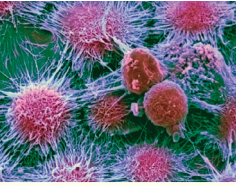


1/2005

# Onkologisch<sup>®</sup>



Urologische  
Tumoren

中外製薬



 Springer



Prof. Dr. Hans-Joachim Schmoll,  
Halle-Wittenberg

# Therapie urogenitaler Tumoren

**T**umoren des Urogenitaltrakts betreffen Patienten aller Altersgruppen. Der Hodentumor tritt am häufigsten bei Patienten zwischen 25 und 35 Jahren auf, während das Nieren- und Blasenkarzinom bei Patienten im mittleren Lebensalter vorkommt. Das Prostatakarzinom ist der häufigste maligne Tumor des Mannes und wird vor allem bei älteren und alten Patienten diagnostiziert.

Das Hodenkarzinom führt unbehandelt innerhalb kürzester Zeit zum Tod. Seit der Einführung von Cisplatin sowie Etoposid, Vinca-Alkaloiden,

Bleomycin und Ifosfamid kann dieser Tumor jedoch gut therapiert werden. Diese hochaktive Chemotherapie hat das therapeutische Konzept bei Keimzelltumoren verändert und die operativen Maßnahmen, wie diagnostische oder therapeutische

Lymphadenektomie im Stadium I bzw. II des Hodentumors, durch weniger invasive Verfahren, wie Watch-and-Wait-Strategie sowie adjuvante oder primäre Chemotherapie mit nachfolgender Resektion des Resttumors, ersetzt. Dieser Therapiewandel war paradigmatisch für die Onkologie und hat den Einsatz der neoadjuvanten Chemotherapie, gefolgt von einer sekundären Tumor- und Metastasenresektion, bei vielen soliden Tumoren eingeleitet.

Auch bei anderen Tumoren des Urogenitalsystems deutet sich eine Verbesserung der Therapieoptionen, eventuell mit nachfolgender Veränderung der Therapiestrategie, an. Beim Blasen-/Urothelkarzinom ist die neue Substanzgruppe der EGF (Epidermal Growth Factor)-Tyrosinkinase-Inhibitoren präklinisch viel versprechend, auch wenn die Ergebnisse einer ersten klinischen Studie diese Daten nicht bestätigen konnten (Dominguez-Escrig JL et al., 2004, Clin Cancer Res 10: 4874–4884; Nutt JE et al., 2004, Br J Cancer 90: 1679–1685; McHugh LA et al., 2004, Urology 63: 619–624).

Beim Prostatakarzinom ist die Wirkung der systemischen Chemotherapie bei hormonrefraktären Tumoren belegt, beispielsweise durch den Nachweis der in Bezug auf die Überlebenszeit der Patienten verbesserten Wirksamkeit von Docetaxel in Kombination mit Kortikosteroiden (Tannock IF et al., 2004, N Engl J Med 351: 1502–1512; Petrylak DP et al., 2004, N Engl J Med 351: 1513–1520). Da mehrere Zytostatika in der Therapie des Prostatakarzinoms wirksam sind, werden weitere Verbesserungen der Behandlungsergebnisse bei diesen Tumoren erwartet, z.B. durch die Kombination von EGF- oder VEGF (Vascular Epidermal Growth Factor)-Inhibitoren mit Zytostatika und den Einsatz der Kombinationstherapie als neoadjuvante Therapie beim lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom. Bei Patienten mit hormonrefraktärem Prostatakarzinom werden neue Substanzklassen wie beispielsweise der Proteasom-Inhibitor Bortezomib sowie klassische Zytostatika klinisch untersucht.

„Der Therapiewechsel beim Hodenkarzinom hat den Einsatz der neoadjuvanten Chemotherapie bei vielen soliden Tumoren eingeleitet.“

**„Die Entwicklung der Tumortherapie ist ein Kontinuum mit stetem Wandel und Verbesserungen.“**

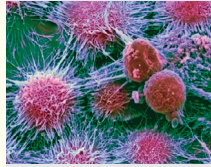
Das fortgeschrittene Nierenkarzinom ist nahezu chemotherapierefraktär. Nach aktuellen Studienergebnissen zeigen jedoch die neueren Tyrosinkinase-Inhibitoren mit dualem oder tripolarem Ansatz unter Einbeziehung verschiedener Targets wie z. B. EGF-/VEGF- und weiteren Tyrosinkinase-Pathways (RAF-Kinase) eine hohe Aktivität und sind aufgrund ihrer relativ geringen und akzeptablen Toxizität für die Kombination mit Chemotherapeutika oder Interferon gut geeignet (Motzer RJ et al., 2004, Proc Am Soc Clin Oncol 23: 381, # 4500).

Die Entwicklung der Tumortherapie ist ein Kontinuum mit stetem Wandel und Verbesserungen. Die Fortbildung der behandelnden Ärzte ist notwendig, um die Therapieergebnisse jedes einzelnen Patienten zu optimieren. Besonders bedeutsam ist die Teilnahme an klinischen Studien, um den Fortschritt schneller voranzutreiben und mit zu gestalten.



*Prof. Dr. Hans-Joachim Schmoll,  
Universitätsklinik und Poliklinik  
für Innere Medizin IV,  
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg*

INHALT



**04 Keimzelltumoren des Hodens – stadiengerechte Therapie**

Prof. Dr. Carsten Bokemeyer,  
Hamburg, und  
PD Dr. Jörg Beyer, Marburg

**07 Hormonrefraktäres Prostatakarzinom – medikamentöse Basistherapie**

Dr. Karsten Heine und  
Prof. Dr. Johannes M. Wolff,  
Bad Mergentheim

**09 Tumormarker in der Urologie**

PD Dr. Jörg Beyer, Marburg, und  
Prof. Dr. Axel Heidenreich, Köln

**10 Stammzellen in der regenerativen Therapie – neue Perspektiven**

Im Gespräch mit  
Prof. Dr. Anthony D. Ho, Heidelberg

**11 DKMS – Herausforderungen einer Stammzellspenderdatei**

Dr. Angelika Ottmeyer und Claudia Rutt,  
Tübingen

**13 Literatur**

Zirkadiane Aktivität des Knochenmarks

**15 Service**

Zytologieseminare –  
Myeloproliferative Syndrome

**15 Impressum**

# Keimzelltumoren des Hodens – stadiengerechte Therapie

Prof. Dr. Carsten Bokemeyer, Zentrum Innere Medizin, Klinik für Onkologie und Hämatologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, und PD Dr. Jörg Beyer, Klinik für Hämatologie, Onkologie und Immunologie, Klinikum der Philipps-Universität Marburg

**Bei Patienten mit Keimzelltumoren des Hodens sind die Indikationen zum Einsatz einer Chemotherapie, die Auswahl der Medikamente sowie die Art und Dauer ihrer Anwendung durch internationale Konsensusempfehlungen festgelegt und orientieren sich am Tumorstadium bzw. dem Vorhandensein von Risikofaktoren [1–4]. Dies schränkt die Behandlungsfreiheit nicht ein. Es muss jedoch sichergestellt sein, dass für jeden Patienten die optimale Heilungschance mit der für ihn am wenigsten belastenden Therapie erreicht wird [5].**

**B**ei Patienten mit einem Seminom im Stadium I war lange Zeit die adjuvante paraaortale Strahlentherapie im Anschluss an die Orchidektomie die Therapie der Wahl. Mittlerweile hat sich bei geeigneten Patienten die Watch-and-Wait-Strategie unter Akzeptanz eines höheren Rezidivrisikos bezüglich des Langzeitüberlebens als ebenso wirksam erwiesen. Neuere Studienergebnisse belegen im Vergleich zur Radiatio auch die Gleichwertigkeit einer adjuvanten Chemotherapie mit ein bis zwei Zyklen Carboplatin. In einer Untersuchung wurde dies durch eine einmalige Applikation von Carboplatin in einer Dosierung von AUC (Area under the Curve) 7 erreicht [1]. Das Rezidivrisiko kann dabei auf etwa 4 % reduziert werden. Bei einer Watch-and-Wait-Strategie beträgt dies zirka 20 %.

Im seltenen Stadium IIA/B eines Seminoms ist die Strahlentherapie Methode der Wahl. Patienten, die eine Strahlentherapie ablehnen, sollten analog den Patienten mit weiter fortgeschrittenen Tumorstadien eine Chemotherapie mit drei Zyklen Cisplatin/Etoposid/Bleomycin (PEB) oder vier Zyklen Cisplatin/Etoposid (PE) erhalten [1].

Alle Patienten mit Seminom in weiter fortgeschrittenen Tumorstadien, d. h. jenseits des Stadiums IIA/B, benötigen eine Chemotherapie. Eine Monotherapie mit Carboplatin reicht bei diesen Patienten nicht aus [6]. Chemotherapie der Wahl sind drei bis vier Zyklen PEB im Abstand von 21 Tagen. Die Zykuszahl richtet sich dabei nach der Prognoseein-

schätzung mittels der IGCCCG (International Germ Cell Cancer Cooperative Group)-Klassifikation. Bei Patienten mit einem günstigen Risikoprofil werden drei Zyklen PEB appliziert, Patienten mit einem intermediären Risikoprofil erhalten vier Therapiezyklen PEB [4] (Tabelle 1).

## Nichtseminome in frühen Stadien

Die Therapie von Patienten mit Nichtseminomen im Stadium I ohne Hinweis auf eine abdominale Metastasierung ist davon abhängig, ob im resezierten Hodenpräparat eine vaskuläre Invasion der Tumorzellen in Blut- oder Lymphgefäße nachweisbar ist. Patienten, bei denen dieser Risikofaktor vorliegt, haben zu etwa 50 % eine klinisch okkulte Metastasierung und sollten nach Orchidektomie eine adjuvante Chemotherapie mit zwei Zyklen PEB im Abstand von 21 Tagen erhalten; das Rezidivrisiko kann damit auf etwa 3 % reduziert werden [1] (Tabelle 2). In einer aktuellen Studie wird untersucht, ob dazu zwei Zyklen PEB notwendig sind oder ob in der adjuvanten Situation ein Zyklus PEB zur Senkung des Rezidivrisikos ausreicht. Patienten, die keine Blut- oder Lymphgefäßinvasion im Primärtumor aufweisen, sollten einer Watch-and-Wait-Strategie zugeführt werden.

Die Heilungsrate der Patienten mit Nichtseminomen im klinischen Stadium IIA/B beträgt 98 %. Bleiben nach Orchidektomie die Tumormarker weiter erhöht, führt eine primäre Chemotherapie mit drei Zyklen PEB im Abstand von 21 Tagen bei der Mehrzahl der Patienten zu einer kompletten Remission (CR). Nur etwa 15 % der Patienten im Stadium IIA und ungefähr 25 % der Patienten im Stadium IIB benötigen eine Residualtumorresektion (RTR) nach Chemotherapie.

## Nichtseminome mit fortgeschrittener Metastasierung

Seit Ende der 80er Jahre ist das klassische PEB-Schema, in einem Therapieintervall von 21 Tagen ap-

pliziert, die Standardchemotherapie für Patienten mit Tumoren jenseits des Stadiums II A/B [8, 9]. Die Zykluszahl richtet sich dabei nach der IGCCCG-Klassifikation. Patienten mit einem günstigen Risikoprofil erhalten drei Zyklen PEB und Patienten mit einem intermediären bzw. hohen Risikoprofil vier Zyklen PEB [1]. Nur bei Patienten mit einem günstigen Risikoprofil besteht bei Vorliegen von Kontraindikationen gegen Bleomycin die Möglichkeit, vier Zyklen PE gleich wirksam einzusetzen. Bei Patienten mit einem intermediären bzw. hohen Risiko ist eine Therapie mit vier Zyklen Cisplatin, Etoposid und Ifosfamid (PEI), ebenfalls im Abstand von 21 Tagen appliziert, äquivalent wirksam [8].

Aufgrund der noch immer nicht zufriedenstellenden Therapieergebnisse bei Patienten mit weit fortgeschrittener Metastasierung und ungünstiger Prognose, vor allem bei Vorliegen eines primären mediastinalen Keimzelltumors oder bei hepatischer und/oder bei zerebraler Metastasierung, wird seit Jahren versucht, durch den Einsatz dosisintensiver Therapieregime die Prognose zu verbessern [10]. Viel versprechende Ergebnisse wurden durch den frühzeitigen Einsatz einer primären Hochdosischemotherapie erzielt [11, 12]. In einer genau angelegten Matched-Pair-Analyse zeigte sich im Vergleich zu einer Standardchemotherapie mit PEI ein deutlicher Vorteil zugunsten einer sequenziellen Hochdosischemotherapie in der Primärbehandlung [11]. Die Ergebnisse dieser Analyse müssen durch randomisierte Studien weiter bestätigt werden.

## Salvagechemotherapie

Patienten mit Rezidiv oder Tumorprogression nach Watch-and-Wait-Strategie, nach alleiniger Operation oder nach einer Strahlentherapie benötigen stadiengerecht eine Chemotherapie entsprechend den Empfehlungen für Patienten bei Primärdiagnose [1]. Bei Patienten mit Tumorprogression oder Rezidiv nach vorangegangener Chemotherapie kann eine erneute konventionell dosierte Chemotherapie oder eine Hochdosischemotherapie (HDCT) eingesetzt werden. Prognosefaktoren können helfen, die optimale Salvagestrategie für Patienten mit refraktären und rezidivierten Hodentumoren festzulegen [12]. Die Therapieentscheidungen sind jedoch komplex und Patienten mit Tumorprogression oder Rezidiv nach primärer Chemotherapie sollten daher frühzeitig an einem spezialisierten Zentrum vorgestellt bzw. für eine der laufenden Therapiestudien evaluiert werden.

Sowohl Etoposid bzw. Ifosfamid als auch Paclitaxel können Remissionen bei Patienten bewirken,

Seminom	Therapieoptionen
<b>Stadium I:</b>	1 x Carboplatin AUC 7 oder 2 x Carboplatin AUC 5–6
<b>Stadium II A/B:</b>	3 x Cisplatin/Etoposid/Bleomycin <sup>a</sup> oder 4 x Cisplatin/Etoposid <sup>a</sup>
<b>ab Stadium II C:</b>	3 x Cisplatin/Etoposid/Bleomycin oder 4 x Cisplatin/Etoposid (günstiges Risiko)  4 x Cisplatin/Etoposid/Bleomycin oder 4 x Cisplatin/Etoposid/Ifosfamid (intermediäres Risiko)
<b>Rezidiv:</b>	4 x Cisplatin/Etoposid/Ifosfamid oder 4 x Cisplatin/Ifosfamid/Vinblastin oder 4 x Cisplatin/Ifosfamid/Paclitaxel, alternativ Hochdosischemotherapie <sup>b</sup>
Berechnung der Dosierung gemäß AUC nach Calvert: absolute Dosierung in mg = gewünschte AUC x (glomeruläre Filtrationsrate + 25)	
<sup>a</sup> nur bei Kontraindikationen gegen eine Bestrahlung	
<sup>b</sup> Hochdosischemotherapie bei Vorliegen ungünstiger Prognosefaktoren im Rezidiv	

**Table 1 ▶ Chemotherapieoptionen bei Patienten mit Seminomen (modifiziert nach [7])**

die auf eine herkömmliche cisplatinhaltige Therapie nicht oder nur ungenügend ansprechen [13, 14]. Diese Substanzen werden in der Salvagechemotherapie zusammen mit Cisplatin eingesetzt. Standard sind vier Zyklen einer cisplatinhaltigen Salvagechemotherapie im Abstand von 21 Tagen. Aufgrund der Vorbehandlung der Patienten sind vor allem vermehrt hämatologische Nebenwirkungen und Nephrotoxizität zu erwarten. Intervallverzögerungen oder Dosismodifikationen gehen jedoch mit einer Prognoseverschlechterung einher und müssen daher durch eine optimierte Supportivtherapie, gegebenenfalls unter Einsatz von G-CSF, vermieden werden [2, 15, 16]. Daten aus prospektiven Studien, die konventionell dosierte Salvagekombinationen miteinander vergleichen, liegen nicht vor.

Die schlechten Ergebnisse der konventionell dosierten Salvagechemotherapie bei Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren im Rezidiv und/oder mit mehrfachen Rezidiven nach Chemotherapie führten Ende der 80er Jahre zur Einführung der HDCT. In Phase-II-Studien konnte der Nutzen einer HDCT für diese prognostisch ungünstigen Patientengruppen nachgewiesen werden [17]. Allerdings konnte in der prospektiven, randomisierten IT94-Studie bei Patienten im ersten Rezidiv und mit günstigen Prognosefaktoren in einer vorläufigen Analyse kein Vorteil einer HDCT im ersten Rezidiv dokumentiert werden [1].

Nichtseminom	Therapieoptionen
<b>Stadium I:</b>	2 x Cisplatin/Etoposid/Bleomycin <sup>a</sup>
<b>Stadium II A/B:</b>	3 x Cisplatin/Etoposid/Bleomycin <sup>b,c</sup>
<b>ab Stadium II C:</b>	3 x Cisplatin/Etoposid/Bleomycin oder 4 x Cisplatin/Etoposid (günstiges Risiko) <sup>c</sup>  4 x Cisplatin/Etoposid/Bleomycin oder 4 x Cisplatin/Etoposid/Ifosfamid (intermediäres oder hohes Risiko) <sup>c</sup>
<b>Rezidive:</b>	4 x Cisplatin/Etoposid/Ifosfamid oder 4 x Cisplatin/Ifosfamid/Vinblastin oder 4 x Cisplatin/Ifosfamid/Paclitaxel, alternativ Hochdosischemotherapie <sup>d</sup>
<sup>a</sup> nur bei Patienten mit vaskulärer Invasion im Primärtumor bzw. bei Patienten ohne vaskuläre Invasion, aber Kontraindikationen gegen eine Watch-and-Wait-Strategie	
<sup>b</sup> bei Patienten mit negativen Markern zunächst Watch-and-Wait-Strategie; Chemotherapie erst bei Markeranstieg bzw. Nachweis eines vitalen, undifferenzierten Tumors bei der retroperitonealen Lymphadenektomie	
<sup>c</sup> jeweils gefolgt von der Resektion aller radiologisch nachweisbaren Residualtumoren nach Abschluss der Chemotherapie	
<sup>d</sup> Hochdosischemotherapie bei Vorliegen ungünstiger Prognosefaktoren im Rezidiv	

**Tabelle 2 ▶ Chemotherapieoptionen bei Patienten mit Nichtseminomen (modifiziert nach [7])**

### Residualtumorresektion

Bei Patienten mit radiologisch nachweisbaren Resttumoren nach primärer Chemotherapie oder nach Salvagechemotherapie sollte nach Markernormalisierung eine Residualtumorresektion durchgeführt werden [1]. Lassen sich dabei noch vitale, undifferenzierte Tumoranteile nachweisen (mehr als 10 % vitale Tumorzellen im Resektat), sollten zusätzlich zwei Zyklen einer postoperativen Chemotherapie appliziert werden.

### Palliative Chemotherapie

Etwa 10 % bis 15 % aller Patienten mit Metastasen können auch mit einer optimalen Behandlung nicht geheilt werden [18]. Dennoch profitieren diese Patienten von einer palliativen Chemotherapie. Für oral gegebenes Etoposid sowie für die intravenös applizierten Substanzen Gemcitabin, Paclitaxel und Oxaliplatin konnte sowohl in der Mono- als auch in der Kombinationstherapie eine Wirksamkeit bei Patienten mit refraktären Keimzelltumoren dokumentiert werden [1, 14].

### Ausblick

Es existieren keine Vorgaben seitens des Gesetzgebers oder einzelner Fachgesellschaften, welche personellen oder institutionellen Voraussetzungen gegeben sein müssen, um bei Patienten mit Keimzelltumoren Chemotherapien anwenden zu dürfen. Dennoch profitieren Patienten eindeutig von der Erfahrung des therapierenden Arztes bzw. des behandelnden Teams. Die Erfahrung korreliert eng mit der Anzahl der in der jeweiligen klinischen Situation pro Jahr behandelten Patienten und nimmt bei Patienten mit fortgeschrittenen Tumoren als unabhängiger Prognosefaktor Einfluss auf das Gesamtergebnis der Therapie [1, 19]. Patienten mit Keimzelltumoren sollten daher in Einrichtungen behandelt werden, in denen ein Team aus Urologen, Pathologen, Strahlentherapeuten und internistischen Onkologen gemeinsam – idealerweise als interdisziplinäres Tumorboard – die jeweiligen Behandlungen plant. Eine entsprechende interdisziplinäre urologisch-internistische Sprechstunde wurde beispielsweise vor kurzem am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf eingerichtet. Alle Patienten mit einem hohen Risikoprofil und einer ungünstigen Prognose sollten in Studien eingeschlossen werden (Übersicht: <http://www.hodenkrebs.de>). Die Teilnahme an Therapiestudien trägt zur Qualitätssicherung bei. ■

### Literatur

- [1] Schmoll HJ et al. (2004) Ann Oncol 15: 1377–1399
- [2] Albers P et al. (1998) Urologe A 37: 625–628
- [3] Krege S et al. (2001) Urologe A 40: 137–147
- [4] International Germ Cell Cancer Collaborative Group (1997) J Clin Oncol 15: 594–603
- [5] Jakob A et al. (1998) Urologe A 37: 635–647
- [6] Bokemeyer C et al. (2004) Br J Cancer 16: 683–687
- [7] Beyer J, Bokemeyer C (2004) Urologe A 43: 1507–1513
- [8] Nichols CR et al. (1998) J Clin Oncol 16: 1287–1293
- [9] Williams SD et al. (1987) N Engl J Med 316: 1435–1440
- [10] Schmoll HJ et al. (2003) J Clin Oncol 21: 4083–4091
- [11] Bokemeyer C et al. (1999) J Clin Oncol 17: 3450–3456
- [12] Fossa SD et al. (1999) Br J Cancer 80: 1392–1399
- [13] Loehrer PJ et al. (1998) J Clin Oncol 16: 2500–2504
- [14] Bokemeyer C et al. (1998) World J Urol 16: 155–162
- [15] Fossa SD et al. (1998) J Clin Oncol 16: 716–724
- [16] Link H et al. (Hrsg, 2004) Supportivtherapie bei malignen Erkrankungen. Deutscher Ärzte-Verlag, Köln
- [17] Beyer J et al. (2002) Ann Oncol 13: 599–605
- [18] Mayer F et al. (2003) Onkologe 9: 1004–1008
- [19] Collette L et al. (1999) J Natl Cancer Inst 91: 839–846

# Hormonrefraktäres Prostatakarzinom – medikamentöse Basistherapie

Dr. Karsten Heine und Prof. Dr. Johannes M. Wolff, Urologische Klinik, Caritas-Krankenhaus, Bad Mergentheim

Bei 25% bis 50% der Patienten nach radikaler Prostatektomie wird innerhalb von zehn Jahren ein Rezidiv diagnostiziert. Eine Androgendeprivation als palliative Behandlung des fortgeschrittenen oder metastasierten Prostatakarzinoms ist Goldstandard – das Tumorwachstum lässt sich aber nur zeitlich begrenzt aufhalten. Auch die vollständige Androgenblockade verlängert die Zeit bis zur Progression nur um drei bis sechs Monate, das Prostatakarzinom befindet sich dann in einem hormonrefraktären Stadium. Studienergebnissen zufolge kann eine docetaxelhaltige Chemotherapie bei Patienten mit hormonrefraktärem Prostatakarzinom die Überlebenszeit verlängern.

Die therapeutischen Optionen bei Patienten mit hormonrefraktärem Prostatakarzinom (HRPC) sind limitiert. Es gibt keinen Therapieansatz, mit dem eine Heilung erzielt werden kann. Die HRPC-Patienten werden palliativ therapiert, um tumorbedingte Beschwerden zu reduzieren und die Lebensqualität zu verbessern. Die zur Verfügung stehenden Behandlungsoptionen umfassen supportive Maßnahmen, Second-line-Hormontherapie, Bestrahlung und Chemotherapie.

## Second-line-Hormontherapie

Wenn unter einer Androgenblockade der Wert des prostataspezifischen Antigens weiter steigt, das Antiandrogen abgesetzt wird (Withdrawal) und es zu einer Krankheitsprogression kommt, ist die sekundäre Hormontherapie Behandlung der Wahl. Diese erfolgt mittels einer hoch dosierten Applikation eines nicht steroidalen Antiandrogens (z. B. Bicalutamid) und einer Inhibition der adrenalen Steroidsynthese (z. B. Ketokonazol). Beim Versagen dieser Therapieoptionen sollte eine Chemotherapie in Erwägung gezogen werden.

## Chemotherapie

Die systemische Chemotherapie des hormonrefraktären Prostatakarzinoms wurde lange Zeit nur als palliative Behandlung eingesetzt. Jetzt dokumentieren die Ergebnisse der Studien TAX 327 und SWOG 9916 bei HRPC-Patienten unter einer docetaxelhaltigen Therapie deutliche Überlebenszeitverlängerungen [1, 2].

Die bisherige Standard-Chemotherapie des metastasierten, hormonrefraktären Prostatakarzinoms war Mitoxantron plus Prednison. Diese Behandlung führt zwar zu einer Reduktion der tumorbedingten Knochenschmerzen, aber ein Überlebensvorteil konnte nicht nachgewiesen werden.

In der dreiarmligen Phase-III-Zulassungsstudie TAX 327 wurden 1.006 HRPC-Patienten in drei Therapiearme randomisiert [1]:

- 75 mg/m<sup>2</sup> Docetaxel alle drei Wochen plus Prednison (5 mg zweimal täglich),
- 30 mg/m<sup>2</sup> Docetaxel wöchentlich über fünf Wochen plus Prednison (5 mg zweimal täglich),
- 12 mg/m<sup>2</sup> Mitoxantron alle drei Wochen plus Prednison (5 mg zweimal täglich).

Unter der Docetaxel-Therapie wurde ein deutlicher Überlebensvorteil dokumentiert: In beiden Docetaxel-Gruppen wurde eine deutliche mediane Verlängerung der Überlebenszeit von 18,9 bzw. 17,4 Monaten im Vergleich zu 16,5 Monaten unter der Mitoxantron-Therapie beobachtet (**Abbildung 1**). Unter der dreiwöchentlichen docetaxelhaltigen Therapie wurde das Sterberisiko um 24% gesenkt. Zudem wurden die tumorbedingten Schmerzen um 35% reduziert. Die PSA-Ansprechrage betrug 45%. Aufgrund dieser Ergebnisse scheint die dreiwöchentliche Docetaxel-Applikation wirksamer zu sein als die wöchentliche Gabe, wobei letztere besser verträglich ist. Am häufigsten traten unter der dreiwöchentlichen Docetaxel-Therapie hämatologische Nebenwirkungen, Fieber, Alopezie und Nausea auf. Die Hämatotoxizität (Grad 3 und Grad 4) war unter der dreiwöchentlichen Docetaxel-Therapie mit 32% im Vergleich zu 22% unter

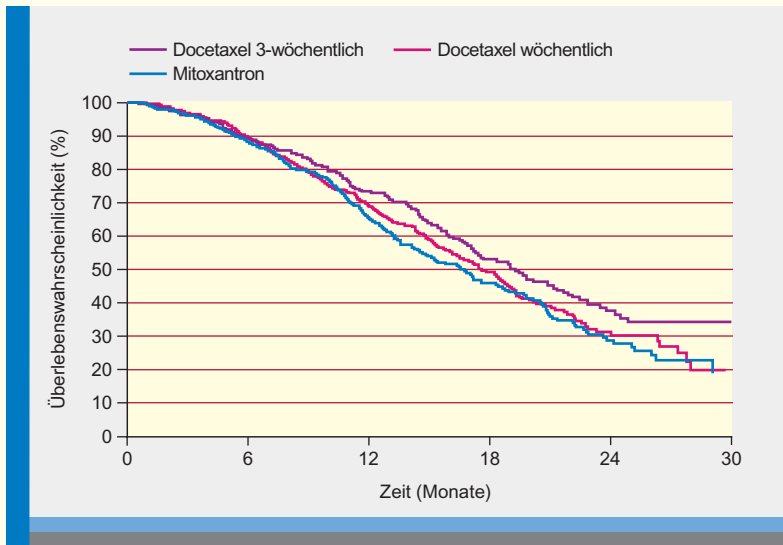


Abbildung 1 ▶ TAX-327-Studie – Gesamtüberleben (modifiziert nach [1])

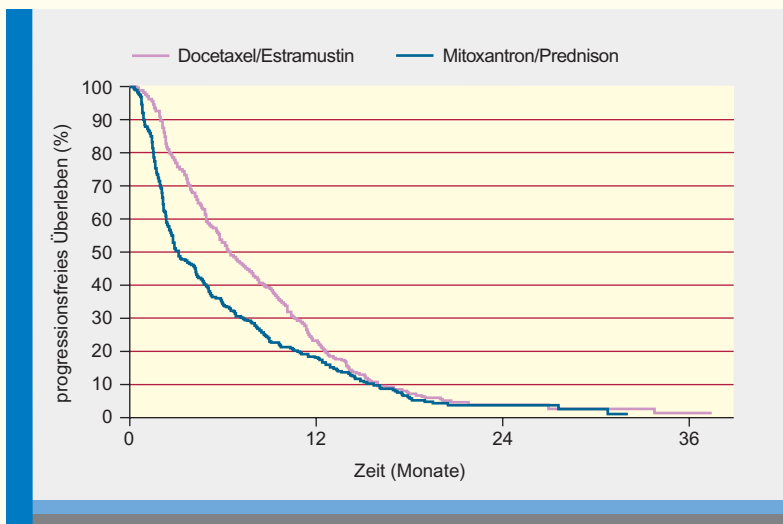


Abbildung 2 ▶ SWOG-9916-Studie – progressionsfreies Überleben (modifiziert nach [2])

der Mitoxantron-Behandlung und 2 % unter der wöchentlichen Docetaxel-Therapie höher, die febrile Neutropenie mit 3 % unter der dreiwöchentlichen Docetaxel-Behandlung jedoch insgesamt niedrig (Mitoxantron 2 %; Docetaxel wöchentlich 0 %).

In der multizentrischen, randomisierten Studie der Southwest Oncology Group (SWOG 9916) wurde die Kombination Docetaxel plus Estramustin mit Mitoxantron plus Prednison verglichen [2]. 770 HRPc-Patienten, die nicht chemotherapeutisch vorbehandelt waren, wurden randomisiert und erhielten entweder

→ 60 mg/m<sup>2</sup> Docetaxel (i.v., Tag 2) und 280 mg Estramustin (p.o., dreimal täglich, Tag 1–5) alle drei Wochen oder

→ 12 mg/m<sup>2</sup> Mitoxantron (i.v., alle drei Wochen) plus 5 mg Prednison (p.o., zweimal täglich).

Nach einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von einem Jahr betrug die mediane Überlebenszeit unter Docetaxel/Estramustin 18 Monate und unter Mitoxantron/Prednison 16 Monate (p = 0,01). Das progressionsfreie Intervall war mit sechs Monaten unter der Docetaxel/Estramustin-Therapie doppelt so lang wie unter der Mitoxantron/Prednison-Behandlung (Abbildung 2). Die Reduktion des PSA-Werts betrug 50 % im dreiwöchentlichen Docetaxel-Arm im Vergleich zu 27 % im Mitoxantron-Arm, die objektive Ansprechrate 17 % im dreiwöchentlichen Docetaxel-Arm gegenüber 11 % im Mitoxantron-Arm. Bezüglich der Nebenwirkungen traten gastrointestinale und kardiovaskuläre Ereignisse im Docetaxel/Estramustin-Arm häufiger auf als im Mitoxantron/Prednison-Regime (20 % versus 5 % bzw. 15 % versus 7 %).

Die Frage, welchen Stellenwert Estramustin in der Therapie des hormonrefraktären Prostatakarzinoms hat, untersuchten Mousseau et al. in einer randomisierten Phase-II-Studie [3]. 92 Patienten wurde entweder

→ die Kombination 70 mg/m<sup>2</sup> Docetaxel alle drei Wochen plus 560 mg Estramustin für fünf Tage oder

→ die Docetaxel-Monotherapie (75 mg/m<sup>2</sup> alle drei Wochen) appliziert.

Das mediane Überleben der Patienten war im Kombinationstherapie-Arm besser als im Monotherapie-Arm (19,3 Monate versus 17,8 Monate). Eine Reduktion des PSA-Werts um mindestens 50 % wurde bei 68 % der Patienten im Docetaxel/Estramustin-Arm und bei 30 % der Patienten im Docetaxel-Monotherapie-Arm beobachtet. Die Zeit bis zur Progression betrug 5,7 Monate unter Docetaxel/Estramustin und 2,9 Monate unter Docetaxel. Nach diesen Ergebnissen scheinen HRPc-Patienten, die mit Docetaxel und Estramustin therapiert werden, sowohl ein besseres PSA-Ansprechen als auch eine verlängerte Zeit bis zur Tumorprogression und eine bessere Überlebensrate zu haben. Weitere Studien sind jedoch notwendig, um den endgültigen Stellenwert von Estramustin zu bewerten. ■

**Literatur**

[1] Tannock IF et al. (2004) N Engl J Med 351: 1502–1512  
 [2] Petrylak DP et al. (2004) N Engl J Med 351: 1513–1520  
 [3] Mousseau M et al. (2004) Ann Oncol 15 (Suppl 3): iii114, #425P



# Tumormarker in der Urologie

PD Dr. Jörg Beyer, Klinik für Hämatologie, Onkologie und Immunologie, Klinikum der Philipps-Universität Marburg, und Prof. Dr. Axel Heidenreich, Klinik und Poliklinik für Urologie, Universität zu Köln

**Der Einsatz von Tumormarkern in der Onkologie ist umstritten. Tumormarker können zum Screening, zur Diagnosestellung, zur Abschätzung der Prognose, zur Beurteilung des Therapieansprechens und in der Nachsorge eingesetzt werden. Im Bereich der urologischen Onkologie kommen Tumormarker beim Hodenkarzinom und beim Prostatakarzinom zum Einsatz.**

Mit einem Screening können Tumorerkrankungen bei asymptomatischen Patienten erkannt werden. Ein Nutzen ist möglich, wenn die Erkrankung häufig ist, die Methode möglichst einfach und kostengünstig ist, eine hohe Sensitivität und Spezifität besitzt und aus dem Screening praktische Konsequenzen abgeleitet werden können. Für Hodentumoren treffen diese Bedingungen bezüglich der Tumormarker nicht zu. Hodentumoren sind zu selten, als dass ein Screening mittels Tumormarker selbst bei Risikopatienten sinnvoll wäre.

Beim Prostatakarzinom wird das Screening mittels prostataspezifischen Antigens (PSA) für 50- bis 70-jährige Patienten empfohlen (Tabelle 1).

## Diagnosestellung

Bei Hodentumoren sind die Tumormarker humanes Choriongonadotropin (HCG) und Alpha-Fetoprotein (AFP) bei der Diagnosestellung unverzichtbar (Tabelle 1). Bei entsprechendem klinischen Verdacht und pathologischem Nachweis ist die Diagnose eindeutig. Die Tumorerkrankung sollte jedoch auch histologisch bestätigt werden. Bei einem Verdacht auf ein Prostatakarzinom und dem Nachweis eines erhöhten PSA-Werts ist die Situation deutlich schwieriger, da vor allem geringfügige Erhöhungen auch durch eine benigne Prostatahypertrophie verursacht sein können. Deshalb sollte bei erhöhten PSA-Werten eine histologische Untersuchung des Organs mittels Stanzbiopsien erfolgen.

## Prognoseabschätzung, Therapieansprechen und Nachsorge

Sowohl die Höhe des HCG und des AFP bei Hodentumoren als auch des PSA beim Prostatakarzinom korrelieren eng mit der Prognose der Patienten. Bei Hodentumoren muss zusätzlich auch die Laktatdehydrogenase (LDH) bestimmt werden. Ein Abfall der Marker bestätigt das Ansprechen der Patienten auf die Therapie und die Entstehung eines Markerplateaus meistens das Auftreten einer Resistenz. Die regelmäßige Bestimmung der Tumormarker vor je-

	Hodentumoren	Prostatakarzinom
<b>nachgewiesene Bedeutung</b>	HCG, AFP, LDH im Serum	PSA im Serum
<b>fakultativ sinnvoll/umstritten</b>	PLAP	freies PSA, PSA-Dichte, PSA-Anstiegsgeschwindigkeit

*HCG = humanes Choriongonadotropin, AFP = Alpha-Fetoprotein, LDH = Laktatdehydrogenase, PSA = prostataspezifisches Antigen, PLAP = plazentaspezifische alkalische Phosphatase*

Tabelle 1 ▶ Stellenwert der Tumormarker

	HCG <sup>1</sup>	AFP <sup>1</sup>	LDH <sup>1</sup>	PSA <sup>2</sup>
Screening	–	–	–	+
Diagnosesicherung	+	+	–	+
Prognoseabschätzung	+	+	+	+
Therapiesteuerung	+	+	+/-	+
Nachsorge	+	+	+/-	+

<sup>1</sup> bei Hodentumoren; <sup>2</sup> beim Prostatakarzinom  
+ = gut geeignet; +/- = mäßig gut geeignet; – = ungeeignet

Tabelle 2 ▶ Einsatz der Tumormarker

dem Therapiezyklus ist daher zur Therapiesteuerung unerlässlich. Ebenso weist ein Wiederanstieg der Tumormarker in der Nachsorge frühzeitig auf ein Rezidiv hin. Die Fachgesellschaften geben Empfehlungen zur Frequenz und Durchführung der Markerbestimmungen (Tabelle 2; Evidenzbasierte Leitlinien Hodentumoren und Prostatakarzinom, <http://www.krebsgesellschaft.de>).

# Stammzellen in der regenerativen Therapie – neue Perspektiven



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

In der Onkologie werden seit Jahren adulte Blutstammzellen für Transplantationen bei Leukämie-Patienten erfolgreich angewendet. Mittlerweile wird der Einsatz der Stammzellen auch bei der regenerativen Therapie verschiedener nicht onkologischer Erkrankungen diskutiert.

## ■ Welche Perspektiven zeichnen sich für die regenerative Therapie mittels Stammzellen ab?

**Ho:** Der Weg bis zur klinischen Anwendung von Stammzellen für regenerative Zwecke ist noch lang. Unsere Erkenntnisse basieren auf Tierversuchen. Embryonale Stammzell-Linien scheinen grundsätzlich zur Züchtung von Geweben oder sogar Organen geeignet zu sein. Die Vermehrungsfähigkeit und das Entwicklungspotenzial adulter Stammzellen sind dagegen deutlich eingeschränkter. Adulte Stammzellen sind allerdings leichter zugänglich, ethisch unproblematisch, und sie induzieren keine malignen Mischtumoren, wie dies im Tierversuch nach Transplantation unreifer embryonaler Zellen beobachtet wurde.

## ■ Wie realistisch ist der klinische Einsatz adulter Stammzellen?

**Ho:** Adulte Stammzellen fusionieren häufig mit den körpereigenen Zellen des Empfängers. Es kommt daher zu keiner Transdifferenzierung, sondern zu einer Zellfusion. Inwieweit sich solche Hybridzellen therapeutisch für die regenerative Medizin nutzen lassen, ist derzeit unklar. Ein weiteres Problem ist, dass die Konzentration pluripotenter Stammzellen im erwachsenen Organismus sehr gering ist.

## ■ Wann werden Stammzellen klinisch bei der regenerativen Therapie einsetzbar sein?

**Ho:** Der Ersatz von Binde-, Knorpel- und Fettgewebe, die sich alle aus mesenchymalen Stammzellen ableiten lassen, könnte in den nächsten Jahren schon klinisch anwendbar sein. Für die großen Volkskrankheiten, wie beispielsweise Diabetes mellitus oder Morbus Parkinson, wird der klinische Einsatz von Stammzellen noch mindestens fünf bis zehn Jahre dauern.

## ■ In welcher Form stellen Sie sich den klinischen Einsatz von Stammzellen vor?

**Ho:** Zur Zeit wissen wir noch nicht, welche Art von Stammzellen für die therapeutische Anwendung in Frage kommt. Wahrscheinlich wird es einen einzigen Typ für die Zelltherapie aller Krankheitsformen nicht geben. Möglicherweise ist die Zelltherapie allein auch nicht der einzige therapeutische Weg. Unsere Arbeitsgruppe fokussiert darauf, die der Zelldifferenzierung zugrunde liegenden molekularen Mechanismen zu entschlüsseln. Wenn uns dies gelingt, hoffen wir, kranken Menschen eines Tages Medikamente geben zu können, die die Zelldifferenzierung im eigenen Körper anstoßen. Die Idee ist, auf diesem Weg die körpereigenen Stammzellen therapeutisch zu nutzen.

## ■ Gibt es in Deutschland eine Vernetzung der Forschung bei Stammzellen im Sinne eines Kompetenznetzes?

**Ho:** Es gibt Initiativen auf Länderebene. In Nordrhein-Westfalen gibt es beispielsweise ein Kompetenznetzwerk für die embryonale Stammzellforschung. In Baden-Württemberg wird eine Unterstützung für die embryonale Stammzellforschung abgelehnt. Hier haben wir Landesförderprogramme für die Forschung mit adulten Stammzellen. Darüber hinaus haben das Bundesministerium für Bildung und Forschung sowie die Deutsche Forschungsgemeinschaft seit Jahren Förder- bzw. Schwerpunktprogramme für die Stammzellforschung entwickelt. ■

# DKMS – Herausforderungen einer Stammzellspenderdatei



Dr. Angelika Ottemeyer und Claudia Rutt, DKMS Deutsche Knochenmarkspenderdatei gemeinnützige Gesellschaft mbH, Tübingen

Die DKMS Deutsche Knochenmarkspenderdatei gemeinnützige Gesellschaft mbH (DKMS) vermittelt nicht verwandte Stammzellspender an Patienten mit hämatopoetischen Erkrankungen und ist mit etwa 1,2 Millionen potenziellen Spendern die weltweit größte Datei. Mehr als 120 Patienten erhalten pro Monat Stammzellen von einem DKMS-Spender.

## Stammzelltransplantation mit Fremdspendern

1973 wurde die erste Knochenmarkstransplantation mit einem nicht verwandten Spender durchgeführt. 1992 erfolgte die erste Fremdspendertransplantation mit einem DKMS-Spender.

Die Altersgrenze der Patienten für Transplantationen stieg seit 1993 von in der Regel 45 Jahre auf über 65 Jahre in 2003. Obwohl die DKMS für Spenden zur Bekämpfung der Leukämie wirbt, ist das Spektrum der Erkrankungen des hämatopoetischen Systems weitaus umfangreicher. Es gibt bei der DKMS auch Anfragen beispielsweise für solide Tumoren wie das Nierenzellkarzinom. 1996 wurde bei der DKMS als erster Fremdspenderdatei die periphere Stammzellentnahme (PSZE) mit dem Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktor Lenograstim eingeführt. Heute wird die PSZE bei drei Viertel der DKMS-Spender durchgeführt.

Eine große Veränderung hat auch die HLA-Typisierung erfahren. Wurden 1991 30 HLA-A- und 70 HLA-B-Typen serologisch unterschieden, so sind heu-

Bevor die DKMS 1991 mit ihrer Arbeit begann, gab es in Deutschland nur 3.000 potenzielle Stammzellspender. Im Gründungsjahr der DKMS wurden 68.000 Spender aufgenommen. Heute ist die DKMS mit etwa 1,2 Millionen Spendern weltweit die größte Datei. Die registrierten Spender stehen über das Zentrale Knochenmarkspender-Register Deutschland (ZKRD) in Ulm und über das National Marrow Donor Program (NMDP) in den USA den weltweiten Suchläufen zur Verfügung. Täglich erhalten mindestens vier Patienten Stammzellen von einem DKMS-Spender.

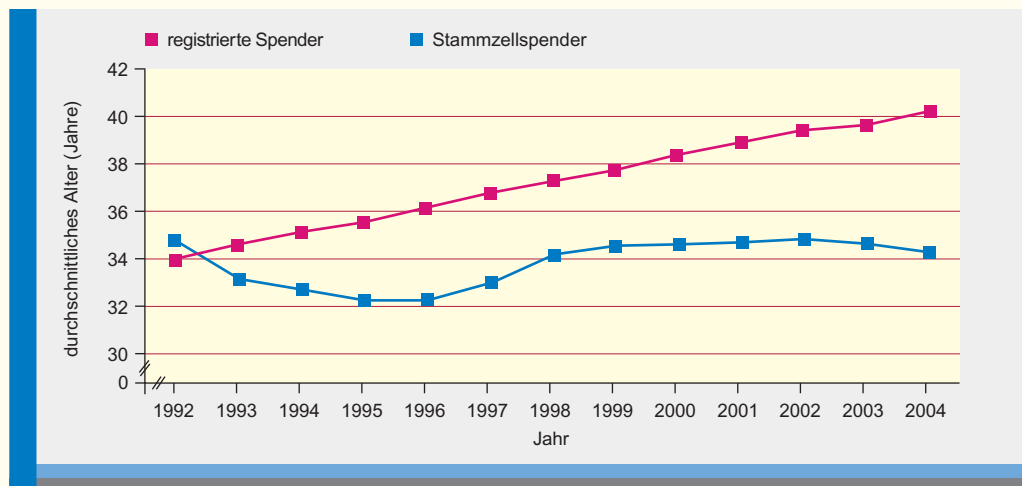
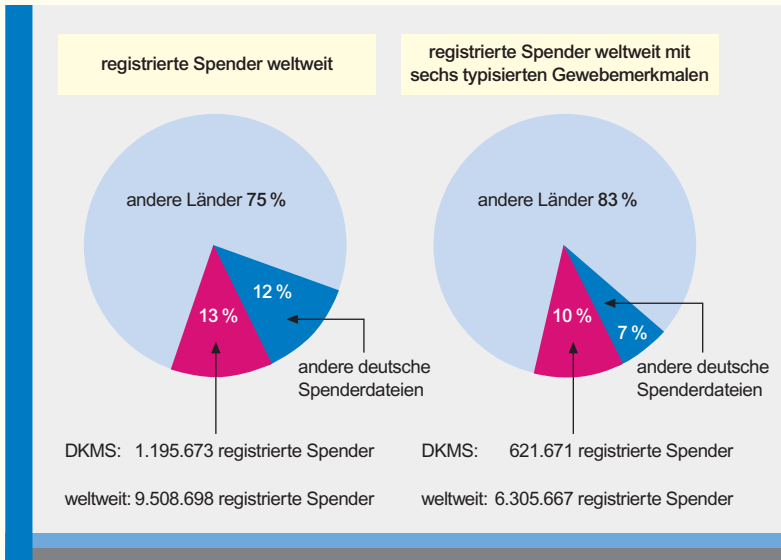


Abbildung 1 ► Durchschnittliches Alter der registrierten DKMS-Spender und der Stammzellspender bei Entnahme seit 1992 (modifiziert nach DKMS, 2005)



**Abbildung 2 ▶ Registrierte potenzielle Stammzellspender weltweit und Anteil der DKMS-Spender (modifiziert nach ZKRD, DKMS, 03.01.2005)**

te mehr als 1.700 verschiedene Merkmale bekannt, und die Anzahl steigt stetig weiter. Bei der DKMS werden seit 1997 sowohl die HLA-Klasse-I- als auch die HLA-Klasse-II-Merkmale molekularbiologisch untersucht. Die Möglichkeit der genaueren Typisierung durch Sequenzierung, in Verbindung mit der ständigen Zunahme der Anzahl bekannter Allele, erlaubt heute ein wesentlich besseres Matching von Spender und Patient.

Das Durchschnittsalter der registrierten DKMS-Spender lag 2004 bei 40,2 Jahren und steigt jährlich um etwa ein halbes Jahr an. Im Gegensatz dazu blieb das Durchschnittsalter bei der Stammzellspende in den letzten sieben Jahren konstant und lag zwischen 34,1 und 34,8 Jahren, 2004 bei 34,3 Jahren (**Abbildung 1**). Mit unterschiedlichen Projekten zur Rekrutierung junger Spender versucht die DKMS dem natürlichen Alterungsprozess der Datei entgegenzuwirken.

### Erfolgsfaktoren der DKMS

Weltweit gibt es mehr als 9,5 Millionen registrierte potenzielle Stammzellspender. Die DKMS stellt davon 13% (**Abbildung 2**). Dennoch kann für jeden Vierten der Patienten auch heute noch kein passender Spender vermittelt werden. Aus diesem Grund und um der Überalterung der Datei entgegenzuwirken, ist der DKMS weiterhin die Quantität wichtig, d. h. die Aufnahme möglichst vieler Neuspender. Zudem versucht die DKMS, die Qualität weiter zu verbessern. Dies bedeutet einerseits, die Motivation und Verfüg-

barkeit der bereits registrierten Spender zu erhöhen – die Spenderverfügbarkeit liegt weit über dem internationalen Durchschnitt – und andererseits, möglichst viele Spender vollständig und hochaufgelöst typisiert in der Datei vorzuhalten. Heute sind mehr als 50% der DKMS-Spender HLA-DRB1\*-typisiert und über 100.000 Ergebnisse liegen hochaufgelöst typisiert vor. Dies ist besonders auf die prospektiven HLA-DRB1\*-Typisierungen zurückzuführen, die die DKMS aus eigenen Mitteln seit 1995 unabhängig von einem bestimmten Patienten durchführt. Mehr als 460.000 prospektive Typisierungen wurden im Zuge verschiedener Projekte veranlasst:

➔ **Prospektive Massentypisierungen:** Es werden diejenigen registrierten Spender ausgewählt, die aufgrund der Häufigkeit ihres Phänotyps mit einer besonders hohen Wahrscheinlichkeit Stammzellspender werden können. Die Auswahl von jeweils mehreren tausend Spendern erfolgt nach HLA-A- bzw. HLA-B-Phänotyp, Alter und Geschlecht. In 2003 wurde das Programm um hochauflösende HLA-DRB1\*-Typisierungen erweitert, seit Mai 2004 werden auch prospektive HLA-C-Typisierungen durchgeführt.

➔ **Replacement-Donor-Programm:** Bei dem 2001 gestarteten Programm wird nach einem Ersatz für einen Stammzellspender nach der Entnahme gesucht. Dies soll die Reservierung des Stammzellspenders für seinen Patienten ermöglichen (für den Fall, dass dieser eine zweite Spende benötigt) und sicherstellen, dass dieser Stammzellspender nicht erneut für andere Patienten angefragt wird. Um dies zu erreichen, werden gegebenenfalls in großem Umfang HLA-DRB1\*-Typisierungen mittlerer bzw. hoher Auflösung veranlasst.

➔ **Hochrisikoprogramm:** Ärzte, die Stammzellspender suchen, wenden sich an das ZKRD. Dort werden Untersuchungen zu Blöcken von jeweils zehn Typisierungen angefragt, um so mit dem vorgegebenen Budget kostendeckend zu arbeiten. Die Stammzellspender-Suche dauert meistens zwei bis drei Monate, ein normalerweise ausreichend kurzer Zeitraum. Bei Hochrisikopatienten ist eine schnellere Vermittlungszeit wünschenswert. In diesen Fällen bietet die DKMS über ihr Hochrisikoprogramm den anfragenden Ärzten eine parallele HLA-DRB1\*-Typisierung von DKMS-Spendern an. Voraussetzung ist eine offiziell gestartete Suche beim ZKRD. Es können über die DKMS bis zu 400 Typisierungen angefordert werden.

Die dargestellten Erfolge sind nur aufgrund der Hilfsbereitschaft und des Engagements der Spender möglich. Weitere Informationen unter [www.dkms.de](http://www.dkms.de). ■

# Zirkadiane Aktivität des Knochenmarks

**Tiere und Pflanzen haben im Laufe der Evolution innere Uhren entwickelt, die dem Körper Zeitinformationen liefern und damit eine Anpassung an den rhythmischen Wechsel von Tag und Nacht ermöglichen. Die Zentraluhr des Menschen liegt im suprachiasmatischen Nukleus (SCN) des Hypothalamus und koordiniert untergeordnete Uhren im ganzen Körper wie beispielsweise im Knochenmark [1]. Neue Einsichten in diese physiologischen Prozesse könnten auch als therapeutische Ansätze in der Onkologie genutzt werden.**

Die inneren Uhren des Menschen haben einen zirkadianen, zirkalunaren und zirkaannualen Takt. Die zirkadianen Rhythmen sind auf molekularer Ebene gut untersucht und sind von Bedeutung bei der funktionellen Adaptation wichtiger Stoffwechselfunktionen sowie der Anpassung des Hormon- und des Immunsystems an die im Tagesverlauf wechselnden Anforderungen.

Funktionell sind die inneren Uhren endogene Oszillatoren. Sie werden durch äußere Zeitgeber wie

das Sonnenlicht mit den Umweltbedingungen synchronisiert. Auf molekularer Ebene wird das Lichtsignal über die Ausschüttung neuronaler Botenstoffe an den SCN weitergeleitet. Rezeptoren auf der Zelloberfläche bestimmter SCN-Neuronen aktivieren je nach Tageszeit unterschiedliche Signalkaskaden. Dies führt zu einer Aktivierung zentraler Gene wie beispielsweise der Gene für die Transkriptionsfaktoren Clock und Bmal1, Period 1, 2 und 3 sowie Cryptochrome 1 und 2. Durch positive und negative Rückkopplungsschleifen regulieren diese so genannten Uhrgene ihre eigene Transkription und Translation in einem zirkadianen Rhythmus [2, 3].

Neben der Zentraluhr im SCN wurden auch periphere Uhren nachgewiesen [1, 2]. Dies hat zu einem Paradigmenwechsel in der Chronobiologie geführt. Interessant ist der Einfluss peripherer Uhren auf bestimmte physiologische Aspekte, die auch klinische Bedeutung haben. Die Hämatotoxizität und die Mukosatoxizität der zytotoxischen Behandlungen könnten reduziert werden, wenn die Therapien in der relativen Ruhephase dieser Gewebe appliziert werden [1].

subjektiver Morgen	subjektiver Nachmittag/Abend	subjektive Nacht
→ Thrombozytenadhäsion	→ Gesamtleukozyten	→ Eosinophile
→ CD3	→ neutrophile Granulozyten	→ Lymphozyten
→ CD4	→ Monozyten	→ CD 11a Lymphocyte Function-associated Antigen (LFA)-1a in Neutrophilen
→ CD8	→ natürliche Killerzellen	→ CD 54 Intercellular Adhesion Molecule (ICAM)-1 in Neutrophilen und Monozyten
→ CD56	→ zirkulierende CFU	→ CD 62L (L-Selektin) in Leukozyten
	→ Phagozytose	→ CD 20
	→ DNA-Synthese im Knochenmark	→ Thrombozytenaggregation
	→ CFU-GM im Knochenmark	→ Thrombin
	→ G-CSF/GM-CSF	
	→ CD 3	
	→ CD 4	
	→ CD 8	

**Tabelle 1 ▶ Maximalwerte im Tagesverlauf für verschiedene hämatologische Charakteristika. Der subjektive Morgen beginnt für den Menschen und tagaktive Säugetiere am Morgen, für nachtaktive Tiere abends (modifiziert nach [6])**

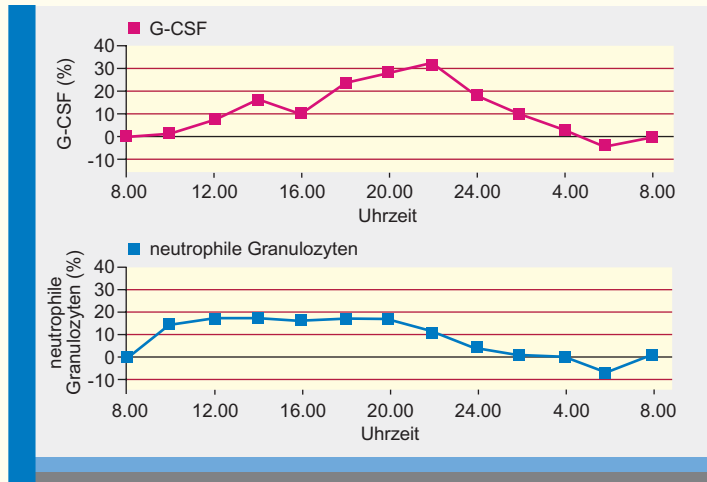


Abbildung 1 ▶ Darstellung des Plasmaspiegels von G-CSF und der neutrophilen Granulozyten im Tagesverlauf (modifiziert nach [7])

### Zirkadianer Rhythmus der Hämatopoese

Die Mitose, die DNA-Synthese und die Funktion der hämatopoetischen Zellen im Knochenmark unterliegen einem zirkadianen Rhythmus. Dieser tageszeitabhängige Wechsel der Aktivität kann für das gesamte Knochenmark, die mononukleären Zellen, die myeloiden und die erythroiden Zellen gezeigt werden. Die höchsten Werte für die DNA-Synthese und die CFU-GM (Colony Forming Units for Granulocytes and Macrophages) im Knochenmark treten am frühen Nachmittag auf [4].

Diese im Tagesverlauf wechselnde Aktivität des Knochenmarks spiegelt sich im peripheren Blut wider. Die höchste Anzahl pluripotenter Stammzellen im peripheren Blut wird am frühen Nachmittag gemessen [5]. Neben diesem quantitativen Effekt werden auch tageszeitabhängige qualitative Unterschiede bei den Stammzellen beobachtet. Während des Tages entnommene Stammzellen zeigen hinsichtlich der Koloniebildung im Durchschnitt 150% höhere Werte als bei Nacht entnommene CFU-GM-Zellen [5].

Qualitative Veränderungen im Tagesverlauf werden auch bei Zellen des Immunsystems beobachtet. Neutrophile Granulozyten wechseln in Abhängigkeit von der Tageszeit zwischen dem peripheren Blut und dem extravaskulären Gewebe. Während der aktiven Phase am Tage ist die Anzahl der Neutrophilen im peripheren Blut höher als in der nächtlichen Ruhephase, da die Exposition gegenüber Infektionserregern tagsüber höher ist. In der Ruhephase werden Immunfunktionen der neutrophilen Granulozyten im Gewebe intensiviert. Dies zeigt sich an der gesteigerten Expression von Adhäsionsmolekülen der neutrophilen Granulozyten während der Ruhephase (Tabelle 1, [6]).

### G-CSF-Plasmaspiegel im Tagesverlauf

Zirkadiane Variationen des G-CSF-Plasmaspiegels können die Ursache sein für die zirkadianen Unterschiede der proliferativen Aktivität des Knochenmarks und der Anzahl zirkulierender Zellen. Der niedrigste Wert des G-CSF-Plasmaspiegels wird gegen 6:00 Uhr erreicht, der höchste Wert um 22:00 Uhr (Abbildung 1, [7]). Untersuchungsergebnissen von Jilma et al. zufolge beträgt der intraindividuelle Unterschied zwischen dem Nadir des G-CSF-Plasmaspiegels und dem höchsten Wert durchschnittlich 35% [7]. Der zirkadiane Rhythmus des G-CSF-Spiegels bleibt auch nach Chemotherapie erhalten [8]. Die Frage ist, ob sich diese Rhythmik klinisch nutzen lässt. In Abhängigkeit von der Tageszeit könnte exogen appliziertes G-CSF Unterschiede in der Wirksamkeit aufweisen. Wie tierexperimentelle Untersuchungen dokumentieren, ist die Neutrophilenantwort bei einer G-CSF-Applikation um 7:00 Uhr deutlich stärker ausgeprägt als bei einer G-CSF-Gabe um 19:00 Uhr [9]. In einer Studie bei Ovarialkarzinom-Patientinnen ergab sich beim Vergleich der G-CSF-Applikation am Morgen mit der G-CSF-Gabe am Abend jedoch kein klinisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der aufgetretenen Neutropenien [8]. Für GM-CSF konnte bei Patienten mit Sarkomen jedoch gezeigt werden, dass die Applikation um 10:00 Uhr im Vergleich zu der Gabe um 22:00 Uhr die Neutropeniedauer signifikant verkürzt (5,3 Tage versus 6,5 Tage,  $p = 0,017$ , [10]).

Aufgrund der Datenlage kann vermutet werden, dass sowohl die hämatopoetischen Stammzellen als auch die reifen peripheren neutrophilen Granulozyten tageszeitabhängig eine unterschiedliche Sensitivität gegenüber G-CSF aufweisen [4]. Die zirkadiane Aktivität des Knochenmarks klinisch zu nutzen, bedarf jedoch weiterer Grundlagenuntersuchungen und klinischer Studien. ■

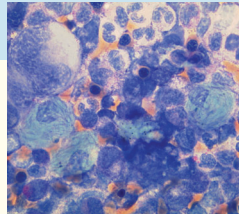
#### Literatur

- [1] Bjarnason GA, Jordan R (2000) *Prog Cell Cycle Res* 4: 193–206
- [2] Okamura H (2004) *J Biol Rhythms* 19: 388–399
- [3] Lowrey PL, Takahashi JS (2004) *Annu Rev Genomics Hum Genet* 5: 407–441
- [4] Smaaland R et al. (2002) *Chronobiol Int* 19: 101–127
- [5] Smaaland R et al. (1992) *Blood* 79: 2281–2287
- [6] Berger J (2004) *J Appl Biomed* 2: 179–185
- [7] Jilma B et al. (1999) *Br J Haematol* 106: 368–370
- [8] Sato S et al. (2002) *Am J Clin Oncol* 25: 289–290
- [9] Ohdo S et al. (1998) *J Pharmacol Exp Ther* 285: 242–246
- [10] Dincol D et al. (2000) *Cancer* 88: 2033–2036

## Zytologieseminare

# Myeloproliferative Syndrome

**Myeloproliferative Syndrome sind der diesjährige Themenschwerpunkt der Eschweiler Zytologieseminare. Eine Großbildprojektion ermöglicht es allen Teilnehmern, die zytologischen Präparate zu beurteilen und zu diskutieren.**



Auf den eintägigen Zytologieseminaren unter der Leitung und Organisation von Jörg Thomalla, Koblenz, und der Moderation von Roland Fuchs, Eschweiler, werden sowohl Differenzialdiagnosen als auch Sonderformen der myeloproliferativen Syndrome diskutiert.

Die Teilnehmer können das Seminar aktiv mitgestalten, indem sie zuvor eigene Präparate mit den dazugehörigen klinischen Angaben, beispielsweise in Form eines anonymisierten Arztbriefs, zur Präsentation bis zum 30. April 2005 einbringen.

Die Zytologieseminare zeichnen sich durch die qualitativ hochwertige Großbildprojektion aus, die es allen Teilnehmern ermöglicht, die Präparate parallel zu betrachten und zu diskutieren.

### Intensive Diskussion

Der Einsatz des so genannten Digi-Vote-Systems ermöglicht die anonyme Beantwortung von Multiple-Choice-Fragen zu dem jeweiligen Präparat. Die Häufigkeit, mit der die verschiedenen Antworten ausgewählt wurden, wird sofort angezeigt,

sodass die unterschiedlichen Beurteilungen eines Präparats auch diskutiert werden können.

An den Zytologieseminaren teilnehmen können interessierte Internisten und Labormediziner sowie in Laboren mit Schwerpunkt Hämatologie tätige medizinisch-technische Angestellte. Grundkenntnisse der Zytologie werden vorausgesetzt, erwünscht sind auch Erfahrungen auf dem Gebiet der Hämatologie. Interessenten können sich für den 28. Mai 2005 in Potsdam oder den 10. September 2005 in Köln anmelden. Die Teilnehmerzahl ist begrenzt, sodass die Registrierung nach der Reihenfolge der Anmeldungen erfolgt. Die Veranstaltungen werden auch dieses Jahr wieder in Kooperation mit Chugai Pharma durchgeführt.

Das Bildmaterial des Seminars wird als DVD publiziert, die bei Chugai Pharma, Lyoner Str. 15, 60528 Frankfurt, Tel.: 069/663000-0, Fax: 069/663000-50 angefragt werden kann. Aufgrund der ausführlichen Aufarbeitung der Falldarstellungen und des guten Bildmaterials sind diese Zusammenstellungen auch für Nichtteilnehmer interessant. ■

## EDITORIAL BOARD

**Basara, Nadezda,**  
Klinik für Knochenmarktransplantation  
und Hämatologie/Onkologie GmbH,  
Idar-Oberstein

**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,**  
Hämatologische Abteilung, Allgemeines  
Krankenhaus St. Georg, Hamburg

**Straka, Christian,**  
Medizinische Klinik Innenstadt,  
Ludwig-Maximilians-Universität, München

## IMPRESSUM

### Herausgeber:

Chugai Pharma Marketing Ltd.,  
Frankfurt am Main

Springer Medizin Verlag GmbH  
Wissenschaftliche Kommunikation  
Tiergartenstraße 17  
69121 Heidelberg

### Corporate Publishing:

PD Dr. Beate Fruhstorfer (Leitung),  
Ulrike Hafner (verantwortlich),  
Ursula Hilpert, Dr. Friederike Holthausen,  
Sabine Jost, Dr. Claudia Krekeler,  
Dr. Christine Leist, Katrin Stobbe,  
Sandra Thake, Teresa Windelen

### Redaktionelle Mitarbeit:

Birgit-Kristin Pohlmann, Nordkirchen

© Springer Medizin Verlag, Heidelberg 2005

### Grafische Konzeption & Design:

Künkel+Lopka Medienentwicklung

Layout: grafische gestaltung buske, Heidelberg

Druck: Knopf-Druck, Edingen-Neckarhausen

Titelbild: Focus GmbH

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.