

# A1 Prinzipien der antineoplastischen medikamentösen Systemtherapie

## A1.1 Einleitung

Die medikamentöse antineoplastische Therapie beinhaltet im Wesentlichen die zytostatische Chemotherapie, die Hormontherapie, die Immuntherapie, die Therapie mit monoklonalen Antikörpern, Zytokinen, Therapien mit Inhibitoren von Wachstumsfaktoren und deren Rezeptoren, von Neoangiogenese und differenzierungs-induzierender Therapie. Unterschiede zwischen malignem und benignem Zellwachstum lassen sich vorwiegend quantitativ und nicht qualitativ darstellen, sodass antineoplastische Therapieverfahren immer auch das Wachstum von Normalgewebe beeinflussen. Dennoch hat die Entwicklung der Zytostatikatherapie in den 50 Jahren ihres Bestehens zweifelsfrei zeigen können, dass die quantitativen Unterschiede zwischen maligner und benigner Zellproliferation genutzt werden können, um Tumorerkrankungen sowohl in früheren (neoadjuvante und adjuvante Therapie) als auch in späteren Erkrankungsstadien mit tolerablen und in der Regel passageren Nebenwirkungen auf normale Zellen zu heilen oder eine Lebensverlängerung unter Erhalt der Lebensqualität zu erzielen. In letzter Zeit finden sich jedoch auch qualitative Unterschiede, die zur Therapie genutzt werden können. Hier sind zu nennen: Unterschiede im Invasionsverhalten, der Apoptosefähigkeit, der Gefäßversorgung ebenso wie ligand- und rezeptorvermittelte Unterschiede der Signaltransduktion. Auf Letzterem beruht die erfolgreiche Therapie mit Inhibitoren der Signaltransduktion wie dem Tyrosinkinase-Inhibitor Imatinib (Glivec®) bei chronischer myeloischer Leukämie und gastrointestinalen Stromatumoren, mit Inhibitoren

von epidermalemem Wachstumsfaktor/-Rezeptor (z. B. Cetuximab oder Panitumomab gegen EGF-Rezeptor, Trastuzumab gegen Her2) oder von vaskulär-endothelialelem Wachstumsfaktor (VEGF)/-Rezeptor (Bevacizumab).

## A1.2 Therapiekonzepte

Wesentliche Voraussetzung für die Durchführung antineoplastischer Therapieverfahren ist die Festlegung des Therapiekonzeptes. Insbesondere mit Blick auf die zu erwartende Toxizität müssen Kenntnisse vorliegen, um eine kurative von einer palliativ lebensverlängernden oder palliativ symptomlindernden Therapie zu unterscheiden. Hiernach richtet sich die Therapieintensität. Vom Ansatz her kurativen Anspruch haben alle adjuvanten Chemo- und Hormontherapieverfahren, um so die Heilungsraten zu erhöhen. Hierzu zählen auch die so genannten neoadjuvanten (präoperativen oder primären) Chemotherapieverfahren, beispielsweise beim Osteosarkom, dem Magenkarzinom, dem lokal fortgeschrittenen Mammakarzinom oder bei fortgeschrittenen Kopf-Hals-Karzinomen. Im fortgeschrittenen Tumorstadium können systematische Therapieverfahren kurativen Anspruch haben. Dies gilt für Hodgkin- und hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome, akute Leukämien, das Chorionkarzinom der Frau, testikuläre Karzinome, Ovarial- und Bronchialkarzinome in limitierten Krankheitsstadien, Tumoren des Kindesalters wie Wilms-Tumor und Rhabdomyosarkom sowie auch für gastrointestinalen Tumoren, wie das auf die Leber- oder Lungenmetastasen beschränkte Kolonkarzinom, zusammen mit sekundärchirurgischer Resektion.

Ziel ist hierbei das Erreichen einer anhaltenden, kompletten Tumorremission bei Entfernung von Resttumor. Gelingt dies nicht, muss zum richtigen Zeitpunkt auf eine palliative Tumorthherapie gewechselt werden. Dieses palliative Therapiekonzept, das auch bei allen anderen bisher nicht genannten Tumorerkrankungen im fortgeschrittenen Stadium vorliegt, beinhaltet als wichtigstes Ziel eine Lebensverlängerung unter Inkaufnahme einer minimalen therapiebedingten Morbidität (= Erhalt der Lebensqualität). Bei einzelnen Patienten kann ein palliativmedizinisches Therapiekonzept im engeren Sinne die Linderung von belastenden Symptomen bewirken (Beschwerdelinderung ohne Lebensverlängerung). Hierzu zählt z. B. das Pankreaskarzinom. Darüber hinaus muss immer die Möglichkeit eines multimodalen Therapieansatzes überprüft werden.

### A1.3 Indikationen zur Chemo- und Hormontherapie

Bei Verfolgung eines kurativen Therapiekonzeptes beginnt die zytostatische Chemo- oder Hormontherapie in engem zeitlichen Zusammenhang mit der Diagnosestellung (als primäre oder adjuvante Therapie) oder bei frühestem Nachweis einer Metastasierung. Wichtig und entscheidend ist, dass die Therapiestrategie vor einem eventuell geplanten operativen Eingriff festgelegt wird, und zwar im Konsens aller an der Therapie potenziell beteiligten Fachvertreter. Expertise, klinischer Sachverhalt und das Wohl des Patienten gehen dabei vor Konsens!

Dies gilt auch, wenn die Therapie möglicherweise palliativ orientiert sein sollte. Bei Verfolgung eines palliativen Therapiekonzeptes zur Lebensverlängerung ist die Chemo- oder Hormontherapie bei Nachweis der Metastasierung indiziert. Die Therapie hat unter strenger Abwägung von Effektivität und Toxizität zu erfolgen. Somit steht z. B. eine nebenwirkungsärmere Hormontherapie in der Reihenfolge vor einer gegebenenfalls wirksamen Monotherapie, die gefolgt wird von einer kombi-

nierten Zytostatikatherapie. Die Hormontherapie ist beim metastasierenden Mamma- und Prostatakarzinom als Therapie der ersten Wahl anzusehen. Nur bei sicherer Hormonrezeptornegativität oder disseminierter hepatischer und pulmonaler Metastasierung besteht beim fortgeschrittenen Mammakarzinom primär die Indikation für eine Zytostatikatherapie. Die Verfügbarkeit monoklonaler Antikörper hat zu Kombinationsbehandlungen mit Chemotherapie beim Mammakarzinom, Kolonkarzinom und bei malignen Lymphomen geführt.

Die Möglichkeiten der erweiterten Therapie, wie regionale intraarterielle Chemotherapie/-embolisation, Thermoablation etc., müssen bei entsprechender klinischer Situation (z. B. refraktäre Lebermetastasen des Kolon-Rektumkarzinoms) mit bedacht werden.

### A1.4 Kontraindikationen zur Chemo- und Hormontherapie

Die wichtigste Kontraindikation gegen eine antineoplastische Systemtherapie besteht im Vorliegen einer weit fortgeschrittenen Tumorerkrankung, bei der eine relevante Wirkung der Therapie nicht mehr erwartet werden kann, die Nebenwirkungen dem Patienten nicht zumutbar sind oder die Tumorentität bzw. die Zahl vorausgegangener Systemtherapien eine Resistenz der Tumorerkrankung gegenüber Zytostatika, Hormontherapeutika oder Antikörper weitgehend sicher vermuten lässt. Darüber hinaus gibt es bei Einschränkung spezieller Organfunktionen Kontraindikationen gegen einzelne zytostatische Substanzen. Zu nennen ist bei Herzinsuffizienz eine Kontraindikation gegen Anthrazykline, bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz die Kontraindikation gegenüber Cisplatin, bei restriktiven oder obstruktiven pulmonalen Erkrankungen die Kontraindikation gegen Bleomycin, Busulfan, Nitrosoharnstoffe, eine Kontraindikation für Hormontherapeutika ist die unbeherrschbare Hyperkalzämie, für monoklonale Antikörper eine Allergie gegen diese Eiweiße. Kontraindikationen sind insbesondere bei tor-

pidem Krankheitsverlauf zu überprüfen. So kann nach entsprechend wirksamer Supportivtherapie eine anfangs kontraindizierte lebensverlängernde Therapie indiziert sein.

### A1.5 Durchführung der Chemo- und Hormontherapie

Die Wirksamkeit einer Zytostatikatherapie ist unter pharmakologischen Gesichtspunkten zu meist direkt proportional dem Produkt aus Konzentration und Verweildauer. Neben der Konzentration des Zytostatikums in der Tumorzelle sind weitere Faktoren von Bedeutung, die die Grundlage der modernen Zytostatikatherapie darstellen. Hierzu gehören vor allem die Dosisintensität, d. h. die applizierte Dosis pro Zeiteinheit, die Applikationsform, Absorption, Metabolisierung und Exkretion, die Kombination einzelwirksamer Zytostatika mit additiven und synergistischen Effekten auf das Tumorzellwachstum, aber nicht-additiven Nebenwirkungen und die Sequenz der Chemotherapie kombinationen. Es gibt viele experimentelle und klinische Belege, dass die Kombination einzelwirksamer Zytostatika, in drei- bis vierwöchigen Abständen appliziert, einer Monotherapie überlegen ist. Dies gilt insbesondere für die Kombination von Zytostatika und EGF-Rezeptor oder VEGF-Inhibitoren. Eine kontinuierliche, niedrigdosierte Monotherapie mit klassischen Zytostatika ist, von wenigen Ausnahmen abgesehen, nicht sinnvoll. Bei einer Reihe von Tumorerkrankungen – maligne Lymphome, akute und chronische Leukämien, kleinzelliges Bronchialkarzinom, rezidivierende oder fortgeschrittene Hodentumoren bzw. Ovarialkarzinome – wird unter Zuhilfenahme der modernen Supportivmaßnahmen inklusive des Blutstammzellsupportes eine Hochdosistherapie (HDCTX) eingesetzt bzw. überprüft. Außerhalb von Studien ist diese spezielle Therapieform nur bei Lymphomen, Plasmozytom und Leukämien indiziert, nicht aber bei soliden Tumoren! Bei malignen Lymphomen und akuten Leukämien hat sich die Überlegenheit der HDT-Strategien gegenüber

konventionellen Salvage-Chemotherapieprotokollen eindeutig gezeigt. Bei Ovarial- und refraktären Hodentumoren gibt es Hinweise auf höhere Effektivität der HDT, während beim Mammakarzinom und Bronchialkarzinom die randomisierten Studien keine Überlegenheit dosisintensivierter Protokolle mit Stammzellsupport zeigen. Verschiedene theoretische Modelle (Skipper-Schabel; Goldie-Coldman; Norton-Simon) haben zu den heute gängigen Chemotherapieverfahren geführt: Wirksame Zytostatikakombinationen werden nach Erholung des Normalgewebes in drei- bis vierwöchigen Abständen repetiert, um so die Tumorerkrankung möglichst in eine komplette Remission zu überführen.

Die Hormontherapie greift mit wenigen Ausnahmen (z. B. differenzierungsinduzierende Wirkung der Antigestagene) im Gegensatz zur zytostatischen Chemotherapie (siehe unten) in Regelkreise der hormonellen Wachstumskontrolle der Tumorerkrankung ein. Die früher übliche Unterteilung zwischen hormonablativer und hormonadditiver Therapie ist weitgehend verlassen worden. Heutige Therapieverfahren zielen auf die Blockierung der wachstumsstimulierenden Hormoneinflüsse ab. Dies kann geschehen durch Elimination körpereigener Hormone (z. B. durch Suppression hypophysärer oder gonadaler Hormonsekretion, Luteotropes-Hormon-Releasing-Hormon (LHRH)-Antagonisten, Aromatase-Inhibitoren) oder durch Blockierung von Hormonrezeptoren und damit Unwirksamkeit der endogenen Hormonsekretion (z. B. Antiöstrogene, Antiandrogene). Zur additiven Hormontherapie zählen noch die antiproliferativ und antigonadotrop wirksamen Gestagene in der Behandlung des metastasierenden Mammakarzinoms und die Applikation von Östrogenen beim fortgeschrittenen Prostatakarzinom. Sämtliche Hormontherapieverfahren werden nach Beginn kontinuierlich bis zum Nachweis ihrer Unwirksamkeit weitergeführt. Die Hormontherapie wird nicht kombiniert, sondern sequenziell eingesetzt, d. h. einzelne Therapieverfahren kommen nacheinander zum Einsatz.

Lediglich die Agonisten des LHRH werden beim Mammakarzinom durch andere Hormontherapieverfahren (Antiöstrogene) supplementiert, beim Prostatakarzinom z. T. mit Antiandrogenen kombiniert.

### A1.6 Die Immuntherapie

Die Immuntherapie maligner Erkrankungen kann in aktive und passive Therapieverfahren unterteilt werden. Aktive Immuntherapie beinhaltet die spezifische und unspezifische Generierung von zytotoxischen, zellulären oder humoralen Immunreaktionen. Die passive Immuntherapie beinhaltet den Transfer spezifischer, zytotoxischer Immunzellen oder von tumorspezifischen Antikörpern. Zelluläre Immunreaktionen führen durch direkte Zell-Zell-Interaktion oder über Antikörpervermittlung zu einer Zytolyse der Tumorzelle. Humorale Antikörper können entweder komplementvermittelt oder über eine zelluläre antikörperabhängige Zytotoxizität zum Untergang der Tumorzelle führen. Von humoraler und zellulärer Immuntherapie streng abzugrenzen sind Verfahren einer unspezifischen Beeinflussung des Immunsystems (Mistelextrakte, Organextrakte), deren antineoplastische Potenz nicht bewiesen ist. Bisher ist keine Form der Immuntherapie von klinisch nachgewiesener Wirksamkeit. Sie ist damit ausschließlich experimentell und nur in Studien anzuwenden. Allerdings kann Rituximab als – erste erfolgreiche – spezifische „Immuntherapie“ bezeichnet werden, da eine CD-20-vermittelte Zytolyse eingeleitet wird (Non-Hodgin-Lymphome).

### A1.7 Wirkung der antineoplastischen Therapie

Zytostatika wirken durch Interferenz mit der DNA-Replikation oder der Mitose zellteilungshemmend. Man geht heute davon aus, dass hierdurch der Weg des programmierten Zelltodes (Apoptose) induziert wird und es sich nicht um eine Zellnekrose handelt. Die Wirksamkeit der medikamentösen Tumorthherapie wird anhand verschiedener Parameter

bestimmt: Hierzu gehören die Zeit zwischen Beginn der Tumorremission und der erneuten Tumorprogression (progressionsfreies Überleben, PFS), die Überlebenszeit, die Überlebens- und Heilungsrate und der Nachweis oder das Fehlen objektiver Tumorrückbildungen. Unter Berücksichtigung der durch die antineoplastische Therapie induzierten Toxizität werden in letzter Zeit zunehmend Parameter benutzt, die die Lebensqualität mit berücksichtigen. Daneben haben die besseren Kenntnisse der Mechanismen von Apoptose, Kontrolle des Zellzyklus und der zellulären Signaltransduktion zur Entwicklung „target“-spezifischer Inhibitoren (z. B. Imatinibmesilat [Glivec®], Erlotinib [Tarceva®] oder Gefitinib [Iressa®], Cetuximab [Erbix®] oder Bevacizumab [Avastin®] geführt. Ebenso werden das bessere Verständnis von Gefäßversorgung und Invasions-/Metastasierungsmechanismen über Antiangiogenese-Stoffe und Modulatoren der Adhäsionsprozesse bzw. von Proteinasehemmern Beiträge zur Kontrolle des Tumorgeschehens leisten. Objektive Tumorremissionen sind die komplette Remission (CR) mit vollständiger Rückbildung aller messbaren Tumorparameter und der Tumorsymptome sowie die partielle Remission (PR) mit Rückbildung von 50% oder mehr aller Tumorparameter für mehr als vier Wochen. Darüber hinaus wird ein Wachstumsstillstand einer vorher progredienten Metastasierung für mehr als vier Wochen (NC) als Therapieerfolg gewertet. Zeiten zwischen Erreichen einer Tumorstillstand und erneuten Tumorprogression werden ebenso wie progressionsfreie Überlebenszeiten angegeben. Hierbei ist auf die Nachbeobachtungszeit und die Zahl der Patienten zu den bestimmten Beobachtungszeitpunkten zu achten, da nicht selten mit zunehmender Beobachtungszeit die Therapieeffekte geringer und die Schlussfolgerungen geändert werden. Es ist zu beachten, dass neue Wirkprinzipien (z. B. auch Antiangiogenese) eventuell und teilweise einer anderen Wirksamkeitsbeurteilung bedürfen als klassische zytotoxische Therapieverfahren.

## A1.8 Zytostatika und Hormone

Es gibt mittlerweile aufgrund der systematischen Forschung und Entwicklung eine Vielzahl von zytostatisch wirkenden Medikamenten. Diese lassen sich klassifizieren in Alkylanzien, Antimetaboliten, Mitosehemmer, zytostatisch wirksame Antibiotika, Enzyme und nicht klassifizierbare Substanzen. Bei den Hormontherapeutika lassen sich unterscheiden die Agonisten und Antagonisten des gonadotropen Hormonreleasinghormons, Antiöstrogene, Antigestagene und Antiandrogene, Aromataseinhibitoren, Gestagene, Östrogene und Androgene sowie Kortikosteroide. Alle verfügbaren Zytostatika- und Hormontherapeutika sind durch entsprechende klinisch-pharmakologische Untersuchungen hinsichtlich der Einzeldosis und der Applikationsweisen definiert. Hierzu sei auf entsprechende Lehrbuchkapitel verwiesen. Für die „targeted therapy“ stehen monoklonale Antikörper und orale Signaltransduktionshemmer zur Verfügung. Hier sind zu nennen der monoklonale Antikörper Cetuximab gegen EGF-Rezeptor und Avastin gegen VEGF bei kolorektalem Karzinom, Rituximab gegen das CD-20-Antigen auf B-Lymphozyten maligner Lymphome und das Trastuzumab gegen das erbB2-Antigen bei Mammakarzinomen. Eine Vielzahl weiterer monoklonaler Antikörper befinden sich in der präklinischen und klinischen Entwicklung. Für die zelluläre Immuntherapie stehen derzeit keine für die klinische Routineanwendung zu empfehlenden Therapieverfahren zur Verfügung. Spezifische zytotoxische T-Zellen und dendritische, antigenpräsentierende Zellen befinden sich im klinischen Experiment. Auf die Entwicklung von Tumorstoffvakzinen (z. B. beim Nierenzellkarzinom, Melanom) sei hingewiesen.

## A1.9 Nebenwirkungen

Die unerwünschten Wirkungen der zytostatischen Chemotherapie beruhen zuvorderst auf den antiproliferativen Effekten an normalen Mausepithelgeweben. Hierzu gehören Haarfollikel, Hämatopoese, Schleimhäute und Reprodukti-

onssystem. Hierdurch kommt es zu der häufigen zytostatikabedingten reversiblen Alopezie, der reversiblen Myelosuppression, der reversiblen Mukositis sowie der z. T. reversiblen, z. T. irreversiblen Sterilität. Darüber hinaus stehen im Vordergrund der Toxizität die über das Brechzentrum oder die Beeinflussung der gastrointestinalen Motilität bedingte Emesis und Nausea. Eine Reihe von Zytostatika haben spezielle, dosislimitierende Organtoxizitäten (z. B. die Kardiotoxizität der Anthrazykline, die Nephrotoxizität der Platinsalze, die Pulmotoxizität von Bleomycin, Busulfan oder Nitrososulfonamiden). Letztlich induzieren Zytostatika als karzinogene und teratogene Substanzen Zweitneoplasien (bei etwa 10% der behandelten Patienten mit akuten Leukämien oder Non-Hodgkin-Lymphomen) bzw. Missbildungen oder Aborte. Auch die Hormontherapie ist mit unerwünschten Wirkungen assoziiert. Auch wenn diese in der Regel geringere Beeinträchtigungen von Lebensqualität oder Organfunktion zur Folge haben, müssen sie bei Indikationsstellung und im Therapieverlauf beachtet werden. Hierzu gehören je nach Therapie Hypertonie, diabetische Stoffwechsellage, Gewichtszunahme, Menopausenssymptome u. a. Die Therapie mit monoklonalen Antikörpern kann neben einer Hypersensitivitätsreaktion gegen das (murine) Fremdeiweiß mit entsprechender Symptomatik zu einem Zytokinreleasesyndrom bei Rituximab sowie spezifischen Nebenwirkungen an der Herzmuskelzelle durch Trastuzumab führen.

## A1.10 Supportivtherapie

Gegen die tumorbedingte Störung von Organfunktionen bzw. des Gesamtorganismus und insbesondere gegen die Toxizität der Tumortherapie richtet sich die Supportivtherapie. Hierzu zählen Maßnahmen gegen die tumor- oder therapiebedingte Myelosuppression in Form von Applikation lang wirksamer (pegylierter) hämatopoetischer Wachstumsfaktoren (Granulopoetine, Erythropoetin, SCF, Thrombopoetin) oder der Re-Transfusion autologer hämatopoe-

tischer Stammzellen. Die moderne antimikrobielle Therapie mit antibiotischen, antimykotischen und antiviralen Substanzen hat zu einer deutlich verbesserten Kontrolle krankheitsbedingter und nosokomialer Infektionen in der Folge krankheits- und therapiebedingter Neutropenien oder Immunsuppressionen geführt. Die Neurokinininhibitoren reduzieren die Emesisrate noch mehr und beugen zusätzlich noch der verzögerten Emesis vor. Die moderne antiemetische Therapie unter Einschluss von 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptorantagonisten, NK1-Rezeptorantagonisten und Glukokortikoiden hat zu einer weitgehenden Beherrschung und Elimination von Emesis und Nausea geführt. Die vorübergehende oder kontinuierliche analgetische Therapie unter frühzeitiger Verwendung von Opioiden und Morphinen führt heute fast immer zur Schmerzfreiheit bei der überwiegenden Zahl von Schmerzzuständen bei Tumorerkrankungen. Der Blutzellersatz konzentriert sich auf die Substitution von Erythrozyten und Thrombozyten, wodurch in der Regel bedrohliche oder lebensgefährliche Zustände behoben oder vermieden werden können. Granulozytentransfusionen können in besonderen Situationen ebenfalls zur Überbrückung der passageren Neutropenie sinnvoll sein. Die enterale Alimentation, gelegentlich über gastrale oder duodenale Verweilsonden, und die parenterale intravenöse Alimentation sind fester Bestandteil der Supportivtherapie, wenn hierdurch eine Lebensverlängerung mit akzeptabler Lebensqualität oder der Zustand einer Therapiewürdigkeit erreicht werden kann.

### Verfahren der Konsensbildung

Im Auftrag der Deutschen Krebsgesellschaft erstellt durch die AIO.

**Autoren:** Hans-Joachim Schmoll, Halle; Klaus Höffken, Jena

**Leitlinienkoordinator:** Hans-Joachim Schmoll, Halle

Die Leitlinie wurde mit folgenden Fachgesellschaften, Arbeitsgemeinschaften und kooperierenden Institutionen abgestimmt:

- DGIM, DGHO, DGPT, DGP (Pathologie), DGP (Palliativ), DEGRO, DRG, DGCh
- AEK-P, AIO, ARO, ARNS, CAO, ASO
- ADT

## A1.11 Schlussbetrachtung

Erfahrungen in Pharmakokinetik und Pharmakodynamik, theoretischen Grundlagen der Wirkung von Zytostatika, Hormontherapeutika und Immuntherapeutika, subtile Kenntnisse in der Indikationsstellung, Wirksamkeitsbeurteilung, Einschätzung der Toxizität sowie Erfahrung in allen verfügbaren Supportivtherapien sind unabdingbare Voraussetzungen für die Durchführung von systemischen Tumorthera-  
pien. Die Beurteilung und Dokumentation des Therapieerfolges, der unerwünschten Therapieeffekte sowie der Lebensqualität sind ebenso zu fordern wie die Bereitschaft des Tumortherapeuten, an einer Optimierung der Tumorthherapie durch Teilnahme an kontrollierten klinischen Studien mitzuwirken. Qualifikation des Therapeuten und Qualität der Therapie führen zu dem zu fordernden optimalen Behandlungserfolg. Dieser muss durch ein umfassendes Qualitätssicherungsprogramm inklusive Zertifizierung von Behandler, Behandlungseinrichtung und kontinuierlicher Fortbildung sicher gestellt werden.

### Literatur

- 1 Schmoll HJ, Höffken K, Possinger K (2005) Kompendium Internistische Onkologie, 4. Auflage. Springer, Berlin
- 2 Chu E, De Vita VT (2001) Principles of cancer management: Chemotherapy. In: De Vita VT, Hellmann S, Rosenberg SA (eds) Cancer. Principles and practice of oncology. Lippincott Williams & Wilkins, pp 289–306