

# Internistische Tumortherapie

**Internet-Infos:** Deutsche Krebsgesellschaft: [www.krebsgesellschaft.de](http://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](http://www.cancer.gov)  
National Comprehensive Cancer Network, USA: [www.nccn.org](http://www.nccn.org)  
Pubmed, USA: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>  
Deutsches Krebsforschungszentrum: [www.dkfz.de](http://www.dkfz.de)  
Krebsinformationsdienst: [www.krebsinformationsdienst.de](http://www.krebsinformationsdienst.de)  
Deutsche Krebshilfe: [www.krebshilfe.de](http://www.krebshilfe.de)  
American Cancer Society: [www.cancer.org](http://www.cancer.org)  
Infos zu Onkologie und Hämatologie: [www.onkodin.de](http://www.onkodin.de)

Voraussetzung für eine onkologische Therapie ist die Kenntnis von

1. Diagnose, meistens histologisch oder selten zytologisch (insb. Leukämien) durch Biopsien gesichert. Einige Diagnosen werden mittels molekularbiologischer Methoden gestellt bzw. erfordern diese (Leukämien, Sarkome etc.). Es gibt organspezifische Gradingsysteme (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 therapierelevant beim Einsatz zielgerichteter Medikamente für geeignete Patienten (personalisierten Tumortherapie).
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).

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](http://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), „n“ nach einer Behandlung, „r“ Rezidiv, „a“ autoptisch. Nachgestellte Großbuchstaben klassifizieren den Tumor weiter: „G“ Differenzierungsgrad (siehe oben), „R“ klassifiziert den Residualtumorstatus (R0 mikroskopisch komplett Entfernung des Tumors, Schnittränder mikroskopisch tumorfrei; R1 mikroskopischer Tumornachweis an den Schnitträndern; R2 makroskopischer Residualtumor (diese Angabe erfolgt durch den Operateur), „L“ Einbruch in Lymphgefäß, „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. Hormonrezeptorenstatus 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,  $\beta$ -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 mittels Karnofsky-Index (KI) /ECOG-Skala (Eastern Cooperative Oncology Group):

	<b>KI</b>	<b>ECOG</b>
Normale Aktivität, keine Beschwerden, kein Hinweis auf Tumorleiden	100 %	0
Geringfügig verminderte Aktivität und Belastbarkeit	90 %	
Deutlich verminderte Aktivität und Belastbarkeit, eingeschränkt arbeitsfähig	80 %	1
Unfähig zu normaler Aktivität, Patienten versorgt sich selbstständig	70 %	
Gelegentliche Hilfe erforderlich	60 %	2
Ständige Pflege und häufige ärztliche Hilfe erforderlich	50 %	
Überwiegend bettlägerig, spezielle Hilfe erforderlich	40 %	3
Dauernd bettlägerig, geschulte Pflegekraft notwendig	30 %	
Schwer krank, Hospitalisierung, aktiv supportive Therapie	20 %	4
Moribund	10 %	
Tod	0 %	5

### **Zielsetzungen der Chemotherapie:**

- Kurative Therapie:** Potenzielle Heilungen, z.B. Lymphome, akute Leukämien, Keimzelltumore u.a.
- Palliative Therapie:** Therapie mit Verminderung des Tumorleidens bzw. Verbesserung der Lebensqualität ohne Aussicht auf Heilung.
- 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.
- Adjuvante Therapie:** Nach Durchführung einer potenziell kurativen lokalen Tumortherapie (z.B. Resektion oder Bestrahlung) und bei klinischer Tumorfreiheit soll eine adjuvante Chemotherapie Rezidive oder Metastasen verhindern.
- Salvage-Therapie:** Erneute Therapie bei Patienten mit Tumorrezidiv.
- 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:**

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

### **Klinische Studien** (siehe Internet [www.clinicaltrials.gov](http://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)

- Induktionstherapie:** Intensive medikamentöse Therapie bis zum Erreichen einer kompletten Remission (= Verschwinden aller Tumorparameter)
- Konsolidierungstherapie:** Dient der Konsolidierung einer Remission.
- Erhaltungstherapie:** Soll die Dauer der Remission verlängern bzw. das Rezidiv verhindern.
  - In Form einer Dauertherapie
  - 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 Immunradiotherapie, 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 (siehe Kapitel Akute Leukämien)
- CAR-T-Zelltherapie
- BiTE Antikörper
- Antikörper-Wirkstoffkonjugate
- Immuncheckpoint-Inhibitoren

- Hormontherapie

- Supportive Therapie

- Palliative Therapie und Schmerztherapie

Während einige, insbesondere der zielgerichteten Therapien, als Monotherapie (Verwendung einer einzelnen Substanz) verabreicht werden, findet eine Vielzahl der onkologischen Therapie als Kombinationstherapie in sogenannten Therapieprotokollen statt (bspw. Chemo-Immuntherapie, intensive Chemo-therapie 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 Studiensempling, 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

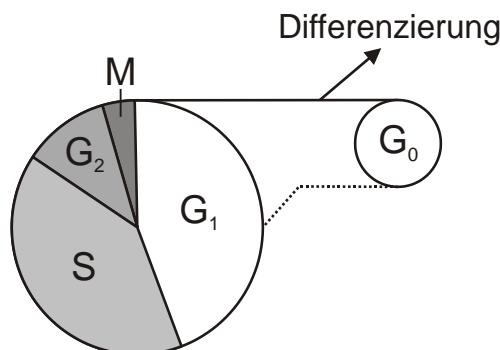
Zur Therapiekontrolle beim Hodgkin Lymphom (und einigen anderen Lymphomarten) hat zusätzlich die Positronen-Emissions-Tomographie (PET)-CT einen hohen Stellenwert. Hier wird zusätzlich zur Reduktion der Tumormasse, die Aufnahme (Uptake) des schwach radioaktiv markierten  $^{18}\text{F}$ -Fluorodesoxyglucose ( $^{18}\text{F}$ -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  $\geq 4$  und stellt die Indikation zur weiteren Behandlung.

Bei den hämatologischen Neoplasien erfolgt die Kontrolle des therapeutischen Ansprechens meist via Knochenmarkaspiration, 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/RNA der Tumorzellen. Die Diagnostik erfolgt meist via PCR, Durchfluszytometrie oder Next-Generation-Sequencing (NGS).

**Zellkinetische Grundlagen der Chemotherapie:**

- Zellzyklus: Es werden 4 Zyklusphasen unterschieden:

- 2 "sichtbare": M + S (Mitose/Synthese)
- 2 "unsichtbare": G<sub>1</sub> + G<sub>2</sub> (Gap = Lücke)



G<sub>1</sub> = Präsynthetische Phase; Dauer variabel (h - Tage - Jahre)

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

G<sub>2</sub> = Postsynthetische Phase; Dauer Stunden

M = Mitosephase; Dauer Minuten

G<sub>0</sub> = 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 G<sub>0</sub>-Phase befinden.

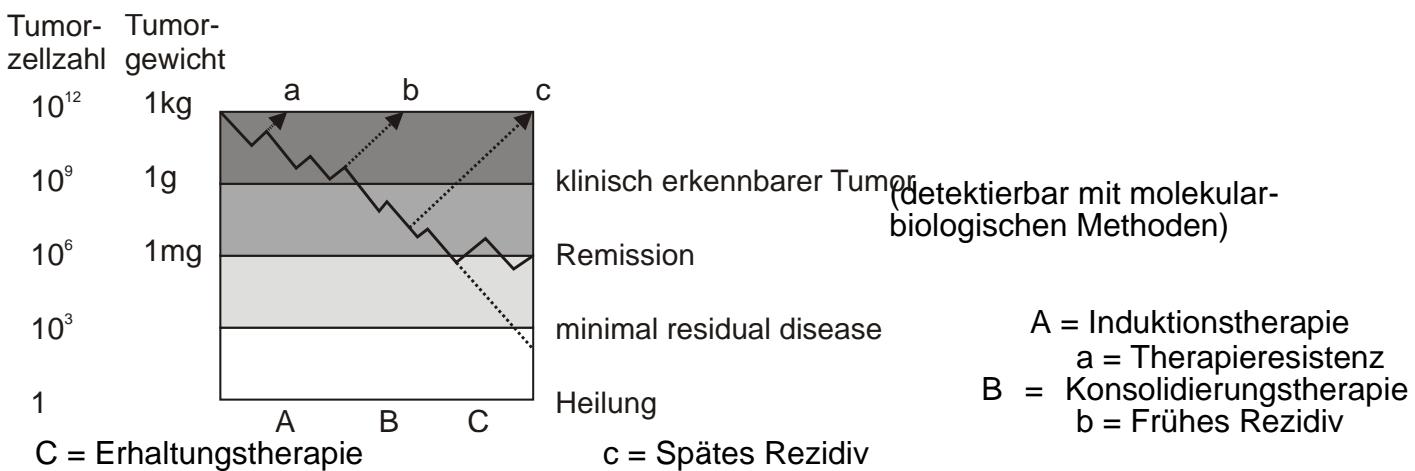
Da die meisten Zytostatika Proliferationsgifte sind und nur ein Teil der Tumorzellen dem Proliferationspool angehören, entgehen die in der G<sub>0</sub>-Phase ruhenden Tumorzellen der Zytostatikabehandlung und können irgendwann wieder in den Proliferationspool eintreten (Recruitment), sodass man immer wieder behandeln muss (Reinduktionsbehandlung).

C) Nicht mehr teilungsfähige Zellen

D) Tote Zellen

### 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 Tumortherapie 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 resisternter Klone, „multi-drug-resistance“ (MDR-1-Gen) etc.).

## Chemotherapie mit Zytostatika

### I. Einteilung der Zytostatika

Zytostatika sind Medikamente die im Rahmen einer Chemotherapie zur Krebsbehandlung eingesetzt werden, um das Zellwachstum der mutierten Zellen zu stoppen oder zu verlangsamen, indem sie die Zellteilung hemmen. Im Gegensatz zu Operation und Bestrahlung wirken Zytostatika systemisch, also auf den ganzen Körper und zielen gleichzeitig auf Primärtumor und etwaige Metastasen.

Die gängigen Einteilungsprinzipien berücksichtigen die

- Herkunft (pflanzliche Tumorhemmstoffe, Antibiotika, synthetische Zytostatika) und die
- Wirkungsweise (Alkylanzien, 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).

## **II. Nebenwirkungen**

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

1. Perakut: z.B. allergische Reaktionen
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.

**Allgemeine Nebenwirkungen unter Chemotherapie:** (unterscheiden sich in Häufung und Ausprägung zwischen einzelnen Zytostatikagruppen (siehe unten): 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)).

1. **Myelosuppression:** Temporäre oder dauerhafte Schädigung des Knochenmarks, die zu einer verminderten Bildung der Blutzellen führt. 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
  - Leukopenie/Neutropenie: Erhöhte Infektanfälligkeit mit Gefahr der Sepsis. Lebensbedrohliche Infekte werden häufig durch gramnegative Bakterien verursacht, die aus Darm und Schleimhäuten der Patienten in das Blut gelangen. Fieber in Aplasie (Neutrophile < 500/µl) ist als onkologischer Notfall zu betrachten und Bedarf (meist) den sofortigen Einsatz von Breitbandantibiotika (→ siehe Kap. Fieber). Bei erwartbarer Aplasie nach Chemotherapie ggf. prophylaktische Gabe von Virostatika und PCJ-Prophylaxe, sowie Applikation von G-CSF (granulocyte-colony stimulating factor) zur Verkürzung der Aplasiedauer
  - Anämie: ggf. Verstärkung durch Tumoranämie, führt zu Müdigkeit, Schwäche und ggf. Verstärkung Cancer-related fatigue-Syndrom. Ausgleich von möglichem Substratmangel, ggf. Erythrozyten-Transfusionen
  - Thrombozytopenie: Verstärkte Blutungsneigung, ggf. Thrombozyten-Transfusionen
2. **Mukositis, Stomatitis, Enterokolitis:** Schädigung der Schleimhäute durch Zytostatika. Mukokutane Toxizität wird durch Bestrahlung erhöht.  
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 → gute Prophylaxe durch Antiemetika (siehe supportive Therapie). Übelkeit kann neben der Zytostatikawirkung auch durch Mundsoor, Motilitätsstörungen des Darms, Aszites, Schleimhautulzerationen, Hyperkalzämie, Urämie, Leberversagen, ZNS-Metastasen, sowie Angst und Stress verstärkt werden.
4. **Reproduktive Toxizität:** Azoospermie, Fibrosierung der Ovarien, mutagene und teratogene Wirkung durch viele Zytostatika, insbesondere bei hoher Dosierung, frühzeitig einsetzende Menopause, Libidoverlust möglich → Wichtig: differenzierte Aufklärung von Patient\*innen mit Kinderwunsch und Beratung bezüglich Kryokonservierung vor Einleitung der Chemotherapie, ggf. Applikation von Ovarprotektion (LHRH-Analoga)
5. **Neurotoxizität:** Polyneuropathie (PNP) mit Kribbeln, Schmerzen bishin zu einschränkender Taubheit insbesondere durch Platinanaloga, Alkaloide (bes. Vincristin), ADCs (siehe unten.) u.a.
6. **Thromboembolische Ereignisse:** Erhöhtes thromboembolische Risiko bei Karzinomerkrankung und Chemotherapie. Thromboembolieprophylaxe mit Heparin bei allen stationären Patienten. Besonders begünstigend sind Therapien mit Platin-Derivaten (cis-Platin und Carboplatin).
7. **Sekundärmalignome nach Chemotherapie:** Hämatologische Erkrankungen (MDS, AML, maligne Lymphome u.a.), erhöhtes Risiko für solide Tumore u.a.
8. **Haarausfall, Hautveränderungen** (Hyperkeratose, Trockenheit)
9. **Tumorlysesyndrom** mit Hyperurikämie, Hyperkaliämie und akutem Nierenversagen → Prophylaxe durch intensivierte Flüssigkeitszufuhr und Allopurinol. Bei bedrohlicher Hyperurikämie Gabe von Rasburicase (rekombinante Uratoxidase, die die Bildung von wasserlöslichem Allantoin aus Harnsäure katalysiert)
10. **Gewebsnekrosen** bei paravenöser Injektion (z.B. Adriamycin, Daunorubicin, Vincaalkaloide)
11. **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 → Gegensteuern durch körperliches Training (Kraft

und Ausdauer), Beratung, Verhaltenstherapie

## Zytostatika-Wirkmechanismen und Zytostatika-spezifische Nebenwirkungen:

**Alkylanzien** - Wirkmechanismus: Binden kovalent an die Nukleinsäurebasen der DNA und führen damit zum Abbruch der Replikation.

Vertreter	Spezifische Nebenwirkungen
Cyclophosphamid Ifosfamid Trofosfamid	Hämorrhagische Zystitis, daher ausreichende Flüssigkeitszufuhr und Zystitisprophylaxe mit obligater Mesna Komedikation)
Melphalan, Treosulfan	Ausgeprägte Myelosuppression (werden bspw. zur Hochdosis Therapie vor Stammzelltransplantation eingesetzt)
Busulfan	Interstitielle Lungenfibrose
Cisplatin Carboplatin Oxaliplatin	u.a. Platinanaloge. Insbesondere auf <u>Nephrotoxizität, Ototoxizität und Polyneuropathie</u> achten.

Vertreter	Spezifische Nebenwirkungen
Carmustin (BCNU) Lomustin (CCNU) Estramustin, Bendamustin	Ausgeprägte Myelosuppression <b>Cave:</b> Kein Allopurinol bei Bendamustintherapie → Risiko für Steven-Johnson-Syndrom
Temozolomid, Dacarbazin	
<b>Antimetabolite</b> - Wirkmechanismus: Sie erweisen sich durch geringe Änderung der physiologischen Molekülstruktur als "falsche" Bausteine für den Stoffwechsel und können dadurch z.B. die Nukleinsäuresynthese hemmen.	

Vertreter	Spezifische Nebenwirkungen
<b>Folsäureanaloga</b> Methotrexat (MTX) Pemetrexed	Wirkmechanismus: Methotrexat (MTX) hemmt als Folsäureantagonist die Enzymaktivität von Dihydrofolatreduktase. Durch Gabe von Folinsäure (Leucovorin®) kann die zytotoxischen NW von MTX reduziert werden, ohne dass die Wirksamkeit der MTX-Therapie wesentlich vermindert wird. MTX kann sich in sog „third space“ (Pleuraergüsse und Aszites) ansammeln und zu einer verzögerten Elimination und erhöhten Toxizität führen > Knochenmarksuppression, Nephrotoxizität, Hepatotoxizität, starke Mukositis, Stomatitis, Diarrhö u.a.
<b>Pyrimidinanaloga</b> Azacitidin 5-Fluorouracil (5-FU) Capecitabin (=5-FU-Prodrug) Cytarabin (Ara-C)	Um eine erhöhte <u>5-FU-Toxizität</u> zu vermeiden, muss ein DPD (Dihydropyrimidinedehydrogenase)-Mangel ausgeschlossen werden. Insbesondere bei 5-FU (und Capecitabine): Hand-Fuß-Syndrom (palmoplantare Erythrodysästhesie) = Erythem bis Blasenbildung der Hand- und Fußflächen mit Dys-/Parästhesien, teils schmerhaft
<b>Purinanaloga:</b> Fludarabin Cladribin Pentostatin	Wirkmechanismus: Hemmen als Purinanaloga die Purin-de-novo-Synthese. Im Abbauweg spielt das Enzym Xanthinoxidase eine Rolle. U.a. persistierende Suppressionen der T-Helferlymphozyten beobachtet mit erhöhtem Risiko für opportunistische Infektionen.
Azathioprin 6-Mercaptopurin (6-MP)	Pankreatitis (3 %), Knochenmarkdepression (2 %), Hepatitis mit oder ohne Cholestase (0,3 %) Allopurinol (welches die Xanthinoxidase hemmt) sollte vermieden werden > ggf. Dosisreduktion

**Anthrazykline** - Wirkmechanismus: Wirkmechanismus der Anthrazykline nicht vollständig verstanden: Über mehrere zytotoxische Mechanismen, die synergistisch zu einer Beeinträchtigung der DNA-Synthese und somit der Replikation führen. Zu diesen Mechanismen zählen: Interkalation in die DNA, Inhibition der Topoisomerase II, Bildung reaktive Sauerstoffverbindungen, die die DNA schädigen

Vertreter	Spezifische Nebenwirkungen
Doxorubicin = Adriamycin Daunorubicin Epirubicin Idarubicin Mitoxantron	kardiotoxisch: Gefahr der Kardiomyopathie mit irreversibler Herzinsuffizienz → Gesamtdosis Doxorubicin von 450 - 550 mg/m <sup>2</sup> KO nicht überschreiten (echo- und elektrokardiografische Kontrollen, auch in der Langzeitnachsorge) Vorbestehende Herzerkrankungen, höheres Alter und Bestrahlung des Mediastinums u.a. reduzieren diesen Grenzwert.

**Alkaloide - Wirkmechanismus:** Metaphasengifte führen durch Bindung an die mikrotubulären Proteine zu einem Stillstand der Mitose in der G2- und M-Phase

<u>Vertreter</u>	<u>Spezifische Nebenwirkungen</u>
Metaphasengifte aus Vinca rosea: Vincristin, Vinblastin, Vinorelbine, Vindesin	Vinaalkaloide und Taxane: Polyneuropathie (PNP). 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.
Taxane: Paclitaxel, Docetaxel	Wirkmechanismus: Taxane: führen zur einer Funktionsstörung der Mikrotubuli und damit Störung der Mitose. Häufig sind allergische Reaktionen, periphere Neuropathien (50 % d.F.) und Sinus-bradykardie (20 %), toxische Pneumonitiden
<b>Topoisomerase-Inhibitoren</b>	Wirkmechanismus: Einzelstrangbrüche der DNA
<u>Vertreter</u>	<u>Spezifische Nebenwirkungen</u>
Topotecan, Irinotecan	Dosislimitierende NW ist die cholinerg bedingte Diarröh (→ evtl. Atropingabe)
Etoposid	Schwere allergische Reaktionen

## Weitere Zytostatika

<u>Vertreter</u>	
Asparaginase	<u>Wirkmechanismus:</u> Inhibition der Proteinsynthese (Spaltung von Asparagin in Aspartat und Ammoniak) <u>Spezifische Nebenwirkungen:</u> Leber-Toxizität, Hypertriglyceridämie → Pankreatitis
Dacarbazin und Procarbazin	<u>Wirkmechanismus:</u> Depolymerisation der DNA durch Alkylierung
Hydroxyurea - Hydroxyharnstoff - Hydroxycarbamid	<u>Wirkmechanismus:</u> Hemmung der Ribonukleotidreduktase
Trabectedin	<u>Wirkmechanismus:</u> Bindet an die DNA, verhindert DNA-Reparatur und Zellteilung
Bleomycin	<u>Wirkmechanismus:</u> Wirkstoffgruppe der Antibiotika. Führt Dosis-abhängig zum Ausbau einzelner Basenpaare DNA und dadurch zu Strangbrüchen, <u>Spezifische Nebenwirkungen:</u> Ab einer kumulativen Dosis von 250 - 350 mg Risiko für <u>Lungenfibrose</u> (insbesondere nach vorangegangener Bestrahlung des Mediastinums), Drug fever

## TARGETED THERAPIES

Zielgerichtete Tumortherapie ist der Oberbegriff einer Vielzahl unterschiedlichster Substanzen, die sich gegen ein meist molekular definiertes Ziel (= target) richten. Meist 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.

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) Tumortherapie möglich. Zukünftige Einbindung auch von Proteom- und Methylomanalysen.

**Merke:** Eine gezielte Tumortherapie (targeted therapy) soll nur gegeben werden, wenn die Tumorzellen des Patienten den spezifischen Biomarker aufweisen, der ein Ansprechen auf diese Substanz bestimmt.

Die Tabellen auf der nächsten Seite enthalten nur Beispiele für zielgerichtete Substanzen, da laufend neue Substanzen entwickelt werden (→ Paul-Ehrlich-Institut - siehe Internet: [www.pei.de](http://www.pei.de)).

### Monoklonale Antikörper

Nomenklatur: Endung -mab = monoclonal antibody

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

Anwendung: Antikörperinfusion als Monotherapie oder in Kombination mit Chemotherapeutika (=Chemo-Immuntherapie), bspw. Rituximab plus CHOP (=R-CHOP) beim DLBCL.

Substanz	Zielstruktur	Zugelassene Indikationen
Bevacizumab	VEGF	Kolorektales Ca., Bronchial-Ca., Mamma-Ca., Nierenzell-Ca.
Cetuximab*	EGFR	Kolorektales Ca. bei KRAS-Wildtyp
Daratumumab*	CD38	Multiples Myelom
Obinutuzumab*	CD20	CLL, B-NHL
Rituximab*		
Panitumumab	EGFR	Kolorektales Ca. bei KRAS-Wildtyp
Ramucirumab	VEGFR2	Met. Magen-Ca.
Trastuzumab	HER2	HER-2 positives Mamma-/Magen-Ca.
Pertuzumab		

**NW:** Allergische Reaktionen (Risikofaktoren: Erstgabe, hohe Tumorlast), insbesondere bei (\*) antiallergische Prämedikation mit Paracetamol, Antihistaminika und Kortikosteroiden zur Vermeidung allergischer Reaktionen, Hautreaktionen, erhöhtes Blutungsrisiko bei anti-VEGF-AK, erhöhte Infektanfälligkeit bei CD20-AKs (durch B-Zell-Depletion), Proteinurie (Bevacizumab)

**Tyrosinkinase-Inhibitoren** hemmen die Kinase-Aktivität onkogener Rezeptoren oder Moleküle, die eine wichtige Rolle im zellulären Signalübertragungs- und Verarbeitungssystem spielen. Beispiel: Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI), z.B. gegen BCR-ABL. Meistens Hemmung mehrerer Ziele/Kinasen (multitarget, Multikinasen), allerdings mit unterschiedlicher Spezifität.

**NW:** Diarrhoe, Hautausschlag, Zytopenien, Hypertension, Fatigue

Substanz	Zielstruktur	Zugelassene Indikationen
<b>Inhibitoren von BCR-ABL</b>		
Imatinib	BCR-ABL, KIT, PDGFR	CML, Ph+ ALL, GIST, chronische eosinophile Leukämie, MDS/MPD
Nilotinib	BCR-ABL	
Dasatinib	BCR-ABL, src*), KIT	CML, Ph+ ALL
Ponatinib	BCR-ABL, src*)	CML
Spezifische Nebenwirkungen: Ödeme, Capillary-leak Syndrom		
<b>Multikinase-Inhibitoren der Angiogenese</b>		
Axitinib	VEGFR	Nierenzell-Ca.
Cabozantinib	RET, MET, VEGFR2	Nierenzell-Ca., HCC, Schilddrüsen-Ca.
Pazopanib	VEGFR, KIT, PDGFR	Nierenzell-Ca., Weichteilsarkome
Nintedanib	VEGFR, FGFR-1-3, PDGFR $\alpha+\beta$	NSCLC
Regorafenib	KIT, VEGFR, RET	GIST, Kolorektales Ca.
Sunitinib	VEGFR, KIT, PDGFR	GIST, Nierenzell-Ca., pNET
Sorafenib	VEGFR, PDGFR, KIT, raf**)	HCC, Nierenzell-Ca., Schilddrüsen-Ca.
<b>EGFR/ErbB-Inhibitoren</b>		
Erlotinib	EGFR	NSCLC, Pankreas-Ca.
Lapatinib	EGFR, HER2	Mamma-Ca.
Osimertinib	EGFR	NSCLC
Spezifische Nebenwirkungen: Nagelbettentzündungen, Akne-ähnliches Exanthem		
<b>Brutons-Tyrosinkinasinhibitoren (BTKi):</b>		
Ibrutinib	Brutons Tyrosinkinase	CLL, Mantelzell Lymphom, Morbus Waldenström
Acalabrutinib		
Pirtobrutinib		
Zanubrutinib		
Spezifische Nebenwirkungen: Herzrhythmusstörungen		
<b>Weitere</b>		
Alectinib	ALK	Nicht-kleinzeliges Lungen-Ca. (NSCLC)
Crizotinib	ALK, c-MET, ROS1	NSCLC, anaplastisches großzelliges NHL
Ruxolitinib	JAK1/2-Inhibitor	Myelofibrose, Polycythaemia Vera

\*) src ist eine Nicht-Rezeptor-Tyrosinkinase

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

ALK = anaplastische Lymphomkinase

EGFR = epidermal growth factor receptor

VEGFR = vascular endothelial growth factor receptor

PDGFR = platelet derived growth factor receptor

FGFR = fibroblast growth factor receptor

## ANTIKÖRPER-WIRKSTOFF-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; speziell 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.

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

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

NW: (1) Cytokine-Release-Syndrome (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 möglicher Vigilanzminderung, Kopfschmerzen, Krampfanfall, Hirnödem, Therapie: Antikonvulsiva, Steroide, supportive Therapie, (3) Immuneffektorzell-assoziiertes Hämatotoxizität (ICAHT) mit Antikörpermangelsyndrom = erhöhte Infektionsgefahr, Therapie i.v. Immunglobulinsubstitution, G-CSF u.a., (4) Pseudoprogression (s.u. Immuncheckpoint-Inhibitoren)

## 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 x CD3	Ph- CD19+ ALL
Glofitamab,	CD20 x CD3	(r/r) DLBCL
Mosunetuzumab	CD20 x CD3	(r/r) folliculäres Lymphom
Epcoritamab	CD20 x CD3	(r/r) DLBCL, (r/r) folliculäres Lymphom
Odronextamab		
Teclistamab	BCMA	(r/r) Multiples Myelom
Talquetamab	GPC5D	

NW: Fieber, Infekte, allergische Infusion-Reaktionen, Cytokin-Release-Syndrom (CRS) siehe oben;

## 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	
PD-L1** Inhibitoren	Avelumab	u.a. Merkelzell-Ca., Urothel-Ca., Nierenzell-Ca.
	Atezolizumab	u.a. Blasen-Ca., SCLC, Mamma-Ca.
	Durvalumab	NSCLC, SCLC, Gallengang-Ca.
Anti-CTLA4***-Ak	Ipilimumab	u.a. metastasierendes Melanom, Nierenzell-Ca., Kolorektal-Ca., Pleuramesotheliom
	Tremelimumab	Hepatozelluläres Karzinom

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

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

NW: 1. Immunvermittelte NW: Hautausschlag, Diarrhoe, Thyreoiditis, Hypophysitis, Arthritis, Colitis (inkl. schwerer Diarrhoe) und schwerer bis lebensbedrohlicher Hepatitis mit Leberversagen oder Pneumonitis mit respiratorischer Insuffizienz. Therapie: Steroide und (meist) Abbruch der Therapie

2. Pseudoprogression: kurzfristige, immunvermittelte Vergrößerung von Tumormanifestationen

## 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).
- 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

Perspektivisch Immuntherapien (in Entwicklung)

- Therapeutische mRNA-basierte Vakzine (beispielsweise in Kombination mit CAR-T-Zellen)
- Therapie mit Zytokin-induzierten Killerzellen (CIK), Natürlichen Killerzellen (NK), T-Zellrezeptor-modifizierten T-Zellen: Autologe oder allogene Lymphozyten oder NK-Zellen werden in vitro durch Zytokine aktiviert und expandiert und/oder vorher teilweise genetisch modifiziert und reinfundiert.

## Hormontherapie

Art der Hormontherapie	Mechanismus	Beispiele, Indikationen
Additive Hormontherapie	Zufuhr von Hormonen	Ostrogengabe beim Prostatakarzinom
Ablative Hormontherapie	Entzug von Hormonen	<u>Operative Kastration</u> - Ovariektomie bei metastasiertem Mammakarzinom in der Prämenopause - Orchiektomie bei metastasiertem Prostatakarzinom <u>Medikamentöse Kastration</u> GnRH-Agonisten oder -Analoga (Buserelin, Goserelin, Triptorelin, Leuprorelin, Histrelin)
Therapie mit Hormonantagonisten	Antagonisierung von Hormonen	Metastasiertes Mammakarzinom - Antiöstrogene: Tamoxifen, Raloxifen - Aromatasehemmer: Anastrozol, Letrozol, Exemestan - Östrogenrezeptorantagonisten: Fulvestrant

Art der Hormontherapie	Mechanismus	Beispiele, Indikationen
		Metastasiertes Prostatakarzinom - Nichtsteroidale Antiandrogene: Flutamid, Bicalutamid, Enzalutamid - Steroidale Antiandrogene: Cyproteron, Arbirateron

#### 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

Erhöht die Wirkung ionisierender Strahlen und einiger Zytostatika.

Trotz langjähriger wissenschaftlicher Arbeit ist Hyperthermie kein Standardverfahren der Tumortherapie.

### 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 teilweise an Studien bzw. Evidenz zur Wirksamkeit; einzelne Alternativtherapien können auch toxisch sein oder nachteilige Effekte auf die laufende Tumortherapie haben. Bezuglich bestimmter sporttherapeutischer und Ernährungs-Empfehlungen gibt es jedoch hilfreiche und klare Empfehlungen. Informationen in Deutschland erteilt z.B. das Deutsche Krebsforschungszentrum (DKFZ) mit dem Krebsinformationsdienst (KID): Tel. 0800-4203040 oder [www.krebsinformationsdienst.de](http://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. Der Rolle von Sport wird nach neuen Studien ein hoher Stellenwert zugeschrieben. 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, kein 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-HT<sub>3</sub>-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 Stufenprophylaxe

Emetogenität	Prophylaxe
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 mindestens 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):

At.: 1. Knochenmarkinfiltration, tumorbedingte Hemmung der Erythropoese

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

Th.: Ausschluss eines Mangels an Eisen (Ferritin), Vitamin B<sub>12</sub>, 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 (siehe Kap. Thrombozytopenie)
- Psychologische bzw. psychoonkologische Begleitung des Kranken und sterbenden Patienten sowie der Angehörigen.
- Ernährung / Körbergewicht:

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 nachgewiesener Mangel - Internet: [www.dietandcancerreport.org](http://www.dietandcancerreport.org)