
ESSENER UNIKATE

Berichte aus Forschung und Lehre

Klinische Onkologie 15

Fortschritte in der Behandlung von Krebserkrankungen

Herbert Rübben	8	Die Früherkennung von Prostatakrebs
Tarik Möröy	12	Der Biochip
Horst Sack	20	Follikuläre Keimzentrumslymphome – jetzt heilbar?
Siegfried Seeber	30	Tumorselektive Therapie
Christoph E. Broelsch	38	Die Tumorchirurgie der Leber
Wolfgang Senf	48	Hilfe in der Lebenskrise

Nur konsequent durchgeführte Früherkennungsuntersuchungen, die sowohl auf eine digital-rektale Untersuchung als auch auf eine sorgfältige Bestimmung des PSA-Werts (prostataspezifisches Antigen) zurückgreifen, ermöglichen eine hohe Wahrscheinlichkeit der Entdeckung des Prostatakarzinoms.

Beste Chancen

Die Früherkennung von Prostatakrebs

Von Hans-Joachim Luboldt und Herbert Rübben

Jährlich sterben in Deutschland 13.000 Männer an einem Prostatakarzinom [3, 4]. In den USA ist diese Erkrankung mittlerweile die häufigste Todesursache in der männlichen Bevölkerung. Ein großer Teil dieser Erkrankten hätte durchaus erfolgreich behandelt werden können: Patienten mit lokal begrenzten Prostatakarzinomen in frühen Stadien sind inzwischen nahezu ausnahmslos heilbar. Bedingung ist jedoch eine frühe Erkennung und Behandlung der Tumorerkrankung.

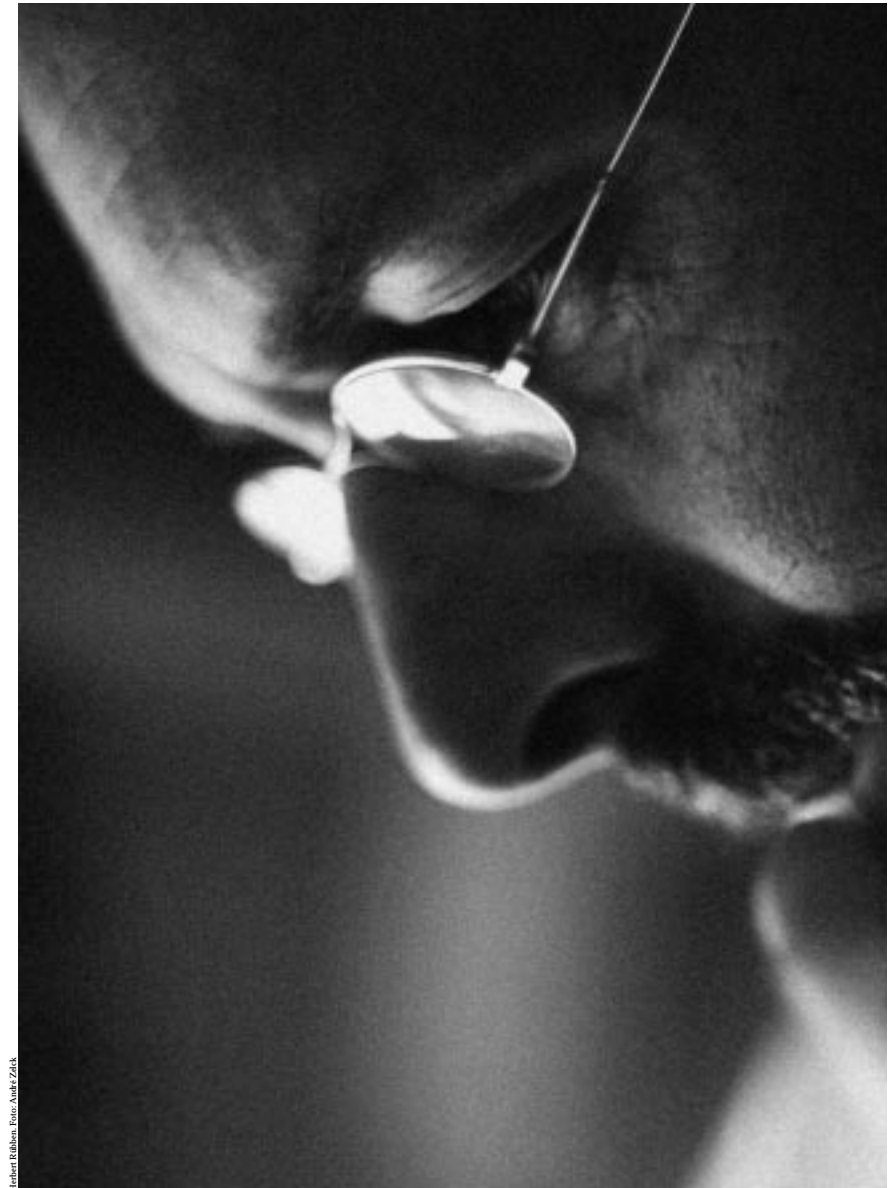
Seit 1972 wird in der Bundesrepublik Deutschland Männern ab dem 45. Lebensjahr eine von den Krankenkassen getragene Untersuchung zur Früherkennung des Prostatakarzinoms empfohlen, die bislang allerdings nur die rektale Tastuntersuchung mit dem Finger beinhaltet [1]. Auf diese Weise sind 1989 bei 1,3 Mio. untersuchten Männern 1.517 Patienten mit einem Prostatakarzinom entdeckt worden [2].

Dieses Ergebnis ist enttäuschend und zeigt vor allem, dass bessere Instrumente zur Diagnose in Angriff genommen werden müssen [5].

Die effektivsten Möglichkeiten hierzu bieten neue technische Verfahren und Weiterentwicklungen in der Molekularbiologie. Mit ihrer Hilfe kann inzwischen die Aufdeckungsrate von Prostatakarzinomen deutlich gesteigert werden. Den entscheidenden Fortschritt in der Diagnostik, Klassifizierung und Therapie von Patienten mit Prostatakarzinomen hat insbesondere die Einführung der Untersuchung des sogenannten *PSA-Wertes*, des prostataspezifischen Antigens erbracht. Besonders die Kombination von hergebrachten Methoden wie der rektalen Tastuntersuchung mit neuen Vorgehensweisen – etwa einer PSA-Bestimmung und der Durchführung einer Ultraschalluntersuchung mittels einer rektalen Sonde – versprechen bessere Erfolge [7].

Das prostataspezifische Antigen (PSA) ist ein Enzym, das zur Verflüssigung des Ejakulates beiträgt und die Bewegung der Spermien erleichtert. In der Routineuntersuchung geht man derzeit von einem Schwellenwert von 4,0 ng/ml aus. Ein höherer PSA-Wert als dieser weist zwar nicht zwangsläufig das Vorliegen eines Prostatakarzinoms, denn auch eine gutartige Vergrößerung, eine Entzündung der Prostata oder ein Blasenkatheter können zu einem Anstieg des PSA-Wertes führen. Erhöhte PSA-Werte können aber das Vorliegen eines Prostatakarzinoms anzeigen und geben damit dem untersuchenden Arzt einen ernst zu nehmenden Hinweis. Mittlerweile werden bereits mit Hilfe dieses diagnostischen Verfahrens die meisten Prostatakarzinome entdeckt.

Das Tumorstadium T1c wird ausschließlich über erhöhte Serum-PSA-Werte definiert. Obgleich der Tastbefund der Prostata im Falle



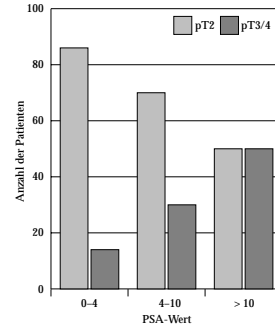
eines T1c-Tumors nicht karzinomwegweisend ist, besteht bei dieser Tumorerkrankung zu 90 Prozent ein klinisch relevantes Tumorumfängen von mehr als zwei Millilitern. Ähnlich wie bei tastbaren Prostatakarzinomen (> T2) sind in diesen Fällen lokale Maßnahmen wie die radikale Prostatektomie durchzuführen.

Die weiterführende Diagnostik erfolgt in Form einer Gewebeuntersuchung (Biopsie), wobei das Gewebe über den Damm oder das Rektum mit einer dünnen, gewebeschonenden Spezialnadel entnommen wird. Im Fall eines positiven Ergebnisses – des Vorliegens eines Prostatakarzinoms – sind zügig weitere Therapie-schritte zu planen. Bei einem negativen Ergebnis ist in den Fällen eine erneute Probeentnahme (Rebiopsie) zu empfehlen, in denen der PSA-Wert nicht abfällt.

Die Erkennung einer Prostatakrebskrankung im frühen Stadium ermöglicht nicht nur die Heilung, sondern beinhaltet auch die Möglichkeit einer komplikationsarmen Operation. Für frühe Tumorstadien ist inzwischen eine optimierte Operationstechnik entwickelt worden, die Nebenwirkungen weitgehend ausschließt. Unter diesem Aspekt wird stets angestrebt, den äußeren Schließmuskel zu erhalten, die Funktion der Harnblase, etwa durch Erhalt des Blasenhalss, zu bewahren und durch nervenschonende Operationsverfahren die Erektionsfähigkeit des Penis nicht zu beeinträchtigen (vgl. Abb. 2).

Aufgrund der exzellenten Früherkennungsergebnisse können inzwischen immer mehr Patienten mit einem niedrigen PSA-Wert (< 4,0 ng/ml) behandelt werden. Die Operationsergebnisse an unserer Klinik sind dafür die beste Bestätigung: Jährlich werden etwa 100 Patienten an einem lokal begrenzten Prostatakarzinom im Sinne der Prostatektomie entfernt. Bislang ist bei weniger als zwei Prozent der Patienten der äußere Schließmuskel verletzt worden – eine operative Kom-

plikation, die eine Zweitoperation mit der Anlage eines künstlichen Schließmuskels erfordert. Der Blasenhalss konnte bei 80 Prozent der Patienten durch schonende Präparation erhalten und bei weiteren 18 Prozent durch die Anwendung spe-



(1) Tumorstadien nach der Operation in Korrelation zum PSA-Wert (pT2 organbegrenzt, pT3/4 organüberschreitend) in der Erstuntersuchung. Mit über 10 ng/ml sind 50 Prozent der Erkrankungen nicht mehr heilbar (organüberschreitendes Tumorstadium).

zieller Nahttechniken rekonstruiert werden.

Sehr eindrücklich sind auch die Erfahrungen auf dem Gebiet operativer Techniken zum Erhalt der erektionssteuernden Nerven. Unsere eigenen Untersuchungen belegen, dass bei geeigneten Patienten und einem früh erkannten und damit auch niedrigen Tumorstadium die Rate einer potenzerhaltenden Behandlung vervielfacht (!) werden konnte.

Die aktuellen Früherkennungsprogramme haben damit für die Behandlung des Prostatakarzinoms die wichtige Erkenntnis gebracht, dass Männer, die regelmäßig – also einmal pro Jahr und über mehrere Jahre – die Früherkennungsuntersuchung nutzen, im Falle einer Erkrankung in mehr als 90 Prozent der Fälle (!) exzellente Heilungsaussichten haben.

Um in Deutschland die Effizienz der Früherkennung mit Hilfe der digitalen rektalen Untersuchung (DRU)

und des PSA-Wertes genauer zu prüfen, ist 1997 unter Essener Leitung eine bundesweite Studie durchgeführt worden. 12.000 Männer sind dabei untersucht worden. Von 2.338 auffälligen Befunden (suspekter Tastbefund und PSA-Wert über 4,0 ng/ml) konnten bislang rund 50 Prozent durch eine Stanzbiopsie der Prostata weiter abgeklärt werden. In 262 Fällen wurde ein Prostatakarzinom gefunden. Dies entspricht einer Fallfindung von zwei bis drei Prozent. Bei der Untersuchung des PSA-Wertes sollte besonders der Bereich von 4,0 bis 10,0 ng/ml zu einer erhöhten Aufmerksamkeit führen, da hierzu mehr als 70 Prozent organbegrenzte Tumorstadien vorliegen und eine Heilung durch die Prostatektomie in diesen Fällen sicher möglich ist [9].

Ist die digital-rektale Untersuchung (DRU) auffällig und deutet auf einen Tumor hin, so ist sie in Kombination mit dem PSA-Wert (über 4,0 ng/ml) sehr aussagekräftig: Für DRU und PSA liegt der positiv-prädiktive Wert – das heißt der Wert, der bei einem krankhaftem Befund tatsächlich zu einer Entdeckung eines Karzinoms führt – bei rund 50 Prozent.

Dies bedeutet, dass in der Regel bei Männern mit einem PSA-Wert \geq 4,0 ng/ml oder mit einem auffälligem Tastbefund eine Biopsie erfolgen sollte [10, 9]. Hierbei zeigte sich, dass bei allen Männern, die operiert wurden, ein auf die Prostata begrenztes Tumorstadium festzustellen war (Abb. 1). Nach dem derzeitigen Kenntnisstand können diese Patienten damit als vom Prostatakarzinom geheilt betrachtet werden [11].

Aus den Daten unserer Studie lässt sich zum einen die große Bedeutung der PSA-Methodik – insbesondere in Kombination mit der digital-rektalen Untersuchung – für die Früherkennung ablesen. Zum anderen ist aus der Zweituntersuchung zu ersehen, dass erkrankte Männer, die konsequent zur Früherkennungsuntersuchung gegangen sind, durch

eine stadiengerechte Therapie – wie etwa durch die radikale Prostatektomie/Strahlentherapie – geheilt werden können [12].

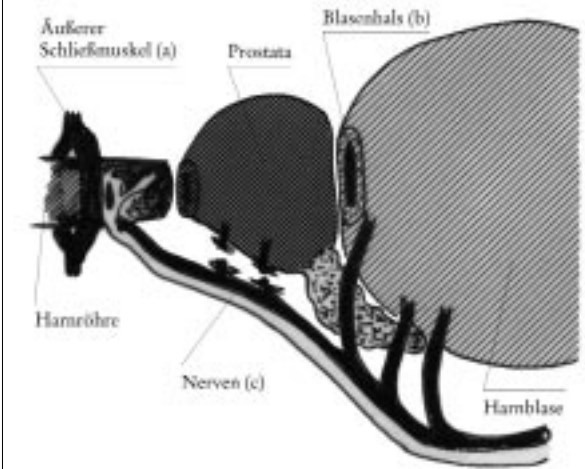
Summary

To compare the efficacy of digital rectal examination (DRE) and serum prostate specific antigen (PSA) in early detection of prostate cancer, a prospective countrywide multicenter screening study was initiated. Men underwent DRE, PSA was estimated from blood samples. Suspect findings were further investigated with sextant biopsy. In the intermediate PSA range from 4–10 ng/ml, 60% of the organ-confined cancers were detected by PSA estimation alone. In the follow-up examination one year later almost all PSA-detected cancers showed organ confined disease after radical prostatectomy. Those patients are cured from prostate cancer.

Die Autoren:

Nach seinem Medizinstudium in Göttingen und Aachen arbeitete Herbert Rübben zunächst als wissenschaftlicher Assistent in der Pathologie der RWTH Aachen; dort begann er auch 1975 seine urologische Laufbahn bei Hans Wolfgang Lutze. Nach der Facharztprüfung 1982 habilitierte er sich 1984 für das Fach Urologie. Nach der Ernennung zum Professor auf Zeit (1986) war er drei Jahre als leitender Oberarzt im Knappschaftskrankenhaus Bardenberg tätig und beschäftigte sich dort mit der operativen und medikamentösen Therapie urologischer Tumoren sowie mit der Kinderurologie. Seit 1989 ist er Direktor der Urologie des Universitätsklinikums Essen. Herbert Rübben war von 1994–1999 Generalsekretär der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU) und ist seither Präsident der DGU. Seit 1998 ist er Vorsitzender des Westdeutschen Tumorzentrums Essen. Herbert Rübben ist Mitglied zahlreicher nationaler und internationaler Fachgesellschaften, Mitherausgeber internationaler Fachzeitschriften sowie Autor oder Koautor vieler Standardwerke in der deutschen Urologie.

Hans-Joachim Luboldt promovierte 1991 nach seinem Medizinstudium in Regensburg und München in der Neurologie der TU München. Nach dem chirurgischen Jahr im Ev. Krankenhaus Lutherhaus in Essen-Steele beendete er seine Ausbildung zum Arzt mit einem Praktikum in der Urologie des Klinikums rechts der



(2) Schematische Darstellung der schonenden Präparation von (a) äußerem Schließmuskel, (b) Blasenhalss und (c) Nervenversorgung für die Potenz.

Isar in München. Seit 1993 ist er wissenschaftlicher Mitarbeiter der Urologie bei Prof. Dr. Herbert Rübben. Von 1993 bis 1994 hospitierte er im Institut für Immunologie der Universität Essen (Prof. Dr. Hans Grosse-Wilde). Seit 1998 ist Luboldt Facharzt für Urologie. Entsprechend seinen wissenschaftlichen Schwerpunkten veröffentlichte er Publikationen zu den Themen der Tumormimmunologie des Nierenzellkarzinoms und zur Früherkennung des Prostatakarzinoms.

Literatur:

- [1] Altwein J, Luboldt H-J, DGU/BDU aP-GOEDot. Results of a screening program in Germany for early detection of early prostate cancer. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases* 1999; 2 Suppl. 2: 15–18.
- [2] Flatten G. Krebsfrüherkennungsuntersuchung beim Prostatakarzinom – ein Erfahrungsbericht über 20 Jahre. In: Faul P, Altwein J, eds. *Screening des Prostatakarzinoms*. Berlin Heidelberg New York: Springer; 1995: S. 33–40.
- [3] Waterbor J, Bueschen A. Prostate cancer screening (United States). *Cancer Causes Control* 1995; 6: 267–274.
- [4] Statistisches Bundesamt. Todesursachen in Deutschland. Fachserie 12, Reihe 4, Metzler-Poeschel-Verlag; 1996: S. 26–34.
- [5] Zappa M, Ciatto S, Bonardi R, Mazzotta A. Overdiagnosis of prostate carcinoma by screening: An estimate based on the results of the Florence Screening Pilot Study. *Ann Oncol* 1998; 9: 1297–1300.

- [6] Walsh P. The natural history of localized prostate cancer: A guide to therapy. In: Walsh P, Retik A, Stamey T, et al., eds. *Campbell's Urology*, 7th ed, vol 3. Philadelphia: W. B. Saunders; 1997: pp. 2539–2564.
- [7] Schroder FH, Krane R, Rietbergen J, Hoedemaeke R, Kirkeks W. The European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC): an update. Members of the ERSPC. Section Rotterdam. *Eur Urol* 1999; 35(5–6): 539–43.
- [8] Semjonow A, Brandt B, Oberpennig F, Roth S, Hertle L. Disordance of Assay Methods Creates Pitfalls for the Interpretation of Prostate-Specific Antigen Values. *The Prostate Supplement* 1996; 7: 3–16.
- [9] Luboldt H-J, Rübben H. PSA-Früherkennung des Prostatakarzinoms. *Urologe A* 2000; 39(1): 22–6.
- [10] Luboldt H-J, Altwein JE, Bichler K-H, Czaja D, Hüsing J, Fornara P, Jöckel K-H, Lübgen G, Schalkhäuser K, Weißbach L, Wirth M, Rübben H. Früherkennung des Prostatakarzinoms. Erste Ergebnisse einer prospektiven multizentrischen Studie in Deutschland. *Urologe (A)* 1999; 38: 114–123.
- [11] Walsh P, Partin A, Epstein J. Cancer control and quality of life following anatomical radical retropubic prostatectomy: results at 10 years. *J Urol* 1994; 152: 1831–1836.
- [12] Labrie F, Candau B, Dupont A, Cusan L, Gomez JL, Suburu RE, Diamond P, Lévesque J, Belanger A. Screening decreases prostate cancer death: First analysis of the 1988 Quebec prospective randomized controlled trial. *Prostate* 1999; 38: 83–91.

In Landwirtschaft und Lebensmittelindustrie werden sie auf breiter Basis weiterentwickelt und dabei ebenso breit wie kontrovers diskutiert: bio- und gentechnologische Verfahren. In der Medizin verläuft diese Debatte derzeit etwas ruhiger, erhofft man sich von den neuen Methoden – besonders dem Einsatz von Biochips – doch auch neue Möglichkeiten für die Diagnostik und Therapie von Krebserkrankungen.

Der Biochip

Neue Horizonte in der Prävention, Diagnose und Nachsorge von Tumorerkrankungen / Von Ludger Klein-Hitpaß und Tarik Möröy

In den letzten Jahren ist deutlich geworden, dass die Bio- und Gentechnologie sehr rasch an Bedeutung für viele Lebensbereiche gewinnt. Die medizinische Grundlagenforschung ist von dieser Technologie bereits fast vollständig durchdrungen. Für Therapie und Diagnostik eröffnen sich zur Zeit durch neue biotechnologische Methoden völlig neue Möglichkeiten. Innerhalb der neuen bio- und gentechnischen Verfahren repräsentieren DNA-Mikroarrays – oder auch „Biochips“ – eine der innovativsten neuen Technologien, deren Weiterentwicklung sehr rasch Anwendungen sowohl in der bio-medizinischen Grundlagenforschung als auch in der Diagnostik finden wird.

DNA-Mikroarray oder Biochip – die Messung von Genaktivität

Ein DNA-Mikroarray besteht aus einem Glasträger, auf dem bekannte Fragmente der Erbanlagen (Gene) in einem dichtgepackten, geordneten Muster aufgebracht sind. Grundsätzlich können diese Genfragmente, die aus der Erbsubstanz DNA bestehen, heute enzymatisch oder synthetisch hergestellt werden. Möglich ist dies allerdings nur für diejenigen Gene, deren Abfolge der Bausteine der DNA (DNA-Sequenz) bereits bekannt ist. Da gegenwärtig schätzungsweise 30 bis 50 Prozent der Gensequenzen des Menschen zumindest teilweise bekannt sind und u. a. auch im Rah-

men des humanen Genom-Projektes fortlaufend neue bestimmt werden, sind allerdings heute schon die Voraussetzungen für eine sehr umfassende Biochipanalyse des menschlichen Genoms gegeben. Im Falle der von der Firma Affymetrix hergestellten Biochips, handelt es sich um kurze, synthetische Genfragmente, die in einem photolithographischen Verfahren direkt auf dem Träger synthetisiert werden. Material und Herstellungsverfahren weisen starke Parallelen zur Computerchip-Herstellung auf, weshalb sich die Bezeichnung Biochip oder auch Genchip eingebürgert hat.

Pro Gen werden bis zu 20 verschiedene Fragmente, die aus je 25 DNA-Bausteinen mit einer für das



Gen charakteristischen Sequenz bestehen, in winzigen Sektoren auf den Träger aufgebracht. Nach dem heutigen Stand der Technik lassen sich auf einer ca. 1,5 cm² cm großen Fläche Genfragmente von bis zu 12.000 verschiedenen Genen mit dazugehörigen Kontrollen – in insgesamt mehr als 400.000 Sektoren – in einem geordneten Muster unterbringen (Abb. 1). Die Firma Affymetrix bietet für verschiedene Fragestellungen Biochips mit einer unterschiedlichen Auswahl und Anzahl von menschlichen Genen an. Speziell auf die Untersuchung von Tumoren zugeschnitten ist ein Biochip, der etwa 1.700 Gene abdeckt, für die bereits eine Rolle in der Entstehung und Progression von Tumorzellen nachgewiesen wurde oder auf Grund der Funktion der entsprechenden Proteine vermutet werden kann. Zusätzlich gibt es Chips zur Aktivitätsanalyse des Genoms der Ratte und der Maus, die insbesondere bei der Analyse der Wirkungsweise von therapeutisch interessanten neuen Wirkstoffen an Zellkulturen und Versuchstieren und in der Grundlagenforschung zunehmende Bedeutung gewinnen werden.

Um mit Hilfe dieser Biochips die Aktivität von Genen zu bestimmen, muss zunächst aus dem biologischen Material, beispielsweise einem Tumor, die messenger-RNA (mRNA) isoliert werden. mRNAs sind Abschriften der Gene, die im Zellkern von aktiven Genen gemacht werden und als Bauplanleitung für die verschiedenen Proteine dienen, die in den Zellen vielfältige Aufgaben im Stoffwechsel, beim strukturellen Aufbau, in der Immunabwehr und in der Regulation von Zellteilung und Genaktivität wahrnehmen. Die isolierte mRNA-Population, die je nach Zelltyp aus 30.000 bis 50.000 verschiedenen mRNA-Spezies besteht, wird mit Hilfe von Enzymen verstärkt, modifiziert und in einer speziellen Vorrichtung auf den Biochip aufgetragen (Abb. 2). Unter geeigneten Bedingungen binden nun die

modifizierten mRNA-Moleküle spezifisch an die auf dem Biochip vorhandenen komplementären Genfragmente. Ungebundene mRNAs, die keine komplementären DNA-Fragmente auf dem Biochip „finden“, werden durch Waschen entfernt und die gebundenen mRNA-Moleküle mit einem Fluoreszenz-Farbstoff markiert (Abb. 2). Schließlich wird der Biochip in einem Scanner ausgemessen, indem der Farbstoff durch Laserlicht angeregt und die Fluoreszenz in den verschiedenen Sektoren, die den bekannten Genfragmenten entsprechen, bestimmt und quantifiziert wird (Abb. 4). Die Fluoreszenzintensitäten, die mit den verschiedenen Genfragmenten assoziiert sind, sind ein sehr präzises Maß für die Menge der im Ausgangsmaterial vorhandenen mRNA-Moleküle und damit in erster Näherung ein Maß für die Menge der entsprechenden Proteine, die die Funktionen der Tumorzelle bestimmen. Somit kann mit Hilfe eines einzigen Biochips die Aktivität von bis zu 12.000 Genen gemessen werden.

Da mehrere Chips parallel beschickt und nacheinander ausgewertet werden können, kann der derzeit bekannte Anteil des menschlichen Genoms in einem einzigen Arbeitsgang analysiert werden. Im Vergleich zu herkömmlichen RNA-Bestimmungsmethoden, mit denen bei ähnlichem Zeitaufwand allenfalls bis zu zehn Gene parallel gemessen werden können, stellt dies natürlich eine für Biologen und Mediziner absolut aufregende Innovation dar, die letztlich die Anschaffungskosten für die computergesteuerte Anlage und die recht teuren und nicht wiederverwendbaren Biochips rechtfertigt (Abb. 3).

Ein weiterer großer Vorteil der Methode ist, dass vergleichsweise wenig mRNA – und damit Gewebe – für die Untersuchungen benötigt wird. Wenn die technische Weiterentwicklung der Biochips und die Entschlüsselung der Sequenz des menschlichen Genoms in dem bisherigen Tempo fortschreiten, wird es

möglicherweise bereits in wenigen Jahren gelingen, Fragmente von sämtlichen Genen des Menschen auf einem einzigen Biochip unterzubringen.

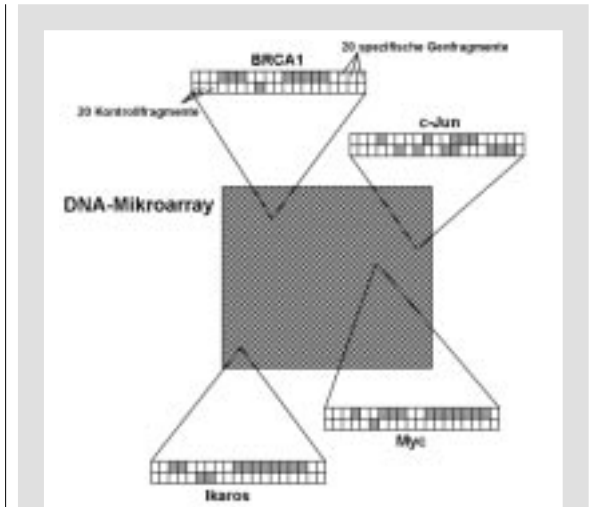
Die Biochipanalyse in Essen

Im August dieses Jahres wurde am Universitätsklinikum Essen eine Anlage der Firma Affymetrix zur Messung von Mikroarrays/Biochips installiert. Diese Anlage erlaubt es, mit Hilfe industriell gefertigter Biochips die Aktivität von Tausenden von Genen in einem Arbeitsgang zu messen. Möglich wurde der Einstieg in die Mikroarraytechnologie durch die erfolgreiche Einwerbung von Fördermitteln des Landes Nordrhein-Westfalen im Rahmen der Biochip-initiative durch ein Konsortium von Forschern aus den Instituten für Zellbiologie, Humangenetik, Pharmakologie, Virologie und dem Institut für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie der Essener Medizinischen Fakultät. Die Einrichtung des Biochiplabors wurde weiter durch eine großzügige Anschubfinanzierung aus dem IFO-RES-Programm des Fachbereichs Medizin der Essener Uniklinik unterstützt. Angesiedelt ist das Biochiplabor im Institut für Zellbiologie, das den nötigen Raum und eine Stelle (wissenschaftlicher Mitarbeiter) für den Leiter des Labors zur Verfügung stellte. Nach einer Anlaufphase, in der die Methodik etabliert und die wissenschaftlichen Projekte der Antragsteller bearbeitet werden, soll das Labor für Kooperationen mit allen Instituten der Medizinischen Fakultät, der Essener Universität und anderen Einrichtungen geöffnet werden, um eine breite Anwendung für klinische Studien und die Grundlagenforschung zu ermöglichen. Langfristig erhoffen wir uns in Essen, dass die Ergebnisse der verschiedenen Studien zu wesentlichen Fortschritten in der Prävention, Diagnostik und Nachsorge von Tumorpatienten führen.

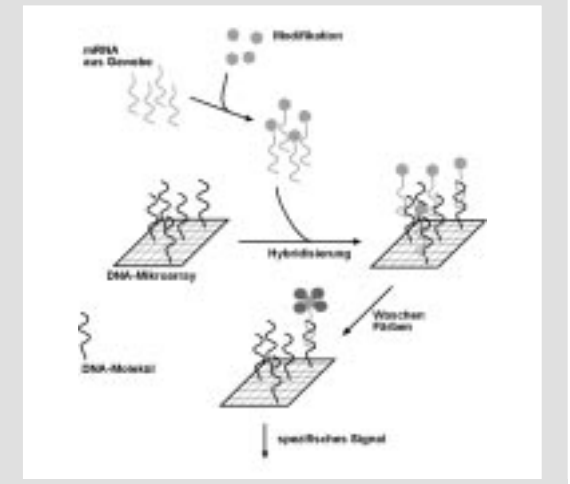
Die Diagnostik von Tumoren

Biochips eignen sich für die Untersuchung verschiedenster medizinischer Fragestellungen, die hier nicht alle im Detail aufgeführt werden können. Beispielfhaft soll hier auf den Einsatz in der Analyse von Tumormaterial eingegangen werden, von dem man sich große Fortschritte bei der Klassifizierung von Tumoren und damit bei der Entwicklung besserer, maßgeschneiderter Therapiekonzepte verspricht.

Aus vielen Einzeluntersuchungen mit herkömmlichen Methoden zur Messung der mRNA-Menge in Tumoren und Normalgewebe weiß man, dass in Tumoren die Aktivität vieler Gene verändert ist. Eine umfassende Genaktivitätsanalyse war allerdings mit den herkömmlichen Methoden bislang viel zu aufwendig und arbeitsintensiv. Führt man nun Messungen mit Biochips an Tumormaterial und einer Probe von angrenzendem gesunden Gewebe durch, so kann man mit Hilfe eines Computerprogramms die Aktivität von Tausenden von Genen in den beiden Proben vergleichen und diejenigen Gene identifizieren, die im Tumor erhöhte oder verminderte Genaktivität (also mRNA-Konzentrationen) zeigen (Abb. 5). Gene, die in bestimmten Tumortypen veränderte Genaktivität zeigen, können zunächst als neue Marker in der Diagnostik mit herkömmlichen Verfahren gemessen werden und neue Informationen zur Bewertung von Tumoren liefern. Potentiell können Gene, die im Tumor erhöhte oder verminderte Genaktivität aufweisen, aber auch mitverantwortlich sein für das beschleunigte Wachstum der Tumorzelle. Wenn ein solcher ursächlicher Zusammenhang durch weitere Untersuchungen abgesichert werden kann und gezeigt werden kann, dass das Gen eine tumorrelevante Funktion hat, dann stellt es einen neuen Ansatzpunkt für die Tumorthherapie dar, in dem man etwa nach einem Wirkstoff sucht, der den „normalen“



(1) Schematischer Aufbau eines Biochips (Beispiel), der aus einer großen Zahl von DNA-Molekülen besteht, die in kleinen Sektoren auf dem Glasträger immobilisiert sind. Die aus jeweils ca. 20 Genfragmenten (obere Reihe) und den dazugehörigen Kontrollen (untere Reihe) bestehenden „Probesets“ für das BRCA1-Gen, c-Jun, Ikaros und Myc sind herausvergrößert.



(2) Darstellung des Verfahrens zur Messung von Genaktivität mittels eines Biochips. Die isolierte mRNA wird enzymatisch modifiziert und auf den Mikroarray aufgetragen. Nach dem Waschen bleiben nur perfekt komplementäre mRNA-Moleküle an den immobilisierten DNA-Fragmenten gebunden und ergeben nach „Färbung“ mit einem Fluoreszenzfarbstoff ein spezifisches Signal im Laserscanner.

Aktivitätszustand des Gens wieder herstellen oder die Aktivität des betreffenden Proteins in gewünschter Weise beeinflussen kann.

Tumorzellen entwickeln sich aus normalen Zellen in einem Prozess aus mehreren Schritten, in dem sie nacheinander verschiedene genetische Mutationen anhäufen, die isoliert betrachtet jeweils nur in vergleichsweise geringfügig beschleunigtem Wachstum resultieren, schließlich in der Summe aber zu einem bösartigem Tumor führen, der in das umliegende Gewebe eindringt und Metastasen absiedelt. Bei der Entstehung und Progression von Tumorzellen spie-

zunächst eine enorme Zahl von Datenpunkten (untersuchte Gene x Anzahl der Proben), die nur noch mit Hilfe von entsprechenden Programmen statistisch ausgewertet und dargestellt werden kann. Die Auswertung ergibt zunächst eine Korrelation zwischen bestimmten Genaktivitätsprofilen und Tumorstadien (Abb. 5). Die Identität der im Vergleich zu Normalgewebe auf- oder abregulierten Gene kann dann möglicherweise Rückschlüsse auf die an der Tumorentstehung beteiligten, d. h. mutierten, Gene erlauben. Durch Anwendung statistischer Verfahren kann dann versucht werden, aus den Ge-

und eine wertvolle Ergänzung oder konkurrenzfähige Alternative zu herkömmlichen diagnostischen Untersuchungsmethoden darstellen. Da die Resultate und Erkenntnisse solcher Analysen – selbstverständlich in anonymisierter Form – in Datenbanken eingegeben werden, können sie anderen Wissenschaftlern für weitere vergleichende Untersuchungen zugänglich gemacht werden, etwa um Genaktivitätsmuster zu identifizieren, die von unterschiedlichen Ausgangszellen abstammende Tumore charakterisieren.

Grundsätzlich kann man die Biochipanalyse auch mit Tumor-



(3) Anlage zur Messung von Genaktivitäten über Biochips. Im Laserscanner (links) werden die Biochips ausgewertet, in der Waschstation (rechts) können bis zu vier Chips parallel mit Wasch- und Färbelösungen beschickt werden. In der Mitte ein leistungsfähiger PC für die Steuerung der Anlage und die Datenauswertung.

len viele Gene bzw. Proteine eine Rolle, die eine wichtige Funktion in der Regulation der Genaktivität ausüben. Wenn solche Regulatorgene durch Mutation oder andere Mechanismen ausfallen, führt dies natürlich zu einer veränderten Aktivität der Gene, deren Aktivität sie normalerweise steuern. Mit Hilfe der Biochiptechnologie wird deshalb der Frage nachgegangen, ob und durch welche Genaktivitätsprofile sich unterschiedliche Stadien eines Tumors auszeichnen. Derartige Analysen an einer größeren Anzahl von normalem Gewebe, gutartigen Vorstufen, Übergangsformen und bösartigen Stadien eines Tumortyps ergeben

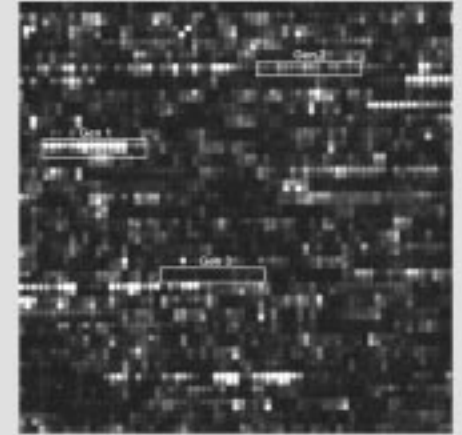
samtprofilen eine übersichtlichere Anzahl von Genen mit veränderter Aktivität herauszufiltern, deren Aktivitätsmuster ein bestimmtes Tumorstadium kennzeichnet.¹ Die Identifizierung von stadienspezifischen Genaktivitätsprofilen sollte dann die Konzeption und Herstellung kleinerer Biochips erlauben, die nur noch diejenigen Gene umfassen, die für diese neuartige Art der Klassifizierung der Tumorstadien von Bedeutung sind. Diese speziell auf die verschiedenen Stadien eines Tumortyps zugeschnittenen Biochips könnten dann routinemäßig bei der Klassifizierung von verdächtigem Gewebe und von Tumoren eingesetzt werden

oder Gewebeproben durchführen, die Patienten bereits vor Jahren entnommen und in einer Tumorbank tief gefroren gelagert wurden. Diese Strategie hat den großen Vorteil, dass man die Genaktivitätsprofile der Tumore mit der bekannten Krankengeschichte und damit der Prognose der Patienten verknüpfen kann. Man kann deshalb wieder durch statistische Verfahren untersuchen, ob die Genaktivitätsprofile der Tumore von Patienten mit guter und schlechter Prognose charakteristische Unterschiede aufweisen, die bei weiteren Analysen an frisch entnommenen Tumoren eine sichere Vorhersage des Krankheitsverlaufes – etwa

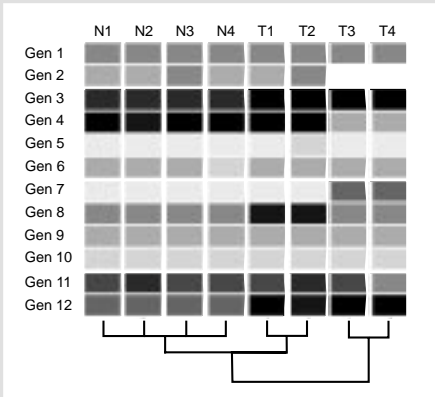
zur Bildung von Metastasen – ermöglichen. Falls man an Hand eines bestimmten Genaktivitätsmusters erkennen kann, dass Metastasen sehr wahrscheinlich sind, kann der Kliniker dann gezielt bei diesen Risikopatienten zusätzliche oder besonders abgestimmte chemotherapeutische Maßnahmen ergreifen, während diese den übrigen Patienten erspart bleiben könnten. Ein derartiges Projekt, das die Klassifizierung von Tumoren über das Genaktivitätsprofil zum Ziel hat, wurde von Prof. Bernhard Horsthemke und dem Institut für Humangenetik in den Antrag des Essener Biochipkonsortiums eingebracht. In Kooperation mit Prof. Norbert Bornfeld von der hiesigen Augenklinik soll das Aderhautmelanom, der häufigste primäre Tumor des Auges, untersucht werden. Beim Aderhautmelanom kann man auf Grund einer relativ einfach nachzuweisenden genetischen Veränderung – dem Verlust eines Chromosoms 3 – eine bösartige, zur Metastasierung neigende Variante klar von einer gutartigen Tumorform unterscheiden. Dieses Tumor stellt daher ein besonders gut geeignetes Modell zur Überprüfung des Konzeptes dar. Da über die Mechanismen der Entstehung dieses Tumors noch sehr wenig bekannt ist, erhoffen sich die beteiligten Wissenschaftler neben der oben erwähnten Entwicklung von diagnostischen Biochips auch neue Erkenntnisse über die beteiligten Gene.

Grundlagenforschung

Einen sehr hohen Stellenwert wird die Biochipanalyse in Zukunft auch in der Grundlagenforschung einnehmen, erlaubt sie doch in einem bislang nicht möglichen Umfang Einblicke in die Mechanismen, die die verschiedensten biologischen Prozesse steuern. Im Rahmen der Essener Initiative arbeiten wir am Essener Institut für Zellbiologie (Tumorforschung, Prof. Tarik Möröy) daran, die molekularen Mechanismen



(4) Ergebnis der Messung eines Biochips im Laserscanner. Die gemessenen Fluoreszenz-Intensitäten sind in Graustufen konvertiert. Drei „Probesets“, die ein besonders aktives Gen (Gen 1), ein moderat aktives Gen (Gen 2) und ein inaktives Gen (Gen 3) nachweisen, sind durch weiße Rahmen hervorgehoben.



(5) Die Ableitung von Genaktivitätsprofilen zur Charakterisierung von Tumoren. Die stark vereinfachte hypothetische Darstellung einer Biochipanalyse an vier Tumoren (T1-T4) und den dazugehörigen Normalgewebeproben (N1-4) zeigt, dass die vier Normalgewebe nur geringfügige Unterschiede in der Genaktivität aufweisen. Im Vergleich zu den Normalgeweben ist dagegen in den Tumoren T1 und T2 übereinstimmend die Aktivität von Gen 8 erniedrigt, während in den Tumoren T3 und T4 übereinstimmend die Gene 2 und 4 erhöht sowie Gen 7 erniedrigt sind. Die „Ähnlichkeit“ der Genaktivitätsmuster der Normalgewebe und der beiden Tumortypen (T1/T2 bzw. T3/T4) wird durch ein Dendrogramm verdeutlicht. Die Aktivität der Gene ist durch unterschiedliche Graustufen dargestellt (hell = hohe Aktivität, schwarz = inaktiv).

zu erforschen, die zur Entstehung von lymphoiden Tumoren führen. Speziell geht es um einen Genregulator (Gfi-1), der nachweislich eine wichtige Rolle bei der Entstehung von T-Zell-Tumoren (Lymphomen) und bei der Reifung von T-Lymphozyten, die eine essentielle Rolle in der Immunabwehr wahrnehmen, spielt. An Mäusen, die zuviel Gfi-1 produzieren oder bei denen das Gfi-1-Gen ausgeschaltet ist, soll durch Vergleich mit normalen Mäusen mittels umfassender Biochipanalyse geklärt werden, welche Gene durch diesen Regulator beeinflusst werden und welche Rolle er für die verschiedenen Reifungsschritte der T-Zellen spielt.

Die Erforschung der Mechanismen, die bei der Eliminierung des Hepatitis-B-Virus durch das Immunsystem eine Rolle spielen, ist das Ziel eines Projektes, das von Prof. Michael Roggendorf vom Institut für Virologie in das Konsortium eingebracht wurde. Ziel ist es, die Gene zu identifizieren, die im Rahmen der zellulären Immunantwort an- oder abgeschaltet werden, um eine Zerstörung der Viren zu ermöglichen. Man hofft, dass die Identifizierung dieser Gene die Entwicklung von neuen Konzepten zur Behandlung der chronischen Form von Hepatitis B ermöglicht.

Die Rolle einer Mutation in einem Rezeptorprotein, das an der Weiterleitung von hormonellen Signalen in das Zellinnere beteiligt ist, soll in dem von Prof. Winfried Siffert vom Institut für Pharmakologie eingebrachten Projekt untersucht werden. Diese Mutation führt nicht zum Funktionsausfall des Proteins, sondern zu einer erhöhten hormonellen Erregbarkeit der Zellen und erhöhter Zellteilungsrate. Es soll mit Hilfe der Biochipanalyse untersucht werden, welche Gene durch die mutierte Form des Rezeptorproteins an- oder abgeschaltet werden. Da die betreffende Mutation in unterschiedlichen ethnischen Gruppen mit Fettigkeit und Bluthochdruck verknüpft

ist, könnten die Ergebnisse auch zu einem neuen Verständnis für die Grundlagen der Prädisposition zu diesen Krankheiten führen.

Wichtige Erkenntnisse kann die Biochipanalyse auch für die pharmazeutische Forschung liefern, in dem die Auswirkung potentieller Wirkstoffe auf das Genom untersucht und verglichen wird. Die gewonnenen Daten können die Basis für eine neuartige Klassifizierung von Wirkstoffen bilden und mithelfen zu erkennen, ob bestimmte unerwünschte Nebenwirkungen mit der Aktivierung oder Abschaltung von bestimmten Genen einhergehen und damit Anstöße für das Design von neuen und besseren Wirkstoffvarianten geben.

Herausforderungen für die Bioinformatik

Eine herausragende Rolle bei der Analyse aller Biochipdaten spielen zuverlässige statistische Verfahren, die aus der überwältigenden Datenmenge die Genaktivitätsmuster mit Aussagekraft herausfiltern können. Die besondere Bedeutung dieses Problems spiegelt sich in der Beteiligung des Essener Instituts für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (Prof. Dr. Karl-Heinz Jöckel) wieder, deren Mitarbeiter im Rahmen des Biochipkonsortiums verschiedene statistische Verfahren zur Bewertung und Klassifizierung der Biochipdaten prüfen und für die verschiedenen Projektbereiche weiter entwickeln sollen. Darüber hinaus sollen Verfahren und Werkzeuge entwickelt werden, die eine übersichtliche Darstellung der Daten und die Verwaltung von entsprechenden Datenbanken erlauben.

Biochipanalyse: Befürchtungen und Hoffnungen

Kritiker der Biochipanalyse befürchten zunächst, dass die gewonnenen Daten wegen individueller und zu-

fälliger Schwankungen im Genaktivitätsmuster uninterpretierbar und Genauigkeit und Zuverlässigkeit der Messungen nicht ausreichend sein würden. Pilotstudien zeigen jedoch, dass sich durch die Messungen in der Tat wichtige Aspekte der Biologie von Tumorzellen aufzeigen lassen: So erlauben Messungen an in Kultur gehaltenen Tumorzelllinien eine korrekte Aussage über den Gewebeerzeugung der Tumorzellen.² Ein weiteres, noch nicht komplett gelöstes Problem liegt in der Tatsache, dass klinisches Probenmaterial, etwa ein chirurgisch entfernter Tumor, häufig mit gesunden Zellen durchsetzt ist, was zu einer Verfälschung der Daten führt. Hier setzt man große Hoffnungen auf Laser-Dissektionsverfahren, bei denen gezielt einzelne Tumorzellen mit Hilfe eines Lasers aus mikroskopisch dünnen Schnitten herausgeschnitten werden. Diese Verfahren führen nachweislich zu sehr reinen Tumorzellpräparationen, haben aber den Nachteil, dass die aus diesen wenigen Zellen gewonnenen mRNA-Mengen für umfassende Biochipanalysen gegenwärtig noch nicht ausreichend sind. Da aber parallel an Techniken gearbeitet wird, die eine ausreichende Vervielfältigung der mRNA-Moleküle erlauben, hofft man, dass dieses technische Problem bald zufriedenstellend gelöst ist. Erste Biochipstudien, etwa an Knochenmarkbiopsien von Leukämiepatienten zeigten jedenfalls klar, dass die Biochiptechnologie zu einer korrekten und zuverlässigen Klassifikation von bestimmten Leukämieformen führt.³

Insgesamt räumen Experten der Biochiptechnologie und den darauf basierenden neuen Forschungsansätzen große Zukunftschancen ein. Nach ihrer Einschätzung wird die Biochipmesstechnik zukünftig nicht nur in der Grundlagenforschung, sondern auch in der klinischen Diagnostik sehr stark an Bedeutung gewinnen. In jedem Fall wird diese neue Technik zur massiven Parallelanalyse von tausenden von Genen zu

einer explosionsartigen Zunahme von Informationen über die Aktivität und Rolle von Genen bei verschiedenen Krankheiten führen. Ob sich die großen Hoffnungen erfüllen, wird zunächst davon abhängen, ob es der Grundlagenforschung gelingt die Verlässlichkeit und Aussagekraft der Daten zu beweisen. Das Essener Biochipkonsortium will hierzu mit seinen sorgfältig ausgewählten Untersuchungsmodellen einen verlässlichen Beitrag liefern. Wenngleich das Ausmaß des Erfolges zum jetzigen Zeitpunkt nicht abgesehen werden kann, ist nach Ansicht der an der Initiative beteiligten Wissenschaftler und der Medizinischen Fakultät der Einstieg in diese State-of-the-art-Technologie zum jetzigen Zeitpunkt ein wichtiger und notwendiger Schritt – besonders für jene Patienten, die heute noch auf zukünftige Therapien hoffen müssen.

Summary

Micro arrays or biochips are miniature arrays of known gene fragments attached to a glass surface, which are mostly used to examine the activity of genes. Because several thousands of genes can be represented on a biochip, the activity of entire genomes can be acquired in a single experiment. Biological material, e.g. tumors biopsies or cell culture cells, is used to generate a nucleic acids sample, which is then incubated with the biochip to allow binding of nucleic acids to the corresponding spots of complementary gene fragments immobilized on the chip. After removal of unbound nucleic acids and staining with a fluorescent dye, the chips are then read with a fluorescence scanner. The intensity measured in each spot reveals the identity of the genes active in the biological sample and their abundance. By comparing tumor material and corresponding normal tissue samples, genes up- or downregulated in the tumor can be identified, which may be involved in

the mechanisms of carcinogenesis or may represent novel targets for drug design. By analyzing larger series of pairs of samples from patients and using statistical methods to analyze the large amounts of data, a novel characterization and classification of tumors based on gene activity patterns can be achieved, which may facilitate diagnosis, evaluation of prognosis and therapy decisions. Moreover, by analyzing tumors from patients with a known risk for certain diseases, gene expression patterns may be identified that increase the risk of developing certain types of cancer and thus allow to take preventative measures. The possibility of massive parallel analysis with biochips leads to an explosion of information about the activity and roles of genes involved in various disease processes.

Referenzen:

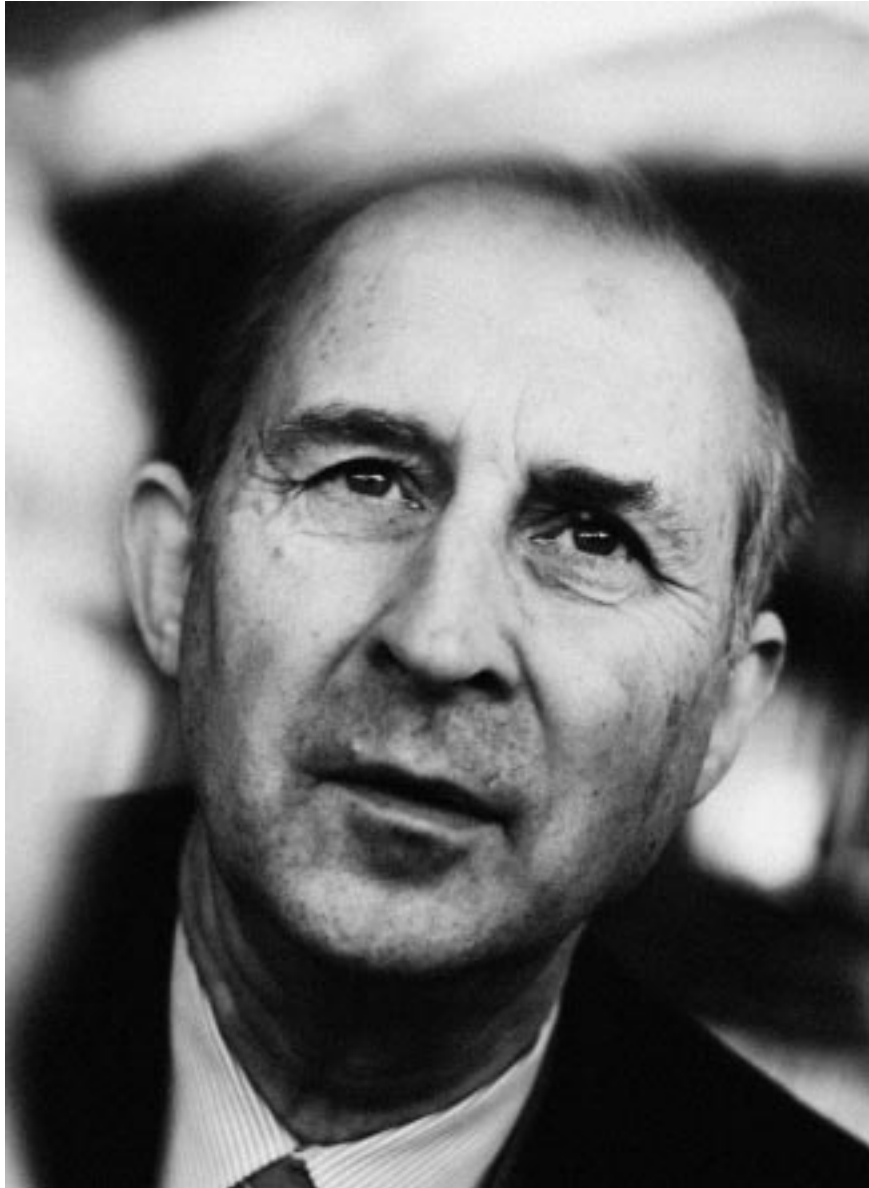
- [1] Eisen M B, Spellman P T, Brown P O, Botstein D (1998): Cluster analysis and display of genome-wide expression patterns. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 95, 14868–14868
 [2] Ross D T, Scherf U, Eisen M B, Perou C M, Rees C, Spellman P, Iyer V, Jeffrey S S, Van de Rijn M, Waltham M, Pergamenschikov A, Lee J C, Lashkari D, Shalon D, Myers T G, Weinstein J N, Botstein D, Brown P O (2000): Systematic variation in gene expression patterns in human cancer cell lines. *Nature Genetics* 24, 227–235
 [3] Golub T R, Slonim D K, Tamayo P, Huard C, Gaasenbeek M, Mesirov J P, Coller H, Loh M L, Downing J R, Caligiuri M A, Bloomfield C D, Lander E S (1999): Molecular classification of cancer: class discovery and class prediction by gene expression monitoring. *Science* 286, 531–537

Die Autoren:

Ludger Klein-Hitpaß studierte Biologie an der Ruhr-Universität Bochum und promovierte dort 1983. Von 1984 bis 1987 arbeitete er als Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Genetik und Toxikologie im Kernforschungszentrum Karlsruhe und spezialisierte sich dort auf die Untersuchung der Genregulation durch Steroidhormone. Danach folgte ein zweijähriger Aufenthalt als Postdoc am renommierten Department of Cell Biology im Texas Medical Center, Houston, Texas. In der Arbeitsgruppe von Prof. Bert O'Malley, 1989 wechselte er in die Arbeitsgruppe von Prof.

Dr. Gerhard U. Ryffel an das Institut für Zellbiologie (Tumorforschung) im Universitätsklinikum Essen. 1995 habilitierte sich Klein-Hitpaß für die Fachrichtung Molekularbiologie und führt seitdem eine eigenständige Nachwuchsgruppe. Seine Forschungsschwerpunkte sind die Erforschung der Rolle von Faktoren, die die Regulation der Genaktivität durch Steroidhormone steuern und die Analyse der Wirkungsweise von Hormonantagonisten. Im Oktober 2000 hat er die Leitung des Essener Biochiplabors am Institut für Zellbiologie (Tumorforschung) übernommen.

Tarik Möröy studierte Biochemie in Tübingen, München und Paris und promovierte 1987 an der Universität München mit einer Arbeit über den Zusammenhang zwischen chronischen Infektionen durch das Hepatitis-B-Virus (HBV) und der Entstehung primärer hepatozellulärer Karzinome. Für diese Arbeit erhielt er 1987 zusammen mit Dr. Anne Dejean den Abbot Young Investigator Award. 1988 begann er als Stipendiat des deutschen Akademischen Austauschdienstes (DAAD/NATO-Programm) in der Abteilung von Professor Dr. Frederick Alt am Howard Hughes Medical Institute der Columbia University in New York mit Arbeiten über das onkogene Potential von *myc*-Genen in Zellen des Immunsystems. Im Januar 1991 trat er eine Stelle als Leiter einer unabhängigen Nachwuchsgruppe am Institut für Molekularbiologie und Tumorforschung der Universität Marburg an. 1994 habilitierte sich Möröy am Fachbereich Humanmedizin der Philipps-Universität Marburg für die Fächer Molekularbiologie und Immunologie. Im Januar 1995 erhielt er einen Ruf auf die Professur „Transgene Krankheitsmodelle“ am Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg. Im Mai desselben Jahres erreichte ihn auch der Ruf auf die C4-Professur für „Molekulare Zellbiologie“ am Institut für Zellbiologie (Tumorforschung) der Universität Essen, wo er seit 1996 tätig ist.



Horst Sack, Foto: André Zick

Bei der Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL), einer überwiegend langsam proliferierenden Tumorart, ist der Einsatz der Strahlentherapie in den Frühstadien der Krankheit außerordentlich erfolgreich. Bei spät erkannten Erkrankungen können Patienten mit Hilfe der Strahlenbehandlung über längere Zeit von den Symptomen befreit werden; eine Verlängerung der Lebenserwartung konnte in diesen Fällen jedoch leider noch nicht erreicht werden.

Follikuläre Keimzentrums-Lymphome – jetzt heilbar?

Ergebnisse moderner Forschung und klinischer Studien

Von Marianne Engelhard, Peter Meusers und Horst Sack

Seit mehr als zwei Jahrzehnten bilden in Deutschland die Diagnostik und die Therapie der Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) einen Schwerpunkt in der Tumorforschung. Den grundlegenden Beitrag zum Verständnis dieser heterogenen Gruppe lymphatischer Neoplasien leistete Karl Lennert Anfang der 70er Jahre mit der Kiel-Klassifikation, die erstmals eine präzise Charakterisierung der einzelnen Entitäten anhand immunologischer und histomorphologischer Merkmale erlaubte. Durch multizentrische klinische Beobachtungsstudien der Kieler Lymphom-Studiengruppe konnte dann die klinische Relevanz der Kiel-Klassifikation zweifelsfrei be-

legt werden. In der Weiterentwicklung durch eine europäisch-amerikanische Forschergruppe als R.E.A.L.-Klassifikation (und aktuell gering modifiziert als WHO-Klassifikation) hat diese Klassifikation inzwischen internationale Akzeptanz gefunden.

An der Essener Universitätsklinik, wo unter der Leitung von Günter Brittinger die Kieler Lymphomstudien koordiniert wurden, entwickelte sich eine besonders enge Zusammenarbeit zwischen den internistisch-hämatologisch und den strahlentherapeutisch tätigen Onkologen, die sich besonders eindrucksvoll am Beispiel des zentroblastischen (CB-CC-)Lymphoms der Kiel-Klassifikation

(Synonym: *follikuläres Lymphom* Grad I-II der R.E.A.L.-Klassifikation) demonstrieren lässt. Im Rahmen einer von der Essener Strahlenklinik geleiteten multizentrischen prospektiven Therapiestudie konnte die kurative Wirksamkeit einer alleinigen Strahlenbehandlung in Frühstadien dieses Lymphoms gezeigt werden. Dagegen erwies sich in der internationalen Erfahrung die in fortgeschrittenen Stadien erforderliche systemische Therapie bisher lediglich als palliativ, also zwar symptomlindernd, doch ohne Heilungschance.

Im Folgenden sollen nicht nur die Ergebnisse der erprobten Therapiemodalitäten, sondern darüber hinaus Neuentwicklungen dargestellt wer-

den, die zu einer Verbesserung der Behandlungsergebnisse bei follikulären Lymphomen führen könnten.

CB-CC-Lymphom: Klinisch-biologische Merkmale

In Europa sind rund ein Fünftel aller NHL (14 bis 23 Prozent) zentroblastisch-zentrozytische CB-CC-Lymphome (Synonym: *follikuläres Lymphom*), in den USA beträgt ihr Anteil etwa 40 Prozent. Im Vergleich zu den übrigen niedrigmalignen NHL ist das mediane Erkrankungsalter von rund 55 Jahren deutlich niedriger, die Gynäkotropie (m:w = 0,6:1) ist charakteristisch.

Morphologisch zeichnen sich CB-CC-Lymphome durch eine Mischung von Keimzentrumzellen, d. h. kleinen Zentrozyten, und großzelligen Zentroblasten aus. Das Wachstumsmuster kann überwiegend follikulär (50 bis 70 Prozent), follikulär und diffus (25 bis 40 Prozent) oder überwiegend diffus (1 bis 9 Prozent der Fälle) sein. In der R.E.A.L.-Klassifikation werden entsprechend dem Zentroblastenanteil drei Malignitätsgrade unterschieden, wobei der rein blastäre Grad III dem hochmalignen zentroblastischen NHL der Kiel-Klassifikation entspricht.

Bei 70–95 Prozent der CB-CC-Lymphome liegt mit der charakteristischen Translokation t(14;18) eine besonders beachtenswerte chromosomale Veränderung vor. Bei vielen malignen Tumoren sind inzwischen typische molekulargenetische Aberrationen bekannt oder es ist zumindest eine genetische Instabilität im Verlauf nachweisbar. Während es zumeist noch nicht gelang, diese Merkmale ursächlich mit dem malignen Prozess in Verbindung zu bringen, so ist dies beim CB-CC-Lymphom bereits naheliegend. So führt nämlich die in der Frühphase der B-Zell-Entwicklung während der Immunoglobulin-Genumlagerung auftretende Translokation (14;18) zur Überexpression eines als bcl-2 be-

zeichneten Proteins, welches die Apoptose, den in jeder Zelle programmierten natürlichen Zelltod, hemmt. Gelegentlich können derartige Zellen auch in normalem lymphatischen Gewebe nachgewiesen werden. Daher wird vermutet, dass möglicherweise eine ruhende B-Zelle mit bcl-2-Translokation nach antigeninduzierter Blastentransformation den Ausgangspunkt für die Entwicklung eines NHL bilden könnte.

Bei Diagnosestellung liegt bei rund 40 Prozent der Patienten noch ein regional begrenztes, oft nur die Lymphknoten involvierendes Befallsmuster vor (Stadien I bei 7 Prozent, II bei 13 Prozent, III bei 20 Prozent). Die Leber ist bei 25 Prozent, die Milz sowie das Knochenmark sind jeweils bei 40 Prozent infiltriert, eine leukämische Ausschwemmung findet in ca. 15 Prozent der Fälle statt. Der Gastrointestinaltrakt ist bei 10 Prozent der Patienten befallen, die übrigen extralymphatischen Gewebe dagegen nur sehr selten.

CB-CC-Lymphome: Prinzipien der Therapiekonzepte

Jede Behandlungsinitiative muss einerseits das initiale Ausbreitungsstadium der Erkrankung, andererseits aber auch den für das CB-CC-Lymphom charakteristischen natürlichen Krankheitsverlauf berücksichtigen. In den Frühstadien besteht eine Heilungschance durch Radiotherapie, die es rechtzeitig zu nutzen gilt.

In den fortgeschrittenen Stadien III und IV mit generalisierter lymphatischer Aussaat, Knochenmark- oder ausgedehnten extralymphatischen Organinfiltrationen war das CB-CC-Lymphom bislang noch durch keine der erprobten Formen systemischer Therapie kurativ behandelbar. Dagegen zeigte die langjährige internationale Erfahrung, dass auch in fortgeschrittenen Stadien nach Diagnosestellung anfangs oft nur eine langsame Progredienz über viele Monate zu beobachten ist. Bei

etwa 20 Prozent der Patienten kann sogar eine spontane, wenn auch nur passagere Rückbildung der Lymphome auftreten. Diese Beobachtungen begründeten bislang zumindest bei den älteren Patienten eine expectativ-palliative Behandlungsstrategie. Interessante Perspektiven bieten jedoch möglicherweise die inzwischen entwickelten neuen Therapieansätze.

Behandlung in Frühstadien: Heilung durch Radiotherapie

In den lokalisierten Stadien I und II niedrigmaligner B-Zell-Lymphome hat sich eine primäre Strahlentherapie als hochwirksam in der Tumorrückbildung und – zumindest bei etwa der Hälfte der Patienten – auch in der langfristigen Tumorkontrolle des CB-CC erwiesen. Dies gilt sogar im nodalen Stadium III, sofern nur eine begrenzte Tumormasse vorliegt.

Inzwischen liegen weltweit zahlreiche Berichte vor zur alleinigen Radiotherapie nodaler, zumeist follikulärer Lymphome mit Langzeitnachtebeobachtungen über bis zu zwei Dekaden. Dabei handelt es sich mit wenigen Ausnahmen um retrospektive Analysen von bis in die 70er Jahre zurückreichenden Behandlungen, die – nach modernem Verständnis – oft nur nach unzureichender Diagnostik und auf Basis der früheren uneinheitlichen Klassifikationen durchgeführt wurden. Dennoch lassen sich aus den internationalen Erfahrungen zu den nodalen niedrigmalignen B-Zell-NHL (Synonyme: *low grade, indolent, favorable* bzw. *follicular* NHL der englischsprachigen Arbeiten) folgende Erkenntnisse gewinnen: Durch eine alleinige Radiotherapie kann bei 90–95 Prozent der Patienten mit nodalen Lymphomen im Stadium I oder II eine Vollremission induziert, bei rund 55 Prozent eine Rezidivfreiheit über fünf und bei 45 Prozent über zehn Jahre erreicht werden. Die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit beträgt 80–85 Prozent nach fünf und 60–65 Prozent nach zehn Jahren. Die ent-

sprechenden Daten für die kleinen Patientengruppen im begrenzten Stadium III sind mit gleichen Werten für die Rezidivfreiheit und mit etwa 75 Prozent und 50 Prozent für das Gesamtüberleben nicht wesentlich ungünstiger. Rezidive treten gehäuft binnen zwei bis fünf Jahren nach Therapieabschluss auf, sehr selten nach dem 10. Beobachtungsjahr. Voraussetzung für diese guten Langzeitergebnisse war vor Einführung der Computertomographie-Technik die Sicherung des Frühstadiums durch eine Staging-Laparotomie.

Bei der Beurteilung potentieller Risikofaktoren erwies sich das zunehmende Alter des Patienten als der entscheidende Parameter für das Rezidivrisiko bzw. das Gesamtüberleben. Weiterhin konnte die Prognose signifikant beeinflusst werden durch die Tumormasse (Stadium I oder II, die Größe des Lymphoms, die Zahl der befallenen Lymphknotenregionen, makroskopischer Resttumor) und deren genaue Erfassung (klinisches oder pathologisches Staging), durch histologische Merkmale (nodulär oder diffus) sowie durch die Ausdehnung des Bestrahlungsvolumens (Involved-field-, Extended-field-, total-nodale oder total-lymphatische Bestrahlung).

Beachtenswert sind in diesem Zusammenhang die Ergebnisse der in Essen koordinierten und kürzlich abgeschlossenen prospektiven Therapiestudie: Dabei wurden Patienten mit CB-CC-Lymphomen im Stadium I/II mit einem modifizierten Extended Field, im Stadium III mit begrenzter Tumormasse modifiziert total-lymphatisch bestrahlt. In Übereinstimmung mit den internationalen Erfahrungen wurde bei einer medianen Beobachtungszeit von 68 Monaten mit einem 5- und 8-Jahres-Gesamtüberleben von 86 Prozent und einem rezidivfreien Überleben von 71 Prozent ein günstiges Langzeitergebnis erreicht. In der multivariaten Analyse prognostisch wirksamer Parameter konnte die enge Korrelation der Strahlendo-

sis mit dem Behandlungserfolg insofern belegt werden, als sich zeigte, dass eine reduzierte Dosisintensität (Dosisreduktion oder Therapieunterbrechung) das Rezidivrisiko signifikant erhöht.

Aufschlussreich ist auch die Rezidivanalyse: Bei einer Gesamtrezidivrate von 31 Prozent entwickelten nur 8 Prozent aller Rezidivpatienten eine Disseminierung mit Knochenmarkbefall. Dabei lagen 40 Prozent aller Rezidive nur im Bestrahlungsfeld, andererseits traten 52 Prozent außerhalb des Zielvolumens auf. So liegen die Vermutungen nahe, dass die lokale Tumorkontrolle durch eine Dosiserhöhung verbessert und die Inzidenz der Fernrezidive durch eine Ausdehnung des Zielvolumens gesenkt werden könnten. Diese Hypothesen werden derzeit in einer randomisierten Therapiestudie unter Leitung der Essener Strahlenklinik evaluiert.

Von einer konsolidierenden oder adjuvanten konventionellen Chemotherapie nach primärer Radiotherapie darf nach den Ergebnissen mehrerer randomisierter Therapiestudien keine Verbesserung der Prognose erwartet werden. Dagegen liegt die Vermutung nahe, dass sich die Ergebnisse der alleinigen Radiotherapie und damit die Heilungschance durch standardisierte Techniken verbessern lassen und in lokalisierten Stadien beim CB-CC eine Heilung bei der Mehrheit der Patienten erreichbar ist. Die bereits jetzt äußerst seltenen Rezidive nach dem 10. Verlaufsjahr und die Fortschritte in der Risikoeinschätzung begründen die Hoffnung, zukünftig das geeignete Patientenkollektiv genauer definieren und die optimale kurative Strategie präzisieren zu können.

Behandlungsansätze in fortgeschrittenen Stadien: Abwarten und Beobachten

In den fortgeschrittenen Krankheitsstadien hatten bisher alle erprobten therapeutischen Maßnahmen nur

palliative, d. h. symptomlindernde Effizienz ohne die Chance, eine Heilung herbeizuführen. Deshalb bestand weitgehende Übereinstimmung darüber, dass unter Berücksichtigung des individuell unterschiedlichen natürlichen Krankheitsverlaufes eine zytostatische Therapie erst beim Auftreten krankheitsassoziierter Symptome eingeleitet wird. Hierzu gehören u. a. Allgemeinsymptome (Nachtschweiß, Fieber oder Gewichtsabnahme), eine rasche Progression der Zahl oder Größe der Lymphome und/oder das Auftreten einer lymphombedingten hämatopoetischen Insuffizienz. Diese Strategie des Abwartens und Beobachtens wurde insbesondere von der Arbeitsgruppe an der Stanford Universität untersucht. In Abhängigkeit vom histologischen Subtyp reichte die mediane Zeitdauer bis zur Behandlungsbedürftigkeit nach den o. g. Kriterien von eineinhalb bis zu vier Jahren.

In einer von D. L. Longo initiierten Studie wurde in randomisierter Weise der Stellenwert dieser *Watch-and-wait*-Strategie mit derjenigen eines sofortigen Behandlungsbeginns nach Diagnosestellung verglichen. Dabei erhielten die Patienten eine intensive zytostatische Polychemotherapie entsprechend dem ProMACE-MOPP-Protokoll, ergänzt durch eine totallymphatische Strahlentherapie. Bei annähernd gleichen Remissionsraten führte ein früher Behandlungsbeginn erwartungsgemäß zu einem längeren krankheitsfreien Intervall. In allen Analysen bis 1999, d. h. etwa zwei Jahrzehnte nach Studienbeginn, war aber die mediane Überlebenswahrscheinlichkeit beider Kollektive nahezu identisch.

Unter dem Eindruck einer zunehmenden Inzidenz der follikulären NHL insgesamt – insbesondere auch bei jüngeren Patienten – erscheint dieses expectativ-palliative Behandlungskonzept angesichts der medianen Überlebenserwartung von 5–9 Jahren als äußerst unbefriedigend. In dem Bemühen um eine

Verbesserung der Behandlungsergebnisse wurden in den vergangenen Jahren erfolgversprechende andere Therapiestrategien eingesetzt, die im Folgenden skizziert werden sollen.

Konventionelle zytostatische Chemotherapie: Passagere Tumorkontrolle

In den fortgeschrittenen Stadien III und IV gelingt es, durch konventionelle zytostatische Chemotherapie mit Chlorambucil/Prednison oder Cyclophosphamid/Vincristin/Prednison bei 50 bis über 80 Prozent der Patienten eine teilweise oder sogar vollständige Rückbildung der Lymphommanifestationen zu induzieren. Bei nahezu allen Patienten entwickelt sich binnen ein bis drei Jahren ein Rezidiv, das nur noch kurzfristig erfolgreich behandelt werden kann. Schicksalsentscheidend ist dann die fortschreitende Disseminierung bis zu generalisiertem Lymphknoten- und Knochenmarkbefall, oft auch diffuser Leber- und Milzinfiltration, mit zunehmender Suppression der normalen Myelopoese und der Entwicklung einer Resistenz gegen konventionelle Zytostatika. Prognostisch ungünstig ist auch die bei etwa 40 Prozent der Fälle im Krankheitsverlauf zu beobachtende Transformation in ein sekundär hochmalignes zentroblastisches Lymphom.

Zur Prognoseeinschätzung sind die bei hochmalignen NHL identifizierten Risikofaktoren (Alter, Allgemeinzustand, Stadium, erhöhte Serum-Laktatdehydrogenase-Konzentration, extranodaler Befall) in ähnlicher Gewichtung auch bei follikulären NHL bedeutsam. Interessanterweise ist zumindest nach den bisher vorliegenden Daten die Präsenz der t(14;18)-Translokation oder peripher zirkulierender bcl-2-positiver Zellen nicht automatisch mit einer Prognoseverschlechterung verknüpft. Diese ersten Erfahrungsberichte müssen allerdings nach Standardisierung der Nachweismethoden unbedingt noch an größeren Fallserien in prospekti-

ven Studien überprüft werden.

Die Intensität einer konventionellen Chemotherapie hat keinen Einfluss auf die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit. Dies gilt insbesondere auch für die Einbeziehung von Anthrazyklinen, also von Substanzen, die bei der Behandlung von hochmalignen Lymphomen von entscheidender prognostischer Bedeutung sind. In einer multizentrischen Studie der *Deutschen Studiengruppe Niedrig Maligne Lymphome* (DS-NML) unter Leitung von Wolfgang Hiddemann zeigte sich jedoch, dass die anthrazyklinhaltige Induktionstherapie zur Remissionsstabilität einer nachfolgenden Erhaltungstherapie mit Interferon beiträgt.

Unabhängig von der gewählten Therapieintensität beträgt die mediane Überlebenswahrscheinlichkeit im Generalisationsstadium in den verschiedenen Studienkollektiven etwa fünf bis neun Jahre und konnte während der vergangenen drei Dekaden durch keine konventionelle Therapiemodalität verbessert werden.

Therapieansätze mit neuen Zytostatika: Purinanaloga

Zu Beginn der 90er Jahre wurden große Hoffnungen in den Einsatz von Purinanaloga gesetzt. Sie beeinflussen die Adenosinaminase (ADA), ein Schlüsselenzym im Purinstoffwechsel. So führt der angeborene ADA-Mangel zur zellulären Immuninsuffizienz infolge einer unzureichenden Entwicklung lymphatischer Zellen. Das meist erprobte Fludarabin wird aktiv in die Zelle transportiert und dort zu Fluoradenosintriphosphat umgewandelt, welches durch Synthesehemmung der Nukleinsäuren zur Apoptose der Zellen führt. Gerade beim CB-CC-Lymphom, bei welchem bei Präsenz der Translokation t(14;18) die Apoptose gehemmt ist, erschienen diese und weitere Purinanaloga (wie z. B. 2'-Chlordeoxyadenosin) als potenziell hochspezifisch wirksame Zytostatika. Tatsächlich konnten bei

zytostatikaresistenten oder rezidierten Lymphomen in etwa 50 Prozent der Fälle eine Teil- oder Vollremission von zumindest mehrmonatiger Dauer induziert werden. In einer kürzlich vorgestellten Phase-III-Studie führte die alleinige Applikation von Fludarabin im Vergleich zur Standardkombination von Cyclophosphamid, Vincristin und Prednison zu einer Verlängerung des progressions- und behandlungsfreien Überlebens, konnte jedoch die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit nicht verbessern. Zukunftsweisend sind möglicherweise die derzeit untersuchten Kombinationstherapien von Purinanaloga mit anderen bei follikulären Lymphomen wirksamen Zytostatika.

Immuntherapie durch Interferone

Interferone sind Proteine, die antivirale Aktivität besitzen, sowie antiproliferativ und immunmodulierend wirken. Als körpereigene Substanzen waren sie nach der Entwicklung gentechnologischer Herstellungsverfahren von größter Attraktivität insbesondere zur Behandlung der Tumoren des Immunsystems. In Pilotstudien wurde bei zytostatisch vorbehandelten Patienten mit Interferon- α in 30–50 Prozent der Fälle eine Rückbildungstendenz der Lymphome beobachtet. Zusätzlich ergaben In-vitro- und Tierversuche synergistische oder zumindest additive Effekte zwischen Interferon- α und den bei niedrigmalignen Lymphomen erprobten Zytostatika. Umso enttäuschender waren die Ergebnisse zweier Phase-III-Studien, wonach sich die mit Chlorambucil oder Cyclophosphamid allein erreichten Remissionsquoten nicht durch eine Kombination mit Interferon- α erhöhen ließen.

Unter der Annahme, dass Interferone ihre höchste Wirksamkeit bei minimaler Tumormasse entwickeln, erschien es naheliegend, sie nach chemotherapieinduzierter Lymphomrückbildung als Erhaltungstherapie

einzusetzen. Dazu liegen inzwischen die Ergebnisse von acht randomisierten Studien vor: Interferon- α führt in Abhängigkeit von der Intensität der Induktionstherapie bzw. der erzielten Remissionsqualität (Teilremission, minimaler Resttumor oder Vollremission) zu einer signifikanten Verlängerung des rezidivfreien Überlebens. Dies gilt auch für die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit bei Patienten in Teil- oder Vollremission nach anthrazyklinhaltiger Induktionstherapie, nicht jedoch für Patienten, deren Lymphom mit Chlorambucil allein oder in Kombination mit Vincristin und Prednison vorbehandelt wurde. Aufgrund der nicht unerheblichen Nebenwirkungen und Kosten hat sich die Interferon- α -Erhaltungstherapie bisher jedoch nicht als Standardtherapie etablieren können.

Hochdosis-Radio-/Chemotherapie mit Stammzelltransplantation: Kurative Perspektiven?

Patienten mit generalisiertem CB-CC-Lymphom konnten bisher mit keiner der skizzierten Therapieformen kurativ behandelt werden. Trotz initial guten Ansprechens mit Teil- und Vollremissionen von zusammen über 80 Prozent, verbleiben offensichtlich Tumorreste, aus denen sich bei nahezu allen Patienten ein Rezidiv entwickelt. So gilt es, diese residualen oder okkulten, gegenüber einer Standardtherapie offensichtlich resistenten Tumorzellklone zu eliminieren. Hierzu bietet sich die Hochdosisstherapie an, bei der maximale, hinsichtlich der Organtoxizität gerade noch tolerable Dosen zytoreduktiver Pharmaka unter Inkaufnahme der Zerstörung des hämatopoetischen Systems appliziert werden. Aufgrund der hohen Strahlensensitivität lymphatischer Zellen wird bei follikulären Lymphomen oft zusätzlich eine Ganzkörperbestrahlung durchgeführt. Diese das Knochenmark zerstörende (myeloablative) Hochdosisstherapie (HDT) erfordert

jedoch eine nachfolgende Infusion von Stammzellen, den pluripotenten Vorläuferzellen der regulären Blutbildung, aus denen sich diese dann wieder restituieren kann. Die Gewinnung eines derartigen Stammzelltransplantats gelingt durch Zellseparation aus dem peripheren Blut nach Stimulation durch zytostatische Chemotherapie und die Gabe eines die Granulozyten stimulierenden Wachstumsfaktors (G-CSF). Dieses Verfahren, bei dem körpereigene Stammzellen reinfundiert werden, wird als autologe periphere Stammzell-Transplantation (aPBSZT) bezeichnet und ist inzwischen weltweit etabliert. Dieses elegante, den Patienten wenig belastende Verfahren birgt aber das Risiko der Reinfusion okkulturer Mengen von neoplastischen Lymphozyten, zu deren gezielter Elimination besondere immunologische Verfahren (purgung) beitragen sollen. Bei Patienten mit rezidiviertem CB-CC-Lymphom wurden die Durchführbarkeit und die Effizienz der HDT mit Stammzelltransplantation bereits bewiesen und schien im historischen Vergleich den konventionellen Rezidivtherapien auch überlegen zu sein. Die Ergebnisse randomisierter Studien dazu stehen allerdings noch aus. Inzwischen wird diese intensive Therapie bereits im Rahmen der Initialtherapie erprobt. So prüft die DSNML z. Zt. den Stellenwert dieser Konsolidierungsstrategie im Vergleich zu einer Interferon- α -Erhaltungstherapie.

Nichtmyeloablative Therapie und allogene Stammzelltransplantation: Eine innovative Immuntherapie?

Die autologe PBSZT dient ausschließlich der Wiederherstellung einer normalen Knochenmarkfunktion nach myeloablativer Therapie. Im Gegensatz dazu kann die allogene Transplantation mit gewebeverträglichen Stammzellen eines Familien- oder Fremdspenders einen therapeutischen Effekt mittels einer immunologisch bedingten Transplantat-

gegen-Wirt-Lymphom-(*Graft-versus-host-lymphoma*-)Reaktion vermitteln. Die allogene Transplantation wird bei niedrigmalignen Lymphomen bisher nur in Einzelfällen eingesetzt. Eine Variante dieses Verfahrens bildet eine nicht myeloablative zytostatische Kombinationstherapie mit anschließender allogener Knochenmark- und/oder Bluttammzelltransplantation. Hierbei führt eine konventionell dosierte, d. h. wenig toxische Polychemotherapie zu einer eher geringen Myelosuppression, die jedoch ausreichend immunsuppressiv wirkt, um das Entgraftment der zugeführten Spenderstammzellen zu tolerieren. Erste klinische Erfahrungen belegen die Praktikabilität und Effizienz dieses innovativen Therapieansatzes. Dieses Verfahren muss jedoch bislang noch als hochexperimentell angesehen werden und bleibt daher vorerst einigen wenigen Transplantationszentren vorbehalten.

Spezifische Immuntherapie: Monoklonale Antikörper

Die Instabilität einmal erreichter Remissionen signalisiert die Persistenz einiger Lymphomzellen. Seit mehr als zwei Jahrzehnten wird daher versucht, diese residualen Zellen mit Hilfe immunologischer Methoden zu eliminieren. Bereits Paul Ehrlich formulierte die Idee, Tumorstrukturen mit Hilfe von spezifischen Antikörpern („Zauberkügelchen“) zu binden und damit unschädlich zu machen. Inzwischen wurden zahlreiche immuntherapeutische Verfahren entwickelt, von denen einige auch bei der Behandlung des CB-CC-Lymphoms klinische Relevanz besitzen.

Dies gilt vorrangig für den Einsatz monoklonaler Antikörper, die erstmals durch Milstein und Köhler aus der Kultur fusionierter Lymphozyten von Mäusen isoliert werden konnten. Inzwischen erlauben molekularbiologische Techniken die Produktion von Antikörperhybrid-

molekülen, die bis auf die das Antigen unmittelbar bindende *Complementary Determining Regions* (CDR) aus menschlichem Immunglobulin IgG1 (sogenannter humanisierter Antikörper) bestehen und damit kaum noch Unverträglichkeitsreaktionen auslösen. Eine Weiterentwicklung stellen die konjugierten Antikörper dar, bei denen ein Toxin oder ein Radionuklid an das Antikörpermolekül gekoppelt werden. Obwohl die Zielgenauigkeit und die Wirksamkeit dieser Immunkonjugate bereits nachgewiesen werden konnten, führt zumindest die unspezifische Toxinaufnahme insbesondere im retikuloendothelialen System zu erheblichen Nebenwirkungen. Als besonders erfolgreich haben sich dagegen Radioimmunkonjugate erwiesen, wobei ganz überwiegend ¹³¹Jod und seltener ⁹⁰Yttrium angewandt wurden. Durch Radioimmunkonjugate können auch einzelne, das Zielantigen nur schwach oder im Tumorverband gar nicht mehr exprimierende Tumorzellen bestrahlt werden. Als Nachteil muss die erhebliche Strahlenbelastung paraneoplastischer Organe und des Knochenmarks angesehen werden.

Das klinische Interesse konzentriert sich zur Zeit auf die Wirksamkeit des ersten auf breiter Basis erfolgreich erprobten unkonjugierten monoklonalen Anti-CD-20-Antikörpers Rituximab (MabThera®). Dabei handelt es sich um einen chimären Mensch-Maus-Antikörper, dessen Grundgerüst aus humanem IgG-1 für die Komplementaktivierung, die Induktion der antikörperabhängigen Zytotoxizität und für einen apoptoseähnlichen Mechanismus verantwortlich ist. Das CD-20-Antigen wird auf der Zellmembran neoplastischer Lymphozyten von mehr als 90 Prozent der B-Zell-Lymphome sowie auf normalen B-Lymphozyten vom Reifungsstadium der prä-B-Zelle bis zu den aktivierten B-Lymphozyten exprimiert, nicht jedoch auf Stammzellen, auf Plasmazellen oder Zellen anderer

Zelllinien. Inzwischen liegen die Ergebnisse zahlreicher Pilotstudien von Patienten mit überwiegend rezidivierten oder gegenüber konventionellen Zytostatika refraktären niedrigmalignen Lymphomen, insbesondere auch follikulären NHL vor. Repräsentativ sind die Ergebnisse der multizentrischen Studie von McLaughlin und Mitarbeitern 1998 u. a. an 120 Patienten mit follikulären Lymphomen. Durch die viermalige Applikation von Rituximab konnte bei 48 Prozent aller Patienten eine Teil- oder Vollremission (6 Prozent) erzielt werden. Die Ansprechrate war sogar signifikant höher bei Patienten mit follikulären NHL, bei denen mit Hilfe der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) die Expression des bcl-2 Gens im peripheren Blut nachgewiesen werden konnte.

Aufgrund der vielversprechenden Ergebnisse mit dieser neuen Therapiemöglichkeit werden weltweit bereits weitere Einsatzmöglichkeiten von Rituximab, etwa in Kombination mit Interferon, mit anderen Zytokinen oder mit Zytostatika, wie z. B. den Anthrazyklinen oder Purinanaloga erwogen. Besonders attraktiv erscheint auch der Einsatz dieses Antikörpers zur Elimination minimaler residueller Lymphomzellen im Knochenmark vor der Stammzellgewinnung. Darüber hinaus kann er möglicherweise auch als Transportmedium für Toxine oder Radionuklide dienen.

Ansatz zur Genterapie : Antisense Oligonukleotide

Gerade beim CB-CC-Lymphom, welches durch die Überexpression des antiapoptotisch wirkenden bcl-2-Gens gekennzeichnet ist, erscheint es als nahezu imperativ, molekularbiologische Behandlungsmethoden zu erproben. Einen Ansatz dazu bietet die Einschleusung von Antisense-Oligonukleotiden in das Genom, die die Translation dominanter Onkogene, wie z. B. des bcl-2-Gens, ver-

hindern. Damit würde die Produktion von Proteinen minimiert, die für das Überleben der Tumorzelle essentiell sind und die die apoptotische Wirkung einer Radio- oder Chemotherapie behindern. Deshalb bildet gerade das bcl-2-Gen eine attraktive Zielstruktur für eine genetische „Downregulation“, um so bei gleichzeitiger Applikation geeigneter Zytostatika die Wiederherstellung der Chemosensitivität therapeutisch nutzen zu können. Verschiedene Arbeitsgruppen haben dieses Therapieprinzip *in vitro* bereits erfolgreich geprüft. So gelang der Nachweis, dass verschiedene gerade für die Lymphomtherapie geeignete Zytostatika, z. B. Anthrazykline, Methotrexat und Cytarabin in Kombination mit Antisensemolekülen eine gesteigerte zytotoxische Wirkung entfalten. Erste klinische Erprobungen an Patienten mit follikulären Lymphomen werden bereits in England unternommen.

Zusammenfassung und Ausblick

Die interdisziplinäre Forschung hat bei den Tumoren des Immunsystems zu erstaunlichen Einbrüchen in die Genese neoplastischer Erkrankungen geführt. Bei den Non-Hodgkin-Lymphomen bietet sich das CB-CC-Lymphom (Kiel-Klassifikation bzw. follikuläres Lymphom, R.E.A.L.-Klassifikation) als Beispiel dafür an, unter Berücksichtigung pathophysiologischer Erkenntnisse die Möglichkeiten und Grenzen von lokalen, d. h. strahlentherapeutischen oder systemischen Behandlungsstrategien zu erläutern.

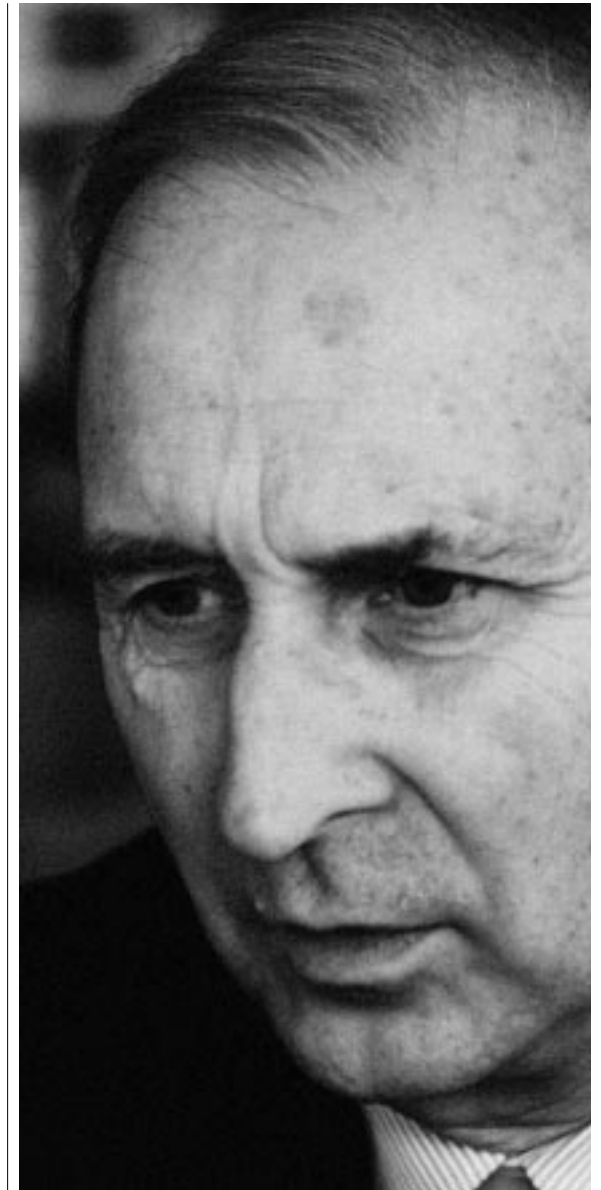
Eine chromosomale Translokation (14;18) mit entsprechender Überexpression des neuen bcl-2-Gens bildet den entscheidenden Schritt in der Genese dieses Lymphoms. Durch die Überexpression dieses Genprodukts wird der natürliche, in jeder Zelle vorprogrammierte Zelltod, die Apoptose verhindert. Aus einem derartig veränderten Lymphozyten entwickelt sich das klinisch nach-

weisbare Lymphom.

Das natürliche Krankheitsverhalten (*natural history*) eines überwiegend langsam und oft nodal innerhalb des lymphatischen Systems proliferierenden NHL bildet die Grundlage für den außerordentlich guten Erfolg der Strahlenbehandlung in Frühstadien. Ein großer Teil dieser Patienten kann deshalb durch eine alleinige Radiotherapie geheilt werden. In einer in Essen konzipierten und Ende 1999 aktivierten Therapiestudie zur alleinigen Strahlentherapie follikulärer Lymphome wird die Bedeutung einer Dosisintensivierung geprüft und im randomisierten Vergleich die prognostische Relevanz einer Ausdehnung der Zielvolumina ermittelt.

Auch in den Stadien generalisierter Lymphomausbreitung bleiben die Patienten häufig während einer mehrmonatigen bis zu mehrjährigen Beobachtungsdauer asymptomatisch. Eine konventionelle Mono- oder Polychemotherapie führt bei 50–80 Prozent der Patienten zu einer Voll- oder Teilremission. Das Rezidivrisiko beträgt jedoch nahezu 100 Prozent, und keine der erprobten Therapiemodalitäten vermochte bisher eine signifikante Verlängerung der Lebenserwartung zu induzieren. Dies gilt bislang auch für eine hochdosierte myeloablative Chemotherapie mit ergänzender Ganzkörperbestrahlung, wobei allerdings die Ergebnisse aktueller prospektiver Studien noch ausstehen. Größte Hoffnungen werden z. Zt. in die Effizienz verschiedener immunologischer Therapieformen gesetzt. Unkonjugierte, gegen B-Lymphozyten gerichtete monoklonale Antikörper haben ihre palliative Wirksamkeit bewiesen. Das Gleiche gilt für Radioimmunkonjugate, während die Anwendung von Immuntoxinen noch durch erhebliche Nebenwirkungen limitiert wird.

Aus pathophysiologischer Sicht hochattraktiv ist der Einsatz von Antisense-Oligonukleotiden. Hierdurch wird die Überexpression des antiapoptotischen bcl-2-Genpro-



dukts minimiert, um so die Resistenz gegenüber Zytostatika zu überwinden. Erste Ergebnisse klinischer Untersuchungen sprechen für die Durchführbarkeit dieses seit Jahren verfolgten Konzepts.

In Zukunft wird die Einbeziehung der molekulargenetischen Parameter und die kritische Bewertung der bekannten Risikofaktoren zu einer genaueren Risikoeinschätzung und damit zur gezielten Auswahl der Patienten für einzelne Therapieformen beitragen können.

Der kombinierte Einsatz des sich ständig erweiternden Repertoires therapeutischer Möglichkeiten lässt hoffen, dass das CB-CC- bzw. folliculäre Lymphom in Zukunft nicht nur im Frühstadium durch die Strahlentherapie, sondern auch im Generalisationsstadium durch eine adäquate systemische Therapie geheilt werden kann.

Summary

In the heterogenous group of Non-Hodgkin's lymphomas, follicular lymphomas (REAL classification, corresponding to centroblastic-centrocytic lymphomas of the Kiel classification) represent a striking example of the success of an interdisciplinary approach to the investigation of the biology and the clinical behavior of malignant tumors.

The development of follicular lymphomas is critically linked to a chromosomal translocation t(14;18), resulting in the overexpression of the bcl-2 gene product. This leads to an inhibition of apoptosis, thereby eternalizing the cell which subsequently transforms into tumor cell proliferation.

The natural history of follicular lymphomas is characterized by slow asymptomatic progression for many months even if an infiltration of the bone marrow occurs and thus disseminated disease develops. In the early stages of the disease, radiother-

apy alone has proven to be highly effective in inducing remission and possible cure. In a randomized radiotherapy trial coordinated in Essen the prognostic relevance of the extent of target volumes is currently being investigated.

In advanced disease, follicular lymphomas readily respond to conventional chemotherapy, but relapse practically always occurs and has so far only been delayed but not prevented by maintenance therapy such as Interferon α . Whether myeloablative high dose chemotherapy followed by stem cell transplantation may induce cure will be clarified by ongoing trials.

A relevant addition or possible alternative to conventional therapy procedures may be offered by immunotherapy via a B-cell antigen specific antibody that has already rendered promising and prolonged responses. Even gene therapy directed against the overexpression of bcl-2 has become feasible.

In the near future, individual risk profiles will be defined by established clinical parameters signalling the activity and the extent of the disease augmented by molecular genetic factors possibly predicting response to treatment and prognosis. This should greatly influence the choice of treatment, eventually leading to an improvement of therapy results not only in early but also in advanced stages of diseases of follicular lymphomas.

Die Autoren:

Horst Sack studierte von 1955 bis 1961 Medizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München und promovierte mit einer Arbeit zum Schichtaufnahmeverfahren des Kehlkopfs. Nach einer Weiterbildung in der inneren Medizin trat er 1964 als wissenschaftlicher Assistent in die Strahlenklinik der Universität Münster, später Essen bei Professor Scherer ein. 1969 habilitierte er sich mit einer Arbeit über die nuklearmedizinische Untersuchung des Kalziumstoffwechsels. Seit 1970 war er an derselben Klinik in der Radio-Onkologie tätig. Die wissenschaftlichen Arbeiten befassten sich mit dem Mamma- und dem Prosta-

takarzinom. 1974 folgte er einem Ruf auf die C4-Proessur für Radio-Onkologie an der Universität zu Köln und baute dort die Klinik und das Tumorzentrum als dessen Vorsitzender von 1977 bis 1985 auf. 1985 nahm er den Ruf an die Essener Fakultät als Fachvertreter für Radio-Onkologie an. Seine wissenschaftlichen Schwerpunkte in Essen liegen auf den klinischen Behandlungsmethoden der malignen Lymphome, der Tumoren des Kopf-Hals-Bereichs, der Lunge und der Speiseröhre. Neben seiner Tätigkeit in Köln und Essen war Horst Sack Präsident der Deutschen Röntgengesellschaft (1991 bis 1994), Präsident der European Society on Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) von 1994 bis 1996 und Vorsitzender der Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Tumorzentren von 1988 bis 1997. Er gehört den Herausgebergruppen verschiedener nationaler und internationaler wissenschaftlicher Zeitschriften an und war 1984 Präsident des Deutschen Röntgenkongresses sowie 1986 Präsident der Jahrestagung der ESTRO.

Marianne Engelhard studierte Medizin in Göttingen, erlangte 1974 die Approbation und promovierte im selben Jahr mit einer Arbeit über „Die Aminosäuresequenz einer monoklonalen Immunoglobulin L-Kette vom λ -Typ“ am Max-Planck-Institut für Experimentelle Medizin in Göttingen. Dort befasste sie sich bis 1975 weiterführend mit Fragen zur Evolution der Struktur der Immunglobuline. 1975 arbeitete sie an der Biologie der Aminosäure Transferasen in der Abteilung für Mikrobiologie an der Universität Regensburg. Von 1975 bis 1977 ging sie im Rahmen eines Post-Doktorandenstipendiums der Deutschen Forschungsgesellschaft (DFG) für zwei Jahre an die Rockefeller Universität in New York, USA, wo sie sich mit der zellulären Immunologie, insbesondere Mechanismen lymphozytärer Zytotoxizität beschäftigte. Seit 1978 arbeitet Marianne Engelhard am Universitätsklinikum in Essen; dort durchlief sie die klinische internistische Ausbildung an der Medizinischen Klinik und nachfolgend die strahlentherapeutische Ausbildung an der Klinik für Strahlentherapie. Von 1979 bis 1981 verfolgte sie ein Projekt zur zellulären Immunität bei Leukämien im Rahmen des Sonderforschungsbereichs Leukämieforschung der DFG; seit 1985 befasst sie sich mit der Therapieoptimierung bei malignen Non-Hodgkin-Lymphomen, insbesondere der Konzipierung, Koordinierung und Evaluierung klinischer Therapiestudien. Dazu zählen u. a. auch die internationale Kooperation wie z. B. bei der Entwicklung des Internationalen Prognostischen Index für hochmaligne Lymphome. Den aktuellen Schwerpunkt ihrer klinischen Forschung bildet die Optimierung der alleinigen Strahlentherapie bei niedrigmalignen Lymphomen in Frühstadien.

Peter Meusers studierte von 1961 bis 1967 Medizin an den Universitäten in Bonn und Graz. Experimentelle Untersuchungen zur Funktion der Nebennierenrinde führten ihn 1967 zur Promotion an der Universität Bonn. In der Abteilung für Morphologie im Zentrum für klinische Grundlagenforschung der

Universität Ulm weckten elektronenmikroskopische Untersuchungen an Megakaryozyten sein Interesse am Knochenmark und seinen Erkrankungen. Seit Beginn seiner Ausbildung zum Arzt für Innere Medizin an der Medizinischen Klinik des Universitätsklinikums Essen bildeten hämatologisch-onkologische Fragestellungen den Schwerpunkt seiner wissenschaftlichen und klinischen Tätigkeit. Mit biochemischen und immunologischen Untersuchungen an den neoplastischen Lymphozyten von Patienten mit Tumoren des Immunsystems habilitierte sich Meusers 1981 für das Fachgebiet der Inneren Medizin. Als Gründungsmitglied der „Kiel Lymphomgruppe“ wurde seine wissenschaftliche Tätigkeit in der Folgezeit von Fragen zur Diagnostik, Klassifikation und Therapie der Non-Hodgkin-Lymphome geprägt. Als Oberarzt in der Abteilung für Hämatologie der Medizinischen Universitätsklinik Essen wurde er 1983 auf eine Professur auf Zeit berufen. 1989 erfolgte die Verleihung der apl. Professur. Seit 1998, dem Beginn seiner Tätigkeit in der Strahlenklinik des Radiologischen Zentrums der Universität Essen, bilden multimodale Therapiekonzepte den Schwerpunkt seiner Arbeit.

Literatur:

- [1] Brittinger G, Bartels H, Common H, Dühmke E, Fülle HH, Gunzer U, Gyenes T, Heinz R, König E, Meusers P, Pauksat M, Pralle H, Köpcke W, Thieme C, Zwingers T, Musshoff K, Stacher A, Brücher H, Herrmann F, Ludwig P, Pribilla W, Burger-Schüler A, Löhr GW, Gremmel H, Oertel J, Gerhartz H, Koeppen KM, Boll I, Huhn D, Binder T, Schoengen A, Nowicki L, Pees H, Schuurlein PG, Leopold H, Wannenmacher M, Schmidt M, Löffler H, Michlmayr G, Thiel E, Zettel R, Rühl U, Wilke HJ, Schwarze EW, Stein H, Feller AC, Lennert K (Kiel Lymphoma Study Group, 1984). Clinical and prognostic relevance of the Kiel classification of Non-Hodgkin's lymphomas: results of a prospective multicenter study by the Kiel Lymphoma Study Group. *Hematol Oncol* 2: 269-306
- [2] Cheson BD (1999) New chemotherapeutic strategies for the treatment of indolent lymphoid malignancies. *Semin Hematol* 36: 26-33
- [3] Coiffier B, Bastion Y, Berger F, Felman P, and Bryon PA (1993) Prognostic factors in follicular lymphomas. *Semin Oncol* 20 (Suppl 5): 89-95
- [4] Denham JW, Denham E, Dear KB et al. (1996) The follicular Non-Hodgkin's lymphomas: I. The possibility of cure. *Eur J Cancer* 32A: 470-79
- [5] Devereux S, Cotter FE (1996) Anti-sense and gene therapy approaches to the treatment of lymphoma. *Baillieres Clin Haematol* 9: 669-887
- [6] Gribben JD (1999) Stem-cell transplantation for indolent lymphoma. *Semin Hematol* 36: 18-25
- [7] Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JK, Cleary ML, Delsol G, De Wolf-Peters C, Falini B, Gatter KC, Grogan TM, Isaacson PG, Knowles DM, Mason DY, Mil-

ler-Hermelink HK, Pileri SA, Piris MA, Ralfkiaer E, Warnke RA (1994) A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 84: 1361-1392
- [8] Ho PTC, Parkinson DR (1997) Antisense Oligonucleotides as therapeutics for malignant diseases. *Semin Oncol* 24: 187-202
- [9] Horing SJ (1993) Natural history of and therapy for the indolent Non-Hodgkin's lymphomas. *Semin Oncol* 20 (Suppl. 5): 75-88
- [10] Kaminski MS, Zasadny KR, Francis IR, Milik AW, Ross CW, Moon SD, Crawford SM, Burgess JM, Petry NA, Butchko GM (1993) Radioimmunotherapy of B-cell lymphoma with [131I]anti-B1 (anti-CD20) anti-tibody. *N Engl J Med* 329: 459-465
- [11] Korsmeyer SJ (1992) Bcl-2 initiates a new category of oncogene regulators of cell death. *Blood* 80: 879-886
- [12] Lennert K (1978) Malignant lymphoma other than Hodgkin's disease. Springer-Verlag, New York, NY
- [13] Lennert K, Feller AC (1992) Histopathology of Non-Hodgkin's lymphoma. (Based on the updated Kiel classification). Berlin - Heidelberg - New York - London - Paris - Tokyo - Hongkong - Barcelona - Budapest
- [14] Longo DL (1993) What's the deal with follicular lymphomas? *J Clin Oncol* 11: 202-08
- [15] Lopez-Guillermo A, Montserrat E, Bosch F et al. (1994) Applicability of the International Index for aggressive lymphomas to patients with low-grade lymphoma. *J Clin Oncol* 12: 1343-48
- [16] MacManus PM, Hoppe RT (1996) Is radiotherapy curative for stage I and II low grade follicular lymphoma? Results of a long term follow-up study of patients treated at Stanford University. *J Clin Oncol* 14: 1282-90
- [17] McLaughlin P, Grillo-Lopez AJ, Levy R, Czuczman MS, Williams ME, Heyman MR, Bence-Bruckler I, White CA, Cabanillas F, Jain V, Ho AD, Lister J, Wey K, Shen D, Dallaire BK (1998) Rituximab chimeric anti-CD-20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. *J Clin Oncol* 16: 2825-2833
- [18] Mendenhall NP, Rodney RR (1989) Comprehensive lymphatic irradiation for stage II-III Non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Clin Oncol* 12: 190-94
- [19] Pendlebury S, El Awadi M, Ashley S et al. (1995) Radiotherapy results in early stage low grade nodal Non-Hodgkin's lymphoma. *Radiother Oncol* 36: 167-71
- [20] Press OW, Eary JF, Appelbaum FR, Martin PJ, Badger CC, Nelp WB, Glenn S, Butchko G, Fisher D, Porter B (1993) Radio-labeled-antibody therapy of B-cell lymphoma with autologous bone marrow support. *N Engl J Med* 329: 1219-1224
- [21] Price CGA, Rohatiner AZS, Steward W et al. (1991) Interferon α 2b in addition to chlorambucil in the treatment of follicular lymphoma: preliminary results of a trial in progress. *Eur J Cancer* 27 (Suppl. 4): 34-38
- [22] Slavin S, Nagler A (1998) Immunotherapy in conjunction with autologous and allogeneic blood or marrow transplantation in lymphoma. *Ann Oncol* 9 (Suppl. 1): 31-39
- [23] Solal-Celigny P (1996) Management of

histologically indolent Non-Hodgkin's lymphomas. *Baillieres Clin Haematol* 9: 669-687

- [24] Stuschke M, Hoederath A, Sack H et al. (1997) [Extended field and total central lymphatic radiotherapy for early stage lymph node centroblastic-centrocytic lymphomas. Results of a prospective multicenter study.] *Cancer* 80: 2273-84
- [25] Unterhalt M, Herrmann R, Tiemann M, Parwaresch R, Stein H, Trumper L, Nahler M, Reuss-Borst M, Tirier C, Neubauer A, Freund M, Kreuzer ED, Dietzfelbinger H, Bodenstern H, Engert A, Stauder R, Emermacher H, Landys K, Hiddemann W (1996) Prednimustine, mitoxantrone (PmM) vs cyclophosphamide, vincristine, prednisone (COP) for the treatment of advanced low-grade Non-Hodgkin's lymphoma. German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Leukemia* 10: 836-843
- [26] Vaughan-Hudson B, Vaughan-Hudson G, MacLennan KA (1994) Clinical stage I Non-Hodgkin's lymphoma: Long-term follow-up of patients treated by the British National Lymphoma Investigation with radiotherapy alone as initial therapy. *Br J Cancer* 69: 1088-93
- [27] Vose JM (1999) Antibody-targeted therapy for low-grade lymphoma. *Semin Hematol* 36: 15-20
- [28] Yahalom J, Varsos G, Fuks Z et al. (1993) Adjuvant cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone chemotherapy after radiation therapy in stage I low-grade and intermediate grade Non-Hodgkin lymphoma. *Cancer* 71: 2342-50
- [29] Young RC, Longo DL, Glatstein E, Hude DC, Jaffe ES, DeVita VT (1988) The treatment of indolent lymphomas: watchful waiting v aggressive combined modality treatment. *Semin Hematol* 25 (Suppl. 2): 11-16

Obwohl die Chemotherapie in den letzten Jahrzehnten stetig an Bedeutung gewonnen hat, ist die Anzahl der Krebserkrankungen, die mit dieser Therapieform behandelt werden können, immer noch sehr begrenzt. Fortschritte bei der Behandlung von malignen Erkrankungen erhofft man sich in Essen vor allem von den laufenden Forschungen zur „tumorselektiven Therapie und Therapieresistenz“, die in jüngster Zeit hochinteressante Ergebnisse erbracht haben.

Tumorselektive Therapie

Neue Aspekte bei der Behandlung maligner Erkrankungen / Von Siegfried Seeber

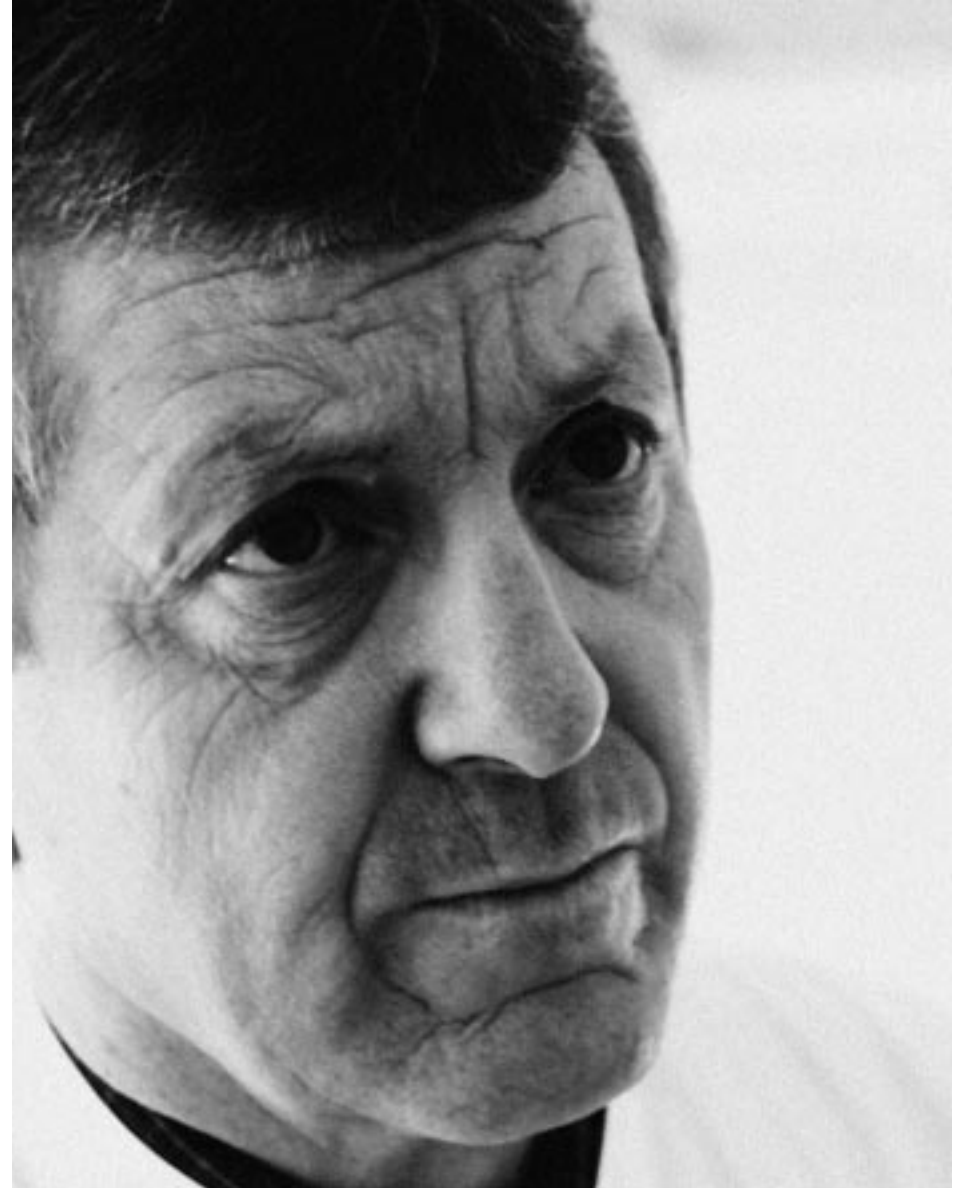
Ohne Zweifel ist die systemische Chemotherapie trotz der nach wie vor weitgehend fehlenden Selektivität in den letzten Jahren deutlich verbessert worden. Tumorbehandlung ist anerkanntermaßen heute durch Interdisziplinarität gekennzeichnet. Da das Schicksal der meisten Patienten mit malignen Erkrankungen letztlich von der Kontrolle einer hämatogenen Metastasierung abhängig ist, hat die systemische Chemotherapie im Gesamtkonzept eine herausragende Bedeutung gewonnen.

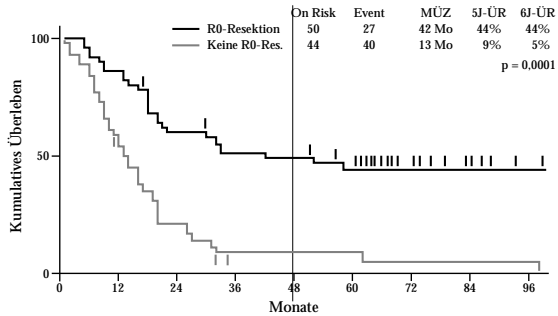
Die Liste der Krankheiten, die durch Chemotherapie alleine potenziell geheilt werden können, ist leider immer noch begrenzt. Sie betrifft die akuten Leukämien des Kindes- und Erwachsenenalters, die verschiedenen malignen Lymphome des Hodgkin-

und Non-Hodgkin-Typs, das Choriokarzinom der Frau, verschiedene embryonale Tumoren, die seminomatösen und nichtseminomatösen Hodentumoren, verschiedene kleinzellige Tumoren, Sarkome, aber auch in einzelnen Fällen das metastasierte Ovarial- oder Mammakarzinom.

Vor allem im palliativen Sektor, der den größten Teil der internistisch-onkologischen Disziplin ausmacht, wurden inzwischen hervorragende Fortschritte erzielt. Lebensverlängerung und Lebensverbesserung durch systemische Chemotherapie sind heute bei den verschiedensten malignen Krankheiten erzielbar, und die Liste der Krankheiten, die wegen primärer Chemotherapieresistenz früher nicht behandelbar erschienen, nimmt zusehends ab. Immer noch gelten allerdings das maligne Mela-

Siegfried Seeber, Foto: André Zick





(1) Langzeitüberlebenschance von 94 Patienten mit primär inoperablen nichtkleinzelligen Bronchialkarzinomen nach Behandlung mit primärer Chemotherapie, anschließender Radio-/Chemotherapie und sekundärer Operation. Bei kompletter Tumorentfernung (R0) liegt die Heilungschance über 40 Prozent (Eberhardt et al., J. Clin. Oncol. 16: 622-634, 1998).

nom, der maligne Nierentumor oder Tumoren der ableitenden Gallenwege als besonders ungünstig hinsichtlich eines chemotherapeutischen Erfolges.

Das Problem der mangelhaften Selektivität herkömmlicher Chemotherapie ist seit den frühen Anfängen dieser Therapieform erkannt worden. Beim historischen MOPP-Programm für die Hodgkinsche Erkrankung, immerhin kurativ bei fast zwei Drittel aller Patienten im Stadium IIIB und IV, hat man versucht, die Medikamente so zu kombinieren, dass sich ihre jeweiligen Wirkungen am Tumor additiv, überadditiv oder gar synergistisch verstärken, während die spezifischen Organtoxizitäten nicht wesentlich überlappen sollten. Ursprünglich war man auch der Meinung, dass Kombinationen jeweils aus Medikamenten unterschiedlicher Wirkstoffgruppen (Alkylanzien, Antimetaboliten, zytotoxisch wirksame Antibiotika, mitosehemmende Alkaloide) zusammengestellt werden sollten. Während dies für das MOPP-Protokoll von DeVita noch zutrifft, hat die Mailänder Arbeitsgruppe um Bonadonna bereits in den 60er Jahren zwei Antimetaboliten mit einem Alkylanz kombiniert (CMF), was in einer nachhaltigen Wirksamkeit und einer vergleichsweise guten Verträglichkeit resultierte. Die Entwicklung

der kombinierten Chemotherapie konnte seit langem mit einem Begriff wie „rationale Empirie“ umschrieben werden. Nebenwirkungen mussten umso eher in Kauf genommen werden, als der Therapieerfolg hinsichtlich der Tumorkontrolle und des Überlebens in den Vordergrund rückte. Auch heute noch werden anhaltende Neuropathien toleriert, wenn nach der Cisplatin-Therapie bei einem metastasierten Hodentumor oder einem lokal fortgeschrittenen epithelialen Tumor anhaltende Remissionen erzielt werden.

Neoadjuvante Therapie

Die systemische Chemotherapie wird neben ihrem alleinigen Einsatz im Falle einer hämatogenen Metastasierung heute in zunehmendem Maße auch bei nur lokal fortgeschrittenen Tumoren eingesetzt.

Diese so genannte *neoadjuvante* Chemotherapie soll mit oder ohne zusätzliche Strahlentherapie vor der Operation eines zunächst inoperablen malignen Tumors eingesetzt werden, den Primärtumor verkleinern und seine regionale Lymphknotenmetastasierung verringern, die Operabilitätschance hinsichtlich einer kompletten Entfernung (R0-Resektion) erhöhen und gleichzeitig sehr frühzeitig die bei vielen Tumo-

ren nachweisbare Mikrometastasierung bekämpfen.

Etabliert ist dieses Verfahren heute bei den verschiedenen nicht-kleinzelligen und kleinzelligen Bronchialkarzinomen der Stadien IIIA und IIIB (vgl. Abb. 1, Eberhardt et al., 1998), weiterhin beim lokal fortgeschrittenen Ösophaguskarzinom (Stahl et al., 1996), beim lokal fortgeschrittenen Mammakarzinom und bei lokal fortgeschrittenen Retroperitonealtumoren verschiedener Genese. Die neoadjuvanten Therapieformen gewinnen derzeit immer größere Bedeutung. Primäre Systemtherapie wird trotz ihrer assoziierten Toxizität heute auch bei primär operablen Tumoren (wie dem Mammakarzinom) deshalb diskutiert, weil eine frühzeitige Kontrolle der systemischen Metastasierung für die Langzeitprognose möglicherweise wichtiger ist als der Zeitpunkt und das Ausmaß der primären Operation.

Adjuvanter Einsatz

Neben dem neoadjuvanten Einsatz hat der *adjuvante* Einsatz einer Chemotherapie eine bereits 25-jährige Geschichte. Die postoperative zeitlich begrenzte Chemotherapie des in die Achsellymphknoten metastasierenden Mammakarzinoms gilt seit den Erfahrungen der Mailänder Arbeitsgruppe um Bonadonna mit dem CMF-Therapieschema und der sequenziellen Therapie mit Anthrazyklinen als gesichert.

Die adjuvante Chemotherapie vermag die Rückfallquoten des Mammakarzinoms je nach Stadium und Prognosefaktoren des primär operierten Tumors um 15-50 Prozent zu reduzieren. Diese Behandlungsform einer toxischen postoperativen Chemotherapie trotz Operation im Gesunden ist inzwischen neben dem Mammakarzinom auch beim primär operierten kolorektalen Karzinom im Stadium Dukes C etabliert und wird heute auch nach Primäroperation verschiedener un-

differenzierter Tumoren oder lokal operierter hochgradig maligner Lymphome empfohlen. Auch bei den zu frühzeitiger hämatogener Metastasierung neigenden Tumoren des Kindesalters (z. B. Osteosarkom, Ewingsarkom) ist eine adjuvante, toxische und nichtselektive Chemotherapie heute immer noch unbestritten.

Hochdosis-Chemotherapie

Naturgemäß ist ständig versucht worden, die Ergebnisse der Chemotherapie schrittweise zu verbessern, sie von ihrer Toxizität zu befreien und nach Möglichkeit selektiver zu gestalten. Bei der so genannten *Hochdosis-Chemotherapie* wird die Knochenmarkstoxizität nachträglich durch Retransfusion der eigenen Blutstammzellen, die vor dem toxischen Eingriff gewonnen wurden, sekundär korrigiert. Dies darf nicht darüber hinwegtäuschen, dass die moderne Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzelltransplantation als Weg zur höheren Heilungsrate bzw. Resistenzüberwindung bei verschiedenen menschlichen Tumoren zunächst eher in die falsche Richtung zu gehen scheint: Mit der erzielbaren 4- bis 10fachen Dosissteigerung verschiedener Chemotherapeutika wird natürlich die Tumorselektivität weiter reduziert und die heute bei einzelnen Indikationen erzielbaren hervorragenden Langzeitergebnisse – weit fortgeschrittene Metastasierung beim Hodentumor, therapiesensibles Rezidiv hochgradig maligner Lymphome, Plasmazytom, postoperative Risikokonstellationen beim Mammakarzinom – werden mit einer schweren, wenn auch meist auf wenige Tage begrenzten Toxizität erkauf.

Tumorselektive Therapie und Therapieresistenz

Der zunehmend dringlichen Notwendigkeit, das Prinzip einer *Tumorselektivität* in der Therapie der verschiedensten Tumorkrankheiten zu etablieren, hat sich das Westdeut-

Pt-DNA-Adduktspiegel: Zentraler Parameter für inhärente und erworbene Resistenz

Clearance

Drug-Import/-Export

Detoxifizierung

Addukt-Maskierung

DNA-Reparatur

Induzierter Zelltod
durch persistierende
Addukte

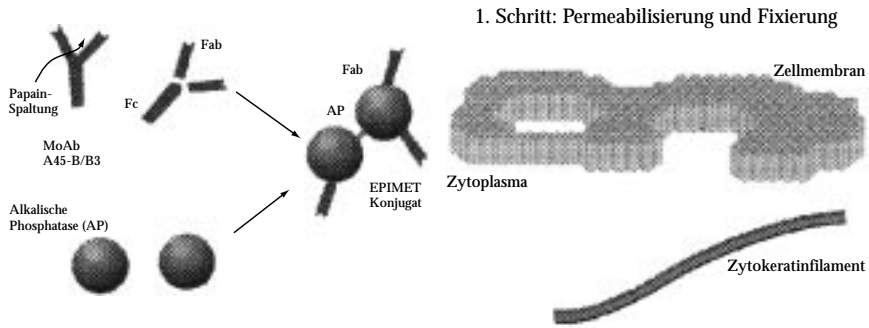
Toleranz gegenüber
persistierenden
Addukten

(2) Eine Therapie menschlicher Tumoren mit Cisplatin führt im Tumor zu zelltoxischen Platin-DNA-Addukten. Zellen mit hohem Reparaturvermögen erweisen sich als resistent (B. Liedert, M. R. Müller, J. Thomale, DFG-Forschergruppe „Tumorselektive Therapie und Therapieresistenz: Grundlagen und Klinik“).

sche Tumorzentrum Essen gestellt, zumal ein immer größer werdender Anteil der zugewiesenen Patienten oft mehrfach systemisch vorbehandelt ist und die Tumorerkrankungen mit verschiedenen Formen der primären oder sekundär erworbenen Therapieresistenz behaftet sind.

Im Jahre 1996 konnte an der Inneren Klinik und Poliklinik (Tumorforschung) und dem Institut für Zellbiologie des hiesigen Tumorzenters unter der Federführung von Manfred F. Rajewsky eine DFG-Forscher-

gruppe etabliert werden, die sich der Thematik „*Tumorselektive Therapie und Therapieresistenz: Grundlagen und Klinik*“ widmet. In dieser Forschergruppe wird u. a. versucht, mit zell- und molekularbiologischen Methoden Resistenzprofile bei individuellen Bronchialtumoren zu erstellen, um durch geeignete Medikamentenwahl das Verhältnis von Therapieerfolg zu Toxizität zukünftig zu verbessern. Neben der Problematik der membrangebundenen MDR- und MRP-Resistenzen wird



(3a) Nachweis epithelialer Zellen durch das Fab-Fragment eines Pan-Zytokeratin-Antikörpers

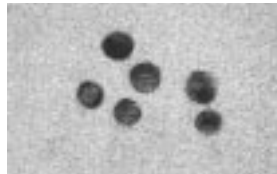
vor allem die Alkylanzienresistenz und die Resistenz gegenüber Platinverbindungen bearbeitet. Von hoher Attraktivität erscheint die Herstellung von monoklonalen Antikörpern gegen so genannte Cisplatin-DNA-Addukte, wie sie bei der Therapie epithelialer Tumoren unter Einwirkung des gebräuchlichen Cisplatin entstehen.

Diese Antikörper ermöglichen eine Quantifizierung der intrazellulär gesetzten Schäden, erlauben aber auch einen Einblick in das Reparaturvermögen der geschädigten Tumorzellen, welche durch mannigfaltige Prozesse in der Lage sind, diese Addukte wieder zu eliminieren. Ziel solcher Untersuchungen muss es letztlich sein, gerade eine mit Nebenwirkungen behaftete Cisplatintherapie selektiv solchen Patienten zukommen zu lassen, deren Tumoren nicht in der Lage sind, die spezifischen Schäden rasch zu reparieren (Abb. 2).

Tumorselektivität kann auch mit Hilfe *bispezifischer* Antikörper gesteigert werden. In der Forschergruppe wird deshalb das Konzept einer mehrstufigen Radioimmuntherapie in Form eines so genannten „Pretargeting“ verfolgt. Dabei wird zunächst das Tumorgewebe mit einem bispezifischen Antikörper belegt. Nach ausreichender Antikörperanreicherung am Tumor wird als zweiter Schritt eine radioaktiv markierte therapeutische Komponente mit hoher Affinität

für den Rezeptorteil des biphasischen Antikörpers appliziert (K. Krüger, P. Lorenz, DFG-Forschergruppe „Tumorselektive Therapie und Therapieresistenz: Grundlagen und Klinik“). Es entspricht der Konzeption eines solchen mehrstufigen Vorgehens, dass letztlich Radioaktivität selektiv an die Tumorzellen gelangt und Normalgewebe geschont wird.

Eine Erhöhung der Tumorspezifität moderner Chemotherapie kann



(3b) Nachweis zytokeratin-positiver Zellen

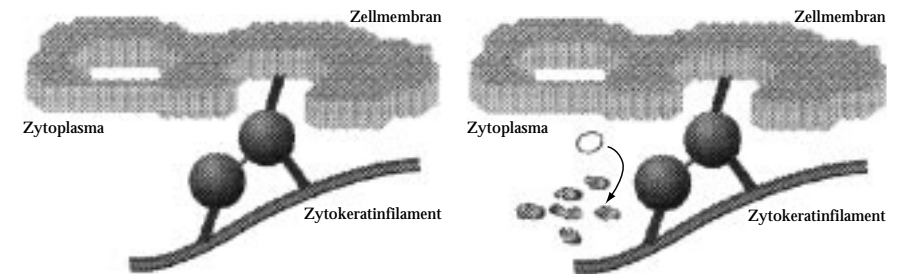
auch dadurch gelingen, dass die verschiedensten *Resistenzmechanismen* menschlicher Tumorzellen gegenüber den einzelnen zytotoxischen Substanzen individuell untersucht und nachgewiesen werden. Nach Darstellung der biochemischen Charakteristika einer Zytostatikaresistenz können nun gezielte *Modulationsstrategien* sowohl in vitro als auch in vivo an chemotherapieresistenten menschlichen Tumoren untersucht werden.

Diese Arbeiten konzentrieren sich vor allem auf Resistenzmechanismen, die mit dem so genannten

Multidrug-Resistenz-Protein (MRP) assoziiert sind und die heute mit ganz bestimmten Modulatoren, ähnlich wie die P170-glycoprotein-vermittelte MDR-Resistenz, überwunden werden können. Weiterhin spielen bei der Entwicklung von neuen Therapien vor allem bei den kolorektalen Tumoren Resistenzmechanismen gegenüber topoisomerase-1-interaktiven Verbindungen eine Rolle, aber auch Resistenzen gegenüber Antimetaboliten – in erster Linie 5-Fluorouracil (U. Vanhoef, DFG-Forschergruppe). Für die derzeit klinisch bedeutsamen Substanzen und die entsprechenden damit behandelten menschlichen Tumoren werden *Heterotransplantatmodelle* entwickelt, um die erhöhte Selektivität dieser Substanzen nach Resistenzmodulation nachzuweisen.

Die Kenntnis bestimmter Resistenzmerkmale verschiedener menschlicher Tumoren kann somit eine Voraussetzung dafür sein, Therapieselektivität selbst beim vorbehandelten Tumor wiederzugewinnen. Spezifische Informationen zur *genetisch determinierten Chemotherapieresistenz* können aber auch dazu führen, dass der umgekehrte Weg eingeschlagen wird. Es ist dann nicht mehr die Zielsetzung, Resistenzphänotypen der Tumorzellen zu erkennen und zu umgehen, sondern den Resistenzphänotypus ganz bestimmter und klinisch bedeutsamer Zytostatikaresistenz

2. Schritt: Spezifische Bindung des EPIMET Konjugates an Zytokeratinfilamente



Grafik freundlicherweise überlassen durch Dr. S. Kasimir-Bauer

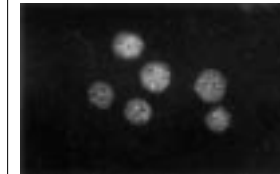
tenzen gezielt auf menschliche Blutzustammzellen zu übertragen. Eine derartige *gentherapeutische Manipulation* mit Transduktion von bestimmten Chemotherapieresistenzgenen auf Vorläuferzellen des gesunden Knochenmarks ermöglicht dann bei späterer Anwendung dieser Zytostatika auch in hoher Dosis, eine Selektivität am Tumor zu erhöhen und das sonst so empfindliche Wechselgewebe der Hämatopoese zu schonen (Moritz u. Williams, 1996; Schröder et al., 1996; Flasshove et al., 1998).

Tumorselektive Therapie durch direkte *Übertragung tumorsupprimierender Gene* wird experimentell am hiesigen Zentrum durch die Arbeitsgruppe von B. Opalka und J. Schütte erprobt und stellt ein äußerst diffiziles System dar. Die Identifizierung neuer Tumorsuppressor-Loci im menschlichen Genom und der genetische Transfer solcher wachstumskontrollierender Funktionen auf menschliche Tumorzellen sind wesentliche Voraussetzungen für diese therapeutische Strategie (Jülicher et al., 1999; Werner et al., 2000).

Antikörpervermittelte tumorselektive Therapie

Während die vorgeschriebenen experimentell therapeutischen Projekte der Essener Forschergruppe eine klinische Umsetzung erst zu späterem

Zeitpunkt erwarten lassen, etabliert sich in der klinischen Behandlung hämatologischer und onkologischer Erkrankungen bereits bei mehreren Krankheitsbildern eine *antikörpervermittelte tumorselektive Therapie*. Unter Beteiligung des Essener Tumorzentriums wurde bereits vor einigen Jahren durch die Arbeitsgruppe von Riethmüller in München belegt, dass mit Hilfe eines monoklonalen Antikörpers gegen das 17-



(3c) Ein zweites Antigen wird immunchemisch durch Niederschlag von schwarzen Silbergranula nachgewiesen

1A-Oberflächenprotein (Edrecolomab= Panorex[®]) in der adjuvanten Therapie des Kolonkarzinoms im Stadium Dukes C deutlich messbare Überlebensvorteile erzielt werden konnten. Das Vorhandensein zytokeratinpositiver Zellen im Knochenmark bei verschiedenen operablen epithelialen Tumoren ist derzeit Gegenstand umfangreicher Untersuchungen. In der hiesigen Arbeitsgruppe um Frau Dr. Kasimir-Bauer ist es geglückt, die Methodik des Nachweises solcher prognostisch re-

levanter Einzelzellmetastasen zu verbessern (Abb. 3a-c). Mit prospektiven Analysen zur geno- und phänotypischen Charakterisierung dieser Zellen beim Mammakarzinom und beim Bronchialkarzinom wurde am Essener Zentrum begonnen.

Patientinnen mit nachweisbarer Mikrometastasierung bei Mammakarzinom werden derzeit prospektiv mit Edrecolomab nachbehandelt, zumal sich gezeigt hat – auch in den eigenen Phase-II-Analysen nach hochdosierter adjuvanten Chemotherapie – dass die Mikrometastasierung trotz eingreifender Chemotherapie bei einem Teil der Patientinnen persistiert. Insgesamt wurden am hiesigen Zentrum 190 Patientinnen mit Mammakarzinom auf das Vorhandensein disseminierter Tumorzellen zum Zeitpunkt der Operation untersucht (Kasimir-Bauer et al., 1999).

Bei insgesamt 34 Prozent der Patientinnen fanden sich zytokeratinpositive Zellen, und es erscheint bemerkenswert, dass die Mikrometastasierung im Knochenmark in einem ähnlich hohen Prozentsatz bereits bei Tumorgößen unter 2 cm bzw. bei axillärer Lymphknotennegativität nachweisbar ist. Im Falle des nur lokal fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms der Stadien IIIA und IIIB konnte nach Analyse von 85 Patienten gezeigt werden, dass 25 Prozent zum Zeitpunkt der Diagnosestellung einen positiven

Overall survival advantage to simultaneous CTX plus Herceptin in Her2-overexpressing MBC

Norton L, Slamon D et al. ASCO 1999, Vol18 # 483

Treatment	No.ppts	RR	RD	TTP
H + AC	143	50%	8.4mo	7.6mo
AC	138	38%	6.4mo	5.7mo
H + P	92	38%	8.3mo	6.7mo
P	96	15%	4.3mo	2.5mo
Overall:				
H + CT	235	45%	8.3mo	7.2mo
CT	234	29%	5.8mo	4.5mo

(4) Originaldaten nach Slamon und Norton zur zusätzlichen Wirkung von Herceptin bei der Chemotherapie des metastasierten Mammakarzinoms (H = Herceptin, RR = response rate, AC = Adriamycin + Cyclophosphamid, RD = response duration, P = Paclitaxel, TTP = time to progression). Slamon ASCO '98; Slamon San Antonio '98; Norton ASCO '99.

Tumorzellbefund im Knochenmark aufwiesen.

Problematisch ist hinsichtlich einer zukünftigen Strategie zur selektiven immunologischen Ergänzungstherapie die vorhandene Antigen-Heterogenität solcher residueller Tumorzellen. Es ist aber dennoch davon auszugehen, dass sich hier gerade hinsichtlich der Bekämpfung der für die Rückfälle verantwortlichen Restkrankheit nach Operation, Strahlen- und Chemotherapie ein vierter und durch höhere Selektivität gekennzeichnete Therapieschritt abzeichnet.

Die Therapie mit dem *monoklonalen Antikörper* Rituximab, gerichtet gegen CD 20-positive folliculäre B-Lymphome im Rezidiv, gilt inzwischen auch am hiesigen Zentrum als etablierte Routinetherapie mit bemerkenswerten mittelfristigen Ergebnissen und geringen Nebenwirkungen.

Hochinteressante Aspekte einer selektiven Therapie ergeben sich für Tumoren, welche das so genannte *HER-2/neu-Onkogen* entweder durch genetische Amplifikation oder verstärkte Transkription überexprimieren.

Das Genprodukt entspricht in diesem Falle dem „Human Epidermal Growth Factor Receptor 2“, einem P185-Glycoprotein mit Tyrosinkinaseaktivität, welches generell das Zellwachstum stimuliert. *HER2/neu* ist bei 20–30 Prozent der Mammakarzinome und in geringerer Häufigkeit beim Ovarialkarzinom sowie Bronchialkarzinom exprimiert. Im Falle der Überexpression ist generell mit verstärktem Tumorwachstum, erhöhter Metastasierungstendenz, vermindertem Überleben und verschiedenen Zytostatikaresistenzen zu rechnen. Durch die Entwicklung des Antikörpers Trastuzumab (Herceptin[®]) ergibt sich insofern eine völlig neue therapeutische Dimension beim Mammakarzinom, als die Zugabe dieses Antikörpers zur derzeit optimalen Chemotherapie mit Taxanen und Anthrazyklinen offenbar sowohl die Ansprechquoten erhöhen als auch das Überleben verlängern kann (Abb. 4).

Leider hat man aber feststellen müssen, dass selbst eine solche selektive, gegen ein Onkogenprodukt ge-

richtete Antikörpertherapie nicht unproblematisch ist: Der Antikörper verstärkt offenbar die Kardiotoxizität verschiedener Zytostatika bzw. trägt selbst zur Myokardschädigung bei, zumal epidermale Wachstumsfaktoren nicht auf Tumorgewebe beschränkt sind.

Mit dem monoklonalen Antikörper *Cetuximab* (Mendelsohn, 2000) wird das Kapitel der Antikörpertherapie gegen epidermale Wachstumsfaktoren fortgeschrieben.

Nach der durch Sporn und Todoraro 1980 erstmals publizierten Hypothese können Tumorzellen durch die autokrine Sekretion stimulierender Faktoren wie beispielsweise TGF-Alpha ihr eigenes Wachstum durch Aktivierung ihrer EGF-Rezeptoren stimulieren. Umgekehrt sollte die Blockade dieser EGF-Rezeptoren die Zellen daran hindern, den Zellzyklus zu durchlaufen. Für den monoklonalen Antikörper C225 (Cetuximab) konnte inzwischen nachgewiesen werden, dass ein Zellzyklusarrest in G1 stattfindet, dass daran anschließend ein programmierter Zelltod (Apoptose) ausgelöst wird und dass sogar antiangiogenetische und antimetastatische Aktivität mit einer solchen Antikörpertherapie ausgelöst wird.

Die Therapie mit C225 bei epithelialen Tumoren kann sowohl die chemotherapeutische (Cisplatin) als auch die radiotherapeutische Wirksamkeit synergistisch verstärken. 1999 wurden die ersten klinischen Studien mit C225 plus Strahlentherapie bzw. Cisplatin bei fortgeschrittenen Kopf- und Halstumoren publiziert, und die ersten Ergebnisse sind außerordentlich bemerkenswert: Gegenüber der durch Strahlentherapie zu erwartenden Ansprechquote von 50–60 Prozent stieg das Ansprechen bei 15 Patienten auf 100 Prozent mit 13/15 kompletten Remissionen; in der Kombination mit Cisplatin ergab sich eine Ansprechquote von 67 Prozent bei diesen Plattenepithelkarzinomen. Diese ersten sehr ermutigenden Ergeb-

nisse werden derzeit durch Phase-III-Studien überprüft.

Tumorselektive Antiangiogenese

Das aktuelle Thema der *tumorselektiven Antiangiogenese* ist ein weiteres therapeutisches Neuland in der Tumorthherapie, wobei verminderte Toxizität, erhöhte Selektivität, Tumorkontrolle durch Apoptose-Induktion anstelle direkter Zytotoxizität in den Vordergrund rücken. Das Essener Tumorzentrum beteiligt sich derzeit an aktuellen Studien mit niedermolekularen Prüfsubstanzen, welche die an der Angiogenese beteiligten Wachstumsfaktoren VEGF, FGF und PDGF über eine Hemmung der Rezeptortyrosinkinasen dergestalt inhibieren, dass Gefäßneubildung gebremst und Apoptose ausgetriggert werden (SU 5416, SU 6668). Die klinischen Erfolgsparameter für solche Substanzen haben sich gegenüber der konventionellen Chemotherapie verändert: Stabilisierung der Tumorkrankheit (*no change*), Verzögerung des Tumorforschreitens (*time to progression*) und geringe Tumorrückbildung (*minor response*) bei erhaltener Lebensqualität treten in den Vordergrund.

Die Entwicklung zahlreicher neuer Therapeutika mit definiertem biologischem Angriffspunkt – die allerneuesten eindrucksvollen Daten zur selektiven Therapie von Leukämien durch Blockade der bcr-abl-Tyrosinkinase müssen hier ebenfalls Erwähnung finden – lassen erhoffen, dass die Tumorthherapie im 21. Jahrhundert erheblich effektiver, nebenwirkungssärmer und langfristig erfolgreicher sein wird.

Summary

In spite of its lack of selectivity, anti-neoplastic chemotherapy has been gaining in importance. This has been due to the development of new drugs with high activity and reduced side effects, of new combinations

and also the more frequent use of early, neoadjuvant and adjuvant chemotherapy programs within multimodality concepts. In addition, nonselective high-dose chemotherapy has gained some importance in far advanced testicular cancer, in relapsing high-grade malignant lymphomas, in multiple myeloma and, under certain conditions, in high-risk breast cancer, as well as in early stages of metastasized ovarian cancer.

Nevertheless, a more tumor-selective systemic treatment is urgently needed in order to maintain the often impressive initial chemotherapeutic responses or to overcome chemotherapeutic resistance. At the West German Cancer Center in Essen, a special clinical DFG-research group has been established that addresses the subject of tumor-selective therapy. This article describes the various experimental projects of the group and, in addition, a number of new clinical approaches using pro-apoptotic drugs, selective antibodies, and low molecular weight substances designed for inhibition of cell signaling pathways.

Der Autor:

Siegfried Seeber studierte von 1960 bis 1965 Medizin in Tübingen und promovierte dort 1966 am Physiologischen Institut, anschließend beschäftigte er sich als Stipendiat der DFG am Biochemischen Institut der Universität mit Untersuchungen zur zellulären Wirkweise antineoplastischer Substanzen. 1969 ging Seeber als Research Associate und Fulbright-Stipendiat an das Department of Pharmacology des Baylor College am Texas Medical Center in Houston, USA, und untersuchte dort die Primärstruktur hochmolekularer RNA in Tumorzellen. 1971 wurde er wissenschaftlicher Assistent an der Inneren Klinik und Poliklinik (Tumorforschung), wo er seine Arbeiten über nukleoläre RNA in leukämischen Zellen fortsetzte und klinisch-onkologische Studien zu Hodentumoren, Bronchialkarzinomen, Sarkomen und Mammakarzinom initiierte. 1976 habilitierte sich Seeber für das Fachgebiet Innere Medizin, war ab 1984 leitender Arzt der Abt. Onkologie am Zentrum Innere Medizin des Klinikums Leverkusen und wurde 1990 als Direktor der Inneren Klinik (Tumorforschung) an das Universitätsklinikum Essen berufen. Seit 1996 leitet er zusammen mit Professor Manfred F.

Rajewsky, Institut für Zellbiologie, die DFG-Forschergruppe „Tumorselektive Therapie und Resistenz – Grundlagen und Klinik“. Siegfried Seeber erhielt 1975 den Gerhard-Domagk-Preis für Krebsforschung, 1980 den Johann-Georg-Zimmermann-Preis der Medizinischen Hochschule Hannover, 1982 den Farmitalia Carlo-Erba-Preis der Deutschen Krebsgesellschaft und 1983 den Preis der Deutschen Therapiewoche. Seeber ist Herausgeber verschiedener Grundlagenwerke und Lehrbücher zur Tumordiagnostik und zu onkologischen Therapiekonzepten.

Literatur:

– Eberhardt W, Wilke H, Stamatits G, Stuschke M, Harstrik A, Menker H, Krause B, Müller MR, Stahl M, Flasshove M, Budach V, Greschuchna D, Konietzko N, Sack H, Seeber S: Preoperative chemotherapy followed by concurrent chemoradiation therapy based on hyperfractionated accelerated radiotherapy and definitive surgery in locally advanced non-small-cell lung cancer: Mature results of a phase II trial. *J Clin Oncol* 1998; 16: 622–634

– Flasshove M, Banerjee D, Leonard JP, Mineishi S, Li MX, Bertino JR, Moore MAS: Retroviral transduction of human CD34⁺ umbilical cord blood progenitor cells with a mutated dihydrofolate reductase cDNA. *Hum Gene Ther* 1998; 9: 63–71

– Jülicher K, Marquitan G, Werner N, Bardenheuer W, Vieten L, Bröcker F, Topal H, Seeber S, Opalka B, Schütte J: Novel tumor suppressor locus in human chromosome region 3p14.2. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1563–1568

– Kasimir-Bauer S, Oberhoff C, Wirth I, Sliwinski K, Seeber S: Tumor cell dissemination in breast cancer measured by immunocytochemistry and LIAISON[®] TPA[®]. *M. Anticancer Res* 1999; 19: 5694 (Abstr 36)

– Mendelsohn J: Blockade of receptors for growth factors: an anticancer therapy. The fourth annual Joseph H. Burchenal American Association for Cancer Research Clinical Research Award lecture. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 747–753

– Moritz T, Williams DA: Transfer of drug resistance genes to hematopoietic precursors. In: Bertino JR (Ed): *Encyclopedia of Cancer*. Vol 3: R–Z. San Diego: Academic Pr 1996; pp 1765–1776

– Schröder JK, Kirch HC, Flasshove M, Kalweit H, Seidelmann M, Hilger R, Seeber S, Schütte J: Constitutive overexpression of the cytidine deaminase gene confers resistance to cytosine arabinoside in vitro. *Leukemia* 1996; 10: 1919–1924

– Stahl M, Wilke H, Fink U, Stuschke M, Walz MK, Siwert J, Molls M, Fett W, Mankoski HB, Breuer N, Schmidt U, Nibel W, Sack H, Eigler FW, Seeber S: Combined preoperative chemotherapy and radiotherapy in patients with locally advanced esophageal cancer: interim analysis of a phase II trial. *J Clin Oncol* 1996; 14: 829–837

– Werner NS, Siprashvili Z, Fong LYY, Marquitan G, Schröder JK, Bardenheuer W, Seeber S, Huebner K, Schütte J, Opalka B: Differential susceptibility of renal carcinoma cell lines to tumor suppression by exogenous Flt3 expression. *Cancer Res* 2000; 60: 2780–2785

Fortschritte in der operativen, diagnostischen und intensivmedizinischen Technik haben Leberoperationen zu einer sicheren Behandlungsform werden lassen. Hinzu kommt, dass die intraoperativ-anästhesiologische und die postoperativ-intensivmedizinische Betreuung der Patienten verbessert werden konnte. Inzwischen liegt die Erfolgsquote für Leberoperationen bei über 97 Prozent.

Die Tumorchirurgie der Leber

Aktuelle Aspekte und Stand der chirurgischen Technik / Von Maximilian Bockhorn, Christoph E. Broelsch und Andrea Frilling

Lebertumoren werden in primäre hepatische oder sekundäre metastatische Läsionen unterteilt. Therapie der Wahl ist in den meisten Fällen die chirurgische Resektion, wobei jedoch auch nicht chirurgische Verfahren zur Verfügung stehen.

Aufgrund der Möglichkeit, maligne zu entarten, oder der Gefahr der Ruptur müssen trotz ihrer Gutartigkeit eine Reihe von benignen Tumoren der Leber chirurgisch therapiert werden. In einigen Fällen – wie z. B. der fokalen nodulären Hyperplasie – ist jedoch ein konservatives Vorgehen durchaus vertretbar. Alle malignitätsverdächtigen Tumoren der Leber sollten, soweit dies möglich ist, chirurgisch angegangen werden, wobei hierfür eine Reihe von chirurgischen Therapieformen herangezogen werden können. Ist eine Resektion nicht möglich, kann in Ausnahme-

fällen eine Lebertransplantation indiziert sein. Ist eine Resektion oder Lebertransplantation nicht möglich, stehen eine Anzahl von palliativen Maßnahmen zur Verfügung.

Der folgende Artikel gibt einen Überblick über den neuesten Stand der chirurgischen Technik in der Tumorchirurgie der Leber.

Benigne Tumoren

Benigne Lebertumoren werden pathologisch-anatomisch in drei Hauptgruppen eingeteilt (vgl. Tab. 1).

Fokale noduläre Hyperplasie. Die fokale noduläre Hyperplasie (FNH) besteht aus nodulären Anhäufungen von Hepatozyten, Kupfer-Zellen und Gallengängen, die durch stark vaskularisierte Septen voneinander getrennt sind und einen charakteris-

Christoph E. Broelsch, Foto: André Zakk



tischen zentralen Bindegewebsnabel aufweisen. Frauen sind zwei- bis achtmal häufiger betroffen als Männer, wobei der Altersgipfel zwischen dem 20. und 50. Lebensjahr liegt. 80 Prozent der Tumoren sind kleiner als 5 cm. Ein Wachstum wird während der Pubertät und Schwangerschaft beobachtet, sodass hormonelle Einflüsse diskutiert werden, obwohl ein direkter Bezug zur Einnahme oraler Kontrazeptiva bisher nicht gesichert werden konnte. Die FNH wird meist zufällig gefunden und verursacht selten Symptome. Da die maligne Entartung oder Ruptur mit Hämorrhagie extrem selten auftritt, ist die Beobachtung aus der klinischen Erfahrung heraus durchaus vertretbar [16]. Die oft geringe Größe und die meist periphere Lokalisation lassen ein minimales operatives Risiko entstehen. Große oder zentral gelegene FNH sollten histologisch abgeklärt werden. Sie können bei fehlender Symptomatik und Größenkonstanz beobachtet werden. Lediglich symptomatische FNH, wachsende FNH oder unklare Befunde sollten einer chirurgischen Therapie zugeführt werden. Die chirurgische Therapie richtet sich nach der Größe und Lokalisation; kleine, peripher gelegene FNH lassen sich adäquat durch eine Keilexzision entfernen, bei zentraler Lokalisation ist gelegentlich eine Enukleation notwendig. In extrem seltenen Fällen kann auch eine Lebertransplantation indiziert sein [3].

Leberzelladenome. Im Gegensatz zu der FNH ist das Auftreten von Leberzelladenomen mit der Einnahme oraler Kontrazeptiva bzw. anaboler Hormone assoziiert. Vorwiegend kommt es bei jungen Frauen vor. Die Hauptgefahr des Leberzelladenoms besteht in der Ruptur mit Blutung, die in der Literatur mit bis zu 40 Prozent angegeben werden, oder in der seltenen malignen Entartung [22]. Bei mehr als einem Drittel aller Patienten sind Ruptur oder Einblutung das erste klinische Zei-

chen. Aufgrund der hohen Komplikationsrate im Spontanverlauf, der oft sehr schwierigen Differentialdiagnose zu den hochdifferenzierten Leberzellkarzinomen und der möglichen malignen Entartung, sollte die Therapie des Leberzelladenoms immer chirurgisch sein.

Die Operation muss den onkologischen Standards einer Karzinomoperation mit Einhaltung eines ausreichenden Sicherheitsabstandes entsprechen. Weil Leberzelladenome in bis zu 20 Prozent multipel oder in

Benigne Tumoren

Epithelial

Hepatozellulär:

Noduläre Transformation
Fokal noduläre Hyperplasie
Hepatozelluläres Adenom

Cholangiozellulär:

Gallengangsendenom
Biläres Zystadenom

Mesenchymal

Lipom
Myelolipom
Angiomyolipom
Leiomyom
Hämangiom
Infantiles Hämangioendothelom
Benignes Mesotheliom

Gemischt (Epithelial/mesenchymal)

Mesenchymales Harnmatom
Benignes Teratom

Kombination mit einem Hämangiom oder einer FNH auftreten können, reicht die operative Strategie über die klassische Leberteilresektion bis hin zur Segmentresektion (vgl. Abb. 1). Liegen jedoch multiple, bilobuläre Läsionen vor, die nicht reseziert werden können, ist die Lebertransplantation die einzige therapeutische Option. Eine weitere – äußerst seltene Indikation – zur Lebertransplantation besteht bei multiplen Leberzelladenomen, die auf dem Boden einer Glykogenose entstehen. Durch die Lebertransplantation können nicht nur der metabolische Defekt

therapiert, sondern gleichzeitig auch die Adenome und das damit verbundene potentiell maligne Entartungsrisiko beseitigt werden [10].

Hämangiome. Hämangiome sind mit einer Inzidenz von einem bis sieben Prozent die häufigsten benignen Lebertumore. Auch hier sind Frauen bevorzugt zwischen dem 30. und 60. Lebensjahr betroffen. Die meisten Hämangiome sind klein, asymptomatisch und bedürfen keiner chirurgischen Therapie. Sie können jedoch monströse Ausmaße erreichen und werden ab einer Größe von mehr als 4 cm als Riesenhämangiome bezeichnet. In diesem Stadium können sie gelegentlich lokale Beschwerden wie Oberbauchschmerzen verursachen. Die Wahrscheinlichkeit einer Ruptur von Riesenhämangiomen liegt bei etwa zehn Prozent, in seltenen Fällen wurde auch von einer malignen Entartung berichtet [4]. Die Indikation zur chirurgischen Therapie besteht nur dann, wenn die Rupturgefahr sehr groß ist oder die berichteten Beschwerden tatsächlich in Zusammenhang mit dem Hämangiom gebracht werden können. Dies tritt ebenfalls in weniger als zehn Prozent aller diagnostizierten Hämangiome auf. Als Therapieform sollte die parenchymsparende Hämangiomenukleation angewendet werden; nur in seltenen Fällen ist bei zentraler Lokalisation eine anatomische Resektion indiziert.

Die übrigen in der Tabelle aufgelisteten benignen Lebertumoren sind absolute Raritäten, auf die hier nicht näher eingegangen werden soll.

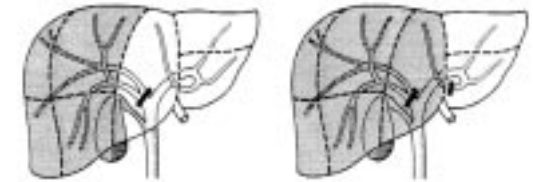
Die Resultate der Leberresektionen für benigne Lebertumoren sind sehr gut. In der Literatur wird eine Morbidität von etwa zehn Prozent und eine Mortalität von weniger als einem Prozent angegeben, wobei der Großteil der Todesfälle bereits rupturierten Lebertumoren zugeschrieben werden muss. Aufgrund der guten Ergebnisse und des immer bestehenden Restrisikos eines malignen Tumors werden junge Patienten zuneh-

mend einer operativen Therapie zugewiesen. In Zeiten zunehmender finanzieller Restringierung erscheint die einmalige chirurgische Therapie nicht nur kostengünstiger, sondern erspart den Patienten vor allem die psychische Belastung der jährlich zu wiederholenden Kontrollen.

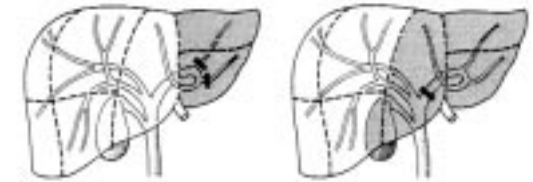
Primäre maligne Lebertumore

Cholangiozelluläres Karzinom. Das cholangiozelluläre Karzinom (CCC) ist ein äußerst seltener Tumor, der etwa zehn Prozent aller primären malignen Lebertumore ausmacht. Aufgrund seiner Wachstumsform lassen sich zwei Entitäten abgrenzen. Das meist peripher in der Leber entstehende Adenokarzinom der Gallenwege, das frühzeitig das umgebende Lebergewebe infiltriert, nodulär wächst und in aller Regel keine wesentliche Gallenwegsobstruktion verursacht, zum anderen das im Bereich der Hepatikusgabel entstehende und langsam in der Gallengangswand wachsende Adenokarzinom, das erst spät in das umgebende Lebergewebe infiltriert. Diagnostiziert wird dieser Typ ebenfalls spät, fast immer aufgrund eines Verschlussikterus. Dieses Malignom wird nach seinem Erstbeschreiber auch als Klatskin-Tumor bezeichnet. Zur Klassifikation der sogenannten *Hepatikusgabeltumore* hat sich die Einteilung nach Bismuth bewährt (siehe Abb. 2) [1].

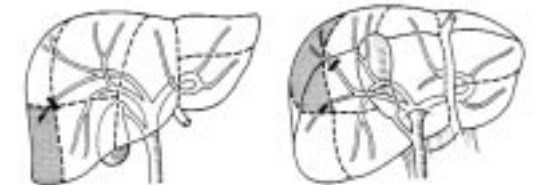
Auch beim CCC stellt die chirurgische Resektion die einzige, potenziell kurative Therapieform dar. Aufgrund der späten klinischen Manifestation, der schnellen Wachstumsrate und der zum Zeitpunkt der Diagnose meistens schon vorhandenen Metastasierung, sind weniger als zehn Prozent aller Patienten kurativ resektabel. Das mediane Überleben von Patienten mit einem nicht resektablen Tumor liegt bei sechs Monaten. Aber auch nach radikaler Resektion sind die Überlebensraten schlecht. Die Ein-, Drei- und Fünfjahresüberlebensraten werden in der



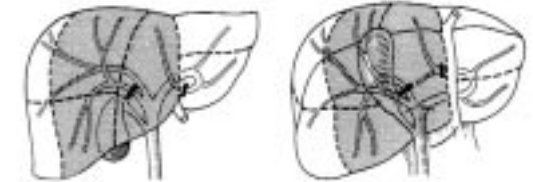
a) Hemihépatotomie rechts; b) Trisegmentektomie oder erweiterte Hemihépatotomie rechts



c) Subtotale Leberresektion links oder Bisegmentektomie II und III; d) Hemihépatotomie links



e) Segmentektomie VI



f) Mittelappenektomie oder Segmentektomie IV, V, VIII

(1) Leberteil- und Segmentresektion, modifiziert nach Starzl.

Literatur mit 60 bis 79 Prozent, 30 bis 40 Prozent und 14 bis 35 Prozent angegeben, wobei die mediane Überlebenszeit selbst bei R0-Resektionen lediglich bei eineinhalb Jahren liegt [12]. Aufgrund der hohen Rezidivrate, der damit verbundenen sehr begrenzten Prognose und den schlechten Langzeitergebnissen von Lebertransplantierten Patienten, sehen wir momentan keine Indikation zur Transplantation. Dennoch muss erwähnt werden, dass den bisher veröffentlichten Daten sehr kleine Fallzahlen zugrunde liegen, so dass eine generelle Empfehlung zum momentanen Zeitpunkt sicherlich nicht ausgesprochen werden kann. Vielleicht werden multizentrische Studien in naher Zukunft doch zeigen können, dass eine gewisse Patientengruppe mit CCC von der Lebertransplantation profitiert.

Hepatozelluläres Karzinom. Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) ist mit 80 bis 90 Prozent der häufigste primäre Lebertumor und rangiert mit 350.000 Neuerkrankungen bei Männern an achter, bei Frauen an elfter Stelle aller malignen Tumoren. Männer sind bis zu fünfmal häufiger betroffen als Frauen. Die Häufigkeit von Lebertumoren weist weltweit erhebliche geographische Unterschiede auf. Mehr als ein Drittel aller Fälle treten in Asien auf, etwa 20 Prozent in Afrika (jährliche Inzidenz: Mosambik 98/100.000; China 17/100.000; England 3/100.000; USA 2,7/100.000). In Europa ist das HCC mit 30.000 Neuerkrankungen häufiger als in den USA. Innerhalb Europas gibt es Inzidenzunterschiede, insofern als dass Spanien, Italien und Osteuropa häufiger betroffen sind. Die Prävalenz liegt bei 0,1–1,0 Prozent in Europa, Nordamerika und Australien, bei fünf bis 20 Prozent in Zentral- und Südafrika und Südostasien und bei eins bis fünf Prozent in den anderen Ländern [9]. Der Altersgipfel liegt zwischen dem 6. und 8. Lebensjahrzehnt, in Ländern mit endemischen HCC ist er niedriger

[20]. Die Prognose des HCC ist schlecht. Einer Studie von Okuda et al. zufolge zeigte sich bei 229 unbehandelten HCC Patienten eine mittlere Überlebenszeit von 1,6 Monaten [14].

Als Hauptrisikofaktoren für die Entwicklung eines HCC sind Erkrankungen anzusehen, die im Verlauf zu einer Leberzirrhose führen. Mehr als 70 Prozent aller HCC entstehen auf dem Boden einer Hepatitis-B- oder -C-induzierten Leberzirrhose.

TNM-Klassifikation des primären Leberzellkarzinoms

T: Primärtumor	
T1	Solitärer Tumor <2cm, ohne Gefäßinvasion
T2	Solitärer Tumor < 2cm, mit Gefäßinvasion, Multiple Tumoren <2cm, ein Leberappen, ohne Gefäßinvasion Solitärer Tumor >2cm, ohne Gefäßinvasion
T3	Solitärer Tumor >2cm, mit Gefäßinvasion Multiple Tumoren <2cm, ein Leberlappen, mit Gefäßinvasion Multiple Tumoren >2cm, ein Leberlappen, mit/ohne Gefäßinvasion
T4	Multiple Tumoren in mehr als einem Lappen, Gefäßinvasion eines größeren Astes der V.portae oder Vv. hepaticae
N: Regionale Lymphknoten	
N0	keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen
M: Metastasen	
M0	Keine Metastasen
M1	Metastasen

Die chirurgische Therapie stellt zur Zeit die einzige kurative Behandlungsform dar, wobei sie entscheidend von dem Vorliegen einer Zirrhose beeinflusst wird. Während in nichtzirrhosen Lebern die Resektion die bevorzugte Therapieform ist, sollte in HCC, die auf dem Boden einer Zirrhose entstanden sind, die Lebertransplantation die Therapie der Wahl sein. Durch die Lebertransplantation kann nicht nur das meist multilokuläre HCC entfernt werden, sondern ebenfalls das Risiko der malignen Transformation der zirrhotischen Leber beseitigt

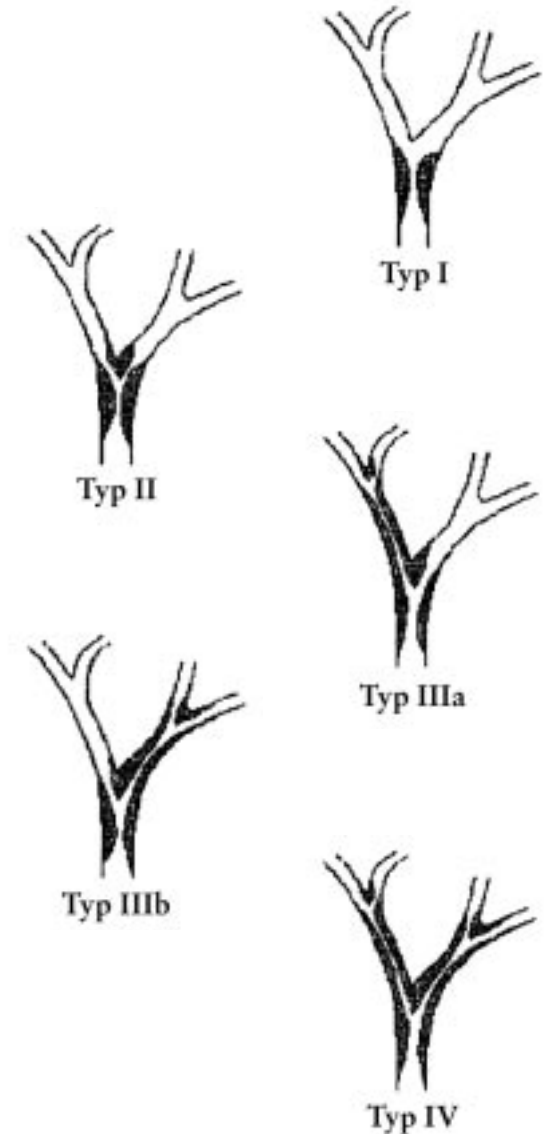
werden. Gleichzeitig werden durch die Lebertransplantation Begleiterkrankungen wie die portale Hypertension, die die Überlebensrate der Patienten deutlich beeinflussen, therapiert [10].

HCC ohne Zirrhose. Bei Patienten, in denen ein HCC ohne eine gleichzeitig bestehende Zirrhose auftritt, stellt die Resektion die Therapieform der Wahl dar. Die radikale chirurgische Resektion ist zurzeit die einzige kurative Therapieform. Bei nicht-

zirrhosen Patienten ist eine Leberteilresektion in der Regel kein Problem, was durch die geringe Morbidität und Mortalität unterstrichen wird. Die Überlebenszeit sowie die rezidivfreie Überlebenszeit hängen von der Größe, der Anzahl der Tumore, der Gefäßinvasion sowie dem Vorhandensein von Satellitenmetastasen ab. Mittlerweile hat sich gezeigt, dass eine Resektion nur dann sinnvoll ist, wenn der Tumor in toto entfernt werden kann. Bleibt der Resttumor in situ, führt dies nicht zu einer Verlängerung der Überlebenszeit. Dennoch können

selbst große HCCs in Patienten ohne Zirrhose durch Bi- bzw. Trisegmentektomien entfernt werden [7]. Die Resektion sollte natürlich mit einem Mindestresektionsabstand von einem Zentimeter onkologischen Standards entsprechen. Um die Resektion so radikal wie nötig und so gewebe-schonend wie möglich zu gestalten, haben mittlerweile auch aus der Organtransplantation abgeleitete Operationstechniken in der Tumorchirurgie Eingang gefunden. Bei der sogenannten *In-situ-Kühlperfusion* wird nach Anlage eines porto-fermo-axillären veno-venösen Bypasses die Leber mit einer Konservierungsflüssigkeit gekühlt, wodurch eine wesentlich verlängerte Ischämietoleranz erzielt werden kann. Die Resektion erfolgt dabei an der in situ verbliebenen Leber. Durchtrennt man die suprahepatische V. cava, kann die Leber aus ihrer ursprünglichen Lage vor die Bauchdecke des Patienten anteflektiert werden, weswegen diese Technik auch Ante-situ-Technik genannt wird. Beide Techniken sollten jedoch Ausnahmefällen vorbehalten bleiben, in denen ein HCC auf konventionelle Weise nicht reseziert werden kann und die so einer Resektion zugeführt werden können [10]. Die Lebertransplantation sollte speziellen Indikationsstellungen vorbehalten bleiben und gehört bei Patienten mit einem HCC ohne Zirrhose nicht zur Therapieform der Wahl.

Nach kurativer Resektion leben nach einem, drei und fünf Jahren noch 69,8 Prozent, 44,2 Prozent und 35,5 Prozent der Patienten mit Tumoren, die eine Größe von fünf Zentimetern überschritten haben [5]. Die besten Ergebnisse erzielt dabei eine Sonderform des hepatozellulären Karzinoms, das sogenannte fibrolamelläre Karzinom, bei dem Fünfjahresüberlebensraten von 40 Prozent erreicht werden können [17]. Die Ergebnisse für die Lebertransplantation in Patienten ohne Zirrhose werden mit 53 Prozent, 30 Prozent und 26,9 Prozent nach



(2) Einteilung der Hepatikusgabeltumoren nach Bismuth.

1,3 und fünf Jahren angegeben und liegen damit deutlich unter den Ergebnissen für die reine Resektion [15].

HCC in Zirrhose. Im Gegensatz zu nichtzirrhotischen Patienten ist die Indikationsstellung zur Resektion bei Patienten mit Leberzirrhose durchaus problematisch. Nur in wenigen Fällen ist das HCC klein und die Leberfunktion gut genug, um eine Resektion sinnvoll und sicher durchführen zu können. Aufgrund dieser Problematik liegt die Resektionsrate je nach Abteilungsschwerpunkt zwischen drei und 29 Prozent [7]. Absolute Kontraindikationen, die gegen eine Resektion sprechen sind ein bilobulärer oder multifokaler Befall, extrahepatische Metastasen und Zeichen einer dekompensierten Leberzirrhose wie Aszites, Ikterus und Niereninsuffizienz. In unserer klinischen Erfahrung führen wir Resektion in Patienten mit Leberzirrhose nur mit kompensierter Leberfunktion durch; dies bedeutet eine Child-A-Zirrhose mit einem Serumbilirubinwert, der größer als 2 mg/dl und einem MEGX-Testwert, der nach 15 Minuten kleiner als 30 mg ist. Nach diesem Regime sind Dreijahresüberlebensraten bis zu 80 Prozent möglich. Besteht eine eingeschränkte Leberfunktion, werden unsere Patienten mit einem HCC für die Lebertransplantation evaluiert. Die Indikation zur Lebertransplantation besteht momentan bei funktionell nicht resektablen Tumoren in den Stadien I und II [7]. Grundvoraussetzung für die Lebertransplantation ist der Ausschluss jeglichen extrahepatischen Befalls. Nach diesen strengen Richtlinien können exzellente Ergebnisse mit Ein-, Drei- und Fünfjahresüberlebensraten bis zu 72,9 Prozent, 58,3 und 48,8 Prozent erzielt werden [23, 17]. Der Versuch, Patienten mit großen HCC mit höheren Tumorstadien als I oder II durch eine Lebertransplantation kurativ zu behandeln, erbrachte lediglich schlechte Fünf-

jahresüberlebensraten zwischen zehn und 20 Prozent, so dass diese Therapieform unter dem Gesichtspunkt der Organknappheit als obsolet angesehen werden muss [15]. Durch die Lebertransplantation werden sowohl das Malignom therapiert, als auch potenzielle intrahepatische Mikrometastasen als auch das Entartungsrisiko der zirrhotischen Leber beseitigt. Bismuth et al. konnten in einer retrospektiven Analyse von 120 Patienten (60 Patienten nach Lebertransplantation, 60 Patienten nach Resektion) mit HCC zeigen, dass zwar eine nahezu gleiche Dreijahresüberlebensrate von 52 vs. 49

ziert zu sein scheint. In einer Übersichtsarbeit von Neeleemann konnte jedoch gezeigt werden, dass der Großteil der Rezidive auf die Leber beschränkt bleibt, wobei die Resektion dieser Rezidive mit einer Morbiditäts- und Mortalitätsrate vergleichbar denen bei der Primäroperation einhergeht. Auch die mittlere Überlebensrate nach drei Jahren entspricht mit 56 Prozent ungefähr der Primäroperation eines HCC [13].

Trotz dieser Therapiemöglichkeiten muss festgehalten werden, dass in 80 Prozent aller Patienten ein HCC diagnostiziert wird, welches weder mittels einer Lebertransplan-

Stadiumeinteilung für primäre Leberkarzinome			
Stadium	T	Klassifikation N	M
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0/1	M0
IVa	T4	Jedes N	M0
IVb	jedes T	Jedes N	M1

Prozent erreicht wurde, das rezidivfreie Dreijahresüberleben in der Gruppe nach Lebertransplantation jedoch mit 83 Prozent deutlich höher lag gegenüber den Patienten nach Resektion mit 18 Prozent [2]. Ein weiterer Vorteil der Lebertransplantation gegenüber der Resektion bei Patienten mit HCC im Stadium I oder II ist in der Tatsache begründet, dass durch die Transplantation das potentielle Entartungsrisiko der zirrhotischen Leber beseitigt wird. Nach potentiell kurativer Resektion tritt bei etwa 50 Prozent aller Patienten erneut ein Karzinom in der verbliebenen Leber auf, wobei ein Sicherheitsabstand von weniger als einem Zentimeter mit einem signifikant erhöhten Risikos eines Rezidivs asso-

ziation noch einer Resektion kurativ therapiert werden kann. Um den geringen Prozentsatz an resektablen HCC zu erhöhen, werden in letzter Zeit vermehrt Techniken angewandt, die eine präoperative Verkleinerung oder eine Hypertrophie des nicht befallenen Leberlappens erzielen. Mittels Chemoembolisation kann in etwa 62 Prozent ein Down-Staging oder eine komplette Nekrose erzielt werden. Wenn dies erreicht wird, verbessert sich auch die Fünfjahresüberlebensrate nach erfolgter Resektion oder Lebertransplantation von 11 auf 29 Prozent.

Eine weitere Möglichkeit ist der präoperative Verschluss des tumortragenden Leberlappens versorgenden Pfortaderastes. Dies führt

zur Hypertrophie der Gegenseite, wodurch die funktionelle Reserve der Leber vor Resektion erhöht wird. Mit Hilfe beider Techniken kann bei Patienten, die vorher ein nicht resektabiles HCC hatten, doch noch eine Resektion durchgeführt werden.

Palliative Therapie. Aufgrund der nach wie vor schlechten Prognose für Patienten mit nicht resektablen HCC wurde eine Reihe von palliativen Behandlungsverfahren entwickelt. Aus chirurgischer Sicht ist vor allem die interstitielle Radiofrequenz-Thermoablation (RITA) von Bedeutung, die als vielversprechender neuer Therapieansatz angesehen werden kann. Mit diesem Verfahren wird der Tumor mittels einer sonographisch direkt in ihm platzierten Radiofrequenz-Elektrodenadel auf über 100 °C erhitzt und lokal destruiert. Rossi und Mitarbeiter [19] waren die ersten, die mittels dieser Technik 39 Patienten mit einem kleinen HCC behandelten und eine mittlere Überlebenszeit von 44 Monaten erzielen konnten. Diese auch durch uns angewandte Methode hat den Vorteil der geringen Komplikationsrate. Multizentrische Studien müssen jedoch noch zeigen, inwieweit das Verfahren zu einer statistisch signifikanten Verlängerung der Überlebensrate führt.

Sekundäre maligne Lebertumore

In Europa sind 90 Prozent aller malignen Lebertumoren Metastasen. Der Primärtumor ist dabei zu 85 Prozent im Dickdarm und zu 15 Prozent in anderen Organen (Magen, Mamma, Pankreas, Ovarien) lokalisiert. Unbehandelte Metastasen eines kolorektalen Karzinoms führen in Abhängigkeit von Anzahl und Ausmaß innerhalb von sechs bis 22 Monaten zum Tod, wobei die mittlere Überlebenszeit etwa sechs bis neun Monate beträgt. Die chirurgische Resektion ist die einzige kurative Therapie, die ein Fünfjahres-

überleben von 30 bis 40 Prozent verspricht [3]. Grundvoraussetzung hierfür ist jedoch, dass

- extrahepatische Metastasen vor der Resektion ausgeschlossen wurden,
- die Resektion mit einem Sicherheitsabstand von mehr als einem Zentimeter erfolgt, und
- die Funktion der Restleber ausreicht.

Sowohl das verbesserte intraoperativ-anästhesiologische als auch das postoperativ-intensivmedizinische Management von Patienten nach Leberresektionen haben die Morbiditäts- und Mortalitätsrate unter zehn Prozent bzw. fünf Prozent sinken lassen. Nach intentionell kurativer Resektion wurden Fünf-, Zehn- und Zwanzigjahresüberlebensraten von 40, 24 und 18 Prozent beobachtet [21]. Leider sind nur 20 bis 25 Prozent aller Patienten mit kolorektalen Metastasen chirurgisch resektabel. Dennoch sollten die Patienten, deren Tumor primär nicht resektabel ist, nach erfolgter Chemotherapie unter chirurgischer Kontrolle bleiben, um eine spätere Resektion nicht auszuschließen.

Während früher die Anzahl der Lebermetastasen (>4) als wichtiger prognostischer Faktor in der Metastasenresektion galt, ist heute die komplette Resektion aller Tumore mit tumorfreiem Resektionsrand wichtig. Kann dieses Ziel erreicht werden, entspricht die Prognose von 8-R0-resezierten Metastasen der von einer solitären Metastase. Kann eine R0-Resektion nicht erzielt werden, sollte auf eine R1/2-Resektion verzichtet werden, da ein chirurgisches Tumordebulking nicht zu einer verbesserten Lebenserwartung führt. Ebenso sollte auf eine Resektion verzichtet werden, wenn extrahepatische Metastasen vorliegen, außer wenn eine Tumorinfiltration in das Zwerchfell nachgewiesen wird, die en bloc mitreseziert werden kann oder Lungenmetastasen vorliegen. Nach wie vor herrscht jedoch Uneinigkeit über die Anzahl der zu resezierenden Lungenmetastasen

und deren prognostische Bedeutung [18].

Auch die Resektion von Tumorrezidiven ist sinnvoll, sobald eine R0-Resektion erzielt werden kann. Die Morbidität bzw. Mortalität für Rezidiveingriffe liegt bei 20 bis 30 Prozent bzw. null bis einem Prozent. Dabei kann ein ähnliches Langzeitüberleben wie nach der Erstoperation von 32 bis 41 Prozent erreicht werden [21]. Technisch werden Metastasen nach den allgemeinen Regeln der Leberchirurgie mittels anatomischer oder nicht anatomischer Resektion entfernt, wobei unbedingt auf den Sicherheitsabstand von einem Zentimeter geachtet werden sollte.

Neuroendokrine Lebermetastasen. Obwohl selten, sind maligne neuroendokrine Tumore oft mit Lebermetastasen assoziiert. Der Prozentsatz an Patienten mit hepatischer Filialisierung hängt entscheidend von der Histologie des Primarius ab. In medullären Schilddrüsenkarzinomen finden sich Lebermetastasen lediglich in zehn Prozent, in Karzinoiden hingegen liegt die Rate an Lebermetastasen zwischen 40 und 95 Prozent [6]. Lebermetastasen neuroendokriner Tumoren verlangen aufgrund der ausgeprägten hormonellen Symptomatik ein differenziertes Behandlungskonzept. Im Gegensatz zu den üblicherweise auftretenden gastrointestinalen Karzinomen, ist das maligne Potential neuroendokriner Tumoren deutlich geringer, und Langzeitüberlebensraten von 20 Jahren sind trotz bestehender Lebermetastasierung keine Seltenheit. In der Studie von Weber und Zollinger lag die Fünfjahresüberlebensrate aller Patienten mit einem Gastrinom zwischen 67 und 87 Prozent [24]. Selbst bei bestehender Lebermetastasierung lag die Fünf- bzw. Zehnjahresüberlebensrate noch bei 53 bzw. 30 Prozent, in Patienten mit metastasiertem Karzinoid betrug die Fünfjahresüberlebensrate 48 Prozent.

Trotz dieser vermeintlich guten Prognose kann die Lebensqualität der jeweiligen Patienten mit hormonaktiven Tumoren erheblich eingeschränkt sein, besonders wenn eine medikamentöse Therapie erfolglos bleibt. Die Leberchirurgie spielt in der Behandlung hepatisch metastasierter neuroendokriner Tumore eine entscheidende Rolle. Anhand der in unserem Hause behandelten Patienten haben wir aufzeigen können, dass eine aggressive Tumor-chirurgie zu einer signifikanten Lebensverlängerung führt [6]. Bei fehlendem extrahepatischem Befall und resektablen Leberläsionen besteht bei sämtlichen neuroendokrinen Primären eine kurative Chance. Hier sollte gemäß den Richtlinien bei kolorektalen Metastasen verfahren werden. Bestehen nicht resektable Lebermetastasen, sollten primär palliative Maßnahmen wie die hormonelle Therapie, die Chemotherapie oder Chemoembolisation durchgeführt werden [3]. Im Gegensatz zu den Kriterien der onkologischen Chirurgie hat sich gezeigt, dass ein palliatives Tumordebülking bei bestimmten Patienten vor allem hinsichtlich Lebensqualität entscheidende Verbesserung bringen kann. Unsere Meinung nach sollte eine palliative Leberresektion jedoch nur in symptomatischen Patienten durchgeführt werden, die nicht auf eine medikamentöse Therapie angesprochen haben und bei denen der Großteil der Tumormasse sicher reseziert werden kann [6]. Vor dem Hintergrund des Mangels an Spenderorganen und der steigenden Anzahl an Patienten mit benigner Lebererkrankung auf der Warteliste wird nach wie vor kontrovers diskutiert, inwieweit Patienten mit neuroendokrinen Lebermetastasen für eine Lebertransplantation in Betracht gezogen werden sollten. Unabhängig davon konnten wir und andere jedoch zeigen, dass ausgewählte Patienten hinsichtlich der Lebensverlängerung und Lebensqualität durchaus von einer Lebertransplan-

tation profitieren können [6, 3].

Nicht colorektale, nicht neuroendokrine Metastasen. Während die Resektion colorektaler Lebermetastasen als Therapie der Wahl anerkannt wird, herrscht in der Therapie nicht colorektaler, nicht neuroendokriner Tumoren nach wie vor Uneinigkeit [8]. Ein Grund für das eher zurückhaltende Verhalten mag die geringe Erfahrung in der Therapie dieser Metastasen sein, ein anderer könnte in dem häufig sehr ungünstigen Spontanverlauf dieser Tumoren bei Vorliegen von Lebermetastasen zu suchen sein. Aus palliativen Gründen ist bei der heute sehr hohen Sicherheit von Leberresektionen bei ausgeprägter Symptomatik und begrenztem Fortschreiten der Grunderkrankung die Indikation zur Resektion in Einzelfällen vertretbar [3]. Eine generelle Empfehlung kann in diesen Situationen jedoch nicht ausgesprochen werden, sondern muss individuell mit dem jeweiligen Patienten abgesprochen werden. Eine Reihe von Studien konnte mittlerweile belegen, dass in kurativer Intention die Resektion von Nierenzell- und Mammakarzinomen sowie Wilmstumoren und Melanomen einer konservativen Therapie vorzuziehen ist. Hier wie auch bei allen anderen Tumorentitäten sollte individuell in Abhängigkeit von der Prognose des Primärtumors und den therapeutischen Alternativen entschieden werden [11]. Eine generelle Empfehlung lässt sich jedoch auch in diesem Fällen noch nicht aussprechen. Vielmehr müssen in naher Zukunft Prognosefaktoren herausgearbeitet werden, mit deren Hilfe Patienten mit nicht kolorektalen und nicht neuroendokrinen Lebermetastasen gezielt behandelt werden können, damit sie von einer chirurgischen Resektion wirklich profitieren. Ebenso sollten diese Patienten in multimodale Therapiekonzepte eingebunden werden, um so die Lebenserwartung weiter verbessern zu können [11, 3].

Summary

This article reviews state of the art surgical strategies for resection of liver tumors.

Tumors of the liver can be divided into primary hepatic or secondary metastatic lesions. In most cases the therapy of choice is surgical resection. The great progress in the operative, diagnostic and intensive care techniques have made liver resection a safe operation

Due to the possibility of malignant degeneration or the risk of rupture, even some benign tumors of the liver have to be surgically resected. In single cases liver transplantation can be indicated. In some cases such as focal nodular hyperplasia, a conservative approach is recommended. Nevertheless, any lesion that is susceptible to malignancy has to be resected by one of several surgical methods.

Primary liver cancers consist predominantly of two histologic types: hepatocellular carcinoma (HCC) and cholangiocellular carcinoma (CCC). HCC is the most frequent, primary carcinoma of the liver. At present, surgery is still the only curative form of therapy and is largely influenced by the coexistence of cirrhosis. For patients with HCC and no observable signs of cirrhosis, resection is the therapy of choice. After curative resection 69.8%, 44.2% and 35.5% of all patients with tumors <5 cm survive after 1, 3, and 5 years. Patients who develop HCC on the grounds of cirrhosis, liver function is often impaired and thus resection is not feasible. We therefore evaluate patients with functional non-resectable HCC, stage I-II, for LTX. Extrahepatic malignancies have to be ruled out before LTX. Following these criteria, 48.8% of all patients survive after 5 years.

For the CCC, surgical resection is also the only potential curative therapy. But even after radical resection longterm survival is disap-

pointing with 14–35% after 5 years and a median survival of only 18 months after R0-resection.

90% of all liver malignancies are metastases. The location of the primary tumor is in 85% the large bowel, and in 15% other organs. Only with surgical resection 5-year survival rates of up to 40% can be achieved. The standard approach involves exclusion of extrahepatic malignancies, resection with a 1-cm margin, and sufficient function of the remaining liver.

Neuroendocrine liver metastases producing extreme hormonal symptoms, demand careful planning, which can vary from a conservative approach to surgical resection and LTX. In patients with non-colorectal, non-neuroendocrine liver metastases, the decision for conservative treatment or surgical resection is made according to the outcome of the primary tumor.

In other situations when neither surgical resection nor liver transplantation is possible, a number of palliative methods are recommended, of which RITA (Radio-Frequency-Thermoablation) appears to be the most promising.

Der Autor:

Christoph E. Broelsch studierte Medizin und Zahnmedizin in Köln und Erlangen. Nach bestandem Physikum begann er seine klinische Ausbildung an der Universität Düsseldorf und promovierte dort – nach seinem Medizinischen Staatsexamen 1969 – summa cum laude mit einer Arbeit über die „Traumatischen Veränderungen am basalen Schäfenlappen“ in der Neuropathologie bei Lieselotte Gerhardt. Seine Medizinalassistentenzeit absolvierte Broelsch am Ev. Diakonissenhaus Bremen (Innere Medizin), in den Krupp-Krankenanstalten Essen (Chirurgie) und in der Anästhesieabteilung der Düsseldorfer Universität. Nach seiner Approbation 1970 wurde er Assistent am Pathologischen Institut der Universität Düsseldorf bei H. Meeßen. 1972 und 1973 ging Broelsch als Stipendiat der Deutschen Forschungsgemeinschaft an der University of California in San Diego, wo er sich mit den Problemen des Pfortaderhochdrucks und der experimentellen Lebertransplantation beschäftigte. Anschließend wechselte er – nach einem weiteren Jahr klinischer

Ausbildung an der Universität Düsseldorf bei Prof. Dr. K. Kremer – 1974 an die Medizinische Hochschule Hannover zu Rudolf Pichlmayr. In den zehn Jahren seiner dortigen Tätigkeit absolvierte er seine Facharzt Ausbildung und arbeitete weiter an wissenschaftlichen Projekten zu den Problemen des Pfortaderhochdrucks, der Mikrozkulation der Leber und der Lebertransplantation. 1979 erfolgte seine Habilitation und 1983 die Ernennung zum außerplanmäßigen Professor. 1984 folgte Broelsch dem Ruf als Abteilungsleiter für Hepatobiliäre Chirurgie und Lebertransplantation an das Department of Surgery der University of Chicago in die USA. Dort entstanden seine grundlegenden Arbeiten zur Lebertransplantation mit größenreduzierten Spenderorganen und die Vorbereitungen des ethischen und technischen Konzepts der Verwandten-Lebersegmenttransplantation. 1989 führte er dort auch die erste Lebendlebersegmenttransplantation in die USA durch. 1991 folgte er dem Ruf auf den Lehrstuhl für Allgemein- und Transplantationschirurgie am Universitätsklinikum Eppendorf und leitete dort die Abteilung für Allgemein- und Transplantationschirurgie. Schwerpunkt seiner wissenschaftlichen Arbeit ist seitdem neben der onkologischen und endokrinen Chirurgie die Weiterentwicklung der Verwandtentransplantation für Nieren- und Leberpatienten. Christoph E. Broelsch ist Mitglied und Ehrenmitglied zahlreicher nationaler und internationaler Fachgesellschaften, darunter der American Surgical Association und des American College of Surgeons. Er ist Mitherausgeber mehrerer nationaler und internationaler Fachzeitschriften, darunter *Surgery* und *Langenbeck's Archives of Surgery*. Er ist Ehrendoktor der Katholischen Universität Leuven in Belgien und der Universität Aarhus in Dänemark sowie Professore *contratto* der Universität Pisa, Italien. Seine mehr als 300 wissenschaftlichen Arbeiten sind ebenso wie die seiner Mitarbeiter mit zahlreichen Preisen ausgezeichnet worden. 1990 wurde ihm das Bundesverdienstkreuz verliehen.

Literatur:

- [1] Bismuth H, Castaing D, Traynor O: Resection or palliation. Priority of surgery in the treatment of hilar cancer. *World J Surg* 1988; 12:39–47
- [2] Bismuth H, Chiche L, Adam R, Castaing D, Diamond T, Dennison A: Liver resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients. *Ann Surg* 1993; 218:145–151
- [3] Broelsch CE, Knöfel WT, Gundlach M, Malagó M, Frilling A, Rogiers X: Chirurgische Therapie primärer und sekundärer Lebertumoren. *Praxis* 1997; 86:91–93
- [4] Farges O, Daradkeh S, Bismuth H: Cavernous hemangiomas of the liver: are there any indications for surgery? *World J Surg* 1995; 19:19–22

- [5] Farmer DG, Rosove MH, Shaked A, Busuttil RW: Current treatment modalities for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 1994; 219:326–347
- [6] Frilling A, Rogiers X, Malagó M, Liedke M, Kaun M, Broelsch CE: Treatment of liver metastases in patients with neuroendocrine tumors. *Langenbeck's Arch Surg* 1998; 38:362–70
- [7] Gundlach M, Brunken C, Broelsch CE: Hepatocelluläres Karzinom: Chirurgische Therapie. *Praxis* 1998; 87:1471–1474
- [8] Harrison LE, Brennan M, Newman E, Fortner et al.: Hepatic resection for non-colorectal, non-neuroendocrine metastases: a fifteen year experience with ninety-six patients. *Surgery* 1997; 121
- [9] Kleber G, Grothey A: Hepatocelluläres Karzinom. *Der Onkologe* 2000; 6:292–300
- [10] Lang H, Broelsch CE: Leberresektion und Lebertransplantation als Therapie primärer Lebertumoren. *Der Onkologe* 2000; 6:311–317
- [11] Lang H, Nussbaum K, Weimann A, Raab R: Ergebnisse der Resektion nicht colorektaler nicht neuroendokriner Lebermetastasen. *Chirurg* 1999; 70:439–446
- [12] Madariaga JR, Iwatsuki S, Todo S, Lee RC, Irish W, Starzl TE: Liver resection for hilar and peripheral cholangiocarcinomas: A study of 62 cases. *Ann Surg* 1998; 227:770–779
- [13] Neelamann N, Andersson R: Repeated liver resection for recurrent liver cancer. *Br J Surg* 1996; 83:893–901
- [14] Okuda K, Ohtsuki T, Obata H et al.: Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment: study of 850 patients. *Cancer* 1985; 56:918–928
- [15] Pichlmayr R, Weimann A, Oldhafer KJ et al.: Role of liver transplantation in the treatment of unresectable liver cancer. *World J Surg* 1995; 19:807–813
- [16] Ringe B, Canelo R, Lorf T et al.: Chirurgische Therapie benigner Lebertumoren. *Internist* 1997; 38:944–953
- [17] Ringe B, Witteking C, Weimann A, Tusch G, Pichlmayr R: Results of hepatic resection and transplantation for fibrolamellar carcinoma. *Surg Gynecol Obstet* 1992; 175:299–303
- [18] Robinson BJ, Rice T, Strong SA, Rybicki LA, Blackstone EH: Is resection of pulmonary and hepatic metastases warranted in patients with colorectal cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 117:66–75
- [19] Rossi S, DiStasi M, Buscarini E, Quaretti P, Garbagnati F, Squassante L et al.: Percutaneous RF interstitial thermal ablation in the treatment of hepatic cancer. *Amer J Roentgenol* 1996; 167:759–768
- [20] Schafer DF, Sorrell M: Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 1999; 353:1253–1257
- [21] Scheele J, Stang R, Altendorf-Hofman A, Paul M: Resection of colorectal liver metastases. *World J Surg* 1995; 19:59–65
- [22] Weimann A, Ringe B, Klempnauer J et al.: Benign liver tumors: Differential diagnosis and indications for surgery. *World J Surg* 1997; 21:983–991
- [23] Weimann A, Raab R, Pichlmayr R: Chirurgische Therapie maligner Lebertumoren: Resektion und Transplantation. *Internist* 1997; 38:963–969

Die Medizin hat die Aufgabe, den Kranken nicht nur am Leben, sondern auch im Leben zu halten.¹

Hilfe in der Lebenskrise

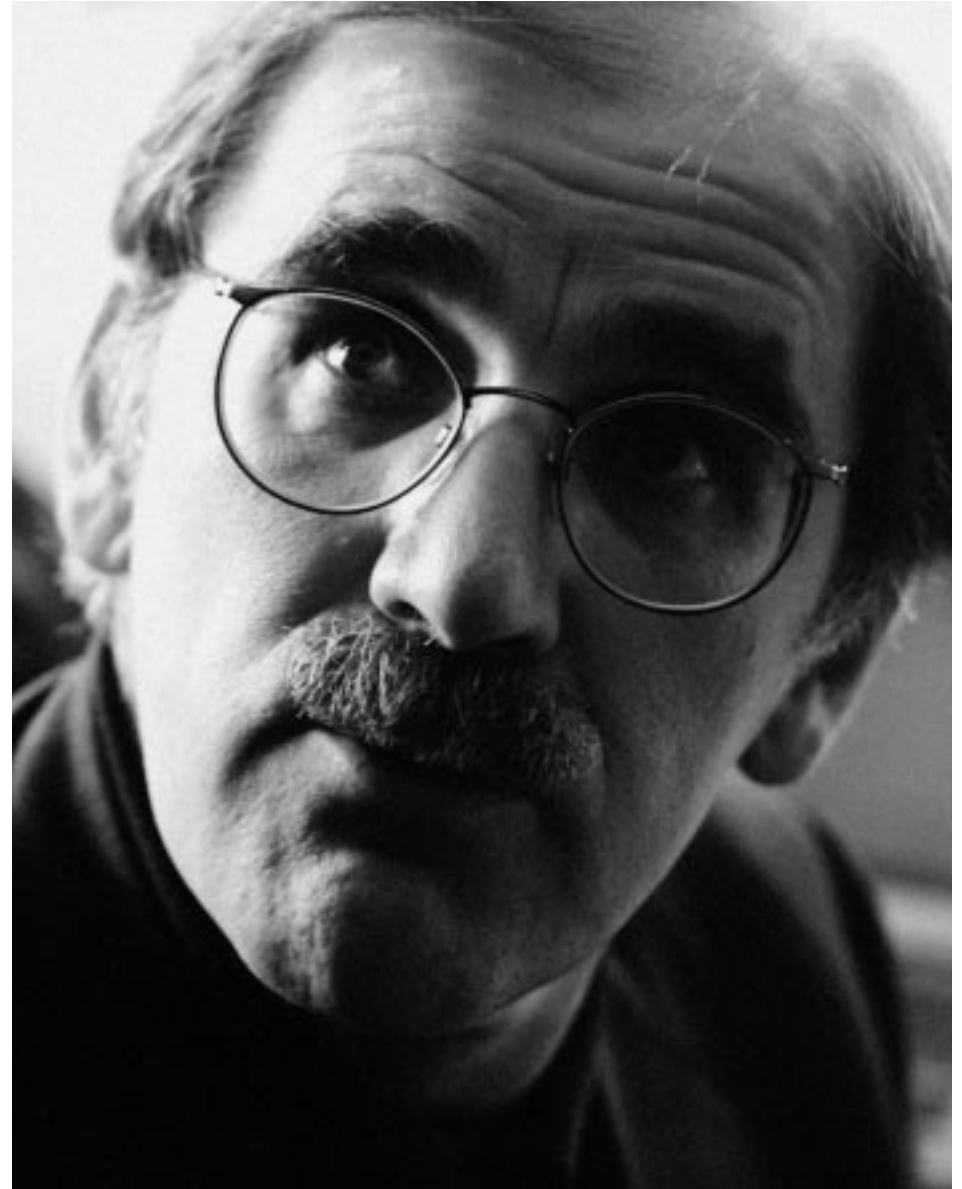
Die ganzheitliche Betreuung von Tumorkranken
 Von Wolfgang Senf

Trotz der Vielfältigkeit der Tumorerkrankungen und trotz moderner Therapiemethoden hält sich im Sprachgebrauch hartnäckig ein allgemeines Stereotyp: „Krebs“. Es lässt, da assoziiert mit Vorstellungen wie „Aussatz unserer Zeit“², mehr an mittelalterliche Seuchenzüge mit Siechtum und Ausgrenzung denken, denn an moderne Medizin. Wie bei keiner anderen lebensbedrohlichen Erkrankung, ausgenommen AIDS, kann die Diagnose „Krebs“ über die reale körperliche Bedrohlichkeit hinaus allein schon durch den metaphorischen Überbau und die damit verbundenen persönlichen Unheilserwartungen traumatisch wirken: Über die ängstigenden Krankheitserwartungen und die krankheits- und therapiebedingten Beeinträchtigungen hinaus erfährt der Betroffene durch das Stigma

„Krebs“ einen vielschichtigen psychosozialen Leidenskomplex. Die Forderung nach einer „ganzheitlichen Betreuung“ von Tumorkranken, die biologische, psychische und soziale Aspekte gleichgewichtig einbezieht, wird deshalb nicht von ungefähr gerade in der Onkologie mit besonderem Nachdruck erhoben³. Es ist die Realisierung der besonderen Belastungen, denen Tumorkranke und deren Angehörige ausgesetzt sind, und dessen, was die Arbeit mit Tumorkranken für Pflegenden und onkologisch tätige Ärzte bedeutet⁴.

Allgemein betrachtet bedeutet „ganzheitliche Betreuung von Tumorkranken“ das professionelle Zusammenwirken von Onkologie und Psychoonkologie. Hier soll die Perspektive der Psychoonkologie dargestellt werden.

Wolfgang Senf Foto: Anahit Zelik



Krebs und Psyche

Der Zusammenhang zwischen Krebs und Psyche wird kontrovers diskutiert und interpretiert. Dabei taucht heute leider immer noch die ungete Vorstellung auf, „Krebs“ sei psychisch bedingt, oder es besteht sogar die Überzeugung von einer „Krebpersönlichkeit“, die schicksalhaft zur Tumorerkrankung führe und den Krankheitsprozess weitertreibe. Dieser Mythos, der dazu geführt hat, dass kranke Menschen zusätzlich psychopathologisiert werden, ist wissenschaftlich nicht belegt. Wenn psychische Faktoren eine Rolle spielen sollten, dann kann das lediglich als teilfaktorielles Geschehen in einem komplexen Bedingungsgefüge angenommen werden, über dessen Gesetzmäßigkeiten wir heute noch sehr wenig wissen.

Dass eine Tumorerkrankung zwangsläufig zu einer psychischen Störung von Krankheitswert führen soll, ist ebenso falsch. Wenn krankheitswertige psychische Störungen auftreten, dann handelt es sich in der Regel um eine zusätzliche Erkrankung, die unabhängig von der Krebserkrankung besteht, durch diese allerdings forciert oder ausgelöst worden sein kann.

Verglichen mit der Normalbevölkerung leiden Tumorpatienten zwar häufiger an depressiven Symptomen, jedoch ohne die Schwelle zur Krankheit im Sinne einer psychiatrischen Diagnose in den üblichen Klassifikationssystemen (vor allem Major Depression oder Dysthymie) zu überschreiten. Sie unterscheiden sich hinsichtlich anderer psychologischer und psychiatrischer Probleme nicht von der Normalbevölkerung⁵.

Psychisches Leiden jedoch, das zumindest eine psychosoziale Beratung oder auch Betreuung notwendig macht, tritt bei weit mehr als der Hälfte der Betroffenen im Verlauf einer Krebserkrankung auf. Denn: Die Realität einer Krebserkrankung führt in menschliche Extremsituationen, die der betroffene Kranke, seine

Familie und sein psychosoziales Umfeld bewältigen müssen.

Für die meisten Patienten hat die Diagnosemitteilung zunächst einen existenziell belastenden Effekt, der akuten psychologischen Distress auslöst. Die Mehrzahl der Patienten überwindet dieses akute Stadium und adaptiert sich an die Herausforderungen ihrer Krankheit. Diese Prozesse, die durch die Tumorerkrankung ausgelöst sind und deren Ziel eine möglichst funktionale Anpassung an die veränderte körperliche, psychische und soziale Situation ist, werden unter dem Begriff Krankheitsbewältigung (Coping) zusammengefasst⁶.

Bei einer substanzialen Minderheit von Patienten verlaufen diese Anpassungsprozesse jedoch dysfunktional, das Fortbestehen der psychischen Belastung durch die Tumorerkrankung kann dann zu einer dysfunktionalen Anpassungsreaktion mit depressiven, ängstlichen oder gemischten affektiven Störungen⁷ führen. Dann besteht allerdings die Gefahr eines chronifizierten Distresses. Zusammen mit den biologisch-körperlichen Folgen der Krebserkrankung beeinflusst solcher Distress dann entscheidend die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten⁸.

Psychoonkologische Versorgung

An dieser Stelle können psychologisch und psychotherapeutisch geschulte Fachleute – als Psychoonkologen gekennzeichnet – Unterstützung bieten. Die Funktion des Psychoonkologen soll sich idealerweise aus Entlastung für alle Beteiligten auswirken, nicht nur für die Patienten und deren soziales Umfeld, sondern ebenso für die Behandlungsteams. Dass die psychische Belastung aller an der Behandlung und Betreuung von Tumorpatienten Beteiligten außerordentlich hoch sein kann, bedarf keiner besonderen Hervorhebung. Wir müssen davon ausgehen, dass diese emotionalen Belas-

tungen in vielen Fällen zu einem Gefühl des „Ausgebranntseins“ auf Seiten des Behandlungsteams führen. Bei Partnern von Krebskranken sind Überlastungsreaktionen zu erwarten. Wir wissen, dass die durch ihre eigene emotionale Belastung oft kompliziert angelegten Unterstützungsversuche von Angehörigen häufig als zusätzliche Belastung verstanden werden.

Die Unterstützung des medizinischen Personals durch den Psychoonkologen erfolgt, neben der direkten Versorgung der Patienten, durch Balint-Arbeit, Teambesprechung, Supervision, Fortbildung. Diese Begriffe kennzeichnen international angewendete und bewährte Konzepte und Programme. Dadurch, dass das medizinische Personal im Sinne einer „therapeutischen Gemeinschaft“ einbezogen wird, werden auch spezifische Belastungen geringer, die im Umgang mit Krebskranken bekannt und gefürchtet sind, wie etwa das schon genannte Burn-out-Syndrom.

Die nachhaltige Wirkung psychoonkologischer Arbeit – auch wenn sie oft nicht messbar ist – erhöht die Sensibilität des medizinischen Personals für die besonderen Probleme der Tumorpatienten, was dann zur eigenen Entlastung und zur Entlastung der Patienten beiträgt. Bei den Patienten wird das Prinzip Hoffnung gestärkt, was zu besserer Compliance, zu besserer Akzeptanz der Behandlung und schließlich zu einer besseren Lebensqualität führt.

Psychoonkologische Perspektive

Trotz der klaren Notwendigkeiten, Aufgaben und der nachgewiesenen Wirksamkeit hat es die Psychoonkologie noch schwer, sich im Medizinbetrieb im ausreichenden Umfang zu etablieren. Dafür sind nicht nur ökonomische Gründe verantwortlich zu machen. Es bestehen auch Schwierigkeiten, die sich aus den Besonderheiten der psychoonkologischen Perspektive ergeben. Entscheidend für das Gelingen der psychoonkolo-

gischen Versorgung ist, dass die spezifische psychoonkologische Perspektive verstanden, zumindest aber als spezifische Kompetenz anerkannt und akzeptiert wird.

Gefährlich ist vor allem die Erwartung, Psychoonkologen wären in der Lage, psychische Probleme ebenso rasch wie somatische beseitigen zu können. Etwa: Wenn der Psychoonkologe schon den Diagnoseschock mildern geholfen hat, so müsste das ebenso rasch möglich sein bei Verhaltensauffälligkeiten in Folge von Depression und Angstzuständen während des Krankenhausaufenthaltes, bei Verzweiflung und Protest infolge von Körpergliedverlust oder bei auftauchenden Partnerproblemen im Rahmen von Chemotherapien.

Verstärkt wird diese Gefahr noch dadurch, dass in der Krise der Psychoonkologe auch einmal die Sicht des Patienten übernehmen wird, wenn er sich unter dem Aspekt der Lösungsfindung stärker mit dem Patienten identifizieren muss. Übernimmt der Psychoonkologe aber die Sicht des Patienten und bringt er das Anliegen des Patienten auch noch zur Sprache, dann kann ihm das auch selbst die Etikettierungen einbringen, die seinen Patienten zum „nervenden Problemfall“ haben werden lassen.

Vom Helfer zum Störenfried

Dadurch, dass die Psychoonkologen zwischen zwei Funktionen eingezwungen sind, einer Assistenzfunktion einerseits und einer eigenständigen psychoonkologischen Funktion mit einer spezifischen Kompetenz andererseits, kann es im Arbeitsfeld der Psychoonkologen zu Spannungen mit dem medizinischen Personal kommen – es muss sogar dazu kommen. Der Psychoonkologe als „Helfer“ kann auch zum „Störenfried“ werden, entgegen dem verständlichen Wunsch nach einem reibungslosen Ablauf der Patientenbetreuung. Wie ist das zu verstehen?

Die psychoonkologische Arbeit setzt ein bei der Aufklärung des Patienten durch den behandelnden Arzt. Hier haben Psychoonkologen in erster Linie eine Assistenzfunktion⁹. Sie haben die Aufgabe, die Arzt-Patient-Beziehung zu unterstützen und zu fördern, also neben und hinter dem behandelnden Arzt zu stehen und ihm im Gespräch mit dem Patienten „die Vorfahrt zu lassen“. Das hören Psychoonkologen zwar nicht so gerne, unbezweifelbar ist aber, dass der Glaube und das Vertrauen des Patienten in die Sicherheit des behandelnden Arztes vor allem anderen dabei hilft, das Trauma der Diagnose und die Schwierigkeiten der Krankheit und deren Behandlung durchzustehen. In gleicher Weise unterstützen die Psychoonkologen als Assistenten die Arbeit des Pflegepersonals. Schwergewicht haben dabei alle Hilfen, die die Krankheitsverarbeitung und die Compliance verbessern.

Es gibt aber Situationen, in welchen die Psychoonkologen aus der Assistenzfunktion heraustreten und auf ihre eigene Kompetenz zurückgreifen müssen. Das geschieht immer dann, wenn es zu Beziehungskrisen in der Arzt-Patient-Beziehung oder zwischen Patient und Pflegepersonal kommt.

Beziehungskrisen zwischen Arzt und Patient resultieren oft allein schon aus der Tatsache, dass Fakten allein noch keine Wahrheit machen: Der Mensch ist nicht selbstverständlich in der Lage, sachlich vorzutragen und objektiv richtige Fakten angemessen in seine persönliche Lebenswirklichkeit zu übertragen. Und das gilt in besonderer Weise für Tumorkranke.

Naturgeschichte der Krankheit – Lebensgeschichte des Kranken

Jeder Arzt kennt Patienten, die trotz geheimer Behandlung und guter Prognose auf jede gute Nachricht mit Misstrauen und Vorwürfen reagieren oder die auf Schmerzzuständen beharren, die klinisch nicht er-

klärbar sind, oder Patienten, die depressiv werden, obwohl ihr Leben gerettet ist und es ihnen aus medizinischer Sicht wieder gut geht. Um solche unverständlichen Verhaltensweisen und Verhaltensauffälligkeiten, die die Beziehung zwischen medizinischem Personal und Patienten stark belasten können, zu verstehen, muss zwischen der äußeren Realität und der inneren Realität des Kranken unterschieden werden.

Äußere Realität meint die Naturgeschichte der Krankheit mit all ihren medizinischen und psychosozialen Folgen.

Innere Realität meint die subjektive Bedeutsamkeit, die der Kranke seiner Erkrankung vor dem Hintergrund seiner eigenen Lebensgeschichte erteilt.

An der folgenden Fallgeschichte soll erläutert werden, wie die spezifischen psychoonkologischen Kompetenzen die Naturgeschichte der Krankheit mit der Lebensgeschichte des Kranken verbinden können.

Bei einer Patientin mit einem hoch differenzierten Liposarkom einer Gesäßhälfte mit Resektion im Bereich der rechten Glutealmuskulatur ist das von ihr geklagte Ausmaß an Schmerzen weder aus dem klinischen Befund noch aus der Medikation erklärbar. Sie verlangt immer stärkere Medikamente, die sie dann aber nicht zuverlässig einnimmt. Vorwurfsvoll fordert sie Termine in immer kürzeren Abständen, für die Onkologen wird sie zunehmend zur Belastung.

Erst das ausführliche Gespräch kann zutage fördern, dass der Schmerz auch eine andere Ebene hat, die mit ihrer Lebensgeschichte zusammenhängt. Sie war immer stolz auf ihren als „makellos“ erlebten Körper. In ihrer durch Kränkung und Entwertung belasteten Kindheit und Jugend hatte sie sich immer mit der geheimen Phantasie geträumt, dass sie einmal Tänzerin werde – was sie auch vorübergehend war, allerdings unter nicht sehr glücklichen Umständen –, um damit Aufmer-

samkeit zu bekommen und bewundert zu werden, eine Phantasie, mit der sie sich auch als Erwachsene in seelischen Nöten und bei Krisen trösten konnte.

Nach der Operation erlebte sie nicht nur tiefe Scham darüber, dass sie ihren Körper als unwiederbringlich beschädigt erlebt und sich deshalb entwerthen muss, sondern sie kann auch nicht mehr auf die sie tröstende Phantasie, Tänzerin zu sein, zurückgreifen. Bedrohlich für sie ist dabei, dass sie nicht mehr über einen Bewältigungsmechanismus bei Krisen verfügen kann, der sich für ihr Leben bewährt hat.

Vor diesem Hintergrund hat das Schmerzerleben eine existenziell wichtige Funktion für die Patientin: Es schützt sie vor der Scham. Auch vermeidet sie mit dem Schmerz, mit dem Arzt über sie beschämende Dinge sprechen zu müssen. Zudem hat das Schmerzerleben – so paradox das auch erscheinen mag – die sie tröstende Funktion ihrer ehemals narzistischen Phantasie übernommen. Das Schmerzerleben ist zum Inhalt ihres Lebens geworden, wobei sie sich darüber gleichzeitig in der Phantasie – und sogar in der Realität – Aufmerksamkeit und Zuwendung sichern kann. Es ist übrigens in der Psychotherapie aus den genannten Gründen nicht gelungen, ihr die Schmerzen zu nehmen. Es war aber die Aufgabe des Psychoonkologen, in dieser Krise in der Arzt-Patient-Beziehung zwischen beiden zu vermitteln und Verständnis für das Verhalten der Patientin zu erwirken.

Vermeidung menschlicher „Zwischenfälle“

Beziehungskrisen in der Arzt-Patient-Beziehung sind menschliche „Zwischenfälle“, die zu vermeiden eine der vordringlichen Aufgaben psychoonkologischer Versorgung ist, wie sich an der folgenden Fallgeschichte aus der psychosomatischen Ambulanz aufzeigen lässt¹⁰.

Der beratende psychoonkologische Arzt wird zu einem an Krebs erkrankten Patienten mit schlechter Prognose gerufen. Wegen „schwerer Depression und aggressiven Verhaltens“ wurde um Mitbehandlung bzw. um geeignete Medikation gebeten. Bei der Vorbesprechung auf der Station kommen die zunehmend heftigen aggressiven Auseinandersetzungen mit dem Stationspersonal zur Sprache. Alle fühlen sich in die Konflikte des Patienten mit seiner Ehefrau hineingezogen: Man befürchtet, sie wolle ihn in seiner Krankheit verlassen. Auf der Station ist eine gespannte Stimmung zwischen Besorgnis und Entrüstung wahrzunehmen.

Der Patient, Mitte 50, wirkt bei der vorsichtigen psychosomatischen Untersuchung keineswegs „schwerdepressiv oder gar „unkontrolliert“ aggressiv, er ist sehr traurig, verzweifelt und – wütend. Das Gespräch bringt seine Enttäuschung und Wut darüber zum Ausdruck, dass er wegen seines körperlichen Zustandes zu Recht befürchtet, sein Haus nicht mehr fertig sanieren zu können. „Mein Lebenswerk“ für die zahlreichen Kinder, wie er es nennt. Der Konflikt mit seiner Frau entpuppt sich als eine tiefe Beschämung, sie „unbehaust zurückzulassen“. Die Vertiefung der psychosomatischen Untersuchung fördert ein wichtiges biographisches Detail zutage: Der Vater hatte die Mutter mit den zahlreichen Geschwistern „unerwartet plötzlich im Stich gelassen“. Als der Älteste hatte er „der Mutter geschworen, es dem Vater nie gleichzutun“. Bei dieser Erinnerung weint der Patient. Er spricht über seine Beschämung und Wut über sich selbst, „mich wie der Vater aus dem Staube zu machen“.

Nach zwei weiteren therapeutischen Gesprächen fasst der Patient den Entschluss, sich mit aller ihm verbleibenden Kraft gemeinsam mit seiner Frau um die Fertigstellung des Hauses zu kümmern. Gleichzeitig kann er sich im Besein seiner Frau der tiefen Traurigkeit und Beschä-

mung stellen. Eine Medikation erübrigt sich, die aggressiven Auseinandersetzungen hören auf.

Was war geschehen? Der Patient hatte seine Trauer, Verzweiflung, Beschämung und Wut als begründete bzw. sinnvolle Affekte über seinen körperlichen Zustand zur Sprache bringen und dann als berechtigt akzeptieren können, was dann auch seine Familie und das Stationspersonal nachvollziehen konnten. Das hat in seiner Krankheit zu einer deutlichen Erhöhung seiner Lebensqualität geführt.

Lebensqualität

Mit der psychoonkologischen Perspektive hat sich in der Bewertung onkologischer Therapie ein Paradigmenwechsel vollzogen: Nicht mehr nur die Besserung der klinischen Symptomatik oder die Verlängerung des Lebens sind alleinige Bewertungskriterien für die Therapie. Bewertungskriterium ist ebenso die Art und Weise, wie der erkrankte Mensch seinen körperlichen Zustand bzw. seinen Zustand in oder nach einer medizinischen Behandlung subjektiv erlebt.

Aus somatisch-medizinischer Sicht ist der Begriff der Lebensqualität manchmal zu sehr an einem gesellschaftlich verbreiteten Wunschbild eines weitgehend normalen Lebens orientiert. Ein Leben mit progressivem Krebs verliert aber immer an Lebensqualität, gemessen an einem „normalen“ Leben. Es fehlt in diesem Konzept die Dimension, dass das Leben auch sinnvoller werden kann, obwohl körperliche Fassung und Funktionstüchtigkeit abnehmen und Schmerz, Trauer, Depression und Angst das Leben bestimmen. Es fehlt auch die Dimension, dass das Erlebnis, krebskrank gewesen zu sein, den Wunsch nach einer Veränderung der Werte und der Lebensgestaltung nach sich zieht. Hier liegt eine weitere wesentliche psychoonkologische Perspektive, die sich an dieser Stelle mit

philosophischen Fragen und Fragen der Ethik überschneidet.

Ausblick

Das Erscheinen dieses Beitrages an dieser Stelle zeigt auf, für wie ernst und wichtig die ganzheitliche Betreuung von Tumorpatienten und damit die psychoonkologische Perspektive und Arbeit an dem Onko-

logic, i.e. the ability to sustain patients not only physically but also psychologically. Therefore psycho-oncology plays a crucial role in the treatment of cancer patients. Psychooncological practice includes the support of medical staff with Balint work, team counselling, supervision and training, psychosocial counselling for patients, integration of self-help groups,



Edvard Munch: Tod im Krankenzimmer (1895, Oslo, Nationalgalerie)

logischen Zentrum der Medizinischen Einrichtung an der Universität Essen genommen wird. Dennoch: diese Perspektive fällt Sparzwängen häufig zuerst zum Opfer.

Summary

The diagnosis of cancer presents patients and their families with a huge challenge to cope with psycho-oncology gets to the basis of medi-

counselling for relatives, deathbed counselling, and psychotherapeutic care of problem patients in acute psychic crisis as well as psychotherapy for patients with psychological disorders.

Anmerkungen:

1) Sellschopp A (1989): Die gegenwärtige Lage der Psychoonkologie. In: Brähler E, Dahme B, Klapp B F (Hrsg.): Psychosoziale Onkologie. Jahrbuch der medizinischen Psychologie

- 2) Dornheim J (1983): Kranksein im dörflichen Alltag – Soziokulturelle Aspekte des Umganges mit Krebs. Bd. 57. Ludwig-Uhland-Institut, Tübingen
- 3) Schwarz R, Stump S (2000): Onkologische Erkrankungen. In: Senf W, Broda M (Hrsg.): Praxis der Psychotherapie. Integratives Lehrbuch: Psychoanalyse, Verhaltenstherapie, Systemische Therapie. Thieme
- 4) Herschbach P (1991): Psychische Belastung von Ärzten und Krankenpflegekräften. VHC, Weinheim
- 5) Van't Spijker A, Trijsburg RW, Duivenvoorden HJ (1997): Psychological sequelae of cancer-diagnosis: a metaanalytical review of 58 studies after 1980. Psychosom Med 59, 280-293
- 6) Übersicht bei: Heim E (1998): Coping – Erkenntnisstand der 90er Jahre. PpMP Psychother. Psychosom. Med. Psychol. 48, 321-337
- 7) Holland JC (1989): Clinical course of cancer. In: Handbook of Psycho-oncology 8) z. B.: Ferrell B, Dow KH (1997): Quality of life among long-term cancer survivors. Oncology 11, 565-571. Larbig W (1998): Psychoonkologische Interventionen – Kritisches Review. PpMP Psychother. Psychosom. Med. Psychol. 48, 381-389
- 9) Sellschopp (1989), siehe 1)
- 10) aus: Neuser J, Senf W (1992): Psychosoziale Probleme in der Therapie des onkologisch-orthopädischen Patienten. Jahrbuch der Orthopädie 1991/91. Bierman Verlag, FRG

Der Autor:

Wolfgang Senf studierte Medizin und Psychologie in Saarbrücken und Heidelberg. Nach einer klinischen Weiterbildung an der Psychosomatischen Klinik in Heidelberg und dem Psychiatrischen Landeskrankenhaus Wiesloch wurde er Facharzt für Psychotherapeutische Medizin, Psychoanalyse und Psychotherapie. Er promovierte 1975 mit dem Thema „Afterloading-Technik mit Caesium-137 im Vergleich zur konventionellen Kontakttherapie mit Radium-226“ und habilitierte in Heidelberg 1987 über „Behandlungsergebnisse bei stationärer Psychotherapie. Eine empirische Nachuntersuchung zur differentiellen Wirksamkeit stationär-ambulanter Psychotherapie“. Seit 1990 ist er in Essen Professor für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie sowie ärztlicher Direktor der Hochschulklinik für Psychotherapie und Psychosomatik. Daneben ist er General Secretary der International Federation for Psychotherapy. Er bekleidete für mehrere Jahre das Amt des Prorektors für Struktur und Planung an der Universität Essen. Seine Arbeitsschwerpunkte sind empirische Psychotherapieforschung, Versorgungsforschung und die Integration verschiedener Therapieverfahren zur Entwicklung multimethodaler Konzepte etwa für die Psychotherapie mit Migranten oder psychosomatische Fragestellungen wie Essstörungen, Diabetes, funktionelle Herzsyndrome und Psychotherapie in der Transplantationsmedizin.