

Internistische Tumorthherapie

Internet-Infos: Deutsche Krebsgesellschaft: www.krebsgesellschaft.de
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines>
European Society for Medical Oncology: <http://www.esmo.org>
National Cancer Institute, USA: www.cancer.gov
National Comprehensive Cancer Network, USA: www.nccn.org
Pubmed, USA: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>
Deutsches Krebsforschungszentrum: www.dkfz.de
Krebsinformationsdienst: www.krebsinformationsdienst.de
Deutsche Krebshilfe: www.krebshilfe.de
American Cancer Society: www.cancer.org
Infos zu Onkologie und Hämatologie: www.onkodin.de

Voraussetzung für eine onkologische Therapie ist die Kenntnis von

1. **Diagnose, meistens histologisch oder selten zytologisch** (insb. Leukämien) gesichert.
Einige Diagnosen werden mittels molekularbiologischer Methoden gestellt bzw. erfordern diese (Leukämien, Sarkome etc.). Es gibt organspezifische Gradingssysteme (z.B. Brust, Prostata), aber meist wird der (histologische) Differenzierungsgrad des Tumors (**grading**) eingeteilt in:
G1 gut differenziert - G2 mäßig differenziert - G3 schlecht differenziert (- G4 undifferenziert)
2. **Molekulare Merkmale** (z.B. Translokationen, Mutationen) sind oft prognostisch und therapie relevant beim Einsatz zielgerichteter Medikamente für geeignete Patienten (personalisierten Tumorthherapie).
3. **Stadium der Erkrankung („Staging“)** entsprechend der Ausbreitung der Erkrankung (ergibt sich aus der klinischen und der radiologischen Untersuchung bzw. aus Laborparametern oder Knochenmarkuntersuchungen). Hämatologische und lymphatische Neoplasien haben meist eigene Klassifikationssysteme (z.B. Stadieneinteilung nach Ann-Arbor, Binet etc.).
Solide Tumore werden meistens nach dem **TNM-System klassifiziert**. Im TNM-System gibt es **drei Komponenten = Kategorien**: T für den Primärtumor, N für den „nodalen“ Lymphknotenbefall und M für den Metastasierungsstatus, präzisiert durch eine dahinter gestellte Zahl (T1-4; N1-3; M0 vs. M1). Die T- und N-Kategorien sind für jeden Tumor anders definiert (siehe z.B. www.cancer.gov). T0, N0, M0 zeigen jeweils das Fehlen eines Primärtumors, Lymphknotenbefalls oder Metastasen an. TX oder NX bedeutet fehlende Beurteilbarkeit. M muss immer klinisch/radiologisch beurteilt werden. Die Metastasenlokalisierung kann in Klammern angegeben werden (z.B. PUL - Lunge, HEP - Leber, OSS - Knochen).
Weitere Informationen geben vorangestellte Kleinbuchstaben: „c“ bedeutet klinisch („clinical“), „p“ pathologisch (meist postoperativ), „y“ nach einer Behandlung, „r“ Rezidiv, „a“ autopsisch.
Nachgestellte Großbuchstaben klassifizieren den Tumor weiter: „G“ Differenzierungsgrad (siehe oben), „R“ klassifiziert den Residualtumorstatus (R0 mikroskopisch komplette Entfernung des Tumors, Schnittränder mikroskopisch tumorfrei; R1 mikroskopischer Tumornachweis an den Schnitträndern; R2 makroskopischer Residualtumor (diese Angabe erfolgt durch den Operateur), „L“ Einbruch in Lymphgefäße, „V“ venöse Infiltration („LVI“ lymphovascular invasion), „Pn“ Perineuralscheideninfiltration.
Einige weitere Kürzel: (i) Nachweis isolierter Tumorzellen (meist immunhistochemisch, (sn) „sentinel“ Lymphknoten, (mol) molekulare Methoden, (mi) Mikrometastasen, (u) „Ultraschall/Endosono“.

Die anatomische Stadien-Gruppe der Erkrankung (Stadium I - IV) ergibt sich aus der Kombination der drei Komponenten T, N und M. Die prognostische Stadiengruppe berücksichtigt weitere (Risiko-)Faktoren (siehe oben). Die Gruppeneinteilung wurde so gewählt, dass die Patienten nach Ihrer Prognose (und der Therapie) aufgeteilt werden und ist tumorspezifisch.

4. **Erkrankungsspezifische Faktoren** ergänzen häufig die Diagnose. Diese Faktoren sind teilweise entscheidend für die Prognose („Risikofaktoren“), aber auch für die Therapiewahl (z.B. Hormonrezeptorstatus beim Brustkrebs (ER, PR), Serummarker beim Hodenkarzinom). Einige dieser Faktoren sind ins TNM-System aufgenommen worden, wie z.B. das PSA beim Prostatakarzinom oder die „S“ Serumtumormarker beim Hodenkrebs (AFP, β -HCG u.a.).
5. **Patientenspezifische Faktoren** zur Einschätzung der möglichen Therapieintensität und Abwägung des patientenindividuellen Toxizitätsrisikos. Hierzu gehören bspw. Organfunktion, Vorerkrankungen und chronische Infektionen, sowie die

Beurteilung des Allgemeinzustandes von Tumorpatienten - Karnofsky-Index (KI):

Normale Aktivität, keine Beschwerden, kein Hinweis auf Tumorleiden	100 %
Geringfügig verminderte Aktivität und Belastbarkeit	90 %
Deutlich verminderte Aktivität und Belastbarkeit	80 %
Unfähig zu normaler Aktivität, Patienten versorgt sich selbstständig	70 %
Gelegentliche Hilfe erforderlich	60 %
Ständige Pflege und häufige ärztliche Hilfe erforderlich	50 %
Überwiegend bettlägerig, spezielle Hilfe erforderlich	40 %

Dauernd bettlägerig, geschulte Pflegekraft notwendig	30 %
Schwer krank, Hospitalisierung, aktiv supportive Therapie	20 %
Moribund	10 %
Tod	0 %

ECOG-Skala (Eastern Cooperative Oncology Group):

Grad 0: Normal aktiv (KI 100 % - 90 %)

Grad 1: Mäßig eingeschränkt, eingeschränkt arbeitsfähig (KI 80 % - 70 %)

Grad 2: Arbeitsunfähig, > 50 % pflegebedürftig (KI 60 % - 50 %)

Grad 3: > 50 % kontinuierliche Pflege (KI 40 % - 30 %)

Grad 4: 100 % bettlägerig (KI 20 % - 10 %)

Grad 5: Tod (KI 0 %)

Zielsetzungen der Chemotherapie:

1. Kurative Therapie: potenzielle Heilungen, z.B. Lymphome, akute Leukämien, Keimzelltumore u.a.
2. Palliative Therapie: Therapie mit Verminderung des Tumorleidens bzw. Verbesserung der Lebensqualität ohne Aussicht auf Heilung.
3. Neoadjuvante Therapie Präoperative Therapie, um evtl. ein Downstaging (Erniedrigung des Stadiums) oder Downsizing (Größenreduktion) zu erreichen und damit die Operabilität und die Heilungschance zu verbessern.
4. Adjuvante Therapie: Nach Durchführung einer potenziell kurativen lokalen Tumorthherapie (z.B. Resektion oder Bestrahlung) und bei klinischer Tumorfreiheit soll eine adjuvante Chemotherapie Rezidive oder Metastasen verhindern.
5. Salvage-Therapie: Erneute Therapie bei Patienten mit Tumorrezidiv.
6. Bridging-Therapie: Therapie zur zeitlichen Überbrückung („bridging“) bis zur Verfügbarkeit einer definitiven Therapie

Die o.g. Begriffe verlieren an Trennschärfe: Palliative Therapien können Tumorkontrolle über mehrere Jahre erzielen (z.B. gastrointestinale Stromatumore), kurativ behandelte Tumore rasch rezidivieren (z.B. Leukämien). Was als palliative Therapie begann, kann letztlich neoadjuvant kurativ sein (z.B. medikamentöse Therapie vor Lebermetastasenresektion beim Kolonkarzinom).

Therapieentscheidung:

1. Vorstellung des individuellen Patienten-Casus im interdisziplinären Tumorboard (mit Partizipation aus Onkologie, Radiologie, Strahlentherapie, Pathologie und Chirurgie je nach Vorgabe).
2. Prüfung eines möglichen Studieneinschluss in rekrutierende Studien zur bestmöglichen Patientenversorgung (ggf. auch Vorstellung in krankheitsspezifischen Studiengruppen)

Klinische Studien (siehe Internet www.clinicaltrials.gov):

Um neue Medikamente zu evaluieren, werden kontrollierte klinische Studien in 3 Phasen durchgeführt:

- Phase I-Studie: Bestimmung der maximal tolerierten Dosis
- Phase II-Studie: Bestimmung der grundsätzlichen Wirksamkeit bei verschiedenen Tumoren
- Phase III-Studie: Vergleich der Wirksamkeit mit anderen Medikamenten

Phasen der Chemotherapie (die folgenden Begriffe werden insbesondere bei hämatologischen Neoplasien angewendet):

Vorphasetherapie: Mildere, initiale Zytoreduktion zur Verhinderung eines Tumorlyse-Syndroms (insbesondere bei hoher Tumorlast)

1. Induktionstherapie: Intensive medikamentöse Therapie bis zum Erreichen einer kompletten Remission (= Verschwinden aller Tumorparameter)
2. Konsolidierungstherapie: Dient der Konsolidierung einer Remission.
3. Erhaltungstherapie: Soll die Dauer der Remission verlängern bzw. das Rezidiv verhindern.
 - a) In Form einer Dauertherapie
 - b) In Form intermittierender Therapiezyklen

Therapiemodalitäten:

- Operation - häufig als kurative Resektion, aber auch palliative Eingriffe. Oft eingebunden in multimodale Therapiekonzepte, z.B. präoperative Radiochemotherapie, gefolgt von der chirurgischen Resektion eines Rektumkarzinoms.
- Bestrahlung (synonym: Radiatio, Irradiation, Radiotherapie). Auch als Radiochemotherapie (Gabe eines Zytostatikums zur Erhöhung der Strahlenempfindlichkeit des Tumors und als Immunoradiotherapie, d.h. zusammen mit einem monoklonalen Antikörper, siehe dort).
- (Konventionelle) Chemotherapie mit Zytostatika, auch als Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation
- Zielgerichtete Therapien „targeted therapies“
 - Monoklonale Antikörper
 - „small molecules“, z.B. Tyrosinkinase-Inhibitoren
- Immuntherapie
 - Allogene Stammzelltransplantation

- CAR-T-Zelltherapie
- BiTE Antikörper
- Antikörper-Wirkstoffkonjugate
- Immuncheckpoint-Inhibitoren
- Hormontherapie
- Hyperthermie
- Supportive Therapie
- Palliative Therapie und Schmerztherapie

Während einige, insbesondere der zielgerichteten Therapien, als Monotherapie (Verwendung einer einzelnen Substanz) oder mehrere Zytostatika als sog. Protokoll verabreicht werden, findet eine Vielzahl der onkologischen Therapie als Kombinationstherapie statt (bspw. Chemo-Immuntherapie, intensive Chemotherapie gefolgt von Erhaltungstherapie mit TKIs oder Immuntherapie). Supportive Therapie sollte stets integrativer Bestandteil jeder Modalität sein und die Hinzunahme palliativer Hilfe und Schmerztherapie früh evaluiert werden.

Zur Beurteilung des Therapieerfolges werden folgende Begriffe verwendet:

- Komplette Remission (CR): Verschwinden aller Tumormanifestationen
- Partielle Remission (PR): Rückgang der Tumormanifestation
- Stable disease (SD): Keine PR, keine PD, stabile Erkrankung
- Mixed Response (MR): Rückgang einiger- und Zunahme bestehender/neuer Manifestationen
- Progression = Progressive Disease (PD): Erscheinen neuer oder Zunahme bestehender Tumormanifestationen
- Rezidiv: Erneute Tumormanifestation nach Erreichen einer CR

Bei soliden Tumoren, insbesondere im Studiensetting, werden häufig die Kriterien nach RECIST (response evaluation criteria in solid tumors) verwendet. Hierbei wird der größte Tumordurchmesser mehrerer, ausgewählter (Ziel-)Tumorherde (primär oder metastatisch) addiert und Veränderungen dieser Summe verfolgt.

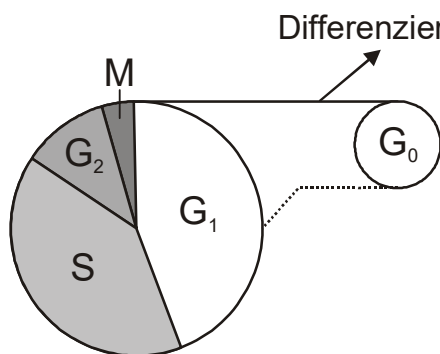
- Komplette Remission (CR): Verschwinden aller Tumormanifestationen und pathologischen Lymphknoten
- Partielle Remission (PR): $\geq 30\%$ Reduktion der Zielläsionen, keine neuen Läsion
- Stable disease (SD): stabile Erkrankung = keine PR, keine PD
- Progressive disease (PD): Progress = Zunahme der Zielläsionen um $> 20\%$, Auftreten neuer Tumormanifestationen

Zur Therapiekontrolle beim Hodgkin Lymphom (und einigen anderen Lymphomarten) hat zusätzlich die Positronen-Emissions-Tomographie (PET)-CT einen hohen Stellenwert. Hier wird zusätzlich zur Reduktion der Tumormasse, die Aufnahme (Uptake) des schwach radioaktiv markierten ^{18}F -Fluordesoxyglucose (^{18}F -FDG) in Kombination mit einem CT detektiert. Erhöhter Uptake bedeutet gesteigerter Metabolismus = Tumoraktivität. Zur Beurteilung dient der Deauville-Score: 1 = keine FDG-Uptake, 2 = Uptake \leq Mediastinumniveau, 3 = FDG-Uptake $>$ Mediastinum- aber \leq Leberniveau, 4 = FDG-Uptake moderat $>$ Leberniveau, 5 = FDG-Uptake deutlich $>$ Leberniveau. Als PET-positiv (aktive Tumormanifestation) gilt bei Lymphomen ein Deauville-Score von ≥ 4 und stellt die Indikation zur weiteren Behandlung.

Bei den hämatologischen Neoplasien erfolgt die Kontrolle des therapeutischen Ansprechens meist via Knochenmarksaspiration, im peripheren Blut oder serologisch. Einen zunehmenden Stellenwert hat die Bestimmung der „minimal residual disease“ (MRD), sprich die Detektion einzelner im Körper verbliebenen Tumorzellen oder nur DNA oder RNA der Tumorzellen. Die Diagnostik erfolgt meist via PCR, Durchflusszytometrie oder Next-Generation-Sequencing (NGS).

Zellkinetische Grundlagen der Chemotherapie:

- Zellzyklus: Es werden 4 Zyklusphasen unterschieden:
 - 2 "sichtbare": M + S (Mitose/Synthese)
 - 2 "unsichtbare": G₁ + G₂ (Gap = Lücke)



G₁ = Präsynthetische Phase; Dauer variabel (h - Tage - Jahre)

S = DNS-Synthesephase; Dauer konstant (< 10 h)

G₂ = Postsynthetische Phase; Dauer Stunden

M = Mitosephase; Dauer Minuten

G₀ = Ruhender Zellpool

- Generationszeit: Die Zeit, die die Zelle benötigt, um alle 4 Phasen zu durchlaufen. Sie beträgt bei den meisten menschlichen Zellen 24 - 48 h, bei Tumorzellen oft mehr (48 - 72 h).
- Kompartimentmodell des Tumorwachstums:

Ein Tumor besteht aus 4 funktionellen Zellkompartimenten:

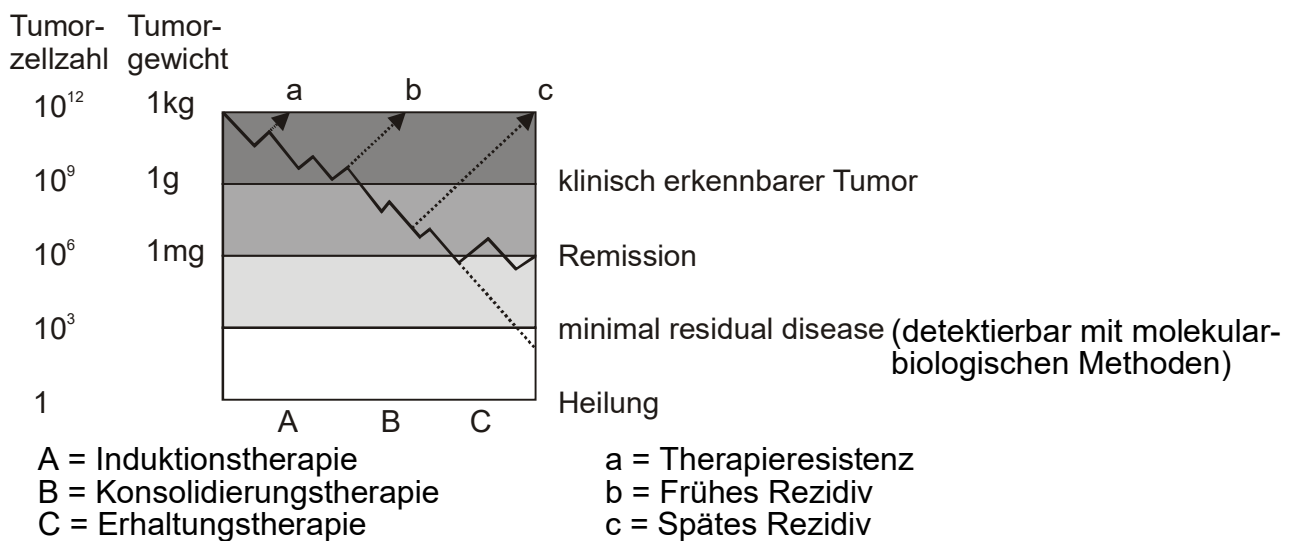
- A) Proliferationspool: = Wachstumsfraktion („growth fraction“): Der Zellanteil, der sich gerade aktiv im Zellzyklus befindet.
- B) Ruhender Zellpool: Zellen, die vorübergehend aus dem Zellzyklus ausgeschieden sind und sich in der G₀-Phase befinden.
Da die meisten Zytostatika Proliferationsgifte sind und nur ein Teil der Tumorzellen dem Proliferationspool angehören, entgehen die in der G₀-Phase ruhenden Tumorzellen der Zytostatikabehandlung und können irgendwann wieder in den Proliferationspool eintreten (Recruitment), sodass man immer wieder zytostatisch behandeln muss (Reinduktionsbehandlung).
- C) Nicht mehr teilungsfähige Zellen
- D) Tote Zellen

- Zyklusspezifität der Zytostatika:

Bestimmte Zytostatika schädigen Zellen nur in bestimmten Zyklusphasen: Antimetabolite wirken auf die S-Phase, Spindelgifte auf die M-Phase, alkylierende Substanzen auf alle 4 Phasen, andere Substanzen sind phasenunspezifisch (z.B. Daunorubicin).

Stochastisches Tumormodell und Chemotherapie - Zelltodhypothese nach Skipper:

Zytostatika wirken nach der Kinetik erster Ordnung, d.h. es wird nicht eine absolute Zellzahl getötet, sondern stets ein konstanter Prozentsatz (fraktionierte Zellvernichtung). Beispiel: Werden durch eine Zytostatikadosis 90 % der Tumorzellen eliminiert, so verbleiben von einer Tumorzellmasse von 10^{12} Zellen noch 10^{11} Zellen. Um die Tumorzellzahl weiter zu verkleinern, müssen weitere Therapien folgen (siehe Abbildung).



Hierarchisches Tumormodell - Tumorstammzellmodell

Tumore entwickeln sich aus einer Tumorstammzelle. Der sichtbare Tumor besteht aus wenigen Tumorstammzellen, aber sehr vielen daraus abgeleiteten Tumorzellen. Eine Chemotherapie vernichtet alle Tumorzellen, was sich als Ansprechen zeigt, aber nicht die resistenten Tumorstammzellen. Es wird davon ausgegangen, dass sich im zeitlichen Abstand Rezidive aus diesen überlebenden Tumorstammzellen entwickeln können. Wahrscheinlich ergänzen sich hierarchisches und stochastisches Tumormodell.

Resistenz:

- Primäre Resistenz: Vorhandensein primär resistenter Zellklone: 1 Zelle von 10^5 - 10^7 Tumorzellen ist primär resistent.
- Sekundäre Resistenz: Tritt erst im Verlauf einer medikamentösen Tumorthherapie auf (Chemo-/Immun-/Zell-/Hormontherapie, targeted therapy); hierbei können verschiedene Faktoren eine Rolle spielen (z.B. Änderungen des Zellstoffwechsels, "repair"-Mechanismen, Auftreten weiterer Mutationen, Selektion resistenter Klone, „multi-drug-resistance“ (MDR-1-Gen) etc.).

Chemotherapie mit Zytostatika

I. Einteilung der Zytostatika

Die gängigen Einteilungsprinzipien berücksichtigen die

- Herkunft (pflanzliche Tumorstoffe, Antibiotika, synthetische Zytostatika) und die
- Wirkungsweise (Alkylantien, Antimetabolite, Metaphasengifte u.a.) der Substanzen. Einige Zytostatika sind zellzyklusspezifisch wirksam, d.h. können Zellen nur in bestimmten Zyklusphasen schädigen (Zyklusspezifität): Antimetabolite wirken auf die S-Phase, Spindelgifte auf die M-Phase, alkylierende Substanzen wirken unabhängig vom Zellzyklus. Neue galenische Formen können Pharmakokinetik, Wirksamkeit und Nebenwirkungen erheblich verändern, z.B. liposomale Zytostatika-Verabreichungsformen sowie "Pegylierung" (Kopplung mit Polyethylenglycol zur Verlängerung der Wirksamkeit).

Hemmung der DNA-Replikation

1. Alkylanzien:

Übertragen Alkylgruppen auf die DNS, was zu Vernetzungsreaktionen zwischen 2 DNS-Strängen führt und damit zum Abbruch der Replikation. Beispiele:

- Oxazaphosphorine: Cyclophosphamid, Ifosfamid und Trofosfamid können eine hämorrhagische Zystitis verursachen, daher ausreichende Flüssigkeitszufuhr und Zystitisprophylaxe mit Mesna
- Thiotepa
- Melphalan, Treosulfan
- Chlorambucil
- Busulfan: Kann selten eine interstitielle Lungenfibrose verursachen.
- Cisplatin, Carboplatin, Oxaliplatin u.a. Platinanaloga. Unter den Nebenwirkungen ist u.a. auf Nephrotoxizität, Ototoxizität und Polyneuropathie zu achten.
- Carmustin (BCNU), Lomustin (CCNU), Estramustin, Bendamustin
- Temozolomid (Therapie von Glioblastomen)

2. Als Zytostatika verwendete Antibiotika:

- Actinomycin D (Dactinomycin)
- Anthracycline: Doxorubicin = Adriamycin, Daunorubicin, Epirubicin, Idarubicin, Mitoxantron

Beachte: Anthracycline wirken kardiotoxisch: Gefahr der Kardiomyopathie mit irreversibler Herzinsuffizienz → Gesamtdosis Doxorubicin von 450 - 550 mg/m² KO nicht überschreiten (echo- und elektrokardiografische Kontrollen, auch in der Langzeitnachsorge).

- Bleomycin schädigt die DNS und kann ab einer kumulativen Dosis von 250 - 350 mg zu Lungenfibrose führen. Das Risiko einer Lungenfibrose erhöht sich nach vorangegangener Bestrahlung des Mediastinums.
- Mitomycin kann bei längerer Anwendung zu mikroangiopathischer hämolytischer Anämie (MAHA) und Niereninsuffizienz führen.

3. Alkaloide:

- Metaphasengifte aus Vinca rosea (Vincristin, Vinblastin, Vinorelbin, Vindesin) führen durch Bindung an die mikrotubulären Proteine zu einem Stillstand der Mitose in der G₂- und M-Phase.
- Taxane: Paclitaxel, Docetaxel und Cabazitaxel aus Eibe (Taxus-) Arten führen zur einer Funktionsstörung der Mikrotubuli und damit Störung der Mitose. Häufig sind allergische Reaktionen, periphere Neuropathien (50 % d.F.) und Sinusbradykardie (20 %), toxische Pneumonitiden.

Beachte: Vincaalkaloide und Taxane stören die Funktion der Mikrotubuli. Medikamente dieser Gruppen können eine Polyneuropathie (PNP) verursachen. Bei Erreichen einer kritischen Dosis ist eine PNP regelhaft zu beobachten; begünstigend wirken erhöhtes Lebensalter, Kachexie und eine neurologische Vorschädigung z.B. durch einen Diabetes mellitus.

- Topoisomerase-I-Inhibitoren: Topotecan, Irinotecan u.a. führen zu Einzelstrangbrüchen der DNA. Dosislimitierende NW ist die cholinerg bedingte Diarrhö (→ evtl. Atropingabe).
- Topoisomerase-II-Inhibitoren aus Podophyllum peltatum: Etoposid

4. Antimetabolite:

Sie erweisen sich durch geringe Änderung der physiologischen Molekülstruktur als "falsche" Bausteine für den Stoffwechsel und können dadurch z.B. die Nukleinsäuresynthese hemmen.

- Pyrimidinanaloga:
 - Azacitidin ist ein Cytidinanalogon, welches s.c. oder i.v. angewandt wird.
 - Capecitabin ist ein 5-FU-Prodrug, welches oral angewandt wird.
 - Cytosinarabinosid = Cytarabin (Ara-C): Ähnelt in seiner Struktur dem Cytidin. Ara-C wird im Körper durch Phosphorylierung in die zytoide Form Ara-CTP überführt und hemmt die DNS-Polymerase.
 - 5-Fluorouracil (5-FU): Hemmt durch Einbau in die DNS und RNS mehrere Enzyme, insbes. die Thymidylatsynthetase. Um eine erhöhte 5-FU-Toxizität zu vermeiden, ist eine Analyse des Enzyms DPD (Dihydropyrimidinehydrogenase) wichtig.
 - Gemcitabin (Prodrug, Umwandlung in die Wirkform Gemcitabintriphosphat)
- Folsäureantagonisten:
 - Methotrexat (MTX) hemmt als Folsäureantagonist die Enzymaktivität von Dihydrofolatreduktase. Durch Gabe von Folsäure (Leucovorin®) kann die zytotoxischen NW von MTX reduziert werden, ohne dass die Wirksamkeit der MTX-Therapie wesentlich vermindert wird.
NW: Knochenmarksuppression, Nephrotoxizität, Hepatotoxizität, Stomatitis, Diarrhö u.a.
 - Pemetrexed hemmt folatabhängige Enzyme (Pleuramesotheliom; nichtkleinzelliges Bronchial-Ca).
- Purinanaloga:
 - Azathioprin und 6-Mercaptopurin (6-MP): Hemmen als Purinanaloga die Purin-de-novo-Synthese. Im Abbauweg spielt das Enzym Xanthinoxidase eine Rolle. Allopurinol (welches die Xanthinoxidase hemmt) sollte vermieden werden, ansonsten muss die Dosis beider Substanzen auf 25 % reduziert werden.
NW: Pankreatitis (3 %), Knochenmarkdepression (2 %), Hepatitis mit oder ohne Cholestase (0,3 %) u.a.

- Fludarabin, Cladribin, Pentostatin: Purinanaloga (= Purin-Antimetabolite) zur Behandlung der chronisch lymphatischen Leukämie (CLL) und der Haarzellenleukämie (Pentostatin). Als NW werden u.a. persistierende Suppressionen der T-Helferlymphozyten beobachtet mit erhöhtem Risiko für opportunistische Infektionen.
- Tioguanin (= 6-Thioguanin)

5. Andere Zytostatika:

- Asparaginase
Wi.: Hemmung der Proteinsynthese (Spaltung von Asparagin in Aspartat und Ammoniak)
- Dacarbazin und Procarbazin
Wi.: Depolymerisation der DNA
- Hydroxyurea (Hydroxyharnstoff, Hydroxycarbamid)
Wi.: Hemmung der Ribonukleotidreduktase
- Trabectedin bindet an die DNA, verhindert DNA-Reparatur, Zellteilung (Lipo/Leiomyosarkom; Ovarialkarzinom)
- Eribulin hemmt die Mikrotubulus-Dynamik → Mitoseblockade + Apoptose

6. Targeted Therapies - siehe dort

7. Proteasomihhibitoren: Hemmung des Abbaus propapoptotischer Zellmoleküle

II. Nebenwirkungen

Alle Zytostatika und Targeted Therapies schädigen neben den Tumorzellen stets auch die normalen Zellen. Im günstigsten Fall besteht eine relative Spezifität, d.h. Tumorzellen werden stärker geschädigt als normale Zellen. Nebenwirkungen sind daher obligat und können mit zeitlicher Verzögerung auftreten.

1. Perakut: z.B. allergische Reaktionen (z.B. bei Etoposid = VP-16, bei Zytostatika insgesamt sehr selten)

2. Akut: z.B. Myelosuppression

3. Subchronisch: z.B. Schädigung von Herz, Lungen, Nieren, Leber

4. Chronisch: Mutagene und karzinogene Wirkung! → Auftreten von sekundären Neoplasien.

Zytostatika schädigen Gewebe mit raschem Zellumsatz am stärksten. Dazu gehören blutbildendes Knochenmark (insbes. Granulozytopoese), lymphatisches Gewebe, Darmepithel und Mundschleimhaut sowie Zellen der Ovarien und Hoden (Aufklärung von Patienten mit Kinderwunsch).

Organspezifische Nebenwirkungen:

1. Myelosuppression: Gilt für fast alle Zytostatika. Am empfindlichsten reagiert die Granulozytopoese; danach folgen in abgestufter Reihenfolge: Megakaryopoese, Lymphopoese und Erythropoese. Tiefstwerte der Granulozyten und Thrombozyten treten 1 - 2 Wochen nach Zytostatikagabe in Erscheinung (evtl. Dosisanpassung der Zytostatika im Folgezyklus!). Granulozytopenie und Immunsuppression machen die Patienten anfällig für Infektionen und im Extremfall septische Komplikationen. Lebensbedrohliche Infekte werden häufig durch gramnegative Bakterien verursacht, die aus Darm und Schleimhäuten der Patienten in das Blut gelangen. Insofern schützen keimarme Räume, Isolation und sorgfältige Hygiene nur bedingt. Fieber bei Patienten in Neutropenie ist als Notfall zu betrachten. Diagnostik und Gabe von Breitbandantibiotika, evtl. Antimykotika müssen unverzüglich erfolgen (→ siehe Kap. Fieber).

Tumoranämie kann ein Cancer-related fatigue-Syndrom verstärken.

Die Regeneration des Knochenmarks nach hochdosierter Strahlen- oder Zytostatikatherapie kann beschleunigt werden durch die Gabe von Wachstumsfaktoren:

- G-CSF (granulocyte colony stimulating factor) - Stimulation der Granulozytopoese
- Erythropoetin = EPO - Stimulation der Erythropoese bei Tumoranämie (→ siehe dort)

2. Mukositis, Stomatitis, Enterokolitis: Gilt ebenfalls für etliche Zytostatika, insbesondere Methotrexat. Allgemein gilt, dass die mukokutane Toxizität durch Bestrahlung erhöht wird!

Prophylaxe: kontinuierliche Mundpflege, Benutzung weicher Zahnbürsten, Vermeidung scharf gewürzter Speisen, Rauchverbot, orale Kryotherapie (= Lutschen von Eiswürfeln 30 Min. vor und während einer Chemotherapie, evtl. prophylaktisch Antibiotika bei höhergradiger Mukositis u.a.

3. Übelkeit, Erbrechen: Häufige allgemeine Nebenwirkung → Prophylaxe durch Antiemetika (siehe supportive Therapie)

Allgemeine Ursachen für Übelkeit und Erbrechen bei Krebserkrankungen

- Pharyngeale Ursachen: Mundsoor, Schleimhautulzerationen, zähes Sputum
- Gastrointestinale Ursachen: Motilitätsstörungen (obstruktiv, paralytisch), Ulzera, Obstipation, Lebermetastasen, Aszites
- ZNS-Veränderungen: Hirndruck, Meningeosis carcinomatosa
- Metabolische Störungen: Hyperkalzämie, Urämie, Leberversagen u.a.
- Unerwünschte Arzneimittelwirkungen: Opiode, Antibiotika, NSAR u.a.
- Strahlentherapie
- Psyche: Angst, Stress, Schmerzen

4. Kardiotoxizität: Kardiomyopathie mit evtl. Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen

Anthrazykline, seltener auch 5-FU, Cyclophosphamid, einige Tyrosinkinaseinhibitoren (z.B. Sunitinib), Trastuzumab, Paclitaxel

- Akute (seltene) Kardiotoxizität, die unvorhersehbar und dosisunabhängig ist.
- Dosisabhängige Anthrazyklin-induzierte Kardiomyopathie als chronischer Spätschaden: Die Gesamtdosis von ca. 450 - 550 mg/m² KO Doxorubicin sollte nicht überschritten werden! Vorbestehende Herzerkrankungen, höheres Alter und Bestrahlung des Mediastinums u.a. reduzieren diesen Grenzwert. Langfristige echo- und elektrokardiografische Kontrollen. Anthrazykline sind die einzigen Medikamente mit strikt summendosisabhängig und voraussagbar kardiotoxischer Wirkung.
- 5. Hypertonie bei Angiogenese-Inhibition, z.B. Bevacizumab, Tyrosinkinaseinhibitoren
- 6. Nephrotoxizität: z.B. Cisplatin kann tubuläre Nierenschäden verursachen. Behandlung mit anderen potenziell nephrotoxischen Substanzen (Aminoglykoside, Cephalosporine) erhöht das Risiko einer Nierenschädigung.
Cyclophosphamid und Ifosfamid können eine hämorrhagische Zystitis bewirken durch den Metaboliten Acrolein: Prophylaxe durch Gabe Mesna.
Proteinurie bei Bevacizumab-Therapie
- 7. Pulmonale Toxizität: Bleomycin, Busulfan und Methotrexat können eine Lungenfibrose verursachen.
- 8. Hepatotoxizität: z.B. bei Therapie mit Antimetaboliten
- 9. Neurotoxizität:
 - Zentralnervöse Störungen nach intrathekalen Applikation von Methotrexat oder Cytosinarabinsid
 - Polyneuropathie (PNP) durch Platinanaloga, Alkaloide (bes. Vincristin), ADCs (s.u.) u.a.
PNP peripher und autonom, z.B. auch paralytischer Ileus
 - Ototoxische Wirkung von Cisplatin
 - Leukenzephalopathie nach Ganzhirnbestrahlung, progressive multifokale Leukenzephalopathie bei Rituximab
- 10. Dermatologische Nebenwirkungen sind bei den „targeted therapies“ (s. u.) besonders häufig.
 - Haarausfall nach Gabe verschiedener Zytostatika
 - Hyperkeratosen an den Druckstellen von Händen und Füßen durch Bleomycin
 - Hand-Fuß-Syndrom (hand-foot syndrome, palmoplantare Erythrodysesthesie) = Erythem bis Blasenbildung der Hand- und Fußflächen mit Dys-/Parästhesien, teils schmerzhaft
 - Akneähnliches Exanthem bei EGFR-Inhibitoren
- 11. Reproduktive Toxizität: Azoospermie, Fibrosierung der Ovarien, mutagene und teratogene Wirkung durch fast alle Zytostatika bei ausreichend hoher Dosierung
- 12. Thromboembolische Ereignisse: Grundsätzlich ist das thromboembolische Risiko bei Karzinomkrankung und Chemotherapie erhöht. Thromboembolieprophylaxe mit Heparin bei allen stationären Patienten sowie bei ambulanten Hochrisikopatienten. Besonders begünstigend sind Therapien mit Platin-Derivaten (cis-Platin und Carboplatin).
- 13. Sekundärmalignome nach Chemotherapie: Hämatologische Erkrankungen (MDS, AML, maligne Lymphome u.a.), erhöhtes Risiko für solide Tumore u.a.

Andere Nebenwirkungen: z.B.

- Tumorlysesyndrom mit Hyperurikämie, Hyperkaliämie und akutem Nierenversagen → Prophylaxe durch intensivisierte Flüssigkeitszufuhr und Allopurinol. Bei bedrohlicher Hyperurikämie Gabe von Rasburicase (rekombinante Uratoxidase, die die Bildung von wasserlöslichem Allantoin aus Harnsäure katalysiert).
- Cytokine-release syndrome (CRS) und Immune effector-cell associated neurotoxicity syndrome (ICANS), z.B. CAR-T Zelltherapie (s.u.), bispezifische Antikörper (s.u.)
- Pseudoprogression (z.B. Checkpoint-Inhibitoren (s.u.), CAR-T Zellen)
- Fieber (z.B. Bleomycin)
- Gewebsnekrosen bei paravenöser Injektion (z.B. Adriamycin, Daunorubicin, Vincaalkaloide)
- Tumor-assoziierte Fatigue (= cancer-related fatigue): Müdigkeit, Kraftlosigkeit, Erschöpfung und verminderte Leistungsfähigkeit finden sich bei ca. 30 - 40 % aller Krebspatienten, evtl. noch verstärkt durch Tumoranämie und Inaktivität der Patienten.

Andere Ursachen eines Fatigue: Depressionen, chronische Infektionen, Autoimmunerkrankungen, Endokrinopathien; chronisches Fatigue-Syndrom (CFS)

Th.: körperliches Training (Kraft und Ausdauer), Beratung, Verhaltenstherapie

TARGETED THERAPIES

Zielgerichtete Tumorthherapie ist der Oberbegriff einer Vielzahl unterschiedlichster Substanzen, die sich gegen ein meist molekular definiertes Ziel (= target) richten. Grob unterscheidet man therapeutische Antikörper von kleinmolekularen Substanzen („small molecules“). Letztere haben regelmäßig multiple Ziele (gewollt und/oder ungewollt). Die ausgeschalteten Strukturen sind meist nicht nur für die Tumorzellen, sondern auch für die Funktion normaler Zellen von Bedeutung, weswegen diese Therapien nicht frei von Nebenwirkungen sind. Targeted therapies werden benannt nach der Zielstruktur, z.B. Rezeptorantagonist, Signaltransduktionshemmer (z.B. TKI s.u.), dem molekularen Ziel (z.B. CD20-Ak) oder entsprechend ihrem therapeutischen Effekt (z.B. Angiogenese-Hemmung) eingeordnet. Angiogenese-Hemmer gibt es sowohl als VEGF-Ak (Bevacizumab) und auch als TKI (Sunitinib, Sorafenib etc.).

- **Therapeutische monoklonale Antikörper**

Nomenklatur: Endung -mab = monoclonal antibody

Herkunft: chimär (Mensch/Maus) -XI-mab; humanisiert -ZU-mab, human -U-mab, Maus -O-mab.

Funktionalisierte therapeutische Antikörper stellen eine Untergruppe dar, bei denen der Antikörper der Zielfindung dient, die therapeutische Funktion aber durch die funktionale Komponente, z.B. durch ein an den Antikörper gekoppeltes Radionuklid (Radioimmuntherapie), Toxin oder Zytostatikum etc. erfolgt. Immunchemotherapie - Antikörper plus Chemotherapie; Radioimmun(chemo)therapie - Radiotherapie kombiniert mit Antikörpern ± Chemotherapie

Chimäre Antikörper erfordern fast immer eine antiallergische Prämedikation mit Antihistaminika und Kortikosteroiden zur Vermeidung allergischer Reaktionen.

- Kinase-Inhibitoren hemmen die Kinase-Aktivität onkogener Rezeptoren oder Moleküle. Beispiel: Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) z.B. gegen BCR-ABL. Meistens Hemmung mehrerer Ziele/Kinasen (multitarget), allerdings mit unterschiedlicher Spezifität.

Voraussetzung einer zielgerichteten Therapie ist eine entsprechende Tumordiagnostik. Eine Genanalyse identifiziert Mutationen- und eine Zelloberflächenanalyse das Vorhandensein von Zielstrukturen auf der Zelle, die als therapeutisches Ziel dienen. Dadurch wird eine wirksame personalisierte (individualisierte) Tumorthherapie möglich. Zukünftige Einbindung auch von Proteom- und Methylomanalysen.

Merke: Eine gezielte Tumorthherapie (targeted therapy) soll nur gegeben werden, wenn die Tumorzellen des Patienten den spezifischen Biomarker aufweisen, der ein Ansprechen auf diese Substanz mit hoher Wahrscheinlichkeit erwarten lässt.

Die Tabelle auf der nächsten Seite enthält nur Beispiele für zielgerichtete Substanzen, da laufend neue Substanzen entwickelt werden (→ Paul-Ehrlich-Institut - siehe Internet: www.pei.de).

ANTIKÖRPER-WIRKSOTFF-KONJUGATE (ADC = ANTIBODY DRUG CONJUGATES)

Ein ADC besteht aus einem zielgerichteten monoklonalen Antikörper, der Strukturen auf der Tumorzelle erkennt und an sie bindet. Der Antikörper ist über einen Linker mit einer zytotoxischen Substanz verbunden. Indikation: Voraussetzung ist die nachgewiesene Expression des Zielproteins auf der Tumorzelle.

Substanz	Zielstruktur	Payload	Zugelassene Indikationen
Brentuximab-Vedotin	CD30	Monomethyl-Auristatin E (MMAE)	CD30+ Hodgkin-Lymphom Kutanes T-Zell-Lymphom
Gemtuzumab-Ozogamicin	CD33	N-Acetyl-Gamma-Calicheamicin	CD33+ AML, ELN favourable (ausgenommen APL)
Inotuzumab-Ozogamicin	CD22	N-Acetyl-Gamma-Calicheamicin-Dimethylhydrazid	CD22+ B-Vorläufer ALL
Polatuzumab-Vedotin	CD79b	MMAE	r/r DLBCL
Trastuzumab-Deruxtecan	HER2	Exatecan-Derivat + Topoisomerase-I-Inhibitor	HER2-pos. Mamma-CA/ NSCLC/ Magen-CA

NW: Häufig Diarrhoe, Übelkeit, Neutropenien, Infektionen; spez. Brentuximab-Vedotin: PNP, Steven-Johnson-Syndrom; speziell Gemtuzumab-Ozogamicin: Knochenmarktoxizität mit langanhaltende Zytopenien, Leber-Toxizität, venookklusive Erkrankung/sinusoidales Obstruktionssyndrom (15 %)

CAR-T-ZELLTHERAPIE

CAR (Chimäre Antigen Rezeptor)-T Zelltherapien werden derzeit u.a. in der Therapie maligner Lymphome und bestimmten Leukämien eingesetzt. Hierbei werden patienteneigene T-Zellen genetisch so modifiziert, dass sie Antigene auf Tumorzellen spezifisch erkennen. Ihr Rezeptor bindet an die Tumorzelle, außerdem wird das Angriffssignal innerhalb der T-Zelle verstärkt, um ihre Wirksamkeit zu optimieren. Der praktische Ablauf beinhaltet zunächst das Sammeln von T-Zellen des Patienten (Leukapherese), dann die Bearbeitung dieser Zellen im Labor (Selektion, Transduktion und Expansion) und schließlich nach Gabe einer leukozytendepletierenden Chemotherapie, die Rückgabe der gentechnisch veränderten CAR-T Zellen als Infusion.

BiTE ANTIKÖRPER

BiTE (bispecific T-cell engager) Antikörper sind Antikörperfragmente bei denen die Zell-Zell-Interaktion zwischen T-Zellen (CD3) und malignen Zellen eine zytolytische Synapse induziert, die T-Zellen aktiviert, womit die maligne Zelle selektiv und effektiv zerstört wird.

Substanz (Handelsname)	Zielstrukturen	Zugelassene Indikation(en)
Blinatumumab	CD19	Ph- CD19+ ALL
Glofitamab	CD20	(r/r) DLBCL
Teclistamab	BCMA	(r/r) Multiples Myelom
Talquetamab	GPRC5D	

NW: Fieber, Infekte, allergische Infusion-Reaktionen, Cytokin-Release-Syndrom (CRS) s.o.; ICANS selten; antiallergische Prämedikation zur Vermeidung von Eiweißreaktionen.

Übersicht / Beispiele Targeted Therapies

	Substanz (Handelsname)	Zielstruktur	Zugelassene Indikation(en)
Monoklonale Antikörper	Bevacizumab	VEGF	Kolorektales Ca., Bronchial-Ca., Mamma-Ca., Nierenzell-Ca.
	Cetuximab	EGFR	Kolorektales Ca. bei KRAS-Wildtyp
	Daratumumab	CD38	Multiples Myelom
	Ibritumomab-Tiuxetan*)	CD20	Follikuläres Lymphom
	Obinutuzumab	CD20	CLL, NHL
	Rituximab		
	Panitumumab	EGFR	Kolorektales Ca. bei KRAS-Wildtyp
	Ramucirumab	VEGFR2	Fortgeschrittenes Magen-Ca.
	Trastuzumab	HER2	HER-2 positives Mamma-/Magen-Ca./
	Pertuzumab		Trastuzumab auch HER-2-positivem Magen-Ca.
	Alectinib	ALK	Nicht-kleinzelliges Lungen-Ca. (NSCLC)
	Axitinib	VEGFR	Nierenzell-Ca.
	Bosutinib	BCR-ABL, src**)	CML
	Cabozantinib	RET, MET, VEGFR2	Nierenzell-Ca., HCC, Schilddrüsen-Ca.
	Crizotinib	ROS1	NSCLC, anaplastisches großzell. NHL
	Dabrafenib	BRAF	NSCLC, Malignes Melanom
	Dasatinib	BCR-ABL, src**), KIT	CML, Ph+ ALL
	Erlotinib	EGFR	NSCLC, Pankreas-Ca.
	Gefitinib	EGFR	NSCLC
	Imatinib	BCR-ABL, KIT, PDGFR	CML, Ph+ ALL, GIST, hypereosinophiles Syndrom, chronische eosinophile Leukämie, MDS/MPD, Dermatofibrosarcoma protuberans
	Nilotinib	BCR-ABL	
	Nintedanib	VEGFR, FGFR-1-3, PDGFR α + β	NSCLC
	Lapatinib	EGFR, HER2	Mamma-Ca.
	Lenvatinib	VEGFR, FGFR u.a.	Schilddrüsen-Ca., Nierenzell-Ca.
	Osimertinib	EGFR	NSCLC
	Pazopanib	VEGFR, KIT, PDGFR	Nierenzell-Ca., Weichteilsarkome
	Ponatinib	BCR-ABL, src**)	CML
	Regorafenib	KIT, VEGFR, RET	GIST, Kolorektales Ca.
	Sorafenib	VEGFR, PDGFR, KIT, raf***)	HCC, Nierenzell-Ca., Schilddrüsen-Ca.
	Sunitinib	VEGFR, KIT, PDGFR	GIST, Nierenzell-Ca., pNET
	Vandetanib	RET	Schilddrüsen-Ca.
mTOR Inhibitor	Everolimus	mTOR	Nierenzell-Ca., Pankreatische neuroendokrine Tumore
	Temsirolimus	mTOR	Nierenzell-Ca.

BRAF-Inhibitoren: Vemurafenib, Dabrafenib → Ind: Patienten mit BRAF-V600-mutiertem metastasiertem Melanom

JAK1/2-Inhibitor: Ruxolitinib, Fedratinib, Ind: Myelofibrose, Polycythaemia Vera

Hedgehog-Inhibitor: Vismodegib, Ind: Basalzellkarzinom

PI3K-Hemmer: Idelalisib, Ind: CLL (in Kombination mit Rituximab)

Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor: Ibrutinib, Ind: CLL, Mantelzelllymphom, M. Waldenström, Zanubrutinib, Ind: CLL, Marginalzonenlymphom, Follikuläres Lymphom, M. Waldenström

MEK-Inhibitor: Cobimetinib; Ind: Malignes Melanom mit BRAF-V600-Mutation

Substanz	Zielstruktur	Zugelassene Indikation(en)
Axicabtagen-Ciloleucel Lisocabtagen maraleucel Tisagenlecleucel	CD19	(r/r) DLBCL, (r/r) PMBCL, fol. Lymphom
Brexucabtagen autoleucel	CD19	(r/r) Mantelzell-Lymphom, (r/r) B-ALL
Idecabtagen vicleucel Ciltacabtagene autoleucel	BCMA	(r/r) Multiples Myelom

(r/r) = rezidiert/ refraktär, BCMA = *B-cell maturation antigen*

*) Ak gekoppelt an radioaktives ⁹⁰Yttrium

**) src ist eine Nicht-Rezeptor-Tyrosinkinase

***) raf ist eine Serin-Threonin-Kinase

Ca. = Karzinom

ALK = anaplastische Lymphomkinase

mTOR = mammalian target of rapamycin

EGFR = epidermal growth factor receptor

VEGFR = vascular endothelial growth factor receptor

PDGFR = platelet derived growth factor receptor

FGFR = fibroblast growth factor receptor

NW: (1): Cytokine-Release-Syndrom (CRS)= Zytokinsturm durch die Aktivierung der CAR-T Zellen und Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen; Leitsymptome: Fieber, Hypotonie, Hypoxie; Therapie: Tocilizumab (anti-IL6-Rezeptor-AK), ggf. Steroide (2): Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (ICANS)= heterogener Symptomkomplex mit mgl. Vigilanzminderung, Kopfschmerzen, Krampfanfall, Hirnödemen, Therapie: Antikonvulsiva, Steroide; (3): Antikörpermangelsyndrom und langanhaltende Leukozytopenien = erhöhte Infektionsgefahr

IMMUNCHECKPOINT-INHIBITOREN

Einige Tumore können sich vor Angriffen durch das Immunsystem schützen indem sie bestimmte Immun-Checkpoints so regulieren, dass das Immunsystem den Tumor nicht angreift. Immuncheckpoint-Inhibitoren lösen die Blockade, die T-Zellen daran hindert Tumorzellen zu zerstören.

Target Pathway	Substanz	Zugelassene Erkrankungen
PD-1* Inhibitoren	Pembrolizumab	u.a. met. NSCLC, met. Melanom, HL, met. Urothel-CA, Magen-CA, Hepatozellul.-CA
	Nivolumab	u.a. Merkelzell-CA, Urothel-CA, Nierenzell-CA
PD-L1** Inhibitoren	Avelumab	u.a. Blasen-CA, SCLC, Mamma-CA
	Atezolizumab	NSCLC, SCLC, Gallengang-CA
	Durvalumab	u.a. met. Melanom, Nierenzell-CA, Kolorektal-CA, Pleuramesotheliom
Anti-CTLA4***-AK	Ipilimumab	Hepatozelluläres Karzinom
	Tremelimumab	

* PD-1= programmed death 1 ** PD-L1= programmed death ligand 1

***CTLA4= cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4)

NW: Immun-vermittelte NW: Hautausschlag, Diarrhoen bis hin zu Thyreoditis, Hypophysitis, Colitis (inkl. Schwerer Diarrhoen) und schwerer bis lebensbedrohlicher Hepatitis mit Leberversagen oder Pneumonitis mit respiratorischer Insuffizienz. Therapie: Steroide und (meist) Abbruch der Therapie

WEITERE IMMUNTHERAPIEN

- **BCG-Instillationen** (Bacillus Calmette-Guérin) in die Harnblase reduzieren Rückfälle bei Blasenkarzinom und stellen die erste beschriebene Krebs-Immuntherapie dar.
- **Impfung gegen Krebs-auslösende Viren** (stellen jedoch Prophylaxen dar und keine Therapie)
 - **Impfung gegen Papillomviren** Typ 16 und 18 (Gardasil® 9, Cervarix®) reduziert das Risiko für Karzinome an Zervix, Vulva, Scheide, Penis und After, Oropharynx.
 - **Impfung gegen Hepatitis B** senkt die Inzidenz des hepatozellulären Karzinoms (HCC).
- **Perspektivisch therapeutische mRNA-basierte Vakzine**
- **Aktivierung und Modifikation dendritischer Zellen (DC-basierte Vakzination)**, um eine besonders gute Erkennung und Präsentation von Tumorantigenen und nachfolgende Aktivierung von Effektorzellen zu erreichen.
- **Onkolytische Immuntherapie mit Viren** (z.B. HSV-1): Talimogen laherparepvec (= T-VEC) → Th. bei Melanom
- **Therapie mit Zytokin-induzierten Killerzellen (CIK), Natürlichen Killerzellen (NK), T-Zellrezeptor-modifizierten T-Zellen:** Periphere Lymphozyten oder NK-Zellen werden in vitro durch Zytokine aktiviert und expandiert und/oder vorher teilweise genetisch modifiziert und reinfundiert.

Hormontherapie

1. Additive Hormontherapie: Zufuhr von Hormonen (z.B. Östrogengabe beim Prostatakarzinom)
2. Ablative Hormontherapie: Entzug von Hormonen
 - Operative Kastration: Entfernung des hormonbildenden Organs
 - z.B. Ovariectomie bei metastasierendem Mammakarzinom in der Prämenopause
 - z.B. Orchiectomie bei metastasierendem Prostatakarzinom
 - Medikamentöse Kastration:
Bei metastasierendem Prostatakarzinom Gabe von GnRH-Agonisten oder -Analoge (Buserelin, Goserelin, Triptorelin, Leuprorelin, Histrelin)
3. Therapie mit Hormonantagonisten: z.B.
 - Therapie des metastasierenden Mammakarzinoms mit Antiöstrogenen (z.B. Tamoxifen, Raloxifen) oder Aromatasehemmern (Anastrozol, Letrozol, Exemestan) oder Östrogenrezeptorantagonisten (Fulvestrant)
 - Therapie des metastasierenden Prostatakarzinoms mit Antiandrogenen:
 - Nichtsteroidale Antiandrogene ohne zusätzliche endokrine Wirkungen (Flutamid, Bicalutamid, Enzalutamid)
 - Steroidale Antiandrogene
 - Androgenrezeptor-Antagonist mit zusätzlicher gestagener Wirkung (Cyproteron).
 - Hemmung des Enzyms CYP17A1 und damit der Testosteronsynthese (Abirateron)

Voraussetzung einer rationellen Hormontherapie:

Einbindung der Hormonbehandlung in ein interdisziplinäres Gesamttherapiekonzept. Bestimmung der Hormonspiegel im Blut und der Hormonrezeptoren im Tumorgewebe

Nebenwirkungen:

1. Infolge Hormonzufuhr: Bei Östrogen- und Androgentherapie ist besonders auf Hyperkalzämie und Wasserretention zu achten.
2. Infolge Hormonentzug: Endokrine Ausfallerscheinungen, Osteoporose

HYPERTHERMIE (lokal oder systemisch)

Erhöht die Wirkung ionisierender Strahlen und einiger Zytostatika. Selektierte Patienten, nur in Zentren, bevorzugt in Studien oder Registern.

- Isolierte hypertherme Perfusion mit TNF- α + Melphalan bei Weichgewebssarkomen der Extremität (ILP = isolated limb perfusion) oder des Beckens
- Regionale (Tiefen-) oder Teilkörper-Hyperthermie: Elektromagnetische Wellen heizen den Tumor auf. Extremitäten und Stammtumore (Sarkome, HNO-Tumore, Brustkrebs etc.).
- Hypertherme intraperitoneale Chemotherapie (HIPEC)
- Hypertherme intrathorakale Chemotherapie (HITHOC)
- Pressurized IntraPeritoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) per Laparoskopie

KOMPLEMENTÄRE BEHANDLUNGSMETHODEN

Werden von Patienten oft gewünscht, entweder in Ergänzung zur „Schulmedizin“ oder bei austherapierten Erkrankungen. Ärzte sollen hierzu eine ausgewogene Information geben können bzw. seriöse Informationsquellen anbieten. Es mangelt an Studien bzw. Evidenz zur Wirksamkeit; einzelne Alternativtherapien können auch toxisch sein oder nachteilige Effekte auf die laufende Tumorthherapie haben. Auf Wechselwirkungen achten. Informationen in Deutschland erteilt z.B. das Deutsche Krebsforschungszentrum (DKFZ) mit dem Krebsinformationsdienst (KID): Tel. 0800-4203040 oder www.krebsinformationsdienst.de.

PRÄVENTION

Ca. 20 % aller Krebsfälle ließen sich laut WHO mit einer gesunden Ernährung, einem geringen Alkoholkonsum, einem gesunden Körpergewicht und ausreichend körperlicher Bewegung vermeiden. Internet: z.B. <https://wcrf.org/diet-activity-and-cancer/> oder <https://www.dkfz.de/de/krebspraevention/Willkommen.html>

Krebsprävention: Körpergewicht normal halten, gesunde Ernährung, Meidung von rotem Fleisch, niedriger Alkoholkonsum, Nichtrauchen, regelmäßige körperliche Aktivität, Impfungen gegen HPV und HBV, UV-Schutz, Schutz vor radioaktiver Strahlung, gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Umweltgifte u.a.

SUPPORTIVE THERAPIE

• Antiemetische Therapie:

- 5-HT₃-Serotonin-Rezeptorantagonisten = Setrone: Ondansetron, Granisetron, Palonosetron
- Neurokinin- (NK-)1-Rezeptorantagonisten: Aprepitant p.o. und Fosaprepitant i.v. vermindern auch die verzögerte Übelkeit (immer in Kombination mit Dexamethason und einem Setron)

Antiemetische Stufentherapie entsprechend der Emetogenität (minimal, leicht, mittel, hoch):

1. Minimal: keine Routineprophylaxe
2. Gering: Dexamethason oder Setron oder Metoclopramid
3. Moderat: Setron + Dexamethason, zusätzlich NK-1-Rezeptorantagonist bei Anthrazyklin-Cyclophosphamid-haltiger Chemotherapie
4. Hoch: Setron + Dexamethason + NK-1-Rezeptorantagonist

Anm.: Trotz einer Dreier-Kombination ist bei mind. 10 % der Patienten der „Hoch“-Kategorie die Übelkeit nicht kontrolliert. Metoclopramid und die Kategorien „minimal“ und „leicht“ sind in kontrollierten Studien nur begrenzt untersucht worden. Reservemittel Dimenhydrinat, Alizaprid, Olanzapin, Cannabinoide. Bei der Radiotherapie beeinflusst die anatomische Zielregion das Emesisrisiko in 4 Kategorien, es kommen Setrone und Dexamethason zum Einsatz.

- Schmerztherapie: Siehe Kap. Palliativmedizin und Schmerztherapie
- Prophylaxe und Therapie einer Opioid-induzierten Obstipation (siehe Opioidanalgetika)
- Behandlung einer chemotherapieinduzierten Diarrhoe: Gabe von Loperamid, Flüssigkeitssubstitution, Hospitalisation. Früh einsetzende cholinerge Diarrhoe unter Irinotecan spricht auf Atropin s.c. an. Bei chronischer Diarrhoe Flohsamenschalen, Octreotid oder Tinctura opii
- Prophylaxe einer Harnsäurenephropathie: Adäquate Hydrierung, Allopurinol (siehe Kap. Hyperurikämie)
- Prophylaxe einer hämorrhagischen Zystitis: Nach Gabe von Cyclophosphamid/Ifosfamid kann das Ausscheidungsprodukt Acrolein eine sterile hämorrhagische Zystitis verursachen (Potenzierung dieser Gefahr bei Vorbestrahlung des Beckens); Prophylaxe durch ausreichende Flüssigkeitszufuhr + Gabe von Mesna, diese bindet/inaktiviert Acrolein.
- Prophylaxe von Nierenschäden durch Cisplatin: Viel Flüssigkeitszufuhr, forcierte Diurese (Furosemid).
- Einsatz von Bisphosphonaten zur Behandlung von Tumorhyperkalzämie und Prävention von Skelettkomplikationen bei Knochenmetastasen, z.B. Pamidronat, Zoledronat, Ibandronat → weniger Knochen-schmerzen und Frakturen
- Denosumab: Monoklonaler RANKL-Ak zur Therapie der Osteoporose bei Prostata-Ca. unter Hormonablation und bei Knochenmetastasen solider Tumoren
- Einsatz von G-CSF: Leitlinien empfehlen die Gabe von Wachstumsfaktoren für Zytostatika-Regime, bei denen die Wahrscheinlichkeit einer febrilen Neutropenie bei über 20 % liegt (bzw. 10 - 20 % bei individuellen Risikofaktoren).
- Prophylaxe und Therapie von Infektionen (siehe Kap. Granulozytopenie, Immundefekte, Fieber); 5 - 10 % Mortalität bei neutropenem Fieber, rasche, umfassende Diagnostik und Therapie notwendig
- Anämie bei Tumorpatienten (Tumoranämie):

Ät.: 1. Knochenmarkinfiltration, tumorbedingte Hemmung der Erythropoese

2. Therapiebedingt (Zytostatika, Bestrahlung); evtl. Zusatzfaktoren (z.B. Eisenmangel)

Th.: Ausschluss eines Mangels an Eisen (Ferritin), Vitamin B₁₂, Folsäure; bei symptomatischer Anämie Gabe von Erythrozytenkonzentraten oder Erythropoetinen erwägen. Erythropoetin und Transfusionen nicht nach Hb-Wert einsetzen, sondern symptomorientiert. Erythropoetin-Einsatz erhöht die Thromboserate.

Indikation zur Transfusion von EK: Hb-Wert < 7 - 8 g/dl (Hkt < 21 - 24 %)

Sonderfall: Therapie der Anämie mit Luspatercept bei MDS-induzierter Anämie (→ Kap. MDS)

- Bei Bedarf Thrombozytensubstitution (→ Kap. Thrombozytopenie)
- Psychologische bzw. psychoonkologische Begleitung des Kranken und sterbenden Patienten sowie der Angehörigen.

• Ernährung / Körpergewicht:

Spätestens bei einem Gewichtsverlust von ≥ 5 % vom gesunden Ausgangsgewicht sollte eine Ernährungsberatung erfolgen, um einem weiteren Gewichtsverlust entgegenzuwirken. Vorrang hat zunächst eine optimierte orale Ernährung (siehe dort).

Tumorkachexie bei nicht kontrollierter Tumorerkrankung kann auch durch eine optimale Ernährung oft nicht verhindert werden. Eine Hyperalimentation ist mit erhöhten Komplikationen verbunden.

Allgemeine Probleme bei Nahrungseinkauf, -zubereitung und -aufnahme, insbesondere bei älteren Patienten, nicht unterschätzen.

Überlebende einer Krebstherapie sollten Normalgewicht anstreben. Gewichtszunahme über Normalgewicht hinaus vermeiden (grundsätzlich negativ bzgl. Rate von Zweittumoren, Rezidiven und Gesamtüberleben).

Keine unnötige Gabe von Vitaminen, Mineralien, Spurenelementen oder Aminosäuren, außer bei nachgewiesenem Mangel - Internet: www.dietandcancerreport.org