Highlights der Strahlentherapie

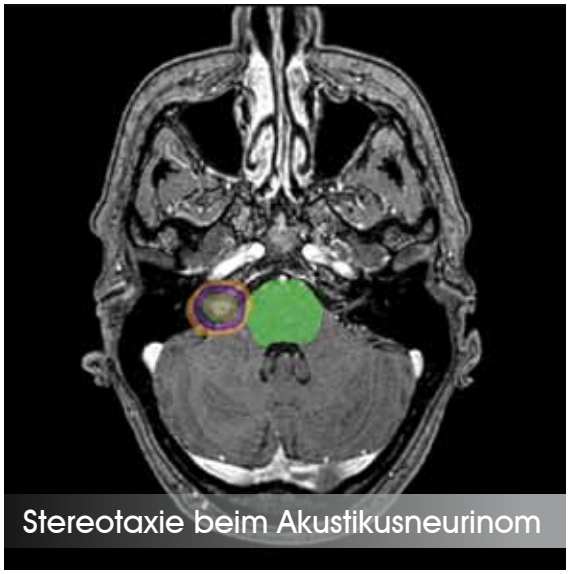
Stellenwert der Chemotherapie beim Mammakarzinom:
„Ist die Zeit reif für einen Paradigmenwechsel?“

Aktuelle und neue Therapieoptionen bei myeloproliferativen Erkrankungen

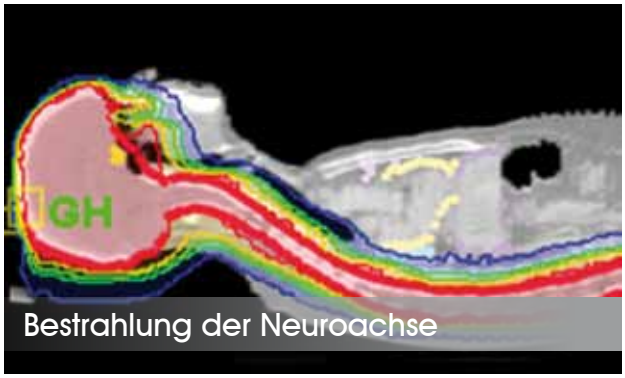
Strukturierte psychoonkologische Kurzintervention für Eltern Adoleszenter und junger Erwachsener mit malignen hämatologischen Erkrankungen: eine randomisierte klinische Studie

tumorzentrum aktuell

Tumorzentrum Magdeburg/Sachsen-Anhalt e.V.



Stereotaxie beim Akustikusneurinom



Bestrahlung der Neuroachse

Ionenstrahltherapie

1/2012

IMPRESSUM

Herausgeber
Tumorzentrum Magdeburg/Sachsen-Anhalt e.V.
Universitätsklinikum A.ö.R.
Leipziger Straße 44
39120 Magdeburg
http://www.med.uni-magdeburg.de/tzm/
E-Mail: tumorzentrum@med.ovgu.de

ISSN: 2190 - 8591

Redaktion
Prof. Dr. G. Gademann
Dr. B. Böhme

Layout
Müller Marketing GmbH
Agentur für Marketing & Kommunikation
www.muellermarketing-gmbh.de

Druck
Druckerei Lohmann
Markt 23
39435 Egeln

Titelfotos
Bereitgestellt von der
Klinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R.

Editorial

Seite 05

Aus Wissenschaft und Forschung

- Highlights der Strahlentherapie — Seite 06
  Günther Gademann
- Stellenwert der Chemotherapie beim Mammakarzinom: „Ist die Zeit reif für einen Paradigmenwechsel?“ — Seite 16
  Joachim Bischoff
- Aktuelle und neue Therapieoptionen bei myeloproliferativen Erkrankungen — Seite 22
  Denise Wolleschak, Thomas Fischer, Florian Heidel
- Strukturierte psychoonkologische Kurzintervention für Eltern Adoleszenter und junger Erwachsener (AYA) mit malignen hämatologischen Erkrankungen: eine randomisierte klinische Studie — Seite 31
  Michael Köhler, Jörg Frommer, Hans-Henning Flechtner, Siegfried Kropf, Thomas Fischer

Berichte

- Vorstandswahl im Tumorzentrum — Seite 36

Termine

Seite 38

Liebe Mitglieder,
liebe Leserinnen und Leser,

im letzten Monat, am 13. Juni 2012, fand unter der Koordination des Tumorzentrums Magdeburg/Sachsen-Anhalt e.V. die Nachlese zum weltweit größten onkologischen Kongress, der Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology, statt.

Diese Fortbildungsveranstaltung wurde nun bereits in 8. Folge abgehalten und fand wiederum große Akzeptanz. Wir haben uns sehr gefreut, mehr als 90 Teilnehmer begrüßen zu können und möchten uns noch einmal herzlich bei allen Vortragenden und den Kollegen des Klinikums Magdeburg GmbH für die sehr gute Zusammenarbeit bedanken.

In der onkologischen Nachlese wurde über Bronchialkarzinome, hämatologische Neoplasien und Sarkome, gynäkologische Tumoren, Magen- und Ösophaguskarzinome, Pankreaskarzinome und Tumoren des hepatobiliären Systems sowie kolorektale Karzinome berichtet.
Dies spiegelt natürlich nicht die gesamte Bandbreite der Onkologie wider, und so planen wir im nächsten Jahr eine „Rotation“ mit den diesmal nicht vertretenden onkologischen Disziplinen. Insgesamt war die Fortbildungsveranstaltung ein großer Erfolg und es ist wieder gelungen einen großen Teil der Kollegen, die an der onkologischen Versorgung in Magdeburg und in der Region teilnehmen, zusammenzubringen und damit den wissenschaftlichen und klinischen Austausch zu fördern.

Im Vorfeld der Fortbildungsveranstaltung fand die Mitgliederversammlung des Tumorzentrums Magdeburg/Sachsen-Anhalt e.V. mit Bericht des Tumorzentrums und des klinischen Registers statt. Dabei wurde auch der Vorstand neu gewählt, den wir Ihnen auf Seite 36 dieser Ausgabe vorstellen möchten.

Der neue Vorstand dankt Ihnen für das entgegengebrachte Vertrauen und freut sich sehr auf die weitere Zusammenarbeit mit Ihnen.

Ich wünsche Ihnen viel Freude beim Lesen dieser Ausgabe der tumorzentrum aktuell.

Mit freundlichen, kollegialen Grüßen
Prof. Dr. med. Th. Fischer

„Highlights der Strahlentherapie“ Bericht über ein Geburtstagssymposium und Fazit über 30 Jahre Berufsleben

Günther Gademann,
Klinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R.

Vorwort

Seit nunmehr fast 30 Jahren in der Strahlentherapie tätig, hatte ich die große Chance, dieses Fach und sein Werden in ein modernes klinisches Werkzeug begleiten und beeinflussen zu dürfen. Zu meinem 60. Geburtstag habe ich namhafte Referenten aus dem deutschen Sprachraum eingeladen, die in ihrem Spezialbereich eine Übersicht über die Möglichkeiten der Strahlentherapie im klinischen Alltag und bei speziellen Erkrankungen gegeben haben.
Mit diesem Symposium ist für mich aus zweierlei Hinsicht ein langjähriger Wunschtraum wahr geworden, zum einen konnte ich Freunde und Begleiter aus meinem Werdegang einladen, mit denen ich zusammen auf ihren Berichtsgebieten entwickelt und geforscht habe, zum anderen ist es der Magdeburger Universitätsklinik immer gelungen, mit diesen modernen Strahlentherapietechniken Schritt zu halten bis in diese Tage, mit Ausnahme der Strahlentherapie mit schweren Ionen. Alle unten dargelegten Methoden werden in Magdeburg angewendet oder kommen noch in diesem Jahr zur Anwendung.
Mit diesen Gedanken möchte ich über dieses Fachsymposium berichten und auch meine ganz persönlichen Fazits einbringen. Die Referenten haben mir erlaubt, dass ich Bilder aus ihren Vorträgen im Original eingliedere, und ich bin ihnen noch einmal dankbar für ihre Mühen und ihr Kommen nach Magdeburg am 25. April 2012.

Abb. 1: Ein Stimmungsbild vom Symposium am 25.4.2012

Das Fach Strahlentherapie – Technik und Patientennähe

Das Fach Strahlentherapie nennt sich korrekterweise eher Radioonkologie, d. h. die Behandlung von Krebserkrankungen mit ionisierenden Strahlen. Diese Aufgabe macht 95 – 99 % der Behandlungen in einer Abteilung aus. Bei ca. 470.000 neuen Krebserkrankungen in Deutschland pro Jahr ist die Strahlentherapie bei etwa 60 % der Erkrankten beteiligt, zu etwa 50 % bei den Heilungen. Sie steht damit im Einklang mit der Operation und der medikamentösen Therapie, wie Chemotherapie, Immuntherapie oder Hormontherapie. Die Strahlentherapie wird zum einen als Alternative zur Operation, also als eine lokal wirksame Therapie angeboten, in der Regel organerhaltend wie bei Tumoren des Kehlkopfes, des analen Schließmuskels, der Brust, der Blase usw. oder als ein Baustein im Therapiekonzept im Sinne einer multimodalen Behandlung, z. B. vor der Operation oder nach der Operation. Inzwischen betreffen kurative Therapieansätze mehr als 50 % unserer Patienten, das war zu Beginn der Strahlentherapie gänzlich anders und zu Beginn meiner Zeit vor ca. 30 Jahren auch noch deutlich weniger. Mit den im Weiteren beschriebenen technischen Möglichkeiten ist es uns möglich, Tumorzellen ausreichend hoch mit einer Dosis zu versorgen, die sie abtötet. Auf der anderen Seite schont diese Konzentration auf das richtige Gewebe das umgebende gesunde Normalgewebe. Die palliative Therapie kann ebenfalls die Rückbildung des Tumors im Blickfeld haben, stärker jedoch die Reduktion von Schmerzen und anderen Symptomen. Die Verbesserung der Lebensqualität und nicht die Verlängerung des Lebens steht dabei im Vordergrund.
Die totale Integration der modernen Bildgebung, sei es die Computertomographie oder MRT in die Strahlentherapieplanung und Therapieverfolgung ermöglicht diese Präzision, die man sich vor 30 Jahren noch nicht vorgestellt hatte, einer Zeit, wo

die Computertomographie erst kurz auf den Markt war. Anders als die Diagnostiker fusionieren wir die Bilder, um das Zielvolumen genauer kennen zu lernen, wir machen atemabhängige Untersuchungen, die uns erlauben, den Strahl den Bewegungen nachzuführen oder das Zielvolumen so anzupassen, dass es immer erfasst bleibt. Zusätzlich hat sich nach vielen Jahren der Entwicklung die 3-dimensionale Bestrahlungsplanung weltweit eingebürgert, die nun eine korrekte Berechnung auch des divergenten Strahles in das Gewebe anhand der Bilder simulieren kann. Diese Berechnungen haben inzwischen eine Genauigkeit von unter 1 %, so dass die Strahlentherapie mit Recht als das am besten vorherzubestimmende Verfahren im medizinischen Bereich gilt.

Abb. 2: Eine Studie aus England zeigt, dass intensive palliative Betreuung nicht nur die Lebensqualität verbessert, sondern auch das Leben verlängern kann.

Die Strahlentherapie hat ihren auch in den S3-Leitlinien festgelegten Einsatz bei den vier häufigsten Tumorerkrankungen. Beim Brustkrebs ermöglicht sie in den meisten Fällen eine brusterhaltende Behandlung, beim Prostatakrebs ist sie die mit der Operation vergleichbare Alternative und beim Rückfall nach Operation, die Therapie der Wahl, beim Enddarmkrebs hilft die meist präoperative (neoadjuvante) Strahlenchemotherapie das Rückfallrisiko nach der Operation zu senken. Sie kann eine Tumorrückbildung vor der Operation erzeugen und damit die Wahrscheinlichkeit eines Schließmuskelerhalts erhöhen. Am problematischsten ist auch nach 60 Jahren intensiver Forschung das Lungenkarzinom, wo sich die Chancen eines Langzeitüberlebens leider kaum verbessert haben. Die Präzisionsstrahlentherapie allerdings kann Lungenkrebs im Frühstadium durch eine punktuelle Applikation von einer sehr hohen Dosis mit annähernd gleicher Wahrscheinlichkeit heilen wie eine Operation.

Die Strahlentherapie stellt die Behandlungsart dar, die am längsten mit dem Patient zusammen durchgeführt wird. Diese ist im Mittel 5 Wochen lang, jeden Werktag, wodurch sich eine intensive Arzt-Patienten-Beziehung aufbauen muss. Der Arzt muss sich schon bei der Aufklärung über die Ängste des Patienten, seine Hoffnung, aber auch sein persönliches Befinden mit Schmerzen oder anderen Störungen intensiv befassen. Er muss dem Patienten über die Nebenwirkungen hinweghelfen, die zwangsläufig bei einer intensiven Behandlung auftreten können. Es gibt inzwischen viele Berichte, z. B. über die Nebenwirkung und Lebensqualität nach Operation oder nach der Strahlentherapie, die eindeutig aufzeichnen, dass die Strahlentherapie gerade in der Akutphase deutlich weniger Probleme erzeugt, z. B. beim Prostatakarzinom seitens der Sexualfunktion oder der Harninkontinenz als die Operation. Dies alles muss mit dem Patienten im Vorfeld eingehend besprochen werden, und der Arzt muss dafür das Vertrauen des Patienten gewinnen. Auch für palliativ zu behandelnde Patienten ist die adäquate Betreuung von enormer Wichtigkeit. Eine kürzlich erschienene Arbeit aus dem New England Journal of Medicine (2010) zeigt auf, dass Patienten mit einer intensiven palliativen Versorgung deutlich besser überleben als Patienten in einer Standardversorgung, die, wie wir alle wissen, sehr dürftig ist. D. h. wir können auch für unheilbar Kranke viel erreichen.

Die Strahlentherapie ist also ein Fach, das Hightech-Medizin nutzt, aber diese nur im Sinne einer engen Patienten-Arzt-Beziehung einsetzen kann und sollte. Der Patient muss die Technik als Chance und Weg sehen für die Behandlung seiner Erkrankung, doch im medizinischen Mittelpunkt muss der Arzt agieren.

Schicht für Schicht gegen den Tumor - IMRT mit der Tomotherapie

Die Computertomographie ist inzwischen ein etabliertes bildgebendes Verfahren. Mit Hilfe eines schmalen Röntgenstrahls wird der Körper in Scheiben abgebildet (Salamitechnik) und dadurch 3-dimensional erfassbar. Wichtig ist das Wort τόμος, das im Altgriechischen schneidend heißt, und das sich auch in der Tomotherapie wiederfindet. Dort wird ähnlich wie in der Tomographie der Strahl spi-

ralförmig als schmale Scheibe über den Patienten geführt und bei jeder Einstellung an den Tumor neu angepasst. Es gelingt damit die beste Tumoranpassung mit Photonenstrahlen, die man sich vor wenigen Jahren noch nicht hat vorstellen können. Gleichzeitig mit dieser Behandlungsmethode kann man vor jeder Bestrahlung eine Tomographie, also eine Bildgebung durchführen, die sich dann mit den vorherigen Aufnahmen vergleichen lässt. Dadurch ist erstens die exakte Positionierung möglich und zweitens die Beobachtung des Tumors bzw. des Körperquerschnittes im Sinne einer Tumorschrumpfung oder auch Gewichtsabnahme des Patienten.

Die Indikation für die Tomotherapie sind

- sehr komplexe Zielvolumina
- sehr große Zielvolumina
- die Notwendigkeit der Imageguided radiotherapy, also der bildgestützten Bestrahlung
- die Hochpräzisionsstrahlentherapie auf ein kleines Volumen inkl. der Radiochirurgie (Einzeitbestrahlung) und
- die Zweitbestrahlung mit möglichster Schonung von gesunden vorbelasteten Organen.

Abb. 3: Bei der Tomotherapie wird ein fächerförmiger Röntgenstrahl spiralförmig über den Patienten geführt.

So lassen sich z. B. Hirnmetastasen in einem Durchgang einzeln bestrahlen evtl. auch als Dosisüberhöhung innerhalb einer Gesamthirnbestrahlung oder aber in Folge bei Rezidiv nach einer Ganzhirnbestrahlung. Tumoren in der Nähe von Risikoorganen wie z. B. dem Auge sind damit nebenwirkungsärmer zu behandeln, wie auch großvolumige Organgebiete im Becken. Das wichtigste Beispiel für letzteres sind das Analkarzinom oder auch gynäkologische Tumoren. Genauestens angepasste Re-Bestrahlungen trotz Vorbelastung des Rückenmarks durch Ausschluss desselben werden möglich, da sowohl die wirksame Dosis auf das zu bestrahlende Volumen exakt angepasst werden kann, als auch durch die vorhergehende tomographische Bildgebung eine exakte Lagerung sichert. Mit der Tomotherapie lassen sich sogenannte Neuroachsenbestrahlungen exakt durchführen als bisher und das Pleuramesotheliom wird zum ersten Mal für eine Strahlentherapie relativ einfach zugänglich, da das vom Tumor eingeschlossene gesunde Lungengewebe erstaunlich gut geschont werden kann. Eine weitere Indikation für die Tomotherapie ist die Bestrahlung von mehreren, meist metastatisch befallenen Gebieten in derselben Sitzung, da eine Strecke von 150 cm Körperlänge nach und nach durch das Gerät geschoben werden kann und spiralförmig bestrahlt wird.

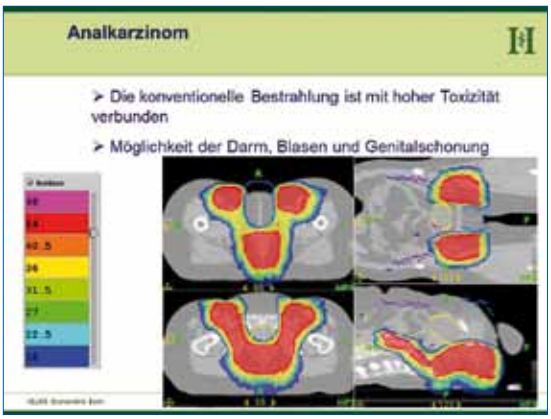


Abb. 4: Mit der Tomotherapie können sehr komplexe Zielvolumina angepasst behandelt werden, wie z.B. beim Anal-Karzinom mit Einschluss der iliakalen und inguinalen Lymphabflusswege

Wir sind in Magdeburg sehr stolz, dass wir dieses Gerät außer in Berlin zum ersten Mal in einem neuen Bundesland installieren konnten. Es ist am 30. Juni 2012 nach einer nur 3-monatigen Umbauphase eingebracht worden. Die ersten Behandlungen an dem Gerät sollen im August 2012 stattfinden.

Moderne Radiochemotherapie und Brachytherapie beim Zervixkarzinom

Vor 100 bis 80 Jahren war die Strahlentherapie die Behandlungsmethode erster Wahl für gynäkologische Tumoren durch die Möglichkeit, radioaktives Material nahe an das Tumorgebiet heranbringen zu können. Diese Art von Kontakttherapie, die damals noch mit Radium ablief, ist inzwischen nicht mehr gebräuchlich und auch strahlenschutz-technisch nicht mehr erlaubt. Im Gegenzug hat sich jedoch in den 70 und 80er Jahren das sogenannte Afterloadingverfahren eingebürgert, das nun eine hoch radioaktive Quelle über einen vorgeformten Zugang ebenfalls an den Tumorrand bringen kann. Man nennt diese Applikation inzwischen die Brachythe-

rapie. Am interessantesten für diese Methode ist das Karzinom der Zervix unteri. Weltweit kommt es ca. zu etwa 500.000 Erkrankungen pro Jahr, die Hälfte der Patienten stirbt an dieser Erkrankung. Allerdings ist die höchste Rate in den Entwicklungsländern. In zivilisatorisch hoch stehenden Ländern, wie auch in Deutschland, ist das Zervixkarzinom meistens recht früh erkannt und damit durch eine einfache Operation heilbar.

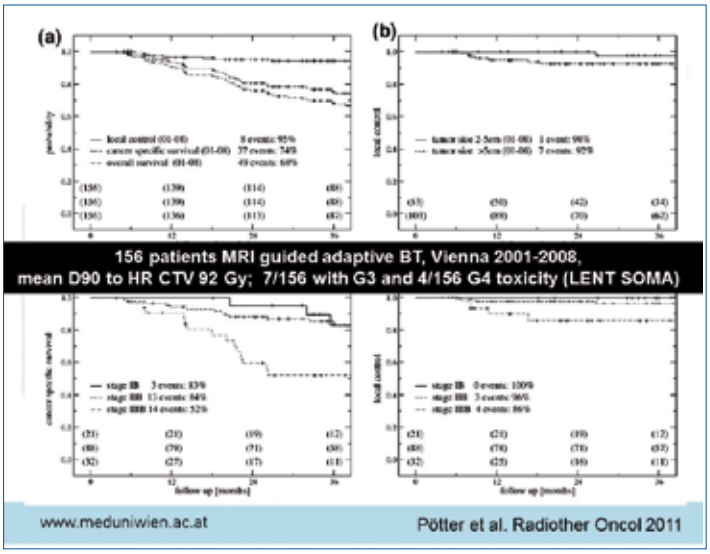


Abb. 6: Mit der Dosiserhöhung durch die Brachytherapie nach einer Radiochemotherapie sind hohe Kontrollraten und ein sehr gutes Überleben auch bei fortgeschrittenen Tumoren zu erreichen.

Meist kommt die Strahlen- bzw. Strahlenchemotherapie ab einem Stadium III (FIGO) zur Anwendung, bei dem eine Operation nur noch schlechte Ergebnisse hat oder nicht mehr durchgeführt werden kann. Hier erweist sich die Kombination der perkutanen Therapie mit der o. g. Brachytherapie als die optimalste strahlentherapeutische Methode. Man nutzt die Radiochemotherapie mit platinhaltigen Chemotherapeutika vor der Brachytherapie, um den Tumor in der Regel schon massiv schrumpfen zu lassen. Daten aus Wien zeigen diese Schrumpfung, indem vor der Behandlung ein mittleres Tumorvolumen von 44,4 cm^3 gemessen wurde und vor der Brachytherapie, also nach der Phase der Radiochemotherapie nur noch 8,2 cm^3. Die Tumorregression betrug dementsprechend 58,5 % im Mittel.

Es hat sich im Laufe der Jahrzehnte gezeigt, dass die Tumorremissionen eines Zervixkarzinoms stark abhängig sind von der applizierten Dosis. So ist es wichtig diese zu erhöhen, was jedoch nur möglich ist, wenn man die Tumorlage und -ausdehnung gut kennt. Die Strahlentherapeuten aus Wien nutzen inzwischen intensiv die MR-Tomographie für die Tumordelineation und die Darstellung des Tumors im Zusammenhang mit den Brachytherapieapplikatoren. Die Einführung der 3-dimensionalen Bestrahlungsplanung in die Brachytherapie ist eine Grundvoraussetzung, um die Tumordosis dorthin zu optimieren. Die alte Methode nach festen anatomischen Punkten gilt heutzutage als obsolet. Sollte sich der Tumor über das Organ hinaus ausgebreitet haben, liegen inzwischen Applikatoren vor, die eine Kombination von intrakavitärer und intrastitieller Therapie ermöglichen. D. h., es können neben der Sondierung des Geburtskanals auch Nadeln in das parauterine Gewebe geschoben werden. Hierdurch erreicht der Strahlentherapeut wieder eine Maximierung der Dosis im Tumor bei einer Minimierung der Dosis in den Risikoorganen Blase und Rektum. Die Wiener Kollegen können zeigen, dass die MRI-geführte intrakavitäre definitive Brachytherapie des Zervixkarzinoms eine lokale Tumorkontrolle von bis zu 95 % erzielen kann. Voraussetzung ist, dass die Dosis, die 90 % des Tumorvolumens umschließt, 85 oder 90 Gy erreicht. Die späten Nebenwirkungen G3 und G4 liegen selbst bei dieser hohen Dosis lediglich bei < 5 %.

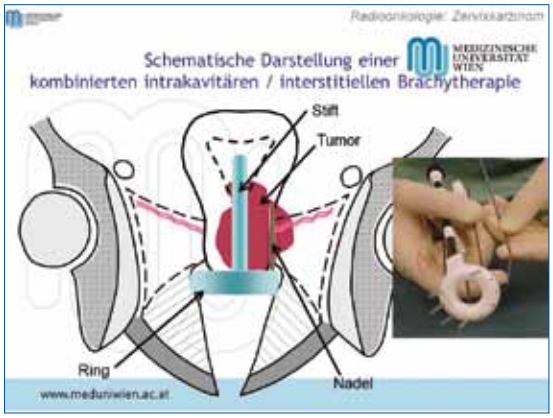


Abb. 5: Mit dem sogenannten Vienna-Applikator können Zervixtumoren sowohl intracavitär über den Zervixkanal als auch interstitiell über Nadeln brachytherapeutisch versorgt werden.

Die Untersuchungen werden weitergehen mit Hilfe dieser modernen Techniken und Kombinationen, die Heilungsraten bei dieser, in fortgeschrittenem Stadium recht oft ungünstig verlaufenden Erkrankung noch weiter zu erhöhen, um den Patienten die gleiche Hoffnung zu geben, wie den Patienten im Anfangsstadium dieser Erkrankung. In Magdeburg wird das Verfahren der MRT-gestützten Bra-

chytherapie nach einer Radiochemotherapie seit über 2 Jahren eingesetzt.

Gefäßmissbildungen im Gehirn – was leistet die Radiochirurgie

Was sind Gefäßmissbildungen, auch arteriovenöse Malformationen (AVM) genannt? Es sind angeborene Gefäßmissbildungen, die durch eine fehlende Reifung embryonaler Gefäßgeflechte entstehen und sich mit persistierenden unreifen Verbindungen zwischen Arterien und Venen zeigen. Wenn diese im Gehirn liegen, kann es zu zerebralen Blutungen kommen – die eigentliche Gefahr eines AVM. Man spricht von einer Blutungsrate von 2 – 4 % pro Jahr und von einem Lebensblutungsrisiko von gut 40 %. Anfälle liegen in bis zu 35 % vor, Kopfschmerzen in bis zu 40 %. Jede Behandlung hat also die Verhinderung der Blutung im Visier, die Verringerung der Anfälle aber auch die Vermeidung neurologischer Symptome nach Behandlung. Neben der Radiochirurgie stehen die Operation und die Embolisation im Sinne eines intravasalen radiologischen Eingriffs zur Verfügung.

Bei der Radiochirurgie hat man eine Erfolgsrate von 50 – 80 %, im Vergleich zur Operation mit 70 – 90 %, der Embolisation mit ca. 10 % hinsichtlich einer kompletten Obliteration. Die stereotaktische Einzeitstrahlentherapie (Radiochirurgie) ist mit Abstand das verträglichste Verfahren. Es hat jedoch den Nachteil, dass die Gewebsreaktionen, die letztendlich zur Obliteration der Malformationen führen, langsam verlaufen. Über Endothelschädigungen bis hin zur Amyloideinlagerung kann es 18 bis 24 Monate dauern, erst dann ist die Gefahr für den Patienten gebannt. Die Applikation erfolgt über ein stereotaktisches Device, d. h. der Kopf des Patienten ist oft auch mit einer harten Fixierung eingespannt, die stereotaktischen Koordinaten

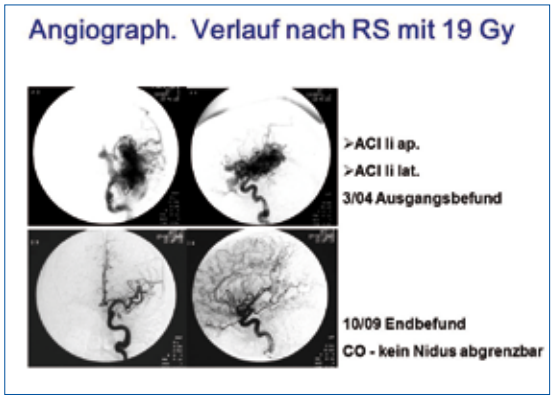


Abb. 7: Eine große AVM ist nach einer Strahlentherapie mit 19 Gy komplett obliteriert und in der digitalen Subtraktionsangiographie nicht mehr nachzuweisen.

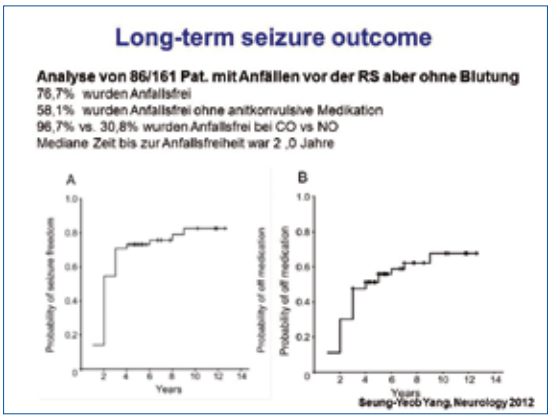


Abb. 8: Die Verminderung der Symptome geht mit der Obliterationswahrscheinlichkeit einher, die im Mittel bei zwei Jahren nach Bestrahlung liegt.

werden genau im Mittelpunkt des Bestrahlungssystems berechnet und eingerichtet. Dann erfolgt die Bestrahlung mit einer Einzeldosis von ca. 20 Gy auf das zu bestrahlende Areal. Die Publikationen an Hand von einigen tausend Patienten zeigen, dass die Obliterationsrate zwischen 60 und 90 % liegt. Wichtig ist die Dosis in der arteriovenösen Malformation von > 18 Gy.

Zusammenfassend kann man in der stereotaktischen Bestrahlung der arteriovenösen Malformation die beste Alternative zur Operation sehen. Die Embolisation erreicht meist nur eine teilweise Obliteration der Gefäßmalformation und damit nicht den Rückgang einer Bildungswahrscheinlichkeit. Die Morbidität durch die Bestrahlung ist gering, allerdings ist die Todesrate durch Blutung während der Latenzphase mit 2 – 3 % nicht zu vergessen. Wichtig für die Behandlung bleibt der interdisziplinäre Konsens zwischen Neurochirurgie und Neuroradiologie und der Strahlentherapie.

In Magdeburg wird die Radiochirurgie der AVM seit 2001 in Zusammenarbeit mit dem Institut für Neuroradiologie durchgeführt. Jeder Patient wird interdisziplinär besprochen und das zu bestrahlende Volumen gemeinsam vom Strahlentherapeuten und Neuroradiologen festgelegt. Wir bauen auf eine langjährige Expertise mit stereotaktischen Bestrahlungen allgemein an der Universitätsklinik für Strahlentherapie.

Hochenergiephysik trifft auf Patienten – Ergebnisse der Strahlentherapie mit Ionen

Auch wenn die Idee, Ionen, d. h. geladene Atomkerne, für die Strahlentherapie zu nutzen, nichts Neues ist, sondern schon Ende der 40iger Jahre des letzten Jahrhunderts entstanden, kommt es

erst jetzt allmählich zu einem klinischen Einsatz dieses Verfahrens. In Deutschland ist die größte und klinisch am besten etablierte Einrichtung die HIT in Heidelberg (Heidelberger-Ionentherapie). Schwerionen haben die bisher optimale Eigenschaft, dass sie beim Eintritt in den Körper erst einmal relativ wenig Energie verlieren und damit Dosis abgeben. Erst kurz vor dem Ende ihrer Laufbahn kommt es zur maximalen Energieabgabe, die den sogenannten Breakpeak ergibt. Dieser lässt sich relativ einfach über einen gescannten Strahl in den Tumor hineinlegen. Je schwerer das Ion ist, desto geradliniger ist seine Bahn und damit auch seine Abbildung in der Tiefe. Allerdings kommt dann ein biologischer Effekt dazu, der sowohl Wirkungen als auch Nebenwirkungen erhöht. Es wird mehr Energie im Umgebungsgewebe abgegeben, indem mehr Streuprozesse stattfinden. Im Tumorbereich ist dies sicherlich hervorragend, jedoch nicht im meist davorliegenden Normalgewebe. Ein Optimum hat der Kohlenstoffstrahl, wo erst im Breakpeak, also am Ende der Laufbahn, diese überhöhte Wirksamkeit zutage tritt. Inwieweit dies klinisch einen Effekt zeigt, ist noch nicht eindeutig belegt. Es gibt bisher nur sehr wenige vergleichende Studien zwischen der konventionellen Bestrahlung und der Schwerionenbestrahlung, da die Schwerionenbestrahlung nur an wenigen Orten der Welt praktiziert wird, technisch meistens noch nicht vollkommen war, und erst wenige Patienten insgesamt behandelt wurden.

Indikationen für die Ionentherapie ist der pädiatrische Patient. Hier spielt die verminderte integrale Strahlendosis die große Rolle, d. h. es wird im Prinzip nur die Hälfte des Gewebes bestrahlt, da der Protonen- oder Schwerionenstrahl keine Austrittsdosis besitzt. Man erwartet Vorteile von den schweren Ionen, insbesondere bei Tumoren, die sich mit Photonen schlecht kontrollieren lassen. Dies kann mit der relativen Radioresistenz durch genetische Ursachen, durch das Mikromilieu oder den Proliferationsstatus zusammenhängen. Hierfür sind z. B. Tumoren zu nennen, wie die Speicheldrüsentumoren, Kopf-Hals-Tumoren, Schädelbasistumoren, Hirntumoren und Weichteiltumoren. Auch Prostatakarzinome und Rektumkarzinom-Rezidive werden in dieser Liste genannt.

Eine Heidelberger Publikation zeigt, die Effektivität bei den Speicheldrüsentumoren, auf lokal fortgeschrittene Speicheldrüsentumoren, die mit einer IMRT-Photonenbestrahlung und einem anschließenden Boost mit Kohlenstoff behandelt wurden. Sie haben eine lokale Kontrollrate von fast 80 %, während die nur Photonen-bestrahlten Tumoren (ebenfalls IMRT) nur 25 % lokale Kontrolle aufwei-

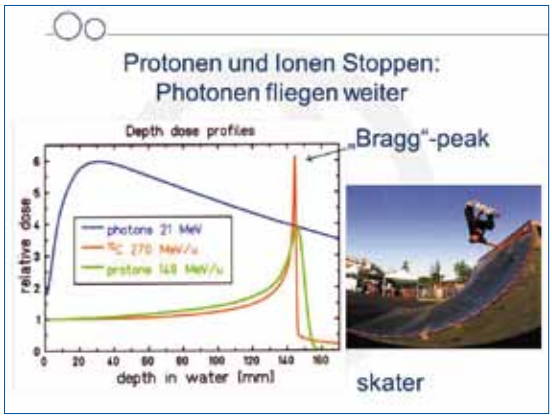


Abb. 9: Die besondere Charakteristik der Ionenbestrahlung ist der „Bragg-peak". Erst in einer bestimmten Tiefe des Gewebes prägt er sich aus, dort ist die höchste Dosisabgabe. Er kann mit einem bewegten Strahl genau in den Tumor gesteuert werden.

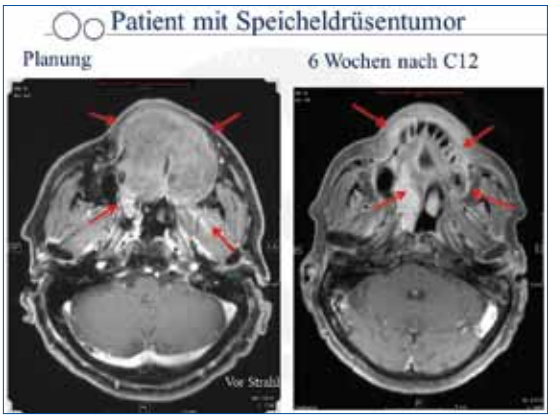


Abb. 10: Die üblicherweise strahlenresistenten Speicheldrüsentumoren reagieren deutlich besser auf eine Strahlentherapie mit Ionen, wie das Beispiel zeigt.

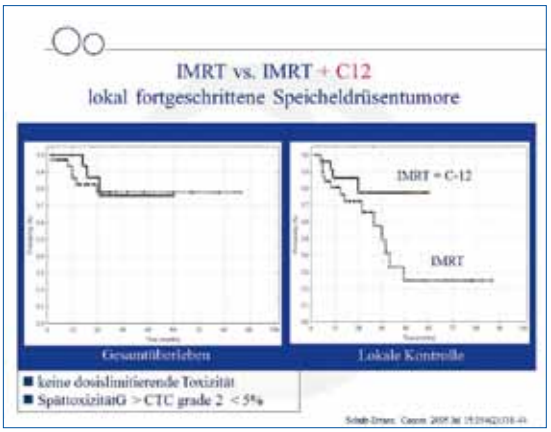


Abb. 11: Der Vergleich zweier Strahlentherapieverfahren (IMRT mit konventionellen Röntgenstrahlen vs. IMRT und C12-Ionenstrahl-Boost) zeigt einen Unterschied in der lokalen Tumorkontrolle von über 60 %.

sen. Die Nebenwirkungsrate liegt mit etwa 2 % für die Nebenwirkung Grad 3 und 4 extrem günstig. Etabliert und von den Krankenkassen auch ohne Probleme bezahlt ist die Behandlung von Schädelbasistumoren, im Sinne des Chondrosarkoms oder des Chordoms. Dort hat die Strahlung mit schweren Ionen den Durchbruch erzielt.

Die Heidelberger Einrichtung HIT behandelt nur innerhalb von klinischen Studien, letztendlich um die Wirksamkeit der Schwerionentherapie aufzuzeigen. Dies sind Studien zum Glioblastom, zum inoperablen Osteosarkom, zum Leberzellkarzinom und vielen anderen Indikationen.

Für mich ist es ein Glücksfall der Geschichte, dass dieses Projekt in Darmstadt starten konnte. Ich habe bereits 1984 begonnen, es zu bearbeiten und den ersten Antrag 1993 - mit meiner Tätigkeitsaufnahme in Magdeburg - abgegeben. Letztendlich konnten dann nach intensiver technischer Vorarbeit erste Patientenbestrahlungen 1997 in Darmstadt an einer Forschungseinrichtung beginnen. Die klinische Überführung in das Universitätsklinikum Heidelberg seit gut 3 Jahren ist ein für mich unglaublicher Erfolg strahlentherapeutischer Überzeugungskraft und technischer Innovation, die im Klinikum Heidelberg bei Herrn Prof. Debus hervorragend aufgehoben ist. Es freut mich, dass meine Anfangsaktivitäten und dann die Übergabe des Projekts an Herrn Debus zum Erfolg geführt hat. Für ein Projekt in Magdeburg ist die Anlage mit ca. 200 Mio. € zu teuer und wegen des bislang fehlenden Wirkungsnachweis bei vielen Indikationen auch nicht refinanzierbar.

Schon während der Operation bestrahlen – die intraoperative Radiotherapie wieder im Aufwind

Auch die intraoperative Strahlentherapie gibt es seit vielen Jahren, die jedoch nur von wenigen Einrichtungen mit Elektronenbeschleunigern ausgeübt wurde. Bis zum Jahr 2000 gibt es nur 50 Pubmed-Einträge, seitdem sind diese stetig steigend und erreichten im vorletzten Jahr fast 40 Publikationen/Jahr. Die Theorie, schon während der Operation zu bestrahlen, ist, dass sich zwischen Operation und einer Behandlung mit Strahlen keine Proliferation ergeben kann, dass man eine sehr hohe biologisch wirksame Dosis applizieren kann und damit den Repair, die Reparatur der Tumorzellen, komplett verhindern kann. Außerdem kommt es zu Veränderungen im Umfeld des Tumors, insbesondere im Gefäß- und Immunsystem sowie im Mikromilieu des Tumorareals. Außerdem dürfte es bei direkt offenem Operationsgebiet weniger zu Fehlbestrahlungen hinsichtlich der Geometrie kommen. Für all diese Faktoren gibt es gute Laborergebnisse, die jedoch bislang schwierig klinisch zu belegen waren.

Mit einer neuen Applikationsmethode kommt es zu einer Wiedergeburt der intraoperativen Bestrahlung, und zwar in einem Bereich, den man sich vorher nicht hat vorstellen können, bei der Mamma-Bestrahlung. Dort wurden schon Elektronen-

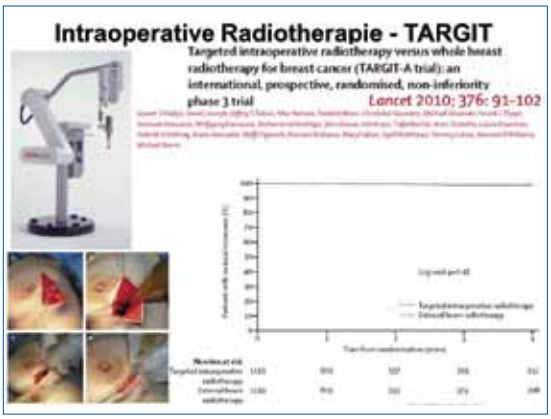


Abb. 12: Die Targit-Studie hat gezeigt, dass die IORT mit dem INTRABEAM-System beim Mamma-Ca nach 4 Jahren die gleichen guten Ergebnisse hinsichtlich der Rezidivwahrscheinlichkeiten bringt.

bestrahlungen angewendet, die jetzt aber durch ein kleines Bestrahlungsgerät der Firma Zeiss, genannt INTRABEAM, überholt werden. Dieses System wird seit Jahren intensiv von mehreren Einrichtungen weltweit genutzt, so dass inzwischen Zahlen in einer Targit-A-Studie vorliegen. Sie zeigt die Wirksamkeit beim Mammakarzinom auf, im Sinne einer lokalen Bestrahlung als einzige Behandlung nach brusterhaltender Operationen. Nach 5 Jahren war die Rate von Lokalrezidiven nicht höher als in der konventionell behandelten Vergleichsgruppe. Für Strahlentherapeuten ist dieser Zeitraum jedoch noch nicht beweisend für die Wirksamkeit, da wir auch mit Rückfällen nach 5 Jahren rechnen müssen und diese Zeit in der Studie noch nicht reif ist.

Eine Indikation allerdings ist schon machbar, das ist die Boostbestrahlung im Tumorbett bei jüngeren Patienten. Diese Bestrahlung wird seit Anfang des Jahres 2012 auch in Magdeburg angeboten und praktiziert.

Eine weitere Indikation für die intraoperative Radiotherapie mit dem System INTRABEAM ist die intraoperative Strahlentherapie nach einer Kyphoplastie von Wirbelkörpern. Dabei wird die feine Applikatornadel in den Kyphoplastie-Kanal ein-

Abb. 13: Ein neues Einsatzgebiet für das INTRABEAM-System ist die innere Bestrahlung kurz vor einer Kyphoplastie durch die entsprechenden Knochenbohrungen.

gebracht und der Wirbelkörper bestrahlt, bevor die eigentliche Kyphoplastie im befallenen Areal durchgeführt wird. Eine noch nicht etablierte Methode, jedoch interessant für Viszeralchirurgen, Gynäkologen und Urologen, ist diese Behandlung mit einem Applikator, der inzwischen von der Firma Zeiss angeboten wird. Damit können z. B. Restbefunde von intraperitonealen Sarkomen bestrahlt werden, Rezidive von Beckentumoren, Rezidive von Pankreaskarzinomen oder auch Rezidive von Kopf-Hals-Tumoren. Diese Art der Applikation ist jedoch noch Gegenstand der Forschung und wird erst jetzt begonnen.

Die Magdeburger Universitätsklinik hat sich dieser Aufgabe gestellt und das System für Kooperationen zwischen Gynäkologen, Strahlentherapeuten, Urologen und Orthopäden beschafft. Seit Anfang 2012 findet es bei uns Anwendung bei der Erstbehandlung des Mammakarzinoms.

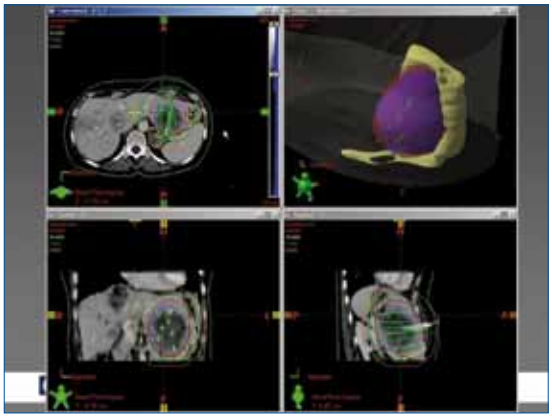


Abb. 14: Auch große Lebertumoren können mit der CT-gestützten Brachytherapie über mehrere Katheter mit der interstitiellen Brachytherapie erfolgreich behandelt werden.

Interstitielle Brachytherapie – Intervention und innere Bestrahlung

Mit der CT-gestützten Brachytherapie kommen wir wieder in den Bereich der Kontakttherapie, die schon bei den gynäkologischen Tumoren angesprochen wurde. Jetzt wird verstärkt die interstitielle Brachytherapie benutzt, d. h. die Quelle wird durch einen künstlich angelegten Pfad quer durch das Gewebe in den Tumor eingebracht und dieser dann von innen heraus bestrahlt.

Diese Technik, die Prof. Dr. J. Ricke vor fast 6 Jahren aus Berlin mitbrachte, ist inzwischen in Magdeburg so etabliert, dass hier mit ca. 500 Patienten pro Jahr die meisten Applikationen dieser Art in Deutschland ablaufen. Mittels einer CT-gestützten Katheter-Applikation können in das zu bestrahlende Areal viele Katheter eingebracht werden. Diese vorgeformten Kanäle, in die die Quelle eingebracht werden kann, werden für eine dreidimensionale Bestrahlungsplanung am Computer genutzt. Man erzeugt damit eine optimierte Dosis-Verteilung mit einer definierten Dosis auf den Tumorrand. Die teilweise deutlich überhöhten Strahlendosen im Tumor haben scheinbar eine positive Wirkung auf den Tumor. Die Wirksamkeit ist damit partiell höher als wenn man diese Dosis nominell über die perkutane Bestrahlung appliziert. Vorteil der interstitiellen Technik ist auch die direkte Nutzung mit

Abb. 15: Die Interventionen zur interstitiellen Brachytherapie können inzwischen auch mit MRT-Unterstützung erfolgen.

einer Intervention am offenen MRT, wie sie hier in Magdeburg möglich geworden ist. Weitere Applikationsmöglichkeiten sind die Lymphome im retroanalen Bereich, Metastasen an der Magenwand oder am Hilus sowie, im größeren Maße, die innere Bestrahlung von Lungenmetastasen. Es zeigt sich, dass die wiederholte Tumorablation, z. B. mittels der Brachytherapie, der wichtigste Faktor ist, das

Leben zu verlängern und dass wahrscheinlich bei systemischen Erkrankungen diese Behandlung ein weiterer wichtiger Baustein zusammen mit einer systemischen Chemotherapie ist.

Am Universitätsklinikum Magdeburg hat sich die Kooperation zwischen Interventionalisten und Radiotherapeuten bewährt und die therapeutischen Möglichkeiten für viele Patienten enorm erweitert. Wir behandeln in der Regel Metastasen vom Rektumkarzinom oder anderer Tumoren in der Leber und in der Lunge. Die lokalen Kontrollraten liegen bei über 80 %. Sie sind damit im gleichen Rahmen wie die perkutanen Verfahren, wobei die Nebenwirkungsraten ebenfalls vergleichbar und in keinem Falle durch die Intervention erhöht sind. Ich begrüße sehr diese Kooperation in Magdeburg, die nicht nur fruchtbare Ergebnisse für unsere Patienten bringt, sondern auch jede Menge innovative Ideen zulässt.

Schlussbemerkung

Diese persönliche Zusammenstellung von Highlights der Strahlentherapie ist zusammen gekommen durch meine früheren Forschungsbereiche und den guten persönlichen Kontakten zu den damaligen Kooperateuren und heutigen Fachleuten und durch die Tatsache, dass, bis auf die Schwerionen, die Verfahren hier auch in Magdeburg in Kürze verfügbar sein werden. Dies alles macht mich sehr stolz, auch im Rückblick auf die 30 vergangenen Jahre und die 19 Jahre an der Universität in Magdeburg. Das Universitätsklinikum hat sich nicht gescheut, in seinem Rahmen meinen Ideen zu folgen und entsprechende Geräte zu beschaffen, die ja finanziell erst einmal gestemmt werden müssen.

Ich bin allen, die in diesem Sinn beigetragen haben, dankbar für die Unterstützung in diesen Jahren und danke auch meinen Ausbildern und Kollegen an der Universität Heidelberg für die wunderschönen Jahre der Ausbildung, die ich von 1982 – 1993 dort erleben durfte.

Korrespondenzadresse:
Prof. Dr. med. Günther Gademann
Klinik für Strahlentherapie
Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R
Leipziger Straße 44, 39120 Magdeburg
E-Mail: guenther.gademann@med.ovgu.de

VORWORT

Günther Gademann
Thomas Fischer

Sehr geehrte Mitglieder des Tumorzentrums,
liebe Kolleginnen und Kollegen,

die Strahlentherapie ist eine der drei großen Behandlungssäulen für die Onkologie und kommt bei über 50 % der Patienten zum Einsatz. Sie speziell hat in den letzten 25 Jahren einen unglaublichen technischen Fortschritt erfahren, der es erlaubt, den Tumor präzise zu bestrahlen und das gesunde Gewebe weitgehend zu schonen. Zusätzlich konnten neue biologische Erkenntnisse in die Klinik einfließen und die drei wichtigsten Standbeine der Onkologie, die Operation, die Chemo-/Immuntherapie und die Strahlentherapie in gemeinsamen Konzepten zusammenführen.

Diese Entwicklung hat Prof. Dr. Günther Gademann in seiner Berufslaufbahn miterlebt und mitbewegt. Zu seinem 60. Geburtstag am 25. April 2012 hat er Wegbegleiter und Fachleute eingeladen, die über Highlights aus der heutigen Strahlentherapie berichten werden. Bis auf die Ionenbestrahlung werden diese Methoden noch in diesem Jahr auch in Magdeburg angeboten.
Die Indikationen betreffen viele Fachbereiche, wie u. a. die Gynäkologie, die Urologie, die HNO-Heilkunde und die Neurologie/Neurochirurgie.

Wir laden Sie herzlich zu diesem Symposium ein und freuen uns, wenn Sie durch Ihre Teilnahme, auch am Abendessen, das Geburtstagskind begleiten.

Mit herzlichen kollegialen Grüßen

Prof. Dr. Günther Gademann und Prof. Dr. Thomas Fischer

PROGRAMM

16.30 Uhr **Begrüßung**
Th. Fischer

16.45 Uhr **Das Fach Strahlentherapie - Technik und Patientennähe**
D. Vordermark

17.05 Uhr **Schicht für Schicht gegen den Tumor - IMRT mit der Tomotherapie**
R. Krempien

17.25 Uhr **Moderne Radiochemotherapie und Brachytherapie beim Zervixkarzinom**
R. Pötter

17.45 Uhr **Gefäßmissbildungen im Gehirn - was leistet die Radiochirurgie**
R. Engenhart-Cabillic

18.05 Uhr **KAFFEEPAUSE**

18.25 Uhr **Hochenergiephysik trifft auf Patienten - Ergebnisse der Strahlentherapie mit Ionen**
J. Debus

18.45 Uhr **Schon während der Operation bestrahlen - die intraoperative Radiotherapie wieder im Aufwind**
F. Wenz

19.05 Uhr **Interstitielle Brachytherapie - Intervention und innere Bestrahlung**
J. Ricke

19.25 Uhr **Geburtstagsgrüße**

19.50 Uhr **Dankesworte**
G. Gademann

ab 20.00 Uhr **gemeinsames Abendessen**

Anstatt Geschenke freut sich Prof. Dr. Gademann über eine Spende zugunsten des Tumorzentrums Magdeburg/Sachsen-Anhalt e.V. für dessen vielfältigen Aufgaben u. a. in Fortbildung, Krebsprävention an Schulen und im Rahmen des jährlichen Familien-Informationstages.

Kto.Nr.0004294297 BLZ 30060601 Deutsche Apotheker- und Ärztebank

REFERENTEN

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Jürgen Debus
Klinik für RadioOnkologie und Strahlentherapie
Universitätsklinikum Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 400, 69120 Heidelberg

Prof. Dr. med. Rita Engenhart-Cabillic
Klinik für Strahlentherapie
Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH
Baldinger Straße 1, 35043 Marburg

Prof. Dr. med. Thomas Fischer
Universitätsklinik für Hämatologie und Onkologie
Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R.
Leipziger Straße 44, 39120 Magdeburg

Prof. Dr. med. Günther Gademann
Universitätsklinik für Strahlentherapie
Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R.
Leipziger Straße 44, 39120 Magdeburg

Prof. Dr. med. Robert Krempien
Klinik für Strahlentherapie
HELIOS Klinikum Berlin-Buch
Schwanebecker Chaussee 50, 13125 Berlin

Prof. Dr. med. Richard Pötter
Universitätsklinik für Strahlentherapie
Allgemeines Krankenhaus der Stadt Wien
Medizinische Universität Wien
Währinger Gürtel 18-20, 1090 Wien

Prof. Dr. med. Jens Ricke
Universitätsklinik für Radiologie und Nuklearmedizin
Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R.
Leipziger Straße 44, 39120 Magdeburg

Prof. Dr. med. Dirk Vordermark
Universitätsklinik und Poliklinik für Strahlentherapie
Universitätsklinikum Halle (Saale)
Dryanderstraße 4 , 06110 Halle

Prof. Dr. med. Frederik Wenz
Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie
Universitätsklinikum Mannheim
Theodor-Kutzer-Ufer 1-3, 68167 Mannheim

Stellenwert der Chemotherapie beim Mammakarzinom: „Ist die Zeit reif für einen Paradigmen Wechsel?“

Joachim Bischoff
Universitätsfrauenklinik, Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R.

Liposomale Anthrazykline - die Anfänge der drug targetings

Seit jeher ist die medikamentöse Therapie eine der tragenden Säulen innerhalb des zumeist multimodalen Behandlungskonzeptes beim Mammakarzinom. In den letzten Jahren hat dabei der Einfluss der Chemotherapie vor allem im adjuvanten Setting kontinuierlich zugenommen. So hat sich der Indikationsbereich über die ursprüngliche Zielgruppe der Hochrisikopatientinnen hinaus erheblich erweitert. Eine derartige Entwicklung ließ sich jedoch nicht im gleichen Maße im metastasierten Stadium verzeichnen. Die hierfür erforderliche Implementierung neuer Zytostatika ist viel mehr seit längerem mehr oder weniger zum Erliegen gekommen. Verantwortlich ist hierfür u. a. die Chemoresistenz, die sich mit zunehmender Zahl der Therapieschritte immer mehr einstellt. Weitere limitierende Faktoren können verschiedene Toxizitäten sein, die häufig ebenfalls kumulativen Charakter besitzen. Ein erster Ansatz, um diesbezüglich Abhilfe zu schaffen, stellt das sogenannte passive Drug Targetings dar. Dahinter verbirgt sich der Versuch, Medikamente mit Hilfe von Drug delivery Systemen zielgerichteter als im herkömmlichen Sinne am Tumor ihre Wirkung entfalten zu lassen. Klinisch umgesetzt ist dieses Prinzip in Gestalt der liposomalen Antrazykline. Durch Enkapsulierung des altbewährten Zytostatikums Doxorubicin mit Phospholipid Vesikeln gelang eine signifikante Reduktion der Klassen spezifischen Kardiotoxizität. Auch wir konnten diesen Nachweis im Rahmen einer monozentrischen Dosisfindungsstudie mit dem zusätzlichen pegylierten Präparat Caelyx (PLD) erbringen. Die Substanz wurde bei zytostatisch intensiv vorbehandelten Patienten mit Docetaxel kombiniert. In einer weiteren Therapieoptimierungsstudie beim metastasierten Mammakarzinom haben wir schließlich eine moderne Variante bestehend aus Paclitaxel und Non-pegylierten liposomalen Doxorubicin in einem wöchentlichen Applikationsmodus untersucht. Noch ist die Auswertung nicht abgeschlossen. Bereits zum jetzigen Zeitpunkt bleibt aber zu konstatieren, dass die liposomalen Zytostatika die in sie gesetzten Erwartungen nur zum Teil erfüllen konnten. Die durch liposomale Enkapsulierung erreichbaren Vorteile sind vor allem galenischer Art, was sich im geschilderten Nebenwirkungsprofil äußert. Die gleichzeitige erhoffte Verbesserung der Wirksamkeit in Folge der Kumulation des freien Doxorubicin im Tumor ließ sich bislang für beide modifizierte Antrazyklin-Derivate allerdings nicht nachweisen.

Zytostatika als „backbone“ für biologicals

Aktuell ist die unsererseits erstmals überprüfte Kombination aus wöchentlichen Paclitaxel und Myocet Bestandteil eines komplexen vierfachen Schemas mit Trastuzumab und Lapatinib, das innerhalb einer bundesweiten Neoadjuvanz-Studie beim HER2 positivem Mammakarzinom verabreicht wird. Gleichzeitig verkörpert dieses experimentelle Konzept die wesentlichen Grundzüge des derzeitigen aktiven Drug targetings.

Ein gewisser Paradigmenwechsel wurde eingeläutet, als nach den Anfängen der zielgerichteten medikamentösen Therapie (drug targeting) die molekulare Medizin mehr und mehr in die Onkologie Einzug hielt. Es wurden spezifische Zielstrukturen entdeckt, die für die jeweilige Erkrankung in Bezug auf Proliferation, Angiogenese, Anti-Apoptose und andere Prozesse essenziell sind.

In den letzten Jahrzehnten hat die Entschlüsselung der zellulären Signaltransduktion dazu geführt, dass membranständige Wachstumsfaktor-Rezeptoren identifiziert wurden, die in soliden Tumoren entweder vermehrt exprimiert werden oder in veränderter Form vorliegen, so dass sie therapeutische Angriffspunkte, z. B. durch spezifische Antikörper, bieten. Die intrazelluläre Domäne der Wachstumsfaktor-Rezeptoren besteht mehrheitlich

GBG
GERMAN BREAST GROUP

GBG 64
Randomisierte Phase II Studie zur Bestimmung der Wirksamkeit und Verträglichkeit zwei verschiedenen Eribulin-Dosierungen plus Lapatinib bei HER2 positiven, Patientinnen mit metastasierter, Trastuzumabvorbehandelte Brustkrebserkrankung

Studienstart:	09.02.2011
Geplante Fallzahl:	80
Beteiligte Zentren:	35
Aktueller Rekrutierungsstand :	9

aus Tyrosin-Kinasen, die einen homologen Aufbau aufweisen. Diese und auch weitere Bestandteile der Signalkaskade, wie z. B. Proteinkinasen, dienen mittlerweile als Zielproteine („Targets") für neue, „zielgerichtete" Therapien.
Im Zuge der Tumorpromotion fungieren die Wachstumsfaktor-Rezeptoren als Onkogene, vor allem wenn sie durch Mutationen oder Amplifikation aktiviert sind. Prominentes Beispiel ist die epidermale Wachstumsfaktor-Rezeptor Familie (EGF-R). Wichtigstes Mitglied dieser transmembranös lokalisierten Onkoproteine ist HER2, welches als ein entscheidender Faktor der Karzinogenese beim Mammakarzinom erkannt wurde. Das Ausmaß der immunhistochemisch messbaren Proteinexpression gilt als prädiktiver Faktor für den Therapieerfolg. Die sich daraus ergebende Möglichkeit der adäquaten Patientenselektion ist wiederum beispielhaft für die Art von Paradigmenwechsel, wie er durch die Einführung neuer zielgerichteter Substanzen in der Onkologie inzwischen Einzug gehalten hat. Als ein erstes beim Mammakarzinom aktiviertes Onkogen, dessen Blockade von großer klinischer Relevanz ist, hat sich der humane epidermale Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2) erwiesen. Der monoklonale HER2 Antikörper Trastuzumab wurde als erste zielgerichtete Substanz beim Mammakarzinom erfolgreich eingeführt.

Der monoklonale Antikörper Trastuzumab repräsentiert den Prototyp einer rezeptorgerichteten Immuntherapie in der gynäkologischen Onkologie. Durch dessen spezifische Affinität zur extrazellulären Domäne wird die Bildung von HER2 Hetero- bzw. Homodimeren verhindert. Die dadurch ausbleibende Aktivierung des Rezeptors hat wiederum die Hemmung der kompletten Signaltransduktion zur Folge. Dies erklärt die selektive Wirksamkeit von Trastuzumab bei Tumoren mit HER2 Überexpression. In einer „Proof of concept"-Studie konnte exemplarisch für die Kombination mit Doxorubicin bzw. Paclitaxel gezeigt werden, dass der Antikörper die Wirksamkeit von Zytostatika verstärkt. Auch mit Docetaxel war dieses Resultat in der First line Therapie des HER2 positiven Mammakarzinoms im Vergleich zur Monotherapie mit dem Taxan reproduzierbar. Auf Grund des signifikanten Unterschiedes sowohl bei der Ansprechrate, dem progressionsfreien Intervall als auch dem Gesamtüberleben wurde Trastuzumab schließlich in Kombination mit Pacli- oder Docetaxel als erstes „Biological" beim Mammakarzinom zugelassen.

Die HER2 Blockade gelingt auch durch Lapatinib, ein „small molecule", das im Bereich der intrazellulären Domäne das Rezeptor-abhängige Downstream signalling blockiert. Lapatinib stellt eine neue Entwicklung der zielgerichteten Therapie beim Mammakarzinom dar, das als „dualer HER1- und HER2- Tyrosin-Kinase-Hemmer" gilt und über eine Wirksamkeit auch bei Resistenz gegenüber Trastuzumab verfügt. Grundlage hierfür ist, dass Lapatinib die Rezeptorfunktion durch kompetitive Bindung an die ATP-Tasche der katalytischen Domäne antagonisiert und im Gegensatz zu Trastuzumab, außerdem den PTEN-abhängigen Apoptosesignalweg blockiert. Diese Blockade findet auch im Falle eines PTEN-Funktionsverlustes oder einer aktivierenden PI3 – Kinase-Mutation statt. Letztgenanntes Onkogen ist der zentrale Mediator des Akt-mTOR-Signalwegs, der den programmierten Zelltod HER2 positiver Tumorzellen reguliert und bei diesem Mamma Karzinom-Subtyp ebenso wie PTEN häufig alteriert ist. Sein Gegenspieler ist das Tumorsuppressorgen PTEN, das im physiologischen Zustand das Apoptosegleichgewicht aufrecht erhält. Sowohl ein intaktes PTEN-Gen als auch das Vorliegen eines PI3-Kinase Wildtyps sind essenziell für die Wirksamkeit von Trastuzumab.

Noch ist es gängige Praxis beim HER2-positiven Mammakarzinom, die genannten Inhibitoren mit etablierten Zytostatika zu kombinieren, um die synergistischen Effekte zwischen diesen Medikamentenklassen zu nutzen. Mit diesem Vorgehen ist aber verbunden, dass die jeweiligen Zytostatika typischen Nebenwirkungen mehr oder weniger zum Tragen kommen können. Im Falle von

Lapatinib deutet es darüber hinaus, dass außerdem mit überlappender Toxizität gerechnet werden muss. Dies gilt bei der zugelassenen Kombination mit Capecitabine vor allem in Bezug auf die Diarrhö und kutanen Nebenwirkungen. Eine Möglichkeit der Therapieoptimierung ist der Austausch des Zytostatika-Partners durch Substanzen mit einem günstigeren Sicherheitsprofil. Eribulin gehört pharmakologisch zur Kategorie der Halichondrin-Analoga, die wie die Taxane mit den Mikrotubuli der Zelle interagieren. Eribulin ist die erste Substanz, bei der Antrazykline und Taxan-Vorbehandlung Überlebensvorteil im Vergleich zu Standard Regimen nachgewiesen werden konnte. Im Kontext mit Lapatinib empfiehlt sich Eribulin als Kombinationspartner, da überlappende Toxizität weitgehend ausgeschlossen werden konnten. Wir untersuchen dieses experimentelle Regime derzeit in Kooperation mit der German Breast Group (GBG) im Rahmen einer randomisierten Phase II Studie auf ihren Stellenwert beim metastasierten Mammakarzinom.

Eine weitere Option ist die Implementierung neuer biologicals im Zusammenhang mit bewährten Chemotherapien. Beispiele wie der Multikinaseinhibitor Sunitinib zeigen, dass derartige Versuche im nicht zwangsläufig erfolgreich verlaufen müssen. Möglicherweise war hierfür auch die ungenügende Patientenselektion im Rahmen der durchgeführten Phase III Studie mit verantwortlich. Andere Wege beschreiten wir anlässlich einer kleinen Pilot-Studie, indem wir die Zielgruppe im Vorfeld sehr genau definieren. Patientinnen mit einer sogenannten intermediären HER2-Expression auf Proteinebene (2fach positiver immunhistochemicher Score) ohne Nachweis einer Gen Amplifikation erhalten eine Kombination aus Vinorelbine und einen irreversiblen Pan HER-Inhibitor. Afatinib unterscheidet sich an Hand der genannten Eigenschaften deutlich von der Schwestersubstanz Lapatinib. Auch bei dieser Kombination ist es auf Grund des weitgehenden Fehlens überlappender Toxizität von einer guten Verträglichkeit auszugehen.

Die geschilderten Beispiele demonstrieren, dass Zytostatika auch weiterhin eine essentielle Rolle beim Mammakarzinom spielen, zunehmend auch als Kombinationspartner für moderne zielgerichtete Therapien. Noch bewegt sich deren Monoaktivität nicht auf einem derartigen Niveau, dass sie als alleinige Therapie für Patientinnen mit Mammakarzinom infrage käme.

Wie erste Daten zur dualen HER2 Blockade allerdings zeigen, wird hiermit möglicherweise ein zukunftsweisender Weg hin zu einem neuen chemofreien Therapieprinzip geebnet.

HER2 Targeting duale Rezeptorblockade

Die sich ergänzenden Wirkmechanismen einer extra- und intrazellulären Rezeptorblockade bilden die Rationale für den kombinierten Einsatz von Trastuzumab und Lapatinib.
Nach aussichtsreichen prä-klinischen Daten mit Hinweisen auf eine Synergie zwischen den beiden Substanzen wurde im Rahmen eines randomisierten Phase III Designs die Kombination mit einer Lapatinib Monotherapie verglichen.
Damit wurde erstmals der Stellenwert einer zielgerichteten Kombinationstherapie an einem größeren Mammakarzinom-Kollektiv untersucht. Pioniercharakter hat außerdem die Tatsache, dass gleichzeitig auf den sonst üblichen Zytostatikapartner verzichtet wurde. Eingeschlossen wurden Patientinnen mit HER2 positiven Brustkrebs, die durchschnittlich bereits 3 Trastuzumab-basierte Behandlungsschemata erhalten hatten. Der Anteil von mehr als 70 % hepatisch metastasierten Tumoren in beiden Armen verdeutlicht, dass hier ein ausgesprochenes Hochrisiko-Kollektiv vorliegt.
Beim Gesamtüberleben zeigte sich zu diesem Zeitpunkt ein tendenzieller Vorteil zugunsten der kombinierten Therapie mit einer Verlängerung um median 2,9 Monate; der klinische Nutzen (Benefitrate) wurde verdoppelt (24,7 vs. 12,4 %). Zu berücksichtigen ist, dass die Patientinnen mit durchschnittlich 4 bzw. 5 Zytostatika-Regimen intensiv vorbehandelt waren. Außerdem lag der Anteil an Fällen mit Hirnmetastasen bei einer Quote von 16 % sehr hoch. Der Stellenwert dieser Ergebnisse wird

außerdem dadurch aufgewertet, dass bei 52 % Lapatinib Patientinnen ein cross- over in den experimentellen Arm erfolgte.
Auch die Toxizitätsanalyse lieferte stichhaltige Argumente dafür, dass die duale HER2 Blockade eine attraktive Alternative zur Kombination von Zytostatika mit HER2 Inhibitoren darstellt. Derart schwer vorbehandelte Patientinnen haben bisher kaum Eingang in prospektive wissenschaftliche Untersuchungen beim Mammakarzinom gefunden. Gleichzeitig konnte in einer solchen Situation bisher nur selten ein Überlebensvorteil für ein Therapie-Regime nachgewiesen werden. Des Weiteren handelt es sich um die erste Kombination aus einem Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) und einem Antikörper, für die Daten aus einer randomisierten Studie verfügbar sind.

Targeting Rezeptor Crosstalk

Als Prototyp in dieser Richtung kann die primäre Chemotherapie freie Behandlung des hormonsensitiven Brustkrebses gelten. Aus dem sequentiellen Einsatz verschiedener endokriner Substanzen resultiert häufig auch im metastasierten Stadium über längere Zeit eine Krankheitsstabilisierung. Früher oder später kommt es dann jedoch zu einer Resistenzentwicklung, die die Umstellung auf eine Chemotherapie notwendig macht. Dies ist andererseits nicht selten mit Einbußen bei der Lebensqualität aufgrund einer höheren Nebenwirkungsrate verbunden.

Aktuell zeichnet sich erstmals eine Alternative zu diesem Vorgehen ab, indem eine Resensitivierung der Brustkrebszellen gegenüber endokriner Substanzen möglich scheint. Dies geschieht auf der Basis einer Kombination aus Aromatasehemmer oder Tamoxifen mit dem innovativen Wirkprinzip der mTOR Inhibition, das bereits beim Nierenzellkarzinom und anderen Erkrankungen etabliert ist. Klinisch resultiert daraus eine Verdopplung des PFS in der Studie mit Exemestane als Vergleichsarm. Dies entspricht einer Verbesserung um etliche Monate, was angesichts der intensiven Vorbehandlung der Patienten einen bemerkenswerten Fortschritt darstellt. Molekulabiologisch steht dahinter die Blockade der intrazellulären Signaltransduktion, die zahlreiche weitere therapeutische Angriffspunkte bietet. Hierzu zählt vor allem im Zusammenhang mit Trastuzumab bereits erwähnte PI3 Kinase, die zu den am häufigsten alterierten Onkogenen bei soliden Tumoren gehört. Manches spricht dafür, dass die Antagonisierung dieses Targets die effektivste Weise ist, um die Aktivierung des gleichnamigen Signalwegs zu verhindern. Bereits jetzt befinden sich spezifische Hemmstoffe gegen die katalytische Untereinheit 110α dieses Onkogens (PIK3CA) als auch duale mTOR / PI3K Inhibitoren in der klinischen Entwicklung. Wie bei Everolimus steht dabei die Kombination mit endokrinen Substanzen innerhalb der laufenden Studien beim Mammakarzinom im Vordergrund. Angesichts dieser neuen Generation von Chemotherapiefreien Regimen besteht die berechtigte Hoffnung, den Einfluss der zytostatischen Therapie nun auch bei der Patientengruppe mit Hormonrezeptor positiv, HER2 negativem Brustkrebs weiter zurück drängen zu können. Damit verläuft die Entwicklung hier parallel zum HER2 positivem Subtyp, bei dem sich der ebenfalls beschreibende Trend zur dualen Rezeptorblockade immer stärker abzeichnet. Letztlich ist allen diesen Regimen allein schon das günstige Nebenwirkungsprofil gemeinsam. Dies gilt auch für den selektiven HER3 Antikörper MM121, der den PI3K abhängigen Signalweg auf Rezeptorebene inhibiert.

Derzeit fungiert die UFK Magdeburg als deutsches Leitzentrum zweier multinati onaler Studien mit zwei Vertretern dieser neuen Substanzklassen.

Fazit

Die Entwicklung der letzten Jahre hat gezeigt, dass sich die medikamentöse Therapie beim Mammakarzinom im Umbruch befindet. Zytostatika sind zwar weiterhin integraler Bestandteil der meisten

Therapieregime beim HER2 positiven Subtyp. Gleichzeitig nehmen jedoch die Bestrebungen zu, die Akzeptanz seitens der Patienten durch neue, nebenwirkungsärmere Varianten zu verbessern. Die UFK Magdeburg ist mit zwei eigenen Projekten an dieser Forschungsinitiative beteiligt. Darüber hinaus zeichnet sich ab, dass chemotherapiefreie Kombinationen auf der Basis einer dualen Rezeptorblockade ebenfalls eine gut verträgliche und gleichermaßen effektive Alternative darstellen können. Lapatinib und Trastuzumab stehen hierfür stellvertretend als erste Vertreter eines neuen innovativen Therapieprinzips, dass als erstes weltweit im Rahmen einer Proof of Concept Studie unter maßgeblicher Beteiligung der UFK Magdeburg evaluiert wurde.

Ein solches neues Prinzip vertritt auch die Kombination endokriner mit zielgerichteten Substanzen beim HR positivem, HR negativen Mammakarzinom, die wir als deutsches Leitzentrum in zwei verschiedenen Varianten untersuchen. Noch ist es zu früh, über das weitere Schicksal der Chemotherapie beim Mammakarzinom definitive Aussagen zu treffen. Generell ist aber zu erwarten, dass derartige Strategien wie die letztgenannten zunehmend ihren Weg in die klinische Praxis finden.

Literaturverzeichnis

1. Al-Batran S- E, Bischoff J, von Minckwitz G, Atmaca A., Kleeberg U, Meuthen I, Morack G, Lerbs W, Hecker D, Sehouli J, Knuth A, Jager E.: The clinical benefit of pegylated liposomal doxorubicin in patients with metastatic breast cancer previously treated with conventional anthracyclines: a multicentre phase II trial. Br J Cancer 94:1615-1620 (2006)
2. J. Bischoff (Hrsg.): Nanotechnologie Aspekte in der Therapie des metastasiertem Mammakarzinoms - 1.Auflage- UNI-MED Verlag, 2012 (im Druck)
3. J. Bischoff HER2-negatives metastasiertes Mammakarzinom: Chemotherapie in fortgeschrittenen Therapielinien; Journal Onkologie 09:2011; 26-31
4. Untch M; Loibl S; Bischoff J; et al. For German Breast Group and the Arbeitsgemeinschaft Gynäkologie Onkologie Breast (AGO-B) study Group : Lapatinib versus trastuzumab in combination with neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy (GeparQuinto, GBG 44): a randomiesed phase III trial Lancet Oncol 2012: puplished online Jan DOI: 10.1016/ S1470- 2045(11)70397-7
5. J. Bergh; I-M. Bondarenko. ; M. Lichinitser ; A. Liljegren; R. Greil: N. Voytko; A. Makhson ; J Cortes; A. Lortholary ;J. Bischoff; A. Chan; S. Delaloge; X. Huang; K. Kern; C. Giorgetti,. First-line treatment of advanced breast cancer with sunitinib in combination with docetaxel versus docetaxel alone: results of a prospective, randomized phase III study/ JCO; Bd. 30.2012, 9, S. 921-929
6. Bischoff, J.; Ignatov, A. Targeted Therapy in the Palliative Treatment of Breast Cancer Patients; Breast Care 2010;5:128
7. Blackwell KL., Burstein HJ., Storniolo AM, Rugo H, Sledge G, Koehler M, Ellis C, Casey M, Vukelja S, Bischoff J, Baselga J, and O'Shaughnessy J. Randomized Study of Lapatinib Alone or in Combination With Trastuzumab in Women With ErbB2-Positive, Trastuzumab-Refractory Metastatic Breast Cancer. J Clin Oncol 2010; (Vol 28) 7:1124-1130
8. F. Cardoso, A. Costa, L. Norton, D. Cameron, T. Cufer, L. Fallowfield, P. Francis, J. Gligorov, S. Kyriakides, N. Lin, O. Pagani, E. Senkus, C. Thomssen, M. Aapro et al. 1st International consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 1) (The Breast (2012), doi: 10.1016/j.breast.2012.03.003)
9. F. Cardoso, J. Bischoff, E. Brain, A-G.Zotano, H-J. Lück, V. Tjan-Heijnen, M. Aapro, M. Tanner: A review of the treatment of endocrine responsive metastatic breast cancer in postmenopausal women. Cancer Treatment Reviews 2012, accepted

Korrespondenzadresse

PD Dr. med. Joachim Bischoff
Universitätsfrauenklinik
Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R.
Gerhart-Hauptmannstraße 35, 39108 Magdeburg
Tel.: 0391/6717428
E-Mail: joachim.bischoff@med.ovgu.de

Aktuelle und neue Therapieoptionen bei myeloproliferativen Erkrankungen

Denise Wolleschak, Thomas Fischer und Florian Heidel
Klinik für Hämatologie und Onkologie
Universitätsklinikum, Otto-von-Guericke Universität Magdeburg

Chronische myeloische Leukämie

Die chronische myeloische Leukämie ist das Resultat einer malignen Transformation einer einzelnen pluripotenten hämatopoetischen Stammzelle und wird zu den myeloproliferativen Neoplasien gezählt. Erstmals wurden Virchow und Bennet Mitte des 19. Jahrhunderts auf diese Erkrankung aufmerksam. Im Jahre 1960 erkannten Nowell und Hungerford, dass die chronische myeloische Leukämie von einem spezifischen chromosomalen Defekt der Leukämiezellen ausgeht. In 90 % der Fälle liegt eine Translokation (9;22) (q34;q11), sowie seltene komplexere Translokationen, vor. Eine geringe Anzahl von ca. 7 % der neudiagnostizierten CML- Patienten weisen kein Philadelphia-Chromosom und BCR-ABL-Rearrangement auf. Die Inzidenz der Erkrankung liegt bei ca. 1-2 / 100.000 EW/Jahr und macht 20 % aller Leukämien im Erwachsenenalter aus. Der Häufigkeitsgipfel liegt in der 5. und 6. Dekade. Männer sind etwas häufiger betroffen als Frauen.

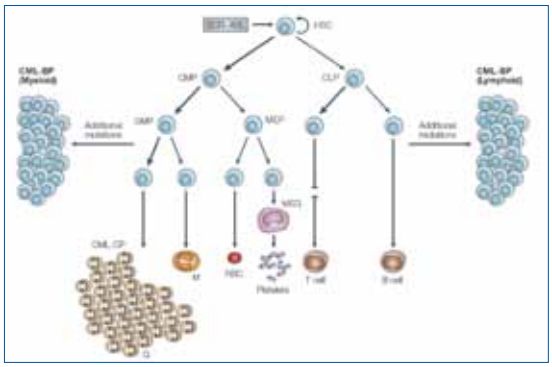


Abb. 1: Pathogenese der chronischen myeloischen Leukämie
BCR-ABL ist in der Lage hämatopoetische Stammzellen onkogen zu transformieren. Aus der gesteigerten Proliferation der myeloischen Reihe ergibt sich die Vermehrung myeloischer Zellen in der chronischen Phase (CML-CP). Zusätzliche Mutationen führen schließlich zur myeloischen oder lymphatischen Blastenkrise, die einer akuten Leukämie ähnelt. Aus (Ren, 2005), Nature Reviews Cancer

In der Regel zeigt die chronische myeloische Leukämie einen Krankheitsverlauf in 3 Phasen. Bei Erstdiagnose befinden sich die meisten Patienten in der chronischen Phase. Die initiale, chronische Phase dauert im Mittel 4,5 Jahre. In dieser Zeit haben die Patienten kaum Beschwerden. Klinisch fallen eine Splenomegalie, Leukozytose (meist >30 Gpt/l) mit Auftreten zahlreicher Vorstufen im peripheren Blut, der sogenannten Linksverschiebung auf. Die normale Blutbildung ist erhalten. Sowohl im Knochenmark als auch im peripheren Blut liegt der Anteil unreifer Zellen (Blastenanteil) unter 10 %. Die Akzelerationsphase zeichnet sich durch eine zunehmende Verdrängung der normalen Hämatopoese und einer progredienten Splenomegalie aus. Der Blastenanteil liegt dann über 10 %, beziehungsweise es stellt sich eine Basophilie >20 % im Blut oder Knochenmark ein. Ebenfalls kann sich eine zunehmende Markfibrose entwickeln. Im Mittel dauert diese Phase 3-6 Monate. In der Blastenkrise, welche unbehandelt rasch zum Tode führt, finden sich mehr als 20 % Blasten im Blut oder Knochenmark. Bei zwei Drittel der Patienten sind diese Blasten myeloisch oder undifferenziert, ein Drittel ist lymphatisch. Der Nachweis sämtlicher Reifungsstufen der myeloischen Reihe mit Vermehrung der Neutrophilen und Myelozyten, sowie eine Basophilie und Eosinophilie sind charakteristische Befunde der CML. Die Zellen weisen eine verminderte Aktivität der alkalischen Leukozytenphosphatase auf. Insbesondere zu Beginn der Erkrankung findet sich ebenfalls eine Thrombozytose mit einer thrombozytären Anisozytose. Ein wichtiger Indikator für eine CML ist die Leukozytenverdopplungszeit: dies stellt den Zeitraum dar, in dem die Leukozyten auf das doppelte ihres Ausgangswertes angestiegen sind.

Von der historischen zur zielgerichteten CML Therapie

Zu Beginn des 20. Jahrhunderts wurde die CML nur mit ionisierender Bestrahlung behandelt, diese

linderte lediglich die Symptome, z. B. die der Splenomegalie. Ab 1950 erfolgte die Therapie in der Regel mit Busulfan und Antimetaboliten. Seit Mitte der sechziger Jahre kommt ebenfalls Hydroxyurea zum Einsatz. Dieser spezifische S-Phasen Inhibitor der DNA-Synthese wird mit einer Initialdosis von 40 mg/kg/d eingesetzt und nach der Leukozyten- und Thrombozytenzahl modifiziert. Unter der Therapie mit Interferon-α in den achtziger Jahren, konnten die ersten zytogenetischen Remissionen dokumentiert werden. In der Annahme, eine konsequente Senkung der Tumorlast verzögere die Progression zur Blastenkrise, erfolgten Therapien mit Hydroxyurea, Interferon-α, Arabinosylcytosin, Kombinationschemotherapien, sowie Hochdosis- Chemotherapien mit anschließender autologer Blutstammzelltransplantation.

Durch die Translokation t (9;22) (q34; q11) wird das Gen der Abelson (ABL)-Tyrosinkinase in die Region des BCR (breakpoint cluster region)- Gens eingeführt. Das so entstandene BCR-ABL Fusionsprotein besitzt eine konstitutive Tyrosinkinaseaktivität und ist für die onkogene Transformation einer hämatopoetischen Stammzelle verantwortlich. Mit der Entwicklung von Antikörpern gegen Phospho-Tyrosin Ende der 90er Jahre und der Entwicklung von Hemmstoffen von Tyrosinkinasen, konnten erstmals die Wirksamkeit von zielgerichteten Therapie - sogenannten „small molecules“ - demonstriert und publiziert werden. Heute stellen Tyrosinkinaseinhibitoren ein zunehmend wichtiges Instrument in der Behandlung von Patienten mit hämatologischen Erkrankungen dar. Die meisten dieser „small molecules“ kompetieren mit ATP um die Bindungsstelle der onkogenen Tyrosinkinasen und vermögen hiermit Zelltod in den bösartig veränderten Zellen auszulösen. Die ersten erfolgreichen Ergebnisse konnten vor über 10 Jahren von der Gruppe um Brian Druker für die Philadelphia-Chromosom positive chronische myeloische Leukämie (CML) demonstriert werden.

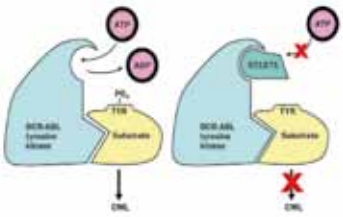


Abb. 2: Wirkmechanismus von Imatinib (STI571)
Imatinib (STI571) hemmt die Bindung von ATP an die BCR-ABL Fusions-Kinase. Die für die BCR- ABL Funktionen notwendigen Substrate werden nicht mehr phosphoryliert, was nachfolgend zum Tod der onkogen transformierten Zelle führt. Aus (O'Dwyer and Druker, 2000), The Lancet Oncology

Der erste erfolgreiche Inhibitor, STI 571, der heute besser unter dem Namen Glivec bekannt ist, erreichte 2002 als erster zugelassener Tyrosinkinaseinhibitor in Deutschland die Klinik. Selbst in der klinischen Routine sind mittlerweile eine ganze Reihe von neuen „Zweitgenerations-Tyrosinkinaseinhibitoren“ zugelassen. Das Feld der Tyrosinkinaseinhibitor-Entwicklung ist jedoch weiterhin florierend, und immer neue Krankheitsentitäten weisen Mutationen von Kinasen auf, welche die Option eines gezielten Eingriffs in die pathologisch aktivierten Signaltransduktionswege als neue therapeutische Option ermöglichen. Heute stellt Imatinib die Standard-Erstlinientherapie dar. Seit 2001 ist Imatinib für die CML Therapie und mit 2003 als Erstlinientherapie zugelassen. Die Überlebenszeiten sind in selbst fortgeschrittenen Krankheitsstadien deutlich angestiegen, die 7 Jahres-Überlebensrate unter einer Imatinibtherapie liegt bei ca. 86 %, bereinigt auf die Rate der CML-bedingten Todesfälle sogar über 90 % (Druker, 2009).

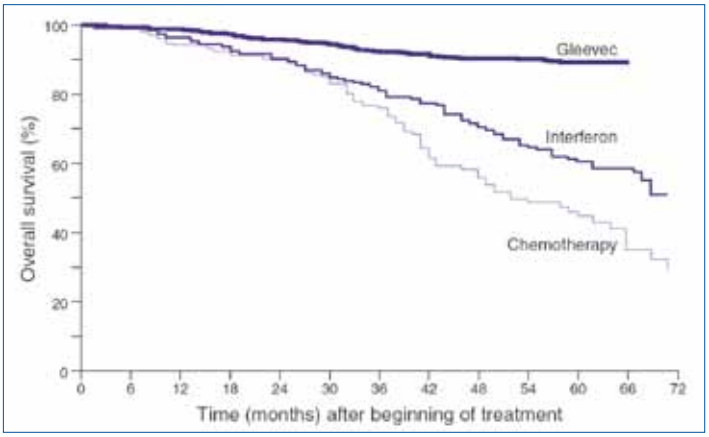


Abb.3: Überleben unter Imantinib Behandlung
5 Jahres Follow-up von Patienten mit einer CML. Das Overall survival liegt für Patienten therapiert mit Imatinib bei 89 %. Im Vergleich hierzu liegt das Langzeitüberleben nach Interferon- und konvetioneller Chemotherpie bei 50 %. Aus (Druker, 2009), Nature Medicine

Etwa 10 % aller Patienten zeigen kein Ansprechen auf die Imatinib Therapie oder entwickeln eine sekundäre Resistenz. Die häufigste Ursache hierfür sind BCR-ABL Punktmutationen, von denen bisher mehr als 60 bekannt sind (z. B. Y253F/H, E255K/V, T315I). Die Zweitgenerations-Tyrosinkinase-Inhibitoren Nilotinib (Tasigna®) und Dasatinib (Sprycel®) sind in Deutschland für die Imatinib- Resistenz oder -Intoleranz zugelassen und inzwischen auch für die Erstlinientherapie zugelassen. Nilotinib, ein Imatinib Abkömmling, mit deutlich besserer ABL-Selektivität, zeigt in vitro eine 30-fach höhere Aktivität und ist gegen alle BCR-ABL Resistenzmutationen außer T315I wirksam. Die aktuelle Dosisempfehlung für Nilotinib liegt bei 2 x 300 mg/Tag in der Erstlinientherapie der chronischen Phase der CML und 2 x 400 mg/Tag bei Patienten mit CML in der chronischen Phase mit Resistenz oder Unverträglichkeit gegenüber einer Vortherapie bzw. in der akzelerierten Phase. Das Nebenwirkungsprofil von Nilotinib ist in erster Linie hämatologischer Natur, weiterhin lässt sich bei einigen Patienten eine Bilirubinerhöhung, eine erhöhte Lipase ohne Zeichen einer Pankreatitis und eine Hyperglykämie verzeichnen. Bosutinib, ein dualer ABL/SRC-Inhibitor, zeigt bislang in klinischen Studien Wirkung in allen Phasen der CML (Cortes et al., 2011b). Der Aurora-Kinase-Inhibitor MK-0457, AP24534, Danusertib und Ponatinib wirken effektiv gegen die multiresistente T315I- Mutation und können eine künftige Alternative für Patienten mit dieser BCR-ABL Punktmutation darstellen (Cortes et al., 2011a).

Innerhalb klinischer Studien werden ebenfalls Vakzinierungen gegen verschiedene Antigene (BCR-ABL, Myeloblastin, WT-1) untersucht. Insbesondere Patienten mit einer minimalen Resterkrankung zeigten auf die Therapie ein Ansprechen.

Die allogene Stammzelltransplantation war über viele Jahre die Therapie der Wahl, speziell für junge Patienten mit passendem Spender. Die Therapieassoziierte Frühmortalität liegt jedoch nach wie vor bei ca. 15 %. Heute ist aufgrund des hohen Sicherheitsprofils, der hervorragenden Verträglichkeit und des exzellenten Langzeitüberlebens der TKI Behandlung die allogene Stammzelltransplantation speziellen klinischen Situationen vorbehalten (Insuffizientes Ansprechen/Therapieresistenz auf Zweitgenerations-Inhibitor Behandlung, akzelerierte Phase, Blastenkrise).

Das Ansprechen muss in engen Abständen gemäß der Leitlinien überprüft werden, um ein bestmögliches Ansprechen und eine exakte Therapieplanung für den Patienten zu ermöglichen (Heidel und Fischer, 2012).

Zusammenfassung und Ausblick

In den letzen Jahren konnten durch die Entdeckung der Tyrosinkinase-Inhibitoren große Fortschritte in der Therapie der chronischen myeloischen Leukämie erzielt werden. Die Überlebenszeiten sind in selbst fortgeschrittenen Krankheitsstadien deutlich angestiegen, die 7-Jahres-Überlebensrate unter einer Imatinibtherapie liegt (bereinigt auf die CML-bedingten Todesfälle) bei über 90 %. Wichtig für den weiteren Krankheitsverlauf ist das frühzeitige Ansprechen auf die Therapie, vom ELN wurden hierzu die folgenden zytogenetischen und molekularen Leitlinien definiert: Das hämatologische Ansprechen sollte nach Therapiebeginn alle 15 Tage und mit dem Erreichen einer CHR alle 3 Monate kontrolliert werden. Zytogenetische Verlaufskontrollen sind initial nach 3 Monaten, 6 Monaten und nachfolgend alle 6 Monate indiziert. Mit Erreichen einer CCyr empfiehlt sich, diese alle 12 Monate bei nicht möglicher molekularer Diagnostik vorzunehmen. Die molekulare Diagnostik sollte alle drei Monate bis zum Erreichen einer MMR erfolgen, danach ist eine Kontrolle alle sechs Monate empfohlen.

Definitionsgemäß unterscheidet man während der Therapie mit Imatinib zwischen optimalem-, suboptimalem Ansprechen, Therapieversagen und Warnhinweisen wie in der nachfolgenden Tabelle zusammengefasst (Baccarani et al., 2009).

Hämatologisch	komplett (CHR)
Leukozyten	< 10 Gpt/l
Thrombozyten	< 450 Gpt/l
Basophilie	< 5 %
Differentialblutbild	kein Nachweis von Myelozyten, Promyelozyten, Myeloblasten
Milz	nicht palpabel
Leukozyten	< 10 Gpt/l
Thrombozyten	< 450 Gpt/l
Zytogenetisch	Ph- Metaphasen
komplett (CCyR)	keine
partiell (PCyR)	1-35 %
minor (mCyR)	36-65 %
minimla (minCyR)	66-95 %
Molekular	
Komplett (CMR)	Nicht nachweisbare BCR-ABL Transkripte durch RT-PCR und nested PCR in zwei aufeinanderfolgenden Blutproben bei adäquater Probenqualität (Sensitivität > 10^4)
Major (MMR)	Quotient von BCR-ABL zum Kontrollgen < 0,1 % nach internationalem Standard

Tabelle 1: Remissionskriterien nach den aktuellen Leitlinien (Baccarani et al., 2009)

Zeitpunkt	Optimales Ansprechen	Suboptimales Ansprechen	Therapieversagen	Warnhinweise
Erstdiagnose	-	-	-	Hochrisiko
CCA/ Ph+	< 450 Gpt/l			
3 Monate	CHR, mindestens m CyR	keine mCyR	Verlust der CHR	-
6 Monate	mindestens PCyr	Verlust der PCyR	keine CyR	-
12 Monate	CCyR	PCyR	Verlust PCyr	Verlust MMR
18 Monate	MMR	Verlust MMR	Verlust CCyR	-
jede Zeit während der Therapie	stabile oder verbesserte MMR	Verlust MMR, Mutationen	Verlust CHR,CCyR, Mutationen, CCA/ Ph+	Anstieg der Transkriptionslevel, CCA/ Ph+
CCA: clonale chromosomale Abnormalitäten				

Tabelle 2: Meilensteine in der TKI-Behandlung nach den aktuellen Leitlinien (Baccarani et al., 2009)

Für diejenigen Patienten, die weiterhin molekulare Marker (BCR-ABL Transkripte) nachweisbar haben, werden in der Zukunft zielgerichtete Behandlungen gegen die residuellen Leukämie-(CML-) Stammzellen von großem Interesse sein.

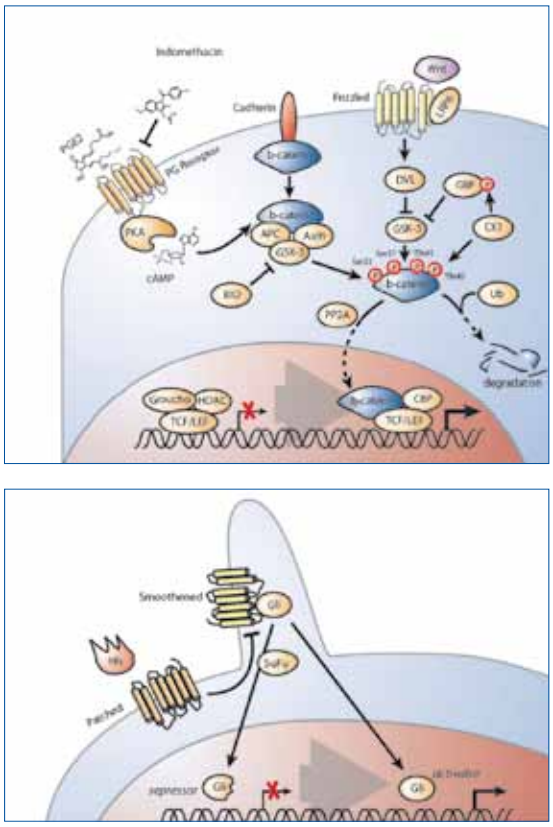


Abb. 4: Evolutionär konservierte Signalwege sind an der Entwicklung und Erhaltung von Leukämie-Stammzellen beteiligt.
Sowohl kanonisches Wnt-Signaling mit seinem zentralen Signalbaustein beta-Catenin (Ctnnb1) als auch der Hedgehog-Signalweg mit dem therapeutischen Angriffspunkt „smoothened“ (Smo) sind sowohl für die Entwicklung als auch für die Erhaltung von CML-Leukämie-Stammzellen unabdingbar. Aus (Heidel et al., 2011), Intern J Hematol

Hier sind evolutionär konservierte Signalwege als potentielle Zielstrukturen im Fokus der wissenschaftlichen Arbeit. Diese sind zum Teil für gesunde und normale Stammzellen entbehrlich, Leukämie-Stammzellen sind jedoch von diesen Signalwegen abhängig. Die deutsche Nobelpreisträgerin Christiane Nüsslein-Volhard hatte bereits in den 1980er Jahren den Hedgehog-Signalweg in der Fruchtfliege (Drosophila) beschrieben.

Ein weiterer derartiger Signalweg (kanonisches Wnt-Signaling) ist uns ebenfalls aus Drosophila-Modellen als auch aus Untersuchungen zur Entstehung des Colon-Karzinoms (APC-Mutationen führen zur dauerhaften Aktivierung dieses Signalwegs) bekannt. Sowohl Hedgehog- als auch Wnt-Signalwege haben gezeigt, dass sie für die Entstehung und Erhaltung von CML-Leukämie-Stammzellen relevant sind (Dierks et al., 2008; Heidel et al., 2012; Hu et al., 2009; Zhao et al., 2007). Hedgehog-Inhibitoren werden derzeit in frühen klinischen Studien für refraktäre und rezidivierte hämatologische Neoplasien geprüft. Hier werden die Kombinationen mit Kinase-Inhibitoren bei Patienten mit kompletter zytogenetischer – aber nicht molekularer – Remission von großem Interesse sein. Hemmstoffe des Wnt-Signalwegs befinden sich derzeit in präklinischer Entwicklung. Omacetaxin, ein semisynthetisches Derivat des Homoharringtonin (Alkaloid), wirkt antiproliferativ und immunmodulatorisch sowie auch selektiv auf Leukämie-Stammzellen (Chen et al., 2009). Ebenfalls wird in weiteren klinischen Phase III Studien die Kombinationstherapie von Imatinib und Interferon geprüft. Hier zeigten sich erste positive Ergebnisse hinsichtlich des zytogenetischen und molekularen Ansprechens. Abschließend kann auch

die Behandlung mit Interferon tiefe Remissionen induzieren (Kiladjian et al., 2011). Auch hier werden Kombinationen von Interferon-Behandlung mit Kinase-Inhibition derzeit in fortgeschrittenen klinischen Studien geprüft.
Die aktuellen Studien sind unter www.kompetenznetz-leukaemie.de oder www.leukemia-net.org zu erfahren.

BCR-ABL-negative Myeloproliferative Neoplasien

Im Jahre 1951 prägte der Forscher und Mediziner Wilhelm Dameshek die Bezeichnung myeloproliferative Erkrankungen und fasste damit klinisch unterschiedlich imponierende Erkrankungen wie die Polyzythämia vera (PV), die Osteomyelofibrose (heute: Primäre Myelofibrose), die essentielle Thrombozythämie (ET) sowie die chronisch myeloische Leukämie (CML) zusammen. Diese historische Einteilung wurde in den vergangenen Jahren immer wieder in der klinischen Klassifikation überarbeitet. Als erste Erkrankung konnte nach der Entdeckung des Philadelphia-Chromosoms in den 60er Jahren die chronisch myeloische Leukämie nicht nur klinisch, sondern auch molekular definiert werden. Ein weiterer Meilenstein für die Diagnostik und Klassifizierung der myeloproliferativen Syndrome erfolgte im Jahre 2005, als vier verschiedene Arbeitsgruppen die Mutation der JAK-2-Kinase an der Position 617 (JAK2V617F-Mutation) in myeloproliferativen Erkrankungen beschreiben konnten. Diese Punktmutation in der Kinase-Domäne des JAK2-Gens, die zu einem Austausch der Aminosäure Valin an der Position 617 gegen Phenylalanin auslöst, führt zu einer ständigen Aktivierung der JAK2-Kinase, die unabhängig von der Stimulation dieser Kinase durch die physiologischen Bindungspartner ist.
Die beschriebene JAK2V617F-Mutation liegt bei ca. 95 % der Patienten mit Polyzythämia vera und bei ca. jeweils 50 % der Patienten mit essentieller Thrombozythämie oder primärer Myelofibrose vor. Gründe für die unterschiedliche Biologie der Erkrankung kann neben einer Koexistenz von weiterhin genetischen oder epigenetischen Mutationen auch in dem Befall von einem oder zwei Allelen der jeweiligen Patienten liegen. Im Verlauf der präklinischen und translationalen Forschung stellte sich wiederholt die Frage, inwiefern die JAK2-Mutation die entscheidende, krankheitsauslösende Mutation ist, da viele experimentelle und klinische Hinweise nahelegen, dass es sich bei der JAK2V617F-Mutation um ein sekundäres Ereignis in der Krankheitsentwicklung handeln könnte.
Im Zellkulturmodel führt die Koexpression der JAK2V617F-Mutation mit einem Zytokinrezeptor (z. B. Erythropoetin-Rezeptor) zu einer Überempfindlichkeit gegenüber Zytokinen sowie zu einem Zytokin-unabhängigem Wachstum der Zellen. Werden Maus-Knochenmarkzellen mit einer JAK2V616F-Mutation transformiert und in Empfängermäuse retransplantiert, so entwickelt sich in kurzer Latenz eine letale myeloproliferative Erkrankung. Um zu untersuchen, wie eine einzige Mutation verschiedene Krankheitsbilder im Patienten auslösen kann, hatte die Arbeitsgruppe von Radek Skoda vor einigen Jahren die JAK2V617F-Mutation in hämatopoetischen Progenitorzellen der Maus unterschiedlich stark exprimiert und anschließend in Empfängermäuse zurück transplantiert. Während Tiere mit einem niedrigen JAK2V617F-Level an einem klinischen Bild ähnlich einer essentiellen Thrombozythämie erkrankten, erkrankten solche mit hohem Expressionslevel an einem Krankheitsbild, das einer Polyzythämia vera ähnelt. Doch selbst wenn die JAK2V617F-Mutation in der Pathogene von myeloproliferativen Neoplasien nicht das primäre Ereignis darstellt, so handelt es sich doch um

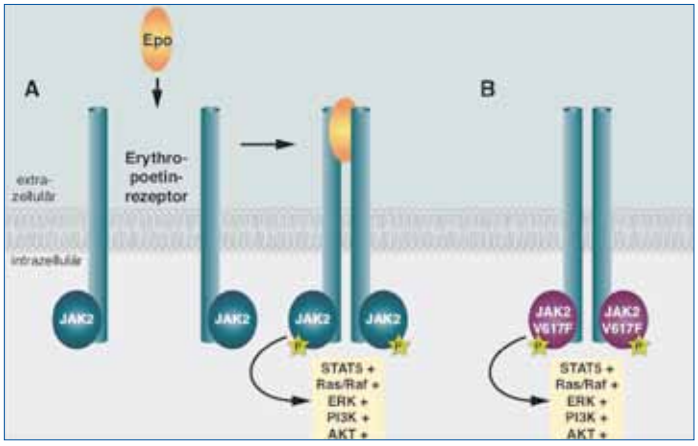


Abb. 5: JAK2-abhängige Sigaltransduktion
Unter physiologischen Bedingungen vermittelt JAK2 das intrazelluläre Signal einer Zytokinbindung an Typ-I-Zytokinrezeptoren, die selbst keine Tyrosinkinaseaktivität aufweisen. Bei Bindung eines Zytokins – hier Erythropoetin – an den Erythropoetinrezeptor, dimerisiert der Rezeptor und bringt die intrazellulär assoziierten JAK2-Moleküle in räumliche Nähe zueinander. JAK2 wird durch Autophosphorylierung aktiviert und Signalwege werden angeschaltet. Bei Vorliegen einer JAK2V617F-Mutation erfolgt die Aktivierung der JAK2-Kinase unabhängig von einer Zytokinbindung an den Rezeptor. Aus (Lipka et al., 2008)

Verbindung	Firma	Phase	Zielstruktur	MPN
INC424*	Novartis/Incyte	3	JAK1/2	MF, PV, ET
AZD1480	AstraZeneca	1/2	JAK2	MF, PV, ET
SB1518	S*BIO	1/2	JAK2	MF
CEP-701	Cephalon	1/2	JAK2 & FLT3	MF, PV, ET
TG101348	TargeGen/Sanofi	1/2	JAK2, FLT3 & RET	MF
CYT387	Cytopia Ltd	1/2	JAK1/2	MF
LY2784544	Eli Lilly	1	JAK2	MF, PV, ET

** In den USA bereits zugelassen, in Europa voraussichtlich bis Herbst 2012.*

Tabelle 3: Stand der klinischen Prüfung für JAK2 Inhibitoren

ein pathogenetisch relevantes Ereignis, das für den Krankeitsphänotyp von entscheidender Bedeutung ist. Nach dem eindrücklichen Erfolg von Imatinib (Glivec) bei der chronischen myeloischen Leukämie, stellte die Mutation der JAK2-Kinase eine überaus interessante Zielstruktur für die Entwicklung von Kinaseinhibitoren zur Behandlung von myeloproliferativen Neoplasien dar. Analog zur Revolutionierung der Behandlung der chronischen myeloischen Leukämie mit Imatinib, konnte durch zielgerichtete Therapeutika („small molecule") erstmals eine Behandlung von myeloproliferativen Neoplasien (Polyzythämia vera, essentielle Thrombozythämie, primäre Myelofibrose) erfolgen. Derzeit befinden sich zahlreiche Substanzen als JAK2-Kinaseinhibitoren in klinischer Prüfung. Neben dem JAK2-Kinaseinhibitor INC424 (Novartis), der in einer klinischen Phase III Studie geprüft wird, befinden sich auch die Substanzen AZD1480 (AstraZeneca, klinische Phase II Studie), SB1518 (S-Bio, klinische Phase II Studie), CEP701 (Cephalon, klinische Phase I/II Studie), TG101348 (TargeGen/Sanofi, klinische Phase I/II Studie), CYT387 (Cytopia, klinische Phase I/II Studie) und LY2784544 (Eli Lilly, klinische Phase I Studie) in fortgeschrittenen klinischen Prüfungen (siehe Tabelle 3).

JAK2-Kinaseinhibitor Therapie reduziert Allgemeinsymptome und Milzgröße

Zur klinischen Prüfung von JAK2-Kinaseinhibitoren wurden bislang 2 publizierte Studien durchgeführt (Harrison et al., 2012; Verstovsek et al., 2012): die Comfort I Studie rekrutiert in den USA, Kanada sowie Australien. Hierbei wurden 309 Patienten mit primärer Myelofibrose eingeschlossen. Diese wurden 1:1 randomisiert. Zwischen dem JAK2 Inhibitor INC 424 (Novartis) mit einer Dosis von 15 mg oder 20 mg randomisiert gegen die Placebogruppe. Die Comfort II Studie hingegen wurde in Europa durchgeführt mit Studienzentren in Österreich, Belgien, Frankreich, Deutschland, Italien, Niederlande, Spanien, Schweden und Großbritannien. In dieser Studie wurden 219 Patienten mit Myelofibrose behandelt. Diese wurden 2:1 randomisiert in den JAK2-Inhibitor-Arm (INC424 15 mg oder 20 mg 2x täglich) gegen die bestmöglich verfügbare Alternativbehandlung. Beide Studien sind noch nicht abgeschlossen, rekrutieren jedoch keine Patienten mehr. Auf dem Kongress der Amerikanischen Hämatologischen Gesellschaft (ASH) 2011 erfolgte nun eine Zusammenfassung der Comfort I-Studie, die Ergebnisse zum klinischen Ansprechen und zum Überleben der Patienten erbrachten. In Bezug auf das klinische Ansprechen zeigte sich bei den Patienten, die mit dem Inhibitor (Ruxolitinib oder INC 424) behandelt worden waren, eine deutliche Reduktion der Milzgröße um 30 %. Da die diese Behandlung gegen eine Placebogruppe verglichen wurde, zeigte sich bei den Patienten in der Placebogruppe eine ca. 10 % Zunahme der Milzgröße. Insgesamt ist somit von einer Reduktion der Milzgröße gegenüber Placebo von im Schnitt 40 % auszugehen. Interessanterweise war diese Reduktion in der Milzgröße unabhängig von den angelegten klinischen Parametern, wie dem Typus der Myelofibrose (primäre Myelofibrose, post-Polyzythämia vera-Myelofibrose oder post-essentielle Thrombozythämie- Myelofibrose), dem Risikostatus (high risk oder intermediär II risk), dem Alter (<65 Jahre oder > 65 Jahre), dem Vorliegen einer JAK2V617F-Mutation oder den Hämoglobinleveln (>10g/dl oder < 10g/dl). Wurde die Medikation unterbrochen, so traten bei allen Patienten erneut die krankheitsbedingten Symptome auf und bewegten sich zurück zum Ausgangsbefund. Es wurde hierbei jedoch keine Verschlechterung über den Ausgangsbefund hinaus gesehen. Bereits in Vorstudien hatte sich eine gute Wirksamkeit von JAK2-Kinaseinhibitoren auf die krankheitsbedingten Symptome der Patienten gezeigt. Eine weiterhin offene Frage jedoch stellte sich im Hinblick auf einen möglichen Überlebensvorteil unter einer Behandlung mit JAK2-Kinaseinhibitoren. Hierzu wurden zur Comfort I Studie neue Ergebnisse zum Überleben der Patienten

mit einem Nachbeobachtungszeitraum von bis 76 Wochen präsentiert. Interessanterweise zeigte sich hierbei ein Trend zu einem besseren Überleben für Patienten mit Ruxotilinib-Medikation verglichen mit Patienten der Placebogruppe. Diese Ergebnisse waren bereits statistisch signifikant (P=0,04, Hazard-ratio 0,50, 0,25 – 0,98). Dieser Trend zu einem Überlebensvorteil fand sich sowohl in Patienten mit einer JAK2V617F-Mutation, als auch in JAK2Wildtyp-Patienten. In der nach Mutation aufgeteilten Analyse zeigte sich jedoch aufgrund der geringeren Fallzahlen keine statistische Signifikanz. Zusammenfassend zeigten alle Patienten mit Ruxotilinib-Therapie eine klinische Besserung und profitierten von der Medikation mit einem JAK2-Kinaseinhibitor. Die klinische Verbesserung zeigte sich unabhängig von einer JAK2V617F-Mutation und unabhängig vom Typ der Erkrankung, vom Alter oder von den Krankheitscharakteristika. Die aktuell vorliegenden Analysen mit einer Beobachtungszeit von bis zu 76 Wochen lässt einen Trend zu einem Überlebensvorteil erkennen, jedoch wurden die Patienten nicht gegen die bestverfügbare Therapie verglichen, sondern gegen eine Placebogruppe, so dass der Überlebensvorteil nicht suffizient beurteilt werden kann.

Ein Überlebensvorteil unter JAK2-Inhibitor Therapie kann derzeit nicht sicher belegt werden

In Bezug auf einen möglichen Überlebensvorteil unter Behandlung mit einem JAK2-Kinaseinhibitor, wurde von Verstovsek und Kollegen vom MD-Anderson-Cancer-Center in Houston eine Studie veröffentlicht, die das Überleben von Patienten mit fortgeschrittener Myelofibrose unter Behandlung mit einem JAK2-Kinaseinhibitor (Ruxolitinib, INC424) mit einer historischen Kontrolle verglichen. Hierbei sollte die Dauerhaftigkeit der Reduktion in Milzgröße und die Verbesserung der Symptome unter Ruxolitinib-Behandlung beurteilt werden. Hauptsächliches Ziel war ein Vergleich des Überlebens von Patienten mit Myelofibrose, die Ruxolitinib erhalten hatten, gegen solche, die in einer historischen Kontrolle die aktuelle Standardbehandlung erhalten hatten. In dieser Studie wurden Patienten in 2 Kohorten eingeteilt. Die Kohorte wurde am MD Anderson-Cancer-Center in Houston behandelt im Rahmen einer Phase I/ II Studie mit dem JAK2-Kinaseinhibitor Ruxolitinib. Diese 107 Patienten litten an primärer Myelofibrose, post-Polyzythämia vera Myelofibrose oder post-essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose. Alle Patienten benötigen Therapien und beinhalteten Patienten, die vorherige Therapie nicht vertragen hatten bzw. auf vorherige Therapien nicht angesprochen hatten. Auch Patienten mit einer mittleren oder Hoch-Risiko-Konstellation konnten in diese Studie eingeschlossen werden. Die Patienten aus dieser Kohorte wurden gegen eine historische Kontrolle von 310 Patienten verglichen, die an 3 großen Studienzentren behandelt worden: MD-Anderson-Cancer-Center (Houston, TX, USA), der Universität von Pavia (Italien) und dem Hospitale Niguarda in Mailand (Italien). Die historische Kontrolle wurde gegen die Kinase-Inhibitorkohorte abgeglichen, basierend auf den Einschlusskriterien der Patienten. In dieser Analyse zeigte sich mit einer Nachbeobachtungszeit von 3 Monaten, ein signifikanter Überlebensvorteil in der Patientenkohorte, die mit dem JAK2-Inhibitor Ruxolitinib behandelt wurden. Der Überlebensvorteil war hierbei statistisch signifikant (P=0,022, Hazard ratio=0,61, 95 % Konfidenzintervall 0,41 – 0,89). Die Aufteilung der Kohorten in Abhängigkeit vom Risikostatus - high risk gegen intermediate II - zeigte überraschenderweise, dass Patienten mit einem intermediate II Risiko-Profil in Bezug auf das Gesamtüberleben nicht von einer Behandlung mit dem Inhibitor Ruxolitinib profitieren. Hier zeigt sich ein unverändertes Überleben zwischen historischer Kontrolle und Ruxolitinib behandelter Kohorte. Im Gegensatz hierzu zeigt sich bei Patienten mit einem Hoch-Risiko-Profil ein hoch signifikanter Überlebensvorteil (P=0,006; Hazard ratio 0,5; 95 % Konfidenzintervall 0,31 – 0,81). Vergleicht man hierbei Patienten, die mit Hoch Risiko oder Intermediate Risiko Ruxolitinib-Behandlung erhalten haben, so zeigt sich nach Ruxolitinib-Behandlung kein Unterschied im Überleben zwischen Hoch-Risiko und Intermediate Patientenkohorten. Der JAK2-Kinase-Inhibitor scheint somit in der untersuchten Patientenpopulation die Hoch Risko-Konstellation gegenüber der Intermediate II Riskokonstellation rückgängig zu machen. Zusammenfassend kann man nach einem medianen Follow up von 32 Monaten schließen, dass die Patienten, die mit Ruxolitinib behandelten Patientenkohorten das Medikament durchgehend gut vertragen haben sowie dass Ruxolitinib zu deutlichen Reduktionen in der Milzgrößen und den konstitutionellen Myelofibrosesymptomen beigetragen hat. Es zeigt sich im Vergleich mit einer historischen Kontrolle ein statistisch bereits signifikanter Überlebensvorteil, der besonders in der Hoch-Risiko-Gruppe betont ist. Die Untersuchung einer weiteren Kohorte von Patienten an der Mayo-Klinik in Rochester (Tefferi et al., New England Journal of Medicine 2011/ 365(15): 1455-7) untersuchte ebenfalls die Fragestellung des Überlebens nach JAK2–Kinaseinhibitor-Therapie. In der von Tefferi untersuchten Patienten-Kohorte er-

hielten 51 Patienten den JAK2 Inhibitor Ruxolitinib. Diese wurde gegen eine historische Kontrolle von 410 Patienten verglichen, die an der Mayo-Klinik behandelt worden waren. In dieser Analyse mit einer Nachbeobachtungszeit von bis zu 44 Monaten zeigte sich jedoch kein statistisch signifikanter Überlebensvorteil für die Patienten unter Ruxolitinib-Therapie. Zusammengenommen kann zum aktuellen Zeitpunkt keine Aussage getroffen werden, ob eine Behandlung mit JAK2-Kinaseinhibitoren zu einer Verbesserung des Überlebens von Patienten mit primärer Myelofibrose beitragen kann. Diese Fragestellung muss mit größeren Patientenzahlen in prospektiven Studien untersucht werden. Bisherige Ergebnisse lassen vermuten, dass ggf. spezielle Risikogruppen besonders von einer Behandlung mit JAK2 Kinaseinhibitoren profitieren.

Kombinationen von Epigenetischer Therapie mit Kinaseinhibitoren

Eine der weiteren neuen Entwicklungen sind Kombinationsbehandlungen von zielgerichteter Therapie („small molecules") mit epigenetischer Therapie. Hierbei wird der Kombination von genetischen Veränderungen (JAK2-Kinase-Mutationen) mit epigenetischen Veränderungen in der Pathogenese von myeloproliferativen Neoplasien Rechnung getragen. Aktuell ist hierbei die Kombinationsbehandlung von Patienten in einer klinischen Phase I Studie in einer Kombination von einem JAK2-Inhibitor (Ruxolitinib, INC424) mit einem Histon-Deacetylase-Inhibitor (Panabinostat, LBH589) möglich. Eine derartige Kombinationsbehandlung profitiert von der Synergie der beiden therapeutischen Herangehensweisen: Ruxolitinib reduzierte als selektiver JAK 1 und JAK 2 Inhibitor die gesteigerte Zytokinproduktion, inhibierte Zellproliferationen und führte somit zu Symptomverbesserungen von Patienten mit myeloproliferativen Neoplasien in klinischen Phase I und II Studien. Der Pan-Deacetylase-Inhibitor Panobinostat (LBH 589) führt zur epigenetischen Regulation von Tumorsupressorgenen und beeinflusst den Abbau von JAK2. Symptomverbesserungen von Patienten mit myeloproliferativen Neoplasien (Reduktion von Milzgröße) konnten bereits in einer frühen Phase I Studie belegt werden. Zudem existieren präklinische Ergebnisse, die ein Zusammenspiel, somit einer Synergie der beiden Medikamente nahelegen. Die aktuelle Phase IB Studie prüft zunächst das Finden einer maximal tolerierbaren Dosis einer Kombination von Ruxolitinib und Panabinostat bei Patienten mit Myelofibrose. Derzeit sind für diese Studie in Deutschland 2 Studienzentren aktiv. Ein Einschluss der Patienten kann an den Universitäten Mainz und Magdeburg erfolgen.

Literatur

1. Baccarani, M., Cortes, J., Pane, F., Niederwieser, D., Saglio, G., Apperley, J., Cervantes, F., Deininger, M., Gratwohl, A., Guilhot, F., et al. (2009). Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 27, 6041-6051.
2. Chen, Y., Hu, Y., Michaels, S., Segal, D., Brown, D., and Li, S. (2009). Inhibitory effects of omacetaxine on leukemic stem cells and BCR-ABL-induced chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia in mice. Leukemia : official journal of the Leukemia Society of America, Leukemia Research Fund, UK 23, 1446-1454.
3. Cortes, J., Kim, D. W., Pinilla-Ibarz, J., le Coutre, P. D., Haluska, F., and Kantarjian, H. (2011a). Initial Findings From the PACE-Trial Pivotal Phase II Study Of Ponatinib In Patients With CML And Ph+ ALL Resistant Or Intolerant To Dasatinib Or Nilotinib Or With The T315I Mutation. Bood, ASH Annual Meeting Abstracts.
4. Cortes, J. E., Kantarjian, H. M., Brummendorf, T. H., Kim, D. W., Turkina, A. G., Shen, Z. X., Pasquini, R., Khoury, H. J., Arkin, S., Volkert, A., et al. (2011b). Safety and efficacy of bosutinib (SKI-606) in chronic phase Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia patients with resistance or intolerance to imatinib. Blood 118, 4567-4576.
5. Dierks, C., Beigi, R., Guo, G. R., Zirlik, K., Stegert, M. R., Manley, P., Trussell, C., Schmitt-Graeff, A., Landwerlin, K., Veelken, H., and Warmuth, M. (2008). Expansion of Bcr-Abl-positive leukemic stem cells is dependent on Hedgehog pathway activation. Cancer cell 14, 238-249.
6. Druker, B. J. (2009). Perspectives on the development of imatinib and the future of cancer research. Nature medicine 15, 1149-1152.
7. Harrison, C., Kiladjian, J. J., Al-Ali, H. K., Gisslinger, H., Waltzman, R., Stalbovskaya, V., McQuitty, M., Hunter, D. S., Levy, R., Knoops, L., et al. (2012). JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. The New England journal of medicine 366, 787-798.
8. Heidel, F. H., Bullinger, L., Feng, Z., Wang, Z., Neff, T. A., Stein, L., Kalaitzidis, D., Lane, S. W., and Armstrong, S. A. (2012). Genetic and pharmacologic inhibition of beta-catenin targets

imatinib-resistant leukemia stem cells in CML. Cell stem cell 10, 412-424.
9. Heidel, F. H., and Fischer, T. (2012). Chronische myeloische Leukaemie. Rationelle Diagnostik und Therapie in der Inneren Medizin.
10. Heidel, F. H., Mar, B. G., and Armstrong, S. A. (2011). Self-renewal related signaling in myeloid leukemia stem cells. International journal of hematology 94, 109-117.
11. Hu, Y., Chen, Y., Douglas, L., and Li, S. (2009). beta-Catenin is essential for survival of leukemic stem cells insensitive to kinase inhibition in mice with BCR-ABL-induced chronic myeloid leukemia. Leukemia : official journal of the Leukemia Society of America, Leukemia Research Fund, UK 23, 109-116.
12. Kiladjian, J. J., Mesa, R. A., and Hoffman, R. (2011). The renaissance of interferon therapy for the treatment of myeloid malignancies. Blood 117, 4706-4715.
13. Lipka, D. B., Heidel, F., Huber, C., and Fischer, T. (2008). Entwicklung von Tyrosinkinase-Inhibitoren bei haematologischen Neoplasien. Pharmazie unserer Zeit 37, 394-403.
14. O'Dwyer, M. E., and Druker, B. J. (2000). STI571: an inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase for the treatment of chronic myelogenous leukaemia. The lancet oncology 1, 207-211.
15. Ren, R. (2005). Mechanisms of BCR-ABL in the pathogenesis of chronic myelogenous leukaemia. Nature reviews Cancer 5, 172-183.
16. Verstovsek, S., Mesa, R. A., Gotlib, J., Levy, R. S., Gupta, V., DiPersio, J. F., Catalano, J. V., Deininger, M., Miller, C., Silver, R. T., et al. (2012). A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. The New England journal of medicine 366, 799-807.
17. Zhao, C., Blum, J., Chen, A., Kwon, H. Y., Jung, S. H., Cook, J. M., Lagoo, A., and Reya, T. (2007). Loss of beta-catenin impairs the renewal of normal and CML stem cells in vivo. Cancer cell 12, 528-541.

Korrespondenzadresse

Dr. med. Florian Heidel
Klinik für Hämatologie und Onkologie
Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R.
Leipziger Straße 44, 39120 Magdeburg
Tel.: 0391/6721055
E-Mail: florian.heidel@med.ovgu.de

Strukturierte psychoonkologische Kurzintervention für Eltern Adoleszenter und junger Erwachsener (AYA) mit malignen hämatologischen Erkrankungen: eine randomisierte klinische Studie

Michael Köhler[1], Jörg Frommer[2], Hans-Henning Flechtner[3], Siegfried Kropf[4], Thomas Fischer[1]
[1]Universitätsklinik für Hämatologie und Onkologie, Universitätsklinikum Magdeburg
[2]Universitätsklinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie, Universitätsklinikum Magdeburg
[3]Universitätsklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Universitätsklinikum Magdeburg
[4]Institut für Biometrie und Medizinische Informatik, Universität Magdeburg

Gefördert durch die Deutsche Krebshilfe HELFEN. FORSCHEN. INFORMIEREN.

Zahlreiche aktuelle Befunde weisen einheitlich darauf hin, dass die Eltern Adoleszenter und junger Erwachsener (adolescents and young adults, AYA) mit malignen Erkrankungen durch die Krebsdiagnose ihres Kindes krankheitswertig psychisch belastet sind und an somatopsychischen Beschwerden leiden. Während für die AYA Patienten erste psychoonkologische Behandlungskonzepte entwickelt und wissenschaftlich evaluiert sind, ist die dringend erforderliche psychoonkologische Versorgung der Eltern, gemäß der Anzahl der entsprechenden wissenschaftlichen Studien und klinischen Therapieprogramme in der Literatur, insgesamt als unzureichend einzustufen. Wissenschaftliche Zielstellung der Studie ist die Überprüfung der Wirksamkeit einer klinisch erprobten psychoonkologischen Kurzintervention für Eltern Adoleszenter und junger Erwachsener mit malignen hämatologischen Erkrankungen hinsichtlich der Verstärkung adaptiver Strategien der Krankheitsbewältigung. Das Projekt wird im Rahmen des Förderschwerpunkt-Programms ‚Psychosoziale Onkologie' (2. Ausschreibungsrunde) der Deutschen Krebshilfe e.V. gefördert.

Weshalb haben wir dieses neue Behandlungsangebot für die Eltern unserer jungen Patienten entwickelt?
Obwohl elterliche Angehörige zeitlich stabile und nahestehende Bezugspersonen für junge Krebspatienten darstellen, erfahren sie wenig Vorbereitung, Information oder Unterstützung, um ihre bedeutsame Rolle auszuüben. Sie sind durch den Schock der Krebsnachricht ebenfalls emotional schwer getroffen und fühlen sich hilflos, ohnmächtig und körperlich krank [1,2]. Denn die Elternfunktion und Verantwortung beschränkt sich nicht allein auf die ersten 18 Jahre ihrer Kinder, sondern erstreckt sich auf deren Lebenszeit. Die Beziehung bleibt ganz altersunabhängig immer eine Eltern-Kind-Beziehung. So wird diese innere elterliche Haltung auch von den Kindern lebenslang erwartet. Durch die Krebsdiagnose können die vormals selbständigen, erwachsenen Kinder auf frühere Entwicklungsstufen regredieren und benötigen plötzlich wieder eine verstärkte elterliche Obhut und Verantwortung. Dabei wird von den Eltern erwartet, dass sie mit ihren Kindern mitfühlen und zugleich die jungen Patienten durch ein zunehmend komplexes und fragmentiertes medizinisches Versorgungssystem navigieren und als Ansprechpartner für den Arzt dienen. Die Frage „Wann habe ich denn nach den vielen Jahren für die Kinder endlich einmal Zeit für mich?" bleibt in der Folge nicht zu beantworten [3].
Der Begriff „AYA" als Bezeichnung für die Gruppe der Adoleszenten und jungen Erwachsenen (adolescents and young adults, AYA), ist mittlerweile ein gebräuchlicher Terminus in der Onkologie. Dabei wird suggeriert, dass es sich um eine homogene Patientenstichprobe handelt, obwohl AYA Patienten allein aus entwicklungspsychologischer Sicht eine enorme Spannweite aufweisen. Die Definition des Altersbereiches ist uneinheitlich. Nach dem aktuellen Stand der Literatur wird davon ausgegangen, dass sich das AYA-Altersintervall zwischen dem Teenager-Alter und dem Ende des 30. Lebensjahres beläuft. Die international von klinischen Onkologen verwendete Definition entstammt hierzu der National Cancer Institute's Adolescent and Young Adult Oncology Progress Review Group, einer Arbeitsgruppe des National Cancer Institute in Kooperation mit der Lance Armstrong Foundation. Diese gibt einen Altersbereich zwischen dem 15. und 40. Lebensjahr mit folgender Begründung an "from a psychological perspective, the majority of cancer patients up to age 40 are more likely to feel they have more in common with other younger patients than with middle ages or older patients" [4,5].

Wenn Adoleszente und junge Erwachsene mit einer Krebserkrankung konfrontiert sind, dann müssen sie sich zweierlei Beanspruchungen stellen:

1) dem entwicklungspsychologischen Prozess zwischen Frühadoleszenz und eigener Familiengründung, und
2) dem Krankheitsbewältigungsprozess zwischen Diagnosefindung und verschiedenen möglichen Spätfolgen von Erkrankung und Behandlung.

Onkologische Behandlungspläne und psychosoziale Belastungssituationen der AYA Krebspatienten sind nicht zu vergleichen mit denen krebskranker Kinder oder älterer Erwachsener. Die Betroffenen sind konfrontiert mit tiefgreifenden Veränderungen aufgrund des Übergangs von der Kindheit zum Erwachsensein. Diese nachhaltigen Wechsel offenbaren sich im Blick auf das Selbst, den emotionalen Status oder die Interaktion mit der Familie [6]. Studien konnten verschiedene psychosoziale Herausforderungen identifizieren, mit denen AYA in der onkologischen Diagnose- und Behandlungssituation konfrontiert sind [7]. Deren Eltern sind aufgrund der Krebserkrankung ihres Kindes häufig ähnlich psychisch belastet. Angst, Depression, maladaptive Strategien der Krankheitsbewältigung oder Symptome akuten Stresserlebens [8-11] bleiben viele Jahre nach erfolgreich abgeschlossener Krebstherapie immer noch nachweisbar [12,13]. Untersuchungen familiärer Beanspruchungsfelder zeigten einen Zusammenhang zwischen dem psychischen Distress von AYA Krebspatienten und wahrgenommenen familiären Konfliktsituationen [14]. Mit Beginn der onkologischen Erkrankungs- und Behandlungssituation kann es durchaus zu einer Verstärkung des Abhängigkeitsempfindens von Eltern und klinischen Mitarbeitern kommen, zudem kann die Tendenz mancher Eltern zur Überprotektion die normale psychische Entwicklung beeinflussen [5].

Abb. 1: Klinisches Beispiel für krankheitsbedingten Konflikt zwischen AYA-Patient und Elternteil (© Deutsche Krebshilfe e.V.)

Obwohl diese Befunde auf die notwendige psychoonkologische Versorgung von Eltern Adoleszenter und junger Erwachsener mit malignen hämatologischen Erkrankungen hinweisen, wird die Anzahl der entsprechenden wissenschaftlichen Untersuchungen und klinischen Konzepte insgesamt als unzureichend eingestuft [15-18]. In einer aktuellen Meta-Analyse [3] zu randomisierten, kontrollierten psychotherapeutischen Interventionsstudien für Angehörige von erwachsenen Krebspatienten konnten 29 Studien recherchiert werden. Der Großteil der behandelten Angehörigen sind Partner (84 %). Die verbleibenden 16 % setzen sich zusammen aus erwachsenen Kindern, Geschwistern, anderen Familienangehörigen oder Freunden. Nach dem Wissensstand sechs aussagerelevanter systematischer Reviews und einer Meta-Analyse konnten des Weiteren keine Angaben zu randomisierten, kontrollierten Interventionsstudien mit nächsten Angehörigen (Eltern) von AYA Krebspatienten ermittelt werden [1,19-22]. Das Augenmerk bei Angehörigen von AYA Krebspatienten lag bisher auf Diagnostikstudien und nicht randomisierten Interventionsstudien [z.B. 1,7]. Darüber hinaus waren die malignen Krankheitsbilder der Patienten in den meisten der Meta-Analyse-Studien (55 %) überaus heterogen. Die einzig homogenen Patientenstichproben bezüglich der Krebserkrankungen waren Mammakarzinom (21 %), Prostatakarzinom (17 %) und Bronchialkarzinom (7 %). Dieses deskriptive Ergebnis ist insofern von Bedeutung, weil, ganz im Unterschied zur Krankheitsbewältigung solider Tumorerkrankungen, der systemische Charakter hämatologischer Malignitäten in den meisten Krankheitsfällen mit einer Unsichtbarkeit und fehlenden Lokalisierbarkeit der Entitäten für Patienten und Angehörige einhergeht. Zum einen können in der Folge solch fehlender objektiver Krankheitsparameter die subjektiven Krankheitskonzepte von Patienten und Angehörigen klinisch bedeutsam werden (z. B. bzgl. der Arzt-Patient-Kommunikation). Zum zweiten gilt ist es als erwiesen, dass es keine Unterschiede bei den Ausprägungen von psychischem Distress (depressive Symptomatik, Angstsymptomatik) und der Lebensqualität der betroffenen Patienten gibt im Vergleich zwischen Patienten mit einer tatsächlich laufenden onkologischen Behandlung vs. einem sogenannten „watch and wait"-Konzept (= lediglich ambulante Kontrollen, keine onkologische Therapie). Beide Patientengruppen sind tatsächlich psychisch belastet. Der ausschlaggebende Punkt bezüglich der psychosozialen Belastung der Betroffenen scheint

demnach für das hämatologisch-onkologische Behandlungssetting vor allem in dem labormedizinisch gegebenen Nachweis einer Neoplasie zu liegen [23]. Dieses stete existentielle Bedrohungserleben der Patienten, ohne objektive Krankheitsparameter oder eine aktuelle onkologische Behandlungssituation, ist häufig Ausgangspunkt für sich im Verlauf entwickelnde psychische Distress-Phänomene [24,25].

Demgegenüber gilt es durch zahlreiche systematische Überblicksarbeiten und Meta-Analysen als nachgewiesen, dass psychologische Interventionen effektiv sind zur Reduktion von psychischem Distress, depressiver Symptomatik, Angstsymptomatik sowie zur Verbesserung der Krankheitsbewältigung und Lebensqualität [26-28]. Ohne eine weit verbreitete Implementierung bleiben diese Interventionen jedoch ineffektiv und haben nur geringe substantielle Auswirkungen auf die allgemeine Versorgungssituation von Patienten und Angehörigen [29,30]. US-amerikanische Gesundheitsinstitutionen wie bspw. das National Cancer Institute erarbeiteten einen nationalen Aufgabenplan, der zur Etablierung eines spezifischen AYA-Onkologie-Programms führte: “Closing the Gap: Research and Care Imperatives for Adolescents and Young Adults with Cancer” [15]. Die deutsche Versorgungssituation ist derzeit noch im Aufbau begriffen. In Vorarbeit der vorliegenden Studie wurde eine fünfstündige interdisziplinäre psychoonkologische Kurzintervention (wöchentlich 1 Behandlungsstunde) für Eltern von AYA Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen entwickelt. Im Rahmen einer seit 2009 fest implementierten Angehörigen-Sprechstunde der Universitätsklinik für Hämatologie und Onkologie Magdeburg wurden die einzelnen Therapiebausteine ausgearbeitet und klinisch erprobt [31].

Die psychoonkologische Kurzintervention (KI) basiert auf den Konzepten der Psychoedukation [32,33] und der psychoonkologisch-supportiven Psychotherapie auf psychodynamischer Basis [34-38]. In Ableitung des aktuellen Forschungsstandes und eigener umfangreicher Vorarbeiten bezieht sich der Inhalt der Kurzintervention primär auf den Therapie-Fokus des Angehörigen-Selbst-Support, welcher zentral die individuelle Belastungssituation der Eltern aufnimmt (Tab. 1).

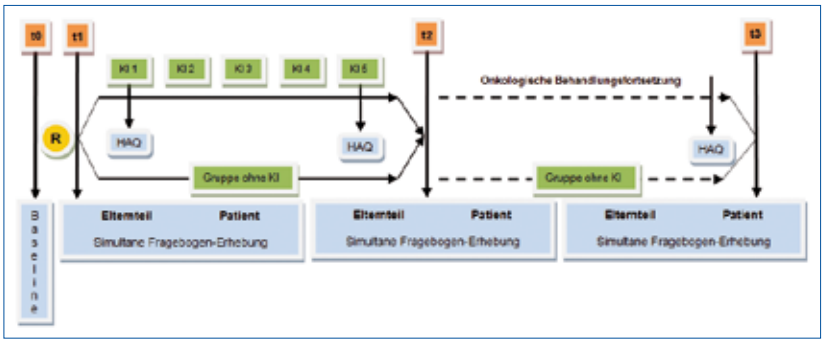
Tabelle 1: Angehörigen-Selbst-Support

- edukative Wissensvermittlung
- Reflexionen und Modifikationen der subjektiven Krankheitstheorien und individuellen Krankheitsbewältigung
- Wahrnehmung der Selbst-Gesundheit
- Verbalisierung der veränderten Angehörigen-Patient-Beziehung

Die psychoedukativen Behandlungselemente zielen bspw. auf den Abbau von Informationsdefiziten und Verbesserung des Krankheitsverständnisses (z. B. durch Metaphernbildung). Der primäre Fokus der supportiven Intervention liegt auf der Förderung und Veränderung funktionaler Aspekte der Krankheitsbewältigung. Hierbei geht es insbesondere um die Reflexion und Modifikation subjektiver Krankheitstheorien, um tragfähige und problemorientierte Bewältigungsstrategien auszubilden und eine Besserung der emotionalen Regulation negativer Affekte bei den AYA-Angehörigen zu erreichen. Die Klärung und etwaige Lösung zwischenmenschlicher Konflikte (z. B. im Rahmen der Ablösung der AYA-Patienten von der Primärfamilie) wird besonders im Rahmen der fünften, dann gemeinsamen Behandlungsstunde thematisiert. Als Sekundärfragestellungen werden

a) Veränderungen der psychischen Symptombelastung und Lebensqualität der Eltern Adoleszenter und junger Erwachsener mit malignen hämatologischen Erkrankungen und
b) mögliche Einflüsse auf die psychische Symptombelastung und Lebensqualität der entsprechenden AYA Patienten betrachtet.

Um die psychosoziale Versorgungssituation der Studienteilnehmer nach Abschluss der Behandlung zu konsolidieren, werden nach Studien-Abschluss Angebote psychosozialer Krebsberatungsstellen der Region ausgehändigt (Psychosoziale Krebsberatungsstelle/Magdeburger Krebsliga e.V.).



Abkürzungen: HAQ, Helping Alliance Questionnaire nach Luborsky zur Erhebung der Behandlungszufriedenheit (deutsche Version nach Bassler [40]); KI, Kurzintervention; R, Zeitpunkt der Randomisation

Abb. 2: Flow Chart Studiendesign AYA-PARENTS 2012 Elternteil

Abb. 3: Datentransfer per Wireless Lan zwischen Tablet-PC, Datenserver und Medizinischer Biometrie

Die Evaluation der psychoonkologischen Kurzintervention erfolgt zu vier Messzeitpunkten: t0 (Baseline), t1 (pre-treatment), t2 (post-treatment), t3 (follow-up, onkologischer Behandlungsabschluss) mit Hilfe von Fragebögen zur Erhebung der individuellen Strategien der Krankheitsbewältigung, der familiären Belastung und Bewältigung durch die Krankheit des Kindes, der depressiven Symptomatik, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, der subjektiven Krankheitskonzepte und der Behandlungszufriedenheit (siehe Abb. 2). Die Kontrollgruppe erhält eine dokumentierte Standardbehandlung, bleibt sonst aber unbehandelt. Die Sicherstellung der Treatment-Integrität wird anhand essentieller Elemente der Qualitätssicherung in Psychotherapiestudien nach den Vorgaben der Deutschen Krebshilfe und internationaler Empfehlungen gewährleistet [39].

Die Befragung der Studienteilnehmer wird computergestützt durchgeführt. Die Fragebögen werden auf Tablet-PCs mit Touchscreen (mobiles, klinik-taugliches Gerät mit Barcodeleser) dargeboten, sodass der Patient mit der Hand oder mit einem Stift den Fragebogen ausfüllen kann. Wesentliche Vorteile der computergestützten Datenerhebung gegenüber klassischen Paper-Pencil-Erhebungen sind die Reduktion des Zeit- und Personalaufwands für die standardisierte Erhebung, die Auswertung der Testergebnisse ohne Arbeitsaufwand und Zeitverlust, der sehr einfache Import der erhobenen Daten in Statistik-Programme und die Optimierung der Datensicherheit durch Speicherung der Daten auf einem zentralen Server. Außerdem zeigen Studien zu computergestützter Datenerhebung, dass die Dauer des Ausfüllens des Fragebogens wesentlich verkürzt wird. Zur Gewährleistung einer validen Datenerhebung an den KI-Teilnehmern und Patienten und zur Sicherstellung eines verlust- und störungsfreien Datentransfers zwischen dem mobilen Tablet-PC und Datenserver respektive dem Institut für Biometrie und Medizinische Informatik Magdeburg werden in der Vorbereitungsphase umfangreiche EDV-Testläufe und inhaltliche Plausibilitätskontrollen durchgeführt werden (siehe Abb. 3).

Nach aktuellem Wissenstand zeigen sich klare Abgrenzungen gegenüber bisherigen Forschungsanstrengungen. Wir haben bei der Gestaltung des Behandlungsplanes insbesondere darauf Wert gelegt, dass nach gegebenem Wirksamkeitsnachweis die Umsetzung der Intervention in anderen Einrichtungen der hämatologisch-onkologischen Versorgung tatsächlich möglich ist. Im Rahmen dieser vorliegenden Therapiestudie können ab September 2012 auch betroffene Angehörigen von jungen Patienten (bis zum 40. Lebensjahr) mit hämatologischen Krebserkrankungen außerhalb der Universitätsklinik für Hämatologie und Onkologie behandelt werden. Falls Sie Betroffene zuweisen möchten oder noch Fragen haben zu diesem neuen Therapieverfahren, können Sie sich gern an uns wenden. Wir freuen uns sehr, dass wir diese deutschlandweit erstmalige Behandlung nun den Patienten der Region anbieten dürfen. Gleichermaßen möchten wir alle interessierten Kolleginnen und Kollegen zum 6. Magdeburger Psychoonkologischen Kolloquium am 14. September 2012 in das Universitätsklinikum Magdeburg einladen, welches sich dieses Jahr ganz der AYA-Thematik widmen wird und aufgrund der wissenschaftlichen Aktualität des Themas unter der Schirmherrschaft der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) stattfinden wird.

Literatur

1. Stenberg U, Ruland CM, Miaskowski C. Review of the literature on the effects of caring for a patient with cancer. Psychooncology. 2010; 19:1013-25.
2. Pellegrino R, Formica V, Portarena I, Mariotti S, Grenga I, Del Monte G, Roselli M. Caregiver distress in the early phases of cancer. Anticancer Res. 2010; 30:4657-63.
3. Northouse LL, Katapodi MC, Song L, Zhang L, Mood DW. Interventions with family caregivers of cancer patients: meta-analysis of randomized trials. CA Cancer J Clin. 2010; 60:317-39.
4. Adolescent and Young Adult Oncology Progress Review Group: Closing the gap: Research and care imperatives for adolescents and young adults withcancer.http://planning.cancer.gov/disease/AYAO_PRG_Report_2006_FINAL.pdf

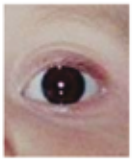
5. Treadgold CL, Kuperberg A. Been there, done that, wrote the blog: the choices and challenges of supporting adolescents and young adults with cancer. J Clin Oncol. 2010; 28:4842-9.
6. Thomas DM, Albritton KH, Ferrari A. Adolescent and Young Adult Oncology: An Emerging Field. J Clin Oncol. 2010; 28:4781-2
7. Evan EE, Zeltzer LK. Psychosocial dimensions of cancer in adolescents and young adults. Cancer. 2006; 107(7 Suppl):1663-71.
8. Allen R, Newman SP, Souhami RL. Anxiety and depression in adolescent cancer: findings in patients and parents at the time of diagnosis. Eur J Cancer. 1997; 33:1250-5.
9. Sloper P. Predictors of distress in parents of children with cancer: a prospective study. J Pediatr Psychol. 2000; 25:79-91.
10. Kim Y, Baker F, Spillers RL, Wellisch DK. Psychological adjustment of cancer caregivers with multiple roles. Psychooncology. 2006; 15:795-804.
11. Spillers RL, Wellisch DK, Kim Y, Matthews BA, Baker F. Family caregivers and guilt in the context of cancer care. Psychosomatics. 2008; 49:511-9.
12. Boman K, Lindahl A, Björk O. Disease-related distress in parents of children with cancer at various stages after the time of diagnosis. Acta Oncol 2003; 42:137-46.
13. Van Dongen-Melman JE, Pruyn JF, De Groot A, Koot HM, Hahlen K, Verhulst FC. Late psychosocial consequences for parents of children who survived cancer. J Pediatr Psychol 1995; 20:567-86.
14. Manne S, Miller D. Social support, social conflict, and adjustment among adolescents with cancer. J Pediatr Psychol. 1998; 23:121-30.
15. http://planning.cancer.gov/library/AYAO_PRG_Report_2006_FINAL.pdf
16. Bleyer A. Young adult oncology: the patients and their survival challenges.CA Cancer J Clin. 2007; 57:242-55.
17. Bleyer A. Adolescent and young adult (AYA) oncology: the first A. Pediatr Hematol Oncol. 2007; 24:325-36.
18. Barakat LP, Marmer PL, Schwartz LA. Quality of life of adolescents with cancer: family risks and resources. Health Qual Life Outcomes. 2010; 8:63.
19. Cochrane B, Lewis FM. The partner's adjustment to breast cancer: a critical analysis of intervention studies. Health Psychol. 2005; 24:327-332.
20. Harding R, Higginson I. What is the best way to help caregivers in cancer and palliative care? A systematic literature review of interventions and their effectiveness. Palliat Med. 2003; 17:63-74.
21. Hudson P. A critical review of supportive interventions for family caregivers of patients with palliative-stage cancer. J Psychosoc Oncol. 2004;22 :77-92.
22. Pasacreta JV, McCorkle R. Cancer care: impact of interventions on caregiver outcomes. Annu Rev Nurs Res. 2000; 18:127-148.
23. Levin TT, Li Y, Riskind J, Rai K. Depression, anxiety and quality of life in a chronic lymphocytic leukemia cohort. Gen Hosp Psychiatry. 2007; 29:251-6.
24. Levin TT, Riskind JH, Li Y. Looming threat-processing style in a cancer cohort. Gen Hosp Psychiatry. 2007; 29:32-8.
25. Levin TT, Riskind J, Li Y. Looming cognitive style and quality of life in a cancer cohort. Palliat Support Care. 2010; 8:449-54.
26. Osborn RL, Demoncada AC, Feuerstein M. Psychosocial interventions for depression, anxiety, and quality of life in cancer survivors: meta-analyses. Int J Psychiatr Med 2006; 36:13–34.
27. Jacobsen PB, Jim HS. Psychosocial interventions for anxiety and depression in adult cancer patients: achievements and challenges. CA Cancer J Clin 2008; 58:214–230.
28. Akechi T, Okuyama T, Onishi J, Morita T, Furukawa TA. Psychotherapy for depression among incurable cancer patients. Cochrane database of Syst Rev (Online) 2008.
29. Kerner J, Rimer B, Emmons K. Introduction to the special section on dissemination: dissemination research and research dissemination: how can we close the gap? Health Psychol. 2005; 24:443-6.
30. Hutchison SD, Steginga SK, Dunn J. The tiered model of psychosocial intervention in cancer: a community based approach. Psychooncology. 2006; 15:541-6.
31. Koehler M, Frommer J, Flechtner HH, Fischer T. Implementierung einer Angehörigen-Sprechstunde für Eltern Adoleszenter und junger Erwachsener mit malignen hämatologischen Erkrankungen. Psychologische Medizin. 2012; 23(Sonderheft):137-8.
32. Fawzy FI, Fawzy NW. A structured psychoeducational intervention for cancer patients. Gen Hosp Psychiatry. 1994; 16:149-192.
33. Fawzy FI, Canada AL, Fawzy NW. Malignant melanoma: effects of a brief, structured psychiatric intervention on survival and recurrence at 10-year follow-up. Arch Gen Psychiatry. 2003; 60:100-3.
34. Schwarz R. Psychotherapie bei Krebs. In: Faller H (Hrsg.) Psychotherapie bei somatischen

Erkrankungen, Stuttgart, New York: Thieme, 2005.
35. Wöller W, Kruse J (Hrsg.). Tiefenpsychologisch fundierte Psychotherapie. 3., überarb. und erw. Aufl. Stuttgart: Schattauer, 2010.
36. Freyberger H, Nordmeyer J, Freyberger H. Supportive Psychotherapie. In: Meyer A, Freyberger H, Kerekjarto M v et al (Hrsg.) Jores praktische Psychosomatik, 3. Aufl. Bern: Huber, 1996.
37. Kusch M, Stecker R. Die psychoonkologische Psychotherapie (1). Forum Psychotherapeutische Praxis. 2005; 5(1):15-33.
38. Kusch M, Stecker R. Die psychoonkologische Psychotherapie (2). Forum Psychotherapeutische Praxis. 2005; 5(2):72–83.
39. Moncher FJ, Prinz RJ. Treatment fidelity in outcome studies. Clin Psychol Rev 1991; 11:247–266.
40. Bassler M, Potratz B, Krauthauser H. Der „Helping Alliance Questionaire“ (HAQ) von Luborsky. Möglichkeiten zur Evaluation des therapeutischen Prozesses von stationärer Psychotherapie. Psychotherapeut. 1995; 40:23–32.

Korrespondenzadresse

Dipl.-Psych. Michael Köhler
Klinik für Hämatologie und Onkologie
Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R.
Leipziger Str. 44, 39120 Magdeburg
Tel. 0391/6713307
E-Mail: michael.koehler@med.ovgu.de

perspektiven durch
s
y
c
h
onkologie



6. Magdeburger
Psychoonkologisches Kolloquium

14. September 2012
13.00 Uhr bis 17.00 Uhr

Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R.
Haus 18, Großer Konferenzraum
Leipziger Str, 44
39120 Magdeburg

Programm

Das AYA-Netzwerk der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie

Das Rostocker AYA-Projekt: Ergebnisse und Visionen

Sex, Drugs and Rock´n Roll? Zur Lebensqualität und Lebenssituation im Jugendalter und bei jungen Erwachsenen

Besonderheiten/Trends zu onkologischen Behandlungsmöglichkeiten bei AYA-Patienten: Die Situation in der Universitätsklinik für Hämatologie/Onkologie

Besonderheiten/Trends zu onkologischen Behandlungsmöglichkeiten bei AYA-Patienten: Die Situation in der Universitätskinderklinik

Psychoonkologische Kurzintervention für Eltern Adoleszenter und junger Erwachsener (gefördert durch die Deutsche Krebshilfe e.V.)

Wissenschaftliche Leitung
Prof. Dr. H.-H. Flechtner
Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatische Medizin des Kindes- und Jugendalters
Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
Sprecher der AG Psychoonkologie im Tumorzentrum Magdeburg/Sachsen-Anhalt e.V

Dipl.-Psych. M. Köhler
Klinik für Hämatologie und Onkologie,
Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R.

Anmeldung
Geschäftsstelle des Tumorzentrums
Tel.: 0391/6715955
Fax: 0391/6715931
tumorzentum@med.ovgu.de

TUMORZENTRUM MAGDEBURG/SACHSEN-ANHALT E.V.

Schirmherrschaft:
DGHO
DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR HÄMATOLOGIE UND ONKOLOGIE

Neuer Vorstand im Tumorzentrum

Im Juni wählte die Mitgliederversammlung einen neuen Vorstand. Seine Amtszeit beträgt 4 Jahre. In den Geschäftsführenden Vorstand wurden gewählt:

Vorsitz

Prof. Dr. med.
Th. Fischer

Direktor der Klinik für Hämatologie und Onkologie, Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R

Stellvertreter

Prof. Dr. med. J. Fahlke

Chefarzt der Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Johanniter Krankenhaus Genthin-Stendal gGmbH

Stellvertreter

Prof. Dr. med.
G. Gademann

Direktor der Klinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R.

Schatzmeister

Prof. Dr. med.
U. Mittler

Vorsitzender Stiftung Elternhaus im Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R.

Schriftführer

Prof.Dr.med.Dr.rer.nat.
J. Bernarding

Direktor des Institutes für Biometrie und Medizinische Informatik, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Die Mitglieder des geschäftsführenden Vorstands sind alle auch Mitglieder des Gesamtvorstands. Dieser besteht gemäß Satzung aus gewählten Fachvertretern und Mitgliedern, die aufgrund ihrer Funktion berufen werden.

Gesamtvorstand

Fachvertreter:	
Hämatologisch/internistische Onkologie	Prof. Dr. med. Th. Fischer
Tumor-Chirurgie	Prof. Dr. med. J. Fahlke
Strahlentherapie	Prof. Dr. med. G. Gademann
Statistik/Dokumentation/Krebsregister	Prof. Dr. med. Dr. rer.nat. J. Bernarding
Pädiatrische Onkologie	Prof. Dr. med. U. Mittler
Klinische Onkologie	PD Dr. med. J. Bischoff Geschäftsführender Oberarzt der Universitätsfrauenklinik, Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R
Tumor-Pathologie	Prof. Dr. med. Ch. Mawrin Direktor des Institutes für Neuropathologie, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
Onkologische Forschung	Prof. Dr. med. B. Bonnekoh Leitender Oberarzt der Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie, Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R

Berufen wurden aufgrund ihrer Funktion	
Vertreter der KV	Dr. med. R. Uhle Schwerpunktpraxis für Hämatologie und Onkologie, Magdeburg
Vertreter der Ärztekammer	Dr. med. P. Bosselmann Oberarzt der Universitätsklinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Diabetologie und Endokrinologie, Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R
Vertreter der Krankenkassen	P. Klas Fachbereichsleiter Krankenhausplanung und Verhandlung, AOK Sachsen-Anhalt
Vertreter der Leitung des Universitätsklinikums	Dipl. Wirtsch. V. Rätzel Kaufmännische Direktorin Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R.
Vertreter der Selbsthilfegruppen	K. Wichmann Magdeburger Krebsliga e.V.
Vertreter Rehaeinrichtungen	Dr. med. B. Bilsing Oberärztin im Bereich Onkologie der Waldburg-Zeil Klinik Bad Salzelmen
Vertreter Organzentren	Prof. Dr. med. K. Ridwelski Chefarzt der Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Klinikum Magdeburg gGmbH

Als Rechnungsprüfer wurden gewählt:

Frau Dr. med. B. Blümel	Gynäkologisch-onkologische Schwerpunktpraxis, Magdeburg
Frau Dr. med. K. Molenda	Chefärztin Onkologie, Median Klink Kalbe/Milde

Wir wünschen dem neuen Vorstand gutes Gelingen für die anstehenden Aufgaben.

ANKÜNDIGUNG

Der jährliche Familien-Infotag in der Magdeburger Johanniskirche für Patienten und Interessierte zur Prävention, Früherkennung und Therapie ausgewählter Krebserkrankungen

Fortbildungsveranstaltung

für Mitarbeiter Pflege/onkologischer Praxen

Orale Tumortherapie - alles ganz einfach?

Mittwoch, 26. September 2012

15.00 Uhr bis ca. 17.00 Uhr

Hörsaal Haus 10

Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R.
Leipziger Straße 44, 39120 Magdeburg

TUMORZENTRUM MAGDEBURG/SACHSEN-ANHALT E.V.

Tumorzentrum Magdeburg/Sachsen-Anhalt e.V.
Universitätsklinikum A.ö.R.
Leipziger Straße 44
39120 Magdeburg

http://www.med.uni-magdeburg.de/tzm/
E-Mail: tumorzentrum@med.ovgu.de