

Jahrbuch der
Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf

Heinrich Heine
HEINRICH HEINE
UNIVERSITÄT
DÜSSELDORF

2006/2007

Heinrich Heine

**Jahrbuch der
Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf
2006/2007**

**Jahrbuch der
Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf
2006/2007**

**Herausgegeben vom Rektor
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Univ.-Prof. Dr. Dr. Alfons Labisch**

**Konzeption und Redaktion:
Univ.-Prof. em. Dr. Hans Süßmuth**

© Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf 2007
Einbandgestaltung: Wiedemeier & Martin, Düsseldorf
Titelbild: Schloss Mickeln, Tagungszentrum der Universität
Redaktionsassistentz: Georg Stüttgen
Beratung: Friedrich-K. Unterweg
Satz: Friedhelm Sowa, L^AT_EX
Herstellung: WAZ-Druck GmbH & Co. KG, Duisburg
Gesetzt aus der Adobe Times
ISBN 3-9808514-5-1

Inhalt

Vorwort des Rektors	11
Gedenken	17
Rektorat	19
ANNIKA MORCHNER, RAIMUND SCHIRMEISTER und ALFONS LABISCH (Rektor) Der Corporate-Identity-Prozess an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf	21
ULF PALLME KÖNIG (Kanzler) Grundsätzliche Überlegungen zu Perspektiven der Zentralen Universitäts- verwaltung der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf im Zuge des Hoch- schulfreiheitsgesetzes	29
Medizinische Fakultät	
<i>Dekanat</i>	53
<i>Neu berufene Professorinnen und Professoren</i>	55
BERND NÜRNBERG (Dekan) Chancen und Herausforderungen einer sich wandelnden Hochschulmedizin	63
ANTONIA M. JOUSSEN Wieder lesen können? Möglichkeiten und Grenzen in der Therapie der altersbedingten Makuladegeneration	69
MICHAEL SCHÄDEL-HÖPFNER und JOACHIM WINDOLF Handchirurgie – Ein neues Fachgebiet am Universitätsklinikum Düsseldorf	83
UTE SPIEKERKÖTTER und ERTAN MAYATEPEK Angeborene Störungen der Fettsäureoxidation – Erfolge des Neugeborenen Screenings, Mausmodelle und Pathogenese	93
RÜDIGER E. SCHARF, ANDREA GERHARDT, VOLKER R. STOLDT und RAINER B. ZOTZ Klinische und experimentelle Thromboseforschung – Genetische Deter- minanten, molekulare Mechanismen und therapeutische Strategien bei thrombotischen Komplikationen	105

STEPHAN ROTH, HANS GEORG BENDER, WILFRIED BUDACH, PETER FEINDT, HELMUT ERICH GABBERT, RAINER HAAS, DIETER HÄUSINGER, WOLFRAM TRUDO KNOEFEL, CAROLIN NESTLE-KRÄMLING, HANS-JAKOB STEIGER, JÖRG SCHIPPER und KLAUS-WERNER SCHULTE	
Aktuelle Entwicklungen der interdisziplinären Krebstherapie	127
NORBERT GATTERMANN	
Eröffnung der Universitätstumorambulanz	155
Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät	
<i>Dekanat</i>	163
<i>Neu berufene Professorinnen und Professoren</i>	165
PETER WESTHOFF (Dekan)	
Die Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät und die Herausforderungen der Zukunft	179
DETLEV RIESNER	
Infektiöse Moleküle: Viroide und Prionen	183
GEORG GROTH	
Strukturbestimmung von Proteinen als Schlüssel zum molekularen Mechanismus	215
THOMAS J. J. MÜLLER	
Multikomponenten- und Dominoreaktionen in der diversitätsorientierten Organischen Synthese	227
BETTINA M. PAUSE	
Emotionale Kommunikation mittels chemischer Signale	245
Philosophische Fakultät	
<i>Dekanat</i>	255
<i>Neu berufene Professorinnen und Professoren</i>	257
ULRICH VON ALEMANN (Dekan)	
Die Zukunft der Düsseldorfer Geistes- und Sozialwissenschaften: Zwischen Humboldt und Henkel, Heine und Heute	261
DIETRICH BUSSE	
Sprache – Kognition – Kultur	
Der Beitrag einer linguistischen Epistemologie zur Kognitions- und Kulturwissenschaft	267
PETER MATUSSEK	
Stille Blicke. Zur Naturlyrik des ‚vorkritischen‘ Goethe	281

GERHARD VOWE	
Mediatisierung? Mediendemokratie? Mediokratie?	
Ein theoretischer Ansatz auf dem Prüfstand	295
PETER H. HARTMANN und INGA HÖHNE	
Freizeitmuster und soziale Strukturen in Düsseldorf –	
Ein Weg zur Bestimmung neuer Zielgruppen.....	311
RALPH WEISS	
Nach dem „Deutschen Sommermärchen“ zurück im alltäglichen Politik-	
verdruss – Wie Medien politische Stimmungslagen beeinflussen und von	
welchen Kontexten der Medieneinfluss abhängt	333
Gastbeitrag	
ULRICH VON ALEMANN	
Vorwort zum Gastbeitrag von Lothar Schröder	349
LOTHAR SCHRÖDER	
Heinrich Heine: „Die Pragueise“ (1824) oder:	
Rekonstruktion eines spektakulären Handschriftenfonds	351
Wirtschaftswissenschaftliche Fakultät	
<i>Dekanat</i>	361
<i>Neu berufene Professorinnen und Professoren</i>	363
CHRISTOPH J. BÖRNER (Dekan)	
Strategische Positionierung und Profilierung von Universitäten	
und Fakultäten aus betriebswirtschaftlicher Sicht	365
H. JÖRG THIEME	
Soziale Marktwirtschaft – Denkfehler oder Gestaltungsdefekte?	381
GUIDO FÖRSTER	
Steuerliche Probleme bei der Abfindung von Pensionszusagen an	
Gesellschafter-Geschäftsführer einer GmbH	391
Juristische Fakultät	
<i>Dekanat</i>	407
<i>Neu berufene Professorinnen und Professoren</i>	409
JOHANNES DIETLEIN (Dekan)	
Die Düsseldorf Law School – Innovation im Zeichen des Hochschulfrei-	
heitsgesetzes	413
DIRK OLZEN	
Das Dr. med. Micheline Radzyner-Institut für Rechtsfragen der Medizin....	419

KARSTEN ALTENHAIN und MICHAEL HAIMERL Die Praxis der Urteilsabsprachen in Wirtschaftsstrafverfahren – Ergebnisse eines drittmittelfinanzierten juristischen Forschungsprojekts	421
DIRK LOOSCHELDERS und LOTHAR MICHAEL Zur Gründung eines Instituts für Versicherungsrecht	437
JOHANNES DIETLEIN Interessenkonflikte bei der Besetzung von Sparkassengremien	443
Gesellschaft von Freunden und Förderern der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf e.V.	
OTHMAR KALTHOFF Jahresbericht 2006	469
Forscherverbünde der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf	
ANDREA VON HÜLSEN-ESCH, MONIKA GOMILLE, HENRIETTE HERWIG, CHRISTOPH AUF DER HORST, HANS-GEORG POTT, JOHANNES SIEGRIST und JÖRG VÖGELE Kulturelle Variationen und Repräsentationen des Alter(n)s	473
Nachwuchsforschergruppen an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf	
ANNETTE M. SCHMIDT Magnetoaktive weiche Materie – Von der Kombination magnetischer Zwerge mit flexiblen Kettenmolekülen	491
Institute an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf	
<i>Das Düsseldorfer Institut für Außen- und Sicherheitspolitik</i>	
RALPH ALEXANDER LORZ und RAINER WINKLER Das Düsseldorfer Institut für Außen- und Sicherheitspolitik – Ein unabhängiges interdisziplinäres Forum an der Heinrich-Heine-Universität	505
<i>Institut „Moderne im Rheinland“</i>	
GERTRUDE CEPL-KAUFMANN Der „Arbeitskreis zur Erforschung der Moderne im Rheinland“ als An-Institut an der Heinrich-Heine-Universität	515
Kooperationen der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf	
<i>Konfuzius-Institut Düsseldorf</i>	
PETER HACHENBERG und LI XUETAO Das Konfuzius-Institut Düsseldorf an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf e.V. – Gründung, Programm und Perspektiven	533

Ausgründungen aus der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

KARL-ERICH JAEGER, WERNER HUMMEL und THORSTEN EGGERT evocatal GmbH – Eine neue Biotech-Firma aus der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf	545
--	-----

Zentrale Einrichtungen der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Universitäts- und Landesbibliothek

IRMGARD SIEBERT Die Universitäts- und Landesbibliothek Düsseldorf als Teil der Landesbibliotheksstruktur in Nordrhein-Westfalen	555
---	-----

Zentrum für Informations- und Medientechnologie

STEPHAN OLBRICH und SEBASTIAN MANTEN Hochleistungsrechnen und parallele Programmierung: Service für sowie Gegenstand von Forschung und Lehre	575
--	-----

Geschichte der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

MAX PLASSMANN <i>Public Private Partnership</i> in der Nachkriegszeit – Das Rheinisch-Westfälische Institut für Übermikroskopie und die Medizinische Akademie Düsseldorf	593
---	-----

Forum Kunst

ANDREA VON HÜLSEN-ESCH Zum Sterben schön! Alter, Totentanz und Sterbekunst von 1500 bis heute – Eine Ausstellungsreihe in Nordrhein-Westfalen von September 2006 bis April 2007	605
--	-----

Chronik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

ROLF WILLHARDT Chronik 2006/2007	635
---	-----

Campus-Orientierungsplan	653
---------------------------------------	-----

Daten und Abbildungen aus dem Zahlenspiegel der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf	659
--	-----

Autorinnen und Autoren	673
-------------------------------------	-----

**STEPHAN ROTH, HANS GEORG BENDER, WILFRIED
BUDACH, PETER FEINDT, HELMUT
ERICH GABBERT, RAINER HAAS, DIETER HÄUSSINGER,
WOLFRAM TRUDO KNOEFEL, CAROLIN NESTLE-
KRÄMLING, HANS-JAKOB STEIGER, JÖRG SCHIPPER
und KLAUS-WERNER SCHULTE**

Aktuelle Entwicklungen der interdisziplinären Krebstherapie

Einleitung

Tumortherapien können durch Kombination unterschiedlicher Behandlungsmodalitäten, insbesondere im Sinne neoadjuvanter oder adjuvanter Maßnahmen, optimiert werden. Multimodale Kombinationstherapien sind heute als der aussichtsreichste Weg zur Verbesserung von Behandlungsergebnissen anzusehen. In den vergangenen Jahren wurden am „Tumorzentrum Düsseldorf zur Förderung von Krebsforschung e.V.“, einem Zusammenschluss aller am Universitätsklinikum Düsseldorf (UKD) an der Krebsbehandlung beteiligten Kliniken, zahlreiche multimodale Behandlungskonzepte überprüft und neue Erkenntnisse in definitive Therapieverfahren umgesetzt.

Im März 2007 veranstaltete das Tumorzentrum (<http://www.uni-duesseldorf.de/tumorzentrum/>) zum fünften Mal eine internationale Fortbildung „Klinische Onkologie“. 96 Referenten, davon zwölf aus dem europäischen Ausland, berichteten über aktuelle Entwicklungen. Nach dem Deutschen Krebskongress in Berlin war es wiederum die zweitgrößte interdisziplinäre Veranstaltung im deutschsprachigen Raum. Die Höhepunkte dieser Veranstaltung, ergänzt durch die Highlights vom ASCO 2007, sollen in diesem Beitrag schlaglichtartig referiert werden.

Kopf-Hals- und Hautmalignome

Bildgebung von Lymphknotenmetastasen

Standardverfahren zur Lymphknotendiagnostik sind bislang der Ultraschall und die Computertomographie im prätherapeutischen Staging von Patienten mit malignen Kopf-Hals-Tumoren. Die Lymphknotengröße ist aber von begrenztem Wert, da Lymphknoten auch aus benignen Gründen vergrößert sein können und Mikrometastasen auch in nicht vergrößerten Lymphknoten vorkommen können. Die Kernspintomographie mit extrazellulären Gadolinium-Chelaten verbesserte bei vielen Indikationen die Erkennung und Charakterisierung von Läsionen. Die Bildgebung mit einem 3-Teslar-Kernspintomographen, der

seit August 2007 in der Klinik für Diagnostische Radiologie der Universität zur Verfügung steht, stellt die Ausdehnung der Lymphknotenmetastasierung spezifischer dar. PD Dr. Andreas Saleh vom Institut für diagnostische Radiologie der Heinrich-Heine-Universität applizierte Patienten mit einem HNO-Karzinom vor der MR-Untersuchung intravenös USPIO¹-Partikel, um innerhalb von Lymphknoten Metastasen nachzuweisen, da phagozytierende Zellen der Lymphknoten die Eisenteilchen aufnehmen, wie in Abbildung 1 ersichtlich.

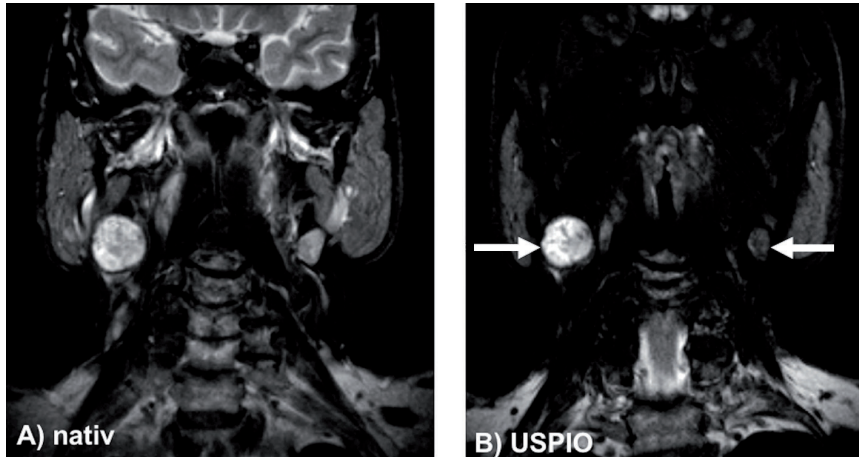


Abb. 1: Fettunterdrückte T2-gewichtete MRT-Bilder eines Patienten mit einem Weichgaumenkarzinom. Die Nativbilder zeigen im Level II beiderseits einen signalreichen, vergrößerten Lymphknoten. Die Bilder nach USPIO-Gabe (B) zeigen ein unverändert hohes Signal im metastatisch befallenen Lymphknoten rechts (Pfeil) und ein erheblich vermindertes Signal im benignen Lymphknoten links (Pfeil) (vgl. Saleh *et al.* 2002).

Saleh konnte eine Sensitivität von 93 Prozent und eine Spezifität von 100 Prozent bei 46 Patienten mit 1.367 untersuchten Lymphknoten der HNO-Region aufzeigen. Die berichteten Sensitivitäten sind damit signifikant höher als die der nativen MRT-Untersuchung.²

Targeted surgery von Schädelbasistumoren

Bei fortgeschrittenen Schädelbasistumoren erlaubt ein Navigationssystem, das in der Universitäts-HNO-Klinik 2007 aufgestellt wurde, ein kontrolliertes, sicheres Resezieren des Tumors (*targeted surgery*) unter endoskopischer oder mikroskopischer Sicht über einen patientenschonenden Zugangsweg.³

¹ *ultrasmall superparamagnetic iron oxide*

² Vgl. Saleh *et al.* (2002).

³ Vgl. Schipper *et al.* (2005).

Lasermikrochirurgie zur Funktionserhaltung

Die konventionell durchgeführte Operation lokal fortgeschrittener HNO-Karzinome kann zu einem funktionell und ästhetisch nicht zufriedenstellenden Ergebnis führen. Aufgrund der Vorteile der transoralen Lasermikrochirurgie ist es zu empfehlen, Tumore in Mundhöhle, Oro- oder Hypopharynx sowie Larynx, die kurativ unter Funktionserhalt resektabel erscheinen, primär transoral zu resektieren.⁴

Larynxerhaltung durch Radiochemotherapie?

Lange Zeit waren beim Kehlkopfkrebs eine partielle Laryngektomie und die Strahlentherapie die einzigen Möglichkeiten, die den Larynx erhalten konnten. Moderne Chemotherapieschemata führten zu einer intensiven klinischen Forschung: Eine Induktionschemotherapie gefolgt von einer Strahlentherapie bei Patienten mit einer nachgewiesenen Tumerverkleinerung oder eine simultane Radiochemotherapie konnten zu einer Erhaltung des Kehlkopfes bei nahezu 60 Prozent der Patienten führen, ohne die Überlebensrate negativ zu beeinflussen.⁵ Bis endgültige Ergebnisse vorliegen, sind jedoch eine partielle offene Operation und eine Lasertherapie bei ausgesuchten, nur mäßig fortgeschrittenen laryngopharyngealen Tumoren Standard.⁶

Strahlentherapie: Andere Fraktionierung, neue Techniken

Eine konventionell fraktionierte Strahlentherapie von HNO-Karzinomen mit fünf Fraktionen pro Woche ist mit einer nicht geringen Rezidivrate und einer Langzeitmorbidity verbunden.

Schemata einer Hyperfraktionierung (z. B. zweimal täglich) sind wirksamer als eine Standardfraktionierung. Die Akuttoxizität ist im Vergleich zur konventionellen Fraktionierung erhöht, ohne dass vermehrt Spätfolgen auftreten.

Eine neue Entwicklung der Strahlentherapie ist die „Intensitätsmodulierte Radiotherapie“ (IMRT). Dabei werden zahlreiche, unterschiedlich geformte Bestrahlungsfelder aus verschiedenen Richtungen appliziert. Sehr irregulär geformte Tumoren lassen sich präzise erfassen, und das Normalgewebe wird besser geschont. Bei HNO-Karzinomen kann z. B. durch eine bessere Aussparung der Parotis aus dem Strahlenfeld die Mundtrockenheit verringert und die Lebensqualität der betroffenen Patienten erhöht werden. Damit erlaubt die IMRT eine weitere Dosisanhebung im Zielvolumen und verspricht hierdurch eine Verbesserung der lokoregionären Tumorkontrolle.

Radiochemotherapie oder Kombination mit molekularer Therapie

Eine Tumorremission durch eine präoperative, so genannte neoadjuvante Radiochemotherapie kann die Chance einer R0-Resektion erhöhen. Eine postoperative Radiochemotherapie verbessert die Ergebnisse einer alleinigen Operation wesentlich.

⁴ Vgl. Schipper und Bier (2007).

⁵ Vgl. Roth und Flentje (2007).

⁶ Vgl. Lefebvre *et al.* (2007).

Eine zur Strahlentherapie simultan applizierte Chemotherapie führt zu einer Verbesserung des Fünfjahresüberlebens von acht bis zwölf Prozent. Die dabei erhöhte Therapieintensität ist stets mit einer vermehrten Akutmorbidität verbunden.⁷

Solide Tumoren können vorwiegend aus drei biologischen Ursachen strahlenresistent sein: Tumorzellhypoxie/Angiogenese, intrinsische zelluläre Radioinsensibilität und Tumorzellproliferation. Die Tumorzellproliferation kann durch Antikörper beeinflusst werden. Der epidermale Wachstumsfaktor-Rezeptor (*epidermal growth factor receptor* – EGFR) wird stark exprimiert bei Plattenepithelkarzinomen im HNO-Bereich (vgl. Abb. 2).

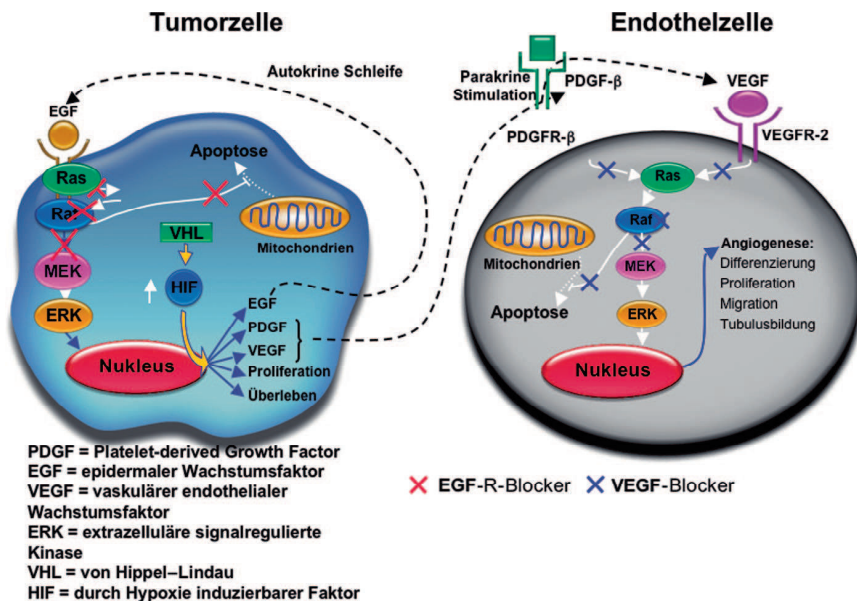


Abb. 2: Gezielte, molekulare Therapie durch Hemmung der Proliferation und der Angiogenese

Cetuximab ist ein Ig1-monoklonaler Antikörper, der sich spezifisch an EGFR mit hoher Affinität bindet. Er hemmt die endogene Ligandenbindung, blockiert die Tyrosinkinasephosphorylierung und die rezeptorabhängige Signalkaskade und induziert damit eine antikörperabhängige, zellvermittelte Zytotoxizität.

Den klinischen, Aufsehen erregenden Nachweis schaffte eine klinische Studie an 424 Patienten mit fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinomen im HNO-Bereich, die eine Strahlentherapie und eine systemische EGFR-Blockade (Cetuximab®) kombinierte.⁸ Die Ergebnisse zeigten eine signifikante Verbesserung der lokalen Kontrolle und des Gesamtüberlebens im Vergleich zu einer alleinigen Strahlentherapie bei allgemein guter Verträglichkeit.⁹ Somit steht als Alternative zu einer Radiochemotherapie eine ebenso wirksame, aber vermutlich nebenwirkungsärmere Kombination zur Verfügung.

⁷ Vgl. Budach *et al.* (2006), Vermorken *et al.* (2007) sowie Budach und Welz (2007).

⁸ Vgl. Bonner *et al.* (2006).

⁹ Vgl. Budach *et al.* (2007) und Gerber *et al.* (2007).

Die „EORTC-Radiotherapy-Group“ initiiert unter Leitung von Univ.-Prof. Dr. Wilfried Budach eine Studie, in der dieses Konzept einer EGFR-Blockade in Kombination mit adjuvanter Strahlentherapie prospektiv bei fortgeschrittenen HNO-Karzinomen untersucht wird.

Hauttumoren im Gesichtsbereich

Seit 1990 werden in einem Register an der Hautklinik des UKD die Daten von Patienten mit einem malignen Melanom, dem aggressivsten Tumor der Haut, erfasst. Die Inzidenz von 15 Fällen pro 100.000 Einwohner nahm jedes Jahr zu. Weitaus häufiger sind das Basalzellkarzinom, das Plattenepithelkarzinom und das Merkelzellkarzinom. Neuere Therapieansätze, z. B. die Laser- und die Photodynamische Therapie, und Operationsmethoden wie die „Sentinel-Lymphknoten“-Verfahren sind kosmetisch und funktionell von Vorteil.

Gastroenterologische Onkologie

Ösophagusfrühkarzinom

Symptomlose Frühkarzinome werden in der Regel als Zufallsbefunde endoskopisch diagnostiziert. Neue Methoden der optimierten Bildgebung wie Videochipstechnik, Chromoendoskopie, konfokale Laserendomikroskopie und elektronische Bildprozessierung ermöglichen, benigne Veränderungen besser abzugrenzen.¹⁰

Fortgeschrittenes Ösophaguskarzinom

Beim fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinom des Ösophagus wird heute eine simultane Chemostrahlentherapie (neoadjuvant/präoperativ oder definitiv/kurativ) intensiv diskutiert. Die Ergebnisse lassen zwar noch keinen Konsensus zu, doch dürfte gerade bei höher gelegenen, fortgeschrittenen Ösophaguskarzinomen, die andernfalls öfter nicht RO-zu reseziieren sind, bald interdisziplinär eine Übereinstimmung erreicht werden. Sogar eine definitive Chemostrahlentherapie, d. h. die Chemostrahlentherapie als Therapiealternative zur Operation wird diskutiert. Denn in Studien wurde nachgewiesen, dass nach guter Tumorrückbildung z. B. nach 40 Gy in Kombination mit einer cisplatinhaltigen Kombinationschemotherapie eine alleinige Radiochemotherapie initial, d. h. im Verlauf der ersten zwölf bis 24 Monate, Ergebnisse zeigt, die denen der alleinigen Operation vergleichbar sind.¹¹ Im Verlauf klappte allerdings auch in dieser Studie die Schere auseinander, und Patienten mit Operation zeigten tendenziell bessere Überlebensraten. Bei der neoadjuvan-ten Chemostrahlentherapie kann eine FDG-Positronenemissionstomographie erfolgreich eingesetzt werden, wie auch beim initialen Staging, zur Bestrahlungs- und Operationsplanung, zur Beurteilung des Ansprechens auf die Therapie und zur frühen Erfassung lokaler Tumorrezidive.

Bei lokal fortgeschrittenen Adenokarzinomen des ösophago-gastralen Übergangs wurde eine präoperative Chemotherapie mit einer präoperativen Chemoradiotherapie verglichen. Es zeigte sich bei der Präsentation auf dem ASCO 2007 ein starker Trend im Gesamtüberleben (Überlebensvorteil von 20 Prozent ($p = 0,07$; $n = 126$) für die Patienten, die

¹⁰ Vgl. Schmitt (2007).

¹¹ Vgl. Stahl *et al.* (2005) sowie Stahl *et al.* (2007).

präoperativ mit zusätzlicher Strahlentherapie behandelt worden waren.¹² Dies könnte ein neuer Therapiestandard werden.

Fortgeschrittenes Magenkarzinom: Fortschritte der perioperativen Therapie

In den vergangenen Jahren konnten zahlreiche Details der molekularen Pathogenese aufgeklärt werden.¹³

Die alleinige Resektion eines Magenkarzinoms ist nur dann mit hoher Chance auf Heilung verbunden, wenn es sich um ein frühes Tumorstadium I oder II handelt. In unseren Breiten wird die Erkrankung überwiegend erst in fortgeschrittenen Stadien entdeckt und die Heilungschance sinkt, ohne Chemo- oder Strahlentherapie, trotz erweiterter Lymphadenektomie bei der Magenresektion auf 25 Prozent, in unserem Patientenkollektiv in Düsseldorf auf etwa 30 Prozent im Stadium IIIa und IIIb, ab.

Seit Anfang der 1990er Jahre ist eine Kombination aus Cisplatin und 5-FU ein internationaler Standard, der das Leben der Patienten mit einem fortgeschrittenen Magenkarzinom gegenüber reiner Supportivtherapie signifikant verlängert (laut Metaanalyse median um sechs Monate) – und dies bei signifikant besserer Lebensqualität.

Der Einsatz von Cisplatin ist bei Einschränkung der Nieren- oder Herzfunktion kontraindiziert. Zudem wird die Substanz wegen ihrer gastrointestinalen Toxizität wenig geschätzt. Deshalb versucht man Cisplatin durch Irinotecan oder Oxaliplatin zu ersetzen. Orale 5-FU-Prodrugs (Capecitabin) haben die gleiche Wirksamkeit wie 5-FU.

Eine perioperative (d. h. prä- und postoperative) Chemotherapie mit drei Zyklen Epirubicin, Cisplatin und 5-FU (ECF) verbesserte in einer Phase-III-Studie aus England (MAGIC I-Studie) die Zeit bis zum Progress und das Gesamtüberleben nach fünf Jahren signifikant von 23 auf 36 Prozent, also um 13 Prozent (vgl. Abb. 3). Die Ergebnisse nach alleiniger Operation für alle Stadien waren allerdings mit 23 Prozent Fünfjahresüberlebensrate inakzeptabel schlecht. Zudem beendeten nur 40 Prozent der Patienten die Studie, und ein Drittel der Patienten hatte gar kein Magen-, sondern ein Ösophaguskarzinom. Gegenüber alleiniger Operation waren die Morbidität und Letalität nicht erhöht.¹⁴

In Zusammenschau der bislang verfügbaren Daten erscheint es daher wahrscheinlich, dass eine neoadjuvante Therapie eine inadäquate Chirurgie eventuell für eine gewisse Zeit kompensieren kann und dass sich vielleicht für einzelne Hochrisikogruppen, z. B. N2-Lymphknotenbefall, die perioperative Chemotherapie mit ECF als der neue Standard zur Behandlung des operablen Magenkarzinoms entwickelt.

Die adjuvante Radiochemotherapie nach R0-Resektion erlebte durch die so genannte Intergroup-Studie eine Renaissance.¹⁵ Sie ermöglicht eventuell bei inadäquater Lymphknotenresektion oder fraglicher R0-Resektion eine Verbesserung der Prognose.

¹² Vgl. Stahl *et al.* (2005) sowie Stahl *et al.* (2007).

¹³ Vgl. Baldus *et al.* (2007).

¹⁴ Vgl. Cunningham *et al.* (2006).

¹⁵ Vgl. MacDonald *et al.* (2001).

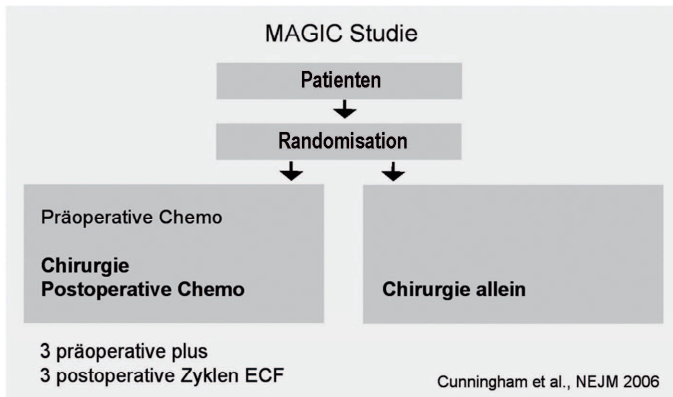


Abb. 3: MRC Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy-Trial (MAGIC-Trail). Das kombinierte Regime führte zu zehn Prozent mehr resezierbaren Fällen und einer Erhöhung der Fünfjahresüberlebensrate um 13 Prozent (23 vs. 36 Prozent). Die Nebenwirkungen waren in beiden Armen gleich. (vgl. Baldus *et al.* 2007).

Pankreaskarzinom: Exzellente Ergebnisse am UKD

In den letzten Jahren sind in der Therapie des Pankreaskarzinoms durch die interdisziplinäre Zusammenarbeit der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie (Direktor: Univ.-Prof. Dr. Dieter Häussinger) und der Chirurgischen Universitätsklinik Düsseldorf (Direktor: Univ.-Prof. Dr. Wolfram Trudo Knoefel) am UKD deutliche Fortschritte erzielt worden. Eine Pankreatikoduodenektomie wird als kurative Resektion durchgeführt, wenn keine Fernmetastasierung besteht und der Tumor lokal resektabel ist, d. h. keine komplexe Gefäßinfiltration vorliegt. Leider ist dies nur bei 20 Prozent der Patienten möglich. Die lokalen R0-Resektabilitätsraten betragen bei diesen Patienten 70 Prozent. Dabei lag die Mortalität unter fünf Prozent im Vergleich zu den Kliniken mit weniger Resektionen mit Mortalitätsraten von nach wie vor über zehn Prozent. Das mediane Überleben der radikal resezierten Patienten liegt bei knapp 20 Monaten, die Fünfjahresüberlebensrate aller R0-resezierten Patienten bei 31 Prozent. Eine adjuvante Chemotherapie mit Gemcitabin führt nach neuesten Studien zu einer Verlängerung des Gesamtüberlebens um etwa sechs Monate. In der wissenschaftlichen Arbeitsgruppe der chirurgischen Klinik konnten einzelne Hoch- und Niedrigrisikogruppen identifiziert werden. So zeigen z. B. Patienten ohne Lymphknotenmetastasen und ohne isolierte epitheliale Zellen in den Lymphknoten eine Fünfjahresüberlebensrate von 60 Prozent.

Kolonkarzinom: Screening; systemische Chemotherapie plus *targeted therapy*?

Allein in Deutschland wurde im Jahr 1999 bei 57.000 Patienten ein kolorektales Karzinom festgestellt, während 30.000 Patienten an den Folgen verstarben. In umfangreichen Studien konnte belegt werden, dass Screening-Untersuchungen zu einer signifikanten Senkung der

Mortalität führen.¹⁶ Das Institut für Pathologie ist Referenzpathologie in der Studie der Deutschen Krebshilfe zum erblichen Dickdarmkrebs (HNPCC).

Obwohl bei 70 bis 80 Prozent der Patienten mit einem Kolonkarzinom eine kurative Resektion möglich ist, liegt die Fünfjahresüberlebensrate insgesamt bei nur 50 bis 60 Prozent. Wie die palliative Therapie des Kolonkarzinoms basiert auch die adjuvante Therapie weitgehend auf 5-Fluorouracil (5-FU). Inzwischen sind eine sechsmonatige Therapie mit 5-Fluorouracil/Folinsäure und Oxaliplatin oder alternativ eine Therapie mit dem oral applizierbaren Capecitabine als Standard im Stadium II (*high risk*) und im Stadium III etabliert.¹⁷

Beim metastasierten Kolonkarzinom verlängern ein Angiogenesehemmer (z. B. Bevacizumab) in Kombination mit Cisplatin oder FOLFOX/Capecitabin oder ein EGFR-Blocker¹⁸ (vgl. Abb. 2) das progressionsfreie Überleben sogar um ca. zehn Monate.

Intraoperative Strahlentherapie bei abdominellen Tumoren

Bei Patienten mit einem gastrointestinalen Karzinom ist ein Lokalrezidiv nach einer potenziell kurativen Resektion ein großes Problem. Um die Wirksamkeit einer chirurgischen Exzision zu erhöhen und um die Nachteile einer externen Strahlentherapie zu vermeiden, wird eine intraoperative Radiotherapie (IORT) bei primärem wie auch bei rezidiviertem, gastrointestinalem Karzinom mit kurativer und mit palliativer Zielsetzung angewendet. Es gibt hinreichend Belege, dass diese Kombination von radikaler Operation und IORT die lokale Kontrolle verbessern kann.¹⁹ Ob das Gesamtüberleben verlängert wird, ist noch nicht in Studien untersucht worden. Ab 2008 wird diese Möglichkeit im UKD zur Verfügung stehen (vgl. Abb. 8). Das Institut für Pathologie ist Referenzpathologie für die cooperative Weichteilsarkomstudie (CWS) und die EURO Ewing Studie.

Maßgeschneiderte Therapie beim Rektumkarzinom

Bei der totalen mesorektalen Exstirpation (TME) wird das Rektumkarzinom zusammen mit dem umgebenden Mesorektum entfernt. Nach vielen Jahren klinischer Forschung kann eine neoadjuvante Chemostrahlentherapie mit TME-Operation jetzt als Standardbehandlung beim Rektumkarzinom mit einer T3- oder T4-Kategorie sowie bei Lymphknotenbefall angesehen werden. In letzter Zeit sind Daten bekannt geworden, die es erlauben, eine individuell maßgeschneiderte Therapie zu planen: Patienten mit einem eher frühen Tumorstadium sollten eine präoperative neoadjuvante Kurzzeitbestrahlung erhalten und Patienten mit fortgeschrittenen Tumoren eine intensive kombinierte Langzeit-Radiochemotherapie.²⁰

Lebermetastasen, Leberzellkarzinom (HCC)

Das Leberzellkarzinom ist das fünfthäufigste Malignom weltweit und sehr schwer zu behandeln. Insbesondere im Hinblick auf die intraoperativen Blutverluste kommt der Ent-

¹⁶ Vgl. Bode und Häussinger (2007).

¹⁷ Vgl. de Gramont *et al.* (2007).

¹⁸ Vgl. Van Cutsem (2007).

¹⁹ Vgl. Eble *et al.* (1998).

²⁰ Vgl. Sauer *et al.* (2004) sowie Bosset *et al.* (2006).

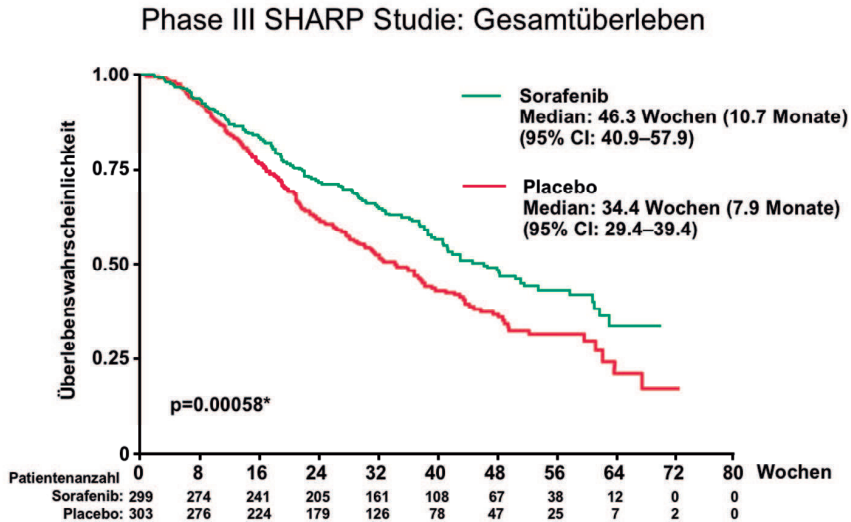


Abb. 4: Überlebensverlängerung durch molekulare Therapie mit Sorafenib beim Leberzellkarzinom (vgl. Llovet *et al.* 2007).

wicklung neuer Parenchymdissektionstechniken eine wichtige Bedeutung zu. Ergibt sich primär keine Indikation für eine kurative hepatische Tumorresektion, so können alternative Verfahren (z. B. perkutane Ablatio, transarterielle Embolisation/Chemoembolisation, portalvenöse Embolisation (PVE), Mono- oder Polychemotherapie, mit Radiofrequenztherapie), eine molekulare Therapie oder eine Injektion autologer Stammzellen eingeleitet werden.

Erstmalig beim HCC durch molekulare Therapie Überlebensverlängerung! – Injektion von Stammzellen?

Erstmals konnte eine Verbesserung der Überlebensraten mit einer molekularen Therapie nachgewiesen werden: Sorafenib hemmt sowohl als ein RAF-Inhibitor die Signalwege für das Tumorwachstum in der Tumorzelle wie auch als ein VEGF-R-Inhibitor in der Endothelzelle (vgl. Abb. 2 und 4). In einer internationalen Studie, die in Deutschland von Univ.-Prof. Dr. Dieter Häussinger (Universitätsklinik für Gastroenterologie, Hepatologie, Infektiologie des UKD) geleitet wird,²¹ konnte durch Sorafenib das mediane Überleben bei 602 HCC-Patienten um drei Monate verlängert werden. Die Nebenwirkungen waren gering. Sorafenib (Nexavar®) wurde im November 2007 deshalb zur Therapie des HCC zugelassen.

An der Chirurgischen Universitätsklinik Düsseldorf ist ein Verfahren entwickelt worden, zusätzlich zur portalvenösen Embolisation des tumortragenden Lebergewebes bei zu geringem Restvolumen der Leber körpereigene Stammzellen, die zuvor aus dem Knochen-

²¹ Vgl. Llovet *et al.* (2007).

mark des Patienten separiert wurden, in die Leber zu injizieren. Daraufhin kommt es zu einer Vergrößerung des Restlebergewebes.²²

Neuroonkologie

Exaktere Bildgebung bei Gliomen

Für die Diagnose und Differenzialdiagnose hirneigener Tumoren ist heute die Magnetresonanztomographie (MRT) das Verfahren der ersten Wahl. Die Differenzierung des Tumors vom umgebenden Ödem ist bei zerebralen Gliomen jedoch nicht zuverlässig, insbesondere nicht bei Tumoren, die sich gegen das normale Hirngewebe schlecht abgrenzen und keine Störung der Blut-Hirn-Schranke aufweisen.

Am Kernforschungszentrum Jülich verwendet Professor Lange O-(2-[18F]Fluorethyl)-L-Tyrosin (FET). Dieser neue Positronenemissionstomographietracer (PET-Tracer) erleichtert es, die Biopsie zu führen sowie die Operation- und Bestrahlung zu planen und ermöglicht eine genauere Differenzierung zwischen Rezidiven und unspezifischen posttherapeutischen Veränderungen. Des Weiteren verspricht die FET-PET wichtige prognostische Informationen, ganz besonders bei niedriggradigen Gliomen.²³

Komplette Resektion verbessert die Prognose bei Gliomen

Die Bedeutung der maximalen Zytoreduktion im Rahmen der Therapie maligner Gliome wurde teils kontrovers diskutiert. In der von Walter Stummer, Neurochirurgische Universitätsklinik, geleiteten „ALA-Studie“ konnte bei 240 Patienten jedoch durch die Verwendung von 5-ALA zur fluoreszenzgestützten Resektion die Zahl „kompletter“ Resektionen des Kontrastmittel aufnehmenden Tumors im frühen postoperativen Kernspintomogramm von 35 auf 65 Prozent gesteigert werden ($p < 0,001$).²⁴ Wurden die Patienten in Abhängigkeit vom Resektionsstatus stratifiziert, zeigte sich eine Überlebenszeit von 17,9 Monaten im Vergleich zu 12,9 Monaten bei Patienten mit sichtbarem Resttumor ($p < 0,001$). Ende 2008 wird zusätzlich die interstitielle Therapie bei Hirntumoren in Düsseldorf eingeführt werden.

Durchbruch der Therapie beim Glioblastom mit Chemostrahlentherapie

Die Ergebnisse der EORTC 2691/22981/NCI-C3-Studie der kombinierten Radiochemotherapie mit Temozolomid beim Glioblastom im Erwachsenenalter stellen einen ersten Durchbruch bei der Behandlung des Glioblastoms dar: Die Zweijahresüberlebensrate betrug 26,5 Prozent nach Strahlentherapie plus Temozolomid gegenüber 10,4 Prozent nach alleiniger Strahlentherapie – ein Anstieg um einen Faktor von 2,5 (vgl. Abb. 5).²⁵ Die Toleranz dieses kombinierten Vorgehens war relativ gut.

²² Vgl. Schulte am Esch *et al.* (2005).

²³ Vgl. Floeth *et al.* (2005).

²⁴ Vgl. Stummer *et al.* (2006).

²⁵ Vgl. Stupp *et al.* (2005).

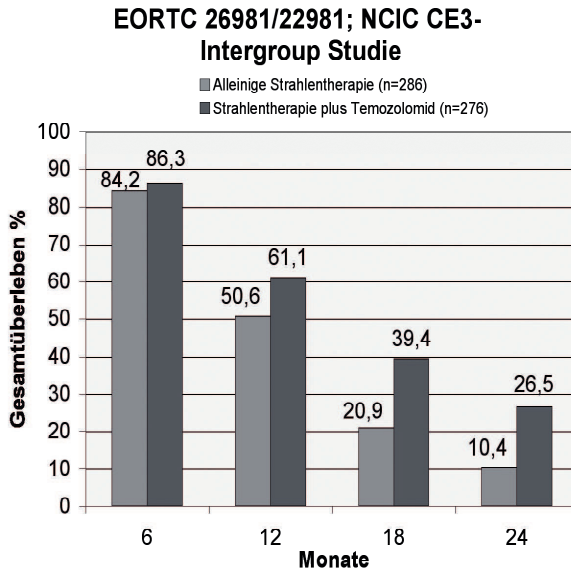


Abb. 5: Verbessertes Gesamtüberleben in der EORTC-Glioblastom-Studie einer Strahlentherapie mit Temozolomid (TMZ/RT) vs. alleinige Strahlentherapie (RT) (vgl. Stummer *et al.* 2006).

Niedriggradige Astrozytome und Oligodendrogliome: *wait and see*?

Durch den routinemäßigen Einsatz einer Kernspintomographie werden niedriggradige Gliome (LGG) häufiger bei Patienten mit wenigen oder keinen Symptomen und ohne neurologische Ausfälle diagnostiziert. Deshalb war es notwendig, die Indikationen zu einer postoperativen *wait-and-see*-Strategie oder zu einer sofortigen Bestrahlung durch multi-zentrische Studien abzusichern.

Seit 1986 verglich die prospektiv randomisierte Studie der EORTC (Nr. 22845) eine sofortige Strahlentherapie mit einer erst beim Auftreten von Symptomen eingesetzten Radiotherapie (vgl. Abb. 8).²⁶ 157 Patienten erhielten sofort postoperativ 54 Gy in Fraktionen von 1,8 Gy. Sie wurden mit 157 Patienten verglichen, die erst beim Auftreten einer Symptomatik bestrahlt wurden. In die Studie wurden Patienten mit niedriggradigen Astrozytomen, Oligodendrogliomen, mischzelligen Oligoastrozytomen und inkomplett resezierten pilozytischen Astrozytomen mit einem WHO-Allgemeinzustand von 0 bis 2 aufgenommen. Das mediane progressionsfreie Überleben lag bei 5,3 Jahren in der Gruppe mit einer sofortigen Strahlenbehandlung, aber nur bei 3,4 Jahren in der Kontrollgruppe ($p < 0,0001$). Allerdings unterschied sich das Gesamtüberleben in beiden Gruppen nicht: Das mediane Überleben in der Strahlentherapiegruppe lag bei 7,4 Jahren im Vergleich zu 7,2 Jahren in der Kontrollgruppe ($p = 0,872$). Denn in der Kontrollgruppe erhielten 65 Prozent der Patienten eine Strahlentherapie bei Progression. Krampfanfälle traten im ersten Jahr seltener in der Gruppe mit einer sofortigen Strahlentherapie auf. Zusammenfassend ist es

²⁶ Vgl. van den Bent *et al.* (2005).

gerechtfertigt, eine Strahlentherapie bei Patienten mit einem niedriggradigen Gliom erst beim Auftreten von Beschwerden einzusetzen, vorausgesetzt, die Patienten sind in einem guten Allgemeinzustand und werden engmaschig kontrolliert.

Hirntumoren im Kindesalter

Im Kindesalter liegen die medianen Überlebenszeiten beim Glioblastom trotz jahrzehntelanger intensiver Untersuchungen unverändert bei zwölf Monaten, beim diffus intrinsischen Hirnstammgliom bei acht bis neun Monaten.

Die Chancen auf Heilung haben sich beim Medulloblastom im Kindesalter in den letzten Jahrzehnten durchgreifend verbessert.²⁷ So werden heute langfristige Überlebensraten von 60 bis 80 Prozent erreicht. Hyperfraktionierte Strahlenbehandlungen ermöglichen eine höhere Tumordosis ohne Steigerung der Nebenwirkungen. Pilotstudien zeigten eine akzeptable Akuttoxizität und eine ausgezeichnete Tumorkontrolle mit Langzeitüberlebenszeiten von bis zu 96 Prozent.

Lymphome und Leukämien

Niedrig maligne Lymphome

Durch den Einsatz des anti-CD20-Antikörpers Rituximab ist die Prognose verbessert worden. Rituximab wird in den meisten Fällen nicht allein eingesetzt, sondern in Kombination mit einer Chemotherapie. Die Kombination Rituximab plus Chemotherapie ist der alleinigen Chemotherapie in allen bislang geprüften Indikationen eindeutig überlegen. Zur Primärtherapie des niedrig malignen, insbesondere des folliculären Lymphoms mit Rituximab plus Chemotherapie liegen vier große randomisierte Studien vor, die alle eine statistisch signifikante und klinisch relevante Überlebensverlängerung durch die Kombination mit Rituximab aufzeigen konnten (vgl. Abb. 6).²⁸ In der Primärtherapie des folliculären Lymphoms ist deshalb die Kombination mit Rituximab heute Standard. Darüber hinaus zeigen zwei weitere Phase-III-Studien, dass mit Rituximab auch beim rezidivierten folliculären Lymphom eine Überlebensverlängerung zu erreichen ist – und zwar zum einen durch eine kombinierte Rituximab-Chemotherapie-Induktionsbehandlung und zum anderen mit einer Rituximab-Erhaltungstherapie, die auch nach der Rituximab-Chemotherapie-Induktionsbehandlung hochwirksam ist.

Molekulares Monitoring bei folliculären Lymphomen

Das molekulare Monitoring der Deutschen Studiengruppe für indolente Lymphome erfolgt in der Medizinischen Klinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Hämatologie, Onkologie, Immunologie (Direktor: Univ.-Prof. Dr. Rainer Haas).²⁹ Folliculäre Lymphome weisen in bis zu 90 Prozent der Fälle die reziproke chromosomale Translokation t (14, 18) auf (vgl. Abb. 6). Der molekularbiologische Nachweis dieser relativ spezifischen Translokation t (14, 18) erleichtert nicht nur die Primärdiagnose, sondern ermöglicht auch eine sensitive Verlaufsbeobachtung der Krankheitsaktivität. Für den Nachweis

²⁷ Vgl. Kortmann *et al.* (2001).

²⁸ Vgl. Rummel *et al.* (2005).

²⁹ Vgl. Zohren *et al.* (2007).

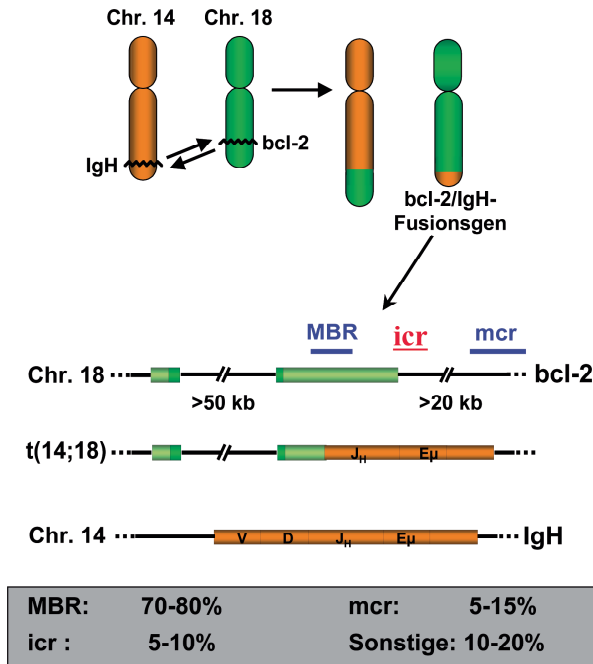


Abb. 6: Das molekulare Äquivalent der t(14;18)-Translokation beim folliculären Lymphom: Es entsteht eine Fusion des bcl-2-Gens auf Chromosom 18 mit dem IgH-Gen auf Chromosom 14, wodurch die bcl-2-Expression von IgH-Enhancersequenzen dereguliert wird. Die häufigsten chromosomalen Bruchpunkte MBR, icr und mcr sind markiert (vgl. Rummel *et al.* (2005)).

der minimalen Resterkrankung (MRD) auf der Basis struktureller chromosomaler Aberrationen eignet sich im besonderen Maße die Polymerasekettenreaktion aufgrund ihrer hohen Sensitivität von bis zu 10^{-4} – 10^{-6} . Durch die Entwicklung einer quantitativen PCR-Methode, wie der Light-Cycler-basierten *real-time*-PCR-Technik, steht derzeit ein diagnostisches Mittel für die Verlaufsbeobachtung zur Verfügung, wodurch es möglich wird, Therapieentscheidungen – wie beispielsweise eine Erhaltungstherapie – gewissermaßen auf molekularer Ebene zu treffen. Ferner lassen sich Therapieformen anhand des Ausmaßes der erzielten Tumorzelldepletion sehr sensitiv vergleichen und bewerten.

Hodgkin-Lymphom

Die Therapie des Hodgkin-Lymphoms (HL) hat sich im Laufe der letzten Jahrzehnte erheblich gewandelt, wodurch diese Tumorentität zu den am besten heilbaren Krebserkrankungen des Menschen zählt. Heutzutage erreichen ungefähr 80 Prozent der Patienten ein langfristiges tumorfreies Überleben.³⁰

³⁰ Vgl. Engert *et al.* (2003) sowie Diehl *et al.* (2004).

Multiples Myelom

Die Fünfjahresüberlebensrate beim Multiplen Myelom betrug in den 1970er Jahren nur 26 Prozent. Sie hatte sich im Jahr 2000 auf 33 Prozent verbessert. Inzwischen hat die Hochdosistherapie ihre Überlegenheit über die konventionelle Chemotherapie demonstriert. Darüber hinaus kann eine Tandem-Hochdosistherapie die Behandlungsergebnisse weiter verbessern. Supportive Maßnahmen haben die Verträglichkeit der Hochdosistherapie erhöht.³¹ Neue Substanzen wie Thalidomid, Bortezomib oder Lenalidomid ergänzen die Hochdosistherapie, wobei Thalidomid als Erhaltungstherapie nach Hochdosistherapie eine zusätzliche Wirkung zeigt.

Auch bei Patienten, die nicht für eine Hochdosistherapie geeignet sind, haben diese neuen Substanzen in der Behandlung Einzug gehalten. So hat die Kombination aus Melphalan, Prednisolon und Thalidomid bei einigen Patienten die bisherige Standardtherapie abgelöst. Auch für Patienten mit Rezidiv oder ausbleibender Remission steht eine Vielzahl von Medikamenten und Kombinationen zur Verfügung, die je nach individuellem Risikoprofil eingesetzt werden können. In Zukunft werden Erkenntnisse auf molekularer Ebene neue therapeutische Angriffspunkte aufzeigen, mit dem Ziel einer zielgerichteten und stärker zytotoxischen Therapie und der Vermeidung einer Resistenzentstehung. Letztlich wird dies die Prognose aller Patienten mit Multiplem Myelom verbessern.

Chronisch lymphatische Leukämie

Die chronisch lymphatische Leukämie (CLL) folgt einem extrem variablen Krankheitsverlauf. Das Überleben kann Monate, aber auch Jahrzehnte betragen. Die zur Verfügung stehenden Therapien können oft zu Rückbildungen führen, aber letzten Endes ist ein Rezidiv nicht vermeidbar. In letzter Zeit ist es gelungen, molekulare und zelluläre Marker zu erkennen, die die Neigung zu einer Krankheitsprogression bei Patienten mit einer CLL aufzeigen.³² Genomische Aberrationen, das Mutationsprofil der IgVH-Gene (naive B-Zellen ohne Mutation der variablen Region der Immunglobulin-Schwerketten) und ihrer Ersatzmarker, der ZAP-70-Expression (Signaltransduktionsmolekül „zeta-assoziiertes Protein 70“) und Serummarker wie das β 2-Mikroglobulin (beta2-MG) und die Thymidinkinase (TK) bieten prognostische Informationen für den einzelnen Patienten unabhängig von den klinischen Krankheitscharakteristiken. Diese molekularen Marker werden in klinischen Studien zunehmend zur Risikostratifizierung von Patienten verwendet.³³

Akute myeloische Leukämie

Die akute myeloische Leukämie (AML) ist in ihrer klinischen, morphologischen, phänotypischen und genotypischen Präsentation sehr heterogen, wobei die Einteilung nach zyto- und molekulargenetischen Veränderungen aktuell den besten Indikator für die Prognose darstellt. Durch die Intensivierung der Induktions- und Postremissionstherapie hat sich die Prognose für jüngere Patienten (Alter unter 60 Jahre) mit AML wesentlich verbessert.³⁴ Neben der prognostischen Bedeutung genetischer Veränderungen spielen diese

³¹ Vgl. Fenk *et al.* (2005).

³² Vgl. Ritgen *et al.* (2003).

³³ Vgl. Ritgen *et al.* (2004).

³⁴ Vgl. Schlenk *et al.* (2006) sowie Schaich *et al.* (2007).

für die Auswahl einer möglichst spezifischen zielgerichteten Therapie eine immer größere Rolle. Darüber hinaus erfüllen einige molekulare Marker auch die Kriterien von prädiktiven Markern. Diese können den Erfolg einer spezifischen Postremissionstherapie, insbesondere der allogenen Blutstammzelltransplantation im Vergleich zur intensiven Chemotherapie, in Subgruppen der AML vorhersagen.

Molekularer Phänotyp myeloproliferativer Syndrome

Der Begriff „myeloproliferative Syndrome“ umfasst die Krankheitsbilder Polycythaemia vera, essenzielle Thrombocytopenie, idiopathische Myelofibrose und chronisch myeloische Leukämie. Außer dem BCR-ABL-Fusionsgen, das die chronische myeloische Leukämie (CML) hervorruft, konnten die molekulargenetischen Ursachen der anderen „klassischen“ myeloproliferativen Syndrome (MPS) lange Zeit nicht identifiziert werden. 2005 berichteten jedoch mehrere Arbeitsgruppen über eine erworbene Punktmutation in der Janus-Kinase 2 (JAK2), die bei der Mehrzahl der Patienten mit Philadelphia-negativem MPS vorliegt, nämlich bei mindestens 95 Prozent der Patienten mit Polycythaemia vera und 50 bis 60 Prozent der Patienten mit essenzieller Thrombozythämie oder idiopathischer Myelofibrose. Bei atypischen MPS und bei MDS ist diese JAK2V617F-Mutation selten. Die Arbeitsgruppe um Univ.-Prof. Dr. Norbert Gattermann (Medizinische Klinik, Hämatologie, Onkologie, Immunologie des UKD) fand sie jedoch bei der Mehrzahl der Patienten mit RARS-T (refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten und Thrombozytose).³⁵ Diese Erkrankung wird bei der WHO als „MDS/MPS, unclassifiable“ geführt. JAK2 ist als intrazytoplasmatische Tyrosinkinase wichtiger Bestandteil von Signaltransduktionswegen, die von hämatopoietischen Wachstumsfaktoren benutzt werden. Die pathologische Aktivierung von Tyrosinkinasen ist offenbar ein gemeinsamer Nenner in der Pathogenese der myeloproliferativen Syndrome. Beispielsweise können bei MPS mit Eosinophilie *Rearrangements* in den Genen für *platelet-derived growth factor receptor* (PDGFR) alpha oder beta vorliegen. Beide Rezeptoren fungieren als Tyrosinkinase, die durch die genetischen Läsionen konstitutiv aktiviert wird. In solchen Fällen lassen sich mit dem Tyrosinkinase-Inhibitor Imatinib beeindruckende Behandlungserfolge erzielen (vgl. Abb. 7).

Bei Patienten mit CML oder anderen MPS, deren Knochenmarkszellen gegen Imatinib resistent sind, kann ein Therapieversuch mit Nilotinib oder Dasatinib, beides Tyrosinkinase-Inhibitoren der zweiten Generation, oder mit Valproinsäure erfolgreich sein.³⁶

Myelodysplastisches Syndrom

Myelodysplastische Syndrome (MDS) sind Knochenmarkserkrankungen überwiegend bei älteren Menschen. Sie sind durch Maturationsdefekte und Funktionsdefekte der hämatopoietischen Stammzellen charakterisiert. Herr Prof. Dr. Ulrich Germing (Medizinische Klinik, Hämatologie des UKD) leitet das international größte Register von MDS-Patienten.

Noch vor wenigen Jahren war die Therapie von Patienten mit MDS neben der supportiven Gabe von Erythrozytenkonzentraten von therapeutischem Nihilismus geprägt. Inzwischen sind durch die erweiterten Kenntnisse der Pathophysiologie und des natürlichen

³⁵ Vgl. Gattermann *et al.* (2007).

³⁶ Vgl. Kuendgen und Gattermann (2007).

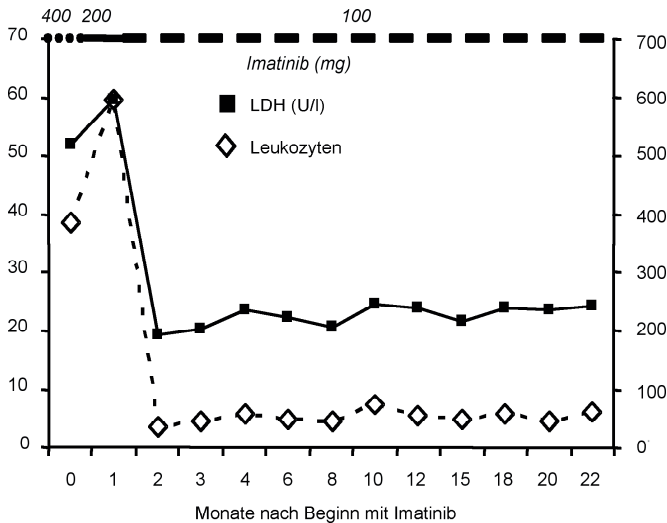


Abb. 7: Entwicklung der Leukozytenzahl und der LDH im Serum unter Imatinib-Behandlung bei einem Patienten mit myeloproliferativem Syndrom, verursacht durch eine Translokation t(4;22)(q12;q11) (vgl. Gattermann *et al.* 2007)

Krankheitsverlaufes und durch die Verfügbarkeit neuer Substanzen die therapeutischen Möglichkeiten wesentlich weiterentwickelt worden. Eine biologische Stratifizierung mit Zuordnung verschiedener Therapieoptionen ist für einen Teil der Patienten bereits Wirklichkeit geworden. Darüber hinaus wurden in den vergangenen Jahren erste prädiktive Parameter erarbeitet, die ein therapeutisches Ansprechen mit großer Wahrscheinlichkeit vorhersagen.³⁷ Dies gilt für die Zytokintherapie mit Erythropoietinen mit oder ohne G-CSF, für Lenalidomid bei der 5q-Anomalie und für die epigenetisch wirksamen Substanzen Azacytidine und Decitabine bei Hochrisiko-MDS-Patienten. Neue oder modifizierte Verfahren der allogenen Stammzelltransplantation versprechen einen kurativen Therapieansatz auch bei geeigneten älteren Patienten. Zusätzlich steht seit der Zulassung von ExJade, einem oral applizierbaren Eisenchelator zur Eisentleerungstherapie für Niedrigrisiko-MDS-Patienten, eine wichtige, supportive Therapieoption zur Verfügung.

Allogene Blutstammzelltransplantation bei akuten Leukämien und Myelodysplastischen Syndromen

Die allogene Blutstammzelltransplantation wurde ursprünglich vor allem bei jungen Patienten in gutem Allgemeinzustand durchgeführt, da die zur Konditionierung eingesetzte Hochdosistherapie regelhaft zu schweren Nebenwirkungen führt, die von älteren Patienten nicht toleriert werden können. Trotz der Hochdosistherapie hatten vor allem Patienten mit fortgeschrittenen Neoplasien sehr geringe Chancen, durch eine allogene Blutstammzelltransplantation von ihrer Erkrankung geheilt zu werden. In den letzten Jahren sind gerade

³⁷ Vgl. Germing *et al.* (2005).

für diese beiden Patientengruppen neue Therapieverfahren entwickelt worden. Die Einführung der Transplantation mit dosisreduzierter Konditionierung beruhte auf der Erkenntnis, dass Langzeitremissionen vieler hämatologischer Neoplasien allein durch den immunologisch vermittelten *Graft-versus-Leukemia*-Effekt vermittelt werden. Mittlerweile können allogene Transplantationen auch erfolgreich bei älteren Patienten mit Begleiterkrankungen durchgeführt werden.³⁸ Gleichzeitig ermöglichte die Dosisreduktion eine schnellere Therapiesequenz, was bei Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren die Rezidivrate reduzieren kann, ohne die therapieassoziierten Nebenwirkungen zu steigern.³⁹ Durch die Erschließung alternativer Transplantatquellen wie Nabelschnurblut und Zellen HLA-haploidentischer Spender können allogene Blutstammzelltransplantationen heute auch bei Patienten durchgeführt werden, für die sonst kein passender Spender gefunden werden kann. Dabei haben diese Transplantationen das Wissen um die Bedeutung immunologischer Effektorzellen, wie z. B. der Natürlichen Killerzellen, NK-T-Zellen und der regulatorischen T-Zellen, erweitert. Diese Entwicklungen zeigen auf, dass sich in Zukunft das Spektrum der Zelltherapie ausweiten und dass die Therapie bei Patienten mit hämatologischen Neoplasien individueller sein wird.

Akute lymphatische Leukämie des Erwachsenen

Die Philadelphia-Chromosom-positive akute lymphoblastische Leukämie (Ph+ ALL) ist besonders bei Erwachsenen und im höheren Alter mit einer schlechten Prognose verbunden. Heutige Therapiekonzepte erzielen Remissionsraten von 50 bis 90 Prozent bei Patienten mit einer Ph+ ALL. Auf lange Sicht betragen die rezidivfreien Überlebensraten jedoch lediglich etwa zehn Prozent, ohne dass echte Verbesserungen in den letzten 20 Jahren eingetreten sind. Die Forschung konzentriert sich jetzt auf Behandlungsregime, die gezielt spezifische zytogenetische Abnormalitäten angehen, die mit der Ph+ ALL verbunden sind. Zurzeit ist der Tyrosinkinase-Inhibitor Imatinib am erfolgversprechendsten als Einzelsubstanz und in Kombination mit jetzigen Chemotherapieregimen.⁴⁰ Die Wirksamkeit und die günstig niedrige Nebenwirkungsrate stellen für Erwachsene mit einer Ph+ ALL, besonders bei älteren Patienten, die eine aggressive Therapie häufig nicht vertragen, eine attraktive Option dar. Darüber wird in verschiedenen Studien mit Konzepten einer Vor- oder Nachbehandlung bei einer Transplantation oder auch ohne Transplantation berichtet.

Bronchialkarzinom

Operative Therapie

Das kleinzellige Lungenkarzinom wird in der Regel nicht operativ behandelt, sondern meist mit kombinierten Chemotherapien. Nur im Rahmen von klinischen Studien erfolgt in Ausnahmefällen auch eine chirurgische Resektion des Primärherdes in Kombination mit der Chemotherapie.

Das nichtkleinzellige Lungenkarzinom stellt die Hauptindikation für eine anatomische Lungenresektion dar. Hier ist das Tumorstadium von entscheidender Bedeutung. Während

³⁸ Vgl. Kobbe *et al.* (2004).

³⁹ Vgl. Kobbe *et al.* (2006) sowie Kobbe *et al.* (2002).

⁴⁰ Vgl. Ottmann *et al.* (2007).

in den niedrigeren Stadien I bis IIIA die chirurgische Behandlung allen anderen Therapien überlegen war, wird in den Stadien IIIB und IV eine Resektion primär nicht empfohlen. In den Tumorstadien IIIa und IIIb werden heute meist Kombinationstherapien – bestehend aus Chemotherapie, Strahlentherapie und Resektion – verwendet, wobei die Reihenfolge sich am Einzelfall orientieren muss. Ob nach einer anatomischen R0-Resektion zusätzlich eine Bestrahlung bzw. Chemotherapie nachgeschaltet werden muss, richtet sich nach dem Lymphknotenbefall (N-Stadium).⁴¹

Stereotaktische Bestrahlung im Stadium I des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms

Im Stadium I des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms stellt bei wegen Begleiterkrankungen nicht operablen Patienten eine stereotaktische Bestrahlung eine „unblutige“ Alternative zur Operation dar. Die lokale Kontrolle liegt in der Größenordnung von ca. 90 Prozent bei minimalen Nebenwirkungen.⁴²

Strahlentherapie beim Bronchialkarzinom in den fortgeschrittenen Stadien

Die Strahlentherapie kann beim fortgeschrittenen Bronchialkarzinom einen präoperativen, definitiven oder adjuvanten Einsatz finden. Die Strategie des erweiterten operativen Vorgehens des Thoraxchirurgen bildet die Grundlage des Zielvolumenkonzeptes beim Bronchialkarzinom für eine kurative Strahlentherapie. Aufwändige Bestrahlungstechniken wie die 3-D-konformale Strahlentherapie und die Intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT) ermöglichen die Applikation höherer Gesamtdosen.⁴³

Ein PET-CT ermöglicht, bei der Strahlentherapieplanung die Primärtumorausdehnung und die befallenen Lymphknoten korrekt zu erfassen und bei zehn bis 26 Prozent der Fälle die Intention der Strahlentherapie von einer kurativen zu einer palliativen Behandlung zu verändern. Fernmetastasen oder ein lokal fortgeschrittener Tumor können nachgewiesen werden.⁴⁴

Medikamentöse Therapie des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms

Die medikamentöse Therapie des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms hat in den letzten Jahren erkennbar an Bedeutung gewonnen. Dies liegt einmal an ihrem gesicherten Wert in der Palliation der Stadien IIIB und IV, ist aber auch das Ergebnis der Anwendung der systemischen Therapie innerhalb multimodaler Behandlungskonzepte im Frühstadium des NSCLC.⁴⁵ Zu verweisen ist auf die neuen Behandlungsstandards bei der postoperativen adjuvanten Behandlung. Neuere zytostatische Substanzen, wie z. B. Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel, Vinorelbin und Pemetrexed, haben die Entwicklung der zytostatischen Therapie entscheidend beeinflusst und beschleunigt. Eines ihrer wesentlichen Ergebnisse

⁴¹ Feindt (2007).

⁴² Vgl. Fritz *et al.* (2006).

⁴³ Vgl. Kiricuta (2001).

⁴⁴ Vgl. De Ruysscher *et al.* (2005).

⁴⁵ Vgl. Manegold und Drings (2003).

ist die *second-line*-Therapie als neuer Standard mit Pemetrexed und Docetaxel.⁴⁶ Weitere Verbesserungen in der medikamentösen Therapie verspricht man sich durch neue Substanzen, die summarisch als *targeted therapy* bezeichnet werden. Zu nennen sind hier aus einer großen Anzahl von Neuentwicklungen der EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor Erlotinib sowie die Multi-Tyrosinkinase-Inhibitoren ZD6474, Sorafinib und Sunitinib. Außerdem ist auf die monoklonalen Antikörper Cetuximab und Bevacizumab zu verweisen. Mit Bevacizumab konnte kürzlich gezeigt werden, dass sich bei ausgewählten Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC bei Zugabe zur Standard-Chemotherapie die Überlebenszeit bei jüngeren Patienten signifikant verlängern lässt.⁴⁷

Medikamentöse Therapie des kleinzelligen Lungenkarzinoms

Weniger als 15 Prozent aller Patienten mit Lungenkrebs werden zu dieser histopathologischen Entität gezählt. Besonders bei den limitierten Therapiestadien ist hier die multimodale simultane Radiochemotherapie die entscheidende therapeutische Option mit der höchsten Langzeitheilungschance.⁴⁸

Bekannt war, dass bei Patienten mit einem frühen (*limited disease*) kleinzelligen Bronchialkarzinom eine prophylaktische Hirnbestrahlung das Risiko von Hirnmetastasen signifikant vermindert und damit das Überleben verlängert. Jetzt konnte auf dem ASCO 2007 gezeigt werden, dass auch bei Patienten mit einem fortgeschrittenen (*extensive disease*) kleinzelligen Bronchialkarzinom eine prophylaktische Ganzhirnbestrahlung das Auftreten von Hirnmetastasen nach einem Jahr signifikant von 40 auf 15 Prozent ($p = 0,0001$) vermindert und auch die Lebenserwartung erhöht.⁴⁹

Für die Erstlinienbehandlung beim SCLC kann immer noch die Kombination aus Cisplatin und Etoposid als Standardtherapie angesehen werden.⁵⁰ Aktuell versuchen unterschiedliche klinische Studienansätze, die Dosis, Dosisintensität und Therapiedauer dieser intensiven Therapieprotokolle zu optimieren.

Mammakarzinom

Hereditäres Mammakarzinom

Eine Spezialambulanz im Brustzentrum des UKD, die Tumorrisikosprechstunde (Leitung und Zentrumssprecherin: Dr. Carolin Nestle-Krämling) ist der Beratung von Patientinnen mit hereditärem Mammakarzinom gewidmet. In der interdisziplinären Tumorrisikosprechstunde am Düsseldorfer Zentrum für hereditäres Mammakarzinom werden jährlich ca. 100 Ratsuchende aus Familien mit erblicher Mamma- oder Ovarialkarzinomdisposition umfassend beraten und genetisch untersucht. Etwa fünf bis zehn Prozent aller Brustkrebserkrankungen sind erblich bedingt. Die Inzidenz von erblich bedingtem Brustkrebs liegt damit in Deutschland bei etwa 2.400 Neuerkrankungen pro Jahr. In etwa 40 bis 50 Prozent solcher Familien werden ursächlich hierfür pathogene Mutationen in einem der beiden bekannten

⁴⁶ Vgl. Gridelliet al. (2004).

⁴⁷ Vgl. Manegold et al. (2007).

⁴⁸ Vgl. Eberhardt et al. (2006).

⁴⁹ Vgl. Slotman et al. (2007).

⁵⁰ Vgl. Manegold et al. (2007).

Brustkrebsgene BRCA1 oder BRCA2 gefunden.⁵¹ Die derzeit in Deutschland im Rahmen einer evaluationsgebundenen Kostenübernahme durch die Krankenkassen getragene intensiviertere Früherkennung für Frauen mit einem mindestens dreifach erhöhten Erkrankungsrisiko für Brustkrebs bzw. einer Mutationsträgerwahrscheinlichkeit von mindestens 20 Prozent umfasst die halbjährliche klinische und sonografische Untersuchung sowie die jährliche Mammografie (ab dem 30. Lebensjahr) und Kernspinnmammografie (vom 25. bis 55. Lebensjahr).⁵² Möglichkeiten der medikamentösen Prävention ergeben sich für postmenopausale Frauen durch die Teilnahme an der IBIS-II-Studie (Einnahme eines Aromatasehemmers vs. Placebo). Die bilaterale prophylaktische Mastektomie stellt das Verfahren mit der maximal erreichbaren Risikoreduktion um bis zu 95 Prozent dar. Die Therapie bei erblich bedingt aufgetretenem Mammakarzinom unterscheidet sich bisher nicht hinsichtlich der eingesetzten systemischen und lokalen Therapie. Aufgrund des deutlich erhöhten Risikos von ipsilateralen und kontralateralen Zweitkarzinomen wird allerdings im Einzelfall jeweils die prophylaktische beidseitige Mastektomie diskutiert.

Mammographiescreening

Brustkrebs ist die häufigste Tumorerkrankung und Krebstodesursache bei Frauen. In Deutschland erkranken mehr als 50.000 Frauen jährlich neu an Brustkrebs, mit steigender Tendenz. Als einzige Früherkennungsmethode, die nachweislich das Ziel einer Reduktion der Sterblichkeit an Brustkrebs erreicht, gilt das Mammographiescreening. Der Effekt dieses Programms ist bei Frauen zwischen 50 und 69 Jahren am höchsten. Da alle Früherkennungsmaßnahmen neben dem potenziellen Nutzen (Reduzierung von Mortalität und Morbidität, Erhöhung der Lebensqualität) ein Schadenspotenzial (Überdiagnostik, Übertherapie, falsch-negative Befunde) aufweisen, ist eine sorgfältige evidenzbasierte Abwägung von Nutzen und Schaden notwendig.⁵³

Brustzentrum: Zertifizierung, Qualität und Ökonomie

Das interdisziplinäre Brustzentrum am UKD (Koordination: Dr. Carolin Nestle-Krämling) versorgt ca. 200 primär erkrankte Brustkrebspatientinnen pro Jahr sowie eine Vielzahl von Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom mit hochspezialisierter Diagnostik, operativer und medikamentöser Therapie. Das Zentrum für Pathologie ist Mitglied des Brustzentrums des Universitätsklinikums. In der Bundesrepublik Deutschland wurden seit 2002 spezielle Brustzentren aufgebaut. *Disease-Management*-Programme erheben den Anspruch, die Versorgung der Patientinnen zu verbessern.⁵⁴ Als Hinweise für die Qualität der Patientenversorgung gelten Anzahl der neu diagnostizierten Patientinnen, Anzahl der vom Chirurgen operierten Patientinnen, leitlinienorientierte Therapie, interdisziplinäre Zusammenarbeit, flächendeckende Patientinnenversorgung, Dokumentation und angemessene Aufklärung der Patientin.

⁵¹ Vgl. Liebens *et al.* (2007).

⁵² Vgl. Schmutzler *et al.* (2002) sowie Nestle-Krämling (2007).

⁵³ Vgl. Bick (2006).

⁵⁴ Vgl. Beckmann *et al.* (2005) sowie Beckmann *et al.* (2006).

Die Bedeutung molekularer Marker bei der Behandlung des nodal-negativen Mammakarzinoms

Etwa 70 Prozent der Patientinnen mit einem nodal-negativen Mammakarzinom leben mehr als zehn Jahre nach der Operation +/- Nachbestrahlung ohne eine zusätzliche systemische adjuvante Behandlung. Wenn man eine Möglichkeit hätte, die Patienten zu identifizieren, die ein Rezidiv ihrer Erkrankung entwickeln werden, könnte man die adjuvante systemische Therapie auf diese Patientinnen beschränken.

Das Risiko für die Entwicklung manifester Metastasen hängt von der Tumorbiologie ab. Diese kann auf verschiedenen Ebenen der zellulären Funktion beschrieben werden: Genebene (Amplifikationsanalyse c-erbB2/HER-2/neu), mRNA-Ebene (quantitative RT-PCR, Genexpressionsprofile mittels Microarrays), Protein-Ebene (Invasionsfaktoren Urokinase-type Plasminogen activator (uPA/PAI-1) und auf dem funktionellen Level (Analyse der Proliferation (Ki-67)). Die Wertigkeit folgender molekularbiologisch begründeter Parameter wird zurzeit in Studien überprüft: Oncotype DX (TAILORx), RNA-Expressionsprofile mittel Microarray (MINDACT), uPA/PAI-1 (NNBC 3-Europe).

Chemotherapie beim nodal-positiven Mammakarzinom

Eine randomisierte Studie an der Universitätsfrauenklinik unter der Leitung von Univ.-Prof. Dr. Ulrike Nitz brachte neue Hoffnung für Brustkrebspatientinnen mit einem hohen Risiko: Eine Hochdosischemotherapie mit Stammzellunterstützung erwies sich einer konventionellen, nicht taxanhaltigen Chemotherapie signifikant überlegen.⁵⁵ Zur Klärung der Bedeutung dieser Therapie sind noch weitere Studien notwendig.

Die Indikationen für Chemotherapie und/oder endokrine Therapie und/oder Trastuzumab-Gabe sind in Abhängigkeit von Rezeptorstatus (ER, PR, HER2/neu) und Risikokategorie zu stellen. Die Auswahl der Chemotherapie erfolgt anhand des Risikoprofils: Bei mittlerem Risiko werden anthrazyklinhaltige Regime (4xAC oder EC, 6x FAC oder FEC) in der Hochrisikogruppe Taxan-Anthrazyklin-Kombinationen empfohlen. Die Zielsetzung der adjuvanten Therapie wie Polychemotherapie und/oder endokrine und/oder Antikörpertherapie ist auch beim Mammakarzinom kurativ. Das relative Rezidivrisiko wird unabhängig vom aussagekräftigen Prognosefaktor Lymphknotenstatus durch eine adjuvante Therapie nach Operation um ca. 25 Prozent reduziert. Die dreifache anthrazyklinhaltige Chemotherapie ist wirksamer als sequenzielle Regime mit Anthrazyklinen und CMF. Die additive Verwendung einer taxanhaltigen Chemotherapie konnte in verschiedenen klinischen Studien zeigen, dass eine zusätzliche Verbesserung der Überlebensraten möglich ist.

Aktuelle endokrine adjuvante Therapie des Mammakarzinoms

Die antihormonelle endokrine Therapie des Mammakarzinoms ist derzeit die effektivste Form der zielgerichteten Therapie.⁵⁶ Auf der 10. Internationalen Konferenz zur adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms 2007 in St. Gallen wurden die 2005 erarbeiteten Definitionen der Hormonsensibilität (hormonsensibel, fraglich hormonsensibel, hormonunsensi-

⁵⁵ Vgl. Nitzet al. (2005).

⁵⁶ Vgl. Jackisch et al. (2006).

bel) und die Klassifikation in drei Risikokategorien (niedrig, intermediär, hoch) bestätigt. Der Verzicht auf eine adjuvante Therapie ist nur in der Niedrigrisikogruppe eine mögliche Option. In allen anderen Risikokategorien ist die adjuvante Therapie obligat.

Target dieser Therapie ist das *endocrine responsive*-Mammakarzinom, definiert durch eine mindestens zehnprozentige immunhistochemische Anfärbbarkeit des Östrogenrezeptors (ER) und/oder des Progesteronrezeptors (PR).

Optionen in der endokrinen Therapie sind bei prämenopausalen Patientinnen Tamoxifen und/oder ovarielle Suppression. In der Postmenopause haben sich die Aromatasehemmer neben Tamoxifen etabliert.

Antikörpertherapie in der Adjuvanz beim Mammakarzinom

Trastuzumab (Herceptin®) ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der an der extrazellulären Domäne des epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors 2 HER-2 gebunden wird. 2HER-2 wird bei 20 bis 30 Prozent der Brustkrebsfälle überexprimiert und/oder amplifiziert.

Bei Metastasen spricht die Untergruppe der Patientinnen mit Tumoren, die HER-2 überexprimieren, auf eine Behandlung mit Trastuzumab als alleiniger Substanz in etwa 50 Prozent der Fälle an. Auch bei der Kombination von Trastuzumab mit Chemotherapie ist das der Fall.⁵⁷ Vor kurzem sind die Ergebnisse von fünf adjuvanten Studien berichtet worden, die eine Minderung des Rezidivrisikos um 50 Prozent und des Todesrisikos um 35 Prozent zeigten.⁵⁸

Strahlentherapie des Mammakarzinoms

Für das Mammakarzinom führt die adjuvante Strahlentherapie nicht nur zu einer deutlichen Verminderung des lokalen und regionalen Rezidivs, sondern auch zu einer Überlebensverlängerung.⁵⁹

In der EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) laufen zurzeit Studien zur Frage der Größe der Strahlenfelder (Mammaria-interna-Lymphknotenbestrahlung, Bestrahlung der Axilla bei durch Sentinel-Biopsie nachgewiesenem Lymphknotenbefall, und der Indikation einer Nachbestrahlung nach Ablatio mammae).

Intraoperative, partielle Brustbestrahlung beim Mammakarzinom

Ende 2008 wird im UKD dank großzügiger Spenden ein Linearbeschleuniger für eine intraoperative Elektronenbestrahlung zur Verfügung stehen (Abb. 8). Diese Therapieoption kann für einen hochselektionierten Teil von brusterhaltend resezierten Mammakarzinompatientinnen vorteilhaft sein.⁶⁰ Eine Verkürzung der Bestrahlungsdauer und eine Verkleinerung des Bestrahlungsfeldes auf den ehemaligen Tumorbereich mit einem angemessenen Sicherheitssaum sind Ziele der bei der Operation applizierten, partiellen Brustbestrahlung. Denn eine adjuvante externe Strahlentherapie dauert beim Mammakarzinom

⁵⁷ Vgl. Smith *et al.* (2007).

⁵⁸ Vgl. Perez *et al.* (2007).

⁵⁹ Vgl. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (2005) sowie Poortmans *et al.* (2006).

⁶⁰ Vgl. Budach *et al.* (2007).

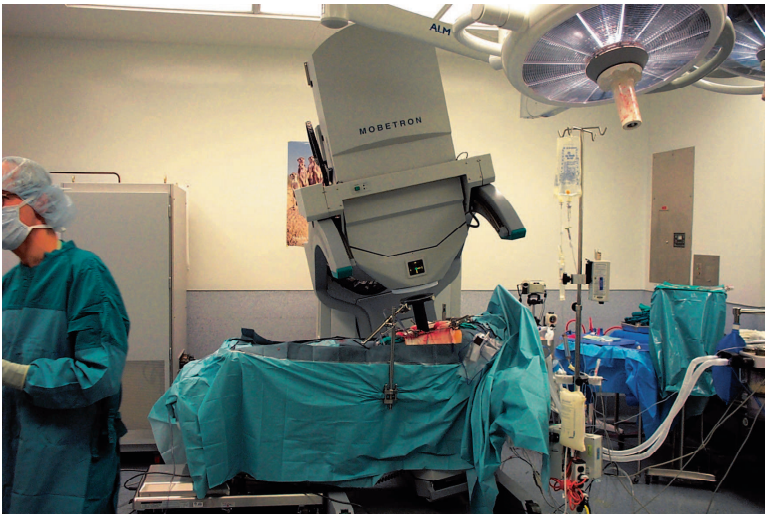


Abb. 8: Operationsraum für die intraoperative Strahlentherapie

üblicherweise sechs bis sieben Wochen. Die Ergebnisse beider Verfahren sind vermutlich jedoch gleichwertig.

Weiterführende Literatur

Anlässlich des Symposiums „Klinische Onkologie 2007/2008“ wurde ein fünfteiliger Kongressband von mehr als 600 Seiten herausgegeben, der in Düsseldorf in Lehmanns Fachbuchhandlung erhältlich ist. Von der Deutschen Krebsgesellschaft und anderen nationalen Krebsgesellschaften werden evidenzbasierte Leitlinien mit weiterführender Literatur angeboten (vgl. Tabelle 1).

Deutsche Krebsgesellschaft Informationszentrum für Standards in der Onkologie (ISTO) Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V (AWMF)	http://leitlinien.net http://www.krebsgesellschaft.de/
England	http://www.sign.ac.uk/guidelines/
Schottland	http://www.nice.org.uk/
Holland	http://www.cbo.nl/product/richtlijnen
USA	http://www.nccn.org/ , http://www.asco.org/

Tabelle 1: Weiterführende Literaturhinweise zur Krebstherapie im Internet

Literatur

BALDUS S. E., U. RAMP und H. E. GABBERT (2007). „Molekulare Pathogenese, Differenzialdiagnose und Prognosefaktoren des Magenkarzinoms“, in: S. L. ROTH, P. FEINDT, R. HAAS

- und G. KOBBE (Hrsg.). *Klinische Onkologie 2007/2008*. Symposiumsband 4: *Lymphome und Leukämien, Bronchialkarzinom*. Düsseldorf, 27–33.
- BECKMANN, M. W. (2005). „Die Frau mit primärem Mammakarzinom – im Spannungsfeld von Medizin und Politik“, *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 65, 137–138.
- BECKMANN, M. W., G. GITSCH, G. EMONS, D. BERG, O. ORTMANN, W. JONAT und M. KAUFMANN (2006). „Der neue Schwerpunkt Gynäkologische Onkologie: nationale und internationale Chance?“, *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 66, 123–127.
- BICK, U. (2006). „Mammographie-Screening in Deutschland: Wie, Wann, Warum?“, *Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen* 178, 957–969.
- BODE, J. G. und D. HÄUSSINGER (2007). „Kolorektales Karzinom: Screening der Bevölkerung mit durchschnittlichem Risiko und von Personen mit erhöhtem Risiko“, in: S. L. ROTH, A. ERHARDT, H. E. GABBERT, D. HÄUSSINGER, W. T. KNOEFEL, M. PEIPER und C. POREMBA. „Palliative Therapie des Kolonkarzinoms“ (Hrsg.). *Klinische Onkologie 2007/2008*. Symposiumsband 2: *Gastroenterologie*. Düsseldorf, 66–75.
- BONNER, J. A., P. M. HARRARI, J. GIRALT *et al.* (2006). „Radiotherapy plus Cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck“, *New England Journal of Medicine* 354, 567–578.
- BOSSET, J.-F., L. COLLETTE, G. CALAIS *et al.* (2006). „Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer“, *New England Journal of Medicine* 355, 1114–1123.
- BUDACH, W., T. HEHR, V. BUDACH, C. BELKA und K. DIETZ (2006). „A meta-analysis of hyperfractionated and accelerated radiotherapy and combined chemotherapy and radiotherapy regimens in unresected locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck“, *BioMed-Central Cancer* 6, 28.
- BUDACH, W., E. BÖLKE und B. HOMEY (2007). „Severe cutaneous reaction during radiation therapy with concurrent cetuximab“, *New England Journal of Medicine* 357, 514–515.
- BUDACH, W. und S. WELZ (2007). „Partielle Brustbestrahlung beim Mammakarzinom“, in: S. L. ROTH, H.-G. BENDER, W. BUDACH, H. E. GABBERT und C. NESTLE-KRÄMLING (Hrsg.). *Klinische Onkologie 2007/2008*. Bd. 5: *Mammakarzinom, Ovarialkarzinom*. Düsseldorf, 84–89.
- CUNNINGHAM, D., W. H. ALTUM, S. P. STENNING *et al.* (2006). „Perioperative chemotherapy for versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer“, *New England Journal of Medicine* 355, 11–20.
- DE GRAMONT, A., M. BUYSE, J. C. ABRAHANTES *et al.* (2007). „Reintroduction of oxaliplatin is associated with improved survival in advanced colorectal cancer“, *Journal of Clinical Oncology* 25, 3224–3229.
- DE RUYSSCHER, D., S. WANDERS, A. MINKEN *et al.* (2005). „Effects of radiotherapy planning with a dedicated combined PET-CT-simulator of patients with non-small cell lung cancer on dose limiting normal tissues and radiation dose-escalation: A planning study“, *Radiotherapy & Oncology* 77, 5–10.
- DIEHL, V., C. BRILLANT, J. FRANKLIN *et al.* (2004). „BEACOPP chemotherapy for advanced Hodgkin’s disease: results of further analyses of the HD9- and HD12-trials of the German Hodgkin Study Group (GHSG)“, *Blood* 104, 307.
- EARLY BREAST CANCER TRIALISTS’ COLLABORATIVE GROUP (EBCTG) (2005). „Effect of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials“, *Lancet* 366, 2087–2106.
- EBERHARDT, W., C. PÖTTGEN und M. STUSCHKE (2006). „Chemoradiation paradigm for the treatment of lung cancer“, *Nature Clinical Practice Oncology* 3, 188–199.

- EBLE, M. J., T. LEHNERT, M. TREIBER *et al.* (1998). „Moderate dose intraoperative and external beam radiotherapy for locally recurrent rectal carcinoma“, *Radiotherapy & Oncology* 49, 169–174.
- ENGERT, A., P. SCHILLER, A. JOSTING *et al.* (2003). „Involved-field radiotherapy is equally effective and less toxic compared with extended-field radiotherapy after four cycles of chemotherapy in patients with early-stage unfavorable Hodgkin’s Lymphoma: Results of the HD8 trial of the German Hodgkin’s Lymphoma Study Group“, *Journal of Clinical Oncology* 21, 3601–3608.
- FEINDT, P. (2007). „Operative Therapie beim Lungenkarzinom“, in: S. L. ROTH, P. FEINDT, R. HAAS und G. KOBBE (Hrsg.). *Klinische Onkologie 2007/2008*. Symposiumsband 4: *Lymphome und Leukämien, Bronchialkarzinom*. Düsseldorf, 97–106.
- FENK, R., T. GRAEF, I. BRUNS, L. RUF, Z. FABIAN, U. STEIDL, A. N. HUENERLITUERKOGU, R. HAAS und G. KOBBE (2005). „Comparison of Interferon Versus Thalidomide Versus RIC Allotransplant for Maintenance / Consolidation Therapy after Autologous Stem Cell Transplantation in Patients with Multiple Myeloma: A Single Center Experience“, *Blood* 106, Abstract 1168.
- FLOETH, F., D. PAULEIT, H. J. WITTSACK, K. J. LANGEN, G. REIFENBERGER, K. HAMACHER, H. W. MÜLLER, K. ZILLES, M. MESSING-JÜNGER, F. WEBER, W. STUMMER, H. J. STEIGER, H. H. COENEN und M. SABEL (2005). „Multimodal metabolic imaging of cerebral gliomas using positron emission tomography with [18F]-fluoroethyl-L-tyrosine and magnetic resonance spectroscopy“, *Journal of Neurosurgery* 102, 318–327.
- FRITZ, P., H. J. KRAUS, W. MÜHLNICKEL *et al.* (2006). „Stereotactic, Single-Dose Irradiation of Stage I Non-small Cell Lung Cancer and Lung Metastases“, *Radiation Oncology* 1, 30–36.
- GATTERMANN, N., J. BILLIET, R. KRONENWETT, E. ZIPPERER, U. GERMING, F. NOLLET, A. CRIEL und D. SELLESLAG (2007). „High frequency of the JAK2 V617F mutation in patients with thrombocytosis (platelet count >600x10⁹/L) and ringed sideroblasts more than 15 Prozent considered as MDS/MPD, unclassifiable“, *Blood* 109, 1334–1335.
- GERBER, P. A., E. ENDERLEIN, B. HOMEY, A. MULLER, E. BOELKE und W. BUDACH (2007). „Radiation-induced prevention of erlotinib-induced skin rash is transient: a new aspect toward the understanding of epidermal growth factor receptor inhibitor associated cutaneous adverse effects“, *Journal of Clinical Oncology* 25, 4697–4698.
- GERMING, U., B. HILDEBRANDT, M. PFEILSTOCKER, T. NOSSLINGER, P. VALENT, C. FONATSCH, M. LUBBERT, D. HAASE., C. STEIDL, O. KRIEGER, R. STAUDER R., A. A. GIAGOUNIDIS, C. STRUPP, A. KUNDGEN, T. MUELLER, R. HAAS, N. GATTERMANN und C. AUL (2005). „Refinement of the international prognostic scoring system (IPSS) by including LDH as an additional prognostic variable to improve risk assessment in patients with primary myelodysplastic syndromes (MDS)“, *Leukemia* 19, 2223–2231.
- GRIDELLI, C., A. ARDIZZONI, T. LE CHAVALIER, C. MANEGOLD *et al.* (2004). „Treatment of advanced non-small-cell lung cancer : BO17704n-small cell lung cancer patients with ECOG performance status 2: Results of an European Experts Panel“, *Annals of Oncology* 15, 419–426.
- JACKISCH, C., B. GERBER und W. JONAT (2006). „Aromatasehemmer in der adjuvanten Hormontherapie des Mammakarzinoms“, *Frauenarzt* 47, 502–504.
- KIRICUTA, I. C. (2001). „Target volume selection and delineation for lung cancer patients“, *Strahlentherapie und Onkologie* 177, 410–423.
- KOBBE, G., P. SCHNEIDER, M. AIVADO *et al.* (2002). „Reliable engraftment, low toxicity and durable remissions following allogeneic blood stem cell transplantation with minimal conditioning“, *Experimental Hematology* 30, 1346–1353.

- KOBBE, G., R. FENK, F. NEUMANN *et al.* (2004). „Transplantation of allogeneic CD34+-selected cells followed by early T-cell add-backs: favorable results in acute and chronic myeloid leukemia“, *Cytotherapy* 6, 533–542.
- KOBBE, G., N. HIERONIMUS, T. GRAEF, I. BRUNS, A. CZIBERE, F. ZOHREN, U. STEIDL, U. GERMING, R. HAAS, R. FENK (2006). „Combined Use of Palifermin and Pegfilgrastim Significantly Reduces Toxicity of High-Dose Therapy and Autologous Blood Stem Cell Transplantation in Patients with Multiple Myeloma“, *Blood* 108, 5260 Abstract.
- KORTMANN, R. D., J. KÜHL, B. TIMMERMANN *et al.* (2001). „Aktuelle und zukünftige Strategien in der interdisziplinären Therapie von Medulloblastomen, supratentoriellen PNET und intrakraniellen Keimzelltumoren im Kindesalter“, *Strahlentherapie und Onkologie* 177, 447–461.
- KUENDGEN, A. und N. GATTERMANN (2007). „Valproic acid for the treatment of myeloid malignancies“, *Cancer* 110, 943–954.
- LEFEBVRE, J., J. HORIOT, F. ROLLAND, M. TESSELAAR, C. R. LEEMANS, L. GEOFFROIS, P. HUPPERETS, D. LACOMBE, J. BOGAERTS und J. BERNIER (2007). „Phase III study on larynx preservation comparing induction chemotherapy and radiotherapy versus alternating chemoradiotherapy in resectable hypopharynx and larynx cancers. EORTC protocol 24954–22950“, *Journal of Clinical Oncology, ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25 (Supplement)*, Abstract LBA6016.
- LIEBENS, F. P., B. CARLY, A. PASTIJN und S. ROSENBERG (2007). „Management of BRCA1/2 associated breast cancer: A systematic qualitative review of the state of knowledge in 2006“, *European Journal of Cancer* 43, 238–257.
- LLOVET, J. M., S. RICCI, V. MAZZAFERRO *et al.* (2007). „Sorafenib improves survival in advanced Hepatocellular Carcinoma (HCC): Results of a Phase III randomized placebo-controlled trial (SHARP trial)“, *Journal of Clinical Oncology* 25 (Supplement) 18S LBA1 ASCO Annual Meeting Proceedings.
- MACDONALD, J. S., S. R. SMALLEY und J. BENEDETTI (2001). „Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction“, *New England Journal of Medicine* 345, 725–730.
- MANEGOLD, C. und P. DRINGS (2003). „Chemotherapie der Stadien I–III“, in: P. DRINGS, H. DIENEMANN und M. WANNENMACHER (Hrsg.). *Management des Lungenkarzinoms – Onkologie aktuell*. Heidelberg, 267–280.
- MANEGOLD, C. *et al.* (2007). „Randomised, double blind multicentre phase III study of bevacizumab in combination with cisplatin and gentamycin in chemotherapy naïve patients with advanced or recurrent non-squamous non-small cell lung cancer BO17704“, *Journal of Clinical Oncology, ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25 (Supplement)*, Abstract #LBA7514.
- NESTLE-KRÄMLING, C. (2007). „Hereditäres Mammakarzinom“, in: S. L. ROTH, H. G. BENDER, W. BUDACH, H. E. GABBERT und C. NESTLE KRÄMLING (Hrsg.). *Klinische Onkologie 2007/2008. Symposiumsband 5: Mammakarzinom, Ovarialkarzinom*. Düsseldorf, 1–5.
- NITZ, U., S. MOHRMANN, J. FISCHER *et al.* (2005). „Comparison of rapidly cycled tandem high-dose chemotherapy plus peripheral-blood stem-cell support versus dose-dense conventional chemotherapy for adjuvant treatment of high risk breast cancer: results of a multicentre phase III trial“, *Lancet* 366, 1935–1944.
- OTTMANN, O. G., B. WASSMANN und H. PFEIFER (2007). „Imatinib compared with chemotherapy as front-line treatment of elderly patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ALL)“, *Cancer* 109, 2068–2076.
- PEREZ, E. A., E. H. ROMOND *et al.* (2007). „Updated results of the combined analysis of NCCTG N9831 and NSABP B-31: Adjuvant chemotherapy with or without trastuzumab in patients with

- HER-2-positive breast Cancer“, *Journal of Clinical Oncology*, 2007, *ASCO Annual Meeting Proceedings Part I*, Vol 25, No. 18S (Supplement), Abstract #512.
- POORTMANS, P., V. KOULOULIAS, G. VAN TIENHOVEN, L. COLLETTE, H. STRUIKMANS, J. L. VENSELAAR, W. VAN DEN BOGAERT, J. B. DAVIS und P. LAMBIN (2006). „EORTC Radiation Oncology and Breast Cancer Groups Quality assurance in the EORTC randomized trial 22922/10925 investigating the role of irradiation of the internal mammary and medial supraclavicular lymph node chain“, *Strahlentherapie und Onkologie* 182, 576–582.
- RITGEN, M., A. LANGE, S. STILGENBAUER *et al.* (2003). „Unmutated immunoglobulin variable heavy-chain gene status remains an adverse prognostic factor after autologous stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia“, *Blood* 101, 2049–2053.
- RITGEN, M., S. STILGENBAUER, N. VON NEUHOF *et al.* (2004). „Graft-versus-leukemia activity may overcome therapeutic resistance of chronic lymphocytic leukemia with unmutated immunoglobulin variable heavy-chain gene status: implications of minimal residual disease measurement with quantitative PCR“, *Blood* 104, 2600–2602.
- ROTH, S. und M. FLENTJE (2007). „Möglichkeiten der Kehlkopferhaltung beim Kehlkopfkarcinom: ein multidisziplinärer Therapieansatz“, in: S. L. ROTH, H. BIER, W. BUDACH, I. SCHIPPER und K.-W. SCHULTE (Hrsg.). *Klinische Onkologie 2007/2008*. Symposiumsband 1: *HNO- und Haut-Malignome*. Düsseldorf, 39–47.
- RUMMEL M. J., S. Z. AL-BATRAN, S. Z. KIM *et al.* (2005). „Bendamustine plus rituximab is effective and has a favorable toxicity profile in the treatment of mantle cell and low-grade non-Hodgkin’s lymphoma“, *Journal of Clinical Oncology* 23, 3383–3389.
- SALEH, A., C. JONKMANN, M. REES, H. BALLÓ, C. JONKMANN und U. MÖDDER (2002). „Ultrasound enhanced MR imaging in patients with head and neck cancer“, *Radiology* 225 (Supplement), 724.
- SAUER, R., H. BECKER, W. HOHENBERGER *et al.* (2004). „Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer“, *New England Journal of Medicine* 351, 1731–1740.
- SCHAICH, M., R. F. SCHLENK, H. K. AL-ALI, H. DÖHNER *et al.* (2007). „Prognosis of acute myeloid leukemia patients up to 60 years of age exhibiting trisomy 8 within a non-complex karyotype: individual patient data-based meta-analysis of the German Acute Myeloid Leukemia Intergroup“, *Haematologica* 92, 763–770.
- SCHIPPER, J., W. MAIER, I. ARAPAKIS, U. SPETZGER, M. TATAGIBA und R. LASZIG (2005). „Informations-Assistierte Chirurgie als ein transdisziplinäres Operationsverfahren“, *Laryngohinotologie* 84, 165–170.
- SCHIPPER, J. und H. BIER (2007). „Laserchirurgie bei Pharynx- und Larynxkarzinomen“, in: S. L. ROTH, H. BIER, W. BUDACH, I. SCHIPPER und K.-W. SCHULTE (Hrsg.). *Klinische Onkologie 2007/2008*. Symposiumsband 1: *HNO- und Haut-Malignome*. Düsseldorf, 34–38.
- SCHLENK, R. F., S. FRÖHLING, F. HARTMANN *et al.* (2006). „Intensive consolidation versus oral maintenance therapy in patients 61 years or older with acute myeloid leukemia in first remission: results of second randomization of the AML HD98-B treatment Trial“, *Leukemia* 20, 748–750.
- SCHMITT, M. (2007). „Endoskopische Diagnostik, Stadieneinteilung und kurative Therapie früher Karzinome“, in: S. L. ROTH, A. ERHARDT, H. E. GABBERT, D. HÄUSSINGER, W. T. KNOEFEL, M. PEIPER, C. POREMBA (Hrsg.). *Klinische Onkologie 2007/2008*. Symposiumsband 2: *Gastroenterologie*. Düsseldorf, 1–10.
- SCHMUTZLER, R., M. BECKMANN und M. KIECHLE (2002). „Familiäres Mamma- und Ovarialkarzinom“, *Deutsches Ärzteblatt* 99, 1372–1378.
- SCHULTE AM ESCH, J. S. 2nd, W. T. KNOEFEL, M. KLEIN *et al.* (2005). „Portal application of auto-

- logous CD 133+bone marrow cells to the liver: a novel concept to support hepatic regeneration“, *Stem Cells* 23(4), 463–470.
- SLOTMAN, B. C., G. FAIVRE-FINN, E. KRAMER und M. RANKIN on behalf of the EORTC Radiation Oncology and Lung Cancer Groups (2007). „A randomized trial of prophylactic cranial irradiation (PCI) versus no PCI in extensive disease small cell lung cancer after a response to chemotherapy (EORTC 08993–22993)“, *Journal of Clinical Oncology*, 2007, ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol. (June 20 Supplement), 25, 4.
- SMITH, I., M. PROCTER, R. D. GELBER *et al.* (2007). „2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial“, *Lancet* 369, 29–36.
- STAHL, M., M. STUSCHKE, N. LEHMANN und H. WILKE (2005). „Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus“, *Journal of Clinical Oncology* 23, 2310–2317.
- STAHL, M., M. K. WALZ, M. STUSCHKE, N. LEHMANN und H. WILKE (2007). „Preoperative chemotherapy (CTX) versus preoperative chemoradiotherapy (CRTX) in locally advanced esophagogastric adenocarcinomas: First results of a randomized phase III trial“, *Journal of Clinical Oncology*, ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. 25 (Supplement), Abstract 4511.
- STUMMER, W., U. PICHLMEIER, T. MEINEL, O. D. WIESTLER, F. ZANELLA und H. J. REULEN (2006). „ALA-Glioma Study Group. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial“, *Lancet Oncology* 7, 392–401.
- STUPP, R., W. P. MASON, M. J. VAN DEN BENT *et al.* (2005). „Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma“, *New England Journal of Medicine* 352, 987–996.
- VAN CUTSEM, E. (2007). „Randomized phase III study of irinotecan and 5-FU/FA with or without cetuximab in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: the CRYSTAL trial“, *Journal of Clinical Oncology*, 25 (Supplement) 4000, ASCO Annual Meeting Proceedings.
- VAN DEN BENT, M. J., D. AFRA, O. DE WITTE *et al.* (2005). „EORTC Radiotherapy and Brain Tumor Groups and the UK Medical Research Council. Long-term efficacy of early versus delayed radiotherapy for low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in adults: the EORTC 22845 randomised trial“, *Lancet* 366 (9490), 985–990.
- VERMORKEN, J. B., E. REMENAR, C. VAN HERPEN *et al.* (2007). „Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer“, *New England Journal of Medicine* 357, 1695–1704.
- ZOHREN, F., R. HAAS und G. KOBBE (2007). „Molekulares Monitoring bei folliculären Lymphomen“. in: S. L. ROTH, P. FEINDT, R. HAAS und G. KOBBE (Hrsg.). *Klinische Onkologie 2007/2008*. Symposiumsband 4: *Lymphome und Leukämien, Bronchialkarzinom*. Düsseldorf, 9–14.

