

Der Internist

Band 33	<i>4 Med. GZ 9</i>	
Herzwirkstoffe		
Redaktion	<i>33</i>	
Einführung	<i>1992</i>	29
B.E. Strauer		
Digitalis	<i>629-861</i>	31
G. Mager	<i>+ Suppl.</i>	
ACE-Hemmer	<i>+ W + M</i>	39
A.J.G. Riegger		
Diuretika. Wirkungsspektrum, Indikationen und Therapieresultate bei Herzerkrankungen		645
W. Zidek, K.H. Rahn		
Immunsuppressive Therapie bei Myokarditis und dilatativer Kardiomyopathie?		650
H.-P. Schultheiß		
Antiarrhythmika. Wirksamkeit, Unwirksamkeit und proarrhythmische Effekte		663
G. Steinbeck		
Thrombozytenaggregationshemmer, Antikoagulanzen und Thrombolytika bei kardialen Erkrankungen		670
H. Darius, R. Erbel, G.G. Belz, J. Meyer		
Neuere Aspekte über Nitrate und ihre Anwendung bei stabiler und instabiler Angina pectoris, Präinfarktsyndrom und Myokardinfarkt		684
P.R. Lichtlen		
Herzwirksame Pharmaka zur Therapie der stillen Myokardischämie		695
W. Motz, S. Scheler, B.E. Strauer		
Kasuistik		
Redaktion: K. Werdan (München)		
Chilblain-Lupus-erythematodes. Ein Fallbericht		701
B. Brado, U. Keilholz, W. Tilgen, A. Pezzutto, M. Gissler, W. Hunstein		

Arzneimitteltherapie

Redaktion: F. Scheler (Göttingen)

Moxonidin. Ein neues zentral wirksames Antihypertensivum 704

J. Schrader, G.J. Moldering, P. Dominiak

Mitteilungen des Berufsverbandes Deutscher Internisten

Auf ein Wort M 151

W. Wildmeister

(Muster-)Weiterbildungsordnung M 176

Ausschreibung des Un-Frey-Preis (1993) M 176

In memoriam Dr. M. F. Hoch M 198

Begrüßung neuer Mitglieder M 199

Internationale Kongresse des BDI e.V. M 200

Weiterbildung

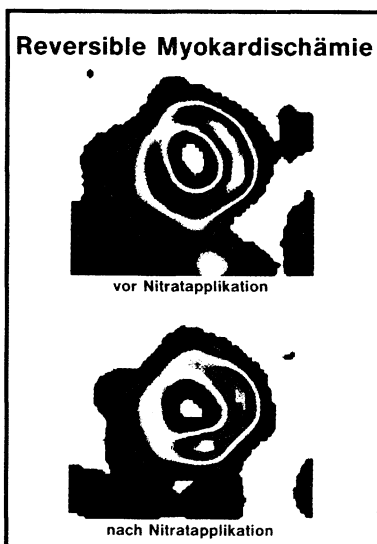
Chronische Niereninsuffizienz W 99

H. Meyer-Lehnert

Leser fragen – Experten antworten 707

Buchbesprechungen 649, 669, 694, 703

Kongreßforum A 81



Titelbild: Myokardszintigramm (Thallium-Szintigramm in SPECT-Technik) vor und nach Nitroglyzeringabe bei einem Patienten mit koronarer Herzkrankheit

Indexed in Current Contents

Zum Thema

Heutzutage erreichen ca. 30% der Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie und ca. 20% der Patienten mit akuter myeloischer Leukämie eine langanhaltende komplette Remission, also eine Gesundung. Noch vor 2 Jahrzehnten hätte man solche Erfolge für völlig unwahrscheinlich gehalten. Die immer genaueren Klassifikationen haben hierzu wesentlich beigetragen; sie sind für das Therapiemanagement unerlässlich.

Beim Mammakarzinom, an dem jede 13. Frau erkrankt, liegt die Mortalität trotz aller Vorsorgeprogramme noch bei ca. 50%, am niedrigsten ist sie bei Hodentumoren.

Schlüsselwörter

Risikofaktoren – Stadien – Leukämie – Hodentumor – Mammakarzinom

Befundgraduierung und Stadieneinteilung in der Hämatologie und Onkologie am Beispiel der Leukämien, der Hodentumoren und des Mammakarzinoms

B. Emmerich, R. Dengler, J. Hohnloser und I. Langenmayer
Medizinische Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München,
Klinikum Innenstadt

Eine Graduierung klar definierter Krankheitsentitäten aufgrund klinischer Befunde gehört heute zu den unverzichtbaren diagnostischen Anforderungen in weiten Bereichen der Hämatologie und Onkologie. Wegweisend für die heute praktizierte therapeutisch orientierte Diversifikation von Krankheitsentitäten war der Morbus Hodgkin [2]. Hier wurde erstmals gezeigt, daß morphologisch definierte Subtypen sowie die Aktivität und klinische Ausbreitung der Erkrankung, definiert in den verschiedenen Stadien, nicht nur die Prognose bestimmen, sondern daß sie sowohl für den optimalen Einsatz der verschiedenen Therapiemodalitäten (Radiotherapie, Chemotherapie und deren Kombination) als auch für die Entwicklung neuer therapeutischer Konzepte zwingend berücksichtigt werden müssen. Grundlage solcher therapeutisch orientierter Graduierungen sind klinische Befunde, die sich im Kontext klinischer Studien als Risikofaktoren, d.h. für den spontanen oder therapeutisch beeinflussten Verlauf der Erkrankung bedeutsam erwiesen haben.

Im folgenden sollen an 4 ausgewählten Krankheitsbildern die heute in der klinischen Praxis etablierten Stratifikationsprinzipien bei hämatologischen Neoplasien und soliden Tumoren beispielhaft verdeutlicht werden. Ein Beispiel für die TNM-Klassifizierung in der Onkologie findet sich im Beitrag über Pneumologie und Bronchologie.

Chronische lymphatische Leukämie

Die chronische lymphatische Leukämie (CLL) ist ein stets leukämisch verlaufendes Non-Hodgkin-Lymphom (NHL). Mit einer Inzidenz von 3–6/100000 Einwohner ist die CLL nicht nur das häufigste NHL, sondern auch die häufigste Leukämie in den westlichen Ländern. Die meisten Patienten sind älter als 50 Jahre, es sind jedoch auch einige Patienten beschrieben, die deutlich jünger sind, zum Teil unter 30 Jahren. Obschon das morphologische Erscheinungsbild meist sehr einheitlich ist, ist der Verlauf extrem variabel. Das Spektrum reicht von normaler Lebenserwartung bis hin zu progressiven Verläufen und Tod nach wenigen Jahren. Daher waren lange Zeit prognostische Aussagen sowie damit zusammenhängend die Entscheidung zur optimalen Therapie kaum möglich.

*Stadieneinteilung nach Rai
und BINET*

Ein entscheidender Durchbruch konnte mit der Einführung von Stadieneinteilungen, die auf der Gruppierung prognostischer Variablen beruhen, erzielt werden. Rai et al. [12] schlugen zuerst 5 Gruppen vor, die auf der Ausprägung der Lymphknotenvergrößerung, einer vorliegenden Spleno- bzw. Hepatomegalie sowie dem Ausmaß der Knochenmarkinsuffizienz (Anämie oder Thrombope-

Tabelle 1

Stadieneinteilung der CLL nach Rai

Stadium	Alt	Klinische Daten
Neu		
„Low risk“	0	Lymphozytose im Blut und im Knochenmark
„Intermediate risk“	I	Lymphozytose und vergrößerte Lymphknoten
	II	Lymphozytose plus Hepatomegalie oder Splenomegalie oder beides
„High risk“	III	Lymphozytose und Anämie (Hämoglobin < 11 g/dl)
	IV	Lymphozytose und Thrombopenie (Thrombozyten < 100 × 10 ⁹ /l)

Tabelle 2

Stadieneinteilung der CLL nach Binet

- A Lymphozytose und weniger als 3 Lymphknotenareale beteiligt
- B Mehr als 3 Lymphknotenareale beteiligt
- C Hämoglobin < 10 g/dl oder Thrombozyten < 100 × 10⁹/l oder beides (unabhängig von den beteiligten Lymphknotenarealen)

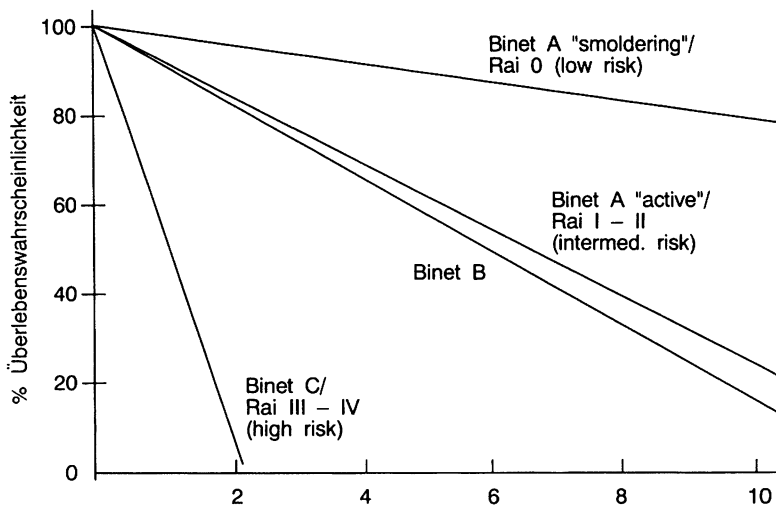


Abb. 1. Überlebenskurven in Relation zu den Stadien. Die Daten sind unter Berücksichtigung der modifizierten Rai-Klassifikation [11] und der Unterteilung innerhalb des Stadiums Binet A [9] schematisch zusammengestellt

nie) beruhen (Tabelle 1). Das Stadium 0, in dem nur eine Blut- und Knochenmarklymphozytose vorliegt, hat hierbei die beste Prognose mit einer normalen Überlebenswahrscheinlichkeit. Im Gegensatz dazu haben Patienten im fortgeschrittenen Stadium IV eine mediane Überlebenszeit von weniger als zwei Jahren. Binet et al. [1] haben später eine vereinfachte Stadieneinteilung vorgeschlagen, die nur 3 Gruppierungen kennt und auf der Anzahl involvierter Lymphknotenareale sowie der Knochenmarkinsuf-

fizienz beruht (Tabelle 2). Rai hat jüngst ebenfalls eine Einteilung in nur 3 Gruppen vorgeschlagen [11], und zwar geringes (Stadium 0), mittleres (Stadien I und II) sowie hohes Risiko (Stadien III und IV), da die statistischen Überlebenskurven 3 unterschiedliche Risikogruppen anzeigen. Bislang galt, basierend auf diesen prognostischen Stadieneinteilungen, daß Patienten im Stadium A keiner Therapie bedürfen. Im Stadium B (I–II) ist die Behandlung mit Chlorambucil und Prednison (KNOSPE-

Schema) immer noch Standard, im Stadium C (III–IV) werden meist Polychemotherapieprotokolle eingesetzt.

Zusätzliche Risikofaktoren

Mittels des Knochenmarkinfiltrationsmusters, des Hämoglobinspiegels (Hb), der Verdopplungszeit der Blutlymphozyten (LVZ) und evtl. der absoluten Lymphozytenzahl können innerhalb der frühen Stadien (Binet A bzw. Rai 0 und I) 2 Untergruppen herausgearbeitet werden, die sich deutlich in ihrer Prognose unterscheiden [9]. Die erste Gruppe innerhalb des Stadiums A mit einem nodulären Infiltrationsmuster, einer LVZ über 12 Monaten, einem Hb von > 12 oder 13 g/dl sowie einer absoluten Lymphozytenzahl von < 30000/μl hat die beste Prognose mit einer Überlebenszeit, die sich nicht von der altersadaptierten Kontrollgruppe unterscheidet (Abb. 1). Prognostisch ist diese Gruppe mit dem initialen Rai-Stadium 0 („low-risk“) identisch. Dazu gehören immerhin 20% aller CLL-Patienten bzw. 45% der Patienten im Stadium A. Man hat diesen benignen Verlauf „smoldering CLL“ oder auch benigne monoklonale B-Zell-Lymphozytose genannt. Die zweite Gruppe hingegen, auch „active CLL“ genannt, die diese Kriterien nicht erfüllt, hat ein deutlich erhöhtes Risiko der Progression in ein fortgeschrittenes Stadium und damit zusammenhängend eine mediane Überlebenswahrscheinlichkeit von weniger als 10 Jahren. Damit unterscheiden sich diese Patienten kaum mehr von jenen im Stadium B (Abb. 1). Patienten mit benigner Verlaufsform sollten wegen der normalen Lebenserwartung und der Nachteile durch eine Behandlung (sekundäre Neoplasien, Nebenwirkungen der Therapie) keine Chemotherapie erhalten, wohingegen die Patienten mit dem erhöhten Progressionsrisiko möglicherweise von einer Behandlung profitieren. Welche Art der Therapie dies sein könnte, wird derzeit in mehreren Studien untersucht. Die Stratifizierung innerhalb der frühen Formen erscheint auch deshalb sinnvoll, da inzwischen einige Studien belegen konnten, daß das Ansprechen

auf verschiedene Zytostatika und damit die Remissionsrate bei nicht vorbehandelten Patienten in frühen Stadien besser ist.

Akute Leukämien

Akute Leukämien führen unbehandelt innerhalb von wenigen Wochen zum Tod. Die Patienten sterben an den Folgen der sich bei dieser Erkrankung besonders rasch entwickelnden Knochenmarkinsuffizienz. Erst durch die Entwicklung erfolgreicher therapeutischer Strategien in den 70er und 80er Jahren änderte sich die Situation. Der größte Teil der Patienten (75% bei ALL und 60% bei AML) erreicht heute durch moderne Induktionspolychemotherapie eine komplette Remission, d.h. es kommt zum Verschwinden sämtlicher klinischer Erscheinungen. Entsprechend dem unterschiedlichen therapeutischen Ansprechen können heute 3 prognostisch differente Gruppen unterschieden werden. Erstens: Patienten mit refraktärer Leukämie, sie haben eine extrem schlechte Prognose. Zweitens: Patienten, die eine komplette Remission erreichen, aber trotz weiterer Therapie ein Rezidiv erleiden. Drittens: Patienten, die in langfristiger Remission bleiben und somit geheilt sind. Die Zugehörigkeit des einzelnen Patienten zu einer dieser drei prognostischen Subgruppen prädiktiv, d.h. vor Beginn oder in der frühen Phase der Therapie zu bestimmen, ist Ziel der derzeit praktizierten morphologischen, immunologischen und zytogenetischen Leukämieklassifikation.

Klassifikation nach morphologischen und zytochemischen Merkmalen

Unumstritten ist, daß die Art der zytostatischen Therapie und auch die Prognose entscheidend davon abhängig ist, zu welcher hämatopoetischen Zellreihe der Leukämiezellklon sich morphologisch und zytochemisch zuordnen läßt. Nach morphologischen und zytochemischen Kriterien werden primär 2 Gruppen von akuten

Tabelle 3

Klassifikation akuter Leukämie: Einteilung nach morphologischen und zytochemischen Merkmalen (French-American-British-Klassifikation) [5]

<i>Akute lymphatische Leukämien</i>			
FAB-Typ		Häufigkeit bei Erwachsenen	
L ₁	– Vorwiegend kleine Blasten mit schmalem, wenig basophilem, nicht granuliertem Zytoplasma, regelmäßig runder Kern, homogene Chromatinstruktur, wenige kleine Nukleolen	28%	
L ₂	– Unterschiedlich große Blasten mit unterschiedlich weitem und basophilem Zytoplasma. Unregelmäßig geformter Kern mit Einkerbungen und Eindellungen mit heterogener Chromatinstruktur und einem oder mehreren großen Nukleolen	67%	
L ₃	– Homogen große Blasten mit mäßig weitem, tiefbasophilem und stark vakuolisiertem Zytoplasma. Regelmäßig oval bis runder Kern mit homogen feinkörniger Chromatinstruktur und einem oder mehreren prominenten Nukleolen	5%	
Zytochemische Leitreaktion der ALL ist die PAS (periodic acid schiff)-Reaktion, die grobkörnig bis schollig positiv ausfällt.			
<i>Akute nicht lymphatische Leukämie</i>		Zytochemie positiv	
M ₁	Myeloblastär ohne Differenzierung	POX	18%
M ₂	Myeloblastär mit Differenzierung, Auer-Stäbchen	POX	31%
M ₃	Promyelozytär, hypergranulär, viele Auer-Stäbchen	POX	5%
M ₄	Myeloblastär und monoblastär/zytär,	POX + Esterase	26%
M ₄	Eos M ₄ mit vermehrt abnormen Eosinophil.	POX + Esterase	
M ₅	Monoblastär/zytär	Esterase	16%
M ₆	Erythroblastär und myeloblastär		3%
M ₇	Megakaryoblastär, immunzytologischer Nachweis von Thrombozyten-assoziierten Glykoproteinen		1%

POX, Peroxidasereaktion; Esterase, alpha-Naphthylacetatesterasereaktion

Leukämien unterschieden: akute lymphatische Leukämie (ALL) und akute nicht lymphatische Leukämien (ANLL) (s. Tabelle 3). Die lymphatischen Leukämien haben insgesamt eine bessere Prognose und haben eine mit ihrem Differenzierungsgrad wohl eng verbundene spezifische Suszeptibilität gegenüber bestimmten Zytostatika wie Vinka-Alkaloide, Asparaginase und Corticosteroide. Akute Leukämien, die morphologisch keine Differenzierungsmerkmale aufweisen und bei denen alle zytochemischen Reaktionen negativ ausfallen, können auch als akute undifferenzierte Leukämien (AUL) bezeichnet werden. Nach immunzytologischer Charakterisierung haben jedoch ein großer Teil dieser Fälle lymphatische Merkmale, so daß diese Formen heute wie akute lymphatische Leukämien behandelt werden.

Klassifikation der ALL/AUL nach dem Immunphänotyp und anderen Risikofaktoren

Nach der Expression von Differenzierungsantigenen, die mit Hilfe definierter monoklonaler Antikörper auf der Zelloberfläche und im Zytoplasma detektiert werden können, ist es heute möglich, die Leukämiezellen der ALL und AUL der T- und B-Zellreihe und ihren Reifungsstufen immunzytologisch zuzuordnen. Im Therapiekonzept der Deutschen Kooperativen Studiengruppe zur Therapie der ALL und AUL im Erwachsenenalter ist für die Risikoabschätzung und der daraus resultierenden Therapieentscheidung z.Z. eine Zuordnung zu den folgenden phänotypischen Varianten bedeutsam: Phänotypen mit günstigem Risiko sind C-ALL und T-ALL, während die O-

Tabelle 4

Einteilung der akuten lymphatischen und undifferenzierten Leukämie nach dem Immunphänotyp

Immunphänotyp	Häufigkeit bei Erwachsenen
T-ALL Pan T Antigen-positiv (z.B. CD7) TdT-positiv	23%
B-ALL B-Antigen-positiv (z.B. CD19) HLA-DR positiv Oberflächenimmunglobulin-positiv cALLA-positiv oder -negativ	2,5%
C-ALL cALLA-positiv B-Antigen-positiv (z.B. CD19) HLA-DR-positiv	51%
Null-ALL cALLA-negativ B-Antigen-negativ/-positiv HLA-DR-positiv Myeloische Antigene negativ/positiv TdT-negativ/-positiv	23%

TdT, terminale Desoxyribonucleotidyltransferase

Tabelle 5

Risikofaktoren bei der akuten lymphatischen Leukämie im Erwachsenenalter^a

Risikofaktoren	Prognose	
	Günstig	Ungünstig
Alter	< 35 J	> 35 J
Phänotyp	C-ALL, T-ALL	O-ALL, B-ALL
Leukozytenzahl	< 30000/μl	> 30000/μl
Komplette Remission	Nach Phase I der Induktionstherapie (4 Wochen)	> 4 Wochen

^a Die Risikofaktoren gelten für Patienten, die nach dem BMFT-Studienprotokoll behandelt werden (7)

Tabelle 6

Zytogenetisch definierte Subtypen der akuten Leukämien

Chromosomale Aberration	Morphologischer Typ	Prognose
t(9;22)	ALL/AUL	Schlecht
t(8;14) t(2;8) t(8;22)	B-ALL	Schlecht
t(4;11)	ALL	Schlecht
t(15;17)	AML FAB-Typ M ₃	Günstig
inv 16	AML FAB-Typ M ₄ Eos	Günstig

ALL und B-ALL als phänotypisch ungünstige Varianten gelten (s. Tabelle 4). Neben diesen phänotypischen Varianten sind das Alter, die initiale Leukozytenzahl und das primäre Ansprechen auf die Therapie voneinander unabhängig Risikofaktoren (s.

Tabelle 5). So lag das krankheitsfreie Überleben nach fünf Jahren in der Gruppe ohne Risikofaktoren bei 62%, mit einem Risikofaktor bei 33%, mit zwei Risikofaktoren bei 22% und drei Risikofaktoren bei 11% [7].

Zytogenetisch definierte Subtypen der akuten Leukämie

Neben diesen einfach zu bestimmenden klinischen Merkmalen und der Zelldifferenzierung haben in den letzten Jahren zunehmend Eigenschaften des malignen leukämischen Zellklons für die Prognoseabschätzung Bedeutung erlangt, die wahrscheinlich viel enger mit dem Pathomechanismus der Leukämiegenese verknüpft sind. Es sind bestimmte numerische und vor allem strukturelle Chromosomenveränderungen, die bei akuten lymphatischen und myeloischen Leukämien von prädiktiven prognostischen Wert sind [13] (s. Tabelle 6). Wohl am besten untersucht ist die prognostische Bedeutung der Philadelphia-Translokation t(9;22), die nicht nur bei der Mehrzahl der Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie, sondern auch bei 20% der Patienten mit ALL beobachtet wird. Bei dieser Translokation wird das c-abl-Onkogen vom langen Arm des Chromosom 9 auf das Chromosom 22 in die bcr-Region („break point cluster region“) transloziert. Dabei entsteht ein neues Hybridgen (abl/bcr), das für ein Protein mit Thyrosinkinaseaktivität kodiert. Dies hat bei der ALL ein Molekulargewicht von 190 KD, während es bei der chronischen myeloischen Leukämie ein Molekulargewicht von 210 KD hat. Mit der PCR- („polymerase chain reaction“) Technik können diese neu entstandenen Fusionsgene heute relativ einfach und sehr empfindlich nachgewiesen werden. So wird es in Zukunft möglich sein, solche genetischen Veränderungen in eine Klassifikation von Leukämien routinemäßig einzubeziehen. Unter klinisch-therapeutischen Gesichtspunkten ist unter den verschiedenen morphologischen und zytogenetischen Varianten der ANLL im Augenblick lediglich die Promyelozytenleukämie (FAB-Typ M₃) als eigenständige Entität wichtig, da sich hier mit der Möglichkeit der Therapie durch All-trans-Retinsäure ein spezifisches Therapieprinzip abzeichnet [4]. Grundlage hierfür ist wohl, daß sich bei dieser Unterform der ANLL in fast 100% der Fälle die Translokation t(15;17) findet, durch die der

Tabelle 7

Moderne (BTTP) und traditionelle histologische Klassifikationen der Keimzelltumore

	BTTP (Pugh 1976)	WHO (1976)		Dixon & Moore (1952)
	Seminom, klassisch	Seminom, typisch	Gruppe I	Seminom
	Seminom, spermatozytisch	Seminom, anaplastisch		
		Seminom, spermatozytisch		
MTU	Malignes Teratom, undifferenziert	Seminom mit Riesenzellen	Gruppe II	Embryonales Karzinom, rein oder mit Seminom
		Embryonales Karzinom		
MTI	Malignes Teratom, intermediär	Polyembryom	Gruppe III	Teratom mit embryonalem Karzinom ± Seminom
		Embryonales Karzinom mit Teratom „Teratokarzinom“		
MTD	Malignes Teratom, differenziert	Teratom mit maligner Transformation	Gruppe IV	Adultes Teratom
		Teratom, reif		
MTT	Malignes Teratom, trophoblastisch	Teratom, unreif	Gruppe V	Chorionkarzinom, rein oder ± embryonalem Karzinom ± Seminom
		Chorionkarzinom	Gruppe III	Teratom mit Chorionkarzinom ± Seminom
YST	Dottersacktumor, „solk-sac-tumor“	Yolk-sac-tumor	Gruppe III	Teratom mit embryonalem Karzinom ± Seminom
		Embryonales Karzinom, infantiler Typ		
CT	kombinierter Tumor Seminom + Teratom	Endoderaler Sinustumor		
		Andere Kombinationen		

Alpha-Rezeptor für Retinsäure transloziert wird. Bei ALL/AUL können dagegen 2 Risikogruppen definiert werden, die einer unterschiedlich intensiven Therapie bedürfen. Patienten jünger als 35 Jahre mit C-ALL oder T-ALL, Leukozyten initial niedriger als 30000/µl, kein Philadelphia-Chromosom und einer kompletten Remission innerhalb der ersten Therapiewochen haben mit einem rezidivfreien Überleben von 62% eine gute Prognose und erhalten die Standardtherapie. Dagegen gehören Patienten mit einem der in Tabelle 5 aufgeführten Risikofaktoren zur Hochrisikogruppe. Für sie kann heute keine Standardtherapie definiert werden. Intensive Konsolidierungstherapien auch in Form der allogenen und autologen Knochenmarktransplantation sind zur Zeit für diese Patienten in Erprobung.

Hodentumoren

Die Hodentumoren sind mit 6–10/100000 Männer die häufigste Tumorerkrankung bei Männern in der Altersgruppe um 25 Jahre. Der Alters-

gipfel liegt bei ca. 25 für Nichtseminome bzw. 35 für Seminome. Eine intensive interdisziplinäre Kooperation zwischen Internisten, Urologen, Chirurgen und Strahlentherapeuten hat auch bei fortgeschrittener Erkrankung zu hohen Langzeitüberlebensraten geführt [14]. Die Fünfjahresüberlebensrate bei Seminomen im Stadium I beträgt heute ≥ 98%, für Nichtseminome im Stadium I > 98%, für Seminome im Stadium II 80–92%, für Nichtseminome im Stadium II > 95%, für Seminome im Stadium III 67–96% und für Nichtseminome im Stadium III 60–70%. Grundlage für die Erzielung dieser Ergebnisse war und ist ein nach Histologie, Tumorstadium und Risikofaktoren stratifizierter interdisziplinärer Therapieansatz.

Histologische Klassifikationen

Histologisch werden 2 große Gruppen unterschieden: Seminome und nichtseminomatöse Keimzelltumoren [14]. Insbesondere in den unteren Stadien (I und II) hat diese Differenzierung erhebliche therapeutische

Konsequenzen. In der Regel wird beim Seminom im Stadium I/II bestrahlt, während beim nichtseminatösen Keimzelltumor eine Polychemotherapie bzw. retroperitoneale Lymphadenektomie (RLA) durchgeführt wird. Beim Nichtseminom im Stadium I ist bei Vorliegen eines reinen Chorionkarzinoms (MTT) die alleinige Semikastratio ohne weitere Therapie aber mit engmaschiger Nachsorge riskant, da hier ein hohes (bis 60%) hämatogenes Metastasierungsrisiko besteht. Auch die Entscheidung zur sekundären Lymphadenektomie nach vorangegangener Chemotherapie ist von der Histologie abhängig. Beim Nicht-Seminom wird sie empfohlen, wenn in der Histologie des Primärtumors ein reifes Teratom (TD) vorhanden war. Diese Tumoren sind tumormarkernegativ, wachsen lange asymptomatisch lokoregionär, z.B. retroperitoneal infiltrierend im lymphatischen System und sind dann häufig inoperabel und in der Regel chemotherapieresistent. Allerdings muß die Bedeutung der Histologie in Zusammenschau mit anderen Parametern gesehen werden. So wird beispielsweise ein Patient mit histolo-

Tabelle 8

Die klinische Stadieneinteilung nach Lugano (1979)

Stadium I	Keine Metastasen nachweisbar
I A	Tumor auf Hoden/Nebenorgane beschränkt
I B	Tumor im kryptorchischen Hoden/Infiltration des Samenstranges
I C	Tumor infiltriert Skrotalhaut (oder transskrotal operiert)
Stadium II	Lymphknotenmetastasen unterhalb des Zwerchfells
II A	Alle Lymphknoten <2 cm Ø
II B	Mindestens 1 Lymphknoten 2–5 cm Ø
II C	Retroperitoneale Lymphknoten >5 cm Ø o. Tumorinvasion der Venen Kein makroskopischer Resttumor nach Lymphadenektomie
II D	Makroskopischer Resttumor nach Lymphadenektomie Tastbarer Abdominaltumor (inoperable)/fixierte inguinale Lymphknoten
Stadium III 0	Positiver Tumormarker ohne sichtbare Metastasen
Stadium III	Metastasen oberhalb des Zwerchfells
III A	Supraklavikulärer/mediastinaler Lymphknotenbefall
III B	Lungenmetastasen, „minimal disease“: <5 Herde in jeder Lunge, <2 cm Ø, „advanced disease“: >5 Herde pro Lunge/ein Herd >2 cm Ø/ Pleuraerguß
III C	Hämatogene Metastasen außerhalb der Lunge

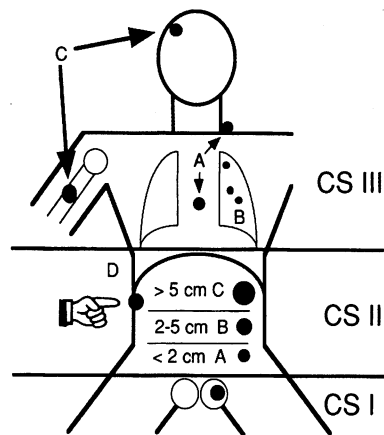


Abb. 2. Illustration der 3 klinischen Stadien (CS) nach Lugano

gisch reinem Seminom im Stadium II B und positivem Alpha-Fetoprotein (AFP) nicht wie ein Seminom bestrahlt, sondern wie ein nichtseminomatöser Keimzelltumor primär chemotherapiert. Tabelle 7 zeigt eine Gegenüberstellung der früher gebräuchlichen Dixon u. Moore (WHO) mit der heute gültigen histologischen Klassifikation (British Testicular Tumor Panel, BTTP).

Klinische Stadieneinteilung

In der Bundesrepublik wird z.Z. von den meisten Onkologen in den Arbeitsgemeinschaften für internistische Onkologie bzw. urologische Onkologie oder radiologische Onkologie neben dem TNM-System der WHO die Klassifikation für gonadale bzw. extragonadale Keimzelltumoren nach dem Workshop von Lugano 1974 benutzt. Diese Klassifikation geht im wesentlichen von 3 Stadien aus (s. Tabelle 8). Die TNM-Klassifikation ist für ein risikoadaptiertes Vorgehen weniger geeignet, da prognostisch eher günstige Tumoren, z.B. abdominelle Lymphknotenmetastasen mit einer Größe von 3 cm im Durchmesser (pT₁, N₂, M₀) und Hochrisikofälle wie z.B. Patienten mit multiplen Lebermetastasen, ZNS- und Knochenmetastasen (pT₁, N₁, M₁) in demselben Stadium IV eingestuft werden. Die Royal-Marsden-Klassifikation wie auch eine Reihe von anderen Klassifikationen benutzen 4 klinische Stadien. Sie bieten aber keine wesentlichen Vorteile gegenüber der Lugano-Klassifikation. Die Schwäche der Lugano-Klassifikation liegt in der man-

gelnden Trennschärfe in fortgeschrittenen Stadien. Dies hat dazu geführt, daß sie um Zusätze wie „minimal“ und „advanced“ – Begriffe aus der in den USA von Einhorn geprägten Indiana-Klassifikation – im Stadium III B erweitert wurde.

Prognosefaktoren

Die traditionellen Stadieneinteilungen nach Histologie und Stadium geben zwar eine erste Orientierung für das therapeutische Vorgehen (Nicht-Seminom = NS, Seminom = S):

S Stadium I:

adj. Radiotherapie

S Stadium II:

Primäre Radiotherapie

S Stadium III:

Primäre Chemotherapie

NS Stadium I:

adj. Chemotherapie oder Lymphadenektomie (RLA) oder „Surveillance“

NS Stadium II A:

RLA plus adj. Chemotherapie

NS Stadium II B/III:

Primäre Chemotherapie +/- Resektion von Restgewebe.

Allein genügen sie aber nicht mehr den Anforderungen, die an eine moderne prätherapeutische Risikoeinschätzung zu stellen sind. Hierzu sind zusätzliche Risikofaktoren erforderlich, nach denen dann stratifiziert in den verschiedenen Stadien behandelt wird. In Tabelle 8 sind eine Reihe von Faktoren aufgelistet, die heute bei der Therapiestratifikation benutzt werden bzw. deren Wert derzeit geprüft wird [15]. Die eingangs erwähnten hohen Heilungsraten, in den nach Histologie, Ausbreitung und zusätzlichen Risikofaktoren stratifizierten Therapiestudien unterstreichen die Bedeutung dieses Therapieansatzes. Nicht nur die Einführung des Cisplatin, sondern auch die konsequente Verfolgung einer risikoadaptierten Therapiestrategie haben heute die Keimzelltumoren zum Modell für eine auch in fortgeschrittenen Stadien heilbare solide Tumorerkrankung gemacht.

Mammakarzinom

Das Mammakarzinom ist die häufigste Tumorerkrankung der Frau. Im

Tabelle 9

Faktoren, die den Verlauf von malignen Keimzelltumoren beeinflussen

Risikofaktor		Wertigkeit
Histologie	Chorionkarzinom (hämatogene Metastasen)	Gesichert
	Teratokarzinom (lymphogene Metastasen)	Unsicher
	Gefäßinvasion (lymphatisch ± venös)	Gesichert
Lokalisation der Metastasen	ZNS, Knochen, viszerale Organe	Gesichert
	primär extragonadal	Gesichert
Größe der Metastasen	Abdominelle Lymphknoten >5 (10) cm	Gesichert
	Mediastinale Lymphknoten >3 (5) cm	Gesichert
Zahl der Lungenmetastasen	>10/Lunge	Gesichert
Tumormarker	LDH > 500	Gesichert
	β-HCG > 10000 IU/ml	Gesichert
	AFP > 1000 ng/ml	Gesichert
Onkogene	N-myc	Wird geprüft
	K-ras	Wird geprüft
Zytogenetik	Markerchromosom i12p	Wird geprüft
	Polyploidie der Tumorzellen	Wird geprüft
Anamnese	Raucher	Unsicher
	Tumorerkrankung der Eltern	Unsicher

Tabelle 10

Zusammengefaßte TNM-Klassifikation und klinische Stadieneinteilung korreliert mit krankheitsfreiem Überleben nach 5 Jahren

Tis	Carcinoma in situ intraduktales Karzinom oder M. Paget auf die Mamille beschränkt		
T1	Tumor 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung		
T2	Tumor mehr als 2 cm, aber weniger als 5 cm in größter Ausdehnung		
T3	Tumor mehr als 5 cm		
T4	Tumor jeder Größe mit direkter Ausdehnung auf Brustwand oder Haut		
pN0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen		
pN1	Metastasen in beweglichen ipsilateralen axillären Lymphknoten		
pN2	Metastasen in ipsilateralen axillären Lymphknoten untereinander oder an andere Strukturen fixiert		
pN3	Metastasen in Lymphknoten entlang der Arteria mammaria interna		

Die TNM-Klassifikation kann zu klinischen Stadien zusammengefaßt werden.

Stadium	T	N	M	5-Jahres-Überlebensrate
Stadium I	T1	N0	M0	91,3%
Stadium II A	T0-1	N1	M0	87,4%
	T2	N0	M0	79,8%
Stadium II B	T2	N1	M0	79,9%
	T3	N0	M0	62,7%
Stadium III A	T0-2	N2	M0	58,7%
	T3	N1-2	M0	45,5%
Stadium III B	T4	jedes N	M0	k.A.
	jedes T	N3	M0	k.A.
Stadium IV	jedes T	jedes N	M0	k.A.

Laufe ihres Lebens muß in Deutschland jede 13. Frau mit einer bösartigen Erkrankung der Brustdrüse rechnen. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei etwas über 60 Jahren, trotz Vorsorgeprogrammen zur Früherkennung stirbt etwa die Hälfte der Frauen an ihrer Erkrankung.

Die TNM-Klassifikation ist Grundlage der operativen und adjuvanten Therapieplanung beim Mammakarzinom und läßt zusammen mit einigen anderen Faktoren Aussagen über die Prognose der Patientinnen zu [3].

Entscheidend für die operative Therapie ist die Primärtumorgröße

und die Relation Tumor/Brustgewebe. Tumoren bis 2 cm Durchmesser (T1-Tumoren) können ohne Nachteile für die Patientin brusterhaltend mit oder ohne Nachbestrahlung behandelt werden. Zur Zeit wird in Studien geprüft, ob durch eine präoperative (neoadjuvante) Chemotherapie und Radiotherapie auch größere Tumoren verkleinert und sicher ohne Prognoseverschlechterung brusterhaltend operiert werden können [8].

Ausschlaggebend für eine adjuvante Therapie ist der operativ erho-bene Lymphknotenstatus von mindestens 10 präparierten Lymphknoten der Patientin. Die Anzahl der befallenen Lymphknoten hat sich als wichtigstes unabhängiges Prognosemerkmal erwiesen (Tabelle 10 und 11). Nodalpositive Patientinnen sollten je nach Nachweis von Östrogen- und Progesteronrezeptoren im Tumorge-webe hormonell und/oder chemothe-rapeutisch weiterbehandelt werden. Das histopathologische Grading, das anhand von Zellkernmorphologie, Ausdifferenzierung und Mitoserate festgelegt wird (G1 gut differenziert bis G4 undifferenziert), stellt ein weiteres Instrument zur Risikoabschätzung dar.

Im metastasierten Stadium richtet sich das therapeutische Vorgehen nach Risikofaktoren, die sich aus der Metastasenlokalisierung, dem krankheitsfreien Intervall und wiederum dem Rezeptorstatus zusammensetzen. Diese Kriterien können zur besse- ren Vergleichbarkeit zu einem Score zusammengefaßt werden (Tabelle 12). Intensive Chemotherapiemaßnahmen sollten nur Patientinnen mit ungünstigem Prognoseindex und gu- tem klinischem Allgemeinzustand ge- raten werden. Die Behandlung der Patientinnen mit günstiger Prognose sollte am Ziel, die maximale Lebens- qualität zu erhalten, ausgerichtet werden, da eine kurative Behand- lungsoption oder auch nur eine le- bensverlängernde Wirkung derzeit nicht belegt werden kann.

Neuere Prognosefaktoren, von denen derzeit noch bestimmt wer- den muß, ob sie sich wirklich unab- hängig von den oben genannten ver- halten, könnten in Zukunft in die Klinik Einzug halten. Dazu zählen

Tabelle 11

Krankheitsfreies Überleben entsprechend dem Lymphknotenbefall der Axilla

Zahl der befallenen Lymphknoten	Höchster befallener Level		
	I	II	III
1-3	85%	75%	65%
≥4	80%	67%	25%

Level I Untere Axilla: Lymphknoten lateral des M. pectoralis minor
 Level II Mittlere Axilla: Lymphknoten bis zum medialen Rand der M. pectoralis minor und interpektorale Lymphknoten
 Level III Apikale Axilla: Lymphknoten medial des M. pectoralis minor einschließlich der sub- und infraklavikulär und apikalen Lymphknoten

Tabelle 12

Risikoscore bei metastasiertem Mammakarzinom

Klinische Parameter	Scorepunkte
Metastasenart:	
Knochen	
Haut	
Weichteile (Lymphknoten)	
Erguß	je 1
Lunge (< 10 Metastasen)	3
Lunge (> 10 Metastasen)	5
Lunge (Lymphangiomas carcinomatosa mit klin. Sympt.)	6
Leber	6
Knochenmarkskarzinose (mit klin. Sympt.)	4
Rezeptorstatus:	
positiv	1
unbekannt	2
negativ	3
Krankheitsfreies Intervall:	
> 2 Jahre	1
≤ 2 Jahre	3
Günstige Prognose	Summe < 7
Ungünstige Prognose	Summe ≥ 7

der Nachweis zytokeratinpositiver Zellen im Knochenmark, die eine hämatogene Metastasierung wahrscheinlich machen, und zellkinetische Parameter wie der Anteil der Zellen in S-Phase, der Ploidiestatus und der Thymidin-labeling-Index. Der Nachweis des Rezeptors für den epidermalen Wachstumsfaktor (EGF-R), des Onkogens HER-2/neu, der tumorassoziierten Protease Katherpsin D und des Plasminogenaktivators vom Urokinasetyp (uPA) kön-

nen auf ein erhöhtes Rezidivrisiko und eine kürzere Überlebenszeit hinweisen.

Zusammenfassung

Bei Neoplasien wird der Krankheitsverlauf primär durch die Eigenschaften der Tumorzellen, der Gesamttumorzellmasse und häufig durch den speziellen Organbefall bestimmt. Ausgehend von dieser den klassischen Stadieneinteilungen zugrundeliegenden Befundgraduierung wird heute versucht, mit Hilfe zusätzlicher Risikofaktoren die Therapie in den einzelnen Stadien weiter zu individualisieren. Nur auf diesem Weg der risikoadaptierten Therapie kann eine zu toxische und über das Ziel der Tumorbeseitigung hinausgehende Behandlung vermieden werden. Bei der Stratifikation ist aber zu beachten, daß Risikofaktoren häufig nur im Zusammenhang mit einer definierten Therapie gültig sind und daher einem ständigen Wandel unterliegen. Am Beispiel der chronischen lymphatischen Leukämie, der akuten Leukämien, der Hodentumoren und des Mammakarzinoms werden die heute praktizierten Stratifikationsprinzipien und ihre Bedeutung für den optimalen Einsatz und die optimale Auswahl der therapeutischen Möglichkeiten dargestellt.

Fazit für die Praxis

Akute Leukämien werden in der FAB- (French-American-British-) Klassifikation unter morphologischen Gesichtspunkten eingeteilt. Des Weiteren kann eine Rubrifizierung nach dem Immunphänotyp und zytogenetischen Gesichtspunkten vorgenommen werden.

Die chronische lymphatische Leukämie (CLL), definiert als leukämisch verlaufendes Non-Hodgkin-Lymphom (NHL), wird eingeteilt nach 3 Risikogruppen, wofür das Ausmaß der Lymphome und die Infiltration des Knochenmarks mit konsekutiver Anämie und Thrombopenie die entscheidenden Kriterien sind.

Beim Mammakarzinom ist die TNM-Klassifizierung Grundlage des Therapiemanagements, ergänzt durch eine Scorebewertung von Risiken des metastasierenden Mammakarzinoms.

Entscheidend für die Zuordnung der 3 Stadien von Hodentumoren sind Lage und Größe von Lymphknoten und hämatogenen Metastasen sowie der positive Tumormarkernachweis.

Literatur

1. Binet JL, Auquier A, Dighiero G, Chastang C, Piquet H, Goasguen J, Vaugier G (1981) A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer* 48:198
2. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M (1971) Report of the committee in Hodgkin's disease staging classification. *Cancer Res* 31:1860
3. Carter CH, Allen C, Henson D (1989) Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24740 breast cancer cases. *Cancer* 63:181
4. Castaigne S, Chomienne C, Daniel MT, Ballestrini P, Berger R, Fenaux P, Degos L (1990) All trans retinoic acid as a differentiation therapy for acute promyelocytic leukemia. I. clinical results. *Blood* 76:1704
5. French-American-British (FAB) Co-Operative Group, Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DAG, Gralnick HR (1985) Proposed revised criteria for the classification of acute leukemia. *Ann Intern Med* 103:460

6. Gaglia P, Bussone R, Caldarola M, Lai M, Jayme A, Caldarola L (1987) The correlation between the spread of metastases by level in the axillary nodes and disease-free survival in breast cancer. A multifactorial analysis. *Eur J Cancer Clin Oncol* 23:849
7. Hoelzer DE, Thiel E, Löffler H, Büchner T, Ganser A, Heil G, Koch P, Freund M, Diedrich H, Rühl H, Maschmeyer G, Lipp T, Nowrouzian MR, Burkert M, Gerecke D, Pralle H, Müller U, Lunscken C, Fülle H, Ho AD, Kuchler R, Busch FW, Schneider W, Görg C, Emmerich B, Braumann D, Vaupel HA, von Paleske A, Bartels H, Neiss A, Messerer D (1988) Prognostic factors in a multicenter study for treatment of acute lymphoblastic leukemias in adults. *Blood* 71:123
8. Jacquillat C, Weil M, Baillet F, Borel CH, Auclerc G, De Maublanc MA, Housset M, Forget G, Thill L, Soubrane C, Khayat D (1990) Results of neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy in the breast-conserving treatment of 250 patients with all stages of infiltrative breast cancer. *Cancer* 66:119
9. Molica S (1991) Progression and survival studies in early chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 78:895
10. Possinger K, Sauer H, Wilmanns W (1988) Chemotherapie metastasierter Mammakarzinome. *Dtsch Med Wochenschr* 113:224
11. Rai KR (1987) A critical analysis of staging in CLL. In: Gale RP, Rai KR (eds) *Chronic lymphocytic leukemia: recent progress and future directions*, UCLA Symposia on molecular and cellular biology, vol 59, new series. Liss, New York, p 253
12. Rai KR, Sawitzky A, Cronkite EP, Chanana AD, Levy RN, Pasternak BS (1975) Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 46:219
13. Sandberg AA (1987) Prognostic significance of chromosome changes in acute leukemia. In: Büchner T, Schellong G, Hiddemann W, Urbanitz D, Ritter J (eds) *Hematology and blood transfusion*, vol 30. Acute leukemias. Springer, Berlin Heidelberg New York, p 15
14. Schmoll HJ, Weißbach L (1988) *Diagnostik und Therapie von Hodentumoren*. Springer, Berlin Heidelberg New York
15. Stoter G, Bosl GJ, Droz JP, Fossa SD, Freedman LS, Geller NL, Horwich A, Jones WG, Kaye SB, Mead G (1990) Prognostic factors in metastatic germ cell tumors. *Prog Clin Biol Res* 357:313

Prof. Dr. B. Emmerich
 Medizinische Klinik
 Klinikum Innenstadt der Universität
 Ziemssenstraße 1
 W-8000 München 2