

## A Grundlagen

Norbert Schleucher, Jürgen Barth

### 1 Onkologische Therapieziele

Einer onkologischen Therapie können verschiedene Zielsetzungen zugrunde liegen, die vor Therapiebeginn definiert werden müssen.

#### 1.1 Kurative Therapie

Eine kurative Therapie hat das Ziel, eine Heilung im Sinne einer dauerhaften Tumorfreiheit zu erreichen. Voraussetzung dafür ist bei einem operativen Vorgehen die vollständige Entfernung des Tumors mit einem ausreichenden Sicherheitsabstand (R0-Resektion). Voraussetzung bei einer medikamentösen oder radioonkologischen Therapie ist eine vollständige Tumorrückbildung (siehe auch Abschnitt Remissionsdefinitionen).

#### 1.2 Adjuvante Therapie

Das Ziel einer adjuvanten Therapie ist die Reduktion des Rezidivrisikos durch Elimination bildgebend nicht darstellbarer Mikrometastasen. Dabei erfolgt eine medikamentös-zytostatische Behandlung, eine Strahlentherapie oder eine Kombination beider Verfahren im Anschluss an eine chirurgisch komplettete Tumorresektion. Eine adjuvante Therapie wird in bildgebend und laborchemisch (= negative Tumormarker) vollständiger Tumorfreiheit durchgeführt. Sie ist erforderlich bei Tumoren, die ein hohes postoperatives Rezidivrisiko aufweisen, wie beispielsweise das Mammakarzinom, das kleinzellige Bronchialkarzinom oder das lokal fortgeschrittene Kolonkarzinom.

#### 1.3 Erhaltungstherapie

Unter einer Erhaltungstherapie versteht man eine medikamentöse Therapie, die beginnt nachdem der Patient auf die vorangehende Behandlung in Form einer kompletten oder partiellen Remission (CR/PR) oder mit Erreichen einer stabilen Erkrankung (SD) angesprochen hat. Das Ziel einer Erhaltungstherapie ist die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, d.h. die Verlängerung der Zeit bis zur nächsten Therapielinie. Damit wird eine Erhaltungstherapie in der Regel bis zur Erkrankungsprogression durchgeführt (sofern sie ausreichend verträglich ist und keine gravierende Toxizität auftritt). Oftmals resultiert daraus auch eine Verlängerung des Gesamtüberlebens.

Ein historisches Beispiel einer Erhaltungstherapie ist die Interferon-Erhaltung bei malignen Lymphomen. Diese wurde durch die Erhaltungstherapie mit Rituximab verdrängt, welche auch heute noch bei verschiedenen Lymphomen (follikuläres NHL, Mantelzell-Lymphom) therapeutischer Standard ist. Beim multiplen Myelom ist die Erhaltungstherapie mit Lena-

## A Grundlagen

lidomid ebenfalls ein therapeutischer Standard, auch nach Durchführung einer Stammzelltransplantation. Auch eine Erhaltung mit Bortezomib ist beim Myelom möglich.

Auch bei soliden Tumoren sind Erhaltungstherapien weit verbreitet. Vorreiter war hier das nicht-kleinzelige Bronchialkarzinom, bei dem Erhaltungstherapien mit Pemetrexed (Paramount-Studie) oder Erlotinib (Saturn-Studie) bereits vor etwa 10 Jahren in die Praxis eingeführt wurden. Heute erfolgen diese Erhaltungsbehandlungen bei NSCLC jedoch auf Basis immunologischer Therapien mit Checkpoint-Inhibitoren: Die Therapie beginnt mit einer Chemo-Immuntherapiekombination und nach 2-4 kombinierten Behandlungszyklen wird die Chemotherapie beendet und die Immuntherapie bis zum Progress fortgeführt. Beispiele sind die Durvalumab-Erhaltung im Stadium III B nach kombinierter Chemo-Strahlentherapie, wobei in diesem Setting zuerst die Chemo-Radiotherapie erfolgt und im Anschluss die Durvalumab-Erhaltung, oder die Keynote 189 Studie, bei der mit kombinierter Chemo-Immuntherapie gestartet wird und nach 4 Zyklen auf die Pemetrexed-Erhaltung deeskaliert wird. Beim nicht-kleinzeligen Bronchialkarzinom sind auch Erhaltungstherapien mit Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab (VEGF Antikörper) möglich (IMPower 150 Studie) oder Erhaltungstherapien mit zwei Checkpoint-Inhibitoren Nivolumab plus Ipilimumab in Kombination (Checkmate 9LA Studie). Bei der letztgenannten Kombination erfolgen nur noch 2 Behandlungszyklen mit platinbasiertem Chemotherapiedoublette und den 2 Checkpoint-Inhibitoren, danach wird die Behandlung mit der dualen Checkpoint-Inhibitor-Kombination fortgeführt.

Beim kolorektalen Karzinom erfolgen Erhaltungstherapien in Form von Deseskalationen der Therapie. Die Kombinationstherapie FOLFOX, FOLFIRI oder FOLIRINOX in Kombination mit einem EGFR- oder VEGF-Antikörper wird im Verlauf auf 5-FU/Folinsäure oder Capecitabin plus Antikörper deseskaliert und dann bis zum Progress fortgeführt.

Ein weiteres Beispiel für eine Erhaltungstherapie ist die Avelumab-Erhaltung beim Harnblasenkarzinom (Javelin Bladder 100 Studie) nach Ansprechen auf eine Platin / Gemcitabintherapie.

Beim Ovarialkarzinom werden in der ersten und zweiten Therapielinie Erhaltungstherapien mit PARP-Inhibitoren durchgeführt, in der ersten Linie auch in Kombination mit Bevacizumab.

Formal kann auch die antihormonelle Therapie beim Mammakarzinom nach Erreichen einer Remission durch eine Chemotherapie als Erhaltungstherapie aufgefasst werden (antihormonelle Erhaltung). Im Gegensatz dazu ist die kombinierte Therapie mit einem Aromatasehemmer plus CDK 4/6 Inhibitor, die über den gesamten Therapieverlauf nicht modifiziert wird KEINE Erhaltungstherapie sondern eine Therapie bis zum Progress.

## 1.4 Neoadjuvante (= präoperative) Therapie

Eine neoadjuvante Therapie hat das Ziel, die zum Diagnosezeitpunkt bestehende Tumorlast zu minimieren und dadurch die Resultate der chirurgischen Tumorresektion zu verbessern bzw. einen fortgeschrittenen, inoperablen Tumor sekundär resektable zu machen. Es kommen die zytostatische Chemotherapie, die Bestrahlung oder die kombinierte Chemostrahlentherapie zum Einsatz. Eine neoadjuvante Behandlung erfolgt bei fortgeschrittenen Tumoren, die technisch nicht resektable sind, mit dem Ziel, diese Tumoren sekundär resezieren zu können. Weiter erfolgen neoadjuvante Chemotherapien bei Tumoren, die zwar technisch, nicht aber prognostisch resektable sind, d. h. bei fortgeschrittenen Tumoren mit schlechter Prognose trotz kompletter Resektion. Eine neoadjuvante Behandlung sollte immer dann angestrebt werden, wenn adjuvante Therapiemodalitäten keine Prognoseverbesserung erreichen können. Als Beispiele gelten das nicht-kleinzellige Bronchialkarzinom oder die Malignome von Ösophagus und Magen.

Die präoperative Reduktion der Tumorlast wird auch als Down-Staging bezeichnet, d. h. durch die neoadjuvante Therapie wird der Tumor in ein niedrigeres Stadium überführt.

## 1.5 Additive (= ergänzende) Therapie

Unter einer additiven Therapie versteht man alle medikamentösen oder radiotherapeutischen Maßnahmen nach einer inkompletten chirurgischen Resektion, d. h. bei Verbleib mikroskopischer (R1-Resektion) oder makroskopischer (R2-Resektion) Tumorreste nach einer Operation.

## 1.6 Palliative Therapie (palliative Chemo-/Strahlentherapie)

Das Ziel einer palliativen Therapie ist die Verlängerung der Überlebenszeit bei nicht heilbaren Patienten sowie die Linderung tumorbedingter Symptome bzw. der Erhalt der Lebensqualität. Die Basis der palliativen Behandlung bildet zumeist die Chemotherapie.

Bei einer palliativen Chemotherapie ist die Therapieintensität zur Vermeidung von Nebenwirkungen geringer als bei adjuvanten oder neoadjuvanten kurativen Therapien. Bei palliativen Chemotherapien ist es von besonderer Bedeutung, die erwartete Wirkung in Relation zu den möglichen therapieassoziierten Nebenwirkungen zu setzen.

Es können jedoch auch Strahlentherapie und Chirurgie in ein palliatives Konzept integriert werden, z. B. palliative Bestrahlung einer schmerhaften Knochenmetastase, Anlage einer Gastroenterostomie bei stenosierenden Darmtumoren oder operative Fixation frakturgefährdeter Wirbelkörper.

Neben diesen „spezifischen“ Therapien gehören beispielsweise auch Schmerz- und Ernährungstherapien in den Bereich der palliativen Therapie. Die begriffliche Abgrenzung zu supportiven und symptomatischen Therapien ist fließend.

### 1.7 Supportive (= unterstützende) Therapie

Als supportive Maßnahmen werden alle unspezifischen Maßnahmen – neben onkologisch spezifischer Chemotherapie, Strahlentherapie und Operation – zusammengefasst. Darunter fallen z. B. Begleitmaßnahmen gegen die Nebenwirkungen einer Chemo- oder Strahlentherapie, wie die Gabe von Antiemetika bei Übelkeit, Antibiotika bei Infektionen, Bluttransfusionen bei Anämie oder parenterale Ernährung bei Tumorkachexie. Die bestmögliche Supportivtherapie unter Ausschöpfung aller zur Verfügung stehenden Möglichkeiten wird als „best supportive care“ (BSC) bezeichnet.

### 1.8 Symptomatische Therapie

Die symptomatische Therapie ist ein Teilgebiet der Supportivtherapie. Eine symptomatische Behandlung soll tumorbedingte Beschwerden lindern, sie hat jedoch keinen Einfluss auf den Verlauf des Tumorleidens. Beispiele sind die Gabe von Schmerzmitteln, fiebersenkenden Medikamenten oder Hustenblockern.

### 1.9 Individualisierte Therapieansätze

Neue molekulare Therapiemöglichkeiten haben dazu geführt, die Systemtherapie für die Patienten individuell zu gestalten und auszuwählen. So kommt bei der Therapie des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms heute der histologischen Sub-Entität eine wichtige Bedeutung bei der Auswahl der Chemotherapie zu, z. B. kein Pemetrexed und kein Bevacizumab bei Plattenepithelkarzinomen zu applizieren. Darüber hinaus führen jedoch Überexpressionen bestimmter Wachstumsfaktorrezeptoren zu Therapiemöglichkeiten, die sich an den biologischen Gegebenheiten des Tumors orientieren. Beispiele sind die Therapie des kolorektalen Karzinoms mit dem EGFR-Antikörper Cetuximab bei EGFR-Überexpression des Tumors oder die hohen Ansprechraten von nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen bei Mutation des EGF-Rezeptors. Diese vor Therapiebeginn bestimmten molekularen Marker eines Tumors werden auch als Biomarker bezeichnet. Teilweise kann anhand solcher Biomarker auch die Wirkungslosigkeit einer entsprechenden Therapie vorausgesagt werden, z. B. kras-Mutation und fehlendes Ansprechen auf Cetuximab beim kolorektalen Karzinom oder fehlendes Ansprechen auf Erlotinib beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom. Für weitere Einzelheiten siehe Abschnitt Anti-EGFR-Strategien.

### 1.10 Biomarker und molekular-pathologische Diagnostik

Im Zuge der zunehmenden Diversifizierung der zielgerichteten Therapien kommt der Bestimmung von Biomarkern und der molekular-pathologischen Diagnostik eine immer grösere Bedeutung zu.

Dabei unterscheidet man zunächst zwischen prognostischen und prädiktiven Biomarkern. Ein prädiktiver Biomarker hat eine Aussagekraft bezüglich des Ansprechens oder Nicht-Ansprechens einer zielgerichteten Therapie. Beispiele sind die Bestimmung der c-kit

Mutation bei gastrointestinalen Stromatumoren oder die Bestimmung der EGFR-Mutation beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom, mit denen ein hervorragendes Ansprechen auf entsprechende Tyrosinkinase-Inhibitoren prätherapeutisch vorausgesagt werden kann. Auf der anderen Seite ist die Bestimmung bzw. der Nachweis einer KRAS- oder NRAS-Mutation beim kolorektalen Karzinom ein negativer Prädiktor für eine Therapie mit den EGFR-Antikörpern Cetuximab und Panitumumab. Diese sind bei Nachweis einer K- oder NRAS-Mutation nicht wirksam.

Ein prognostischer Biomarker hat eine Aussagekraft für die Prognose der zugrunde liegenden onkologischen Erkrankung, ohne dass sich daraus in jedem Fall eine Therapie ableiten lässt. Ein Beispiel war bislang die KRAS-Mutation beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom. Diese ist mit einer schlechten Prognose verknüpft und eine zugelassene zielgerichtete Therapieoption gibt es nicht (bislang galt KRAS als undruggable). Hier konnten mit Hilfe der molekularen pathologischen Diagnostik und der translationalen Forschung verschiedene KRAS-Mutationen identifiziert werden, von denen die KRAS-G12C-Mutation therapeutisch nutzbar ist. Sie ist das therapeutische Ziel des Tyrosinkinase-Inhibitors Sotorasib.

Ein Biomarker kann auch prognostisch und gleichzeitig prädiktiv sein wie beispielsweise HER2/neu beim Mammakarzinom. Vor Einführung der zielgerichteten Therapien gegen HER2/neu handelte es sich um einen prognostischen Marker, der auf eine ungünstige Erkrankungsprognose mit verkürzter Überlebenszeit hindeutete. Die HER2/neu-Überexpression gilt auch heute noch als Risikofaktor in der adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms. Nach Einführung der zielgerichteten Therapien wie Trastuzumab, die nur bei hoher HER2/neu-Überexpression wirksam sind, handelte es sich auch um einen für die Therapie prädiktiven Biomarker und der Einsatz von Anti-HER2/neu-Therapien führt zu einer deutlichen Überlebensverlängerung.

Mit der Entwicklung von Immuncheckpoint-Inhibitoren gelang in den letzten Jahren ein Durchbruch in der Tumorthерапie. Immuncheckpoint-Inhibitoren aktivieren die Immunabwehr gegen Tumoren, indem sie die immunhemmende Wirkung spezifischer, als Kontrollpunkte agierender Zelloberflächenproteine, der sogenannten Checkpoints, aufheben.

Die bisher zugelassenen Immuncheckpoint-Inhibitoren, gegen die Checkpoints CTLA 4 und PD-1/PD-L1 gerichtete monoklonale Antikörper, werden in verschiedenen Tumorentitäten wie Melanom, Lungen, Nieren, Urothelkarzinom oder Kopf-Hals-Tumoren sowie dem Hodgkin-Lymphom eingesetzt.

Wie oben bereits erwähnt dienen verschiedene Biomarker zur Personalisierung der Therapie. Für den Einsatz von verschiedenen immunonkologischen Produkten, in verschiedenen Tumorentitäten ist die Testung und das Vorhandensein des Biomarkers PD-L1 Voraussetzung für den Einsatz. Die Bestimmung und das Vorhandensein von PD-L1 als Biomarker erfüllt somit bereits viele Kriterien eines personalisierten Therapieansatzes.

Für immunonkologische Therapien gilt PD-L1 (= Programmed Death Ligand 1) somit als Biomarker für die Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren. Beim malignen Melanom konnte man die „Höhe“ der PD-L1-Expression mit dem Ansprechen auf Immuncheckpoint-Inhibitoren wie Nivolumab oder Pembrolizumab korrelieren: Bei „hoher“ Expression fand sich ein hohes und langanhaltendes Ansprechen auf die Monotherapie mit Pembrolizumab oder Nivolumab und eine kombinierte Immuncheckpoint-Hemmung gegen PD-L1 und gleichzeitig auch gegen CTLA4 mit Ipilimumab war nicht erforderlich. Bei „niedriger“ PD-L1-Expression war die therapeutische Effizienz gut, aber geringer und die Patienten haben vermehrt von einer kombinierten Therapie profitiert. Dieses Modell beim Melanom hat sich jedoch nicht uneingeschränkt auf andere Tumorentitäten übertragen lassen und insbesondere beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom ist die Datenlage heterogen. So sind Atezolizumab und Nivolumab in der Zweitlinientherapie ungeachtet des PD-L1 Status zugelassen (also auch bei negativer Expression), die Zulassung von Pembrolizumab ist jedoch an einen positiven PD-L1-Nachweis gekoppelt. In der Erstlinientherapie des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms ist eine Monotherapie mit Pembrolizumab für „hoch“ PD-L1-positive Tumoren ( $\geq 50\%$ ) zugelassen, eine Nivolumab Monotherapie jedoch nicht.

Heterogen sind auch die molekularen Bestimmungsverfahren für PD-L1. Es existieren mindestens 4 verschiedene diagnostische Antikörper für die molekulare pathologische Diagnostik. Es können dabei sowohl Tumorzellen als auch Interstitialzellen angefärbt und analysiert werden. Die Ergebnisse werden dann in %TC oder %IC angegeben. Darüber hinaus gibt es auch Scoring-Systeme wie den Combined Positivity Score (CPS, positiv gefärbte Tumorzellen + positiv gefärbte Immunzellen geteilt durch die Gesamtzahl an Tumorzellen in Prozent) und den Tumor Proportion Score (TPS, Quotient aus positiv gefärbten Tumorzellen und Gesamtzahl der Tumorzellen in Prozent).

Neben gezielten erkrankungsspezifischen Biomarkern gibt es mit NTRK auch einen sog. tumoragnostischen Marker. Dieser ist in geringem Prozentsatz von 1–2% bei nahezu allen Tumoren positiv. Bei Positivität kann eine Behandlung mit Larotrectinib oder Entrectinib unabhängig vom zugrunde liegenden Tumor erfolgen.

Bei Erkrankungen wie dem nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom oder dem kolorektalen Karzinom ist es üblich, mehrere Biomarker vor Therapiebeginn zu bestimmen. Man spricht dann von einem sogenannten Biomarker-Panel. Beim kolorektalen Karzinom umfasst ein solches Panel KRAS, NRAS, BRAF und MSI. Beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom, speziell Adenokarzinom, kann ein solches Panel z.B. PD-L1, BRAF, EGFR-Mutation, ALK und ROS1 umfassen und durch NTRK, RET und c-MET zentrumssimmanent erweitert werden.

Die „Maximalvariante“ eines Biomarker-Panels ist das Next-Generation-Sequencing (NGS). Beim NGS werden nahezu alle therapierelevanten Marker einschließlich Resistenzmarkern untersucht, aber auch Biomarker, für die keine zielgerichtete Therapie zur Verfügung steht. So entspricht ein NGS einem Multi-Gen-Panel mit einer Vielzahl von Markern (abhängig vom Anbieter) und es können Mutationen, Fusionen, Deletionen und Insertionen am Ge-

nom detektiert werden. Dies ist mit einer klassischen Sanger-Sequenzierung so nicht möglich. Beim NGS werden so alle krankheitsrelevanten Genveränderungen parallel untersucht. Es handelt sich um eine Hochdurchsatz-Sequenzierung.

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über therapeutisch relevante Biomarker. Aufgrund der schnellen Weiterentwicklungen in diesem Bereich erhebt sie jedoch keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

Marker	Erkrankung	Zielgerichtete Therapie
BCR / ABL CD 117 (c-kit)	CML GIST	Imatinib
CD-20	B-NHL	Rituximab, Obinutuzumab, (Ofatumumab)
CD-30	M. Hodgkin, T-NHL	Brentuximab-Vedotin
HER2/neu	Mamma- und Magenkarzinom*	Trastuzumab, Trastuzumab Emtansin (TDM1), Pertuzumab, Margetuximab Trastuzumab Deruxtecan Lapatinib, Neratinib, Tucatinib
PIK3CA	Mammakarzinom	Alpelisib
KRAS / NRAS	Kolonkarzinom	Cetuximab / Panitumumab <b>nicht wirksam!</b>
KRAS	NSCLC	Orale TKI <b>nicht wirksam!</b>
KRAS G <sup>12</sup> C	NSCLC	Sotorasib
RET	NSCLC, Schilddrüsenkarzinom	Pralsetinib, Selpercatinib
EGFR Mutation	NSCLC	Afatinib, Dacomitinib, Erlotinib, Gefitinib, Osimertinib
EGFR T <sup>790</sup> M	NSCLC	Osimertinib
ALK	NSCLC	Alectinib, Brigatinib, Ceritinib, Crizotinib, Lorlatinib
ROS1	NSCLC	Crizotinib, Entrectinib
NTRK	Tumoragnostischer Marker	Larotrectinib, Entrectinib

Marker	Erkrankung	Zielgerichtete Therapie
BRAF(BRAFV <sup>600</sup> )	Melanom	Encorafenib + Binimetinib** Dabrafenib + Trametinib** Vemurafenib + Cobimetinib**
	Melanom + NSCLC Kolonkarzinom Haarzellen-leukämie	Dabrafenib + Trametinib Encorafenib (+Cetuximab)
MSI	Rez. Endometriumkarzinom Kolonkarzinom Tumoragnostischer Marker in USA (FDA)	Dostarlimab, Pembrolizumab, Nivolumab+Ipilimumab
PD-1/PD-L1	Nahezu alle soliden Tumore, Hodgkin-Lymphom	Atezolizumab, Avelumab, Cemiplimab, Durvalumab, Nivolumab, Pembrolizumab
c-MET	NSCLC	Capmatinib, Tepotinib
BRCA 1 / 2	Mammakarzinom, Pankreaskarzinom, Ovarialkarzinom***, Prostata-karzinom****	Olaparib, Niraparib, Rucaparib, Talazoparib
HRD	Ovarialkarzinom, Mamma-karzinom	Olaparib
FGFR2 oder-3	mUrothelkarzinom Cholangiokarzinom	Erdafitinib Pemigatinib

\* Beim Magenkarzinom nur Trastuzumab zugelassen

\*\* Binimetinib, Cobimetinib und Trametinib sind MEK-Inhibitoren, keine BRAF-Inhibitoren

\*\*\* Beim Ovarialkarzinom in der Zweitlinienerhaltungstherapie auch ohne BRCA-Mutation zugelassen

\*\*\*\* nur Olaparib zugelassen

Beispiele für klinisch relevante Biomarker in der onkologischen Therapie (Auswahl).

## 2 Behandlungsverfahren

Als grundlegende Pfeiler der onkologischen Therapie gelten die Operation, die Strahlentherapie und die medikamentöse Tumortherapie. Diese Behandlungsmodalitäten finden entweder einzeln oder in Kombination Anwendung. Wird ein Patient im Rahmen des onkologischen Therapiekonzeptes mit mehreren dieser Behandlungsoptionen therapiert, so spricht man auch von multimodaler Therapie. Beispiele für multimodale Therapien sind

die Behandlung lokal fortgeschrittenen Bronchial-, Mamma- und Ösophaguskarzinome. Hier beginnt die onkologische Therapie zunächst mit einer zytostatischen Chemotherapie, gefolgt von einer kombinierten Chemostrahlentherapie und einer sekundären Tumorresektion.

## 2.1 Operative Therapie

Die operative Tumortherapie beschreibt die chirurgische Resektion von Tumoren mit einem ausreichenden Sicherheitsabstand. Die operative Therapie ist Grundlage vieler kurativer Therapiekonzepte. Bei den meisten Tumoren ist eine Kuration nur durch vollständige Entfernung des Tumors zu erzielen. Jedes entfernte Gewebe muss histopathologisch untersucht werden. Bei der Begutachtung durch den Pathologen ist insbesondere die Analyse der Schnittränder von entscheidender Bedeutung. Man unterscheidet allgemein drei verschiedene Resektionszustände:

<b>R0-Resektion</b>	Makroskopisch und mikroskopisch komplettete Entfernung des Tumors mit Sicherheitsabstand.
<b>R1-Resektion</b>	Makroskopisch komplettete Tumorresektion, jedoch mikroskopisch verbliebene Residuen. Bei einer R1-Resektion beschreibt der Pathologe Tumorzellverbände, die bis an den Resektionsrand heranreichen. Auch ein Abstand der Tumorzellen von nur wenigen Millimetern zum Resektionsrand kann unter funktionellen und prognostischen Gesichtspunkten nicht mehr als R0-Resektion betrachtet werden, sodass auch hier von R1-Resektion gesprochen wird.
<b>R2-Resektion</b>	Makroskopisch verbliebene Tumorteile im Operationsgebiet. Bei diesem Resektionsstatus beendet der Chirurg die Operation in dem Wissen, dass noch Tumorreste verblieben sind. Bei manchen Tumoren wie Weichteilsarkomen werden R2-Resektionen zum Tumordebuking (Verminderung der bestehenden Tumorlast) angestrebt, um die Prognose einer späteren Strahlen- oder Chemotherapie zu verbessern.

### Resektionszustände

#### 2.1.1 Weitere onkologisch-chirurgische Prinzipien/Maßnahmen

**No-touch-Technik:** Ein weiteres Grundprinzip der onkologischen Chirurgie ist es, den Tumor während der Resektion nicht zu berühren oder einzuschneiden. Damit soll eine intraoperative Streuung des Tumormaterials vermieden werden. Dies wird durch einen weiträumigen Sicherheitsabstand gewährleistet.

**Lymphonodektomie:** Die Entfernung der regionären und in einigen Fällen auch weiter entfernten Lymphknoten wird als Lymphonodektomie oder Lymphknotendissektion bezeichnet. Der Entfernung der regionären Lymphknoten kommt bei allen großen internistisch-onkologischen Tumorentitäten – Mamma-, Bronchial-, Magen- und Kolonkarzinom – eine besondere Bedeutung zu. Hier entscheidet insbesondere der Lymphknotenstatus (Zahl und Größe der befallenen Lymphknoten) über die weitere Therapie und die Prognose des Patienten.

**Sicherheitsabstand:** Ein weiteres onkologisch-chirurgisches Prinzip ist die Einhaltung weiträumiger Sicherheitsabstände, um insbesondere R1-Resektionen zu vermeiden. Dazu werden beispielsweise bei Resektionen von Darmtumoren Hemikolektomien durchgeführt, sodass mindestens ein Sicherheitsabstand von 5 cm oberhalb und unterhalb der Tumorgrenzen eingehalten werden kann. Bei der Resektion von Lebermetastasen gilt die Empfehlung, mindestens 1 cm im gesunden Gewebe zu resezieren.

**Metastasenchirurgie:** Die chirurgische Entfernung von Leber- oder Lungenmetastasen wird als Metastasektomie bezeichnet. Insbesondere bei Metastasen eines kolorektalen Karzinoms ist die Metastasenchirurgie etablierter Bestandteil der onkologischen Therapiekonzepte. Auch bei malignen Melanomen und Weichteilsarkomen kommt der Metastasenchirurgie prognostische Bedeutung zu.

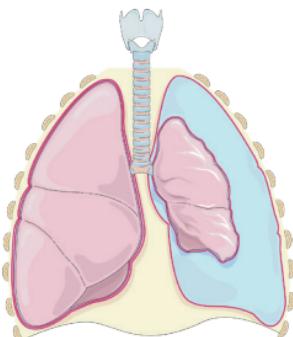
**Palliativoperationen:** Manche chirurgischen Interventionen haben nicht zum Ziel, einen malignen Tumor vollständig zu entfernen. Diese Palliativoperationen dienen der Tumorkleinerung (Debulking), um funktionell störende Einflüsse des Tumorkonglomerates zu minimieren. Typische Beispiele für Palliativeingriffe sind die Anlage von Gastroenterostomien bei einem total stenosierenden Magen- oder Dünndarmkarzinom oder auch einer sogenannten Witzel-Fistel zu Ernährungszwecken bei total stenosierendem Ösophaguskarzinom. Gleches gilt für die Anlage eines Anus praeter bei diffuser peritonealer Karzinose und Ileus-Zuständen.

**Organtransplantation:** Prinzipiell gilt ein vorhandenes, aktives Malignom als Kontraindikation zur Organtransplantation. Dem liegt zugrunde, dass maligne Zellen unter der erforderlichen Immunsuppression deutlich schneller proliferieren als bei nicht unterdrückter Körperabwehr. In seltenen Fällen können jedoch anderweitig nicht operable Lebertumoren, z. B. hepatzelluläre Karzinome oder cholangiozelluläre Karzinome, die keine Fernmetastasen gebildet haben, eine Indikation zur Lebertransplantation darstellen.

**Portsysteme:** Auch die Anlage von venösen Portsystmen zur zytostatischen Chemotherapie oder zur supportiven Therapie ist Aufgabe des chirurgischen Onkologen. Unter einem

Portsystem versteht man ein „Metallkästchen“, das unterhalb des Schlüsselbeines auf die Muskulatur genäht wird. Dieses Metallkästchen ist über einen Polyurethan-Katheter mit der oberen Hohlvene verbunden. Über dieses Portsystem können sowohl Blutentnahmen durchgeführt als auch zytostatische Behandlungen verabreicht werden (siehe auch Teil Durchführung Abschnitt Applikation). Auch supportive Maßnahmen wie Ernährungstherapien, Rehydratationen und intravenöse Schmerztherapien mittels Schmerzpumpen sind über Portsysteme möglich. Die zwei wesentlichen Komplikationen eines implantierten Portsystems sind die portassoziierte Venenthrombose und die Portinfektion mit Bakterien.

**Entlastende Punktions:** Entlastende Punktions von Aszites (Bauchwassersucht, Bauchfelltranssudat), Pleuraerguss (Brustfellerguss) oder Perikarderguss (Herzbeutelerguss) sind in der Regel keine chirurgischen, sondern internistische Aufgaben. Diese Eingriffe sind von kleinerem Umfang und stellen somit keine chirurgischen Maßnahmen im engeren Sinne dar. Trotzdem müssen auch diese Punktions unter sterilen Kautelen durchgeführt werden.



Indikation einer Pleurapunktion (Servier Medical Art).

Die Anlage einer Aszites-, Pleura- oder Perikarddrainage erfolgt stets unter sonografischer Kontrolle zur Detektion des bestmöglichen Punktionsortes. Dabei muss durch die vorherige Ultraschalluntersuchung sichergestellt werden, dass keine Organe in der Nähe der Punktionsstelle verletzt werden können. Aszitesdrainagen werden nach Ablassen einer bestimmten Aszitesmenge am Punktionsstag entfernt. Ein permanent einliegender Katheter in der Bauchhöhle ist nicht erforderlich.

Die Anlage eines Katheters über mehrere Tage kann jedoch bei Perikard- oder Pleurapunktionen erforderlich werden. Dies ist insbesondere der Fall, wenn eine komplette Drainage der serösen Höhle erreicht werden muss, was durch Sogunterstützung erfolgen kann. Die komplette Drainage ist immer vor einer Pleurodese oder Perikardiodese erforderlich (siehe auch Abschnitt Weitere Chemotherapieformen).

Für Perikard- und Pleurapunktionen stehen zusammengestellte sterile Sets zur Verfügung. Unter Notfallbedingungen erfolgt die Punktion mit einer großlumigen Venenverweilküle. Im Gegensatz zu den fertigen Sets für Pleura- und Perikardpunktionen müssen die Materialien für eine Aszitespunktion, in seltenen Fällen auch für eine Pleurapunktion, einzeln zusammengestellt werden.

*Materialien für eine Aszitespunktion:* Desinfektionsmittel, sterile Tupfer, sterile Pflaster, sterile Venenverweilküle 1,4 mm Durchmesser, Ablaufbeutel mit sterilen Konnexionsüberleitungen, Drei-Wege-Hahn, fakultativ Lokalanästhetika wie Scandicain zur örtlichen Betäubung, Pflaster zum Fixieren der Ablaufleitungen, Unterlagen zur Schonung des Bettzeugs (Pleurapunktionen und Aszitesdrainagen erfolgen in der Regel unter Ultraschall im Krankenbett), sterile Handschuhe, Seitenlage, Sandsack, um ein Nachlaufen des Punktats zu verhindern. Sterile Kautelen sind wichtig, um eine sekundäre Infektion der serösen Höhle zu vermeiden.

### 2.2 Strahlentherapie

#### 2.2.1 Physikalisches Prinzip

Unter einer Strahlentherapie versteht man die Behandlung des malignen Tumors mittels radioaktiver Strahlen. Aus physikalischer Sicht handelt es sich bei den radioaktiven Strahlen um beschleunigte Elektronen. Sie werden als Korpuskularstrahlen bezeichnet. Daneben können Strahlentherapien auch mit Photonenstrahlen (= elektromagnetische Wellen) erfolgen.

Die Erzeugung der radioaktiven Strahlen erfolgt in Linearbeschleunigern oder Kreisbeschleunigern. Dabei liegt bei der Entstehung der Strahlung das gleiche physikalische Prinzip zugrunde wie bei der Entstehung von Röntgenstrahlen. Es wird durch Erhitzen eines Glühwendels eine Elektronenwolke gebildet, die dann durch Anlegen einer Spannung vom negativen Pol (sogenannte Kathode) zum positiven Pol (sogenannte Anode) beschleunigt wird. Es entsteht ein hochenergetischer Elektronenstrahl. Dieser prallt auf die aus Wolfram bestehende Anode, sodass hier potenzielle Energie in Form von Röntgenstrahlung freigesetzt wird. Diese Strahlung wird gebündelt und somit auf ein definiertes Feld, das sogenannte Strahlenfeld, eingestrahlt.

#### 2.2.2 Biologische Wirkungen

Die radioaktiven Strahlen üben durch Ionisation und Anregung von Atomen eine Energieübertragung auf die Zielzellen (= Tumorzellen) aus. Dabei wird die Eindringtiefe in das Gewebe durch die Strahlenart und die Energiedosis bestimmt. Im Gewebe selbst werden sowohl Radikale mit positiven und negativen Ladungen als auch freie Elektronen gebildet. Dadurch werden chemische Reaktionen initiiert, die die Desoxyribonukleinsäure (DNS), die Proteine der Zelle und auch die Zellmembran schädigen. Durch die Einwirkung der radioak-

tiven Strahlen auf die DNS kommt es zu Strangbrüchen, sodass die Replikation der DNS und auch die Transkription zur RNS unterbrochen werden. An der DNS bewirkt die radioaktive Strahlung somit eine punktförmige Schädigung (sogenannte Treffertheorie).

Dabei ist der Schaden an der Zelle umso größer, je mehr „Treffer“ durch die radioaktive Strahlung gesetzt worden sind. Das gleichzeitige Eintreten mehrerer Treffer wird als Konzentrationseffekt bezeichnet. Dies ist ein biologisches Ereignis mit ausgeprägter zellschädigender Wirkung, sodass sogar Chromosomenbrüche induziert werden können.

Neben dieser direkten Wirkung an der DNS ist die radioaktive Strahlung auch über indirekte Wirkungen aktiv. Diese indirekten Wirkungen beruhen auf der Aktivierung von Atomen in der Umgebung einer Zelle, sodass die Zellschädigung nicht direkt durch die Strahlung, sondern über gebildete reaktive Verbindungen „in der Nachbarschaft“ ausgelöst wird.

Unter strahlenbiologischen Aspekten gilt grundsätzlich, dass schnell proliferierende Zellen durch eine Bestrahlung stärker geschädigt werden als ruhende Zellen.

Zellen in der Mitosephase des Zellzyklus sind besonders strahlenempfindlich und eine intrazelluläre Reparatur solcher Schäden ist in dieser Zellzyklusphase kaum möglich. In der sogenannten G<sub>1</sub>-Phase sind die Zellen relativ strahlensensibel. Im weiteren Verlauf der Synthesephase steigt die Strahlenresistenz der Zellen an, weil in diesen Phasen die Reparaturvorgänge besonders ausgeprägt sind.

Nach Abschluss der DNS-Synthese und der DNS-Replikation sind die Zellen erneut so strahlenempfindlich wie in der Mitosephase. Die biologischen Wirkungen einer radioaktiven Bestrahlung sind dabei von der Strahlendosis abhängig. So wird bei einer niedrigen Strahlendosis zunächst die DNS-Synthese von Zellen herabgesetzt. Mit zunehmender Strahlendosis werden weitere irreversible Schäden in der Zelle gesetzt, die zu untypischen Teilungsprozessen und zur Zytolyse führen.

### 2.2.3 Strahlensensibilität der Tumoren

Die biologische Strahlenempfindlichkeit von Malignomen ist sehr unterschiedlich. Als *hochgradig strahlensensibel* gelten Leukämien, hochmaligne Lymphome, das Chorionkarzinom, das Seminom, die Embryonaltumoren und das kleinzellige Bronchialkarzinom. Als *mäßiggradig strahlensensibel* werden Plattenepithelkarzinome, das Osteosarkom, Glioblastome, die Adenokarzinome und die Teratokarzinome angesehen. Demgegenüber sind ausgereifte Sarkome und alle benignen Tumoren *strahlenresistent*. Auch das maligne Melanom gilt trotz schnellen Wachstums als strahlenresistenter Tumor.

Die Strahlenwirkung auf den malignen Tumor hängt von der verabreichten Strahlendosis ab; die applizierbare Strahlendosis wiederum ist insbesondere von den an den Tumor grenzenden Nachbargeweben „abhängig“. Bei jeder Strahlentherapie wird auch gesundes Gewebe im Sinne eines Sicherheitsabstandes durch die Bestrahlung geschädigt. Dabei kann

grundsätzlich keine höhere Strahlendosis verabreicht werden, als im umgebenden Gewebe tolerabel ist. Weiterhin ist strahlenbiologisch bedeutsam, dass nicht die gesamte erforderliche tumorizide Dosis in einer Fraktion (= als Einminalgabe) verabreicht werden kann. Die Gesamtdosis muss zeitlich verteilt werden, was als Fraktionierung bezeichnet wird.

### 2.2.4 Bestrahlungsformen

Als grundlegende Bestrahlungsform gilt bei malignen Tumoren die *perkutane Bestrahlung*, das heißt die Bestrahlung des Tumors von extern durch die Haut. Dabei muss vor jeder Radiatio eine Strahlenplanung erfolgen, wobei das bestrahlte Feld unter computertomografischer Kontrolle berechnet und mit wasserfester Farbe auf der Körperhaut markiert wird. Dann erst erfolgt die Abgabe der radioaktiven Strahlung von einer feststehenden Röntgenröhre aus. Dieses Vorgehen wird als Stehfeldbestrahlung bezeichnet.

Bei oberflächlich gelegenen Tumoren ist es meist ausreichend, den Tumor aus einer Richtung bzw. über ein Feld zu bestrahlen, als Einfeldbestrahlung bezeichnet.

Bei tiefer gelegenen Tumoren erfolgt die Bestrahlung über verschiedene Felder, um Toxizität im gesunden Gewebe einzusparen. Man spricht hier von Mehrfeldbestrahlung. Handelt es sich dabei um zwei Strahlenfelder, die einander genau gegenüber liegen (opponierende Stehfelder), wird auch von einer Gegenfeldbestrahlung gesprochen. Erfolgt die Bestrahlung aus mehr als zwei Feldern, wird der Terminus Kreuzfeuerbestrahlung verwendet. Wird die Strahlung aus einer beweglichen Röntgenröhre abgegeben, so spricht man von Rotationsbestrahlung oder Pendelbestrahlung. Im Gegensatz zu den vorher genannten Bestrahlungstechniken besteht die Pendelbestrahlung aus einer maximalen Vielzahl an Einzelstehfeldern.

Eine Sonderform der Bestrahlung ist die sogenannte *intrakavitäre Therapie* (synonym Brachytherapie). Darunter versteht man die Bestrahlung eines malignen Tumors, indem das strahlende Nuklid in eine Körperhöhle eingeführt wird. Beispiele für intrakavitäre Therapien sind die After-loading-Bestrahlung bei Zervixkarzinomen oder die Bestrahlung von Ösophaguskarzinomen durch eine direkt im Ösophagus einliegende Strahlungsquelle. Bei einer intrakavitären Therapie können Strahler mit einer höheren Dosisleistung verwendet werden, als dies bei einer perkutanen Bestrahlung der Fall ist.

### 2.2.5 Nuklearmedizinische Verfahren

Neben den reinen Bestrahlungstherapien können in nuklearmedizinischen Abteilungen Behandlungen mit sogenannten offenen Radionukliden erfolgen. Bekanntestes Beispiel dafür ist die Radiojodtherapie bei Schilddrüsenkarzinomen. Prinzip der offenen Radionuklidtherapie ist die intravenöse Applikation eines radioaktiven Pharmakons, welches sich über den Blutweg selektiv im zu bestrahlenden Gewebe anreichert. Dies ist bei den Schilddrüsenkarzinomen durch ihre Fähigkeit zur Jodspeicherung in besonderer Weise aus-

geprägt. Auch können Knochenmetastasen mit  $^{89}\text{Strontium}$  behandelt werden, z. B. beim Prostatakarzinom.

Unter einer Seedimplantation (Seedtherapie, interstitielle Bestrahlung) versteht man allgemein das Einbringen eines oder mehrerer radioaktiv markierter Stäbchen in ein Tumoreal, sodass eine „innere“ Bestrahlung auf einem möglichst kleinen Raum und somit mit möglichst wenig Nebenwirkungen erfolgt. Da die verwendeten Strahler nur eine kurze Reichweite im Gewebe haben, müssen mehrere Seeds in genau definierten Abständen in das tumortragende Areal eingebracht werden, was in der Regel in Narkose geschieht. Klinische Versuche beziehen sich insbesondere auf das Prostatakarzinom, bei dem lange progressionsfreie Intervalle an selektierten Patientengruppen beschrieben sind.

Eine weitere nuklearmedizinische Behandlungsmöglichkeit ist die „Selektive Interne Radiotherapie“ (SIRT oder Radioembolisation), bei der radioaktive Kugelchen (Beta-Strahler), sog. Mikrosphären mit einem Durchmesser von  $35\text{ }\mu\text{m}$ , in das Tumorgewebe mithilfe eines Katheters eingebracht werden. Diese Mikrosphären bleiben in kleinen Tumorgefäßen „stecken“ und bewirken eine interne Bestrahlung. SIRT kann bei primären Lebertumoren oder Lebermetastasen angewendet werden, wenn konventionelle Standardtherapien nicht möglich sind.

## 2.2.6 Strahlensensibilisierende Möglichkeiten (Radiosensitizer)

Durch Applikation bestimmter Medikamente ist es in Einzelfällen möglich, die Wirksamkeit der radioaktiven Bestrahlung zu verstärken. So kann der Effekt der Radiotherapie modellhaft erhöht werden durch:

- Re-Oxygenierung der Tumorzellen (Hypoxie ist ein Resistenzmechanismus, der Tumorzellen vor Strahlenschäden schützt)
- Inhibition der Reparaturmechanismen bestrahlter Tumorzellen
- Aktivierung der Tumorzellen aus der  $G_0$ -Phase (Ruhephase) des Zellzyklus
- Verhinderung der Regeneration von Tumorzellen

Diese Effekte macht man sich bei einer kombinierten Strahlentherapie zunutze. Medikamente wie Cisplatin und Doxorubicin sind beispielsweise strahlensensibilisierende Substanzen. Als Mechanismus gilt dabei die Arretierung der Zellen in einer strahlensensiblen Phase des Zellzyklus. Zudem verhindern Cisplatin oder Doxorubicin die Reparatur subleter Strahlenschäden an den bestrahlten Zellen.

## 2.2.7 Nebenwirkungen der Strahlentherapie

Wie bereits erwähnt, wird durch jede Bestrahlung neben dem neoplastischen Gewebe auch gesundes Körpergewebe geschädigt. Das sogenannte Strahlenerythema ist ein typisches Beispiel einer Hautschädigung, die Haut wird bei zunehmender Bestrahlungsdauer rot. In der Zeit vor der exakten Dosimetrie wurde die Erythembildung herangezogen, um zu

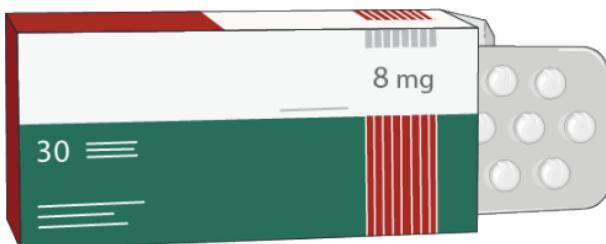
bestimmen, zu welchem Zeitpunkt die entsprechend wirksame Dosis appliziert war (sogenannte Erythema-dosis).

Prinzipiell sind Strahlenschäden an jedem bestrahlten Organ möglich. Dabei gilt das blutbildende Knochenmark als sehr empfindliches Organsystem. Auch die während der Bestrahlung durch das Bestrahlungsfeld fließenden Blutbestandteile, insbesondere Leukozyten, werden durch die Bestrahlung geschädigt. Typische Nebenwirkungen bei einer Bestrahlung im Bereich des Thorax sind die Lungenfibrose im bestrahlten Feld bzw. die radiogene Perikarditis, falls Anteile des Perikards im Strahlenfeld liegen. Im Bereich des Abdomens kann es zu einem Untergang der Leberzellen bei der Bestrahlung lebennah gelegener Tumoren kommen. Befindet sich eine Niere im Strahlenfeld, ist zu erwarten, dass die Filtrationsleistung der Niere abnimmt. Im Bereich des Intestinaltraktes kommt es zu Schädigungen der Dünndarmepithelien mit der klinischen Konsequenz einer radiogenen Diarröh. Bei Bestrahlungen im Kopf-Hals-Bereich kann es zur Kataraktbildung kommen. Bei höheren Dosen können neurologische Schädigungen auftreten. Beim Überschreiten der zulässigen Toleranzgrenze des Rückenmarks kann das Maximalbild eines radiogenen Querschnitts resultieren.

Neben diesen akuten Nebenwirkungen sind auch Spätschäden durch die Bestrahlung, insbesondere die Induktion von Zweitneoplasien zu nennen. So können 5–20 Jahre nach Abschluss einer Strahlentherapie im bestrahlten Areal Weichteilsarkome auftreten. Durch die Bestrahlung des blutbildenden Knochenmarks kann es zu sekundären Leukämien kommen.

### 2.3 Medikamentöse Tumorthерапie

Die konservative medikamentöse antineoplastische Therapie umfasst die Behandlung von Tumoren mit klassischen Zytostatika, Hormonen, Antikörpern oder immunmodulatorisch wirksamen Substanzen.



Beispiel einer tablettenförmigen Tumorthерапie (Servier Medical Art).

Dabei wird der Begriff „medikamentöse Tumorthерапie“ vielfach mit dem Begriff „Chemotherapie“ gleichgesetzt, der allerdings nicht auf die antineoplastische Behandlung allein beschränkt ist. Auch die Behandlung bakterieller Infektionen mit Antibiotika wird als Chemotherapie bezeichnet. Darauf hinaus wird der Begriff „Chemotherapie“ vielfach auch

gleichgesetzt mit dem Begriff „Zytostatikatherapie“. Im strengerem Sinne ist jedoch der Begriff „zytostatische Chemotherapie“ nicht korrekt, weil die verabreichten Medikamente einen Tumorzelltod induzieren, also zytotoxisch wirksam sind. Der Begriff „zytostatisch“ bedeutet demgegenüber, dass die verabreichten Medikamente das Wachstum von Tumorzellen inhibieren, jedoch keinen Zelltod induzieren können.

Eine zytostatische Chemotherapie kann unter verschiedenen Gesichtspunkten erfolgen: So kann die zytostatische Chemotherapie bei bestimmten Neoplasien in kurativer Absicht erfolgen, während sie bei weit fortgeschrittenen Malignomen lediglich in palliativer Intention eingesetzt wird. Eine zytostatische Chemotherapie kann nach einer Tumorresektion erfolgen (adjuvant oder additiv) oder einer kurativen Behandlung vorgeschaltet sein (neoadjuvant). Dabei werden der Ablauf und die Intensität der zytostatischen Chemotherapie von der zugrunde liegenden Intention bestimmt.

Chemotherapien können grundsätzlich als Monochemotherapie oder als Polychemotherapie angewendet werden.

### 2.3.1 Prinzipien der zytostatischen Chemotherapie

Physiologisches Prinzip einer zytostatischen Chemotherapie ist es, rasch proliferierende Zellen selektiv anzugreifen. Dem liegt zugrunde, dass Zytostatika in schnell proliferierende Zellen vermehrt inkorporiert werden. Wichtig ist dabei jedoch zu wissen, dass es keine 100%-ige Selektivität gibt und durch jede zytostatische Chemotherapie immer gesunde Zellen geschädigt werden. Dabei ist die Effizienz der zytostatischen Chemotherapie umso größer, je höher das proliferative Potenzial des zu behandelnden Tumors ist. So werden unendifferenzierte (G3) Tumoren von einer zytostatischen Chemotherapie deutlich stärker getroffen als hochdifferenzierte (G1) Tumoren. Folgende allgemeine Differenzierungsgrade maligner Tumoren (Grading)<sup>1</sup> werden unterschieden:

<b>G1</b>	hochdifferenzierter Tumor (niedrige Proliferationsrate, geringe Chemosensibilität)
<b>G2</b>	mäßiggradig differenzierter Tumor
<b>G3</b>	niedrigdifferenzierter Tumor (hohe Proliferationsrate, hohe Chemosensibilität)
<b>G4</b>	anaplastischer (= undifferenzierter) Tumor

Differenzierungsgrade maligner Tumoren.

Jede zytostatische Chemotherapie setzt einerseits eine Toxizitätskontrolle und andererseits eine Erfolgskontrolle voraus. Dies bedeutet, dass zu Beginn jeder zytostatischen Chemothe-

<sup>1</sup> Die Festlegung des Differenzierungsgrades erfolgt am histopathologischen Präparat. Das Grading für Weichteilsarkome erfolgt teilweise nach anderen Kriterien, z. B. Malignitätsgrad nach Coindre.

rapie messbare Parameter bezüglich der Tumorausbreitung erhoben werden müssen. Dazu können Ultraschalluntersuchungen, Röntgenuntersuchungen oder Computertomografien von der betroffenen Region durchgeführt werden. Diese haben zum Ziel, den Tumor mindestens in einer Ebene darzustellen. Auch Tumormarker können zur Erfolgskontrolle einer zytostatischen Chemotherapie eingesetzt werden, vorausgesetzt, dass zu Therapiebeginn erhöhte Tumormarkerwerte nachgewiesen werden können. Einzige Ausnahme, bei der ohne jede messbare Läsion und ohne erhöhte Tumormarker therapiert wird, ist die adjuvante zytostatische Chemotherapie.

Weiter sind Patienten im Rahmen der Toxizitätskontrolle regelmäßig auf Nebenwirkungen zu befragen. Die relevanten Organfunktionen sind vor Therapiebeginn im Sinne eines Basisstatus zu untersuchen. Beispiele für die Toxizitätskontrolle sind regelmäßige echokardiografische Untersuchungen unter Therapie mit kardiotoxischen Anthrazyklinen oder regelmäßige Lungenfunktionsprüfungen unter Therapie mit Bleomycin, um Lungenfibrosen und Pneumonitiden frühzeitig zu erkennen.

Zu Beginn einer onkologischen Therapie müssen alle vorhandenen Tumormanifestationen bildgebend dokumentiert werden. Hierauf basiert im Verlauf die Evaluation des Tumansprechens.

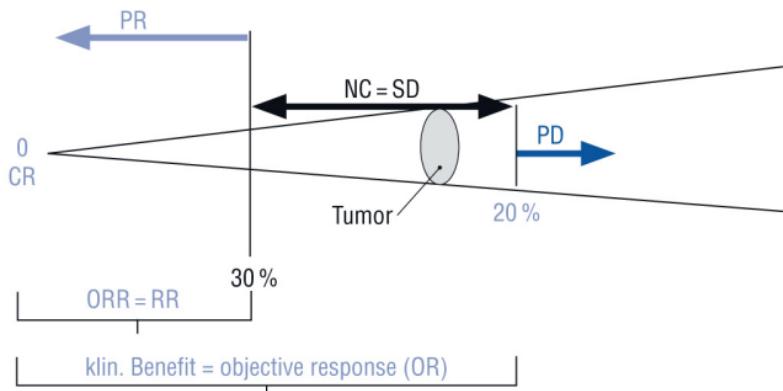
### 2.3.1.1 Remissionsdefinitionen (RECIST, Version 1.1)

Die Tumogröße ist definiert als „Summe der Durchmesser der Zielläsionen (target lesions)“.

<b>Komplette Remission (CR)</b>	Sind nach einer antineoplastischen Therapie alle tumorbedingten Veränderungen über einen Zeitraum von mindestens 4 Wochen nicht mehr nachweisbar, so spricht man von kompletter Remission.
<b>Partielle Remission (PR)</b>	Eine Rückbildung der Tumogröße im Vergleich zum Ausgangsbefund um 30% oder mehr wird als partielle Remission bezeichnet. Dabei kann die Messung der Tumormanifestation zweidimensional erfolgen (WHO-Kriterien) oder eindimensional (RECIST-Kriterien, RECIST = Response Evaluation Criteria In Solid Tumors).
<b>No Change (NC, SD)</b>	Eine gleichbleibende Tumormanifestation wird als „no change“ oder „stable disease“ bezeichnet. Dabei hat die Tumormanifestation, verglichen mit dem Ausgangsbefund, um weniger als 20% zu- bzw. weniger als 30% abgenommen.
<b>Progression (PD)</b>	Eine Größenzunahme des Tumors um mehr als 20% seiner ursprünglichen Größe oder das Auftreten neuer Tumormanifestationen wird als Progression bezeichnet.

Diskordantes Ansprechen	Bildet sich bei Vorhandensein mehrerer Tumormanifestationen oder mehrerer Metastasen eine Manifestation zurück, während gleichzeitig andere Manifestationen oder Metastasen an Größe zunehmen bzw. neue Metastasen auftreten, so liegt ein diskordantes Ansprechen vor. Jedes diskordante Ansprechen ist jedoch zuungunsten des Patienten als Progression zu werten.
-------------------------	--

Remissionsdefinitionen.



Graphische Darstellung von Remissionen bei soliden Tumoren. RR = response rate (Ansprechraten), ORR = objective response rate.

### 2.3.2 Monochemotherapie

Eine zytostatische Chemotherapie mit einem einzigen Zytostatikum wird als Monotherapie bezeichnet. Die Therapie basiert somit auf einem bestimmten Wirkstoff, wie beispielsweise Trifluridin. Eine Monotherapie findet häufig in palliativen Therapiesituationen Anwendung. Dabei wird zugrunde gelegt, dass eine Monotherapie grundsätzlich weniger toxisch ist als eine zytostatische Kombinationstherapie (siehe Abschnitt Polychemotherapie). Dementsprechend ist auch die Remissionsrate unter einer Monochemotherapie meist niedriger als unter einer Kombinationstherapie. Monochemotherapien werden beispielsweise bei Plasmozytomen, bei chronischen myeloischen Leukämien oder auch beim kleinzelligen Lungenkarzinom eingesetzt. Darüber hinaus gilt weiterhin, dass Dritt- oder Viertlinientherapien, um unverhältnismäßige Toxizitäten zu verhindern, monotherapeutisch erfolgen sollen.

### 2.3.3 Polychemotherapie

Die Kombination mehrerer zytostatisch aktiver Substanzen in der antineoplastischen Behandlung wird als Polychemotherapie bezeichnet. Dabei wird durch den kombinierten Einsatz eine höhere Remissionsrate als im Vergleich zur Monotherapie erreicht. Eine höhere Toxizität wird in Kauf genommen. Polychemotherapien finden meist in kurativen Therapiekonzepten Anwendung. Beim Einsatz einer Polychemotherapie ist bei der Auswahl der Medikamente darauf zu achten, dass einerseits unterschiedliche Wirkmechanismen vorliegen, um den Tumor über verschiedene Stoffwechselwege anzugreifen. Darüber hinaus ist weiter darauf zu achten, dass sich die Nebenwirkungen der verabreichten Zytostatika nicht überlappen. Somit ist es Sinn einer Kombinationstherapie, eine höhere Remissionsrate bei möglichst nicht überschneidender Toxizität zu erzielen. Dadurch werden primär resistente Tumorzellen mit einer höheren Wahrscheinlichkeit erreicht als bei einer Monochemotherapie. Auch die Entwicklung sekundär resisternter Zellklone erfolgt bei Kombinationstherapien langsamer als bei Monochemotherapien. Vom onkologischen Prinzip her dürfen in Kombinationstherapien jedoch nur Medikamente verwendet werden, die auch monotherapeutisch bei der zu behandelnden Grunderkrankung aktiv sind.

### 2.3.4 Zeitliche Abfolge der Polychemotherapie

Jürgen Barth

Die ersten effektiven Substanzen gegen Krebs kamen Mitte bis Ende der 1940er Jahre zum Einsatz, die anfänglichen therapeutischen Erfolge der Monotherapie waren jedoch enttäuschend (partielle Remissionen von kurzer Dauer). Die Polychemotherapie wurde zirka 10 Jahre später zuerst gegen die kindliche akute lymphatische Leukämie ALL und gegen Lymphome etabliert und stellte einen Wendepunkt der Krebsbehandlung dar.

Im Rahmen der Polychemotherapie versucht man, synergistische Effekte der antitumoral wirkenden Einzelsubstanzen zu erzielen, wobei die Organtoxizitäten nicht überlappend sein sollten. Anfänglich hoffte man, die Tumorzellen in ihrem Zellzyklus „synchronisieren“ zu können, indem man zuerst einen Mitosehemmstoff wie ein Vinca-Alkaloid appliziert, wodurch die Zellen vor ihrer Teilungs-/Synthesephase arretiert werden. Anschließend erfolgt die weitere Chemotherapie, beispielsweise mit phasenunspezifischen Alkylanzien oder phasenspezifischen Antimetaboliten. Diese „Badewannenpharmakologie“ war jedoch nicht erfolgreich, da die Arzneistoffe nicht gleichmäßig und nicht in alle gewünschten Gewebe an- und abfluteten. Die Gründe für die Ungültigkeit dieser Theorie sind somit pharmakokinetisch, biochemisch und, wie man heute weiß, substanzabhängig auch pharmakogenetisch bedingt. Es gibt jedoch agonistische und antagonistische „Interaktionen“ in Abhängigkeit der Applikationssequenz der Einzelsubstanzen.

Eine Verstärkung der antitumoralen Aktivität sieht man z. B., wenn Methotrexat (MTX) vor Fluorouracil (5-FU) gegeben wird. Im umgekehrten Fall (5-FU vor MTX) wird die Antifolat-