

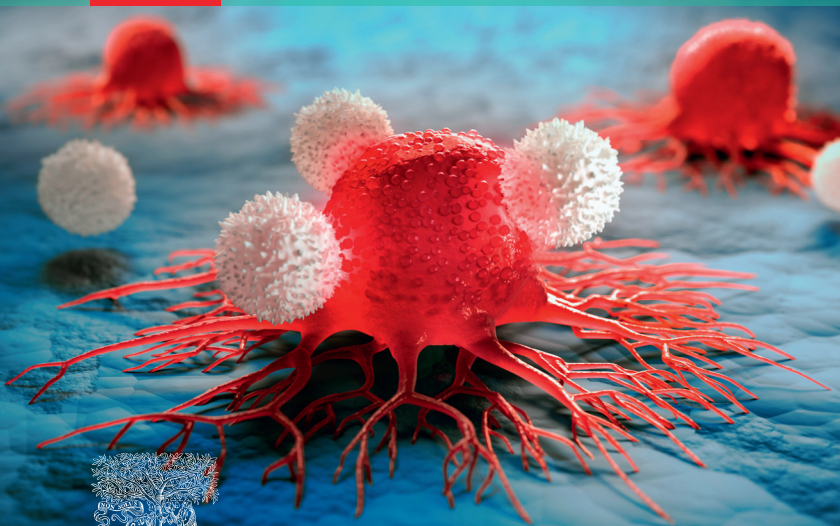
Jan Eucker Christian W. Scholz (Hrsg.)

Klinikleitfaden Hämatologie Onkologie



LESEPROBE

3. Auflage



Urban & Fischer

Inhaltsverzeichnis

1	Spezielle Aspekte der Onkologie und Hämatologie	1
1.1	Befundmitteilung – Sprechende Medizin	2
1.2	Onkologie und Psyche	3
1.3	Ausgangssituationen für eine Behandlung	7
1.4	Molekulare Diagnostik	7
1.5	Therapieplanung und -durchführung	10
2	Supportive Therapien	29
2.1	Übelkeit und Erbrechen (ANE-Syndrom)	30
2.2	Schmerztherapie	33
2.3	Maligner Pleuraerguss	39
2.4	Maligner Aszites	41
2.5	Fertilitätserhaltende Maßnahmen	42
3	Stammzelltransplantation (SZT)	45
3.1	Einleitung	46
3.2	Autologe Stammzelltransplantation	46
3.3	Allogene Stammzelltransplantation	47
3.4	Anwachsen und Komplikationen	50
3.5	Transplantatabstoßung	52
3.6	Immuntherapie mit Spender-Lymphozyten	55
4	Infektionen bei Patienten mit hämatologisch-onkologischen Erkrankungen	57
4.1	Einleitung	58
4.2	Risikoeinteilung	58
4.3	Spezielle Risikofaktoren	60
4.4	Typische klinische Syndrome	60
4.5	Erregerspektrum	61
4.6	Klinik	62
4.7	Diagnostik	65
4.8	Therapie	67
4.9	Hygienemaßnahmen bei Neutropenie ($< 1.000/\mu\text{l}$)	70
4.10	Prävention und Impfungen	75
4.11	Coronavirus-Infektion (COVID-19)	76
5	Tumor- und therapieassoziierte Notfälle	79
5.1	Tumorasoziierte Notfälle	80
5.2	Therapieassoziierte Notfälle	89
6	Anämien	97
6.1	Allgemeine Grundlagen	98
6.2	Eisenmangelanämie	101
6.3	Anämie bei chronischer Erkrankung	104
6.4	Thalassämien	105
6.5	Sideroachrestische Anämien	106
6.6	Megaloblastäre Anämien	106
6.7	Vitamin-B ₁₂ -Mangelanämie	107
6.8	Folsäuremangelanämie	110

- 6.9 Hämolytische Anämien – ein Überblick 111
- 6.10 Hereditäre Sphärozytose 112
- 6.11 Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-(G-6-PDH-) Defizienz und Pyruvatkinase-(PK-)Mangel 113
- 6.12 Sichelzellanämie 114
- 6.13 Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) 115
- 6.14 Mikroangiopathische hämolytische Anämien (thrombotische Mikroangiopathien) 116
- 6.15 Autoimmunhämolytische Anämien (AIHA) 118
- 6.16 Medikamenteninduzierte Immunhämolysen 120

- 7 **Aplastische Anämien** 123
- 7.1 Aplastische Anämie (Panmyelopathie) 124
- 7.2 Isolierte aplastische Anämie (PRCA) 130

- 8 **Akute Leukämien** 133
- 8.1 Definition 134
- 8.2 Akute lymphatische Leukämie (ALL) 134
- 8.3 Akute myeloische Leukämie (AML) 141

- 9 **Myelodysplastische Neoplasien** 149

- 10 **Chronische myeloproliferative Neoplasien (CMPN)** 157
- 10.1 Einleitung 158
- 10.2 Chronische myeloische Leukämie (CML) 159
- 10.3 Polycythaemia vera (PV) 165
- 10.4 Essenzielle Thrombozythämie (ET) 169
- 10.5 Primäre Myelofibrose (PMF) 172
- 10.6 Chronische Neutrophilenleukämie 176
- 10.7 Chronische eosinophile Leukämie (CEL) 176
- 10.8 Myeloische/lymphatische Neoplasien mit Eosinophilie und Tyrosinkinase-Fusionsgenen 178
- 10.9 Systemische Mastozytose (SM) 178

- 11 **Hodgkin-Lymphom (HL)** 181

- 12 **Indolente (niedrigmaligne) Non-Hodgkin-Lymphome** 191
- 12.1 Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) 192
- 12.2 Follikuläres Lymphom (FL) 192
- 12.3 Mantelzell-Lymphom (MCL) 198
- 12.4 Chronische lymphatische Leukämie (CLL) 201
- 12.5 Lymphoplasmazytisches Lymphom (LPL) und Waldenström-Makroglobulinämie 209
- 12.6 Marginalzonen-B-Zell-Lymphom (MZL) 211
- 12.7 Haarzellleukämie 214
- 12.8 M. Castleman 216

- 13 **Aggressive (hochmaligne) Non-Hodgkin-Lymphome (NHL)** 219
- 13.1 Grundlagen 220
- 13.2 Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL) 222
- 13.3 Burkitt-Lymphom (BL) 228

- 13.4 Periphere T-Zell-Lymphome (PTCL) und natürliche Killerzell-Lymphome/T-Zell-Lymphome (NKTCL) 230
- 13.5 Lymphoblastisches Lymphom (LBL) 231
- 14 Plasmazellneoplasien 233**
 - 14.1 Monoklonale Gammopathie 234
 - 14.2 Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) 234
 - 14.3 Multiples Myelom (MM) 236
 - 14.4 Weitere Plasmazellneoplasien 249
- 15 Malignome des Respirationstrakts 253**
 - 15.1 Lungenkarzinome 254
 - 15.2 Kleinzellige Lungenkarzinome (SCLC) 257
 - 15.3 Nicht kleinzellige Lungenkarzinome 261
 - 15.4 Tumoren des Mediastinums 272
 - 15.5 Pleuramesotheliom 277
- 16 Kopf-Hals-Karzinome 281**
- 17 Malignome des Gastrointestinaltrakts 289**
 - 17.1 Ösophaguskarzinom 290
 - 17.2 Magenkarzinom 293
 - 17.3 Pankreaskarzinom 299
 - 17.4 Cholangiozelluläres und Gallenblasenkarzinom 315
 - 17.5 Hepatozelluläres Karzinom (HCC) 325
 - 17.6 Dünndarmtumoren 343
 - 17.7 Kolorektales Karzinom 345
 - 17.8 Analkarzinom 355
- 18 Malignome des Urogenitaltrakts 359**
 - 18.1 Nierenzellkarzinom 360
 - 18.2 Malignome der ableitenden Harnwege 366
 - 18.3 Prostatakarzinom 372
 - 18.4 Hodentumoren 382
 - 18.5 Peniskarzinom 392
- 19 Mammakarzinome 397**
 - 19.1 Grundlagen 398
 - 19.2 Invasives Karzinom (Stadium I–III) 404
 - 19.3 Lokalrezidiv/lokoregionäres Rezidiv 409
 - 19.4 Metastasierte Erkrankung: Stadium IV 409
 - 19.5 Inflammatorisches Mammakarzinom 417
 - 19.6 Auswahl von Behandlungsschemata 417
- 20 Gynäkologische Tumoren 425**
 - 20.1 Ovarialtumoren 426
 - 20.2 Zervixkarzinom 435
 - 20.3 Endometriumkarzinom 444
- 21 Tumoren der Haut 449**
 - 21.1 Melanom 450
 - 21.2 Basalzellkarzinom 457
 - 21.3 Plattenepithelkarzinom der Haut 458
 - 21.4 Merkelzellkarzinom 459

- 22 Malignome der Weichteile und der Knochen 461**
 - 22.1 Weichteilsarkome 462
 - 22.2 Gastrointestinaler Stromatumor (GIST) 465
 - 22.3 Knochentumoren 468

- 23 Malignome endokriner Organe 473**
 - 23.1 Schilddrüsenkarzinom 474
 - 23.2 Karzinome der Nebenschilddrüsen 484
 - 23.3 Tumoren der Nebenniere (NN) 485
 - 23.4 Neuroendokrine Neoplasien (NEN) des gastroenteropankreatischen (GEP-)Systems 494

- 24 Malignome unbekannter Primärlokalisierung 513**

- 25 Malignome des zentralen Nervensystems (ZNS) 523**
 - 25.1 ZNS-Tumoren – Übersicht 524
 - 25.2 Gliome 532
 - 25.3 Ependymome 535
 - 25.4 Kindliche ZNS-Tumoren 535
 - 25.5 Tumoren im Sellabereich 536
 - 25.6 Meningeome 538
 - 25.7 Tumoren der Hirnnerven und peripheren Nerven 539
 - 25.8 Hirnmetastasen und Meningeosis neoplastica 540

- 26 HIV-assoziierte Malignome 547**
 - 26.1 Allgemeines 548
 - 26.2 HIV-assoziiertes Kaposi-Sarkom 549
 - 26.3 HIV-assoziierte hochmaligne NHL 551
 - 26.4 HIV-assoziiertes Zervixkarzinom 557
 - 26.5 Stammzelltransplantation bei HIV-Infektion/ CAR-T-Zell-Therapie 558
 - 26.6 Antiinfektive Therapie während der Krebsbehandlung 558

- 27 Hämorrhagische Diathesen 561**
 - 27.1 Das Hämostasesystem 562
 - 27.2 Spezielle hämorrhagische Diathesen 568

- 28 Thrombophilie, thromboembolische Erkrankungen und antithrombotische Therapie 591**
 - 28.1 Thrombophilie (Hyperkoagulabilität) 592
 - 28.2 Venöse thromboembolische Erkrankungen (VTE) 597
 - 28.3 Arterielle thromboembolische Erkrankungen 601
 - 28.4 Antikoagulanzen 602
 - 28.5 Fibrinolytika 606

Register 609

1

Spezielle Aspekte der Onkologie und Hämatologie

Bernd Flath, Damian Rieke, Christian W. Scholz, Carsten-Oliver Schulz

- | | |
|--|---|
| <p>1.1 Befundmitteilung – Sprechende Medizin 2
<i>Christian W. Scholz</i></p> <p>1.2 Onkologie und Psyche 3
<i>Bernd Flath</i></p> <p>1.2.1 Grundlage 3</p> <p>1.2.2 Krankheitsverarbeitung (Coping) 3</p> <p>1.2.3 Psychische Störungen 3</p> <p>1.3 Ausgangssituationen für eine Behandlung 7
<i>Carsten-Oliver Schulz</i></p> <p>1.4 Molekulare Diagnostik 7
<i>Damian Rieke</i></p> | <p>1.5 Therapieplanung und -durchführung 10
<i>Carsten-Oliver Schulz</i></p> <p>1.5.1 Zytostatische Therapie 10</p> <p>1.5.2 Immuntherapie 15</p> <p>1.5.3 Beeinflussung des Endokriniums 16</p> <p>1.5.4 Beeinflussung des Knochenmetabolismus 17</p> <p>1.5.5 Beeinflussung der Hämatopoese 18</p> <p>1.5.6 Tumoransprechen 20</p> <p>1.5.7 Substitution mit Blutprodukten 21</p> |
|--|---|

1.1 Befundmitteilung – Sprechende Medizin

Christian W. Scholz

Diagnose- und Befundmitteilung sind für Menschen mit existenziell bedrohlichen, bösartigen Erkr. sehr prägendes Erlebnis, das langfristig die Vertrauensbasis zwischen Arzt und Pat. bestimmt. Die unerwartete Konfrontation mit körperlicher Beeinträchtigung und möglichem Tod kann bei den Betroffenen zu einem emotionalen Chaos führen. Grundprinzip aller Gespräche zwischen Arzt und Pat. ist daher der offene Dialog. Wichtig ist eine sorgfältige Gesprächsplanung, die Pat.-Ängste einkalkuliert und regelhaft gestellte Fragen ermöglicht.

Patientenängste

- Angst, die Situation mit verschuldet zu haben
- Angst, für andere eine Belastung zu sein (Partner und Familie)
- Angst vor ungewisser Zukunft
- Angst vor Verlust der Autonomie
- Angst vor körperlichen Schwächen verbunden mit vermindertem Selbstwertgefühl
- Ausgeprägtes Gefühl der Hilflosigkeit, dadurch:
 - Blockade kritischer Denkprozesse, sodass komplexe Informationen nicht verarbeitet bzw. verstanden werden können
 - Zentrale Bedeutung des behandelnden Arztes als Wissensträger und Informationsgeber im Leben der Betroffenen

Regelhaft gestellte Patientenfragen

- Art und Dauer der Behandlung?
- Art und Ausmaß der Beeinträchtigung des Befindens durch Tumor und Ther.?
- Art und Ausmaß der Belastungen für Familie und Beruf?
- Ausmaß der existenziellen Bedrohung?
- Eigener Beitrag zum Behandlungserfolg?

Voraussetzungen für ein hilfreiches Gespräch

- Gespräch ausreichend vorbereiten
- Erfassen der emotionalen Situation des Pat.
- Bevormundung vermeiden
- Striktes Vermeiden von Fachausdrücken. Wenn unvermeidbar, ausreichend erklären
- Berücksichtigen der unterschiedlicher Bewertung der Prognose durch Arzt (Mittelwert und Median) und Pat. (Streubereich, Hörensagen, Medien)
- Auf Kongruenz von verbaler und nichtverbaler Kommunikation achten
- Gespräch möglichst in ruhiger Umgebung (ohne fremde Ohren) führen
- Den Wissensstand des Pat. über seine Erkr. erfragen und ermitteln, welche Informationen noch gewünscht werden
- Vermittlung der Informationen in einer dem individuellen Pat. angepassten Sprache
- Kurze Sätze mit regelmäßiger Überprüfung, ob Inhalte verstanden wurden
- Verständnis und Empathie für die Gefühle der Pat. zeigen
- Am Ende des Gesprächs nochmals Hauptpunkte zusammenfassen und fragen, ob noch Unklarheiten bestehen
- **Besonders wichtig:** Vereinbaren des nächsten Gesprächs- bzw. Vorstellungstermins



Aktives Zuhören ist ein wichtiges ther. „Werkzeug“.

1

1.2 Onkologie und Psyche

Bernd Flath

1.2.1 Grundlage

Die **Psychoonkologie** beschäftigt sich mit den wechselseitigen Beziehungen zwischen Psyche und Tumorerkr.:

- Einfluss psychischer Faktoren auf Entstehung und Verlauf von Tumorerkr.
- Krankheitsverarbeitung
- Psychische Folgen einer Krebserkr.
- Beratung, Begleitung und psychother. Behandlung von onkologischen Pat. in verschiedenen Phasen ihrer Erkr.

1.2.2 Krankheitsverarbeitung (Coping)

Das Coping bezeichnet psychische Prozesse, mittels derer eine Person die physischen, psychischen und sozialen Folgen und Belastungen einer Krankheit so weit bewältigen kann, dass sie eine gewisse psychische Stabilität und eine subjektiv erträgliche Lebenssituation erlangt. Diese Prozesse laufen auf kognitiver, emotionaler und handlungsbezogener Ebene ab.

Konsequenzen für den Arzt:

- Bes. im Umgang mit sog. schwierigen Pat. überlegen, ob zunächst *unverständliche* Ansichten oder Verhaltensweisen eine Funktion in der individuellen Krankheitsverarbeitung haben könnten.
- Vorsicht beim Umgang mit Verdrängung und Verleugnung. Das *aggressive* Durchbrechen der Abwehr kann zum Zusammenbruch der Krankheitsverarbeitung und zur Dekompensation führen.

1.2.3 Psychische Störungen

Krebserkr. induzieren physische und psychische Belastungen. Diese erfordern psychosoziale Adaptationsleistungen, die nicht immer optimal gelingen. Außerdem können somatische Veränderungen direkt zu psychischen Störungen führen. Bei Tumopat. häufig durch akute oder chron. Funktionsstörung des Gehirns (z. B. Metastasen, toxische Schädigung) ausgelöste psychische Störungen sind Depression (s. u.) und Demoralisation, Angststörungen (s. u.) sowie Delirium und Demenz.

Depression

Klinik Affektive Störung, mit den Kernsymptomen depressive Stimmung und Anhedonie (verminderte emotionale Resonanzfähigkeit, Unfähigkeit, sich zu freuen). Weitere Symptome sind:

- Kognitiv: neg. Selbst- und Weltbild
- Motivational: verminderter Antrieb
- Vegetativ: Schlafstörungen, Appetitverlust

Ätiologie Die Manifestation einer Depression wird begünstigt durch:

- Psychische Faktoren: z. B. gestörte Krankheitsverarbeitung, Gefühle von Hilflosigkeit und Hoffnungslosigkeit, die Reaktivierung vorbestehender intrapsychischer Konflikte durch die Krebserkr.
- Somatische Faktoren: proinflammatorische Zytokine, wie IL-6 und Interferone, Deregulation der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse
- Direkte ZNS-Schädigung: z. B. Metastasen, Enzephalitis
- Medikamente: z. B. Glukokortikoide, bestimmte Zytostatika

Risikofaktoren Unkontrollierte Schmerzzustände, frühere depressive Episoden, schlechter AZ, bestimmte Tumorarten (z. B. Pankreas-Ca, HNO-Tumoren), bestimmte Medikamente (z. B. Glukokortikoide, Asparaginase, Interferone, Vinca-Alkaloide)

Diagnose Alle Pat. nach Kernsymptomen befragen. Allein durch Frage nach depressiver Stimmung und Anhedonie Entdeckung depressiver Pat. mit hoher Sensitivität und Spezifität möglich. Bei depressiver Stimmung oder Anhedonie gezielt nach weiteren Symptomen fragen (► Abb. 1.1, ► Abb. 1.2)

DD bei Tumorpatienten

- Trauerreaktion: Verlusterleben steht im Vordergrund.
- Demoralisation (Verzweiflung): Pat erleben sich v. a. als hilflos und hoffnungslos.
- Demenz: Schwer depressive Pat. können aufgrund von Konzentrationsstörungen, Denkverlangsamung und Antriebsstörung für dement gehalten werden.

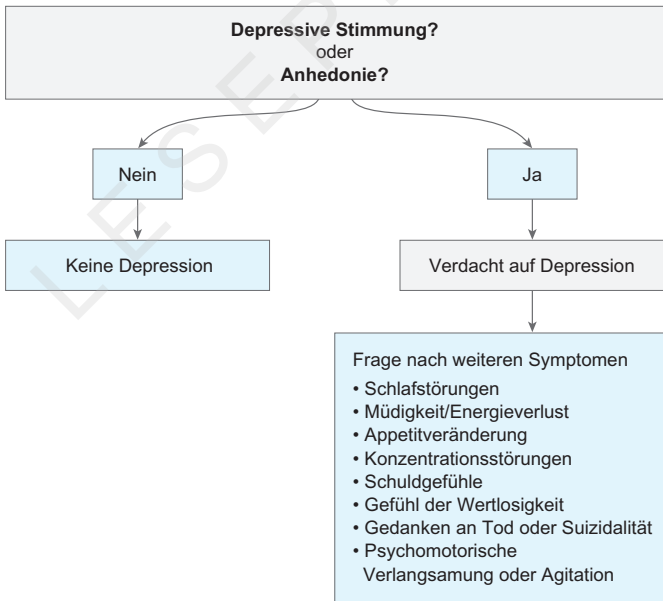


Abb. 1.1 Anamnese zur Diagnostik einer Depression [L157]

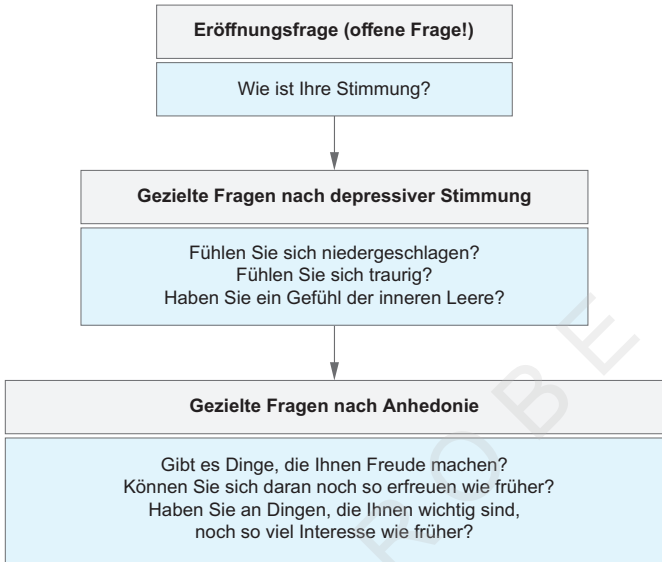


Abb. 1.2 Schema zu Fragen nach depressiver Stimmung [L157]

Therapie Ärztliches Gespräch, Pharmakother. (► Tab. 1.1), Psychother.

Angststörungen

Einteilung und Vorkommen

- Organische Angsterkr.: Angst als Symptom einer organischen Erkr., z. B. bei pulmonalen Metastasen mit schwerer Dyspnoe oder durch Glukokortikoide
- Belastungsassoziiert: Anpassungsstörung mit ängstlicher oder gemischt ängstlich-depressiver Symptomatik („gestörte Krankheitsverarbeitung“)
- Angsterkr. im engeren Sinne: generalisierte Angststörung, Panikattacken, Phobien



Bei Tumorpat. stehen Anpassungsstörungen – durchaus begründete Ängste, die aber nicht bewältigt werden können – im Vordergrund.

DD schwerer akuter Angstzustände

- **Organische Angstursachen:**
 - Kardiovaskuläre KO: Lungenembolie, -metastasen, Pleuraergüsse, Schock
 - Endokrine Störungen: Hyperthyreose, Hyperkortisolismus, Karzinoidsy.
 - Zentralnervöse Störungen: Hirnmetastasen, Temporallappenepilepsie
 - Entzugssymptomatik: Alkohol, Benzodiazepine
- **Andere psychische Störungen:** agitierte Depression, Delir, Demenz, schizophrene Psychosen

Tab. 1.1 In der Onkologie häufig eingesetzte Antidepressiva

Substanz	Substanz-klasse	Dosierung (gesteigerte Dosis)	Wirkungsprofil	Nebenwirkungen
Citalopram	SSRI	20–40 mg/d Startdosis: 20 mg	Nicht sedierend	• Nausea • Innere Unruhe • Kopfschmerzen • Schwindel • Risiko von Blutungen • Hyponatriämie
Escitalopram	SSRI	10 mg/d	Nicht sedierend	• Nausea • Innere Unruhe • Kopfschmerzen • Schwindel • Risiko von Blutungen • Hyponatriämie
Mirtazapin	NaSSA	Initial 7,5 mg abends, dann Steigerung auf 15–30 mg, max. 45 mg	Sedierend	• Müdigkeit • Benommenheit • Appetitsteigerung
Venlafaxin	NaRI	37,5 mg/d retardierte Arzneiform Steigerung auf 75 mg/d ret.	Nicht sedierend	• Nausea • Innere Unruhe • Kopfschmerzen • Schwindel

Therapie

Supportive Gesprächsführung:

- Das Herstellen einer supportiven, stabilen Beziehung ist von enormer Bedeutung.
- Geduldiges Zuhören gibt Gelegenheit zu Aussprache und Entlastung.
- Entscheidende „Basistherapeutika“: Beziehung und aktives Zuhören.

Psychotherapie: Bei Angststörungen ist psychother. Begleitung oft sehr hilfreich. Bewährt haben sich kognitiv-verhaltensther. Interventionen, Gruppeninterventionen, Entspannungstechniken.

Pharmakotherapie (Anxiolyse): bei schwereren oder lange anhaltenden Angstzuständen. **Cave:** kein Ersatz für ärztliches Gespräch und psychother. Maßnahmen

- **Benzodiazepine:** Lorazepam $3 \times 0,5$ – 2 mg/d p. o., Alprazolam $3 \times 0,5$ – 1 mg/d p. o. und Bromazepam $3 \times 1,5$ – 3 mg/d p. o.
 - Vorteile: relativ kurze HWZ (12–28 h), keine aktiven Metaboliten, gute Anxiolyse bei geringer Sedierung
 - Nachteile: hohes Risiko einer Abhängigkeitsentwicklung, mögliche Atemdepression
- **Hydroxyzin** $3 \times 12,5$ – 25 mg/d p. o. bei Pat. mit eingeschränkter Lungenfunktion
- **Haloperidol** $3 \times 0,5$ – 2 mg/d p. o. bei steroidinduzierten Angstzuständen

1.3 Ausgangssituationen für eine Behandlung

Carsten-Oliver Schulz

Die Ther.-Ind. reicht von prophylaktischen Maßnahmen bis zur Palliation in weit fortgeschrittenen Erkr.-Situationen.

Primäre Prävention **Ziel:** Verhindern von malignen Erkr. Konzentriert sich auf Gesunde mit erhöhtem Krebsrisiko

- **Allg. Faktoren zur Risikoreduktion:** Vermeiden exogener Noxen, körperliche Aktivität, Vermeiden von Übergewicht
- **Spezifische Prävention:** z. B. bei Pat. mit erhöhtem Brustkrebsrisiko Einnahme von Antiöstrogenen oder Aromatasehemmern → Verminderung der Inzidenz Hormonrezeptor-pos. Tumoren, gleichzeitig jedoch Steigerung des Risikos für lebensbedrohliche Thrombosen und Embolien. **Cave:** medikamentöse Prävention in Deutschland keine Kassenleistung

Adjuvante Therapiesituation Anwendung zusätzlicher Ther.-Verfahren nach lokaler Tumorentfernung zur Reduktion bzw. Elimination verbliebener Tumorzellen. Wirksame Verfahren sind systemisch wirkende Medikamente und lokale RT.

Neoadjuvante Therapiesituation Anwendung von medikamentösen oder RT-Verfahren vor Entfernung des Primärtumors. **Ziele:**

- Verbessern der Operabilität durch Größenreduktion („Downstaging“)
- Verbessern der Gesamtprognose durch Reduktion von Mikrometastasen
- Überprüfen des Ansprechens auf die jeweilige Ther.

Kurative Therapiesituation Ziel ist Heilung des Pat., oft verbunden mit einer höheren Toxizität der Ther.-Verfahren.

Palliative Therapiesituation Ther.-Maßnahmen zur Verbesserung der Lebensqualität, Symptomkontrolle und Schmerzreduktion sowie Lebensverlängerung

Best Supportive Care (BSC) Alle Maßnahmen, welche die Lebensqualität der Pat. ohne spezifische antineoplastische Ther. verbessern.

- Das Ther.-Ziel ist im gesamten Erkr.-Verlauf keine feste Größe und muss immer wieder kritisch hinterfragt werden, um den Pat. ggf. unnötige ther. und diagn. Maßnahmen zu ersparen.
- Voraussetzung für palliatives Ther.-Ziel: genaue Diagnose der Erkr. und Kenntnis von Verlauf und Prognose.

1.4 Molekulare Diagnostik

Damian Rieke

Durch die molekulare Charakterisierung eines Tumors kann die **Präzisionsonkologie** eine auf jeden Pat. individuell zugeschnittene Ther. ermöglichen.

Biomarker Liefern Informationen über Art der Erkr., den zu erwartenden Krankheitsverlauf, die Wahrscheinlichkeit des Ansprechens auf eine bestimmte Ther. (► 1.5.2), Pharmakokinetik und WW sowie über die Wahrscheinlichkeit für das Auf-

treten bestimmter Erkr. Molekulare Analyse für zahlreiche Tumorerkr. mittlerweile Standard (z. B. Lungenkarzinom, biliäre Karzinome). Folgende Biomarker haben histologieübergreifende Relevanz in klinischen Studien, aber nur teilweise zur Entwicklung von Medikamenten mit histologieübergreifender EMA-Zulassung geführt:

- NTRK-Fusionen → NTRK-Inhibitoren (Entrectinib, Larotrectinib)
- RET-Fusionen → RET-Inhibitoren (Selpercatinib, Pralsetinib)
- BRAF p.V600E → BRAF-Inhibitoren, ggf. in Komb. mit MEK-Inhibitoren oder mit EGFR-Inhibitoren bei CRC
- Mismatch-Repair Defizienz/Mikrosatelliteninstabilität → ICI
- Hohe Tumormutationslast → ICI (► 1.5.2)
- HER2-pos. (Immunhistochemie 3+) → HER2-AK-Wirkstoff Konjugat

Molekulare Veränderungen Sie können auf zahlreichen Ebenen der zellulären Regulation auftreten. Bestimmung anhand erwarteter möglicher Veränderungen:

- **Genvarianten:** Einzelgensequenzierung bis Multigensequenzierung (i. d. R. als NGS):
 - **Einzelgensequenzierung:** Analyse der Basenabfolge einzelner Genbereiche, z. B. mittels Sanger-Sequenzierung.
 - **Next-Generation Sequencing (NGS):** Analyse multipler Genbereiche mittels räumlich separierter, parallel ablaufender Synthesereaktionen, die eine gleichzeitige Erfassung vordefinierter Genbereiche bis zum Ganzgenom erlauben. **Cave:** erfordern zusätzlich umfangreiche bioinformatische Analyseverfahren.
 - **Drittgenerationssequenzierung:** Aktuell überwiegend im Forschungskontext verwendete Technologien, die das Ablesen langer Genbereiche erlauben.
- **Quantitative Änderungen der Genprodukte:** IHC der Proteinexpression. Nachweis einer veränderten RNA-Expression z. B. mittels RT-PCR im Rahmen von Genexpressionsassays (z. B. bei Mamma-Ca)
- **(Sub-)chromosomale Strukturveränderungen:** In-situ Diagn. (z. B. FISH) und z. T. NGS zum Nachweis von Genkopienzahl (Amplifikationen bzw. Deletionen) und Genfusionen. Zuverlässiger Nachweis von Genfusionen insbes. durch RNA-basierte Verfahren

Analyse der Tumor-DNA prinzipiell auch aus Blutproben möglich (sog. Liquid Biopsy), allerdings ggf. mit eingeschränkter Sensitivität, sodass Gewebeanalyse derzeit meistens Standard ist.

Genomischer Testbericht für solide Tumoren

- Pat.-Merkmale, Tumorzellgehalt und Art der entnommenen Proben
- Art und Größe des verwendeten NGS-Genpanels und der Datenanalyse
- Probenspezifische Assayperformance (Qualitätskontrolle?)
- Genname, Art der Veränderung (z. B. Mutation, Kopienzahlveränderung, Genfusion), Gensequenzvarianten auf Ebene von DNA und/oder Protein, Variantenallelfrequenz (VAF oder AF) als prozentueller Anteil der identifizierten Variante unter allen untersuchten Proben („reads“) des identischen Genbereichs
- Funktionale Einordnung der Gensequenzvarianten nach standardisierten Leitlinien (z. B. ACMG oder VICC)
- Auflistung etablierter Folgen der Veränderungen inkl. zugelassener Medikamente, verfügbarer Studien oder diagnostischer Hinweise; Angabe des Evidenzniveaus

- Kurze Zusammenfassung der klinischen relevanten Befunde
- Anhang mit weiterführenden Informationen und Literaturquellen

Molekulare Tumorkonferenz (MTK), molekulares Tumorboard (MTB) Inzwischen an zahlreichen Zentren etabliert zur Sichtung und Graduierung der Evidenzen nach Evidenzstärke (► Tab. 1.2) für den jeweiligen Fall. Aufgrund der Seltenheit vieler Veränderungen und eingeschränkte Datenlage oft individualisiertes Vorgehen

Tab. 1.2 Evidenzlevel nach Nationales Centrum für Tumorerkrankung/Zentren für personalisierte Medizin – Onkologie (NCT/ZPM) (nach Boerries und Illert 2022)*

Datenquelle	Evidenzlevel	Beschreibung
Gleiche Tumorentität	m1A	In der gleichen Tumorentität wurde der prädiktive Wert des Biomarkers oder die klinische Wirksamkeit in einer Biomarker-stratifizierten Kohorte einer adäquat gewerten prospektiven Studie oder Metaanalyse gezeigt.
	m1B	In der gleichen Tumorentität wurde der prädiktive Wert des Biomarkers oder die klinische Wirksamkeit in einer retrospektiven Kohorte oder Fall-Kontroll-Studie gezeigt.
	m1C	Ein oder mehrere Fallberichte in der gleichen Tumorentität.
Andere Tumorentität	m2A	In einer anderen Tumorentität wurde der prädiktive Wert des Biomarkers oder die klinische Wirksamkeit in einer Biomarker-stratifizierten Kohorte einer adäquat gewerten prospektiven Studie oder Metaanalyse gezeigt.
	m2B	In einer anderen Tumorentität wurde der prädiktive Wert des Biomarkers oder die klinische Wirksamkeit in einer retrospektiven Kohorte oder Fall-Kontroll-Studie gezeigt.
	m2C	Unabhängig von der Tumorentität wurde beim Vorliegen des Biomarkers eine klinische Wirksamkeit in einem oder mehreren Fallberichten gezeigt.
In vitro oder Tiermodell	m3	Präklinische Daten (In-vitro- bzw. In-vivo-Modelle, funktionelle Untersuchungen) zeigen eine Assoziation des Biomarkers mit der Wirksamkeit der Medikation, welche durch eine wissenschaftliche Rationale gestützt wird.
Biologische Rationale	m4	Eine wissenschaftliche, biologische Rationale legt eine Assoziation des Biomarkers mit der Wirksamkeit der Medikation nahe, welche bisher nicht durch (prä)klinische Daten gestützt wird.

Zusatzverweise:

is In-situ-Daten aus Untersuchungen an Pat.-Material (z. B. IHC, FISH) unterstützen den Evidenzgrad. Die unterstützende Methode kann in Klammern zusätzlich angegeben werden, z. B. Evidenzgrad 3 is (IHC).

iv In-vitro-Daten/in vivo-Modelle (z. B. PDX-Modelle) derselben Tumorentität unterstützen den Evidenzgrad. Die unterstützende Methode kann in Klammern angegeben werden, z. B. Evidenzgrad 2 iv (PDX).

Z Zusatzverweis für Zulassungsstatus (Z = EMA-Zulassung liegt vor; Z (FDA) = nur FDA-Zulassung vorhanden)

R Verweis, dass es sich hierbei um einen Resistenzmarker für eine bestimmte Therapie handelt.

* Boerries M, Illert AL. Precision Oncology: Grundlagen und Klassifikationen. In: Michel MS, Thüroff, JW, Janetschek G, Wirth MP. (eds) Die Urologie. Springer Reference Medizin. Berlin, Heidelberg: Springer, 2022.

1.5 Therapieplanung und -durchführung

Carsten-Oliver Schulz

1

1.5.1 Zytostatische Therapie

Patientenaufklärung

Behandlung mit Zytostatika ist ther. Maßnahme, die mit lebensbedrohlichen KO einhergehen kann. Deshalb Pat. vor einer solchen Behandlung aufklären. Dies ist nur durch einen Arzt möglich, der Wirkung und mögliche NW der Behandlung beurteilen kann.

Dokumentation der Aufklärung Erfolgt auf hierfür vorgesehenen, gedruckten Aufklärungsbögen, versehen mit den Unterschriften des behandelnden Arztes und des Pat. Spezifische NW handschriftlich ergänzen

- Während Behandlungsphase und noch mehrere Wo. danach ist Konzeption auszuschließen → im Krankenblatt dokumentieren
- Aufklärungsgespräch in Anwesenheit eines Zeugen möglich → im Krankenblatt dokumentieren

Es ist hilfreich, auch während der Ther. entstehende Fragen oder Ängste ausführlich zu besprechen und dem Pat. immer die Möglichkeit zu einem Gespräch zu geben.

Inhalte der Aufklärung Folgende Punkte müssen in einem Aufklärungsgespräch angesprochen werden:

- Dauer und Abfolge der Ther.
- Mögliche Alternativen zum geplanten Vorgehen
- Häufige NW: Wahrscheinlichkeit des Auftretens > 5 %
- Seltene, für den Pat. aber schwerwiegende NW
- Heilungschancen bzw. Ansprechraten der Ther.
- Notwendigkeit und Dringlichkeit, Folgen der Nichtbehandlung
- Vorgehensweise (ambulante oder stationäre Ther.)
- Vorgehen bei KO und Verhaltensanweisungen für den Pat.

Aufklärungsgespräch und Einverständnis des Pat. schriftlich dokumentieren

Therapieplanung

Folgende Fragen vor Beginn einer Chemother. klären:

- Besteht eine gesicherte Ind.? Liegt der histologische Befund schriftlich vor?
- Ist die Chemother. das optimale Behandlungsverfahren oder sollten andere ther. Maßnahmen (OP, Radiother.) statt Chemother. oder in Komb. bzw. in einer bestimmten Sequenz (z. B. neoadjuvant, adjuvant, sequenziell) angewandt werden?
- Festlegung des Ther.-Ziels: kurativ, palliativ, neoadjuvant oder adjuvant, ggf. Modifikation im weiteren Verlauf der Ther.
- Welche Chemother. ist die optimale Ther. zur Behandlung der Erkr. (Leitlinien)?
- Welche Chemother. ist die optimale Ther. für den individuellen Pat.?
- Welches ist das zu erwartende Toxizitätsprofil der geplanten Chemother.?

- Wie lang dauert die zu erwartende Neutropenie ($< 500/\mu\text{l}$ für < 7 d, $7-10$ d oder > 10 d)?
 - KO: Fieber in der Neutropenie durch Infektion oder unklarer Genese (erfordert immer Antibiotikather.)
 - Einsatz von G-CSF geplant?
- Ist Anämie mit Substitutionsbedürftigkeit von Blutprodukten/Ersatzprodukten (z. B. EPO) zu erwarten? Substitution bei $\text{Hb} < 8 \text{ g/dl}$, auch abhängig von der Komorbidität
- Ist Ind. zur Thrombozytensubstitution zu erwarten? Substitution i. d. R. bei $\text{Thrombos} < 10.000/\mu\text{l}$
- Wie ist die aktuelle Organfunktion von Lunge (z. B. vor Bleomycin-Ther.), Leber und Nieren? Bestimmen der aktuellen Krea-Clearance
- Hatte der Pat. bei einer früheren Chemother. KO, z. B. Sepsis oder schwere Infektionen, hämorrhagische Zystitis, Blutungen, Polyneuropathie, kardiale Insuff.-Zeichen, Pneumonitis, eingeschränktes Hörvermögen?

Richtlinien zur parenteralen Durchführung

- Zytostatika sind von einem Arzt oder auf ärztliche Anweisung durch speziell geschultes Personal (Pflegekraft) zu injizieren.
- Inhalt der Fachinformation muss bekannt sein: NW, optimales Lösungsmittel und optimale Konz. der Substanz.
- Als Injektionsort am besten geeignet: Unterarm (größerer Sicherheitsabstand zu gefährdeten Gelenken, Sehnen und Muskeln). Handgelenk und Ellenbeuge wegen der Gefahr von Funktionsstörungen nach Paravasaten wenig geeignet und zu meiden. Alternative: Handrücken, weil Injektion hier i. d. R. gut zu kontrollieren ist.
- Bei misslungener Punktion Wechsel der Injektionsstelle auf den anderen Arm oder eine Stelle proximal des Ersteinstichs.
- Einstichstelle nicht durch Verbandsmaterial verdecken, damit Paravasate frühzeitig erkannt werden können.
- Pat. während der Zytostatikagabe nicht unbeaufsichtigt lassen. Pat. über mögliche Lokalreaktionen aufklären, damit er über diese sofort berichten kann.
- Vor und während der Injektion/Infusion sichere Lage der Kanüle durch Blutaspiration kontrollieren.
- Potenziell geweбетoxische Zytostatika verdünnt injizieren bzw. infundieren. Injektion nach Möglichkeit mit geringem Druck in den Schlauch einer laufenden Infusion.
- Nach Beendigung der Injektion mit $\text{NaCl } 0,9\%$ nachspülen, nach Entfernung der Nadel gut komprimieren.
- Bei geringster Unsicherheit sofortiger Stopp der Injektion.
- Kontinuierliche Verabreichung geweбетoxischer Zytostatika über einen längeren Zeitraum über zentralvenösen Zugang bzw. ein Portsystem, wenn die ununterbrochene Beobachtung durch den Arzt nicht gewährleistet ist.

Ambulante onkologische Therapieführung

Aufgrund verbesserter supportiver Möglichkeiten ist ein Großteil der diagn. und ther. Betreuung von Tumorkranken ambulant und wohnortnah durchführbar.

Möglichkeit der ambulanten Ther. mit Pat. besprechen, insbes. in der palliativen Situation

Relative KI einer ambulanten Zytostatikather:

• Patientenbezogene Faktoren:

- Schlechter AZ (z. B. KPS < 70 %) bereits vor Auftreten der zu behandelnden Erkr.
- Begleiterkr., die eine intensive Überwachung erfordern: z. B. Diabetes mellitus bei Notwendigkeit der Steroidgabe, Herzinsuff. bei großer Volumenbelastung, Niereninsuff. bei nephrotoxischen Substanzen
- Soziale Gründe, z. B. keine onkologische Betreuung in Wohnortnähe möglich

• Therapiebezogene Faktoren:

- Hochdosisprotokolle, intensivierte Protokolle
- Lange Infusionszeiten
- Ungewöhnlich stark ausgeprägte Toxizitäten bei vorangegangenen Ther., z. B. Hyperemesis

Dosierungsprinzipien in der Zytostatikatherapie

Dosierung eines Zytostatikums grundsätzlich an die Situation des jeweiligen Pat. anpassen. Dabei ist der meist sehr geringen ther. Breite der Zytostatika Rechnung zu tragen.

Vor jedem Ther.-Zyklus und jeder Ther.-Applikation Dosis kritisch überprüfen. Zu beachten sind dabei:

- KM-Reserve → im Verlauf BB-Kontrollen zur Abschätzung der Hämatotoxizität.
- Organfunktion, insbes. von Leber und Niere.
- AZ und Alter des Pat., z. B. zu dokumentieren anhand des Karnofsky- oder des WHO-Indexes.
- Toxizitätsprofil des Medikaments in Bezug zu Konstitution und Vorerkr.
- WW mit anderen eingesetzten Medikamenten und Hilfsstoffen.
- Insbes. im Bereich der Chemother. können Fehldosierungen aufgrund der geringen ther. Breite bis zum Tod des Pat. reichende Konsequenzen haben.
- Möglichst Gegenzeichnung der Ther.-Protokolle durch 2. Arzt oder Apotheker.
- Zusammenarbeit mit einer in Verarbeitung und Zubereitung erfahrenen Apotheke.
- Prüfung der Dosis, insbes. auf evtl. Fehler: Zehnerpotenzen (Kommasetzung, Nullen), Einheiten, Gesamtdosis bei mehrtägiger Applikation.
- Prüfung des Applikationsmodus, z. B. fehlerhafte intrathekale Applikation von Vinca-Alkaloiden mit tödlicher Folge.
- Prüfung der eingesetzten Applikationshilfen, z. B. fehlerhafter Einsatz von Infusomaten an peripheren Venen mit der Folge ausgedehnter Paravasate durch mechanischen Überdruck, Adhäsion von Medikamenten an PVC-haltigen Infusionssystemen.

Dosisanpassung anhand hämatologischer Parameter

Bei einem Großteil der eingesetzten Zytostatika nennenswerte, meist auch die Dosis begrenzende Toxizität, die die hämatopoetische Funktion des KM einschränkt. Ausnahmen sind z. B. Asparaginase, Bleomycin und Vincristin.

- **Anpassungsmöglichkeiten:**

- Einzeldosis reduzieren oder Ther.-Intervall verlängern
- Applikationssequenz verändern, z. B. wöchentliche vs. 3-wöchentliche Infusion, abhängig vom eingesetzten Medikament

- Toxizität vs. Verdrängung der Hämatopoese im KM durch die maligne Erkr. → i. d. R. **keine** Dosisreduktion
- Es gibt keinen hämatologischen Parameter, der präzise die KM-Reserve vor Ther.-Beginn widerspiegelt → Verlaufskontrolle der Zellzahlen während der Ther. (Nadirbestimmung) von essenzieller Bedeutung für die weitere Ther. (► Tab. 1.3, ► Tab. 1.4)

Tab. 1.3 Nadiradaptierte Dosierung

Nadir (geringste Zellzahl) im Ther.-Intervall		Dosierung im Folgezyklus
Leukos/ μ l	Thrombos/ μ l	
> 2.000	> 100.000	Erhöhung um 20 %
1.000–2.000	50.000–100.000	Gleichbleibend
< 1.000	< 50.000	Verringerung um 20 %

Tab. 1.4 Genäherte Abschätzung der KM-Funktion zu Beginn eines neuen Ther.-Zyklus und Dosisanpassung

Dosis	Leukos/ μ l (bei normalem Granulozytenanteil)	Thrombos/ μ l
100 %	> 3.500	> 100.000
75 %	3.000–3.500	75.000–100.000
Intervallverlängerung oder 50 %	2.500–3.000	50.000–75.000
Keine Applikation	< 2.500	< 50.000

- Bei erwarteter, jedoch nicht einsetzender Regeneration abklärende Diagn.: tox. KM-Schaden vs. KM-Karzinose/-Infiltration? → KM-Zytologie
- Zur Beschleunigung der hämatopoetischen Regeneration und mit möglicher Beibehaltung der Dosisdichte Einsatz von Wachstumsfaktoren (z. B. G-CSF, EPO) möglich

Bei jungen Pat. mit kurativem Ther.-Ansatz möglichst zurückhaltende Dosisreduktion. Ind. zum Einsatz von Wachstumsfaktoren in diesem Fall großzügiger stellen: Kuration vor Toxizitätsminderung

Dosisanpassung anhand der Organfunktion

Bei gestörter Organfunktion Dosierung des Zytostatikums unter Berücksichtigung der Pharmakokinetik, d. h. von Verteilung, Metabolisierung und Elimination. Zur Abschätzung der Funktion sind die im Folgenden dargestellten Voruntersuchungen obligat.

- **Nierenfunktion:** Abschätzung oder Berechnung der Krea-Clearance:
 - Berechnungsformel (Messung aus Sammelurin in Bezug zum Serumkrea):

$$\text{Krea-Clearance (ml/Min)} = \frac{\text{Urinvolumen (ml)} \times \text{Urinkreatininkonzentration (mg/dl)}}{\text{Serumkrea (mg/dl)} \times \text{Sammelzeit (Min)}}$$

- Abschätzung der Krea-Clearance (nach Cockcroft/Gault):

$$\text{Krea-Clearance (ml/Min)} = \frac{(140 - \text{Alter}) \times \text{Gewicht (kg)} \times \text{Fs} \left(\begin{array}{l} \text{Geschlechtfaktor;} \\ \text{Männer: 1, Frauen: 0,85} \end{array} \right)}{\text{Serumkrea (mg/dl)} \times 72}$$

Die an sich exaktere Bestimmung der Krea-Clearance aus dem Sammelurin kann im Ergebnis sehr ungenau sein, da sie eine gute Compliance und die Kontrolle der Ausscheidung voraussetzt (**Cave:** demente oder inkontinente Pat.).

- **Leberfunktion:** Beurteilung der Leberfunktion nur näherungsweise möglich; sie richtet sich v. a. nach erhobenen Laborparametern:
 - Lebersyntheseleistung: Quick- bzw. INR-Wert; Gerinnungsfaktoren: Faktor V; Cholinesterase (CHE)
 - Exkretionsfunktion: AP, Bili, γ -GT
 - Transaminasenaktivitäten: SGOT (ASAT), SGPT (ALAT)

Dosisanpassung anhand des individuellen Stoffwechsels von Medikamenten

- **Beispiele:**
 - Verminderte Aktivität der Dihydropyridin-Dehydrogenase durch genetische Varianz → verminderter Abbau von 5-FU oder Capecitabin → erhöhte Toxizität bei fehlender Dosisreduktion. Bestimmung vor Erstgabe empfohlen
 - Verminderte Aktivität der UDP-Glucuronyltransferase (UGT1A1) → verminderter Abbau von Irinotecan → erhöhte Toxizität bei fehlender Dosisreduktion
- Änderung des Zytostatikametabolismus infolge einer Enzyminduktion/-inhibition durch Begleitmedikation, z. B. CYP-450-aktivierende Medikamente

Körperoberflächen- und -gewichtadaptierte Dosierung

Problematisches: Dosierung der Zytostatika meist nach Körperoberfläche (m^2 KOF) oder Körpergewicht (z. B. mg/kg KG). Bestimmung der KOF mithilfe an Körpergröße und Gewicht adaptierter Nomogramme. Durch diese Form der Dosisfindung aufgrund der hohen Verteilungsvolumina v. a. bei adipösen Pat. Überdosierung möglich: Umverteilung in das Fettgewebe → längerer Verbleib des Medikaments → protrahierte Wirkung → verstärkte Toxizität

Dosismodifikationshilfe: Idealized Body Weight (IBW), Adapted Idealized Body Weight (AIBW) : AIBW berechnen, wenn IBW 15 kg unter dem tatsächlichen Gewicht liegt.

- Berechnung des IBW für Männer:

$$\text{IBW [kg]} = 50 + 0,91(\text{Größe [cm]} - 152,4)$$

- Berechnung des IBW für Frauen:

$$\text{IBW [kg]} = 45,5 + 0,91(\text{Größe [cm]} - 152,4)$$

- Berechnung des AIBW:

$$\text{AIBW} = \text{IBW} + 0,4 \times (\text{tatsächliches Körpergewicht in kg} - \text{IBW})$$

1.5.2 Immuntherapie

- Aktive Immuntherapie: unspezifische und spezifische Verfahren zur Aktivierung des körpereigenen Immunsystems gegen den Tumor
- Passive Immuntherapie: Applikation von AK oder Immunzellen
- „Adoptive Immuntherapie“: Übertragung immunologischer Effektorzellen (Lymphos)

Aktive unspezifische Immuntherapie

Prinzip Lokale oder systemische Verabreichung unspezifischer Modulatoren des Immunsystems, die eine Abwehrreaktion gegen den Tumor bewirken sollen („unspezifisch“ = fehlende Ag-Spezifität.). Vermittlung der unspezifischen Immunität durch aktivierte Makrophagen, NK-Zellen und neutrophile Granulozyten.

Verwendete Substanzen Einsatz folgender Immunmodulatoren (Biological Response Modifiers):

- Zytokine, z. B. Interleukin-2 (IL-2), Interferone
- Bacillus Calmette-Guérin (BCG)
- Lipopolysaccharide, Immunkomplexe

Anwendungsbeispiele

- Interferon α : malignes Melanom, Nierenzell-Ca
- BCG: Harnblasen-Ca

Aktive spezifische Immuntherapie

Prinzip Tumorspezifische Aktivierung des Immunsystems durch Vakzinierung

Adoptive-T-Zell-Therapie CAR-T-Zellen (CAR = Chimeric Antigen Receptor)

- **CD-19-CAR-T-Zellen:**
 - **Tisagenlecleucel:** refraktäre oder rezid. B-ALL bei Kindern und Erw. ≤ 25 J.; refraktäres oder rezid. DLBCL oder Follikuläres Lymphom nach ≥ 2 Ther.-Linien
 - **Axicabtagene Ciloleucel:** auf Erstlinienther. refraktäre oder innerhalb von 12 Mon. rezid. aggressive B-NHL, refraktäres oder rezid. DLBCL oder prim. mediastinales B-Zell-Lymphom nach ≥ 2 Ther.-Linien, follikuläres Lymphom nach ≥ 3 Ther.-Linien
 - **Lisocabtagen maraleucel:** auf Erstlinienther. refraktäre oder innerhalb von 12 Mon. rezid. aggressive B-NHL, refraktäres oder rezid. DLBCL oder prim. mediastinales B-Zell-Lymphom, follikuläres B-NHL Grad 3B nach ≥ 2 Ther.-Linien
- **B-Cell Maturation Antigen (BCMA):**
 - **Idecabtagene vicleucel:** rezid. und refraktäres MM, ≥ 2 vorausgegangene Ther. (inkl. IMiD, Proteasominhibitor, Anti-CD38-AK, Krankheitsprogress unter letzter Ther.
 - **Ciltacabtagene autoleucel:** rezid. und refraktäres MM, ab 2. Therapielinie, nach Vorbehandlung mit IMiD, Proteasominhibitor, Anti-CD38-AK, Refraktärität gegenüber Lenalidomid und Krankheitsprogress unter letzter Ther.

In klinischer Erprobung befinden sich derzeit diverse CAR-T-Zell-Konstrukte gegen verschiedene Oberflächen-Ag. Auch Einsatz über die Hämatologie hinaus zeigt erfolgversprechende Ergebnisse, z. B. in der Ther. rheumatischer Erkr.

Passive Immuntherapie (Antikörper)

Nomenklatur Murine (Maus-)AK (-**omab**), Primaten-AK (-**imab**), chimäre AK mit Mausprotein nur als variablem Teil des AK (-**ximab**), humanisierte AK mit mausproteinnur als Ag-Bindungsstellen (-**zumab**), humane AK (-**umab**)

Murine, humanisierte oder humane Antikörper Murine AK nur von begrenzter Wirksamkeit, da die meisten Pat. humane Anti-Maus-AK (HAMA) entwickeln. Mittels rekombinanter DNA-Technologie Verbindung der Ag-bindenden hypervariablen Ketten eines murinen monoklonalen AK mit der konstanten Region eines humanen Ig zu humanisierten (chimären) AK oder Herstellung gänzlich humane AK, wie:

- Rituximab gegen CD20 (Ind.: NHL, ALL, rheumatoide Arthritis)
- Transtuzumab gegen Her2neu (Ind.: Mamma-, Magen-Ca)
- Daratumumab gegen CD 38 (Ind.: MM)

Bispezifische Antikörper Sie bestehen aus 2 Ag-Bindungsregionen mit unterschiedlichen Spezifitäten: eine gegen ein Ag auf der Tumorzelle, die andere gegen ein Ag auf einer Immuneffektorzelle, z. B. CD3 auf T-Zellen und CD19 auf Zellen einer B-ALL (bispezifischer AK Blinatumumab)

Spezialfall Immuneckpoint-Inhibitoren (ICI) Docken an den Rezeptoren der T-Zellen an und blockieren die aktive Unterdrückung der T-Zellen durch die Tumorzellen (Hemmung der Hemmung). ICI haben in kurzer Zeit die Ther. maligner Erkr. revolutioniert und werden breit angewandt.

- **CTLA-4-Blockade:** Ipilimumab, Tremelimumab
- **PD1-Blockade** (Rezeptorblockade): Nivolumab, Pembrolizumab
- **PD-L1-Blockade** (Ligandenblockade): Atezulizumab, Avelumab, Durvalumab

1.5.3 Beeinflussung des Endokriniums

Antineoplastische Therapie Verwendung von Substanzen, die als Hormone oder hormonähnliche Substanzen Hormonrezeptoren als Agonisten besetzen, z. B.:

- **Glukokortikoide:** weitere Gruppe endokriner aktiver Substanzen, die sowohl in der antineoplastischen als auch in der supportiven Ther. eingesetzt werden, jedoch in ihrer Wirkung nicht spezifisch sind.
- **GnRH-Analoga:** kontinuierliche Stimulation der Hypophyse (physiologisch: pulsatile Freisetzung) → verringerte Sekretion von LH/FSH → Östrogen- und Testosteronspiegel ↓

Antihormonelle Therapie

- **Rezeptorantagonisten:**
 - **Antiandrogene** (z. B. Flutamid): Bindung als Antagonist der Androgenrezeptoren → Proliferationshemmung, v. a. bei Prostataepithelzellen
 - **Antiöstrogene:** kompetitive Antagonisten des Östrogenrezeptors → Degradation der Östrogenrezeptorproteine → Hemmung des estradiolvermittelten Wachstums
 - **GnRH-Antagonisten:** verringerte Sekretion von LH/FSH → Östrogen- und Testosteronspiegel ↓

- **Selektive Estrogenrezeptormodulatoren (SERM, z. B. Tamoxifen):** Bindung an Estrogenrezeptoren mit Modulation des Rezeptorkomplexes und nachfolgender Unterbrechung der Signalkaskade
- **Aromataseinhibitoren:** Hemmung der Aromatase der zellulären Östrogenbiosynthese → Umwandlung von Androstendion zu Östron herabgesetzt.
Cave: keine ausreichende Wirkung am prämenopausalen Ovar!
- **Gestagene:** Hemmung der hypophysären Sekretion von LH/FSH sowie ACTH → Verminderung der Synthese von Östrogenen, Glukokortikoiden, Androgenen und Hormonrezeptoren

1.5.4 Beeinflussung des Knochenmetabolismus



Bisphosphonate und RANKL-AK können zu Osteonekrosen insbes. im Kieferbereich führen.

Bisphosphonate

Hohe Affinität zum Knochengewebe. Klin. charakterisiert u. a. durch Hemmung destrukturierender Knochenprozesse

Wirkmechanismus

- Bindung an Hydroxylapatit → Hemmung der Knochenresorption
- Aufnahme in Osteoklasten und Hemmung der Osteoklastenaktivität durch:
 - Hemmung der Sekretion von Hydrolasen
 - Hemmung der Differenzierung von Monozyten zu Osteoklasten
 - Protonenpumpeninhibition
 - Vermutlich auch geringe antiproliferative Aktivität durch Hemmung von intrazellulären Signaltransduktions-Pathways
- Steigerung der intestinalen Kalziumresorption und der renalen Kalziumausscheidung
- Hemmung der Adhäsion von Tumorzellen im Bereich der Knochenmatrix

Pharmakokinetik Vorwiegend renale Elimination ohne Metabolisierung

Einsatzbereiche

- Osteolytische Knochenmetastasierung: zur Reduktion der Morbidität durch skelettale Ereignisse, wie Frakturen, spinale Kompression, Schmerzen
- Tumorinduzierte Hyperkalzämie (derzeit effektivstes Medikament Zoledronat)
- Multiples Myelom: fragliche antiproliferative Aktivität
- Hinweise auf direkte Anti-Tumor-Wirksamkeit, dadurch Einsatz auch in frühen Stadien verschiedener Tumorerkr.
- Osteoporose und Prävention der steroidinduzierten Osteoporose bei Langzeitmedikation.
- M. Paget-Krankheit des Knochens



- Strenge Beachtung der Einnahmenvorschriften bei oraler Ther.: Einnahme 30–60 Min. vor oder 2 h nach den Mahlzeiten, keine kalziumhaltigen Lebensmittel verzehren
- Strenge Beachtung der Infusionszeit bei i. v. Gabe wegen der erhöhten Gefahr von Nierenfunktionsstörungen bei zu schneller Gabe
- Regelmäßiges Monitoring des Kalziumstoffwechsels unter Ther. sowie der Retentionsparameter vor jeder Gabe

RANKL-Antikörper

Wirkung gegen den RANK-Liganden, der für die Stimulation von Osteoklasten verantwortlich ist. Unterbrechung der RANK/RANKL-Interaktion → Anzahl und Aktivität von Osteoklasten ↓

Parallel Gabe von Kalzium mind. 500 mg/d und Vit. D 400 IE/d (ausgenommen bei Hyperkalzämie). Bestehende Hypokalzämien vor Ther.-Beginn ausgleichen!

1.5.5 Beeinflussung der Hämatopoese

Wegen hoher Kosten der Medikamente und möglicher Langzeittoxizitäten kritischer evidenzbasierter Einsatz

Granulo- und Monopoese stimulierende Substanzen

Derzeit gesicherte Ind. von G-CSF bzw. GM-CSF:

Primärprophylaxe der febrilen Neutropenie (► Tab. 1.5)

- Ther.-Protokolle, die mit $\geq 20\%$ Wahrscheinlichkeit mit neutropenischem Fieber einhergehen (z. B. R-CHOP, DHAP, BEACOPP, PEI)
- Bei Vorliegen zusätzlicher RF, z. B. intensive Vorther., verminderte KM-Reserve nach Radiother.
- Dosisdichte Ther. und daraus resultierenden Verbesserungen des Ther.-Effekts (z. B. R-CHOP-14).
- Pat. ≥ 65 J. mit Ther. in kurativer Intention zur Beibehaltung der Dosisdichte
- Einsatz bei Pat. ≥ 70 J. mit moderatem Risiko (10–20 %) für eine febrile Neutropenie

Sekundärprophylaxe der febrilen Neutropenie

- Nach Auftreten einer febrilen Neutropenie im Rahmen des zuvor durchgeführten Chemother.-Zyklus
- Dosisreduktion bei palliativen Ther.-Ansätzen ohne gesicherten Nutzen einer zeitgerechten/dosisdichten Ther. vorziehen
- Nach dosisintensivierter bzw. myeloablativer Ther. Verkürzung von Neutropeniedauer, Antibiotikaverbrauch, Infektionstagen und Hospitalisierungsdauer bei gleichbleibender Mortalität

Therapeutische Anwendung

- Kein primärer Einsatz bei neutropenischem Fieber. Die Neutropeniedauer wird zwar verkürzt, Krankenhausverweildauer und infektassoziierte Mortalität bleiben unverändert.

Tab. 1.5 GM-CSF-Prophylaxe bei Risikofaktoren für eine febrile Neutropenie

Patientenbezogene Faktoren	Therapiebezogene Faktoren
• Alter > 65 J. • Fortgeschrittene Erkr. • FN in der Anamnese • Schlechter AZ und/oder EZ • Ausgeprägte Komorbiditäten	• R-CHOP, DHAP, BEACOPP, PEI u. a. • Intensive Vorther. mit verminderter KM-Reserve • Dosisdichte/dosisintensivierte Chemother.

- Empfohlen bei schweren Infektionen (Pneumonie, Sepsis, invasive Pilzinfektion), langer Neutropeniedauer oder sehr ausgeprägter Neutropenie.
- Nach Konsolidierungsther. bei AML im Rahmen der Induktionsther. in klin. Studien.
- Kurzfristige Gaben von G-CSF bei febrilen neutropenischen Pat. mit MDS.
- Schwere kongenitale und erworbene idiopathische Neutropenien mit Granulozytenwerten $< 500/\mu\text{l}$.
- Akute Agranulozytosen nur bei schweren Fällen mit Fehlen der Vorstufen der Granulopoese im KM.
- ! Nach derzeitigen Konsensusempfehlungen keine Ind. bei afebriler Neutropenie

Weitaus häufigste NW von G-CSF bzw. GM-CSF: heftiger Knochenschmerz in der Phase der hämatopoetischen Regeneration. I. d. R. gut durch Paracetamol behandelbar

Kontraindikationen

- Gleichzeitige zytostatische Ther. Ausnahmen von dieser Regel z. B. Behandlung einer ALL oder eines lymphoblastischen Lymphoms im Rahmen des Protokolls der GMALL-Studiengruppe
- Schwere Leber- oder Nierenfunktionsstörungen (Risikoabwägung)
- Vorausgegangene schwere allergische Reaktion

- ! Möglicherweise Stimulation von Proliferation und Differenzierung leukämischer Zellen, zudem Stimulation des Übergangs eines MDS in eine sek. akute Leukämie. Jedoch wenig Daten zu dieser Hypothese
- Vorsicht beim Einsatz bei MDS und CML!

Erythropoese stimulierende Substanzen (ESA) – Erythropoetin (EPO)

Der Einsatz wird derzeit kontrovers diskutiert. Ther. Alternative ist Gabe von EK.

Vorteile

- Vermeiden der Übertragung von Infektionskrankheiten
- Vermeiden der Eisenüberladung. Bei MDS erhöhte Mortalität bei Eisenüberladung. ESA bei diesen Pat. jedoch meist nicht gut wirksam → Einsatz von Eisenchelatoren in Erwägung ziehen
- Einsparung knapp vorhandener Blutkonserven
- Erreichen gleichmäßiger Hb-Spiegel, was von den Pat. als angenehmer empfunden wird
- Verbesserte Lebensqualität

Nachteile (Deshalb Ind. sehr eng fassen):

- Signifikant höhere Rate an venösen Thromboembolien mit erhöhtem Sterblichkeitsrisiko
- Hohe Anzahl von Non-Respondern
- Hohe Kosten

Empfehlungen der EMEA Bei Ther. der chemotherapieassoziierten Anämie:

- Bei sympt. Anämie unter Chemother. und kurativer Zielsetzung oder guter Prognose bevorzugt EK einsetzen
- Keine Verordnung von ESA bei Tumorpat. mit sympt. Anämie ohne Chemother.
- Tumorpat. über heute bekannte Risiken (thromboembolische KO, Stimulation des Tumorwachstums, verkürztes PFS, erhöhte Mortalität) sorgfältig informieren
- Ausschluss anderer möglicher Ursachen einer Anämie. Bei laborchemischen Hinweisen auf Eisenmangel bzw. leeren Eisenspeichern im KM Eisensubstitution parallel zur ESA-Gabe. Auch während der Behandlung Eisenspeicher überprüfen und ggf. Eisen substituieren
- Beginn der Behandlung der chemotherapieassoziierten Anämie bei Hb < 10 g/dl. ESA so dosieren, dass Werte von 10–12 g/dl erreicht werden. Dauerhaften Hb-Wert > 12 g/dl vermeiden
- Nach Abschluss der Chemother. Gabe von ESA beenden

- Eisen- oder Vit.-Mangel ausgleichen, da diese häufige Ursachen für Ther.-Versagen ist. Verbessertes Ther.-Ansprechen durch orale Eisensubstitution (200 mg/d)
- Zu schnellen Hb-Anstieg zur Prophylaxe kardiovaskulärer KO vermeiden (möglicher Shunt-Verschluss bei Dialysepat.)

Thrombopoese stimulierende Substanzen

In den USA Zulassung von **Interleukin-11** (Neumega®) zur Sekundärprophylaxe transfusionspflichtiger Thrombozytopenien

Thrombopoetin-Rezeptor-Agonisten zugelassen zur Ther. von ITP, aplastischer Anämie und Hepatitis-C-assoziiierter Thrombozytopenie zur Stimulation der Thrombopoese (Eltrombopag, nur ITP: Romiplostim). Keine Zulassung in der Zytopenie nach Chemother. → Ther. der Wahl TK

1.5.6 Tumorsprechen

Beurteilung von Ausgangssituation und Verlauf bei soliden Tumoren anhand der TNM-Klassifikation sowie bei hämatologischen Neoplasien anhand spezieller Klassifikationen (siehe einzelne Kap.). Klin. Stadieneinteilungen richten sich im Wesentlichen am TNM-System aus und werden von internationalen Fachgesellschaften vorgeschlagen und überarbeitet. Hierbei meist Zusammenfassung progn. gleichwertiger TNM-Stadien. Daneben krankheitsspezifische Stadieneinteilungen (z. B. Lugano-Stadien bei Hodentumoren, FIGO-Stadien bei Ovarial-Ca), die spezifische Krankheitsmerkmale (z. B. progn. relevante Markerkonstellationen) einbeziehen.

Definitionen Klinisch haben sich folgende Definitionen durchgesetzt, die allerdings numerisch von den in Studien verwendeten RECIST-Kriterien abweichen:

- **Vollremission** (Complete Remission, CR): vollständiges Verschwinden aller Tumorzeichen
- **Teilremission** (Partial Remission, PR): Reduktion der Tumormasse um $\geq 50\%$ (RECIST $\geq 30\%$)
- **Stabile Erkrankung** (Stable Disease, SD, oder No change, NC): Reduktion der Tumormasse um < 50 % (RECIST < 30 %) oder Zunahme der Tumormasse um < 25 % (RECIST < 20 %) ohne neue Manifestationen

- **Therapieversagen** (Progressive Disease, PD): Zunahme der Tumormasse um > 25 % (RECIST > 20 %) oder Auftreten neuer Manifestationen.
- **Klin. Nutzen** (Clinical Benefit, CB): Zusammenfassung der Kriterien CR, PR und SD; zunehmende Verwendung v. a. im Rahmen palliativer Ther.
- **Ansprechdauer:**
 - Dauer der CR: vom 1. Tag des Nachweises der CR bis zum Tag des Nachweises des Rezidivs
 - Dauer der PR: vom 1. Ther.-Tag bis zum Tag der nachgewiesenen Progression
- **Überlebenszeit:**
 - Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival, PFS): Zeit zwischen Ther.-Beginn und Auftreten eines neuen, eine Tumorprogression definierenden Ereignisses oder Tod
 - Krankheitsfreies Überleben (Disease Free Survival, DFS): Zeit zwischen Erreichen einer CR und eines Rezidivs
 - Gesamtüberleben (Overall Survival, OS): Zeit zwischen Diagnosestellung bzw. Ther.-Beginn und Tod
- **Lebensqualität:** Messung und Dokumentation anhand evaluierter Lebensqualitätsbögen, z. B. EORTC QLQ C30, FACT
- **Symptomkontrolle:** z. B. Schmerzreduktion, Minderung von Dyspnoe. Möglichkeit der AZ-Dokumentation anhand des Karnofsky-Leistungsindex (hintere Umschlagseite) und des ECOG-Performance-Scores (► hintere Umschlagseite)

Beurteilung des Therapieerfolgs Beurteilung des Tumoransprechens (Remission) anhand messbarer und nicht messbarer Manifestationen, bei messbaren Tumorverlaufsparametern mit Vergleich zum Wert vor Ther.-Beginn. Die Messbarkeit wird durch das jeweils eingesetzte Schema definiert:

- WHO-Schema
- RECIST-Kriterien des National Cancer Institute (NCI), v. a. im Rahmen klin. Studien
- Verlaufskontrollen mit der gleichen Untersuchungsmethode (z. B. Ultraschall, CT, MRT, PET, Rö) und möglichst auch demselben Gerät

- Grundlage bei der Beurteilung des Ther.-Erfolgs ist die gründliche Erfassung der Ausgangssituation vor Beginn oder Umstellung der Ther. („Staging“).
- Skelettmetastasen haben aufgrund der langsamen Remineralisierung und der daraus resultierenden Probleme bei der Bildgebung einen Sonderstatus, gelten jedoch grundsätzlich als messbare Läsionen.

Toxizität (► hintere Umschlagseite). Graduierungen möglicher NW (Common Toxicity Criteria) durch verschiedene Institutionen und Fachgesellschaften (u. a. WHO, NCI, FDA)

1.5.7 Substitution mit Blutprodukten

Rechtliche Grundlage Einsatz von Blutprodukten wird durch Transfusionsgesetz (TFG) geregelt. Einsatz entsprechend den Leitlinien der Bundesärztekammer, denen Gesetzescharakter zukommt (§ 13). Nach § 14 besteht Dokumentationspflicht.

Verantwortungsbewusster und sparsamer Einsatz jeglicher Blutprodukte, z. B. anhand von Leitlinien, aufgrund der begrenzten Verfügbarkeit (freiwillige Spende), der aufwendigen Lagerung und Präparation sowie der damit verbundenen hohen Kosten unumgänglich.

Inhalte der Dokumentationspflicht nach § 14 TFG:

- Aufklärung und Pat.-Einwilligung inkl. Wirkungen und NW sowie Ind. zur Substitutionsther.
- Pat.-, produkt- und chargenbezogene Dokumentation
- Wenn notwendig, Ergebnis der Blutgruppenbestimmung/des AK-Suchtests Gilt für alle blutzell- bzw. blutbestandteilhaltigen Konserven, FFP, Albumin, Ig, Plasmaprotein-Lsg., Humanserum, nichtrekombinante Interferone, Fibrinogen, Blutgerinnungsfaktoren (VI, VIII, IX, XIII), Prothrombinkomplex, AT-III, C1-Inaktivator, α -Proteinase-Inhibitor und Transferfaktor

Unerwünschte Wirkungen

- **Akute allergische Reaktionen:** Urtikaria bis hin zum anaphylaktischen Schock. Bei der milden Form kann die Transfusion unter symptomatischer Ther. mit Antihistaminika und ggf. Glukokortikoiden fortgesetzt werden.
- **Inf. durch infizierte oder kontaminierte Produkte:**
 - Minimierung der Risiken für Inf. mit HIV, HCV und HBV durch Selektion der Spender und Verbesserung der Testsysteme.
 - Bei immuninkompetenten Pat. Verminderung des Risikos der CMV-Übertragung durch Einsatz leukozytendepletierter Produkte (seit 2001 verpflichtend). Eine gezielte Gabe CMV-neg. Blutprodukte wird nicht mehr empfohlen (Ausnahme: Granulozytenkonzentrate für seronegative Empfänger). Risiko für die Übertragung von HBV, HCV und HBV deutlich $< 1 : 1 \text{ Mio.}$
 - Prionen: Unbekannt ist, ob diese über Transfusionen übertragen werden können. Es existieren jedoch entsprechende Hinweise.
 - Risiko für bakt. Kontamination bei EK $1 : 500.000$ bis $1 : 4.000.000$, bei TK $1 : 1.000$ bis $1 : 100.000$.
- **Hypervolämie:** infolge zu rascher Infusion zu großer Volumina. Insbes. Vorsicht bei Herz- oder Niereninsuff.
- **AK-Bildung** gegen Oberflächenantigene von Erys oder Thrombos oder gegen HLA-Ag $\rightarrow$ Wirksamkeitsverlust oder Unverträglichkeit zellulärer Blutprodukte
- **Sek. Hämosiderose:** nach Transfusion großer Mengen von EK, je nach Eisenbelastung schon bei > 20 Transfusionen
- **Febrile, nichthämolytische Transfusionsreaktion:** häufigste NW (ca. $1 : 200$ bei EK, ca. $1 : 5$ [!] bei TK). Meist verursacht durch AK-Bildung infolge vorheriger Transfusionen. Symptomatische Ther. durch Antipyretika, ggf. Glukokortikoide
- **Hämolytische Transfusionsreaktion:** Sofortreaktion. Meist durch Verwechslungen hervorgerufene NW infolge einer AB0-Inkompatibilität



Vorgehen bei schwerer Transfusionsreaktion

- Sofortiger Abbruch der Transfusion, Belassung des venösen Zugangs
- Serologische Diagn. $\rightarrow$ Asservation von Pat.- und Konservenblut
- Insbes. bei AB0-Inkompatibilität sofortige intensivmedizinische Ther. von Nierenversagen (Gefahr einer sog. Crush-Niere), DIC sowie Schock
- Schriftliche Dokumentation der Transfusionsreaktion

- **Transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz (TRALI):** akutes Lungen-ödem unmittelbar nach Transfusion mit granulozytärer pulmonaler Infiltration, ausgelöst durch granulozytenspezifische AK
- **GvHD:** Folge einer Übertragung vermehrungsfähiger Lymphos bei immuninkompetenten Empfängern oder nach Verwandtenspende (1. Grades)

Bestrahlte Blutprodukte

- Ind. zur Prophylaxe einer GvHD durch Schädigung der transfundierten Lymphos:
 - Transfusion bei SZT/KMT, bis 3 Mon. nach autologer und mind. 6 Mon. nach allogener Tx
 - Transfusion bei bestehender GvHD
 - Transfusion vor autologer Blutstammzellentnahme
 - Transfusion bei schweren Immundefektsyndromen/SCID
 - Intrauterine Transfusion und Neugeborene nach einer solchen
 - Transfusion bei Neugeborenen mit V.a. schwere Immundefizienz
 - Gerichtete Blutspende von Blutsverwandten
 - Austauschtransfusion bei Neugeborenen
 - HLA-gematchte zelluläre Blutbestandteile (Risiko für One-Way-HLA-Match)
 - Granulozytenkonzentrate
 - Hodgkin-Lymphom (HL) und NHL (alle Stadien)
 - Ther. mit Purinanaloga (insbes. Fludarabin)
- **Durchführung:** Bestrahlung mit 30 Gy unmittelbar vor der Transfusion
- ! Durch Bestrahlung verkürzte Haltbarkeit der Blutprodukte

Erythrozytenkonzentrate (EK)

Indikationen Nicht leicht abgrenzbar. Grundsätzlich in der palliativen Ther. großzügigere Ind.-Stellung als bei Anämie infolge einer KM-Insuff., insbes. bei geplanter allogener KMT

Kriterien zur Entscheidung über die Durchführung einer Transfusion

- Klin. Zustand des Pat., insbes. im Hinblick auf Anämiesympt.
- Grunderkr.
- Begleiterkr., insbes. kardiale Erkr., die eine verminderte myokardiale O₂-Versorgung schlecht tolerieren. Hier Ind. großzügig stellen (z. B. Beibehalten eines Hb-Werts > 10 mg/dl)

- Es gibt keinen absoluten Hb- oder Hkt.-Grenzwert, ab dem eine Transfusion erforderlich ist. Entscheidend ist klin. Bild. Grundsatz: so viel wie nötig, so wenig wie möglich. Individuell klären, ob durch geeignete Maßnahmen Transfusionen zu vermeiden sind (Patient Blood Management).
- Durch 1 EK Anstieg des Hb um 1–1,5 mg/dl.
- EPO als Alternative zur Therapie mit EK.

Präparate Neben dem sog. leukozytendepletierten, Buffy-coat-freien EK in Aditivlösung als „Standard-EK“ werden weitere Präparate angeboten, die speziellen Ind. vorbehalten sind:

- Bestrahlte EK (s. o.)
- Gewaschene EK: durch Waschung Entfernung restlicher Plasmabestandteile. Einsatz bei Unverträglichkeit gegen Standard-EK oder bei Vorliegen klin. relevanter AK gegen IgA oder andere Plasmaproteine

- Kryokonservierte EK nur bei Pat. mit komplexen AK-Gemischen oder mit AK gegen ubiquitäre Ag einsetzen

Durchführung der Transfusion

- **Blutgruppenbestimmung:** AB0-Eigenschaften und Rhesusfaktor, AK-Suchtest, serologische Verträglichkeitsprobe (sog. Kreuzprobe). Bei gebärfähigen Frauen/Mädchen: Bestimmung von Rhesusformel und Kell-Faktor. **Cave:** AB0-Fehltransfusion meistens durch Verwechslung bei der Blutentnahme → korrekte Beschriftung, korrekter Pat.!
- **Vorbereitung:**
 - Aufklärung des Pat., Einholung der Einwilligung.
 - Anwärmen der EK nicht notwendig (Ausnahmen: Vorliegen von Kälteagglutininen, Transfusion bei Säuglingen, unterkühlte Pat., Massivtransfusionen, Kälteunverträglichkeit → Anwendung spezieller Wärmeaustauscher, die das Blut auf eine vorgegebene Temperatur aufheizen).
- **Vorgehen:**
 - Spezielle Transfusionssysteme mit Filtereinheit (DIN 58.360) verwenden
 - Haltbarkeit des EK nach Anstechen des Beutels max. 6 h (bei 2–4 °C)
 - Prüfung von Konserve und Begleitschein
 - Prüfung der Identität des Pat. **Cave:** insbes. bei Transfusionen bei unbekannten Pat., z. B. während eines Diensts, erhöhte Verwechslungsgefahr. Da z. B. demente Pat. die Frage nach der korrekten Identität falsch beantworten könnten, Daten immer aktiv erfragen und vergleichen, z. B. anhand der Frage nach dem korrekten Geburtsdatum
 - Prüfung der AB0-Kompatibilität am Empfänger unmittelbar vor Transfusion am Bett des Pat. („Bedside-Test“) durch Arzt oder unter seiner direkten Aufsicht. Bei unklarem Ergebnis ggf. Bestimmung weiterer Blutgruppenmerkmale/AK. Bedside-Tests an der Konserve nicht zwingend vorgeschrieben, sollte jedoch zur weiteren Minimierung des Risikos einer AB0-inkompatiblen Transfusion durchgeführt werden. Blutgruppenkompatible Transfusion (► Tab. 1.6)

- Pat. nach AB0-inkompatibler allogener KMT mit Konserven der Blutgruppe 0 transfundieren.
- Rhesus-D-neg. Empfänger sollen kein Rhesus-D-pos. Blut erhalten.
- Blutprodukte nur mit isotoner NaCl-Lsg. gemeinsam verabreichen. Die simultane Verabreichung mehrerer Blutprodukte ist streng untersagt.

- Anpassen der Transfusionsgeschwindigkeit an klin. Zustand des Pat., max. 4 EK in 3–4 h
- Aufbewahren des leeren Transfusionsbeutels für 24 h

Tab. 1.6 Blutgruppenkompatible Transfusion

Patientengruppe	Kompatible EK
A	A oder 0
B	B oder 0
AB	AB, A, B oder 0
0	0

- Dokumentation von Aufklärung, Einwilligung, Ergebnis der Blutgruppen- und AK-Bestimmung, Anforderung, Hersteller, Blutgruppe der Konserve, AB0-Identitätstest, Datum und Uhrzeit der Transfusion, Wirkung (z. B. Hb-Wert) und NW, Charge

Thrombozytenkonzentrate (TK)

Indikationen

Einsatz von TK bei Thrombopenien:

- **Bildungsstörungen:**
 - Aplastische Anämie, Myelodysplasie: geringes Blutungsrisiko; aufgrund des langfristigen Transfusionsbedarfs zurückhaltender Einsatz (AK-Bildung!)
 - Primäre oder sek. KM-Insuff.: Hauptindikationsgebiet (s. u.)
- **Umsatzstörungen:**
 - DIC: Behandlung der Grundkrankheit; nur nach thrombozytär bedingter Hämorrhagie
 - Autoimmunthrombozytopenie: nur bei vital bedrohlichen Blutungen

Einsatz von TK bei KM-Insuffizienz:

- Thrombos $< 5.000/\mu\text{l}$ bei Fehlen von RF
- Bei Pat. unter Chemother.: $< 10.000/\mu\text{l}$ bei Fehlen von RF
- Vorliegen von RF (Fieber, plasmatische Gerinnungsstörungen, GvHD, Blutungszeichen, steiler Thrombo-Abfall) bei Thrombos $< 20.000/\mu\text{l}$
- Manifeste Blutungszeichen bei Thrombos $< 50.000/\mu\text{l}$

Prophylaktische TK-Gabe:

- Im Rahmen großer chirurgischer Eingriffe bzw. bei hoher Blutungsgefahr, vor Organbiopsien, bei elektiver Lumbalpunktion, bei Blutstammzellspende. Angestrebt Thrombos $> 50.000/\mu\text{l}$
- Bei transjugulärer Leberbiopsie TK-Gabe erst bei Thrombos $< 10.000/\mu\text{l}$
- Bei dringlichen Lumbalpunktionen: $20.000/\mu\text{l}$ ausreichend. Bei Pat. unter Clopidogrel und ASS bei Thrombos $< 100.000/\mu\text{l}$
- Transfusion bei Thrombos $< 20.000/\mu\text{l}$: zahnärztliche Eingriffe, Gelenkpunktionen, ÖGD mit Biopsie, Bronchoskopie, Angiografie, ZVK-Anlage
- KM-Biopsien bedürfen i. d. R. keiner vorherigen Thrombozytensubstitution, Kompression der Punktionsstelle ausreichend
- Im Rahmen neurochirurgischer/ophthalmologischer Eingriffe, Epiduralanästhesie angestrebte Thrombos $> 80.000/\mu\text{l}$.



- Bei geplanter allogener KMT: strengste Ind.-Stellung, Einsatz von Zytapherese-TK (s. u.) eines Einzelspenders (Vermeidung einer HLA-AK-Bildung), Bestrahlung des TK!
- Vor Tx: keine Gabe von Konzentraten des Spenders oder seiner Blutsverwandten!

Präparate

- **Einzelspender-TK:** $60-80 \times 10^9$ Thrombos eines einzelnen Spenders, suspendiert in 60–80 ml Plasma bei einem Leuko-Gehalt $< 10^6/\text{Einheit}$
- **Pool-TK:** Pool aus mehreren Einzelspenden, dementsprechend ca. $240-360 \times 10^9$ Thrombos in 200–350 ml Plasma. Durch gemeinsame Leukozytendepletion auch hier Leuko-Gehalt $< 10^6/\text{Einheit}$
- **Zytapherese-TK:** $200-400 \times 10^9$ Thrombos eines Einzelspenders in 200–300 ml Plasma. Gewinnung mittels Zellseparator. Leuko-Gehalt $< 10^6/\text{Einheit}$



TK sind unter regelmäßiger Bewegung bei Raumtemperatur max. 5 d lagerbar. Nach Ausgabe rasche Transfusion, Lagerung im Kühlschrank nicht möglich

Durchführung der Transfusion Im Wesentlichen analog zur EK-Transfusion Besonderheiten:

- Kreuzprobe und Bedside-Test gesetzlich vorgeschrieben (Pat.-Identifizierung!). Möglichst AB0-kompatible Gabe (aufgrund nicht immer vorrätiger Präparate nicht immer möglich). Eine minorinkompatible Transfusion beeinträchtigt das Ergebnis meist nicht, eine majorinkompatible zu etwa 40 %, wobei hier das Risiko einer hämolytischen Reaktion steigt. Bei Rhesus-(D-) neg. Pat., bei denen in der Zukunft noch eine Schwangerschaft möglich ist, Empfehlung einer Anti-D-Prophylaxe (**Cave:** keine Zulassung in Deutschland)
 - Dosierung von TK:
 - Erw.: i. d. R. Pool- oder Zytapherese-TK → 1 h-Inkrement von ca. 30.000/μl.
 - Ein Einzelspender-TK enthält ausreichend Thrombos für ein Äquivalent von 15 kg KG.
 - Neugeborene/Kleinkinder: 10 ml TK/kg KG.
 - Kontrolle des Transfusionserfolgs – zumindest bei initialer Ther. – ca. 1 h und ca. 24 h post transfusionem. Erwarteter Anstieg: bei Einzelspender-TK um ca. 5.000/μl, bei gepooltem oder Zytapherese-TK um ca. 30.000/μl.
 - Refraktärität: neben allg. Ursachen, die eine Thrombozytopenie bedingen (z. B. Fieber, Sepsis, Splenomegalie, Blutung), AK-Bildung gegen thrombozytäre Ag möglich:
 - HLA-AK nach Polytransfusion, Schwangerschaft
 - Thrombozytenspezifische AK: seltenere Variante, meist mit HLA-AK vergesellschaftet
- ! Bei Vorliegen von HLA-AK HLA-kompatible Thrombos verabreichen

Gefrorenes Frischplasma (FFP)

FFP enthält nicht aktivierte Faktoren des Gerinnungs- und Fibrinolysesystems sowie deren Inaktivatoren im physiologischen Gleichgewicht

Indikationen

- Ersatz der Gerinnungsfaktoren V und IX (keine Einzelkonzentrate vorhanden)
- Austauschtransfusionen
- Im Rahmen einer Plasmapherese bei TTP
- Durch andere Maßnahmen nicht beherrschbare Störungen des Hämostasesystems

Durchführung der Transfusion Analog zum Vorgehen bei anderen Blutprodukten Besonders zu beachten:

- Durchführung eines Bedside-Tests gesetzlich vorgeschrieben (Pat.-Identifizierung!)
 - Möglichst rasches Auftauen bei max. 37 °C
 - Möglichst schnelle Infusion
 - Chargendokumentation notwendig
- ! Durch 1 ml FFP/kg KG Anstieg des Spiegels der Gerinnungsfaktoren um 1–2 %

Indikationen weiterer häufig eingesetzter Blutprodukte

- **Immunglobuline:** klin. relevante AK-Mangelsy. bei hämatologischen Erkr., Autoimmunerkr. (z. B. ITP, Myasthenia gravis), prim. Immundefekten (z. B. Agammaglobulinämie Bruton)
- **Humanalbumin:** ausgeprägte Hypovolämie, massiver Blutverlust
- **Prothrombinkomplex-Präparate:** Mangel an Gerinnungsfaktoren (Faktoren II, VII, IX und X, Proteine C und S – sog. Prothrombinkomplex). **Cave:** erhöhte Thrombogenität → massiver Thromboembolien möglich!
- **Granulozytenkonzentrate:** im Rahmen von Studien bei schweren Inf. im Rahmen langanhaltender Neutropenie

2

Supportive Therapien

Antonia Busse, Damian Rieke, Carsten-Oliver Schulz

- 2.1 **Übelkeit und Erbrechen (ANE-Syndrom)** 30
Carsten-Oliver Schulz und Damian Rieke
- 2.2 **Schmerztherapie** 33
Carsten-Oliver Schulz
 - 2.2.1 Therapieprinzipien 33
 - 2.2.2 Medikamentöse Schmerztherapie und WHO-Stufenschema 34
 - 2.2.3 Unterstützende Therapie 37
- 2.3 **Maligner Pleuraerguss** 39
Carsten-Oliver Schulz und Damian Rieke
- 2.4 **Maligner Aszites** 41
Carsten-Oliver Schulz und Damian Rieke
- 2.5 **Fertilitätserhaltende Maßnahmen** 42
Antonia Busse

2.1 Übelkeit und Erbrechen (ANE-Syndrom)

Carsten-Oliver Schulz und Damian Rieke

Definition Symptomentrias aus Anorexia (Appetitlosigkeit), Nausea (Übelkeit) und Emesis (Erbrechen)

- Die chemotherapieinduzierte Übelkeit gehört zu den häufigsten Beschwerden onkologischer Pat.
- Wirksame antiemetische Prophylaxe und Ther. sind essenzielle Bestandteile einer antineoplastischen Ther.

Risikofaktoren

- **Pat.-spezifische Faktoren:** weibliches Geschlecht., Alter < 35 J., vorangegangene Chemother. mit Emesis., Reisekrankheit, Emesis gravidarum; Ängstliche Grundhaltung
- **Zytostatikaspezifische Faktoren:** emetogenes Potenzial des verabreichten Medikaments (► Tab. 2.1, ► Tab. 2.2).

Formen

- **Akute Emesis:** Beginn während oder innerhalb von 24 h nach Chemother. Beginn und Dauer individuell variabel. Besonderheiten bei verschiedenen Zytostatika und Zytostatika-Komb. Serotonin wichtigster Mediator
- **Verzögerte Emesis:** meist 2–5 d nach der Behandlung, typisch bei cisplatinhaltiger Chemother.
- **Antizipatorische Emesis:** psychisch bedingtes, erlerntes Erbrechen. Auftreten vor, während und nach Chemother. möglich. Hauptursache ist unzureichende Emesisprophylaxe bei vorangegangenen Zyklen. Antiemetika sind nur bedingt wirksam. Prophylaxe vor 1. Zyklus am wichtigsten. Ther.: Psychother. (z. B. Verhaltenstherapie) ± Benzodiazepine

Tab. 2.1 Emetogenes Potenzial verschiedener Zytostatika		
Kategorie	Häufigkeit des Erbrechens (%)	Substanzen (Auswahl)
Hoch	> 90	Anthrazyklin/Cyclophosphamid-Komb. (insbes. beim Mamma-Ca), Carmustin, Cisplatin, Cyclophosphamid ($\geq 1.500 \text{ mg/m}^2$ KOF), DTIC, Mechlorethamin, Streptozotocin
Moderat	30–90	Azacitidin, Bendamustin, Carboplatin, Clofarabin, Cyclophosphamid ($< 1,5 \text{ g/m}^2$ KOF), Cytarabin ($> 1 \text{ g/m}^2$ KOF), Daunorubicin, Doxorubicin, Epirubicin, Idarubicin, Ifosfamid, Irinotecan, Oxaliplatin
Gering	10–30	5-FU, Blinatumumab, Bortezomib, Brentuximab, Cabazitaxel, Cetuximab, Cytarabin ($\leq 1 \text{ g/m}^2$ KOF), Docetaxel, Eribulin, Etoposid, Gemcitabin, Ipilimumab, MTX, Mitomycin, Mitoxantron, (nab-)Paclitaxel, Panitumumab, Pemetrexed, pegyliertes liposomales Doxorubicin, Pertuzumab, Temsirolimus, Topotecan, T-DM1, Vinflunin
Minimal	< 10	2-Chlorodeoxyadenosin, Bevacizumab, Bleomycin, Busulfan, Fludarabin, Nivolumab, Pembrolizumab, Pixantron, Rituximab, Vinblastin, Vincristin, Vinorelbin



Hodgkin-Lymphom (HL)

Christian W. Scholz, Kai Hübel

LESEPROBE

Klassifikation der Lymphome allgemein Einteilung der Lymphome gemäß der Revision der WHO-Klassifikation von 2022 (► Tab. 11.1):

- B-Zell-lymphoide Proliferationen und Lymphome: tumorähnliche Läsionen mit B-Zell-Prädominanz, Vorläufer-B-Zell-Neoplasien, reife B-Zell-Neoplasien, Hodgkin-Lymphom, Plasmazell-Neoplasien
- T-Zell- und NK-Zell-lymphoide Proliferationen und Neoplasien: tumorähnliche Läsionen mit T-Zell-Prädominanz, Vorläufer-T-Zell-Neoplasien, reife T-Zell- und NK-Zell-Neoplasien.

Epidemiologie Inzidenz der HL 3–4/100.000/J. Häufigkeitsgipfel 25.–35. Lj. und in geringerem Umfang > 60 J. Männer : Frauen = 4 : 5

Pathogenese Ursprungszellen des HL vermutlich Keimzentrum-B-Lymphos

Tab. 11.1 Klassifikation der Lymphome – 5. Edition der WHO-Klassifikation hämatolymphoider Tumoren
Reifzellige B-Zell-Neoplasien
Präneoplastische und neoplastische kleinzellige lymphozytische Proliferationen: • Monoklonale B-Zell-Lymphozytose • Chron. lymphatische Leukämie/kleinzelliges lymphozytisches Lymphom Splenische B-Zell-Lymphome und Leukämien: • Haarzellleukämie • Splenisches Marginalzonen-Lymphom • Splenisches diffuses kleinzelliges B-Zell-Lymphom der roten Pulpa • Splenisches B-Zell-Lymphom/Leukämie mit prominenten Nucleoli (inkl. u. a. der früher als Haarzellleukämievariante bezeichneten Subgruppe)
Lymphoplasmazytisches Lymphom (LPL)
• IgM-LPL-Waldenström-Makroglobulinämie (IgM-LPL-WM) • Non-IgM-LPL-WM (LPL mit IgA oder IgG monoklonalem Protein, nichtsekretorisches LPL) • Kälteagglutininkrankheit • IgM-MGUS (monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz)
Marginalzonen-Lymphom
• Extranodales Marginalzonen-Lymphom des mukosaassoziierten lymphatischen Gewebes (MALT-Lymphom) • Primär kutanes Marginalzonen-Lymphom • Nodales Marginalzonen-Lymphom • Pädiatrisches Marginalzonen-Lymphom
Follikuläres Lymphom
• In-situ follikuläre Neoplasie • Follikuläres Lymphom • Follikuläres Lymphom vom pädiatrischen Typ • Follikuläres Lymphom vom Duodenaltyp • Primär kutanes Keimzentrum-Lymphom
Mantelzell-Lymphom
• In-situ Mantelzell-Neoplasie • Mantelzell-Lymphom • Leukämisches nichtnodales Mantelzell-Lymphom
Transformationen indolenter Lymphome
• Transformationen indolenter Lymphome

Tab. 11.1 Klassifikation der Lymphome – 5. Edition der WHO-Klassifikation hämatolymphoider Tumoren (Forts.)**Großzellige B-Zell-Lymphome**

- Diffuses großzellige B-Zell-Lymphom, NOS
- T-Zell-/Histiozyten-reiches großzelliges B-Zell-Lymphom
- Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom/High Grade B-Zell-Lymphom mit *MYC*- und *BCL2*-Rearrangierung
- ALK-positives großzelliges B-Zell-Lymphom
- Großzelliges B-Zell-Lymphom mit *IRF4*-Rearrangement
- High grade B-Zell-Lymphom mit 11q-Aberration
- Lymphomatoide Granulomatose
- EBV-pos. diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom
- Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom assoziiert mit chron. Entzündung
- Fibrin-assoziiertes großzelliges B-Zell-Lymphom
- Fluid-Overload-assoziiertes großzelliges B-Zell-Lymphom
- Plasmablastisches Lymphom
- Diffuse großzellige B-Zell-Lymphome immunprivilegierter Lokalisationen (betrifft Lymphome mit primärer Manifestation in ZNS, Auge und Hoden)
- Primär kutanes diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom vom Leg Type
- Intravaskuläres großzelliges B-Zell-Lymphom
- Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom
- Mediastinales Grey-Zone-Lymphom
- High grade B-Zell-Lymphom, NOS

Burkitt-Lymphom**KSHV/HHV8-assoziierte B-Zell-lymphoide Proliferationen und Lymphome**

- Primäres Effusionslymphom
- KSHV/HHV8-pos. diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom
- KSHV/HHV8-pos. germinotrophe Störung

Hodgkin-Lymphom

- Klassisches Hodgkin-Lymphom
- Noduläres Lymphozyten-prädominantes Hodgkin-Lymphom

MOS = Not Otherwise Specified (nicht näher spezifiziert)

Pathologie I. d. R. Manifestation in LK in Form von wenigen großen mononukleären oder mehrkernigen Tumorzellen (Hodgkin-Zellen bzw. Reed-Sternberg-Zellen) mit einem heterogenen Begleitinfiltrat aus Lymphos, eosinophilen Granulozyten, Makrophagen, Plasmazellen und Fibroblasten. EBV wird krankheitsbegünstigende Rolle zugeschrieben, findet sich aber nur bei einem Teil der HL. Zwei große Erkrankungsentitäten:

- **Klassisches HL (cHL):** ca. 95 % aller HL. Unterteilung aufgrund des Verhältnisses maligner Zellen zu Begleitinfiltrat in 4 Subtypen:
 - Nodulär-sklerosierender Typ: ca. 65 %
 - Mischzelliger Typ: ca. 25 %
 - Lymphozytenreicher Typ: ca. 4 %
 - Lymphozytenarmer Typ: ca. 1 %
- **Noduläres Lymphozyten-prädominantes HL (NLPHL):** ca. 5 % aller HL. Maligne Zellen des NLPHL tragen im Gegensatz zum cHL die B-Zell-Antigene CD20 und CD79a und i. d. R. fehlt das auf cHL exprimierte CD30 und CD15.

Klinik

- **Leitsymptome:** i. d. R. schmerzlose Lymphadenopathie
- **B-Symptome:** durch das Lymphom verursachte Symptome, für die es keine alternative Erklärung (z. B. Infektion, chron. Entzündung oder verändertes Essverhalten) gibt:
 - Fieber ($> 38,0\text{ }^{\circ}\text{C}$) über mehr als 2 Wo., Nachtschweiß (z. B. Wechsel der Bettwäsche erforderlich) über mehr als 2 Wo., Gewichtsverlust $> 10\%$ des KG innerhalb von max. 6 Mon.
 - Bei Vorliegen von B-Symptomen fügt man dem Stadium das Kürzel „B“ hinzu.
- Weitere Symptome: Müdigkeit, Leistungsschwäche, Juckreiz
- Selten: Schmerzen in betroffenen LK nach Genuss von Alkohol

Diagnostik

Voraussetzung für die Diagnosestellung: repräsentative Biopsie eines suspekt vergrößerten LK (möglichst mit kompletter Entnahme desselben) bzw. extranodaler Befall. Material aus Stanzbiopsien für Diagnosesicherung häufig nicht ausreichend → nur anstreben bei problematischer LK-Entnahme. Die histopath. Untersuchung umfasst v. a. morphologische und immunhistologische Analysen.

- **Anamnese:** z. B. B-Symptomatik, Zeitverlauf der Symptome, Komorbidität
- **Körperliche Untersuchung:** insbes. LK-Stationen, Rachenring, Leber, Milz
- **Labordiagnostik:** u. a. Diff-BB, BSG, Krea, Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , ALAT, ASAT, AP, γ -GT, LDH, Bili, TSH, BSG; bei Frauen β -HCG
- **Infektionsserologie:** HIV, HBV, HCV
- **Bildgebung:** kombinierte FDG-(^{18}F -Desoxyglukose-)PET/CT ist Standard-Staging-Untersuchung, ermöglicht genaues Staging. Falls nicht möglich, CT (mit Kontrastmittel) von Hals, Thorax und Abdomen. **Cave:** dadurch verminderte Qualität des Stagings. Bei Kontrastmittelunverträglichkeit alternativ MRT
- **KM-Punktion** mit zytologischer Analyse des KM-Aspirats und immunhistologischer Untersuchung der KM-Stanze. KM-Punktion bei eindeutigem Ergebnis bzgl. eines KM-Befalls in PET/CT nicht erforderlich
- **Vor Ther.-Beginn:** EKG; transthorakale Echokardiografie (TTE). Lungenfunktion mit Spirometrie, Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität (DLCO), falls Ther. mit Bleomycin vorgesehen
- **Gonadenfunktion bei Frauen:** Dokumentation der Zyklusanamnese, FSH, LH, Anti-Müller-Hormon (AMH). Prämenopausale Pat. mit nicht abgeschlossener Familienplanung bzw. Kinderwunsch: Beratung bzgl. fertilitätserhaltender Maßnahmen (► 2.5) in einem Zentrum für Reproduktionsmedizin, z. B. in einem FertiPROTEKT-Zentrum (Adressen unter <https://fertirotekt.com>). Dort u. a. Information über Gewinnung von Eizellen nach Stimulation der Eierstöcke oder Einfrieren von Eierstockgewebe zu späteren Reimplantation
- **Gonadenfunktion bei Männern:** Spermogramm, FSH, LH, Testosteron. Bei nicht abgeschlossener Familienplanung bzw. bei Kinderwunsch Beratung bzgl. fertilitätserhaltender Maßnahmen (► 2.5) in einem Zentrum für Reproduktionsmedizin, z. B. in einem FertiPROTEKT-Zentrum (Adressen unter

<https://fertiaprotekt.com>). Dort u. a. Information über Sperma-Kryokonservierung

- **Tumorkonferenz:** grundsätzlich interdisziplinäre Vorstellung anstreben
- **Psychoonkologie:** psychoonkologische Behandlungsmaßnahmen in das ther. Gesamtkonzept integrieren
- **Selbsthilfegruppen:** Pat. hierüber informieren (insbes. Deutsche Leukämie- und Lymphom-Hilfe – <https://www.leukaemie-hilfe.de>)

Stadieneinteilung Klassifikation nach Ann Arbor (► Tab. 11.2)

Tab. 11.2 Stadieneinteilung der Hodgkin-Lymphome nach Ann Arbor (Cotswolds-Modifikation) (mod. nach Lister et al. 1989)*

Stadium	Merkmale
I	• Befall einer einzigen LK-Region (I_N) oder • lokalisierter Befall eines einzigen extralymphatischen Organs (I_E) ohne nodalen Befall
II	• Befall von ≥ 2 LK-Regionen auf einer Seite des Zwerchfells (II) allein oder • mit lokalisiertem Befall eines extralymphatischen Organs (II_E)
III	• Befall von LK-Regionen oder extralymphatischen Gewebes auf beiden Seiten des Zwerchfells (III)
IV	• Nicht lokalisierter, diffuser oder disseminierter Befall eines oder mehrerer extralymphatischer Organe, mit oder ohne Befall von lymphatischem Gewebe

Zusatz:

- A: ohne B-Symptome
- B: mit einem oder mehreren B-Symptomen (siehe oben)
- N = nodal (LK, Milz, Thymus, Waldeyer-Rachenring, Appendix und Peyer-Plaques)

* Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, Glatstein E et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. J Clin Oncol 1989; 7(11): 1630–1636

Areale nicht identisch mit Regionen. Folgende LK-Areale werden definiert:

- Re zervikale und re infra-/supraklavikuläre/nuchale LK
- Li zervikale und li infra-/supraklavikuläre/nuchale LK
- Re/li hiläre und mediastinale LK
- Re axilläre LK
- Li axilläre LK
- Obere abdominelle LK (zöliakale LK, Milzhilus, Leberhilus)
- Untere abdominelle LK (paraaortale und mesenteriale LK)
- Re iliakale LK
- Li iliakale LK
- Re inguinale und re femorale LK
- Li inguinale und li femorale LK

Risikofaktoren

- Großer Mediastinaltumor mit $\geq \frac{1}{3}$ des max. Thoraxdurchmessers gemessen in der p. a. Röntgen-Thoraxaufnahme im Stehen oder im CT. Messung des max. Thoraxquerdurchmessers in Zwerchfellhöhe von den Rippeninnenseiten an
- Extranodaler Befall

- c Erhöhte BSG, d. h. ≥ 30 mm/h bei Vorliegen von B-Symptomen und ≥ 50 mm/h, falls keine B-Symptome vorhanden
- d Drei oder mehr befallene LK-Areale

Einteilung aufgrund Stadieneinteilung und Risikofaktoren

- **Frühe Stadien:** Stadien IA, IB, IIA und IIB jeweils ohne RF
- **Intermediäre Stadien:** Stadien IA, IB, IIA mit einem oder mehreren der RF a bis d und Stadium IIB mit den RF c und/oder d
- **Fortgeschrittene Stadien:** Stadium IIB mit den RF a und/oder b sowie Stadien IIIA, IIIB und IV

Therapie Pat. mit HL sollten im Rahmen klin. Studien behandelt werden (aktuelle Studien der Deutschen Hodgkin Studiengruppe [GHSG] <http://www.ghsg.org/>).

Frühe Stadien: 2 Zyklen nach dem ABVD-Regime (► Tab. 11.3) gefolgt von einer Involved-Site-Bestrahlung (IS-RT) mit 20 Gy. Diese Ther.-Empfehlung gilt sowohl für Pat. < 60 J. als auch für Pat. ≥ 60 J. Nach den 2 Zyklen ABVD erneutes PET/CT durchführen:

- Metabolisch kompletter Remission (CR; Deauville Score 1, 2 oder 3) nach Abschluss der Chemother.: Weglassen der IS-RT wegen dadurch höherem Rezidivrisiko nicht gerechtfertigt. Abwägen zwischen erhöhtem Rezidivrisiko und Risiko der Induktion eines Zweitmalignoms durch IS-RT insbes. bei sehr jungen Pat. im Rahmen einer Tumorkonferenz möglich.
- Pos. PET/CT: Therapiesteigerung mit 2 Zyklen BEACOPP eskaliert plus 30 Gy IS-RT erwägen, sofern Alter und AZ dies zulassen.

Tab. 11.3 ABVD-Schema		
Wirkstoff	Dosierung	Wdh.
Adriamycin/Doxorubicin	25 mg/m ² KOF i. v.	Tage 1 und 15
Bleomycin	10 mg/m ² KOF i. v.	Tage 1 und 15 ¹
Vinblastin	6 mg/m ² KOF i. v.	Tage 1 und 15
Dacarbazin	375 mg/m ² KOF i. v.	Tage 1 und 15
Wdh. Tag 29		
¹ Bei V. a. Pneumonitis CT-Thorax und Lungenfunktion durchführen. Bestätigt sich der Verdacht, muss die Bleomycin-Ther. beendet werden.		

Intermediäre Stadien: 2 Zyklen BEACOPP eskaliert (► Tab. 11.4) gefolgt von 2 Zyklen ABVD (► Tab. 11.3). Anschließend PET-CT:

- Metabolische CR (Deauville Score 1, 2 oder 3): Nachsorge gemäß der Ergebnisse der HD17-Studie der GHSG
- Metabolisch aktiver Restbefund (Deauville 4 oder 5): IS-RT mit 30 Gy. Bei KI gegen BEACOPP eskaliert alternativ 4 Zyklen ABVD + IS-RT. Bei älteren Pat. (> 60 J.) 2 Zyklen ABVD gefolgt von 2 Zyklen AVD und IS-RT mit 30 Gy. Mit zunehmendem Alter oder wesentlicher Komorbidität weitere Reduktion der Ther. und kritischer Einsatz von Bleomycin

Fortgeschrittenes Stadium:

- **Neuer Standard:** 4–6 Zyklen BrECADD (► Tab. 11.5), bei PET-pos. Herden gefolgt von einer IS-RT mit 30 Gy, da hinsichtlich NW und PFS besser als bisherige Ther. mit 4–6 Zyklen BEACOPP eskaliert gefolgt von IS-RT. PET-CT nach den ersten beiden Zyklen BEACOPP esk.):
- Komplettes metabolisches Ansprechen

Tab. 11.4 BEACOPP eskaliert

Wirkstoff	Dosierung	Wdh.
Cyclophosphamid	1.250 mg/m ² KOF i. v.	Tag 1
Doxorubicin	35 mg/m ² KOF i. v.	Tag 1
Etoposid	200 mg/m ² KOF i. v.	Tag 1–3
Procarbazin	100 mg/m ² KOF p. o.	Tag 1–7
Prednison	40 mg/m ² KOF p. o.	Tag 1–14
Vincristin	1,4 mg/m ² KOF (max. 2 mg absolut) i. v.	Tag 8
Bleomycin	10 mg/m ² KOF i. v.	Tag 8

Wdh. Tag 22
Peg. G-CSF 6 mg s. c. an Tag 4

Tab. 11.5 BrECADD

Wirkstoff	Dosierung	Wdh.
Brentuximab Vedotin	1,8 mg/kg KG (bis max. 180 mg) i. v.	Tag 1
Etoposid	150 mg/m ² KOF i. v.	Tag 2–4
Cyclophosphamid	1.250 mg/m ² KOF i. v.	Tag 2
Doxorubicin	40 mg/m ² KOF i. v.	Tag 2
Dacarbazin	250 mg/m ² KOF i. v.	Tag 3–4
Dexamethason	40 mg KOF p. o.	Tag 2–5

Wdh. Tag 22
Peg. G-CSF 6 mg s. c. an Tag 5

- Deauville 1–3: 2 weitere Zyklen BrECADD
- Deauville 4 oder 5: 4 weitere Zyklen BrECADD
- PET/CT-2 nicht möglich: 4 weitere Zyklen BrECADD
- „End-of-treatment“-PET (EOT-PET/CT) bei Restbefund $\geq 1,5$ cm im CT nach Ende der Chemother. **Cave:** zugelassene Ind. für EOT-PET/CT ist Restlymphom $\geq 2,5$ cm:
 - EOT-PET/CT neg.: keine konsolidierende Bestrahlung nötig
 - EOT-PET/CT pos.: konsolidierende Bestrahlung mit 30 Gy
- **1. Alternative im Stadium III oder IV:** 6 Zyklen A+AVD (= Brentuximab Vedotin [gegen CD30 gerichtetes AK-Chemother.-Konjugat] 1,2 mg/kg KG an Tag 1 und 15 plus AVD dosiert wie bei ABVD (► Tab. 11.3). In der Zulassungsstudie mit A+AVD Verbesserung des PFS und des OS im Vergleich zu 6 Zyklen ABVD, allerdings mit einer gewissen Zunahme der Hämatotoxizität. Daher bei A+AVD die Granulopoese z. B. mit (Li)Pegfilgrastim stimulieren. Bedeutung der konsolidierenden Bestrahlung bei diesem Regime unklar. In Subgruppenanalysen der ECHELON-1-Studie kein PFS- und OS-Benefit für Pat. ≥ 60 Jahre, allerdings war die Studie für diese Subgruppenanalyse nicht statistisch geplant. Die Bedeutung der konsolidierenden Bestrahlung wurde in dieser Studie nicht untersucht.
- **2. Alternative im Stadium III oder IV:** 6 Zyklen Nivolumab (240 mg an Tag 1 und 15 eines jeden Zyklus) plus AVD (N-AVD); war in einer Phase-3-Studie 6 Zyklen Brentuximab Vedotin plus AVD in Bezug auf das 1-J.-PFS mit 94 %

zu 86 % (HR = 0,48; 99 %CI: 0,27-0,87, p=0,0005) signifikant überlegen. Im N-AVD Arm zu weniger Neuropathien und mehr Neutropenien ohne vermehrte Infektionen. Ähnliches Bild bei Pat. ≥ 60 J. (**Cave:** Studie noch nicht voll publiziert und Komb. noch nicht zugelassen). Regime erscheint insbes. für Pat. attraktiv, die aufgrund von Alter und Komorbidität nicht für BrE-CADD geeignet sind.

- **Alternative für Pat., die aufgrund von Alter und Komorbidität für eine AVD-basierte Ther. nicht in Frage kommen:** möglicherweise Behandlung mit 6–8 Zyklen Prednison, Vinblastin, Doxorubicin, Gemcitabin (PVAG; ▶ Tab. 11.6): Insgesamt 6 × PVAG bei CR im CT nach 4 Zyklen [CT-4]. Insgesamt 8 × PVAG bei PR im CT-4. Bei < PR im CT-4 Ther.-Wechsel. **Cave:** Das Regime ist relativ hämatotoxisch, daher evtl. initial Dosisreduktion. Anschließend IS-RT von Restbefunden (> 1,5 cm).

Tab. 11.6 PVAG		
Wirkstoff	Dosierung	Wdh.
Prednison	40 mg/m ² KOF i. v.	Tage 1–5
Vinblastin	6 mg/m ² KOF i. v.	Tag 1
Doxorubicin	50 mg/m ² KOF i. v.	Tag 1
Gemcitabin	1.000 mg/m ² KOF p. o.	Tag 1
Wdh. Tag 22		
Peg. G-CSF 6 mg s. c. an Tag 2		

Ther. von Pat. mit NLPHL:

- Stadium IA ohne RF: ausschließlich IS-RT mit 30 Gy.
- Stadium IA mit RF bzw. intermediäres Stadium: Ther. wie bei cHL
- Fortgeschrittenes Stadium: 4–6 Zyklen BEACOPP eskaliert (entsprechend des PET/CT-2 Ergebnis). Anschließend bei PET-pos. Restbefund IS-RT mit 30 Gy.

Rezidivtherapie:

- Pat., die für eine intensive Behandlung infrage kommen:
 - Induktionstherapie: 2–3 Zyklen DHAP (Dexamethason, hoch dosiertes Cytarabin, Cisplatin). Alternativ z. B. ICE-Protokoll (Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid).
 - Bei Erreichen einer mind. stabilen Erkr.-Situation nach Salvagether. folgt hoch dosierte Chemother. (HDT) mit BEAM (Carmustin, Etoposid, Cytarabin, Melphalan) sowie autologe SZT.
 - Bei hohem Rezidivrisiko nach HDT und autologer SZT Konsolidierungsther. mit bis zu 16 Zyklen Brentuximab Vedotin. Dadurch signifikante Verbesserung des medianen PFS im Vergleich zu Placebo, aber keine Verbesserung des OS. Definition des Hochrisiko-Rezidivs im Rahmen der Zulassungsstudie: kein Erreichen einer CR, Rezidiv des HL innerhalb von 12 Mon. nach Erstlinienther. und/oder extranodaler Befall vor Salvagether.
 - Bei Rezidiv nach Behandlung eines frühen HL-Stadiums mit nur 2 Zyklen ABVD und Radiatio möglicherweise Ther. mit BEACOPP esk. mit Bestrahlung von Restlymphomen ausreichend
- Pat., die nicht für eine intensive Behandlung infrage kommen: Behandlung im 1. Rezidiv mit nicht kreuzresistenten Chemother., wie Gemcitabin. Anschließend ggf. konsolidierende Bestrahlung von Restlymphomen

- Progress bzw. Rezidiv nach HDT und autologer SZT bzw. nach 2 vorangegangenen Chemother.-Regimen bei Pat., bei denen eine HDT mit autologer SZT nicht möglich ist: Pembrolizumab oder Brentuximab Vedotin jeweils als Monother.
- Pat. mit refraktärem oder rezid. HL, die eine HDT mit autologer SZT und Brentuximab Vedotin erhalten haben: Nivolumab bzw. Pembrolizumab (gegen das Immuncheckpoint-Molekül PD1 gerichtete AK)

- Durch Weiterentwicklung der Ther.-Protokolle sinkende Rezidivhäufigkeit beim HL
- Bei V.a. Rezidiv histologische Sicherung durch LK-Biopsie anstreben

Nachsorge Besonders wichtig aufgrund des sehr guten Langzeiterfolgs auf die Behandlung und des meist jungen Alters der Pat. Ziele sind früher Nachweis von Rezidiven und Zweitmalignomen sowie die Diagnose der Spättoxizität der HL-Ther.

- Anamnese, körperliche Untersuchung und BB-Kontrolle im 1. J. nach Ther. alle 3 Mon., im 2.–4. J. alle 6 Mon., anschließend jährlich
- Bei CR nach Chemother. bildgebende Untersuchungen in erster Linie bei klin. V.a. Rezidiv. Bestätigt sich der Rezidivverdacht in der Bildgebung, histologische Sicherung anstreben
- Pat. zur Durchführung von Krebsvorsorgeuntersuchungen anhalten, insbes. Frauen nach Radiatio

Indolente (niedrigmaligne) Non-Hodgkin-Lymphome

Kai Hübeler, Christian W. Scholz, Wolfgang Knauf

- 12.1 Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) 192**
Kai Hübeler und Christian W. Scholz
- 12.2 Follikuläres Lymphom (FL) 192**
Kai Hübeler und Christian W. Scholz
- 12.3 Mantelzell-Lymphom (MCL) 198**
Christian W. Scholz und Kai Hübeler
- 12.4 Chronische lymphatische Leukämie (CLL) 201**
Wolfgang Knauf
- 12.5 Lymphoplasmazytisches Lymphom (LPL) und Waldenström-Makroglobulinämie 209**
Kai Hübeler, Christian W. Scholz
- 12.6 Marginalzonen-B-Zell-Lymphom (MZL) 211**
Kai Hübeler, Christian W. Scholz
- 12.7 Haarzellleukämie 214**
Kai Hübeler und Christian W. Scholz
- 12.8 M. Castleman 216**
Kai Hübeler und Christian W. Scholz

12.1 Non-Hodgkin-Lymphome (NHL)

Kai Hübel und Christian W. Scholz

Heterogene Gruppe von Neoplasien des lymphatischen Gewebes ausgehend vom B- oder T-Zell-System

Einteilung Die aktuell gültige Einteilung der WHO-Klassifikation von 2022 findet sich in ► Tab. 11.1. Zu den aggressiven B-Zell-Lymphomen sowie zu den T- und NK-Zell-Lymphomen ► 13

Inzidenz In den Industrienationen steigend, wahrscheinlich aufgrund der steigenden Lebenserwartung und der Lebensgewohnheiten. Sämtliche NHL 12–16/100.000/J.

Subtypen Diffuse großzellige B-Zell-Lymphome (DLBCL) und follikuläre Lymphome (FL) als häufigste B-NHL. T-/NK-Zell-Lymphome: 5–10 % aller NHL

Stadieneinteilung Stadieneinteilung wie HL nach Ann-Arbor (► Tab. 11.2)

12.2 Follikuläres Lymphom (FL)

Kai Hübel und Christian W. Scholz

B-Zell-Lymphom des Keimzentrums aus einer Mischung aus Keimzentrums-B-Zellen (Zentrozyten und Zentroblasten). Häufigste zytogenetische Aberration ist die Translokation t(14;18)(q32;q21), die ein BCL2-Rearrangement induziert. Beim transformierten FL wird nach initialer Diagnose eines FL zu einem späteren Zeitpunkt ein aggressives Lymphom (DLBCL, Burkitt-Lymphom oder anderes) festgestellt. Ther. wie bei aggressiven Lymphomen

Stadieneinteilung Die bis 2022 gültige Einteilung berücksichtigt abhängig von der Anzahl der Zentroblasten pro High Power Field (HPF; 40-fache Vergrößerung) 3 Grade:

- Grad 1: 0–5 Zentroblasten/HPF
- Grad 2: 6–15 Zentroblasten/HPF
- Grad 3: > 15 Zentroblasten/HPF
 - Grad 3A: Zentrozyten sind neben Zentroblasten noch nachweisbar.
 - Grad 3B: flächenhafter Nachweis von Zentroblasten ohne Nachweis von Zentrozyten. FL vom Grad 3B werden wie DLBCL behandelt (► 13.2).

- Immunhistochemische bzw. durchflusszytometrische Marker: FL Grade 1 und 2 i. d. R. CD10+, CD19+, CD20+, CD22+, CD5–.
- In der aktuellen WHO-Klassifikation werden die FL Grad 1, 2 und 3A zum „klassischen FL“ zusammengefasst und vom „großzelligen Typ“ (3B) abgegrenzt.

Epidemiologie Inzidenz ca. 5/100.000/J. Zweithäufigste Untergruppe der malignen Lymphome. Mit ca. 60 % größte Gruppe der indolenten Lymphome. Erstdiagnose der meisten Pat. mit FL im 6. Lebensjahrzehnt

Klinik

Ca. 80 % der Pat. befinden sich bei Erstdiagnose in einem fortgeschrittenen Stadium.

- Häufig anfangs asymptomatisch
- Meist schmerzlose, langsam progrediente Lymphadenopathie; evtl. LK-Konglomerate, i. d. R. verdrängendes Wachstum
- B-Symptome (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust) bei einem Teil der Fälle
- Häufig Splenomegalie und KM-Infiltration
- Selten ossäre Destruktion, Haut- oder ZNS-Befall. Aber Befall aller Organe möglich
- Selten leukämische Ausschwemmung (wahrscheinlich progn. ungünstig)

2–3 % aller FL transformieren jährlich in ein aggressives Lymphom, sodass nach 10 J. etwa 30 % der FL transformiert sind. Ob eine vorherige Ther. einen Einfluss auf die Transformationswahrscheinlichkeit hat, ist nicht sicher.

Diagnostik

- **Anamnese:** fragen nach Abgeschlagenheit, B-Symptomatik ► 11
- **Körperliche Untersuchung:** bes. achten auf LK-Stationen, Leber- und Milzgröße, Dynamik des LK-Wachstums (Verdopplungsrate)
- **Labordiagnostik:**
 - Diff-BB: bei ausgeprägter KM-Infiltration Anämie, Thrombozytopenie, Leukopenie. LDH über Norm bei aggressiverem Verlauf. Bei Ausschwemmung ins periphere Blut Lymphozytose
 - Selten Autoimmunphänomene, etwa AIHA mit pos. Coombs-Test, LDH ↑ Gesamt-Bili ↑, Haptoglobin unter der Nachweisgrenze
 - Gonadenfunktion und fertilitätserhaltende Maßnahmen ► 2.5
- **Infektionsserologie:** HIV, Hepatitis B, C vor Beginn der Chemo- oder Immunther.
- **Histologie:**
 - Histologische Untersuchung eines befallenen LK ist Voraussetzung für Diagnose. Diagnose nicht allein aus KM stellen (evtl. indolentes Lymphom im KM neben aggressivem Lymphom im LK)
 - LK-Histologie aus exstirpiertem LK einer LK-Stanze vorziehen (bei Untersuchung eines gesamten LK findet man evtl. Bereiche eines FL neben Bereichen eines DLBCL). Ist eine LK-Entnahme nicht möglich, Stanzbiopsie, keine Feinnadelpunktion
- **KM-Biopsie:** KM-Zytologie und -Histologie. Zytogenetische Untersuchung fakultativ, weil aktuell ohne ther. Konsequenz
- **Bildgebende Diagn.:** zur Ausbreitungsdiagnostik
 - **CT:** Hals, Thorax, Abdomen mit Kontrastmittel
 - **PET-CT:** ist der herkömmlichen CT überlegen, da metabolisch aktive Areale noch besser detektiert werden können. Insbes. im Stadium I oder lokalisierten Stadium II bei einem Teil der Pat. evtl. Heraufstufung des Stadiums. **Cave:** PET-CT wird nicht selbstverständlich von GKV/PKV bezahlt, daher Kostenübernahmeantrag stellen
 - **MRT:** alternativ bei KI gegen ein CT mit Kontrastmittel
- **Tumorkonferenz:** grundsätzlich interdisziplinäre Vorstellung anstreben

- **Psychoonkologie:** Behandlungsmaßnahmen in das Gesamtkonzept der Ther. integrieren
- **Selbsthilfegruppen:** Pat. hierüber informieren (insbes. Deutsche Leukämie- und Lymphom-Hilfe, www.leukaemie-hilfe.de)

Prognose

- Mediane Überlebenszeit: > 20 J.; sehr variable Verläufe. Bei Frührezidiven 5-JÜR: ca. 50 %.
- Prognoseindex für FL: FLIPI (Follicular Lymphoma International Prognostic Index): Berechnung aus 5 Faktoren mit dem größten neg. Einfluss auf das Überleben (pro zutreffender Faktor 1 Punkt; 0–1 Punkt [niedrig], 2 Punkte [intermediär], ≥ 3 Punkte [hoch]):
 - Alter: > 60 J.
 - Stadium (nach Ann-Arbor): III–IV
 - Anzahl befallener LK: > 4
 - Hb-Wert: < 12,0 g/dl
 - LDH i. S.: ↑

Therapieplanung

Potenziell kurativer Ther.-Ansatz durch IS-RT in lokalisierten Stadien I und mit Einschränkung in Stadium II (nach Ann-Arbor). Idealerweise Komb. der RT mit 8 Gaben Rituximab (Kostenübernahme erforderlich). Falls keine RT, **Watch-and-Wait-Strategie** bis zum Auftreten einer Ther.-Ind. nach den modifizierten GELF-Kriterien (s. u.).

Stadien I und II: gegenwärtiger Standard: IS-RT (ad 24–30 Gy) der klin. befallenen LK-Region. Alternativ in Stadium II Watch-and-Wait-Strategie, wenn durch Strahlenther. wesentliche NW zu erwarten sind. Da bei einem Teil der Pat. im Stadium I oder lokalisiertem Stadium II sich bereits vereinzelt Lymphomzellen außerhalb des Strahlenfelds befinden können, Komb. der Bestrahlung mit Rituximab erwägen (Rituximab 375 mg/m² wöchentlich Wo. 1–4 und Wo. 9–12, letzteres gemeinsam mit der Bestrahlung). **Cave:** Rituximab ist hierfür nicht zugelassen.

Stadien II, III und IV: bei > 80 % der Pat. zum Zeitpunkt der Diagnosestellung. Ther. erst bei Vorliegen einer Ind., etwa in Anlehnung an die **modifizierten Kriterien der GELF**. Bei Vorliegen eines der folgenden Faktoren Ind. zur systemischen Chemoimmunther. mit einem CD20-AK. In Einzelfällen jedoch auch bei Vorliegen einzelner Faktoren weiteres Zuwarten möglich:

- B-Symptome
- Hämatoopoetische Insuff.: zunehmende Anämie mit Hb < 10 g/dl und/oder Thrombozytopenie < 100.000 Zellen/μl
- Sehr große LK-Konglomerate (> 7 cm im größten Durchmesser)
- Rasch progrediente LK-Vergrößerungen
- Lymphombedingter Pleuraerguss oder Aszites (unabhängig vom Zellinhalt)
- Lymphombedingtes Kompressionssyndrom

Insgesamt sehr variabler Verlauf. Mit aktuellen Ther. medianes OS > 20 J. Ungünstigere Prognose bei Frührezidiv ≤ 24 Mon. nach Start der Erstlinienther., sog. POD24 (*Progression of Disease Within 24 Months*) oder bei Transformation in ein aggressives Lymphom nach erfolgter Ther.

Tab. 12.1 Ther.-Schemata bei follikulärem Lymphom

Zytostatika	Dosierung	Applikationsart	Ther.-Zeitpunkt
R- oder O-Bendamustin			
Bendamustin	90 mg/m ² KOF	i. v. als Infusion über 1 h	Tage 1–2
Wdh. Tag 29 Cave: Bendamustin wird in der Erstlinienther. des FL häufig eingesetzt, ist aber für diese Situation nicht zugelassen			
R- oder O-CVP			
Cyclophosphamid	750 mg/m ² KOF	i. v. als Infusion über 1 h	Tage 1–5
Vincristin	1,4 mg/m ² KOF, max. 2 mg absolut	i. v. als Bolus	Tag 1
Prednison	100 mg absolut	p. o.	Tage 1–5
Wdh. Tag 22			
R- oder O-CHOP			
Cyclophosphamid	750 mg/m ² KOF	i. v. als Infusion über 2 h	Tag 1
Doxorubicin	50 mg/m ² KOF	i. v. als Bolus über 30 Min.	Tag 1
Vincristin	1,4 mg/m ² KOF, max. 2 mg absolut	i. v. als Bolus	Tag 1
Prednison	100 mg absolut	p. o.	Tage 1–5
Wdh. Tag 22			

- **Obinutuzumab (O):** Standard in Komb. mit Chemother.. Verlängerung des PFS im Vergleich zur Chemoimmunther. mit Rituximab, aber kein Vorteil bezüglich des Gesamtüberlebens (GALLIUM-Studie). Eine Subgruppenanalyse fand den Vorteil nur bei Pat. mit FLIPI ≥ 1 . Etwas mehr NW im Obinutuzumab-Arm
 - **1. Behandlungszyklus:** 1.000 mg (Absolutdosis) langsam i. v. an den Tagen 1, 8, 15 eines 28-tägigen bzw. 21-tägigen Zyklus. **Cave:** Erstgabe bei hoher Lymphomlast oder leukämischem Lymphom auf 2 Gaben (100 bzw. 900 mg) an 2 aufeinanderfolgenden Tage verteilen. Applikationsweise beachten: Beginn mit 50 mg/h, bei guter Verträglichkeit alle 30 Min. Steigerung der Infusionsgeschwindigkeit bis max. 400 mg/h
 - **Ab dem 2. Zyklus:** Applikation nur noch an Tag 1 eines jeden Zyklus gemeinsam mit der Chemother.
 - **Erhaltungsther.:** alle 2 Mon. an Tag 1 in einer Absolutdosis von 1.000 mg
- **Rituximab (R):** Alternative in Komb. mit Chemother.
 - **1. Zyklus:** an Tag 0 (Tag vor Beginn der Chemother.) 375 mg/m² KOF langsam i. v.; Applikationsweise beachten: Beginn mit 50 mg/h, bei guter Verträglichkeit alle 30 Min. Steigerung der Infusionsgeschwindigkeit bis max. 400 mg/h
 - **Nachfolgende Zyklen:** Gabe gemeinsam mit Chemother. an Tag 1. Nach dem ersten vollständig i. v. applizierten Zyklus Umstellung auf s. c. möglich
 - **Erhaltungsther.:** nach erfolgreicher Erstlinienther. 375 mg/m² KOF als i. v. Infusion oder s. c. Applikation alle 2 Mon. für 2 J. bzw. bis zum Progress

18.1 Nierenzellkarzinom 360*Annette Dieing***18.2 Malignome der ableitenden Harnwege 366***Oliver Rick***18.3 Prostatakarzinom 372***Oliver Rick***18.4 Hodentumoren 382***Annette Dieing***18.5 Peniskarzinom 392***Oliver Rick*

18.1 Nierenzellkarzinom

Annette Dieing

Epidemiologie

- Insgesamt gehen 2–3 % aller bösartigen Tumoren von der Niere aus.
- Relative 5-JÜR für Nierentumoren: ca. 77 % (Männer) bzw. 79 % (Frauen). Gute Prognose für Tumoren, die in einem frühen Stadium diagnostiziert werden: 5JÜR 84–90 % im Stadium I. Bei fortgeschrittenen Stadien eher ungünstige Heilungschancen.
- Inzidenz (2020): in den letzten J. leicht rückläufig. Männer ca. 15/100.000/J., Frauen ca. 7/100.000/J.
- Altersverteilung: Auftreten vorwiegend im höheren Lebensalter. Medianes Erkr.-Alter bei Frauen 68 J., bei Männern 72 J.

Risikofaktoren

- **Erworben:** chron. Niereninsuff., Rauchen, Passivrauchen, Übergewicht, art. Hypertonie, berufsbedingte Exposition gegenüber Halogenkohlenwasserstoffen und Cadmium, Nieren-Tx
- **Hereditär:** bei 5 % genetische Faktoren wie Von-Hippel-Lindau-Krankheit, Birt-Hogg-Dubé Sy., pos. Familienanamnese, tuberöse Sklerose (sek. Entartung primär benigner Angiomyolipome)



> 50 % der Nierenzell-Ca sind Zufallsbefunde bei einer Sono des Abdomens.

Histologie Klarzellige Ca (ca. 80 %), papilläre Ca Typ I und II (ca. 15 %), chromophobe Ca (ca. 5 %). Sarkomatöse Dedifferenzierung bei allen Subgruppen möglich

Stadieneinteilung und Metastasierungswege

- **TNM-Klassifikation:** ▶ Tab. 18.1
- **Metastasierung:** primär in die regionalen LK im Bereich des Nierenhilus sowie in die paraaortalen, parakavalen und retroperitonealen LK-Stationen. Fernmetastasen: vornehmlich in Lunge (60 %), Knochen (40 %), Leber (30 %), und ZNS (10 %)
- **Stadieneinteilung:** ▶ Tab. 18.2

Klinik

- Bei > 50 % der Pat. asymptomatisch!
- Symptomentrias: Flankenschmerz, tastbarer Tumor, Hämaturie
- Paraneoplastische Sy.: Polyzythämie, FUO, Neuropathie, Hyperkalzämie
- 50 % lokalisiertes Stadium, 50 % lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium
- Bilaterales Nieren-Ca: 3 % der Fälle

Diagnostik

- **Sono:** entscheidend im Rahmen der Diagn.
 - Häufig Zufallsbefund eines Nierenzell-Ca bei einer routinemäßig oder aus anderen Gründen durchgeführten, orientierenden Sono
 - Typische Zeichen: vermehrte, unregelmäßige Echogenität des suspekten Areals und Aufhebung der glatten Nierenkontur
- ! Darstellung atypischer Nierenzysten mit teilweise echoreicher Binnenstruktur und unregelmäßiger Zystenwand → V. a. Zystenwand-Ca

Tab. 18.1 TNM-Klassifikation (AJCC 8th edition)

Klassifikation	Befund
T – Primärtumor	
TX	Keine Angabe möglich
T0	Kein Nachweis eines Primärtumors
T1	Tumor max. 7 cm groß und auf die Niere beschränkt
T1a	Tumor ≤ 4 cm
T1b	Tumor > 4 cm, aber ≤ 7 cm
T2	Tumor > 7 cm groß und auf die Niere beschränkt
T2a	Tumor > 7 cm, aber ≤ 10 cm
T2b	Tumor > 10 cm
T3	Tumor befällt Nierenvenen, und/oder perirenales Fettgewebe, aber keine Ausbreitung über die Gerota-Faszie hinaus
T3a	Tumor infiltriert Nebenniere oder perirenales Gewebe
T3b	Tumor infiltriert Nierenvenen oder die V.cava unterhalb des Diaphragmas
T3c	Tumor infiltriert die V.cava oberhalb des Diaphragmas
T4	Tumor wächst jenseits der Gerota-Faszie, Befall der Nebenniere
N – Lymphknotenmetastasen	
NX	Keine Angaben über regionäre LK-Metastasen möglich
N0	Keine regionären LK-Metastasen nachweisbar
N1	Regionäre LK-Metastase nachweisbar
M – Fernmetastasen	
MX	Keine Angaben über Fernmetastasen möglich
M0	Keine Fernmetastasen nachweisbar
M1	Fernmetastasen vorhanden

Tab. 18.2 Stadieneinteilung des Nierenzell-Ca nach AJCC

Stadium	T	N	M
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T1–2	N1	M0
	T3	N0–1	M0
IV	T4	Jedes N	M0
	Jedes T	Jedes N	M1

- **CT:** Methode bei adäquater Nierenfunktion. Durchführen einer abdominalen CT in Nativtechnik mit anschließender Kontrastmittelserie.
 - Ergänzend Darstellung vergrößerter LK und Nachweis eines Tumor-thrombus innerhalb des venösen Systems
- ! Bei Bestätigung des V.a. ein Nierenzell-Ca zusätzliche Ausbreitungsdiagn. notwendig (CT-Thorax, fakultativ Skelettszintigrafie, fakultativ CT oder MRT Schädel)

- **Ausscheidungsurografie mit Kontrastmittel:** in Komb. mit der Zystoskopie bei Hämaturie, um differenzialdiagnostisch ein Urothel-Ca der ableitenden Harnwege oder der Blase auszuschließen
- **MRT:** Methode der 1. Wahl bei Kontrastmittelallergie oder Niereninsuff. Keine Überlegenheit gegenüber CT bzgl. Sensitivität und Spezifität
- **PET:** kein Stellenwert in Routinediagnostik oder Nachsorge
- **Biopsie:** indiziert bei Einfluss auf das weitere ther. Vorgehen (z. B. vor Start Systemther. bei primär metastasierter Erkr.)
 - Biopsische histologische Sicherung vor ablativer Ther. zu empfehlen, als Stanzzyylinderbiopsie mit mind. 2 Stenzen
 - Evtl.: kleine Nierentumoren < 2 cm vor Start einer alleinigen Überwachung
 - Keine Biopsie notwendig vor geplanter operativer Intervention

Risikogruppen

- **Lokalisierte Stadien:** Anwendung des „Stage Size Grade and Necrosis Score (SSIGN)“ möglich → Unterscheidung in 3 Risikogruppen mit 5-JÜR zwischen 31 und 97 %.
- **Pat. mit R1-Resektion:** erhöhtes Lokalrezidivrisiko. Dennoch sollte keine Nach-OP erfolgen, sondern nur eine engmaschige Überwachung.
- **Metastasiertes Stadium:** IMDC-Score (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium Score):
 - **6 RF** zur Berechnung eines Scores für 3 Risikogruppen: (1) Karnofsky-Index < 80 %, (2) Thrombos ↑, (3) neutrophile Granulozyten ↑ (4) Hb unter Normbereich (5) Hyperkalzämie, (6) Zeitraum von der Diagnose zur Ther. < 1 J.
 - **3 Risikogruppen:** gute Prognose (kein RF, 2-JÜR 75 %), mittlere Prognose (1–2 RF, 2-JÜR: 53 %), schlechte Prognose (3–6 RF, 2-JÜR 7 %)

Operative Therapie

Resektion des Primärtumors:

- **Ind.:** Entfernen des Primärtumors ist Standard. In ausgewählten Fällen (kleine Tumoren, ältere/komorbide Pat.) evtl. Verlaufskontrollen: Kleine Tumoren wachsen häufig langsam und metastasieren eher selten. Alternativ in solchen Fällen lokal-ablative Verfahren diskutieren
- **Organerhaltendes Verfahren:** bei Tumoren < 10 cm und wenn technisch möglich sowie bei Einzelniere, bilateralen Tumoren und Pat. mit eingeschränkter Nierenfunktion sowie hereditären Nierenzell-Ca. Vergleichbare Remissions- und ÜLR wie Tumornephrektomie. In Einzelfällen ablative Verfahren möglich
- **Radikale Tumornephrektomie :**
 - Bei Tumoren > 10 cm
 - Bei zentralem Tumorsitz, wenn technisch R0-Res. sonst nicht möglich
 - Bei V.a. LK-Befall oder Befall von V. renalis und/oder V. cava inferior
 - Bei Befall der ipsilateralen Nebenniere
- Die laparoskopische/robotische Nephrektomie hat die offene Operation weitgehend abgelöst und ist in Zentren onkologisch gleichwertig. Auch Teilnephrektomie an erfahrenen Zentren in vielen Fällen minimalinvasiv möglich
- Tumornephrektomie im fortgeschrittenen metastasierten Stadium nur bei selektierten Pat. (z. B. mittleres Risiko und gleichzeitig niedrige Tumormasse)

Adrenal- und Lymphadenektomie: bei bildgebend und intraop. unauffälligen Nebennieren und regionalen LK keine Adrenal- und Lymphadenektomie. Kann

bei höherem Risiko (G3–4, sarkomatoide Anteile, T3–4, Nekrose) erwogen werden. Bei bildgebend V.a. LK-Befall ipsilaterale hiläre und paraaortale bzw. parakavale Lymphadenektomie, bei bildgebend Nebennierenbefall Adrenalectomie

Metastasenresektion:

- Palliative Tumornephrektomie bei metastasierter Erkr. nur bei großem Primärtumor bei Pat. mit gutem AZ (ECOG 0–1) und einer anders nicht beherrschbaren Sympt. (Schmerzen oder Hb-relevante Hämaturie)
- Resektion von in der Anzahl begrenzten Fernmetastasen, insbes. von pulmonalen Metastasen, bei Pat. mit gutem Tumoransprechen auf die zielgerichtete Ther. sowie bei Pat. mit langem krankheitsfreiem Intervall nach Primärther.
- Bei Gefahr der path. Fraktur oder der Querschnittlähmung unter rein palliativer Ind. Metastasenresektion evtl. sinnvoll
- Bei Resektabilität zerebraler Metastasen lokale chirurgische Ther. ggf. sinnvoll

Strahlentherapie: wenig strahlenempfindlicher Tumor. Mittels symptomorientierter Bestrahlung von Weichteil- oder Knochenmetastasen schnelle Schmerzreduktion möglich. Bei zerebraler Metastasierung nach Möglichkeit stereotaktische oder alternativ Ganzhirnbestrahlung

Medikamentöse Therapie **Adjuvante Ther.** mit 1 J. Pembrolizumab OS-Vorteil nach 4 J.: 91 vs 86 %. **Ind.:** intermediäres und hohes Risiko → pT2 + G4, sarkomatoide Anteile, pT3/pT4, LK-Befall oder nach Metastasenresektion und bildgebend Tumorfreiheit

Systemther. bei metastasierter Erkr.: zytostatische Ther. spielt keine Rolle. Historisch Zytokine Interferon α (IFN α)/Interleukin-2 (IL-2), aktuell praktisch keine Anwendung mehr

- **Erstlinienther. klarzelliges metastasiertes Nierenzell-Ca** (► Tab. 18.3, ► Tab. 18.4):
 - **Niedriges Risiko:** Ther. mit Komb. aus einem ICI und einem TKI. Alternativ Monother. mit TKI oder bei geringer Tumorlast Watch and Wait
 - **Mittleres und hohes Risiko:** Ther. mit Komb. aus einem ICI und TKI, alternativ ICI/ICI-Komb.-Ther. mit Nivolumab + Ipilimumab. Alternativ Monother. mit TKI
- **Zweit- und nachfolgende Ther.-Linien klarzelliges Nierenzell-Ca** (► Tab. 18.3, ► Tab. 18.4):
 - Nach ICI-Komb.-Ther.: jeglicher TKI, der nicht in der Erstlinie als Komb.-Partner eingesetzt wurde
 - Standard nach TKI-Vorthherapie: Nivolumab, Cabozantinib, Lenvatinib plus Everolimus
- **Nicht klarzelliges Nierenzell-Ca (papillär und chromophob):** keine Daten aus prospektiven randomisierten Studien. Wenn möglich, Einschluss in klin. Studie empfohlen. Standardther. entsprechend dem klarzelligen Nierenzellkarzinom, engmaschige Überwachung bei häufig schlechterem Ansprechen

Nachsorge und Rehabilitation

- Anamnese und klin. Befund, Röntgen-Thorax, Sono Abdomen. Bei unklarem Sono-Befund CT Abdomen (alternativ MRT)
- Untersuchungsfrequenz: im 1. und 2. J. alle 3 Mon., im 3. und 4. J. alle 6 Mon., ab dem 5. J. einmal jährlich
- Dauer der Nachsorge: 10 J.
- Rehabilitation nach OP oder unter palliativer Ther. zu empfehlen

Tab. 18.3 Ther.-Algorithmus für systemische Ther. bei metastasiertem klarzel-
ligem Nierenzell-Ca [F689–004]

Histologie und Setting	Risikogruppe	Standard	Option
Klarzellig Erstlinie	Niedrige	• Pembrolizumab + Axitinib • Pembrolizumab + Lenvatinib • Nivolumab + Cabozantinib • Avelumab + Axitinib	• Sunitinib • Pazopanib • Tivozanib • (Bevacizumab + IFN alpha)
	Mittlere oder hohe	• Nivolumab + Ipilimumab • Pembrolizumab + Axitinib • Pembrolizumab + Lenvatinib • Nivolumab + Cabozantinib • Avelumab + Axitinib	• Sunitinib • Pazopanib • Cabozantinib
Klarzellig Zweitlinie ¹	Post-ICI	• TKI • Lenvatinib • Everolimus	• Pazopanib • Sorafenib
	Post-TKI	• Nivolumab	• Axitinib • Lenvatinib + Everolimus • Everolimus
	Nach TKI/ICI-Komb.	• Cabozantinib	–
Klarzellig Folge- linien	Keine kontrollierten Studien, individuelle Ther. mit von bisher nicht eingesetzten Substanzen		
Nicht klarzellig Erstlinie (papillär und chromophob)	Wenig Daten, Ther. entsprechend klarzelligen Nierenzellkarzinomen, engmaschige Überwachung bei häufig schlechterem Ansprechen		

¹ Keine kontrollierten Studien, individuelle Ther. mit bisher nicht eingesetzten Substanzen

Tab. 18.4 Dosierung von TKI und andere Substanzen beim (Monother. oder
in Komb.) klarzelligen Nierenzell-Ca

Medikament	Standarddosis	Aplikationsart	Ther.-Zeitpunkt
Axitinib-Monotherapie			
Axitinib	2 × 5 mg/d	p. o.	Dauerther.
Cabozantinib-Monotherapie			
Cabozantinib	1 × 60 mg/d	p. o.	Dauerther.
Everolimus-Monotherapie			
Everolimus	1 × 10 mg/d	p. o.	Dauerther.
Nivolumab-Monotherapie			
Nivolumab	240 mg <i>oder</i>	Als Infusion i. v.	Alle 2 Wo.
	480 mg i. v.	Als Infusion i. v.	Alle 4 Wo.
Pazopanib-Monotherapie			
Pazopanib	1 × 800 mg	p. o.	Dauerther.

Tab. 18.4 Dosierung von TKI und andere Substanzen beim (Monother. oder in Komb.) klarzelligen Nierenzell-Ca (Forts.)

Medikament	Standarddosis	Aplikationsart	Ther.-Zeitpunkt
Sunitinib (4/2-Schema)			
Sunitinib	1 × 50 mg/d	p. o.	Tag 1–28
Wdh. Tag 43			
Sunitinib (2/1-Schema)			
Sunitinib	1 × 50 mg/d	p. o.	Tag 1–14
Wdh. Tag 22			
Tivozanib (3/1-Schema)			
Tivozanib	1.340 mg	p. o.	Tag 1–21
Wdh. Tag 22			
IFN-α plus Bevacizumab			
IFN-α	3–9 × 10 ⁶ U/m ² KOF	s. c.	3 Tage pro Wo.
Bevacizumab	10 mg/kg KG	Als Infusion i. v.	Alle 2 Wo.
Lenvatinib plus Everolimu			
Lenvatinib	18 mg/d	p. o.	Dauerther.
Everolimus	5 mg/d	p. o.	Dauerther.
Nivolumab plus Ipilimumab			
Nivolumab	3 mg/kg KG	i. v.	Alle 3 Wo.
Ipilimumab	1 mg/kg KG	i. v.	Alle 3 Wo.
Insgesamt 4 Zyklen. Anschließend:			
Nivolumab	240 mg oder	Als Infusion i. v.	Alle 2 Wo.
	480 mg	Als Infusion i. v.	Alle 4 Wo.
Pembrolizumab plus Axitinib			
Pembrolizumab	200 mg	i. v.	Alle 3 Wo.
Axitinib	2 × 5 mg/d	p. o.	Dauerther.
Pembrolizumab plus Lenvatinib			
Pembrolizumab	200 mg oder	i. v.	Alle 3 Wo.
	400 mg	i. v.	Alle 6 Wo.
Lenvatinib	1 × 20 mg/d	p. o.	Dauerther.
Avelumab plus Axitinib			
Avelumab	800 mg	i. v.	Alle 2 Wo.
Axitinib	2 × 5 mg/d	p. o.	Dauerther.

18.2 Malignome der ableitenden Harnwege

Oliver Rick

Epidemiologie Im Jahr 2020 ca. 31.000 Neuerkr. mit Malignomen der ableitenden Harnwege, davon etwa 17.000 muskelinvasive Tumoren. Männer : Frauen = 3 : 1. Durchschnittliches Erkr.-Alter 75 J. bei Männern, 77 J. bei Frauen. < 1 % der Pat. sind < 40 J. alt. Relative 5-JÜR bei Männern 58 %, bei Frauen 46 %

Lokalisation des Urothel-Ca: 93 % in der Harnblase, 7 % in den oberen Anteilen des Harntrakts (Nierenbeckenkelchsystem, Ureter)

Risikofaktoren

- Gesichert: Tabakkonsum, Passivrauchen, Exposition gegenüber chemischen Kanzerogenen, Chlor im Trinkwasser, aromatische Amine
- Medikamente werden angeschuldigt, an der Entstehung des Urothel-Ca beteiligt zu sein (z. B. Pioglitazon, Phenacetin, Cyclophosphamid)
- Strahlenther. des Beckens
- Chron. Infektionen: chron. Harnwegsinfektionen, Bilharziose, Balkannephropathie
- Genetische Veränderungen (familiäre Häufungen)

Histologie Urothel-Ca (95 %), Plattenepithel-Ca (5 %), prim. Adeno-Ca der ableitenden Harnwege (sehr selten, < 1 %)

Stadieneinteilung ► Tab. 18.5, ► Tab. 18.6

- **Metastasierung:**
 - **Lymphogen:** mit 78 % der Fälle am häufigsten. LK-Manifestationen bevorzugt in der Fossa obturatoria (74 %) und im Bereich der V. iliaca externa (65 %)
 - **Hämatogen:** prinzipiell in alle Organe möglich, insbes. Leber (38 %), Lunge (36 %), Nebennieren (21 %), Skelett (27 %)

Klinik Schmerzlose Mikro- oder Makrohämaturie in 20 % oder, wenn auch seltener, irritative Miktions. Außerdem Pollakisurie, Dysurie und Drangsympt. als erste klin. Zeichen

Diagnostik

- Klin. Untersuchung: Palpation von Nierenlager, Unterbauch und innerem Genitale
- Labor: Krea i. S., BB und Gerinnung im Rahmen der OP-Vorbereitung
- Urin: Analyse durch Sedimentuntersuchung oder Teststreifen, Urinkultur
- Sono Abdomen, Urethrozystoskopie. Bei zystoskopischem V.a. Tis-Stadium Urinzytologie erforderlich (in allen anderen Situationen fakultativ)
- Basisdiagnostik ► Tab. 18.7

Prätherapeutisches Staging **Primärtumordiagnose:** Transurethrale Elektresektion (TUR): diagn. und ther. von Bedeutung bei oberflächlichen Tumoren. Entnahme von getrennten Biopsien aus Tumorgrund (inkl. Blasenmuskulatur) und -rändern
Ausbreitungsdiagnostik: Das Ausmaß richtet sich nach dem histologischen Ergebnis (T-Kategorie und Tumorgad) der TUR:

Tab. 18.5 TNM-Klassifikation des Urothel-Ca

Klassifikation	Befund
T – Primärtumor	
Ta	Nichtinvasives papilläres Ca
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor infiltriert das subepitheliale Bindegewebe
T2	Tumor infiltriert die Muskulatur
• T2a	Tumor infiltriert die oberflächliche Muskulatur
• T2b	Tumor infiltriert die tiefe Muskulatur
T3	Tumor infiltriert das perivesikale Fettgewebe
• T3a	Mikroskopisch
• T3b	Makroskopisch
T4	Tumor infiltriert die Nachbarorgane
• T4a	Tumor infiltriert die Prostata bzw. den Uterus und/oder die Vagina
• T4b	Tumor infiltriert die Becken- oder Bauchwand
N – Lymphknotenmetastasen	
NX	Keine Angaben über regionäre LK-Metastasen möglich
N0	Keine regionären LK-Metastasen nachweisbar
N1	Solitäre regionäre LK-Metastasen nachweisbar, bis 2 cm im max. Durchmesser
N2	Solitäre LK-Metastasen mit einem Durchmesser > 2 cm, aber max. 5 cm, oder multiple LK-Metastasen mit einem Durchmesser < 5 cm
N3	LK-Metastasen mit einem Durchmesser > 5 cm
M – Fernmetastasen	
MX	Keine Angaben über Fernmetastasen möglich
M0	Keine Fernmetastasen nachweisbar
M1	Fernmetastasen vorhanden

Tab. 18.6 UICC-Stadieneinteilung des Urothel-Ca

Stadium	T	N	M
0a	Ta	N0	M0
0is	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2a–b	N0	M0
III	T3a–b	N0	M0
	T4a	N0	M0
IV	T4b	N0	M0
	Jedes T	N1–3	M0
	Jedes T	Jedes N	M1

Tab. 18.7 Basisdiagnostik bei Urothel-Ca	
Maßnahme	Aussage
Weißlicht-Zystoskopie	Vorliegen eines tumorsuspekten Befunds und Gewinnung einer Histologie
Fluoreszenzzystoskopie (5-ALA-Instillation), fotodynamische Diagnostik	Verbesserte Detektionsrate von oberflächlichen Bläsentumoren
Molekulare Harntests (z. B. NMP22)	Geringe Spezifität (73 %) und hohe Rate an falsch pos. Befunden (20 %). Daher kein Bestandteil der Routinediagnostik
Zytologie	Differenzierungsgrad (G2–4)
Sono	LK-Status, Bestehen eines Harnstaus, Vorliegen von Organmetastasen
CT-Thorax	M-Stadium
CT Abdomen und Becken mit Urographie, oder MRT Abdomen, MRT Becken	N- und M-Stadium
Transurethrale Resektion der Blase (TUR-B)	T-Stadium, Histologie
Bestimmung der Aktivität der AP	Hinweis auf Knochenmetastasen

- **Oberflächliches Harnblasen-Ca** (papilläres Ca, Stadien Ta, Tis, T1): keine Ausbreitungsdiagnostik erforderlich. Nachresektion 1–6 Wo. nach Ersteinriff. Zumindest bei T1-Tumoren obligat
- **Muskelinvasives Harnblasen-Ca** (ab Stadium T2):
 - MRT Abdomen und CT Thorax/Abdomen vor Ther.-Festlegung obligat. MRT oder CT Kopf nur bei klin. V. a. Hirnmetastasen
 - Sono zur Abklärung von Lebermetastasen obligat, falls kein MRT Abdomen oder CT mit Kontrastmittel möglich
 - Knochenszintigrafie bei sympt. Pat. und bei AP-Erhöhung
 - Bei lokal fortgeschrittener Erkr. nützliche Laboruntersuchungen: AP, LDH, Leberwerte. Erhöhte Werte aufgrund möglicher Fernmetastasen (Leber, Knochen) zu erwarten

Prognose

- Oberflächliche Tumoren (Ta–T1 G1–2): 5-JÜR 84–95 %
- T1–G3-Tumoren: 5-JÜR 64 %
- Muskelinvasive Tumoren (T2–4 N0 M0 GX): 5-JÜR 45–70 %
- Vorliegen von LK-Metastasen (TX N1–2 M0): 5-JÜR 35 %

Therapie

Oberflächliches Urothel-Ca (Stadium Ta/Tis/T1):

- **Chirurgische Ther.:**
 - TUR: diagn. und ther. Bedeutung. Nach kompletter Resektion eines Ta-G1-Tumors keine weitere Ther. erforderlich
 - Second-Look-TUR: bei inkompletter Erstresektion, fehlendem Muskelgewebe im Präparat sowie schlechter Differenzierung des Tumors innerhalb von 6 Wo.
 - Radikale Zystektomie nur bei Hochrisiko-Pat. (rezid. T1-Tumor, Tumorpersistenz nach BCG)

- **Intravesikale Ther.:** im Anschluss an TUR einmalige intravesikale Instillation eines Zytostatikums. Weitere intravesikale Ther. nach ther. TUR als adjuvante Ther.
 - Intravesikale Rezidivprophylaxe mit Zytostatika wie Doxorubicin und Mitomycin C (► Tab. 18.8)
 - Intravesikale Behandlung mit dem Immunmodulator BCG (► Tab. 18.8) oder Chemother. bei hohem Progressionsrisiko (G3-Tumoren, CIS, T1, große oder multiple Tumoren): Induktionsphase über 6–8 Wo. und Erhaltungsphase als Langzeittherapie für 1–3 J. **Cave:** Ther.-Beginn mit BCG frühestens 2 Wo. nach TUR, um systemische NW zu vermeiden

Tab. 18.8 Dosierungsschema zur intravesikalen Ther. bei Urothelkarzinom

Substanz	Dosierung	Ther.-Zeitpunkte und -Dauer
Doxorubicin	40 mg	Erste 6 Wo. wöchentlich, dann für bis zu 12 Mon. monatlich
Mitomycin C	20 mg	Erste 6 Wo. wöchentlich, dann für bis zu 12 Mon. monatlich
BCG	27 mg	Erste 6 Wo. wöchentlich, dann nach 3 und 6 Mon. und anschließend für bis zu 3 J. halbjährlich

Invasives Urothel-Ca (> Stadium pT2a): Standardbehandlung invasiv wachsender Harnblasen-Ca unter kurativer Intention radikale Zystektomie (offen, laparoskopisch oder roboterassistiert), bei fehlender KI in Komb. mit neoadjuvanter Chemother. (internationale Leitlinienempfehlung). Alternative zur OP ist trimodale Ther. (definitive RCT).

- **Radikale Zystektomie + bds. pelvine Lymphadenektomie** von mind. 10–16 LK. Die LK-Dissektion erstreckt sich auf die Fossa obturatoria und die externen iliakalen Gefäße und hat progn. Relevanz (Korrelation von PFS und OS mit der Anzahl der entfernten LK).
 - Mann: Entfernung von Harnblase, Prostata und Samenblasen. Ind. zur Urethrektomie: pos. Harnröhrenabsetzungsrand oder Tumorbefall der prostatistischen Harnröhre
 - Frau: Entfernung von Harnblase, Uterus, Adnexen und vorderer Vaginalwand je nach Lokalisation
 - Als Ersatz für die komplett entfernte Blase entweder Formung einer kontinenten Neoblase oder Pouches aus einem Darmabschnitt oder Anlegen eines Conduits zwischen Harnleiter und Bauchwand aus dem terminalen Ileum (inkontinentes Verfahren)
- **Radiochemother. (RCT):** durch Komb. aus TUR Blase plus RCT hohe Aussicht auf Blasenrehalt (75 %) bei Pat. mit T1/2-Tumoren, Tumorgöße < 5 cm, unifokalem Wachstum und Fehlen einer lymphatischen und/oder vaskulären Invasion sowie eines CIS. Ist der radikalen Zystektomie in diesen Situationen ebenbürtig. Als blasenerhaltendes Vorgehen unter kurativer Intention möglich:
 - Chemotherapeutika zur RT: Cisplatin oder 5-FU plus Mitomycin C
 - Adjuvante RCT: Vorteil vermutlich bei Pat. mit makroskopisch nachweisbaren Tumorresten (R2-Resektion). Chemotherapeutikum: Cisplatin (25 mg/m² KOF/d an den Tagen 1–5 und 29–33). Simultane Radiother. mit 45 Gy plus einem Boost von 9 Gy (1,8 Gy/d 5 ×/Wo.)
- **Neoadjuvante Chemother. (NAC):** im Gegensatz zur alleinigen Zystektomie signifikante besseres OS (5–10 % nach 5 J.) durch Gemcitabin, Cisplatin (GC)

oder MTX, Vinblastin, Adriamycin und Cisplatin (M-VAC) bzw. ddMVAC (dose dense M-VAC mit G-CSF) bei jungen und fitten Pat.: 4 Zyklen gefolgt von sofortiger Zystektomie. Empfohlen für Pat. in gutem körperlichen Zustand (ECOG 0–1) und mit normaler Nierenfunktion (GFR $\geq$ 60 ml/Min.) Zwischenstaging nach 2 Zyklen Chemother. obligat (Identifikation chemotherapierefraktärer Tumoren).



- Radikale Zystektomie auch nach CR nach neoadjuvanter Chemother. möglich.
- Zugabe des ICI Avelumab scheint perspektivisch laut Aura-Phase-2-Studie das Gesamtüberleben nach 3 J. weiter zu erhöhen (ASCO 2024).

- **Adjuvante Chemo- oder Immunther. nach radikaler Zystektomie (R0- bis R2-Resektion):** indiziert nur bei fitten Pat. mit normaler Nierenfunktion und $\geq$ pT3 und/oder pN+. Start der Ther. innerhalb der ersten 3 Mon. nach OP. Erzielt grenzwertig signifikanten Überlebensvorteil gegenüber keiner adjuvanten Chemother.
 - In Anlehnung an die metastasierte Situation 4 Zyklen einer cisplatinhaltigen Ther.
 - Nivolumab: erzielt bei hohem Risiko wie pT2–4a nach NAC oder pT3–pT4a und/oder N+ mit Cisplatinunfähigkeit oder Ablehnung der Chemother. bei PD-L1-Status $> 1\%$ (TCS) für max. 1 J. einen karzinomfreien Überlebensvorteil von 10 Mon. und ist zugelassen.

Palliative Chemotherapie

- **Prognosefaktoren:** progn. ungünstig: Karnofsky-Index (KI) $< 80\%$, viszerale Metastasen (Lunge, Leber, Knochen). Langzeitremission bei $< 20\%$ der Pat.
- **Erstlinien-Ther.:** ▶ Tab. 18.9
 - **Standardther.:** AK-Wirkstoff-Konjugat (ADC) Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab (EV+P) bis zum Progress bzw. max. 35 Zyklen mit einem OS von 31,5 Mon. versus 16,1 Mon. unter Gemcitabin
 - **Alternativ:** bei KI oder Ablehnung von EV+P Gemcitabin + Cisplatin (GC) mit i. d. R. 6 Zyklen oder M-VAC. Für junge und fitte Pat. auch hoch dosierte M-VAC + G-CSF möglich. OS allerdings nicht signifikant länger als unter normal dosiertem M-VAC oder GC. Alternativen für Pat. mit KI gegenüber EV+P oder Cisplatin: Komb. Carboplatin + Gemcitabin bzw. Paclitaxel sowie M-CAVI-Regime (MTX, Carboplatin, Vinblastin) oder ICI (Pembrolizumab, Atezolizumab)



In der IMvigor130-Studie (Phase III) zeigte eine Platin-Gemcitabin-haltige Chemother. in Komb. mit Atezolizumab einen signifikanten Vorteil im PFS gegenüber alleiniger Chemother., jedoch nicht im OS. Ähnliches gilt für die Komb.-Chemother. mit Pembrolizumab (KEYNOTE-361-Studie, Phase-III-Studie) und für die Komb. von Durvalumab mit Tremelimumab (DANUBE, Phase-III-Studie).

- Bei platinunfitten Pat. Möglichkeit der ICI-Gabe in der Erstlinie (Pembrolizumab oder Atezolizumab), falls PD-L1-Expression nachgewiesen.
- Bei Pat., bei denen Cisplatin eingesetzt werden kann, ist Carboplatin kein adäquater Ersatz.

Tab. 18.9 Ther.-Schemata bei metastasiertem Urothel-Ca

Schema bzw. Medikamente		Dosierung	Ther.-Zeitpunkt	Wdh.
EV+P	Enfortumab Vedotin	1,25 mg/kg KG	Tag 1, 8	Tag 22
	Pembrolizumab	200 mg	Tage 1	
GC	Cisplatin	70 mg/m ² KOF	Tag 2	Tag 22
	Gemcitabin	1.000 mg/m ² KOF	Tage 1, 8, 15	
M-VAC	MTX	30 mg/m ² KOF	Tage 1, 15, 22	Tag 29
	Vinblastin	3 mg/m ² KOF	Tage 2, 15, 22	
	Adriamycin	30 mg/m ² KOF	Tag 2	
	Cisplatin	70 mg/m ² KOF	Tag 2	
ddM-VAC	MTX	30 mg/m ² KOF	Tag 1	Tag 15
	Vinblastin	3 mg/m ² KOF	Tag 2	
	Doxorubicin	30 mg/m ² KOF	Tag 2	
	Cisplatin	70 mg/m ² KOF	Tag 2	
	G-CSF		Tag 3	
PCarbo	Carboplatin	AUC 6	Tag 1	Tag 22
	Paclitaxel	175 mg/m ² KOF	Tag 1	
Paclitaxel		80 mg/m ² KOF	Wöchentlich	
Gemcitabin		1.000 mg/m ² KOF	Tage 1, 8, 15	Tag 29
Nivolumab		240 mg	Tag 1	Tag 15
		480 mg	Tag 1	Tag 29
Atezolizumab		1.200 mg	Tag 1	Tag 22
Pembrolizumab		200 mg	Tag 1	Tag 22
Avelumab-Erhaltung		10 mg/kg KG	Tag 1	Tag 22



Cisplatin nicht geben bei: ECOG-Status ≥ 2 oder Karnofsky-Index $\leq 60\%$, Krea-Clearance ≤ 40 ml/Min., Hörverlust oder Polyneuropathie CTCAE $\geq$ Grad 2, Herzinsuff. NYHA Grad 3. Bei diesen Pat. Monother. mit Gemcitabin möglich

- **Erhaltungsther. nach platinbasierter Chemother.:** neuer Ther.-Standard. Nach den Daten der JAVELIN-Bladder-100-Studie (ASCO 2020) durch Erhaltungsther. mit Avelumab bei mind. SD signifikant besseres OS als mit BSC
- **Resektion von Residuen:** bei ausgewählten Pat. (junges Alter, Karnofsky-Index $> 80\%$, sehr gutes Tumorausprechen, komplett resektable Manifestationen) evtl. sinnvoll
- **Zweitlinien- und Folgetherapien:**
 - Therapiefreies Intervall ≥ 6 Mon.: erneuter Versuch der zuvor verwendeten Komb.-Ther. bei geeigneten Pat. möglich.

- Enfortumab Vedotin (ADC) nach Versagen einer platinhaltigen Chemo-ther. mit/ohne anschließende Avelumab-Erhaltungsther. hat OS Vorteil von 3,9 Mon. gegenüber Chemother. (Vinflunin oder Taxan).
- Pembrolizumab (PD1-Hemmer): Verlängerung des Überlebens gegenüber Chemother. um nahezu 3 Mon.
- Nivolumab (PD1-Hemmer) oder Atezolizumab (PD-L1-Hemmer) als Alternativen möglich.
- Monother. mit Taxanen, Gemcitabin (► Tab. 18.9): Ansprechrate 10–20 %.
- Vinflunin: am besten evaluiertes Chemotherapeutikum für Zweitlinien-ther. Dos.: 320 mg/m² alle 3 Wo. bis zum Progress. Bei vorangegangener Radiatio des Beckens 280 mg/m² im 1. Zyklus.
- Neue Substanzen: FGFR-Inhibitor Erdafitinib zugelassen bei FGFR-2- oder FGFR-3-Mutationen nach 1 Vorther. mit ICI. Sacituzumab govitecan (ADC aus Trop-2-AK und Irinotecan-Metabolit) ist wirksam, aber nicht zugelassen.

Nachsorge ► Tab. 18.10

Rehabilitation Nach OP, nach adjuvanter und auch während der palliativen Be-handlung dem Pat. anbieten

Tab. 18.10 Nachsorge beim Harnblasen-Ca (Tumorstadium ≤ pT2 PN0 cM0)												
Diagnostik	Zeit nach Zystektomie (Mon.)											Kontrollen jährlich
	3	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	
Labor	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Urinkultur	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Urinzytologie		x	x	x	x		x		x		x	x
Vit. B ₁₂ ¹							x		x		x	x
Sono	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
CT Thorax/Abdomen inkl. Urografie	(x)	x	x	x	x		x		x		x	x ²
Stomakontrolle	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Anamnese Kontinenz und Sexualfunktion	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Anamnese psycho-onkologischer Sozialstatus	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
¹ Nur bei kontinenter Ableitung												
² Bei Rezidivverdacht (Schmerzen, Hydronephrose und pos. Zytologie)												

18.3 Prostatakarzinom

Oliver Rick

Epidemiologie In Deutschland 160/100.000 Männer; 60.000–70.000 Neuerkr. im Jahr 2020. Starke Altersabhängigkeit. Bei Männern < 40 J. extrem selten. Nahezu regelhaft bei Männern > 90 J., allerdings ohne klin. Relevanz. Absolute 5-JÜR 75 %

Risikofaktoren

- **Familiäre Belastung:** 2- bis 3-fach erhöhtes Risiko für Prostata-Ca bei Brüdern und Söhnen betroffener Pat.; Erstmanifestation um ca. 10 J. vorverlagert
- **Weitere RF:**
 - Genetische Prädisposition (BRCA1- und BRCA2-Mutation, Mutationslokalus 1q24–25)
 - Entzündungen der Prostata
 - Fettreiche Ernährung, hohe Aufnahme von Vit. E
 - Androgensupplementierung
 - Jüngeres Alter betroffener Familienmitglieder
 - Steigende Anzahl betroffener Familienmitglieder
 - Schwarze Menschen

Histologie

- **Häufigster Subtyp:** Adeno-Ca (95 %)
- **Wichtigste Grading-Einteilungen:** Gleason-System und UICC (► Tab. 18.11). Ermittlung der Gleason-Score-Werte anhand der Ergebnisse der mikroskopischen Untersuchung. Score-Wert = Summe aus dem vorherrschenden und einem weiteren – dem bösartigsten – Gewebemuster des Tumors

Tab. 18.11 Grading-Einteilung der UICC und Korrelation mit dem Gleason-Score

Grading		Gleason-Score
GX	Differenzierungsgrad nicht bestimmbar	–
G1	Gut differenziert	2–4
G2	Mäßig differenziert	5–6
G3	Gering differenziert	7–10
G4	Undifferenziert	

Stadieneinteilung ► Tab. 18.12, ► Tab. 18.13.

- **Metastasierung:**
 - Lymphogen: vornehmlich in die iliakalen LK-Stationen
 - Hämatogen: in das Skelett in Form osteoblastischer Manifestationen sowie in Lunge und Leber, selten auch Gehirn

Früherkennung

- **Digital-rektale Untersuchung:** in der PROBASE Studie nur sehr geringe Sensitivität und Spezifität. Nur 14 % der histologisch bestätigten Tumoren waren tastbar. Außerdem führt suspekter Tastuntersuchung oft zu Überdiagnostik. → Auf digital-rektale Tastuntersuchung kann im Screening verzichtet werden.
- **Bildgebenden Verfahren:** multiparametrische (mp)MRT der Prostata bei Hochrisikosituation.
- **Prostata-spezifisches Antigen (PSA):** Männer im Alter von 45–50 J. mit PSA < 1,5 ng/ml haben ein sehr niedriges Risiko. Bei PSA-Wert > 3 ng/ml Risiko für Prostatakarzinom in dieser Altersgruppe bei 25–30 %. Risikostratifiziertes Vorgehen: pos. Effekt nur zwischen 45–60 J. (in Anlehnung an die PROBASE-Studie):
 - **PSA < 1,5 ng/ml:** PSA-Tests nur im Abstand von 5 J. vornehmen
 - **PSA 1,5–2,99 ng/ml:** PSA-Messungen im Abstand von 2 J.
 - **PSA ≥ 3 ng/ml:** weiterführende Untersuchungen mittels mMRT und ggf. Biopsie

Tab. 18.12 TNM-Klassifikation des Prostata-Ca nach American Joint Committee on Cancer (AJCC)

Stadium	Befund
T – Primärtumor	
T0	Kein Nachweis eines Primärtumors
T1	Tumor weder tastbar noch sichtbar
T1a	Tumoranteil < 5 % des resezierten Gewebes
T1b	Tumoranteil > 5 % des resezierten Gewebes
T1c	Tumordiagnose durch Nadelbiopsie (ein oder beide Lappen)
T2	Tumor auf die Prostata begrenzt
T2a	Ein Lappen zu < 50 % betroffen
T2b	Ein Lappen zu > 50 % betroffen
T2c	Beide Lappen betroffen
T3	Tumor durchbricht die Prostatakapsel
T3a	Uni- oder bilateral und Infiltration des Blasenhalses
T3b	Einbruch in die Samenblase
T4	Tumor infiltriert andere Nachbarstrukturen als die Samenblase
N – Lymphknotenmetastasen	
NX	Keine Angaben über regionäre LK-Metastasen möglich
N0	Keine regionären LK-Metastasen nachweisbar
N1	Regionäre LK-Metastasen nachweisbar
M – Fernmetastasen	
MX	Keine Angaben über Fernmetastasen möglich
M0	Keine Fernmetastasen nachweisbar
M1	Fernmetastasen vorhanden
M1a	Nichtregionäre LK-Metastasen
M1b	Knochenmetastasen
M1c	Andere Organmetastasen

Tab. 18.13 Stadieneinteilung des Prostata-Ca nach AJCC

Stadium	T	N	M
I	T1a	N0	M0
	T2a	N0	M0
II	T2b	N0	M0
	T2c	N0	M0
III	T3	N0	M0, jedes G
IV	T4	N0	M0
	Jedes T	N1	M0
	Jedes T	Jedes N	M1

- **Biopsie:** Bei niedrigrisiko-PSA-Wert (s. o.) kann auf eine Biopsie verzichtet werden. Bei Hochrisikosituation ($\text{PSA} \geq 3 \text{ ng/ml}$) und pos. mMRT-Befund Empfehlung zur Sextantenbiopsie bei generellen Voraussetzungen der Durchführbarkeit einer Ther. Entnahme von mind. 10–12 Stenzen.

Klinik

- Häufig (30–40 %) Miktionsbeschwerden in Form von Pollakisurie und Dysurie
- Fernmetastasen als Ursache für die Erstdiagnose: teils diffuse, teils lokalisierte Skelettschmerzen bei 10–15 % der Pat. (Hinweis auf Knochenmanifestation)

Diagnostik

- **Digitale rektale Untersuchung:** auch weiterhin zentraler Bestandteil im Rahmen der Diagn. (nicht der Früherkennung). **Cave:** Palpation der Prostata immer erst nach der Blutentnahme zur PSA-Bestimmung.
- **Transrektaler Ultraschall (TRUS):** kann bei Einhaltung der Qualitätsstandards verwendet werden. Typischer Befund für das Prostata-Ca: echoarme Läsion, wobei 25 % der Läsionen isoechogen oder echoreich sind.
- **Andere bildgebende Verfahren:**
 - MRT: multiparametrisch, als Untersuchung in der Primärdiagnostik.
 - MRT-US-Fusionsbiopsie: Einsatz möglich bei suspektem Herdbefund im MRT.
 - Skelettszintigrafie bei Knochenmetastasen, CT und MRT zur Detektion von Fernmetastasen in Leber und Lunge bzw. von retroperitonealen und mediastinalen LK-Metastasen.
 - PSMA-PET-CT: speziellen Fragestellungen vorbehalten (z. B. Metastasensuche bei erneut steigendem PSA-Wert, präoperative Risikobewertung eines biochemischen Rezidivs) und noch kein genereller Standard, erkennt und lokalisiert Rezidive auch bei niedrigerem PSA-Wert.
- **Prostatabiopsie:** histologischer Nachweis eines Prostata-Ca obligat, i. d. R. durch Entnahme von mind. 12 Gewebeproben unter sonografischer Kontrolle.

Risikogruppen und Prognosefaktoren

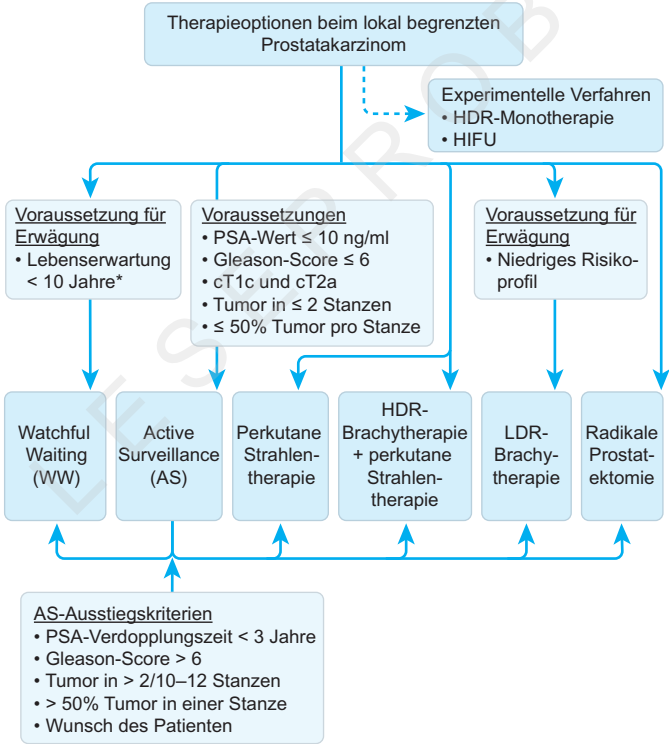
- **Niedriges Risiko:** $\text{PSA} \leq 10 \text{ ng/ml}$ und Gleason-Score 6 und $\text{cT} \leq 1\text{c}$, 2a
- **Intermediäres Risiko:** $\text{PSA} > 10\text{--}20 \text{ ng/ml}$ oder Gleason-Score 7 oder $\text{cT}2\text{b}$
- **Hohes Risiko:** $\text{PSA} > 20 \text{ ng/ml}$ oder Gleason-Score ≥ 8 oder $\text{cT}2\text{c}$
- **TNM-Stadium des Primärtumors:** wesentlicher, aber kein unabhängiger Prognosefaktor, enge Korrelation mit dem Differenzierungsgrad. Mit dem Tumolvolumen steigende Wahrscheinlichkeit für Kapseldurchbruch und Fernmetastasierung. Bei Kapseldurchbruch oder Samenblaseninfiltration (Stadium T3) deutliche Verschlechterung der Prognose (10-JÜR 35–48 %; dagegen DFS bei T1- und T2-Tumoren nach 10 J. 78–100 %)
- **Stadien N1–2:** nur 5-JÜR bei Befall nur eines LK 40–80 %, ab Stadium N2 20–70 %
- **Stadium der Fernmetastasierung:** Prognose abhängig von Hormonempfindlichkeit. Obwohl rund 80 % aller fernmetastasierten Ca hormonsensibel sind, werden nur vereinzelt Langzeitüberlebende beobachtet. Nach im Mittel 2 J. werden ca. 50 % der Ca hormonrefraktär. Weitere Überlebenszeit dann durchschnittlich $< 12 \text{ Mon.}$ Gesamtüberlebenszeit bei Fernmetastasierung 3 J.
- **Weitere Prognosefaktoren:** Malignitätsgrad (Gleason-Score), Alter (günstigere Prognose bei jüngeren Pat.), chirurgische Resektionsränder des Ca

Therapie ▶ Abb. 18.1, ▶ Abb. 18.2

Active Surveillance (AS) und Watchful Waiting (WW): Abgrenzung Active Surveillance gegen Watchful Waiting als Strategie (▶ Tab. 18.14): Pat. mit WW werden erst bei einem sympt. Progress palliativ behandelt. Die Lebenserwartung der Pat., die WW erhalten, sollte < 10 J. liegen mit einem Stadium T1–4, Gleason-Score ≤ 7 und beliebigem PSA-Wert.

Operative Ther.: Bei lokal begrenztem Prostata-Ca (pT1b–2 N0 M0), PSA < 50 ng/ml und einer Lebenserwartung von mind. 10 J. steht die kurative Ther. im Vordergrund (▶ Abb. 18.1). Neben der retropubischen Prostatovesikulektomie (PVE) mit oder ohne Lymphadenektomie (mind. 10 LK) auch perineale und laparoskopische PVE möglich.

- Niedriges Risiko (cT1c und PSA < 10 ng/ml und Gleason-Score ≤ 6): Verzicht auf Lymphadenektomie möglich
- Klin. Stadium cT3: vor Prostatektomie extendede pelvine Lymphadenektomie durchführen
- Nach OP eines N⁺-Tumors antihormonelle Ther. (s. u.) für mind. 2–3 J.



* Bei Tumoren T1–T4, Gleason ≤ 7 und beliebigem PSA-Werten

Abb. 18.1 Ther.-Optionen beim lokal begrenzten Prostata-Ca. HIFU = hochintensiv fokussierter Ultraschall [W881-015/L138]

Klinikleitfaden Hämatologie Onkologie

Jan Eucker / Christian W. Scholz (Hrsg.)



3. Auflage 2026.
630 Seiten, 41 farb. Abb., PVC-Cover
ISBN 9783437212833

Dieser Leitfaden für den klinischen Alltag gibt Ihnen Sicherheit in der Hämatologie und Onkologie.

Konkret und praxisnah finden Sie den aktuellen Wissensstand zu:

- Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Krankheitsbilder
- Umgang mit tumor- und therapieassoziierten Notfällen
- Impfstrategien und supportiven Therapien
- Molekularen Tumorbesonderheiten, z.B. MSI und Genmutationen sowie deren Konsequenzen für Diagnostik und Therapie
- Leberfunktion und Befundung von Raumforderungen durch LI-RADS
- Prävention und Therapie multiresistenter Keime

Neu in der 3. Auflage:

- Immuntherapie
- Molekulare Diagnostik und zielgerichtete Therapie
- Die jüngsten Empfehlungen der deutschen und internationalen Fachgesellschaften sowie aktuelle Studien- und Kongressergebnisse

Dieses Buch ist geeignet zum schnellen Nachschlagen wie Nachlesen für

- angehende Mediziner und Ärzte in Weiterbildung Hämatologie und Onkologie,
- angehende Mediziner und Ärzte in der Inneren Medizin
- angehende Mediziner und Ärzte in der Allgemeinmedizin.

Mit praktischem, abwischbarem PVC-Umschlag.

Stand: Feb.-26. Irrtümer und Preisänderungen vorbehalten.
€-Preise gültig in Deutschland inkl. MwSt., ggf. zzgl. Versandkosten.



ELSEVIER

[elsevier.de](https://www.elsevier.de)