrallabor, sondern direkt am Patienten, z. B. im Operationsaal, in einer Ambulanz oder am Notfallort durchgeführt werden. Die Untersuchungen erfolgen mittels einfacher Messsysteme und liefern ein schnelles Ergebnis. Besondere Bedeutung hat POCT in der Anästhesie, Intensivmedizin und Notfallmedizin, da hier die rasche Verfügbarkeit von Messergebnissen und damit die schnelle adäquate und zielgerichtete Behandlung des Patienten besonders wichtig ist. Die 2. Auflage wurde komplett aktualisiert und wichtige Themen, wie Kosten und Erlöse noch stärker berücksichtigt.

V. Schumpelick

Praxis der Viszeralchirurgie – Gastroenterologische Chirurgie

972 Seiten
Verlag: Springer Berlin Heidelberg
3. Auflage 2011
ISBN 978-3-642-14222-2
Preis: 229,00 €

Alle benignen Erkrankungen der gastrointestinalen Organe, die für den Chirurgen relevant sind, sind fundiert und detailliert in diesem Band beschrieben: umfassende Wissensbasis und praxisnahe Entscheidungshilfe zugleich für den Chirurgen und seine interdisziplinären Partner, spezifische diagnostische und therapeutische Techniken, systematische Beschreibung der Krankheitsbilder und ihrer Behandlung. Renommierte Autoren aus der Chirurgie und ihren Nachbargebieten geben differenzierte, wissenschaftlich begründete Empfehlungen zu Diagnostik und Therapie, die in der Neuauflage dem aktuellen Stand angepasst wurden.



KALENDER ONKOLOGIE

24.–28. 2. 2012

EAU – 27th Annual EAU Congress

Paris, Frankreich
www.eauparis2012.org

15.–16. 3. 2012

DGHO – Frühjahrstagung 2012

Berlin
www.dgho.de/informationen/veranstaltungen/dgho-fruehjahrstagung

15.–16. 3. 2012

GBG Jahrestreffen 2012

Frankfurt am Main
www.GermanBreastGroup.de

17. 3. 2012

AGO – State of the Art Meeting 2012

Frankfurt am Main
www.GermanBreastGroup.de

21.–23. 3. 2012

3rd Symposium on Targeted Tumor Therapies

Berlin
<http://www.charite.de/fabisch>

29. 3.–1. 4. 2012

DGP – 53. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.

Nürnberg
www.pneumologie.de/373.0.html

14.–17. 4. 2012

DGIM – Kongress der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin

Wiesbaden
www.dgim2012.de

18.–21. 4. 2012

ELCC – 3rd European Lung Cancer Conference

Genf, Schweiz
www.esmo.org/events/lung-2012-elcc.html

25.–28. 4. 2012

ISH – 34th World Congress of the International Society of Hematology

Cancun, Mexiko
www.hematology2012.com/en/inicio.aspx

3.–5. 5. 2012

IMPAKT – 4th Breast Cancer Conference

Brüssel, Belgien
www.esmo.org/events/breast-2012-impakt.html

1.–5. 6. 2012

ASCO – 2012 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology

Chicago, IL, USA
www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Calendar+of+Events

7.–10. 6. 2012

DEGRO – 18. Jahreskongress der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie

Wiesbaden
www.degro.org/jsp_public/cms/index.jsp?top=7&left=1

14.–16. 6. 2012

15. Jahreskongress – Deutsche Gesellschaft für Wundheilung und Wundbehandlung e.V.

Kassel
<http://kongress.dgfw-ev.de>

5.–7. 7. 2012

Senologiekongress – 32. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Senologie

Stuttgart
<http://www.senologie.org>

20.–22. 9. 2012

ASCO – Breast Cancer Symposium

San Francisco, CA, USA
<http://breastcasymposium.org>

28. 9.–2. 10. 2012

ESMO – 37th European Society of Medical Oncology

Wien, Österreich
www.esmo.org/events/vienna-2012-congress.html

IMPRESSUM

HERAUSGEBER UND VERLAG

WILEY-BLACKWELL
Blackwell Verlag GmbH
A company of John Wiley & Sons, Inc.
Rotherstraße 21, 10245 Berlin
Tel.: 030 / 47 0 31-432
Fax: 030 / 47 0 31-444
medreports@wiley.com
www.blackwell.de

CHEFREDAKTION

Alexandra Pearl (-431)
apearl@wiley.com

REDAKTION

Rüdiger Zart (-431)
ruediger.zart@wiley.com

ANZEIGENLEITUNG

Rita Mattutat (-430)
rita.mattutat@wiley.com

SONDERDRUCKE

Barbara Beyer (-467)
barbara.beyer@wiley.com

VERLAGSREPRÄSENTANZ

Kerstin Kaminsky
Bornfelsgasse 13
65589 Hadamar
Tel.: 06433 / 94 90 935
Fax: 06433 / 94 90 936
kerstin.kaminsky@t-online.de

PRODUKTION

Schröders Agentur, Berlin
www.schroeders-agentur.de

z.Zt. gültige
Anzeigenpreisliste 25/2011

Einzelpreis: € 7,- zzgl. MwSt.
Abonnement: € 238,- zzgl. MwSt.
(45 Ausgaben jährlich)

Die Beiträge unter der Rubrik „Aktuelles aus der Industrie“ gehören nicht zum wissenschaftlichen Programm der Veranstaltung. Für ihren Inhalt sind die jeweiligen Autoren, Institutionen oder Unternehmen verantwortlich.

Angaben über Dosierungen und Applikationen sind im Beipackzettel auf ihre Richtigkeit zu überprüfen. Der Verlag übernimmt keine Gewähr.

Nr. 3/36. Jahrgang
Berlin, im Februar 2012

ISSN 0934-3148 (Printversion)
ISSN 1439-0493 (Onlineversion)

ZKZ 30371

www.medreports.de
