

Gezielte Früherkennung und risikoadaptierte Therapie

Carsten Bokemeyer^a Andreas Engert^b Nicola Gökbuget^c Rita Schmutzler^d

^a II. Medizinische Klinik, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland; ^b Klinik I für Innere Medizin, Universitätsklinikum Köln, Köln, Deutschland; ^c Medizinische Klinik II, Hämatologie/Onkologie, Goethe-Universität Frankfurt am Main, Frankfurt/Main, Deutschland; ^d Frauenklinik, Universitätsklinikum Köln, Köln, Deutschland.

Gezielte Früherkennung am Beispiel des Deutschen Konsortiums Familiärer Brust- und Eierstockkrebs

Referentin: Rita Schmutzler, Köln

Eine systematische risikoadaptierte Krebsfrüherkennung (KFE) ist bisher – bis auf wenige Ausnahmen in Form von projektbasierten Netzwerken zum familiären Brust- und Eierstockkrebs und zum familiären Darmkrebs bzw. entsprechenden vertraglichen Vereinbarungen zwischen Netzwerkpartnern und einzelnen Krankenkassen – nicht Bestandteil des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenversicherung.

Grundsätzlich weist die risikoadaptierte KFE ähnliche Vor- und Nachteile bzw. Chancen und Risiken auf, wie sie von der bisher üblichen, allgemeinen KFE bekannt sind (einerseits Senkung der Morbidität und Mortalität der entsprechenden Krebserkrankung, schonendere Therapie usw., andererseits vor allem falsch-positive und falsch-negative Diagnosen, Überdiagnose, Übertherapie). Darüber hinaus beinhaltet die risikoadaptierte im Vergleich zur allgemeinen KFE weitere Vor- und Nachteile, die in einem Papier der Unterarbeitsgruppe «Risikoadaptierte Früherkennung» der Arbeitsgruppe 1 (AG 1) «Weiterentwicklung der Krebsfrüherkennung» des Nationalen Krebsplans [1] aufgeführt sind. Für eine risikoadaptierte, zielgerichtete Anwendung der KFE spricht, dass:

- sie durch die Kenntnis über ein erhöhtes Risiko die Akzeptanz für KFE sowie Primärprävention steigern kann,
- durch die höhere Erkrankungsrate in Risikokollektiven eine Erhöhung der Tumorfundingsrate möglich ist,
- der Anteil der falsch-positiven Befunde bei hoher Erkrankungsrate niedrig ist,

- hochspezifische Maßnahmen dadurch bezahlbar sind und
- die Konzentration der KFE auf Risikopopulationen zu einer Abnahme der allgemeinen KFE führen kann.

Eine KFE setzt voraus, dass ein relevantes Gesundheitsproblem vorliegt, der charakteristische Phänotyp des Tumors bekannt ist, valide Risikoindikatoren zur Identifikation von Risikopersonen zur Verfügung stehen und dass es valide diagnostische Indikatoren gibt, deren Effektivität in der Risikogruppe mit ausreichender Evidenz (harter Endpunkt) nachgewiesen ist.

Die Gene BRCA1 und BRCA2 sind am häufigsten mutiert

Etwa 27% der Mammakarzinome und 22% der Ovarialkarzinome sind erblich zumindest mitbedingt [2]. Bei etwa der Hälfte dieser Tumoren sind die genetischen Ursachen bekannt; sie betreffen zu etwa 25% die Hochrisikogene *BRCA1* und *BRCA2*, gefolgt von *CHEK2*, *TP53*, *ATM* und anderen, die insgesamt rund weitere 5% verursachen [3]. Dies hat sich in einer Erhebung in nordrhein-westfälischen Brustkrebszentren bestätigt, wonach etwa 30% der Patientinnen mit Brust- oder Eierstockkrebs die Kriterien für eine Testung auf Veränderungen in Risikogenen erfüllen. Somit entfällt auf das familiäre Mammakarzinom ein relevanter Teil der Tumorerkrankungen [4].

Am besten beschrieben ist bisher der Phänotyp des *BRCA1*-assoziierten Mammakarzinoms. Dieser Tumor weist mit einer Tumorverdopplungszeit von etwa 40 Tagen eine im Vergleich zur Gesamtgruppe der Mammakarzinome deutlich höhere Wachstumsrate auf, hat einen spezifischen histologischen Phänotyp (G3, tripel-negativ, lymphozytäre Infiltration, polyzyklischer Randsaum) sowie ein charakteristisches Fibroadenom-ähnliches

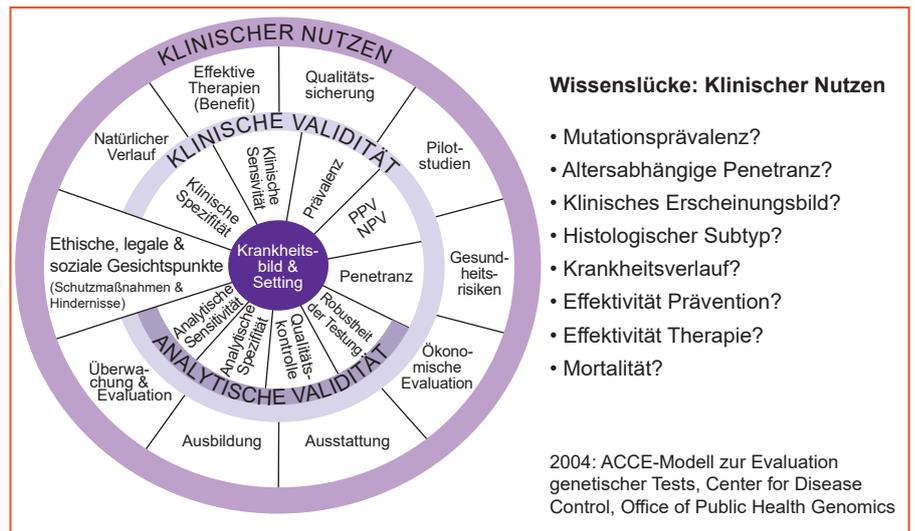


Abb. 1. Offene Fragen zum klinischen Nutzen der Diagnostik auf Risikogene für Brust- und Eierstockkrebs; ACCE-Modell modifiziert nach [7].

Erscheinungsbild in der Bildgebung [5], was eine zuverlässige Abgrenzung gegenüber benignen Tumoren erschwert.

Im Rahmen einer «Multigenanalyse» oder «Paneldiagnostik» können heute außer *BRCA1* und *BRCA2* zahlreiche weitere bekannte Risikogene für den erblichen Brust- und Eierstockkrebs untersucht werden. Das Deutsche Konsortium hat das TruRisk®-Genpanel etabliert, das insgesamt 34 anerkannte bzw. potenzielle Risikogene für Brust- und/oder Eierstockkrebs umfasst. Dieses Panel wird fortlaufend validiert und bei Bedarf erweitert bzw. modifiziert. Die Erfahrungen mit der Paneltestung bei bisher 5600 vom Konsortium betreuten Patientinnen haben wir kürzlich publiziert [6]. Die Daten belegen die Relevanz weiterer Risikogene.

Gendiagnostik in der Regelversorgung?

Die Evidenz für eine genetische Diagnostik als Präventionsmaßnahme in der Regelversorgung lässt sich bislang nur aus Fall-Kontroll-Studien und seriellen Fallstudien ableiten und ist deshalb nicht ausreichend klinisch validiert. Es besteht eine Wissenslücke bezüglich des klinischen Nutzens (Abb. 1), weshalb die Erweiterung der Einschlusskriterien für die Multigenanalyse nur im Rahmen einer wissensgenerierenden Versorgung erfolgen sollte.

Zur Effektivität der Prävention

Im Deutschen Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs wird ein risikoadaptiertes Brustkrebs-Früherkennungsprogramm mit Ultraschall und Kernspintomografie der Brust sowie Mammografie in Abhängigkeit vom individuellen Erkrankungsrisiko, dem Lebensalter und der Brustdrüsenbeschaffenheit angeboten. Das Programm umfasst die Selbstuntersuchung, die klinische Untersuchung, Ultraschall, Mammografie und Magnetresonanztomografie (MRT) in regelmäßigen Abständen [8]. Es wird in adaptierter Form nun auch für Frauen mit Hodgkin-Lymphomen im Kindes- und Jugendalter angeboten, bei denen eine Mantelfeldbestrahlung erfolgte, da diese Therapie mit einem erhöhten Risiko für Zweitmalignome in der Brustdrüse assoziiert ist.

Kürzlich haben wir prospektiv erhobene 10-Jahres-Daten zum Nutzen regelmäßiger MRT-Untersuchungen bei über 4500 Frauen mit erhöhtem Brustkrebsrisiko vorgestellt [9]. Bei 5,3% der Frauen wurde innerhalb der Studienzeit ein primäres Mammakarzinom detektiert.

Frauen mit *BRCA1*- und *BRCA2*-Mutationsnachweis (20,9% bzw. 13,1%) waren mit einer Brustkrebsrate von 10,1% und 9% deutlich häufiger betroffen als Frauen mit *BRCA*-negativer Genetik, bei denen lediglich zu 3% eine Brustkrebserkrankung festgestellt wurde. Damit bestätigen sich bisherige Beobachtungen, wonach Frauen mit *BRCA1*- und *BRCA2*-Mutation ein besonders hohes Krebsrisiko haben. *BRCA1*-Mutationsträgerinnen, die an Brustkrebs erkrankten, hatten auch ein erhöhtes Risiko für Zweitkarzinome.

Die Inzidenz von Brustkrebs in den 12-Monats-Intervallen zwischen den MRT-Untersuchungen ist bei *BRCA1*- und *BRCA2*-Mutationsträgerinnen mit 3,2% bzw. 3,3% etwa 10-mal höher als in der Allgemeinbevölkerung und auch im Vergleich zur *BRCA*-negativen Gruppe erhöht. In der *BRCA1*-positiven Subgruppe gab es keinen Inzidenzpeak hinweisend auf eine schnelle Wachstumsrate dieser Tumoren. Der positiv prädiktive Wert (PPV) war in der ersten Screening-Runde bei *BRCA1*-Mutationsträgerinnen auffallend niedrig (Abb. 2), was vermutlich auf die Schwierigkeiten in der bildgebenden Diagnostik dieser Tumoren zurückzuführen ist.

In den nach Altersgruppen (< 40 Jahre, 40–50 Jahre, > 50 Jahre) berechneten Brustkrebsinzidenzen finden sich die niedrigsten Werte bei Frauen mit *BRCA*-negativem Mutationsmuster, insbesondere bei Frauen im Alter von unter 40 Jahren (Inzidenz 0,27% pro Jahr) und bei Frauen im Alter zwischen 40 und 50 Jahren (0,83% pro Jahr). Das hat uns dazu veranlasst, in diesen beiden Altersgruppen erst später mit der risikoadaptierten KFE zu beginnen und die Zahl der sonografischen Untersuchungen zu reduzieren. Der PPV betrug bei den *BRCA*-Mutationsträgerinnen über alle Altersgruppen gemittelt jeweils über 20%, was ein Merkmal für die Effizienz des Programmes ist. Demgegenüber ist der PPV in der *BRCA*-negativen Gruppe mit nur 5,7% sehr gering.

In der *BRCA*-negativen Gruppe waren 94% der gefundenen

Mammakarzinome im frühen Tumorstadium T1, dies galt auch für 95% der Brustkrebsfälle in der BRCA2-positiven Gruppe. Dagegen waren in der BRCA1-positiven Gruppe die T1-Tumoren mit 85% seltener, vermutlich weil diese Tumoren schwerer zu diagnostizieren sind und auch schneller proliferieren.

Insgesamt ist die risikoadaptierte KFE effizienter als die allgemeine KFE, und dies, obwohl in der Risikopopulation eine größere Gruppe von jungen Frauen mit dichtem Brustdrüsengewebe ist. So waren 91,3% (167/183) aller in einer risikoadaptierten Früherkennungsrunde entdeckten Karzinome auffällig in der MRT und 30,6% (56/183) waren nur in der MRT erkennbar. Von den 16 MRT-negativen Karzinomen wurden 8 nur in der Mammografie erkannt, 2 nur in der Sonografie und 6 waren positiv in Mammografie und Sonografie.

Weniger Karzinome bei BRCA-negativer Genetik

Von allen Karzinomen wurden 10,3% (21/204) im 12-monatigen Intervall nach einer negativen Früherkennungsuntersuchung mit MRT diagnostiziert, die Mehrzahl davon in der geplanten sonografischen Halbjahresuntersuchung (47,6%) oder im Rahmen einer prophylaktischen Mastektomie (23,8%). Mammografie und Sonografie bleiben damit auch weiterhin für die KFE unerlässlich, wobei die Mammografie insbesondere bei der Detektion von duktalem Karzinomen in situ (DCIS) ihren Stellenwert hat. Da in der BRCA-negativen Risikogruppe nach Auswertung der 10-Jahres-Daten das Karzinomrisiko deutlich geringer ist, reicht bei einem solchen genetischen Befund eine weniger intensive KFE aus.

Die bisher erfassten Daten zeigen, dass die genetisch definierten Subtypen des Mammakarzinoms durchaus ein Spektrumbias aufweisen. Daher muss die Effektivität präventiver Maßnahmen für jede dieser Subtypen prospektiv überprüft werden. Verschiedene

Surrogatmarker deuten auf eine Wirksamkeit der risikoadaptierten KFE bei BRCA-Mutationsträgerinnen hin, wohingegen für die Gesamtgruppe der BRCA-negativen Risikofamilien deutlich weniger Daten vorliegen.

Um die Effektivität der risikoadaptierten KFE auch am harten Endpunkt der Mortalität beurteilen zu können, ist eine Verstärkung und Verknüpfung der Datenbank des Konsortiums mit den klinischen Krebsregistern nötig. Ein Meilenstein könnte hier das vom Bundesministerium für Bildung und Forschung geförderte Projekt des patientenbezogenen Registers HerediCaRe (<https://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/heredicare-aufbau-eines-nationalen-registers-zur-evaluierung-und-verbesserung-risiko-9012.php>) sein. Im Rahmen dieses Projektes erfolgt eine Abstimmung mit klinischen Krebsregistern unter Berücksichtigung der entsprechenden Datenschutzaufgaben. Das Register ist Teil eines Konzeptes zur sektorenübergreifenden Zusammenarbeit (Abb. 3), das in weiten Teilen bereits umgesetzt wird. Es stellt unseres Erachtens ein Paradigma für die wissensgenerierende Präzisionsmedizin dar und erfüllt damit Forderungen an die onkologische Versorgung, wie sie in einem Positionspapier der Deutschen Krebsgesellschaft formuliert sind [10].

Modelle für eine erfolgreiche, risikoadaptierte Therapie – am Beispiel der akuten lymphatischen Leukämie

Referentin: Nicola Göckbuget, Frankfurt

Bei der akuten lymphatischen Leukämie (ALL) sind die Heilungschancen im Kindesalter besser als bei Erwachsenen, selbst dann, wenn vergleichbare Protokolle eingesetzt werden. Dies wurde international heftig diskutiert und hat zur Definition unterschied-

	BRCA1			BRCA2			BRCA negativ			
	erste Runde	Folge-runde	Alle	erste Runde	Folge-runde	Alle	erste Runde	Folge-runde	Alle	
Früherkennungsrunden mit MRT	798	1596	2394	479	1011	1490	2606	5938	8544	
Gesamtzahl der diagnostizierten Karzinome	19	58	77	21	28	49	34	40	74	Kein lead time bias bei BRCA1-pos. Tumoren
Inzidenz	2,38%	3,63%	3,22%	4,38%	2,77%	3,29%	1,30%	0,67%	0,87%	Deutlich geringere Inzidenzen bei BRCA-neg. Tumoren
Im Intervall entdeckte Karzinome	4	7	11	1	3	4	0	6	6	
Detektionsrate	1,88%	3,20%	2,76%	4,18%	2,47%	3,02%	1,30%	0,57%	0,80%	
Anteil Untersuchungen mit auffälligem Befund	14,50%	11,20%	12,30%	18,00%	9,40%	12,10%	17,20%	10,10%	12,30%	
Anteil falsch-positiver Untersuchungen (FPF)	13,00%	8,30%	9,80%	14,40%	7,10%	9,40%	16,10%	9,60%	11,60%	
Sensitivität	78,90%	87,90%	85,70%	95,20%	89,30%	91,80%	100,00%	85,00%	91,90%	Niedriger PPV in 1.Runde wg. benignem Phänotyp
Spezifität	87,00%	91,70%	90,20%	85,60%	92,90%	90,60%	83,90%	90,40%	88,40%	
positiver prädiktiver Wert (ppv)	12,90%	28,70%	22,40%	23,30%	26,30%	24,90%	7,60%	5,70%	6,50%	
negativer prädiktiver Wert (npv)	99,40%	99,50%	99,50%	99,70%	99,70%	99,70%	100,00%	99,90%	99,90%	

Abb. 2. Ergebnisse der risikoadaptierten Krebsfrüherkennung; modifiziert nach [9].

lichster Alterskohorten für klinische Studien geführt. Die Einteilung der ALL-Patienten in verschiedene Altersgruppen ist mehr oder weniger willkürlich und die Übergänge sind fließend; unterschieden werden im Allgemeinen die Gruppe der «Kinder» (bis 15 Jahre), der «Jugendlichen» (15 bis 18 Jahre), der «jungen Erwachsenen» (18 bis 25 bzw. 35 bzw. 40 Jahre), der «älteren Erwachsenen» (etwa ab 55 bis 65 Jahre) und die der «Alten bzw. Gebrechlichen» (über 75 Jahre). Die Unklarheiten bei der Alterseinteilung haben dazu geführt, dass die Teilnehmer der für Erwachsene konzipierten ALL-Studien im Alter zwischen 18 und 75 Jahren sein können. So sind im internationalen Vergleich Studien, die sich bezüglich der Altersgrenzen der Teilnehmer unterscheiden, nur schwer miteinander vergleichbar. Die Toxizität des Prüfregimes kann bei Einschluss vieler alter Patienten in die Höhe schnellen. Auf der anderen Seite kann der Verzicht auf Studien mit älteren Patienten zur Einschränkung der Zulassung neuer Medikamente führen, so geschehen etwa bei der CAR-T-Zell-Therapie (CAR = chimärer Antigenrezeptor), mit der nur ALL-Patienten bis 25 Jahre behandelt werden dürfen. In Deutschland haben sich pädiatrische Hämatologen und Erwachsenen-Hämatologen darauf verständigt, dass Studien für die Erwachsenen-ALL ab 18 Jahren beginnen. In der deutschen ALL-Studiengruppe für Erwachsene (GMALL) werden Protokolle für jüngere Patienten bis zum Alter von 55 Jahren geöffnet. Ab 55 Jahren werden Studien und Therapieempfehlungen für ältere Patienten entwickelt und etwa ab 75 Jahren kommen Protokolle für «frail» (gebrechliche) Patienten zum Einsatz.

Risikoadaptiertes und individuelles Vorgehen bestimmt die ALL-Therapie

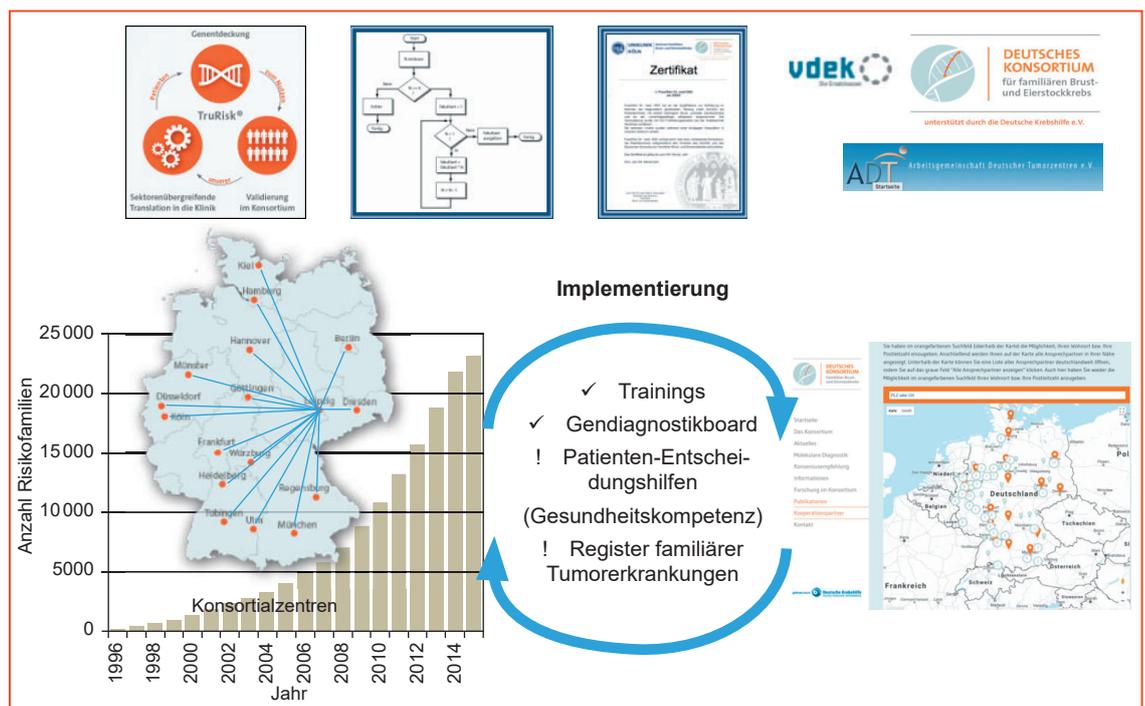
Im Prinzip stammen alle modernen ALL-Protokolle ursprünglich aus der Pädiatrie, wurden in den letzten 30 Jahren konsequent

weiterentwickelt und an die Belange erwachsener Patienten adaptiert. Es hat sich gezeigt, dass ein risikoadaptiertes, individuelles Therapiekonzept dem Patienten am meisten hilft und der klinischen und biologischen Diversität der Erkrankung am ehesten gerecht wird.

Bei der Erstdiagnose ist das Alter des Patienten ein wesentlicher Prognosefaktor neben klinischen Parametern wie Leukozytenzahl und Komorbiditäten. Bereits in den pädiatrischen Studien verschlechterte sich das Outcome mit zunehmendem Alter, wobei Kinder zwischen 1 und 5 Jahren das günstigste Langzeitüberleben hatten [11]. In den Erwachsenen-Studien wiederum wurden bei den jüngeren Patienten (15–25 Jahre in der GMALL-Studie 07/2003) bessere Ergebnisse erzielt als bei den Älteren; das 5-Jahres-Gesamtüberleben nahm mit dem Alter kontinuierlich ab, was auch in Verbindung mit der höheren Mortalität dieser Patienten bereits in der Induktionsphase zu sehen ist. Zudem schmälern eine verminderte Therapieintensität, Therapieunterbrechungen, vermehrte Komorbiditäten und andere Risiken den Therapieerfolg im höheren Alter.

Auch biologisch unterscheiden sich die ALL-Erkrankungen in den Altersgruppen. So fanden sich bei einem Vergleich der Therapieergebnisse bei Kindern (1–14 Jahre) gegenüber Jugendlichen (15–17 Jahre) signifikant häufiger genetische Aberrationen im *ETV6-RUNX1*-Fusionsgen, die mit einem günstigen Outcome korrelieren [12]. Außerdem gehörten die jüngeren Patienten nur zu 12% den Hochrisikogruppen an, im Vergleich zu 29% in der älteren Studiengruppe. Dementsprechend war der Anteil von Patienten mit minimaler Resterkrankung (MRD) bei den Jüngeren geringer als bei den Älteren. Schließlich war auch die Mortalität innerhalb dieses pädiatrischen Kollektivs bei den Jüngeren am geringsten (Abb. 4), wobei zu berücksichtigen ist, dass die Jugendlichen eine im Vergleich zum Erwachsenenalter günstige Prognose hat-

Abb. 3. Sektorenübergreifende Zusammenarbeit beim erblichen Brust- und Eierstockkrebs zur Wissen generierenden Versorgung.



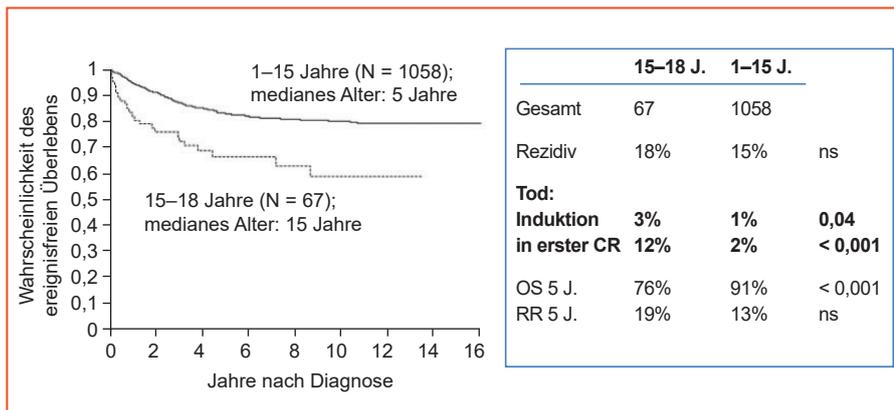


Abb. 4. Therapieergebnisse bei Kindern und Jugendlichen mit ALL; modifiziert nach [12]. CR = Komplettremission, OS = Gesamtüberleben, RR = Rezidivrisiko, ns = nicht signifikant

ten. Zudem nehmen einige schwere unerwünschte Wirkungen der Therapie mit dem Alter zu, dies gilt insbesondere für Thrombosen, steroidinduzierte Psychosen und Infektionen [13].

Zu den wichtigen Prognosefaktoren gehört auch das zytologische und molekulare Ansprechen auf die Erstlinientherapie der ALL unter Berücksichtigung von Toxizität und Komplikationsrate. Patienten, die nach der Induktionstherapie in kompletter zytologischer und molekularer Remission sind, haben einen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber Patienten, die keine oder eine nur partielle Remission erreichen bzw. eine MRD behalten. Dennoch können nicht alle Patienten mit einer intensiven Chemotherapie behandelt werden, da die zu erwartende Toxizität deren Anwendung begrenzt. So korreliert ein starker Anstieg des Bilirubinlevels während der Induktionsphase mit einem schlechteren Outcome. Insofern kann es im Einzelfall sinnvoll sein, Therapiekonzepte anzupassen, um schwere Toxizitäten bereits in der Induktion zu vermeiden. Diese und andere Risikofaktoren für das Therapieansprechen, für die Toxizität und für Spät komplikationen müssen für jeden einzelnen Patienten in seinem Therapiekonzept berücksichtigt werden.

Pädiatrisch basierte Protokolle auch für Erwachsene

In Deutschland wird die Mehrzahl der erwachsenen ALL-Patienten analog zu Protokollen der German Multicenter Study Group for Adult ALL (GMALL) behandelt. In den aktuellen GMALL-Stu-

1. Detaillierte Handlungsanweisungen
 - Aktivitätsmessung und stille Inaktivierung
 - Dosisanpassungen
 - Supportivmanagement (Gerinnung etc.)
 - Lebertoxizität (Akutmaßnahmen, Anpassungen etc.)
 - Allergien
2. Telefonberatung
3. Referenzlabor für Asparaginase-Aktivitätsmessung (J. Boos)
4. Regelmäßige Updates zu Studientreffen (2/Jahr)

Ziel:

- Erkennung von Patienten mit erhöhtem Risiko von Toxizitäten
- Individuelle Anpassung der Asparaginasetherapie im Hinblick auf Wirksamkeit und Verträglichkeit

Abb. 5. GMALL-Infrastruktur für das Management der Asparaginase-Therapie.

dien werden risikoadaptierte und individualisierte Konzepte geprüft. Ging es früher bei der Risikostratifikation primär um die Frage, ob dem Patienten eine Stammzelltransplantation (SZT) angeboten werden muss oder nicht, sind die Therapieprotokolle heute viel komplexer. So wurde in der GMALL-Studie 07/2003 eine Risiko- und MRD-adaptierte Therapie geprüft, die neben einer ursprünglich pädiatrischen Kombinationschemotherapie etliche weitere Optionen einschließlich der SZT bei Philadelphia-Chromosom (Ph)-positiver ALL vorhielt. Jüngere (< 35 Jahre) und ältere (> 35 Jahre) Patienten erreichten vergleichbar hohe Komplettremissionsraten von jeweils mindestens 90%, allerdings war das 5-Jahres-Gesamtüberleben bei den jüngeren mit 67% deutlich besser als bei den älteren Patienten (50%). Im Vergleich zu früheren Protokollen überzeugte das intensiverte pädiatrische Regime jedoch in allen Altersgruppen, sodass wir eine generelle Begrenzung dieser Therapieform auf die Gruppe der unter 35-Jährigen ablehnen.

Zum Stellenwert der SZT

Bisher wird jüngeren Patienten mit hohem Rezidivrisiko eine SZT angeboten. In den GMALL-Studien wird bei entsprechender Indikation die SZT bei einem hohen Anteil der Patienten auch umgesetzt. Die wenigen Patienten, die dennoch nicht transplantiert wurden, hatten in der Auswertung der Studie 07/2003 eine deutlich schlechtere Überlebensprognose als transplantierte Patienten. Das galt sowohl für High-risk- als auch für Very-high-risk- (Ph/Bcr-Abl-positive) Patienten. Somit scheint die SZT weiterhin prinzipiell gerechtfertigt zu sein. Zwar erhalten Ph-positive Patienten standardmäßig eine zielgerichtete Therapie mit Tyrosinkinase-Inhibitoren wie z.B. Imatinib, doch auch sie haben ohne SZT eine geringere Chance auf Langzeitüberleben. Der Frage, ob bei ausgewählten Patienten auf eine SZT verzichtet werden kann, wird in der aktuellen GMALL-Studie 08/2013 nachgegangen. Hochrisikopatienten ohne MRD werden im Rahmen der Studie auf Arme mit und ohne SZT randomisiert. Ferner erhalten MRD-positive Patienten vor der Transplantation eine zielgerichtete Therapie und bei transplantierbaren Patienten über 45 Jahren wird ein dosisreduziertes Induktionsregime geprüft. Hinter diesem Studienkonzept steht der

Wunsch, zumindest bei einem Teil der Patienten eine SZT und die damit verbundenen Risiken vermeiden zu können.

Alters-, subgruppen- und toxizitätsadaptierte Therapie

Ein gutes Beispiel für eine effektive Therapie, die aber im Hinblick auf die Toxizität gegebenenfalls individuell adaptiert werden muss, ist die Behandlung mit Polyethylenglycol (PEG)-Asparaginase. So hat die GMALL 07/2003 Studie gezeigt, dass Patienten von einer höheren Dosis PEG-Asparaginase (2000 U/m²) in der Induktion profitierten. Sie erreichten im Vergleich zur früher eingesetzten Standarddosis (1000 U/m²) ein längeres Gesamtüberleben bei einem verringerten Rezidivrisiko. Allerdings hat Asparaginase spezielle Toxizitätsrisiken. Dazu gehört auch eine Hepatotoxizität, die gegebenenfalls zu Unterbrechungen der Chemotherapie führen kann. Risikofaktoren für eine starke Erhöhung des Bilirubinlevels sind hohe Asparaginase-Dosierungen, ein höheres Lebensalter, ein Body Mass Index (BMI) > 30 und eine Steatose der Leber. BMI und Steatose wurden in einer multivariaten Analyse als unabhängige Risikofaktoren bestätigt. Das bedeutet, dass allein ein höheres Lebensalter nicht mit einer erhöhten Asparaginase-Toxizität assoziiert ist. Innerhalb der GMALL sind detaillierte Empfehlungen für die Asparaginase-Therapie ausgearbeitet worden (Abb. 5), mit denen Patienten mit hohem Toxizitätsrisiko erkannt und die Therapie entsprechend angepasst werden kann. Erfahrungsgemäß ist insbesondere die Induktionsphase kritisch, in der engmaschige Laborkontrollen und Supportivmaßnahmen nötig sind.

Response-adaptierte Therapie

Eine weitere Möglichkeit, die ALL-Therapie zu individualisieren, besteht in der Modifikation der Therapie je nach Ansprechen. Dazu gehört in erster Linie die Identifikation von Patienten mit molekularem Therapieversagen mit Indikation zur SZT. Sie hatte

in der Studie 07/2003 zu einem deutlichen Vorteil gegenüber einem Kollektiv ohne SZT geführt, und zwar sowohl bei Standardrisiko- als auch bei Hochrisikopatienten.

Fortschritte durch zielgerichtete Therapien

Von allen ALL-Patienten sind 30–40% CD20-positiv und können zusätzlich mit Rituximab behandelt werden. Mit dem Antikörper kann bei jüngeren wie auch bei älteren Patienten die Remissionsdauer deutlich verlängert und die Chance auf ein Langzeitüberleben verbessert werden.

Als Beispiel für eine subgruppenadaptierte, zielgerichtete Therapie kann auf die Studie GMALL 08/2013 verwiesen werden, in der Patienten mit T-ALL eine Konsolidierung mit dem Purinanalogen Nelarabin erhalten.

Patienten mit MRD haben aufgrund ihres hohen Rezidivrisikos einen besonders hohen Bedarf an zielgerichteten Therapien [14, 15]; dies gilt insbesondere für Patienten, die nicht oder erst mit zeitlichem Verzug transplantiert werden können. Allerdings bleibt das Rezidivrisiko auch nach SZT erhöht, weshalb diese Patienten zuvor noch eine zielgerichtete Therapie erhalten sollten. Ein solcher Ansatz wurde bei Patienten mit CD19-positiver B-Vorläufer-ALL geprüft [16]. In dieser Studie erhielten Patienten mit hämatologischer Komplettremission und MRD eine Therapie mit Blinatumomab. 78% dieser Chemotherapie-refraktären Patienten sprachen auf die Immuntherapie mit dem bispezifisch T-Zell-engagierenden (BiTE)-Antikörperkonstrukt an und erreichten eine molekulare Komplettremission bei einem medianen Gesamtüberleben von 36 Monaten.

Bei älteren Patienten sind die Grenzen der Chemotherapie-Intensivierung erreicht. Daher haben zielgerichtete Therapien eine besondere Bedeutung. Die GMALL führt 2 Studien mit innovativen Antikörpern bei Patienten über 55 Jahren durch, die das CD19-gerichtete Antikörperkonstrukt Blinatumomab sowie den CD22-gerichteten konjugierten Antikörper Inotuzumab prüfen.

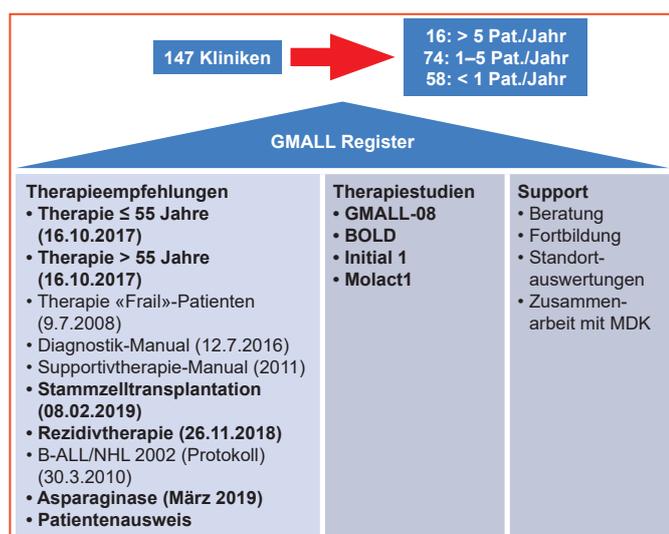


Abb. 6. GMALL-Infrastruktur: Die Therapiestudien sind im Deutschen Leukämie-Studienregister des Kompetenznetzes Leukämien (www.kompetenznetz-leukaemie.de) aufgeführt.

GMALL-Studie 08/2013 orientiert sich an den individuellen Risiken

Auf dem Konzept einer risikoadaptierten, individualisierten Therapie basiert auch die GMALL-Studie 08/2013. In einer Intersimsauswertung von 250 ALL-Patienten wurden mit den komplexen Therapiestrategien hohe zytologische Komplettremissionsraten von 94% (Ph-negativ) und 97% (Ph-positiv) erreicht sowie hohe Gesamtüberlebensraten, was trotz der bislang noch kurzen Nachbeobachtungszeit sehr hoffnungsvoll stimmt.

Die Durchführung solch aufwendiger Studien erfordert eine gute Infrastruktur, die im Übrigen auch dazu beiträgt, Patienten mit seltenen Krebserkrankungen wie der ALL eine optimale Versorgung zu bieten. In der Mehrzahl der Kliniken stellen sich pro Jahr höchstens 5 Patienten mit neu diagnostizierter ALL vor (Abb. 6). Wir sind bemüht, über das GMALL-Register möglichst alle Patienten zu erfassen, und stellen Therapieempfehlungen für verschiedene Patientensubgruppen zusammen, konzipieren neue Studien und sind

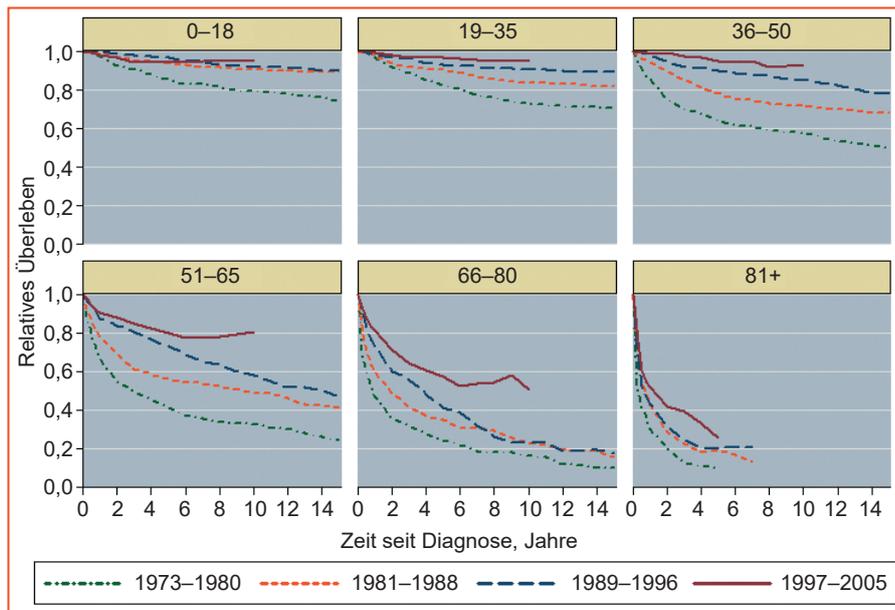


Abb. 7. Kumulatives relatives Überleben beim Hodgkin-Lymphom; modifiziert nach [17].

konsiliarisch beratend tätig. Um diese bewährte Struktur zu erhalten, die für die Versorgung höchst relevant ist, muss allerdings die Finanzierung der Studiengruppe dauerhaft gesichert sein.

Modelle für eine erfolgreiche, risikoadaptierte Therapie – am Beispiel des Hodgkin-Lymphoms

Referent: Andreas Engert, Köln

Das Hodgkin-Lymphom kann in jedem Alter auftreten und ist gut chemo- und strahlentherapeutisch zu behandeln. Während die Prognose der Erkrankung in den jüngeren Altersgruppen recht günstig ist (Abb. 7), nimmt sie ab einem Alter von etwa 60 Jahren deutlich ab. Die Behandlung des klassischen Hodgkin-Lymphoms ist gerade für Patienten in fortgeschrittenen Stadien oder im ersten Rezidiv mit einem Risiko für Zweitmalignomen und Folgeschäden assoziiert (Abb. 8).

• Zweitneoplasien	AML NHL Solide Tumoren
• Organschäden	Lunge Herz Schilddrüse
• Andere	Fertilität OPSI Fatigue Psychosoziale Probleme

AML = akute myeloische Leukämie;
NHL = Non-Hodgkin-Lymphom;
OPSI = OPSI-Syndrom (Postsplenektomie-Syndrom)

Abb. 8. Mögliche Spätschäden nach Behandlung des Hodgkin-Lymphoms.

Das Konzept der risikoadaptierten Therapie beim Hodgkin-Lymphom sieht unter anderem eine Modifikation der Strahlentherapie mit einer Reduktion der Feldgrößen und Strahlendosen vor. Bei einer Überlebensrate von über 90% ist davon auszugehen, dass Patienten in frühen Krankheitsstadien lange Zeit übertherapiert wurden. In der HD7-Studie der Deutschen Hodgkin-Studiengruppe (GHSg) konnte unter anderem gezeigt werden, dass eine kombinierte Chemo-/Strahlentherapie wirksamer ist als eine alleinige Bestrahlung [18], was zu einer entsprechenden Änderung der Therapiekonzepte geführt hat (Abb. 9).

Wieviel Chemotherapie ist nötig?

In der 4-armigen GHSg-HD10-Studie wurde dann geprüft, wieviel Chemo- und Strahlentherapie in frühen Krankheitsstadien überhaupt nötig ist. Es zeigte sich, dass das heute als Standard definierte Regime aus 2 × ABVD (Adriamycin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin) plus einer Involved-Field-Bestrahlung mit 20 Gray langfristig

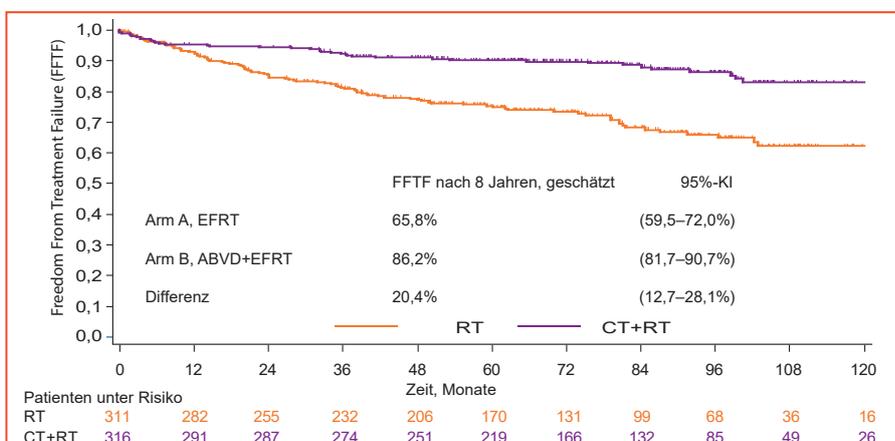


Abb. 9. GHSg-HD7-Studie: Therapievorteil für die Radiochemotherapie; modifiziert nach [18].
ABVD = Adriamycin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; EFRT = extended-field radiotherapy

genauso wirksam ist wie die zuvor favorisierte Behandlung mit 4 Zyklen ABVD und einer 30-Gray-Bestrahlung [19]. Die Verträglichkeit war durch die Reduktion der Chemo- und Strahlentherapie verbessert. In der aktuellen GHSG-HD16-Studie wurde dann der Frage nachgegangen, ob bei Patienten im frühen Stadium (klinisches Stadium (CS) I/II ohne Risikofaktoren) nach 2 × ABVD und negativem Befund nach Positronenemissionstomografie (PET) ganz auf eine Strahlentherapie verzichtet werden kann. Die Studienergebnisse zeigen, dass in der Gruppe der nicht strahlentherapierten Patienten ein 10% geringeres progressionsfreies 5-Jahres-Überleben zu erwarten ist. Wir halten es deshalb für sinnvoll, auch Patienten mit günstiger Prognose (early favorable) strahlentherapeutisch zu behandeln. In den mittleren Erkrankungsstadien werden die Patienten ebenfalls mit einer kombinierten Chemo-/Strahlentherapie behandelt. Hier zeigte sich in der GHSG-HD11-Studie, dass in der Kombination mit ABVD 30 Gray effektiver als 20 Gray sind und deshalb für Hodgkin-Patienten in mittleren Stadien verwendet werden sollen.

In den fortgeschrittenen Hodgkin-Stadien wird nach dem Therapieschema «BEACOPP eskaliert» behandelt, was allerdings mit einer höheren Toxizität verbunden ist. Um die Nebenwirkungen zu reduzieren, kann nach den Ergebnissen der GHSG-HD15-Studie die Anzahl der Zyklen von 8 auf 6 reduziert werden, ohne den Therapieerfolg zu gefährden [20]. Patienten, die nach 2 Zyklen BEACOPP eskaliert einen negativen PET-Befund haben, erreichen sogar mit insgesamt nur 4 Therapiezyklen vergleichbar gute Ergebnisse wie mit 6 Zyklen [21]. Auch eine Nachbestrahlung ist bei diesen Patienten nicht nötig. Damit kann bei mehr als 80% der Patienten die Therapie deutlich verträglicher gestaltet werden. Patienten mit positivem PET-Befund werden derzeit mit insgesamt 6 Chemotherapiezyklen plus Bestrahlung behandelt.

Die Checkpoint-Inhibition ist beim Hodgkin-Lymphom sehr effektiv

Bei rezidierten oder refraktären Hodgkin-Patienten konnten lange Zeit auch mit intensiveren Therapien keine überzeugenden Resultate erzielt werden; die langfristige Prognose liegt nach wie vor unter 50% im Gesamtüberleben. Noch ungünstiger ist die Prognose im zweiten oder höheren Rezidiv. Deutlich verbessert hat sich hier die Prognose durch Einsatz der Checkpoint-Inhibitoren. So wurden bei Patienten mit multipel rezidierten Hodgkin-Lymphomen in der Studie CheckMate 205 mit Nivolumab Ansprechraten von 70% erreicht. Diese Daten führten zur Zulassung dieses Medikamentes bei Patienten mit refraktärem/rezidiertem Hodgkin-Lymphom nach autologer SZT und Therapie mit Brentuximab Vedotin. Ein Update dieser Studie weist für die mit Nivolumab behandelten Patienten ein gutes Langzeitüberleben nach, das gilt auch für Patienten ohne Komplettremission [22]. Die Checkpoint-Blockade mindert offenbar die Aggressivität des Tumors und ist insbesondere beim Hodgkin-Lymphom ein großer Therapiefortschritt. In einer multizentrischen Phase-II-Studie der GHSG wird derzeit bei Hodgkin-Patienten in mittleren Stadien geprüft, ob eine Kombination aus Chemotherapie und dem programmed Cell Death-1 (PD-1)-Inhibitor Nivolumab vorteilhaft ist: Im Rahmen der NIVAHL-Studie werden die Patienten initial ent-

weder mit Nivolumab oder mit einer Kombination aus Nivolumab und AVD (Adriamycin, Vinblastin, Dacarbazin) behandelt. In beiden Therapiearmen folgt nach einem Re-Staging eine Immunchemotherapie mit Nivolumab und AVD und abschließend eine Bestrahlung. Der primäre Studienendpunkt ist die Rate an Komplettremissionen. Langfristig arbeitet unsere Studiengruppe daran, den Bedarf an Chemo- und Strahlentherapie weiter zu reduzieren. Hierzu sind jedoch weitere große, randomisierte Studien nötig. Dennoch bleibt festzuhalten, dass das Hodgkin-Lymphom eine der am besten heilbaren Krebserkrankungen ist.

Modelle für eine erfolgreiche, risikoadaptierte Therapie – am Beispiel der Keimzelltumoren des Mannes

Referent: Carsten Bokemeyer, Hamburg

Die Keimzelltumoren des Mannes machen mit einer Inzidenz von 9/100 000 Männer und etwa 4000 Neuerkrankungen pro Jahr nur einen kleineren Teil der Krebserkrankungen in Deutschland aus [4], sie sind jedoch die häufigsten Tumoren bei Männern unter 40 Jahren. Mit einem interdisziplinären Behandlungsansatz unter Einbeziehung von Urologie, medizinischer Onkologie und Radiotherapie werden bei dieser Tumorart sehr hohe Heilungsraten erzielt, zumal die Keimzelltumoren im metastasierten Stadium ausgesprochen gut auf Chemotherapie ansprechen. Mit dem Ziel, die Belastungen durch die Therapie so gering wie möglich zu halten bei gleichzeitig hohen Langzeitüberlebensraten, wurden in den letzten Jahren risikoadaptierte Therapiekonzepte entwickelt.

Adjuvante Therapie oder aktive Surveillance?

Etwa die Hälfte der Keimzelltumoren sind histologisch Seminome, die zu 80% im Stadium I, d.h. auf den Hoden begrenzt, diagnostiziert werden. Auch die Nicht-Seminome befinden sich bei Diagnosestellung zu immerhin 60% in einem frühen Krankheitsstadium, allerdings liegen in 40% der Fälle eine lymphonodale Metastasierung und/oder nachfolgender Organbefall vor.

Bei Patienten im Stadium I stellt sich die Frage, ob nach operativer Entfernung des Tumors eine adjuvante Therapie überhaupt nötig ist oder ob eine regelmäßige Nachsorge ausreicht (Abb. 10). Für die adjuvante Therapie bei frühem Nicht-Seminom wird heute vorrangig 1 Zyklus BEP (Bleomycin, Etoposid, Cisplatin) gegeben, vor allem bei Patienten mit vaskulärer Tumorinfiltration im Primärtumor. Die retroperitoneale Lymphknotendissektion als Option wurde zunehmend verlassen. Beim Seminom im Stadium I können prinzipiell eine adjuvante Therapie mit Carboplatin, eine Bestrahlung oder die aktive Surveillance erfolgen.

Bereits vor 20 Jahren wurde versucht, bei Patienten mit Seminom im Stadium I die für die prophylaktische Bestrahlung der abdominalen Lymphknoten nötige Dosis von 30 auf 20 Gray zu reduzieren. Sowohl mit der Dosisreduktion als auch mit der Begrenzung auf ein kleineres paraaortales Bestrahlungsfeld konnten vergleichbar gute Resultate erzielt werden. Als gleichwertige

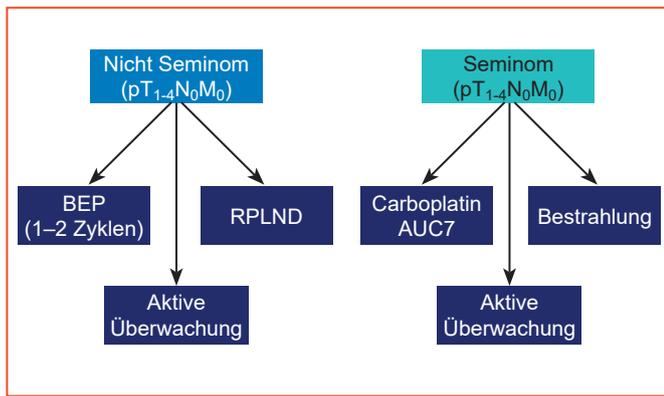


Abb. 10. Therapieoptionen bei Keimzelltumoren im klinischen Stadium I. Heute ist Surveillance beim Seminom und beim Low-risk-Nicht-Seminom der Standard. Bei High-risk-Nicht-Seminomen im Stadium I erfolgt am ehesten eine adjuvante Chemotherapie mit 1 Zyklus BEP. BEP = Bleomycin, Cisplatin, Etoposid, RPLND = Retroperitoneal lymph node dissection

Alternative zur 20-Gray-Bestrahlung über 2–3 Wochen hat sich die Applikation einer einzelnen Gabe von Carboplatin (AUC 7) erwiesen [23, 24]. Das rezidivfreie 5-Jahres-Überleben war in beiden Therapiearmen mit 96% (Radiatio) und 95% (Chemotherapie) vergleichbar hoch und auch im Langzeit-Follow-up über 8 Jahre zeigten sich keine Unterschiede bezüglich der Rezidivrate.

Hervorragende Heilungsraten in Stadium I

Nach einer Datenauswertung zur Behandlungspräferenz von 545 Patienten mit Seminom im Stadium I ging der Einsatz der adjuvanten Strahlentherapie in den Jahren von 1999 bis 2008 kontinuierlich zurück. Ihr Anteil betrug in 2008 nur noch 8%, weitere 17% entfielen auf die Chemotherapie und alle übrigen Patienten erhielten lediglich eine regelmäßige Nachsorge im Sinne einer aktiven Surveillance. Letztere hatten zwar ein höheres Rezidivrisiko (15% vs. 3% nach Bestrahlung vs. 1% nach Chemotherapie), es traten aber keine tumorassoziierten Todesfälle auf [25]. Auch in weiteren Studien führte die aktive Surveillance zu einer tumorspezifischen Überlebensrate von mindestens 99%. Dieses hervorragende Outcome wurde erreicht, obwohl etwa 20% der aktiv überwachten Patienten Rezidive entwickelten und deshalb weiteren Therapiebedarf hatten.

Die aktive Surveillance bei Seminomen im Stadium I hat sich auch deshalb durchgesetzt, weil eine Radiotherapie langfristig das Risiko von Zweittumoren erhöhen kann. Nachgewiesen wurde dies in einer Datenanalyse von über 2700 Patienten mit strahlentherapeutisch behandeltem Seminom im Stadium I über eine mediane Nachbeobachtungszeit von 18 Jahren. 13% der Patienten entwickelten Zweitkarzinome, vorrangig in Magen, Bauchspeicheldrüse und Harnblase. An diesen Lokalisationen war die Tumorzinzidenz um das 1,6- bis 2,4-Fache höher als bei vergleichbaren Nicht-Bestrahlten. Auch die Situation beim Nicht-Seminom im Stadium I hat sich geändert: Eine adjuvante Therapie (mit 1 Zyklus BEP) wird nur noch bei Infiltration der Gefäße im Primärtumor empfohlen [26]. Mit diesem Vorgehen kann ein optimales Therapieergebnis bei Minimierung der therapieassoziierten Toxizität erreicht werden. Für fast alle Patienten mit Keimzelltumoren im klinischen Stadium I gibt es somit verlässliche Heilungsaussichten, wobei die aktive Surveillance für diese Patienten zunehmend zum Standard geworden ist [27, 28].

Therapie bei fortgeschrittener Erkrankung

Bei Patienten mit metastasierten Keimzelltumoren konnte durch die Hinzunahme von Cisplatin und später Etoposid in das heutige Standardregime BEP das 5-Jahres-Überleben deutlich verbessert werden und beträgt heute bei Anwendung von 3–4 Zyklen BEP fast 90%. Damit ist es gelungen, die meisten Patienten mit metastasierter Erkrankung kurativ zu behandeln, allerdings bringt die Therapie eine gewisse Akut- und Langzeittoxizität mit sich, die zunehmend im Fokus stehen. Daher wird die Therapie im metastasierten Stadium zunehmend risikoadaptiert durchgeführt.

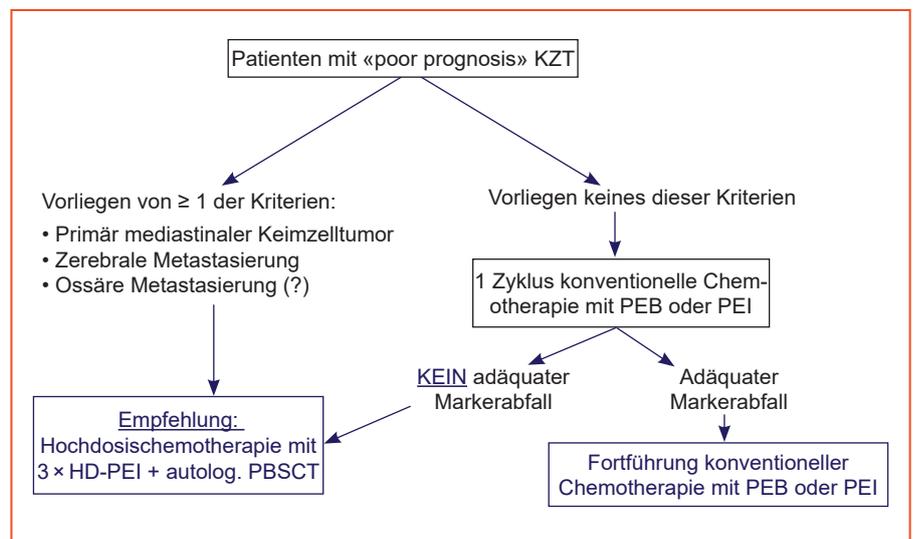
Die Risikoklassifikation der International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCCG) von Patienten mit metastasierten Keimzelltumoren beruht auf klinischen Prognosefaktoren und der

Therapie bei fortgeschrittener Erkrankung

Bei Patienten mit metastasierten Keimzelltumoren konnte durch die Hinzunahme von Cisplatin und später Etoposid in das heutige Standardregime BEP das 5-Jahres-Überleben deutlich verbessert werden und beträgt heute bei Anwendung von 3–4 Zyklen BEP fast 90%. Damit ist es gelungen, die meisten Patienten mit metastasierter Erkrankung kurativ zu behandeln, allerdings bringt die Therapie eine gewisse Akut- und Langzeittoxizität mit sich, die zunehmend im Fokus stehen. Daher wird die Therapie im metastasierten Stadium zunehmend risikoadaptiert durchgeführt.

Die Risikoklassifikation der International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCCG) von Patienten mit metastasierten Keimzelltumoren beruht auf klinischen Prognosefaktoren und der

Abb. 11. Therapieempfehlungen für Patienten mit fortgeschrittenen Keimzelltumoren bei schlechter Prognose (poor prognosis); modifiziert nach [16]. PEB = Cisplatin, Etoposid und Bleomycin, PEI = Cisplatin, Etoposid und Ifosfamid, HI-PEI = Hochdosis-PEI, PBST = Peripheral blood stem cell transplantation



- Zweitmalignome
- Neurotoxizität: periphere Polyneuropathie und (Hochton-) Schwerhörigkeit
- Neurovaskulär: Raynaud-Syndrom
- Metabolisches Syndrom inkl. kardiovaskulärer Toxizität
- Pulmonale Toxizität (v.a. nach Bleomycin)
- Nephrotoxizität (v.a. bei vorgeschädigter Nierenfunktion)
- Einschränkungen Fertilität/Sexualität
- Kognitive Einschränkungen/Fatigue
- Psychosoziale Belastungen

Abb. 12. Mögliche im Langzeitverlauf nach Chemotherapie und Strahlentherapie auftretende Toxizitäten bei Patienten mit Keimzelltumoren des Hodens.

Histologie [29]. Die Therapieintensität wird dem individuellen Risiko angepasst und ist geringer, je weniger Risikofaktoren vorliegen. Hier geht es heute darum, Langzeitnebenwirkungen möglichst zu vermeiden, da es sich um vorwiegend junge Patienten mit Langzeitüberleben nach der Behandlung handelt. Die Erfassung der Nebenwirkungen nach Art und Häufigkeit sowie deren Prävention und Behandlung sind heute Teil der Nachsorge und wurden auch zur Grundlage moderner Survivorship-Programme.

Um die Therapietoxizität zu verringern, wurde in randomisierten Studien versucht, Cisplatin gegen das weniger toxische Carboplatin auszutauschen. Eine Metaanalyse zweier randomisierter Studien hatte jedoch gezeigt, dass bei Patienten mit metastasiertem Seminom eine Cisplatin-basierte Therapie zu einem signifikant längeren progressionsfreien Überleben und einem um etwa 5% verbesserten Gesamtüberleben führt [30]. Die Standardtherapie besteht deshalb weiterhin in der Gabe von 3–4 Zyklen BEP je nach Prognosegruppe (good, intermediate, poor).

Etwa ein Viertel der Patienten mit fortgeschrittenen Tumoren ist der Gruppe «intermediate» zuzuordnen. Deren Prognose hat sich seit Einführung der IGCCCG-Klassifikation Ende der 1990er-Jahre um etwa 6% gegenüber den 2 vorausgegangenen Dekaden verbessert, sodass auch diese Patienten heute ein der Good-risk-Gruppe vergleichbares Langzeitüberleben von etwa 90% erreichen [31]. Dies dürfte damit zusammenhängen, dass vermehrt effektivere Salvage-Therapien angeboten werden können und eine bessere Supportivtherapie möglich ist. In einer internationalen Registerstudie mit über 700 Patienten hatte sich gezeigt, dass Laktatdehydrogenase (LDH)-Werte oberhalb des 2-fachen Normwertes und ein unzureichender zeitlich verzögerter Abfall der Tumormarker das Sterberisiko von Männern mit Intermediate-risk-Hodentumoren mehr als verdoppeln [31]. Dies könnte dazu führen, Patienten anhand dieser Marker weiter zu stratifizieren, um dann eine an das Risiko angepasste Therapie mit entweder mehr oder weniger BEP-Therapiezyklen anbieten zu können. Ein Update der IGCCCG-Klassifikation unter Berücksichtigung der Prognoseverbesserung in den letzten Jahren unter anderem in der Intermediate-risk-Gruppe wird noch für das Jahr 2019 erwartet.

Stellenwert der Hochdosis-Chemotherapie bei Poor-prognosis-Patienten

Bei Patienten mit metastasierten Keimzelltumoren und «poor prognosis» wurde schon vor einigen Jahren die Wirksamkeit einer primären Hochdosis-Chemotherapie mit Cisplatin, Etoposid und Ifosfamid (PEI) und Stammzellsupport im Rahmen einer Phase-II-Studie der German Testicular Cancer Study Group (GTCSG) untersucht [32]. Das 5-Jahres-Überleben war mit 75% deutlich höher als die erwarteten 50%. In einer randomisierten Phase-III-Studie der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) führte die Hochdosis-Chemotherapie jedoch nicht zu einem signifikanten Überlebensvorteil im Vergleich zu 4 Zyklen BEP [33]. Das 2-Jahres-Gesamtüberleben betrug 66% (4 × BEP) bzw. 73% (Hochdosis-Chemotherapie). Allerdings ist zu bedenken, dass diese Studie für die Auswertung nur 140 von 240 geplanten Teilnehmern rekrutieren konnte. Dennoch gilt bis auf Weiteres, dass der generelle Einsatz einer Hochdosis-Chemotherapie in der Primärtherapie kein Standard ist. Er kann im Einzelfall dennoch sinnvoll sein, etwa bei Patienten mit Zentralnervensystem (ZNS)-Metastasen oder primär mediastinalen Nicht-Seminomen [34, 35]. Insbesondere ein inadäquat langsamer Abfall der Tumormarker nach dem ersten Zyklus sollte Anlass für eine intensivere Therapie sein, da dieses Vorgehen in einer Phase-III-Studie [36] zu einer Verbesserung des nach 3 Jahren ermittelten progressionsfreien Überlebens geführt hatte (59% vs. 48%; $p = 0,05$). Entsprechende Empfehlungen finden sich auch in der neuen S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Keimzelltumoren des Hodens [37], die damit eine Stratifizierung der Patienten sowohl nach Pre-treatment-Kriterien (spezielle Tumorlokalisationen) als auch nach On-treatment-Kriterien (Markerabfall) vorsieht (Abb. 11).

Aufgrund der zumeist noch langen Lebenserwartung von Patienten mit erfolgreich behandelten Keimzelltumoren kommt der Nachsorge eine besondere Bedeutung zu. Eine standardisierte Nachsorge soll Tumorrezidive zuverlässig erkennen, aber auch die potenziellen Toxizitäten einer teils lange zurückliegenden Therapie aufdecken. Dabei sind selbst die klassischen Nachsorgemaßnahmen bezüglich möglicher Langzeitkomplikationen kritisch zu hinterfragen. So konnte gezeigt werden, dass sehr häufige, wiederholte computertomografische (CT)-Untersuchungen – insbesondere die des Abdomens – mit einer relevanten Strahlenbelastung verbunden sind. Es wurde vermutet, dass 1,5–2% aller Tumorerkrankungen die Folge (unnötig häufiger) CT-Untersuchungen im Rahmen der Krebstherapie und -nachsorge sind. Da moderne Geräte nur noch wenig Strahlung abgeben, ist diese Aussage womöglich nicht mehr zutreffend. Dennoch sollten röntgenbasierte bildgebende Verfahren sparsam eingesetzt werden. Mittlerweile gibt es Empfehlungen zu einer risikostratifizierten Nachsorge. In den für die verschiedenen Risikogruppen ausgearbeiteten Nachsorge-Schemata werden zum Beispiel CT-Aufnahmen des Abdomens bei Patienten mit operativ entferntem Seminom Stadium I nur in den ersten beiden Jahren des Active-Surveillance-Programms durchgeführt.

Darüber hinaus gibt es zahlreiche Langzeittoxizitäten, die nach überstandener Hodentumorerkrankung potenziell auftreten können (Abb. 12).

- Erstellung eines Nachsorgeplans: leitlinienbasierte und individualisierte Nachsorge zum frühzeitigen Erkennen eines Rezidivs
- Frühzeitiges Erkennen und Behandeln von Langzeitnebenwirkungen der Therapie
- Beratung zu Lebensstil(-änderungen) und Krebsvorsorge, z.B. Ernährungsberatung, Sport- und Bewegungsprogramme
- Prävention sekundärer Erkrankungen (z.B. kardiovaskuläre Erkrankungen, weitere Tumorleiden)
- Psychologische und sozialmedizinische Beratungsangebote

Abb. 13. Ziele des Survivorship-Programms am Universitären Cancer Center Hamburg (UCCH).

In diesem Zusammenhang ist auffallend, dass etwa jeder fünfte Mann nach der Therapie einer Hodenkrebskrankung ein metabolisches Syndrom entwickelt. Es tritt häufig etwa 3–8 Jahre nach der Tumortherapie auf und damit früher als in der Allgemeinbevölkerung. Auch das Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen wie koronare Herzkrankheiten (KHK), Myokardinfarkte, Herzinsuffizienz und Schlaganfälle ist in dieser Population um das 2–3-Fache erhöht. Hinzu kommt ein erhöhtes Risiko für Zweitkarzinome, deren Inzidenz innerhalb von 30 Jahren mit 18% (Seminom-Patienten) und 11% (Nicht-Seminom-Patienten) angegeben wird

[38]. In einer neueren epidemiologischen Studie [39] war das Risiko für ein Zweitkarzinom nach Therapie eines Seminoms um das 1,5-Fache höher und nach Therapie eines Nicht-Seminoms um das 2,2-Fache höher als in der Allgemeinbevölkerung, wobei nachgewiesen wurde, dass eine Therapie mit Platinderivaten in Abhängigkeit von der kumulativ applizierten Dosis zur Entstehung solider Zweitumore beitrug.

Das hier exemplarisch vorgestellte Survivorship-Programm des Universitären Cancer Center Hamburg (UCCH) hat zum Ziel, Langzeitnebenwirkungen der Therapie frühzeitig zu erkennen und zu vermeiden (Abb. 13). Es ist in besonderer Weise auf die Bedürfnisse junger Männer nach erfolgreich behandeltem Hodenkrebs zugeschnitten.

Disclosure Statements

R. Schmutzler erklärt, dass keine Interessenkonflikte vorliegen. N. Gökbuget erhielt Forschungsunterstützung sowie Vortragshonorare von den Firmen Amgen, Pfizer, Servier und Jazz Pharmaceuticals. A. Engert erhielt Forschungsunterstützung von Bristol-Meyers-Squibb und MSD. C. Bokemeyer erklärt, dass keine Interessenkonflikte vorliegen.

References

- 1 <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/praevention/nationaler-krebsplan/was-haben-wir-bisher-erreicht/querschnittsthema-risiko-adaptierte-krebsfrueherkennung.html>.
- 2 Lichtenstein P et al.: Environmental and heritable factors in the causation of cancer – analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med* 2000;343:78–85.
- 3 Kast K et al.: Prevalence of *BRCA1/2* germline mutations in 21 401 families with breast and ovarian cancer. *J Med Genet* 2016;53:465–471.
- 4 Krebs in Deutschland 2011/2012, ed 10. Berlin, Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg), 2015.
- 5 Bosse K et al.: Supplemental screening ultrasound increases cancer detection yield in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers. *Arch Gynecol Obstet* 2014;289:663–670.
- 6 Hauke J et al.: Gene panel testing of 5589 *BRCA1/2*-negative index patients with breast cancer in a routine diagnostic setting: results of the German Consortium for Hereditary Breast and Ovarian Cancer. *Cancer Med* 2018;7:1349–1358.
- 7 Sanderson S et al.: How can the evaluation of genetic tests be enhanced? Lessons learned from the ACCE framework and evaluating genetic tests in the United Kingdom. *Genet Med* 2005;7:495–500.
- 8 Bick U: [An integrated early detection concept in women with a genetic predisposition for breast cancer]. *Radiologe* 1997;37:591–596.
- 9 Bick U et al.: High-risk breast cancer surveillance with MRI: 10-year experience from the German Consortium for Hereditary Breast and Ovarian Cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2019;175:217–228.
- 10 Bruns J et al.: Positionspapier zur «Wissen generierenden onkologischen Versorgung». *Forum* 2017;32:114–117.
- 11 Möricke A et al.: Prognostic impact of age in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia: data from the trials ALL-BFM 86, 90, and 95. *Klin Padiatr* 2005;217:310–320.
- 12 Pichler H et al.: The inferior prognosis of adolescents with acute lymphoblastic leukaemia (ALL) is caused by a higher rate of treatment-related mortality and not an increased relapse rate – a population-based analysis of 25 years of the Austrian ALL-BFM (Berlin-Frankfurt-Münster) Study Group. *Br J Haematol* 2013;161:556–565.
- 13 Hough R et al.: Efficacy and toxicity of a paediatric protocol in teenagers and young adults with Philadelphia chromosome negative acute lymphoblastic leukaemia: results from UKALL 2003. *Br J Haematol* 2016;172:439–451.
- 14 Conter V et al.: Molecular response to treatment redefines all prognostic factors in children and adolescents with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: results in 3184 patients of the AIEOP-BFM ALL 2000 study. *Blood* 2010;115:3206–3214.
- 15 Gökbuget N et al.: Adult patients with acute lymphoblastic leukemia and molecular failure display a poor prognosis and are candidates for stem cell transplantation and targeted therapies. *Blood* 2012;120:1868–1876.
- 16 Gökbuget N et al.: Blinatumomab for minimal residual disease in adults with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2018;131:1522–1531.
- 17 Sjöberg J et al.: Progress in Hodgkin lymphoma: a population-based study on patients diagnosed in Sweden from 1973–2009. *Blood* 2012;119:990–996.
- 18 Engert A et al.: Two cycles of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine plus extended-field radiotherapy is superior to radiotherapy alone in early favorable Hodgkin's lymphoma: final results of the GHSG HD7 trial. *J Clin Oncol* 2007;25:3495–3502.
- 19 Engert A et al.: Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2010;363:640–652.
- 20 Engert A et al.: Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2012;379:1791–1799.
- 21 Borchmann P et al.: PET-guided treatment in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma (HD18): final results of an open-label, international, randomised phase 3 trial by the German Hodgkin Study Group. *Lancet* 2018;390:2790–2802.
- 22 Armand P et al.: Nivolumab for relapsed/refractory classic Hodgkin lymphoma after failure of autologous hematopoietic cell transplantation: extended follow-up of the multicohort single-arm phase II CheckMate 205 trial. *J Clin Oncol* 2018;36:1428–1439.
- 23 Oliver RT et al.: Radiotherapy versus single-dose carboplatin in adjuvant treatment of stage I seminoma: a randomised trial. *Lancet* 2005;366:293–300.
- 24 Oliver RT et al.: Randomized trial of carboplatin versus radiotherapy for stage I seminoma: mature results on relapse and contralateral testis cancer rates in MRC TE19/EORTC 30982 study (ISRCTN27163214). *J Clin Oncol* 2011;29:957–962.
- 25 Kollmannsberger C et al.: Evolution in management of testicular seminoma: population-based outcomes with selective utilization of active therapies. *Ann Oncol* 2011;22:808–814.

- 26 Honecker F et al.: ESMO Consensus Conference on testicular germ cell cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018;29:1658–1686.
- 27 Nichols CR et al.: Active surveillance is the preferred approach to clinical stage I testicular cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:3490–3493.
- 28 Albers P et al.: Guidelines on testicular cancer: 2015 update. *Eur Urol* 2015;68:1054–1068.
- 29 IGCCCG: International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. *J Clin Oncol* 1997;15:594–603.
- 30 Bokemeyer C et al.: Metastatic seminoma treated with either single agent carboplatin or cisplatin-based combination chemotherapy: a pooled analysis of two randomised trials. *Br J Cancer* 2004;91:683–687.
- 31 Seidel C et al.: Intermediate prognosis in metastatic germ cell tumours – outcome and prognostic factors. *Eur J Cancer* 2018;94:16–25.
- 32 Schmoll HJ et al.: Long-term results of first-line sequential high-dose etoposide, ifosfamide, and cisplatin chemotherapy plus autologous stem cell support for patients with advanced metastatic germ cell cancer: an extended phase I/II study of the German Testicular Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2003;21:4083–4091.
- 33 Daugaard G et al.: A randomized phase III study comparing standard dose BEP with sequential high-dose cisplatin, etoposide, and ifosfamide (VIP) plus stem-cell support in males with poor-prognosis germ-cell cancer. An intergroup study of EORTC, GTCSG, and Grupo Germinal (EORTC 30974). *Ann Oncol* 2011;22:1054–1061.
- 34 Bokemeyer C et al.: First-line sequential high-dose VIP chemotherapy with autologous transplantation for patients with primary mediastinal nonseminomatous germ cell tumours: a prospective trial. *Br J Cancer* 2003;89:29–35.
- 35 Kollmannsberger C et al.: First-line high-dose chemotherapy +/- radiation therapy in patients with metastatic germ-cell cancer and brain metastases. *Ann Oncol* 2000;11:553–559.
- 36 Fizazi K et al.: Personalised chemotherapy based on tumour marker decline in poor prognosis germ-cell tumours (GETUG 13): a phase 3, multicentre, randomised trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1442–1450.
- 37 Konsultationsfassung Leitlinienreport S3-Leitlinie: Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Keimzelltumoren des Hodens. Version 0.1 – November 2018. AWMF-Registernummer: 043/049-OL.
- 38 Travis LB et al.: Second malignant neoplasms and cardiovascular disease following radiotherapy. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:357–370.
- 39 Groot HJ et al.: Risk of solid cancer after treatment of testicular germ cell cancer in the platinum era. *J Clin Oncol* 2018;36:2504–2513.