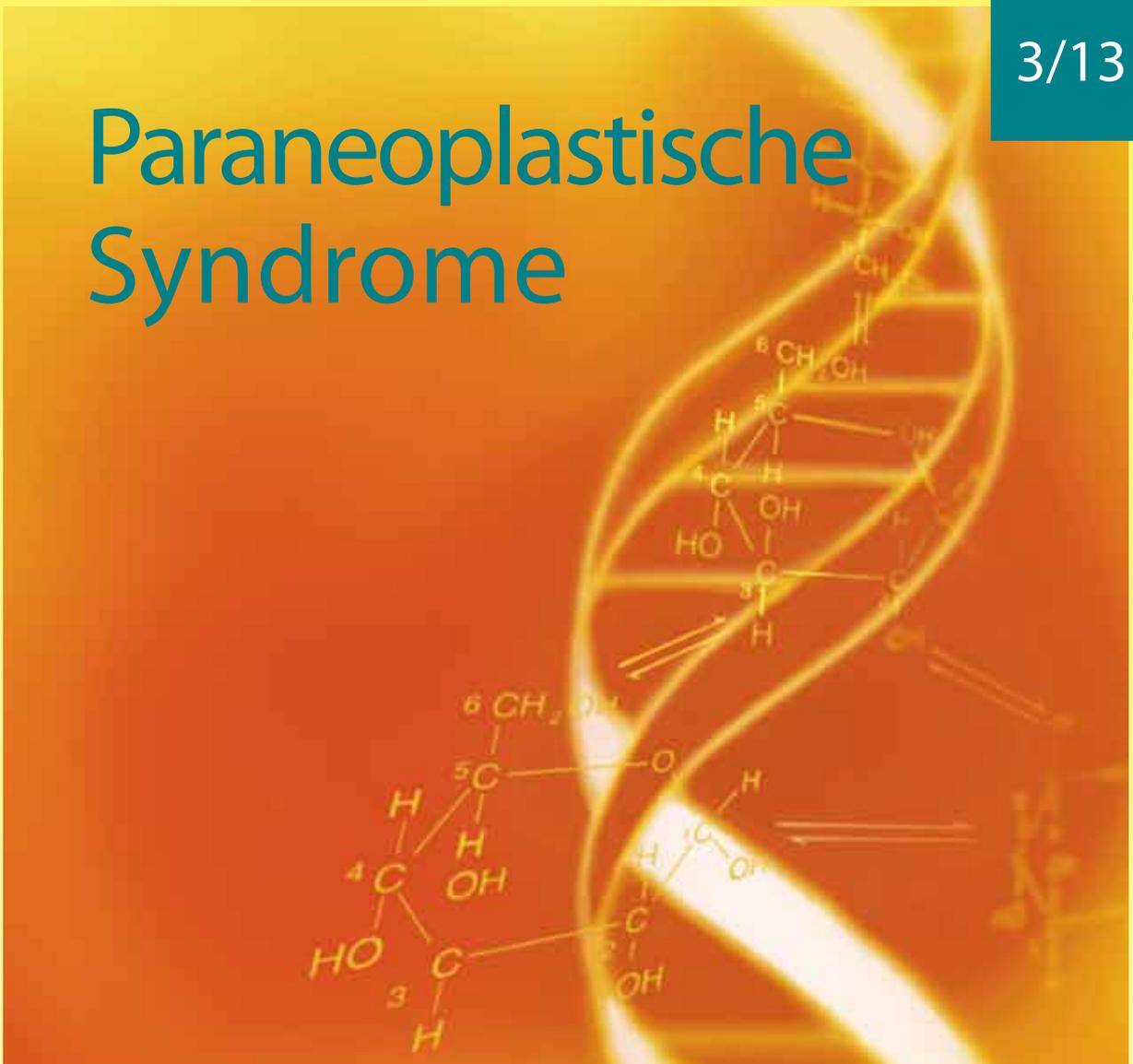


Zeitschrift für Klinik und Praxis

Krebs medizin

3/13

Paraneoplastische Syndrome



VERLAG Trillium GmbH

Indexed in Scopus

Hauptstraße 12 b · D-82284 Grafrath
22. Jahrgang · 10,-€ · www.trillium.de · 70739 · ISSN 1868-4246

Paraneoplastische Syndrome

Unter Paraneoplastischen Syndromen (PNS) fasst man eine sehr heterogene Gruppe von Symptomen bei Tumorkranken zusammen, die nicht direkt durch Wachstum oder Verdrängung vom Tumor oder seinen Metastasen verursacht werden. Die Ursachen sind zum einen vom Tumor freigesetzte Botenstoffe wie Hormone oder Zytokine, die indirekt und häufig fernab des Primärtumors wirken. Zum anderen sind sie das Ergebnis der Interaktion des Tumors mit dem Immunsystem, in deren Folge Autoantikörper gebildet werden, die durch Kreuzreaktionen nicht nur an Tumorzellen, sondern auch an andere Gewebe binden. Die klinischen Symptome der PNS sind vielfältig und reichen von diskreten Veränderungen wie einer Hyperkalzämie bis zum Vollbild einer Erkrankung, z. B. im Sinne eines Cushing-Syndroms oder einer Lambert-Eaton-Myastenie.

Im ersten Beitrag dieses Schwerpunktthemas wird von Gruber ein Überblick über den aktuellen Stand zur Pathophysiologie der PNS gegeben. Möglicherweise sind die klinisch in Erscheinung tretenden PNS nur die Spitze des Eisbergs einer intensiven Interaktion zwischen Tumorgewebe und normalem Gewebe. Einige Tumorzellen scheinen einen deutlichen Selektionsvorteil durch die Sekretion von Zytokinen oder hormonähnliche Substanzen zu haben. Normale Zellen aus dem vom Primärtumor weit entfernten Knochenmark oder der Milz können so mobilisiert werden, die dann in den

Tumor einwandern und dort das Tumorstromwachstum fördern.

Das sehr umfangreiche und vielfältige Spektrum der endokrinen Paraneoplasien mit zahlreichen Syndromen wird von Waterhouse im zweiten Beitrag sehr übersichtlich und anschaulich dargestellt.

Im dritten Beitrag von Scherberich werden die verschiedenen PNS, die das Organ Niere betreffen können, abgehandelt. Er betont eindringlich, dass bei jeder schnell entstandenen Proteinurie oder anderen Nierenfunktionsstörungen bei über 50-jährigen Patienten auch an eine paraneoplastische Nephropathie gedacht werden muss. Typisch ist z. B. die membranöse Immunkomplex-Glomerulonephritis (MGN) bei soliden Tumoren, bei der im Gegensatz zur idiopathischen MGN keine Autoantikörper gegen Phospholipase-A2-Rezeptor nachzuweisen sind. Verschiedene andere typische PNS gehen dagegen mit der Induktion und dem diagnostischen Nachweis spezifischer Autoantikörper einher. Typisch ist der erst 1990 beschriebene paraneoplastische Pemphigus, der klinisch oft nicht vom typischen Pemphigus vulgaris zu unterscheiden ist.

Wie Stöcker et al. im vierten Beitrag, in dem es um kutane PNS geht, beschreiben, konnten in den letzten Jahren mit Hilfe rekombinanter Antigene hoch sensitive und spezifische Testsysteme für die Routinediagnostik etabliert werden.

Auch im letzten Beitrag von Probst et al. geht es um Autoimmunphänomene, und zwar um PNS, die

das Nervensystem betreffen. Es wird eindrucksvoll dargestellt, dass bei zahlreichen neurologischen Syndromen differenzialdiagnostisch ein PNS in Erwägung gezogen werden muss. Gerade auf dem Gebiet der neurologischen PNS konnte in den letzten Jahren eine enorme Verbesserung der Diagnostik durch den gleichzeitigen Nachweis multipler spezifischer Autoantikörper mithilfe rekombinanter Antigene und neuartiger multiplexer Testsysteme wie dem Line-Blot, Biochip-Mosaik und transfizierten Zellen erzielt werden.

Die neurologische Symptomatik manifestiert sich meist vor der Diagnose des auslösenden Tumors. Somit ist eine schnelle, eindeutige Diagnose ganz essenziell, um frühzeitig den auslösenden Tumor suchen und behandeln zu können. Auch andere PNS können der klinischen Manifestation der Tumorerkrankung um Monate vorausgehen und stellen damit nicht selten die Erstmanifestation des Tumors dar. Die meist einzige kausale Therapie der paraneoplastischen Symptomatik ist die Therapie des auslösenden Tumors. Je nach Pathophysiologie ergeben sich symptomatische Therapiemöglichkeiten wie Immunsuppression bei Autoimmun-Phänomenen oder eine anti-hormonelle Therapie bei hormonproduzierenden Tumoren.



R. Gruber, Nürnberg

1 Editorial

R. Gruber, Nürnberg Paraneoplastische Syndrome.....	111
--	-----

2 Themen

R. Gruber, Nürnberg Pathophysiologie der paraneoplastischen Syndrome <i>Pathophysiology of Paraneoplastic Syndromes</i>	114
C. Waterhouse, München Endokrine paraneoplastische Syndrome <i>Endocrine Paraneoplastic Syndromes</i>	120
J. E. Scherberich, München Paraneoplastische Nephropathie <i>Paraneoplastic Nephropathy</i>	125
W. Stöcker, N. Hornig, L. Komorowski et al., Lübeck Kutane paraneoplastische Syndrome <i>Cutaneous Paraneoplastic Syndromes</i>	134
C. Probst, L. Komorowski, S. Lange et al., Lübeck Paraneoplastische neurologische Syndrome <i>Paraneoplastic Neurological Syndromes</i>	140
N. Gökbuget, Frankfurt Akute lymphatische Leukämie des Erwachsenen (Teil II) <i>Acute Lymphoblastic Leukemia in Adulthood</i>	147

3 Rubriken

Für Sie gelesen	157
Kongressberichte	158
Impressum, Veranstaltungen	162

Schriftleitung:

Prof. Dr. med. R. Gruber, Nürnberg
Prof. Dr. med. G. Schlimok, Augsburg

Wissenschaftlicher Beirat:

Prof. Dr. med. H. Goldschmidt, Heidelberg
Prof. Dr. med. M. Hallek, Köln
Prof. Dr. med. K. Häußinger, Gauting
Prof. Dr. med. E. Hiller, München
Prof. Dr. med. R.-D. Issels, München
Prof. Dr. med. K.-A. Kreuzer, Köln
Prof. Dr. med. K. Possinger, Berlin
Prof. Dr. med. Christine Spitzweg, München
Priv.-Doz. Dr. med. J. Stemmler, München
Prof. Dr. med. L. Trümper, Göttingen

Heftverantwortung:

Prof. Dr. med. R. Gruber, Nürnberg

Zum Artikel von C. Probst et al. „Paraneoplastische neurologische Syndrome“ ab Seite 140 gibt es einen CME-Fragebogen, der aus organisatorischen Gründen erst in der kommenden Winterausgabe erscheint. Wenn Sie an der Teilnahme interessiert sind, dann heben Sie den Fachartikel bei Bedarf bitte auf.

Pathophysiologie der paraneoplastischen Syndrome

R. Gruber

Zusammenfassung

Unter Paraneoplastischen Syndromen (PNS) fasst man bei Tumorpatienten eine sehr heterogene Gruppe von Symptomen oder Symptomkomplexen zusammen, die nicht direkt vom Tumor oder seinen Metastasen durch Wachstum, Verdrängung oder Nekrose verursacht werden. Die Ursachen dieser Syndrome sind zum einen vom Tumor freigesetzte Botenstoffe wie Hormone oder Hormonanaloga oder auch Proteine, die indirekt und damit häufig systemisch oder fernab des Primärtumors wirken. Zum anderen sind sie das Ergebnis der Interaktion des Tumors mit dem Immunsystem. Hierunter fallen die Störung der zentralen Toleranz, eine periphere Immundysregulation oder die Expression veränderter Selbst-Antigene. Häufig werden infolge dieser Störungen Autoantikörper gebildet, die durch Kreuzreaktivitäten nicht nur an Tumorzellen, sondern auch an anderen Geweben, wie z. B. im ZNS und in der Haut binden und zu PNS führen. Nicht alle paraneoplastischen Phänomene sind mit den erwähnten Mechanismen zu erklären, sodass weitere, bisher nicht bekannte Ursachen vermutet werden. Die meist einzige kausale Therapie der paraneo-

plastischen Symptomatik ist die Therapie des auslösenden Tumors. Je nach Pathophysiologie ergeben sich symptomatische Therapiemöglichkeiten wie Immunsuppression bei Autoimmunphänomenen oder eine anti-hormonelle Therapie bei hormonproduzierenden Tumoren.

Schlüsselwörter: Paraneoplastische Syndrome – Tumoranämie – Kachexie – Zytokine – Autoantikörper – Immuntoleranz

Einleitung

Paraneoplastische Syndrome (PNS) sind eine sehr heterogene Gruppe von Symptomen oder Symptomkomplexen. Sie werden nicht direkt vom Tumor oder seinen Metastasen durch Wachstum, Verdrängung oder Nekrose verursacht, sondern indirekt und damit häufig systemisch oder fernab vom Primärtumor. Die Ursachen dieser Syndrome sind zum einen vom Tumor freigesetzte Botenstoffe wie Hormone oder Hormonanaloga oder auch Proteine, die z. B. direkt gerinnungsaktivierend wirken. Zum anderen spielt die Interaktion des Tumors mit dem Immunsystem eine wichtige Rolle. Ursachen können die Störung der zentralen Toleranz, eine periphere Immundysregulation oder die Expression veränderter Selbst-Antigene sein. Hier spielt die Freisetzung von Zytokinen aus Tumorzellen oder die Induktion von Zytokin-Freisetzung und Antikörper-Produktion durch Immunzellen eine wichtige Rolle. Diese Autoantikörper binden im Sinn einer Kreuzreaktivität nicht nur an Tumorzellen, sondern auch an andere Gewebe und können PNS z. B. im ZNS und in der Haut auslösen. Die pathogenetischen Zusammenhänge zwischen Tumor und PNS sind manchmal sehr eindeutig

und gut erklärbar. So wird das Zollinger-Ellison-Syndrom beim Gastrinproduzierenden Tumor durch die anhaltende Überproduktion von Magensäure ausgelöst. Kreuzreagierende Autoantikörper (anti-Hu), die insbesondere beim kleinzelligen Bronchialkarzinom (SCLC) induziert werden, können eine limbische Enzephalitis oder eine sensorische periphere Neuropathie auslösen. Nicht alle paraneoplastischen Phänomene sind mit den erwähnten Mechanismen zu erklären, sodass noch weitere, bisher unbekannte Ursachen vermutet werden.

Obwohl sich die meisten malignen Tumoren wohl aus einer entarteten Zelle entwickeln, sind die Zellen eines Karzinoms und auch die Metastasen sehr heterogen. Im Laufe der Progression bilden sich viele Quasi-Spezies, sodass sich paraneoplastische Phänomene bereits vor der Entdeckung des Primärtumors zeigen können und den ersten Hinweis auf einen Tumor geben, aber auch erst im Verlauf der Tumorprogression auftreten und sich verstärken oder auch wieder abflauen können. In der Regel verlaufen PNS aber parallel zum Verlauf der Tumorerkrankung und bilden sich auch bei deren Besserung oder Heilung zurück bzw. verschwinden. Ausnahmen stellen manche neurologischen Manifestationen dar, die sich oft sehr protrahiert, nur teilweise oder gar nicht zurückbilden.

Die einzige kausale Therapie der paraneoplastischen Symptomatik ist meist die Therapie des auslösenden Tumors. Je nach Pathophysiologie ergeben sich noch symptomatische Therapiemöglichkeiten wie Immunsuppression bei Autoimmun-Phänomenen oder eine anti-hormonelle Therapie bei hormonproduzierenden Tumoren.

Die unphysiologische, meist nicht oder nur partiell homöostatisch geregelte Sekretion durch benigne hormonproduzierende Adenome wird im engeren Sinne nicht zu den PNS gerechnet und wird hier auch nicht näher behandelt. Differenzialdiagnostisch ist die Abklärung jedoch wichtig und oft nicht einfach.

Klinische Relevanz

Die Angabe genauer Zahlen zur Inzidenz von PNS ist aufgrund der nicht einheitlichen Definition schwierig. Dazu kommt eine nicht zu unterschätzende Dunkelziffer, da auch die Unterscheidung gegenüber Nebenwirkungen von Medikamenten manchmal nicht einfach ist. Einige Untersuchungen über die Häufigkeit des Auftretens von PNS bei Tumorerkrankungen kommen auf 7-15% [1]. Unter Einbeziehung von Allgemeinsymptomen wie Gewichtsverlust und Kachexie oder Fieber liegt die Inzidenz höher. Die Tumoranämie wird z. T. als Allgemeinsymptom, z. T. aber auch als spezifisches PNS des hämatopoetischen Systems abgehandelt.

Die Kenntnis der PNS hat unabhängig von ihrer Häufigkeit große klinische Relevanz. PNS können ein Rezidiv oder das Fortschreiten des malignen Tumors anzeigen oder als Erstsymptom auftreten. In bestimmten Fällen können PNS so charakteristisch für ein bestimmtes Karzinom sein, dass die Diagnostik gezielt in diese Richtung fokussiert werden kann. Unter Umständen werden dadurch Zeit und auch Kosten gespart und die Chance auf eine kurative Therapie erhöht. Das Auftreten einer Myasthenie kann z. B. das erste Symptom eines Thymoms sein oder die Gynäkomastie ein typisches paraneoplastisches Symptom bei einem jungen Patienten mit einem β -HCG-positiven Hodentumor.

Das Übersehen eines PNS, aber auch die irrtümliche Deutung von Beschwerden als paraneoplastisch können dem Patienten schaden. Schmerzen aufgrund einer Wirbelsäulenmetastasierung, die beispielsweise als „paraneoplastische polyneuropathische Schmerzen“ fehlgedeutet werden, führen dazu, dass dem Patienten eine wirksame Strahlentherapie oder die Gabe von z. B. Biphosphonaten zur Therapie der Metastasen vorenthalten wird.

Daher müssen bei Krankheitszeichen, die primär als paraneoplastisch eingestuft werden, differenzialdiagnostisch andere Ursachen, die dieses Symptom auch hervorrufen

könnten, aktiv diagnostiziert und abgeklärt werden oder zumindest diese Differenzialdiagnosen weitestgehend ausgeschlossen werden.

Einteilung der PNS

Die PNS können nach der Ätiologie – soweit bekannt oder vermutet – oder nach den betroffenen Organsystemen eingeteilt werden. Auch klinisch-diagnostische oder therapeutische Besonderheiten können bei der Klassifikation eine Rolle spielen. Bei einer Reihe von PNS ist die Ätiologie nicht eindeutig geklärt und einige Syndrome sind systemübergreifend, sodass jede Klassifikation ihre Schwächen hat. Besonders bei selteneren Manifestationen sind die ätiologischen Zusammenhänge häufig noch unklar.

Paraneoplastische Allgemeinsymptome

Zu den paraneoplastischen Allgemeinsymptomen zählt man i. d. R. Gewichtsverlust, Kachexie, tumorassoziertes Fieber und Nachtschweiß (also auch die sogenannten „B-Symptome“ v. a. bei Lymphomen). Auch eine häufig auftretende Tumoranämie und Blässe kann zu den paraneoplastischen Allgemeinsymptomen gezählt werden. Die Anämie wird manchmal mit anderen Symptomen auch zu den spezifischen paraneoplastischen Syndromen des „Organsystems Blut“ gezählt.

Gewichtsverlust ist eine sehr häufige Begleiterscheinung von Krebserkrankungen. Ein Großteil aller Krebspatienten verliert ungewollt an Gewicht, Patienten in metastasierenden Spätstadien zu annähernd 100%. In einer großen Studie konnte gezeigt werden, dass je nach Tumorart bei bis zu 80% der neu diagnostizierten malignen Tumoren vor der Diagnose bereits ein Gewichtsverlust vorhanden war [2]. Bei jedem ungewollten Gewichtsverlust ist ein maligner Tumor als Differenzialdiagnose in Erwägung zu ziehen und gegebenenfalls auszuschließen. Bei bis zu zwei Drittel der Krebspatienten schreitet der Gewichtsverlust bis zu einer Tumorkachexie vor, und die Patienten

Das Übersehen eines PNS, aber auch die irrtümliche Deutung von Beschwerden als paraneoplastisch können dem Patienten schaden.

leiden zusätzlich an Symptomen einer Mangelernährung.

Physiologie und Pathophysiologie von Appetit und Nahrungsaufnahme

Die Nahrungsaufnahme ist normalerweise mit hoher Präzision geregelt. Eine Vielzahl von zirkulierenden Faktoren und endogen produzierten Steroidhormonen regulieren den Appetit und das Essverhalten über ihre Wirkung im Hypothalamus und Stammhirn. Diese Hormone haben v. a. drei Quellen: die Fettzellen, klassische endokrine Organe und den Gastrointestinaltrakt. Endokrine Hormone wie Cortisol, Thyroxin und Östrogene wirken auch zentral und modulieren die Nahrungsaufnahme. In den letzten Jahren konzentriert sich jedoch die Forschung auf die Hormone, die Fettgewebe, Pankreas und Gastrointestinaltrakt selbst produzieren. Regulationsmechanismen, deren Fehlfunktionen zu Übergewicht führen, spielen mit entgegengesetztem Vorzeichen auch eine Rolle bei der Entwicklung der Tumorkachexie. Dabei sind zu nennen die Hormone Leptin und Adiponectin (Fettgewebe), Insulin, Amylin, pankreatisches Polypeptid (Pankreas) und Ghrelin, Cholezystokinin, GLP-1, glucose-dependent insulinotropic polypeptide, Oxyntomodulin und PYY (Darm) [3, 4].

Die Tumorkachexie wurde lange Zeit in erster Linie als Ergebnis der komplexen Interaktion des Tumors mit dem Organismus angesehen. Tumoren brauchen große Mengen Glukose, Fettsäuren und Aminosäuren für ihren Metabolismus, um den Energieverbrauch für die Proliferation abzudecken. Bei Tumorpatienten zeigen sich ein vermehrter Katabolismus der Muskelproteine, ein erhöhter Gesamt-Proteinumsatz und eine vermehrte Proteinsynthese der Leber. Bezüglich des Kohlenhydrat-Metabolismus findet sich häufig eine erhöhte Insulinresistenz und eine vermehrte Glukoneogenese aus Proteinen und Laktat. Weiterhin findet sich eine vermehrte Lipolyse bei reduzierter Liponeogenese [2]. Das Tumorgewebe ist also in der Lage, den Metabolismus entsprechend seiner Bedürfnisse beim betroffenen Patienten zu beeinflussen.

In Tumoren konnte die Ausschüttung von pro-kachektischen Mediatoren wie PIF (proteolysis inducing factor) und LMF (lipid mobilising factor) nachgewiesen werden [5]. Durch den Tumor werden weitere lösliche Faktoren wie proinflammatorische Zytokine sezerniert, die primär v. a. lokal, letztendlich aber auch systemisch auf den Gesamtorganismus wirken. Insbesondere das proinflammatorische Zytokin-Milieu mit der Folge einer systemischen Akute-Phase-Reaktion werden als wichtige Ursache für die oft ausgeprägte und fortschreitende Tumorkachexie angesehen [5]. Die Akute-Phase-Reaktion ist eine allgemeine und wichtige physiologische Antwort des Organismus auf Störungen der Homöostase, verursacht v. a. durch Infektionen, Trauma mit Gewebszerstörung, chronische Entzündung, aber eben auch Tumorzellwachstum. Wichtige proinflammatorische Zytokine, die hier ausgeschüttet werden, sind z. B. Interleukin 1 (IL-1), IL-6, IL-8 und Tumornekrose-Faktor (TNF). Interessanterweise wurde TNF nach seiner Entdeckung zunächst auch Cachektin genannt, da in vitro und in Tierversuchen neben den Eigenschaften der Tumorzell-Lyse und Tumornekrose auch ein Gewichtsverlust bei hoher Konzentration beschrieben wurde. Durch diese Zytokine wird die vermehrte Synthese einer Reihe von Akute-Phase-Proteinen in der Leber induziert. Bekannte Beispiele sind C-reaktives Protein (CRP) und Fibrinogen [5].

Organbezogene PNS

Die am häufigsten betroffenen Organsysteme mit ihren paraneoplastischen Manifestationen sind in Tab. 1 aufgeführt, weitere, seltene Manifestationen in Tab. 2.

Pathophysiologie der spezifischen PNS

Maligne Tumoren entstehen i. d. R. aus einer entarteten Zelle. Diese Zelle muss viele einzelne Mutationen ansammeln, um das gesamte Potenzial von Karzinomen einschließlich Stroma-Bildung und Metastasierung

„organisieren“ zu können. Man könnte also meinen, dass Karzinome aus einer sehr homogenen Ansammlung von identischen Zellen bestehen, aber dem ist bei weitem nicht so. Bei vielen Karzinomen entstehen wohl bereits sehr früh „Quasi-Spezies“ von unterschiedlichen Zellpopulationen, die sich auch sehr heterogen weiterentwickeln. So konnte gezeigt werden, dass beim Kolonkarzinom oft sehr früh – manchmal bereits vor Entdeckung des Haupttumors – Mikrometastasen im Knochenmark nachzuweisen sind, die sich deutlich in ihrer molekularen Struktur unterscheiden und vom Primärtumor unterscheiden [6]. Trotz dieser Heterogenität bleiben Differenzierungsmerkmale des Ausgangsgewebes erhalten, die einen Rückschluss vom Tumor auf das Primärgewebe erlauben. Hier gibt es auf molekularer Ebene interessante Entwicklungen, um insbesondere bei Karzinomen unbekanntem Ursprungs (CUP – Cancer of Unknown Origin) durch das Expressionsmuster das Primärgewebe zu identifizieren. Dieser „molekulare Fingerabdruck“ ermöglicht eine effektivere Behandlung [7].

Aufgrund der diversen Mutationen kommt es zu neuen Expressionsmustern, die Tumorgewebe von normalem Ausgangsgewebe unterscheiden. Die Pathophysiologie der spezifischen PNS beruht in erster Linie auf dieser Fehlexpression von Molekülen im Tumorgewebe. Diese aberrante Expression führt zu einem zur Sekretion von Hormonen oder hormonähnlichen Substanzen und zum anderen zur Expression von Molekülen, die für das Immunsystem fremd sind und damit eine Immunantwort induzieren.

Sekretion biologisch aktiver Substanzen (z. B. Hormone)

Die genannte Fehlexpression führt z. B. zur Ausschüttung „normaler“ Hormone, die in dieser Form auch physiologisch aktiv sind, aber beim Gesunden homöostatisch geregelt werden. Hier kann es sich um einen rein quantitativen Effekt handeln, d. h. der Tumor – ob benigne oder maligne – schüttet Hormone ohne Regulation im Überschuss aus, was zu den entsprechenden Symptomen

Möglicherweise sind die klinisch apparenten PNS nur die Spitze des Eisberges der Interaktion zwischen Tumor- und normalem Gewebe.

Organsystem	Symptome	Assoziierte Tumoren	Labordiagnostik
Hämatopoetisches System	Tumoranämie	alle Tumoren	Blutbild, Ausschluss eines Eisenmangels (Ferritin)
	Autoimmun-hämolytische Anämie (AIHA), ITP	NHL, v. a. CLL	Coombs-Test, Retikulozyten, Haptoglobin
Hämostaseologisches System	Thrombosen	Pankreas-, Bronchial-, Kolonkarzinom, fast alle soliden Tumoren	ggfs. Ausschluss anderer Risikofaktoren (Faktor-V-Leiden-Mutation, Protein-C-, Protein-S-, Faktor-VIII-Mangel)
Endokrines System	siehe Beitrag S. 120		
Neuromuskuläres System	siehe Beitrag S. 140		
Kutane Manifestationen	siehe Beitrag S. 134		

Tab. 1: Beispielhafte Darstellung einiger häufiger Organmanifestationen von paraneoplastischen Syndromen.

führt. Es kann aber auch ein qualitativer Mechanismus dahinter stehen, d. h. Hormone, die nur in einer bestimmten Entwicklungsphase (z. B. embryonal) oder in bestimmten Geweben sezerniert werden, werden nun vom Tumorgewebe in den Blutkreislauf abgegeben und wirken systemisch. Ein typisches Beispiel hierfür ist die Sekretion von Parathormon-related-Protein (PTHrP), das normalerweise nur in der Embryonalphase in relevanten Mengen exprimiert wird. PTH und PTHrP werden zwar von verschiedenen Genen auf unterschiedlichen Chromosomen codiert, haben aber eine große Homologie auf DNA-Ebene und auch ähnliche molekulare Strukturen. Beide stimulieren die Kalzium-Mobilisierung aus dem Knochen und die Kalzium-Aufnahme aus dem Darm. Eine Überexpression von PTHrP bei Karzinom-Patienten kann zur tumorassoziierten Hyperkalzämie führen.

Möglicherweise sind die klinisch in Erscheinung tretenden PNS nur die Spitze des Eisbergs einer intensiven Interaktion zwischen Tumorgewebe und normalem Gewebe des Patienten. Einige Tumorzellen scheinen durch die Sekretion hormonähnlicher Substanzen einen deutlichen Selektionsvorteil zu erreichen. Es gibt Hinweise, dass Primärtumoren über Zytokine, Hormone oder hormonähnliche Substanzen normale Zellen aus dem vom Primärtumor weit entfernten

Knochenmark oder der Milz mobilisieren können, die dann in den Tumor einwandern und dort das für das Tumorwachstum nötige Stroma bilden. So konnte gezeigt werden, dass humane Brustkrebszellen im Tiermodell mithilfe des Botenstoffs Osteopontin Knochenmarkszellen mobilisieren, die Wachstum und Metastasierung des Tumors beschleunigen [8].

Paraneoplastische Autoimmunität

Die paraneoplastisch ausgelösten Autoimmunerkrankungen ähneln zwar häufig typischen klassischen Autoimmunerkrankungen, es gibt jedoch auch grundsätzliche Unterschiede. Paraneoplastische Autoimmunerkrankungen verlaufen oft schwerer und treten mit einem breiteren Spektrum an klinischen Symptomen in Erscheinung. Dies kann bis zum paraneoplastischen Multiorgan-Autoimmunsyndrom führen, z. B. die „Thymom-assoziierte Multiorgan-Autoimmunität“ (TAMA). Auch die Autoantikörper-Diversität ist größer, d. h. es werden Autoantikörper sowohl gegen mehr unterschiedliche Autoantigene als auch je Autoantigen gegen mehr Epitope gebildet. So finden sich beim Pemphigus vulgaris meist Autoantikörper vom IgG4-Isotyp gegen Desmoglein-1 (160kD) und die N-terminale Domäne von Desmoglein-3 (130kD). Beim paraneoplastischen Pemphigus hingegen finden sich meist Autoantikörper

vom IgG1- und IgG2-Isotyp, und diese reagieren gegen zusätzliche Epitope von Desmoglein-3. Weitere typische Autoantigene beim paraneoplastischen Pemphigus sind Desmoplakin-1 (250kD), Desmoplakin-2 (210kD), Envoplakin, Periplakin und Plectin [9].

Wichtige Mechanismen, die zu dieser Fehlreaktion des Immunsystems führen sind:

1. Durchbrechen der zentralen Immuntoleranz
2. Dysregulation der peripheren Immuntoleranz
3. Immunantwort gegen alterierte Selbst-Antigene

Das Durchbrechen der zentralen Immuntoleranz wird z. B. beim Thymom deutlich. Thymome können zu verschiedensten autoimmunen PNS führen, allem voran die Myasthenia gravis durch Induktion von Autoantikörpern gegen Acetylcholin-Rezeptoren, MuSK und Titin. Dabei sind v. a. Anti-Titin-Antikörper sehr eng mit der paraneoplastischen Myasthenie und hier wiederum mit einem Thymom assoziiert. Weitere Thymom-assoziierte PNS sind die aplastische Anämie, Pemphigus oder als Maximalvariante die TAMA. Die zugrunde liegenden Mechanismen sind nicht eindeutig geklärt. Neben der aberranten Expression von Autoantigenen wie Titin durch Thymom-Zellen und infolge der Induktion von Autoantikörpern wird auch die Rekrutierung von naiven T-Zellen durch

Betroffenes Organ	Erkrankung	Assoziierte Tumoren
Niere	Amyloidose → Niereninsuffizienz	Plasmozytom, CLL
	Glomerulonephritis	selten, verschiedene Tumoren
Gelenke/Knochen	Rheumatoide Arthritis	verschiedene Tumoren
	Osteomalazie	verschiedene Tumoren
Systemische Erkrankungen	Kollagenose-ähnliche Symptomatik	CLL, verschiedene Tumoren
Leber	Stauffer-Syndrom	Hypernephrom
Allgemeine Symptome	Alkoholunverträglichkeit	Hodgkin-Lymphom
	Laktazidose	akute Leukämien, NHL

Tab. 2: Beispiele seltener paraneoplastischer Syndrome.

Thymom-Zellen diskutiert. Diese naiven T-Zellen umgehen im Thymom die negative Selektion und führen zu Autoimmun-Phänomenen. Warum es dann gehäuft zur Bildung von Autoantikörpern gegen bestimmte Antigene – eben v. a. Acetylcholin-Rezeptoren und Titin – kommt, ist im Detail noch nicht geklärt.

Die Dysregulation der peripheren Immuntoleranz zeigt sich u. a. durch das gehäufte Auftreten von PNS im Zusammenhang mit Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL), insbesondere der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL). Komplikationen durch paraneoplastische Autoimmunreaktionen finden sich in 10-25% der Fälle. Häufig sind dabei eine autoimmun-hämolytische Anämie (AIHA) und eine Immunthrombopenie. Aber auch nicht-hämatologische systemische paraneoplastische Autoimmunerkrankungen, die klinisch wie ein systemischer Lupus erythematodes (SLE) oder ein Sjögren-Syndrom in Erscheinung treten, kommen vor. Eine mögliche pathophysiologische Erklärung ist die Fähigkeit zur Präsentation von Autoantigenen durch maligne NHL-Zellen. Diese wirken so in unphysiologischer Weise wie antigen-präsentierende Zellen und führen zur Stimulation von T-Zellen und nicht-malignen B-Zellen, was wiederum zur Autoimmunität führen kann.

Der dritte Mechanismus, der zu paraneoplastischen Autoimmunerkrankungen führen kann, ist die Immunantwort gegen alterierte Selbst-Antigene. Dabei findet sich bei maligne entarteten Zellen die Überexpression normaler Proteine, die Neo-Expression embryonaler Proteine, die Neo-Expression mutierter Proteine oder die Expression von Proteinen, die gewöhnlich nur in immunprivilegierten Bereichen vorkommen. Als immunprivilegierte Bereiche versteht man Organe bzw. bestimmte Bereiche in Organen, in denen es physiologisch zu keiner Immunreaktion kommt wie im Glaskörper des Auges, im Gehirn oder in der Plazenta.

In diesen Fällen kann die Neo-Expression „normaler“ oder mutierter Proteine in der malignen Zelle oder auf ihrer Oberfläche zu einer pathologischen Autoimmunantwort im Sinne eines „molekularen Mimikry“ führen. Das bedeutet, die eigentlich gegen die entartete Zelle gerichtete Immunantwort führt zu pathologischen Manifestationen an anderer Stelle des Organismus – eben an Zellen, an denen die durch den Tumor induzierten Autoantikörper ebenfalls binden können. Im Gegensatz zur aberranten Sekretion hormonell wirksamer Substanzen ist in diesem Fall also nicht das fehlexprimierte Molekül selbst der Auslöser der PNS, sondern die fehlgeleitete Antwort des

Immunsystems auf neue und damit vermeintlich gefährliche Zellproteine. Interessanterweise ist aber die Neo-Expression allein i. d. R. nicht ausreichend, eine Immunantwort zu induzieren und die Immunantwort, d. h. die gebildeten Autoantikörper führen nicht zwingend zur klinischen Ausprägung eines PNS. So exprimieren z. B. praktisch 100% der kleinzelligen Bronchialkarzinome das Hu-Antigen, bei 20% der Patienten sind Anti-Hu-Autoantikörper nachweisbar, aber nur wenige entwickeln ein Anti-Hu-assoziiertes PNS, wie eine sensorische Neuropathie oder eine limbische Enzephalitis [10, 11].

Ergänzend muss aber auch gesagt werden, dass diese durch maligne Tumoren ausgelöste (Auto-) Immunantwort eine wichtige Basis der Tumorummunologie einschließlich der verschiedenen immunologischen Behandlungsversuche bildet. So finden sich bei immunsupprimierten Patienten vermehrt maligne Tumoren, v. a. der Haut und des hämatopoetischen Systems. Monoklonale Antikörper gegen tumorassoziierte Antigene, z. B. gegen HER2/neu (Trastuzumab, Herceptin®) werden erfolgreich als Medikament – in diesem Fall gegen Brustkrebs – eingesetzt. Und letztendlich zeigen einige Studien, dass Patienten mit paraneoplastischer Immunantwort eine bessere Prognose bezüglich des Primärtumors haben [12].

Summary Pathophysiology of Paraneoplastic Syndromes

Paraneoplastic syndromes (PNS) are a heterogeneous complex of signs and symptoms, which are not directly caused by the tumor or its metastases due to growth and necrosis. On the one hand these symptoms are caused by secreted proteins like hormones, which deliver their actions indirectly and therefore sometimes very distant to the primary tumor. On the other hand the symptoms are induced by interactions of the tumor with the immune system. This includes disturbance of the central tolerance, a peripheral immune dysregulation or the expression of altered self-antigens. As a result the production of autoantibodies is induced which not only bind to tumor-associated antigens, but also cross-react with other tissues like brain or dermis and thus lead to PNS. Not all known phenomena can be explained by the-

se ideas, thus other yet unknown mechanisms may be involved. In most cases the only causal therapy of PNS is treatment of the causative tumor. According to the pathophysiology, symptomatic therapies like immune suppression for autoimmunity or anti-hormonal therapy in the case of hormone-producing tumors can be offered.

Keywords: Paraneoplastic syndromes – Tumor anemia – Cachexia – Cytokines – Autoantibodies – Immuntolerance

Literatur

1. Agarwala SS. Paraneoplastic syndromes. *The Medical Clinics of North America* 1996; 80: 173-84.
2. Laviano A, Meguid MM. Nutritional issues in cancer management. *Nutrition* 1996; 12: 358-71.
3. Moss C, Dhillo WS, Frost G et al. Gastrointestinal hormones: The regulation of appetite and the anorexia of ageing. *J Hum Nutr Diet* 2012; 25: 3-15.
4. Chaudhri O, Small C, Bloom S. Gastrointestinal hormones regulating appetite. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2006; 361: 1187-209.
5. Skipworth RJ, Stewart GD, Dejong CH et al. Pathophysiology of cancer cachexia: Much more than host-tumour interaction? *Clin Nutr* 2007; 26: 667-76.
6. Klein C.A. Parallel progression of primary tumours and metastases. *Nature Rev Cancer* 2009; 9: 302-12.
7. Monzon FA, Medeiros F, Lyons-Weiler M et al. Identification of tissue of origin in carcinoma of unknown primary with a microarray-based gene expression test. *Diagn Pathol* 2010; 5: 3.
8. McAllister SS, Weinberg RA. Tumor-host interactions: A far-reaching relationship. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4022-8.
9. Mavarakis E, Goodarzi H, Wehrli LN et al. The etiology of paraneoplastic autoimmunity. *Clin Rev Allergy Immunol* 2012; 42: 135-44.
10. Darnell RB, Posner JB. Paraneoplastic syndromes involving the nervous system. *N Engl J Med* 2003; 349: 1543-54.
11. Gold M, Pul R, Bach JP et al. Pathogenic and physiological autoantibodies in the central nervous system. *Immunol Rev* 2012; 248: 68-86.
12. Sands J, Tuscano JM. Geopidemiology and autoimmune manifestations of lymphoproliferative disorders. *Autoimmun Rev* 2010; 9: A335-41.

Prof. Dr. med. Rudolf Gruber
synlab MVZ Nürnberg und Human-
wissenschaftliches Zentrum der Ludwig-
Maximilians-Universität München
Fürther Straße 212, 90429 Nürnberg
rudolf.gruber@synlab.com

Endokrineparaneoplastische Syndrome

2

C. Waterhouse

Zusammenfassung

Im Rahmen von Tumorerkrankungen treten manchmal metabolische, dystrophische oder degenerative Störungen auf, die auf einer humoralen oder hormonellen Fernwirkung eines Tumors beruhen und die nach Entfernung oder erfolgreicher Therapie des Tumors spontan abklingen. Sie werden als paraneoplastische Syndrome (PNS) bezeichnet. In diesem Kapitel werden die endokrinen Paraneoplasien behandelt. Sie sind Folge einer ektopen übermäßigen Produktion von Hormonen oder hormonverwandten Stoffen und kommen so häufig vor, dass bei jeder hormonellen Dysbalance differenzialdiagnostisch auch an einen zugrundeliegenden Tumor gedacht und gegebenenfalls danach gesucht werden sollte. Die Behandlung besteht in der Therapie des Grundleidens, das heißt vor allem einer möglichst vollständigen Tumorentfernung, und aus der symptomatischen Behandlung der durch die Hormon-Überproduktion resultierenden Beschwerden.

Schlüsselwörter: Paraneoplasie – Ektope Hormonbildung – Hormonabhängiges Tumorstadium – Neuroendokrines System – Somatostatin-Rezeptoren – Somatostatin-Analoga

Einleitung

Endokrine PNS sind Krankheitsbilder, die durch die Wirkung ektop gebildeter Hormone oder hormonähnlicher Substanzen entstehen. „Ektop“ bedeutet in diesem Zusammenhang, dass diese Substanzen in einem Tumor außerhalb derjenigen glandulären Gewebe gebildet werden, von denen sie physiologischerweise produziert werden, und sich den normalen, das hormonelle Gleichgewicht kontrollierenden Rückkopplungsmechanismen entziehen [4]. Das klinische Krankheitsbild einer endokrinen Paraneoplasie wird durch die Wirkung des im Überschuss produzierten Hormons bestimmt.

PNS korrelieren nicht mit dem Tumorstadium oder der Prognose. In vielen Fällen ist ein PNS das erste und einzige Zeichen für einen zugrundeliegenden Tumor. Die Erkennung eines PNS kann sehr hilfreich sein für das möglichst frühzeitige Aufspüren eines Tumors oder auch – nach zunächst erfolgreicher Therapie – für die Diagnose eines Tumorrezidivs.

Pathogenese

Die Pathogenese der PNS ist nicht völlig geklärt. Auf molekularer Ebene werden De-Repression und Mutation als mögliche Entstehungsmechanismen diskutiert, in funktioneller Hinsicht eine retrograde Differenzierung von Tumorzellen. Letztere produzieren dann zum Beispiel fetale Proteine – α -Fetoprotein, karzinoembryonales Antigen (CEA) – welche in normalen Zellen nicht oder in kaum messbaren Mengen gebildet werden, oder es werden Hormonvorstufen beziehungsweise genetisch verwandte Hormone gebildet, wie zum Beispiel Insulin-like Growth Factor (IGF) oder das Parathormon-related Peptide (PTHrP) [1, 3, 4].

Hinsichtlich der Tumorphathogenese ist die paraneoplastische Produktion hormonell aktiver Substanzen möglicherweise ein wichtiger Faktor für die tumoreigene Wachstumskontrolle. Dass das Wachstum mancher Tumoren hormonabhängig sein kann, zeigt sich bei einem Großteil der Mammakarzinome. Deren Tumorzellen produzieren beziehungsweise sezernieren selbst keine Hormone, exprimieren jedoch Hormonrezeptoren. Deshalb gelingt es hier, das Östrogen-abhängige Tu-

Wird bei einer endokrinen Dysregulation keine primäre Ursache gefunden, dann ist differenzialdiagnostisch an einen Tumor als auslösende Ursache zu denken und dieser mit allen diagnostischen Möglichkeiten zu suchen.

PNS	Tumor	Hormonell aktive Substanz
Cushing-Syndrom	SCLC, Karzinoide, Prostatakarzinom, C-Zell-Karzinome, Gangliozytom, Paragangliome	Corticotropin-releasing hormone
Akromegalie	Karzinoide, Pankreastumor (Inselzell-Tumor), Phäochromozytom, Neuroblastom, medulläres Schilddrüsenkarzinom, SCLC	Growth hormone-releasing hormone
	Bronchialkarzinom, Ovarialkarzinom, Mammakarzinom	Growth hormone (GH)
Hyperthyreose	Chorionkarzinom, Hodenkarzinom	HCG
Syndrom der inadäquaten Vasopressin (ADH-) Ausschüttung (SIADH)	Bronchialkarzinom (auch nicht-kleinzelliges), Prostatakarzinom, Nebennierenrindenzellkarzinom, Hodgkin-Lymphom, Karzinoide, Pankreaskarzinom, Urothelkarzinom, Duodenalkarzinom, Thymom	ADH oder Vorstufen (Arginin-Vasopressin), Vasotocin
Hypoglykämie	Mesenchymale Tumoren (Fibrosarkome)	IGF, Somatomedine
Hyperkalzämie	Bronchialkarzinom, Mammakarzinom, multiples Myelom, Kopf-Hals-Tumoren, Urogenital-Tumoren, Ösophaguskarzinom, gynäkologische Tumoren, Lymphome	PTHrP, Transforming Growth Factor (TGF- α), Prostaglandine, Cholecalciferol-Hydroxylase, Interleukin-1
Hypertonie mit gleichzeitiger Hypokaliämie	Pankreaskarzinom, Ovarialkarzinom, Bronchialkarzinome, Leiomyosarkome	Renin

Tab. 1: Zuordnung endokriner PNS zu bestimmten Tumoren.

morwachstum durch eine antihormonelle Behandlung zu hemmen.

Nicht seminomatöse Keimzelltumoren sezernieren häufig β -HCG, welches wiederum über die Fähigkeit, den TSH-Rezeptor zu stimulieren, zu einer Hyperthyreose führen kann [7]. Inwieweit hier ein Zusammenhang oder eine Abhängigkeit zwischen Hyperthyreose und Tumorwachstum besteht, ist nicht bekannt.

Vorkommen und Häufigkeit

Genauere Zahlen zu Häufigkeiten von PNS sind wegen ihrer Vielfalt schwierig zu erheben. Die häufigsten endokrinen PNS sind die Tumor-Hyperkalzämie und das Cushing-Syndrom. Der am häufigsten mit einer endokrinen Paraneoplasie assoziierte Tumor ist das kleinzellige Bronchialkarzinom (SCLC), dessen Zellen von neuroendokrinen, Peptidhormone sezernierenden Zellen (Kulchitsky-Zellen) abstammen, die in der fetalen Lunge reichlich, in den Lungen Erwachsener aber normalerweise nicht mehr nachweisbar sind [2, 3, 5].

Welche endokrinen PNS bei welchen Tumoren gefunden werden können, ist in Tabelle 1 zusammengefasst.

Diagnostik

Wird bei einer endokrinen Dysregulation keine primäre Ursache gefunden, dann ist differenzialdiagnostisch an einen Tumor als auslösende Ursache zu denken und dieser mit allen diagnostischen Möglichkeiten zu suchen. Neben der endokrinologischen Basal- und Funktionsdiagnostik kommen praktisch sämtliche bildgebenden Methoden zum Einsatz (Sonografie, Computertomografie, Magnetresonanztomografie, Positronenemissionstomografie). Bei Somatostatin-Rezeptor exprimierenden Tumoren scheint die PET/CT der Somatostatin-Rezeptor-Szintigrafie hinsichtlich der Sensitivität überlegen zu sein. In Erforschung befinden sich invasive Methoden wie die Lokalisationsdiagnostik für ACTH sezernierende Lungentumoren über eine ACTH-Messung in Blutproben aus verschiedenen Abschnitten der Lungenarterie [8].

Therapie

Therapeutisch ist das Mittel der ersten Wahl stets die möglichst vollständige Entfernung des Tumors, die dann zu einem Verschwinden der paraneoplastischen Symptome führt. Die medikamentöse Behandlung ei-

ner paraneoplastischen Endokrinopathie dient meist lediglich zur Linderung der klinischen Symptome. Besteht der Wirkmechanismus allerdings in einer Hormonrezeptor-Hemmung, wie zum Beispiel bei dem Somatostatin-Analogen Octreotid, kann die Wirkung auch antineoplastisch sein. Tabelle 2 fasst die klinischen Erscheinungsbilder und ihre symptomatischen Therapien zusammen, wenn eine Verkleinerung der Tumormasse (inklusive der Metastasen) durch operative, strahlentherapeutische und zytostatische Behandlungen nicht ausreichend möglich ist.

Einige der Substanzen, die im Rahmen von Tumorerkrankungen vermehrt gebildet und ausgeschüttet werden, führen nicht zu klinischen Symptomen. Nur wenige von ihnen können als Tumormarker genutzt werden, da die gemessenen Konzentrationen nicht verlässlich mit der Tumormasse korrelieren. Offenbar können Tumoren die Fähigkeit, bestimmte hormonartige Substanzen zu bilden beziehungsweise zu sezernieren, mit der Zeit wieder verlieren. Einige dieser paraneoplastisch auftretenden Substanzen sind in Tabelle 3 aufgeführt. Das Auftreten von Symptomen der Hyperthyreose bei exzessiver Ausschüttung von menschlichem Choriongonado-

PNS	Klinik	Labor	Therapie
Paraneoplastisches Cushing-Syndrom	Vollmondgesicht, Stammfett-sucht, Hirsutismus, Hyperpigmentierung, Hypertonie, Muskelschwäche, Glukoseintoleranz	Hypokaliämie, metabolische Alkalose, freies Cortisol im 24-h-Urin > 100 mg/d, ACTH im Serum > 200 pg/ml, mit Dexamethason nicht supprimierbarer Cortisol-Plasmaspiegel	Hemmung der Cortisol-Produktion mit Ketoconazol, Aminoglutethimid, Mitotane oder Metyrapone, Hemmung der ACTH-Ausschüttung mit Octreotid
Akromegalie	Vergrößerung des Gesichtsausdrucks, Größenwachstum von Händen und Füßen, Potenzstörungen, Zyklusstörungen	GH im Serum erhöht	Octreotid
Hyperthyreose	Gewichtsabnahme, Schweißneigung, Wärmeintoleranz, Glanzaugen, Tachykardie, Herzrhythmusstörungen, Schlagvolumen-Hochdruck, Diarrhö	T3, T4	Thyreostatika, meist nur vorübergehend notwendig
SIADH	<i>Meist nicht ausgeprägt:</i> Kopfschmerzen, Schwindel, Übelkeit, Desorientierung, Krämpfe	Hyponatriämie, Serum-Hypoosmolalität (< 270 mosmol/l), Hyperosmolalität des Urins (> 700 mosmol/l), vermehrte Natriurie	Flüssigkeitsrestriktion (500 ml/d), Lithium, Diphenylhydantoin, Demeclocyclin, vorsichtige Kochsalzinfusionen (3-5%ig), gleichzeitig Schleifendiuretika. <i>Cave:</i> zentrale pontine Demyelinolyse
Hypoglykämie	Heißhunger, Übelkeit, Schwäche, Unruhe, Schwitzen, Tachykardie, Tremor	Nüchtern-Hypoglykämie, je nach Tumor erhöhtes Insulin, IGF-I oder IGF-II	Glukokortikoide, (10 bis 15 mg Prednisolon/d), Glukagon
Hyperkalzämie	Polyurie, Polydipsie, Exsikkose, Erbrechen, Darm-Atonie, Adynamie, Hyporeflexie, QT-Zeit-Verkürzung im EKG	Kalzium erhöht, häufig PTHrP erhöht	Steigerung der Urin-Kalziumausscheidung durch Rehydratation mit Kochsalz (0,9%) und forcierte Diurese mit Schleifendiuretika, sowie gegebenenfalls Kalzitonin (rasche Hemmung der tubulären Kalzium-Rückresorption), Hemmung der Kalzium-Mobilisierung aus dem Knochen mit Bisphosphonaten und gegebenenfalls Kalzitonin; Reduktion der enteralen Kalzium-Reduktion durch kalziumarme Diät beziehungsweise durch Glukokortikoide (vor allem bei multiplem Myelom und Non-Hodgkin-Lymphom)

Tab. 2: Klinische Symptome und medikamentöse symptomatische Therapie paraneoplastischer Endokrinopathien.

tropin (HCG) beruht auf einer strukturellen Ähnlichkeit von HCG und TSH [4].

Neuroendokrine Tumoren des Gastrointestinaltraktes

Der Gastrointestinaltrakt enthält ein umfangreiches endokrines System zur Sekretion von Peptidhormonen und Neurotransmittern zur Koordination von Aufarbeitung und Resorption eines qualitativ und quantitativ ständig wechselnden Angebots an Nahrungsmitteln und Flüssigkeit. Diesem diffus im Gastrointestinal-Trakt verteilten neuroendokrinen System aus Peptid- und Amin-produzierenden Zellen entstammen die

Karzinomide. Unterschiede in Lokalisation und Hormonprofil beruhen auf ihrer embryonalen Herkunft. Die Karzinomide des Foregut entstehen in Lunge, Magen, im oberen Teil des Duodenums sowie in Gallenblase und Gallenwegen. Bei ihnen können Bioaktivitäten von 5-Hydroxytryptophan, ACTH, Tachykinin, Neurotensin, α - und β -HCG, Gastrin, 5-Hydroxytryptamin (niedriger Gehalt) und Monoaminoxidase (MAO, hoher Gehalt) nachgewiesen werden. Klinisch treten pulmonale Obstruktionen und atypische neurohumorale Symptome auf. Die Karzinomide des Midgut kommen im Darmabschnitt von Duodenum bis zum Colon ascendens vor sowie in der Appendix. Sie synthetisieren ein ähnliches Spek-

trum an bioaktiven Substanzen wie die Karzinomide des Foregut, allerdings selten ACTH und 5-Hydroxytryptophan; der Gehalt an MAO ist geringer, der DAO-Gehalt (Diaminoxidase, Histaminase) höher, der Gehalt an 5-Hydroxytryptamin (Serotonin) – hauptverantwortlich für das bei diesen Tumoren häufig auftretende Karzinoid-Syndrom mit Flush und Diarrhö – ist ebenfalls hoch. Die Karzinomide des Hindgut betreffen Colon transversum und Colon descendens. Sie produzieren nur wenig 5-Hydroxytryptamin und ACTH. Außerdem findet man Somatostatin, Tachykinin, Glicentin, Neurotensin, Dopamin und pankreatisches Polypeptid. Humorale klinische Symptome sind selten [6].

Hormon	Tumor
HCG (bei exzessiv erhöhten Spiegeln Gynäkomastie, Oligomenorrhö, Hyperthyreose)	Keimzelltumoren des Hodens, Chorionkarzinom, Blasenmole, malignes Melanom, Nebennierenkarzinom, Mammakarzinom, Hypernephrom, Bronchialkarzinome
Prolaktin (kann in höheren Konzentrationen Gynäkomastie und Galaktorrhö bewirken)	Bronchialkarzinom, Hypernephrom
Kalzitinin	Mammakarzinom, Kolonkarzinom, SCLC, Pankreaskarzinom, Magenkarzinom
Atrialer natriuretischer Faktor (asymptomatische Hyponatriämie)	Bronchialkarzinome
Neurotensin	Tumoren des endokrinen Pankreas
Bombesin (Gastrin-releasing hormone)	SCLC
Chromogranin	Neuroendokrine Tumoren

Tab. 3: Paraneoplastisch gebildete Hormone/hormonähnliche Substanzen ohne klinische Symptomatik.

Die für die Symptomkontrolle wirksamste Therapie – mit wohl auch antiproliferativem Effekt – besteht in der Hemmung der Somatostatin-Rezeptoren mit Octreotid. Somatostatin-Rezeptoren werden bei fast allen (96%) Karzinoid-Tumoren gefunden.

Die endokrinen Pankreastumoren werden nach dem im Übermaß produzierten Hormon benannt, das für die jeweilige klinische Symptomatik verantwortlich ist. Zu ihnen zählen die Insulinome, Gastrinome, Glukagonome, VIPome, pankreatische Polypeptidome, Neurotensinome und Somatostatinome. Das Gastrinom ist bei weitem das häufigste von ihnen; es kommt zehnmal häufiger vor als das Insulinom, dieses wiederum doppelt so häufig wie das VIPom und dieses fünffach häufiger als das Glukagonom. Die anderen endokrinen Pankreastumoren sind sehr selten. Da diese Tumoren in primär endokrinem Gewebe entstehen, deren Hormonproduktion nicht ektop im engeren Sinn ist, und die hormonell bedingten klinischen Symptome dem entarteten Gewebe des jeweiligen endokrinen Organs zugeordnet werden können, entsprechen sie nicht der Definition einer Paraneoplasie im eigentlichen Sinn.

Summary

Endocrine Paraneoplastic Syndromes

In connection with tumors sometimes metabolic, dystrophic and degenerative dysfunctions appear which are based on humoral or hormonal distant effects of a tumor and vanish spontaneously after removal or successful treatment of the tumor; they are called paraneoplastic syndromes. In this chapter endocrine paraneoplasias are described. They result from an ectopic excessive production of hormones or hormone-related substances and occur so frequently that in each case of hormonal dysbalance the potential existence of a tumor should also be taken into consideration in terms of differential diagnosis. The treatment is primarily one of the underlying disease, i. e. a complete removal of the tumor, if possible, as well as the symptomatic treatment of the ailments that originate from the over-production of hormones.

Keywords: Paraneoplasia – Ectopic hormone production – Hormone-dependent tumor growth – Neuroendocrine system – Somatostatin receptors – Somatostatin analogues

Literatur

1. DeLellis RA, Xia L. Paraneoplastic syndromes: A review. *Endocr Pathol* 2003; 14: 303–317.
2. Gerber RB, Mazzone P, Arroliga AC. Paraneoplastic syndromes associated with bronchogenic carcinoma. *Clin Chest Med* 2002; 23: 257–264.
3. John WJ, Foon KA, Patchell RA. Paraneoplastic syndromes. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA. *Cancer: Principles & Practice of Oncology*. Fifth edition (1997) 2397–2422.
4. Nunnensiek C, Rüther U. Paraneoplastische Endokrinopathien. *Fortschritte der klinischen Onkologie, Paraneoplastische Syndrome. TumorDiagnostik Ther* 1993; 11–53.
5. Stewart PM, Gibson S, Crosby SR et al. ACTH precursors characterize the ectopic ACTH syndrome. *Clin Endocrinol* 1994; 40: 199.
6. Tomassetti P, Migliori M, Lalli S et al. Epidemiology, clinical features and diagnosis of gastroenteropancreatic endocrine tumours. *Ann Oncol* 2001; 12 (Suppl. 2): 95–99.
7. Osting SF, de Haas EC, Links TP et al. Prevalence of paraneoplastic hyperthyroidism in patients with metastatic non-seminomatous germ-cell tumors. *Ann Oncol* 2010; 21: 104–8.
8. Sugiyama M, Sugiyama T, Yamaguchi M, et al. Successful localization of ectopic ACTH-secreting bronchial carcinoid by selective pulmonary arterial sampling. *Endocr J* 2010; 57: 959–64.

Dr. med. Christine Waterhouse
1. Medizinische Abteilung
Städtisches Klinikum Schwabing
Kölner Platz 1, 80804 München
Tel.: 089/3068-3497, Fax: -3891
c.waterhouse@extern.lrz-muenchen.de

Paraneoplastische Nephropathie

Prof. Dr. K. Thureau zum 85. und Dr. W. von Römer zum 70. Geburtstag gewidmet

Zusammenfassung

Solide oder hämatologische Tumoren können mit einer paraneoplastischen Nierenbeteiligung (PNN) einhergehen. Bei älteren Patienten ist jede schnell entstandene große Proteinurie oder andere Nierenbeteiligung (Anstieg Serum-Kreatinin, tubuläre Proteinurie, Fanconi-Syndrom, tubuläre Azidose) verdächtig auf eine PNN. Für solide Tumoren charakteristisch ist die Phospholipase-A2-Rezeptor-Antikörper-negative (sekundäre) membranöse Immunkomplex-Glomerulonephritis (GN). Die sogenannte Lipoid-Nephrose (minimal-change GN) mit selektiver glomerulärer Proteinurie kommt eher bei M. Hodgkin bzw. T-Zell-Lymphomen vor; beschrieben sind auch andere Formen wie mesangial-proliferative GN, membranoproliferative, segmental-sklerosierende und nekrotisierende Halbmond-GN. Viele Karzinome begleiten Autoimmunphänomene, die PNN ist dann verursacht durch die Malignom-assoziierte Vasculitis, mikrothrombotische Vasculopathie oder ein hämolytisch-urämisches Syndrom. Freie monoklonale Immunglobulin-Leichtketten können ein rasch progredientes Nierenversagen (durch „Cast“-Nephropathie) auslösen, die „High-cut-off“ Plasmafiltration ist hier eine Therapieoption. Tumor-assoziiert führen Kryoglobuline, ektope Hormonsyn-

these (PTHr, ADH, ACTH, Metanephrine, Erythropoetin) und Zytokine (IL6) zu zytotoxischen Gewebsablagerungen, proliferativen Signalen, einer leukozytoklastischen Vasculitis, arterieller Hypertonie (mit Nephrosklerose), intrarenaler Obstruktion, oder zu Störungen im Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalt (renale tubuläre Azidose, Salzverlust-Niere, SIADH, renaler Diabetes insipidus, erworbenes Fanconi-Syndrom). Hinzu kommen eine potenziell nephrotoxische Chemoimmuno- bzw. Radiotherapie, Obstruktion ableitender Harnwege z. B. durch Tumordinfiltration oder Kompression sowie ein Tumorlyse-Syndrom. Lymphome können direkt in der Niere entstehen und dort expandieren oder die PNN erfolgt über renale Metastasen bzw. ein diffus infiltrierendes (papilläres) Nierenzellkarzinom. Nach erfolgreicher Tumorregression bildet sich die PNN, insbesondere das nephrotische Syndrom, in aller Regel vollständig zurück.

Schlüsselwörter: Karzinome – Paraneoplastische Nephropathie – Phospholipase-A2-Rezeptor-Antikörper – Tumor-assoziierte Proteinurie – Nephrotisches Syndrom – Nierenversagen – Nephrotoxizität – Malignom-assoziierte Vasculitis – Autoimmunphänomene – Hämolytisch-urämisches Syndrom – Tumorlyse-Syndrom

Einleitung

Jede „neu“ auftretende Nierenfunktionsstörung mit Proteinurie oder großer Proteinurie ($>3,5$ g/g Kreatinin) im Alter > 50 Jahre bedarf einer Abklärung, inwieweit eine paraneoplastische Nierenerkrankung (PNN) vorliegen kann [4, 7, 9, 35]. Häufige Erstmanifestationen sind Leistungseinschränkung, schaumiger Urin, Ödeme, laborchemisch ein nephrotisches Syndrom mit Hypoproteinämie und Hyperlipidämie; ein erhöhtes Serumkreatinin muss hierbei (noch) keineswegs vorliegen. Die PNN ist oft sozusagen die Erstmanifestation des Tumors und kann dessen Diagnose mehrere Monate (bis Jahre?) vorangehen [7]. Pathogenetisch ist die PNN vielfältiger Natur (Tab. 1 und 2).

PNN bei soliden und hämatologischen Tumoren

Häufigste auslösende Ursachen der PNN sind kleinzellige Bronchialkarzinome [3, 15], Kolon- und Mammakarzinome und Lymphome (Abb.1). Typisch ist die zunehmende Proteinurie u. U. mit Mikrohämaturie, die fast immer auf einer (peri-)membranösen Immunkomplex-Glomerulonephritis (mGN) beruhen und mit einer großen Proteinurie ($> 3,5$ g Protein/g Kreatinin) oder einem nephrotischen Syndrom vergesellschaftet sind (Abb. 2, [5, 12, 32, 33]).

J. E. Scherberich

Paraneoplastische Nierenbeteiligung bei Malignomen

- Direkte Infiltration des Nierenparenchyms (z. B. in-situ-Lymphom oder per continuitatem)
- Tumorkompression auf die Niere, obstruktive Nephropathie
- Kompression renaler arterieller, venöser und lymphatischer Gefäße
- Nephrokalzinose
- Myelom-Niere („Cast-Nephropathie“) und Deposition freier monoklonaler Leicht- oder Schwerketten
- Fibrilläre oder immunotactoidale Glomerulopathie
- fehlende Antikörper gegen Phospholipase-A2-Rezeptor bei membranöser GN
- Amyloidose (AL- und AA-Typ)
- Störungen im Elektrolyt- u. Säure-Basen-Haushalt (renal-tubuläre Azidose, Salzverlust-Niere, Fanconi-Syndrom, inadäquates ADH-Syndrom, nephrogener Diabetes insipidus)
- Gerinnungsstörungen (thrombotische Mikroangiopathie), Verbrauchskoagulopathie, hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS)
- Tumorassoziierte „autoimmunologische“ Vaskulitis (nekrotisierende Glomerulonephritis, extrakapillär-proliferative Halbmond-Nephritis, interstitielle Nephritis)
- Nephrotoxische Syntheseprodukte mit Immunkomplex-Glomerulonephritis (membranöse Glomerulonephritis; kryoglobulinämische Glomerulonephritis; Zytokine (?) bei Tumor-assoziiierter „minimal-change“-Glomerulonephritis)

Tab. 1: Paraneoplastische Nierenbeteiligung bei Malignomen (ergänzt nach Ronco et al. 1999).

Klinische Zeichen

- Kurzzeitig neu aufgetretene **Proteinurie** bzw. nephrotisches Syndrom; bes. im Alter > 50-60 Jahre
 - Neu aufgetretene **Kreatinin-Erhöhung** im Serum (> 1,4 mg/dl), progredienter Abfall der **eGFR**, besonders im Alter > 60 Jahre
- ggf. in Kombination mit*
- verändertem Blutdruckverhalten (Hypertonie, Hypotonie)
 - Anämie, hämolytische Anämie, Leukozytose, Entzündungszeichen (erhöhtes CRP, Fibrinogen, Ferritin)
 - Polyglobulie, Erythrozytose, Polyzythämie
 - Gelenkbeschwerden, „Rückenschmerzen“, „Knochenschmerzen“
 - Frakturen spontan oder nach banalem Trauma
 - Exantheme, vaskulitische Hauterscheinungen, Purpura, u. U. positive Autoimmun-Serologie (ANA, ANCA)
 - Gerinnungsstörungen, Purpura, Thrombozytopenie, TTP oder HUS
 - ungewollter Gewichtsverlust, Inappetenz, verändertes Stuhlverhalten, „Fieber“, subfebrile Temperaturen, Husten, Hämoptysen
 - unklare progrediente Gewichtszunahme (Atemnot, Ödeme, lokale Körperschwellungen)
 - erhöhte und stark progrediente „Tumormarker“ im Blut (im Verlauf)
 - neurologische Symptome, Leistungsknick, Müdigkeit, „Fatigue“, depressive Verstimmung, Polyneuropathie

Tab. 2: Klinische Zeichen, die auf eine paraneoplastische Nephropathie hinweisen können.

Diese *sekundäre* Form der mGN hat *nicht* wie bei primärer (idiopathischer) mGN positive zirkulierende Antikörper gegen den M-Typ des Phospholipase-A2-Rezeptors (PLA2R), ein hochglykosyliertes podozytäres Zielantigen von ca. 185 kDa (als sezerniertes Protein im Serum). Zur Diagnostik werden die

zirkulierenden Autoantikörper, überwiegend der IgG4-Subklasse zugehörig, immunzytologisch (PLA2R-transfizierte Zielzellen ergeben positive zytoplasmatische Fluoreszenz) oder quantitativ über Mikrotiter-ELISA im Serum bestimmt. Auch die glomerulären Immunkomplexe enthalten, neben

Komplement C3, Immunglobuline der IgG4-Subklasse. PLA2R-negative mGN sind stets verdächtig auf eine PNN, kommen aber auch bei mGN infolge systemischen Lupus erythematodes oder Hepatitis-assoziiierter mGN vor. Aktuell beobachten wir den Verlauf eines 76-Jährigen, der vor 18 Monaten progredient ein schweres nephrotisches Syndrom mit Hydrops anasarca bei bioptisch gesicherter mGN entwickelte; Antikörper gegen den PLA2R waren stets negativ, was einen Tumorbezug vermuten ließ, aber dieser war bei Erstmanifestation der Nierenerkrankung (noch) nicht nachweisbar. In der Folge legten bildgebende Verfahren den V. a. ein peritoneales Mesotheliom nahe, was durch Probe-Laparotomie histologisch bestätigt wurde. Eine Asbestexposition lag nicht vor.

In den glomerulären Immunkomplexen bei PNN sind nur selten Tumor-assoziierte Antigene nachweisbar. Begleitende Störungen des Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalts, z. T. durch renale tubuläre Azidose oder abnorme Hormonsynthese sind weiter unten besprochen (Tab. 3, s. u.). Es gibt fast keinen soliden malignen Tumor (Karzinome), der nicht zusammen mit einer PNN beschrieben wurde [25, 30, 32, 38], u. a. bei hepatozellulärem Karzinom, Mesotheliom, Magen-, Pankreas-, Schilddrüsenkarzinom. Die Prävalenz einer Albuminurie lag bei 44 Frauen mit frühem Mammakarzinom in einer dänischen Studie bei ca. 20%, bei 22 Frauen mit Metastasen der Erkrankung bei 54,5% [29]. Proteinurische Patientinnen lebten signifikant kürzer als norm-albuminurische Tumorträgerinnen ($p < 0.001$).

Eine klassische Kombination ist die „Lipoid-Nephrose“ (minimal-change nephritis) mit hochselektiver großer Proteinurie in Assoziation mit M. Hodgkin, die bei restitutio ad integrum wieder völlig verschwindet. Bei Lymphomen finden sich gelegentlich schwere proliferative Nierenerkrankungen (Abb. 3, [20, 37]). Anstelle des Serumkreatinins ist zur Beurteilung der Nierenfunktion die sogenannte eGFR, eine errechnete Messgröße nach MDRD oder der CKD-EPI-Formel, die je-

des klinisch-chemische Labor mitteilt, ausschlaggebend.

Nierenbeteiligung bei Plasmozytom

Die sog. „Plasmozytom-Niere“ ist die wohl bekannteste PNN (Tab. 4). Dabei finden sich Nierenveränderungen (abnehmende glomeruläre Filtrationsrate, Proteinurie, Mikrohämaturie) selbst bei der seltenen zurzeit noch als „nicht-sekretorisches Plasmozytom“ eingestuften Untergruppe, die in Wahrheit doch geringe Konzentrationen monoklonaler L-Ketten sezerniert. Neben tubulo-interstitiellen Plasmazell-Infiltraten sind *monoklonale Leichtketten* Hauptursache der Nierenerkrankung bei multiplem Myelom oder weiteren „Plasmazell-Dyskrasien“. Freie mono- oder polyklonale L-Ketten werden komplett glomerulär filtriert und bei Überschreitung der tubulären Transportkapazität im Harn eliminiert. Die *Frühdiagnose* monoklonaler L-Ketten bei V. a. ein malignes Myelom erfolgt heute im Serum durch ELISA mithilfe eines polyklonalen Antikörpers gegen die verborgene („hidden“) Determinante des Moleküls (Test nach Bradwell), *nicht* primär im Harn, da die Tubuli zunächst freie L-Ketten noch vollständig re-absorbieren und diese daher im Initialstadium (noch) nicht im Endharn erscheinen. Früher kamen diese Patienten akut mit „unklarem“ akutem Nierenversagen in die Klinik, meist nach Gabe von Röntgen-Kontrastmitteln bzw. infolge einer Exsikkose oder Infektion. Ein Plasmozytom, insbesondere mit Synthese incompletter Immunglobulin-Moleküle, kann verschiedene Gewebskom-

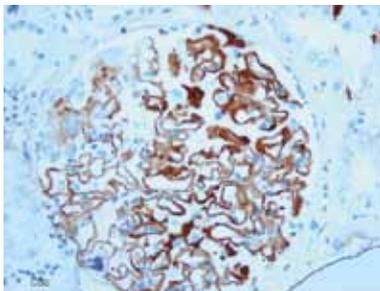


Abb. 1: Immunhistologie einer membranösen Glomerulonephritis mit IgG und Complement-C3-Depots eines Patienten mit malignem Lymphom, Niereninsuffizienz und großer Proteinurie, die nach Behandlung verschwanden. Die Abbildung zeigt C3-haltige Immunkomplexe. Vergr. x200 (aus [33]).

Hormon	Neoplasie	Art/Symptom
Erythropoetin	erworbene Zystenerkrankung der Nieren, tubuläre Adenome (als Präkanzerose), Nierenzellkarzinom	Polyglobulie, Erythrozytose
PTH, PTHrP	Nebenschilddrüsenkarzinom, ektope Synthese bei soliden Karzinomen	Hyperkalzämie, Osteomalazie
ACTH	Lungenkarzinom	Elektrolytstörungen, Hypokaliämie
ADH	Lungenkarzinom	SIADH
VEGF	verschiedene, Angiosarkome, Tumorgefäße, Metastasen	Angiogenese +, Glomerulopathie; renale Dysplasie, Nierenzysten
Plazenta-Wachstumsfaktor (PIGF)	Karzinome von Lunge, Prostata, Magen, Mamma	epitheliale Dysplasie, Nierenzysten
proinflammatorische Zytokine (IL-1, IL-6)	Lymphome, Leukämien, follikuläres Lymphoretikulum (Castleman- & POEMS-Syndrom)	„Entzündung“, Proteinurie, u. U. Vaskulitis

Tab. 3: Endokrinologisch relevante Hormone und Moleküle im Rahmen einer paraneoplastischen Nephropathie.

partimente betreffen und entsprechend variable Nierenerkrankungen auslösen (Tab. 4).

Eine Subgruppe der PNN bei multiplem Myelom umfasst die „monoklonale Immunglobulin-Ablagerungserkrankung“ („monoclonal immunoglobulin deposition disease“), die häufiger bei Männern als bei Frauen vorkommt: Sie betrifft entweder freie Leichtketten, leichte und schwere Ketten oder, sehr selten, nur schwere Ketten [31]. Leichtketten finden sich fein-granulär (pseudolinear) in Glomeruli, Tubuli und Sammelrohren. Die ultrastrukturell amorphon L-Ketten akkumulieren im Mesangium und in Basalmembranen und führen zur *nodulären Glomerulosklerose*, die völlig der segmentalen

Glomerulosklerose nach Kimmelstiel-Wilson bei Typ-I Diabetikern gleicht. Immunhistologisch reagieren die Ablagerungen positiv mit Antikörpern gegen Leichtketten und sind negativ auf Amyloid (Kongorot- und Thioflavin-T-negativ); vorherrschend sind κ -L-Ketten, die eine abnorme Glykosylierung und eine hydrophobe „Gewebs-Bindungsstelle“ im Molekül aufweisen. Ein bestimmtes Glykosylierungs-Profil renal deponierter L-Ketten korreliert mit der Nierenfunktion. Durch die Tendenz zur Präzipitation im Nierengewebe sind die Serumkonzentrationen zirkulierender freier κ -Ketten eher niedrig.

Vereinzelt wurden bei Myelom-Patienten eine pauci-immune extrakapilläre proliferative Halbmond-Nephritis sowie zunächst nicht klassifizierbare Glomerulonephritiden mit monoklonalen IgG-Ablagerungen beschrieben, die eine Immunkomplex-Nephritis imitierte und früh mit Niereninsuffizienz, nephrotischem Syndrom und Hämaturie einherging [28].

Hauptcharakteristikum der PNN bei Myelom sind jedoch *intratubuläre Ausfällungen* von L-Ketten in den Tubuli (sog. „Cast-Nephropathie“). Glomerulär filtrierte positiv geladene monoklonale L-Ketten ko-präzipitieren im distalen Tubulus mit dem dortigen negativ geladenen tubulären Sekretionsprodukt *Tamm-Horsfall*

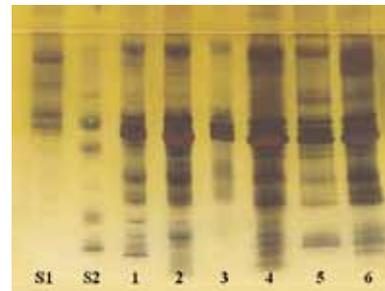


Abb. 2: Proteinurie-Muster glomerulären und glomerulo-tubulären Typs, wie sie bei paraneoplastischer Nephropathie auftreten (Proben 1-6); S1, S2 = Proteinstandards. Dünnschicht-SDS-PAA-Gradienten-Gelelektrophorese, Silberfärbung.

Paraneoplastische Nephropathie

- Leichtketten-Ablagerungen in Glomeruli (Mesangium, Podozyten, subendothelial: Basalmembranen); segmentale (noduläre) Glomerulosklerose
- Entwicklung einer AL-Amyloidose der Niere (Transformation monoklonaler λ -Ketten in „fibrilläre“ pseudokristalline Mikrostrukturen)
- metabolische Effekte monoklonaler Leichtketten: Hemmung tubulärer Transportvorgänge für Elektrolyte, Glucose etc.
- erworbenes Fanconi-Syndrom, tubuläre Proteinurie
- peritubuläre (κ -)Leichtketten-Deposition (pseudolinear, granulär), tubuläre Akkumulation frei filtrierter Leichtketten (Speicherungs-Nephrose)
- nephrogener (renaler) Diabetes insipidus
- renal-tubuläre Azidose (Typ I oder Typ II)
- intrarenale Obstruktion (tubuläre Zylinder aus Tamm-Horsfall-Uromukoid und monoklonalen Leichtketten; sog. „Cast Nephropathie“), progredientes Nierenversagen
- Extravasation Bence-Jones-Protein-haltiger Aggregate ins Nieren-Interstitium: Auslösung interstitieller Entzündungsreaktionen, interstitielle Nephritis

Tab. 4: Paraneoplastische Nephropathie bei Plasmozytom („Plasmozytom-Niere“), Nephrotoxizität monoklonaler Leichtketten und mögliche Folgeerkrankungen.

Uromucoid (THG, syn. *Uromodulin*) zu unlöslichen eosinophilen Zylindern, wobei die Bindung über Zuckerreste des THG-Moleküls erfolgt (Abb. 4). Furosemid, Natrium- und Kalzium-Ionen beschleunigen die Präzipitatabildung; Colchicin verhindert nicht die Zylinderbildung. Durch die tubuläre Obstruktion werden die Protein-Aggregate leicht ins Interstitium transloziert („Extravasation“ durch Tubulorhexis), umgeben von entzündlichen Infiltraten.

Monoklonale L-Ketten („Bence-Jones-Proteine“) werden als *toxisch* für Tubulus-Epithelien eingestuft, insbesondere wenn sie neutralen oder alkalischen isoelektrischen Punkts sind; *Alkalisierung des Harns* gehört daher mit zur Behandlungsstrategie. Monoklonale L-Ketten hemmen wichtige Transportwege (u. a. Na^+/K^+ -ATPasen), fragmentieren intrazellulär die Zell-DNA,

was zu beschleunigter Apoptose führt, beeinträchtigen die Migration von Phagozyten, sind anti-angiogenetisch und proteolytisch wirksam (Tab. 4).

Eine Konformationsänderung im variablen Domänenbereich der L-Kette, besonders des λ -Leichtketten-Isotyps, begünstigt eine begleitende *AL-Amyloidose*, die in 6-25% der Fälle vorkommt und Männer doppelt so häufig wie Frauen befällt. Gefürchtet ist hier das häufig *therapierefraktäre nephrotische Syndrom*.

Für das Überleben von Plasmozytom-Patienten sind Nierenversagen, Hyperkalzämie, Anämie und fortgeschrittenes Tumorstadium unabhängige Faktoren einer ungünstigen Prognose. Spricht die Chemo-/Immuntherapie an (siehe Therapie der PNN), so kann sich das Nierenversagen zurückbilden.

Dialyse-Patienten mit Plasmozytom sterben gegenüber einem dialysepflichtigen Vergleichskollektiv ohne Myelom früher.

Immunotaktoide und fibrilläre Glomerulopathie (GN)

Diese Erscheinungsformen der PNN finden sich gelegentlich bei monoklonaler Gammopathie, mit lymphoproliferativen Erkrankungen, insbesondere B-Zell-Leukämie oder NHL [20, 33, 37], bzw. „idiopathisch“. Früher als Entität angesehen, handelt es sich um zwei verschiedene Krankheitsbilder [2, 18]. Fibrilläre wie immunotaktoide GN kommen im mittleren bis höheren Lebensalter vor und manifestieren sich in etwa der Hälfte der Fälle unspezifisch als nephrotisches Syndrom und arterielle Hypertonie.

Für die *fibrilläre GN* sind neben fokal verdoppelten glomerulären Basalmembranen (gBM) ultrastrukturell typisch mesangiale Ablagerungen unverzweigter, zufällig verteilter „transluenter“ Fibrillen von ca. 16 nm Dicke (12-24 nm). Sie sind damit im Vergleich zu identisch strukturierten Amyloidfibrillen (8-15 nm) größer, jedoch auf Kongorotfärbung negativ. Immunfluoreszenzoptisch finden sich Ablagerungen von polyklonalem IgG, meist IgG1 und IgG4 zusammen mit einer L-Ketten-Subklasse (κ - oder λ -Kette).

Enger mit lymphoplasmatischen Tumoren vergesellschaftet als die fibrilläre ist die sogenannte *immunotaktoide GN*. Sie ist viel seltener als die fibrilläre GN und charakterisiert durch kristalloid anmutende Mikrotubuli (eine IgG-Konformation?) in eher paralleler Anordnung mit Außendurchmesser von > 30 nm (34-



Abb. 3: Intrarenale Ausbreitung eines malignen Lymphoms mit Destruktion des Interstitiums. HE-Färbung, Vergr. x120.

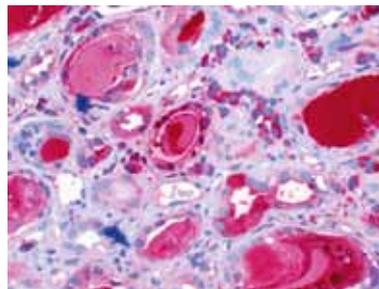
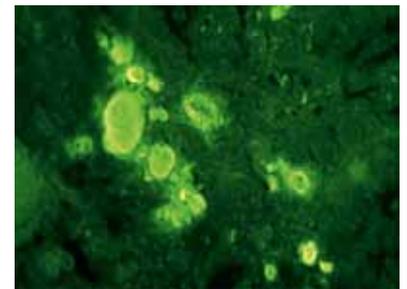


Abb. 4 a und b: Plasmozytom-Niere mit intratubulären Präzipitaten monoklonaler Leichtketten („Cast“-Nephropathie). Immunhistochemie links, Immunfluoreszenz-Mikroskopie rechts; markierter Antikörper gegen κ -Kette. Vergr. x180 (nach [36]).



49 nm) und Elektronen-durchlässigem Lumen, die in der gBM und im Mesangium deponiert sind. Typischerweise liegen sie subepithelial auf der äußeren Fläche der gBM und können diese zu „spike-artigen“ Ausläufern umgestalten, ähnlich wie bei einer membranösen Glomerulonephritis. Immunhistologisch sind die ebenfalls auf Amyloid-negativen, granulär abgelagerten Substanzdepots positiv auf IgG und Komplement C3, wobei das IgG in der Regel monoklonaler Herkunft ist und zusammen mit monoklonalen κ - oder λ -Leichtketten vorkommt.

Kryoglobulinämische PNN

Diese betrifft überwiegend die Typ-I-Kryoglobulinämie, die ein monoklonales Immunglobulin repräsentiert und kommt bei Lymphomen, Plasmozytom und Morbus Waldenström vor, unter Umständen auch als Typ-II-Kryoglobulinämie mit monoklonalem IgM- κ , gerichtet gegen polyklonales IgG und ein weiteres Kältepräzipitierendes (polyklonales) Immunglobulin. Typisch sind niedrige Serumkonzentrationen von Komplement C1q, C3, C4 und hoher Kryokrit. Mögliche klinische Zeichen sind Leistungsabfall, Raynaud-Phänomen, Arthralgien, vaskulitische Purpura, Hautulcera, Bluthochdruck, Proteinurie, Mikrohämaturie, Niereninsuffizienz. Histologisch findet sich eine (endokapillär) proliferative Glomerulonephritis bzw. membranoproliferative (= mesangiokapilläre) Glomerulonephritis mit intrakapillären feingranulären Ablagerungen von IgM und C1q; diese imponieren elektronenmikroskopisch als rundlich-tubuläre, z. T. kommaförmige Mikrostrukturen (Durchmesser um 30 nm).

Störungen im Elektrolyt-/Säure-Basen-Haushalt; SIADH

Etlche Tumoren schädigen die Niere über „Syntheseprodukte“ wie Hormone, Hormon-ähnliche Substanzen, Wachstumsfaktoren, Immunglobulin-Fragmente (Tab. 3). So können Lymphome, Lymphosarkome, Plasmozytome oder paraneoplastische granulomatöse Vaskulitiden, aber auch Chemotherapeutika wie z. B. Ifosfamid eine renal-tubuläre Azidose (RTA) auslösen; gleichzeitig sind Salzverlust-

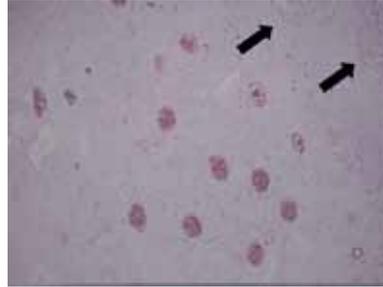


Abb. 5: Histologie eines per continuitatem in eine Transplantat-Niere infiltrierenden metastasierten Prostatakarzinoms. Pfeile: Tumor-Invasionszone, Glomeruli sind mit einem Anti-CD10-Antikörper markiert, Tubuli und Interstitium sind völlig destruiert. Vergr. x60.

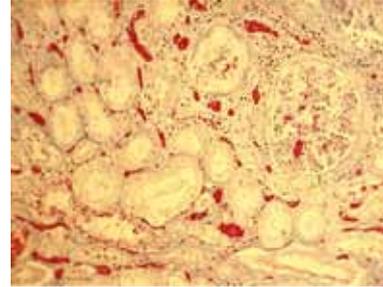


Abb. 6: Vaskuläre Mikrothromben („rote Fibrinkondensate“) in Kapillaren des Interstitiums und der Glomeruli eines Patienten mit metastasiertem Karzinom; klinisch perakutes Nierenversagen und TTP/HUS-Symptomatik. Vergr. x120.

Niere oder ein erworbenes Fanconi-Syndrom mit Hyperphosphaturie, Aminoazidurie und normoglykämischer Glukosurie möglich. Intestinale Polypen als potenzielle Präkanzerosen sezernieren nicht selten große Mengen an Kalium und führen zur hypokaliämischen Nephropathie. Die renal-tubuläre Azidose Typ I ist ein Azidifizierungs-Defekt des distalen Nephron-Abschnitts/Sammelrohrs, wobei H^+ -Ionen nicht ausreichend sezerniert werden (Urin mit neutralem bis alkalischem pH-Wert); es resultiert eine metabolische Azidose mit normaler Anionen-Lücke, häufig mit Hypokaliämie. Bei Tumor-assoziiertem renal-tubulärer Azidose Typ II ist dagegen die Ausscheidung von Wasserstoffionen normal, vielmehr wird Bikarbonat im proximalen Tubulus nicht ausreichend re-absorbiert („Bikarbonat-Leck“). Der pH-Wert des Urins ist unter chronisch-stabilen Bedingungen („steady state“) neutral bis sauer. Am bekanntesten ist die RTA und das Fanconi-Syndrom bei Bence-Jones-Paraproteinämie („Plasmozytom-Niere“).

Kleinzellige Bronchialkarzinome („Oat cell carcinoma“) sind mit am „Syndrom der inadäquaten ADH-Ausschüttung“ (SIADH) beteiligt; die Tumor-bedingte ADH-Ausschüttung ist „unverhältnismäßig“ angesichts der bestehenden Hypoosmolarität des Plasmas (ADH-Exzess). Weitere Tumoren, die SIADH auslösen können, sind Karzinome des Pankreas und der Prostata, Lymphome, pleurale oder peritoneale Mesotheliome. Kennzeichnend sind eine positive Wasserbilanz bei normovolämischer Hyponatriämie,

niedriger Serumosmolarität (< 280 mOsmol/kg) und erhöhter Osmolarität des Harns (> 300 mOsmol/kg), Urin-Natrium > 20-30 mMol/l, Hypourikämie. Bei SIADH sind nicht niedriges Blutvolumen oder hohe Plasma-Osmolarität verantwortlich für die ADH-Sekretion. Die Elektrolyt- und Osmolaritätsstörung kann lebensbedrohlich sein: Klinisch zeigen sich bei Serum- Na^+ < 115 mMol/l Kopfschmerzen, Übelkeit, Unruhe, Krämpfe, Koma. Wichtigster Behandlungsansatz ist die Wasserrestriktion (max. 1,0 Liter/Tag) neben der Eradikation des Malignoms.

Hyperkalzämie und Hyperkalzämie im Gefolge von Tumorerkrankungen begünstigen eine Nephrokalzinose (u. U. mit Polyurie, Polydypsie und arterieller Hypertonie).

Arterielle Hypertonie

Tumoren des Nebennierenmarks, der Nebennierenrinde, solche der neuroendokrinen Achse (Hypophyse, Hypothalamus) oder ektopter Genese (z. B. Lungenkarzinome), die vermehrt blutdrucksteigernde und/oder Natrium-retinierende Hormone produzieren wie Glukokortikoide, Aldosteron, verbunden mit hohem Aldosteron/Renin-Quotienten (>> 50), ACTH, Adrenalin, Noradrenalin bzw. Metanephrine, können mit (sekundärem) Bluthochdruck einhergehen. Selten wurden Renin-bildende Tumore im Bereich der Macula densa beschrieben. Bluthochdruck vermitteln expandierende Tumoren, die am Nierenhilus Gefäßstrukturen einengen und eine renovaskuläre Hypertonie induzieren. Histologisch resultie-

Für das Überleben von Plasmozytom-Patienten sind Nierenversagen, Hyperkalzämie, Anämie und fortgeschrittenes Tumorstadium unabhängige Faktoren einer ungünstigen Prognose.

2

ren eine durch Angiotensin II vermittelte Glomerulosklerose, interstitielle Entzündungsreaktion mit Fibrose, Tubulus-Atrophie, Arteriohyalinose, glattmuskuläre Hypertrophie der Arteriolen, Intima-Fibrose und Gefäßobliteration, ischämische Nephropathie. Angrenzende Tumoren können infiltrierend Nierengewebe zerstören (Abb. 5).

Nieren-Adenokarzinom

Chromophile, klarzellige Nierenkarzinome sind Derivate proximaler Tubuli, meist über tubuläre Adenome, chromophobe solche aus distalen Nephronsegmenten. Fortgeschrittene infiltrativ wachsende Nierenkarzinome führen zur bekannten „Trias“ aus Flankenschmerz, palpablem Tumor und Hämaturie. Bei begleitenden Nierenvenen-Thrombosen ist die große Proteinurie nicht selten. Eine PNN vom Immunkomplex-Typ oder eine IgA-Nephropathie sind mehrfach beschrieben [13, 26]. Stets sind beide Nieren betroffen, d. h. auch die kontralaterale nicht Tumor-tragende Niere. Weitere „Tumor-assoziierte“ Befunde umfassen Gewichtsverlust, Fieber, Vaskulitis, Hypoglykämie, Anämie oder Polyglobulie (Erythrozytose), bedingt durch erhöhte Synthese von Erythropoetin oder erythropoetisch ähnlich wirksamen Faktoren. Sogenannte „papilläre Nierenkarzinome“ sind nicht selten multifokaler Genese, wobei bei diesem Typ häufig Autoimmun-Phänomene und vaskulitische Zeichen vorkommen.

Autoimmunologische Phänomene bei Neoplasien mit Nierenbeteiligung

Neoplasien wie chronisch-lymphatische Leukämien, multiples Myelom, Makroglobulinämie Waldenström, aber auch solide Tumoren sind nicht selten mit autoimmunologischen Phänomenen assoziiert [1, 6]. Dies betrifft u. a. die Bildung autoreaktiver Antikörper gegen körpereigene

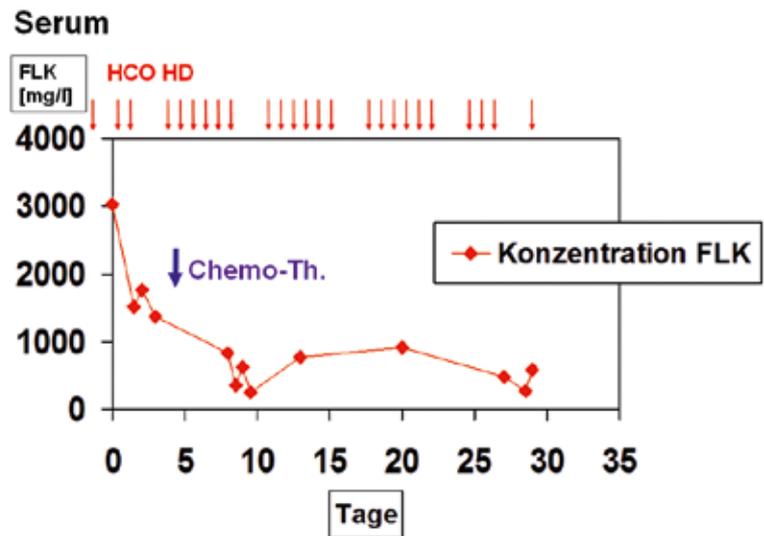


Abb. 7: Verlauf der Serumkonzentration freier monoklonaler Leichtketten eines Patienten mit Nierenversagen und Plasmozytom vor und unter „high-cut-off“ Hämofiltration (HCO-HD) und Chemotherapie (nach [36]).

Zielantigene, Onkoproteine, Tumorsuppressor-Proteine, Tumor-assoziierte Antigene sowie Antigene, wie sie bei rheumatischen (System)-Erkrankungen bekannt sind (ANA, Histone, Ro, Sm, La, RNP, Antiphospholipid-Antikörper). Klinisch imponieren entzündliche „Myopathien“, Polyarthralgien, hypertrophe Osteoarthropathie, granulomatöse Organveränderungen, die an einen (ANCA-seronegativen) Morbus Wegener erinnern, Dermatomyositis und leukozytoklastische Vaskulitis [10, 17, 34]. Wir berichteten über den Fall eines multifokalen Nierenzellkarzinoms, der zunächst wegen sehr hoher Titer an antinukleären Antikörpern, Proteinurie und vaskulärer Purpura an den Streckseiten der Arme und Füße, als „(para)rheumatisch“ bedingt interpretiert und zugewiesen wurde [6].

Paraneoplastische Vaskulitiden sind u. a. durch den hohen Anteil zirkulierender Immunkomplexe bei Tumorkranken erklärt; zudem wird variabel IgA in den Gefäßwänden deponiert, ähnlich einer IgA-Vaskulitis (Henoch-Schönlein). Analog finden sich vaskulitische Zeichen in der Niere. Selbst eine scheinbar zunächst unspektakuläre begleitende Polymyalgia rheumatica (Riesenzell-Arteriitis) kann ein akutes Nierenversagen auslösen, wie früher berichtet [24]. Lymphoproliferative Malignome wie chronisch-lymphati-

sche Leukämie, M. Hodgkin, T-Zell-Lymphome und Myelodysplasien sind nicht selten mit vaskulitischen Bildern vergesellschaftet, in deren Folge eine nekrotisierende Immunkomplex-Nephritis mit großer Proteinurie entstehen kann [10]. Vaskulitisch verlaufende Krankheitsbilder sind auch bei Nieren-Adenokarzinomen bekannt [13]. Die paraneoplastische Vaskulitis ist typischerweise mit einer Thrombophilie vergesellschaftet (Abb. 6).

Mikrothrombotische PNN, Tumor-assoziiertes hämolytisch-urämisches Syndrom

Die PNN mit akutem oder protrahiertem Nierenversagen kommt hier durch Dysbalancen im Gerinnungssystem zustande [3]. Thrombophiles Tumormaterial kann zur thrombotischen Mikroangiopathie führen [22, 27], die sich bis in glomeruläre und peritubuläre Kapillaren nachweisen lässt (Abb. 6). Im höheren Lebensalter ist die Kombination eines hämolytisch-urämisches Syndroms mit Malignomen nicht selten. Therapeutisch ist ein Plasmaaustausch indiziert [19].

Tumorthherapie und Nephrotoxizität

Das nephrotoxische Potenzial bestimmter Chemotherapeutika wie z. B. Platin-haltiger Pharmaka ist seit langem bekannt. Cisplatin, in geringerem Umfang auch Carboplatin,

sind erheblich tubulotoxisch. Gleiches gilt für Methotrexat. Auch höherdosierte Bisphosphonate, wie Clodronat, Ibandronat, Pamidronat oder Zoledronat können (fokale) tubuläre Nekrosen sowie eine sogenannte kollabierende fokal-segmentale Glomerulosklerose auslösen, erkenntlich am Abfall der GFR. Diese wird z. B. in bis zu 10-15% der Fälle nach i. v.-Gabe von Zoledronat beschrieben. Wichtig sind daher ausreichende Hydratation, längere Infusionszeiten, die Beachtung der Komedikation (NSAR, ACE-, AT1-Rezeptor-Hemmer) sowie Komorbiditäten wie Diabetes mellitus und präexistente Niereninsuffizienz. Ifosfamid kann eine renal tubuläre Azidose auslösen. Die durch akute Tubulus-Nekrose abgeschilferten Epithelien, Lysosomen, Bürstensaum-Fragmente und Zell-Detritus kondensieren zu intratubulären Zylindern und führen zur intrarenalen Obstruktion. Durch Chemo-/Immuntherapie oder Radiotherapie lysierte Tumorzellen bzw. deren zirkulierende Fragmente stören in den Glomeruli Mikroperfusion und Ultrafiltration. Weitere Risiken wie Tumorlyse-Syndrom, erhöhte Infektionsgefahr, disseminierte intravasale Hyperkoagulation und Sepsis führen bis zum akuten Nierenversagen.

Seltener im Vergleich zu früher sind aktinische Nierenschäden mit interstitieller Nierenfibrose, Stenierungen der ableitenden Harnwege, retroperitonealer Fibrose, chronisch obstruktiven Nephropathien, vulnerabler Blasenschleimhaut, rezidivierenden Harnwegsinfekten, oder eine hypokaliämische Nephropathie durch jahrzehntelange (aktinische) Diarrhöen.

Hyperurikämische Nephropathie, Tumorlyse-Syndrom

Diese Form der Nierenbeteiligung resultiert aus der Chemo- oder Immunotherapie entsprechend sensitiver hämatologischer aber auch solider Neoplasien [15]. Die „zytoreduktive“ Behandlung der Tumoren führt über den Zellerfall u. a. zu Hyperurikämie, Hyperkaliämie, Hypokalzämie und Hyperphosphatämie, schlimmstenfalls zum akuten dialysepflichtigen Nierenversagen. Für die „Urat-Verstopfungsnier“ typisch sind obstruierende in-

tratubuläre Harnsäurekristalle, Tubulorhexis, interstitielle Kristalloide, akute interstitielle Nephritis bis zur Oligoanurie [7, 14]. Die vorbeugende Behandlung besteht u. a. in der einschleichenden Gabe von Allopurinol, z. B. initial 100 mg oral, dann bis 300-900 mg/Tag oder i. v. als Allopurinol-Na (Aloprim, 200-400 mg/qm/Tag, Kurzinfusion) in einer der Nierenfunktion angepassten Dosis, zusammen mit forcierter alkalischer Diurese.

Wird Allopurinol nicht vertragen, was jeden 50. Patienten betrifft (morbilliformes Exanthem, exfolierende Dermatitis, GFR-Abfall), kann Febuxostat, ein selektiver Hemmer der Xanthinoxidase (80 oder 120 mg/Tag), versucht werden, das keine Kreuzreaktivität mit Allopurinol hat und nicht streng der Nierenfunktion (bis 20-30 ml GFR) angepasst werden muss. Allerdings sind unter Febuxostat, besonders bei vorbekannter Allopurinol-Unverträglichkeit, ebenfalls GFR-Abfall und schwere Hypersensitivitätsreaktionen inkl. eines Lyell-Syndroms beschrieben worden.

Weiterhin stünde in speziellen Fällen eine in Bakterien (*E. coli*) oder Säugetier-Zellen rekombinant hergestellte Uratoxidase („Pegloticase“) in pegylierter Form mit einer Halbwertszeit von etwa zwölf Tagen als i.v.-Injektion zur Verfügung. Die Hyperurikämie nimmt zwar unter Pegloticase initial drastisch ab, kann aber in etwa der Hälfte der Fälle wieder ansteigen (mit komplettem Wirkungsverlust), und zwar aufgrund von Antikörpern gegen das Fremdprotein bzw. gegen Ethylenglycol als Hapten, inklusive Hypersensitivitätsreaktionen bei Zweitinjektion.

Bei Hochrisikopatienten, d. h. zu erwartendem schwerem Tumorlyse-Syndrom (große Tumorzellmasse, hohe LDH und „Tumormarker“), kann eine ausschließlich dafür zugelassene rekombinante Uratoxidase (Rasburicase, Fasturtec[®]) gegeben werden (Dosierung 0,2 mg/kg, Kurzinfusion), die Harnsäure in besser wasserlösliches Allantoin oxidiert [8]. Das Toxizitätsprofil von Rasburicase ist eher gering (Bronchospasmus; Kontraindikation bei Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel). Normalerweise einmal täglich

über 5-7 Tage appliziert, ist eine insgesamt nur einmalige Gabe des kostspieligen Präparats bei Kindern mit akuter lymphoblastischer Leukämie gleich effektiv wirksam [23].

Therapie

Prognose und Behandlung der PNN hängen vom zugrundeliegenden Tumorleiden ab. Nach operativer/interventioneller Tumorentfernung oder erfolgreicher Pharmako- bzw. Radiotherapie kann sich die Nierenbeteiligung (reduzierte GFR, Proteinurie, Mikrohämaturie) zurückbilden [15, 21, 33].

Wir berichteten vom Fall eines 41-jährigen Patienten mit diffus-großzelligem anaplastischem B-Zell-Lymphom (hochmalignes NHL) und schwerem nephrotischem Syndrom, das durch eine (eher seltene) membranöse Immunkomplex-Nephritis bedingt war (Abb. 1). Nach acht Zyklen einer Chemotherapie mit R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamid, Adriamycin, Vincristin, Prednisolon) bildeten sich die großen metastasierten Rundherde in Milz und Leber vollständig zurück. Gleiches galt für das nephrotische Syndrom und die zuvor erhöhten Nierenretentions-Parameter [33].

In Spezialfällen (Vaskulitis, Kryoglobuline, Leichtketten-Nephropathie) helfen Immunsuppressiva, Anti-CD20-Antikörper, gegebenenfalls kombiniert mit extrakorporaler Zellseparation, Plasmapherese bzw. Kryopherese. Letztere sind bei Hyperviskositäts-Syndrom (multiples Myelom, M. Waldenström) indiziert. Auch bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz ist bei monoklonaler Paraproteinämie (Plasmozytom, auch „nicht-sekretorisches Myelom“; Lymphom) eine Chemotherapie hilfreich und kann die zuvor eingeschränkte GFR wieder verbessern.

In der multinationalen, kontrollierten sogenannten EULITE-Studie wird untersucht, inwieweit sich die Absenkung durch „High-cut-off“-Hämofiltrations-Membranen (HCO-Filter) aus dem Plasma eliminiertes freier monoklonaler Leichtketten günstig auf die Prognose ei-

Prognose und Behandlung der PNN hängen vom zugrundeliegenden Tumorleiden ab.

2

nes bereits dialysepflichtigen Nierenversagens bei "cast"-Nephropathie auswirkt [16]. Die bisherigen Ergebnisse sprechen für dieses Vorgehen (Abb. 7, [16, 36]). Wir sehen jedoch einen Nachteil in dem Studiendesign, wonach das Verfahren erst bei Dialysepflichtigkeit anzuwenden ist, da nach unseren Erfahrungen auch Patienten mit schnell progredientem, noch nicht dialysepflichtigem Nierenversagen davon profitieren. Nicht untypisch ist, dass Patienten mit multiplem Myelom und Nierenversagen nach erfolgreicher Chemo-/Immunotherapie die Nierenersatz-Therapie wieder beenden konnten.

Summary Paraneoplastic Nephropathy

Patients suffering from various either hematological or solid cancers may develop a paraneoplastic nephropathy (PNN). PNN often includes a secondary immune-complex glomerulonephritis (GN) that is a (peri-) membranous GN, negative for circulating antibodies against the M-type phospholipase-A2-receptor, causing a nephrotic syndrome. Other forms of PNN include mesangial-proliferative GN, minimal change GN (lymphoma), segmental sclerosing GN, and necrotizing crescentic GN. In cases of sudden and unexpected proteinuria and/or impaired renal function in the elderly a paraneoplastic renal involvement has to be excluded. In myeloma patients, free monoclonal Ig-light chains can induce progressive renal failure ("cast-nephropathy"), where "high-flux-hemofiltration" might be a therapeutic option. Since various autoimmune phenomena, especially in lymphoproliferative cancers, reflect paraneoplastic syndromes, PNN may be induced by vasculitis, disturbance of clotting factors (microthrombotic vasculopathy) and hemolytic-uremic syndrome. Monoclonal light chains, cryoglobulins, ectopic hormones (PTHr, ADH, ACTH, metanephrens, erythropoietin) and cytokines support renal failure through toxic deposits, leukocytoclastic vasculitis, proliferative signaling, arterial hypertension, cast nephropathy, disturbance of electrolytes

and acid-base balance (renal tubular acidosis, salt-losing nephropathy, renal diabetes insipidus, SIADH, acquired Fanconi syndrome). In addition, renal damage in malignancies develops from toxic chemo-, immuno- or radiotherapy, obstruction of urine flow, or from tumor-lysis syndrome. Kidney parenchyma may be infiltrated by local intrarenal lymphoma, metastases or multifocal renal cell carcinoma. PNN, especially the nephrotic syndrome, usually regresses after successful anticancer treatment.

Keywords: Cancer – Kidney disease – Phospholipase-A2 receptor antibodies – Lymphoproliferative syndromes – Paraneoplastic nephrotic syndrome – Renal failure – Nephrotoxicity – Vasculitis – Cancer-related autoimmune phenomena – Haemolytic-uremic syndrome – Tumor-lysis syndrome.

Literatur

1. Abu-Shakra M, Buskila D, Eibrenfeld M et al. Cancer and autoimmunity: Autoimmune and rheumatic features in patients with malignancies. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 433-41.
2. Alpers CE, Kowalewska J. Fibrillary glomerulonephritis and immunotactoid glomerulopathy. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 34-7.
3. Apostolou T, Satsiou F, Pappas C et al. Atheroembolic renal disease and membranous nephropathy in a patient with myelodysplastic syndrome, eosinophilia and trisomy 8. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1336-8.
4. Baccetta J, Juillard L, Chocat P et al. Paraneoplastic glomerular diseases and malignancies. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009; 70: 39-58.
5. Boon ES, Vrij AA, Nieuwhof C et al. Small cell lung cancer with paraneoplastic nephrotic syndrome. *Eur Resp J* 1994; 7: 1192-3.
6. Brückner W, Mitsching S, Nathrath W et al. Renal cell carcinoma as an accidental finding by renal biopsy in a patient with nephrotic syndrome. *Kidney Blood Press Res* 2004; 27: 383.
7. Cambier JF, Ronco P. Onco-nephrology: Glomerular diseases with cancer. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 10: 1701-12.
8. Cortes J, Moore JO, Maziarz RT et al. Control of plasma uric acid in adults at risk for tumor lysis syndrome: Efficacy and safety of rasburicase alone and rasburicase followed by allopurinol compared with allopurinol alone. *J Clin Oncol* 2010; 20: 4207-13.
9. Cotran CE, Cotran R. Neoplasia and glomerular injury. *Kidney Int* 1985; 30: 465-73.
10. Faïn O, Hamidou M, Cason P et al. Vasculitides associated with malignancies: Analysis of sixty patients. *Arthritis Rheum* 2007; 57: 1473-80.
11. Fischer P, Scherberich JE. Hybridomas reveal shared immunodominant epitopes of gamma-glutamyltransferase isoforms from human kidney and renal cell carcinoma. *Tumor Biol* 1996; 17: 369-77.
12. Galesic K, Ljubicanovic D, Sabljur-Matorinovic M et al. Nephrotic syndrome in the elderly. *Acta Clin Croat* 2003; 42: 337-40.
13. Hoag GN. Renal cell carcinoma and vasculitis: Report of two cases. *J Surg Oncol* 1987; 35: 35-8.
14. Hsu H, Lin S, Hsu S et al. Neglected cause of renal failure in cancer patients: Spontaneous tumor lysis syndrome inducing acute uric acid nephropathy. *Dialysis Transplant* 2004; 33: 316-21.

15. Humphreys BD, Soiffer RJ, Magee CC. Renal failure associated with cancer and its treatment: An update. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 151-61.

16. Hutchison CA, Blade J, Cockwell P et al. Novel approaches for reducing free light chains in patients with myeloma kidney. *Nat Rev Nephrol* 2012; 8: 234-43.

17. Hutson TE, Hoffman GS. Temporal concurrence of vasculitis and cancer: A report of 12 cases. *Arthritis Care Res* 2000; 13: 417-23.

18. Ivanyi B, Degrell P. Fibrillary glomerulonephritis and immunotactoid glomerulopathy. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 2166-70.

19. Kaplan AA. Therapeutic apheresis for cancer related haemolytic uremic syndrome. *Ther Apher* 2000; 4: 201-6.

20. Karim M, Hill P, Pillar G et al. Proliferative glomerulonephritis associated with mantle cell lymphoma. *Clin Nephrol* 2004; 61: 422-8.

21. Kagohasi K, Obara G, Satoh H et al. Chemotherapy of small-cell lung cancer with paraneoplastic nephropathy. *Radiol Oncol* 2004; 38: 153-4.

22. Kavan H C, Gordon LI. Thrombotic microangiopathy in the cancer patient. *Acta Haematol* 2001; 106: 52-6.

23. Lee ACW, Li CH, So KT et al. Treatment of impending tumor lysis with single-dose rasburicase. *Ann Pharmacother* 2003; 37: 1614-7.

24. Leng T, Schmidt R, Scherberich JE et al. Renal failure in giant cell vasculitis. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 1044-7.

25. Lien Y-HH, Lai L-W. Pathogenesis diagnosis and management of paraneoplastic glomerulonephritis. *Nat Rev Nephrol* 2011; 7: 85-95.

26. Magyarlaci T, Kiss B, Buzogany et al. Renal cell carcinoma and paraneoplastic IgA nephropathy. *Nephron* 1999; 82: 127-30.

27. Majhail N S, Hix JK, Almubameed A. Carcinoma of the colon in a patient presenting with thrombotic thrombocytopenic purpura-haemolytic uremic syndrome. *Mayo Clin Proc* 2002; 77: 873.

28. Nasr SH, Markowitz GS, Stokes MB et al. Proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits: A distinct entity mimicking immune-complex glomerulonephritis. *Kidney Int* 2004; 64: 85-96.

29. Pedersen LM, Sørensen PG. Increased urinary albumin excretion rate in breast cancer patients. *Acta Oncol* 2000; 39: 145-9.

30. Reshi AR, Mir SA, Gangoo AA et al. Nephrotic syndrome associated with transitional cell carcinoma of urinary bladder. *Scand J Urol Nephrol* 1997; 31: 295-6.

31. Ronco PM, Aflanekian MA, Mungenot B et al. Light chain deposition disease: A model of glomerulosclerosis defined at the molecular level. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1558-65.

32. Ronco PM. Paraneoplastic glomerulopathies: New insights into an old entity. *Kidney Int* 1999; 56: 355-63.

33. Scherberich JE, Kornmeier A, Wiemer J et al. Nephrotisches Syndrom, Niereninsuffizienz und Raumforderungen in Leber und Milz. *Nephrologie* 2012; 7: 423-27.

34. Solans R, Bosch-Gil JA, Perez-Bocanegra C et al. Paraneoplastic vasculitis in patients with solid tumors: Report of 15 cases. *J Rheumatol* 2008; 35: 294-304.

35. Valcamonica F, Ferrari V, Simoncini E et al. Paraneoplastic nephrotic syndrome in advanced breast cancer patient. *Tumori* 2004; 90: 154-6.

36. Wiemer J, Schiel X, Scherberich JE. Entfernung freier Leichtketten mittels high-cut-off (HCO) Hämodialyse bei multiplem Myelom – klinische Fallstudie bei zwei Patienten mit akutem Nierenversagen bei „Cast-Nephropathie“ (abstr). *Nieren- & Hochdruckkrankh* 2009; 38: 524.

37. Wolf G, Krenz I, Hegeviß-Becker S et al. Necrotizing glomerulonephritis associated with Hodgkin's disease. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 187-8.

38. Yavuzen T, Oztup I, Yilmaz U et al. Gastric cancer diagnosed in a patient with crescentic glomerulonephritis. *Gastric Cancer* 2003; 6: 267-9.

Prof. Dr. med. Jürgen E. Scherberich
Praxis – KfN
Seybothstraße 65, 81545 München
Tel. 089/64 93 93 33, Fax 64 96 67 64
j.scherberich@web.de

Kutaneparaneoplastische Syndrome

2

W. Stöcker
N. Hornig
L. Komorowski
C. Probst
S. Saschenbrecker
W. Schlumberger

Zusammenfassung

Verschiedene Tumoren sind in der Lage, durch Fernwirkung Begleitsymptome an der Haut hervorzurufen, zum Beispiel durch Hormone, Polypeptide, Wachstumsfaktoren, Zytokine oder Induktion von Autoantikörpern. Oftmals sind die Hautveränderungen schon sichtbar, bevor der Tumor wahrgenommen wird, sie geben daher oft den Anlass zu dessen frühzeitiger Behandlung.

Charakteristischerweise verläuft die dermatologische Manifestation parallel zu der des jeweiligen Tumors – die Symptome klingen in günstigen Fällen bei erfolgreicher Tumortherapie ab, kehren aber im Falle eines Tumorrezidivs wieder zurück. Bislang wurden mehr als dreißig verschiedene kutane paraneoplastische Syndrome beschrieben.

Ein Beispiel stellt der paraneoplastische Pemphigus dar, der durch eine intraepidermale Blasenbildung aufgrund von Autoantikörpern gegen Strukturproteine der Haut gekennzeichnet ist. Mit rekombinant hergestellten Autoantigenen als Testsubstraten können diese Autoantikörper zuverlässig identifiziert werden.

Schlüsselwörter: Kutane paraneoplastische Syndrome – Paraneoplastischer Pemphigus – Autoantikörper – Indirekte Immunfluoreszenz – ELISA

Einleitung

Als kutane paraneoplastische Syndrome (PNS) werden Erkrankungen der Haut bezeichnet, welche als Komplikationen eines Tumors auftreten, aber nicht in direktem Zusammenhang mit ihm oder seinen Metastasen stehen. Vielmehr beruhen sie auf der Wirkung unterschiedlicher Tumor-induzierter Mediatoren, wie z. B. von Hormonen, Polypeptiden, Wachstumsfaktoren, Zytokinen oder Autoantikörpern [4].

Für die Diagnose eines kutanen PNS muss ein kausaler Zusammenhang zwischen der Hautmanifestation und dem Tumor gefunden werden (Tab. 1, [5]). Die Hautveränderungen können der klinisch manifesten Tumorerkrankung vorausgehen oder zeitgleich mit ihr auftreten. Im ersten Fall können sie zur frühzeitigen Entdeckung und Behandlung des Tumors führen, während im zweiten Fall eine Abheilung der Hautveränderung auf die Wirksamkeit einer Tumortherapie hinweisen kann. Ein Wiederauftreten oder eine Progression der Dermatose kann hingegen ein mögliches Tumorrezidiv oder eine Metastasierung anzeigen [4].

Über 30 verschiedene kutane PNS wurden bisher beschrieben [21], ihre Klassifizierung kann nach verschiedenen Gesichtspunkten erfolgen. Hinsichtlich der Assoziati-

onshäufigkeit mit einem Tumor wird zwischen obligaten und fakultativen PNS unterschieden. Bei den obligaten Formen lässt sich nahezu immer ein Tumor feststellen (Tab. 2), wohingegen bei den fakultativen PNS ein zugrunde liegender Tumor in nur 3-30% der Fälle diagnostizierbar ist [22]. Eine weitere Klassifikation kann nach der Pathophysiologie der Erkrankung erfolgen, auch wenn noch nicht für alle kutanen PNS der zugrunde liegende Mechanismus geklärt werden konnte. In diesem Zusammenhang wird z. B. zwischen Erkrankungen unterschieden, die durch metabolische Veränderungen (Zink- und Aminosäure-Mangel bei Erythema necrolyticum migrans), Hormone (ACTH-produzierendes Bronchialkarzinom, Glukagonom-Syndrom), Wachstumsfaktoren (Acanthosis nigricans maligna, Tripe Palms) oder granulozytäre Entzündungsreaktionen (Sweet-Syndrom, Pyoderma gangraenosum) hervorgerufen werden. Ein weiterer pathogener Mechanismus beruht auf Autoimmunreaktionen, an denen T-Zellen (paraneoplastische Dermatomyositis) und/oder Autoantikörper (paraneoplastischer Pemphigus) beteiligt sind [22]. Im Folgenden werden die wichtigsten obligaten kutanen PNS vorgestellt, wobei der Schwerpunkt auf dem paraneoplastischen Pemphigus liegt.

Paraneoplastischer Pemphigus

Der Begriff „Pemphigus“ (griech. pemphix: Blase) bezeichnet Hautkrankheiten mit intraepidermaler Blasenbildung [14]. Die Hautveränderung wird dabei hervorgerufen durch einen Verlust der normalen Zell-Zell-Adhäsion (Akantholyse) und ist assoziiert mit Autoantikörpern gegen Zelloberflächen-Proteine des mehrschichtigen Plattenepithels [14]. Zielantigene sind desmosomale und hemi-desmosomale Strukturproteine, die den Zusammenhalt benachbarter Keratinozyten vermitteln (Abb. 1). Dazu gehören neben den intrazellulären Proteinen der desmosomalen Plaques (Desmoplakin, Envoplakin und Periplakin) auch die transmembranösen Cadherine Desmoglein 1 (Dsg1) und 3 (Dsg3) sowie Desmocollin. Die extrazellulären Domänen der Cadherine bilden die Verbindung zwischen den benachbarten Keratinozyten. Für die Verankerung der Epidermis auf der Dermis sind Proteine der hemi-desmosomalen Plaques verantwortlich, von denen bei bestimmten Pemphigus-Erkrankungen vor allem die Antigene Plektin und das Bullöse Pemphigoid Antigen 1 (BP 230) Ziele der Autoaggression sind [14].

Der paraneoplastische Pemphigus (PNP) wurde erstmals 1990 von Grant J. Anhalt et al. beschrieben und bezüglich klinischer, immunologischer und histologischer Kriterien als eigene Entität von Pemphigus vulgaris (PV) und Pemphigus foliaceus (PF) abgegrenzt [2]. Die jährliche Inzidenz der Pemphigus-Erkrankungen liegt bei 1-2 neuen Fällen pro 1 Million Einwohner in Zentraleuropa. In 80% der Fälle handelt es sich um PV [17]. Im Vergleich hierzu ist der PNP sehr selten, und seit der Erstbeschreibung der Erkrankung wurden bis 2009 nur ca. 250 Fälle dokumentiert [24].

Beim PNP richten sich die Autoantikörper gegen die Antigene der Plakin-Familie, zu denen Desmoplakin I und II, Envoplakin, Periplakin, BP230 und Plektin gehören [14]. Erst kürzlich wurde ein neues Autoantigen identifiziert, bei dem es sich um Alpha-2-Macroglo-

Diagnosekriterien

1. Gleichzeitiges Auftreten von Neoplasie und Hautmanifestation.
2. Paralleler Verlauf von Neoplasie und Hautmanifestation.
3. Eine spezifische Neoplasie ist mit einer spezifischen Hautmanifestation assoziiert.

Tab. 1: Kriterien für die Diagnose eines kutanen paraneoplastischen Syndroms [5].

Obligat paraneoplastisches Syndrom	Assoziierte Tumoren
Paraneoplastischer Pemphigus	Häufig: Hämatologische Tumoren (Non-Hodgkin-Lymphom) Selten: Thymom, Castleman-Tumor
Acanthosis nigricans maligna	Häufig: Adenokarzinom des Gastrointestinaltraktes Selten: Adenokarzinom der Lunge, Lymphome
Tripe Palms	Häufig: Bronchialkarzinom Selten: Karzinom des Magens
Akrokeratosis Bazex	Häufig: Karzinom des oberen Gastrointestinal- und Respirationstraktes
Erythema gyratum repens Gammel	Häufig: Bronchialkarzinom
Erythema necrolyticum migrans	Häufig: Glukagonom
Hypertrichosis lanuginosa acquisita	Häufig: Lungenkarzinom, Kolonkarzinom

Tab. 2: Übersicht über kutane obligat paraneoplastische Syndrome und assoziierte Tumoren [4].

bulin-like-1 (A2ML1) handelt [13], einen epidermalen Proteaseinhibitor. Des Weiteren können die Autoantikörper gegen die Cadherine Dsg1, Dsg3 und Desmocollin gerichtet sein, die auch die Zielantigene beim PV (Dsg1, Dsg3) und PF (Dsg1) darstellen [11, 14].

Die pathogene Rolle der Autoantikörper konnte durch passiven Transfer in Mäuse bewiesen werden: Aufgereinigtes IgG aus PNP-Patientenserum führte nach intraperitonealer Injektion zu einer intraepidermalen Blasenbildung [2]. Allerdings ist der zur Bildung von Autoantikörpern führende pathogene Mechanismus noch nicht ausreichend geklärt. Unter anderem wird vermutet, dass entartete B-Zellen im Tumor die Autoantikörper produzieren [22].

Es gibt keine allgemein anerkannten diagnostischen Kriterien für den PNP, und nicht alle Patienten sind positiv für die Merkmale, die ursprünglich von Anhalt et al. vorgeschlagen wurden [2]. Generell basiert die Diagnose auf der klinischen Symptomatik, dem Nachweis der assoziierten Neoplasie, der His-

topathologie sowie der Detektion gewebsgebundener und zirkulierender Autoantikörper (Tab. 3, [1, 24]).

Neoplasie

Besonders häufig tritt der PNP im Zusammenhang mit Non-Hodgkin-Lymphomen auf. Neben anderen hämatologischen Tumoren wie z. B. Leukämien (chronische lymphatische Leukämie) wurden aber auch benigne Neubildungen (z. B. Thymome und Castleman-Tumor) beschrieben [8].

Klinische Manifestationen

Klinisch ist der PNP neben der Neoplasie durch hämorrhagische Cheilitis und Stomatitis geprägt [17, 22]. Zusätzlich können polymorphe Hautveränderungen auftreten. Da die Spaltbildung beim Pemphigus innerhalb der Epidermis verläuft, ist das Blasendach relativ dünn und zerreißt leicht, sodass neben Blasen, Lichenplanus-artigen Plaques und Pusteln hauptsächlich Erosionen vorzufinden sind. In einigen Fällen verläuft die Krankheit auch mit Beteiligung der Bronchien (Bronchiolitis obliterans [17, 22]).

Histologie

Im Bereich einer Blase finden sich Akantholyse mit suprabasaler Spaltbildung, Dyskeratose und vakuoläre Basalzell-Degeneration. Zudem bestehen im oberen Corium perivaskuläre, lymphozytäre, vereinzelt auch lichenoidale Infiltrate [17].

Direkte Immunfluoreszenz

Für die direkte Immunfluoreszenz (DIF) sollte gesund erscheinende Haut aus der unmittelbaren Umgebung einer frischen Blase (periläsional) biopsiert werden. Innerhalb der Hautveränderung findet man die gebundenen Autoantikörper und das Komplement, das Fluoreszenzmuster variiert je nach Spezifität der Antikörper.

Bei allen Pemphigus-Erkrankungen kann eine netzförmige, interzelluläre Ablagerung von Autoantikörpern der Klasse IgG sowie des Komplementfaktors C3 beobachtet werden [16]. Bei ca. der Hälfte der PNP-Patienten sind die Antikörper im entzündeten Gewebe abgebaut, sodass keine Reaktion sichtbar wird [17]. Die DIF stellt daher kein not-

wendiges diagnostisches Kriterium dar (Tab. 3, [24]).

Serologie

Als einfache und effiziente Screeningmethode für zirkulierende Autoantikörper im Serum von Pemphigus-Patienten hat sich die indirekte Immunfluoreszenz (IIF) auf Affen-Ösophagus etabliert [16]. Dabei färben sich die desmosomalen Strukturen an, und es zeigt sich das netzförmige, interzelluläre Bindungsmuster im Epithel (Abb. 2). Um den PNP vom PV und PF abzugrenzen, werden zusätzlich Ratten-Harnblase oder -Gallenblase eingesetzt. Bei diesen Plakin-reichen Gewebesubstraten zeigen nur die Seren von PNP-Patienten eine charakteristische Anfärbung des Urothels oder der Schleimhaut der Gallenblase (Abb. 2, [16, 24]).

Für den monospezifischen Autoantikörper-Nachweis verwendet man ELISA basierend auf rekombinanten Antigen-Fragmenten. Mittels eines N-terminalen Fragments von Envoplakin bzw. Periplakin als Antigen konnten sehr sensitiv

(80,6% bzw. 74,2%) und spezifisch (98,8% bzw. 96,3%) zirkulierende Autoantikörper gegen Envoplakin bzw. Periplakin im Serum von PNP-Patienten nachgewiesen und die Erkrankung vom PV abgegrenzt werden [12]. Des Weiteren können Dsg1-, Dsg3- und BP230-basierte ELISA [3, 15] und IIF-Biochip-Mosaik [20] eingesetzt werden. Sie ermöglichen eine zuverlässige Bestimmung der Autoantikörper, aber keine Differenzierung des PNP vom PV, PF oder vom bullösen Pemphigoid [16].

Eine weitere Nachweisteknik ist die Immunpräzipitation eines radioaktiv markierten Keratinozyten-Extrakts [2]. Für die Antikörper-Bestimmung eignen sich auch verschiedene Immunoblot-Verfahren: Man setzt als Antigen-Quellen für die Herstellung der Testsubstrate zum Beispiel Extrakte aus kultivierten humanen Keratinozyten oder auch rekombinante Fragmente von Envoplakin und Periplakin ein [9, 24]. Mittlerweile ist auch ein nicht radioaktives Testsystem entwickelt

2
Eine Klassifikation nach der Pathophysiologie unterscheidet zwischen Erkrankungen, die durch metabolische Veränderungen, Hormone, Wachstumsfaktoren, Entzündungs- oder Autoimmunreaktionen hervorgerufen werden.

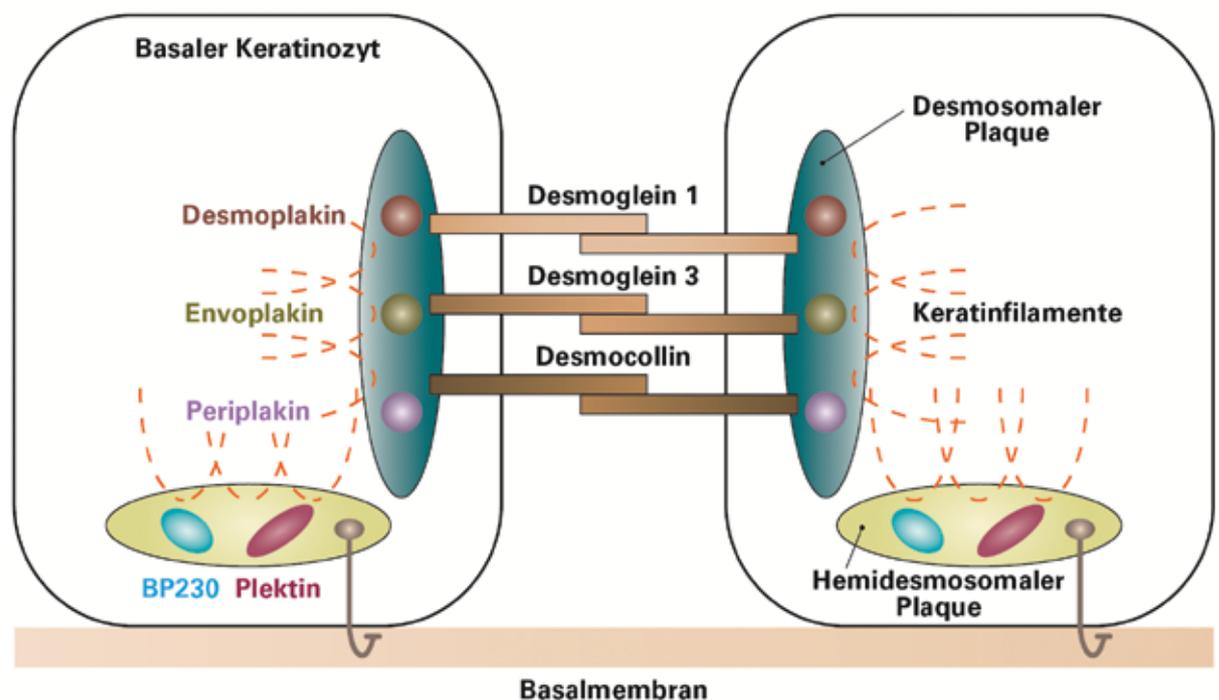


Abb. 1: Schematische Darstellung desmosomaler und hemidesmosomaler Zielantigene beim paraneoplastischen Pemphigus (PNP). Basale Keratinozyten in der Epidermis sind über Desmosomen miteinander verbunden. Letztere bestehen aus den intrazellulär gelegenen desmosomalen Plaques (Desmoplakin, Envoplakin, Periplakin) sowie den transmembranösen Proteinen der Cadherin-Gruppe (Desmoglein 1 und 3, Desmocollin). Die extrazellulären Domänen der Cadherine verknüpfen benachbarte Keratinozyten miteinander. Hemi-Desmosomen verankern die Keratinozyten über hemidesmosomale Plaques (BP230, Plectin) und transmembranöse Strukturproteine in der Basalmembran. Die Autoantikörper im Serum von Patienten mit PNP können gegen alle hier aufgeführten Antigene gerichtet sein.

Charakteristische Manifestationen beim PNP	Notwendiges diagnostisches Kriterium
Neoplasie	Ja
Klinik	
Schwere Stomatitis	Ja
Blasen (schlaff oder gespannt)	Nein
Lichen planus-ähnliche Plaques	Nein
Bronchiolitis obliterans	Nein
Histologie	
Suprabasale Blasenbildung, Akantholyse, lichenoider Dermatitis mit nekrotischen Keratinozyten	Nein
Direkte Immunfluoreszenz (DIF)	
IgG, interzellulär im Epithelium	Nein ¹
IgG, interzellulär im Epithelium und IgG/C3 an der Basalmembranzzone	Nein ¹
Indirekte Immunfluoreszenz (IIF) auf Affen-Ösophagus	
IgG, interzellulär im Epithelium	Nein
Indirekte Immunfluoreszenz (IIF) auf Ratten-Harnblase	
IgG, interzellulär im Epithelium	Nein ^{1,2}
Detektion zirkulierender Autoantikörper gegen	
Envoplakin oder Periplakin	Ja
Desmoplakin 1 und 2, Plektin, BP230, A2ML1	Nein
Desmoglein 1 und 3	Nein

¹ Mindestens eines der beiden Kriterien (positive DIF oder positive IIF) sollte erfüllt sein.

² Zwingend erforderliches Kriterium, wenn der monospezifische Nachweis von Autoantikörpern gegen Envoplakin und Periplakin nicht verfügbar ist.

Tab. 3: Kriterien für die Diagnose des paraneoplastischen Pemphigus (PNP). Bislang wurden keine allgemein anerkannten Klassifikationskriterien definiert. Die hier angeführten Kennzeichen basieren auf Vorschlägen von Anhalt [1], Zhu und Zhang [23] sowie Joly [6] und wurden 2010 von Zimmermann et al. [24] veröffentlicht.

worden, das eine Kombination aus Immunpräzipitation und Immunoblot darstellt [11].

Therapie

Nahezu alle kutanen PNS zeigen eine Verbesserung der Krankheitssymptomatik nach Entfernung des Tumors, zum Beispiel bei PNP-Patienten mit Castleman-Tumor. Ein mit einem Non-Hodgkin-Lymphom assoziierter PNP ist dagegen deutlich schwieriger zu behandeln [24]. Eine Experten-Kommission hat Rituximab als First-Line-Therapie für Patienten mit bullösen Autoimmunkrankheiten empfohlen. Zudem hat sich eine immunsupprimierende Therapie mit einer Kombination aus Prednisolon und Cyclosporin oder Cyclophosphamid als wirksam erwiesen [1, 24]. Andere Behandlungsmöglichkeiten für den PNP umfassen die Immunadsorption und die intravenöse Verabreichung hoher Dosen an

Immunglobulinen [24]. Ungeachtet der verschiedenen Therapieformen ist die Prognose schlecht: 51%, 59% bzw. 62% der PNP-Patienten sind nach einem, zwei bzw. fünf Jahren an Infektionen oder an der Neoplasie verstorben [7].

Acanthosis nigricans maligna

Acanthosis nigricans kann in einer gut- und einer bösartigen Form auftreten. Die maligne Form (Acanthosis nigricans maligna, ANM) beruht nahezu immer auf einem PNS und ist meist mit einem Adenokarzinom des Gastrointestinaltraktes assoziiert [4]. Charakteristisch für die Erkrankung sind eine samtartige Verdickung und symmetrische Hyperpigmentierung der Haut, welche im Bereich des Nackens, in den Achseln und an den Streckseiten der

Extremitäten auftreten. Zusätzlich können die Lippen und die Wangenschleimhaut von der Läsion betroffen sein [4].

Der exakte pathophysiologische Mechanismus der ANM ist noch nicht bekannt. Es wird angenommen, dass vom Tumor produzierte Wachstumsfaktoren eine proliferationsfördernde Wirkung bei den Keratinozyten auslösen. In diesem Zusammenhang sind insbesondere der transformierende Wachstumsfaktor Alpha (TGF- α), der Insulin-ähnliche Wachstumsfaktor 1 (IGF-1), der Fibroblasten-Wachstumsfaktor (FGF) und das Melanozyten-stimulierende Hormon Alpha (MSH- α) zu nennen. Da TGF- α strukturell dem Epidermalen Wachstumsfaktor Alpha (EGF- α) ähnelt, wird vermutet, dass es mit dessen Rezeptor auf der Oberfläche epidermaler Zellen interagiert [4, 5].

Tripe Palms

Die Hautveränderung wird oft als Teilaspekt der ANM beschrieben und ist besonders häufig mit Bronchialkarzinomen assoziiert [4]. Klinisch kann eine ausgeprägte gyrierte Hyperkeratose der Handflächen beobachtet werden, welche an die Mukosa eines Kuhmagens erinnert (italienisch: tripa, [4]). Hinsichtlich der Pathogenese ist noch unbekannt, welche Wachstumsfaktoren die Hyperkeratose auslösen [22]. Die Erkrankung tritt nahezu ausschließlich bei Männern auf [22].

lymphohistiozytären Infiltrate lassen aber eine immunologische Störung vermuten [19]. Von der Erkrankung sind fast ausschließlich Männer ab dem 40. Lebensjahr betroffen.

Erythema gyratum repens Gammel

Diese Hauterkrankung wurde erstmals 1952 von John A. Gammel beschrieben und tritt häufig in Verbindung mit einem Bronchialkarzinom auf [4]. Auf der Haut der Patienten finden sich konzentrisch angeordnete, rasch wandernde Erytheme (Wanderung ca. 1 cm pro Tag), die häufig mit Juckreiz und Schuppung verbunden sind [10]. Das Hautmuster erinnert an die Maserung eines polierten Holzstückes und ist so bezeichnend, dass eine Blickdiagnose erfolgen kann [4]. Die Pathogenese der Erkrankung scheint auf einem entzündlichen Prozess zu beruhen, der genaue Mechanismus ist allerdings noch unklar [10]. Männer erkranken doppelt so häufig wie Frauen und das Durchschnittsalter bei Krankheitsbeginn liegt bei über 60 Jahren [5, 10].

Erythema necrolyticum migrans

Erythema necrolyticum migrans ist häufig mit einem Glukagon-produzierenden Inselzell-Tumor des Pankreas (Glukagonom) assoziiert und wird daher auch als Glukagonom-Syndrom bezeichnet [4]. Das klinische Bild der Erkrankung ist geprägt durch polyzyklische, randständig

schuppene, teils erosive Plaques, die besonders perioral, periorbital, perianogenital sowie an den Fingern und Zehen auftreten [4, 22]. Pathogenetisch ist die Krankheit durch eine katabole Stoffwechsellaage mit einem Mangel an Zink und bestimmten Aminosäuren charakterisiert [4, 22]. Das Glukagon bewirkt chronischen Durchfall und eine Gewichtsabnahme. Von der Erkrankung sind überwiegend Frauen betroffen [22].

Hypertrichosis lanuginosa acquisita

Am häufigsten ist die Hypertrichosis lanuginosa acquisita mit metastasierenden Karzinomen der Lunge und des Kolons assoziiert [4]. Die durchschnittliche Lebenszeit nach der Diagnose beträgt aufgrund der Metastasenbildung weniger als drei Jahre [5]. Bei den Betroffenen zeigt sich ein rasches Wachstum feiner Lanugo-Haare im Gesicht, aber auch im Bereich des Nackens, des Stammes oder (selten) der Extremitäten [4, 22]. Das charakteristische Erscheinungsbild muss streng von dem Wachstum kräftiger Terminalhaare abgegrenzt werden, das durch Androgen-produzierende Tumoren hervorgerufen werden kann [4, 22]. Hinsichtlich der Pathogenese ist noch unklar, welche Faktoren das Haarwachstum auslösen; Androgene konnten ausgeschlossen werden [4, 22]. Die Erkrankung tritt überwiegend bei Frauen auf.

Fazit für die Praxis

- Bei paraneoplastischen Dermatosen ist die frühzeitige Diagnose und Behandlung des zugrunde liegenden Tumors prognostisch entscheidend. Die kutanen Manifestationen geben oft den ersten Hinweis auf den Tumor.
- Da Haut- und Tumorerkrankung parallel verlaufen, lässt der Schweregrad der kutanen Symptomatik Rückschlüsse auf eine Tumorregression, ein Rezidiv oder auf den Erfolg einer Tumorthherapie zu.
- Bei manchen paraneoplastischen Syndromen (z. B. Erythema gyratum repens Gammel, Tripe

Bei Erythema gyratum repens Gammel ist die Hautveränderung so charakteristisch, dass eine Blickdiagnose gestellt werden kann.

Akrokeratosis Bazex

Die Namensgebung der Krankheit geht auf André Bazex zurück, der sie 1965 erstmalig beschrieb und als paraneoplastische Erkrankung einordnete [19]. Am häufigsten ist Akrokeratosis Bazex mit Karzinomen des oberen Gastrointestinal- und des Respirationstraktes assoziiert [4]. Die Hautveränderung verläuft meist in drei Stadien, welche das Wachstum und die Veränderung des Tumors widerspiegeln [18]. Kennzeichnend für das Krankheitsbild sind psoriasiforme hyperkeratotische Infiltrate an den Akren (Ohr, Nase, Finger und Zehen), die gelegentlich mit Blasenbildung einhergehen. Ein besonderes Warnzeichen stellen die assoziierten Dyskeratosen und Dystrophien der Nägel dar. Diese lassen sich klinisch nicht von den durch eine Psoriasis induzierten Wachstumsstörungen unterscheiden [4, 22]. Die Pathogenese ist unbekannt; die psoriasiformen Hautmanifestationen und die

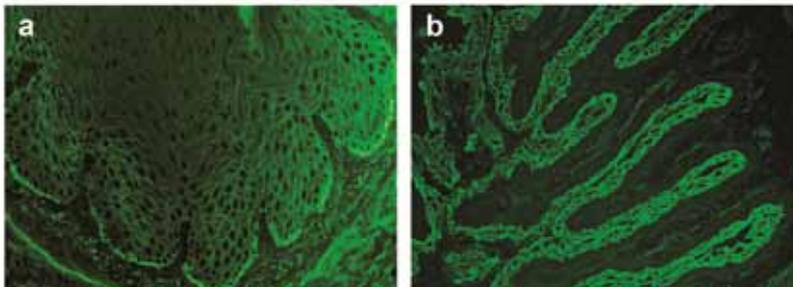


Abb. 2: Nachweis von Autoantikörpern beim paraneoplastischen Pemphigus durch indirekte Immunfluoreszenz.

(a): Auf Affen-Ösophagus zeigt sich bei allen Pemphigus-Erkrankungen ein netzförmiges, interzelluläres IgG-Bindungsmuster im Epithelium. (b): Die Plakin-reiche Ratten-Harnblase dient zur Differenzierung des paraneoplastischen Pemphigus von den anderen Pemphigus-Erkrankungen; eine urotheliale Bindung von IgG ist zu beobachten.

Palms) ist die Hautveränderung so charakteristisch, dass eine Blickdiagnose gestellt werden kann.

- Im Falle des paraneoplastischen Pemphigus lassen sich mit Hilfe von Gewebe- und rekombinant hergestellten Antigen-Substraten die krankheitsrelevanten Autoantikörper (gegen Envoplakin, Periplakin, Desmoglein1, Desmoglein3, Desmocollin, BP230) spezifisch mittels indirekter Immunfluoreszenz (Biochip-Mosaik), ELISA oder Immunoblot nachweisen.

Summary

Cutaneous Paraneoplastic Syndromes

Several tumors are capable of inducing attendant skin symptoms via long-distance effects, such as the secretion of hormones, polypeptides, growth factors, cytokines or autoantibodies. Since the skin alterations often precede tumor diagnosis, their correct identification can prompt early cancer treatment.

Characteristically, the dermal manifestation follows a course parallel to the tumor – in favorable cases the symptoms improve with the successful treatment of the primary tumor but tend to reappear in the event of tumor recurrence. By now, more than 30 different cutaneous paraneoplastic syndromes have been described.

One example is paraneoplastic pemphigus, which is characterized

by intraepidermal blister formation due to autoantibodies against structural proteins of the skin. Using recombinantly produced autoantigens as test substrates these autoantibodies can be identified reliably.

Keywords: Cutaneous paraneoplastic syndrome – Paraneoplastic pemphigus – Autoantibodies – Indirect immunofluorescence – ELISA

Literatur

1. Anhalt GJ. Paraneoplastic pemphigus. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2004; 9: 29-33.
2. Anhalt GJ, Kim SC, Stanley JR et al. Paraneoplastic pemphigus. An autoimmune mucocutaneous disease associated with neoplasia. *N Engl J Med* 1990; 323: 1729-35.
3. Blöcker IM, Dahmrich C, Probst C et al. Epitope mapping of BP230 leading to a novel enzyme-linked immunosorbent assay for autoantibodies in bullous pemphigoid. *Br J Dermatol* 2012; 166: 964-70.
4. Blum A, Rohm S, Grassmann S et al. Obligate Paraneoplasien der Haut. *Dtsch Med Wochenschr* 2003; 128: 2195-9.
5. da Silva JA, Mesquita KC, Igreja AC et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: Concepts and updates. *An Bras Dermatol* 2013; 88: 9-22.
6. Joly P, Richard C, Gilbert D et al. Sensitivity and specificity of clinical, histologic, and immunologic features in the diagnosis of paraneoplastic pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 619-26.
7. Leger S, Picard D, Ingen-Housz-Oro S et al. Prognostic factors of paraneoplastic pemphigus. *Arch Dermatol* 2012; 148: 1165-72.
8. Li J, Bu DF, Huang YC et al. Role of autoantibodies against the linker subdomains of envoplakin and periplakin in the pathogenesis of paraneoplastic pemphigus. *Chin Med J (Engl)* 2009; 122: 486-95.
9. Nagata Y, Karashima T, Watt FM et al. Paraneoplastic pemphigus sera react strongly with multiple epitopes on the various regions of envoplakin and periplakin, except for the C-terminal homologous domain of periplakin. *J Invest Dermatol* 2001; 116: 556-63.
10. Pipkin CA, Lio PA. Cutaneous manifestations of internal malignancies: An overview. *Dermatol Clin* 2008; 26: 1-15.
11. Poot AM, Diercks GF, Kramer D et al. Laboratory diagnosis of paraneoplastic pemphigus. *Br J Dermatol* 2013. doi: 10.1111/bjd.12479. [Epub ahead of print].
12. Probst C, Schlumberger W, Stocker W et al. Development of ELISA for the specific determination of autoantibodies against envoplakin and periplakin in paraneoplastic pemphigus. *Clin Chim Acta* 2009; 410: 13-8.
13. Schepens I, Jamin F, Begre N et al. The protease inhibitor alpha-2-macroglobulin-like-1 is the p170 antigen recognized by paraneoplastic pemphigus autoantibodies in human. *PLoS One* 2010; 5: e12250.
14. Schmidt E, Brocker EB, Zillikens D. Pemphigus. Verlust des desmosomalen Zell-Zell-Kontaktes. *Hautarzt* 2000; 51: 309-18.
15. Schmidt E, Dahmrich C, Rosemann A et al. Novel ELISA systems for antibodies to desmoglein 1 and 3: Correlation of disease activity with serum autoantibody levels in individual pemphigus patients. *Exp Dermatol* 2010; 19: 458-63.
16. Schmidt E, Zillikens D. Modern diagnosis of autoimmune blistering skin diseases. *Autoimmun Rev* 2010; 10: 84-9.
17. Schmidt E, Zillikens D. Diagnostik und Therapie bullöser Autoimmundermatosen. *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108: 399-405.
18. Stone SP, Buescher LS. Life-threatening paraneoplastic cutaneous syndromes. *Clin Dermatol* 2005; 23: 301-6.
19. Valdovinos M, Longo I, Suarez R et al. Acrokeratosis paraneoplastica: Bazex syndrome. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005; 19: 340-4.
20. van Beek N, Rentzsch K, Probst C et al. Serological diagnosis of autoimmune bullous skin diseases: Prospective comparison of the BIOCHIP mosaic-based indirect immunofluorescence technique with the conventional multi-step single test strategy. *Orphanet J Rare Dis* 2012; 7: 49.
21. Weiss P, O'Rourke ME. Cutaneous paraneoplastic syndromes. *Clin J Oncol Nurs* 2000; 4: 257-62.
22. Wolff H. Kutane Paraneoplasien. *Hautarzt* 2001; 52: 159-72.
23. Zhu X, Zhang B. Paraneoplastic pemphigus. *J Dermatol* 2007; 34: 503-11.
24. Zimmermann J, Bahmer F, Rose C et al. Clinical and immunopathological spectrum of paraneoplastic pemphigus. *J Dtsch Dermatol Ges* 2010; 8: 598-606.

Prof. Dr. med. Winfried Stöcker
Institut für Experimentelle
Immunologie, Euroimmun
Seekamp 31, 23560 Lübeck
Tel.: 0451/5855-0, Fax: -591
euroimmun@euroimmun.de

Paraneoplastische neurologische Syndrome

2

C. Probst
L. Komorowski
S. Lange
S. Saschenbrecker
B. Brix
B. Teegen
K. Rentzsch
W. Stöcker

Zusammenfassung

Seit 1965 erstmalig von Peter C. Wilkinson und Jan Zeromski anti-neuronale Autoantikörper im Zusammenhang mit einem Tumor-assoziierten neurologischen Syndrom beschrieben wurden, hat sich das Spektrum paraneoplastischer neuronaler Syndrome (PNS) stark erweitert. Die assoziierten Autoantikörper richten sich gegen intrazelluläre oder superfizielle Antigene der Neuronen. Entscheidend für die schnelle Diagnose von PNS ist der spezifische Autoantikörper-Nachweis unter Verwendung nativer und rekombinanter Antigen-Substrate. In Anbetracht der Symptomüberlappungen verschiedener neurologischer Syndrome sowie der Vielzahl relevanter anti-neuronaler Parameter sollten für die Initialdiagnostik multiparametrische Testsysteme eingesetzt werden.

Schlüsselwörter: Paraneoplastische neurologische Syndrome – Anti-neuronale Autoantikörper – Indirekter Immunfluoreszenztest – Biochip-Mosaik

Einleitung

Paraneoplastische neurologische Syndrome (PNS) bezeichnen Komplikationen von Tumorerkrankungen – vorrangig von Karzinomen (Bronchien, Mamma, Ovarien, Testes), Teratomen (Ovarien) oder Thymomen. Die Symptome werden nicht unmittelbar durch die Invasion des Tumors oder seiner Metastasen hervorgerufen bzw. durch vaskuläre, infektiöse, metabolische Einflüsse ausgelöst, sondern sind in der Regel immunvermittelt [5]. Sowohl das zentrale und periphere Nervensystem als auch die motorischen Endplatten der Muskeln können betroffen sein. Dementsprechend äußern sich PNS in mannigfaltigen Symptomen wie Gedächtnisverlust, Anfällen, psychiatrischen und Sprachstörungen, sensiblen Defiziten, Gang- und Standunsicherheit oder Ausfällen im Bereich der Extremitäten. Die Patienten kommen meist nicht wegen der Tumorerkrankung zum Arzt, sondern aufgrund der neurologischen Symptomatik. Differenzialdiagnostisch spielen PNS bei vielen neurologischen Erkrankungen (z. B. Multiple Sklerose, Infektionen, Erbkrankheiten) eine Rolle.

Bei entsprechender Symptomatik und dem Vorliegen anti-neuronaler Autoantikörper (Tab. 1) sollte unbedingt nach einem zugrunde liegenden Tumor gefahndet werden, da dessen frühzeitige Entfernung die Prognose entscheiden kann. Die

Tumorzellen exprimieren Antigene, die normalerweise nur in Neuronen gebildet werden („onko-neuronale“ Antigene) und induzieren dadurch Autoantikörper. Die Assoziation zwischen Autoantikörpern und neurologischer Erkrankung wurde im Jahre 1965 durch Peter C. Wilkinson und Jan Zeromski erstmals beschrieben: Im Serum eines Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom fanden sie Autoantikörper, die sich gegen Zellkerne ausschließlich von Neuronen richteten [27]. Die Publikation geriet in Vergessenheit, und erst 1985 hat die Arbeitsgruppe von Jerome Posner das Thema wieder aufgegriffen, als sie über zwei Lungenkrebs-Patienten mit Autoantikörpern gegen Hu berichtete – ein Antigen neuronaler Zellkerne [7]. Seither wurde eine Vielzahl weiterer anti-neuronaler Autoantikörper im Zusammenhang mit paraneoplastischen neurologischen Autoimmunerkrankungen identifiziert [10].

Nomenklatur und Einteilung der Autoantikörper

Die Nomenklatur der Zielantigene anti-neuronaler Autoantikörper folgt zwei verschiedenen Prinzipien. Der ersten Kategorie liegen die Namensinitialen des Patienten zugrunde, bei dem die Autoantikörper entdeckt wurden (z. B. Hu für Hull, Ri für Richards, Yo für Young und Ma für

Zentrales Nervensystem	Peripheres Nervensystem	Neuromuskuläre Synapse und Muskel
Enzephalomyelitis	Subakute sensorische Neuronopathie	Lambert-Eaton-Myasthenie-Syndrom
Limbische Enzephalitis	Chronische gastrointestinale Pseudoobstruktion	Dermatomyositis
Subakute Kleinhirndegeneration		
Opsoklonus-Myoklonus-Syndrom		

Tab. 1: „Klassische“ paraneoplastische neurologische Syndrome nach [8].

Autoantikörper (Synonym)	Klinisches Syndrom	Häufigste Tumoren
Gut charakterisierte paraneoplastische Autoantikörper, Assoziation mit einem Tumor > 95%		
Anti-Hu (ANNA-1)	Autonome Neuropathie (chronisch gastrointestinale Pseudoobstruktion), Enzephalomyelitis, Hirnstammenzephalitis, Kleinhirndegeneration, limbische Enzephalitis, sensomotorische Neuropathie	Lungenkarzinom, vor allem kleinzelliges Bronchialkarzinom (SCLC), Merkel-Zell-Karzinom, Neuroblastom, Prostatakarzinom
Anti-Yo (PCA-1)	Kleinhirndegeneration	Mammakarzinom, Ovarialkarzinom
Anti-CRMP5 (Anti-CV2)	Chorea, Enzephalomyelitis, Kleinhirndegeneration, limbische Enzephalitis, Optikusneuritis, Polyneuropathie	SCLC, Thymom
Anti-Ma1/Ma, Anti-Ma2/Ta	Rhombenzephalitis, limbische Enzephalitis	Lungenkarzinom, Seminom
Anti-Ri (ANNA-2)	Kleinhirndegeneration, Myelitiden, Opsoklonus-Myoklonus-Syndrom, Rhombenzephalitis	Mammakarzinom, Ovarialkarzinom, SCLC
Anti-Amphiphysin	Stiff-Person-Syndrom, limbische Enzephalitis, Rhombenzephalitis, Kleinhirndegeneration, Polyneuropathien	Mammakarzinom, SCLC
Anti-Recoverin	Retinopathien	Lungenkarzinom
Teilweise charakterisierte paraneoplastische Autoantikörper, unklarer prädiktiver Wert bezüglich einer Tumorassoziation		
Anti-Zic4	Kleinhirndegeneration	SCLC
Anti-SOX-1 (AGNA)	Lambert-Eaton-Myasthenie-Syndrom	Bronchialkarzinoid, SCLC
PCA-2	Enzephalitis, Lambert-Eaton-Myasthenie-Syndrom, Neuropathie	SCLC
ANNA-3	Kleinhirndegeneration, limbische Enzephalitis, Neuropathie	SCLC

Tab. 2: Paraneoplastische Autoantikörper gegen intrazelluläre Antigene (Auswahl), assoziierte Syndrome und Tumoren.

Margret). Die zweite Kategorie orientiert sich am neurologischen Färbemuster in der Immunhistochemie (z. B. ANNA für anti-neuronale nukleäre Antikörper).

Die Autoantikörper sind gegen verschiedene zelluläre Komponenten gerichtet und werden dementsprechend unterteilt in: (i) Autoantikörper gegen intrazelluläre (zytoplasmatische oder nukleäre) Antigene, (ii) Autoantikörper gegen intrazelluläre Synapsen-Antigene und (iii) Autoantikörper gegen Antigene der Zelloberfläche (Tab. 2, 3, [14]). Bei den Autoantikörpern gegen intrazelluläre Antigene erfolgt zudem eine Unterscheidung in gut charakterisierte und bisher nur teilweise charakterisierte Antikörper (Tab. 2, [8]).

Alle gut charakterisierten Antikörper (z. B. gegen Hu, Yo, CV2, Ri, Ma, Amphiphysin) zeichnen sich unter anderem dadurch aus, dass ihr prädiktiver Wert bezüglich einer assoziierten Neoplasie bei mindestens 95% liegt [8]. Aus diesem Grund werden sie auch als „PNS-definierende Antikörper“ bezeichnet. Häufig ist der Nachweis dieser Antikörper möglich, bevor sich ein Tumor manifestiert hat. Da die Zielantigene intrazellulär vorliegen, d. h. den Autoantikörpern nicht frei zugänglich sind, vermutet man, dass die Pathogenese der assoziierten „klassischen“ Syndrome primär auf einer T-Zell-vermittelten Immunantwort beruht. Die Autoantikörper scheinen bei diesen Antikörpern keine pathogene Rolle zu spielen,

wie Studien belegen, in denen Mäuse nach Verabreichung von HuD-Antigen keine neurologischen Symptome zeigten [22].

Die Entdeckung der Antikörper gegen neuronale Oberflächenantigene führte zu einem Paradigmenwechsel im Verständnis der neuronalen Autoimmunität. Die assoziierten Symptome kann man auch bei Krankheiten mit genetischer Aberration der korrespondierenden Antigene finden oder sie durch Pharmaka auslösen, die mit den Zielstrukturen der Autoantikörper wechselwirken. Die erste beschriebene Assoziation zwischen einem Tumor und diesen Antikörpern geht auf das Jahr 2007 zurück: In einem Kollektiv junger Frauen mit Ovarial-Teratomen und koinzidenter psychiatrischer

Antigen	Antigenfunktion	Tumor- assoziation	Klinisches Syndrom	Mechanismus Pathogenese
Intrazelluläre synaptische Antigene				
GAD65 (Glutamat-decarboxylase)	GABA-Synthese	Mammakarzinom, SCLC, Kolonkarzinom	Stiff-Person-Syndrom	Pathogene Antikörper und zytotoxische T-Zell-Mechanismen
Amphiphysin	Beteiligung am Recycling synaptischer Vesikel	Mammakarzinom, SCLC	Stiff-Person-Syndrom, limbische und Rhombenzephalitis, Kleinhirndegeneration, Polyneuropathien	Pathogene Antikörper
Antigene der Zelloberflächen				
Glutamat-Rezeptoren (Typ NMDA)	Wichtig für Lernen und Gedächtnis	Teratome (Ovar, Testes)	Anti-Glutamat-Rezeptor (Typ NMDA)-Enzephalitis	Antikörper stören NMDAR-Funktion und bewirken NMDAR-Kreuzvernetzung/-Internalisierung
Glutamat-Rezeptoren (Typ AMPA)	Wichtig für Lernen und Gedächtnis	Mammakarzinom, Thymom, Bronchialkarzinom	Limbische Enzephalitis, Psychose	Antikörper blockieren AMPAR-Funktion und bewirken AMPAR-Kreuzvernetzung/-Internalisierung
GABAB-Rezeptoren	Vermittlung der inhibitorischen synaptischen Transmission	SCLC	Limbische Enzephalitis	Unbekannt
LGI1	Sekretorisches Protein, Regulierung prä- und postsynaptischer Proteine	Häufig keine	Limbische Enzephalitis, häufig mit Schlaganfall, Hyponatriämie und/oder Myoklonie	Unbekannt
CASPR2	Kv1(VGKC)-Anreicherung an Juxtaparanodien myelinierter Axonen	Thymom	Limbische Enzephalitis, Neuro-myotonie, Morvan-Syndrom	Unbekannt
Glycin-Rezeptoren	Vermittlung der schnellen inhibitorischen synaptischen Transmission	Thymom, Hodgkin-Lymphom (selten)	Progressive Enzephalomyelitis mit Rigidity und Myoklonus, Stiff-Person-Syndrom, Hyperekplexie	Unbekannt
Metabotrope Glutamat-Rezeptoren 1	Wichtig für Lernen und Gedächtnis	Hodgkin-Lymphom	Zerebelläres Syndrom	Unbekannt
Metabotrope Glutamat-Rezeptoren 5	Wichtig für Lernen und Gedächtnis, Synaptogenese	Hodgkin-Lymphom	Limbische Enzephalopathie (Ophelia-Syndrom)	Unbekannt

Tab. 3: Synaptische neuronale Zielantigene und assoziierte Syndrome (Auswahl).

Symptomatik wurden Autoantikörper gegen eine N-Methyl-D-Aspartat-(NMDA)-bindende Untergruppe der Glutamat-Rezeptoren nachgewiesen [4]. Seither hat man eine Vielzahl weiterer PNS-Typen identifiziert, bei denen Rezeptoren, Kanäle oder mit ihnen assoziierte Proteine Ziel der Autoaggression sind (z. B. Glutamat-Rezeptoren vom Typ AMPA, metabotrope Glutamat-Rezeptoren 1 und 5, GABAB-Rezeptoren, CASPR2, LGI1, Glycin-Rezeptoren, [11-13, 15, 17, 19], Tab. 3). Anders als bei den „klassischen“ Syndromen handelt es sich hierbei um Autoantikörper, die mit oder ohne Tumor auftreten können („fakultativ paraneoplastische“ Antikörper [18]) und die zum Teil an der Pathogenese direkt beteiligt sind [1].

Diagnostik

Die PNS-Diagnostik ist abhängig von der Art des Syndroms und erfordert eine umfassende Differenzialdiagnostik [10]. Dabei spielt die Autoantikörper-Diagnostik eine große Rolle, zudem besteht die Notwendigkeit zu einer gründlichen Tumorsuche. Es wird zwischen sicheren und möglichen paraneoplastischen neurologischen Syndromen unterschieden (Tab. 4).

Liquordiagnostik

Patienten mit PNS zeigen in 50% der Fälle veränderte Liquor-Werte. Häufig finden sich eine milde Pleozytose (30-40 Zellen/ml), ein Proteinanstieg (50-100 mg/dl) und erhöhte IgG-Konzentrationen [21].

Autoantikörper-Bestimmung

Der Nachweis spezifischer Autoantikörper in Serum oder Liquor ist von herausragender Bedeutung für die Differenzialdiagnostik. Um eine größtmögliche Spezifität und Sensitivität zu gewährleisten, sollten möglichst mehrere Nachweismethoden kombiniert werden [8]. Die indirekte Immunfluoreszenz (IIF) mit Gewebeschnitten (z. B. Kleinhirn, Hippocampus, periphere Nerven, Darm, rekombinante Zellsubstrate mit Einzelantigenen) wird als Suchtest verwendet. Für den monospezifischen Nachweis werden ergänzend Linien- oder Western-Blots (intrazelluläre Antigene), seltener auch Radioimmunoassays (RIA) oder Enzymgekoppelte Immunadsorptionstests (ELISA) eingesetzt [10, 24]. Im indi-

rekten Immunfluoreszenztest (IIFT) werden die Gewebesubstrate mit der Patientenprobe inkubiert, die Antikörper binden an die Zielantigene und werden dann mittels eines Fluoreszenz-markierten Sekundärantikörpers visualisiert. Die Gewebesubstrate ermöglichen aufgrund ihres umfangreichen Antigenspektrums und der authentischen Antigendarstellung einen hochsensitiven Antikörper-Nachweis. Durch die parallele Verwendung verschiedener Substrate (Biochip-Mosaik) kann ein breiteres Spektrum von Parametern gleichzeitig analysiert und differenziert werden. Beispielsweise zeigt sich sowohl bei Antikörpern gegen Hu (ANNA-1) als auch bei Antikörpern gegen Ri (ANNA-2) eine granuläre Fluoreszenz der Neuronen-Kerne auf den Substraten Hippocampus und Kleinhirn. Verwendet man zusätzlich Darmgewebe, ist eine Unterscheidung möglich, denn nur Hu-Antikörper reagieren positiv mit den Zellkernen des Plexus myentericus (Abb. 1a).

Immun-Blots bestehen aus Membranstreifen, auf die Antigene in nativer oder rekombinanter Form aufgebracht werden. Beim Western-Blot ist das Ausgangsmaterial ein Antigen-Vollextrakt aus Primatenkleinhirn, dessen Proteine entsprechend ihrer elektrophoretischen Mobilität aufgetrennt und auf eine Membran übertragen werden. Linien-Blots basieren hingegen auf ge-

reinigten, nativen oder rekombinanten Proteinen, die linienförmig direkt auf eine Membran appliziert werden. Streifen dieser Membran werden nacheinander mit Patientenprobe, Enzym-markiertem Antikörper und einem Präzipitat-bildenden Chromogen inkubiert. Positive Reaktionen stellen sich auf den Membranstreifen als Farbbanden dar, die visuell oder automatisch mit Scanner- oder Kamerasystemen ausgewertet werden (Abb. 1a). Jeder Western- oder Linien-Blot ermöglicht die Untersuchung mehrerer Parameter gleichzeitig.

Komplexe Antigene, z. B. Komponenten von Rezeptoren oder Kanälen, können ihre Reaktivität unter denaturierenden Bedingungen verlieren. Deshalb verwendet man nach Möglichkeit rekombinante Zellsubstrate, die den in-vivo-Zustand nachstellen: Die Zielantigene werden im Zytoplasma und auf der Zelloberfläche humaner embryonaler Nierenzellen (HEK293-Zellen) zur Expression gebracht und direkt als Substrate in der indirekten Immunfluoreszenz eingesetzt. So umgeht man einerseits die aufwendige Antigen-Aufreinigung, andererseits werden posttranslationale Modifikationen und eine authentische Darstellung von Konformations-Epitopen gewährleistet [26]. Binden im IIFT spezifische Autoantikörper einer Patientenprobe an das korrespondie-

rende Antigen, können sie mit einem Fluoreszenz-markierten sekundären Antikörper visualisiert werden, d. h. die rekombinanten Zellen zeigen eine positive Reaktion. Als Negativkontrolle werden mit einem „nicht-kodierenden“ Plasmid transfizierte Zellen eingesetzt (Abb. 1b).

Mit einer Kombination aus zwanzig oder mehr Biochips unterschiedlicher Zell- und Gewebesubstrate (Biochip-Mosaik) lassen sich Autoantikörper-Profile erstellen [23]. So erhöht man die serologische Trefferquote um über 30% im Vergleich zur gezielten Analyse von Einzelparametern [24] und gelangt oft zu nicht erwarteten Diagnosen.

Für bestimmte Parameter, z. B. Anti-Glutamat-Rezeptor (Typ NMDA), konnte eine Korrelation zwischen der Krankheitsaktivität und dem Antikörpertiter gezeigt werden. Eine Titer-Absenkung kann in diesen Fällen den Erfolg therapeutischer Maßnahmen widerspiegeln, während ein Anstieg des Titers einem Rezidiv vorausgehen kann [2].

Fortwährend werden neue antineuronale Autoantikörper identifiziert; in Anbetracht der teilweise geringen Fallzahlen ist die Spezifizierung assoziierter Syndrome jedoch schwierig. Um die Prävalenz und diagnostische Relevanz neuer Parameter effizient zu ermitteln, sollten neue potenzielle Autoantigene stets in multiparametrische Stu-

Diagnosekriterien

Gesichertes paraneoplastisches Syndrom

1. Auftreten eines klassischen Syndroms und einer Tumorerkrankung, die sich innerhalb von fünf Jahren nach Diagnose der neurologischen Symptome klinisch manifestiert.
2. Auftreten eines nicht klassischen Syndroms, das sich nach Tumorbehandlung ohne begleitende Immuntherapie zurückbildet bzw. deutlich bessert, obwohl dies nicht zu erwarten gewesen wäre.
3. Auftreten eines nicht klassischen Syndroms mit anti-neuronalen Antikörpern und einer Tumorerkrankung, die sich innerhalb von fünf Jahren nach Diagnose der neurologischen Symptome klinisch manifestiert.
4. Auftreten eines neurologischen Syndroms (klassisch oder nicht) mit gut charakterisierten anti-neuronalen Antikörpern, ohne einen nachweisbaren Tumor.

Mögliches paraneoplastisches Syndrom

1. Auftreten eines klassischen Syndroms ohne neuronale Antikörper und Tumor, aber mit hohem Risiko eines zugrunde liegenden Tumors.
2. Auftreten eines neurologischen Syndroms (klassisch oder nicht) mit teil-charakterisierten anti-neuronalen Antikörpern und ohne Tumor.
3. Auftreten eines nicht klassischen Syndroms ohne anti-neuronale Antikörper und mit Antikörpern innerhalb von zwei Jahren nach der Diagnose.

Tab. 4: Diagnosekriterien für paraneoplastische neurologische Syndrome nach [8].

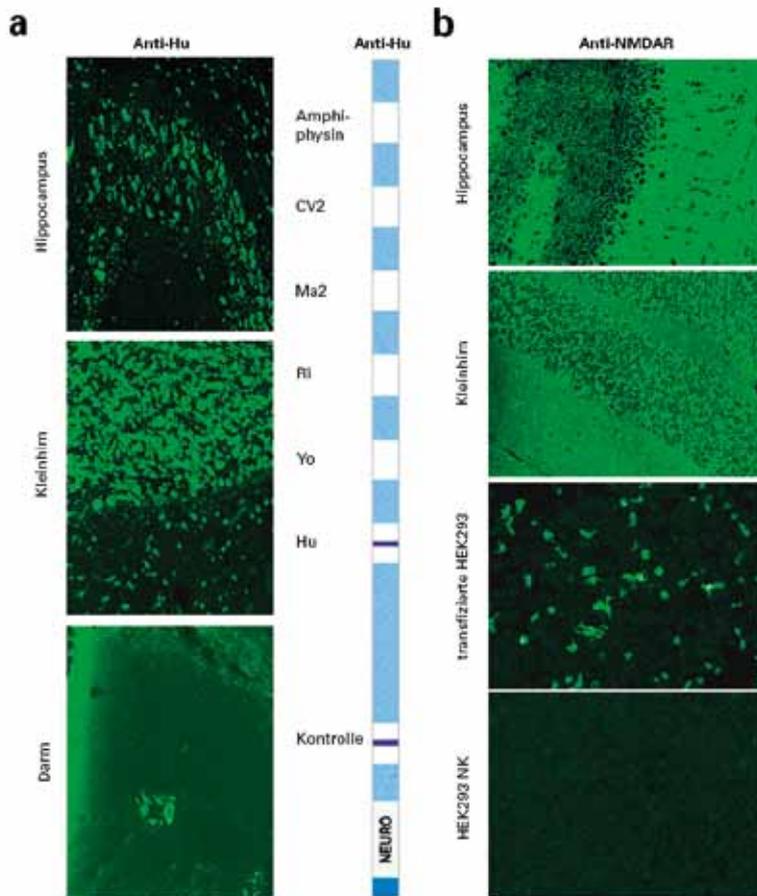


Abb. 1: Nachweis anti-neuronaler Autoantikörper. (a): Autoantikörper gegen das intrazelluläre Antigen Hu im indirekten Immunfluoreszenztest (IIFT) mit Gewebesubstraten und Linienblot. (b): Autoantikörper gegen Glutamat-Rezeptoren (Typ NMDA) im IIFT mit Gewebesubstraten, transfizierten HEK293-Zellen sowie Kontroll-transfizierten HEK-293-Zellen (Negativkontrolle, NK).

dien mit Syndrom-klassifizierten Kohorten einbezogen werden.

Tumorsuche

Zur Diagnose eines paraneoplastischen Syndroms sollten, unabhängig vom Antikörperstatus, alle Versuche unternommen werden, einen zugrunde liegenden Tumor (und seine Metastasen) aufzuspüren. Wurden anti-neuronale Autoantikörper nachgewiesen, können sie, lange bevor der Tumor wahrgenommen wird, wichtige Hinweise auf das Risiko und den Typ eines assoziierten Tumors liefern (Tab. 2).

In Abhängigkeit vom zugrunde liegenden Tumor kommen verschiedene Verfahren für die Tumorsuche infrage, z. B. Computertomografie (CT), Positronenemissionstomografie (PET), Mammografie, Koloskopie oder Ultraschall. Aufgrund der

gegen den Tumor gerichteten Immunantwort können die Tumoren lange sehr klein und mittels bildgebender Verfahren nicht nachweisbar bleiben. Bei negativem onkologischen Befund sollte das Tumorscreening zunächst nach 3-6 Monaten und anschließend über 4 Jahre (Ausnahme LEMS: 2 Jahre) in 6-monatigen Intervallen wiederholt werden [25].

Therapie

Die Therapie von PNS lässt sich in die Tumorbehandlung, die Immunsuppression und die symptomatische Therapie unterteilen [18].

Die Tumorbehandlung (Operation, Chemo- oder Strahlentherapie) richtet sich vorrangig nach der Art des Tumors, nicht aber nach dem

PNS. Ein wichtiges Ziel der Tumortherapie ist die Elimination der onkoneuronalen Antigen-Quelle, wodurch in vielen Fällen die neurologische Symptomatik zurückgeht [2, 3, 9].

Insbesondere bei fehlendem Tumornachweis wird eine immunsuppressive Behandlung empfohlen. Ein evidenzbasierter Konsens für eine Standardtherapie existiert nicht; einen Überblick über infrage kommende immunsuppressive Substanzen gibt die Übersichtsarbeit von Leyboldt et al. [18]. Patienten mit pathogenen Autoantikörpern gegen Zelloberflächen-Antigene werden in der Regel zunächst mit Kortikosteroiden, intravenösem Immunglobulin oder Plasmapherese behandelt (First-Line-Therapie zur B-Zell- und Antikörper-Absenkung). Führt dieser Ansatz zu keiner Besserung, wird im Rahmen der sich anschließenden Sekundär-Therapie Rituximab und/oder Cyclophosphamid verabreicht [3, 16]. Im Verlauf einer systemischen Tumorbehandlung sollte man aber mit parallelen immunsuppressiven Maßnahmen vorsichtig sein. Prinzipiell ist die Prognose bei den meisten Syndromen mit Autoantikörpern gegen Zelloberflächen-Antigene gut: Eine rasche Diagnosestellung und frühzeitige immunmodulatorische Therapie (ggf. Tumorentfernung) vorausgesetzt, sind diese Erkrankungen mehrheitlich reversibel und die Symptome klingen weitgehend bis vollständig ab.

Eine schlechtere Prognose haben hingegen die klassischen Syndrome mit Autoantikörpern gegen intrazelluläre Antigene, da sie häufig mit aggressiven Tumoren, zytotoxischen T-Zell-Mechanismen und neuronaler Degeneration assoziiert sind. Dennoch kann, selbst bei einer Anti-Hu-positiven Enzephalomyelitis, die Tumorentfernung zur Besserung oder Stabilisierung beitragen [9], und auch bei meist irreversiblen Manifestationen (z. B. Anti-Yo-positiver zerebellärer Degeneration) können in einigen Fällen Behandlungserfolge erzielt werden [20].

Die symptomatische Therapie richtet sich nach dem jeweiligen neurologischen Syndrom. Neben einer medikamentösen Behandlung

Die Therapie von PNS lässt sich in die Tumorbehandlung, die Immunsuppression und die symptomatische Therapie unterteilen.

spezifischer Symptome, wie Schmerzen und Depressionen, spielen auch Physio- und Ergotherapien eine wichtige Rolle [6].

Fazit für die Praxis

- Paraneoplastische neurologische Syndrome mit pathogenen Autoantikörpern gegen neuronale Oberflächenantigene sind potenziell reversibel. Sie stehen im Gegensatz zu den klassischen paraneoplastischen Syndromen mit Autoantikörpern gegen intrazelluläre Antigene, T-Zell-vermittelter Pathogenese und schlechter Prognose.
- Die schnelle Identifizierung des paraneoplastischen Syndroms und des zugrunde liegenden Tumors hat oberste Priorität, denn frühzeitige Immun- und Tumortherapie können ein weiteres Fortschreiten der Erkrankung verhindern.
- Der Autoantikörper-Nachweis trägt maßgeblich zur Diagnostik paraneoplastischer Syndrome und assoziierter Tumoren bei. Reaktivitäten gegen Antigene der Zelloberfläche (Rezeptoren, Kanäle und assoziierte Proteine) werden mittels transfizierter Zellsubstrate durch indirekte Immunfluoreszenz monospezifisch nachgewiesen.
- Die Bestimmung von Autoantikörper-Profilen mit Biochip-Mosaiken und multiparametrischen Immun-Blots erhöht die serologische Trefferquote im Vergleich zur gezielten Diagnostik um ein Drittel.

Summary Paraneoplastic Neurological Syndromes

Since the first description of paraneoplastic neurological syndromes (PNS) and the discovery of associated autoantibodies in 1965 by Peter C. Wilkinson and Jan Zeromski a broad spectrum of PNS has been identified. The associated autoantibodies are directed against intracellular and surface antigens of neurons. The specific detection of the

se autoantibodies by use of native and recombinant antigenic substrates is crucial for a rapid diagnosis. Considering the overlap of symptoms between different neurological syndromes and the high number of relevant anti-neuronal parameters, multi-parametric test systems should be applied for initial diagnostics.

Keywords: Paraneoplastic neurological syndromes – Anti-neuronal antibodies – Indirect immunofluorescence test – Biochip mosaics

Literatur

1. Bien CG, Vincent A, Barnett MH et al. Immunopathology of autoantibody-associated encephalitis: Clues for pathogenesis. *Brain* 2012; 135: 1622-38.
2. Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: Case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 2008; 7: 1091-8.
3. Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E et al. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol* 2011; 10: 63-74.
4. Dalmau J, Tuzum E, Wu HY et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol* 2007; 61: 25-36.
5. Darnell RB, Posner JB. Paraneoplastic syndromes involving the nervous system. *N Engl J Med* 2003; 349: 1543-54.
6. Diener HC, Pätzki N. Leitlinien für die Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Stuttgart: Thieme-Verlag 2008.
7. Graus F, Cordon-Cardo C, Posner JB. Neuronal antinuclear antibody in sensory neuropathy from lung cancer. *Neurology* 1985; 35: 538-43.
8. Graus F, Delattre JY, Antoine JC et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1135-40.
9. Graus F, Kaime-Guilbert F, Rene R et al. Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis: Analysis of 200 patients. *Brain* 2001; 124: 1138-48.
10. Gressner AM, Arndt T. *Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik*. 2. Aufl. Springer Verlag Berlin Heidelberg; 2013.
11. Hutchinson M, Waters P, McHugh J et al. Progressive encephalomyelitis, rigidity, and myoclonus: A novel glycine receptor antibody. *Neurology* 2008; 71: 1291-2.
12. Irani SR, Alexander S, Waters P et al. Antibodies to Kv1 potassium channel-complex proteins leucine-rich, glioma inactivated 1 protein and contactin-associated protein-2 in limbic encephalitis, Morvan's syndrome and acquired neuromyotonia. *Brain* 2010; 133: 2734-48.
13. Lai M, Hughes EG, Peng X et al. AMPA receptor antibodies in limbic encephalitis alter synaptic receptor location. *Ann Neurol* 2009; 65: 424-34.
14. Lancaster E, Dalmau J. Neuronal autoantigens - pathogenesis, associated disorders and antibody testing. *Nat Rev Neurol* 2012; 8: 380-90.
15. Lancaster E, Lai M, Peng X et al. Antibodies to the GABA(B) receptor in limbic encephalitis with seizures: Case series and characterisation of the antigen. *Lancet Neurol* 2010; 9: 67-76.
16. Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Dalmau J. Encephalitis and antibodies to synaptic and neuronal cell surface proteins. *Neurology* 2011; 77: 179-89.
17. Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Titulaer MJ et al. Antibodies to metabotropic glutamate receptor 5 in the Ophelia syndrome. *Neurology* 2011; 77: 1698-701.
18. Leyboldt F, Wandinger KP, Voltz R. New developments in paraneoplastic neurological diseases. *Acta Neurol* 2012; 39: 60-73.
19. Marignier R, Chenevier F, Rogmond V et al. Metabotropic glutamate receptor type 1 autoantibody-associated cerebellitis: A primary autoimmune disease? *Arch Neurol* 2010; 67: 627-30.
20. McKeon A, Tracy JA, Pittock SJ et al. Purkinje cell cytoplasmic autoantibody type 1 accompaniments: The cerebellum and beyond. *Arch Neurol* 2011; 68: 1282-9.
21. Psimaras D, Carpentier AF, Rossi C. Cerebrospinal fluid study in paraneoplastic syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81: 42-5.
22. Sillevis Smitt PA, Manley GT, Posner JB. Immunization with the paraneoplastic encephalomyelitis antigen HuD does not cause neurologic disease in mice. *Neurology* 1995; 45: 1873-8.
23. Stöcker W. Rationelle Histochemie mit einer neuen Mikroanalysemethode. *Acta Histochem. Suppl* 1985; 31: 269-81.
24. Stöcker W, Saschenbrecker S, Rentzsch K et al. Autoantikörperdiagnostik in der Neurologie mittels nativer und rekombinanter Antigensubstrate. *Nervenarzt* 2013; 84: 471-6.
25. Titulaer MJ, Soffietti R, Dalmau J et al. Screening for tumours in paraneoplastic syndromes: Report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2011; 18: 19-e3.
26. Wandinger KP, Probst C, Komorowski L et al. Novel recombinant antigenic targets for the determination of (auto) antibodies in autoimmune dermatoses, neurological disorders and gastrointestinal diseases. In: Conrad K et al (Eds.) *From Pathogenesis to Therapy of Autoimmune Diseases*. 9th Dresden Symposium on Autoantibodies 2009. Lengerich: Pabst Science Publishers 2009; 6: 179-90.
27. Wilkinson PC, Zeromski J. Immunofluorescent detection of antibodies against neurons in sensory carcinomatous neuropathy. *Brain* 1965; 88: 529-83.

Prof. Dr. med. Winfried Stöcker
Institut für Experimentelle
Immunologie, Euroimmun
Seekamp 31, 23560 Lübeck
Tel.: 0451/5855-0, Fax : -591
euroimmun@euroimmun.de

Akute lymphatische Leukämie des Erwachsenen

Teil II (Fortsetzung aus Heft 2/2013 der Krebsmedizin, S. 87-89)

Prognose

Konventionelle Prognosefaktoren und wichtige Subgruppen der ALL

Prognosefaktoren sind bei der ALL des Erwachsenen seit vielen Jahren etabliert [1, 14]. Dennoch gibt es Unterschiede in Risikostratifikation der einzelnen Studiengruppen und insbesondere im Hinblick auf die therapeutischen Konsequenzen. Die aktuell gültigen Prognosefaktoren in den GMALL-Studien sind in Abb. 1 zusammengefasst. Dazu gehören neben der Leukozytenzahl bei B-Vorläufer-ALL auch die immunologischen Subgruppen early T-ALL, mature T-ALL, pro-B-ALL, t(4;11)- und t(9;22)-positive ALL beziehungsweise der Nachweis der entsprechenden molekularen Aberrationen. Einer der stärksten Prognosefaktoren ist das Alter. Bereits im Kindesalter unter 18 Jahren verschlechtert sich die Prognose mit zunehmendem Alter. Dieser Trend setzt sich im Erwachsenenalter fort.

Das leukämiefreie Überleben bei erwachsenen ALL-Patienten zeigt in den einzelnen Subgruppen eine große Schwankungsbreite zwischen 30 und 50% für Hochrisikopatienten, 50 bis 60% für die Philadelphia-Chromosom-positive ALL, 60 bis 70% für Standardrisiko-Patienten und 80% für die reife B-ALL. Innerhalb jeder Subgruppe kann nochmals anhand von Alter und individuellem MRD-Verlauf differenziert werden. Daneben bestehen substan-

zielle Unterschiede im Hinblick auf biologische Merkmale, Krankheitsmanifestationen und -verlauf und die Wirksamkeit bestimmter Therapieelemente.

MRD

Das Therapieansprechen ist neben dem Alter der wichtigste Prognosefaktor bei der ALL. Wenn nach Induktionstherapie zytologisch keine Vollremission erreicht wird, verschlechtert sich die Prognose dramatisch und die Therapie muss adaptiert werden. Die Bestimmung der MRD erlaubt eine genauere Messung des Therapieansprechens. MRD ist definiert als geringer Anteil von Leukämiezellen im Knochenmark, der unterhalb der Nachweisgrenze der Mikroskopie von etwa 5% liegt. Mithilfe der MRD-Bestimmung kann ein Anteil von bis zu 0,01% Leukämiezellen quantitativ gemessen werden. Bei der ALL stehen verschiedene Verfahren zur Messung der MRD zur Verfügung [2], beispielsweise Real-Time-Polymerasekettenreaktion von individuellen T-Zell-Rezeptor- oder Immunglobulin-Rearrangements sowie für den Nachweis von spezifischen Translokationen oder leukämiespezifischer Phänotypen die Flow-Zytometrie. Mit der MRD-Bestimmung werden zwei Hauptziele verfolgt: Zum einen eine verfeinerte Definition von Ansprechen, Therapieversagen und Rezidiv, zum anderen die Nutzung als Prognosefaktor.

In beiden Situationen werden auch MRD-basierte Therapieentscheidungen angestrebt. Die molekulare komplette Remission, definiert als negativer MRD-Status nach Induktion, ist ein wichtiger neuer Endpunkt für die Effektivitätsmessung von Induktions- oder Konsolidierungstherapien. Das molekulare Rezidiv, definiert als erneuter Nachweis von MRD nach Erreichen einer molekularen Remission, ist in 90% der Fälle mit einem nachfolgenden zytologischen Rezidiv assoziiert [24] und sollte daher in klinischen Studien ebenso wie ein zytologisches Rezidiv behandelt werden. Die neue Terminologie wurde in einer Konsensuspublikation bestätigt und ermöglicht eine neue Definition der Remissionsevaluation bei ALL (Tab. 3) [3].

Bei allen ALL-Patienten sollte eine Messung der MRD erfolgen, da sie eine überragende prognostische Bedeutung hat. Hierfür ist die Ein-sendung von primär diagnostischem Material an ein Referenzlabor unverzichtbar.

Risikoadaptierte Therapie

Die aktuelle Risikostratifikation der GMALL geht aus Abb. 1 hervor. Früher war das Hauptziel der Risikostratifikation die Definition von Patientengruppen, die von einer Stammzelltransplantation profitieren könnten. Heute werden die Ziele noch breiter definiert und auch die altersadaptierte Therapie, die zielge-

N. Gökbüget

2

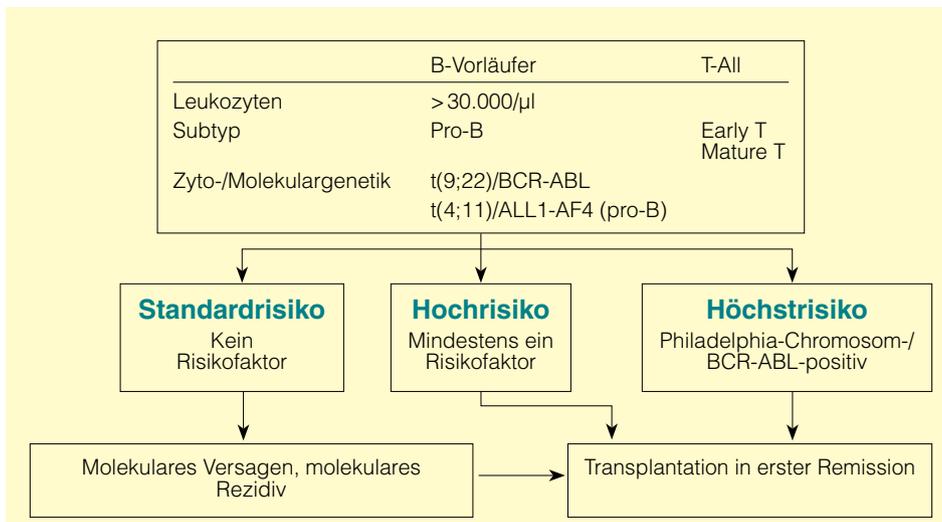


Abb. 1: Risikofaktoren und Risikostratifikation gemäß der GMALL-Studie 07/2003. Die Studien der ALL-Studiengruppe wurden von der Deutschen Krebshilfe, dem Bundesministerium für Bildung und Forschung und der Deutschen Jose-Carreras-Leukämie-Stiftung finanziell unterstützt.

richtete und die individualisierte Therapie mit in das Konzept der Risikostratifikation integriert.

In den vergangenen Jahren wurden immer wieder neue, ungünstige Prognosefaktoren für die ALL identifiziert. Beispiele sind die Mutation des sogenannten Ikaros-Gens [4] oder die sogenannte BCR-ABL- oder Philadelphia-Like-ALL, die eine der Philadelphia-Chromosom-/BCR-ABL-positiven ALL vergleichbare Genexpressionssignatur aufweist [5,21]. Die prognostische Bedeutung einzelner Genaberrationen oder -expressionssignaturen hängt jedoch von der untersuchten Patientengruppe, zum Beispiel Kinder versus Erwachsene, der applizierten Therapie und der Korrelation zu anderen biologischen Faktoren ab, sodass Prognosefaktoren aus anderen Studien nicht ohne weitere Prüfung übernommen werden können, insbesondere wenn damit die Indikationsstellung für eine Stammzelltransplantation verbunden wäre. In der GMALL-Studiengruppe wird die Strategie verfolgt, neue molekulare Marker ohne prospektive Verifizierung nicht zu übernehmen, sondern ungünstige Verläufe durch die individuelle Messung der MRD zu identifizieren.

Die MRD ist zu jedem Zeitpunkt während und nach der Therapie ein hoch signifikanter Prognosefaktor.

Patienten mit persistierender MRD weisen eine hohe Rezidivrate auf [15]. Dies gilt sogar bei nachfolgender Stammzelltransplantation. Die Optimierung der Therapie bei Patienten mit persistierender MRD beziehungsweise dem sogenannten molekularen Therapieversagen steht im Mittelpunkt künftiger Therapiestudien bei ALL, da es sich um eine Patientengruppe mit hoher Chemotherapieresistenz und sehr ungünstiger Prognose handelt. Über 80% der Patienten entwickeln ein zytologisches Rezidiv, und auch die Langzeitprognose ist ungünstig. Bei diesen Patienten besteht die Indikation für eine Stammzelltransplantation. Durch zielgerichtete, experimentelle Therapieansätze wird versucht, das Niveau der MRD vor Transplantation zu senken und ein zytologisches Rezidiv zu verhindern.

Therapie der ALL

Standard in der Therapie der ALL ist eine intensive Kombinationschemotherapie, die in mehreren Zyklen – Induktion, Konsolidierung/Intensivierung, Erhaltung – verabreicht wird. Die besten Therapieergebnisse werden mit intensiven Chemotherapieprotokollen erreicht, die auf pädiatrischen Therapiekonzepten aufbauen. Dazu gehören auch die aktuellen

GMALL-Protokolle. Die zeit- und dosisintensive Therapiedurchführung ist essenziell für die Heilungschancen. Die Therapie wird unter Berücksichtigung des individuellen MRD-Verlaufs angepasst. Bei Hochrisikopatienten wird eine Stammzelltransplantation angeboten. Parallel zur systemischen Chemotherapie erfolgt eine Prophylaxe von ZNS-Rezidiven. Die Therapiedauer beträgt im Allgemeinen 2,5 Jahre.

Induktionstherapie

Durch die Induktionstherapie soll eine rasche Reduzierung der Blastenzahl und die Regeneration der normalen Hämatopoese, eine komplette Remission, erreicht werden. Die gängigen Zytostatika in der ersten Phase der Induktion sind Steroide, Vincristin, ein Anthrazyklin und Asparaginase.

Mit einigen neuen Ansätzen in der Induktionstherapie wird das Ziel verfolgt, nicht nur die Rate an kompletten Remissionen, sondern vor allem die Remissionsqualität und damit die molekulare Remissionsrate zu verbessern. Dexamethason wird anstelle von Prednison eingesetzt, da eine höhere antileukämische Wirksamkeit sowie eine bessere ZNS-Gängigkeit und damit Prophylaxe von ZNS-Rezidiven erreicht werden können. Langdauernder, ununterbrochener Einsatz von Dexamethason kann allerdings das Risiko von schwer zu erkennenden Septikiden und Pilzinfektionen erhöhen.

Ein weiteres essenzielles Medikament in der Therapie der ALL ist die Asparaginase. Drei verschiedene Asparaginasepräparate stehen zur Verfügung, die signifikant unterschiedliche Halbwertszeiten aufweisen: Native Escherichia-coli-Asparaginase (1,2 Tage), Erwinia-Asparaginase (0,65 Tage) und pegylierte Asparaginase (5,7 Tage) [23]. In Deutschland wird in der Therapie der Erwachsenen-ALL primär die pegylierte Asparaginase eingesetzt. Eine Gabe kann sieben oder mehr Applikationen der konventionellen Asparaginase ersetzen. Außerdem ist die Gabe von pegylierter Asparaginase mit einer deutlich niedrigeren Allergierate assoziiert. Die Dosiserhöhung der pegylierten Asparaginase in den GMALL-

Konventionelle Remissionskontrolle		Molekulare Remissionskontrolle	
Komplette Remission	<5% Blasten im Knochenmarksausstrich, Regeneration des peripheren Blutbildes und Rückbildung extramedullärer Manifestationen	Molekulare Remission	Negativer MRD-Status nachgewiesen mit einer Sensitivität von mindestens 0,01%
Rezidiv	>5% Blasten im Knochenmarksausstrich nach vorheriger kompletter Remission oder Neubildung einer extramedullären Manifestation	Molekulares Therapieversagen Molekulares Rezidiv	Positiver MRD-Status über 0,01% Erneuter positiver MRD-Status über 0,01% nach vorheriger molekularer kompletter Remission

Tab. 3: Definitionen der kompletten Remission bei ALL.

Eine systematische Infektionsprophylaxe und frühzeitige Therapie von Infektionen sind für den Therapieerfolg von großer Bedeutung.

Studien hat zu einer weiteren Verbesserung der Ergebnisse beigetragen. Gleichzeitig nimmt die Erfahrung im Umgang mit dieser Substanz zu, bei der ein spezielles Nebenwirkungsspektrum, zum Beispiel Gerinnungsstörungen, Lebertoxizität, zu beobachten ist [26]. Die Asparaginase-therapie sollte durch Messung der Asparaginaseaktivität im Serum überwacht werden. Im Fall von Allergien oder sogenannter Silent Inactivation, also einem raschen klinisch blanden Abfall der Asparaginaseaktivität, kann als Ersatzpräparat Erwinase eingesetzt werden [23].

In der zweiten Phase der Induktion werden dann Cyclophosphamid, Mercaptopurin und Cytarabin eingesetzt, um eine frühe Intensivierung zu erreichen und durch den Einsatz alternativer Substanzen die Entwicklung von Kreuzresistenzen zu vermeiden.

Wegen der Intensivierung der Induktionstherapie bei der ALL hat der frühe und prophylaktische Einsatz von hämatopoetischen Wachstumsfaktoren eine zunehmende Bedeutung (vor allem Granulozytenkolonie stimulierender Faktor, G-CSF). Mehrere Studien haben gezeigt, dass der Einsatz von G-CSF parallel zur Induktionstherapie zu einer signifikanten Reduzierung der Neutropeniedauer führt.

In der laufenden Therapieempfehlung der GMALL werden in der Induktionstherapie die genannten neuen Therapieprinzipien berücksichtigt. Sie gliedert sich in eine Vorphase (Cyclophosphamid, Dexamethason), Induktionsphase I (Dexamethason, Vincristin, Daunorubicin und pegylierte Asparaginase) sowie

Induktionsphase II (Cytosin-Arabinosid, Cyclophosphamid und Mercaptopurin). Die Gesamtdauer beträgt sechs bis sieben Wochen. Parallel zur Induktionsphase II wird eine prophylaktische Schädelbestrahlung (24 Gy) appliziert und die Patienten erhalten insgesamt vier Gaben Methotrexat intrathekal.

Die kumulative Remissionsrate nach Induktionstherapie beträgt bei der ALL des Erwachsenen im Alter unter 55 bis 65 Jahren nunmehr knapp 90%. 5% der Patienten erreichen nur eine Teilremission oder sind progredient bei extrem ungünstiger Prognose. Die krankheits- oder therapieassoziierte Frühmortalität während der Induktionstherapie liegt bei etwa 5%. Haupttodesursache sind Infektionen. Blutungen und Organtoxizitäten sind dagegen in den Hintergrund getreten. Eine systematische Infektionsprophylaxe und frühzeitige Therapie von Infektionen sind daher für den Therapieerfolg von großer Bedeutung.

Konsolidierungstherapie

Mithilfe der Konsolidierungstherapie soll eine weitere Reduzierung der MRD, die in etwa 40% der Fälle trotz Erreichens einer kompletten Remission noch messbar ist, erreicht werden [15]. Durch die zyklische Gabe wechselnder Zytostatikakombinationen soll die Resistenzentwicklung vermindert werden. Dabei können alternative Substanzen und Kombinationen, Hochdosiszyklen oder eine modifizierte Wiederholung der Induktionstherapie (Reinduktion) zum Einsatz kommen. Bestandteile sind Blöcke mit Hochdosismethotrexat, Hochdosiscytarabin, eine Wiederho-

lung der Induktionstherapie (Reinduktion) sowie wiederholte Gaben von Asparaginase.

In den GMALL-Therapieempfehlungen wird eine risikogruppenadaptierte Konsolidierungstherapie beschrieben. Nach einer einheitlichen Induktions- und ersten Konsolidierungstherapie erhalten Hochrisikopatienten und Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver ALL, wenn ein Spender vorhanden ist, im Anschluss eine allogene Stammzelltransplantation. Standardrisikopatienten erhalten eine alternierende zyklische Konsolidierungstherapie mit Hochdosismethotrexat/Asparaginase, Cyclophosphamid/Cytarabin, Hochdosiscytarabin sowie eine Reinduktionstherapie.

Erhaltungstherapie

Selbst nach intensiver Konsolidierungstherapie ist eine Erhaltungstherapie unverzichtbar. Standard ist die Kombination von Methotrexat (20 mg/m² wöchentlich) und 6-Mercaptopurin (60 mg/m² täglich) bis zu einer Gesamtherapiedauer von 2,5 Jahren. Während der Erhaltungstherapie wird auch die intrathekale Prophylaxe fortgesetzt.

Neben den Einzelsubstanzen hat für das optimale Management der ALL die Dosisdichte der Therapie eine besondere Bedeutung. Verzögerungen sollten daher möglichst vermieden werden. Durch eine optimale Supportivtherapie wird versucht, die Inzidenz häufiger Komplikationen, zum Beispiel Infektionen in der Zytopenie, die wiederum zu Therapieverzögerungen führen, zu reduzieren. Intensive und zeitnah durchgeführte Chemotherapie bildet die

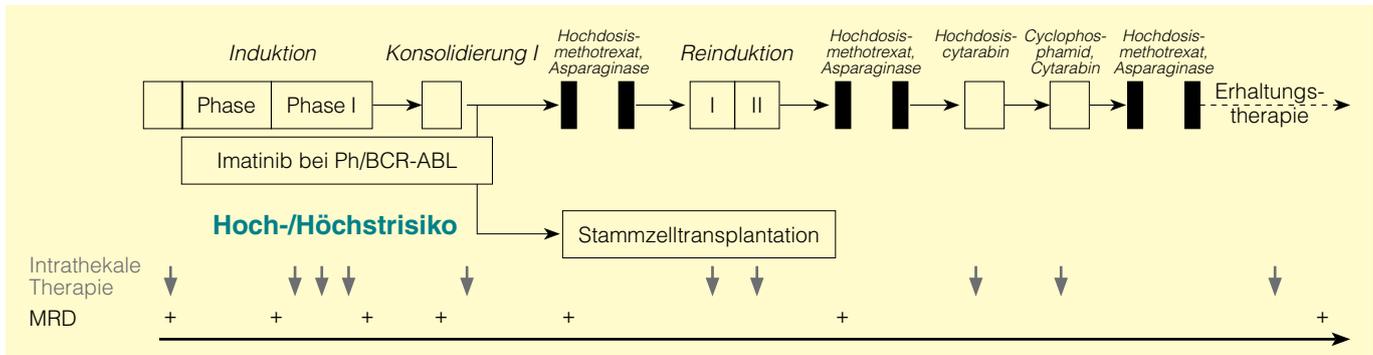


Abb. 2: Schematische Darstellung der Therapie der ALL gemäß GMALL-Protokoll für jüngere Patienten.

Grundlage einer erfolgreichen Therapie der ALL. Da keine Standardtherapie erfolgt, sollten möglichst alle Patienten im Rahmen klinischer Studien beziehungsweise nach aktuellen Therapieempfehlungen behandelt werden. Abb. 2 stellt den Therapieablauf der GMALL-Protokolle für jüngere Patienten schematisch dar.

ZNS-Prophylaxe

Bei Erstdiagnose weisen etwa 6% der ALL-Patienten einen ZNS-Befall auf, der durch den Nachweis von leukämischen Blasten im Liquor, Infiltration des ZNS oder spezifische Symptome, wie Hirnnervenausfälle, gekennzeichnet sein kann. Die betroffenen Patienten erhalten eine intensive intrathekale Therapie und gegebenenfalls zusätzlich lokale Bestrahlungen.

30 bis 50% aller ALL-Patienten ohne initialen ZNS-Befall entwickeln ein ZNS-Rezidiv, wenn keine spezielle ZNS-Prophylaxe durchgeführt wird. Die ZNS-Prophylaxe ist daher ein essenzieller Bestandteil der Therapie und hat historisch nicht nur zu einem Rückgang der ZNS-Rezidivrate, sondern auch zu einer Verbesserung der gesamten Remissionsdauer geführt. Sie setzt sich aus intrathekaler Therapie mit Methotrexat oder einer Dreifachkombination und systemischer Therapie mit ZNS-aktiven Substanzen, wie Hochdosismethotrexat oder Hochdosiscytarabin, sowie in vielen Therapieprotokollen einer Schädelbestrahlung zusammen und beginnt in der Induktionstherapie. Der frühzeitige Beginn der ZNS-Prophylaxe ist für die Erfolgsrate besonders bedeutsam.

Stammzelltransplantation

Die Stammzelltransplantation ist die intensivste verfügbare Therapieform, da sie eine intensive Bestrahlung und Chemotherapie (Konditionierung) mit den immunologischen Effekten der nachfolgenden Stammzellgabe kombiniert. Die Transplantation peripherer Stammzellen und seltener von Knochenmark ist ein wesentlicher Bestandteil der Behandlungsstrategie bei der ALL.

Trotz einer Vielzahl von Studien gibt es jedoch international noch keinen Konsens im Hinblick auf die Indikationsstellung für die Stammzelltransplantation bei ALL in Erstremission. Auch die optimale zeitliche Positionierung und die genauen Prozeduren sind noch nicht ausreichend definiert. Die Mehrzahl der Studiengruppen in Europa favorisiert eine risikoadaptierte Indikationsstellung für die Stammzelltransplantation. Praktisch bedeutet dies, dass für Patientengruppen mit einem Gesamtüberleben von 30 bis 40% mit Chemotherapie eine Transplantation empfohlen wird. In aktuellen Studien wird auch der Verlauf der MRD als wichtiger Prognosefaktor für die Indikationsstellung hinzugezogen. Bei den verbleibenden Patienten wird eine Optimierung der systemischen Chemotherapie favorisiert, die mit einer geringeren therapieassoziierten Mortalität und weniger Spätfolgen assoziiert ist.

Bei Anwendung der aktuellen GMALL-Empfehlungen besteht für jüngere Patienten in etwa 50% der Fälle eine Hochrisikokonstellation und damit die Indikation für eine Stammzelltransplantation. Auch bei Patienten mit Persistenz der MRD

nach der ersten Konsolidierung besteht eine Transplantationsindikation. Bei Hochrisikopatienten sollte schon bei Diagnosestellung eine Spendersuche eingeleitet werden. Die Stammzelltransplantation sollte in kompletter Remission durchgeführt werden. Um eine möglichst deutliche Reduktion der Leukämiezellzahl und eine optimale ZNS-Prophylaxe im Vorfeld zu erreichen, wird auch noch eine intensive Konsolidierungstherapie vorgeschaltet. Im Gegensatz zur akuten myeloischen Leukämie stellt die rasche Transplantation bereits nach der Induktionstherapie bei der ALL kein erfolgreiches Therapieprinzip dar.

In den vergangenen Jahren hat der Stellenwert der Fremdspendertransplantation immer mehr zugenommen. Mithilfe der immer größeren Fremdspenderregister können bei mehr als 70% der Patienten passende Fremdspender gefunden werden. Gleichzeitig haben sich die Ergebnisse der Fremdspendertransplantation durch bessere Spenderauswahl und optimierte Supportivtherapie in den vergangenen Jahren soweit verbessert, dass sie mit denen der Familienspendertransplantation vergleichbar sind.

Verbesserungsmöglichkeiten für die Ergebnisse der allogenen Transplantation liegen sowohl in der Reduzierung der Rezidivrate beispielsweise durch intensiviertere Konditionierung, Spender-Lymphozyten-Infusionen gesteuert anhand der MRD nach Stammzelltransplantation, als auch in einer Reduzierung der therapieassoziierten Mortalität etwa durch verbesserte Supportivbehandlung, bessere Spendercharakterisierung etc. Neuere

30 bis 50% aller ALL-Patienten ohne initialen ZNS-Befall entwickeln ein ZNS-Rezidiv, wenn keine spezielle ZNS-Prophylaxe durchgeführt wird.

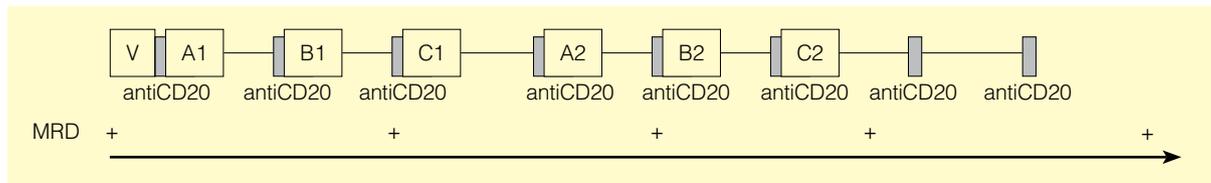


Abb. 3: Schematische Darstellung der Therapie der ALL gemäß GMALL-Protokoll für jüngere Patienten.

Daten zeigen, dass auch bei älteren Hochrisikopatienten eine Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung eine Alternative darstellen könnte.

Zielgerichtete Therapie

Wegen der Limitationen bei der Intensivierung der Chemotherapie und den auftretenden Resistenzen ist der Einsatz zielgerichteter Substanzen bei der ALL des Erwachsenen essenziell.

Sehr erfolgreich wurde dieses Therapieprinzip bei der Philadelphia-Chromosom-/BCR-ABL-positiven ALL eingesetzt [22]. Durch den Einsatz von Tyrosinkinaseinhibitoren, insbesondere Imatinib, hat sich die Prognose dieser Subgruppe deutlich verbessert. Bei jüngeren Patienten wird Imatinib in Kombination mit intensiver Chemotherapie eingesetzt. Dabei werden Raten an kompletter Remission von über 90% erreicht. Dadurch konnte auch der Anteil der Patienten, die einer Stammzelltransplantation zugeführt werden, deutlich erhöht werden. Erste Daten zur Gabe von Imatinib nach Transplantation sind ebenfalls sehr vielversprechend. Die Heilungschancen der Philadelphia-Chromosom-positiven ALL haben sich von früher unter 20 auf über 50% verbessert. Bei älteren Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver ALL wurde bisher vorwiegend der Ansatz einer Induktionstherapie mit Imatinib als Monotherapie verfolgt. Diese Therapie, die häufig ambulant durchgeführt werden kann, erzielt bei 90% der Patienten eine komplette Remission. Inzwischen werden Tyrosinkinaseinhibitoren bei älteren Patienten mit einer mäßig intensiven Chemotherapie in der Induktion kombiniert.

Derzeit werden verschiedene Möglichkeiten zur Therapieoptimierung bei Philadelphia-Chromosom-positiver ALL geprüft. Dazu gehört die Prüfung von Monotherapien mit

Tyrosinkinaseinhibitoren der zweiten Generation, zum Beispiel Dasatinib oder Nilotinib [7]. Für Patienten mit der T315I-Mutation steht als Inhibitor der dritten Generation Ponatinib zur Verfügung.

Auch der Einsatz von Antikörpertherapien spielt bei der ALL eine große Rolle. In etwa 50% der Fälle von B-Vorläufer-ALL exprimieren die leukämischen Blasten CD20 auf der Zelloberfläche. Der Einsatz von Rituximab in Kombination mit Chemotherapie hat zu einer deutlichen Verbesserung der Heilungschancen beigetragen.

Über 90% der Leukämiezellen bei B-Vorläufer-ALL exprimieren CD19. Seit Kurzem steht im Rahmen von Studien ein bispezifischer Antikörper gegen CD19 zur Verfügung, der über eine CD3-Domäne zytotoxische T-Zellen mit den Leukämiezellen in Kontakt bringt und so deren Abtötung auslöst. Der Antikörper Blinatumomab wurde primär bei rezidierten Non-Hodgkin-Lymphomen geprüft. Eine Studie bei ALL-Patienten mit molekularem Therapieversagen oder Rezidiv zeigte in 80% der Fälle eine molekulare Remission [28]. Weitere Studien laufen derzeit und erste Zwischenergebnisse zum Einsatz im vollen Rezidiv der ALL sind mit Ansprechraten über 50% ebenfalls vielversprechend.

Ein anderes Prinzip der Antikörpertherapie wird mit dem CD22-Antikörper Inotuzumab verfolgt. Hier ist der Antikörper mit einem Zytotoxin, Calicheamicin, konjugiert. In ersten klinischen Studien wurden Ansprechraten über 50% berichtet [20].

Auch subgruppenspezifische Zytostatika können erfolgreich in der Therapie der ALL eingesetzt werden. Dies gilt zum Beispiel für das Purinanalogen Nelarabin, eine Substanz, die spezifisch zytotoxisch auf T-Zellen wirkt. Bei Patienten mit rezidivierter

T-ALL konnten bei guter Verträglichkeit in knapp 40% der Fälle komplette Remissionen erzielt werden [11]. Die Substanz soll künftig auch in der Erstlinientherapie eingesetzt werden.

Neue Substanzen in der Therapie der ALL kommen vor allem im Rezidiv zum Einsatz. Ein breites Spektrum von Ansätzen befindet sich in der klinischen Prüfung.

Altersadaptierte Therapie

Die Prognose der ALL ist streng mit dem Alter korreliert. Die Verschlechterung der Prognose mit zunehmendem Alter beginnt bereits in pädiatrischen Patientenkohorten und setzt sich im Erwachsenenalter fort [8]. Dies ist zum einen auf die mit zunehmendem Alter schlechtere Verträglichkeit der Chemotherapie, Komorbiditäten und die Zunahme ungünstiger Prognosefaktoren zurückzuführen.

Therapie älterer Patienten: Die Remissionsraten nehmen vor allem wegen der erhöhten Frühmortalität mit zunehmendem Alter ab und liegen bei über 65 Jahren bei 60 bis 80% [8]. Das Gesamtüberleben liegt in publizierten Studien mit mäßig intensiver, altersadaptierter Therapie bei 20 bis 40%. Auch bei Patienten im Alter über 55 bis 65 Jahren können durch spezifische, altersadaptierte Protokolle Heilungschancen verbessert werden. Dazu gehört auch die Durchführung einer Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung. Die GMALL-Studiengruppe hat ein mäßig intensives Chemotherapieprotokoll für ältere ALL-Patienten entwickelt. Bei über 250 Patienten mit einem medianen Alter von 66 Jahren wurde eine Remissionsrate von 76% und ein Überleben von 23% nach fünf Jahren berichtet [12]. Wichtigste Risikofaktoren waren der Allgemeinzustand und der MRD-Verlauf. Mithilfe von stark reduzierten Chemotherapien können selbst einige Patienten mit schlechtem All-

Der Einsatz von Antikörpertherapien spielt bei der ALL eine große Rolle.

gemeinzustand und schweren Komorbiditäten („Frail“) über längere Zeit bei guter Lebensqualität progressionsfrei gehalten werden. Auch hier stellte die GMALL-Studiengruppe eine Empfehlung zur Verfügung.

Alle ALL-Patienten, auch ältere Patienten, sollten einer vollständigen Diagnostik unterzogen werden. Weiterhin sollten rationale Therapiekonzepte auf der Grundlage aktueller Studien oder Therapieempfehlungen für alle Patienten unabhängig vom Alter angeboten und in entsprechenden Spezialabteilungen durchgeführt werden. Es gibt keine Rationale dafür, ohne detaillierte Diagnostik und Prüfung der Therapieoptionen ältere Patienten einer sogenannten Palliativtherapie zuzuführen, zumal weder gezeigt werden konnte, dass dies mit einer besseren Lebensqualität noch mit einer verringerten Frühmortalität verbunden ist [8]. Um sich bei älteren Patienten ein möglichst umfassendes Bild über die individuelle Situation zu verschaffen, sollte ein geriatrisches Assessment einschließlich der standardisierten Erfassung von Komor-

biditäten, Begleitmedikationen und des Allgemeinzustands erfolgen.

Therapie adoleszenter und junger Erwachsener: In den vergangenen Jahren wurden in mehreren Publikationen Therapieergebnisse bei jungen Erwachsenen verglichen, die entweder in pädiatrischen Studien oder in sogenannten „Erwachsenenstudien“ behandelt worden waren [27]. Dabei wurden im Allgemeinen sogenannte „Erwachsenenprotokolle“ für die Vergleiche hinzugezogen, die inzwischen überholte Therapiekonzepte verwendeten, wie zum Beispiel die autologe Stammzelltransplantation, und entsprechend unterdurchschnittliche Ergebnisse erbracht hatten. Im Gegensatz zu diesen Studien zeigten kontemporäre Erwachsenenprotokolle, die traditionell auf pädiatrischen Protokollen basieren, wie das der GMALL, bei jungen Erwachsenen mit Überlebensraten über 60% sehr gute Ergebnisse [10,25]. Die unmodifizierte Übernahme pädiatrischer Protokolle für Erwachsene stellt einen alternativen Ansatz dar, der zu günstigen Ergebnissen führen

kann [1], aber häufig mit erheblichen Toxizitäten verbunden ist.

In der GMALL-Studiengruppe wird das Ziel verfolgt, das pädiatrische Grundprinzip der Studie zu stärken und insbesondere bei jüngeren Erwachsenen eine bessere Zeit- und Dosis-Compliance zu erreichen. Weiterhin wird für alle Patienten eine Intensivierung von Therapieelementen angestrebt, die bei der ALL besonders erfolgreich sind. Dazu zählen Vincristin, Steroide, Hochdosis-methotrexat und Asparaginase. Zusätzlich werden zielgerichtete Therapien integriert, die vorwiegend in Studien für erwachsene Patienten entwickelt worden sind.

ALL-Patienten im Alter unter 18 Jahren sollen in Deutschland gemäß einem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen und pädiatrischen Zentren behandelt werden, die definierte Qualitätsmerkmale erfüllen. Patienten über 18 Jahren werden im Rahmen der GMALL-Protokolle und Therapieempfehlungen behandelt.

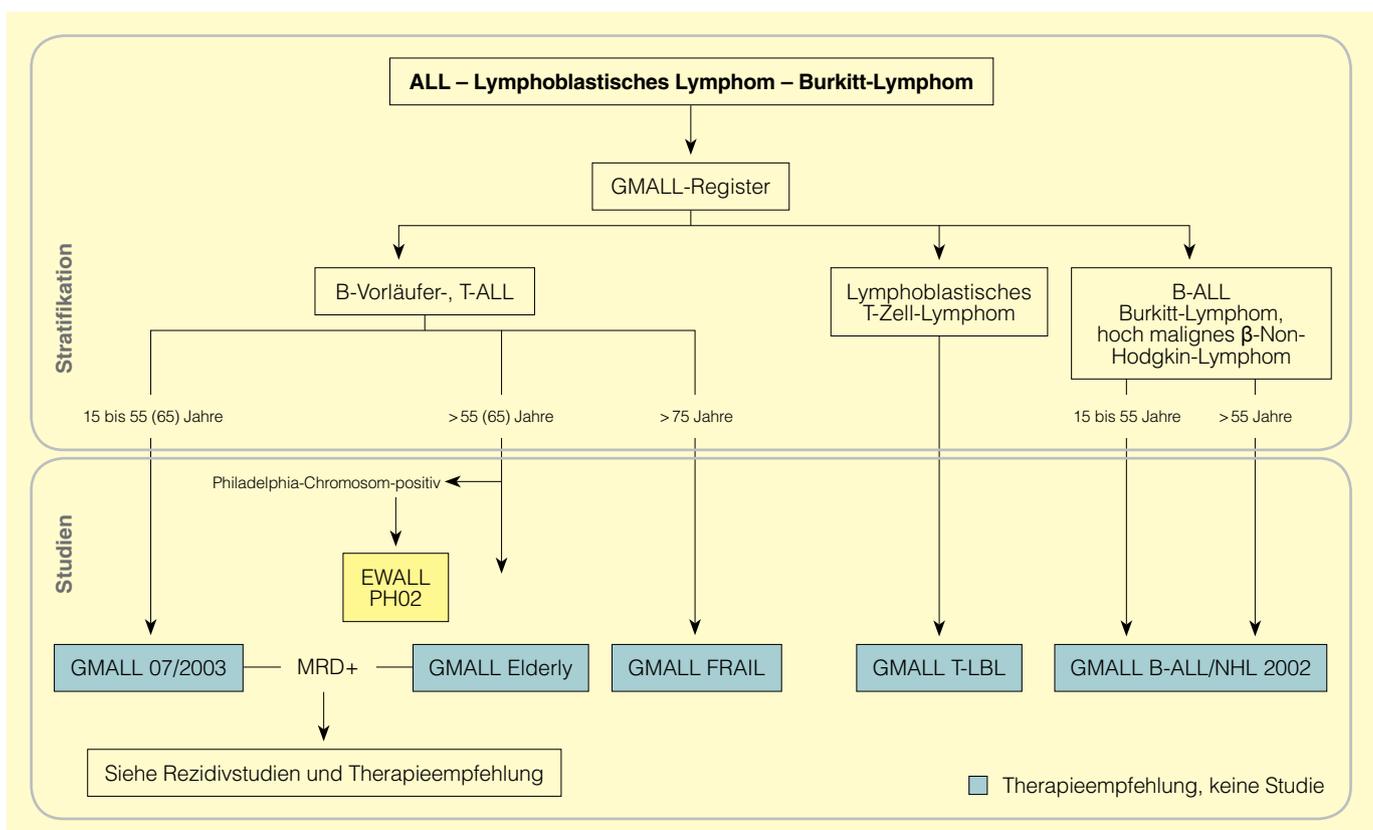


Abb. 4: Übersicht über laufende Studien und Therapieempfehlungen bei ALL.

- Die detaillierte diagnostische Charakterisierung und die Asservierung von Biomaterial gehören zum Standard im Management von erwachsenen ALL-Patienten, da sie hohe Relevanz für Therapieentscheidungen und Prognose haben.
- Die Stratifikation der Therapie nach Risikofaktoren bildet die Grundlage für erfolgreiche Therapieansätze bei der ALL.
- Aktuelle Erfahrungen zeigen, dass eine Intensivierung der Chemotherapie auch bei erwachsenen ALL-Patienten möglich ist und zu einer Verbesserung des Gesamtüberlebens führt.
- Auch ältere Patienten mit ALL können mit mäßig intensiven Therapien einschließlich zielgerichteter Therapien erfolgreich behandelt werden.
- Die Optimierung der Stammzelltransplantation hat zu einer deutlichen Verbesserung des Gesamtüberlebens beigetragen.
- Basierend auf der MRD-Messung kann die Intensität der ALL-Therapie individuell gesteuert werden.
- Zielgerichtete Therapien stehen in zunehmendem Umfang zur Verfügung und haben in Subgruppen der ALL zu einer deutlichen Verbesserung des Überlebens beigetragen.
- Die Prognose von Rezidivpatienten ist weiterhin ungünstig. Eine Verbesserung der Therapieergebnisse kann nur durch rationale Therapieansätze unter Einsatz neuer Substanzen erreicht werden.
- Aufgrund der immer besseren Heilungschancen überleben viele ALL-Patienten langfristig und eine adäquate Nachsorge mit Blick auf potenzielle Spätfolgen der Erkrankung und Therapie sind bedeutsam.
- Es gibt keine Standardtherapie für die ALL. Alle Patienten sollten im Rahmen von Registern oder Studien behandelt und dokumentiert werden.

Tab. 4: Wesentliche Elemente im Management der ALL.

Rezidivtherapie

Publizierte Daten zum Gesamtüberleben nach rezidivierter ALL zeigen Heilungschancen unter 10% [13]. Während Patienten mit spätem Rezidiv einer ALL in über 60% der Fälle durch Wiederholung der Induktionstherapie eine komplette Remission erreichen, liegt die Remissionsrate bei Frührezidiven unter 40% [16]. Bei der Auswahl geeigneter Rezidivtherapien spielen verschiedene Faktoren eine Rolle, beispielsweise Verfügbarkeit zielgerichteter oder experimenteller Therapien, Alter und Allgemeinzustand, Spenderverfügbarkeit. Ziel ist das Erreichen einer kompletten Remission und eine nachfolgende Stammzelltransplantation. Wegen der ungünstigen Prognose müssen bei Rezidivpatienten besondere Anstrengungen unternommen werden, eine komplette Remission und zeitnah eine Stammzelltransplantation zu erreichen. Noch erfolgversprechender ist die Erkennung von bevorstehenden Rezidiven durch konsequente MRD-Untersuchung. Die Behandlung von Patienten mit sogenanntem molekularem Rezidiv ist sinnvoll, da so ge-

gebenfalls die Entwicklung zytologischer Rezidive verhindert werden kann.

Therapie lymphoblastischer Lymphome

T-lymphoblastische Lymphome entsprechen in ihrem Phänotyp der T-ALL, weisen allerdings einen Knochenmarkbefall unter 25% auf. Die Erkrankung tritt im typischen Fall bei jüngeren Männern auf und ist in über 90% der Fälle mit einem Mediastinaltumor verbunden. T-lymphoblastische Lymphome können sehr erfolgreich mit adaptierten Schemata für die ALL behandelt werden [17]. Die GMALL-Studiengruppe hat für T-lymphoblastische Lymphome eine Therapieempfehlung herausgebracht, die auf der Chemotherapie analog zur GMALL-Studie 07/2003 aufbaut, zusätzlich aber Remissionskontrollen residueller Mediastinaltumoren mit Positronenemissionstomografie integriert.

Therapie der reifzelligen B-ALL

Die reifzellige B-ALL wird nach der neuen WHO-Klassifikation der Gruppe der Burkitt-Leukämien/-Lympho-

me zugeordnet. Sie zeigt eine rasche Progredienz und häufig große Tumormasse mit erhöhter Inzidenz von ZNS- (12%) und Organbefall (34%) [19]. Die Therapieergebnisse wurden mit Therapieschemata aus der Pädiatrie mit rascher Abfolge kurzer, intensiver Chemotherapieblöcke deutlich verbessert; wesentliche Elemente sind Hochdosismethotrexat und fraktioniertes Cyclophosphamid beziehungsweise Ifosfamid. Die Therapiedauer beträgt nur 21 Wochen. Seit Kurzem wird in der Therapie der B-ALL und Burkitt-Lymphome der monoklonale Antikörper gegen CD20 eingesetzt. In 80 bis 90% der Fälle weisen diese Leukämien/Lymphome eine CD20-Expression auf. Die Gabe von Rituximab vor den Chemotherapiezyklen hat zu einer deutlichen Verbesserung der Therapieergebnisse geführt (Abb. 3) [18].

Wesentliche Elemente der Therapie der ALL und Fortschritte in den letzten Jahren sind in Tab. 4 zusammengefasst.

Verlaufskontrollen

Auch nach Ende der Therapie können weiterhin bis zu fünf Jahre nach Erstdiagnose Rezidive auftreten. Danach nimmt die Rezidivwahrscheinlichkeit stark ab. Weitere regelmäßige Blutbild- und Knochenmarkkontrollen sind daher erforderlich. MRD-Untersuchungen sollten im ersten Jahr nach Therapieende noch dreimonatlich, im folgenden Jahr halbjährlich durchgeführt werden, um gegebenenfalls auftretende molekulare Rezidive zu detektieren.

Die Verbesserung der Überlebenschancen hat erfreulicherweise dazu geführt, dass immer mehr ehemalige Patienten in der Nachsorge auch hausärztlich betreut werden. Bei der kindlichen ALL und in geringerem Umfang bei der ALL des Erwachsenen können Spätfolgen von Therapie und Erkrankung auftreten, auf die bei der Nachsorge ein spezielles Augenmerk gelegt werden sollte (entsprechende Kontrolluntersuchungen) [6]. Dazu gehören z. B. grauer Star, Infertilität, aseptische Knochennekrosen, Fatigue, Zweitmalignome, hormonelle Störungen

oder psychische Erkrankungen. Die überwiegende Zahl der ALL-Patienten in Langzeitremission ist jedoch als geheilt anzusehen und leidet unter keinen Spät komplikationen.

Klinische Studien und Expertennetzwerke

Für die ALL des Erwachsenen existiert weiterhin keine Standardbehandlung. Daher sollten möglichst alle Patienten im Rahmen von klinischen Studien behandelt werden. Die Therapieoptimierungsstudien verbinden genaue Therapieanweisungen auf dem aktuellen Stand der Forschung mit einer intensiven Beratung und einer zeitnahen Auswertung der Daten und tragen so erheblich zur Qualität der Versorgung bei. Zur Erfassung aller Patienten, auch solcher, die die Einschlusskriterien für Studien nicht erfüllen, hat die GMALL-Studiengruppe ein Register gegründet, an dem sich alle behandelnden Kliniken beteiligen können. Weiterhin werden für alle Altersgruppen und auch verwandte Erkrankungsentitäten, zum Beispiel Burkitt-Lymphome, lymphoblastische Lymphome, Therapieempfehlungen bereitgestellt.

Informationen zu klinischen Studien, hämatologischen Zentren und Ansprechpartnern lassen sich über das Kompetenznetz „Akute und chronische Leukämien“ (www.kompetenznetz-leukaemie.de) und dort unter der Rubrik „Ärzte – Studiengruppen – GMALL“ sowie im Studienregister auffinden (Abb. 4). Auf den Webseiten des Kompetenznetzes findet sich auch eine von der Studiengruppe erarbeitete Patienteninformation für die ALL des Erwachsenen.

Inzwischen nehmen auch europäische Kooperationen einen immer größeren Stellenwert ein. Die Erstellung einer europäischen Empfehlung für das Management der ALL ist ein wichtiges Ergebnis dieser Zusammenarbeit [9].

Summary

Acute Lymphoblastic Leukemia in Adulthood

Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is the most frequent malignant dis-

ease in childhood and represents approximately 20% of the acute leukemias in adulthood. ALL is one of the few generalized malignant diseases which may be cured with chemotherapy only. In the past decades significant progress has been made in terms of characterization of the disease. Biological subgroups and risk groups with different clinical course of disease have been identified. Based on these achievements the more recent, individualized risk adapted treatment protocols have been defined. Approximately 90% of the adult ALL patients younger than 55 to 65 years can achieve a complete remission. The cure rates have been improved from less than 10% to more than 50% in this age group in the past 30 years. The improved treatment results have been achieved by optimized chemotherapy and supportive care, integration of stem cell transplantation in first line treatment and improved risk stratification. More recently treatment was further optimized by individualized treatment modifications based on minimal residual disease, use of antibodies and targeted therapy with tyrosine kinase inhibitors in Philadelphia Chromosome/BCR-ABL positive ALL.

Keywords: Acute lymphoblastic leukemia – Diagnosis – Therapy – Long-term follow-up

Literatur

1. Bassan R, Hoelzer D: Modern therapy of acute lymphoblastic leukemia. *J. Clin. Oncol.* 29, 5 (2011) 532–543.
2. Brüggemann M, Gökbuget N, Kneba M: Acute lymphoblastic leukemia: monitoring minimal residual disease as a therapeutic principle. *Sem. Oncol.* 39, 1 (2012) 47–57.
3. Brüggemann M, Schrauder A, Raff T et al.: Standardized MRD quantification in European ALL trials: proceedings of the Second International Symposium on MRD assessment in Kiel, Germany, 18 to 20 September 2008. *Leukemia* 24, 3 (2010) 521–535.
4. Chen JM, Harvey RC, Mullighan CG et al.: Outcome modeling with CRLF2, IKZF1, JAK, and minimal residual disease in pediatric acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group study. *Blood* 119, 15 (2012) 3512–3522.
5. Den Boer ML, van Sleightenborst M, De Menezes RX et al.: A subtype of childhood acute lymphoblastic leukaemia with poor treatment outcome: a genome-wide classification study. *Lancet Oncol.* 10, 2 (2009) 125–134.
6. Diller L: Clinical practice. Adult primary care after childhood acute lymphoblastic leukemia. *N. Engl. J. Med.* 365, 15 (2011) 1417–1424.
7. Foa R, Vitale A, Vignetti M et al.: Dasatinib as first-line treatment for adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 118, 25 (2011) 6521–6528.
8. Gökbuget N: How I treat older patients with ALL. *Blood* (2013) Prepublished on 2013/05/16 as DOI 10.1182/blood-2012-07-379016.
9. Gökbuget N: Treatment recommendation of the European working group for adult ALL. *Unimed* (2011).
10. Gökbuget N, Arnold R, Böhm A et al.: Improved outcome in high risk and very high risk ALL by risk adapted SCT and in

standard risk ALL by intensive chemotherapy in 713 adult ALL patients treated according to the prospective GMALL study 07/2003. *Blood* 110, 11 (2007) Abstract #12.

11. Gökbuget N, Basara N, Baurmann H et al.: High single-drug activity of nelarabine in relapsed T-lymphoblastic leukemia/lymphoma offers curative option with subsequent stem cell transplantation. *Blood* 118, 13 (2011) 3504–3511.

12. Gökbuget N, Beck J, Brüggemann M et al.: Moderate intensive chemotherapy including CNS-prophylaxis with liposomal cytarabine is feasible and effective in older patients with Ph-negative acute lymphoblastic leukemia (ALL): Results of a prospective trial from the German Multicenter Study Group for Adult ALL (GMALL). *Blood* 120 (2012) 1493.

13. Gökbuget N, Hoelzer D: Salvage therapy of adult acute lymphoblastic leukemia. In: Väderl S, Kantarjian H (eds.): *Leukemias: principles and practice of therapy*. Oxford: Blackwell Publishing Ltd (2011) 217–227.

14. Gökbuget N, Hoelzer D: Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia. *Seminars in Hematology* 46, 1 (2009) 64–75.

15. Gökbuget N, Kneba M, Raff T et al.: Adults with acute lymphoblastic leukemia and molecular failure display a poor prognosis and are candidates for stem cell transplantation and targeted therapies. *Blood* 120, 9 (2012) 1868–1876.

16. Gökbuget N, Stanze D, Beck J et al.: Outcome of relapsed adult lymphoblastic leukemia depends on response to salvage chemotherapy, prognostic factors and realization of stem cell transplantation. *Blood* 120, 10 (2012) 2032–2041.

17. Hoelzer D, Gökbuget N, Diggel W et al.: Outcome of adult patients with T-lymphoblastic lymphoma treated according to protocols for acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 99, 12 (2002) 4379–4385.

18. Hoelzer D, Hildebrand W, Baumann A et al.: High survival rate in adult Burkitt's Lymphoma/Leukemia and diffuse large B-cell lymphoma with mediastinal involvement. *Blood* 110, 11 (2007) Abstract #518.

19. Hoelzer D, Ludwig WD, Thiel E et al.: Improved outcome in adult B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 87 (1996) 495–508.

20. Kantarjian H, Thomas D, Jorgensen J et al.: Inotuzumab oezogamicin, an anti-CD22-calicheamicin conjugate, for refractory and relapsed acute lymphocytic leukaemia: a phase 2 study. *Lancet Oncol.* 13, 4 (2012) 403–411.

21. Mullighan CG, Su X, Zhang J et al.: Deletion of IKZF1 and prognosis in acute lymphoblastic leukemia. *N. Engl. J. Med.* 360, 5 (2009) 470–480.

22. Ottmann OG, Pfeifer H: Management of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL). *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program* (2009) 371–381.

23. Pieters R, Hunger SP, Boos J et al.: L-asparaginase treatment in acute lymphoblastic leukemia: a focus on Erwinia asparaginase. *Cancer* (2010) Prepublished on 2010/09/09 as DOI 10.1002/cncr.25489.

24. Raff T, Gökbuget N, Luschen S et al.: Molecular relapse in adult standard-risk ALL patients detected by prospective MRD monitoring during and after maintenance treatment: data from the GMALL-06/99 and 07/03 trials. *Blood* 109, 3 (2007) 910–915.

25. Ribera JM, Oriol A, Sanz MA et al.: Comparison of the results of the treatment of adolescents and young adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia with the Programa Español de Tratamiento en Hematología pediatric-based protocol ALL-96. *J. Clin. Oncol.* 26, 11 (2008) 1843–1849.

26. Stock W, Druer D, DeAngelo DJ et al.: Prevention and management of asparaginase/pegasparaginase-associated toxicities in adults and older adolescents: recommendations of an expert panel. *Leuk. Lymphoma.* 52, 12 (2011) 2237–2253.

27. Stock W, Lu M, Sanford B et al.: What determines the outcomes for adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia treated on cooperative group protocols? A comparison of children's cancer group and cancer and leukemia group b studies. *Blood* 112, 5 (2008) 1646–1654.

28. Tapp MS, Kufer P, Gökbuget N et al.: Targeted therapy with the T-cell-engaging antibody blinatumomab of chemotherapy-refractory minimal residual disease in B-lineage acute lymphoblastic leukemia patients results in high response rate and prolonged leukemia-free survival. *J. Clin. Oncol.* 29, 18 (2011) 2493–2498.

Dr. med. Nicola Gökbuget
Medizinische Klinik II
Johann Wolfgang Goethe-Universität
Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt
Tel.: 069/6301-6364, Fax: -7463
goekbuget@em.uni-frankfurt.de

Neue Behandlungsoption schließt therapeutische Lücke bei AML-Patienten

Decitabin (Dacogen®) ist eine neue Therapieoption für Patienten ab 65 Jahren mit neu diagnostizierter de novo oder sekundärer akuter myeloischer Leukämie (AML) gemäß der Klassifikation der WHO, für die eine Standard-Induktionstherapie nicht infrage kommt [1]. In der Zulassungsstudie [2] hat Decitabin eine überlegene Wirksamkeit gegenüber dem Vergleichsarm (niedrigdosiertes Cytarabin oder Supportivtherapie) gezeigt.

Reaktivierung von Tumorsuppressor-Genen

Eingebaut in die hypermethylierte DNA verhindert Decitabin eine weitere Methylierung der Erbsubstanz und unterstützt dadurch die Reaktivierung von wichtigen Tumorsuppressor-Genen. So kann das Verhältnis zwischen Zellproliferation und natürlichem Zelltod verbessert und damit das Tumorstadium verlangsamt werden [4].

In der Zulassungsstudie [2] mit 485 Teilnehmern wurden Wirksamkeit und Verträglichkeit von Decitabin im Vergleich zu Standardtherapien untersucht. Eingeschlossen in die Studie waren Patienten mit neu diagnostizierter AML und einem Blastenanteil von mindestens 20%. 74,5% der Teilnehmer hatten einen Blastenanteil von über 30%; 36,0% wiesen eine Hochrisiko-Zytogenetik auf.

Die Teilnehmer erhielten entweder alle vier Wochen an fünf aufeinanderfolgenden Tagen Decitabin mittels intravenöser Infusion täglich über eine Stunde (20 mg/m² Körperoberfläche; n = 242) oder wahlweise („Therapie der Wahl“) entweder alle vier Wochen an zehn aufeinanderfolgenden Tagen niedrigdosiertes Cytarabin subkutan (20 mg/m² Körperoberfläche; n = 215) oder „Best Supportive Care (BSC; n = 28). Die Ergebnisse zeigten, dass die Behandlung mit Decitabin zu einem besseren Ansprechen, einem langsameren Fort-

schreiten der Erkrankung sowie einem verbesserten Gesamtüberleben als die Vergleichstherapie führte [2].

Längeres Überleben mit Decitabin versus Therapie der Wahl

Nach einer ersten Analyse (Cut-off 2009) erreichten unter Decitabin 18% der Patienten eine komplette Remission (CR) oder eine komplette Remission ohne vollständige Erholung der Thrombozytenzahl (CRp). Im Vergleichsarm waren es 8% (p = 0,001). Das bessere Ansprechen ging einher mit einem langsameren Fortschreiten der Erkrankung: Während das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) in der Vergleichsgruppe bei 2,1 Monaten lag, erreichten die mit Decitabin behandelten Patienten ein medianes PFS von 3,7 Monaten (p = 0,0031) [2].

Ein in der Studie am vorgesehenen Messpunkt (Cut-off 2009) als Trend (keine Signifikanz) erkennbares verlängertes Überleben für die Gesamtpopulation mit Decitabin gegenüber der Therapie der Wahl (median 7,7 versus 5,0 Monate, entspricht einer Verbesserung um 54%, nicht signifikant) war nach einem weiteren Jahr Nachbeobachtung (Cut-off 2010; ad-hoc-Analyse; angepasstes Signifikanzniveau) signifikant (p = 0,037).

Decitabin zeigte außerdem in sechs von 15 analysierten Subgruppen einen signifikanten Überlebensvorteil, bei weiteren sechs Subgruppen eine Tendenz (keine Signifikanz) zu einem Überlebensvorteil und bei drei Subgruppen keinen beziehungsweise einen Trend zu Ungunsten von Decitabin. So lag das Gesamtüberleben beispielsweise bei Studienteilnehmern mit mehr als 30% Blasten im Knochenmark unter Decitabin mit median 7,1 versus 4,3 Monaten signifikant über dem der Vergleichsbehandlung (p = 0,005) [2]. Für Patienten mit mehr als 30% Blasten im Knochenmark war bislang nur eine intensive chemotherapeutische Be-

handlung zugelassen. Decitabin schließt damit die Therapielücke für ältere Patienten mit mehr als 30% Blastenanteil, für die eine Standardinduktionstherapie nicht infrage kommt [3].

Gleichzeitig zeichnet sich die Therapie mit Decitabin durch ein gut untersuchtes Nebenwirkungsprofil aus. Anzahl und Schweregrad der Nebenwirkungen waren mit denen von niedrigdosiertem Cytarabin vergleichbar. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Thrombozytopenien (40%), Anämien (34%) und Neutropenien (32%) [2].

Weniger Bluttransfusionen

Eine Auswertung der Daten aus der Zulassungsstudie hat ergeben, dass eine Mehrheit der Patienten, die vor Beginn der Therapie mit Decitabin keine Thrombozyten-Transfusion benötigten, auch während der Behandlung transfusionsunabhängig blieben. Dieser Anteil lag unter Decitabin signifikant höher als unter der Therapie der Wahl (57% versus 46%, p = 0,0375). Des Weiteren wurden unter der Therapie mit Decitabin signifikant mehr Patienten von einer Thrombozyten- oder Erythrozyten-Transfusion unabhängig (mindestens acht aufeinanderfolgende Wochen), als unter der Vergleichsmedikation (31% versus 13%, p = 0,0069 beziehungsweise 26% versus 1%, p = 0,0026). □

Literatur

1. Aktuelle DACOGEN®-Fachinformation.
2. Kantarjian HM, Thomas XG, Dmoszynska A et al. Multicenter, randomized, open-label, phase III trial of decitabine versus patient choice, with physician advice, of either supportive care or low-dose cytarabine for the treatment of older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *J. Clin. Oncol.* 30, 21 (2012) 2670–2677.
3. NCCN Clinical Practice Guidelines in AML; www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml.pdf; Zugriff am 25.01.2013.
4. Oki Y, Aoki E, Issa JP. Decitabine bedside to bench. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 61, 2 (2007) 140–152.

■ Multiples Myelom: Bortezomib bewährt sich als Primärtherapie sowie als Retreatment

**DGHO-update: Janssen-Symposium „Therapieentscheidungen beim Multiplen Myelom“
12. Juli 2013 in Dresden**

In der Primärtherapie des multiplen Myeloms stellt Bortezomib (Velcade®) eine wesentliche Therapieoption dar, deren Effektivität in verschiedenen Studien belegt wurde. Für die Therapie eines Rezidivs kann entweder dieselbe bzw. eine sehr ähnliche Strategie (Retreatment) oder auch eine andere Substanzklasse zum Einsatz kommen. Verschiedene Faktoren wie Dauer des Ansprechens, Nebenwirkungen und Allgemeinzustand des Patienten beeinflussen diese Entscheidung. Beim DGHO-Update stellten Experten heraus, dass Bortezomib nicht nur in der Rezidivsituation eine der therapeutischen Säulen darstellt, sondern dass auch ein Retreatment mit dieser Substanz erfolgreich ist.

„Laut Leitlinien sind neue Organmanifestationen oder ein rasches biochemisches Rezidiv mit Paraprotein-Verdopplung in weniger als zwei Monaten eine klare Indikation zur Rezidivbehandlung“, so Dr. Christoph Röllig, Dresden. Dann ist ein Retreatment mit Bortezomib durchaus Erfolg versprechend: So sprachen von den Patienten der VISTA-Studie, die erfolgreich in der Primärtherapie mit VMP (Bortezomib, Melphalan, Prednison) behandelt worden waren, 47,0% wieder auf Bortezomib an, wobei 6,0% eine komplette Remission (CR) erzielten [1]. In der prospektiven RETRIEVE-Studie betrug die Gesamtansprechrate (ORR; CR + PR) 40%, obwohl die Patienten zum Teil intensiv vorbehandelt waren [2]. „Insgesamt kam es bei diesem schwierigen Kollektiv bei immerhin 58% zu einer Krankheitskontrolle“, so Röllig weiter. Eine längere Dauer des Therapie-freien Intervalls (TFI) wirkte sich positiv auf das Ansprechen der Folgetherapie aus [3]. Unterstützt werden diese Daten durch

eine aktuelle Meta-Analyse von 23 Studien mit 1.051 Patienten vom letztjährigen ASH mit einer Ansprechrate von 43% [4].

Bezüglich des Beginns des Retreatments empfehlen die amerikanischen Leitlinien ein therapiefreies Intervall von sechs Monaten, wohingegen die Europäer zwölf Monate vorschlagen. Zudem sollten der Zustand und Komorbiditäten des Patienten bei der Therapiewahl beachtet werden. „Bei Niereninsuffizienz, Thrombosen oder Embolien in der Anamnese ist Bortezomib eine der bevorzugten Substanzen für ein Retreatment beim multiplen Myelom“, erklärte Röllig abschließend.

Hochrisiko : Remission wichtig

„Als Therapieziele in der Primärtherapie stehen bei den meisten Patienten eine Chronifizierung des Krankheitsverlaufes sowie eine Verlängerung des Gesamtüberlebens an erster Stelle“, erläuterte Dr. Lars-Olof Mügge, Jena. Der gewünschte maximale Therapieeffekt sollte mit der Lebensqualität in Balance gebracht werden. Der überwiegende Teil der Patienten hat eine indolente Erkrankung und somit eine Lebenserwartung von immerhin sieben bis acht Jahren. Jedoch weist ein Teil der Patienten eine aggressive Erkrankung auf, die oft durch chromosomale Anomalien wie t(4;14) und del17p gekennzeichnet ist und mit schlechteren Überlebensergebnissen einhergeht. Mügge betonte: „Daten zeigen, dass das Erreichen einer kompletten Remission insbesondere bei Patienten mit Hochrisiko-Zytogenetik entscheidend für ein längeres Gesamtüberleben ist“. Bei diesen Patienten ist dann eine eher aggressive Kombinationstherapie zu Beginn durchaus gerechtfertigt. Für Patienten mit einem Standardrisiko ist es dagegen wesentlich, dass der Patient in der Lage ist, sämtliche zur Verfügung stehenden Therapieoptionen auch zu bekommen. Nur dann profitiert er mit einem verlängerten Überleben, so Mügge weiter.

Therapiedauer versus Dauertherapie

Wie wesentlich die Qualität des Ansprechens letztlich für eine längere Progressionsfreiheit und ein

längeres Gesamtüberleben ist, zeigt die Zulassungsstudie VISTA [1]. Unter VMP wurden dort signifikant bessere Ansprechraten ($p < 0,001$) und eine längere Remissionsdauer als unter MP festgestellt. Von den mit VMP behandelten Patienten erreichten 30% eine komplette Remission, unter MP waren es nur 4%. Dabei wurde die komplette Remission unter VMP nach median 4,2 Monaten, unter MP nach median 5,3 Monaten erreicht. Gleichzeitig folgte der kompletten Remission unter VMP eine deutlich längere Remissionsdauer von median 24 Monaten gegenüber median 12,8 Monaten unter MP. Ein längeres therapiefreies Intervall (TFI) bedeutet für Patienten mit multiplen Myelom einen deutlichen Gewinn an Lebensqualität, ergänzte Mügge. Bei einigen Patienten kommt es jedoch auch darauf an, dass die Remission so lang wie möglich erhalten wird. Dass eine Erhaltungstherapie mit einer Bortezomib-haltigen Kombination ebenfalls gut möglich ist, belegt die HOVON-65/GMMG-HD4-Studie [5]. Nach Einschätzung der Experten bekommen Bortezomib-basierte Induktions- und Erhaltungstherapien eine wachsende Bedeutung. Diese bekräftigte auch eine Metaanalyse verschiedener Phase-III-Studien zur Bortezomib-basierten Therapie vor hochdosierter Melphalan-Therapie mit autologer Stammzelltransplantation. Darin zeigte sich ein Vorteil durch die Behandlung mit Bortezomib hinsichtlich des progressionsfreien (PFS) und des Gesamtüberlebens (OS) im Vergleich zu einem Therapieregime ohne Bortezomib [6]. Mügge sagte abschließend: „Mithilfe der modernen Myelom-Therapien wie Bortezomib können wir wesentlich besser die Therapieziele erreichen.“

Bettina Reich

Literatur

- 1 Mateos MV et al., *J Clin Oncol* 2010;28:2259
- 2 Petrucci MT et al., *Br J Haematol* 2013;160:649-659
- 3 Hrusovsky I et al., *Oncology* 2010;79:247-54
- 4 Knopf KB et al., *ASH 2012, Abstr. #1863*
- 5 Sonneveld P et al. *J Clin Oncol*. 2012; 30: 2946-55.
- 6 Sonneveld P, et al. *Meta-analysis of Phase 3 Trials. 14th International Myeloma Workshop 2013; O-11*

mCRC mit RAS-Wildtyp: 7,5 Monate längeres Überleben mit Cetuximab

Neue Analysen der FIRE-3-Studie der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO), die beim European Cancer Congress 2013 in Amsterdam vorgestellt wurden [1], belegen eine Verlängerung der medianen Gesamtüberlebenszeit (OS) von Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (mCRC) mit RAS-Wildtyp um siebeneinhalb Monate, wenn sie in der Erstlinie mit Cetuximab (Erbix[®]) plus FOLFIRI anstelle von Bevacizumab plus FOLFIRI behandelt werden.

FIRE-3 ist eine unabhängige, randomisierte, kontrollierte europaweite Studie der Phase III, die von der Ludwig-Maximilians-Universität München aus geleitet und von Merck Serono finanziell unterstützt wird und in der ein Head-to-Head-Vergleich zweier zugelassener Erstlinientherapien des metastasierten kolorektalen Karzinoms angestrebt wurde: der gegen den Rezeptor für epidermalen Wachstumsfaktor (EGFR) gerichtete monoklonale Antikörper Cetuximab bzw. der gegen den vasculären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) gerichtete Antikörper Bevacizumab, jeweils in Kombination mit einem FOLFIRI-Chemotherapie regime (5-Fluorouracil, Folin säure, Irinotecan).

Insgesamt wurden 752 Patienten mit mCRC aufgenommen. 2008 war ein Amendment des Studiendesigns erfolgt, sodass von da ab nur mehr Patienten eingeschlossen werden konnten, deren Tumoren den Wildtyp des KRAS-Onkogens aufwiesen (Exon 2), weil bekannt geworden war, dass nur solche Tumoren auf EGFR-Antikörper ansprechen. Die insgesamt 592 Patienten mit KRAS-Wildtyp bilden daher die Intention-to-treat-Population; von ihnen wurden 297 Patienten randomisiert, als Erstlinientherapie Cetuximab plus FOLFIRI zu erhalten, während die übrigen 295 mit Bevacizumab plus FOLFIRI behandelt wurden.

Erste Ergebnisse des Intention-to-treat-Kollektivs der FIRE-3-Studie wurden auf der Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2013 in Chicago vorgestellt [2]. Dabei wurde der primäre Endpunkt einer Verbesserung der Ansprechrate gemäß Bewertung durch die Prüfarzte nach den RECIST-Kriterien verfehlt (62% bei Cetuximab versus 58% bei Bevacizumab; Odds Ratio 1,18; $p = 0,183$). Auch beim progressionsfreien Überleben hatte sich keine Überlegenheit gezeigt, wohl hingegen beim Gesamtüberleben, wo die Patienten unter Cetuximab mit median 28,8 vs. 25,0 Monaten signifikant besser abschnitten als die unter Bevacizumab (Hazard Ratio 0,77; $p = 0,0164$).

Überleben um median 7,5 Monate verlängert

Die neuen Daten aus einer vorab geplanten explorativen Analyse wurden im Rahmen des European Cancer Congress 2013 (ECCO-ESMO-ESTRO) im Herbst in Amsterdam präsentiert [1]. Dabei wurden nicht nur Mutationen in Exon 2 des KRAS-Onkogens, sondern auch solche in den Exonen 3 und 4 sowie Mutationen in denselben drei Exons von NRAS berücksichtigt. Betrachtete man nur die 342 Patienten, die in beiden Onkogenen den Wildtyp aufwiesen, so zeigte die Analyse für sie eine Steigerung der medianen Gesamtüberlebenszeit um 7,5 Monate, wenn die Patienten als Erstlinientherapie Cetuximab plus FOLFIRI anstelle von Bevacizumab plus FOLFIRI erhalten hatten (33,1 vs. 25,6 Monate; HR 0,70; $p=0,011$). Die Gesamtansprechraten unterschieden sich auch hier nicht signifikant: Sie lagen bei 65,5% unter Cetuximab plus FOLFIRI gegenüber 59,6% unter Bevacizumab plus FOLFIRI ($p=0,32$).

Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit betrug 10,4 Monate unter Cetuximab plus FOLFIRI vs. 10,2 Monate unter Bevacizumab plus

FOLFIRI (HR 0,93; 95% CI: 0,74-1,17; $p=0,54$).

In einer Post-Hoc-Analyse der 178 Patienten mit Mutationen in einem der beiden Onkogene war mit median 20,3 Monaten unter Cetuximab gegenüber 20,6 Monaten unter Bevacizumab plus FOLFIRI kein Unterschied beim Gesamtüberleben zu erkennen (HR 1,09; $p=0,60$) [1]. Bei den Patienten im Therapiearm mit Cetuximab plus FOLFIRI betrug die progressionsfreie Überlebenszeit median 7,5 Monate im Vergleich zu 10,1 Monaten im Therapiearm mit Bevacizumab plus FOLFIRI (HR 1,31; $p=0,085$). Die Gesamtansprechrate lag bei 38,0% bzw. 51,2% ($p=0,097$).

Patienten, deren kolorektale Karzinome RAS-Mutationen tragen, profitieren also nicht von der Gabe eines EGFR-Antikörpers, aber „zusammen mit den Erkenntnissen anderer relevanter Studien der jüngsten Zeit sprechen diese Ergebnisse dafür, dass die Erstlinienbehandlung von Patienten mit RAS-Wildtyp-Tumoren eine Anti-EGFR-Therapie enthalten sollte“, so der Studienleiter von FIRE-3, Prof. Dr. Volker Heinemann von der Ludwig-Maximilians-Universität München. □

Literatur

1. Heinemann V, et al. Oral presentation at the European Cancer Congress 2013, September 28. Abstract #LB.A17.
2. Heinemann V, et al. Oral presentation at the ASCO Annual Meeting 2013, June 1. Abstract #LBA5506.
3. Modest D, et al. Oral presentation at the World Congress on Gastrointestinal Cancer 2013, July 6. Abstract #O-0029.

■ Myelofibrose: Neue Daten bestätigen Daten zu JAK1/2-Inhibitor

Novartis Oncology Presse-Vernissage, Frankfurt am Main, 26. Juni 2013

Myelofibrose (MF) ist eine seltene, potenziell tödliche Bluterkrankung, die durch Fehlfunktion der Stammzellen im Knochenmark mit Bindegewebsvermehrung (Fibrose) und Beeinträchtigung aller Zelllinien charakterisiert ist. Kompensatorisch tritt eine extramedulläre Hämatopoese in Milz, Leber und Knochen mit entsprechenden Symptomen auf. Die Patienten leiden an Anämie, Thrombozytopenie und Leukozytopenie.

Eine charakteristische Vergrößerung von Leber und/oder Milz zählt zu den häufigsten Symptomen der Erkrankung und kann ebenfalls zu starker Belastung führen. Das mediane Überleben nach Diagnosestellung liegt zwischen zwei und elf Jahren. Bislang stand für MF-Patienten keine zugelassene medikamentöse Behandlungsoption zur Verfügung. Lediglich eine allogene Stammzelltransplantation stellt einen kurativen Therapieansatz dar. Sie ist allerdings mit einer hohen Sterberate assoziiert.

Ruxolitinib (Jakavi®) wurde im September 2012 europaweit als erste medikamentöse Therapie zugelassen – zur Behandlung von krankheitsbedingter Splenomegalie oder anderen Symptomen bei Erwachsenen mit primärer Myelofibrose (chronische idiopathische Myelofibrose) oder MF nach Polycythaemia vera oder Essentieller Thrombozythämie [1]. Ruxolitinib ist ein selektiver, oraler Inhibitor der beiden Januskinasen JAK1 und JAK2. Er greift regulierend in den bei Myelofibrose gestörten JAK/STAT-Signalweg ein.

In den beiden zulassungsrelevanten Phase-III-Studien COMFORT-I und COMFORT-II war Ruxolitinib wirksam und sicher in der Behandlung von Myelofibrose-Patienten.

Auf einer Presseveranstaltung stellten Prof. Oliver Ottmann, Frankfurt, und Prof. Hans-Michael

Kvasnicka, Frankfurt, neue Daten der COMFORT-II sowie weiterer Ruxolitinib-Studien bei Patienten mit Myelofibrose vor. Die Daten zum 3-Jahres-Follow-up der COMFORT-II-Studie bestätigen die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Ruxolitinib sowie den Überlebensvorteil, der sich in vorhergehenden Auswertungen bereits angedeutet hatte [2]. Bestätigt haben sich sowohl die Überlegenheit von Ruxolitinib gegenüber BAT (Best Available Therapy: Hydroxyurea, Interferon-alfa bzw. sequenzielle Therapien) bei den klinischen Symptomen als auch die Verträglichkeit.

Ebenso konnte die Verlängerung des Gesamtüberlebens in der 3-Jahres-Auswertung erneut belegt werden: Die Behandlung mit Ruxolitinib verringert im Vergleich zu BAT die Mortalität um 52% (HR=0,48; 95% KI: 0,28-0,85, p=0,009). „Ruxolitinib könnte damit das erste Medikament sein, das bei Patienten mit fortgeschrittener Myelofibrose zu einer Verbesserung im Gesamtüberleben führt“, erklärte Prof. Ottmann.

Eine exploratorische Analyse der Knochenmarkbiopsien von Patienten einer Phase-I/II-Studie durch Prof. Kvasnicka zeigte erstmals, dass Ruxolitinib in der Langzeittherapie über vier Jahre den Grad der Knochenmarkfibrose in relevantem Umfang stabilisierte bzw. verbesserte – ein Effekt, der bei keiner der bisher verfügbaren Therapien beobachtet werden konnte [3, 4]. „Diese Analyse deutet darauf hin, dass eine Langzeittherapie mit Ruxolitinib auch das Fortschreiten der Knochenmarkfibrose verzögern könnte“, so Prof. Kvasnicka.

Dr. Barbara Michels

Literatur

1. Jakavi® (Ruxolitinib) Fachinformation (Stand: August 2012).
2. Vannucchi AM et al. Long-term outcomes from a phase 3 study comparing ruxolitinib with best available therapy (BAT) for the treatment of myelofibrosis (MF): A 3-year update of COMFORT-II. 18th EHA 2013: Abstr. #S1111.
3. Kvasnicka HM et al. Long-term intervention effects on bone marrow morphology in myelofibrosis: Patients treated with ruxolitinib and best available therapy. 18th EHA 2013: Abstr. #S591.
4. Kvasnicka, M et al. Exploratory analysis of the effect of ruxolitinib on bone marrow morphology in patients with myelofibrosis. ASCO 2013: Abstr. #7030.

■ Brentuximab Vedotin etabliert sich als neuer Therapiestandard

Takeda Pharma-Pressekonferenz „Neuer Therapiestandard für Patienten mit r/r CD30+ Hodgkin-Lymphom und sALCL“ 24. September 2013 in Berlin

Seit rund einem Jahr steht für Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem (r/r) Hodgkin-Lymphom (HL) oder systemischem anaplastischem großzelligem Lymphom (sALCL) mit Brentuximab Vedotin (Adcetris®) zum ersten Mal seit 20 Jahren eine neue Therapieoption zur Verfügung. Das gegen CD30 gerichtete Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (ADC) hat sich in dieser kurzen Zeit aufgrund seiner Effektivität und Verträglichkeit bereits als neuer Therapiestandard bei diesen Patienten etabliert, resümierte Prof. Andreas Engert, Köln.

Bei r/r HL und sALCL standen bislang keine effektiven Therapien zur Verfügung, um die Patienten wieder in Remission zu führen; ihre Prognose war entsprechend schlecht. Daher stellt Brentuximab Vedotin als effektive und gut verträgliche Option einen deutlichen Fortschritt dar. Der Wirkmechanismus basiert darauf, dass das CD30-Antigen fast nur auf malignen HL- und sALCL-Zellen – unabhängig vom Krankheitsstadium, von der Therapielinie oder vom Transplantationsstatus – exprimiert wird. Das Toxin wird erst nach Bindung des Antikörpers an die malignen CD30-positiven Tumorzellen und Internalisierung des Komplexes freigesetzt.

Im Rahmen der Zulassungsstudien bewirkte Brentuximab Vedotin eine hohe objektive Ansprechrate von 75% bei HL und 86% bei sALCL [1-3]. Die Rate an kompletten Remissionen betrug bei HL 33%, bei sALCL 59%. Die Tumormass wurde bei 94% der HL-Patienten und 97% der sALCL-Patienten reduziert. „In der klinischen Praxis sehen wir die guten Studiendaten bestätigt. Im sogenannten Named-Patient-Programm liegen die Ansprechraten bei Patienten, die teil-

weise noch intensiver als in den Studien vorbehandelt sind, immer noch über 60%“, bestätigte Engert.

Bei der letzten Datenerhebung war das mediane Gesamtüberleben nach 29,5 Monaten in der HL-Studie und nach 22,8 Monaten in der sALCL-Studie noch nicht erreicht [4]. Eine kürzlich beim Internationalen Lymphom-Kongress in Lugano vorgestellte Post-Hoc-Analyse zeigte zudem, dass mit Brentuximab Vedotin 62% der HL-Patienten und 67% der sALCL-Patienten ein längeres progressionsfreies Überleben als mit der letzten vorangegangenen Therapie erreichten [5].

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen sind Neutropenien und eine moderate periphere Neuropathie. Alle unerwünschten Ereignisse waren bisher durch Anpassung der Behandlungsfrequenz oder durch eine Dosisreduktion effektiv beherrschbar. Da Brentuximab Vedotin die Progression der Krankheit bei diesen stark vorbehandelten Patienten verzögern kann, geht der Kölner Hämatologe davon aus, dass letztendlich wahrscheinlich auch das Gesamtüberleben verbessert wird.

Inzwischen hat Brentuximab Vedotin auch Eingang in die 2013 publizierte S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin-Lymphoms gefunden [6]. „Brentuximab Vedotin ist beim rezidierten oder refraktären HL und sALCL der neue Therapiestandard und wird in klinischen Studien für eine erweiterte Anwendung bei HL, sALCL und anderen CD30-positiven malignen Neoplasien untersucht“, so das positive Fazit von Engert.

Bettina Reich

Literatur

1. Younes A et al. *J Clin Oncol* 2012;30:2183-9
2. Pro B et al. *J Clin Oncol* 2012;30:2190-6
3. Chen R et al. *ASH* 2012, Abstract 3689
4. Pro B et al. *ASH* 2012, Abstract 2745
5. Radford J et al. *ICML* 2013 Poster #303
6. AWMF 2013. S3-Leitlinie Diagnostik/Therapie/Nachsorge des Hodgkin-Lymphoms bei erwachsenen Patienten. www.awmf.org

■ Prostatakarzinom-Risiko: Die Dynamik des PSA-Wertes weist den Weg

Hexal-Presskonferenz „Update Prostatakarzinom 2013 – aus der Sicht des ambulanten niedergelassenen Uro-Onkologen“

21. August 2013 in Magdeburg

Die Befassung mit urologischen Malignomen ist ein zentraler Teil der Diagnostik und Therapie in der urologischen Praxis. Das konstatierte Dr. Wolfgang Lessel, Magdeburg. Und auch umgekehrt nehmen Urologen eine zentrale Aufgabe in der Früherkennung und Behandlung aller Krebserkrankungen ein. Denn ein Viertel aller Krebsneuerkrankungen, die vom Robert-Koch-Institut (RKI) auf jährlich insgesamt etwa 470.000 geschätzt werden, entfallen auf das Fachgebiet der Urologie. Dabei stellt das Prostatakarzinom (PCa) die häufigste Krebserkrankung bei Männern dar. Dass es demgegenüber „nur“ die dritthäufigste Krebstodesursache bei Männern ist, führte der Facharzt insbesondere auf die guten Früherkennungs- und Behandlungsmöglichkeiten zurück.

Obwohl die relative 5-Jahres-Überlebensrate von Patienten mit PCa 92% beträgt, werden die von der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) getragenen Vorsorgeuntersuchungen nur von jedem fünften Mann regelmäßig genutzt, bedauerte Lessel. Die Folge davon sei, dass etwa 10-20% der Patienten bei Diagnose bereits ein metastasiertes Prostatakarzinom mit wesentlich schlechterer Prognose hätten. Zu diesem Missstand hat nach Auffassung des Urologen maßgeblich die öffentliche Debatte um Überdiagnosen beigetragen, die angeblich häufiger seien als die Zahl der verhinderten Krebstodesfälle.

Lessel räumte in diesem Zusammenhang ein, dass es sicherlich nicht richtig sei, die PCa-Diagnose allein vom Laborwert des Prostata-spezifischen Antigens (PSA) abhängig zu machen. Denn beim PSA handle es sich lediglich um einen Gewebemarker für das Organ Prostata und keineswegs um einen reinen Tumormarker.

Schließlich könnten PSA-Erhöhungen auch durch eine gutartige Vergrößerung des Organs (BPH = benigne Prostata-Hyperplasie) und Entzündungen sowie allein durch Irritationen wie ausgiebiges Fahrradfahren oder sexuelle Aktivität ausgelöst werden. Ein erhöhter PSA-Wert per se liefere somit keine Diagnose, sondern stelle lediglich die Indikation zur weiteren Abklärung dar. Dabei sollte man sich aber wiederum nicht allein auf die Palpation verlassen, die von der GKV ab dem 45. Lebensjahr einmal pro Jahr erstattet wird. Denn der Tastbefund komme häufig zu spät. Erst durch die Kombination des PSA-Wertes mit Palpation und Sonografie könnten mindestens 80% der Prostatatumoren im Frühstadium erkannt werden.

Die Aussagekraft des PSA-Wertes lässt sich laut Lessel auch dadurch erhöhen, dass er in seiner Dynamik erfasst wird. So weise ein Anstieg um mehr als 0,75 ng/ml pro Jahr bzw. bei jüngeren Patienten zwischen 40 und 55 Jahren um mehr als 0,5 ng/ml pro Jahr auf ein erhöhtes Risiko hin, das durch eine Biopsie sowie eine transrektale Ultraschall-Untersuchung (TRUS) abgeklärt werden sollte.

In Bezug auf die Behandlungsoptionen konstatierte Lessel, dass GnRH-Analoga als Standardtherapie einen festen Stellenwert bei der Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom haben. Sie werden in den nationalen und internationalen Leitlinien empfohlen. Dabei verwies er insbesondere auf Leuprorelin[®] HEXAL[®] als Leuprorelin-Depot der dritten Generation und erinnerte daran, dass die Wirksubstanz selbst seit über 15 Jahren weltweit zur Hormondeprivations-Therapie des hormonsensiblen fortgeschrittenen Prostatakarzinoms eingesetzt wird. Die Wirkung auf die Tumorprogression bezeichnete er als vergleichbar mit der einer Orchiektomie. Die Depotformulierung biete dabei den Vorteil einer geringeren Belastung des Patienten und einer damit einhergehenden Steigerung seiner Lebensqualität.

Martin Wiehl

Impressum

Verleger und Herausgeber:

Prof. Dr. Georg Hoffmann (V. i. S. d. P.)
Dipl.-Kfm. Jürgen Hartmann

Verlag:

Trillium GmbH
GF: Prof. Dr. Georg Hoffmann und
Dipl.-Kfm. Martin Hoffmann
Hauptstraße 12 b, D-82284 Grafath
Tel.: 08144/9111, Fax: 08144/98169
E-Mail: info@trillium.de
Internet: www.trillium.de

Redaktion:

Dipl.-Biol. Josef Gulden

Satz:

Manuela Steinert

Verkauf/Anzeigenverwaltung:

Dipl.-Kfm. Martin Hoffmann,
Adelheid Rödiger, Renate Heitzer

Anzeigenpreisliste:

Nr. 23 vom 1. September 2013

Druckerei:

BluePrint AG
Lindberghstraße 17, 80939 München

Erscheinungsweise, Bezugsbedingungen:

krebsmedizin erscheint viermal jährlich. Diese Ausgabe enthält eine Verlagsbeilage. Einzelpreis 10,-€ zuzüglich Porto, Jahresabonnement 40,-€, Sonderpreis für Studenten gegen Einsendung der Immatrikulationsbescheinigung 34,-€, jeweils einschließlich Porto. Preise einschließlich Mehrwertsteuer. Auslandsabonnements zuzüglich Porto. Bestellungen über den Verlag oder Buchhandel. Bei höherer Gewalt bestehen weder Belieferungs- noch Entschädigungsansprüche.

Copyright, Gewährleistung:

Die publizierten Beiträge sind urheberrechtlich geschützt und dürfen auch in Teilen ohne schriftliche Genehmigung weder vervielfältigt, übersetzt, gespeichert noch in anderer Form wiedergegeben werden. Trotz größter Sorgfalt bei Recherche und Dokumentation kann keine Gewähr für die Richtigkeit der im redaktionellen Teil enthaltenen Angaben übernommen werden. Keine Haftung für unverlangt eingesandte Manuskripte.

Wichtiger Hinweis:

Der Leser dieser Zeitschrift ist aufgefordert, die Beipackzettel der verwendeten Präparate zu prüfen, um festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber den Angaben in dieser Zeitschrift abweichen. Eine Haftung der Autoren, Beiräte oder des Verlages ist deshalb ausgeschlossen.

Gerichtsstand und Erfüllungsort:

Fürstenfeldbruck

ISSN 1868-4246



Veranstaltungen

November 2013

Berlin, 14.-16. November 2013

10. Herbstkongress der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie

Auskunft: MCI Deutschland GmbH, München Office, Sarah Fronmüller, Neumarkter Straße 21, 81673 München, Tel.: 089/549096-73, Fax: -75 sarah.fronmueller@mci-group.com www.aio-portal.de

Bad Nauheim, 29. November 2013

International Meeting Cancer & Pregnancy

Auskunft: GBG Forschungs GmbH, Martin-Behaim-Str. 12, 63263 Neu-Isenburg, Tel.: 06102/7480-0, Fax: -440 info@germanbreastgroup.de www.germanbreastgroup.de

Dezember 2013

St. Gallen, 1.-5. Dezember 2013

7th European Colorectal Congress (ECC)

Auskunft: Medkongress AG, Rorschacher Str. 311, CH-9016 St. Gallen, Tel.: 0041/71-282 06-00, Fax: -09 info@colorectalsurgery.eu www.colorectalsurgery.eu

München, 7. Dezember 2013

VII. Wissenschaftliches Wintersymposium Gynäkologische Onkologie

Auskunft: MCI Deutschland GmbH, München Office, Neumarkter Str. 21, 81673 München, Tel.: 089/549096-53, Fax: -55 wws-teilnehmer@mci-group.com www.wintersymposium-muenchen.de

New Orleans, 7.-10. Dezember 2013

55th Annual Meeting of the American Society of Hematology (ASH)

Auskunft: American Society of Hematology (ASH), 2021 L Street NW, Suite 900, Washington, DC 20036, USA, Tel.: 001/202-776-0544, Fax: -0545 meetings@hematology.org www.hematology.org

San Antonio, 10.-14. Dezember 2013

36th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS)

Auskunft: Rich Markow, Director, Symposia, Cancer Therapy & Research Center at UT Health Science Center, 7979 Wurzbach Road, MC 8224, San Antonio, TX 78229, USA, Tel.: 001/210-450-1550, Fax: -1560 sabcs@uthscsa.edu http://sabcs.org

Januar 2014

San Francisco, 16.-18. Januar 2014

2014 Gastrointestinal Cancers Symposium

Auskunft: Gastrointestinal Cancers Symposium Customer Service Center 11208 Waples Mill Road, Suite 112, Fairfax, VA 22030 USA, Tel.: 001/703-449-6418, Fax: -563-2715 giregistration@jspargo.com http://gicasymp.org

San Francisco, 30. Jan. - 1. Feb. 2014

2014 Genitourinary Cancers Symposium

Auskunft: Genitourinary Cancers Symposium Customer Service Center 11208 Waples Mill Road, Suite 112, Fairfax, VA 22030 USA, Tel.: 001/703-449-6418, Fax: -563-2715 guregistration@jspargo.com http://gucasymp.org

Februar 2014

Berlin, 19.-22. Februar 2014

31. Deutscher Krebskongress 2014

Auskunft: Andrea Weissenberg, Klinik I für Innere Medizin, Universitätsklinikum Köln (AöR), Kerpener Straße 62, 50937 Köln, Tel.: 0221/478-87216, Fax: -1487216 dkk2014@uk-koeln.de www.dkk2014.de

Für die Angaben wird keine Gewähr übernommen, bitte informieren Sie sich beim Veranstalter.