

Onkologisch

Tumor-
stammzellen

中外製薬





Prof. Dr. Anthony D. Ho,
Heidelberg

Tumorstammzellen – Ursprung von Primärtumoren und Metastasen

Die effektive Behandlung von Tumorpatienten mit minimal residueller Erkrankung oder Rezidiv ist die Herausforderung einer dauerhaften, erfolgreichen Antitumorthherapie. Neue Erkenntnisse deuten darauf hin, dass Rezidive bei einigen Tumorerkrankungen durch Tumorstammzellen entstehen. Geschützt in der entsprechenden Nische, teilen sie sich extrem langsam und sind daher gegenüber den üblichen Chemotherapeutika resistent. Entsprechend den verschiedenen Blutzellreihen, die sich aus einer hämatopoetischen Stammzelle entwickeln, sind Tumorzellen hierarchisch gegliedert und leiten sich von den Tumorstammzellen

ab. Um die Patienten zu heilen, müssen wir deshalb den Ursprung des Tumors eliminieren – die Tumorstammzellen zerstören.

Der Nachweis, dass sich Tumorzellen aus wenigen, selbsterneuernden Tumorstammzellen ab-

leiten, stammt aus der Leukämie- und Blutstammzellforschung. Bereits zu Anfang der 90er Jahre hat die Arbeitsgruppe von John Dick in einer Serie von Publikationen den Beweis dafür anhand eines Tiermodells für die akute myeloische Leukämie erbracht (Lapidot T et al., 1994, Nature 367: 645–648). Die unbegrenzte Selbsterneuerungsfähigkeit, die Pluripotenz sowie eine erhöhte Proliferationsrate sind Eigenschaften normaler Blutstammzellen, sodass wenige hämatopoetische Stammzellen das blutbildende System generieren können. Ebenso konnten wenige Leukämiezellen mit Stammzeleigenschaften im Transplantationsmodell bei Mäusen eine Leukämie mit zahl-

reichen heterogenen Leukämiezellen hervorrufen. Zudem sind die Leukämienstammzellen innerhalb des Knochenmarks therapeutisch kaum angreifbar. Dies erklärt, warum bei Patienten mit Leukämie nach Jahren oder Jahrzehnten ein Rezidiv auftreten kann.

Der Nachweis von Leukämienstammzellen muss daher zu einer Änderung der Therapiestrategie führen. Es sollten nicht nur die relativ gut differenzierten Leukämiezellen zerstört werden, sondern auch die in der Knochenmarknische gut geschützten, chemotherapieresistenten Leukämienstammzellen abgetötet werden.

Aus der Stammzellforschung wissen wir, dass die Wechselwirkung durch Zell-Zell-Kontakte zwischen hämatopoetischen Stammzellen und deren Nische im Knochenmark eine entscheidende Bedeutung hat. Die Zell-Zell-Kontakte erfolgen über mehrere Adhäsionsmoleküle. Am besten erforscht sind beispielsweise CXCR4 (Chemokine (C-X-C motif) Receptor 4), SDF (Stromal Cell-Derived Factor)-1alpha, CD44 und N (neuronal)-cadherin. Die Bindung im Knochenmark schützt die hämatopoetischen Stammzellen vor der häufigen Zellteilung und gewährleistet so deren Überleben. In Analogie werden die Leukämienstammzellen durch Adhäsionsmoleküle im Knochenmark gehalten und überdauern die Chemo- oder Strahlentherapie. Ähnlich wie nicht veränderte Stammzellen lassen sich Leukämienstammzellen durch Inhibitoren der Adhäsionsmoleküle aus dem Knochenmark herauslösen und in das zirkulierende Blut ausschwemmen, wo sie für zytotoxische Substanzen angreifbar sind. Ergebnissen früherer Untersuchungen zufolge ist dieses Prinzip – eine Mobilisierung persistierender Leukämienstammzellen aus dem Knochenmark –

„Der Nachweis von Tumorstammzellen muss zu einer Änderung der Therapiestrategie führen.“

„Die Mobilisierung der Tumorstammzellen aus der hämatopoetischen Nische mit Inhibitoren von Adhäsionsmolekülen könnte die Effektivität der Chemo- und der Strahlentherapie erhöhen.“

möglich. Beispielsweise die Mobilisierung mit Inhibitoren von CXCR4 und SDF-1alpha könnte die Effektivität der Chemo- und der Strahlentherapie erhöhen (Ho AD, Wagner W, 2006, Ernst Schering Found Symp Proc 5: 125–139).

Die Erforschung von Tumorstammzellen steht noch am Anfang. Bisher wurden derartige Zellen unter anderem bei Patienten mit Leukämie, Mammakarzinom, epitheliale Hautkarzinom, Melanom bzw. Hirntumor nachgewiesen. Tumorstammzellen können der Ausgangspunkt der Zellen des Primärtumors oder der Metastasen sein bzw. das kleine Reservoir chemotherapieresistenter Zellen bilden.

Zu beachten ist außerdem, dass die Metastasierung einiger solider Tumoren, wie beispielsweise des Mamma- und Prostatakarzinoms, ebenfalls über die Expression von CXCR4 und die Wechselwirkung mit SDF-1alpha erfolgt. Offensichtlich wandern die Zellen der Metastasen mittels des Homingmechanismus ins Knochenmark, wo sie sich festsetzen und proliferieren können. Es könnte somit möglich sein, durch die Blockade der CXCR4/SDF-1alpha-Interaktion die Metastasierung zu verhindern oder die Metastasen dauerhaft zu eliminieren, indem maligne Zellen aus dem Knochenmark herausgelöst und analog zu Leukämienstammzellen therapeutisch angreifbar gemacht werden. Die Erforschung von Tumorstammzellen hat somit weitreichende Konsequenzen für die Antitumorthherapie.



Prof. Dr. Anthony D. Ho,
Medizinische Klinik und Poliklinik V,
Universitätsklinikum Heidelberg

INHALT

- 04 Tumorstammzellen – Tumorentstehung und Therapiemöglichkeiten**
Dr. Michael Cross, Leipzig
- 06 Tumorstammzellen bei CML – Resistenzen und Therapieansätze**
Dr. Melanie Braig und
Prof. Dr. Tim H. Brümmendorf, Hamburg
- 09 Aspekte der Tumorstammzelltherapie**
Im Gespräch mit
Prof. Dr. Nadežda Basara, Leipzig
- 11 Stammzelltransplantation weiter optimieren**
35th Annual Meeting of the European
Group for Blood and Marrow
Transplantation (EBMT),
Göteborg/Schweden,
29. März bis 1. April 2009
- 13 Literatur**
Capecitabin versus 5-Fluorouracil –
Metaanalyse
- 15 Service**
Zytologieseminare –
Benigne Erkrankungen der Hämatopoese
- 15 Impressum**

Tumorstammzellen – Tumorentstehung und Therapiemöglichkeiten

Dr. Michael Cross, Abteilung Hämatologie, Internistische Onkologie und Hämostaseologie, Universitätsklinikum Leipzig

Die Eliminierung eines Tumors durch eine zytotoxische Behandlung ist häufig nicht dauerhaft. Tumoren können auch nach einer langen Remissionsphase rezidivieren. Die Entstehung von Rezidiven ist auf ein Phänomen zurückzuführen, das vor mehr als 30 Jahren von Clarkson und Kollegen beschrieben wurde [1]. Wie sie zeigen konnten, sind nur 5% der Zellen einer Leukämie zu einer Zellteilung fähig. Eine kleine Subpopulation dieser Zellen tritt nur selten in den Zellzyklus ein. In Analogie zu normalen hämatopoetischen Stammzellen und dem hierarchischen Aufbau der Hämatopoese wurde diese Population als Leukämienstammzellen bezeichnet, die eine zytotoxische Therapie im Ruhezustand überdauern und später neue proliferierende Tumorzellen generieren können.

Bisher stützt sich das Konzept der Tumorstammzelle vorwiegend auf Erkenntnisse über die Stammzellbiologie, die Geweberegeneration und insbesondere die Hämatopoese [2]. Hierbei sind einige technologische Entwicklungen aus den letzten Jahren entscheidend gewesen: Mittels Zellsortierung, die auf Fluoreszenzaktivierung und Zellaffinität beruht, können zum Beispiel spezifische Zellpopulationen aus einer heterogenen Suspension von Tumorzellen anhand ihrer Oberflächenmarker selektiert werden. Des Weiteren können mit immundefizienten Mäusen tumorbildende Funktionen humaner Zellen überprüft werden. Mithilfe solcher Untersuchungen sind einige langjährige Vermutungen vor kurzem als Fakten bestätigt worden, und die Tumorstammzellen haben eine große Aufmerksamkeit erhalten. Zum einen können wir nun sicher sein, dass die funktionelle Heterogenität in Tumorzellpopulationen in der Regel wie im normalen Gewebe hierarchisch aufgebaut ist [3]. Zum anderen sind funktionelle Tumorstammzellen mittlerweile aus mehreren soliden Tumoren (zum Beispiel des Gehirns, der Brust, des Darms, der Leber, der Bauchspeicheldrüse, der Lunge und der Haut) isoliert worden, wenn auch die Anzahl der Tumorstammzellen bei Tumoren des gleichen Typs unterschiedlich ist [4]. Anscheinend gibt es Tumor-

stammzellen nahezu in jedem Tumor. Da diese Zellen für die langfristige Prognose und die Therapieoptionen entscheidend sind, sollten wir versuchen, ihre Eigenschaften besser zu verstehen.

Entstehung eines Tumors

Die Selbsterneuerung (Zellteilung ohne Verlust des Teilungspotenzials) ist bei Einzellern unkontrolliert. In höheren multizellulären Organismen hingegen haben nur Stammzellen das Potenzial zur Selbsterneuerung, die zudem strikt reguliert wird. Ein Tumor entsteht, wenn Mutationen und/oder epigenetische Veränderungen diese Kontrollmechanismen überwinden. Im Ausnahmefall scheint eine einzelne dominante Änderung entscheidend in das Entwicklungsprogramm eingreifen zu können, sodass bei einer Zelle, die ihre Stammzeleigenschaften bereits verloren hatte, die Fähigkeit zur Selbsterneuerung reaktiviert wird und sie als tumorinitiierende Zelle (engl. Cancer Initiating Cell) fungieren kann. Solche Beispiele scheinen aber Läsionen zu benötigen, die durch gezielte Genmanipulation im Labor entstehen und in der Natur sehr unwahrscheinlich sind [5]. Die Erklärung hierfür sind Schutzmechanismen gegen einzelne stark transformierende Mutationen, die sich im Lauf der biologischen Evolution entwickelt haben. Diese Schutzmechanismen sind weniger wirksam bei gering transformierenden Mutationen, die schrittweise zu einer progressiven Veränderung zur Tumorzelle führen (**Abbildung 1**). Da die ersten Mutationen nur dauerhaft in der Zellpopulation bestehen bleiben, wenn die mutierte Zelle das Potenzial zur Selbsterneuerung hat, ist zu erwarten, dass die tumorinitiierende Zelle in den meisten Fällen aus dem Stammzellkompartiment stammt. Mit der ersten Mutation entsteht ein Stammzellklon, der durch die Aufhebung von Kontrollmechanismen in einer geringen Überzahl vorliegt. Aufgrund der fehlenden Kontrollmechanismen besteht bei diesem Klon ein entsprechend höheres Risiko für weitere Mutationen. So entsteht ein Tumor. Danach folgt die Tumorevolu-

tion entsprechend den Grundregeln der Darwinschen Evolution: Mutation, Proliferation, Selektion, Mutation, Proliferation, Selektion usw. Jede Mutation kann entweder neutral sein oder das Wachstum des Tumors fördern bzw. hemmen. Eine Mutation, die mit Vorteilen für das Tumorstammwachstum assoziiert ist, lässt einen neuen Klon entstehen. Irgendwann hat der Tumor eine solche Größe erreicht, dass eine klinisch erkennbare Tumormasse vorhanden ist und der Patient zum ersten Mal den Arzt aufsucht. Bereits in diesem Stadium ist eine Heterogenität des Tumors zu erwarten, die die Entwicklungsgeschichte des Tumors widerspiegelt. Frühzeitig entstandene Klone können von später entstandenen verdrängt werden, andere Klone werden hingegen in passenden Nischen erhalten bleiben.

Werden die proliferierenden Zellen mittels zytotoxischer Substanzen eliminiert, bleiben – möglicherweise auch verschiedene – Tumorstammzellen übrig, aus dem neuen, erneut veränderte, Tumoren entstehen können.

Therapieperspektive

Eine besondere Bedeutung haben diese neuen Erkenntnisse zur Tumorchierarchie, wenn wir sie nutzen können, um Tumorstammzellen zu eliminieren. In gewisser Weise wird dies schon getan, da eine typische zytotoxische Therapie aus mehreren Dosen und Zyklen besteht. Viele Tumorstammzellen reagieren auf die plötzliche Entfernung ihrer Tochterzellen in den früheren Therapiephasen mit einer Aktivierung des Zellzyklus und werden dadurch für darauffolgend applizierte Zytostatika oder Zytotoxika angreifbar. Diese Eigenschaft haben Tumorstammzellen jedoch mit den normalen Stammzellen gemeinsam, die durch eine wiederholte Behandlung ebenfalls geschädigt werden. Ziel sollte es sein, Therapien zu entwickeln, die vorwiegend auf Tumorstammzellen und nicht auf normale Stammzellen wirken. Theoretisch ist dies möglich, da auch frühe Tumorstammzellen atypische Regulationsmechanismen haben. Wie bereits gezeigt wurde, können solche zellulären Veränderungen therapeutisch genutzt werden. Zum Beispiel ist der PKB (Protein Kinase B)/mTOR (mammalian Target of Rapamycin)-Signalweg durch Mutationen in mehreren Tumorarten (einschließlich Leukämie) verstärkt aktiviert. In einem Mausmodell wirkt der mTOR-Hemmer Rapamycin spezifisch gegen Leukämiestammzellen und stellt dadurch wieder eine normale Hämatopoese her [6]. In Tumorstammzellen von Hauttumoren ist der Wnt (Wingless Int-1)/ β -Catenin-Signalweg verstärkt aktiviert, sodass auch bei diesen Zellen eine selektive Hemmung denkbar ist [7]. Es werden immer mehr spezifische Marker für Tumorstammzellen, wie zum Beispiel Rezeptoren

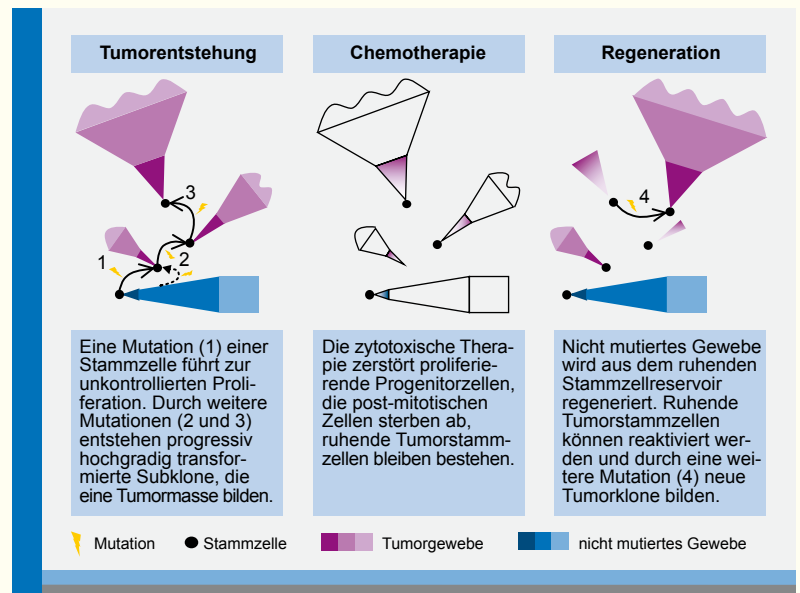


Abbildung 1 ▶ Schematische Darstellung der progressiven Entwicklung eines Tumors

und Signalwege, identifiziert, die zudem auf erweiterte Wechselwirkungen zwischen Tumorstammzellen und deren Stroma hinweisen. Diese Wechselwirkungen ermöglichen es manchen Tumorstammzellen die ursprüngliche Tumormasse zu verlassen, um neue Nischen zu besiedeln und dadurch Metastasen zu bilden. Vor allem in diesem Stadium, wenn die atypischen Eigenschaften entscheidend sind, sollten die Tumorstammzellen spezifisch angreifbar sein.

Fazit

Wie wir mittlerweile wissen, befinden sich die zumeist wenigen Tumorstammzellen vorwiegend in einer Ruhephase und sind dadurch geschützt. Mit der Charakterisierung ihrer spezifischen Eigenschaften und der Entwicklung zielgerichteter Therapien besteht die Möglichkeit, die Tumorstammzellen zu eliminieren und das Risiko für Rezidive deutlich zu reduzieren. ■

Literatur

- [1] Clarkson B (1974) The survival value of the dormant state in neoplastic and normal populations. In: Clarkson B, Baserga R, Control of Proliferation in Animal Cells, New York, NY: Cold Spring Harbor Laboratory: 945–972
- [2] Dick JE (2008) Blood 112: 4793–4807
- [3] Bonnet D, Dick JE (1997) Nature Med 3: 730–737
- [4] Visvader JE, Lindeman GJ (2008) Nature Rev Cancer 8: 755–768
- [5] Chen W et al. (2008) Cancer Cell 13: 432–440
- [6] Yilmaz OH et al. (2006) Nature 441: 475–482
- [7] Malanchi I et al. (2008) Nature 452: 650–653

Tumorstammzellen bei CML – Resistenzen und Therapieansätze

Dr. Melanie Braig und Prof. Dr. Tim H. Brümmendorf, Universitäres Cancer Center Hamburg (UCCH), II. Medizinische Klinik und Poliklinik, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg

Die Eliminierung der sogenannten Tumorstammzellen ist ein neuer und vielversprechender Ansatz in der Behandlung von Patienten mit malignen Tumorerkrankungen. Die chronische myeloische Leukämie (CML) ist eine myeloproliferative Erkrankung, die aufgrund der guten Charakterisierung hinsichtlich der Molekular- und Stammzellbiologie als Modellkrankheit für diesen neuen Therapieansatz angesehen werden kann.

Auf molekularer Ebene wird die CML durch die konstitutive Aktivität der Tyrosinkinase BCR-ABL (Breakpoint Cluster Region-Abelson Murine Leukemia Viral Oncogene Homolog) ausgelöst. Trotz der Einführung von Imatinib, dem ersten selektiven Inhibitor dieser Tyrosinkinase, ist es bisher nicht gelungen, Patienten mit CML mithilfe von Medikamenten zu heilen. Imatinib und andere Tyrosinkinase-Inhibitoren der neuen Generation wirken zwar relativ selektiv, jedoch ist die Entwicklung von Resistenzen ein zunehmendes Problem bei der Behandlung der CML-Patienten. Darüber hinaus scheinen BCR-ABL⁺-Tumorstammzellen während des Ruhezustands (G₀-Phase) nicht sensitiv gegenüber den bisher zugelassenen Tyrosinkinase-Inhibitoren sowie gegenüber den Tyrosinkinase-Inhibitoren in klinischer Prüfung zu sein. Die erfolgreiche Eradikation dieser malignen Stammzellpopulation ist somit das zentrale Ziel der Therapie und demzufolge ein essenzielles Gebiet der Forschung im Bereich der Behandlung von Patienten mit CML.

Die Entwicklung einer CML wird durch eine reziproke Translokation (Philadelphia-Chromosom) initiiert, bei der das Proto-Onkogen c-ABL mit dem Gen BCR fusioniert. Das entstandene Fusionsgen kodiert für die konstitutiv aktive Tyrosinkinase BCR-ABL. Diese aktiviert mehrere zelluläre Signalkaskaden und führt zur malignen Entartung der hämatopoetischen Stammzellen bei der CML.

Die chronische Phase der CML manifestiert sich klinisch häufig oligosymptomatisch und geht, wenn

keine Therapie erfolgt, nach einer variablen Zeitspanne meistens in eine akzelerierte Phase und schließlich in die Blastenkrise über. Im Gegensatz zur chronischen Phase, die überwiegend durch eine massiv gesteigerte Hämatopoese gekennzeichnet ist, ist die Blastenkrise zusätzlich durch einen Differenzierungsblock sowie einer Ausschwemmung von unreifen Blasten mit zusätzlichen genetischen Aberrationen ins periphere Blut charakterisiert. Eine CML in der Blastenkrise ist demnach mit einer deutlich schlechteren Prognose assoziiert.

Die Therapie bei CML-Patienten basiert derzeit auf dem Einsatz von selektiv wirkenden BCR-ABL-Tyrosinkinase-Inhibitoren, wobei Imatinib der Goldstandard ist. Durch die Gabe von diesem Inhibitor erreichen deutlich mehr als 80% der Patienten mit CML in der chronischen Phase dauerhaft eine komplette Remission. Trotz dieser Erfolge kommt es zum Auftreten von Resistenzen gegenüber Imatinib. Neue therapeutische Strategien basieren auf dem Einsatz von Inhibitoren der zweiten und dritten Generation, die häufig auch den Großteil der Imatinib-resistenten CML-Zellen effektiv eliminieren können. Allerdings werden die sogenannten ruhenden CML-Tumorstammzellen auch durch diese aktuellen Inhibitoren vermutlich nicht eradiziert.

Die CML-Tumorstammzelle

Nur ein kleiner Anteil der hämatopoetischen Zellen im Knochenmark hat Stammzeleigenschaften: Deutlich weniger als 0,1% der kernhaltigen Knochenmarkzellen sind pluripotent (können sich selbst erneuern und in alle Zellen des hämatopoetischen Systems differenzieren), exprimieren den Oberflächenmarker CD34 und befinden sich in der G₀-Phase des Zellzyklus. Diese primitiven hämatopoetischen Stammzellen gelten als Ursprungszellen und damit gleichzeitig als Tumorstammzellen der CML.

CML-Tumorstammzellen lassen sich mittels unterschiedlicher Methoden identifizieren und iso-

lieren. Die CML-Tumorstammzellpopulation im Ruhezustand ist CD34⁺, CD38⁻ und kann mithilfe einer DNA/RNA-Färbung identifiziert werden, da sich ruhende Zellen von proliferierenden Zellen durch ihren DNA/RNA-Gehalt unterscheiden. Darüber hinaus exprimieren diese Zellen deutlich höhere Level an BCR-ABL, exprimieren jedoch keine Proteine oder Marker, die für den Zellzyklus relevant sind (Cyclin D1, Cyclin D2, Cyclin D3, Ki67, cdc25 (cell division cycle 25) und lassen sich nicht durch Zytokine stimulieren. Isolierte Tumorstammzellen von CML-Patienten führen, wenn sie in Mäuse transplantiert werden, zu dem Phänotyp der Erkrankung und lösen eine Leukämie aus [1].

Resistenz gegen konventionelle Tyrosinkinase-Inhibitoren

Die Gründe, warum Tyrosinkinase-Inhibitoren, wie beispielsweise Imatinib, maligne CML-Tumorstammzellen nicht eliminieren können, sind noch nicht vollständig bekannt. CML-Tumorstammzellen exprimieren häufig Transportermoleküle, die Tyrosinkinase-

Inhibitoren effizient wieder aus der Zelle schleusen und höhere Level an BCR-ABL im Vergleich zu mononukleären CML-Zellen im peripheren Blut. Eine Therapie mit Imatinib und somit eine effektive pharmakologische Inhibition der BCR-ABL-Aktivität in diesen Zellen in verträglicher Dosis ist deshalb derzeit nicht möglich.

Infolgedessen erreichen die Patienten in der First-line-Therapie meistens eine Remission der Erkrankung, jedoch kann ausgehend von der CML-Tumorstammzelle nach Absetzen der Behandlung oder nach langandauernder Medikamentengabe ein Rezidiv der Leukämie entstehen.

Neue pharmakologische Ansätze

Wie wichtig die erfolgreiche Bekämpfung maligner Stammzellen bei Patienten mit CML ist, zeigen die Ergebnisse einer Arbeit von Pérez-Caro et al. [2]. Die Autoren konnten in einem BCR-ABL⁺-Mausmodell die Tiere mit Leukämie heilen, indem sie zuvor selektiv die Expression des BCR-ABL-Fusionsgens in den Tumorstammzellen inhibiert hatten. Zurzeit

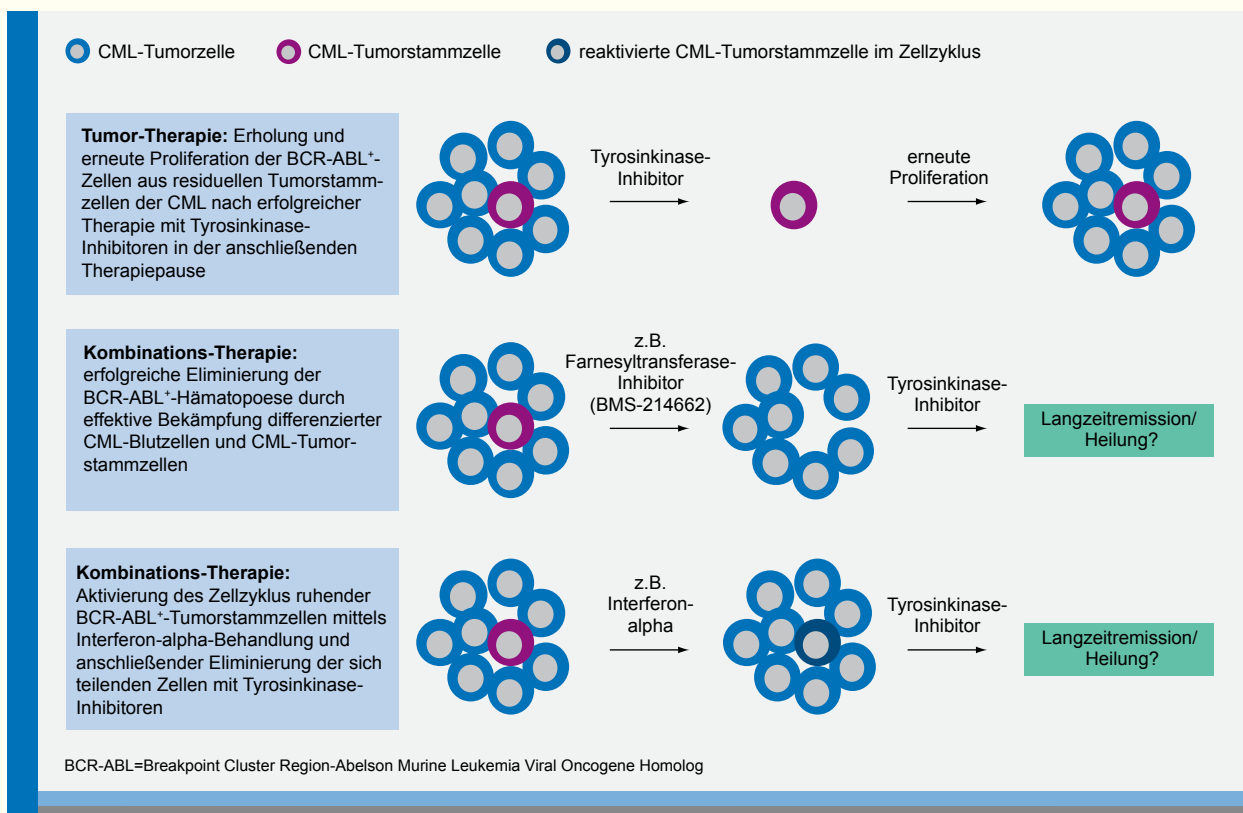


Abbildung 1 ▶ Strategien zur Eradikation der Tumorstammzellen bei Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie auf der Grundlage vorliegender Daten von In-vitro-Untersuchungen

werden mehrere neue Ansätze zur erfolgreichen Bekämpfung der malignen Tumorstammzellpopulation diskutiert und evaluiert (**Abbildung 1**).

Eine Strategie ist der Einsatz von Medikamenten, die verschiedene regulatorische Faktoren der BCR-ABL-Signaltransduktion blockieren oder die Prozessierung von BCR-ABL verhindern. In Studien der Arbeitsgruppe von Tessa Holyoake mit unterschiedlichen Inhibitoren des Ras-Raf (Rat Sarcoma-Regulation of alpha-Feroprotein)- und Akt (=PKB, Protein Kinase B)-Signalwegs oder mit HSP90 (Heat Shock Protein 90)-Antagonisten, die die korrekte Protein-Faltung von BCR-ABL stören, konnte jedoch bisher weder durch die Applikation der einzelnen Substanzen noch durch die Kombination mit Imatinib eine dauerhafte Reduktion der ruhenden CD34⁺-Stammzellpopulation *in vitro* beobachtet werden [3]. Eine Ausnahme könnte hierbei der Farnesyltransferase-Inhibitor BMS-214662 sein, der *in vitro* anscheinend einen großen Anteil der CD34⁺-CML-Tumorstammzellen über die Induktion der Apoptose eliminieren kann [4]. Hinweisen zufolge wirkt der Farnesyltransferase-Inhibitor zudem in Kombination mit Imatinib synergistisch. Diese Effekte werden außerdem ohne nennenswerte negative Einflüsse auf normale CD34⁺-Stammzellen erreicht. Der zugrunde liegende Mechanismus ist allerdings bisher noch nicht bekannt und vermutlich weitgehend unabhängig von der Inhibition von Ras, da mit weiteren vergleichbaren Farnesyltransferase-Inhibitoren keine Reduktion der malignen Stammzellpopulation erzielt werden konnte.

Wie die Ergebnisse einer aktuellen Studie der Arbeitsgruppe von Andreas Trumpp aus Heidelberg zeigen, aktiviert eine zielgerichtete Behandlung mit INF (Interferon)-alpha *in vivo* primitive, ruhende hämatopoetische Stammzellen, sodass diese aus dem Ruhezustand in den aktiven Zellzyklus übertreten können [5]. Aufgrund der vorliegenden Daten aus Tierexperimenten kann spekuliert werden, dass durch INF-alpha CML-Tumorstammzellen sensibilisiert, aktiviert und durch die anschließende Imatinib-Gabe eliminiert werden können. Klinische Beobachtungen bestätigen diese Studienergebnisse. Bei einigen CML-Patienten, die vor der Imatinib-Therapie eine Behandlung mit INF-alpha erhielten, wurde bei einer kompletten molekularen Remission auch nach Pausieren der Imatinib-Therapie ein weiterhin stabiler Verlauf ohne Rezidiv der Erkrankung beobachtet [6]. Eine alternative Erklärung für die klinische Beobachtung könnte die Aktivierung zytotoxischer T-Zellen oder anderer immunologischer Mechanismen sein, wie zum Beispiel die Erhöhung der Expression von im-

munogenen Antigenen auf der Oberfläche von CML-Tumorstammzellen [7].

Fazit

Neue Strategien zur Eradikation der malignen CML-Tumorstammzellen sind vielversprechend. Es bleibt jedoch abzuwarten, inwiefern durch Therapien mit der Kombination von Tyrosinkinase-Inhibitoren mit Stammzellstimulanzien und/oder Farnesyltransferase-Inhibitoren eine Langzeitremission oder eine Heilung der CML-Patienten erreicht werden kann.

Zurzeit muss konstatiert werden, dass trotz neuer innovativer Therapieprinzipien die allogene Stammzelltransplantation weiterhin die einzige gesicherte kurative Behandlungsoption für CML-Patienten darstellt. Allerdings könnte eine weitere Vertiefung des Verständnisses der biologischen Mechanismen des für Stammzellen charakteristischen zellulären Ruhezustands die Basis für eine effektive Therapie bei CML-Patienten und Patienten mit anderen malignen Tumorerkrankungen sein. ■

Literatur

- [1] Sirard C et al. (1996) *Blood* 87: 1539–1548
- [2] Pérez-Caro M et al. (2009) *EMBO J* 28: 8–20
- [3] Jørgensen HG et al. (2005) *Leukemia* 19: 1184–1191
- [4] Copland M et al. (2008) *Blood* 111: 2843–2853
- [5] Essers MA et al. (2009) *Nature* 458: 904–908
- [6] Rousselot P et al. (2007) *Blood* 109: 58–60
- [7] Burchert A et al. (2003) *Blood* 101: 259–264

Aspekte der Tumorstammzelltherapie



Interview mit
Prof. Dr. Nadežda Basara,
Abteilung Hämatologie und
Internistische Onkologie,
Universitätsklinikum Leipzig

Mit dem immer besser werdenden Verständnis der Tumorbiologie nimmt das Interesse der Wissenschaftler an den Tumorstammzellen als Ausgangspunkt für Tumorerkrankungen zu. Lange Zeit in Frage gestellt, scheint ihre Existenz mittlerweile bestätigt zu sein. Ziel ist es unter anderem, die Tumorstammzellen als Angriffspunkt (Target) für Therapien zu nutzen, um so spezifisch auf molekularer Ebene in die Tumorpathogenese einzugreifen.

■ **Wie kam es zu der Annahme, dass es Tumorstammzellen gibt?**

Basara: Die Annahme, dass es Tumorstammzellen gibt, ist noch relativ neu. 1991 wurden erstmals Leukämienstammzellen entdeckt. Es folgten weitere wissenschaftliche Projekte zum Nachweis und zur Erforschung anderer maligner Stammzellen, so auch bei soliden Tumoren. Der Grund für die Hypothese, dass Tumorstammzellen existieren, waren zahlreiche Rezidive, die immer wieder bei Patienten nach scheinbar erfolgreicher Behandlung auftreten – selbst dann, wenn klinisch keine Tumor- oder Leukämienstammzellen mehr nachgewiesen werden können. Dies wird beispielsweise bei Patienten mit akuter myeloischer Leukämie (AML) beobachtet, bei denen es auch nach myeloablativer Hochdosismethotherapie mit anschließender allogener Stammzelltransplantation immer wieder zu Rezidiven kommt.

■ **Gibt es Unterschiede zwischen Leukämienstammzellen und Stammzellen solider Tumoren?**

Basara: Sowohl bei hämatologischen Neoplasien als auch bei soliden Tumoren konnten Tumorstammzellen

mittlerweile nachgewiesen werden. Mit Sicherheit gibt es tumorbedingte Unterschiede, weshalb aus einer Leukämienstammzelle kein solider Tumor entstehen kann. Die biologischen Eigenschaften der verschiedenen Tumorstammzellen, wie zum Beispiel das Proliferationsverhalten, scheinen sich aber nicht deutlich zu unterscheiden.

■ **Was ist charakteristisch für Tumorstammzellen bzw. wodurch grenzen sie sich von normalen Stammzellen ab?**

Basara: Die drei wesentlichen Eigenschaften von Stammzellen allgemein sind die Selbsterneuerung, die Differenzierung und die Proliferation. Bei normalen Stammzellen verlaufen diese Prozesse kontrolliert und selbstlimitierend. Die Proliferation der Tumorstammzellen unterliegt hingegen nicht den physiologischen Kontrollmechanismen, weshalb sich die Tumorstammzellen ungehemmt vermehren. Sie differenzieren dabei – wie die normalen Stammzellen – zum Beispiel in verschiedene Progenitorzellen der Hämatopoese, unterliegen dann jedoch einem Differenzierungsstopp, sodass es in der Folge zu einer Ansammlung dieser Zellen kommt, die die normale Hämatopoese verdrängen und zum klinischen Erscheinungsbild der akuten Leukämie führen. Das ist der Grund, warum hämatologische Neoplasien und solide Tumoren einer bestimmten Entität biologisch so heterogen sind und unterschiedlich gut auf die verschiedenen Therapien ansprechen. Allein unter der Diagnose AML lassen sich mindestens 20 Subtypen von verschiedenen, biologisch und prognostisch differierenden Leukämieformen mit unterschiedlicher Aggressivität und Wachstumsgeschwindigkeit zusammenfassen.

■ **Wie entstehen Tumorstammzellen?**

Basara: Das ist derzeit noch nicht genau bekannt. Der Ausgangspunkt sind wahrscheinlich bestimmte chromosomale oder molekulare Veränderungen, wie beispielsweise Translokationen, Insertionen und Mutationen, die zu einer fehlerhaften Signalübertragung und einem Überlebensvorteil dieser Zellen führen sowie die Apoptose verhindern können. In Analogie zu den

normalen Stammzellen werden verschiedene Modelle der Tumorstammzellvermehrung diskutiert.

■ **Welche Relevanz hat das Vorhandensein von Tumorstammzellen für die Therapie?**

Basara: Je besser wir die Tumorbiologie bzw. die Pathogenese der Tumoren verstehen, umso eher sind wir in der Lage, spezifische Therapien zu entwickeln, die möglicherweise kausal in die Tumorentstehung und -entwicklung eingreifen können. Die Entwicklung der neuen zielgerichteten Therapien geht in diese Richtung: Die Wirkung der entsprechenden Medikamente basiert darauf, spezifisch die pathologische Signaltransduktion der malignen Zellen zu beeinflussen und die fehlerhaften und fälschlicherweise aktivierten Signalwege zu unterbrechen.

■ **Eignen sich die Tumorstammzellen selbst, zum Beispiel die Leukämiestammzellen bei der AML, als Target für Therapien?**

Basara: Voraussetzung ist, dass sie ein Merkmal haben, das sie von anderen Stammzellen unterscheidet und mit neu entwickelten Substanzen spezifisch angreifbar ist. Derzeit untersuchen Forschungsgruppen weltweit, in wie weit Tumorstammzellen als Angriffspunkt für derartige Therapieansätze geeignet sind. In der Standardtherapie von akuten Leukämien werden diese Substanzen noch nicht eingesetzt. Erste klinische Phase-I/II-Studien gibt es zurzeit bei Patienten mit AML. Bei diesen Patienten wurde eine Subgruppe identifiziert, bei der die Leukämiestammzellen eine Mutation im FLT3-Gen (kodiert für eine Rezeptortyrosinkinase) haben. Ein spezifischer FLT3-Tyrosinkinase-Inhibitor, der den fälschlicherweise aktivierten Signalweg unterbricht, kann in Kombination mit einer Standardchemotherapie eingesetzt werden und initiiert in den Leukämiestammzellen die Apoptose.

■ **Glauben Sie, dass zukünftig mit diesen Ansätzen eine kurative Behandlung bei Tumorkranken möglich sein wird?**

Basara: Diese Konzepte basieren auf der Intention, bei Patienten eine Heilung zu ermöglichen. Die klinischen Daten deuten aber im Moment eher darauf hin, dass wir eine chronische Verlaufsform der malignen Erkrankungen erreichen können. Wir haben in den letzten Jahren große Fortschritte in der klinischen Forschung erzielt, sodass ich zuversichtlich bin. Es wird aber bestimmt noch mehr als zehn Jahre dauern, bis wir hierbei deutliche, klinisch relevante Erfolge erreichen.

■ **Welche Bedeutung hat in diesem Zusammenhang die hämatopoetische Stammzellnische für die Therapie?**

Basara: Die hämatopoetische Stammzellnische wird von verschiedenen Stromazellen und deren Antigenen gebildet. Sie bietet ebenfalls Tumorstammzellen einen Schutz, sodass diese auch mit zielgerichteten Therapien kaum zu erreichen sind. Wir sprechen dabei von dem Begriff Homing, der dies umschreibt. Die Erforschung der Stammzellnische ist ein eigener, komplexer Forschungsbereich. Ich denke schon, dass sie grundsätzlich zu beeinflussen ist. Wissenschaftler arbeiten daran, aber bisher sind keine entsprechenden Medikamente verfügbar.

■ **Sind Tumorstammzellen – am Beispiel der AML – trotz der schützenden Wirkung der hämatopoetischen Stammzellnische therapeutisch angreifbar?**

Basara: Je länger die Patienten behandelt werden, umso höher ist die Wahrscheinlichkeit, die Tumorstammzellen medikamentös zu erreichen. Denn auch die Stammzellen verlassen die hämatopoetische Nische immer wieder. Dies nutzen wir bereits, indem mit G-CSF (Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor) die normalen Stammzellen mobilisiert und mittels Apherese gewonnen werden, um sie beispielsweise für Stammzelltransplantationen zu verwenden. Ein interessanter Ansatz für neue Therapieoptionen – der sich möglicherweise auch bei Tumorstammzellen nutzen lässt – ist der Einsatz von Medikamenten, die die Stammzellmobilisierung zusätzlich unterstützen, sodass mehr Stammzellen die Nische verlassen können. Ein Beispiel dafür ist das Medikament Plerixafor, das früher als AMD 3100 bekannt war. Man könnte zudem versuchen Tumorstammzellen daran zu hindern, in die Nische zu gelangen oder die Stammzellnische direkt therapeutisch anzugreifen. Für diese Ansätze ist es wichtig, die Mechanismen und Faktoren zu kennen, die in der Nische eine Funktion haben.

■ **Welche Entwicklungen erwarten Sie in der Stammzellforschung mit welchen Konsequenzen für die Therapie?**

Basara: Ich erwarte, dass es gelingen wird, Medikamente zu entwickeln, die zielgerichtet an Tumorstammzellen wirken. Die Herausforderung dabei ist die Spezifität der Substanzen, sodass normale Stammzellen nicht zerstört werden. Außerdem sind weitere Fortschritte bei der Therapie zur Stammzellmobilisierung vorstellbar. Dies betrifft die Entwicklung von Medikamenten, wie beispielsweise Plerixafor, die die Tumorstammzellen mobilisieren und sie möglicherweise auch sensitiver gegenüber Chemotherapien oder anderen Medikamenten machen können. ■

Stammzelltransplantation weiter optimieren



35th Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT),
25th Meeting of the EBMT Nurses Group, 8th Meeting of the EBMT Data Management Group,
Göteborg/Schweden, 29. März bis 1. April 2009

Die erfolgreiche autologe Stammzelltransplantation setzt eine ausreichende Stammzellmobilisierung und Stammzellgewinnung voraus. Wie in verschiedenen Studien gezeigt wurde, ist die Ausbeute an Stammzellen höher, wenn G-CSF (Granulozyten-Kolonie-stimulierender Wachstumsfaktor) in Kombination mit einer Chemotherapie eingesetzt wird. Nach wie vor ist die günstigste Zeitspanne zwischen der letzten G-CSF-Injektion und der Apherese nicht zweifelsfrei definiert. Aktuelle Studienergebnisse weisen auf Vorteile der morgendlichen G-CSF-Injektion am Tag der Apherese hin.

Ist eine autologe Stammzelltransplantation geplant, erhalten die Patienten zur Stammzellmobilisierung nach der Chemotherapie für einige Tage G-CSF. In einer Kohortenstudie wurde überprüft, ob sich die Stammzellmobilisierung und damit die Ausbeute autologer Stammzellen zwischen einer abendlichen und einer morgendlichen G-CSF-Injektion unterscheiden [1]. Bei einer morgendlichen G-CSF-Gabe liegen zwischen der G-CSF-Applikation und der Apherese wenige Stunden, bei einer abendlichen Gabe beträgt die Zeitspanne mehr als zwölf Stunden.

	Lenograstim- Injektion um 6 Uhr (n=129)	Lenograstim- Injektion um 20 Uhr (n=133)	p-Wert
mediane Anzahl der Apheresen	2 (1–6)	3 (1–8)	0,035
mediane Anzahl der CD34 ⁺ -Zellen bei erster Apherese (x10 ⁶ /kg KG)	3,94 (0–97)	2,47 (0–28)	0,001
mediane Anzahl der CD34 ⁺ -Zellen insgesamt (x10 ⁶ /kg KG)	13,29 (0,01–172,7)	8,51 (0,04–83,42)	0,001
Patienten mit ≥5x10 ⁶ CD34 ⁺ -Zellen/kg KG	113 (87,6%)	96 (72,2%)	0,002

Tabelle 1 ▶ Ergebnisse der Stammzellmobilisierung abhängig vom Zeitpunkt der Lenograstim-Injektion (modifiziert nach [1])

Autologe Stammzelltransplantation

In die Analyse gingen die Daten von 262 Patienten (01/2000–03/2008) mit Non-Hodgkin-Lymphom (NHL, n=131), Morbus Hodgkin (n=19) oder Multiplem Myelom (MM, n=112) ein, die zu zwei verschiedenen Zeitpunkten die G-CSF-Injektion erhalten hatten: Bis November 2004 war die letzte G-CSF-Injektion (Lenograstim) jeweils am Vorabend der Stammzellapherese um 20 Uhr (n=129) erfolgt. Danach hatten die Patienten die Lenograstim-Gabe morgens um 6 Uhr erhalten, auch am Tag der Apherese (n=133). Die Mobilisierungsschemotherapie war in den meisten Fällen Cyclophosphamid-haltig (n=141). 73 Patienten erhielten ESHAP (Etoposid/Methylprednison/Cytarabin/Cisplatin), bei 14 Patienten wurde zusätzlich Rituximab eingesetzt. Das mediane Alter der 157 Männer und 105 Frauen betrug 49 Jahre (15 Jahre bis 66 Jahre). Das Ziel der Apheresen war das Erreichen einer optimalen Ausbeute von CD34⁺-Zellen, die mit ≥5x10⁶ CD34⁺-Zellen/kgKG definiert wurde. War die Stammzellgewinnung bei der ersten Apherese geringer, wurde die Apherese an den folgenden Tagen wiederholt.

Morgendliche Lenograstim-Injektion ist effektiver

Die morgendliche Lenograstim-Injektion, mit dem kürzeren Zeitintervall zwischen der letzten G-CSF-Gabe und der Stammzellapherese, erwies sich als effektiver: Die Ausbeute an Stammzellen war deutlich höher (13,29x10⁶ CD34⁺-Zellen/kgKG versus 8,51x10⁶ CD34⁺-Zellen/kgKG; p=0,001) bei im Median weniger Apheresen (2 versus 3; p=0,035; **Tabelle 1**). Bereits bei der ersten Apherese war die mediane Anzahl der CD34⁺-Zellen/kgKG bei morgendlicher G-CSF-Gabe höher (3,94x10⁶ CD34⁺-Zellen/kgKG versus 2,47x10⁶ CD34⁺-Zellen/kgKG; p=0,001).

Die Anzahl der Patienten, bei denen eine optimale Ausbeute von ≥5x10⁶/kgKG CD34⁺-Zellen erreicht wurde, war bei der Gabe von Lenograstim am Morgen

ebenfalls signifikant höher (113 Patienten [87,6%] versus 96 Patienten [72,2%]; $p=0,002$). Dieser Zeiteffekt des G-CSF-Einsatzes war unabhängig von der Tumorentität. Es zeigten sich jedoch deutliche Unterschiede in der Effektivität der Mobilisierung in Abhängigkeit von der Tumorentität. Eine optimale Ausbeute von CD34⁺-Zellen erreichten bei morgendlicher G-CSF-Gabe 80,5% (versus 63%; $p=0,017$) der Lymphompatienten und 98,1% (versus 83,3%; $p=0,009$) der MM-Patienten. Nach Angaben der Autoren ist die letzte Lenograstim-Applikation morgens am Apheresetag effektiver als am Vorabend.

Lenograstim-Dosisreduktion möglich

Bei der Mobilisierung von Stammzellen ohne vorhergehende Chemotherapie sind 10µg G-CSF/kgKG pro Tag die Standarddosis. Wie die Ergebnisse einer aktuellen Untersuchung zeigen, lässt sich diese Standarddosis bei Lenograstim auf 7,5µg/kgKG pro Tag reduzieren, ohne dass sich die Effizienz der Stammzellmobilisierung und -transplantation verschlechtert [2]. In einer vorangegangenen Studie waren laut der Autoren im randomisierten Vergleich 7,5µg/kgKG Lenograstim pro Tag und eine Filgrastim-Dosis von 10µg/kgKG pro Tag gleich effektiv.

In der aktuellen Studie wurde Lenograstim in der Dosierung von 7,5µg/kgKG pro Tag oder 10µg/kgKG pro Tag für jeweils vier Tage bei 49 konsekutiven Patienten geprüft. Die erste Apherese erfolgte an Tag 5. Eine ausreichende Stammzellgewinnung bereits bei der ersten Apherese wurde bei 42% der Patienten der Gruppe mit niedrig dosiertem Lenograstim und bei 56% der Patienten der Gruppe mit der Standarddosis erreicht. Zwischen beiden Patientengruppen wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede in Bezug auf die mediane Anzahl mobilisierter CD34⁺-Zellen und der medianen (median 1) bzw. durchschnittlichen Anzahl notwendiger Apheresen beobachtet. Nach der Stammzelltransplantation bekamen die Patienten bis zur Erholung der Leukozytenzahl Lenograstim. Zwischen den beiden Patientengruppen ergab sich während der Erholungsphase der Leukozytenzahl kein Unterschied hinsichtlich der notwendigen Bluttransfusionen, der Tage mit Lenograstim und der Tage mit parenteralen Antibiotika.

Allogene Stammzelltransplantation bei ALL

Ausgangspunkt für die Hypothese, dass nach allogener peripherer Blutstammzelltransplantation (PBSZT) seltener Rezidive auftreten als nach allogener Knochenmarktransplantation (KMT), ist das höhere Risiko für eine chronische Graft-versus-Host-Disease (GvHD), wenn die Stammzellen aus dem peripheren Blut und

nicht aus dem Knochenmark entnommen werden. In einer klinischen Studie bei 868 Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie (ALL) in Remission und nicht verwandten Spendern wurden beide Verfahren miteinander verglichen (KMT: $n=409$; PBSZT: $n=459$) [3]. Etwa zwei Drittel der Patienten beider Gruppen befanden sich bei der Transplantation in erster kompletter Remission (CR1). Bei 77% (KMT) bzw. 58% (PBSZT) der Patienten wurde eine GvHD-Prophylaxe mit Ciclosporin und Methotrexat durchgeführt.

Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 47 Monaten (KMT) bzw. 36 Monaten (PBSZT) betrug die kumulative Inzidenz der chronischen GvHD in der PBSZT-Gruppe 37% und der KMT-Gruppe 30% ($p=0,02$). Das Risiko für eine chronische GvHD war laut einer multivariaten Analyse signifikant erhöht bei Patienten ohne GvHD-Prophylaxe (Hazard-Ratio [HR] 1,38; $p=0,01$). Hinsichtlich der akuten GvHD zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen.

Die Rate des leukämiefreien Überlebens nach drei Jahren betrug $39\% \pm 3\%$ (KMT) bzw. $42\% \pm 3\%$ (PBSZT; $p=0,53$). Rezidive traten bei $30\% \pm 2\%$ der KMT-Patienten und $27\% \pm 2\%$ der PBSZT-Patienten auf ($p=0,46$). Die Rate der nicht-ALL-spezifischen Mortalität (NRM) war in beiden Patientengruppen mit $31\% \pm 2\%$ identisch.

Ein höheres Rezidivrisiko hatten laut multivariater Analyse Patienten

- mit Ph (Philadelphia-Chromosom)-positiver ALL (HR 1,79),
- ohne chronische GvHD (HR 2,22; $p<0,001$),
- mit Transplantation in CR2 (HR 1,96; $p<0,001$) oder
- im Alter von >30 Jahren (HR 1,54; $p<0,01$).

Die NRM-Rate war der multivariaten Analyse zufolge signifikant höher bei Patienten

- mit chronischer GvHD (HR 2,51; $p<0,01$),
- mit Transplantation in CR2 (HR 1,79; $p<0,01$) oder
- ohne HLA-identischen Spender (10/10; HR 1,49; $p=0,02$).

Ungefähr 40% der Patienten mit ALL in CR1 oder CR2 leben drei Jahre nach einer Transplantation (KMT und PBSZT) mit hämatopoetischen Stammzellen von einem nicht verwandten Spender. Den Autoren zufolge sind die KMT und die PBSZT somit wirksame Therapiemöglichkeiten. Ziel muss es sein, die NRM-Rate zu senken und dadurch die Ergebnisse der Stammzelltransplantation zu verbessern. ■

Literatur

- [1] Kim JE et al. (2009) Bone Marrow Transplant 43 (Suppl 1): #P997, S301 und Poster EBMT 2009, Göteborg/Schweden
- [2] Ozturk M et al. (2009) Bone Marrow Transplant 43 (Suppl 1): #P499, S111
- [3] Basara N et al. (2009) Bone Marrow Transplant 43 (Suppl 1): #O137, S8

Studien beim fortgeschrittenen Magenkarzinom und Karzinom des gastroösophagealen Übergangs

Capecitabin versus 5-Fluorouracil – Metaanalyse

Die Daten einer aktuellen Metaanalyse bestätigen die Überlegenheit von Capecitabin beim fortgeschrittenen Magenkarzinom bzw. Karzinom des gastroösophagealen Übergangs im Vergleich zu infusionalen 5-FU (5-Fluorouracil)-Standardtherapien. Bei Patienten, die mit Capecitabin behandelt wurden, konnten ein signifikant längeres Überleben und deutlich höhere Ansprechraten beobachtet werden.

Capecitabin ist ein oral verfügbares 5-FU-Prodrug, das durch die Thymidinphosphorylase in aktives 5-FU umgewandelt wird. Da die Thymidinphosphorylase in Tumoren in erhöhter Konzentration vorkommt, entsteht in den Tumoren im Vergleich zu normalem Gewebe deutlich mehr 5-FU.

In einer Metaanalyse wurden die Ergebnisse der beiden für Capecitabin zulassungsrelevanten Studien beim fortgeschrittenen Magenkarzinom REAL-2 (Randomized ECF for Advanced and Locally Advanced Esophagogastric Cancer 2) und ML17032 ausgewertet

[1–3]. Dazu wurden die individuellen Daten der 1.318 Patienten für die Metaanalyse zusammengeführt.

Gesamtüberleben unter Capecitabin verlängert

Das Gesamtüberleben der 654 mit Capecitabin-Kombinationen behandelten Patienten war im Vergleich zum Gesamtüberleben der 664 Patienten, die 5-FU-Kombinationen erhielten, verlängert (Hazard-Ratio [HR] 0,87; 95%-Konfidenzintervall [95%-KI] 0,77–0,98; $p=0,02$; **Abbildung 1**). Das Gesamtüberleben betrug bei Patienten nach Therapie mit Capecitabin 322 Tage (95%-KI 300–343 Tage) und bei mit 5-FU behandelten Patienten 285 Tage (95%-KI 265–305 Tage). Der positive Therapieeffekt von Capecitabin zeigte sich bei allen untersuchten Subgruppen (**Abbildung 2**). Unabhängige Prädiktoren für ein kürzeres Überleben waren ein Alter von <60 Jahren, eine metastasierte Erkrankung und ein schlechter Allgemeinzustand.

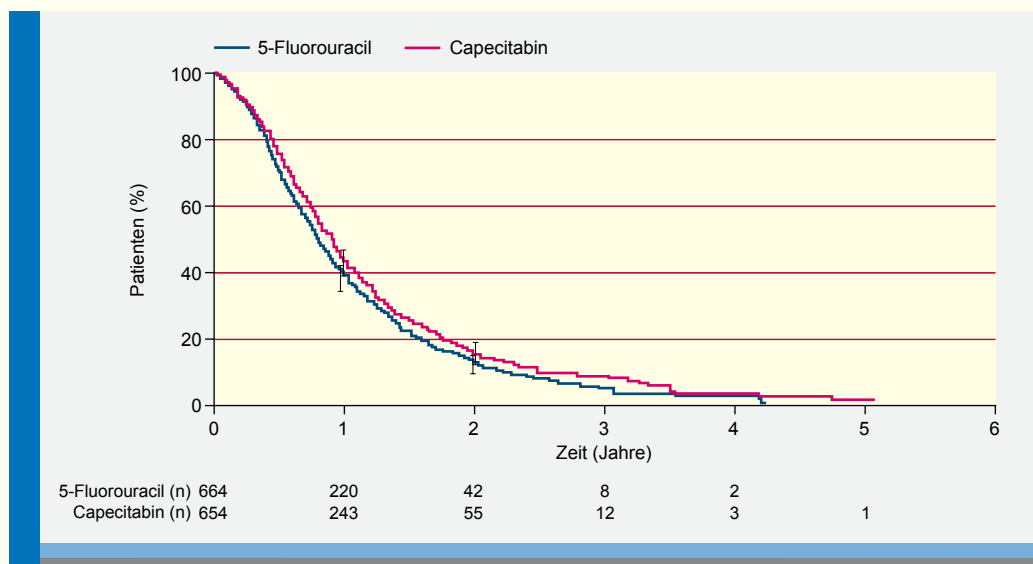


Abbildung 1 ▶ Metaanalyse: Gesamtüberleben bei Patienten unter Kombinationstherapien mit 5-Fluorouracil bzw. Capecitabin (modifiziert nach [1])

Tumoransprechen unter Capecitabin verbessert

Die Rate des Tumoransprechens war bei Patienten, die Capecitabin erhielten, im Vergleich zu den mit 5-FU behandelten Patienten ebenfalls höher (Odds-Ratio 1,38; 95%-KI 1,10–1,73; $p=0,006$). Die Ansprechrate betrug bei den 631 Patienten unter Capecitabin 45,6%. Die Ansprechrate unter 5-FU betrug hingegen 38,4%. Wie die multivariate Analyse ergab, ist ein guter Allgemeinzustand, männliches Geschlecht und ein Alter von ≥ 60 Jahren ebenfalls mit einem besseren Ansprechen auf eine Chemotherapie assoziiert.

Ein weiterer Vorteil von Capecitabin ist den Autoren zufolge die orale Gabe. Dadurch wird die potenzielle Morbidität, die mit einem zentralen venösen Zugang verbunden ist, vermieden. Die orale Gabe ermöglicht darüber hinaus eine einfache Dosisanpassung im Verlauf der Therapiezyklen und damit eine gute Handhabbarkeit der Therapie. Die Nebenwirkungen der verschiedenen Chemotherapien wurden in der Metaanalyse nicht gesondert ausgewertet. Okines et al. verweisen darauf, dass die Sicherheitsprofile der beiden Substanzen vergleichbar sind.

Die Autoren schlussfolgern, dass Capecitabin 5-FU bei der Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom oder Karzinom des gastroösophagealen Übergangs ersetzen kann.

Studien REAL-2 und ML17032

In der REAL-2-Studie wurde der Stellenwert von Capecitabin versus 5-FU und von Oxaliplatin versus Cisplatin jeweils in Kombination mit Epirubicin untersucht [2]. Die vier Behandlungsarme waren ECF (Epirubicin/Cisplatin/5-FU) bzw. ECX (Epirubicin/Cisplatin/Capecitabin [Xeloda[®]]) und EOF (Epirubicin/Oxaliplatin/5-FU) bzw. EOX (Epirubicin/Oxaliplatin/Capecitabin [Xeloda[®]]). In den dreiwöchigen Therapiezyklen betrug die Dosierung von Epirubicin an Tag 1 50mg/m²KO, von Cisplatin 60mg/m²KO und von Oxaliplatin 130mg/m²KO. 5-FU erhielten die Patienten in der Dosierung von täglich 200mg/m²KO und Capecitabin zweimal täglich in der Dosierung von 625mg/m²KO während der gesamten Therapie. Für beide Vergleiche (Capecitabin versus 5-FU bzw. Oxaliplatin versus Cisplatin) konnte die Nichtunterlegenheit gezeigt werden. Die Patienten im EOX-Studienarm hatten mit 46,8% im Vergleich zu Patienten im ECF-Studienarm mit 37,7% eine höhere 1-Jahresüberlebensrate und ein längeres medianes Überleben von 11,2 Monaten versus 9,9 Monaten (HR 0,80; 95%-KI 0,66–0,97; $p=0,02$). Die Nebenwirkungen von 5-FU und Capecitabin waren den Autoren zufolge vergleichbar.

In der von Kang et al. publizierten Studie ML17032 wurden die Zweierkombinationen FP (5-FU/Cisplatin) und XP (Capecitabin [Xeloda[®]]/Cisplatin) miteinander verglichen [3]. Cisplatin wurde in der Dosierung von 80mg/m²KO an Tag 1 der dreiwöchigen Zyklen appliziert. 5-FU wurde als Dauerinfusion für 5 Tage in der Dosierung von 800mg/m²KO pro Tag verabreicht und Capecitabin in der Dosierung von 1.000mg/m²KO zweimal täglich an den Tagen 1 bis 14 gegeben. Der Endpunkt Nichtunterlegenheit von Capecitabin versus 5-FU wurde erreicht. Das mediane Gesamtüberleben betrug 10,5 Monate im XP-Studienarm versus 9,3 Monate im FP-Studienarm (nicht adjustierte HR=0,85; 95%-KI 0,64–1,13; $p=0,008$ versus der Nichtunterlegenheitsgrenze von 1,25). Die Autoren schlussfolgern, dass Capecitabin eine effektive Alternative zu 5-FU ist.

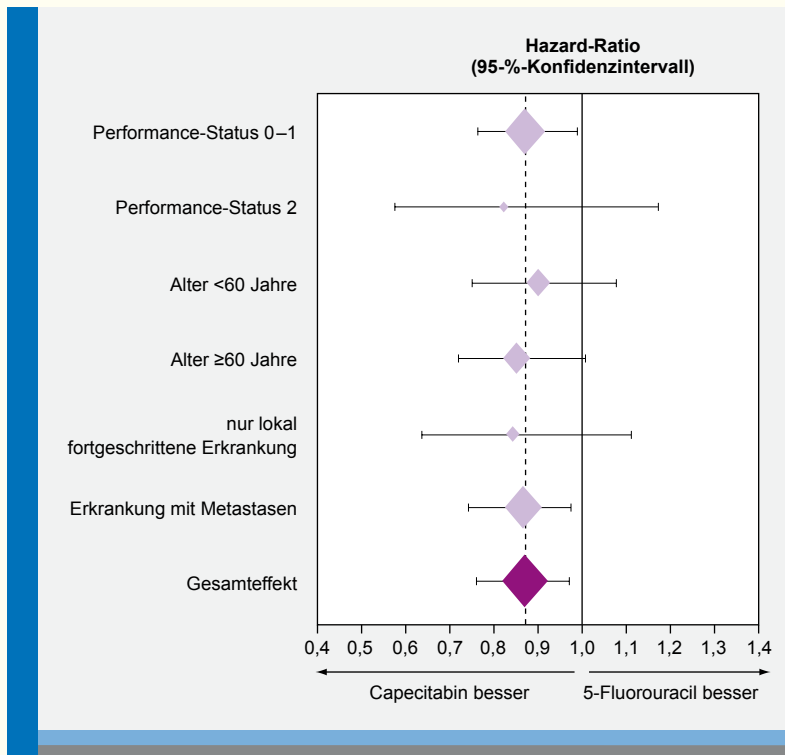


Abbildung 2 ▶ Metaanalyse: Gesamtüberleben bei Subgruppen – Test auf Heterogenität (modifiziert nach [1])

Literatur

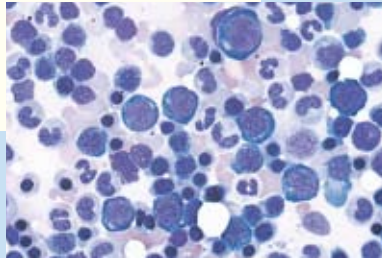
- [1] Okines AF et al. (2009) Ann Oncol [Epub ahead of print]
- [2] Cunningham D et al. (2008) N Engl J Med 358: 36-46
- [3] Kang YK et al. (2009) Ann Oncol 20: 666-673

Zytologieseminare

Benigne Erkrankungen der Hämatopoese

SERVICE

Benigne Erkrankungen der Hämatopoese sind der diesjährige Themenschwerpunkt der jährlich stattfindenden Zytologieseminare. Eine Großbildprojektion ermöglicht es allen Teilnehmern, die zytologischen Präparate zu beurteilen und darüber zu diskutieren.



Die eintägigen Zytologieseminare unter der Leitung und Moderation von Jörg Thomalla, Koblenz und Roland Fuchs, Eschweiler, sowie Thomas Binder, Wuppertal, beschäftigen sich dieses Jahr mit benignen Erkrankungen der Hämatopoese. Es werden sowohl Differenzialdiagnosen als auch seltene Erscheinungsformen diskutiert.

Das erste Zytologieseminar in diesem Jahr hat bereits im Mai in Potsdam stattgefunden. Interessenten können sich für den 26. September in Köln anmelden. Die Teilnehmerzahl ist begrenzt, sodass die Registrierung in der Reihenfolge der Anmeldungen erfolgt. Die Teilnehmer können das Seminar aktiv mitgestalten, indem sie zuvor eigene Präparate mit den dazugehörigen klinischen Angaben, beispielsweise in Form eines anonymisierten Arztbriefs, einsenden.

Die Zytologieseminare zeichnen sich durch die qualitativ hochwertige Großbildprojektion aus, die es allen Teilnehmern ermöglicht, die Präparate gleichzeitig zu betrachten und zu diskutieren. Die gute Bildqualität wird erreicht, indem digitalisierte Bilder der Präparate erstellt werden.

Beurteilung der Präparate

Durch den Einsatz des so genannten Digi-Vote-Systems können die Teilnehmer anonym Multiple-Choice-Fragen zu dem jeweiligen Präparat beantworten. Die Häufigkeitsverteilung der gewählten Antworten dieser Multiple-Choice-Fragen wird sofort angezeigt, sodass die unterschiedlichen Beurteilungen eines Präparats diskutiert werden können.

Die Zielgruppe dieser Seminare sind interessierte Internisten und Labormediziner mit dem Schwerpunkt Hämatologie. Die Veranstaltungen werden auch dieses Jahr wieder in Kooperation mit Chugai Pharma durchgeführt.

Das Bildmaterial des Seminars wird als DVD publiziert. Diese DVD kann bei Chugai Pharma, Lyoner Str. 15, 60528 Frankfurt, Tel.: 069/66 3000-0, Fax: 069/66 3000-50 angefragt werden. Aufgrund der ausführlichen Aufarbeitung der Falldarstellungen und des guten Bildmaterials sind diese Zusammenstellungen auch für Nichtteilnehmer interessant. ■

EDITORIAL BOARD

Basara, Nadežda,
Abteilung Hämatologie und Internistische
Onkologie, Universitätsklinikum Leipzig

Ehninger, Gerhard,
Medizinische Klinik und Poliklinik I,
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus,
Dresden

Ho, Anthony D.,
Medizinische Klinik und Poliklinik V,
Universitätsklinikum Heidelberg

Link, Hartmut,
Medizinische Klinik I,
Westpfalz-Klinikum GmbH, Kaiserslautern

Schmitz, Norbert,
Abteilung Hämatologie und
Stammzelltransplantation,
Asklepios Klinik St. Georg, Hamburg

Straka, Christian,
Abteilung Hämatologie und Onkologie,
Argirov Klinik Starnberger See, Berg

IMPRESSUM

Onkologisch 2/2009

Herausgeber:

Chugai Pharma Marketing Ltd.,
Frankfurt am Main

Springer Medizin Verlag GmbH
Wissenschaftliche Kommunikation
Tiergartenstraße 17
69121 Heidelberg

Corporate Publishing:

Ulrike Hafner (Leitung),
Dr. Katharina Finis (verantwortlich),
Dr. Friederike Holthausen,
Sabine Jost, Dr. Claudia Krekeler,
Dr. Sabine Lohrengel, Dr. Annemarie Musch,
Dr. Petra Stawinski, Teresa Windelen

Redaktionelle Mitarbeit:

Birgit-Kristin Pohlmann, Nordkirchen

© Springer Medizin Verlag, Heidelberg 2009

Grafische Konzeption & Design:

Künkel+Lopka Medienentwicklung

Layout: buske-grafik, Heidelberg

Druck: Michael Läufer Media Consult, Mannheim

online: www.chugaipharma.de
www.onkodin.de

ISSN print: 1865-5769

ISSN web: 1865-5815

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutzgesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen. Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.