

D. P. Berger · M. Engelhardt · J. Duyster

DAS ROTE BUCH

Hämatologie und
Internistische Onkologie

7., überarbeitete und erweiterte Auflage

ecommed
MEDIZIN

E-Book

D.P. Berger · M. Engelhardt · J. Duyster

DAS ROTE BUCH

Hämatologie und
Internistische Onkologie

7., überarbeitete und erweiterte Auflage

ecommed
MEDIZIN

Hinweis:

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutzgesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jederman benutzt werden dürften. Medizin als Wissenschaft ist ständig im Fluss. Forschung und klinische Erfahrungen erweitern unsere Kenntnisse, insbesondere was Behandlung und medikamentöse Therapie anbelangt. Soweit in diesem Werk eine Dosierung oder eine Applikation erwähnt wird, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Autor und Verlag größte Mühe darauf verwandt haben, dass diese Angabe genau dem Wissensstand bei Fertigstellung des Buches entspricht. Dennoch ist jeder Benutzer aufgefordert, die Beipackzettel der verwendeten Präparate zu prüfen, um in eigener Verantwortung festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in diesem Buch abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf den Markt gebracht worden sind.

Für etwaige inhaltliche Unrichtigkeit des Buches übernehmen Herausgeber und Verlag keinerlei Verantwortung oder Haftung.

In diesem Werk wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet. Dabei sind stets alle Geschlechteridentitäten gemeint.

Bibliografische Informationen der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <<http://www.dnb.de>> abrufbar.

Bei der Herstellung des Werkes haben wir uns zukunftsbewusst für umweltverträgliche und wiederverwertbare Materialien entschieden.

Der Inhalt ist auf elementar chlorfreiem Papier gedruckt.

ISBN 978-3-609-51223-5

E-Mail: kundenservice@ecomед-storck.de

Telefon: +49 89/2183-7922

Telefax: +49 89/2183-7620

Berger, Engelhardt, Duyster

Das Rote Buch

Hämatologie und Internistische Onkologie

© 2023 ecomед MEDIZIN, ecomед-Storck GmbH, Landsberg am Lech

www.ecomed-storck.de

Dieses Werk, einschließlich aller seiner Teile, ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlages unzulässig und strafbar. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Produktmanagement: Dr. Aleksandra Herold

Satz: abavo GmbH, 86807 Buchloe

Druck: Westermann Druck Zwickau GmbH

Vorwort

Die Behandlung von Patienten mit hämatologischen und onkologischen Erkrankungen bleibt eine anspruchsvolle und komplexe Aufgabe. Sie muss den aktuellen Stand der Wissenschaft („State of the Art“) berücksichtigen, um kurative, supportive und ggf. palliative Konzepte zu entwerfen und anzuwenden. Patienten und deren Angehörige müssen in ihrer einzigartigen und belastenden Situation betreut, beraten und einbezogen werden. Ein interdisziplinäres Team verantwortet Diagnostik und Therapie, und nicht zuletzt beeinflussen Kostenaspekte sowie soziale, rechtliche und ethische Schwerpunkte das ärztliche Handeln.

In diesem komplexen Umfeld soll „Das Rote Buch“ ein praxisnaher Leitfaden sein, der auf Basis der täglichen Anforderungen an den behandelnden Arzt und das klinische Team erarbeitet wurde, um eine Behandlung des Patienten auf dem neuesten Stand gesicherter medizinischer Erkenntnisse („evidence based medicine“) nach „Good Clinical Practice“-Richtlinien zu erlauben.

Die siebte Auflage integriert standardisierte klinische Pfade, Therapieprotokolle und Empfehlungen unter Berücksichtigung nationaler und internationaler Forschungsergebnisse und Richtlinien („Guidelines“). Dabei wurden insbesondere auch interdisziplinäre Behandlungskonzepte sowie aktuelle Ergebnisse präklinischer Forschung und klinischer Studien eingeschlossen, wobei wir der Meinung sind, dass in der Hämatologie und Onkologie auch weiterhin eine Notwendigkeit für den Einsatz von Medikamenten außerhalb der zugelassenen Indikation besteht. Im Mittelpunkt einer modernen, verantwortlichen Hämatologie und Onkologie steht der Patient in seiner einzigartigen, häufig lebensbedrohlichen Erkrankungssituation, die eine einfühlsame, individuelle und umfassende Betreuung unter Einschluss aller verfügbaren kurativen, palliativen und supportiven Behandlungsverfahren erfordert.

Auch die letzte Auflage des „Roten Buches“ erfuhr eine breite positive Resonanz, verbunden mit überwiegend konstruktiver Kritik, die nun in die siebte, wiederum erweiterte Auflage eingegangen ist. Die bestehenden Kapitel wurden intensiv überarbeitet, und es wurde eine Reihe von neuen Beiträgen aufgenommen, aber auch einige Aspekte entfernt. Richtschnur dafür war in erster Linie die praxisnahe Ausrichtung, denn das Volumen des Bandes sollte trotz inhaltlicher Erweiterung die Tauglichkeit für den täglichen praxisnahen Einsatz nicht einschränken. Daher wurden der knappe Stil der Darstellung sowie die bewährte Einbindung von Ablaufdiagrammen zur übersichtlichen Erläuterung des diagnostischen und therapeutischen Vorgehens beibehalten.

„Das Rote Buch“ bleibt eine Diskussionsgrundlage. Wir sind zur Weiterentwicklung wie bisher auf den Erfahrungsaustausch mit onkologisch tätigen Kolleginnen und Kollegen angewiesen. Sie können Ihre Anregungen gerne direkt den Herausgebern mitteilen; alternativ bitten wir um Ihre Kommentare und Verbesserungsvorschläge als E-Mail an die Adresse: a.herold@ecomед-storck.de.

Die Herausgeber danken allen Autoren für ihre überaus engagierte Mitarbeit.

Inhaltsverzeichnis

Vorwort	3
Inhaltsverzeichnis	5
Autoren und Herausgeber	9
Abkürzungen	18
1 Grundlagen der klinischen Onkologie	21
1.1 Epidemiologie	21
1.2 Molekulare Tumorbologie und Entstehung maligner Neoplasien	26
1.2.1 Karzinogenese und Tumorstammzellen	27
1.2.2 Proliferationsregulation, Zellzyklus, Apoptose	32
1.2.3 Metastasierung und Angiogenese	37
1.3 Hämatopoese und Entstehung hämatologischer Neoplasien	40
1.4 Prävention und Früherkennung	43
1.5 Diagnoseklassifikation und ICD-System	49
1.6 Tumorklassifikation und TNM-System	52
1.7 Indikationen zur Tumorthherapie	55
1.8 Allgemeinzustand von Tumorpatienten („Performance Status Scales“)	57
1.9 Beurteilung des Therapieerfolgs	59
1.10 Beurteilung der Therapietoxizität	62
1.11 Lebensqualität (LQ) von Tumorpatienten	74
1.12 Juristische Aspekte in der Tumorthherapie	75
1.13 Evidenzbasierte Medizin (EBM), Leitlinien und Qualitätsmanagement	80
1.14 Strukturierte Behandlungspfade und DRGs	85
1.15 E-Health Systeme: Informationsquellen und Organisationen	87
2 Diagnoseverfahren/Bildgebung	89
2.1 Zytogenetik und Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung („FISH“)	90
2.2 Molekulare Diagnostik	96
2.3 Genexpression und Sequenzierung	101
2.4 Immunzytologie	105
2.5 MHC und HLA-System	123
2.6 Nuklearmedizin: Prinzipien der funktionellen und molekularen Bildgebung	127
3 Medikamentöse Tumorthherapie	133
3.1 Pharmakotherapie maligner Erkrankungen	133
3.2 Charakterisierung klinisch eingesetzter Zytostatika	143
3.2.1 „Targeted Therapies“: Molekulare Therapien	204
3.2.2 Molekulare Tumorboards (MTBs)	290
3.2.3 Monoklonale Antikörper und Checkpoint Inhibitoren	295
3.3 Hormontherapie	337
3.3.1 Charakterisierung klinisch eingesetzter Hormontherapien	340
3.4 Nebenwirkungen medikamentöser Tumortherapien	362
3.4.1 Myelosuppression nach Chemotherapie	366
3.4.2 Kardiotoxizität nach antineoplastischer Therapie	369
3.4.3 Pulmonale Toxizität	379
3.4.4 Hepatotoxizität nach antineoplastischer Therapie	386
3.4.5 Nephrotoxizität nach antineoplastischer Therapie	394
3.4.6 Neurotoxizität nach antineoplastischer Therapie	400
3.4.7 Nebenwirkungs-Management molekularer oraler Therapien	406
3.5 Dosierung antineoplastischer Verbindungen	411
3.5.1 Dosisanpassung antineoplastischer Verbindungen	413
3.5.2 Ausgewählte Arzneimittelinteraktionen von antineoplastischen Verbindungen	416
3.5.3 Ausgewählte Inkompatibilitäten von antineoplastischen Verbindungen	431
3.5.4 Therapieindividualisierung: Pharmakogenetik und Pharmakogenomik	437
3.6 Chemotherapie bei Schwangerschaft und Stillzeit	440
3.7 Zytostatika: Zubereitung, Arbeitsschutz und Stabilität	443
3.8 Arzneimittelentwicklung und klinische Studien	458

4	Supportive Therapie	463
4.1	Antiemetische Prophylaxe und Therapie	465
4.2	Antibiotische Therapie – Fieber in der Neutropenie	476
4.3	Zytokine und Wachstumsfaktoren	486
4.4	Mangelernährung in der Onkologie	501
4.4.1	Orale und enterale Ernährungstherapie in der Onkologie	505
4.4.2	Parenterale Ernährungstherapie in der Onkologie	509
4.5	Schmerztherapie	513
4.6	Tumorassozierte Fatigue	527
4.7	Knochenbeteiligung bei onkologischen Erkrankungen	530
4.8	Maligne Ergüsse	538
4.8.1	Maligner Pleuraerguss und Pleurodese	540
4.8.2	Maligner Perikarderguss	544
4.8.3	Maligner Aszites	547
4.9	Transfusionstherapie: zelluläre Blutprodukte	551
4.10	Transfusionstherapie: zellfreie Blutprodukte	559
4.11	Fertilitätsprotektion	564
4.11.1	Kryokonservierung menschlicher Spermien	566
4.11.2	Methoden der Protektion weiblicher Keimzellen	570
4.12	Sexuelle Dysfunktion	577
4.13	Physiotherapie und Bewegungstherapie	580
4.14	Prinzipien onkologischer Pflege	584
4.15	Psychoonkologische Unterstützung	592
4.16	Onkologische Rehabilitation	599
5	Spezielle Therapieverfahren in der Hämatologie und Onkologie	603
5.1	Grundlagen der Strahlentherapie	605
5.2	Hämatologische Stammzellen und Stammzelltechnologie	609
5.3	Autologe Stammzelltransplantation	614
5.4	Allogene Stammzelltransplantation	620
5.5	Tumorimmunologie und Immuntherapie	629
5.6	Somatische Gentherapie	637
5.7	Experimentelle Therapieansätze	640
5.8	Komplementäre und alternative Therapieverfahren	644
6	Hämatologie	649
6.1	Aplastische Anämien	649
6.2	Neutropenie und Agranulozytose	655
6.3	Thrombozytopenie	659
6.3.1	Immunthrombozytopenie (ITP)	662
6.3.2	Heparininduzierte Thrombozytopenie (HIT)	668
6.3.3	Thrombotische Mikroangiopathie (TTP-HUS)	671
6.4	Anämien	678
6.4.1	Hypochrome Anämien	682
6.4.2	Megaloblastäre Anämien	687
6.4.3	Hämolytische Anämien	692
6.4.4	Normochrome Anämien	707
6.5	Gerinnungsstörungen	709
6.5.1	Erworbene Gerinnungsstörungen	713
6.5.2	Faktor VIII-Mangel (Hämophilie A, Bluterkrankheit)	721
6.5.3	Faktor IX-Mangel (Hämophilie B)	726
6.5.4	Von-Willebrand-Syndrom (VWS)	728
6.5.5	Disseminierte intravasale Gerinnung (DIC)	734
6.6	Thromboembolien und Thrombophilie	738
6.7	Hämophagozytische Lymphohystiozytose (HLH)	750
7	Hämatologische Neoplasien	753
7.1	Akute Leukämien	753
7.1.1	Akute Lymphatische Leukämie (ALL)	753
7.1.2	Akute Myeloische Leukämie (AML)	764

7.2	Myelodysplastische Neoplasie (MDS)	779
7.3	Myeloproliferative Neoplasien (MPN)	790
7.3.1	Chronische Myeloische Leukämie (CML)	792
7.3.2	Polycythämia vera (PV, P. vera)	804
7.3.3	Essenzielle Thrombozythämie (ET)	809
7.3.4	Primäre Myelofibrose (PMF)	814
7.3.5	Hypereosinophiliesyndrom (HES)	823
7.4	Hodgkin-Lymphom	830
7.5	Non-Hodgkin-Lymphome (NHL)	838
7.5.1	Hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome	845
7.5.2	Chronische lymphatische Leukämie (CLL)	854
7.5.3	T-Prolymphozyten-Leukämie (T-PLL)	863
7.5.4	Haarzell-Leukämie (HCL)	867
7.5.5	Follikuläres Lymphom (FL)	872
7.5.6	Mantelzell-Lymphom (MCL)	879
7.5.7	Kutane T-Zell-Lymphome (CTCL)	884
7.5.8	Primäre Lymphome des Zentralnervensystems	892
7.5.9	Marginalzonen-Lymphome (MZL)	898
7.5.10	Multiples Myelom	904
7.5.11	Lymphoplasmazytisches Lymphom (M. Waldenström)	914
7.6	Mastozytosen	919
8	Solide Tumoren	929
8.1	Tumoren des Kopf- und Halsbereichs.	931
8.2	Thorakale Tumoren	940
8.2.1	Lungenkarzinom	940
8.2.1.1	Kleinzelliges Lungenkarzinom.	948
8.2.1.2	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom	953
8.2.2	Mesotheliome	964
8.2.3	Mediastinale Tumoren	969
8.3	Gastrointestinale Tumoren	979
8.3.1	Ösophaguskarzinom und Adenokarzinom des ösophagogastralen Übergangs (AEG).	979
8.3.2	Magenkarzinom	988
8.3.3	Dünndarmkarzinom.	997
8.3.4	Kolorektales Karzinom	1001
8.3.5	Analkarzinom	1012
8.3.6	Pankreaskarzinom	1016
8.3.7	Hepatozelluläres Karzinom (HCC)	1023
8.3.8	Tumoren von Gallenblase und Gallenwegen	1030
8.3.9	Pseudomyxoma peritonei	1038
8.4	Gynäkologische Tumoren	1041
8.4.1	Mammakarzinom.	1041
8.4.2	Maligne Ovarialtumoren	1057
8.4.3	Maligne Keimzelltumoren der Frau	1065
8.4.4	Granulosazelltumoren des Ovars	1070
8.4.5	Sertoli-Leydig-Zelltumoren des Ovars	1074
8.4.6	Maligne Trophoblastzelltumoren	1077
8.4.7	Zervixkarzinom	1081
8.4.8	Endometriumkarzinom	1088
8.4.9	Uterussarkom	1097
8.4.10	Vaginalkarzinom	1102
8.4.11	Vulvakarzinom	1106
8.5	Tumoren der männlichen Geschlechtsorgane.	1112
8.5.1	Hodentumoren	1112
8.5.2	Extragenitale Keimzelltumoren	1122
8.5.3	Prostatakarzinom	1126
8.5.4	Peniskarzinom.	1138

8.6	Tumoren der Harnwege	1142
8.6.1	Nierenzellkarzinom	1142
8.6.2	Tumoren von Nierenbecken, Ureter und Harnblase	1151
8.7	Endokrine Tumoren	1161
8.7.1	Schilddrüsenkarzinome	1161
8.7.2	Phäochromozytom und Phäochromozytom-assoziierte Syndrome (MEN)	1169
8.7.3	Neuroendokrine Neoplasien (NEN)	1176
8.7.4	Nebennierenrinden (NNR)-Tumoren	1183
8.7.5	Hypophysentumoren	1187
8.8	Hauttumoren	1191
8.8.1	Melanom	1191
8.8.2	Basalzellkarzinom	1202
8.8.3	Platteneithelkarzinom der Haut.	1206
8.8.4	Merkelzellkarzinom	1212
8.9	Sarkome	1217
8.9.1	Weichteilsarkome	1217
8.9.2	Gastrointestinale Stromatumoren (GIST)	1226
8.9.3	Ewing-Sarkome	1230
8.9.4	Osteosarkome.	1235
8.10	ZNS-Tumoren	1239
8.11	Cancer of Unknown Primary (CUP, CUP-Syndrom)	1246
8.12	Metastasen	1253
8.12.1	Hirnmetastasen	1256
8.12.2	Meningeosis neoplastica.	1260
8.12.3	Lungenmetastasen	1264
8.12.4	Lebermetastasen	1266
8.12.5	Knochenmetastasen	1269
8.13	Paraneoplastische Syndrome (PNS)	1273
9	Onkologische Notfälle	1281
9.1	Neutropene Sepsis	1283
9.2	V. Cava Superior-Syndrom/Obere Einflusstauung.	1287
9.3	Rückenmarkskompression/Cauda-Syndrom maligner Ursache	1290
9.4	Maligne Hyperkalzämie	1293
9.5	Akute Therapiefolgen	1296
9.5.1	Tumor-Lyse-Syndrom (TLS).	1296
9.5.2	Cytokine Release-Syndrom (CRS)	1300
9.6	Blutungskomplikationen	1303
9.7	Transfusionsreaktionen	1307
9.8	Zytostatika-Paravasate	1312
10	Standardisierte Vorgehensweisen	1315
10.1	Pleurapunktion (Thorakozentese) und Pleurodese	1315
10.2	Aszitespunktion (Parazentese)	1321
10.3	Knochenmarkpunktion/-biopsie	1324
10.4	Hämatologische Diagnostik: Ausstriche und Blutbild.	1327
10.5	Liquorpunktion und intrathekale Zytostatikainstillation	1334
10.6	Zentralvenöse Zugänge in der Hämatologie und Onkologie	1337
10.7	Blutkulturen.	1339
11	T-Zell-Therapien: CAR T-Zellen und bispezifische Antikörper	1341
	Stichwortverzeichnis	1345

Autoren und Herausgeber

Dr. N. Almasareh
 Universitätsklinikum Freiburg
 Klinik für Onkologische Rehabilitation
 in der Klinik für Tumorbilogie
 Breisacher Straße 117, D-79106 Freiburg

Dr. J. Arends
 Universitätsklinikum Freiburg
 Department Innere Medizin
 Klinik für Innere Medizin I
 Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und
 Stammzelltransplantation
 Hugstetter Straße 55, D-79106 Freiburg

Dr. V. Arnold
 Universitätsklinikum Freiburg
 Klinik für Dermatologie und Venerologie
 Hauptstraße 7, D-79104 Freiburg

Prof. Dr. D. Baltas
 Universitätsklinikum Freiburg
 Klinik für Strahlenheilkunde
 Robert-Koch-Straße 3, D-79106 Freiburg

Prof. Dr. F. Bamberg
 Department für Radiologische Diagnostik
 und Therapie
 Klinik für Diagnostische und Interventionelle
 Radiologie
 Hugstetter Str. 55, D-79106 Freiburg

Dr. M. Barsch
 Universitätsklinikum Freiburg
 Department Innere Medizin
 Klinik für Innere Medizin II
 Schwerpunkt Gastroenterologie,
 Hepatologie, Endokrinologie und
 Infektiologie
 Hugstetter Straße 55, D-79106 Freiburg

Prof. Dr. J. Beck
 Department Neurozentrum
 Klinik für Neurochirurgie
 Breisacher Straße 64, D-79106 Freiburg

Prof. Dr. H. Becker
 Universitätsklinikum Freiburg
 Department Innere Medizin
 Klinik für Innere Medizin I
 Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und
 Stammzelltransplantation
 Hugstetter Straße 55, D-79106 Freiburg

Prof. Dr. D. P. Berger
 Universitätsklinikum Freiburg
 Department Innere Medizin
 Hugstetter Straße 55, D-79106 Freiburg
 und Sanofi, 450 Water Street,
 Boston, MA 02141, USA

Prof. Dr. H. Bertz
 Universitätsklinikum Freiburg
 Department Innere Medizin
 Klinik für Innere Medizin I
 Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und
 Stammzelltransplantation
 Hugstetter Straße 55, D-79106 Freiburg

PD Dr. D. Bettinger
 Universitätsklinikum Freiburg
 Department Innere Medizin
 Klinik für Innere Medizin II
 Schwerpunkt Gastroenterologie,
 Hepatologie, Endokrinologie und
 Infektiologie
 Hugstetter Straße 55, D-79106 Freiburg

F. Biavasco
 Universitätsklinikum Freiburg
 Department Innere Medizin
 Klinik für Innere Medizin I
 Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und
 Stammzelltransplantation
 Hugstetter Straße 55, D-79106 Freiburg

A. Billmann
 Universitätsklinikum Freiburg
 Tumorzentrum Freiburg – CCCF
 Psychosoziale Krebsberatungsstelle Freiburg
 Hauptstraße 5a, D-79104 Freiburg

Prof. Dr. Dr. M. Börries
 Universitätsklinikum Freiburg
 Institut für Medizinische Bioinformatik und
 Systemmedizin (IBSM)
 Medizinische Fakultät/Albert-Ludwigs-
 Universität Freiburg
 Breisacher Str. 153, D-79110 Freiburg

Dr. R. Bosse
 Universitätsklinikum Freiburg
 Department Innere Medizin
 Klinik für Innere Medizin I
 Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und
 Stammzelltransplantation
 Hugstetter Straße 55, D-79106 Freiburg

M. Braun
Universitätsklinikum Freiburg
Tumorzentrum Comprehensive Cancer
Center Freiburg (CCCCF) und
Klinik für Innere Medizin I
Hugstetter Straße 55, D-79106 Freiburg

Dr. M. Büchsel
Universitätsklinikum Freiburg
Institut für Klinische Chemie und
Laboratoriumsmedizin
Hugstetter Straße 55, D-79106 Freiburg

Dr. N. Büttner
Onkologisch-gastroenterologische Schwer-
punktpraxis Innere Medizin (GbR)
Virchowstrasse 10c, D-78224 Singen

Prof. Dr. T. Cathomen
Universitätsklinikum Freiburg
Institut für Transfusionsmedizin und
Gentherapie
Hugstetter Str. 55, D-79106 Freiburg

Dr. T. Dauelsberg
Universitätsklinikum Freiburg
Klinik für Onkologische Rehabilitation
in der Klinik für Tumorbiologie
Breisacher Straße 117, D-79106 Freiburg

Dr. A. Decker
Universitätsklinikum Freiburg
Department Innere Medizin
Klinik für Innere Medizin II
Schwerpunkt Gastroenterologie,
Hepatology, Endokrinologie und
Infektiologie
Hugstetter Straße 55, D-79106 Freiburg

Prof. Dr. P. Deibert
Universitätsklinikum Freiburg
Institut für Bewegungs- und Arbeitsmedizin
Hugstetter Straße 55, D-79106 Freiburg

PD Dr. J. Duque-Afonso
Universitätsklinikum Freiburg
Department Innere Medizin
Klinik für Innere Medizin I
Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und
Stammzelltransplantation
Hugstetter Straße 55, D-79106 Freiburg

Prof. Dr. J. Duyster
Universitätsklinikum Freiburg
Department Innere Medizin
Klinik für Innere Medizin I
Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und
Stammzelltransplantation
Hugstetter Straße 55, D-79106 Freiburg

Dr. M. Elze
Universitätsklinikum Freiburg
Department Chirurgie
Klinik für Thoraxchirurgie
Hugstetter Straße 55, D-79106 Freiburg

Dr. F. Emmerich
Universitätsklinikum Freiburg
Institut für Transfusionsmedizin und
Gentherapie
Hugstetter Str. 55, D-79106 Freiburg

Dr. A. Engelhardt
Universitätsklinikum Freiburg
Department Innere Medizin
Klinik für Innere Medizin I
Hugstetter Straße 55, D-79106 Freiburg

Prof. Dr. M. Engelhardt
Universitätsklinikum Freiburg
Department Innere Medizin
Klinik für Innere Medizin I/ITZ
Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und
Stammzelltransplantation
Hugstetter Straße 53, D-79106 Freiburg

Dr. M. En-Nosse
Universitätsfrauenklinik Freiburg
Hugstetter Str. 55, D-79106 Freiburg

PD Dr. S. Fährndrich
Universitätsklinikum Freiburg
Department Innere Medizin
Klinik für Pneumologie
Killianstraße 5, D-79106 Freiburg

Prof. Dr. S. Fichtner-Feigl
Universitätsklinikum Freiburg
Department Chirurgie
Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie
Hugstetter Str. 55, D-79106 Freiburg

Prof. Dr. J. Finke
Universitätsklinikum Freiburg
Department Innere Medizin
Klinik für Innere Medizin I
Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und
Stammzelltransplantation
Hugstetter Straße 55, D-79106 Freiburg

Dr. S. Friebe
CERF Frauenärztinnen
Centrum für gynäkologische Endokrinologie
und Reproduktionsmedizin Freiburg
Bismarckallee 7f, D-79098 Freiburg

Dr. B. C. Frye
Universitätsklinikum Freiburg
Department Innere Medizin
Klinik für Pneumologie
Killianstraße 5, D-79106 Freiburg

S. Giesler
Universitätsklinikum Freiburg
Department Innere Medizin
Klinik für Innere Medizin I
Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und
Stammzelltransplantation
Hugstetter Straße 55, D-79106 Freiburg

Dr. F. Glatzki
Universitätsklinikum Freiburg
Department Innere Medizin
Klinik für Innere Medizin I
Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und
Stammzelltransplantation
Hugstetter Straße 55, D-79106 Freiburg

PD Dr. Dr. C. Goetz
Universitätsklinikum Freiburg
Klinik für Nuklearmedizin
Hugstetter Straße 55, D-79106 Freiburg

PD Dr. M. Grabbert
Universitätsklinikum Freiburg
Department Chirurgie
Klinik für Urologie
Hugstetter Str.55, D-79106 Freiburg

Prof. Dr. C. Gratzke
Universitätsklinikum Freiburg
Department Chirurgie
Klinik für Urologie
Hugstetter Str.55, D-79106 Freiburg

PD Dr. C. Greil
Universitätsklinikum Freiburg
Department Innere Medizin
Klinik für Innere Medizin I
Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und
Stammzelltransplantation
Hugstetter Straße 55, D-79106 Freiburg

Prof. Dr. A.-L. Grosu
Universitätsklinikum Freiburg
Klinik für Strahlenheilkunde
Robert-Koch-Straße 3, D-79106 Freiburg

Prof. Dr. B. Hackanson
Universitätsklinikum Augsburg
II. Medizinische Klinik
Stenglinstr. 2, D-86156 Augsburg

Dr. A. Hafkemeyer
Universitätsklinikum Freiburg
Department Innere Medizin
Klinik für Innere Medizin I
Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und
Stammzelltransplantation
Hugstetter Straße 55, D-79106 Freiburg

Dr. A. Hanjalic-Beck
CERF Frauenärztinnen
Centrum für gynäkologische Endokrinologie
und Reproduktionsmedizin Freiburg
Bismarckallee 7f, D-79098 Freiburg

K. Hammacher-Huber
Universitätsklinikum Freiburg
Department Innere Medizin
Klinik für Strahlenheilkunde
Klinik für Nuklearmedizin
Onkologische Pflegeberatung
Hugstetter Straße 55, D-79106 Freiburg

Prof. Dr. P. Hasselblatt
Universitätsklinikum Freiburg
Department Innere Medizin
Klinik für Innere Medizin II
Schwerpunkt Gastroenterologie,
Hepatology, Endokrinologie und
Infektiologie
Hugstetter Straße 55, D-79106 Freiburg

Dr. S. Heeg
PraxisZentrum für Gastroenterologie und
Endokrinologie
Bertoldstraße 48, D-79098 Freiburg

Dr. J. Heinz
Universitätsklinikum Freiburg
Department Innere Medizin
Klinik für Innere Medizin I
Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und
Stammzelltransplantation
Hugstetter Straße 55, D-79106 Freiburg

Dr. M. Herden
Universitätsklinikum Freiburg
Department Innere Medizin
Klinik für Innere Medizin I
Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und
Stammzelltransplantation
Hugstetter Straße 55, D-79106 Freiburg

Prof. Dr. G. W. Herget
Universitätsklinikum Freiburg
Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie
Hugstetter Str. 55, D-79106 Freiburg

Prof. Dr. S. Hettmer
Universitätsklinikum Freiburg
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin
Klinik für Pädiatrische Hämatologie und
Onkologie
Mathildenstraße 1, D-79106 Freiburg

Dr. H.-G. Holl
Robert-Bosch-Krankenhaus
Abteilung für Hämatologie, Onkologie und
Palliativmedizin
Auerbachstraße 110, D-70376 Stuttgart

PD Dr. J. Hosp
Universitätsklinikum Freiburg
Department Neurozentrum
Klinik für Neurologie und Neurophysiologie
Breisacher Str. 64, D-79106 Freiburg

Prof. Dr. M. J. Hug
Universitätsklinikum Freiburg
Apotheke
Hugstetter Straße 55, D-79106 Freiburg

Prof. Dr. L. Illert
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III
Hämatologie und Onkologie des Klinikums
rechts der Isar der TU München
Ismaninger Straße 22, D-81675 München

Dr. L. K. Isbell
Universitätsklinikum Freiburg
Department Innere Medizin
Klinik für Innere Medizin I
Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und
Stammzelltransplantation
Hugstetter Straße 55, D-79106 Freiburg

Dr. N. R. Javorniczky
Universitätsklinikum Freiburg
Department Innere Medizin
Klinik für Innere Medizin I
Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und
Stammzelltransplantation
Hugstetter Straße 55, D-79106 Freiburg

Prof. Dr. I. Juhasz-Böss
Universitätsklinikum Freiburg
Klinik für Frauenheilkunde
Hugstetter Straße 55, D-79106 Freiburg

Dr. Dr. J. Jung
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III
Hämatologie und Onkologie des Klinikums
rechts der Isar der TU München
Ismaninger Straße 22, D-81675 München

Dr. J. Kiefer
Department Chirurgie
Klinik für Plastische und Handchirurgie
Hugstetter Straße 55, D-79106 Freiburg

Prof. Dr. M. Klar
Universitätsklinikum Freiburg
Klinik für Frauenheilkunde
Hugstetter Straße 55, D-79106 Freiburg

Dr. B. Kleinmann, M.Sc.
Universitätsklinikum Freiburg
Interdisziplinäres Schmerzzentrum (ISZ)
Breisacher Str. 117, D-79106 Freiburg

Dr. S. Kreutmair
Universität Zürich
Institut für Experimentelle
Immunologie, Campus Irchel (Y44)
Winterthurer Straße 190, CH-8057 Zürich

Prof. Dr. W. Kühn
Universitätsklinikum Freiburg
Department Innere Medizin
Klinik für Innere Medizin IV
Schwerpunkt Nephrologie und Allgemein-
medizin
Hugstetter Straße 55, D-79106 Freiburg

PD Dr. M. Kunze
 Universitätsklinikum Freiburg
 Klinik für Frauenheilkunde
 Hugstetter Straße 55, D-79106 Freiburg

A. Kutilina
 Universitätsklinikum Freiburg
 Department Innere Medizin
 Klinik für Innere Medizin I
 Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und
 Stammzelltransplantation
 Hugstetter Straße 55, D-79106 Freiburg

Dr. Johann Lambeck
 Universitätsklinikum Freiburg
 Klinik für Neurologie und Neurophysiologie
 Breisacher Str. 64, D-79106 Freiburg

Dr. B. Lang, MSc (OPEN)
 Universitätsklinikum Freiburg
 Zentrum Klinische Studien
 Elsässer Straße 2, D-79110 Freiburg

Dr. L. Leppla
 Universitätsklinikum Freiburg
 Tumorzentrum Freiburg – CCCF
 Onkologische Pflegeberatung
 Hugstetter Straße 55, D-79106 Freiburg

Prof. Dr. M. Lübbert
 Universitätsklinikum Freiburg
 Department Innere Medizin
 Klinik für Innere Medizin I
 Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und
 Stammzelltransplantation
 Hugstetter Straße 55, D-79106 Freiburg

Dr. B. Lubrich
 Universitätsklinikum Freiburg
 Klinikumsapotheke
 Hugstetter Straße 55, D-79106 Freiburg

Dr. K. Maas-Bauer
 Universitätsklinikum Freiburg
 Department Innere Medizin
 Klinik für Innere Medizin I
 Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und
 Stammzelltransplantation
 Hugstetter Straße 55, D-79106 Freiburg

Dr. C. Marks
 Universitätsklinikum Freiburg
 Department Innere Medizin
 Klinik für Innere Medizin I
 Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und
 Stammzelltransplantation
 Hugstetter Straße 55, D-79106 Freiburg

PD Dr. R. Marks
 Universitätsklinikum Freiburg
 Department Innere Medizin
 Klinik für Innere Medizin I
 Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und
 Stammzelltransplantation
 Hugstetter Straße 55, D-79106 Freiburg

PD Dr. F. Meiß
 Universitätsklinikum Freiburg
 Klinik für Dermatologie und Venerologie
 Hauptstraße 7, D-79104 Freiburg

Prof. Dr. Dr. P. T. Meyer
 Universitätsklinikum Freiburg
 Klinik für Nuklearmedizin
 Hugstetter Straße 55, D-79106 Freiburg

Prof. Dr. Dr. A. Miernik
 Universitätsklinikum Freiburg
 Department Chirurgie
 Klinik für Urologie
 Hugstetter Str.55, D-79106 Freiburg

Dr. C. Miething
 Universitätsklinikum Freiburg
 Department Innere Medizin
 Klinik für Innere Medizin I
 Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und
 Stammzelltransplantation
 Hugstetter Straße 55, D-79106 Freiburg

U. Mößner
 Universitätsklinikum Freiburg
 Tumorzentrum Freiburg – CCCF
 Onkologische Pflegeberatung
 Hugstetter Straße 55, D-79106 Freiburg

Dr. U. Mohr
 St. Claraspital AG
 Endokrinologie mit Ernährungszentrum
 Kleinriehenstrasse 30, CH-4058 Basel

Prof. Dr. H. Neeff
 Universitätsklinikum Freiburg
 Department Chirurgie
 Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie
 Hugstetter Str. 55, D-79106 Freiburg

PD Dr. J. Neubauer
Department für Radiologische Diagnostik
und Therapie
Klinik für Diagnostische und Interventionelle
Radiologie
Hugstetter Str. 55, D-79106 Freiburg

Prof. Dr. C. Neumann-Haefelin
Universitätsklinikum Freiburg
Department Innere Medizin
Klinik für Innere Medizin II
Schwerpunkt Gastroenterologie,
Hepatology, Endokrinologie und
Infektiologie
Hugstetter Straße 55, D-79106 Freiburg

Prof. Dr. G. Niedermann
Universitätsklinikum Freiburg
Klinik für Strahlenheilkunde
Robert-Koch-Straße 3, D-79106 Freiburg

Dr. A. Pahl
Universitätsklinikum Freiburg
Department Innere Medizin
Klinik für Innere Medizin I
Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und
Stammzelltransplantation
Hugstetter Straße 55, D-79106 Freiburg

Prof. Dr. H. L. Pahl
Universitätsklinikum Freiburg
Department Innere Medizin
Klinik für Innere Medizin I
Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und
Stammzelltransplantation
Hugstetter Straße 55, D-79106 Freiburg

Dr. M. Pantic
Universitätsklinikum Freiburg
Department Innere Medizin
Klinik für Innere Medizin I
Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und
Stammzelltransplantation
Hugstetter Straße 55, D-79106 Freiburg

Prof. Dr. B. Passlik
Universitätsklinikum Freiburg
Department Chirurgie
Klinik für Thoraxchirurgie
Hugstetter Straße 55, D-79106 Freiburg

Dr. Stefanie Pietsch
Psychoonkologische Fortbildung (DKG)
Hugstetter Straße 49
79106 Freiburg

Dr. K. Potthoff
iOMEDICO AG
Ellen-Gottlieb-Straße 19, D-79106 Freiburg

Prof. Dr. M. Quante
Universitätsklinikum Freiburg
Department Innere Medizin
Klinik für Innere Medizin II
Schwerpunkt Gastroenterologie,
Hepatology, Endokrinologie und
Infektiologie
Hugstetter Straße 55, D-79106 Freiburg

Dr. B. Rautenberg
Universitätsklinikum Freiburg
Klinik für Frauenheilkunde
Hugstetter Straße 55, D-79106 Freiburg

Dr. J. Rawluk
Universitätsklinikum Freiburg
Department Innere Medizin
Klinik für Innere Medizin I
Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und
Stammzelltransplantation
Hugstetter Straße 55, D-79106 Freiburg

Dr. H. Reinhardt
Universitätsklinikum Freiburg
Department Innere Medizin
Klinik für Innere Medizin I
Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und
Stammzelltransplantation
Hugstetter Straße 55, D-79106 Freiburg

Dr. L. Reinhardt
Universitätsklinikum Freiburg
Department Innere Medizin
Klinik für Innere Medizin I
Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und
Stammzelltransplantation
Hugstetter Straße 55, D-79106 Freiburg

Dr. A. Rettig
Universitätsklinikum Freiburg
Department Innere Medizin
Klinik für Innere Medizin I
Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und
Stammzelltransplantation
Hugstetter Straße 55, D-79106 Freiburg

A. Rösner
Universitätsklinikum Freiburg
Department Innere Medizin
Klinik für Innere Medizin I
Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und
Stammzelltransplantation
Hugstetter Straße 55, D-79106 Freiburg

Prof. Dr. J. Ruf
Universitätsklinikum Freiburg
Klinik für Nuklearmedizin
Hugstetter Straße 55, D-79106 Freiburg

Dr. C. Rummelt
Universitätsklinikum Freiburg
Department Innere Medizin
Klinik für Innere Medizin I
Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und
Stammzelltransplantation
Hugstetter Straße 55, D-79106 Freiburg

Dr. H. Schäfer
Universitätsklinikum Freiburg
Klinik für Strahlenheilkunde
Robert-Koch-Straße 3, D-79106 Freiburg

Prof. Dr. R. Schäfer
Universitätsklinikum Freiburg
Institut für Transfusionsmedizin und
Gentherapie
Hugstetter Str. 55, D-79106 Freiburg

PD Dr. F. Scherer
Universitätsklinikum Freiburg
Department Innere Medizin
Klinik für Innere Medizin I
Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und
Stammzelltransplantation
Hugstetter Straße 55, D-79106 Freiburg

PD Dr. D. Schlager
Universitätsklinikum Freiburg
Department Chirurgie
Klinik für Urologie
Hugstetter Str.55, D-79106 Freiburg

Dr. M. Schinke
Universitätsklinikum Freiburg
Department Innere Medizin
Klinik für Innere Medizin I
Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und
Stammzelltransplantation
Hugstetter Straße 55, D-79106 Freiburg

PD Dr. S. Schmid
Universitätsklinikum Freiburg
Department Chirurgie
Klinik für Thoraxchirurgie
Hugstetter Straße 55, D-79106 Freiburg

Dr. J. Schneider
Universitätsklinikum Freiburg
Department Innere Medizin
Klinik für Innere Medizin IV
Schwerpunkt Nephrologie und
Allgemeinmedizin
Hugstetter Straße 55, D-79106 Freiburg

Dr. D. Schnell
Universitätsklinikum Freiburg
Klinik für Strahlenheilkunde
Robert-Koch-Straße 3, D-79106 Freiburg

Dr. S. Schnitzler
Universitätsklinikum Freiburg
Department Innere Medizin
Klinik für Innere Medizin I
Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und
Stammzelltransplantation
Hugstetter Straße 55, D-79106 Freiburg

PD Dr. E. Schorb
Universitätsklinikum Freiburg
Department Innere Medizin
Klinik für Innere Medizin I
Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und
Stammzelltransplantation
Hugstetter Straße 55, D-79106 Freiburg

Dr. M. Schultheiß
Universitätsklinikum Freiburg
Department Innere Medizin
Klinik für Innere Medizin II
Schwerpunkt Gastroenterologie,
Hepatology, Endokrinologie und
Infektiologie
Hugstetter Straße 55, D-79106 Freiburg

C. Schulz
Universitätsklinikum Freiburg
Tumorzentrum Freiburg – CCCF
Psychosoziale Krebsberatungsstelle Freiburg
Hauptstraße 5a, D-79104 Freiburg

M. Schulz
Universitätsklinikum Freiburg
Klinikumsapothek
Hugstetter Straße 55, D-79106 Freiburg

Prof. Dr. W. Schultze-Seemann
Universitätsklinikum Freiburg
Department Chirurgie
Klinik für Urologie
Hugstetter Straße 55, D-79106 Freiburg

Prof. Dr. J. Seufert
Universitätsklinikum Freiburg
Department Innere Medizin
Klinik für Innere Medizin II
Schwerpunkt Gastroenterologie,
Hepatology, Endokrinologie und
Infektiologie
Hugstetter Straße 55, D-79106 Freiburg

Dr. V. Shlyakhto
Universitätsklinikum Freiburg
Department Innere Medizin
Klinik für Innere Medizin I
Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und
Stammzelltransplantation
Hugstetter Straße 55, D-79106 Freiburg

Dr. K. Shoumariyeh
Universitätsklinikum Freiburg
Department Innere Medizin
Klinik für Innere Medizin I
Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und
Stammzelltransplantation
Hugstetter Straße 55, D-79106 Freiburg

Dr. M. Sieder
Universitätsklinikum Freiburg
Department Innere Medizin
Klinik für Innere Medizin I
Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und
Stammzelltransplantation
Hugstetter Straße 55, D-79106 Freiburg

Dr. A. Sigle
Universitätsklinikum Freiburg
Department Chirurgie
Klinik für Urologie
Hugstetter Str.55, D-79106 Freiburg

Prof. Dr. D. Stolz
Universitätsklinikum Freiburg
Department Innere Medizin
Klinik für Pneumologie
Killianstraße 5, D-79106 Freiburg

Dr. S. Spohn
Universitätsklinikum Freiburg
Klinik für Strahlenheilkunde
Robert-Koch-Straße 3, D-79106 Freiburg

Dr. T. Strüßmann
Universitätsklinikum Freiburg
Department Innere Medizin
Klinik für Innere Medizin I
Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und
Stammzelltransplantation
Hugstetter Straße 55, D-79106 Freiburg

Prof. Dr. R. Thimme
Universitätsklinikum Freiburg
Department Innere Medizin
Klinik für Innere Medizin II
Gastroenterologie, Hepatology,
Endokrinologie und Infektiologie
Hugstetter Straße 55, D-79106 Freiburg

Prof. Dr. N. von Bubnoff
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
Campus Lübeck
Klinik für Hämatologie und Onkologie
Universitäres Cancer Center S-H (UCCSH)
Ratzeburger Allee 160, D-23538 Lübeck

Dr. J. Waldschmidt
Universitätsklinikum Würzburg
Medizinische Klinik und Poliklinik II
Zentrum Innere Medizin (ZIM)
Oberdürrbacher Straße 6, D-97080 Würzburg

Prof. Dr. C. Waller
Universitätsklinikum Freiburg
Department Innere Medizin
Klinik für Innere Medizin I
Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und
Stammzelltransplantation
Hugstetter Straße 55, D-79106 Freiburg

Prof. Dr. G. Walz
Universitätsklinikum Freiburg
Department Innere Medizin
Klinik für Innere Medizin IV
Schwerpunkt Nephrologie und Allgemein-
medizin
Hugstetter Straße 55, D-79106 Freiburg

Prof. Dr. R. Wäsch
Universitätsklinikum Freiburg
Department Innere Medizin
Klinik für Innere Medizin I
Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und
Stammzelltransplantation
Hugstetter Straße 55, D-79106 Freiburg

Dr. M. Waterhouse
Universitätsklinikum Freiburg
Department Innere Medizin
Klinik für Innere Medizin I
Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und
Stammzelltransplantation
Hugstetter Straße 55, D-79106 Freiburg

Dr. C. Wehr
Universitätsklinikum Freiburg
Department Innere Medizin
Klinik für Innere Medizin I
Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und
Stammzelltransplantation
Hugstetter Straße 55, D-79106 Freiburg

PD Dr. J. Wehrle
Universitätsklinikum Freiburg
Department Innere Medizin
Klinik für Innere Medizin I
Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und
Stammzelltransplantation
Hugstetter Straße 55, D-79106 Freiburg

Prof. Dr. C. Weiller
Universitätsklinikum Freiburg
Department Neurozentrum
Klinik für Neurologie und Neurophysiologie
Breisacher Str. 64, D-79106 Freiburg

Dr. A. Weis
Universitätsklinikum Freiburg
Department Innere Medizin
Klinik für Innere Medizin I
Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und
Stammzelltransplantation
Hugstetter Straße 55, D-79106 Freiburg

Prof. Dr. J. Weis
Universitätsklinikum Freiburg
Tumorzentrum Freiburg – CCCF
Selbsthilfeforschung
Hugstetter Straße 49, D-79106 Freiburg

M. Weis
Universitätsklinikum Freiburg
Department Innere Medizin
Klinik für Palliativmedizin
Robert-Koch-Straße 3, D-79106 Freiburg

Dr. P. Wiehle
Universitätsklinikum Freiburg
Klinik für Frauenheilkunde
Hugstetter Straße 55, D-79106 Freiburg

Prof. Dr. R. Zeiser
Universitätsklinikum Freiburg
Department Innere Medizin
Klinik für Innere Medizin I
Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und
Stammzelltransplantation
Hugstetter Straße 55, D-79106 Freiburg

Abkürzungen

A.	Arteria	DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
Aa.	Arteriae	DGTI	Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie e. V.
abs.	absolut	DIC	disseminierte intravasale Gerinnung
Ad	Adressen	dl	Deziliter (100 ml)
ADH	Atypische duktale Hyperplasie oder antidiuretisches Hormon	DR	Dosisreduktion
AFP	Alpha-Fetoprotein (AFP)	DrG	Dragee
Ag	Antigen	DRGs	diagnosis-related groups
AJCC	American Joint Committee on Cancer	Dos	Dosierung
Ak	Antikörper	E	Einheiten
AML	akute myeloische Leukämie	EBM	Evidence Based Medicine, evidenzbasierte Medizin
ALK	Anaplastische Lymphom Kinase	EBV	Epstein-Barr-Virus
ALL	akute lymphatische Leukämie	ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG Performance Scale)
Appl.	Applikation	ED	Erstdiagnose; Extensive Disease
ARDS	acute respiratory distress syndrome	EGF	Epithelial Growth Factor
AS	Arzneistoffe, Augensalbe	EGF-R	Epithelial Growth Factor Receptor
ASH	American Society of Hematology	EKG	Elektrokardiogramm
ATIII	Antithrombin III	E-Lyte	Elektrolyte
AUC	area under the curve	EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
B	Bolusinjektion	Ep	Epidemiologie
BB	Blutbild	ER	endoplasmatisches Retikulum
BCh	Biochemie	ES	Extrasystolen
BE	Bethesda Einheit	F	Faktor (Gerinnungsfaktoren FI bis FXIII)
Bk	Blutkultur	fl	Femtoliter; 1 fl = 10–15 l
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit	FN	febrile Neutropenie
Btl.	Beutel	FSH	Follikel-stimulierendes Hormon
BWS	Brustwirbelsäule	FISH	Fluoreszenz-in-Situ-Hybridisierung
°C	Grad Celsius	g	Gramm
Ca ²⁺	Kalzium	GCP	Good Clinical Practice, gute klinische Praxis
CAVE	Achtung, Vorsicht	GFP	Gefrierfrischplasma
Chem	Chemie	GI	gastrointestinal
c. i. v.	kontinuierlich intravenös	GnRH	Gonadotropin relasing hormone
Cl ⁻	Chlorid	GTH	Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung
CLL	chronische lymphatische Leukämie	h	Stunde(n) (hora)
CML	Chronische myeloische Leukämie	HAT	Heparin-assoziierte Thrombopenie
CMV	Cytomegalievirus	HAV	Hepatitis-A-Virus
CR	komplette Remission		
CRP	C-reaktives Protein		
CT	Computertomografie		
CTx	Chemotherapie		
CYP	Cytochrom P450 3A4		
d	Tag(e) (dies)		
DD	Differenzialdiagnose		
Def	Definition		
DFS	Disease Free Survival, erkrankungsfreies Überleben		
Dg	Diagnostik		

Hb	Hämoglobin	MALT	mukosaassoziiertes lymphatisches Gewebe (mucosa associated lymphoid tissue)
HBV	Hepatitis-B-Virus		
HCC	Hepatozelluläres Karzinom		
HCV	Hepatitis-C-Virus	max.	maximal
Hd/HD	Hochdosis	MDS	Myelodysplastische(s) Syndrom(e)
HIV	Human Immunodeficiency Virus		
Hkt	Hämatokrit	Meth	Methoden
HP	Handelspräparate	MeV	Megaelektronenvolt
HSP	Hitze-Schock-Protein, heat shock protein	mval	Millival
HSV	Herpes-Simplex-Virus	mg	Milligramm
HUS	hämolytisch-urämisches Syndrom	µg	Mikrogramm
		MG	Molekulargewicht
		MHC	Major Histocompatibility Complex
HWS	Halswirbelsäule		
		Mg ²⁺	Magnesium
i. a.	intraarteriell	min	Minute(n)
i. m.	intramuskulär	mind.	mindestens
i.th.	intrathekal	ml	Milliliter
i. v.	intravenös	µl	Mikroliter
ICD-10	International Classification of Diseases (10. Ausgabe)	µm	Mikrometer
IE	Internationale Einheit	MPS	myeloproliferative(s) Syndrom(e)
Ig	Immunglobulin(e)	MPD	myeloproliferative Erkrankungen
Ind	Indikationen	MRD	Minimal Residual Disease
i. p.	intraperitoneal	MRI	Magnetic Resonance Imaging
ITP	Immunthrombozytopenie	MTX	Methotrexat
IU	International Units		
		Na	Nachsorge
		Na ⁺	Natrium
J.	Jahre	NCI	National Cancer Institute
K+	Kalium	NHL	Non-Hodgkin-Lymphom(e)
		NI	Niereninsuffizienz
Kap.	Kapitel	NK	Natural Killer
kg	Kilogramm	NMR	Kernspintomografie
KG	Körpergewicht	NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom
KI	Kontraindikationen		
Klass	Klassifikation	NW	Nebenwirkungen
KM	Knochenmark		
Ko	Komplikationen	OP	Operation
KOF	Körperoberfläche	OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
kps	karnofsky performance status		
l	Liter	p. i.	post injectionem
Lc	Leukozyten	p. o.	per os
LDH	Laktatdehydrogenase	Path	Pathologie
LH	luteinisierendes Hormon	PB	peripheres Blut
LHRH	LH releasing hormone	PBCh	Pathobiochemie
Lit	Literatur	PCR	Polymerase Chain Reaction, Polymerase-Kettenreaktion
LK	Lymphknoten; Leichtketten		
LWS	Lendenwirbelsäule	PDGF	Platelet Derived Growth Factor
		PE	Probeexzision
M.	Morbus	Persp	Perspektive
m	Meter	PFS	Progression Free Survival, progressionsfreies Überleben
		Pg	Pathogenese

pg	Pikogramm; 1 g = 10 ¹² pg	U	Units
Pharm	Pharmakologie	u. a.	unter anderem
Phys	Physiologie	UICC	Union Internationale Contre le Cancer (deutsch Internationale Vereinigung gegen Krebs)
PjP	Pneumocystis jirovecii Prophylaxe		
PKin	Pharmakokinetik		
PPHys	Pathophysiologie	V.	Vena
PPI	Protonenpumpen-Inhibitoren	VEGF	vascular endothelial growth factor
PPSB	Prothrombin-Proconvertin-Stuart/Frower-Faktor Hämophilie-B-Faktor	VES	ventrikuläre Extrasystolen
Prg	Prognose	Vv.	Venae
Px	Prophylaxe	vWF	von-Willebrand-Faktor
		VZV	Varizella-Zoster-Virus
		VZVP	Varizella-Zoster-Virus-Prophylaxe
®	eingetragenes Warenzeichen	WHO	World Health Organisation
RCT	Randomized Clinical Trial	WM	Wirkungsmechanismus
RxCx	Radiochemotherapie	WW	Wechselwirkungen
s. c.	subkutan	z. B.	zum Beispiel
SLE	systemischer Lupus erythematodes	ZNS	Zentralnervensystem
SM	systemische Mastozytose	ZVD	zentralvenöser Druck
sog.	so genannt	ZVK	zentralvenöser Katheter
SOP	Standard Operating Procedure, standardisierte Vorgehensweise	Sonderzeichen	
Stad	Stadieneinteilung	α	Alpha
Susp.	Suspension	β	Beta
SVES	supraventrikuläre Extrasystolen	γ	Gamma
Sy	Symptome, Symptomatik	δ	Delta
		κ	Kappa
		λ	Lambda
TAC	transarterielle Chemoperfusion	μ	Mü, Mikro
Tabl.	Tabletten	→	daraus folgt
tägl.	täglich	↑	erhöht
t½	Halbwertszeit	↓	erniedrigt
Techn	Techniken	>	größer als, häufiger als
Th	Therapie	<	kleiner als, seltener als
TNM	TNM-System, Tumorklassifikation (berücksichtigt T = Tumor, L = Lymphknoten und M = Metastasen)	≥	größer oder gleich
		≤	kleiner oder gleich
		≈	ungefähr
TQM	total quality management; kontinuierliche Qualitätsverbesserung	♀	Frauen, weiblich
		♂	Männer, männlich
		☎	siehe
Trpf.	Tropfen	☎	Telefon
TTP	thrombotisch-thrombozytopenische Purpura	<>	Inkompatibilität mit

1 Grundlagen der klinischen Onkologie

1.1 Epidemiologie

V. Shlyakhto, K. Pothoff

Def: Beschreibung der Verbreitung und Verteilung von Krankheiten in der Bevölkerung und Untersuchung der Ursachen und Folgen.

Meth: Epidemiologische Begriffe

- *Inzidenz*: Zahl von Neuerkrankungen in der Bevölkerung innerhalb eines bestimmten Zeitraumes (z. B. neue Krebsfälle in Deutschland pro Jahr)
- *Inzidenzrate*: Inzidenz pro Personenzahl (z. B. Inzidenz pro 100 000 Personen); kann auch standardisiert angegeben werden (z. B. altersadaptiert)
- *Prävalenz*: Anzahl aller Personen in der Bevölkerung, die zu einem bestimmten Zeitpunkt erkrankt sind
- *Prävalenzrate*: Prävalenz pro Personenzahl (z. B. Prävalenz pro 100 000 Personen)
- *Mortalität*: Anzahl der Personen, die innerhalb eines bestimmten Zeitraums an einer Krankheit versterben (z. B. erkrankungsassoziierte Todesfälle pro Jahr)
- *Mortalitätsrate*: Mortalität pro Personenzahl (z. B. erkrankungsassoziierte Todesfälle pro 100 000 pro Jahr)
- *Risiko*: Wahrscheinlichkeit, dass während eines bestimmten Zeitraums ein Ereignis auftritt; z. B. das Risiko an einer bestimmten Krankheit zu erkranken (Inzidenzrisiko) oder zu versterben (Mortalitätsrisiko).
- *Relatives Risiko (RR)*: Risiko (z. B. Erkrankungsrisiko) in einer bestimmten Subpopulation von exponierten (z. B. Rauchern) im Vergleich zu nichtexponierten Personen. Die mathematisch-statistische Berechnungsgröße prüft, ob Unterschiede zwischen zwei Gruppen auf den zu prüfenden Auslöser (z. B. Rauchen) zurückzuführen sind. Ein Faktor $> 1,0$ beschreibt ein erhöhtes RR, ein Wert $< 1,0$ stellt ein reduziertes RR dar.
- *Risikofaktor*: Merkmal, bei dessen Auftreten ein Wirkzusammenhang bezüglich eines Ereignisses (z. B. Erkrankungsrisiko) besteht. Zu den Risikofaktoren für Krebserkrankungen zählen z. B. demographische Faktoren (Alter, Geschlecht), genetische Veränderungen (spontan oder hereditär), Verhaltens- und Lebensweise (Rauchen, Alkoholkonsum, Ernährung, Bewegung, Sonnenexposition), Infektionen, Umwelteinflüsse und geographische Verteilung.
- *Mittleres Erkrankungsalter*: Maximum der altersbezogenen Verteilung der Erkrankungsfälle

Inzidenz, Alters- und Geschlechtsverteilung sind für jede Entität in den erkrankungsorientierten Kapiteln angegeben (⇨ Kap. 6 bis 8). Maligne Erkrankungen werden neben hereditären Faktoren (⇨ Kap. 1.2) vor allem durch Lebensgewohnheiten und Umweltkarzinogene ausgelöst. Die WHO geht daher davon aus, dass ein Drittel aller Krebserkrankungen vermeidbar sein könnte.

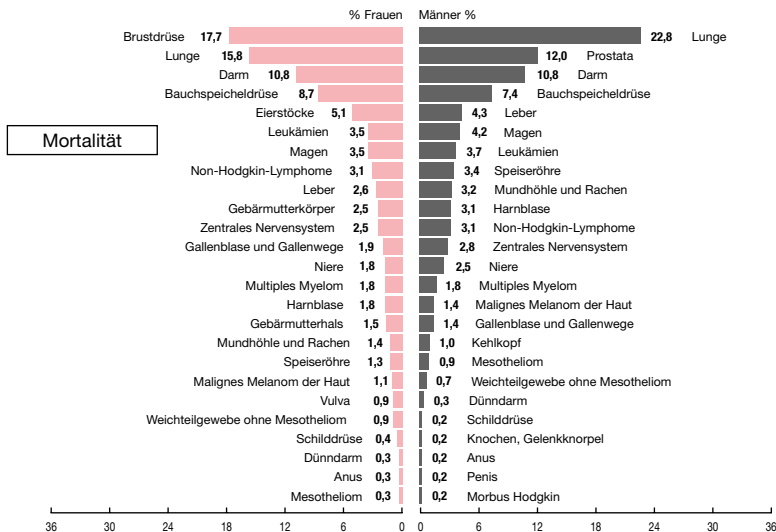
2018 lag die geschätzte Zahl von Krebsneuerkrankungen (ohne nicht-melanotische Hauttumoren) in Europa bei 3,91 Millionen, mit 1,93 Millionen Krebssterbefällen. In Deutschland sind 2018 nach Schätzungen des Zentrums für Krebsregisterdaten insgesamt 498 000 Krebserkrankungen neu diagnostiziert worden. Dabei lag die altersstandardisierte Inzidenzrate bei 422,3/100 000 Männern und 342,9/100 000 Frauen, und die altersstandardisierte Mortalität bei 180,7/100 000 Männern und 122,3/100 000 Frauen.

Geschätzte Inzidenz der häufigsten malignen Erkrankungen in Deutschland (2018)

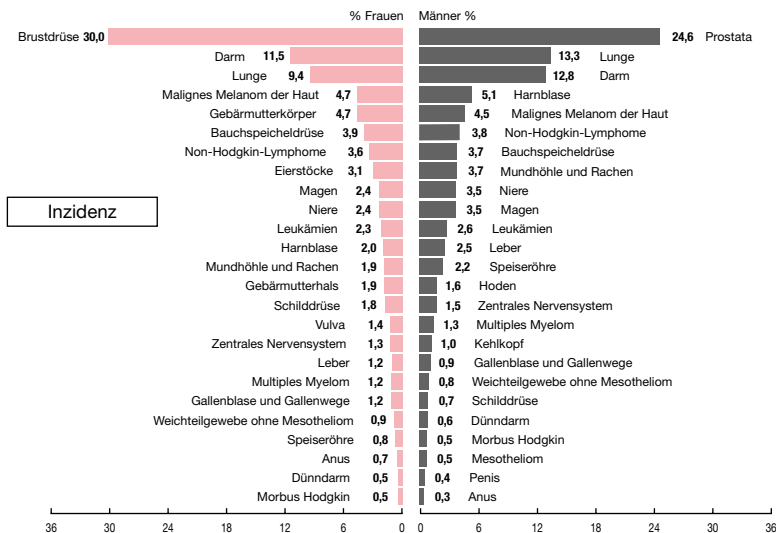
Frauen (ICD-10)		Männer (ICD-10)	
Brust (C50)	69900	Prostata (C61)	65200
Darm (C18-C21)	25710	Lunge (C33-C34)	35290
Lunge (C33-C34)	21930	Darm (C18-C21)	33920
Gebärmutterkörper (C54-C55)	10860	Harnblase (C67)	13500
Malignes Melanom der Haut (C43)	10880	Malignes Melanom der Haut (C43)	12010
Bauchspeicheldrüse (C25)	9160	Mundhöhle und Rachen (C00-C14)	9820
Eierstöcke (C56)	7300	Magen (C16)	9200
Non-Hodgkin-Lymphome (C82-C88)	8280	Niere (C64)	9350
Magen (C16)	5560	Non-Hodgkin-Lymphome (C82-C88)	10190
Leukämien (C91-C95)	5310	Bauchspeicheldrüse (C25)	9860
Niere (C64)	5480	Leukämien (C91-C95)	6870
Krebs gesamt¹	180370	Krebs gesamt¹	215210

¹ Ohne nichtmelanotische Hauttumoren (ICD-10 Kodierung C00-97 ohne C44)
Quelle: Robert Koch-Institut, Zentrum für Krebsregisterdaten

Prozentuale Anteile¹ der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebsneuerkrankungen (Inzidenz) und Sterbefällen (Mortalität) 2018 in Deutschland

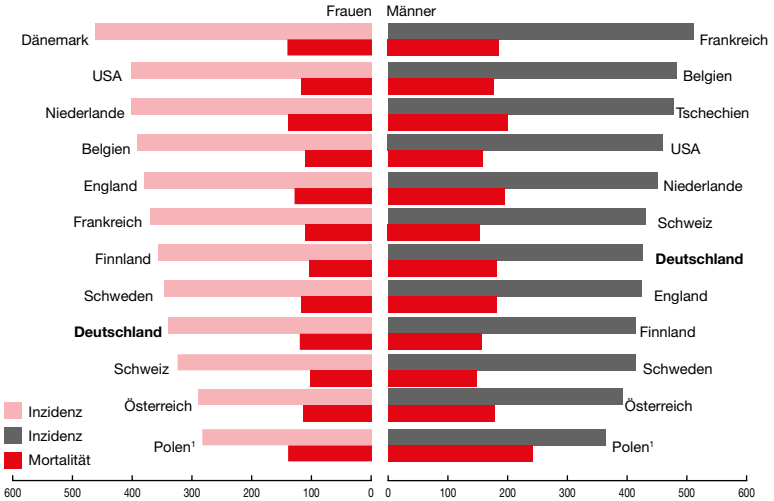


Quelle: Krebs in Deutschland für 2017/2018. 13. Ausgabe. Robert Koch-Institut, Berlin 2021.



Quelle: Krebs in Deutschland für 2017/2018. 13. Ausgabe. Robert Koch-Institut, Berlin 2021.

Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten im europäischen Vergleich, ICD10 C00–C97 (ohne C44), 2017–2018, je 100 000 Personen



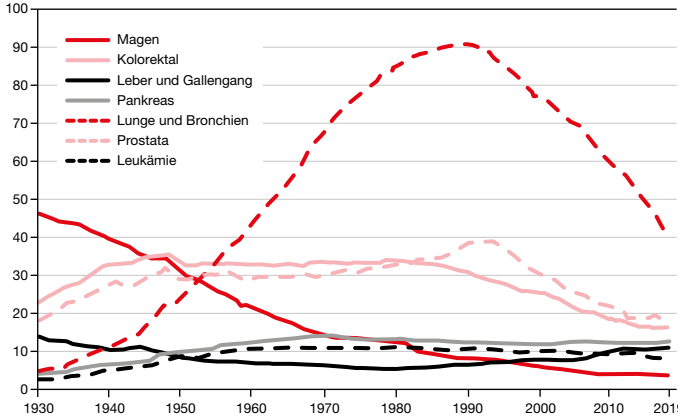
¹ Angaben ohne C 10.1

Quelle: Krebs in Deutschland für 2017/2018. 13. Ausgabe. Robert Koch-Institut, Berlin 2021.

Entwicklung der Mortalitätsraten solider Tumoren (USA, 1975–2017, altersadaptierte Mortalitätsrate pro 100000 Personen)

Männer

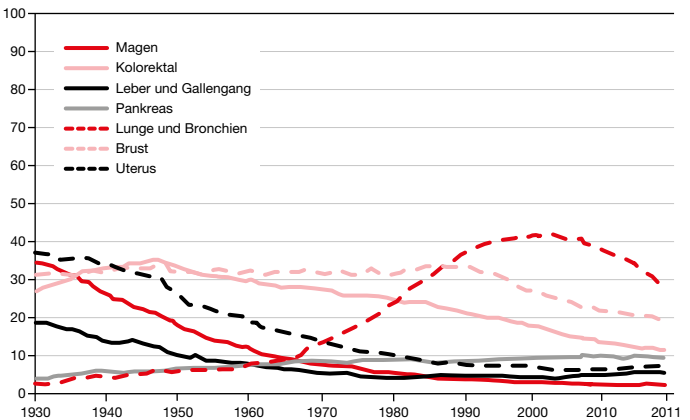
Mortalitätsrate pro 100000 Männer pro Jahr, häufigste Tumorlokalisationen



Quelle: Grafik entsprechend Siegel et al. CA A Cancer J Clin. 2022.

Frauen

Mortalitätsrate pro 100000 Frauen pro Jahr, häufigste Tumorlokalisationen



Quelle: Grafik entsprechend Siegel et al. CA A Cancer J Clin. 2022.

Lit:

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. Eur J Cancer 2018;103:356–87.
2. Krebs in Deutschland für 2017/2018, 13. Ausgabe, Robert Koch-Institut, Berlin 2022.
3. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE et al. Cancer statistics, 2022. CA Cancer J Clin 2022;72: 7–33.

1.2 Molekulare Tumorbiologie und Entstehung maligner Neoplasien

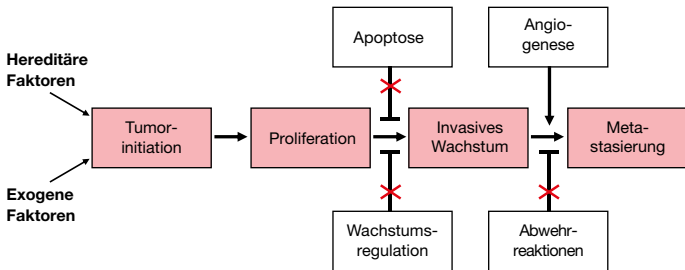
C. Greil, R. Wäsch

Def: Maligne Neoplasien sind durch eine unregulierte Zellproliferation mit Differenzierungsstörung und Fähigkeit zur lokalen Invasion und Metastasierung charakterisiert.

Pg: Von zentraler Bedeutung ist die Akkumulation genetischer und epigenetischer Veränderungen, die zur Entstehung einer Zellpopulation mit malignem Phänotyp führen. Schlüsselaspekte dieser Entwicklung sind:

- **Karzinogenese:** Entstehung eines malignen Zellklons mit unbegrenzter Proliferationskapazität, Immortalisierung (⇌ 1.2.1)
- **Störungen von Zellzyklus und zellulärer Wachstumsregulation,** Verlust von antiproliferativen Regelkreisen, Unabhängigkeit von proliferationsfördernden Signalwegen (⇌ 1.2.2)
- **Verlust der Apoptosefähigkeit** (⇌ 1.2.3)
- **Neovaskularisierung** durch Induktion der Angiogenese (⇌ 1.2.4)
- **Invasions- und Metastasierungskapazität** (⇌ 1.2.4)
- **Deregulation des zellulären Metabolismus**
- **Vermeidung bzw. Inhibition antitumoraler Abwehrreaktionen** (immunologische Escape-Mechanismen)

Weitere begünstigende Faktoren sind phänotypische Plastizität, epigenetische Reprogrammierung, polymorphe Mikrobiome und Seneszenz.



Die Entwicklung neuer Ansätze zur Prävention und Therapie basiert auf einem besseren Verständnis der molekularen Grundlagen von Entstehung und Biologie maligner Neoplasien („targeted therapy“).

- Lit:**
1. Brock A, Krause S, Ingber DE. Control of cancer formation by intrinsic genetic noise and microenvironmental cues. *Nat Rev Cancer* 2015;15:499–509.
 2. Hanahan D. Hallmarks of cancer: New dimensions. *Cancer Discov* 2022;12:31–46.
 3. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011;144:646–74.
 4. Nam AS, Chaligne R, Landau DA. Integrating genetic and non-genetic determinants of cancer evolution by single-cell multi-omics. *Nat Rev Genet.* 2021;22:3–18.
 5. Phan TG, Croucher PI. The dormant cancer cell life cycle. *Nat Rev Cancer.* 2020;20:398–411.
 6. Weinberg RA. *The biology of cancer.* Garland Science, New York 2007.

1.2.1 Karzinogenese und Tumorstammzellen

C. Greil, R. Wäsch

Def: Entwicklung maligner Erkrankungen durch schrittweise Transformation von gesunden in maligne Zellen, ausgelöst durch exogene und endogene Faktoren (Karzinogene bzw. karzinogenetische Defekte).

Pg: Zur Entstehung eines klinisch manifesten malignen Tumors ist eine Vielzahl von Veränderungen notwendig (Modell der Mehrschritt-Karzinogenese). Dabei stehen Punktmutationen oder zytogenetische Aberrationen (z. B. Translokation/Inversion/Deletion) mit Veränderung der Aktivität regulatorischer Gene (Protoonkogene, Tumorsuppressorgene, z. B. p53, pRB) im Vordergrund. Diese können hereditär (Keimbahnmutation) oder spontan (somatische Mutation) als Folge unterschiedlicher auslösender Faktoren auftreten. Bei einer großen Zahl maligner Erkrankungen tragen exogene Risikofaktoren (z. B. Übergewicht, Alkohol- und Tabakkonsum) zur Entstehung dieser Veränderungen bei. Eine intensiv diskutierte Hypothese besagt, dass Tumorzellen hierarchisch organisiert sind und aus Tumorstammzellen hervorgehen. Diese Tumorstammzellen haben eine unbegrenzte Fähigkeit zur Selbsterneuerung, teilen sich nur langsam und sind besonders therapieresistent. Dadurch können sie Ausgangspunkt für Tumorrezidive und Metastasierung sein.

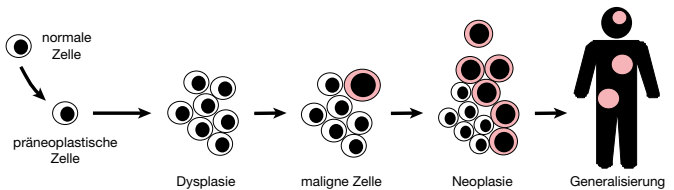
Exogene Karzinogene

- Chemikalien, Medikamente
- ionisierende Strahlung
- Infekte (Viren, Bakterien, Protozoen, insbesondere chronische Infekte)

Endogene karzinogenetische Störungen

- Defekte der DNA-Reparatur
- Chromosomenfehlverteilung
- Defekte der Regulation epigenetischer Ereignisse
- genetische Instabilität

Modell der Mehrschritt-Karzinogenese



Initiation	Promotion	Transformation	Progression	Invasion Metastasen
Genetische Veränderung - hereditär - Chemikalien - Radiatio - Viren	Klonale Expansion - endokrin - Entzündung - Ernährung	Genetische Veränderung - Telomerase - Onkogene - Suppressorgene - Apoptosestörung	Genetische Veränderung - Wachstumsfaktoren - Heterogenität - genet. Instabilität	Genetische Veränderung - Angiogenese - Proteinasen - Matrixproteine

Exogene Karzinogene und assoziierte humane Neoplasien

Karzinogen/Gruppe	Assoziierte Erkrankungen
Genussmittel	
• alkoholische Getränke	Leberzellkarzinom, Kopf- und Halstumoren, gastrointestinale Tumoren
• Tabak	Lungenkarzinom, Kopf- und Halstumoren, Ösophagus-, Pankreas-, Nierenzell-, Nierenbecken-, Blasenkarzinom
Arbeitsstoffe und Umweltbelastung	
• aromatische Amine	Blasenkarzinom, Harnwegstumoren
• Arsen, Arsenverbindungen	Lungenkarzinom, Hauttumoren
• Asbest	Lungenkarzinom, Mesotheliome
• Benzol, Styrol, Benzen	Akute myeloische Leukämie
• Benzidin	Blasenkarzinom
• Beryllium	Lungenkarzinom
• Chlormethyläther	Lungenkarzinom
• Chrom, Chromverbindungen	Lungenkarzinom, Kopf- und Hals-Tumoren
• Halogenkohlenwasserstoffe	Leberzellkarzinom, Harnwegstumoren
• halogenierte Alkyl-, Aryl- und Alkylaryloxide	Lungenkarzinom, Kopf- und Hals-/gastrointestinale/Harnwegs-/Hauttumoren
• Holzstaub	Nasennebenhöhlen-Tumoren
• ionisierende Strahlung	verschiedene solide Tumoren, Leukämien
• Isopropylalkoholproduktion	Nasennebenhöhlen-Tumoren
• Kadmium	Lungenkarzinom
• Kokerei-Rohgase	Lungenkarzinom, Kopf- und Halstumoren
• Nickel, Nickelverbindungen	Lungenkarzinom, Kopf- und Halstumoren
• Nitrosamine	Ösophaguskarzinom
• polyzyklische Kohlenwasserstoffe	Lungen-, Skrotumkarzinom, Hauttumoren
• Radon und Zerfallsprodukte	Lungenkarzinom
• Ruß, Teer, Pech, Anthrazen	Hauttumoren
• Quarzstaub (Silikose)	Lungenkarzinom
• Senfgas	Lungenkarzinom, Kopf- und Halstumoren
• Trichlorethylen	Nierenzellkarzinom
• UV-Licht (Sonnenlicht, UV-B)	Hauttumoren, Melanom
• Vinylchlorid	Angiosarkom der Leber

Karzinogen/Gruppe	Assoziierte Erkrankungen
Medikamente	
• Alkylantien	Akute myeloische Leukämie, Blasenkarzinom
• androgene Steroide	Leberzellkarzinom
• Diethylstilbestrol (pränatal)	Adenokarzinom der Vagina
• Epipodophyllotoxinderivate	Akute myeloische Leukämie
• Immunsuppressiva (Azathioprin, Ciclosporin)	Non-Hodgkin-Lymphome, Hauttumoren, Sarkome
• Phenazetin	Nierenbeckenkarzinom, Blasenkarzinom
• synthetische Östrogene	Endometriumkarzinom
Bakterien, Viren, Pilze	
• Aspergillus (Aflatoxine)	Leberzellkarzinom
• chronische Hepatitis B, C	Leberzellkarzinom
• Epstein-Barr-Virus (EBV)	Burkitt-Lymphom, Nasopharynx-Karzinom, Hodgkin-Lymphom, ZNS-Lymphome bei HIV-positiven Patienten, Magenkarzinom
• Helicobacter pylori	Magenkarzinom, MALT-Lymphom des Magens
• HIV	Lymphome, Kaposi-Sarkom, Zervixkarzinom, Hodgkin-Lymphome, Rektum- und Analkarzinome, Leberzellkarzinom, Kopf- und Halstumoren, Lungenkarzinom
• HTLV-1	Adulte T-Zell-Leukämie/Lymphom
• humane Papillomviren (HPV)	Zervix-/Vulva-/Anal-/Peniskarzinom, Oropharynxkarzinom
• KSHV/HHV-8	Kaposi-Sarkom, multiples Myelom (fraglich)
• Schistosomiasis	Blasenkarzinom

Genetische Veränderungen und assoziierte solide Tumoren

Hereditäres Syndrom	Gen	Lokus	Primärer Tumor	Assoziierte Erkrankungen
Li-Fraumeni-Syndrom	TP53	17p13.1	Mammakarzinom, Sarkome	ZNS-Tumoren, Leukämien, Lymphome
Familiäre adenomatöse Polypose (FAP, Gardner-Syndrom, Turcot-Syndrom)	APC	5q21	Kolorektales Karzinom	Magenkarzinom, Pankreaskarzinom, Osteome, Medulloblastom, Desmoid-tumor, Schilddrüsenkarzinom
Hereditäres nichtpolypöses Kolonkarzinom (HNPCC, Lynch Syndrom)	MSH2, MLH1, PMS2, MSH6	2p16, 3p21, 7p22, 2p16	Kolorektales Karzinom	Endometrium-/Ovarial-/Cholangio-/Urothel-/Dünndarmkarzinom, Glioblastom
Hereditäres diffuses Magenkarzinom	CDH1	16q22	Magenkarzinom	Mammakarzinom
Neurofibromatose Typ 1	NF1	17q11	Neurofibrome	Neurofibrosarkom, AML, ZNS-Tumoren
Neurofibromatose Typ 2	NF2	22q12	Akustikusneurinom, Meningeom	Gliome, Ependymome
Wilms Tumor	WT1, WT2	11p13, 11p15	Wilms Tumor (Nephroblastom)	Aniridie, urogenitale Störungen, mentale Retardierung
Hereditäres Mammakarzinom Typ 1, 2	BRCA1, BRCA2	17q21, 13q12	Mammakarzinom	Ovarialkarzinom, Pankreaskarzinom
Bloom-Syndrom	BLM	15q26	Leukämien, Lymphome	verschiedene solide Tumoren, Immundefekt
Von Hippel-Lindau (VHL) Syndrom	VHL	3p12	Klarzelliges Nierenzellkarzinom	Phäochromozytome, retinale Angiome, zerebelläre Hämangiome
Hereditäres papilläres Nierenkarzinom	MET	7q31	Papilläres Nierenkarzinom	andere solide Tumoren
Familiäres Melanom	CDNK2A (p16), CDK4	9p21, 12q13	Melanom	Pankreaskarzinom, dysplastische Nävi
Multiple endokrine Neoplasie 1 (MEN1)	MEN1	11q13	Inselzellkarzinom	Nebenschilddrüsen-/Hypophysenvorderlappadenome

Genetische Veränderungen und assoziierte solide Tumoren

Hereditäres Syndrom	Gen	Lokus	Primärer Tumor	Assoziierte Erkrankungen
Multiple endokrine Neoplasie 2 (MEN2)	MEN2 (RET)	10q11	Medulläres Schilddrüsenkarzinom	Phäochromozytome, Hamartome, Nebenschilddrüsenadenome
Cowden-Syndrom	PTEN, MMAC1	10q23	Mammakarzinom, follikuläres Schilddrüsenkarzinom	Hamartome, intestinale Polypen, Hautveränderungen
Ataxia teleangiectatica (Louis-Bar)	ATM	11q22	Lymphome	Ataxie, Immundefizienz, Mammakarzinom
Xeroderma pigmentosum	XBD, XPD, XPA	variabel	Hauttumoren	Pigmentstörungen, Hypogonadismus
Fanconi-Anämie	FACC, FACA	9q22, 16q24	AML	Panzytopenie, Skelettstörungen
Retinoblastom	RB	13q14	Retinoblastom	Osteosarkome
Tuberöse Sklerose	TSC1, TSC2	9q34, 16p13	Kutane Fibroadenome	Astrozytome, Hauttumoren

- Lit:**
1. Ciara JA, Monge C, Yang Y et al. Targeting signaling pathways and the immune microenvironment of cancer stem cells – a clinical update. *Nat Rev Clin Oncol* 2020;17:204–32.
 2. Kontomandis EN, Koutras A, Syllaios A et al. Role of oncogenes and tumor-suppressor genes in carcinogenesis: A review. *Anticancer Res* 2020;40:6009–15.
 3. McGee RB, Nichols KE. Introduction to cancer genetic susceptibility syndromes. *Hematology, ASH Educational Program* 2016;2016:293–301.
 4. Tran KB, Lang JJ, Compton K et al. The global burden of cancer attributable to risk factors, 2010–19: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* 2022;400:563–91.
 5. Weinberg RA. *The biology of cancer*. Garland Science, New York 2007.

1.2.2 Proliferationsregulation, Zellzyklus, Apoptose

F. Biavasco, R. Wäsch

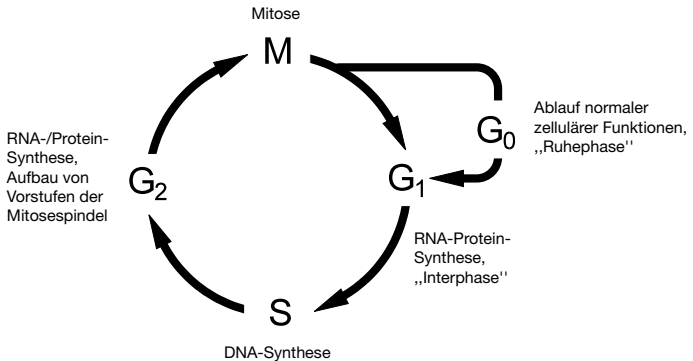
Zellzyklus

Def: Regulation von Zellwachstum und -teilung („Zellzyklus“) durch proliferationsstimulierende und -hemmende intrazelluläre und extrazelluläre Signale. Hauptschritte des Zellzyklus beinhalten:

- Zellwachstum mit RNA- und Proteinsynthese
- DNA-Synthese mit Verdopplung des genetischen Materials (DNA-Replikation)
- Verteilung des genetischen Materials (Chromosomentrennung) auf die entstehenden Tochterzellen

Störungen des Zellzyklus können zu ungehinderter Proliferation oder Anhäufung von genetischen Schäden führen und damit zur Tumorentstehung beitragen.

Phys: *Phasen des Zellzyklus*



- *G₀-Phase („gap“-Phase):* keine Teilungsaktivität. Ausübung zellulärer Grundfunktionen, „Ruhephase“
- *Interphase*
 - *G₁-Phase:* zelluläres Wachstum nach Stimulation durch extrazelluläre Signale, RNA- und Proteinsynthese, Vorbereitung der DNA-Synthesephase. Mit Erreichen einer bestimmten Größe passiert die Zelle den „Restriktionspunkt“, der den Ablauf eines kompletten Zellzyklus einleitet
 - *S-Phase:* DNA-Replikation mit Verdopplung der genetischen Information
 - *G₂-Phase:* Korrektur eventueller Replikationsfehler, Vorbereitung der Mitosephase, Bildung von Komponenten der Mitosespindel
- *M-Phase (Mitosephase):* Chromosomenkondensation und Anordnung an der Äquatorialebene, Ausbildung der Mitosespindel, Chromosomentrennung und Entstehung der Tochterzellen.
- In der folgenden neuen G₁-Phase kann die Zelle in die terminale Zelldifferenzierung eintreten oder einen neuen Zellteilungszyklus beginnen.

Kontrollpunkte des Zellzyklus

- Kontrollpunkte („Checkpoints“) überprüfen die ordnungsgemäße Verdopplung der DNA und die Verteilung der Chromosomen auf die Tochterzellen. DNA-Schäden führen in der G1- oder G2-Phase zur „Checkpointaktivierung“ mit Zellzyklusstillstand und DNA-Reparatur.
- Der Mitose- oder Spindelcheckpoint überprüft in der Mitose die ordnungsgemäße Verbindung der mitotischen Spindel mit den Chromosomen und verhindert so eine Fehlverteilung chromosomalen Materials auf die Tochterzellen. Können die Fehler an besagten Zellzykluskontrollpunkten nicht behoben werden, leitet die Zelle den programmierten Zelltod ein (Apoptose, ⇨ Kap. 1.2.3). Fehlfunktionen der Zellzykluskontrollpunkte können zu einer Anhäufung von genetischen Fehlern führen und so zur Tumorentstehung beitragen.

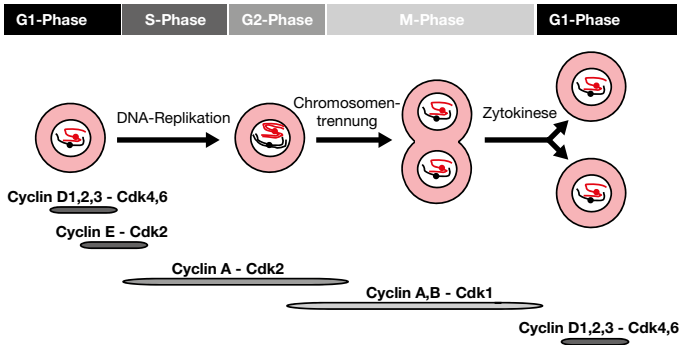
Molekulare Steuerung der Zellteilung

Die molekulare Steuerung der Zellteilung erfolgt im Wesentlichen durch Cyclin-abhängige Kinasen („cyclin-dependent kinases“, CDKs), die in den einzelnen Zellzyklusphasen durch Bindung an Cycline reguliert werden. Die periodische Aktivität der verschiedenen Cyclin-CDK-Komplexe in bestimmten Zellzyklusphasen sorgt dafür, dass der Teilungszyklus geordnet und in einer Richtung abläuft. Diese Periodik wird durch zeitlich abgestimmte Proteinsynthese und -degradation der Cycline, sowie modulatorische Phosphorylierung und räumliche Lokalisation der Enzymkomplexe sichergestellt. Zudem können CDK-Inhibitoren (Proteine der INK4- und Cip/Kip-Familie) den Cyclin-CDK-Komplex hemmen und dadurch das Fortschreiten der Zelle im Zellzyklus verhindern.

In der G1-Phase stimulieren extrazelluläre Signale die Cyclin-D-Expression, woraufhin Cyclin-D-CDK-Komplexe das Retinoblastomprotein (pRB) phosphorylieren. Dies führt zur Freisetzung von E2F-Transkriptionsfaktoren und Aktivierung der Expression von Genen, welche für den Schritt der Zelle in die S-Phase benötigt werden. Dadurch kommt es zum Überschreiten des Restriktionspunktes („*point of no return*“) und zum irreversiblen und von extrazellulären Signalen unabhängigen Eintritt in den Zellteilungszyklus.

Die gezielte Proteolyse von Cyclinen oder CDK-Inhibitoren durch das Ubiquitin-Proteasom-System spielt eine wesentliche Rolle für die geordnete Zellteilung. CDK-Inhibitoren werden z. B. am Ende der G1-Phase durch den Ubiquitin-Ligase SCF-Komplex degradiert und dies trägt zum Eintritt in die S-Phase bei. In der Mitosephase wird Cyclin B so lange stabilisiert, bis alle Chromosomen korrekt mit der Mitosespindel verbunden sind. Danach kommt es unter nachlassender Aktivität des Mitosekontrollpunktes zu einer zunehmenden Aktivierung der Ubiquitin-Ligase „Anaphase-Promoting Complex/Cyclosome“ (APC/C) und einer schnellen Degradation von Cyclin B. Durch den raschen Cyclin B-Abbau werden die Chromosomentrennung und der Mitoseaustritt vermittelt. Eine weitere wichtige Rolle bei der Zellteilungsregulation spielen mitotische Aurora-Kinasen und Polo-like-Kinasen.

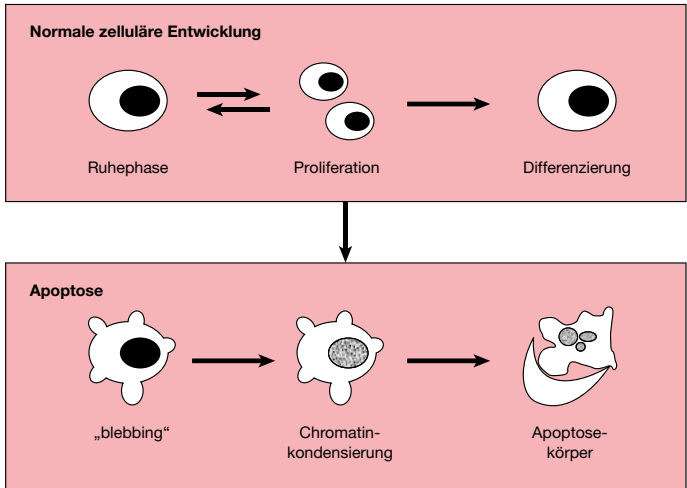
Spezifische Inhibitoren verschiedener Zellzyklus-regulierender Kinasen befinden sich in der klinischen Prüfung bei unterschiedlichen Tumorerkrankungen. CDK4/6-Inhibitoren sind für die Behandlung des hormonrezeptor-positiven Mammakarzinoms und Proteasominhibitoren für die Therapie des multiplen Myeloms zugelassen.

Regulation des Zellteilungszyklus durch periodische Cyclinaktivität**Apoptose**

Def: „Programmierter Zelltod“ („programmed cell death“), d. h. das gesteuerte Absterben von Zellen, z. B. während der Embryonalentwicklung, zur gezielten Elimination genetisch geschädigter Zellen oder zur klonalen Selektion lymphozytärer B- und T-Zellen. Störungen der Apoptose können die Entwicklung und Progredienz maligner Neoplasien begünstigen (mangelndes Absterben maligner Zellen).

Phys: *Morphologische Charakteristika*
Zellen können während unterschiedlicher Entwicklungsphasen in die Apoptose eintreten. Kennzeichen apoptotischer Zellen sind:

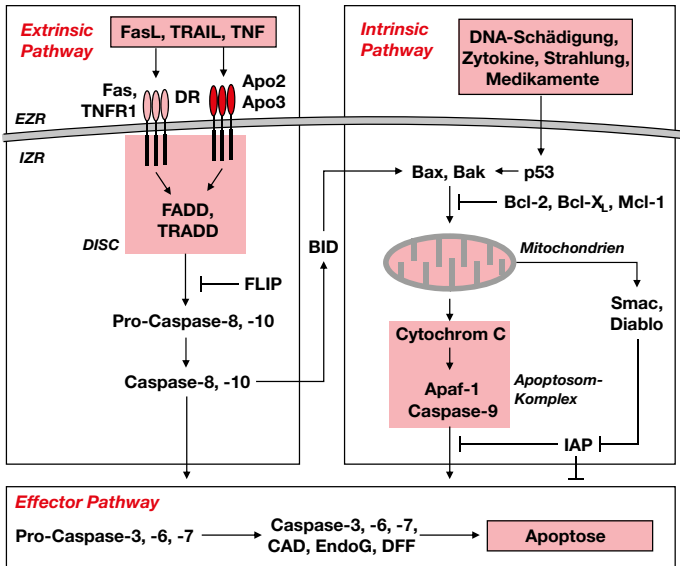
- Zellschrumpfung
- Membranausstülpungen („blebbing“)
- Chromatinkondensierung und DNA-Fragmentierung
- residuale „Apoptose-Körper“, die von Makrophagen und benachbarten Zellen phagozytiert werden



Steuerung der Apoptose

Einleitung und Ablauf der Apoptose folgen zwei unterschiedlichen Pfaden („extrinsic“ und „intrinsic pathway“), die hier vereinfacht dargestellt werden und in eine gemeinsame Endstrecke münden.

- **Extrinsic Pathway:** Bindung spezifischer Liganden (u. a. Fas Ligand FasL, Tumor Nekrose Faktor TNF, TNF-Related Apoptosis-Inducing Ligand TRAIL) an „death receptors“ (DR, z. B. Fas, TNF-Rezeptor 1, Apo-2, Apo-3). Intrazelluläre Signaltransduktion über DISC (Death Inducing Signaling Complex) und spezielle Cystein-Proteinasen (Caspasen).
- **Intrinsic Pathway:** Auslösung einer zellulären/genetischen Schädigung durch Strahlung, Toxine, Hypoxie oder Zytokindeprivation → Aktivierung von p53. Konsekutive Aktivierung von BAX (BCL-2 Associated X-protein) und BAK (BCL-2 Antagonist Killer) führt zur Freisetzung von Cytochrom C aus Mitochondrien. BCL-2 (B-Cell Leukemia-2), BCL-X_L (Bcl-2 Related Protein Long Isoform) und MCL-1 (Myeloid cell leukemia 1) in der äußeren Mitochondrienmembran können diesen Schritt hemmen und wirken anti-apoptotisch. Cytochrom C bildet mit APAF-1 (Apoptotic Protease Activating Factor-1), ATP (Adenosintriphosphat) und Procaspase-9 den Apoptosom-Komplex, der Caspase 9 aktiviert. Caspase 9 kann durch IAP (Inhibitor of Apoptosis) gehemmt werden. Extrinsischer und intrinsischer Pfad sind über BID (BCL-2 Interacting Protein) verbunden.
- **Endstrecke:** Aktivierung von Caspasen 3, 6 und 7 sowie von Endonukleasen (Endonuclease G, CAD Caspase-Aktiviert DNase, DFF DNA Fragmentation Factor).



Störungen der Apoptose

- *p53-Mutationen* → Verlust der Apoptosefähigkeit → Wachstumsvorteil von Zellen und Tumorentstehung
- *BCL-2-Aktivierung*: Chromosomale Translokation des BCL-2-Gens (z.B. t(14;18)) bei bestimmten Zell-Lymphomen kann zur anhaltenden Aktivierung von BCL-2 führen → Verlust der Apoptosefähigkeit → Lymphomentwicklung (z.B. CLL, FL ⇒ Kap. 7.5.2, 7.5.5).

Therapeutische Angriffspunkte

BCL-2 (Venetoclax), MCL-1 (S63845/MIK665)

Lit:

1. Cruz Walma DA, Chen Z, Bullock AN et al. Ubiquitin ligases: guardians of mammalian development. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2022;23:350–67.
2. Da Costa AABA, Chowdhury D, Shapiro GI et al. Targeting replication stress in cancer therapy. *Nat Rev Drug Discov* 2022 Oct 6. doi: 10.1038/s41573-022-00558-5. Online ahead of print.
3. Diepstraten ST, Anderson MA, Czabotar PE et al. The manipulation of apoptosis for cancer therapy using BH3-mimetic drugs. *Nat Rev Cancer* 2022;22:45–64.
4. Fassl A, Geng Y, Sicinski P. CDK4 and CDK6 kinases: From basic science to cancer therapy. *Science* 2022;375:eabc1495.
5. Greil C, Engelhardt M, Wäscher R. The role of the APC/C and its coactivators Cdh1 and Cdc20 in cancer development and therapy. *Front Genet* 2022;13:941565.

1.2.3 Metastasierung und Angiogenese

V. Shlyakhto, R. Wäsch

Def: *Tumorangiogenese:* Neubildung von Gefäßen zur Sauerstoff- und Nährstoffversorgung des wachsenden Tumors
Metastasierung: Tumorabsiedlung über Lymph- und/oder Blutgefäße in andere Organe

Pg: *Tumorangiogenese* (⇌ Kap. 5.7)
 Das Wachstum solider Tumoren über eine bestimmte Größe hinaus erfordert den Übergang von einem avaskulären „Ruhezustand“ in einen vaskularisierten Zustand mit verbesserter Nährstoffversorgung des Tumors. Dieser sogenannte „*angiogenic switch*“ (Folkman, 1971) mit Ausbildung eines Tumorgefäßsystems ist unerlässlich für Proliferation und Metastasierung.

Die Steuerung der tumorinduzierten Neoangiogenese erfolgt durch die Produktion von Angiogenesefaktoren durch Tumorzellen und die unmittelbare Tumorumgebung („tumor microenvironment“):

- Tumorhypoxie → induziert Bildung von Transkriptionsfaktoren HIF1 α , 2 α und 3 α („Hypoxia Inducible Factors“)
- HIFs induzieren die Transkription von Angiogenesefaktoren, vor allem VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) und PlGF (Placental Growth factor), sowie anderen Wachstumsfaktoren, z. B. PDGF (Platelet Derived Growth Factor), FGF (Fibroblast Growth Factor), und Angiopoetinen.
- Dies führt zur Mobilisierung und Stimulation endothelialer Vorläuferzellen sowie Gefäßneubildung und -differenzierung. Die Tumorendothelzellen bilden eine undichte Vaskulatur, welche die Extravasation von Tumorzellen begünstigt.
- Medikamentöse Konzepte zur Hemmung der Tumorangiogenese haben klinische Wirksamkeit (⇌ Kap. 5.8)

Metastasierung (⇌ Kap. 8.12)

Hämatogene oder lymphogene Tumorzell-Streuung kann erst nach Anschluss eines Tumors an das Lymph- oder Blutgefäßsystem erfolgen → enger Zusammenhang von Tumorangiogenese und Metastasierung. Invasives Wachstum und Metastasierung sind für 90 % der Krebstodesfälle verantwortlich. Zellen weisen während des Metastasierungsprozesses eine veränderte Morphologie auf, die mit Veränderungen der zellulären Interaktion und der Verankerung in der extrazellulären Matrix einhergeht.

Der Metastasierungsprozess kann in einzelne Schritte unterteilt werden, die individuellen Steuerungs- und Einflussfaktoren unterliegen, die sogenannte „Invasions-Metastasierungskaskade“: Primärtumorformation → lokale Invasion → Intravasation → Überleben in der Zirkulation → „Arrest“ in Organgefäßen → Extravasation → Proliferation und Formation von Mikrometastasen bis Makrometastasen. Voraussetzung ist das Vorliegen von Tumorstammzellen mit unbegrenzter Proliferationskapazität.

- *Lokale Invasion:* Destruktion von Adhäsionspunkten („tight junctions“) und Basalmembran. Interaktion der Tumorzellen mit der extrazellulären Matrix und ihrem Microenvironment.
- *Epithelial-mesenchymale Transition (EMT):* Verlust von epithelialer zellulärer Morphologie (zelluläre Polarität und Adhäsion) und Entwicklung mesenchymaler Charakteristika (Migration, invasives Potenzial).

- *Intravasation*: Interaktion von Tumorzellen mit Stroma/Gefäßwand, Freisetzung von Tumorzellen in den Gefäßraum
- „*Life in transit*“ – „*Circulating tumor cells*“ (CTC): Überleben der Tumorzellen im Gefäßraum, Bildung von Aggregaten aus Tumorzellen und Thrombozyten, Hemmung immunologischer Abwehrreaktionen
- *Arrest in Organgefäßen und Extravasation*: Adhäsion an die Gefäßwand (z. T. in Kapillaren), Migration durch die Gefäßwand in das umgebende Gewebe.
- *Mesenchymal-epitheliale Transition*: reverser Prozess zur EMT, wenn mesenchymal erscheinende zirkulierende Tumorzellen wieder epitheliale Eigenschaften annehmen
- *Proliferation* von Tumorzellen in den Zielorganen, Abbau lokaler extrazellulärer Matrixkomponenten, Bildung einer „Tumorzell-Nische“, Interaktion mit dem neuen Microenvironment
- *Induktion* von Tumorgefäßen in Zielorganen, Größenwachstum der Metastase mit lokaler klinischer Symptomatik

Molekulare Veränderungen und EMT

Die molekularen Grundlagen der Metastasierung sind Gegenstand aktiver Forschung. Zur Identifikation relevanter Faktoren werden z. B. vergleichende Genexpressionsanalysen von primären und metastasierten Tumoren durchgeführt, um Einblicke in die molekularen Abläufe/Ursachen der Metastasierung zu erhalten:

- Überexpression von GTPasen der Rho-Familie fördert durch Modulation des Aktin-Zytoskeletts die Motilität von Tumorzellen.
- Verlust von E-Cadherin und anderen epithelialen Markern (Occludin, Claudin) beeinflusst die Zelladhäsion und ermöglicht Tumorzellen, sich aus dem Verband zu lösen.
- Überexpression von mesenchymalen Markern (z. B. N-Cadherin) begünstigt Migrationsprozesse
- VEGF und Angiopoetine sind erforderlich zur Bildung neuer Gefäße, die in der Regel abnormal und durchlässig sind und Tumorzellen die Migration und Extravasation erleichtern.
- Matrix-Metalloproteinasen degradieren Bestandteile der extrazellulären Matrix und ermöglichen die Tumorzellinvasion in andere Organe.
- Aberrante Expression von Transkriptionsfaktoren (z. B. Snail, Slug, Twist und Zeb) unterstützt die „epithelial-mesenchymale Transition“ (EMT), mit
 - Adhärenz von Tumorzellen ↓
 - Veränderung von polygonaler (epithelialer) zu spindelförmiger Morphologie
 - Expression von Matrix-abbauenden Enzymen ↑, Motilität ↑, Apoptose-resistenz ↑

Organotropismus

Verschiedene Tumoren metastasieren bevorzugt in bestimmte Organe. Die entsprechenden Metastasierungsmuster sind nicht allein durch den Blutfluss zu erklären, sondern stellen aus heutiger Sicht organspezifisches „Homing“ (beeinflusst durch Adhäsionsfaktoren, Integrine und Stromaeigenschaften) dar.

- Mammakarzinom: häufig Metastasierung in Knochen und Lunge, seltener in Leber und Gehirn
- Kleinzelliges Lungenkarzinom (Small Cell Lung Cancer, SCLC): diffuse Dissemination in unterschiedliche Organe
- Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC): häufig in kontralaterale Lunge, Gehirn, Leber und Knochen
- Prostatakarzinom: osteoplastische Knochenmetastasen, später Lunge, Leber
- Kolorektales Karzinom: in Leber, Peritonealhöhle und Lunge
- Ovarialkarzinom: bevorzugt lokal in Peritonealhöhle, eher selten andere Organmetastasen

Lit:

1. Ganesh K, Massagué J. Targeting metastatic cancer. *Nat Med* 2021;27:34–44.
2. Lambert AW, Pattabiraman DR, Weinberg RA. Emerging biological principles of metastasis. *Cell* 2017;168:670–91.
3. Lugano R, Ramachandran M, Dimberg A. Tumor angiogenesis: causes, consequences, challenges and opportunities. *Cell Mol Life Sci* 2020;77:1745–70.
4. Massagué J, Obenauf AC. Metastatic colonization by circulating tumor cells. *Nature* 2016; 529:298–306.
5. Steeg S. Targeting metastasis. *Nat Rev Cancer* 2016;16:201–18.
6. Stemmler MP, Eccles RL, Brabletz S et al. Non-redundant functions of EMT transcription factors. *Nat Cell Biol* 2019;21:102–12.
7. Turajilic S, Swanton C. Metastasis as an evolutionary process. *Science* 2016;352:169–75.

1.3 Hämatopoese und Entstehung hämatologischer Neoplasien

S. Kreutmair, L. Illert

Def: Die Hämatopoese beschreibt die einzelnen Reifungsschritte der Blutbildung, ausgehend von der hämatopoetischen Stammzelle bis zur reifen Blutzelle. Im Knochenmark werden täglich 1×10^{12} Zellen gebildet.

Unterschieden werden

- *Myelopoese*: Bildung von Effektorzellen der myeloischen Reihe (Granulozyten, Monozyten, Makrophagen)
- *Lymphopoese*: Bildung von Effektorzellen der lymphatischen Reihe (T-Lymphozyten, B-Lymphozyten)
- *Erythropoese*: Bildung von Erythrozyten
- *Thrombopoese*: Bildung von Thrombozyten
- *Granulopoese*: Bildung von Granulozyten (Eosinophile, Basophile, Neutrophile)

Phys: *Lokalisation der Hämatopoese*

- Embryonalentwicklung: Hämatopoese in Leber → Milz → Knochenmark
- Erwachsenenalter: Knochenmark. Bei Knochenmarkinsuffizienz können u. a. Leber und Milz Hämatopoese-funktion übernehmen („extramedulläre Hämatopoese“).

Steuerung der Hämatopoese

Proliferation und Differenzierung von Stammzellen, Progenitorzellen und Effektorzellen werden durch hämatopoetische Wachstumsfaktoren gesteuert:

- *Stammzellen/Progenitorzellen*: insbesondere Flt-2/flk-3-Ligand, SCF (Stem Cell Factor)
- *Erythropoese*: insbesondere Erythropoetin, SCF, IL-3 (Interleukin-3)
- *Thrombopoese*: insbesondere Thrombopoetin, SCF, IL-3, IL-6, IL-11
- *Granulopoese*: insbesondere IL-3, G-CSF (Granulocyte Colony Stimulating Factor), GM-CSF
- *Lymphopoese*: insbesondere Flt-2/flk-3-Ligand, SCF, IL-2, IL-6, IL-7

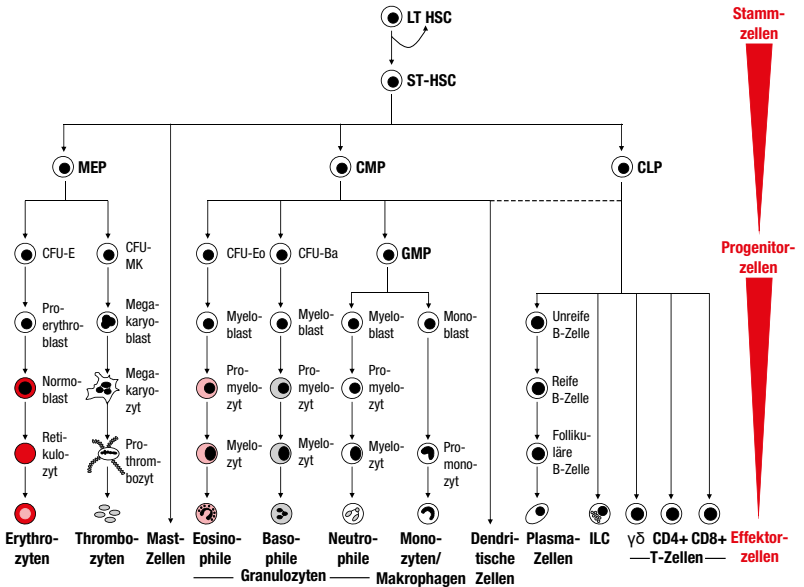
Neben hämatopoetischen Wachstumsfaktoren sind lokale Faktoren von Bedeutung, die von unterschiedlichen Zelltypen im Bereich anatomischer und funktionaler Zellverbände („Nischen“) gebildet werden, z. B. vaskuläre Nische („vascular niche“) oder Osteoblasten-Nische („osteoblastic niche“). Knochenmark-Stromazellen sind essenzielle Komponenten dieser Mikroumgebungen, und können lösliche und oberflächengebundene Zytokine, Integrine, Adhäsionsmoleküle, Glykane und Rezeptoren exprimieren.

Charakteristika von Effektorzellen

- *Erythrozyten*: Sauerstoff- und Hämoglobinträger, Durchmesser 8 μm , bikonkav, kernlos, Entwicklungszeit 7 d, Lebensdauer des Erythrozyten 120 d
- *Thrombozyten*: „Blutplättchen“, Rolle bei Blutgerinnung, Durchmesser 1–2 μm , granulär, basophil, Entwicklungszeit 10–12 d, Lebensdauer zirkulierender Thrombozyten 7–8 d
- *neutrophile Granulozyten*: Infektabwehr (insbesondere bakterielle Infekte), ≤ 5 Kernsegmente mit Verbindung durch Chromatinbrücken („segmentkerniger Granulozyt“), Entwicklungszeit 7–10 d, Lebensdauer des reifen neutrophilen Granulozyten 7–10 h, normale Produktion $10 \times 10^9/\text{h}$, in Infektsituation bis zu $500 \times 10^9/\text{h}$

- *eosinophile Granulozyten*: Rolle bei allergischen und parasitären Erkrankungen, 2 Kernsegmente mit Verbindung durch Chromatinbrücken, eosinophiles Zytoplasma
- *basophile Granulozyten*: Rolle bei allergischen und parasitären Erkrankungen, Kernsegmente mit Verbindung durch Chromatinbrücken, grobe basophile Granula im Zytoplasma
- *Monozyten*: Infektabwehr und Phagozytose, gebuchteter Kern mit lockerer Chromatinstruktur, oft vakuolisiert, mittlere Lebensdauer im peripheren Blut 20–40 d
- *B-Lymphozyten*: Antikörpervermittelte Infektabwehr, Vorläufer von Plasmazellen, Durchmesser 7–12 µm, basophiles Zytoplasma, zentraler runder Kern mit dichter Chromatinstruktur
- *T-Lymphozyten*: Zelluläre Infektabwehr, Durchmesser 7–12 µm, basophiles Zytoplasma, zentraler runder Kern mit dichter Chromatinstruktur

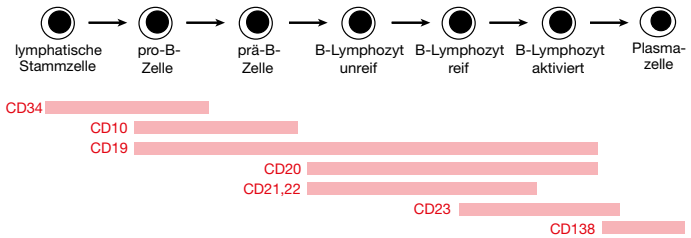
Hämatopoese



LT HSC long-term repopulating hematopoietic stem cell, ST HSC short-term repopulating hematopoietic stem cell, MEP megakaryocyte/erythroid progenitor, CMP common myeloid progenitor (gemeinsame myeloische Progenitorzelle), GMP granulocyte/macrophage progenitor (Granulozyten/Makrophagen Progenitorzelle), CLP common lymphoid progenitor (gemeinsame lymphoide Progenitorzelle), ILC innate lymphoid cells (ILC1, ILC2, ILC3, NK Zellen), CFU colony-forming unit

Phys:*Entwicklung spezifischer hämatologischer Effektorzellen*

Die Entwicklung einzelner Linien von Progenitor- und Effektorzellen kann anhand von Oberflächenmarkern (CD-Antigene \Rightarrow Kap. 2.5), molekularer Marker sowie der beteiligten hämatopoetischen Wachstumsfaktoren weiter charakterisiert werden. Für jede Linie verläuft die Entwicklung von undifferenzierten Stammzellen über differenzierte Stammzellen und Progenitorzellen bis hin zu ausdifferenzierten Effektorzellen.

Beispiel: B-Zell-Entwicklung: Differenzierung und Oberflächenmarker**Pphys:***Hämatologische Neoplasien*

Die Entstehung hämatologischer Neoplasien durch maligne Transformation kann regelhaft von Zellen einer bestimmten Entwicklungsstufe abgeleitet werden. \rightarrow Charakteristika der neoplastischen Erkrankung (Proliferationsverhalten, Oberflächenmarker, molekulare Marker) entsprechen den Eigenschaften der jeweiligen zellulären Differenzierungsstufe, können jedoch teilweise auch aberrant verändert sein.

Beispiele: Entstehung von hämatologischen Neoplasien auf Basis der

- Erythropoese \rightarrow Erythroleukämie (AML M6) (\Rightarrow Kap. 7.1.2)
- Thrombopoese \rightarrow Megakaryoblastenleukämie (AML M7) (\Rightarrow Kap. 7.1.2)
- Granulopoese \rightarrow chronische myeloische Leukämie (\Rightarrow Kap. 7.1.2)
- Lymphopoese \rightarrow Lymphome, lymphatische Leukämien (\Rightarrow Kap. 7.1.1, 7.4, 7.5)

Lit:

1. Batsivari A, Haltalli MLR, Passaro D et al. Dynamic responses of the haematopoietic stem cell niche to diverse stresses. *Nat Cell Biol* 2020;22:7–17.
2. Laurenti E, Göttgens B. From haematopoietic stem cells to complex differentiation landscapes. *Nature* 2018;553:418–26.

1.4 Prävention und Früherkennung

H. Reinhardt, M. Engelhardt

Def:	Primäre Prävention	=	Verhinderung der Tumorentstehung
	Sekundäre Prävention	=	Tumorfriherkennung
	Tertiäre Prävention	=	Nachsorge nach Tumorbehandlung zur Rezidiverkennung

Primäre Prävention

- Def:** Eine allgemeine primäre Tumorprävention ist derzeit nicht realistisch. Gründe:
- ungeklärte Ätiologie und Pathogenese vieler maligner Erkrankungen
 - komplexe Entstehungsmechanismen maligner Tumoren
 - Wirksamkeit primär präventiver Therapieformen (Chemoprävention, Antioxidantien-Therapie etc.) in der Regel ungeklärt bzw. nicht ausreichend durch Studien gesichert

Epidemiologische Studien weisen jedoch auf Maßnahmen hin, die das Risiko, an definierten Tumoren zu erkranken, reduzieren können. Nach Angaben der WHO liegt dabei die Vermeidbarkeit bei 30–50 %. Wichtige Maßnahmen sind vor allem:

- ausreichende körperliche Aktivität
- adäquate Ernährung, Vermeidung von Übergewicht, Verzicht auf Tabakkonsum, eingeschränkter Alkoholkonsum
- Vermeiden von exogenen Risikofaktoren (u. a. Nikotin, Alkohol)
- spezifische präventive Maßnahmen gegen einzelne definierte Tumorerkrankungen (Chemoprävention, Impfung, präventive Operation)

Meth: Primäre Tumorprävention befasst sich mit der Definition, Erkennung und Vermeidung von genetischen und erworbenen Risikofaktoren für maligne Erkrankungen. Identifizierte Risikofaktoren können zur Definition von Risikopopulationen geeignet sein.

Genetische Risikofaktoren: Beispiele (⇨ Kap. 1.2)

- Familiäre Polyposis (FAP) und andere familiär gehäufte kolorektale Tumoren (HNPCC)
- familiäres Mammakarzinom und/oder Ovarialkarzinom (BRCA1, BRCA2)
- Xeroderma pigmentosum

Bei Vorliegen genetischer Risikofaktoren sind die Möglichkeiten einer gezielten Früherkennung, einer präventiven Behandlung sowie ggf. einer Chemoprävention zu prüfen.

Erworbene Risikofaktoren einiger Tumorerkrankungen (⇨ Kap. 1.2)

- *Rauchen:* Lungenkarzinom, Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs, Pankreaskarzinom, Blasenkarzinom, Nierenzellkarzinom
- *Alkohol:* Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs, Leberzellkarzinom, Mammakarzinom, gastrointestinale Tumoren
- *Übergewicht* (Frauen v. a. nach Menopause): Mammakarzinom, Korpuskarzinom, kolorektales Karzinom; zusätzlich für Männer: Prostatakarzinom
- *Vermehrte Sonnen-/UV-Licht-Exposition:* Melanom, Basalzellkarzinom
- *Schadstoffbelastung:* Lungenkarzinom (Asbest und andere), Nasopharynxkarzinom (Hartholzstäube), Blasenkarzinom (Teerstoffe, Lösungsmittel)

Infektassoziierte Risiken

Erreger	Tumor-Typ
Clonorchis sinensis/ Opisthorchis viverrini	Cholangiokarzinom
Epstein-Barr Virus (EBV)	Nasopharynxkarzinom, manche Lymphomarten
Helicobacter pylori	Magenkarzinom
Hepatitis B Virus (HBV)	Hepatozelluläres Karzinom
Hepatitis C Virus (HCV)	Hepatozelluläres Karzinom, Non-Hodgkin Lymphom
Humane Papillomviren (HPV)	Genitalkarzinom (Zervix, Vulva, Vagina, Penis), Anuskarzinom, Kopf-Hals-Tumoren
Humanes Immundefizienz- Virus (HIV)	Kaposi Sarkom, Lymphom, Zervixkarzinom, Anuskarzinom, Konjunktivalkarzinom
Humanes T-lymphotropes Virus 1	Adulte T-Zell Leukämie, Lymphom
Schistosoma haematobium	Harnblasenkarzinom

Px: Als Information für Patienten wurde der „Europäische Kodex zur Krebsbekämpfung“ entwickelt. Er gibt allgemeine Verhaltensmaßregeln zur Tumorprävention wieder.

Europäischer Kodex zur Krebsbekämpfung (4. Fassung 2012/13)

Viele Aspekte des allgemeinen Gesundheitszustandes können verbessert werden und viele Krebstodesfälle können vermieden werden, wenn wir gesundheitsbewusster leben.

1. Rauchen Sie nicht. Falls Sie rauchen, hören Sie damit auf. Wenn Ihnen dies nicht gelingt, rauchen Sie nicht in Anwesenheit von Nichtraucherern.
2. Vermeiden Sie Übergewicht. Legen Sie Wert auf ein gesundes Körpergewicht.
3. Unternehmen Sie täglich irgendeine flotte körperliche Bewegung.
4. Erhöhen Sie Ihren täglichen Verzehr an abwechslungsreichem frischem Obst und Gemüse (mindestens 5 Portionen/Tag), Hülsenfrüchten, Vollkornprodukten. Begrenzen Sie die Aufnahme von kalorienreichen Nahrungsmitteln (hoher Fett- und Zuckergehalt) und vermeiden Sie zuckerhaltige Getränke. Vermeiden Sie industriell verarbeitetes Fleisch. Essen Sie weniger rotes Fleisch und salzreiche Lebensmittel.
5. Reduzieren Sie Ihren Alkoholkonsum. Der völlige Verzicht auf Alkohol ist noch besser für die Verringerung Ihres Krebsrisikos.
6. Beachten Sie, dass Sie übermäßige Sonnenbestrahlung vermeiden. Besonders Kinder und Jugendliche müssen geschützt werden. Menschen, die zu Sonnenbrand neigen, müssen Zeit ihres Lebens aktive Schutzmaßnahmen ergreifen. Gehen Sie nicht ins Solarium.
7. Halten Sie genauestens die Vorschriften ein, durch die Sie vor einer Exposition gegenüber bekannten krebserregenden Stoffen geschützt werden sollen. Befolgen Sie alle Gesundheits- und Sicherheitsvorschriften über Substanzen, die Krebs verursachen können. Befolgen Sie die Ratschläge der nationalen Strahlenschutzämter.

8. Für Frauen:

- Stillen senkt das Krebsrisiko bei Müttern. Falls möglich, stillen Sie Ihr Kind
- Hormonersatztherapie erhöht das Risiko für bestimmte Krebserkrankungen. Nehmen Sie Hormonersatztherapien möglichst wenig in Anspruch

Bevölkerungsorientierte Programme können der Entstehung von Krebserkrankungen vorbeugen oder die Wahrscheinlichkeit erhöhen, dass eine Krebserkrankung geheilt werden kann.

9. Die Teilnahme an organisierten Screening Programmen wird empfohlen:

- Darmkrebs (Männer und Frauen)
- Brustkrebs (Frauen)
- Gebärmutterhalskrebs (Frauen)

10. Sorgen Sie dafür, dass Ihre Kinder an Impfprogrammen teilnehmen, gegen:

- Hepatitis B (Neugeborene)
- Humanes Papillomavirus (HPV) (Mädchen)

Chemoprävention/Vakzinierung

Def: Vermeidung der Tumorentstehung durch prophylaktische medikamentöse Maßnahmen, bzw. Vakzinierung gegen Infektionen mit Karzinomrisiko.

Th:

Kolorektale Tumoren

- Beobachtungsstudien zeigten die Senkung des Erkrankungsrisikos durch regelmäßige Einnahme von Acetylsalicylsäure (ASS) bzw. nichtsteroidalen Antiphlogistika (NSAR). In prospektiven Studien: Verminderung von Adenomen, aber kein sicherer Einfluss auf Karzinom-Mortalität → Die „US Preventive Services Task Force“ USPSTF gibt wegen mangelnder Datenlage keine Empfehlung zur prophylaktischen Einnahme von ASS.
- Weitere Studien zur Chemoprävention, insbesondere mit sekundären Pflanzenstoffen und anderen Phytochemikalien werden aktuell durchgeführt.

Mammakarzinom

- Positive Familienanamnese und/oder der Nachweis des BRCA-1- und -2-Gens zeigen ein erhöhtes Risiko an; das Ausmaß dieses Risikos ist noch nicht abschließend definiert. Aktuelle Studien zeigten bei Genträgerinnen ein Erkrankungsrisiko von bis zu 80 % bis zum 80. Lebensjahr. Prophylaktische Mastektomie bei nachgewiesener Mutation senkt das Karzinomrisiko um 90 %.
- Studien mit Tamoxifen und Raloxifen in Risikopopulationen zeigten positive Ergebnisse hinsichtlich des Erkrankungsrisikos. Seitens des National Cancer Institute der USA (NCI) und des NCCN Expertenpanels wurde eine Empfehlung zum Einsatz von Tamoxifen zur Mammakarzinom-Prophylaxe bei Patientinnen mit Risikofaktoren ausgesprochen.
CAVE: Tamoxifen außerhalb von Studien nur in klar definierten Risikopopulationen einsetzen; wegen erhöhtem Risiko für Endometriumkarzinom ist eine sorgfältige Überwachung erforderlich.
- Aromatase-Inhibitoren (Exemestan, Anastrozol und Letrozol) senkten im Rahmen randomisierter Studien bei postmenopausalen Frauen mit Risikofaktoren das Risiko eines Mammakarzinoms um 65 %. Die NCCN-Leitlinien haben bei entsprechender Risikokonstellation die Prophylaxe durch Exemestan oder Anastrozol in ihre Empfehlungen aufgenommen.

Zervixkarzinom

Vakzine gegen HPV-16 (human papillomavirus type 16) verhindern intraepitheliale Neoplasien der Cervix uteri und sind für diese Indikation zugelassen (⇨ Kap. 8.4.7).

Lungenkarzinom

Zwei größere Studien zum Einfluss protektiver Substanzen in Risikopopulationen:

- ATBC-Studie: Gabe von α -Tocopherol (Vitamin E) und β -Carotin
- CARET-Studie: Gabe von β -Carotin und Retinol

In beiden Studien ergab sich kein Nutzen bezüglich des Auftretens von Lungenkarzinomen, vielmehr trat in der β -Carotin-Gruppe eine erhöhte Mortalität auf (erhöhte Inzidenz von Lungenkarzinomen und Myokardinfarkten). Auch Untersuchungen mit N-Acetyl-Cystein zeigten keine relevante Senkung des Risikos. Weitere ähnliche Studien wurden daraufhin abgebrochen. Die effektivste Prophylaxe des Lungenkarzinoms bleibt weiterhin der Verzicht auf das Rauchen.

Kopf-Hals-Tumoren

Bei Patienten mit kurativ operierten Karzinomen des Kopf-Hals-Bereichs kommt es durch vorbeugende Gabe von Retinoiden zu einer Verminderung der Inzidenz von metachronen Zweitumoren. Retinoide zeigten jedoch keinen Einfluss auf die Rezidivhäufigkeit oder Metastasierung des Primärtumors.

Xeroderma pigmentosum

Bei bekanntem Xeroderma pigmentosum ergaben sich ebenfalls positive Effekte durch die Gabe von Retinoiden.

Acetylsalicylsäure (ASS)

ASS zeigte in retrospektiver Metaanalyse bei täglicher Anwendung ein reduziertes Risiko für GI-Tumoren, Lungenkarzinom, Prostatakarzinom und Hirntumoren; prospektive Studien stehen aber weiter aus.

Selen

In klinischen Studien ist ein Nutzen der Substitution von Selen nicht generell belegt. Während die Substitution in Selen-Mangelgebieten (z. B. China) sinnvoll ist, zeigt die Gabe in Regionen mit guter Selenversorgung (z. B. Deutschland) keinen protektiven Effekt. Aktuelle klinische Studien, z. B. beim Prostatakarzinom, zeigten keine Wirkung. Nach neueren Untersuchungen kann sowohl eine Unter- als auch eine Überdosierung das Karzinomrisiko erhöhen.

Metformin

Metformin hat in präklinischen und retrospektiven Untersuchungen ein Potential zur Karzinomprävention gezeigt. Zuverlässige Daten aus prospektiven Studien stehen bisher aus.

Sekundäre Prävention (Früherkennung)

Def: Ein Schwerpunkt vorbeugender Maßnahmen besteht weiterhin in der Krebsfrüherkennung. Der Nutzen der Früherkennung wird jedoch kontrovers diskutiert:

- Einerseits gesicherte Erhöhung der Heilungsrate und längere Lebenserwartung bei frühen Tumorstadien.
- Andererseits Probleme der früheren Diagnosestellung („lead time bias“) und Diagnose asymptomatischer bzw. sehr langsam wachsender Tumoren, die für die Lebenserwartung keine Rolle spielen („Überdiagnosen-Bias“).

- Darüber hinaus führen falsch positive Ergebnisse von Früherkennungsmaßnahmen zu vermehrter apparativer und invasiver Diagnostik mit dem Risiko von akuten und chronischen Nebenwirkungen (Strahlenbelastung, Risiko invasiver Maßnahmen etc.).

Meth: Als Leitlinien für die Durchführung von Früherkennungsmaßnahmen können die Kriterien der WHO gelten.

WHO-Kriterien für sinnvolle und effektive Früherkennungsmaßnahmen

- Die Erkrankung muss für die einzelne Person und für die Gesamtbevölkerung ein relevantes gesundheitliches Problem darstellen.
- Für die Therapie der früh erkannten (malignen) Erkrankung müssen anerkannte und wirksame Verfahren zur Verfügung stehen. Die zur Anwendung kommende Behandlung muss einen günstigen Einfluss auf die Prognose haben.
- Die nötigen diagnostischen und therapeutischen Ressourcen müssen ausreichend vorhanden sein.
- Ein erkennbares Latenz- (oder frühsymptomatisches) Stadium muss vorhanden sein.
- Der natürliche Verlauf der Erkrankung muss ausreichend bekannt sein.
- Geeignete Tests für die Früherkennung (mit hoher Sensitivität und Spezifität) müssen vorhanden sein.
- Die Tests müssen für die Zielgruppe akzeptabel und tolerabel (möglichst wenig invasiv bzw. risikoarm) sein.
- Es muss ausreichende Klarheit darüber bestehen, welcher Patient mit festgestellter Erkrankung behandlungsbedürftig ist, und welcher keine Behandlung benötigt.
- Die Kosten von Früherkennungsmaßnahmen und der eventuell darauf folgenden Therapie müssen in einem günstigen Verhältnis zu den Kosten einer (sonst) im späteren Stadium entdeckten Erkrankung stehen.
- Die Untersuchungen müssen kontinuierlich durchgeführt werden (können) und dürfen keine einmalige Maßnahme sein.

Für spezifische Tumortypen wurden Richtlinien zu Früherkennung und Screeningmaßnahmen seitens verschiedener Fachgesellschaften (z.B. American Cancer Society ACS, American Society of Clinical Oncology ASCO) formuliert. Ähnliche Leitlinien sind in Deutschland von der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) für Mammakarzinom, kolorektales Karzinom und Prostatakarzinom erarbeitet worden. Früherkennungsprogramme werden seitens der Kostenträger definiert und übernommen. Vor der Durchführung von Früherkennungsmaßnahmen sollte den Betroffenen der mögliche Nutzen sowie Risiken (einschließlich Fehldiagnose) klar erläutert werden.

Px: Krebsfrüherkennungsprogramm

In Deutschland ist ein Krebsfrüherkennungsprogramm Bestandteil der medizinischen Regelversorgung für:

- Zervix- und Korpuskarzinom → Frauen ab 20 Jahren
- Mammakarzinom → Frauen ab 30 Jahren (50–69 Jahre: Mammographie)
- Kolorektales Karzinom → Frauen und Männer ab 50 Jahren
- Prostatakarzinom → Männer ab 45 Jahren
- Maligne Hauttumoren → Frauen und Männer ab 35 Jahren

Der Vorschlag des Europäischen Rates, die Altersspanne für die Mammografie auf 45–74 Jahre auszudehnen, befindet sich aktuell in Prüfung durch das für strahlenschutzrechtliche Aspekte zuständige Bundesministerium. Aus Deutschland existieren nur wenige Publikationen zum Nutzen der Früherkennung. In internationalen Veröffentlichungen ist der Wert der Früherkennung gesichert für:

- Kolorektales Karzinom
- Mammakarzinom bei Frauen nach der Menopause
- Zervixkarzinom

Für die Früherkennung des Prostatakarzinoms wurde eine alleinige Bestimmung des prostata-spezifischen Antigens (PSA-Test) vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) wegen der hohen Anzahl an falsch-positiven Ergebnissen negativ bewertet. Für eine Nutzung des PSA-Tests in Kombination mit weiteren diagnostischen Verfahren zur Früherkennung des Prostatakarzinoms steht eine Prüfung noch aus (⇨ Kap. 8.5.3).

Ein positiver Trend ergibt sich für die Mammografie zur Früherkennung des Mammakarzinoms bei prämenopausalen Frauen. Für das Lungenkarzinom wurde die Wirksamkeit einer Früherkennung bei Hochrisikopatienten mittels niedrig dosierter Computertomographie (LDCT) in Studien belegt, sie ist aber bisher in Deutschland *nicht* als kassenpflichtige Früherkennungsleistung anerkannt. Aktuell gibt es die Empfehlung durch den Europäischen Rat, die Durchführbarkeit und Wirksamkeit der LDCT weiter zu erforschen und so beispielsweise Fragen zur Erreichbarkeit von möglichen Zielgruppen zu klären. Für das Ovarialkarzinom gibt es keine Empfehlung zur Früherkennung, durch die publizierten Studien konnte keine Senkung der tumorspezifischen Mortalität belegt werden. Der nationale Krebsplan empfiehlt eine Intensivierung der Forschungsaktivitäten auf dem Gebiet der über die allgemeine Krebsfrüherkennung hinausgehenden risiko-adaptierten Krebsfrüherkennung im Rahmen von internationalen Kollaborationsprojekten.

Lit:

1. Bundesgesundheitsministerium – Krebsfrüherkennung (<https://www.bundesgesundheitsministerium.de/krebsfrueherkennung.html>)
2. Gemeinsamer Bundesausschuss – Übersicht Empfehlungen des Europäischen Rates und Angebot der gesetzlichen Krankenversicherung an Krebsfrüherkennungsuntersuchungen in Deutschland, 9.12.2022.
3. Guirguis-Blake JM, Evans CV, Perdue LA et al. Aspirin use to prevent cardiovascular disease and colorectal cancer – Updated evidence report and systematic review for the US Preventive Service Task Force. *JAMA* 2022;327:1585–97.
4. International Agency for Research on Cancer (WHO) European Code Against Cancer (<https://cancer-code-europe.iarc.fr/index.php/en/>)
5. Lehtinen M, Lagheden C, Luostarinen T et al. Human papillomavirus vaccine efficacy against invasive, HPV-positive cancers: population-based follow-up of a cluster-randomised trial. *BMJ Open* 2021;11:e050669.
6. NCCN Guideline Breast Cancer Risk Reduction Version 1.2023 (<https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=2&id=1420>)
7. Rock CL, Thomson C, Gansler T et al. American Cancer Society guideline for diet and physical activity for cancer prevention. *CA Cancer J Clin* 2020;70:245–71.
8. Shams-White MM, Brockton NT, Mitrou P. The 2018 World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research (WCRF/AICR) score and all-cause, cancer, and cardiovascular disease mortality risk: A longitudinal analysis in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Curr Dev Nutr* 2022;6:1–9.

1.5 Diagnoseklassifikation und ICD-System

M. Braun, V. Shlyakhto

Def: Die „*Internationale Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme*“ („International Classification of Diseases“, ICD) wurde von der World Health Organization (WHO) zur Einteilung von Erkrankungen und Todesursachen etabliert. Diese international gültige Diagnoseverschlüsselung ermöglicht den Vergleich von weltweit erhobenen, erkrankungsbezogenen Daten (z. B. Morbidität, Mortalität). 35 Länder verwenden das ICD-11 System.

Die ICD-Klassifikation orientiert sich für maligne Erkrankungen insbesondere an der Tumorklassifikation. Seit dem 1.1.2022 ist die 11. Revision der WHO (Weltgesundheitsorganisation) ICD gültig, aktuell in der Version ICD-11. Die WHO bittet auf ihrer Homepage um Kommentare und Optimierungsvorschläge zur aktuellen Klassifikation (<https://icd.who.int/dev11>).

Die ICD-10 wurde in Deutschland 1995 eingeführt. Vertragsärzte und Krankenhäuser sind seit 2004 verpflichtet, alle Diagnosen auf Abrechnungsunterlagen und Arbeitsunfähigkeitsbescheinigungen nach der ICD-10-GM („German Modification“ der WHO-Version der ICD-10) zu kodieren. Für die Verschlüsselung von Eingriffen, die in Krankenhäusern durchgeführt werden, ist seit 2004 der „Operationen- und Prozedurenschlüssel“ OPS verbindlich (aktuell Version 2022). ICD-10-GM und OPS werden jährlich aktualisiert und sind beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM, www.bfarm.de) in unterschiedlichen Dateiformaten zum Download und als Buchfassung erhältlich. Ab dem 1. Januar 2023 ist in Deutschland die ICD-10-GM sowohl für die Mortalitätskodierung als auch für die Morbiditätskodierung in der Version 2023 anzuwenden bis das ICD-11 System auf Deutsch endgültig eingeführt ist.

In der Onkologie beschreibt neben dem „Lokalisationscode“ (ICD-10) die sogenannte „ICD-O“ die Morphologie einer malignen Erkrankung („Morphologiecode“). Aktuell ist die zweite Revision der ICD-O-3 gültig. Sie wurde 2019 von der International Agency for Research on Cancer (IARC) im Auftrag der WHO aktualisiert. Eine eindeutige Diagnoseklassifikation ist nur durch die Kombination von ICD-10 und ICD-O möglich.

Meth: ICD-10

Die ICD-10 enthält 22 Klassen von Krankheiten und Todesursachen, die mittels Kombinationen von Buchstaben und Zahlen verschlüsselt werden. Erkrankungen aus dem Bereich der Hämatologie und Onkologie sind zwischen „C00“ und „D90“ klassifiziert.

Grundlagen der „International Classification of Diseases“, 10. Revision German Modification Version 2023 (ICD-10)

Klasse	Definition	Erkrankungsgruppen
I	A00–B99	Infektiöse und parasitäre Erkrankungen
II	C00–D48	Neubildungen
III	D50–D90	Blut, blutbildende Organe, Immunsystem
IV	E00–E90	Endokrine, Ernährungs-, Stoffwechselkrankheiten
V	F00–F99	Psychische und Verhaltensstörungen
VI	G00–G99	Nervensystem

Klasse	Definition	Erkrankungsgruppen
VII	H00–H59	Auge
VIII	H60–H95	Ohr
IX	I00–I99	Herz-/Kreislaufsystem
X	J00–J99	Atmungssystem
XI	K00–K93	Verdauungssystem
XII	L00–L99	Haut/Unterhautgewebe
XIII	M00–M99	Muskel-Skelett-System und Bindegewebe
XIV	N00–N99	Urogenitalsystem
XV	O00–O99	Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett
XVI	P00–P96	Perinatale Erkrankungen
XVII	Q00–Q99	Angeborene Fehlbildungen und Chromosomenanomalien
XVIII	R00–R99	Symptome und abnorme klinische und Laborbefunde
XIX	S00–T98	Verletzungen, Vergiftungen
XX	V01–Y98	Äußere Ursachen von Morbidität und Mortalität
XXI	Z00–Z99	Sonstige Beeinträchtigungen des Gesundheitszustandes
XXII	U00–U99	Schlüsselnummern für besondere Zwecke

ICD-10 Verschlüsselung für onkologische Krankheitsbilder

Schlüssel	Tumorklassifikation	Schlüssel	Tumorklassifikation
C00	Lippen	C40–41	Osteosarkome, Gelenktumoren
C01–02	Zunge	C43	Melanom
C03–04	Mund, Gingiva	C44	Sonstige Hauttumoren
C05	Gaumen	C45	Mesotheliome
C06	Wange	C46	Kaposi-Sarkom
C07–08	Parotis, Speicheldrüsen	C47	Peripheres Nervensystem
C09	Tonsillen	C48	Retroperitoneum, Peritoneum
C10–11	Nasen-Rachen-Raum	C49	Weichteilsarkom
C13	Hypopharynx	C50	Mammakarzinom
C14	Sonstige Kopf/Hals	C51	Vulva, Labien
C15	Ösophagus	C52	Vagina
C16	Magen	C53	Cervix uteri
C17	Dünndarm	C54	Corpus uteri
C18	Kolon	C55	Sonstige Uteruskarzinome
C19	Kolorektaler Übergang	C56	Ovarien
C20	Rektum	C57	Sonstige Geschlechtsorgane, ♀
C21	Analkanal	C58	Plazenta
C22	Leber	C60	Penis
C23–24	Gallenblase, Gallenwege	C61	Prostata
C25	Pankreas	C62	Hoden
C26	Sonstige Verdauungsorgane	C63	Sonstige Geschlechtsorgane, ♂
C30	Nasenhöhle, Mittelohr	C64–65	Niere, Nierenbecken
C31	Nasennebenhöhlen	C66	Ureter
C32	Larynx	C67–68	Harnblase, Urethra
C33	Trachea	C69	Auge
C34	Bronchien, Lunge	C70	Meningen
C37	Thymus	C71	Gehirn
C38	Herz, Mediastinum, Pleura		
C39	Sonstige intrathorakale Tumoren		

Schlüssel	Tumorlokalisation	Schlüssel	Tumorlokalisation
C72	Rückenmark, Hirnnerven	C78	Metastasen Thorax/ Abdomen
C73	Schilddrüse	C79	Metastasen ZNS/Skelett- system
C74	Nebenniere	C80	Metastasen disseminiert
C75	Sonstige endokrine Drüsen	C97	Multiple Primärtumoren
C76	Unklare Primärlokalisation		
C77	Lymphknotenmetastasen		

ICD-10 Verschlüsselung für hämatologische Neoplasien

Schlüssel	Tumorlokalisation
C81	M. Hodgkin
C82	Follikuläres Non-Hodgkin-Lymphom
C83	Nicht follikuläres Lymphom
C84	Reifzellige T/NK-Zell-Lymphome
C85	Sonstige nicht näher bezeichnete Non-Hodgkin-Lymphome
C86	Weitere spezifizierte T/NK-Zell-Lymphome
C88	Bösartige immunoproliferative Erkrankungen
C90	Plasmozytom und bösartige Plasmazell-Neubildungen
C91	Lymphatische Leukämie
C92	Myeloische Leukämie
C93	Monozytenleukämie
C94	Sonstige Leukämien
C95	Nicht näher bezeichnete Leukämien
C96	Nicht näher bezeichnete bösartige Neubildungen des lymphatischen, blutbildenden und verwandtes Gewebe
D45	Polycythaemia vera
D46	Myelodysplastische Syndrome
D47	Osteomyelofibrose
D75	Essenzielle Thrombozytose
D76	Sonstige Krankheiten mit Beteiligung des lymphoretikulären Gewebes und des retikulohistiozytären Systems
D77	Sonstige Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe bei anderenorts klassifizierten Krankheiten

Lit:

1. Chute C, Celik C. Overview of ICD-11 architecture and structure. BMC Med Inform Decis Mak 2021;21(Suppl 6):378.
2. Harrison JE, Weber S, Jakob R et al. ICD-11: an international classification of diseases for the twenty-first century. BMC Med Inform Decis Mak 2021;21(Suppl 6):206.

1.6 Tumorklassifikation und TNM-System

A. Rösner, V. Shlyakhto

Def: Tumorklassifikationen erlauben die Einteilung von Malignomen entsprechend verschiedener diagnostischer Befunde und Erkrankungsstadien. Ziel ist die Bildung von definierten, abgrenzbaren Gruppen mit diagnostischer, therapeutischer und prognostischer Relevanz.

Histologische Klassifikation entsprechend WHO

Die Histologie maligner Erkrankungen wird regelmäßig anhand neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse diskutiert und bei Bedarf neu definiert. Dies geschieht federführend vor allem durch die Weltgesundheitsorganisation (WHO), insbesondere die „International Agency for Research on Cancer“ (IARC) der WHO. Diese gibt auch die jeweils neueste Klassifikation in Form von entitätsspezifischen Manualen heraus („WHO Blue Books“).

Pathologische Klassifikation: TNM-System

International ist für solide Tumoren der TNM-Schlüssel als pathologische Klassifikation etabliert, aktuell gilt die 8. Auflage (2017), seit 2020 gibt es einen korrigierten Nachdruck dieser Auflage. Für hämatologische Neoplasien gelten andere Einteilungen (≠ jeweilige Erkrankungsentität). Zusätzlich zur TNM-Klassifikation werden in Einzelfällen auch bei soliden Tumoren andere klinisch relevante Stadieneinteilungen verwendet, die sich weitestgehend aus dem TNM-Schlüssel ableiten lassen:

- | | |
|--------------------------------|---|
| • Hodentumoren | Lugano-, Royal Marsden-, Indiana-Stadien |
| • Kolorektale Karzinome | Dukes-Stadien |
| • Ovarialkarzinome | FIGO-Stadien |
| • Kleinzellige Lungenkarzinome | limited/extensive disease |
| • Hepatozelluläres Karzinom | Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) staging system |

Klinische Klassifikationen: AJCC/UICC

Die klinische Einteilung (entsprechend Stadien 0, I, II, III, IV) dient der weiteren Vereinfachung und fasst therapeutisch und prognostisch ähnliche TNM-Stadien zusammen. Im Allgemeinen werden In-situ-Karzinome als Stadium 0 und Tumoren mit nachweisbarer Fernmetastasierung als Stadium IV klassifiziert.

Je nach Erkrankungsentität folgt die klinische Stadieneinteilung Vorschlägen der UICC („Union Internationale Contre le Cancer“), des AJCC („American Joint Committee on Cancer“) oder nationaler Organisationen.

Meth: *TNM-System*

International standardisiertes System zur Stadieneinteilung und Verlaufsdocumentation solider Tumoren. Das TNM-System basiert auf der graduierten Wiedergabe von Tumorgroße (T), Lymphknotenbefall (N) und Fernmetastasierung (M).

Grundlagen der TNM-Klassifikation

Parameter	Einteilung	Allgemeine Definition¹
<i>Tumorgröße</i>	TX	Primärtumor nicht beurteilbar
	T0	Kein Anhalt für Primärtumor
	Tis	In-situ-Karzinom (mikroskopischer Nachweis)
	T1–4	Zunehmende Größe/lokale Ausbreitung des Primärtumors
<i>Lymphknotenbefall</i>	NX	Regionale Lymphknoten nicht beurteilbar
	N0	Kein Anhalt für regionalen Lymphknotenbefall
	N1–3	Zunehmender Befall regionaler Lymphknoten
	Nachweis	s Sentinel-Lymphknoten, i isolierte Tumorzellen, mol molekulargenetische Untersuchung
<i>Fernmetastasierung</i>	M0	Kein Anhalt für Fernmetastasierung
	M1	Nachgewiesene Fernmetastasierung
	Organbefall	ADR Nebennieren, BRA Gehirn, HEP Leber, LYM Lymphknoten, MAR Knochenmark, OSS Skelettsystem, PER Peritoneum, PLE Pleura, PN Perineurale Invasion, PUL Lunge, SKI Haut, OTH andere Organe
<i>Differenzierungsgrad</i>	GX	Differenzierungsgrad nicht beurteilbar
	G1	Gut differenziert
	G2	Mäßig differenziert
	G3	Gering differenziert
	G4	Undifferenziert/anaplastisch
<i>Präfixe/Suffixe</i>	aTNM	Autoptisch gesicherte Stadieneinteilung
	cTNM	Klinisch gesicherte Stadieneinteilung
	pTNM	Pathologisch gesicherte Stadieneinteilung
	rTNM	Rezidivtumor
	yTNM	Klassifikation während/nach initialer Therapie
T(m)NM	Multiple Primärtumoren	
<i>Resektionsstadium</i>	RX	Residualtumor nicht beurteilbar
	R0	Kein Residualtumor nachweisbar
	R1	Mikroskopisch nachweisbarer Residualtumor
	R2	Makroskopisch nachweisbarer Residualtumor
<i>Venöse Invasion</i>	VX	Venöse Invasion nicht beurteilbar
	V0	Keine venöse Invasion
	V1	Mikroskopisch nachweisbare venöse Invasion
	V2	Makroskopisch nachweisbare venöse Invasion
<i>Diagnosesicherheit</i>	C1	Rein klinische Untersuchung
	C2	Spezielle apparative Untersuchung
	C3	Chirurgische Exploration
	C4	Vollständige pathologische Aufarbeitung
	C5	Autopsie

¹ Erkrankungsspezifische Stadiendefinition ²⁸ Kap. 8.1–8.13

Klassifikationssysteme für hämatologische Neoplasien

Die TNM-Klassifikation ist nur für solide Tumoren anwendbar. Für hämatologische Neoplasien gelten spezifische Ordnungssysteme:

- Die Stadieneinteilung für maligne Lymphome erfolgt gemäß der Ann-Arbor-Klassifikation (⇨ Kap. 7.4, 7.5). Ausnahmen sind vor allem primär generalisierte Erkrankungen, wie die Chronisch Lymphatische Leukämie, Haarzell-Leukämie oder das Multiple Myelom (⇨ Kap. 7.3.1, 7.5.4, 7.5.10).
- Für akute Leukämien sowie myelodysplastische und myeloproliferative Syndrome wird die revidierte WHO-Klassifikation von 2016 (⇨ Kap. 7.1–7.3.4) angewandt.
- Ergänzend zu diesen Klassifikationssystemen werden zunehmend molekulare Klassifikationen benutzt, die auch therapeutische Relevanz zeigen (⇨ Kap. 2.2).

Lit:

1. Amin MB, Edge S, Greene F et al. (eds). AJCC Cancer Staging Manual. 8th edition. Springer, New York, 2017.
2. Wittekind C (Hrsg.) TNM Klassifikation Maligner Tumoren. 8. Auflage. Wiley, Weinheim, 2020.
3. Amin MB, Edge S, Greene F et al. (eds). AJCC Cancer Staging Manual. 8th edition. Springer, New York, 2017.
4. Alaggio R et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. Leukemia 2022.
5. Khoury JD et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. Leukemia 2022
6. Wittekind C (Hrsg.) TNM Klassifikation Maligner Tumoren. 8. Auflage. Wiley, Weinheim, 2020.
7. WHO Klassifikation, 5. Auflage: <https://www.mll.com/die-neue-who-klassifikation-2022>

1.7 Indikationen zur Tumorthherapie

H. Reinhardt, M. Engelhardt

Def: Die Indikation zur Tumorthherapie wird maßgeblich bestimmt von:

- Tumordiagnose
- Tumorstadium
- Allgemeinzustand des Patienten
- Therapiezielen (kurativ vs. palliativ bzw. supportiv)
- verfügbaren Behandlungsmethoden
- Behandlungswunsch des Patienten

Meth: *Tumordiagnose*

Die korrekte Diagnosestellung ist Grundvoraussetzung jeder antineoplastischen Behandlung:

- Keine Therapieeinleitung ohne vorherige Diagnosestellung. *Ausnahme:* unmittelbar therapiebedürftige Akutsituation bei klinisch sicherem Malignom.
- Die Diagnosestellung muss histologisch, zytologisch und ggf. molekular erfolgen.
- Pathologische Diagnose und klinische Diagnose müssen vereinbar sein.

Tumorstadium

Klassifikationssysteme (⇨ Kap. 1.6)

Allgemeinzustand

Klassifikation des Allgemeinzustands nach Karnofsky oder ECOG Performance Status (⇨ Kap. 1.8)

Therapieziele und Behandlungsergebnisse

- *Kurative Behandlung:* Ziel ist die Heilung des Patienten. Bei kurativer Therapieintention sind intensive Behandlungsverfahren (z. B. ausgedehnte operative Resektionsverfahren, intensive Chemo-/Tumorthherapie, innovative Therapieverfahren wie Immuntherapeutika/CAR-T-Zell-Therapie) auch bei erhöhter Belastung des Patienten vertretbar. Die Therapie hat in enger Anlehnung an nationale und internationale Standards und Richtlinien zu erfolgen. Etwa 50 % aller Fälle maligner Erkrankungen gelten als heilbar.
- *Palliative Behandlung:* Ziele sind Verbesserung der Lebensqualität des Patienten, Kontrolle von Erkrankungssymptomen (z. B. Schmerzen) sowie Lebensverlängerung. Bei palliativer Intention sind intensive oder belastende Therapieverfahren in der Regel nicht zu rechtfertigen. Die Behandlung berücksichtigt insbesondere die individuelle physische, psychische und soziale Situation des Patienten.
- *Supportive Behandlung:* unterstützende Behandlungsverfahren zur Linderung der Symptome der Tumorerkrankung sowie der Toxizität der Therapie. Ziel ist nicht die antineoplastische Wirkung im engeren Sinne, sondern eine Verbesserung der Lebensqualität des Patienten, der Verträglichkeit der Behandlung, sowie der Akzeptanz der individuellen Prognose. Supportive Maßnahmen, wie suffiziente Schmerztherapie, antidepressive Behandlung, Transfusionen, Flüssigkeits-/Ernährungssubstitution etc. werden zusätzlich zu kurativen und palliativen Behandlungsverfahren eingesetzt.

CAVE: Das Behandlungsziel kann sich bei Tumorpatienten im Erkrankungsverlauf ändern. Bei Versagen einer Behandlung mit primär kurativer Intention ergibt sich in der Regel ein palliatives Ziel, das weitere invasive Maßnahmen begrenzt.

Behandlungsmethoden

- operative Therapie
- medikamentöse Behandlung einschließlich Chemotherapie, molekularer Therapie („targeted therapies“) und Immuntherapie
- Radiotherapie und/oder Radioimmuntherapien
- experimentelle Therapieverfahren (⇨ Kap. 3.8, 5.7): Anwendung im Rahmen klinischer Studien, insbesondere nach Ausschöpfung konventioneller Behandlungsmaßnahmen. Experimentelle und innovative Therapieverfahren berücksichtigen zunehmend individuelle Tumorparameter, z.B. genetische Veränderungen (molekulare Charakterisierung, Tumorsequenzierung, ⇨ Kap. 2.1, 2.2, 2.3) und Patientencharakteristika (z.B. immunologischer Status ⇨ Kap. 2.4, 2.5).

Begriffe der interdisziplinären Tumorthherapie

Interdisziplinäre Tumorthherapie integriert eine multimodale, antineoplastische Therapie unter Berücksichtigung von chirurgischen, medikamentösen und radiologischen Behandlungsmethoden.

- *Tumorboards (TBs)*: Grundlage interdisziplinärer Tumorthherapie, unter Beteiligung unterschiedlicher Fachgruppen (Chirurgie, Strahlentherapie, internistische Onkologie, Pathologie/Molekularpathologie, Radiologie, etc.). Für die Wahl der optimalen Behandlungsstrategie werden sowohl krankheitsspezifische Faktoren als auch das individuelle Risikoprofil des Patienten berücksichtigt. TBs werden mit dem Ziel der Empfehlung der individuell vielversprechendsten Therapie sowohl im „Nationalen Krebsplan der Bundesregierung“ als auch in den spezifischen Leitlinien der Fachgesellschaften als zeitgemäßer Standard der onkologischen Versorgung gefordert.
- *Adjuvante Therapie*: Anwendung zusätzlicher Therapieverfahren nach Operation, in der Regel Strahlentherapie (lokal wirksames Verfahren) oder medikamentöse Tumorthherapie (systemische Behandlung). Ziel ist die Elimination residueller Tumoranteile, maligner Zellen oder Mikrometastasen.
- *Neoadjuvante Therapie*: Anwendung zusätzlicher Therapieverfahren vor Operation. Ziel ist die primäre Reduktion der Tumorgröße (Erreichen eines operablen Zustands) sowie die systemische Elimination disseminierter Tumorherde/-zellen.

Behandlungswunsch des Patienten

Ein ausführliches Patientengespräch mit Erläuterung der verschiedenen Therapieoptionen und deren Vor- und Nachteilen ist wesentlicher Teil der onkologischen Betreuung (⇨ Kap. 1.12). Die Aufklärung des Patienten über eine durchzuführende Therapie ist schriftlich zu dokumentieren. Patientenpräferenzen sind sehr individuell und können sich im Laufe einer Erkrankung ändern, z.B. im Rahmen neuer Informationen oder auf Grund von Anpassungsvorgängen an den Erkrankungsverlauf (Remission, Rezidiv, Therapienebenwirkungen etc.).

Lit:

1. Kaasa S, Loge JH, Aapro M et al. Integration of oncology and palliative care: a Lancet Oncology Commission. *Lancet Oncol.* 2018;19:e588–e653.
2. Lowy DR, Collins FS. Aiming high – changing the trajectory for cancer. *N Engl J Med* 2016;374:1901–4.
3. Noteboom EA, May AM, van der Wall E et al. Patients' preferred and perceived level of involvement in decision making for cancer treatment: A systematic review. *Psychooncology* 2021;30:1663–79.
4. Sarfati D, Koczwara B, Jackson C. The impact of comorbidity on cancer and its treatment. *CA Cancer J Clin* 2016;66:337–50.
5. Webb ME, Murray E, Younger ZW et al. The supportive care needs of cancer patients: A systematic review. *J Cancer Educ* 2021;36:899–908.

1.8 Allgemeinzustand von Tumorpatienten („Performance Status Scales“)

L. Reinhardt, V. Shlyakhto

Def: Orientierende Beschreibung der allgemeinen körperlichen und geistigen Verfassung eines Patienten, insbesondere mit dem Ziel, die Therapiefähigkeit zu beurteilen. Im klinischen Umfeld werden insbesondere Skalen nach Karnofsky („Karnofsky Performance Score“ KPS) und ECOG („Eastern Cooperative Oncology Group Score“, auch als WHO Score oder Zubrod Score bezeichnet) verwendet.

Klass:

ECOG Score	Grad	Karnofsky Score	Index
asymptomatisch, keinerlei Einschränkung der normalen Aktivitäten	0	normale Aktivität, keine Beschwerden, keine Krankheitssymptome	100 %
symptomatisch, mäßig eingeschränkte körperliche Aktivität und Arbeitsfähigkeit, keine Bettlägerigkeit	1	geringfügig verminderte Aktivität und Belastbarkeit, geringe Krankheitssymptome	90 %
		normale Aktivität nur mit Anstrengung, einige Krankheitssymptome	80 %
Arbeitsunfähigkeit, selbstständige Lebensführung möglich, zunehmende Pflegebedürftigkeit, Bettlägerigkeit < 50 % des Tages	2	selbstständige Versorgung, normale Aktivität und Arbeit nicht möglich	70 %
		gelegentliche Unterstützung nötig, Versorgung weitestgehend selbstständig	60 %
selbstständige Versorgung nicht möglich, kontinuierliche Pflege oder Krankenhauspflege nötig, Bettlägerigkeit > 50 % des Tages	3	erhebliche Unterstützung und Pflege, ärztliche Hilfe erforderlich	50 %
		überwiegende Bettlägerigkeit, besondere Hilfe und Unterstützung notwendig	40 %
rasche Progredienz des Krankheitsverlaufs, Bettlägerigkeit 100 %	4	Schwerbehinderung, geschulte Pflegekraft notwendig, Patient nicht moribund	30 %
		schwerstkranker Patient, Hospitalisierung notwendig, aktive supportive Therapie erforderlich	20 %
		moribunder Patient, rasche Erkrankungsprogredienz	10 %
Tod	5	Tod	0 %

Ergänzend zu ECOG und Karnofsky Score werden, insbesondere bei älteren Patienten, zunehmend Komorbiditäts-Skalen angewandt, die Störungen verschiedener Organsysteme detaillierter erfassen und prognostischen Wert für die 1-Jahres Mortalität besitzen:

- „Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics“ (CIRS-G)
- Charlson-Index (Charlson Comorbidity Index, CCI)
- „Palliative Performance Status Scale“ (PPSS)
- „Global Assessment of Functioning“ (GAF)
- Geriatrisches Assessment oder CGA („Comprehensive Geriatric Assessment“)
- Kognitives Assessment (insbesondere bei Patienten mit zerebralem Lymphom): „Montreal Cognitive Assessment“ (MoCA)

Für Patienten mit Multiplem Myelom wurden folgende Komorbiditäts-Skalen validiert:

- „International Myeloma Working Group Frailty index“ (IMWG-FI)
- „Revised Myeloma Comorbidity Index“ (R-MCI)

Der „Hematopoietic Cell Transplantation-specific Comorbidity Index“ (HCT-CI) wird zur Risikoeinschätzung vor einer allogenen Stammzelltransplantation eingesetzt.

Lit:

1. Buccheri G, Ferrigno D, Tamburini M. Karnofsky and ECOG performance status scoring in lung cancer: a prospective, longitudinal study of 536 patients from a single institution. *Eur J Cancer* 1996;32A:1135–41.
2. Ma C, Bandukwala S, Burman D et al. Interconversion of three measures of performance status. *Eur J Cancer* 2010;46:3175–83.
3. Mor V, Laliberte L, Morris JN et al. The Karnofsky Performance Status Scale. An examination of its reliability and validity in a research setting. *Cancer* 1984;53:2002–7.
4. Oken MM, Creech RH, Tormey DC et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982;5:649–55.
5. Pal SK, Katheria V, Hurria A. Evaluating the older patient with cancer: understanding frailty and the geriatric assessment. *CA Cancer J Clin* 2010;60:120–32.
6. Canoui-Poitrine F, Segaux L, Benderra MA et al. The prognostic value of eight comorbidity indices in older patients with cancer: The ELCAPA Cohort Study. *Cancers* 2022;14:2236.
7. Engelhardt M, Ihorst G, Wäsch R et al. Structured assessment of frailty in multiple myeloma as a paradigm of individualized treatment algorithms in cancer patients at advanced age. *Haematologica* 2020;105:1183–8.
8. Redder L, Klausen TW, Abildgaard N et al. Validation of the UK myeloma research alliance risk profile, a new clinical prediction model for outcome in patients with newly diagnosed multiple myeloma not eligible for autologous stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2021;193:119–24.

1.9 Beurteilung des Therapieerfolgs

L. Reinhardt, V. Shlyakhto

Def: In die klinische Bewertung des Therapieerfolgs *bei einem individuellen Patienten* gehen sowohl objektive Parameter als auch subjektive Kriterien ein:

- Tumorregression im Vergleich zur Ausgangsgröße (Remissionsgrad, „Ansprechen“)
- Remissionsdauer: progressions-/rezidivfreies Intervall
- Überlebenszeit: tumorfreies Überleben und Gesamtüberleben
- Toxizität
- Symptomkontrolle: Rückgang tumorbedingter Symptome (Schmerzen etc.)
- Lebensqualität: Veränderung des Allgemeinbefindens

Für die Beurteilung eines Therapieverfahrens *bei einer Patientenpopulation* wird das Ansprechen sowie der Gesamtnutzen mit ähnlichen Parametern – jedoch für eine Patientengruppe – beschrieben:

- Ansprechrates: Anteil an Tumorremissionen in der Patientenpopulation (für die gesamte Behandlungsdauer, oder nach bestimmten Zeitabschnitten, z.B. nach 1 Jahr)
- mittlere Remissionsdauer
- mediane Überlebenszeit
- Überlebensraten (1-Jahres-Überlebensrate, 5-Jahres-Überlebensrate)
- Kosten-Nutzen-Relation im Vergleich zu anderen Therapieverfahren

Meth: *Bewertung des Therapieerfolgs bei soliden Tumoren*

Verlaufskontrolle der Tumorausdehnung und Vergleich zur initialen Tumorgroße. Wichtige Grundregeln sind:

- Definition des Tumorverlaufsparameters *vor* Einleitung der Therapie
- Durchführung von Verlaufskontrollen mit der *gleichen* Untersuchungsmethode
- Bilddokumentationen sind Voraussetzung für *objektive* Beurteilung (Röntgen, CT, MRT, etc.).
- Klassifikation des Ansprechens als CR („complete response“), PR („partial response“), SD („stable disease“) oder PD („progressive disease“), \Rightarrow Tabelle
- Kriterien des Ansprechens für spezielle Tumorentitäten: RANO (Response Assessment in Neuro-Oncology Working Group) in der Neuroonkologie, „Choi response criteria“ für gastrointestinale Stromatumoren GIST, PCWG2 („Prostate Cancer Clinical Trials Working Group Criteria“) für Prostatakarzinome.

Bewertung des Therapieerfolgs bei hämatologischen Neoplasien

Für hämatologische Neoplasien (Leukämien, Lymphome) bestehen getrennte Evaluationssysteme (z.B. Cheson Kriterien, Lugano Klassifikation). Diese folgen im Wesentlichen ähnlichen Prinzipien:

- Verlaufskontrolle im Vergleich zum Ausgangsbefund
- Klassifikation des Ansprechens als komplette Remission (CR), partielle Remission (PR), stabile Erkrankung (SD), progrediente Erkrankung (PD)
- Bei Vorliegen genetischer Marker (z.B. BCR-ABL Ratio nach „International Scale“ bei chronisch myeloischer Leukämie): Zusätzliche Angabe des Ansprechens auf Basis zytogenetischer oder molekularer Diagnostik; weitere hämatologische Remissionskriterien beinhalten CRi (CR mit unvollständiger Erholung), CRc (zytogenetische CR), CRm (molekulare CR)
- Multiples Myelom: Ansprechen nach International Myeloma Working Group (IMWG) Kriterien

- Einsatz zusätzlicher Remissionskriterien und bildgebender Verfahren, z. B. minimale Resterkrankung („minimal residual disease“, MRD) und metabolische Inaktivität in der Positronen-Emissions-Tomographie („PET negativity“)

Klass:

WHO-Kriterien (Miller, 1981) des Tumorsprechens solider Tumoren

- Das Tumorsprechen wird anhand messbarer Tumormanifestationen bestimmt.
- Die Tumorgröße wird als Fläche (Längsdurchmesser × Querdurchmesser, $a \times b$) evaluiert, bei multiplen Tumoren werden die Einzelflächen addiert.
- Für das Gesamtansprechen werden auch nicht messbare Tumormanifestationen berücksichtigt.

RECIST-Kriterien („Response Evaluation Criteria In Solid Tumors“)

- Aktuelle Version: RECIST 1.1 (Eisenhauer, 2009)
- In die Beurteilung des Gesamtansprechens gehen messbare Tumoren und nicht messbare Läsionen ein. Die Tumorgröße wird als Durchmesser (Längsdurchmesser) evaluiert, bei multiplen Tumoren werden die einzelnen Durchmesser addiert.
- Zur Evaluation des Ansprechens werden prädefinierte, messbare Zieltumoren („target lesions“) von anderen Tumormanifestationen („non-target-lesions“) unterschieden.
- *Messbarer Tumor:* jede in einer Dimension darstellbare Tumormanifestation, mit einer Mindestgröße von 10–20 mm (je nach Untersuchungsverfahren)
- *Nicht messbarer Tumor:* jede nachweisbare, jedoch nicht messbare Tumormanifestation (z. B. Größe < 10–20 mm, Lymphangiomas carcinomatosa, Peritonealkarzinose, maligner Pleuraerguss, Aszites). Auch ein „nicht messbarer“ Tumor kann evaluierbar sein, z. B. anhand klinischer Parameter (Atemnot, Schmerzen, Bewegungseinschränkung etc.) oder durch Bewertung von „Surrogatmarkern“ (Tumormarker, Immunglobuline etc.).
- Dem Auftreten neuer Tumormanifestationen kommt besondere Bedeutung zu.
- In speziellen Situationen werden modifizierte Kriterien angewandt, z. B. „iRECIST“ (2017) zur Bewertung des Therapieerfolgs von Immuntherapien, bisher im Rahmen klinischer Studien

Definition des Therapieerfolgs

- Der Therapieerfolg sollte für messbare und nicht messbare Tumoren getrennt angegeben werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Tumorparameter ist immer die ungünstigste Einzelaussage entscheidend. Beispiel: Drei messbare Tumoren mit partieller Remission (PR), jedoch Auftreten einer neuen Läsion → Gesamtansprechen bewertet als „Progression“.

Remissionsdauer

- Die Dauer einer kompletten Remission (CR) wird in der Regel vom Tag des ersten Nachweises der CR bis zum Tag der nachweisbaren Progression berechnet.
- Die Dauer einer partiellen Remission (PR) oder stabilen Erkrankung (SD) wird in der Regel vom ersten Therapietag bis zum Tag der nachweisbaren Progression angegeben („Gesamtansprechdauer“).

Überlebenszeit

„Gesamtüberleben“ („overall survival“, OS): Zeit zwischen Diagnosestellung/Therapieeinleitung und Tod

Surrogatparameter für das Ansprechen der Therapie

Die Überlebenszeit ist der Goldstandard für die Beurteilung der Wirksamkeit einer Behandlung. Da diese jedoch oft erst nach mindestens 5 bis 10 Jahren relevant messbar ist, werden zunehmend Surrogatparameter genutzt:

- Progressionsfreie Zeit („progression free survival“, PFS): Zeit vom Beginn der Therapie bis zum Eintreten einer nachweisbaren Progression
- Rezidivfreies Überleben („disease free survival“, DFS): Zeit von kompletter Remission bis zum Auftreten eines Rezidivs
- Ereignisfreies Überleben („event free survival“, EFS): Zeit zwischen Diagnosestellung/Therapieeinleitung/Tumoransprechen und Auftreten einer neuen Tumormanifestation
- Neben messbaren Tumorrückbildungen Einsatz von bildgebenden funktionellen Verfahren zur frühzeitigen Erfassung eines Ansprechens (PET, PET-CT).
- Surrogatparameter können ohne zusätzliche Evaluation nicht auf andere Krankheitsbilder/Therapiemodalitäten übertragen werden.

Remissionsdefinition bei soliden Tumoren (WHO 1981, Eisenhauer 2009)

Remissions-status	Messbarer Tumor (WHO-Kriterien)	Messbarer Tumor (RECIST-1.1-Kriterien)	Nicht messbarer Tumor oder Skelettmetastasen
Komplette Remission (CR)	Vollständige Rückbildung aller messbaren Tumorparameter für > 4 Wochen ¹	Vollständige Rückbildung aller Zieltumoren. Verkleinerung pathologischer Lymphknoten auf < 10 mm	Vollständige Rückbildung aller Tumorsymptome/-parameter bzw. radiologisch gesicherter Läsionen für > 4 Wochen ¹
Partielle Remission (PR)	Größe (Fläche a x b) aller messbaren Tumoren im Vergleich zur Ausgangsgröße < 50 % für > 4 Wochen, kein Auftreten neuer Metastasen, keine Progression anderer Tumorparameter ¹	Größe (Längsdurchmesser) aller Zieltumoren („Target-Läsionen“) im Vergleich zur Ausgangsgröße < 70 %, kein Auftreten neuer Läsionen, keine Progression von Non-Target-Läsionen	Tumorsymptome/-parameter bzw. radiologisch gesicherte Läsionen im Vergleich zum Ausgangsbefund < 50–70 % für > 4 Wochen ¹ , kein Auftreten neuer Metastasen, keine Zunahme von Tumorsymptomen/-parametern anderer Art
Tumor still-stand ² = No Change (NC) = Stable Disease (SD)	Größe (Fläche a x b) aller messbaren Tumorparameter im Vergleich zur Ausgangsgröße 50–125 % für > 4 Wochen ¹ , kein Auftreten neuer Metastasen, keine Progression anderer Tumorparameter	Größe (Längsdurchmesser) aller Zieltumoren („Target-Läsionen“) im Vergleich zur Ausgangsgröße 70–120 %, kein Auftreten neuer Läsionen, keine Progression von Non-Target-Läsionen	Tumorsymptome/-parameter bzw. radiologisch gesicherte Läsionen im Vergleich zum Ausgangsbefund unverändert für > 4 Wochen ¹ , kein Auftreten neuer Metastasen, keine Zunahme von Tumorsymptomen/-parametern anderer Art
Progression (P) = Progressive Disease (PD)	Größe (Fläche a x b) aller messbaren Tumorparameter im Vergleich zur Ausgangsgröße > 125 % und/oder Auftreten neuer Metastasen und/oder Progression anderer Tumorparameter	Größe (Längsdurchmesser) aller Zieltumoren („Target-Läsionen“) im Vergleich zur Ausgangsgröße > 120 % (Zunahme um mindestens 5 mm) und/oder Auftreten neuer Läsionen und/oder Progression anderer Tumorparameter	Tumorsymptome/-parameter bzw. radiologisch gesicherte Läsionen im Vergleich zum Ausgangsbefund > 120–125 % und/oder Auftreten neuer Metastasen und/oder Auftreten neuer Tumorsymptome/-parameter

¹ gesichert durch zwei Untersuchungen im Abstand von ≥ 4 Wochen

² „Minor Response“ (MR): Tumorgröße im Vergleich zur Ausgangsgröße 50–75 %, wird z. T. in klinischen Studien verwendet

Lit:

1. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF et al. Recommendations for initial evaluation, staging and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2014;32:3059–68.
2. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45:228–47.
3. Marcus CD, Ladam-Marcus V, Cucu C et al. Imaging techniques to evaluate the response to treatment in oncology: current standards and perspectives. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009;72:217–38.
4. Paules M, Casey M, Williams G et al. Recommendations for capture, validation and summarization of data from studies using RECIST. *Eur J Cancer* 2011;47:697–701.
5. Saad ED, Katz A, Hoff PM et al. Progression-free survival as surrogate and as true end point: insights from the breast and colorectal cancer literature. *Ann Oncol* 2010;21:7–12.
6. Hoos A, Eggermont AM, Janetzki S et al. Improved endpoints for cancer immunotherapy trials. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:1388–97.
7. Wen PY, Macdonald DR, Chang SM et al. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. *J Clin Oncol* 2010;28:1963–72.
8. Seymour L, Bogaerts J, Perrone A et al. iRECIST: Guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. *Lancet Oncol* 2017;18:e143–52.

1.10 Beurteilung der Therapietoxizität

L. Reinhardt, V. Shlyakhto

Def: Einheitliche Beschreibung von unerwünschten Ereignissen und Nebenwirkungen während einer Tumorthherapie.

- *Unerwünschtes Ereignis* („*adverse event*“): jede ungünstige oder unbeabsichtigte Veränderung des Gesundheitszustands (z. B. Veränderungen von Laborwerten, Erkrankungssymptomen) im Zusammenhang mit einem diagnostischen oder therapeutischen Vorgehen. Zwischen der Behandlungsmaßnahme und dem unerwünschten Ereignis muss kein kausaler Zusammenhang bestehen.
- *Nebenwirkung* („*related adverse event*“): unerwünschtes Ereignis, das durch eine Behandlungsmaßnahme oder ein diagnostisches Verfahren ausgelöst wird.

Klass: Unerwünschte Ereignisse in der Onkologie werden nach den „Common Terminology Criteria for Adverse Events“ (CTCAE) des National Cancer Institute (NCI) der USA klassifiziert. Aktuell gültig ist CTCAE Version 5.0 (⇨ Tabelle). Eine patientenbasierte Version der CTCAE-Kriterien (PRO-CTCAE, „Patient Reported Outcomes CTCAE“) wurde 2016 vorgestellt und kann als Ergänzung der klassischen CTCAE-Kriterien gelten.

Immunvermittelte Nebenwirkungen („immune-related adverse events“, irAE) werden ebenso anhand CTCAE klassifiziert und behandelt.

Schweregrad

- Grad 0: kein unerwünschtes Ereignis
- Grad 1: milde asymptomatische Veränderungen oder milde Symptomatik, in der Regel lediglich klinische oder diagnostische Beobachtung, keine Intervention notwendig
- Grad 2: mittelgradige Veränderungen bzw. mäßige Symptome; lokale oder nicht-invasive Intervention indiziert, Einschränkung der altersentsprechenden Aktivitäten des täglichen Lebens („activities of daily living“, ADL)
- Grad 3: schwere oder medizinisch signifikante Veränderungen bzw. Symptome; Intervention erforderlich, stationäre Behandlung erforderlich, Behinderung möglich, deutliche Einschränkung der Selbstversorgung
- Grad 4: lebensbedrohliche Veränderungen bzw. Symptome, akute Intervention notwendig
- Grad 5: Störungen mit Todesfolge

Zeitablauf und Dauer

- Akuttoxizität: Auftreten in direktem zeitlichen Zusammenhang mit der auslösenden Ursache, in der Regel selbstlimitiert, mit anschließender Normalisierung
- Chronische Toxizität: Lang anhaltende Toxizität, z. T. ohne völlige Rückbildung (z. B. Herzinsuffizienz)
- Spättoxizität: Auftreten bis zu Jahren nach der auslösenden Maßnahme (z. B. Zweitneoplasien nach Chemotherapie oder Strahlentherapie)

Zum Umgang mit Nebenwirkungen der Tumorthherapie ⇨ Kap. 3.7–3.7.7

Lit:

1. Basch E, Reeve BB, Mitchell SA et al. Development of the US NCI's patient-reported outcomes version of the common terminology criteria for adverse events (PRO-CTCAE). *J Natl Cancer Inst* 2014;106:dju244.
2. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 6.0. NIH Publication, November 2017
3. Schneider BJ, Naidoo J, Bollin K et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol* 2021;39:4073–126.

CTCAE Version 5: „Common Terminology Criteria for Adverse Events“ des National Cancer Institute NCI (Auswahl)

Kriterium	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Gewichtsverlust	5- < 10 %	10- < 20 %	≥ 20 %	-
Gewichtszunahme	5- < 10 %	10- < 20 %	≥ 20 %	-
Neutropenie	1 500/μl bis N	1 000- < 1 500/μl	500- < 1 000/μl	< 500/μl
Lymphozytopenie	800/μl bis N	500- < 800/μl	20- < 500/μl	< 200/μl
Hämoglobin (Anämie)	10,0 g/dl bus N	8,0- < 10,0 g/dl	< 8,0 g/dl oder Transfusion indiziert	lebensbedrohlich
PTT	≥ 1,0-1,5 x N	> 1,5-2,5 x N	> 2,5 x N, Blutung	-
Fibrinogen	< 1- ≥ 0,75 x N < 25 % des Ausgangswerts	0,5- < 0,75 x N 25- < 50 % des Ausgangswerts	0,25- < 0,5 x N 50- < 75 % des Ausgangswerts	< 0,25 x N 75 % des Ausgangswerts, Absolutwert < 50 mg/dl
Kreatinin	> 1,0-1,5 x N	> 1,5-3,0 x N	> 3,0-6,0 x N	> 6,0 x N
Hyperkalzämie	≥ 2,9 mmol/l, ionisiertes Ca ²⁺ N bis 1,5 mmol/l	> 2,9-3,1 mmol/l, ionisiertes Ca ²⁺ 1,5-1,6 mmol/l, symptomatisch	> 3,1-3,4 mmol/l, ionisiertes Ca ²⁺ 1,6-1,8 mmol/l, Hospitalisierung indiziert	> 3,4 mmol/l, ionisiertes Ca ²⁺ > 1,8 mmol/l, lebensbedrohlich
Hypokalzämie	2,0 mmol/l bis N, ionisiertes Ca ²⁺ 1 mmol/l bis N	1,75- < 2,0 mmol/l, ionisiertes Ca ²⁺ < 1-0,9 mmol/l, symptomatisch	1,5- < 1,75 mmol/l, ionisiertes Ca ²⁺ 0,9-0,8 mmol/l, Hospitalisierung indiziert	< 1,50 mmol/l, ionisiertes Ca ²⁺ < 0,8 mmol/l, lebensbedrohlich
Hypokaliämie	3,0 mmol/l bis N	≥ 3,0 mmol/l, sympto- matisch	2,5- < 3,0 mmol/l, Hospitalisierung indiziert	< 2,5 mmol/l, lebensbedrohlich
Hyponatriämie	130 mmol/l bis N	125-129 mmol/l und asymptomatisch	125-129 mmol/l und symptomatisch, 120-124 mmol/l	< 120 mmol/l, lebensbedrohlich
Hypomagnesiämie	≥ 0,5 mmol/l	0,4- < 0,5 mmol/l	0,3- < 0,4 mmol/l	< 0,3 mmol/l, lebensbedrohlich

N Normalwert

CTCAE Version 5: „Common Terminology Criteria for Adverse Events“ des National Cancer Institute NCI (Auswahl)

Kriterium	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Proteinurie	< 1,0 g/24 h, 1+ Proteinurie	1,0–3,4 g/24 h, 2+ und 3+ Proteinurie	=> 3,5 g/24 h, 4+ Proteinurie	-
Hämaturie	asymptomatisch, Mikrohämaturie	symptomatisch, Katheter/Spülung indiziert	Makrohämaturie, Transfusion oder Hospitalisierung, elektive Intervention indiziert	lebensbedrohlich, akute Intervention notwendig
Bilirubin	> 1,0–1,5 x N	> 1,5–3,0 x N	> 3,0–10,0 x N	> 10,0 x N
SGOT (AST), SGPT (ALT)	> 1,0–3,0 x N	> 3,0–5,0 x N	> 5,0–20,0 x N	> 20,0 x N
GammaGT	> 1,0–2,5 x N	> 2,5–5,0 x N	> 5,0–20,0 x N	> 20,0 x N
Alkalische Phosphatase	> 1,0–2,5 x N	> 2,5–5,0 x N	> 5,0–20,0 x N	> 20,0 x N
Hyperglykämie	abnormaler Glukosewert oberhalb des Ausgangswerts ohne medizinische Intervention	Lebensstiländerung notwendig, orale Antidiabetika initiiert	Insulintherapie initiiert, Hospitalisierung indiziert	lebensbedrohlich
Hypoglykämie	55 mg/dl bis N	40– < 55 mg/dl	30– < 40 mg/dl	< 30 mg/dl, Krämpfe, lebensbedrohlich
Lipase	> 1,0–1,5 x N	> 1,5–2,0 x N, 2,0–5,0 x N und asymptomatisch	> 2,0–5,0 x N und symptomatisch, > 5,0 x N und asymptomatisch	> 5,0 x N und symptomatisch
Amylase	> 1,0–1,5 x N	> 1,5–2,0 x N, > 2,0–5,0 x N und asymptomatisch	> 2,0–5,0 x N und symptomatisch, > 5 x N und asymptomatisch	> 5,0 x N und symptomatisch

N Normalwert

CTCAE Version 5: „Common Terminology Criteria for Adverse Events“ des National Cancer Institute NCI (Auswahl)

Kriterium	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Übelkeit	Appetitverlust, normale Nahrungsaufnahme	verminderte Nahrungsaufnahme, Gewicht stabil	inadäquate orale Ernährung, Hospitalisierung indiziert	-
Erbrechen	keine Intervention indiziert	ambulante Hydratation, medizinische Intervention indiziert	parenterale-/enterale Ernährung, Hospitalisierung indiziert	lebensbedrohlich
Orale Mukositis	asymptomatische oder milde Symptome, normale Ernährung	mäßige Schmerzen, Ulzera ohne Beeinträchtigung der oralen Ernährung	schwere Schmerzen, orale Ernährung beeinträchtigt	lebensbedrohlich, eilige Intervention indiziert
Diarrhoe	Zunahme der Stuhlfrequenz gegenüber Ausgangswert, aber < 4 x/d	Stuhlfrequenz 4–6 x/d	≥ 7 x/d, Inkontinenz, Hospitalisierung indiziert	lebensbedrohlich, akute Intervention notwendig
Obstipation	geringe Symptome, intermittierender Laxantiengebrauch	persistent, permanenter Laxantiengebrauch	schwere Symptome, manuelle Ausräumung	Ileus, lebensbedrohlich
Arrhythmien	asymptomatisch, keine Therapieindikation	symptomatisch, keine Therapieindikation	symptomatisch, Therapie notwendig	lebensbedrohlich, hämodynamische Instabilität
Myokardinfarkt	-	asymptomatisch, minimale Enzymveränderungen ohne EKG-Veränderungen	symptomatisch, Enzym- und EKG-Veränderungen, hämodynamisch stabil	lebensbedrohlich, hämodynamisch instabil
Herzinsuffizienz	asymptomatisch, Laborveränderungen (BNP) oder Veränderungen in kardialer Bildgebung	symptomatisch bei mittelgradiger Aktivität	symptomatisch, Symptome in Ruhe, Hospitalisierung, neue Symptome	schwere oder refraktäre Insuffizienz, akute Intervention notwendig
Ejektionsfraktion (EF)	-	EF in Ruhe 50–40 %, 10–19 % Verringerung gegenüber Ausgangswert	EF in Ruhe 39–20 %, ≥ 20 % Verringerung gegenüber Ausgangswert	EF in Ruhe < 20 %

CTCAE Version 5: „Common Terminology Criteria for Adverse Events“ des National Cancer Institute NCI (Auswahl)

Kriterium	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
EKG QT Zeit	QTc 450–480 ms	QTc 481–500 ms	QTc > 501 ms, > 60 ms Verlängerung gegenüber Ausgangswert	Torsade de pointes, ventrikuläre Tachykardie
Perikarderguss	-	asymptomatisch, geringer Erguss	symptomatischer Erguss, Drainage notwendig	Perikard-tamponade, Notfallpunktion notwendig
Hypertonie	RR _{sys} 120–139 mm Hg, RR _{diast} 80–89 mmHg	RR _{sys} 140–159 mm Hg, RR _{diast} 90–99 mm Hg, Intervention indiziert, Monotherapie initiiert	RR _{sys} ≥ 160 mm Hg, RR _{diast} ≥ 100 mm Hg, Therapieintensivierung erforderlich	hypertensive Krise, lebensbedrohlich
Hypotonie	asymptomatisch, keine Intervention indiziert	Intervention indiziert, nicht akut	stationäre Behandlung notwendig	lebensbedrohlich, akute Intervention notwendig
Atemnot (Dyspnoe)	Atemnot bei mittelgradiger Belastung	Atemnot bei geringer Belastung, Einschränkung täglicher Aktivitäten	Atemnot in Ruhe, Einschränkung der Selbstversorgung	lebensbedrohlich, akute Intervention notwendig
Hypoxie	-	O ₂ -Sättigung bei Belastung < 88 %, intermittierende O ₂ -Supplementatation	O ₂ -Sättigung in Ruhe < 88 %	lebensbedrohlich, Intubation
Thromboembolie	venöse Thrombose, superfiziell	venöse Thrombose, unkompliziert, Intervention indiziert	Thrombose, Lungenembolie, Intervention indiziert	lebensbedrohlich, hämodynamisch oder neurologisch instabil, akute Intervention
Blutung	geringe Symptome, keine Therapie notwendig	mittelgradige Symptome, Intervention indiziert	Transfusion, radiologische/endoskopische/operative Intervention	lebensbedrohlich
Lokalbefund nach Injektion	geringe Schmerzen, Jucken, Erythem	mäßige Schmerzen, Schwellung, Phlebitis, Entzündung	Ulkus, Nekrose, chirurgische Maßnahmen notwendig	lebensbedrohlich

RR Blutdruck

CTCAE Version 5: „Common Terminology Criteria for Adverse Events“ des National Cancer Institute NCI (Auswahl)

Kriterium	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Erythem, Dermatitis	< 10 % der Körperoberfläche betroffen	10–30 % der Körperoberfläche betroffen, Einschränkung täglicher Aktivitäten	> 30 % der Körperoberfläche betroffen, Einschränkung der Selbstversorgung	lebensbedrohliche Veränderungen
Hand-Fuß-Syndrom (palmo-plantare Erythrodyssästhesie)	minimale Veränderungen, schmerzlos	schmerzhafte Veränderungen, Einschränkung der täglichen Aktivität	–	–
Alopezie	Haarverlust bis 50 %, aus Nähe erkennbar	Haarverlust > 50 %, mit psychosozialen Folgen	–	–
Allergie	transient Schüttelfrost oder Erythem, < 38 °C, keine Intervention	orale Intervention indiziert	Bronchospasmus, intravenöse Medikation, stationäre Behandlung notwendig	lebensbedrohlich, akute Intervention notwendig
Müdigkeit (Fatigue)	mild, durch Ruhe korrigierbar	mäßiggradig, mit Einschränkung täglicher Aktivität	schwer, Selbstversorgung nicht möglich	–
Fieber	38,0–39,0 °C	39,1–40,0 °C	> 40 °C für ≤ 24 Stunden	> 40 °C für > 24 Stunden
Infekt	lokal begrenzt, lokale Intervention	symptomatisch, orale Intervention (antibiotisch, antimykotisch, antiviral)	schwerer Infekt, intravenöse Intervention	lebensbedrohlich, Sepsis, akute Intervention notwendig
Somnolenz	milde Somnolenz, Schläfrigkeit	mäßige Somnolenz, Einschränkung täglicher Aktivitäten	ausgeprägte Somnolenz, Stupor	Koma, lebensbedrohlich
Kognitive Störungen	milde kognitive Störungen, keine Einschränkung der täglichen Aktivität, keine Therapie indiziert	mittelgradig, Einschränkung täglicher Aktivität, Selbstversorgung möglich	schwere kognitive Störungen, mit Einschränkung der Leistungsfähigkeit	–

CTCAE Version 5: „Common Terminology Criteria for Adverse Events“ des National Cancer Institute NCI (Auswahl)

Kriterium	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Parästhesien	milde Symptome	mittelgradig, Einschränkung täglicher Aktivitäten	schwer, Einschränkung der Selbstversorgung	-
Motorik	asymptomatisch, nur bei diagnostischen Tests	mittelgradig, Einschränkung täglicher Aktivitäten	schwer, Einschränkung der Selbstversorgung	lebensbedrohlich, Paralyse
Ataxie	asymptomatisch, nur bei diagnostischen Tests	mittelgradig, Einschränkung täglicher Aktivitäten	schwer, Einschränkung der Selbstversorgung	-
Depression	geringe depressive Symptome	mittelgradig, Einschränkung täglicher Aktivitäten	schwer, Einschränkung der Selbstversorgung	suizidal, lebensbedrohliche Symptome
Verwirrtheit	geringe Desorientiertheit	mittelgradig, Einschränkung täglicher Aktivitäten	schwer, Einschränkung der Selbstversorgung	lebensbedrohliche Symptome
Schmerz	gering, keine Therapie erforderlich	mittelgradig, Einschränkung täglicher Aktivitäten	schwer, Einschränkung der Selbstversorgung	-
Sehvermögen	-	mäßiggradig (korrigierte Sehschärfe 20/40 oder besser)	schwer (korrigierte Sehschärfe schlechter als 20/40, aber besser als 20/200)	Erbblindung (korrigierte Sehschärfe schlechter als 20/200)

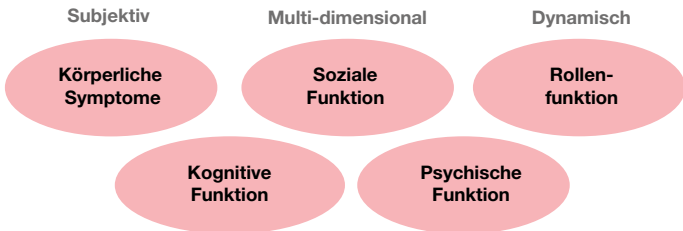
1.11 Lebensqualität (LQ) von Tumorpatienten

J. Weis, A. Hafkemeyer

Def: Eine einheitliche Definition des Konzeptes „Lebensqualität“ (LQ) existiert nicht. Im Kontext der Onkologie wird der spezifischere Begriff „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ verwendet. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität umfasst einerseits die Funktionalität des Patienten, andererseits die infolge der Krankheit oder Behandlung auftretenden Symptome. Sie ist ein multidimensionales Konzept und beinhaltet die folgenden Dimensionen:

- Körperliches Befinden
- Psychisches Befinden
- Soziale Beziehungen
- Kognitive Funktionen
- Funktionsfähigkeit im Alltag („Aktivitäten des täglichen Lebens“)

Dimensionen der Lebensqualität



Meth: Die Erfassung der Lebensqualität bzw. ihrer durch eine Krankheit oder Therapie bedingten Einschränkungen erfolgt primär über die subjektive Einschätzung des Patienten, in der Regel über standardisierte Fragebögen oder ein strukturiertes Interview. Ergänzend können Fremdeinschätzungen durch das medizinische Personal oder die Angehörigen hinzugezogen werden.

Methoden zur Erfassung der allgemeinen Lebensqualität (Auswahl)

- Short-form 36 (SF-36), Standardinstrument für nicht-onkologische Fragestellungen
- Nottingham Health Profile (NHP)
- WHO Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität (WHOQOL-BREF)
- Sickness Impact Profile (SIP)
- EuroQol (EQ 5d)

Verfahren zur Erfassung der Lebensqualität in der Hämatologie/Onkologie (Auswahl)

In der Regel wird die allgemeine Lebensqualität durch einen Kernfragebogen erfasst und je nach Art der Erkrankung oder Behandlung krankheitsspezifische und z. T. auch therapiespezifische Module zur Erfassung der Folgen der Therapie eingesetzt. Die am häufigsten in der Onkologie verwendeten Kerninstrumente sind:

- EORTC-Fragebogen (EORTC QLQ-C30), Standardinstrument für onkologische Fragestellungen in Europa
- Functional Assessment of Cancer Treatment (FACT), Standard für onkologische Fragestellungen in den USA

Die genannten Verfahren sind international validierte Instrumente und stehen als Versionen in zahlreichen Sprachen zur Verfügung. Für nahezu alle Tumorarten existieren Module, die bei diagnosespezifischen Fragestellungen in Ergänzung des Kernfragebogens eingesetzt werden können. Für die Mehrzahl der Verfahren liegen heute auch computer-assistierte Tests (CAT) vor, was eine spezifisch auf die jeweilige Zielgruppe ausgerichtete ökonomische Erfassung ermöglicht.

Fragebögen zur Erfassung weiterer psychosozialer Aspekte (Beispiele)

In Ergänzung der Lebensqualität werden je nach Fragestellung auch weitere spezifische psychische Aspekte erfasst. In der Onkologie sind hierbei von besonderer Bedeutung:

- Depressivität (PHQ9, HADS)
- Angst (GAD7, HADS)
- Angst vor Rezidiv oder Progress (PA-F-KF)

CAVE: Die Messung der Lebensqualität ist klar von der Bestimmung des Allgemeinzustandes (⇔ Kap. 1.8, Karnofsky-Index, ECOG Performance Score) zu unterscheiden. Der körperliche Allgemeinzustand ist nur eine Komponente der Lebensqualität. Daher sind psychische, soziale und funktionale Komponenten der Lebensqualität zu berücksichtigen.

Ind:

Eine Indikation zur Untersuchung der Lebensqualität besteht grundsätzlich bei allen Therapiestudien sowie im Rahmen eines modernen Qualitätsmanagements der hämatologisch/onkologischen Behandlung. Sie wird inzwischen nicht nur von Ethikkommissionen und Patientenverbänden, sondern zunehmend auch von den Arzneimittelbehörden und Kostenträgern eingefordert und sollte deshalb bei jeder klinischen Therapiestudie durchgeführt werden.

Die Untersuchung der Lebensqualität ist dabei von besonderer Bedeutung bei:

- multizentrischen Phase-III-Studien, die neue Therapiestandards etablieren sollen
- intensiven Therapien, z. B. Hochdosis-Chemotherapie mit autologer oder allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation, neue Immuntherapien (inklusive CAR-T Zelltherapien), insbesondere in Studien
- Studien im Bereich der geriatrischen Onkologie
- Studien zur supportiven und palliativen Therapie
- Untersuchungen von komplementären und alternativen Behandlungsmethoden

Die Messung der Lebensqualität mit etablierten Methoden (z. B. EORTC-Fragebogen) – insbesondere zur Beurteilung neuer Therapieverfahren – hat folgende Ziele:

- Bei geringen Unterschieden von Remissions- und Überlebensdaten stehen Vorteile in Bezug auf eine bessere Lebensqualität im Vordergrund der Therapieauswahl.
- Moderne Medikamente mit gezielter Wirkung (sog. „targeted therapies“) sind häufig kostenintensiv und können Nebenwirkungen verursachen – die Beurteilung von Nutzen und Risiko sowie die Einschätzung der resultierenden Lebensqualität kann die Therapieentscheidung erleichtern.
- Standardisierte Verfahren zur Beurteilung der Lebensqualität sind die beste Basis zur Abwägung von Wirkung und Nebenwirkungen einer Behandlung.
- Verbesserung der Organisation und Qualität der Tumorbehandlung und der individuellen Patientenbetreuung.
- Definition von Abbruchkriterien für Studien und Behandlungsverfahren insbesondere bei palliativer Therapieintention. Experimentelle Therapien lassen sich in dieser Situation (vor allem bei deutlich eingeschränkter Lebenserwartung) nur unter strenger Berücksichtigung qualitativer Aspekte rechtfertigen.

- Lit:**
1. Kassianos A (ed). Handbook of Quality of Life in Cancer. Springer Nature, Switzerland, 2022. DOI10.1007/978-3-030-84702-9.
 2. Otto C, Ravens-Sieberer U. Gesundheitsbezogene Lebensqualität. Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BzgA) 2020. <https://dx.doi.org/10.17623/BZGA:224-i030-2.0>.
 3. Reeve BB, Mitchell SA, Dueck AC et al. Recommended patient-reported core set of symptoms to measure in adult cancer treatment trials. J Natl Cancer Inst 2014;106:dju129.
 4. Wheelwright S, Darlington AS, Fitzsimmons D et al. International validation of the EORTC QLQ-ELD14 questionnaire for assessment of health-related quality of life in elderly patients with cancer. Br J Cancer 2013;109:852–8.

1.12 Juristische Aspekte in der Tumorthherapie

A. Weis, J. Wehrle

Def: Ärztliches Handeln unterliegt auch in der Tumorthherapie den verschiedensten Regelwerken. Für die rechtlichen Grundlagen der ärztlichen Behandlung sind u. a. relevant:

- Sozialgesetzbuch (SGB V, SGB X) → Vertragsarztrecht
- Bürgerliches Gesetzbuch (BGB) → Vertrags- und Schadensersatzrecht
- Strafgesetzbuch (StGB) → Strafrecht
- Arzneimittelgesetz (AMG) → Arzneimittelrecht
- Berufsordnung der Ärzte (BOÄ) → Heilberufsrecht
- Patientenrechtegesetz → Vertrags- und Schadensersatzrecht
- Gendiagnostikgesetz (GenDG) → Gesetz zur Regelung der genetischen Diagnostik

Grundsätzlich gelten für die Tumorthherapie keine anderen Rechtsgrundlagen als für das sonstige ärztliche Handeln.

Heilbehandlung/Heileingriff

Nach derzeitiger herrschender Rechtsmeinung erfüllt auch der kunstgerecht und erfolgreich durchgeführte Heileingriff den Tatbestand der Körperverletzung, der nur durch die vorherige Zustimmung des betroffenen Patienten legitimiert werden kann. Die Zustimmung gilt nur dann als rechtswirksam erteilt, wenn der Patient sich nach entsprechender Aufklärung der Tragweite und Bedeutung seiner Erklärung bewusst ist („informed consent“).

Vertrag mit dem Patienten

Der Vertrag zwischen Arzt oder Krankenhaus und Patient wird in der überwiegenden Zahl der Fälle als ein Dienstvertrag angesehen, d. h. es wird eine „sachgerechte“ Tätigkeit gemäß des „Standes der Wissenschaft“, nicht aber der (Behandlungs-) Erfolg geschuldet. Als personenbezogener Vertrag, bei dem die Gesamtpersönlichkeit des Kranken im Mittelpunkt steht, ergeben sich jedoch neben der Behandlungspflicht u. a. Obhuts-, Fürsorge-, Schutz- und Informationspflichten.

„Stand der Wissenschaft“

Der aktuelle Stand der medizinischen Wissenschaft („state of the art“) ist grundsätzlich als bindend für Art, Dauer und Ausmaß der Behandlung anzusehen. Aus dieser Forderung resultiert die Verpflichtung des Arztes, sich über den Stand der medizinischen Wissenschaft zu informieren und sich ggf. entsprechende Fertigkeiten, u. a. durch eine kontinuierliche Fortbildung, anzueignen. Gleichzeitig wird der Arzt eingeschränkt, da er nur in Ausnahmefällen bei seiner Therapieentscheidung vom Stand der Wissenschaft abweichen kann. Der jeweils gesicherte Stand der medizinischen Erkenntnis, als auch die sich daraus ergebende sachgerechte Diagnostik und Therapie, wird in Publikationen, Lehrbüchern und Leitlinien festgehalten und kann in Einzelfällen von anderen Vorschriften (z. B. Zulassungssituation von Arzneimitteln) abweichen. Der Arzt muss sich permanent entsprechend kundig machen.

Aufklärung

Def: Juristische Auseinandersetzungen zwischen Arzt bzw. Krankenhaus und Patienten betreffen häufig die individuelle Aufklärung und Einverständniserklärung. Unabhängig davon, ob die Behandlung richtig oder erfolgreich war, kann eine mangelhafte oder unterbliebene Aufklärung und eine demgemäß unzulängliche Zu-

stimmung zur Behandlung ein rechtswidriges Verhalten darstellen. Der Arzt und das Krankenhaus haften in diesem Fall für sämtliche Folgeschäden. Von großer Bedeutung ist neben der umfassenden und sachgerechten Aufklärung auch deren Dokumentation, um im Streitfall entsprechende Nachweise führen zu können.

Meth: *Umfang der Aufklärung*

Eine korrekte Aufklärung umfasst in der Regel:

- Status der Erkrankung (Befunde, Diagnostik und Prognose)
- Art, Notwendigkeit und Dringlichkeit des Heileingriffs
- Gefahren und Folgen des Heileingriffs: notwendige und sichere Behandlungsfolgen; allgemeine Gefahren; beherrschbare Gefahren; typische, auch ausgefallene Gefahren; Häufigkeit und Schwere von Komplikationen
- mögliche Alternativen zum vorgeschlagenen Heileingriff (z.B. Bestrahlung statt Operation)
- Folgen der Nichtbehandlung
- mögliche wirtschaftliche Risiken (z.B. Nichtübernahme der Kosten durch die Krankenkasse)

Allgemein gilt: Die Aufklärung muss patientenbezogen sein, d.h. die berufliche und private Situation des Patienten berücksichtigen. Daher muss in der Regel ein individuelles ärztliches Aufklärungsgespräch erfolgen und entsprechend dokumentiert werden. Die alleinige Übergabe eines Aufklärungsformulars erfüllt die Anforderungen einer patientenbezogenen Aufklärung nicht, es kann jedoch als zusätzliches Informationsmaterial hilfreich sein. Je dringlicher der Eingriff und je niedriger das Risiko für den Betroffenen, umso geringer sind die Anforderungen an die Aufklärung. Dies gilt *vice versa* in dem Sinne, dass bei möglicherweise ernsthaften Folgen einer Nichtbehandlung eine intensive Aufklärung des Patienten stattfinden muss, bevor die Ablehnung der Behandlung akzeptiert werden kann. Bei Nebenwirkungen und Komplikationen gilt dementsprechend: Je schwerwiegender und je häufiger eine Komplikation ist, desto umfassender muss die entsprechende Aufklärung sein.

Prinzipiell ist der Arzt auch verpflichtet, den Patienten auf einen u. U. nicht erreichbaren Erfolg hinzuweisen. In der Tumorthherapie wird dies allerdings dadurch relativiert, dass der Arzt nicht verpflichtet ist, entsprechend umfassend aufzuklären, wenn dadurch Leben und Gesundheit des Patienten ernstlich gefährdet werden können („therapeutisches Privileg“).

CAVE: Nach dem Patientenrechtegesetz ist dem Patienten immer eine Kopie des ausgefüllten Aufklärungsformulars auszuhändigen

Aufklärung im Kontext des Gendiagnostik-Gesetzes

Def: Das Gendiagnostikgesetz regelt die Prozesse im Kontext der diagnostischen Untersuchungen des Erbguts und von Genprodukten. Diese Diagnostik hat in der Onkologie im Verlauf der letzten Jahre zunehmend an Bedeutung gewonnen, so dass der Stellenwert des Gendiagnostikgesetzes in der Tumorthherapie gesondert reflektiert wird.

Hierbei ist festzuhalten, dass somatische Mutationen (Mutationen im Tumorgewebe) nicht unter das Gendiagnostikgesetz fallen. Darüber hinaus wird im Gendiagnostikgesetz unterschieden, ob genetische Untersuchungen zu diagnostischen (an Kranken) oder prädiktiven Zwecken (an Gesunden) durchgeführt werden sollen. Vor dem Hintergrund der Tumorthherapie fallen somit die Untersuchungen unter die Regelung des Gendiagnostikgesetzes, welche an erkrankten Patienten Keimbahn-Mutationen untersuchen. Für diese Untersuchungen sind u. a. hinsichtlich der Aufklärung, der schriftlichen Einverständniserklärung, der Befundmittel-

lung vom Labor an den verantwortlichen Arzt und die weitere Mitteilung des Befundes konkrete Regeln vorgegeben.

Meth: *Aufklärung nach GenDG (§ 9)*
In § 9 (2) des GenDG werden die konkreten Anforderungen an die Aufklärung wie folgt genannt:

1. Zweck, Art, Umfang und Aussagekraft der genetischen Untersuchung einschließlich der mit dem vorgesehenen genetischen Untersuchungsmittel im Rahmen des Untersuchungszwecks erzielbaren Ergebnisse. Dazu gehören auch die Bedeutung der zu untersuchenden genetischen Eigenschaften für eine Erkrankung oder gesundheitliche Störung sowie die Möglichkeiten, sie zu vermeiden, ihr vorzubeugen oder sie zu behandeln.
2. Gesundheitliche Risiken, die mit der Kenntnis des Ergebnisses der genetischen Untersuchung und der Gewinnung der dafür erforderlichen genetischen Probe für die betroffene Person verbunden sind; bei Schwangeren auch gesundheitliche Risiken, die mit der vorgeburtlichen genetischen Untersuchung und der Gewinnung der dafür erforderlichen genetischen Probe für den Embryo oder Fötus verbunden sind.
3. Die vorgesehene Verwendung der genetischen Probe sowie der Untersuchungs- oder der Analyseergebnisse
4. Das Recht der betroffenen Person, die Einwilligung jederzeit zu widerrufen
5. Das Recht der betroffenen Person auf Nichtwissen einschließlich des Rechts, das Untersuchungsergebnis oder Teile davon nicht zur Kenntnis zu nehmen, sondern vernichten zu lassen

Da es sich im Kontext der Tumorthherapie in der Regel um Untersuchungen eines Erkrankten handelt, sind hierfür alle Ärztinnen und Ärzte berechtigt (GenDG § 7 (1)).

Therapiestandard und Behandlungsfehler

Def: Jeder Patient hat Anspruch auf eine dem „jeweils gesicherten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis“ entsprechende Behandlung („state of the art“, siehe oben). Diese muss in der Regel dem Niveau einer Behandlung durch einen erfahrenen Facharzt entsprechen. Verfügt der behandelnde Arzt nicht über ausreichendes Wissen, muss er entsprechenden Rat einholen. Im Allgemeinen wird man deshalb von einem Behandlungsfehler ausgehen können, wenn die stattgehabte ärztliche Leistung nicht dem Facharzt-Standard entspricht. Leitlinien und Therapieempfehlungen können hier hilfreich sein (⇨ Kap. 1.13–1.14). Die Frage, ob und inwieweit Behandlungsfehler juristische Konsequenzen haben, hängt in der Praxis häufig vom Umgang der Betroffenen mit den Fehlern ab. Oft akzeptieren Patienten bzw. Angehörige Fehler ohne zusätzliche Forderungen, wenn solche Fehler offen angesprochen werden.

Experimentelle Therapieverfahren

Def: Gerade in der Onkologie existieren für viele Krankheitsbilder in fortgeschrittenen Krankheitssituationen nur ungenügende Behandlungsmöglichkeiten. Daher wird häufig erwogen, experimentelle Therapieverfahren einzusetzen. Hierfür gibt es mehrere Möglichkeiten.

Meth: *Klinische Studie/Klinische Prüfung*
Die klinische Studie versucht, neue Behandlungsverfahren systematisch und über den Einzelfall hinaus zu prüfen. Sie hat wissenschaftlichen Charakter und erfolgt gemäß einem vorher festgelegten Prüfplan (Studienprotokoll). Zur Durchführung

einer klinischen Studie sind u. a. eine Probandenversicherung sowie ein positives Votum einer Ethikkommission erforderlich. Die Kosten, die durch klinische Studien entstehen, können nur im Rahmen spezieller Vereinbarungen zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen abgerechnet werden. Bei Behandlung im Rahmen einer klinischen Studie muss sichergestellt werden, dass der Patient ausführlich über die Erprobung eines neuen Medikaments oder Verfahrens informiert wird und sich damit einverstanden erklärt hat (Aufklärung und Unterzeichnung einer Einverständniserklärung, s. Kap. 3.8).

Individueller Therapie-/Heilversuch, „Off Label Use“

Unter Therapie- oder Heilversuch wird die Anwendung einer möglicherweise wirksamen Substanz oder eines Behandlungsverfahrens im Einzelfall bei Patienten in lebensbedrohlicher Situation oder bei Vorliegen einer schwerwiegenden, anderweitig nicht behandelbaren Erkrankung verstanden, wobei die dem Patienten verabreichte Substanz nicht über die erforderliche behördliche Zulassung (Arzneimittelzulassung) verfügt (sog. „Off Label Use“). Der Therapieversuch wird gerechtfertigt durch die ausdrückliche mündliche und schriftliche Zustimmung des Patienten, dem jedoch in ganz besonderem Maße seine Situation, die therapeutische Absicht sowie potentiell alternative Behandlungsmethoden im Aufklärungsgespräch zu verdeutlichen sind. Die mögliche Wirkung des Medikaments oder Heilverfahrens sollte beispielsweise durch entsprechende Publikationen belegt sein. Im Rahmen eines individuellen Therapieversuchs ist es demnach möglich, ein nicht zugelassenes, jedoch verfügbares Mittel oder ein nur für andere Indikationen zugelassenes Mittel zu verabreichen. Der Schwerpunkt liegt auf dem individuellen, auf den jeweiligen Patienten abgestimmten Vorgehen.

Im sog. „Nikolaus Beschluss“ von 2005 (Az. 1 BvR 347/98) wurden erstmals die Bedingungen für die Kostenerstattung durch die Krankenkassen im off-label use bei schweren Erkrankungen aufgeführt. Leistungen müssen dann gewährt werden, wenn

1. eine lebensbedrohliche oder regelmäßig tödliche Erkrankung vorliegt, für die
2. eine allgemein anerkannte, medizinischem Standard entsprechende Behandlung nicht zur Verfügung steht und
3. durch die Behandlung eine nicht ganz entfernt liegende Aussicht auf Heilung oder eine spürbar positive Einwirkung auf den Krankheitsverlauf besteht.

Der Gesetzgeber hat sieben Jahre nach Erlass des Nikolaus-Beschlusses die Vorgaben des Bundesverfassungsgerichts mit dem zum 1. Januar 2012 in Kraft getretenen § 2 Abs. 1a SGB V umgesetzt und somit gesetzlich verankert.

Therapie mit (noch) nicht zugelassenen Medikamenten, „Compassionate Use“

Bei noch nicht zugelassenen Medikamenten, die im Rahmen von Studien einen deutlichen Nutzen gezeigt haben, besteht die Möglichkeit, diese Präparate bereits vor der (formalen) Zulassung gezielt für bedürftige Patienten zur Verfügung zu stellen. Das genaue Vorgehen ist für Deutschland in der Arzneimittel-Härtefall-Verordnung geregelt. Es besteht allerdings kein grundsätzlicher (Rechts-) Anspruch seitens betroffener Patienten auf „Compassionate Use“.

Sozialrechtliche Informationen für Krebspatienten

Krebspatienten haben Anspruch auf verschiedene Sozialleistungen. Der behandelnde Arzt soll seinen Patienten auf sozialrechtliche Themen hinweisen (z. B. Beantragung Schwerbehindertenausweis, ggf. Krebs als Berufskrankheit) und ihn für weitere Informationen und Hilfestellungen an entsprechende Anlaufstellen, wie z. B. den Sozialdienst des Krankenhauses, verweisen.

Lit:

1. Dt. Krebshilfe, Dt. Krebsgesellschaft. Wegweiser zu Sozialleistungen. Die blauen Ratgeber. Band 40, 2021.
2. Lübke AS, Nelle I, Stange JH. Prinzipien der Aufklärung in der Onkologie. Dtsch Med Wochenschr 2003;128:2441–4.
3. Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) – Gesetzliche Krankenversicherung – § 2 Leistungen

1.13 Evidenzbasierte Medizin (EBM), Leitlinien und Qualitätsmanagement

A. Weis, M. Engelhardt

Def: Evidenzbasierte Medizin („evidence based medicine“, EBM) bedeutet die Durchführung diagnostischer und therapeutischer Verfahren auf der Basis gesicherter Erkenntnisse (Evidenz) über Sinn und Nutzen der jeweiligen Maßnahmen. Dies ist insbesondere von Bedeutung, wenn unterschiedliche Verfahren zur Diskussion stehen.

Klass: Die Evidenz klinischer Informationen wird entsprechend der Aussagesicherheit der zugrunde liegenden Studien klassifiziert. Die Art der Datenerhebung und Validierung entscheidet über die Evidenzstufe („evidence level“), wobei prospektiv randomisierte Studien mit Kontrollgruppe die höchste Aussagesicherheit aufweisen.

Hierarchie der wissenschaftlichen Evidenz

Evidenzstufe	Definition
I	<i>Randomisierte klinische Studien, Evidenz durch</i>
Ia	Meta-Analysen von mehreren randomisierten, kontrollierten Studien
Ib	mindestens eine randomisierte, kontrollierte Studie
II	<i>Gut geplante und durchgeführte Studien, Evidenz durch</i>
IIa	mindestens eine gut angelegte, jedoch nicht-randomisierte/kontrollierte Studie
IIb	mindestens eine gut angelegte, quasi-experimentelle Studie
III	Evidenz aufgrund gut angelegter, nicht-experimenteller deskriptiver Studien, wie etwa Vergleichsstudien, Korrelationsstudien oder Fall-Kontroll-Studien
IV	Evidenz aufgrund von Berichten von Experten-Ausschüssen oder Expertenmeinungen bzw. klinischer Erfahrung anerkannter Autoritäten
V	Evidenz aufgrund von Fallserien oder mehrerer Expertenmeinungen

Evidenzbasierte Medizin bedeutet allerdings keinesfalls, dass nur Methoden, die auf kontrollierten, prospektiv randomisierten Studien beruhen, legitim sind, sondern vielmehr, dass der *höchste jeweils verfügbare Grad an Evidenz* zur Entscheidungsfindung genutzt werden soll. Empfehlungsgrade:

- *Grad A – „Soll“-Empfehlung (Evidenzebenen Ia und Ib):* zumindest eine randomisierte kontrollierte Studie von insgesamt guter Qualität und Konsistenz, die sich direkt auf die jeweilige Empfehlung bezieht und nicht extrapoliert wurde
- *Grad B – „Sollte“-Empfehlung (Evidenzebenen II oder III):* gut durchgeführte klinische Studien, aber keine randomisierten klinischen Studien mit direktem Bezug zur Empfehlung (oder Extrapolation von Evidenzebene I)
- *Grad C – „Kann“-Empfehlung (Evidenzkategorie IV):* Berichte von Expertenkreisen oder Expertenmeinung und/oder klinische Erfahrung anerkannter

Autoritäten oder Extrapolation von Evidenzebene IIa, IIb oder III; diese Einstufung zeigt an, dass direkt anwendbare klinische Studien von guter Qualität nicht vorhanden oder nicht verfügbar waren.

Ausführlichere Empfehlungsstufen leiten sich beispielsweise aus den „Oxford Level of Evidence“-Stufen ab, bei denen die Evidenzstärken von 1 bis 5 reichen:

- *Evidenzlevel 1*: hochwertige Studien, in denen die Wirksamkeit der Methode untersucht wurde. Alle oder fast alle Anforderungen an gute wissenschaftliche Qualität werden erfüllt.
- *Evidenzlevel 2 bis 4*: vorliegende Studien entsprechen nicht allen Anforderungen
- *Evidenzlevel 5*: Daten mit geringer Beweiskraft zur Wirksamkeit der Methode (Einzelfallberichte, Expertenmeinungen oder Laborforschung)

Standards und Leitlinien in der Onkologie

Def: Standards und Leitlinien, insbesondere auf der Basis gesicherter Evidenz, stellen sinnvolle und notwendige Entscheidungshilfen zur Gewährleistung einer qualitativ hochstehenden medizinischen Versorgung dar. Laut der Bundesärztekammer (2012) sind Leitlinien:

- systematisch entwickelte Entscheidungshilfen über die angemessene ärztliche Vorgehensweise in Diagnostik und Therapie einzelner Krankheitsentitäten
- erzielter Konsens mehrerer Experten aus unterschiedlichen Fachbereichen („interdisziplinäre Leitlinien“) nach einem definierten, transparenten Vorgehen
- wissenschaftlich begründete und praxisorientierte Handlungsempfehlungen
- Orientierungshilfen, von denen in begründeten Fällen abgewichen werden kann.

Ziele von Leitlinien und Standards (Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin, 2015)

- Sicherung und Verbesserung der medizinischen Versorgung der Bevölkerung
- Motivation zu wissenschaftlich begründeter und ökonomisch angemessener ärztlicher Vorgehensweise
- Information über notwendige und begründete ärztliche Maßnahmen bei speziellen Gesundheitsrisiken und -störungen
- Verminderung unerwünschter Qualitätsschwankungen im Bereich der ärztlichen Versorgung
- Stärkung der Stellung des Patienten als Partner im Entscheidungsprozess.

Empfehlung anhand von „Good Clinical Practice“ (GCP)

Teilweise bestehen für eine Behandlungsmethode keine wissenschaftlichen Studien oder Grundlagen, z.B. wenn die Erarbeitung von Studien/Grundlagen nicht möglich ist oder nicht angestrebt wird. Falls das Behandlungsverfahren dennoch allgemein üblich ist und innerhalb einer Konsensusgruppe eine Übereinkunft über das Verfahren erzielt werden konnte, erhält diese Methode die Empfehlungsstärke „Good Clinical Practice“ (GCP). Diese Bezeichnung ist abzugrenzen von „Good Clinical Practice“ in klinischen Studien (siehe unten).

Klass: *Charakter von Standards*

Diagnostische und therapeutische Standards werden entsprechend der Verbindlichkeit der Aussagen unterschieden:

- *Empfehlungen*: beschreiben Möglichkeiten des Handelns oder Unterlassens. Geringer normativer Charakter, eher geringe wissenschaftliche Evidenz. Stellen oft Vorstufen zu Leitlinien dar.
- *Leitlinien*: systematisch entwickelte Entscheidungshilfen über die adäquate ärztliche Vorgehensweise bei speziellen Fragestellungen. Stellen wissen-

schaftlich begründete und praxismgerechte Orientierungshilfen im Sinne von „Handlungskorridoren“ dar, von denen in begründeten Fällen abgewichen werden kann. *Versorgungsleitlinien* sind evidenzbasierte ärztliche Entscheidungshilfen für die strukturierte medizinische Versorgung („disease management“, integrierte Versorgung). Sie werden auch als S3-Leitlinien bezeichnet.

- *Richtlinien*: von einer rechtlich legitimierten Institution konsentiert, schriftlich fixierte und veröffentlichte Regelungen des Handelns oder Unterlassens, die für den Rechtsraum einer gegebenen Institution verbindlich sind und deren Nichtbeachtung definierte Sanktionen nach sich zieht. Richtlinien müssen, Leitlinien sollen, Empfehlungen können befolgt werden.

Definition von Standards in der Onkologie

Leitlinien im medizinischen Bereich werden in der Regel von Fachgesellschaften und übergreifenden Organisationen, z. B. von der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), erstellt. Die AWMF ist ausrichtende Organisation für Leitlinienkonferenzen der Mitgliedsgesellschaften, mit mittlerweile über 750 Leitlinien der Klassifikation S1 bis S3. Die Deutsche Krebsgesellschaft hat im Jahr 2008 gemeinsam mit der Arbeitsgemeinschaft der AWMF und der Deutschen Krebshilfe das Leitlinienprogramm Onkologie gestartet. Die drei Organisationen haben sich zum Ziel gesetzt, die Entwicklung, Fortschreibung und den Einsatz evidenzbasierter und praktikabler Leitlinien in der Onkologie zu fördern und zu unterstützen – das gilt sowohl für medizinische Leitlinien, die sich an Ärzte und onkologisch tätiges Fachpersonal wenden, als auch für Patientenleitlinien. Zusätzlich werden durch die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO) zahlreiche Standards auf dem Leitlinienportal Onkopedia veröffentlicht.

Qualitätsmanagement

Def:

Qualität ist die Gesamtheit von Merkmalen eines Gegenstandes oder einer Dienstleistung bezüglich der Eignung, festgelegte und vorausgesetzte Ergebnisse zu erfüllen (DIN EN ISO 8402). Im medizinischen Umfeld kann z. B. die Qualität einer Diagnose, einer Therapie oder der gesamten Abläufe in der Patientenbetreuung beschrieben werden. Die Aufgabe der *Qualitätssicherung* ist institutionalisiert angesiedelt beim Ärztlichen Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ) als gemeinsame Einrichtung von Bundesärztekammer und Kassenärztlicher Bundesvereinigung. Zur Qualitätssicherung zählen zudem die verpflichtende externe Qualitätssicherung, die Tumordokumentation und die Nutzung von Krebsregistern zur Evaluation der Ergebnisqualität. Weitere Instrumente sind Qualitätskonferenzen, -zirkel und interdisziplinäre Fallbesprechungen.

Qualität setzt sich zusammen aus:

- Strukturqualität (finanzielle, apparative und personelle Ausstattung)
- Prozessqualität (hier: Qualität der diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen, Organisation und Steuerung des Behandlungsverfahrens)
- Ergebnisqualität (Qualität der erzielten Ergebnisse von Diagnostik und Therapie)

Qualitätsmanagement beschreibt einen dynamischen Prozess der laufenden Evaluation und Optimierung aller diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen. Da Qualitätssicherung im engeren Sinne lediglich die Einhaltung eines einmal definierten Standards beinhaltet, Medizin im Allgemeinen und Hämatologie/Onkologie im Besonderen jedoch laufenden Fortschritten unterliegen, ist das Qualitätsmanagement im Sinne des kontinuierlichen Verbesserungsprozesses der reinen Qualitätssicherung vorzuziehen.

Meth:

Qualitätsmanagement ergibt sich aus kontinuierlichen Prozessen:

- Qualitätsanalyse (Messen und Registrieren von Defiziten)
- Qualitätsverbesserung (Handeln durch Anpassung an geforderte Normen)

Die Qualitätsanalyse bedient sich der Messung von Indikatoren (z. B. Toxizität der Therapie; Remissionsquoten, Überlebenszeiten, Lebensqualität). Voraussetzung ist, dass die Indikatoren klar definiert sind und nach gleichbleibenden Methoden gemessen werden.

Benchmarking

Die kontinuierliche Qualitätsverbesserung („Total Quality Management“, TQM) ist der regelmäßige Vergleich unterschiedlicher Kliniken oder Praxen anhand der oben erwähnten Indikatoren. Sie kann Anstoß zur Entwicklung und Einführung neuer Verfahren sein und dazu führen, dass überholte Verfahren verlassen werden. Die wichtigsten „Parameter“ sind der Patient und jeweilige Verlauf der Erkrankung. Anonyme tumorspezifische Jahresberichte der zertifizierten Organkrebszentren werden durch die Deutsche Krebsgesellschaft veröffentlicht.

Fehleranalyse

Der reibungslose Ablauf von Diagnostik und Therapie wird durch fehlerhafte Prozesse gestört. Dabei sind zahlreiche Störungen in der Regel auf wenige Fehler zurückzuführen. Es ist daher sinnvoll, vor einer „Reform“ zunächst die beobachteten Fehler ihrer Häufigkeit nach aufzulisten („Pareto-Diagramm“). Dies ermöglicht eine Analyse der wichtigsten Fehler und eine schnelle Entscheidung über die zur Änderung notwendigen Maßnahmen.

Zertifizierungen

Im Jahr 2008 wurde der Nationale Krebsplan durch das Bundesministerium für Gesundheit gemeinsam mit der Deutschen Krebsgesellschaft, der Deutschen Krebshilfe und der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren initiiert. Einer der Schwerpunkte des Nationalen Krebsplans liegt auf der Weiterentwicklung der onkologischen Versorgungsstrukturen und der Qualitätssicherung durch ein freiwilliges dreistufiges System zur Zertifizierung von onkologischen Einrichtungen. Organkrebszentren („Center“) sind auf ein Organ festgelegt, die übergeordneten Onkologischen Zentren („Cancer Center“) auf mehrere Tumorarten oder ein breites Spektrum hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Zertifizierungen werden durch das unabhängige Zertifizierungsinstitut OnkoZert im Auftrag der Deutschen Krebsgesellschaft durchgeführt. Darüber hinaus bestehen die von der Deutschen Krebshilfe geförderten Onkologischen Spitzenzentren („Comprehensive Cancer Center“), deren Schwerpunkt auch die onkologische Forschung beinhaltet.

Zusätzlich können Einheiten für Stammzelltransplantationen durch das „Joint Accreditation Committee ISH-EBMT“ (JACIE) nach europaweit gültigen Standards zertifiziert werden. Für einzelne Tumorarten bestehen zusätzliche Zertifizierungsverfahren durch die jeweiligen Fachgesellschaften.

„Good Clinical Practice“ (GCP) in klinischen Studien

GCP in klinischen Studien bedeutet, definierte Verfahren nach einheitlichen, geprüften und bewährten Methoden nachvollziehbar unter Anwendung von „Standard Operating Procedures“ (SOP) und entsprechend nationaler und internationaler Verordnungen durchzuführen. Zielsetzung von GCP in klinischen Studien ist die größtmögliche Sicherheit der teilnehmenden Patienten (⇨ Kap. 3.8). Die in der ICH („International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use“) festgelegten GCP-Richtlinien haben seit 2004 Gesetzeskraft (GCP-Verordnung).

- Lit:**
1. Eichler M, Pokora R, Schwentner L et al. Evidenzbasierte Medizin: Möglichkeiten und Grenzen. *Dtsch Arztebl* 2015;112:A2190-3.
 2. LeBlanc R, Bergstrom DJ, Côté J et al. Management of myeloma manifestations and complications: The cornerstone of supportive care. Recommendation of the Canadian Myeloma Research Group Consensus Guideline Consortium. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2022; 22:e41-56.
 3. Moreau P, Kumar SK, San Miguel J et al. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma: Recommendations from the International Myeloma Working Group. *Lancet Oncol* 2021;22:e105-18.
 4. Nothacker M, Muche-Borowski C, Kopp IB. 20 Jahre ärztliche Leitlinien in Deutschland – was haben sie bewirkt? *Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes* 2014;108:550-9.
 5. Pavlidis N. Evidence-based medicine: development and implementation of guidelines in oncology. *Eur J Cancer* 2009;45(Suppl 1):468-70.
 6. Piechotta V, Skoetz N, Engelhardt M et al. Patients with multiple myeloma or monoclonal gammopathy of undetermined significance. Guideline group. *Dtsch Arztebl Int* 2022; 119:253-60.
 7. Poonacha TK, Go RS. Levels of scientific evidence underlying recommendations arising from the NCCN Clinical Practice Guidelines. *J Clin Oncol* 2011;29:186-91.
 8. Ren W, Chen M, Qiao Y et al. Global guidelines for breast cancer screening: A systematic review. *Breast* 2022;64:85-99.
 9. Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer J et al. Management of immunotherapy-related toxicities, Version 1.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2022;20:387-405.

1.14 Strukturierte Behandlungspfade und DRGs

A. Weis, A. Hafkemeyer

Strukturierte Behandlungsprogramme (Disease Management Programs, DMP)

Def: „Disease Management“ beschreibt strukturierte Programme zur Diagnostik und Therapie spezifischer Krankheitsentitäten auf der Basis evidenzbasierter Medizin (im Bereich der gesetzlichen Krankenversicherung auch als „strukturierte Behandlungsprogramme“ oder „Chronikerprogramme“ bezeichnet). Ziele von Disease-Management-Programmen sind:

- bessere Koordination der Patientenversorgung und Erhöhung der Versorgungsqualität durch bessere Abstimmung der einzelnen Leistungserbringer
- Ablösung der bisherigen Behandlung in „Krankheitsepisoden“ durch eine integrierte, sektorübergreifende Patientenversorgung im gesamten Krankheitsverlauf, mit Beteiligung aller Spezialisten in einem interdisziplinären Therapiekonzept
- Steuerung von diagnostischem und therapeutischem Vorgehen entsprechend Grundregeln der evidenzbasierten Medizin (EBM) und des Qualitätsmanagements (⇨ Kap. 1.13).

Meth: In Deutschland sind bisher „Disease-Management-Programme“ (DMPs) durch den Gemeinsamen Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen (G-BA) für folgende chronische Erkrankungen festgelegt worden:

- Asthma bronchiale/ COPD
- Brustkrebs
- Chronische Herzinsuffizienz
- Chronischer Rückenschmerz
- Depressionen
- Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2
- Koronare Herzkrankheit
- Osteoporose
- Rheumatoide Arthritis

Klinische Pfade („Clinical Pathways“)

Def: Grundlage strukturierter Behandlungsprogramme ist die Festlegung einer standardisierten Diagnostik und Therapie. „Klinische Pfade“ („Clinical Pathways“) stellen in diesem Zusammenhang klinische Managementinstrumente dar, welche die Betreuungsaktivitäten und Interventionen des gesamten interdisziplinären Teams für bestimmte Krankheitsentitäten regeln. Hierdurch sollen die Behandlungsqualität verbessert und Ressourcen optimal genutzt werden.

Meth: „Clinical Pathways“ finden Anwendung bei gut definierten klinischen Diagnosen, Problemen oder Erkrankungen, für deren Diagnostik und Therapie ein klarer Standard besteht. Voraussetzung ist die Identifikation von Schlüsselprozessen der Patientenversorgung. Auf der Basis von Sequenz, Zeitpunkt und Dauer bestimmter Prozesse wird ein „Fahrplan“ für Patienten und das gesamte interdisziplinäre Team erstellt, der sich an evidenzbasierten Behandlungsrichtlinien sowie an den lokalen Gegebenheiten orientiert. Der Einsatz klinischer Pfade führt im Idealfall zu einer abteilungs- und berufsgruppenübergreifenden Zusammenarbeit und macht sowohl die Leistungen und Ergebnisse als auch die Kosten transparent.

Hauptaspekte klinischer Pfade

- interdisziplinäre Kommunikation zwischen behandelnden Einrichtungen
- standardisierte Diagnostik (einschließlich Bildgebung, Labordiagnostik)
- standardisierte Therapie (medikamentöse Therapie, Operationen etc.)
- Vorgehen im Fall von Komplikationen und spezifischen Situationen
- standardisierte Nachsorge

Diagnosebezogene Fallgruppen („Diagnosis-Related Groups“, DRGs)

Def: Auf der Basis klinischer Pfade können bestimmte Erkrankungen und Behandlungsfälle in eine beschränkte Anzahl klinisch definierter Gruppen mit möglichst ähnlicher Diagnostik, Therapie, Pflege und Versorgung eingeteilt werden. Derartige diagnosebezogene Fallgruppen („Diagnosis-Related Groups“, DRGs) können dann Grundlage einer Kostenkalkulation und einer standardisierten Kostenerstattung durch die Krankenkassen sein.

Meth: Der Gesetzgeber hat in Deutschland im Gesundheitsreformgesetz 2000 tiefgreifende Änderungen eingeleitet. Das Krankenhausfinanzierungsgesetz (KHG) erfordert, dass die von den Krankenhäusern erbrachten Leistungen nach Fallpauschalen für definierte Krankheitsfälle vergütet werden; die entsprechenden diagnosebezogenen Fallgruppen sind im deutschen DRG-Klassifikationssystem (G-DRG) beschrieben. Die bis dahin übliche Abrechnung nach Verweildauer (Tagessätze) entfiel. Diese Regelung ist seit 1.1.2007 verbindlich, mit bundesweit gültigen Fallpauschalen.

Im DRG-System werden stationäre Behandlungsfälle zu Gruppen (DRGs) zusammengefasst und einem Relativgewicht zugeordnet. Die Zuordnung eines Falles zu einer Fallpauschale erfolgt aufgrund spezifischer Kriterien (Hauptdiagnose, Nebendiagnose, Prozeduren, Patientenalter, Beatmungstunden, Verweildauer, etc.) durch eine bundesweit einheitliche Software („Grouper“). Das Relativgewicht multipliziert mit einem jährlich neu festgelegten Landesbasisfallwert ergibt dann den Abrechnungsbetrag.

Das G-DRG-Klassifikationssystem 2022 und der entsprechende Fallpauschalenkatalog umfassen 1292 verschiedene DRGs, die für Krankenhäuser die Grundlage zur Abrechnung mit Kostenträgern darstellen. Diese werden ergänzt durch zusätzliche Leistungen, zum Beispiel:

- „Neue Untersuchungs- und Behandlungsverfahren“ (NUB)
- „Zusatzentgelte“ (ZE)
- Zusatzvergütungen für besondere Einrichtungen, die aufgrund ihrer Struktur eine höhere Patientenmorbidity aufweisen

Lit:

1. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Zusammenführung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme nach § 137f Absatz 2 SGB V, zuletzt geändert am 18. März 2021, veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 04.08.2021 B1), in Kraft getreten am 1. Oktober 2021
2. Thalheimer A. Kodierleitfaden für die Hämatologie/Onkologie 2022. 19. Auflage, Medhochzwei-Verlag, 2022.

1.15 E-Health Systeme: Informationsquellen und Organisationen

J. Wehrle, A. Weis, F. Scherer

Def: Therapiestandards in der Hämatologie und Onkologie sind raschen Veränderungen unterworfen. Zuverlässige Informationsquellen zu verfügbarer Evidenz sowie zu Empfehlungen, Leitlinien und Standards (⇌ Kap. 1.13) von Fachgesellschaften, Kostenträgern und Gesetzgeber sind essenzielle Grundlage der Behandlung, um dem Anspruch der Behandlung nach dem jeweils aktuellen Stand der medizinischen Wissenschaft Genüge zu tun. Unter E-Health selbst werden insbesondere Anwendungen zusammengefasst, die zur Unterstützung der Behandlung und Betreuung von Patientinnen und Patienten die Möglichkeiten moderner Informations- und Kommunikationstechnologien nutzen. Diese sind in aller Regel nicht spezifisch für die onkologische Versorgung. Beispiele bestehen innerhalb der Telematikinfrastruktur:

- elektronische Gesundheitskarte (eGK)
- elektronische Patientenakte (ePA)
- E-Rezept
- digitale Gesundheitsanwendungen (DiGAs)
- digitale Pflegeanwendungen (DiPAs)

Meth: In der folgenden Tabelle werden im hämato-onkologischen Bereich relevante E-Health-Angebote mit ihren Internetadressen aufgeführt. Wir weisen an dieser Stelle darauf hin, dass wir für den Inhalt der jeweiligen Seiten keine Verantwortung übernehmen können und distanzieren uns ausdrücklich von Inhalten, die nicht medizinischer Natur sind oder nicht dem gesicherten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis entsprechen. Diese Auflistung erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Vielmehr werden insbesondere Websites genannt, die ein kontinuierliches Informationsangebot über die letzten Jahre aufrechterhalten haben.

Deutsche Krebsgesellschaft (DKG): www.krebsgesellschaft.de

Informationen aus dem Bereich der Hämatologie und Onkologie in Deutschland, patientenorientierte Broschüren und Basisinformationen zu Krebserkrankungen; Zusammenfassungen von wichtigen Tagungen, Onkologie-Tools, Leitlinienprogramm in Zusammenarbeit mit der AWMF (s. u.).

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO): www.dgho.de, www.onkopedia.com

Informationen aus dem Bereich der Hämatologie und Onkologie in Deutschland, Arbeitskreise, Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie sowie Weiterbildung. Website „Onkopedia“ mit Leitlinien der DGHO.

AWMF: www.awmf.org

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften: Informationsangebot von 180 medizinischen Fachgesellschaften; Zusammenstellung von Leitlinien und Standards zur Diagnostik und Therapie verschiedener Erkrankungen; zusätzlich Informationen zu Kongressen und Konferenzen, Klassifikationen, Qualitätssicherung in der Medizin.

National Cancer Institute, USA: www.cancer.gov

Aktuelle Informationen des National Cancer Institute (NCI), USA:

- Epidemiologie, Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

- monatliche Überarbeitung und Aktualisierung der erkrankungsorientierten Datenbanken
- Datenbank weltweit durchgeführter Therapiestudien
- Informationen zu neuen Therapieansätzen und Zytostatika
- Informationen zur supportiven Therapie
- separate Informationsangebote für Ärzte und Patienten

PubMed: pubmed.ncbi.nlm.nih.gov

Umfangreiche Literaturdatenbank des National Center for Biotechnology Information (NCBI) der National Library of Medicine (NLM) der USA; Zugriff auf über 34 Millionen Beiträge mit Kurzfassungen, schließt Medline und verschiedene andere Datenbestände ein; Suchfunktionen mit hervorragendem Zugriff auf relevante Informationen

„Rote Liste“ und Fachinformations-Service: www.rote-liste.de, www.fachinfo.de
Datenbanken in Deutschland verfügbarer Arzneimittel; komfortable Suche nach Handelsnamen oder Arzneistoffen; Angaben zu Anwendung, Dosierung, Wirkungen, Nebenwirkungen und weiteren Eigenschaften.

National Comprehensive Cancer Network, NCCN: www.nccn.org

Diagnose- und Therapieleitlinien der nationalen „Comprehensive Cancer Centers“ der USA; regelmäßige Überarbeitung aller Leitlinien, mit Berücksichtigung von Grundlagen der evidenzbasierten Medizin.

European Society for Medical Oncology, ESMO: www.esmo.org

Diagnose- und Therapieleitlinien zu malignen hämatologischen und onkologischen Erkrankungen der European Society for Medical Oncology.

„ClinicalTrials.Gov“: www.clinicaltrials.gov

Datenbank mit Suchfunktion zu klinischen Studien, weltweit und in den USA.

„QuickQueck – die Studien Suche“: www.quickqueck.de

Datenbank mit Online-Suche für hämatologische und onkologische Studien an verschiedenen Standorten innerhalb Deutschlands.

Lit:

1. Davies E, Yeoh KW. Internet chemotherapy information: impact on patients and health professionals. *Br J Cancer* 2012;106:651–7.
2. Hanif F, Read JC, Goodacre JA et al. The role of quality tools in assessing reliability of the internet for health information. *Inform Health Soc Care* 2009;34:213–43.
3. Reddy H, Joshi S, Joshi A et al. A critical review of global digital divide and the role of technology in healthcare. *Cureus* 2022;14:e29739.
4. Zhang Y, Xu P, Sun Q et al. Factors influencing the e-health literacy in cancer patients: a systematic review. *J Cancer Surviv* 2022;Oct 3:1–16.

2 Diagnoseverfahren/Bildgebung

J. Neubauer, P.T. Meyer, F. Scherer, F. Bamberg

Def: Der gezielte Einsatz spezieller hämatologischer und onkologischer Diagnoseverfahren ist entscheidend für eine differenzierte Diagnose (einschließlich molekularer und genetischer Typisierung), optimale Therapie und korrekte prognostische Einschätzung maligner Erkrankungen.

Meth: *Labordiagnostik*
 Die Labordiagnostik von hämatologischen Malignomen und soliden Tumoren nutzt vorwiegend histologische, zytomorphologische, immunphänotypische, zytogenetische und molekulargenetische Methoden, insbesondere auch im Hinblick auf die wachsende Anzahl an zielgerichteten und personalisierten Therapieoptionen. Untersuchte Materialien sind:

- Primärtumor-Gewebe, Lymphknoten- und Organmetastasen
- peripheres Blut, Knochenmarkaspirate, Knochenmarkbiopsien
- Liquor, Ergussflüssigkeiten

Bildgebende Diagnostik
 Neben klassischen Verfahren (Ultraschall, Röntgen, CT, MRT, konventionelle und PET-basierte nuklearmedizinische Verfahren) werden vermehrt neue Technologien eingesetzt, die Aussagen über die funktionellen und molekularen Eigenschaften maligner Erkrankungen ermöglichen:

- Diffusionsbildgebung (MRT)
- Positronenemissionstomografie (PET) mit hochspezifischen PET-Tracern (☞ Kapitel 2.6)

Diagnostische Verfahren bei malignen Erkrankungen

	Akute Leukämien	CML	MDS/ MPS	NHL	Hodgkin-Lymphom	solide Tumoren
Histologie	+	+	+	+	+	+
Zytomorphologie	+	+	+	+	+	
Immunphänotypisierung	+		+	+		(+)
Zytogenetik, FISH	+	+	+	+		
PCR, quantitative PCR	+	+	+			(+)
NGS/Genexpression	+	+	+	+		+
Tumormarker, Biomarker	+	+	+	+	+	+
Funktionelle und molekulare Diagnostik (PET)				+	+	+
Bildgebende Diagnostik				+	+	+

CML Chronisch-myeloische Leukämie, MDS Myelodysplastische Syndrome, MPS Myeloproliferative Syndrome, NGS Next Generation Sequencing (Tumorsequenzierung), NHL Non-Hodgkin Lymphom, FISH Fluoreszenz in-situ Hybridisierung, PCR Polymerasekettenreaktion, PET Positronenemissionstomografie

Lit: 1. Silbermann M.P. Oncologic Imaging: A Multidisciplinary Approach 2. Auflage Elsevier, 2022

2.1 Zytogenetik und Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung („FISH“)

M. Pantic, M. Lübbert

Zytogenetik und Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung („FISH“) werden zum Nachweis somatischer („erworbener“) klonaler chromosomaler Veränderungen in malignen Zellen eingesetzt → Bedeutung insbesondere für die Diagnosestellung, Verlaufsbeurteilung, Therapie und Prognose hämatologischer Erkrankungen. Unterschieden werden:

- *Primäre* krankheitsspezifische Veränderungen, in der Regel pathogenetisch relevant, z.B. t(9;22)/*BCR-ABL1* als typische chromosomale Anomalie bei chronisch myeloischer Leukämie (CML) oder t(15;17)/*PML-RARA* bei akuter Promyelozyten-Leukämie (APL).
- *Sekundäre* chromosomale Veränderungen im Rahmen genomischer Instabilität und klonaler Evolution, z.B. multiple, unspezifische strukturelle Aberrationen

Zytogenetik

Ziel

Nachweis numerischer oder struktureller chromosomaler Veränderungen eines malignen Zellklons

Indikationen

- *Erstdiagnose* bei akuter Leukämie (AML, ALL), myelodysplastischem Syndrom (MDS), chronisch myeloischer Leukämie (CML) oder anderen myeloproliferativen Neoplasien (MPN) (⇨ Tabellen)
- *Verlaufskontrolle* nach Therapie nur bei vorbekanntem Marker oder bei Verdacht auf klonale Evolution
- *Prognosebeurteilung* bei AML, MDS, ALL (⇨ Tabelle)

Methode

- Präparation von Metaphasezellen nach Primär-Zellkultur (unstimuliert)
- lichtmikroskopische Analyse von Chromosomen anhand der mit GIEMSA oder anderen Farbstoffen markierten Banden (20–30 Metaphasen/Untersuchung)

Klonalitätskriterien

- Nachweis einer identischen strukturellen chromosomalen Anomalie oder eines zusätzlichen Chromosoms in ≥ 2 Zellen
- Nachweis eines identischen Chromosomen-Verlusts in ≥ 3 Zellen

Nomenklatur

Symbol	Definition
p	kurzer Arm eines Chromosoms
q	langer Arm eines Chromosoms
+	zusätzliches Chromosom, z. B. „+8“ = Trisomie von Chromosom 8
-	Verlust eines Chromosoms, z. B. „-7“ = Monosomie von Chromosom 7
t	Translokation (interchromosomaler Fragmentaustausch)
del	Deletion (Stückverlust eines Chromosoms)
inv	Inversion (intrachromosomale Fragmentdrehung)
der	strukturelles Rearrangement (z. B. unbalancierte Translokation)
i	Isochromosom (Verdopplung eines Chromosomenarms)
dup	Duplikation eines Chromosomenabschnitts
mar	Markerchromosom

Einschränkungen

- Untersuchung abhängig von Zellmaterial (idealerweise erstes Knochenmark-aspirat) und Abnahme-/Versandbedingungen (Kontaminationsgefahr) → Gefahr falsch-negativer Aussagen bei unzureichendem Material oder < 10 auswertbaren Metaphasen
- auch bei ausreichendem Material Sensitivität 1:20 bis 1:30 durch begrenzte Auswahl auswertbarer Zellen → Nachweis minimaler residueller Erkrankung („minimal residual disease“, MRD) bei < 5 % klonaler Zellen nicht möglich
- Untersuchung abhängig von Zellteilung → ein normaler Karyotyp schließt das Vorhandensein eines abnormen, sich nicht teilenden Zellklons nicht aus
- Submikroskopische strukturelle Veränderungen sind nicht erfassbar.
- zeitintensive Methode (Zellisolierung und -kultur, Chromosomenpräparation und -färbung, Auswertung der Präparate)

AML mit definierenden genetischen Veränderungen (Khoury et al., 2022)

AML-Typ	Genetische Veränderung	Häufig- keit	Prognose
Akute Promyelozytenleuk- ämie mit t(15;17)(q24;q21)	<i>PML:RARA</i> -Fusion	13 %	Günstig
AML mit t(8;21)(q22;q22)	<i>RUNX1:RUNX1T1</i> -Fusion	7 %	Günstig
AML mit inv(16) (p13q22)/t(16;16)(p13;q22)	<i>CBFB:MYH11</i> -Fusion	5 %	Günstig
AML mit <i>KMT2A</i> Rearran- gement	<i>KMT2A</i> -Rearrangement	4 %	Ungünstig
AML mit t(6;9)(p23;q34)	<i>DEK:NUP214</i> -Fusion	1 %	Ungünstig
AML mit t(9;22)(q34;q11)	<i>BCR:ABL1</i> -Fusion	1 %	Ungünstig
AML mit inv(3)(q21q26)	<i>GATA2:MECOM</i>	1 %	Ungünstig
AML mit t(3;21)(q26;22)	<i>RUNX1:MECOM</i> -Fusion	< 1 %	Ungünstig
AML mit t(5;11)(q35;p15), AML mit t(7;11)(p15;p15)	<i>NUP 98</i> -Rearrangement	< 1 %	Ungünstig

AML-Typ	Genetische Veränderung	Häufig- keit	Prognose
AML-MR („myelodysplasia-related“ / Myelodysplasie-assoziiert)	<ul style="list-style-type: none"> • komplexer Karyotyp (≥ 3 Aberrationen) • Del(5q) • Monosomie 7, Del(7q) • Del(11q) • Del(12p) • Monosomie 13 oder Del(13q) • Del (17p) oder Monosomie 17 • Isochromosom 17q • Idic (X)(q13) 		

B-lymphoblastische Leukämie/Lymphome (BLL/L), Precursor B-Zell Neoplasien (Alaggio et al., 2022)

- B-lymphoblastische Leukämie/Lymphome (BLL/L) (nach WHO-Klassifikation, 5. Ausgabe)
- BLL/L mit starker Hyperdiploidie
- BLL/L mit Hyperdiploidie
- BLL/L mit iAMP21
- BLL/L mit BCR:ABL1 Fusion
- BLL/L mit BCR:ABL1-ähnlichen Eigenschaften
- BLL/L mit KMT2A-Rearrangement
- BLL/L mit ETV6:RUNX1-Fusion
- BLL/L mit TCF3:PBX1-Fusion
- BLL/L mit IGH:IL3-Fusion
- BLL/L mit TCF3:HLF-Fusion

Myelodysplastische Neoplasien mit definierenden genetischen Veränderungen (Khouri et al., 2022)

MDS-Typ	Zytogenetik	Mutation
MDS mit wenig Blasten und isolierter Deletion 5q (MDS-5q-)	Del(5q) einzeln oder mit anderen Aberrationen außer Monosomie 7 oder Del(7q)	
MDS mit wenig Blasten und SF3B1 Mutation (MDS-SF3B1)	Ohne Del(5q), Monosomie 7 oder komplexer Karyotyp	SF3B1
MDS mit bi-allelischem Verlust des TP53 Genes (MDS-biTP53)	Meistens mit komplexem Karyotyp, Del(17p), Monosomie 17	TP53 Mutation (≥ 2), oder eine TP53 Mutation mit Kopienzahl-Verlust von TP53, oder cnLOH

Myeloische/lymphatische Neoplasien mit Eosinophilie und Tyrosinkinase-Genfusion (Houry et al., 2022, Yao et al., 2021)

Neoplasie-Typ	Zytogenetik
PDGFA-Rearrangement	Del(4q12)
PDGFB-Rearrangement	t(5;12)(q32;p13.2)
FGFR1-Rearrangement	8p11-Aberrationen
JAK2-Rearrangement	9p24-Aberrationen
FLT3-Rearrangement	13q12.2-Aberrationen
ETV6:ABL1	t(9;12)(q34;p13)
Andere Tyrosinkinase-Fusionen	

FISH (Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung)

Ziel

Nachweis numerischer oder struktureller genetischer Veränderungen eines malignen Zellklons

Methode

- DNA-Sonden werden mit einem fluoreszierenden Farbstoff markiert und danach an Target-DNA (fixierte Zellkerne des Tumormaterials) hybridisiert.
- Einsatz von Zentromer-spezifischen Sonden (CEP-Sonden) zum Nachweis numerischer chromosomaler Aberrationen (Monosomien, Trisomien)
- Einsatz von Genlokus-spezifischen Sonden (LSI-Sonden) zum Nachweis struktureller chromosomaler Aberrationen (Deletionen, Translokationen und Genamplifikationen)

Diagnosesicherung

Nachweis spezifischer Translokationen bei gezielten Fragestellungen (⇌ Tabellen)

- CML (chronisch myeloische Leukämie): t(9;22)/BCR-ABL1
- APL (akute Promyelozytenleukämie): t(15;17)/PML-RAR α
- CBF-Leukämie: t(8;21)/RUNX1-RUNX1T1, inv(16), t(16;16)/
- cALL („common“ akute lymphatische Leukämie): t(9;22)/BCR-ABL1

„FISH-Panel“

Anwendung eines Standard-Panels von DNA-Sonden zur Abklärung prognostisch bzw. therapeutisch relevanter Aberrationen, insbesondere bei Erstdiagnose von reifen B-Zellneoplasien und Plasmazellneoplasien:

- AML/ALL/MDS/MPN (⇌ Tabellen)
- CLL/MBL: Deletionen 13q, 11q/ATM, 6q, 17p/TP53-; Trisomie 12, IGH-/MYC-/BCL2-Rearrangements
- B-NHL (⇌ Abbildung)
 1. Mantelzell-Lymphom (MCL): t(11;14)/CCND1:IGH, sekundäre Deletionen 9p/CDKN2A, 17p/TP53
 2. Burkitt-Lymphom: t(8;14) bzw. cMYC (8q24)-Rearrangement. In selteneren Fällen auch Rearrangements mit dem Locus der Immunglobulin-Leichtkette lambda auf Chromosom 22 (t(8;22)(q24;q11)/IGL:MYC) oder kappa auf Chromosom 2 (t(2;8)(p11;q24)/IGK:MYC). Bei cMYC-negativen Burkitt-like Lymphomen ggf. Zugewinn 11q23 oder Deletion 11q24 möglich.
 3. Follikuläres Lymphom (FL): Translokation t(14;18)/bzw. BCL2-Rearrangement, BCL6(3q27)-Rearrangement

4. Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL): BCL2-/BCL6-/MYC-Rearrangement, Zugewinne 2p16, 3q27 oder 18q21, Deletionen 1p36, 6q21 oder 9p21
5. High Grade B-Zell Lymphom mit MYC- und BCL2- und/oder BCL6-Rearrangements
6. Marginalzonenlymphom (MZL): 7q-Deletion, Trisomie 3 oder Zugewinne von 3q. MALT-Rearrangement als t(11;18)/BIRC3:MALT1 oder t(14;18)/IGH:MALT1.

Klassifikation der aggressiven B-Zell Lymphome (WHO-HAEM5, Alaggio et al., 2022)

Basierend auf MYC, BCL2 und BCL6 sowie auf komplexen 11q gain/loss-Veränderungen

Morphologie	Genetische Veränderungen	Diagnose
Diffus-großzelliges B-Zell-Lymphom DLBCL	MYC-G — BCL2-R/G, BCL6-R/G	DLBCL, NOS
	MYC-R — BCL2-G, BCL6-R/G	
Burkitt-Lymphom	MYC-R — BCL2-R, BCL6-R/G	DLBCL/hgBCL-MYC/BCL2
	MYC-R — IG:MYC, BCL2-G, BCL6-G	Burkitt-Lymphom
High-grade B-Zell-Lymphom hgBCL	MYC-R — BCL2-G, BCL6-R/G	hgBCL, NOS
	MYC-G — BCL2-R/G, BCL6-R/G	hgBCL-11q
	MYC-G — 11q gain/loss, BCL2-G, BCL6-G	

HGBL „high grade“ B-Zell lymphoma, R Rearrangement, G Germline, NOS ohne weitere Unterscheidung

Plasmazellneoplasien: MM, SMM, MGUS: FISH-Untersuchung ist von zentraler Bedeutung, einschließlich Analyse von CD138-angereicherten Plasmazellen (durch magnet-aktivierte Zellsortierung MACS) → Identifikation chromosomaler Aberrationen bei > 90 % von MM-Patienten:

1. Primäre (initierende) chromosomale Veränderungen, z. B. Hyperdiploidie (Trisomien), IGH-14q32-Translokationen.
2. Sekundäre Aberrationen, z. B. Monosomie 13, Deletionen 1p, 13q, 17p; Zugewinn 1q, cMYC-Rearrangement.

Prognostische Bedeutung chromosomaler Aberrationen bei Multiplem Myelom (MM)

Hochrisiko	Standardrisiko	Literatur
t(4;14), t(14;16), t(14;20), del(17p), 1q-Zugewinn	alle anderen, inklusive t(11;14), t(6;14)	IMWG Konsensus, Sonneveld et al., 2016
t(4;14), t(14;16), t(14;20), del(17p), 1q-Zugewinn, del(1p), MYC-Rearrangement		Ravi und Gonsalves, 2021

Verlaufskontrollen

- unter Therapie und nach allogener Transplantation bei initial vorliegenden spezifischen chromosomalen Aberrationen
- nach allogener gegengeschlechtlicher Transplantation (CEP XX/XY-Sonde)

Einschränkungen

Kein breiter Screeningtest – es können nur bekannte oder vermutete numerische und strukturelle Aberrationen erfasst werden, die komplementär zu den eingesetzten Sonden sind.

Lit:

1. Allagio R, Amador C, Anagnostopoulos I et al. The 5th edition of the World Health Organisation classification of haematolymphoid tumors: lymphoid neoplasms. *Leukemia* 2022; 36:1720–48.
2. Khoury JD, Solaty E, Abla O et al. The 5th edition of the World Health Organisation classification of haematolymphoid tumors: myeloid and histiocyticdendritic neoplasms. *Leukemia* 2022;36:1703–19.
3. Ravi G, Gonsalves WI. Current diagnosis, risk stratification and treatment paradigms in newly diagnosed multiple myeloma. *Cancer Treat Res Commun* 2021;29:1–18.
4. Saxe D, Seo E-J, Beaulieu-Bergeron M et al. Recent advances in cytogenetic characterization of multiple myeloma. *Int J Lab Hem* 2019;41:5–14.
5. Sonneveld P, Avet-Loiseau H, Lonial S et al. Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group. *Blood* 2016;127:2955–62.
6. Yao JJ, Xu L, Aypar U et al. Myeloid/lymphoid neoplasms with eosinophilia/basophilia and ETV6-ABL1 fusion: cell of origin and response to tyrosine kinase inhibition. *Haematologica* 2021;106:614–8.

2.2 Molekulare Diagnostik

F. Scherer, J. Waldschmidt, R. Wäsch

Def: Nachweis und Charakterisierung malignomassoziiertes genetischer und epigenetischer Alterationen aus Tumorgewebe oder Körperflüssigkeiten (z. B. Blutplasma, Urin oder Liquor). Spezifische Nukleinsäureveränderungen des malignen Zellklons dienen als molekulare Marker („Biomarker“) zur Tumorverlaufskontrolle und als potenzielle therapeutische Zielstrukturen.

Ziele der molekularen Diagnostik

- Diagnosesicherung durch Nachweis eines tumorassoziierten molekularen Markers
- Risikoklassifikation: Identifikation prognostisch wichtiger Untergruppen/Genotypen innerhalb einer Tumorentität zur risikoadaptierten Therapieplanung („prognostische“ Marker)
- Therapieauswahl: Identifikation möglicher therapeutischer Zielstrukturen für zielgerichtete antineoplastische Therapie (z. B. Tyrosinkinaseinhibitoren TKI, Antikörper) („prädiaktive“ Marker)
- Verlaufskontrolle: Detektion tumorassoziiertes molekularer Marker im Verlauf einer Erkrankung, z. B. „measurable residual disease“ (MRD) zur eventuellen frühzeitigen therapeutischen Intervention („pharmakodynamische“ Marker)

PPhys:

Molekulare Marker

- Zytogenetik, FISH und molekulare Diagnostik (d. h. PCR-basierte und „next-generation sequencing“- (NGS-) basierte Technologien) sind aufgrund unterschiedlicher Nachweisverfahren und -ziele besonders in der Primärdiagnose zum jetzigen Zeitpunkt als komplementäre Verfahren anzusehen.
- Gen-Expressionsprofile erlauben Aussagen über mögliche malignomassoziierte mRNA-Expressionsmuster (s. Kap. 2.3).
- Bei Verdacht auf Keimbahnmutation (hereditäre Tumorerkrankung) sollte immer zunächst eine humangenetische Beratung erfolgen, dann ggf. Entscheidung für molekulare Diagnostik.

Hämatologische Neoplasien

- Für die Mehrzahl hämatologischer Neoplasien existieren molekulare Marker mit etablierter klinischer Relevanz. Die WHO-Klassifikation akuter Leukämien schließt beispielsweise spezifische molekulare Marker ein. Darüber hinaus haben genetische Veränderungen bei diesen Erkrankungen den stärksten Einfluss auf die Prognose und bestimmen maßgeblich die Risikogruppen und Klassifikation.
- Für verschiedene Marker werden molekulare Therapien bereits im Rahmen der klinischen Standardtherapie eingesetzt (z. B. zielgerichtete Therapie gegen BCR-ABL-Fusion bei der CML oder ALL, JAK2 V617F-Mutationen bei myeloproliferativen Erkrankungen, PML-RAR α bei der APL oder FLT3-Mutationen bei der AML).
- Grundsätzlich können alle genetischen Marker hämatologischer Neoplasien auch als Biomarker zur Verlaufskontrolle eingesetzt werden, entweder mittels Untersuchung maligner Zellen aus dem peripheren Blut oder Knochenmark.

Solide Tumoren

- Der Stellenwert charakteristischer molekularer Aberrationen für die Auswahl zielgerichteter Therapien und für die Bestimmung der Prognose hat bei soliden Tumoren in den letzten Jahren einen enormen Zuwachs erfahren. Dies betrifft insbesondere das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom (NSCLC), das maligne

Melanom und Mammakarzinom, bei denen molekular stratifizierte Therapien auf Grundlage genetischer Aberrationen immer mehr in den Vordergrund rücken (s. u.). Darüber hinaus befinden sich spezifische Behandlungsansätze für weitere Targets in klinischer Entwicklung.

- Zur Tumor-Verlaufskontrolle bei soliden Tumoren etabliert sich in den letzten Jahren immer mehr die „Liquid Biopsy“-Technologie, mit der Tumor-DNA-Bruchstücke im Blutplasma (sog. zirkulierende Tumor-DNAs, ctDNAs) mittels hoch-sensitiver PCR- bzw. NGS-Methoden detektiert werden können und so ein Ansprechen oder Fortschreiten der Erkrankung identifiziert werden kann.

Auswahl molekularer Marker hämatologischer Neoplasien

Erkrankung	Marker/Gen	Indikation ¹	Prognose
<i>Akute lymphatische Leukämie (ALL) (⇔ Kap. 7.1.1)</i>			
ALL	BCR-ABL1	R, V, T	ungünstig
	KMT2A-AF4	R, V	ungünstig
	KMT2A-ENL	R, V	ungünstig
	ETV6-RUNX1	R, V	günstig
	TCF3-PBX1 (E2A-PBX)	R, V	günstig
<i>Akute myeloische Leukämie (AML) (⇔ Kap. 7.1.2)</i>			
AML	PML-RAR α	D, R, V	sehr günstig
	NPM1	R, V	günstig
	RUNX1-RUNX1T1	R, V	günstig
	AML1-ETO	R, V	günstig
	CBFB-MYH11	R, V	günstig
	CEBPA	R, V	günstig
	FLT3	R, V, T	intermediär/ ungünstig
	BCR-ABL1	R, V	ungünstig
	Komplexer Karyotyp	-	ungünstig
	ASXL1	R, V	ungünstig
TP53	R, V	ungünstig	
<i>Myelodysplastisches Syndrom (MDS) (⇔ Kap. 7.2)</i>			
	Deletion 5q	R, V, T	günstig
	-7 oder Deletion 7q	R, V	ungünstig
	SF3B1	R, V	günstig
	DNMT3A	R, V	ungünstig
	TET2	V	-
	ASXL1	R, V	ungünstig
	EZH2	R, V	ungünstig
	RUNX1	R, V	ungünstig
<i>Myeloproliferative Neoplasien (MPN) (⇔ Kap. 7.3)</i>			
CML	BCR-ABL1	D, R, V, T	sehr günstig
PV, ET, PMF	JAK2 V617F	D, R, V, T	-
ET, PMF	MPL	D, V	-
ET, PMF	CALR	D, V	-

Erkrankung	Marker/Gen	Indikation ¹	Prognose
<i>Lymphome</i> (⇔ Kap. 7.4, 7.5)			
Follikuläres Lymphom DLBCL	BCL2-Translokationen	D, V	-
	BCL2-Translokationen	D, R, V	Ungünstig (double-hit oder triple-hit)
Burkitt-Lymphom	BCL6-Translokationen	D, V	-
Mantelzell-Lymphom	MYC-Translokationen	D, V	-
Alle Lymphome	MYC-Translokation	D, R, V	-
	CCND1-Translokation	D, V	-
	B-Zell oder T-Zell-Rezeptor-Rearrangement	D, V	-
<i>Chronisch lymphatische Leukämie (CLL)</i> (⇔ Kap. 7.5.2)			
CLL	IGHV	R	Günstig (mutiert)
	Komplexer Karyotyp	R, V	ungünstig
	TP53	R, V	ungünstig
¹ D Diagnosestellung, R Risikoklassifikation, V Verlaufskontrolle, T Molekular stratifizierte Therapie			

Auswahl molekularer Marker solider Tumoren

Erkrankung	Marker/Gen	Aberration	Therapie/Prognose
<i>NSCLC</i>	EGFR	Mutationen	TKI-Therapie
	ALK	Fusion	TKI-Therapie
	ROS1	Fusion	TKI-Therapie
	BRAF V600E	Mutation	Kombinierte TKI-Therapie
	NTRK	Fusionen	TKI-Therapie
	RET	Fusion	TKI-Therapie
	KRAS	Mutation	TKI-Therapie
	HER2	Alterationen	Antikörper-Therapie +/- Antikörper-Konjugat
	c-MET	Alterationen	TKI-Therapie
<i>Kolorektales Karzinom</i>	RAS-Mutationsstatus	Mutation	Therapiestratifizierung
	BRAF V600E	Mutation	Therapiestratifizierung / TKI-Therapie
	HER2	Positivität	Antikörpertherapie +/- Antikörper-Konjugat
<i>Magenkarzinom</i>	HER2	Positivität	Antikörper-Therapie
<i>Mammakarzinom</i>	ER, PR	Positivität	Hormontherapie
	BRCA-1, -2	Mutation	Prognose ungünstig
	HER2	Positivität (auch HER2-low)	Antikörper-Therapie +/- Antikörper-Konjugat
<i>Schilddrüsenkarzinom</i>	RET	Mutation	TKI-Therapie

Erkrankung	Marker/Gen	Aberration	Therapie/Prognose
<i>Malignes Melanom</i>	BRAF V600E	Mutation	Kombinierte TKI-Therapie
	c-KIT	Mutation	TKI-Therapie
<i>Gastrointestinaler Stromatumor</i>	c-KIT	Mutation	TKI-Therapie
	PDGFRA	Mutation	TKI-Therapie
<i>Gliome</i>	MGMT	Hypermethylierung	Chemosensitivität, Prognose günstig
	IDH1/2	Mutation	Prognose günstig
ER Östrogenrezeptor, PR Progesteronrezeptor, TKI Tyrosinkinaseinhibitor			

Meth:*Untersuchungsmaterial*

Blut (EDTA), Blutplasma, Knochenmarkspirat (EDTA), natives oder ethanol-fixiertes Biopsiematerial, in Einzelfällen auch formalin-fixiertes Material.

Molekulare Diagnostik: Methoden

- Isolierung von DNA oder RNA (je nach Indikation und Marker)
- bei RNA-basierten Assays: reverse Transkription der RNA in cDNA
- Amplifikation der DNA oder cDNA durch Polymerase-Kettenreaktion (PCR) mittels lokus-spezifischer Oligonukleotide (Primer)
- quantitative Analyse durch „real-time“-PCR der Amplifikationsprodukte, semi-quantitativ durch Gelelektrophorese (Agarose, Polyacrylamid)
- „genomweite“ Analysen von Aberrationen/Kopienzahlvariation mittels SNP („single nucleotide polymorphism“)-Arrays
- sensitive DNA-Analyse mittels „digital droplet“ PCR

Sequenzierung

- Der Einsatz neuer Hochleistungs-Sequenzierverfahren („next generation sequencing“ NGS) ermöglicht die parallele Analyse des ganzen Genoms („whole genome sequencing“), Exoms („whole exome sequencing“) oder einer Vielzahl von Mutationen („panels“, „targeted sequencing“). Durch die hohe Zahl gleichzeitiger Sequenzierreaktionen in einem Ansatz können Mutationsfrequenzen abgeschätzt und Aussagen über die klonale Architektur der analysierten Proben getroffen werden.
- Die rasante Entwicklung neuer Sequenziertechnologien stellt einen wesentlichen Schritt hin zur detaillierten molekularen Analyse von Tumorerkrankungen dar. Vollständige Genomsequenzierungen (des malignen Klons und der Keimbahn) eröffnen die Möglichkeit zur Identifizierung einer großen Zahl von Genvarianten mit pathogenetischer und therapeutischer Relevanz („molekulare Signaturen“). Diese Entwicklungen beinhalten das Potenzial einer „personalisierten Medizin“ mit individualisierten Behandlungsmaßnahmen, basierend auf spezifischen molekularen Markern des einzelnen Patienten.
- Die Hochdurchsatzsequenzierung erlaubt außerdem eine tiefe Sequenzierung der einzelnen Genomlokalisierungen, so dass sensitive Verlaufskontrollen, z. B. der MRD (messbare Resterkrankung, „measurable residual disease“), möglich sind. NGS-Methoden werden insbesondere zum sensitiven Monitoring im Rahmen der „liquid biopsy“ eingesetzt.

Ind:*Diagnosesicherung bzw. -erhärtung*

- Chronisch-myeloische Leukämie (CML), myeloproliferative Erkrankungen (MPN): BCR-ABL1 Fusion
- Polycythämia vera (PV), essenzielle Thrombozythämie (ET), primäre Myelofibrose (PMF): JAK2 V617F-Mutation, MPL-Mutation, CALR-Mutationen

- Maligne Lymphome: Klonalität von B-Zell und T-Zell-Rezeptor-Genrearrangements, Nachweis von Translokationen in BCL2, BCL6, MYC und CCND1
- Mikrogranuläre Variante der akuten Promyelozytenleukämie (APL): PML-RAR α

Akute Leukämien: Erkennung prognostisch wichtiger Subgruppen (Beispiele)

- Akute myeloische Leukämie (AML): AML1-ETO Fusionsgen, t(8;21)(q22;q22)
- AML: CBF β -MYH11-Fusionsgen, inv(16) und t(16;16)(p13;q22)
- AML: FLT3, NPM1, CEBP Mutationsstatus bei AML mit Normalkaryotyp (CN-AML)
- Akute Promyelozyten-Leukämie (APL): PML-RAR α Fusionsgen, t(15;17)(q21;q22)
- Akute lymphatische Leukämie (ALL): BCR-ABL Fusionsgen, t(9;22)(q34;q11)
- ALL: Translokationen des KMT2A/MLL-Gens, z. B. KMT2A-AF4, t(4;11)(q21;q23)
- ALL: TCF3-PBX1 (E2A-PBX)-Fusionsgen, t(1;19)(q23;p13)

Erkennung therapeutischer Zielstrukturen: Beispiele

- AML: FLT3-ITD (TKI-Therapie)
- CML, ALL: BCR-ABL1 (TKI-Therapie)
- Myelodysplastische Syndrome (MDS): Deletion 5q (Lenalidomid)
- MPN: JAK2 V617F (TKI-Therapie)
- NSCLC: EGFR, ALK, ROS1, BRAF, NTRK, RET, KRS, c-MET (TKI-Therapie), HER2 (Antikörper-Therapie)
- Magenkarzinom: HER2 (Antikörper-Therapie)
- Kolorektales Karzinom: BRAF (TKI-Therapie), HER2 (Antikörper-Therapie)
- Mammakarzinom: ER und PR (antihormonelle Therapie), HER2 (Antikörper-Therapie)
- Malignes Melanom: BRAF, c-KIT (TKI-Therapie)
- Gastrointestinale Stromatumoren (GIST): c-KIT (TKI-Therapie)

MRD-Verlaufskontrolle und Therapieansprechen

- CML: BCR/ABL-Transkripte zur Ermittlung des molekularen Ansprechens (z. B. Molecular response 5 (MR⁵): Transkripte < 0.001 % nachweisbar)
- Akute Leukämien: molekulare Verlaufskontrolle prinzipiell anhand jeder initial bei Diagnose nachgewiesenen tumor-spezifischen Aberration möglich. Die MRD-Verlaufskontrolle und Ermittlung des molekularen Therapieansprechens spielt bei akuten Leukämien eine herausragende Rolle zur weiteren Therapiestratifizierung, insbesondere bezüglich Indikation zur allogenen Stammzelltransplantation.
- NHL: molekulare Verlaufskontrolle mittels Nachweis der lymphomspezifischen Mutationen und Translokationen oder des klonalen B- oder T-Zell-Rezeptor-Rearrangements im Blut. Prinzipiell hat sich gezeigt, dass der Nachweis o.g. Aberrationen im Blutplasma mittels „liquid biopsy“ erheblich sensitiver gelingen kann als aus Blutzellen oder Knochenmark.
- Solide Tumoren: molekulare Verlaufskontrollen der initial bei Diagnose identifizierten Aberrationen mittels „liquid biopsy“ im Blutplasma.

- Lit:**
1. Döhner H, Wei AW, Appelbaum FR et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. Blood 2022;140:1345–77.
 2. Chakravarty D, Johnson A, Sklar J et al. Somatic genomic testing in patients with metastatic or advanced cancer: ASCO provisional clinical opinion. J Clin Oncol 2022;40:1231–58.
 3. Hoelzer D, Bassan R, Dombret H et al. Acute lymphoblastic leukemia in adult patients: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2016;27(suppl 5):v69–82.
 4. Ignatiadis M, Sledge GW, Jeffrey SS. Liquid biopsy enters the clinic – implementation issues and future challenges. Nat Rev Clin Oncol 2021;18:297–312.
 5. Louis DN, Perry A, Wesseling P et al. The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: a summary. Neuro Oncol 2021;23:1231–51.
 6. Modi S, Jacot W, Yamashita T et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-low advanced breast cancer. N Engl J Med 2022;387:9–20.

2.3 Genexpression und Sequenzierung

M. Waterhouse, F. Scherer, J. Waldschmidt

Def: „Next Generation Sequencing“ (NGS) (auch Hochdurchsatz-Sequenzierung oder massive Parallelsequenzierung) ist ein technologischer Oberbegriff für verschiedene Verfahren und Anwendungen zur Sequenzierung von DNA bzw. RNA. Bei NGS werden die Sequenzierreaktionen im Gegensatz zur konventionellen Sanger-Sequenzierung hochgradig parallel durchgeführt, sodass simultan viele Tausend oder Millionen Sequenzen generiert werden, die anschließend mittels spezifischer bioinformatischer Algorithmen analysiert werden können. Hierdurch ist es möglich, eine Vielzahl von Sequenzabschnitten bzw. große genomische Regionen in einem Ansatz schnell, relativ kostengünstig und mit hoher Genauigkeit zu analysieren.

Begriffe der Hochdurchsatz-Sequenzierung (NGS)

- *Alignment:* Zuordnung von sequenzierten Abschnitten („Reads“) zu Positionen in einer Referenzsequenz
- *Panel Sequencing:* NGS von DNA-Fragmenten, die durch PCR-basierte („Amplicon Sequencing“) oder ähnliche Verfahren generiert wurden. Einen Spezialfall stellt das „targeted sequencing“ dar, bei dem kontextabhängige genomische Bereiche (z. B. Mutationshotspots) ausgewählt und untersucht werden.
- *CNA:* „Copy Number Alterations/Aberrations“, strukturelle DNA-Aberration durch Einfügen oder Verlust einer genomischen Region
- *Exom:* Teil des Genoms, der durch Zusammenfassung aller exonischen Sequenzen gebildet wird
- *InDel:* „Insertion/Deletion“, Hinzugewinn oder Verlust einer oder mehrerer Basen
- *Library:* Zusammenstellung von Nukleinsäurefragmenten, die bereit zur Sequenzierung sind
- *Read:* Information (Daten), die durch einmalige Sequenzierung eines Fragmentes generiert wird
- *Read Depth:* Beschreibt, wie häufig ein einzelnes Nukleotid an einer spezifischen Stelle gelesen wurde (Gesamtanzahl der „Reads“)
- *Read Length:* Beschreibt die Anzahl der Basen (Länge), die hintereinander durch die Sequenzierreaktion ausgelesen werden können
- *SNP:* „Single Nucleotide Polymorphism“, Abweichung von der Referenzsequenz an einer Base
- *SV:* „Structural Variants“, chromosomale Veränderungen
- *Transcriptom:* Gesamtheit aller RNA-Moleküle einer Zelle
- *Variant Calling:* Prozess der Datenverarbeitung/Bioinformatik zur Erkennung von Sequenzvarianten (u. a. SNPs) durch Vergleich mit einer Referenzsequenz
- *Variant Allele Frequency (VAF):* Relative Anzahl der „Reads“ (in %) an der Gesamtanzahl von Reads („Read Depth“), mit denen eine Sequenzvariante im Vergleich zur Referenzsequenz auftritt

Meth: *Sequenzierverfahren*

Die verschiedenen etablierten NGS-Methoden (Illumina, IonTorrent, 454 Sequencing, SOLiD u. a.) erbringen im Vergleich zur klassischen Sanger-Sequenzierung durch eine ausgeprägte Miniaturisierung und hochgradige Parallelisierung der einzelnen Sequenzierreaktionen eine wesentlich höhere Sequenzierleistung und dadurch eine deutliche Kostenreduktion pro sequenzierter Base.

Die Technologien unterscheiden sich insbesondere durch technische Details der Nukleotid-Erkennung – zum Beispiel basieren sie auf der Detektion von Fluoro-

phor-markierten Nukleotiden (Illumina; SOLiD), Lichtemission (454 Sequencing) oder elektrischen Impulsen (Ion Torrent). Aus den technischen Unterschieden erwachsen für jeden der Ansätze spezifische Vorzüge aber auch Limitationen.

Je nach Fragestellung, Kontext bzw. Anwendung kann die Wahl der „idealen“ Plattform unterschiedlich ausfallen, insbesondere da die Technologien ständig weiterentwickelt werden. Entsprechend der Ansprüche und der Auswahl der Plattform bestehen teilweise hohe initiale Investitionskosten, so dass die Verfügbarkeit von NGS-Plattformen in der Regel auf spezialisierte Zentren beschränkt ist. Alternativ können Diagnostikzentren genutzt werden, die eine Tumorsequenzierung eingesandter Gewebeproben als Service anbieten (z. B. Foundation Medicine)

Einsatzbereiche

Für die Diagnostik somatischer Veränderungen sind insbesondere folgende Einsatzbereiche relevant:

- *„Targeted Sequencing“ bzw. „Panel-Sequenzierung“*: Sequenzierung von spezifischen, vorab definierten Bereichen des Genoms, erlaubt die gleichzeitige tiefgehende Untersuchung einer Vielzahl von Regionen, typischerweise mit Schwerpunkt auf exonischen Bereichen bzw. Mutationshotspots. Eine typische Anwendung ist die gezielte Analyse von Genen (bzw. Exonen), welche in einer Tumorentität typischerweise mutiert sind bzw. einen Ansatzpunkt für eine zielgerichtete Therapie darstellen. Die große Sequenzertiefe ermöglicht eine hohe Sensitivität der Erkennung von Varianten (Nachweisgrenze etwa 1–2 %). Eine wesentliche Limitation ist die Beschränkung der Erkennung von Varianten auf die a priori im Design festgelegten Sequenzbereiche.
- *„Whole Exome Sequencing“ (WES)*: breiterer Ansatz mit dem Ziel, alle protein-codierenden Bereiche (Exone) des Genoms anzureichern und anschließend zu sequenzieren. Das Exom entspricht etwa 1–2 % des gesamten Genoms. Im Vergleich zur Panel-Sequenzierung werden wesentlich größere genomische Bereiche untersucht, jedoch in der Regel mit geringerer Tiefe analysiert. Dementsprechend ist auch die Detektion von nicht erwarteten Sequenzvarianten möglich. Aufgrund der Vielzahl detektierter Varianten bedürfen Exomsequenzierungen tiefgreifender bioinformatischer Analysen mit verschiedenen komplexen Filterschritten.
- *„Whole Genome Sequencing“ (WGS)*: verfolgt einen weitgehend nicht restringierten Ansatz der Variantenerkennung, bei dem je nach Methode 95–98 % des gesamten Genoms ausgelesen werden. WGS ist aktuell im direkten Vergleich mit den anderen Methoden noch deutlich aufwändiger, sowohl im Hinblick auf die erforderliche Sequenzierleistung, als auch die darauf folgenden bioinformatischen Analysen.
- *„RNA-Sequencing“ (RNA-Seq)*: mittels RNA-Seq können RNA-Spezies durch Anwendung von NGS-Methoden detektiert und quantifiziert werden. Hierzu erfolgt die Umwandlung der RNA in cDNA-Fragmente, die anschließend sequenziert werden. Prinzipiell ist die Quantifizierung sowohl von mRNA als auch von non-coding RNA (z. B. miRNA, lncRNA) möglich, wobei unterschiedliche Anreicherungsverfahren notwendig sind. Hervorzuheben ist die Möglichkeit des Nachweises von unbekanntem Transkripten, Splicevarianten sowie Fusionstranskripten, welche als Produkte von Translokationen entstehen können. Der Anwendungsbereich von RNA-Seq ist Expressionsmikroarrays ähnlich. Vorteile der NGS-basierten Methode sind, dass es keine Einschränkung durch das Design der Mikroarrays (Auswahl der Probes) gibt und dass es sich um eine absolute Quantifizierung (im Gegensatz zur relativen Quantifizierung der Mikroarrays) handelt.
- *Epigenetik*: umfasst insbesondere die Methylierung von DNA sowie die chemische Modifikation von Histon-Proteinen. Durch die Anwendung von NGS-Methoden lässt sich eine Aussage zu genomweiten epigenetischen Veränderungen

gen treffen. Hierfür wird meist eine molekularbiologische Methode der Epigenetik (z. B. Chromatinimmunpräzipitation (ChIP) von Histonmodifikationen/Bisulfittkonvertierung der DNA/spezifische Anreicherung methylierter DNA-Abschnitte) mit einer NGS-Plattform kombiniert.

Materialvoraussetzungen

Der Erfolg eines NGS-Sequenzierprotokolls ist direkt abhängig von der Qualität und Menge des Probenmaterials (DNA und RNA) sowie vom Anteil maligner Zellen im Biopsat. DNA-Extraktionen aus Frischgewebe und gefrorenem Material gewährleisten in der Regel eine hohe DNA-Integrität (10–50 kb), wohingegen DNA-Präparationen aus formalinfixiertem, paraffin-eingebettetem (FFPE) Gewebe oder Isolationen von freier, im Blut zirkulierender DNA (z. B. im Rahmen von „Liquid Biopsy“-Verfahren) Material mit hohem Fragmentierungsgrad (< 100 bp bis maximal wenige Kilobasen) gewinnen.

Die benötigte Materialmenge richtet sich nach der eingesetzten Methodik. Für die meisten Anreicherungsverfahren (Panel, Exom) werden zwischen 100 ng und 1 µg DNA eingesetzt. Neue Transposase-basierte Verfahren (z. B. „Tagmentation“) ermöglichen eine Reduktion des Ausgangsmaterials bis auf wenige Nanogramm. Hiermit werden Analysen auch an kleinen Proben, an niedrig-frequenten Zellsubpopulationen oder an mikrodissiziertem Material möglich.

Datenanalyse

Bei NGS-basierten Untersuchungen ist die bioinformatische Aufarbeitung des komplexen Datensatzes zur Filterung und Interpretation notwendig. Diese schließt sich an die eigentliche Sequenzierungsreaktion der DNA-Fragmente an. Die vollständige Analyse kann in folgende Zwischenschritte unterteilt werden:

- Primäranalyse: Umwandlung der Rohdaten (in der Regel Bilddaten) in Sequenzinformation einschließlich der Aufzeichnung von Qualitätsparametern (z. B. „Read Accuracy“)
- Sekundäranalyse: beschreibt mehrere Bearbeitungsschritte, die an der generierten Sequenzinformation durchgeführt werden, so z. B. das Filtern von „Reads“ anhand von Qualitätsparametern, das „Alignment“ gegenüber einer Referenzsequenz etc.
- Tertiäranalyse: kontextabhängige Analyse und Vergleich der Sequenzen bzw. der Sequenzvarianten einzelner oder mehrerer Proben, Integration von Datensätzen mit externen Daten (z. B. Datenbanken, die populationsabhängig Sequenzvarianten, phänotypische, klinische, therapeutische und ähnliche Informationen enthalten), Abschätzen der Wahrscheinlichkeit für Auftreten falsch positiver sowie falsch negativer Resultate.

Hervorzuheben ist, dass aktuell die Durchführung der Analysen noch relativ aufwändig ist und in der Regel bioinformatische Expertise erfordert. Bisher besteht – abgesehen von Empfehlungen basierend auf Publikationen – kein absoluter Gold-Standard für die Durchführung der bioinformatischen Analysen. Darüber hinaus sollte die Interpretation der Resultate immer unter Bezug auf den klinischen Kontext erfolgen.

Ind: *Biomarker/klinische Routine* (⇨ Kap. 2.2)

- Detektion genetischer Varianten unterstützend im Rahmen der initialen Malignomdiagnostik
- Erkennung prognostisch relevanter Varianten und Zuordnung zu prognostischen Subgruppen mittels genetischer Biomarker (z. B. Mutationen bei CN-AML in DNMT3A, FLT3)
- Detektion therapeutisch prädiktiver Biomarker (z. B. TP53-Mutationen als Prädiktor für das Ansprechen auf Chemotherapie) und etablierter therapeutischer

- Zielstrukturen (z. B. aktivierende Mutationen des EGF-Rezeptors bei NSCLC, BRAF-Mutationen beim Melanom)
- Detektion von genetischen Varianten und deren Häufigkeit/Allelfrequenz („variant allelic frequency“ VAF) als Verlaufsmarker unter Therapie, in der Therapiepause oder in Remission. Beispiele:
 - Verlaufskontrolle in klinischer kompletter Remission (CR), MRD-Marker („minimal residual disease“)
 - Verlaufskontrolle unter Therapie, z. B. mittels Liquid Biopsy (Detektion von Varianten in frei zirkulierender Tumor-DNA im Plasma von Tumorpatienten)

Personalisierte/Präzisions-Medizin

- Präzisions-Medizin: Identifikation von individuellen genetischen Tumorprofilen einzelner Patienten (oder auch einzelner Tumorlokalisationen, z. B. Primärtumor vs. Metastasen) mittels NGS zur Erkennung spezifischer genetischer Charakteristika (z. B. Anzahl von Mutationen, Mutationslast, präferenziell betroffene Signaltransduktionswege) und möglicher individueller therapeutischer Zielstrukturen
- Personalisierte Medizin bezieht sich insbesondere auf genetische Varianten, schließt aber auch epigenetische Veränderungen sowie Abweichungen auf mRNA- und Proteinebene mit ein
- Eine wesentliche Herausforderung ist hierbei die Analyse der generierten Daten und die Interpretation vor dem Hintergrund des individuellen Patienten und der hämatologischen / onkologischen Erkrankungsentität

Rechtliche Vorgaben

Die Untersuchung von somatischen Varianten fällt nicht unter das Gen-Diagnostik-Gesetz (GenDG) und unterliegt somit den gängigen Vorgaben für Labordiagnostik.

Die Untersuchung von angeborenen Mutationen (Keimbahneigenschaften) wird durch das GenDG geregelt. Im Rahmen solcher Analysen müssen die Maßgaben des GenDG, wie z. B. Aufklärung (bei prädiktiven Untersuchungen durch die Humangenetik), Durchführung, Umgang mit Proben und Befunden Anwendung finden.

- Lit:**
1. Wästerlid T, Cavelier L, Haferlach C et al. Applications of precision medicine in clinical routine in hematology -Challenges and opportunities. J Intern Med 2022;292:243–61.
 2. Duncavage EJ, Schroeder MC, O’Laughlin M et al. Genome sequencing as an alternative to cytogenetic analysis in myeloid cancers. N Engl J Med 2021;384:924–35.
 3. Alioto TS, Buchhalter I, Derdak S et al. A comprehensive assessment of somatic mutation detection in cancer using whole-genome sequencing. Nat Commun 2015;6:10001.
 4. The Cancer Genome Atlas Research Network. Genomic and epigenomic landscapes of adult de novo acute myeloid leukemia. N Engl J Med 2013;368:2059–74.
 5. Johnsen JM, Nickerson DA, Reiner AP. Massively parallel sequencing: the new frontier of hematologic genomics. Blood 2013;122:3268–75

2.4 Immunzytologie

M. Sieder, M. Engelhardt, J. Rawluk

Def: Ermittlung des Immunphänotyps („Immunphänotypisierung“), insbesondere von hämatologischen Zellpopulationen, durch Nachweis von membranständigen und/oder intrazellulären Antigenen. Viele Antigene sind CD („cluster of differentiation“)-Marker, mit deren Hilfe sowohl Zelllinienzugehörigkeit (z. B. lymphatisch vs. myeloisch), Entwicklungsstand, als auch maligne Zellveränderungen erkannt werden können. Die Erkennung und Interpretation immunzytologischer Befunde maligner Zellpopulationen beruht auf der Kenntnis der Antigenexpressionsmuster gesunder Zellen. Standardmethode der Immunzytologie ist die Durchflusszytometrie nach Markierung der Zellen i. d. R. mittels Fluorochrom-gebundener monoklonaler Antikörper.

CAVE: Eine angemessene Einordnung immunzytologischer Befunde kann nur im Kontext mit anderen Untersuchungsmethoden und dem klinischen Bild erfolgen

Immunzytologische Befunde werden (neben Zytologie, Zytochemie und Zytogenetik) in der Erkennung, Klassifizierung, Therapie, Verlaufskontrolle und Prognoseabschätzung von hämatologischen Erkrankungen, z. B. von Lymphomen (⇨ Kap. 7.5) oder Leukämien (⇨ Kap. 7.1) berücksichtigt. Bei Vorliegen eines „informativen Immunphänotyps“, d. h. bei aberranter oder asynchroner Antigenexpression, oder bei Vorliegen sogenannter „Leukämie-assoziiertes aberranter Immunphänotypen (LAIPs)“, kann die Durchflusszytometrie auch im Rahmen der MRD („measurable residual disease“, messbare Resterkrankung)-Diagnostik eingesetzt werden.

Ind: *Indikationen immunzytologischer Untersuchungen*

Akute Leukämien

- Erstdiagnose: Bestimmung des Blastenanteils/Nachweis einer Blastenvermehrung, Differenzierung lymphoider vs. myeloider Subtypen, Subklassifizierung, Nachweis aberranter oder asynchroner Antigenexpression, Nachweis prognostischer Marker
- Verlaufskontrolle
- MRD-Diagnostik

Myelodysplastische Syndrome (MDS), myeloproliferative Neoplasien (MPN)

- Erstdiagnose: Bestimmung des Blastenanteils/Nachweis Blastenvermehrung, Identifikation der betroffenen Zelllinie (Granulozyten, Monozyten, Erythrozyten), Nachweis aberranter oder asynchroner Antigenexpression
- Verlaufskontrolle

Lymphoide Neoplasien

- Erstdiagnose: Differenzierung T-Zell vs. B-Zell vs. NK-Zell-Neoplasien, Monoklonalitätsnachweis (bei B-Zell Neoplasien), Subklassifizierung, Nachweis aberranter oder asynchroner Antigenexpression, Nachweis prognostischer Marker
- Verlaufskontrolle
- MRD-Diagnostik

Hodgkin Lymphome

- Erstdiagnose: Nachweis aberranter oder asynchroner Antigenexpression
- Verlaufskontrolle

Sonstige Indikationen

- Nachweis und Quantifizierung vitaler CD34-positiver Stammzellen
- Nachweis und Quantifizierung vitaler CAR-T-Zellen
- Nachweis von HEA-positiven epithelialen Tumorzellen z. B. im Liquor oder Ergüssen
- Bestimmung und Quantifizierung lymphozytärer Subpopulationen
- Diagnostik der paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie (PNH)
- Mastozytose: Mastzellnachweis mit pathologischer Expression von CD25 (und CD2)

Meth:*Geeignete Proben*

- peripheres Blut (z. B. in EDTA)
- Knochenmarkspirat (z. B. in 0,25 % EDTA)
- Lymphknotenaspirat oder -biopsie (in 0,9 % NaCl bei Raumtemperatur)
- Ergüsse (mindestens 40 ml, in EDTA-Röhrchen)
- Liquor (mindestens 5 ml, ohne Zusatz, in sterilem Röhrchen)
- andere Aspirate oder Biopsate, z. B. aus der Haut (in 0,9 % NaCl, mit EDTA)

Immunzytologische Untersuchung

- Aussagekraft der Untersuchung wird beeinflusst von Proben-Transport und -Lagerung (z. B. Dauer, Temperatur), sowie Proben-Aufarbeitung (z. B. Zentrifugation, Überführung). Generell sollten Proben innerhalb von 24 Stunden verarbeitet werden
- In der Regel Markierung der Zellen mittels Fluorochrom-gekoppelter monoklonaler Antikörper und anschließende Analyse am Durchflussszytometer
- Bei immunzytologischen Methoden (Verwendung unfixierter Zellen) ist ein größeres Antikörperpanel verfügbar als bei der Immunhistochemie (Verwendung formalinfixierter Zellen, Paraffineinbettung)

Dg:***B-Zell lymphoblastische Leukämie/Lymphom, nicht anderweitig klassifiziert (B-ALL/LBL, NOS, nach WHO)***

Charakteristischer Immunphänotyp: CD19+, cCD22+, mCD22+, CD24+, CD38+, CD10+, cCD79a+, PAX5+, HLA-DR+, TdT+, CD45lo+/-, CD20-/-, CD34-/-, CD13-/-, CD33-/-, MPO-/-

c zytosolisch, HLA Humanes Leukozyten Antigen, lo schwache Expression, m auf der Zellmembran, MPO Myeloperoxidase, TdT Terminale Desoxy nukleotidyltransferase, + positiv, - negativ, +/- häufig positiv, selten negativ, -/+ häufig negativ, selten positiv

Immunzytologisch definierte B-ALL/LBL-Subypen

Typ	Charakteristischer Immunphänotyp
• Pro-B-ALL	wenn CD10-
• Common (c)-ALL	wenn CD10+
• Prä-B-ALL	wenn CD10+, cµHC+
• Transitionale prä-B-ALL	wenn mµHC+, aber mLC-
ALL/LBL Akute lymphoblastische Leukämie/Lymphom, c zytosolisch, HC schwere Kette, LC Leichtkette, m auf der Zellmembran, + positiv, - negativ	

B-ALL/LBL mit spezifischen genetischen Veränderungen

Genetische Veränderung	Charakteristischer Immunphänotyp
• (9;22)(q34;q11.2); BCR-ABL1	CD19+, CD10+, TdT+, CD13+/-, CD33+/-, CD25+/-, CD117-
• t(v;11q23); KMT2A-Rearrangements	Pro-B-Zell Immunphänotyp mit CD19+, CD15+, NG2+ CD10-, CD24-
• t(12;21)(p13;q22); ETV6-RUNX1	CD19+, CD10+, CD34+, CD13+/-, CD9-, CD20-, CD66c-
• Hyperdiploidie (50 < cc < 66)	CD19+, CD10+, CD34+, CD45+/-
• Hypodiploidie (cc < 46)	Pro-B-Zell Immunphänotyp mit CD19+, CD10+
• t(5;14)(q31;q32); IGH/IL3	CD19+, CD10+
• t(1;19)(q23;p13.3); TCF3-PBX1	Prä-B-Zell Immunphänotyp mit CD19+, CD10+, cμHC+, CD9+hi, CD34-
• BCR-ABL1-like	CD19+, CD10+, CRLF2+hi

ALL/LBL Akute lymphoblastische Leukämie/Lymphom, c zytosolisch, cc Chromosomenzahl, CRLF2 Cytokine receptor-like factor 2, HC schwere Kette, hi starke Expression, TdT Terminale Desoxynukleotidyltransferase, + positiv, - negativ, +/- häufig positiv, selten negativ, -/+ häufig negativ, selten positiv

T-Zell lymphoblastische Leukämie/Lymphom (T-ALL/LBL, nach WHO)

Charakteristischer Immunphänotyp: TdT+, CD34+/-, CD3+/-, CD7+/-, CD1a-/-, CD2-/-, CD4-/-, CD5-/-, CD8-/-, CD10-/-, CD99-/-, nTAL1-/-, CD79a-/-, CD13-/-, CD33-/-, CD117-/-, manchmal: CD4+ und CD8+

n nukleär, + positiv, - negativ, +/- häufig positiv, selten negativ, -/+ häufig negativ, selten positiv

Immunzytologisch definierte T-ALL/LBL-Subtypen

Typ	Charakteristischer Immunphänotyp
• ETP-ALL	cCD3, CD7+, CD2-/-, CD4-/-, CD5+/- CD8-, CD1a-, MPO- Expression von mind. einer der folgenden Marker: CD34, CD117, HLA-DR, CD13, CD33, CD11b oder CD65
• Kortikale T-ALL	Immunphänotyp von T-ALL/LBL Zellen, aber zusätzlich CD1a+ und häufig CD4+ <u>und</u> CD8+
• Medulläre T-ALL	Immunphänotyp von T-ALL/LBL Zellen, aber zusätzlich CD1a+ und CD4+ <u>oder</u> CD8+

ALL/LBL Akute lymphoblastische Leukämie/Lymphom, c zytosolisch, ETP Frühe T-Zell Vorläufer, HLA Humanes Leukozyten Antigen, m auf der Zellmembran + positiv, - negativ, -/+ häufig negativ, selten positiv

Akute Myeloische Leukämien (AML, nach WHO)

AML, nicht anderweitig klassifiziert (AML, NOS, nach WHO)

Typ	Charakteristischer Immunphänotyp
• AML mit minimaler Differenzierung	CD34+, CD38+(lo), HLA-DR+(lo), CD33+/-, nTdT+/-, CD7-/, CD11b-, CD14-, CD15-, CD65-, CD64-, CD36-, cCD3-, cCD79a-, cCD22-, MPO- Expression von mindestens zwei myeloiden Markern: meistens CD13 und CD117
• AML ohne Ausreifung	MPO+, CD34+/-, HLA-DR+/-, cCD3-, cCD79a-, cCD22-, CD7-/, CD2-/, CD4-/, CD19-/, CD56-/+ Mindestens ein myeloischer Marker aus: CD13, CD33, CD117 Keine Marker granulozytärer/monozytärer Ausreifung: CD15-, CD65-, CD14-, CD64-
• AML mit Ausreifung	CD34+/-, CD117+/-, HLA-DR+/-, CD14-/, CD36-/, CD64-/, CD7-/, CD56-/, CD2-/, CD19-/, CD4-/+ Mindestens ein myeloischer Marker aus: CD11b, CD13, CD15, CD33, CD65
• Akute myelomonozytäre Leukämie	Häufig mehrere Blastenpopulationen mit: HLA-DR+, CD13-/, CD33-/, CD65-/, CD15-/, CD34-/, CD117-/, CD7-/+ Meistens eine Population mit monozytären Markern aus: CD14, CD64, CD11b, CD11c, CD4, CD36, CD68, CD163, Lysozym
• Akute Monoblasten- und Monozytenleukämie	HLA-DR+, CD117+/-, CD13-/, CD33-/+hi, CD15-/, CD65-/, CD34-/, MPO-/, CD7-/, CD56-/+ Mindestens zwei Marker monozytärer Ausreifung aus: CD14, CD4, CD11b, CD11c, CD64, CD68, CD36, Lysozym
• Reine Erythroleukämie	GPA+, Hämoglobin A+, CD71+, E-Catherin+, CD36+, CD117+/-, HLA-DR-, CD34-, CD41-, CD61-
• Akute megakaryoblastäre Leukämie	CD36+, CD13-/, CD33-/, CD34-/, CD117-/, CD45-/, HLA-DR-/, CD7-/, MPO-, TdT- Mindestens ein thrombozytäres Glykoprotein aus: CD41, CD61, CD42b Keine weiteren lymphoiden oder granulozytären Marker
• Akute basophile Leukämie	CD13+, CD33+, CD123+, CD203c+, CD11b+, CD9+, CD34-/, HLA-DR-/, mCD22-/, TdT-/, CD117- Keine weiteren monozytären Marker I. d. R. keine weiteren lymphoiden Marker
• Akute Panmyelose mit Myelofibrose	CD34+, MPO- Mindestens ein myeloischer Marker aus: CD13, CD33, CD117

AML Akute myeloische Leukämie, c zytosolisch, GPA Glykophorin A, HLA Humanes Leukozyten Antigen, lo niedrige Expression, m auf der Zellmembran, MPO Myeloperoxidase, n nukleär, TdT Terminale Desoxynukleotidyltransferase, + positiv, - negativ, +/- häufig positiv, selten negativ, -/+ häufig negativ, selten positiv

AML mit spezifischen genetischen Veränderungen

Genetische Veränderung	Charakteristischer Immunphänotyp
<ul style="list-style-type: none"> t(8;21)(q22;q22) RUNX1-RUNX1T1 	CD34+hi, HLA-DR+hi, MPO+hi, CD13+hi, CD33+lo, CD15-/-, CD65-/-, CD19-/-, PAX5-/-, CD79a-/-, TdT-/-, CD56-/-
<ul style="list-style-type: none"> inv(16)(p13.1q22) oder t(16;16) (p13.1;q22) CBFB-MYH11 	Häufig mehrere Blastenpopulationen mit CD34hi+, CD117+ <ul style="list-style-type: none"> • reifere granulozytäre Blasten mit CD13+, CD33+, CD15+, CD65+, MPO+ • reifere monozytäre Blasten mit CD14+, CD4+, CD11b+, CD11c+, CD64+, CD36+, Lysozym+
<ul style="list-style-type: none"> APL mit PML-RARA t(15;17) 	Hypergranuläre (typische) APL: CD117+, CD33hi+, MPO+, CD64+/-, CD13-/-, CD56-/-lo, CD15-/-lo, CD11c-/-, CD2-/-, CD34-, CD11a-, CD11b-, CD18-, HLA-DR- Hypogranuläre APL: CD117+, CD13+, MPO+, CD34+/-, CD2+/-, CD11c-/-, CD56-/-, HLA-DR-
<ul style="list-style-type: none"> t(9;11)(p21.3;q23.3) KMT2A-MLLT3 	Bei Kindern: CD33hi+, CD65+hi, CD4+hi, HLA-DR+hi, CD13+lo, CD34+lo, CD14+lo, NG2+ Bei Erwachsenen: CD34-/-, CD117-/-, CD56-/- sowie einige monozytäre Marker aus: CD14, CD4, CD11b, CD11c, CD64, CD36, Lysozym
<ul style="list-style-type: none"> t(6;9)(p23;q34.1) DEK-NUP214 	Unspezifischer myeloider Immunphänotyp mit CD117+, CD34+, CD15+, MPO+, CD9+, CD13+, CD33+, CD38+, CD123+, HLA-DR+, TdT+/-, CD64-/-
<ul style="list-style-type: none"> inv(3)(q21.3q26.2) oder t(3;3) (q21.3;q26.2) GATA2, MECOM 	CD34+, CD33+, CD13+, CD117+, HLA-DR+, CD38+/-, CD7-/-, CD41-/-, CD61-/-
<ul style="list-style-type: none"> t(1;22)(p13.3;q13.1) RBM15-MKLT1 	Megakaryozytärer Immunphänotyp mit CD41+, CD61+, CD42b+, CD36+, CD13-/-, CD33-/-, CD34-/-, CD45-/-, HLA-DR-/-, MPO-, TdT- Keine weiteren lymphoiden Marker
<ul style="list-style-type: none"> BCR-ABL1 	CD34+, CD13+, CD33+, CD19-/-, CD7-/-, TdT-/-
<ul style="list-style-type: none"> NPM1 mutiert 	CD33hi+, CD117+/-, CD123+/-, CD110+/-, CD13-/-+lo, CD34-/-, HLA-DR-/-
<ul style="list-style-type: none"> CEBPA mutiert 	CD34+, HLA-DR+, CD7+/-, CD56-/-, CD14-, CD64- Mindestens ein myeloischer Marker aus: CD13, CD33, CD65, CD11b, CD15
<ul style="list-style-type: none"> RUNX1 mutiert 	CD13+, CD34+, HLA-DR+, CD33-/-, MPO-/- Variable Expression anderer monozytärer Marker

AML Akute Myeloische Leukämie, APL Akute Promyelozytenleukämie, c zytosolisch, hi starke Expression, HLA Humanes Leukozyten Antigen, lo schwache Expression, MPO Myeloperoxidase, TdT Terminale Desoxy nukleotidyltransferase, + positiv, - negativ, +/- häufig positiv, selten negativ, -/+ häufig negativ, selten positiv

Akute Leukämie mehrdeutiger Abstammung (nach WHO)*Akute undifferenzierte Leukämie (AUL, nach WHO)*

Der Immunphänotyp erlaubt keine eindeutige Zuordnung zu einer bestimmten Zelllinie. Meistens findet sich jeweils maximal ein Zelllinien-spezifischer Marker und CD34+/-, CD38+/-, HLA-DR+/-, CD19-/+lo, TdT-/+, CD7-/+, cCD3-, MPO-, cCD22-, cCD79a-

c zytosolisch, lo schwache Expression, HLA Humanes Leukozyten Antigen, MPO Myeloperoxidase, TdT Terminale Desoxy nukleotidyltransferase, + positiv, - negativ, +/- häufig positiv, selten negativ, -/+ häufig negativ, selten positiv

Gemischt-phänotypische akute Leukämie (nach WHO)

Typ	Charakteristischer Immunphänotyp
• B/myeloid, NOS	Blasten mit B-Zell und myeloischen Markern
• T-myeloid, NOS	Blasten mit T-Zell und myeloischen Markern
NOS nicht anderweitig klassifiziert	

Gemischt-phänotypische akute Leukämien mit spezifischen genetischen Veränderungen

Genetische Veränderung	Charakteristischer Immunphänotyp
• t(9;22)(q34.1;q11.2), BCR-ABL1	Meistens Blasten mit B-Zell und myeloischen Markern, manchmal T-Zell und myeloische Marker, triphänotypische Fälle sind sehr selten
• t(v;11q23.2); KMT2A Rearrangement	Meistens eine Blastenpopulation mit Pro-B-Zell Immunphänotyp und CD19+, CD22+lo, CD79a+lo, CD15+/-, MPO-/+, CD10- Häufig separate Population mit myeloiden Markern
MPO Myeloperoxidase, lo schwache Expression, + positiv, - negativ, +/- häufig positiv, selten negativ, -/+ häufig negativ, selten positiv	

Myelodysplastische Syndrome (MDS)

Häufig auftretende aberrante oder asynchrone Antigenexpressionen bei MDS:

- veränderte Expression von CD15 und CD16 auf Granulozyten-Vorläuferzellen
- veränderte CD13-Expression in Relation zu CD11b oder CD16
- aberrante Expression von CD56 und/oder CD7 auf Granulozyten- oder Monozyten-Vorläuferzellen
- reduzierter Side-Scatter (SSC) der Granulozyten
- reduzierte Expression von CD36 oder CD71 auf Erythrozyten

Myelodysplastische/Myeloproliferative Neoplasien (MPS, MPN, nach WHO)

Typ	Charakteristischer Immunphänotyp
<ul style="list-style-type: none"> • CMML 	CD33+, CD13+, HLA-DR+(lo), CD13+(lo), CD11c+(lo), CD15+(lo), CD16+(lo), CD36+(lo), CD14+/-, CD34+/-, Lysozym+/-, CD68-/+, CD64-/+, CD56-/+hi, CD2-/+, Häufig aberrante Antigen-Expression auf anderen Zelllinien Reife plasmazytoide dendritische Zellen mit charakteristischem Immunphänotyp: CD123+, CD2AP+, CD4+, CD43+, CD45RA+, CD68/CD68R+, CD303+, BCL11A+, Granzym B+, CD2-/+, CD5-/+, CD7-/+, CD10-/+, CD13-/+, CD14-/+, CD15-/+, CD33-/+, CD56-/+
<ul style="list-style-type: none"> • aCML, BCR-ABL1 negativ 	Kein charakteristischer Immunphänotyp
<ul style="list-style-type: none"> • JMML 	Kein charakteristischer Immunphänotyp
<ul style="list-style-type: none"> • MDS/MPN, unklassifizierbar 	Immunphänotyp wie bei MDS bzw. MPN

aCML Atypische chronische myeloide Leukämie, CMML Chronische myelomonozytäre Leukämie, hi starke Expression, lo schwache Expression, MDS Myelodysplastisches Syndrom, MPN Myeloproliferative Neoplasie, JMML Juvenile Myelomonozytäre Leukämie, + positiv, - negativ, +/- häufig positiv, selten negativ, -/+ häufig negativ, selten positiv

Reife B-Zell Neoplasien (nach WHO)

In der Regel kann bei allen B-Zell-Neoplasien eine Leichtkettenrestriktion bzw. Monoklonalität nachgewiesen werden

Chronische lymphatische Leukämie/kleinzelliges lymphozytisches Lymphom (CLL/SLL, nach WHO)

Charakteristischer Immunphänotyp: CD19+, mIgM/IgD+lo, CD20+lo, CD22+lo, CD79b+lo, CD43+, CD200+hi, CD5+, CD23+hi, FMC7-/+lo, Cyclin D1-/+, mLc-/+, CD10-

Atypischer Immunphänotyp: CD5- oder CD23-, FMC+, slg+him oder CD79b+hi starke Expression, lo schwache Expression, m auf der Zellmembran, + positiv, - negativ, +/- häufig positiv, selten negativ, -/+ häufig negativ, selten positiv

B-Zell Prolymphozyten Leukämie (B-PLL, nach WHO)

Charakteristischer Immunphänotyp: mIgM/IgD+hi, CD19+, CD20+, CD22+, CD79a+, CD79b+, FMC7+, ZAP70+/-, CD38+/-, CD5-/+, CD23-/+, CD200-/+lo hi starke Expression, m auf der Zellmembran, + positiv, - negativ, +/- häufig positiv, selten negativ, -/+ häufig negativ, selten positiv

Splenisches Marginalzonen Lymphom (SMZL, nach WHO)

Charakteristischer Immunphänotyp: mIgM/IgD+, CD20+, CD79a+, CD103-, Cyclin-D1-, CD5-, CD10-, CD23-, CD43-, Annexin A1-, BCL6-m auf der Zellmembran, + positiv, - negativ, +/- häufig positiv, selten negativ, -/+ häufig negativ, selten positiv

Haarzelleukämie (HCL, nach WHO)

Charakteristischer Immunphänotyp: mIgM/IgD+hi, CD20+hi, CD22+hi, CD11c+hi, CD103+, CD25+, CD123+ TBX21+, Annexin A1+, FMC7+, CD200+, Cyclin D1+, CD10-/+, CD5-

hi= hohe Expression, m auf der Zellmembran, + positiv, - negativ, +/- häufig positiv, selten negativ, -/+ häufig negativ, selten positiv

Unklassifizierbare splenische B-Zell Lymphome/Leukämien (nach WHO)

Typ	Charakteristischer Immunphänotyp
• SDRPL	CD20+, CD72+, IgG+, CD5-/+, CD103-/+, CD123-/+, CD11c-/+, CD25-, CD10-, CD23-, Annexin A1-, IgD-. Sehr selten IgD+ oder IgM+
• HCL-v	HCL-Immunphänotyp mit CD103+, CD11c+, FMC7+, CD72+, mlg+hi, CD200-, CD25-, Annexin A1-, CD123-,

hi starke Expression, m auf der Zellmembran, HCL-v Haarzelleukämie-Variante, SDRPL Splenisches diffuses kleinzelliges B-Zell-Lymphom der roten Pulpa, + positiv, - negativ, +/- häufig positiv, selten negativ, -/+ häufig negativ, selten positiv

Lymphoblastisches Lymphom (LBL, nach WHO)

Charakteristischer Immunphänotyp: mIg+, CD19+, CD20+, CD22+, CD79a+, CD138+, CD25-/+, CD38-/+, CD5-/+, CD10-/+, CD103-, CD23-, CD45-, IgD-

m auf der Zellmembran, + positiv, - negativ, +/- häufig positiv, selten negativ, -/+ häufig negativ, selten positiv

IgM monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (IgM-MGUS, nach WHO)

Charakteristischer Immunphänotyp: Nachweis klonaler B-Zellen nur in 75 % der Fälle. Der Immunphänotyp ist vergleichbar mit dem von LPL-Zellen (CD19+, CD20+, CD5-, CD10-, CD103-). Keine Expression von CD56.

+ positiv, - negativ

Schwerketten-Speicherkrankheiten (HCDs, nach WHO)

Typ	Charakteristischer Immunphänotyp
• Mu-HCD	Monoklonale μ HC Expression mit oder ohne Leichtkettenrestriktion sowie CD19+, CD20+, CD22+, CD79a+, CD5-, CD10-
• Gamma-HCD	CD20+, CD138+, CD79a+, γ HC+, CD5-, CD10-, kappa-, lamda-
• Alpha-HCD	Plasmazellen und Marginalzonen-Zellen mit monoklonaler α HC Expression ohne Leichtketten Marginalzonen-Zellen: CD20+, CD5-, CD10- Plasmazellen: CD138+, CD20-

C zytosolisch, HCD Schwerketten-Speicherkrankheit, HC Schwere Kette; + positiv, - negativ

Plasmazell-Neoplasien (PCN, nach WHO)

Typ	Charakteristischer Immunphänotyp
<ul style="list-style-type: none"> • Nicht-IgM MGUS 	Häufig zwei Plasmazellpopulationen: <ul style="list-style-type: none"> • polyklonale Population mit CD138+, CD38+hi, CD19+, CD56- • monoklonale Population mit CD138+, CD38+, CD19-, CD56+ oder CD19-, CD56- (Leichtkettenrestriktion häufig nicht nachweisbar)
<ul style="list-style-type: none"> • PCM 	Monoklonale cIg Expression mit CD38+(lo), CD138+(hi), CD200+/-, CD56+/-, CD27-/+lo, CD81-/+lo, CD28-/+ , CD117-/+ , CD20-/+ , CD52-/+ , CD10-/+ , Cyclin D1-/+ , CD45-/+lo, CD19-, mIg- Aberrante Expressionen in 90 % der Fälle mit: CD56, CD200, CD28, CD117, CD20, CD52, CD10 oder myeloidischen bzw. monozytären Antigenen
<ul style="list-style-type: none"> • Plasmazytom 	Immunphänotyp wie beim PCM
<ul style="list-style-type: none"> • Extraossäres Plasmazytom 	Immunphänotyp wie beim PCM jedoch häufig Cyclin D1- und CD56-

c zytosolisch, hi starke Expression, lo niedrige Expression, m auf der Zellmembran, MGUS Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz, PCM Plasmazell Myelom, + positiv, - negativ, +/- häufig positiv, selten negativ, -/+ häufig negativ, selten positiv

Extranodales Marginalzonenlymphom der Mukosa-assoziierten lymphoiden Gewebe (MALT Lymphom, nach WHO)

Charakteristischer Immunphänotyp: CD19+, CD20+, CD79a+, µHC+/-, CD43+/-, CD11c+lo/-, CD5-/+ , αHC-/+ , γHC-/+ , CD10-, CD23-. Sehr selten: CD10+ und BCL6-

lo schwache Expression, HC schwere Kette, + positiv, - negativ, +/- häufig positiv, selten negativ, -/+ häufig negativ, selten positiv

Nodales Marginalzonenlymphom (NMZL, nach WHO)

Charakteristischer Immunphänotyp: CD19+, CD20+, CD79a+, CD22+, CD43+/-, BCL2+/-, MND A+/-, IRTA1+/-, CD23-/+ , CD5-/+ , CD10-/+ , BCL6-/+ , HGAL-/+ , LMO2-/+ , Cyclin D1-, IgD-

+ positiv, - negativ, +/- häufig positiv, selten negativ, -/+ häufig negativ, selten positiv

Follikuläres Lymphom (FL, nach WHO)

Charakteristischer Immunphänotyp: mIg+, CD19+, CD20+, CD22+, CD79a+, BCL2+hi, BCL6+, CD10+/-, CD21-/+ , CD23-/+ , CD5-, CD43-

hi starke Expression, m auf der Zellmembran, + positiv, - negativ, +/- häufig positiv, selten negativ, -/+ häufig negativ, selten positiv

Pädiatrisches follikuläres Lymphom (PTFL, nach WHO)

Charakteristischer Immunphänotyp: CD20+, CD79a+, PAX5+, CD10+hi, BCL6+, BCL2-/+lo, CD21-/+ , CD23-/+ , IgD-, IRF4/MUM1-, CD5-

hi starke Expression, lo schwache Expression, + positiv, - negativ, +/- häufig positiv, selten negativ, -/+ häufig negativ, selten positiv

Primär kutanes Lymphom des follikulären Zentrums (PCFCL, nach WHO)

Charakteristischer Immunphänotyp: CD20+, CD79a+, BCL6+, CD10-/+ , BCL2-/+ , IRF4/MUM1-, FOXP1-, Ig-, CD5-, CD43-

+ positiv, - negativ, +/- häufig positiv, selten negativ, -/+ häufig negativ, selten positiv

Mantelzelllymphom (MCL, nach WHO)

Charakteristischer Immunphänotyp: mlgM/IgD+hi, BCL2+, nCyclin D1+, SOX11+, CD5+/-, FMC7+/-, CD43+/-, IRF4-/+, MUM1-/+, CD23-/lo, CD10-/+, BCL6-/+, LEF1-/+, CD200-/+

hi starke Expression, lo schwache Expression, m auf der Zellmembran, n nukleär, + positiv, - negativ, +/- häufig positiv, selten negativ, -/+ häufig negativ, selten positiv

Diffus großzelliges B-Zell Lymphom, nicht anderweitig klassifiziert (DLBCL, NOS, nach WHO)

Charakteristischer Immunphänotyp: CD19+, CD20+, CD22+, CD79a+, PAX5+, mlg+/-, clg+/-, BCL2+/-, BCL6+/-, GCET1+/-, IRF4/MUM1+/-, LMO2-/+, CD138-/+, CD30-/+, CD5-/+, Cyclin D1-/+, MYC-/+, BCL2-/+, CD10-/+, FOXP1-/+, p53-/+

c zytosolisch, hi starke Expression, lo schwache Expression, m auf der Zellmembran, + positiv, - negativ, +/- häufig positiv, selten negativ, -/+ häufig negativ, selten positiv

Primäres DLBCL des ZNS (DLBCL des ZNS, nach WHO)

Charakteristischer Immunphänotyp: CD19+, CD20+, CD22+, CD79a+, PAX5+, mlgM/IgD+, mlgG-, IRF4/MUM1+, BCL6+/-, BCL2+/-, HLA-A/B/C/DR-/+, CD10-/+, CD38-, CD138-

m auf der Zellmembran, + positiv, - negativ, +/- häufig positiv, selten negativ, -/+ häufig negativ, selten positiv

Primär kutanes DLBCL des Bein-Typs (PCLBCL, nach WHO)

Charakteristischer Immunphänotyp: CD20+ CD79a+, FOXP1+hi, MYC+hi, clgM+hi, BCL2+hi/-, IRF4/MUM1+hi/-, IgD+/-, BCL6+(lo)-, CD10-

c zytosolisch, hi starke Expression, lo schwache Expression, + positiv, - negativ, +/- häufig positiv, selten negativ, -/+ häufig negativ, selten positiv

EBV-positives DLBCL, NOS (nach WHO)

Charakteristischer Immunphänotyp: CD19+, CD20+, CD22+, CD79a+, PAX5+, IRF4/MUM1+, LMP1+, PDL1+/-, PDL2+/-, CD30+/-, CD10-/+, EBNA2-/+, CD10-, BCL6-

+ positiv, - negativ, +/- häufig positiv, selten negativ, -/+ häufig negativ, selten positiv

T-Zell/Histiozytenreiches großzelliges B-Zell Lymphom (THRLBCL, nach WHO)

Charakteristischer Immunphänotyp: CD19+, CD20+, CD79a+, BCL6+, BCL2-/+, EMA-/+, CD15-, CD30-, CD138-

+ positiv, - negativ, +/- häufig positiv, selten negativ, -/+ häufig negativ, selten positiv

Lymphomatoide Granulomatose (LYG, nach WHO)

Charakteristischer Immunphänotyp: CD20+, CD30-/+, EBNA2+/-, LMP1-/+, CD15-. Häufig keine Leichtkettenrestriktion nachweisbar

+ positiv, - negativ, +/- häufig positiv, selten negativ, -/+ häufig negativ, selten positiv

Primär mediastinales großzelliges B-Zell Lymphom (PMBL, nach WHO)

Charakteristischer Immunphänotyp: CD19+, CD20+, CD22+, CD79a+, CD54+, CD95+, TRAF1+, nREL+, CD30+/-, CD23+/-, MAL Antigen+/-, PDL1+/-, PDL2+/- n nukleär, + positiv, - negativ, +/- häufig positiv, selten negativ, -/+ häufig negativ, selten positiv

Intravaskuläres großzelliges B-Zell Lymphom (LBCL, nach WHO)

Charakteristischer Immunphänotyp: CD19+, CD20+, CD22+, CD79a+, IRF4/MUM1+ (wenn CD10-), CD5-/+, CD10-/+

+ positiv, - negativ, +/- häufig positiv, selten negativ, -/+ häufig negativ, selten positiv

ALK-positives LBCL (ALK+ LBCL, nach WHO)

Charakteristischer Immunphänotyp: ALK+hi, EMA+hi, CD138+, VS38+, PRDM1+, IRF4/MUM1+, XBP1+, clg+/-, CD20+/-, CD79a-/-, PAX5-/-, CD45-/+lo, CD4+/-, CD57-/-, CD43-/-, CD30-

c cytosolisch, hi starke Expression, + positiv, - negativ, +/- häufig positiv, selten negativ, -/+ häufig negativ, selten positiv

LBCL mit IRF4 Rearrangement (nach WHO)

Charakteristischer Immunphänotyp: CD20+, CD79a+, PAX5+, IRF4/MUM1+hi, BCL6+, CD10+/-, BCL2+/-, PRDM1-

hi starke Expression, + positiv, - negativ, +/- häufig positiv, selten negativ, -/+ häufig negativ, selten positiv

Plasmozytoides Lymphom (PBL, nach WHO)

Charakteristischer Immunphänotyp: CD45+, nLANA+, HLA-DR-/-, CD30-/-, CD38-/-, VS38c-/-, CD138-/-, EMA-/-, CD19-, CD20- CD79a-, slg-, clg-, BCL6-, LMP1-

Selten aberrante Expression von T-Zell-Markern

c cytosolisch, n nukleär, + positiv, - negativ, +/- häufig positiv, selten negativ, -/+ häufig negativ, selten positiv

Primäres Effusionslymphom (PEL, nach WHO)

Charakteristischer Immunphänotyp: CD45+, nLANA1+, HLA-DR-/-, CD30-/-, CD38-/-, VS38c-/-, CD138-/-, EMA-/-, CD19-, CD20-, CD79a-, mlg-, clg-, BCL6-. Sehr selten aberrante Expression von T-Zell-Markern.

n nukleär, + positiv, - negativ, +/- häufig positiv, selten negativ, -/+ häufig negativ, selten positiv

HHV8-assoziierte lymphoproliferative Erkrankungen (nach WHO)

Typ	Charakteristischer Immunphänotyp
• MCD	nLANA1+, clgM+hi mit lambda Leichtkettenrestriktion, IL6+/-, CD20+/-, CD79a+/-, CD138-, PAX5-, CD38-/-, CD27-, EBER-
• HHV8-positives DLBCL	nLANA1+, clgM+hi mit lambda-Leichtkettenrestriktion, CD20+/-, CD38-/-, CD79a-, CD138-, CD27-, EBER-
• HHV8-positives GLPD	LANA1+, EBER+, CD30-/-, CD3-/-, IRF4/MUM1-/-, CD20-, CD79a-, CD138-, BCL6-, CD10-, LMP1-, EBNA2-, BZLF1-

DLBCL Diffus großzelliges B-Zell Lymphom, MCD Multizentrische Castelman-Krankheit, NOS nicht anderweitig klassifiziert, n nukleär, GLPD Germinotropische lymphoproliferative Erkrankung, c cytosolisch, + positiv, - negativ, +/- häufig positiv, selten negativ, -/+ häufig negativ, selten positiv

Burkitt Lymphom (BL, nach WHO)

Charakteristischer Immunphänotyp: mlgM+, CD19+, CD20+, CD22+, CD79a+, PAX5+, BCL6+, MYC+hi, Ki-67+, CD10+/-, CD38-/-, CD77-/-, CD43-/-, CD5-/-, CD23-, CD138-, BCL2-, TdT-

hi starke Expression, m auf der Zellmembran, n nukleär, + positiv, - negativ, +/- häufig positiv, selten negativ, -/+ häufig negativ, selten positiv

Hochgradiges B-Zell Lymphom (HGBL, nach WHO)

Typ	Charakteristischer Immunphänotyp
<ul style="list-style-type: none"> HGBL mit MYC und BCL2 und/oder BCL6 Rearrangement 	CD19+, CD20+, CD79a+, PAX5+, cBCL2+hi (bei BCL2 Rearrangement), CD10+/-, BCL6+/-, mlg+/-, IRF4/MUM1-/-, TdT-
<ul style="list-style-type: none"> HGBL, NOS 	CD20+, BCL6+/-, CD10-/-, IRF4/MUM1-/-, Ki-67-/-, MYC-/-

c zytosolisch, HGBL Hochgradiges B-Zell Lymphom, hi starke Expression, m auf der Zellmembran, + positiv, - negativ, +/- häufig positiv, selten negativ, -/+ häufig negativ, selten positiv

Unklassifizierbares B-Zell Lymphom (nach WHO)

Charakteristischer Immunphänotyp: CD45+, CD20+hi, CD79+hi, IRF4/MUM1+, p53+/-, Cyclin E+/-, p63+/-, CD30+/-, PAX5+/-, OCT2+/-, BOB1+/-, BCL6-/-, CD15-/-, CD10-, ALK-, mlg-, clg-

c zytosolisch, hi starke Expression, m auf der Zellmembran, + positiv, - negativ, +/- häufig positiv, selten negativ, -/+ häufig negativ, selten positiv

Reife T- und NK-Zell Neoplasien*T-Zell Prolymphozyten Leukämie (T-PLL, nach WHO)*

Charakteristischer Immunphänotyp: CD2+, CD5+, CD3+(lo), CD7+, TdT-, CD1a-, CD52+hi, TCL1+hi, S100-/+ . In 60 % der Fälle CD4+ und CD8-, in 25 % der Fälle CD4+ und CD8+, in 15 % CD4- und CD8+

hi starke Expression, lo schwache Expression, + positiv, - negativ, +/- häufig positiv, selten negativ, -/+ häufig negativ, selten positiv

T-Lymphozyten Leukämie mit großen Granula (T-LGLL, nach WHO)

Charakteristischer Immunphänotyp: CD2+, CD3+, CD8+, CD57+, TCR $\alpha\beta$ +, TIA1+, Granzym B+, Granzym M+, CD5+/-, CD7+/-, CD57+/-, CD16+/-, CD94/NKG2+/-, KIR+/-, CD56-/+ . Seltene Varianten:

- CD4+, TCR $\alpha\beta$ + oder TCR $\gamma\delta$ +
- CD8+ und TCR $\gamma\delta$ +
- CD8-, CD4- und TCR $\gamma\delta$ +

+ positiv, - negativ, +/- häufig positiv, selten negativ, -/+ häufig negativ, selten positiv

Chronische lymphoproliferative Erkrankung der NK-Zellen (CLPD-NKs, nach WHO)

Charakteristischer Immunphänotyp: CD16+, TIA1+, CD161+(lo), Granzym B+, Granzym M+, cCD3E+/-, CD2+/-, CD7+/-, CD57+/-, CD56+lo/-, KIR-/-, CD94/NKG2A-/+hi, mCD3-

c zytosolisch, hi starke Expression, lo schwache Expression, + positiv, - negativ, +/- häufig positiv, selten negativ, -/+ häufig negativ, selten positiv

Aggressive NK-Zell Leukämie (nach WHO)

Charakteristischer Immunphänotyp: CD2+, CD3E+, CD7+, CD45+, CD56+, TIA1+, Granzym B+, Granzym M+, FASL+, CD16+/-, CD11b-/-, sCD3-, CD5-, CD57-. Aberranzen: CD2-, CD7-, CD45-

+ positiv, - negativ, +/- häufig positiv, selten negativ, -/+ häufig negativ, selten positiv

Adulte T-Zell Leukämie/Lymphom (ATLL, nach WHO)

Charakteristischer Immunphänotyp: CD2+, CD3+, CD5+, CD25+hi, CD30-/, CCR4-/, FOXP3-/, CD7-, ALK-, TIA1, Granzym B-, Granzym M-. Meistens CD4- und CD8+, selten CD4- und CD8+, CD4+ und CD8+

hi starke Expression, + positiv, - negativ, +/- häufig positiv, selten negativ, -/+ häufig negativ, selten positiv

Extranodales NK/T-Zell Lymphom des nasalen Typs (nach WHO)

Charakteristischer Immunphänotyp: CD2+, CD56+, CD3E+, Granzym B+, TIA1+, Perforin+, HLA-DR+/-, CD25+/-, FAS+/-, CD43-/, CD45RO-/, CD7-/, CD8-/, CD5-/, CD30-/, nMATK-/, TCR-/, CD3-, CD4-, CD16-, CD57-

+ positiv, - negativ, +/- häufig positiv, selten negativ, -/+ häufig negativ, selten positiv

Intestinales T-Zell Lymphom (nach WHO)

Typ	Charakteristischer Immunphänotyp
• EATL	CD3+, CD7+, CD103+, TIA1+, Granzym B+, Perforin+, CD5-, CD4-, CD8-/, CD30-/, cTCRαβ-/+ oder cTCRγδ-/+
• MEITL	CD3+, CD8+, CD56+, TCRγδ+/-, TIA1+/-, MATK+/-, Granzym B-/, Perforin-/, CD5-/+ Aberrante Expression von CD20+ (in 20 % der Fälle)
• Indolente gastrointestinale T-Zell lymphoproliferative Erkrankung	CD3+, CD2+, CD5+, TCRαβ+, CD8+/- oder CD4+/-, CD7-/, CD103-/, TIA1+ (wenn CD8+), Granzym B-, TCRγδ-, CD56- Aberrante Expression: CD4- und CD8-

EATL Enteropathisch-assoziiertes T-Zell Lymphom, MEITL Monomorphisch epitheliotropisches intestinales T-Zell Lymphom, + positiv, - negativ, +/- häufig positiv, selten negativ, -/+ häufig negativ, selten positiv

Hepatosplenisches T-Zell Lymphom (HSTL, nach WHO)

Charakteristischer Immunphänotyp: CD3+, TCRγδ+, TIA1A+, Granzym M+, CD56+/-, CD8-/, CD5-, CD4-, TCRαβ-, Granzym B-, Perforin-. Aberrante Expression: KIR+ mit CD94-/+lo

lo schwache Expression, + positiv, - negativ, +/- häufig positiv, selten negativ, -/+ häufig negativ, selten positiv

Subkutanes pannikulitis-ähnliches T-Zell Lymphom (SPTCL, nach WHO)

Charakteristischer Immunphänotyp: TCRαβ+, CD8+, Perforin+, Granzym B+, TIA1+, beta-F1+, CD56-, CD123-

+ positiv, - negativ

Mycosis fungoides (nach WHO)

Charakteristischer Immunphänotyp: CD2+, CD3+, TCRαβ+, CD5+, CD4+, CLA+/-, CD7+/-, CD56-/, CD30-/, CD8-, TCRγδ-. Sehr selten: CD8+

+ positiv, - negativ, +/- häufig positiv, selten negativ, -/+ häufig negativ, selten positiv

Sezary Syndrom (SS, nach WHO)

Charakteristischer Immunphänotyp: CD3+, CD4+, CD279+, CLA+, CCR4+, CCR7+, CD8-, CD7-/, CD26-. Sehr selten: CD4+ und CD8+, CD4- und CD8+, CD26+.

+ positiv, - negativ, +/- häufig positiv, selten negativ, -/+ häufig negativ, selten positiv

Seltene primär kutane periphere T-Zell Lymphome (SS, nach WHO)

Typ	Charakteristischer Immunphänotyp
• PCGD-TCL	TCR $\gamma\delta$ +, CD3+, CD2+, CD56+, CD7+/-, CD5-, beta-F1-, Granzym B+hi, Perforin+hi, TIA1+hi, CD4-, CD8- Sehr selten CD8+
• Primär kutanes CD8+ aggressives epidermotropisch zytotoxisches T-Zell Lymphom	Beta-F1+, CD3+, CD8+, Granzym B+, Perforin+, TIA1+, CD45RA+, CD5-/+ , CD2-/+ , CD7-/+ , CD30-/+ , CD45RO-, CD4-
• Primär kutanes akrales CD8+ T-Zell Lymphom	CD3+, CD8+, TIA1+, beta-F1+, CD2+/-, CD5+/-, CD7+/-, CD68-/+ , Granzym B-/+ , Perforin-/+ , CD4-, CD56-, CD57-, CD30-, CD10-, BCL6-, PD1-, CXCL13-, TdT-

PCGD-TCL Primär kutanes gamma delta T-Zell Lymphom, hi starke Expression, + positiv, - negativ, +/- häufig positiv, selten negativ, -/+ häufig negativ, selten positiv

Peripheres T-Zell Lymphom, nicht anderweitig klassifiziert (PTCL, NOS, nach WHO)

Charakteristischer Immunphänotyp: CD5+lo, CD7+lo, beta-F1+, CD56-/+ , TIA1-/+ , Granzym B-/+ , Perforin-/+ , CD15-/+ , CD30-/+ . Meistens CD4+ und CD8-, selten CD4+ und CD8+, CD4- und CD8-

lo schwache Expression, + positiv, - negativ, +/- häufig positiv, selten negativ, -/+ häufig negativ, selten positiv

Angioimmunoblastische T-Zell Lymphome und andere nodale Lymphome des follikulären T-Helfer Typs (nach WHO)

Typ	Charakteristischer Immunphänotyp
• AITL	CD2+, CD5+, CD4+/-, mCD3+lo/-, CD10+/-, CXCL13+/-, ICOS+/-, BCL6+/-, PD1+/-
• FTCL	CD2+, CD3+, CD5+, CD4+, PD1+, CXCL13+, BCL6+, CD10+, ICOS+, CD7+/-

AITL Angioimmunoblastisches T-Zell Lymphom, hi starke Expression, m auf der Zellmembran, FTCL Follikuläres T-Zell Lymphom, + positiv, - negativ, +/- häufig positiv, selten negativ, -/+ häufig negativ, selten positiv

ALK-positives anaplastisches großzelliges Lymphom (ALCL, nach WHO)

Charakteristischer Immunphänotyp: CD30+, ALK+, EMA+/-, TIA1+/-, Granzym B+/-, Perforin+/-, CD43-/+ , CD45-/+ , CD45RO-/+ , CD15-/+ , CD8-, CD64-, BCL2-. Häufig Expression mindestens eines T-Zell-Antigens

+ positiv, - negativ, +/- häufig positiv, selten negativ, -/+ häufig negativ, selten positiv

ALK-negatives ALCL (nach WHO)

Charakteristischer Immunphänotyp: Ähnelt Immunphänotyp des ALK-positiven ALCL, jedoch CD30+hi. Meistens CD4+, selten CD8+

hi starke Expression, + positiv, - negativ, +/- häufig positiv, selten negativ, -/+ häufig negativ, selten positiv

Hodgkin Lymphome (HL, nach WHO)

Charakteristischer Immunphänotyp: CD30+, PAX5+, IRF4/MUM1+hi, CD15+/-, Ki-67+/-, PRDM1-/+ , CD20-/+ , CD79-/+ , EMA-/+ , CD45-, CD75-, PGM1-, LMP1+ (wenn infiziert mit Epstein-Barr-Virus (EBV), EBNA1+ (wenn infiziert mit EBV), OCT2-, BOB1-, PU1-. Sehr selten Expression von T-Zell-Antigenen
+ positiv, - negativ, +/- häufig positiv, selten negativ, -/+ häufig negativ, selten positiv

Lit:

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. WHO Classification of Tumours, Revised 4th Edition. WHO, 2017.
2. Ortolani C. Flow Cytometry of Hematological Malignancies. Wiley-Blackwell, 2021.

Ausgewählte CD-Antigene und nicht klassifizierte Antigene		
Antigen	Normale zelluläre Reaktivität	Bemerkungen
CD 1	Gp49	Marker für unreife T-Zellen
CD 2	Gp50, LFA-3 Ligand	T-Zell-Marker
CD 3	T-Zell-Rezeptor assoziiert	T-Zell-Marker
CD 4	MHC-Klasse II Rezeptor, HIV-Rezeptor	Helfer T-Lymphozyten
CD 5	T, B (Sub)	T-Zell-Marker, typisch bei B-CLL
CD 7	40 kd Protein	
CD 8	MHC-Klasse-I-Rezeptor (gp32)	zytotoxische oder Suppressor-T-Zellen
CD 10	gp100, common acute leukemia antigen (CALLA)	typischer Marker der c-ALL
CD 11b	Gp155/95, C3bi-Rezeptor	
CD 11c	Gp150/95, Adhäsionsmolekül	stark exprimiert bei Haarzell-Leukämie
CD 13	Aminopeptidase N	myeloischer Marker
CD 14	Gp55	LPS-Rezeptor, Monozytenmarker
CD 15	X-Hapten	myeloischer Marker
CD 16	FcγRIII, gp50-65	
CD 19	Gp95	B-Zell-Marker
CD 20	p37/32	Marker für reife B-Zellen
CD 22	Gp135	B-Zell-Marker
CD 23	FcεRII, niedrig affiner Rezeptor für IgE	positiv auf B-CLL
CD 24	Gp41/38	
CD 25	IL-2-Rezeptor (α-Kette)	
CD 27	TNFRSF7	Kostimulator für B- und T-Zellen

B B-Lymphozyten, DC Dendritische Zellen, Mono Monozyten, NK Natural Killer Zellen, Sub Subpopulation, T T-Lymphozyten

Ausgewählte CD-Antigene und nicht klassifizierte Antigene		
Antigen	Normale zelluläre Reaktivität	Bemerkungen
CD 30	Ki-1	T Hodgkin-Zellen und Ki-1 NHL
CD 33	67 kDa Glykoprotein	Mono, Progenitorzellen, Neutrophile myeloischer Marker
CD 34	105–120 kDa Glykoprotein	myeloische/lymphatische Progenitoren
CD 38	45 kDa Protein	T/B (aktiviert), B (Sub), Plasmazellen
CD 41	GP1Ib/IIa, GPIIb	Thrombozyten
CD 43	Leukosialin, gp95	T, Neutrophile
CD 45	Leukocyte Common Antigen	Leukozyten
CD 55	Decay Accelerating Factor	verschiedene Zelltypen
CD 56	gp220/135, Isoform von NCAM	NK, aktivierte Lymphozyten
CD 57	HNK1	NK, T, B (Sub)
CD58	LFA-3	verschiedene Zelltypen
CD59	Protectin, Mac-Inhibitor	verschiedene Zelltypen
CD 61	Integrin β_3 , Thr GPIIIa	Thrombozyten
CD 64	FcyRI, gp75	Mono
CD 65	Ceramid-Dodecasaccharid	Neutrophile, (Mono) linienspezifischer myeloischer Marker
CD 68	gp110	Makrophagen
CD 69	gp32/28	aktivierte B, aktivierte T
CD 71	gp110	proliferierende Zellen, Makrophagen
CD 79a	Ig- α /Mb-1, Teil des B-Zell-Rezeptors	B (unreif, zytoplasmatisch)
CD 79b	Teil des B-Zell-Rezeptors	B (reif)
CD81	TAPA1	verschiedene Zelltypen
CD 103	Rezeptor für E-Cadherin (HML-1)	Lymphozyten, B (Sub), aktivierte T
B B-Lymphozyten, DC Dendritische Zellen, Mono Monozyten, NK Natural Killer Zellen, Sub Subpopulation, T T-Lymphozyten		
		charakteristisch für Haarzell-Leukämie

Ausgewählte CD-Antigene und nicht klassifizierte Antigene		
Antigen	Normale zelluläre Reaktivität	Bemerkungen
CD 117	c-kit, stem cell factor receptor myeloische Vorläufer	
CD 138	Syndecan-1 Plasmazellen, Epithelzellen	Plasmazellmarker
CD200	MOX-1, MOX-2 verschiedene Zelltypen iHrHN	
FMC-7	105 kDa Glycoprotein B (reif)	
HLA-DR	Teil des MHC-II-Komplex B, aktivierte T, Mono, Vorläufer	
Glyko-phorin A	Sialinic acid-rich polypeptide Erythrozyten, Proerythroblasten	Marker der roten Reihe
Lacto-ferrin	Lactoferrin Granulozyten, reife myeloische Zellen	Marker reifer myeloischer Zellen
Myelo-peroxi-dase	Myeloperoxidase Neutrophile, (Mono), zytoplasmatisch	myeloischer Marker
Lysozym	Lysozym Mono, nur zytoplasmatisch	Monozytenmarker
TdT	Term. Deoxynucleotidyl Transferase Lymphoide T- und B-Vorläufer	
TCR α/β	α/β Ketten des T-Zell-Rezeptors 95 % aller T	
TCR γ/δ	γ/δ Ketten des T-Zell-Rezeptors 5 % aller T	
Kappa	Ig-Leichtkette Typ kappa B (Sub, membranär)	
Lambda	Ig-Leichtkette Typ lambda B (Sub, membranär)	
Ig μ -Kette	IgM-schwere Kette B	
HEA	humanes epitheliales Antigen membranständiger Epithelmarker	

B B-Lymphozyten, DC Dendritische Zellen, Mono Monozyten, NK Natural Killer Zellen, Sub Subpopulation, T T-Lymphozyten

2.5 MHC und HLA-System

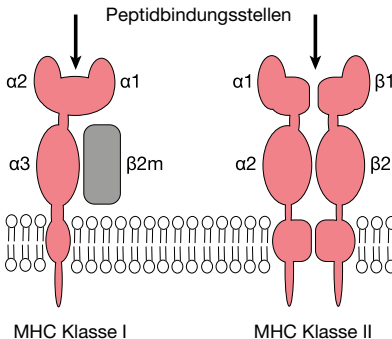
F. Emmerich, G. Holl, M. Waterhouse

Def: MHC = „Major Histocompatibility Complex“, Haupt-Histokompatibilitäts-Komplex
HLA-System = „Human Leucocyte Antigen System“, humaner MHC

Der MHC umfasst eine Region hochpolymorpher Gene, deren Produkte (polymorphe Membran-Glykoproteine) auf einer Vielzahl von Zellen exprimiert werden und zur Unterscheidung von „Selbst“ (körpereigen) und „Nicht-Selbst“ (körperfremd) wichtig sind. MHC-Moleküle spielen eine zentrale Rolle bei der antigenspezifischen zellulären Immunantwort, indem sie antigene Peptide für die Erkennung durch T-Zellen präsentieren.

Das HLA-System, der MHC-Komplex des Menschen, befindet sich auf dem kurzen Arm von Chromosom 6 (Region 6p21.3) und umfasst mehr als 220 Gene, die in drei Klassen eingeteilt werden.

Klass: **Struktur der MHC-Antigene**



HLA-Klasse-I-Antigene (MHC Klasse I)

- *klassische Typen:* HLA-A, -B, -C, (ursprünglich serologisch definiert)
- *nicht-klassische Typen:* HLA-E (endotheliale Zellen, B- und T-Lymphozyten), HLA-F, HLA-G (extravillöse Trophoblasten). HLA-H, HLA-J, HLA-K, HLA-L stellen Pseudogene dar und kodieren somit nicht für Proteine. HLA-E und HLA-G sind u. a. an der Regulation der Interaktion mit NK-Zellen („natural killer“ Zellen) beteiligt.
- *Expression:* kernhaltige Zellen, insbesondere endotheliale Zelltypen und Zellen mit immunologischer Funktion. Geringe Expression auf endokrinen und mesenchymalen Zelltypen (Fibroblasten, Nervenzellen, Myozyten). Keine Expression auf Spermien und plazentaren Trophoblasten.
- *Struktur:* α-Kette (44–47 kDa), nicht-kovalent an β₂-Mikroglobulin gebunden. Drei extrazelluläre Domänen, transmembranäre Region und intrazellulärer Anteil. Die beiden äußeren Domänen der α-Kette enthalten die meisten polymorphen Positionen und kodieren fixe Bindungsbereiche für spezifische Antigene (Peptide mit 8–10 Aminosäuren). Der Antigen-MHC-Komplex stellt den Kontakt mit dem T-Zell-Rezeptor her.

HLA-Klasse-II-Antigene (MHC Klasse II)

- *klassische Typen:* HLA-DR, -DQ, -DP
- *andere:* HLA-DM, -DO, molekulare Chaperone mit Bedeutung für die Assoziation von Peptiden und MHC-Molekülen im Rahmen der Antigenpräsentation
- *Expression:* konstitutiv exprimiert auf B-Zellen, aktivierten T-Zellen, Makrophagen, dendritischen Zellen und Thymusepithelien. Durch Zytokine (TNF, IFN γ) induzierte Expression auf mononukleären Phagozyten, endothelialen und epithelialen Zellen.
- *Struktur:* heterodimere, schwere α -Kette (33–35 kDa) und leichte β -Kette (26–28 kDa). Jede Kette zeigt zwei extrazelluläre Domänen (α 1, α 2, β 1, β 2) sowie transmembranäre und intrazelluläre Regionen. Die Antigenbindungsstelle ist nach beiden Seiten offen, so dass Peptide variabler Länge (13–25 Aminosäuren) gebunden werden können.

HLA-Klasse III

Gene der Klasse III kodieren meist lösliche Proteine (Tumornekrosefaktor, Komplementproteine, Cytochrom P450, Hitzeschockproteine HSP70), die unter anderem Funktionen bei der unspezifischen Immunabwehr ausüben.

Meth:*Populationsgenetik der HLA-Antigene*

- Jedes Individuum trägt zwei Allele jedes HLA-Genortes, die Expression erfolgt kodominant. Differieren beide Allele voneinander, so wird das Individuum für diesen Genort als „heterozygot“ bezeichnet, bei Identität als „homozygot“.
- Bei Vererbung der HLA-Merkmale erhalten die Kinder je einen väterlichen und einen mütterlichen Haplotyp; somit kann ein Geschwisterpaar bezüglich der HLA-Merkmale vollidentisch (theoretische Wahrscheinlichkeit 25 %), haploidentisch (50 %) oder nicht identisch (25 %) sein.

Nomenklatur der HLA-Antigene

- Die Schreibweise des *HLA-Phänotyps* berücksichtigt in der Regel die HLA-Gruppen A, B, C, DR und DQ. Dabei werden sogenannte „Split-Antigene“ gemeinsam mit den dazugehörigen „breiten Antigenen“ in Klammern angegeben, z. B. „HLA-A1,2;HLA-B35,B44(12);HLA-Cw4,6;HLA-DR1,7“.
- Die Darstellung des *HLA-Genotyps* erfolgt gemäß der Segregation der elterlichen HLA-Haplotypen. Mit molekulargenetischen Methoden durchgeführte Typisierungsergebnisse werden mit einem * versehen angegeben z. B. „HLA-A*01, HLA-B*44, HLA-C*06, HLA-DRB1*01/HLA-A*02,*HLA-B*35,*HLA-C*04,*HLA-DRB1*07“.
- Die Benennung individueller HLA-Gene setzt sich aus der Genbezeichnung (z. B. „**HLA-A**“), der Angabe der Allelgruppe (z. B. „HLA-A***02**“) sowie der Allelnummer (z. B. „HLA-A*02:01“) zusammen. Gelegentlich angegebene weitere Ziffern kennzeichnen eine „stumme Mutation“, die zu keiner Veränderung der Aminosäuresequenz führt (z. B. „HLA-A*02:01:01“) oder Unterschiede in nichtkodierenden Regionen (z. B. „HLA-A*02:01:01:05“). Je nach Auflösungsgrad der Diagnostik wird zwischen 1-Feld (z. B. HLA-A*02), 2-Feld (z. B. HLA-A*02:01) und 3-Feld (z. B. HLA-A*02:01:01) Typisierungen unterschieden.
- Die Zahl identifizierter Allele umfasst derzeit (2022): HLA-A > 7000, HLA-B > 9000, HLA-C > 7500, HLA-DRB1 > 4000, HLA-DQB1 > 2000.

Phys:

Der ausgeprägte allelische Polymorphismus des HLA-Systems konzentriert sich auf die Region der Peptidbindungsstelle und beeinflusst so maßgeblich die Präsentation von Antigenen. Er hat eine zentrale Bedeutung bei der Steuerung des Immunsystems, indem er zur Differenzierung von *Selbst* und *Fremd* entscheidend beiträgt und die Entwicklung der Diversität des T-Zell-Repertoires prägt.

Im Unterschied zu B-Lymphozyten erkennen T-Lymphozyten Antigene nicht in freier, löslicher Form, sondern nur als Peptide, gebunden an ein bestimmtes MHC-Molekül auf der Zelloberfläche („MHC-Restriktion“). Der MHC-Antigen-Komplex reagiert dabei spezifisch mit dem T-Zell-Rezeptor (TCR).

Antigenpräsentation

Antigenes Material kann prinzipiell aus exogenen (z. B. bakterielle Antigene) und endogenen (z. B. intrazellulär synthetisierte virale Proteine, Tumorantigene, Selbst-Peptide) Quellen stammen. Die Prozessierung und Präsentation beider Antigentypen unterscheiden sich:

- *exogene Proteinantigene*: Aufnahme fremder Antigene durch antigenpräsentierende Zellen mittels Phagozytose. Nach Fusion der Phagosomen mit Lysosomen wird das native Protein mit Hilfe von zellulären Proteasen degradiert. Die entstandenen Peptide werden durch den TAP-Komplex in das endoplasmatische Retikulum (ER) transportiert, wo die Anlagerung an MHC-II-Moleküle erfolgt. Der Peptid-MHC II-Komplex wird anschließend auf der Zelloberfläche exprimiert und von CD4+ T-Zellen erkannt.
- *endogene Proteinantigene*: Prozessierung endogener Antigene (nach „Ubiquitinierung“, d. h. Bindung an Ubiquitin) im Proteasom. Transport der prozessierten Peptide (unter Beteiligung von TAP) in das ER, wo sie mit de novo-synthetisierten HLA-Klasse-I- und β_2 -Mikroglobulin-Molekülen assoziieren. Der Peptid-MHC-I-Komplex wird via Golgi-Apparat an die Zelloberfläche transportiert und CD8+ T-Zellen präsentiert.
- *Kreuzpräsentation*: Dendritische Zellen (DC) können opsonisierte fremde zelluläre Antigene aufnehmen und diese im Kontext mit dem MHC-I CD8+-Zellen präsentieren. Dieser Vorgang verletzt die Regel, dass exogene Antigene ausschließlich mit dem MHC-II interagieren und wird „Kreuzpräsentation“ („cross-presentation“/„cross priming“) genannt.

Dg:

HLA-Typisierung

Analyse der Expression von HLA-Antigenen durch:

- *Konventionelle Serologie*: Verwendung von monoklonalen Antikörpern oder HLA-spezifischen Alloantisera (komplementabhängiger Lymphozyten-Toxizitätstest). Früher zur niedrig auflösenden Typisierung der Hauptgruppen HLA-A, -B und -C eingesetzt. Serologische Verfahren sind auf die Expression der MHC-Moleküle auf der Zelloberfläche angewiesen und versagen bei avitalen Zellen oder bei schwacher MHC-Expression. Aufgrund der geringeren Reproduzierbarkeit werden serologische Techniken kaum noch eingesetzt.
- *Molekulare PCR-basierte Typisierungsverfahren* mit sequenzspezifischen Primern („PCR-SSP“) bzw. Oligonukleotiden („PCR-SSO“), zur 1-, 2- oder 3-Feld-Typisierung (⇌ oben). Molekularbiologische Typisierungsmethoden sind gut reproduzierbar und stellen heute den Standard der HLA-Typisierung dar.
- *DNA-Sequenzierung* (Sanger-Methode oder „next generation sequencing“ (NGS) von HLA-Loci, zur Identifikation individueller Allele, internationaler Standard für die Spender- und Empfängertypisierung vor KMT/PBSZT.
- *Lymphozyten-Crossmatch (LCT)*: serologische Verträglichkeitsprobe zum Nachweis präformierter donorspezifischer komplementbindender HLA-Antikörper beim Empfänger. Ein positives Crossmatch kann mit einer hyperakuten Transplantatabstoßung einhergehen und stellt daher eine Kontraindikation dar.
- *HLA-Antikörperscreening und -differenzierung* (LCT, ELISA und Luminex®): Identifizierung präformierter oder neu gebildeter HLA-Antikörper im Patientenserum, vor und nach Organtransplantation sowie vor Thrombozytentransfusionen (bei HLA-sensibilisierten Patienten). In Abhängigkeit von der Methode können sowohl komplementbindende als auch nicht-komplementbindende Antikörper erfasst werden.

- Eine ständig aktualisierte Zusammenstellung sämtlicher bekannter HLA-Allele ist unter <http://hla.alleles.org/alleles/index.html> abrufbar.

Ind: *Indikationsbereiche zur HLA-Typisierung*

HLA-Antigene/MHC-Moleküle spielen z. B. eine entscheidende Rolle bei:

- Typisierung und Auswahl von Empfänger und Donor bei allogener Knochenmark- oder Blutstammzell-Transplantation (s. Kap. 5.3 und 5.4). Transplantationsrelevant sind insbesondere die HLA-Merkmale A, B, C, DR und DQ.
- Typisierung und Auswahl von Empfänger und Donor vor Organtransplantation
- Transfusionen: Auf das HLA-Antikörperprofil des Empfängers abgestimmte Thrombozytensubstitution bei Vorliegen einer Sensibilisierung gegen fremde HLA-Klasse-I-Moleküle
- Charakterisierung der Antigen-spezifischen zellulären Immunantwort („T-Zell-Response“)
- zelluläre Immuntherapie: aktive spezifische Immuntherapie bei Erkrankungen mit definierten HLA-/Tumor-Antigenen (z. B. malignes Melanom), im Rahmen klinischer Studien
- Forensik, z. B. Vaterschaftstest
- Krankheitsassoziation: Assoziation bestimmter HLA-Genotypen mit spezifischen Erkrankungen (z. B. Spondylitis ankylosans HLA-B27, reaktive Arthritis HLA-B27, idiopathische Hämochromatose HLA-A3, chronische Hepatitis B HLA-B35, Narkolepsie HLA-DQB1*06:02, Diabetes mellitus Typ I HLA-DR3, -DR4, rheumatoide Arthritis HLA-DR4, M. Behçet HLA-B51, Zöliakie HLA-DQ2, -DQ8)

- Lit:**
1. Ciurea SO, Al Malki MM, Kongtim P et al. The European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) consensus recommendations for donor selection in haploidentical hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2020;55:12–24.
 2. Petersdorf EW. Mismatched unrelated donor transplantation. *Semin Hematol* 2016;53:230–6.
 3. Montgomery RA, Tatapudi VS, Leffell MS et al. HLA in transplantation. *Nature Rev Nephrol* 2018;14:558–70.
 4. Marsh SGE. Nomenclature for factors of the HLA system, update April, May and June 2022. *Int J Immunogenet* 2022;49:279–315.
 5. Stanworth SJ, Navarrete C, Estcourt L et al. Platelet refractoriness - practical approaches and ongoing dilemmas in patient management. *Br J Haematol* 2015;171:297–305.

2.6 Nuklearmedizin: Prinzipien der funktionellen und molekularen Bildgebung

J. Ruf, C. Goetz, P. T. Meyer

Def: Funktionelle und molekulare in-vivo-Bildgebung mit Radiopharmaka

Meth: Die nuklearmedizinische Bildgebung beruht auf der in der Regel intravenösen Injektion radioaktiv markierter Substanzen (sog. Radiopharmaka), deren räumliche und zeitliche Verteilung Aufschluss über (patho-) physiologische Funktionen und molekulare Zielstrukturen (z.B. Perfusion, Metabolismus, Rezeptorexpression, Proliferation) gibt. Grundlage ist einerseits die Spezifität des Radiopharmakons für den Zielprozess und andererseits die von den Radionukliden ausgesandte Strahlung, die mit Hilfe eines Kamerasystems aufgezeichnet wird.

Konventionelle Szintigraphie & SPECT

- Der Begriff „Szintigraphie“ beruht auf der Verwendung von sogenannten Szintillationskristallen zur Detektion der von Radionukliden/-pharmaka emittierten Gammastrahlung.
- *Planare Bildakquisition* (z.B. in ventraler und dorsaler Ansicht): mittels Gammakamera
- *Tomographische Bildakquisition*: durch Rotation der Kameraköpfe um den Patienten können 3D-Datensätze generiert und Schnittbilder in beliebiger Schnittrichtung rekonstruiert werden („single-photon emission computed tomography“, SPECT)
- Moderne SPECT/CT-Kombinationsgeräte ermöglichen eine integrierte Darstellung funktioneller/molekularer Information aus der SPECT und morphologisch-anatomischer Information aus der Computertomographie (CT). Diese Hybridbildgebung führt in vielen Anwendungsgebieten zu einer deutlichen Steigerung der Spezifität gegenüber der planaren Szintigraphie (bzw. der alleinigen SPECT) und erleichtert die Bildinterpretation erheblich.

PET

- Positronenemissionstomographie (PET), bei welcher der Patient von einem Detektorring zur Detektion von Gammaquanten umgeben wird; jeweils 2 kollineare Gammaquanten (511 keV) entstehen aus der Paarvernichtung des vom Radiopharmakon emittierten Positrons mit einem Elektron
- rein tomographische Bildakquisition → Schnittbilder
- PET ist der konventionellen Szintigraphie/SPECT bezüglich Bildauflösung, Sensitivität und Quantifizierbarkeit in der Regel deutlich überlegen; bei vergleichbaren Zielstrukturen/-prozessen geht die PET oftmals mit einer geringeren Strahlenexposition und einer kürzeren Untersuchungsdauer einher.
- PET wird heute ausschließlich als Hybridbildgebung durchgeführt (integrierte Darstellung funktioneller/molekularer und morphologisch-anatomischer Informationen), in der Regel als PET/CT, wobei die CT je nach Bedarf und ggf. bereits vorliegenden Voruntersuchungen sowohl volldiagnostisch (orale und intravenöse Kontrastierung, ggf. Mehrphasen-Untersuchung) als auch als native low-dose CT akquiriert kann.
- Deutlich weniger verbreitet ist die kombinierte PET/MRT (Magnetresonanztomographie); diese ist aufgrund des optimalen MRT-Weichteilkontrasts z. B. zur Diagnostik von Weichteil- oder Prostataumoren oder für neurologische oder pädiatrische Fragestellungen besonders attraktiv.

Radiopharmaka

- radioaktiv markierte Substanzen (z. B. körperfremde oder körpereigene Substanzen bzw. deren Derivate), die zur spezifischen Darstellung verschiedener (patho-) physiologischer Funktionen und molekularer Zielstrukturen (s. o.) und deren Veränderung eingesetzt werden (sog. „Tracer“)
- Je nach geplanter Anwendung werden verschiedene Nuklide zur Markierung verwendet, z. B. Gamma-Strahler für konventionelle Szintigraphie/SPECT, Positronen-Emitter für PET, Beta- oder Alphastrahler für Radionuklid-Therapie. Ggf. sind Tracer je nach Markierung für Diagnostik und Therapie einsetzbar (sog. „Theranostik“)
- Pharmakodynamische und kinetische Eigenschaften des Radiopharmakons (z. B. Selektivität/Spezifität für die Zielstruktur, Verteilung, Metabolismus, Elimination) als auch physikalische Eigenschaften des Nuklids (Strahlungsart, Halbwertszeit) sind für die Eignung entscheidend.
- Es werden nur minimale Tracer-Mengen eingesetzt (ng- oder µg-Bereich), daher keine pharmakologischen (Neben-) Wirkungen (im Gegensatz zu MR- und CT-Kontrastmitteln), keine Beeinflussung biologischer Prozesse; allergische Reaktionen sind eine absolute Ausnahme (z. B. bei Verwendung von Proteinen).
- Die durch typische Anwendungen von Radiopharmaka zur Diagnostik bedingte Strahlenexposition liegt in der Regel unter der von gängigen CT-Untersuchungen.

Klinisch relevante SPECT-Radiopharmaka

Radiopharmakon	Zielstruktur/Prozess
^{99m} Tc-markierte Diphosphonate, z. B. Dicarboxydidiphosphonat (DPD)	Diphosphonate sind Marker des Knochenstoffwechsels bzw. der Osteoblastenaktivität (Einbau in die Hydroxylapatitmatrix). CAVE: Skelettszintigraphie zeigt hohe Sensitivität bei osteoblastischen Metastasen (z. B. Prostatakarzinom) und eher niedrige Sensitivität bei rein osteolytischen Herden (z. B. Multiples Myelom). Das Pharmakon ist per se nicht tumorspezifisch, da lediglich die Reaktion des Knochens auf eine Pathologie dargestellt wird (DD: benigne Veränderungen, z. B. Arthrose, Entzündung).
¹³¹ I-Natriumjodid, ¹²³ I-Natriumjodid	Marker des Schilddrüsenhormonstoffwechsels (Jodination und Jodisation). Voraussetzung der Anwendung ist eine ausreichende TSH-Stimulation, diese kann entweder endogen (z. B. postoperative Hypothyreose) oder mit rekombinantem TSH (rTSH i. m.) erfolgen.
Radioaktiv markierte Somatostatinrezeptor-Liganden (z. B. ¹¹¹ In-Octreotid)	Ligand der Somatostatinrezeptoren (SSTR), insbesondere der Subtypen 2 und 5. Die Sensitivität ist abhängig vom Differenzierungsgrad. Insbesondere G1- und G2-Tumoren zeigen hohe SSTR-Expression (Ausnahme: Insulinome).
¹²³ I-Metaiodbenzylguanidin (MIBG)	Wird aktiv über Katecholamintransporter in entsprechendes Gewebe (z. B. Nerven- bzw. chromaffines Gewebe) eingelagert.

Radiopharmakon	Zielstruktur/Prozess
^{99m} Tc-Methoxyisobutylisonitril (MIBI)	Unspezifische Akkumulation in stoffwechselaktivem (mitochondrienreichem), ggf. malignem Gewebe.
^{99m} Tc-Schwefel- und Nanokolloid	Nach subkutaner Verabreichung Abtransport über das Lymphsystem, Einsatz zur prä- und intraoperativen Lokalisierung des Wächter- (oder Sentinel)-Lymphknotens
^{99m} Tc-markiertes makroaggregiertes Albumin (^{99m} Tc-MAA)	Tracer der Lungenperfusion. Prä-operativer Einsatz zur regionalen Quantifizierung der Lungenfunktion vor Lungenresektion.

Klinisch relevante PET-Radiopharmaka

Radiopharmakon	Zielstruktur/Prozess
¹⁸ F-Fluordesoxyglukose (¹⁸ F-FDG)	Tracer des Glukosestoffwechsels. Am häufigsten eingesetzter PET-Tracer in der Onkologie. Viele Malignome weisen einen deutlich erhöhten Glukosestoffwechsel auf. CAVE: Nüchternheit und i. d. R. Euglykämie erforderlich
Radioaktiv markierte Somatostatinrezeptor-Liganden (z. B. ⁶⁸ Ga-DOTATATE)	Ligand der Somatostatinrezeptoren (SSTR), insbesondere der Subtypen 2 und 5.
¹⁸ F-Fluordihydroxyphenylalanin (¹⁸ F-FDOPA)	Tracer der DOPA-Decarboxylase-Aktivität und des Aminosäuretransports
¹⁸ F-Natriumfluorid	Nachweis der Osteoblastenaktivität. Einsatzbereiche wie bei Skelettszintigraphie (⇌ oben), mit erheblicher besserer Sensitivität.
¹²⁴ I-Natriumjodid	Marker des Schilddrüsenhormonstoffwechsels (⇌ oben).
Liganden des prostataspezifischen Membranantigens (PSMA; ⁶⁸ Ga- oder ¹⁸ F-markiert)	Ligand des PSMA-Membranantigens, Expression vor allem beim Adenokarzinom der Prostata. PSMA-Expression korreliert mit dem Differenzierungsgrad (Gleason-Score).
¹¹ C-Cholin, ¹⁸ F-markierte Cholinanaloga (z. B. ¹⁸ F-Fluoroethylcholin)	Tracer des Cholinstoffwechsels, korreliert mit der Zellmembransynthese.
¹¹ C-Methionin (¹¹ C-MET) bzw. ¹⁸ F-Fluorethyltyrosin (¹⁸ F-FET)	Aminosäuretransport und -synthese (¹¹ C-MET) bzw. reiner Aminosäuretransport (¹⁸ F-FET).
Liganden des Fibroblastenaktivierenden Proteins: FAP-Liganden bzw. FAP-Inhibitoren (FAPI) mit ⁶⁸ Ga- oder ¹⁸ F-markiert	Marker der Aktivierung von Fibroblasten innerhalb des Tumorstromas. Diese Liganden-Klasse befindet sich aktuell in intensiver Erprobung mit vielversprechenden Ergebnissen u. a. beim Pankreaskarzinom, bestimmten Lymphom-Formen, Mammakarzinom und HNO-Tumoren.

Ind: Die folgenden Indikationen zur nuklearmedizinischen Diagnostik stellen eine Auswahl relevanter Untersuchungen im Bereich Onkologie dar und orientieren sich an den vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) positiv bewerteten Verfahren. Für die mit Stern (*) markierten Indikationen liegt in der vertragsärztlichen bzw. ambulanten spezialfachärztlichen Versorgung (noch) keine G-BA-Listung vor (Stand 09/2022), so dass hier ggf. eine Kostenübernahme beantragt werden muss. Eine fortlaufende Erweiterung und Anpassung der Indikationsliste ist zu erwarten.

Schilddrüsenkarzinom

- ^{124}I -Natriumjodid-PET/CT* oder ^{131}I -Natriumjodid-SPECT/CT zum Staging beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom, bei unklarem Tumormarkeranstieg oder V.a. Rezidiv
- ^{18}F -FDG-PET/CT oder SSTR-PET/CT* beim iodnegativen Schilddrüsenkarzinom oder beim medullären Schilddrüsenkarzinom
- ^{18}F -FDOPA-PET/CT* oder ^{123}I -MIBG-Szintigraphie zum Restaging beim medullären Schilddrüsenkarzinom bzw. bei Rezidivverdacht

Nebenschilddrüsenadenome

- Cholin-* oder ^{11}C -MET-PET/CT* oder $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI-SPECT zur Lokalisation des Adenoms

Kopf- oder Halstumoren

- *Tumoren der Kopf-Hals-Region (in der Regel Plattenepithelkarzinome):* ^{18}F -FDG-PET/CT zum Staging vor kurativ intendierter Therapie und Rezidivdiagnostik. Ausschluss einer Metastasierung bei geplanter kurativer Lokalthherapie. Ausschluss von zervikalen Lymphknotenmetastasen zur Vermeidung einer Neck-Dissection. Suche des Primarius bei CUP des Kopf-Hals-Bereichs. Postoperative Differenzierung zwischen Narbengewebe und Lokalrezidiv
- *Larynxkarzinom:* ^{18}F -FDG-PET/CT zur Entscheidung über die Durchführung einer laryngoskopischen Biopsie bei Verdacht auf eine persistierende Erkrankung oder Rezidiv.
- *Paragangliome:* ^{18}F -FDG-PET/CT oder SSTR-PET/CT zum Staging vor kurativer Therapie. SSTR-PET/CT zur Ausbreitungsdiagnostik vor einer kurativ intendierten Behandlung, zur Rezidivdiagnostik oder zur Erhebung des Rezeptorstatus vor PRRT

Lungenkarzinome

- ^{18}F -FDG-PET/CT zur Dignitätsabschätzung unklarer Rundherde, Staging (insbesondere Vermeidung nicht kurativer Thorakotomien durch sensitive Lymphknoten- und Fernmetastasendetektion), Verifizierung eines Rezidivverdachts. CAVE: langsam wachsende Adenokarzinome können eine geringe Stoffwechselsteigerung aufweisen.
- Lungenperfusionsszintigraphie bzw. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA-Szintigraphie zur präoperativen funktionellen Evaluation bei Patienten, die basierend auf deren FEV1- und TLCO-Werten nicht eindeutig operabel sind

Andere Thoraxstumoren

- *Neuroendokrine Tumoren und bösartige Neubildungen der thorakalen Neuralleiste:* ^{18}F -FDG-PET/CT oder SSTR-PET/CT zum Staging vor kurativ intendierter Therapie bzw. Rezidivdiagnostik. SSTR-PET/CT zur Ausbreitungsdiagnostik vor einer kurativ intendierten Behandlung, bei Verdacht auf ein Rezidiv oder zur Erhebung des Rezeptorstatus vor Peptidrezeptor-Radioligandentherapie (PRRT)
- *Maligne Thymome:* ^{18}F -FDG-PET/CT oder SSTR-PET/CT zum Staging vor kurativ intendierter Therapie und Rezidivdiagnostik

- *Mesotheliom von Pleura und Perikard*: ^{18}F -FDG-PET/CT zum Staging vor kurativ intendierter Therapie und Rezidivdiagnostik
- *Bösartige Neubildungen der Pleura und Mediastinums*: ^{18}F -FDG-PET/CT zum Staging vor kurativ intendierter Therapie und Rezidivdiagnostik
- *Bösartige Neubildungen des thorakalen Binde- und Weichteilgewebes*: ^{18}F -FDG-PET/CT zum Staging vor kurativ intendierter Therapie und Rezidivdiagnostik

Gastrointestinale und abdominelle Tumoren

- *Kolorektales Karzinom*: ^{18}F -FDG-PET/CT zum Ausschluss weiterer Metastasen vor kurativer Resektion von Lungen- und Lebermetastasen
- *Andere gastrointestinale Karzinome, neuroendokrine Neoplasien (NEN) und gastrointestinale Stromatumoren (GIST)*: ^{18}F -FDG-PET/CT zum Ausschluss von Fernmetastasen vor kurativer Lokaltherapie. Differenzierung Lokalrezidiv vs. Narbengewebe. SSTR-PET/CT zur Ausbreitungsdiagnostik, Rezidivdiagnostik bzw. bei Verdacht auf Progress, Evaluation vor und Erfolgskontrolle während/nach einer Peptidrezeptor-Radioligandentherapie (PRRT)

Gynäkologische Tumoren

- *Mammakarzinom*: Skelett-Szintigraphie, ^{18}F -Natriumfluorid-PET/CT* zum Ausschluss von Knochenmetastasen. Sentinel-Szintigraphie zur Lokalisation des oder der Wächter-Lymphknoten
- *Ovarialkarzinom*: ^{18}F -FDG-PET/CT zur Detektion von Lymphknotenmetastasen beziehungsweise einer Peritonealkarzinose bei Verdacht auf Rezidiv oder Progression.

Prostatakarzinom

- Skelett-Szintigraphie, ^{18}F -Natriumfluorid-PET/CT* zum Knochenmetastasen-ausschluss
- PSMA-PET/CT zum Staging bei intermediate oder high-risk Tumoren, insbesondere bei unklarer MRT-Becken bzw. Skelett-Szintigraphie
- PSMA-PET/CT bei fehlendem Abfall des PSA-Wertes nach radikaler Prostatektomie eines lokalisierten Prostatakarzinoms
- PSMA-PET/CT bei PSA-Rezidiv nach radikaler Prostatektomie oder nach alleiniger Bestrahlung eines lokalisierten Prostatakarzinoms
- PSMA-PET/CT zur Evaluation vor und Responsebeurteilung während/nach einer PSMA-Radioligandentherapie
- ^{18}F -FDG-PET/CT zum Ausschluss nicht PSMA exprimierender Metastasen vor PSMA-basierter Radioligandentherapie

Andere urologische Tumoren

- *Seminome*: ^{18}F -FDG-PET/CT zur Beurteilung von Lymphknotenresiduen nach Chemotherapie

Hauttumoren

- *Malignes Melanom, Merkel-Zell-Karzinom und Plattenepithelkarzinom der Haut*: Sentinel-Szintigraphie zur Lokalisierung des oder der Wächter-Lymphknoten. ^{18}F -FDG-PET/CT zur Beurteilung der Operabilität, auch vor Einleitung einer systemischen medikamentösen Therapie. Die PET/CT ist die Referenzmethode der Schnittbildgebung beim malignen Melanom in fortgeschrittenen Stadien (III und IV).
- *Merkel-Zell-Karzinom*: Sentinel-Szintigraphie zur Lokalisierung des oder der Wächter-Lymphknoten. SSTR-PET/CT zur Evaluation während/vor und Responsebeurteilung nach einer PRRT.

- *Xeroderma Pigmentosum*: ^{18}F -FDG-PET/CT zur Erfassung maligner Transformationen der Haut
- *Kutaner Lymphom*: ^{18}F -FDG-PET/CT zum Ausschluss eines systemischen Befalls

Tumoren des Gehirns und des peripheren Nervensystems

- *Maligne Gliatumoren, insbesondere Glioblastom*: ^{11}C -MET-, ^{18}F -FET- oder ^{18}F -DOPA-PET/CT* zur Differenzierung posttherapeutischer Veränderungen vs. Rezidiv/persistierendes Tumorgewebe bzw. Sicherung eines Tumorrezidivs (beispielsweise zur Planung von Biopsien)
- *Neuroendokrine Tumoren einschließlich Paragangliome*: ^{18}F -FDG-PET/CT zur Ausbreitungsdiagnostik vor einer kurativ intendierten Behandlung oder bei Verdacht auf ein Rezidiv.
- *Paragangliome*: SSTR-PET/CT zur Ausbreitungsdiagnostik vor kurativ intendierter Behandlung, Rezidivverdacht oder Evaluation einer PRRT
- *Primäres ZNS-Lymphom*: ^{18}F -FDG-PET/CT zum Ausschluss extrakranieller Lymphommanifestationen
- *Hirismetastasen*: ^{11}C -MET*-, ^{18}F -FET*- oder ^{18}F -DOPA-PET/CT* zur Differenzierung posttherapeutischer Veränderungen vs. Rezidiv/persistierendes Tumorgewebe
- *Neuroblastom/Phäochromozytom*: ^{18}F -FDOPA-PET/CT* zum Nachweis von Phäochromozytomen sowie Staging/Restaging von Neuroblastomen. ^{123}I -MIBG-Szintigraphie für die Indikationstellung einer ^{131}I -MIBG-Therapie

Maligne Lymphome

- *Hodgkin-Lymphom und aggressive non-Hodgkin-Lymphomen*: ^{18}F -FDG-PET/CT zur Baseline-Untersuchung bei Erstdiagnose oder Rezidivverdacht eines HL. Initialstaging eines aggressiven NHL. Interim-Untersuchung nach 2 Zyklen Chemotherapie sowie zur Therapieabschlusskontrolle.

Lit:

1. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie: Positronenemissionstomographie (PET) in der Onkologie. S1–106. Abgerufen am 30.09.2022: <https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/g-ba/pet-pet-ct/positronenemissionstomographie-in-der-onkologie-2021.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss: Richtlinie ambulante spezialfachärztliche Versorgung § 116b SGB V. In Kraft getreten am 11.08.2022. <https://www.g-ba.de/richtlinien/80/>
3. Gemeinsamer Bundesausschuss: Richtlinie Methoden Vertragsärztliche Versorgung. In Kraft getreten am 22.05.2022. <https://www.g-ba.de/richtlinien/7/>.
4. Petranović Ovčariček P, Giovanella L, Carrió Gasset I et al. The EANM practice guidelines for parathyroid imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2021;48:2801–22.
5. Rinke A, Wiedemann B, Auernhammer C et al. S2k-Leitlinie Neuroendokrine Tumoren. AWMF-Register 021–27. *Z Gastroenterol* 2018;56:583–681.
6. Sollini M, Kirienko M, Gelardi F et al. State-of-the-art of FAPI-PET imaging: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2021;48:4396–414.

3 Medikamentöse Tumorthherapie

3.1 Pharmakotherapie maligner Erkrankungen

M. Engelhardt, H. Reinhardt

Def: Medikamentöse Therapie solider Tumoren und hämatologischer Neoplasien; eingesetzt werden zytotoxische Verbindungen („Zytostatika“), Hormontherapien, Zytokine, monoklonale Antikörper und Substanzen mit definierter molekularer Zielstruktur („targeted therapies“). Hämatopoetische Wachstumsfaktoren, Bisphosphonate und andere Substanzklassen werden im Rahmen supportiver Therapieansätze verwendet.

Klass: *Substanzklassen und eingesetzte Verbindungen*

Substanzklasse	Gruppe	Verbindungen	Kapitel	
<i>Alkylantien</i>	N-Lost-Derivate	Bendamustin	☞ Kap. 3.2	
		Chlorambucil (CBL)	☞ Kap. 3.2	
		Chlormethin	☞ Kap. 3.2	
		Melphalan (L-PAM, MPL)	☞ Kap. 3.2	
	Nitrosoharnstoff-derivate	Carmustin (BCNU)	☞ Kap. 3.2	
		Lomustin (CCNU)	☞ Kap. 3.2	
		Streptozocin	☞ Kap. 3.2	
	Alkylsulfonate	Busulfan (BUS, BU)	☞ Kap. 3.2	
		Treosulfan (TREO)	☞ Kap. 3.2	
	Oxazaphosphorine	Cyclophosphamid (CY, CTX)	Ifofamid (IFO)	☞ Kap. 3.2
			Trofosfamid	☞ Kap. 3.2
	Platinderivate	Carboplatin (CBCDA)	Cisplatin (CDDP, DDP)	☞ Kap. 3.2
			Oxaliplatin	☞ Kap. 3.2
Tetrazine	Dacarbazin (DTIC)	Temozolomid	☞ Kap. 3.2	
Aziridine	Thiotepa		☞ Kap. 3.2	
andere	Amsacrin (AMSA, mAMSA)	Procarbazin (PBZ)	☞ Kap. 3.2	
<i>Antibiotika</i>	Anthrazykline	Daunorubicin (DNR)	☞ Kap. 3.2	
		Doxorubicin	☞ Kap. 3.2	
		(Adriamycin, DXR)		
		Epirubicin (EPI)	☞ Kap. 3.2	
		Idarubicin (IDA)	☞ Kap. 3.2	
	Anthracendione	Mitoxantron (MITOX)	Pixantron (PITOX)	☞ Kap. 3.2
	andere	Actinomycin-D (Dactinomycin)	Bleomycin (BLEO)	☞ Kap. 3.2
			Mitomycin-C (MMC)	☞ Kap. 3.2
			Trabectedin	☞ Kap. 3.2

Substanzklasse	Gruppe	Verbindungen	Kapitel
<i>Alkaloide</i>	Podophyllotoxine	Etoposid (VP16)	⇒ Kap. 3.2
	Vincaalkaloide	Vinblastin (VBL)	⇒ Kap. 3.2
		Vincristin (VCR)	⇒ Kap. 3.2
		Vindesin (VDS)	⇒ Kap. 3.2
		Vinflunin (VFL)	⇒ Kap. 3.2
		Vinorelbin (VRLB)	⇒ Kap. 3.2
	Taxane	Cabazitaxel	⇒ Kap. 3.2
		Docetaxel (DTX)	⇒ Kap. 3.2
		Paclitaxel (PTX)	⇒ Kap. 3.2
	Camptothecin- derivate	Irinotecan (CPT-11)	⇒ Kap. 3.2
Topotecan		⇒ Kap. 3.2	
andere	Eribulin	⇒ Kap. 3.2	
<i>Antimetabolite</i>	Antifolate	Methotrexat (MTX)	⇒ Kap. 3.2
		Pemetrexed	⇒ Kap. 3.2
	Purinantagonisten	6-Mercaptopurin (6-MP)	⇒ Kap. 3.2
		Cladribin (2-CDA)	⇒ Kap. 3.2
		Clofarabin	⇒ Kap. 3.2
		Fludarabinphosphat	⇒ Kap. 3.2
		Nelarabin	⇒ Kap. 3.2
		Pentostatin (DCF)	⇒ Kap. 3.2
	Pyrimidinant- agonisten	5-Fluorouracil (5-FU)	⇒ Kap. 3.2
		Capecitabin	⇒ Kap. 3.2
Cytarabin (AraC)		⇒ Kap. 3.2	
Gemcitabin (dFdC)		⇒ Kap. 3.2	
Tegafur Gimeracil Oteracil		⇒ Kap. 3.2	
RNR-Hemmer	Hydroxycarbamid	⇒ Kap. 3.2	
<i>DNA-Demethy- lierung</i>	Demethylierende Verbindungen	Arsentrioxid	⇒ Kap. 3.2
		Azacitidin	⇒ Kap. 3.2
		Decitabin	⇒ Kap. 3.2
<i>Enzyme</i>	Enzyme	L-Asparaginase (ASP)	⇒ Kap. 3.2
<i>Aromatase- hemmer</i>	Aromatasehemmer	Anastrozol	⇒ Kap. 3.3.1
		Exemestan	⇒ Kap. 3.3.1
		Letrozol	⇒ Kap. 3.3.1
<i>Andere Hormon- therapien</i>	Antiandrogene	Apalutamid	⇒ Kap. 3.3.1
		Bicalutamid	⇒ Kap. 3.3.1
		Darolutamid	⇒ Kap. 3.3.1
		Enzalutamid	⇒ Kap. 3.3.1
		Flutamid	⇒ Kap. 3.3.1
	CYP17-Inhibitoren	Abirateron	⇒ Kap. 3.3.1
	Antiöstrogene	Fulvestrant	⇒ Kap. 3.3.1
	Gestagene	Medroxyprogesteronacetat	⇒ Kap. 3.3.1
	GnRH-Analoga	Buserelin	⇒ Kap. 3.3.1
		Goserelin	⇒ Kap. 3.3.1
Leuprorelin		⇒ Kap. 3.3.1	
Triptorelin		⇒ Kap. 3.3.1	

Substanzklasse	Gruppe	Verbindungen	Kapitel
	GnRH-Antagonisten	Abarelix Degarelix Relugolix	☞ Kap. 3.3.1 ☞ Kap. 3.3.1 ☞ Kap. 3.3.1
	SERM	Raloxifen Tamoxifen Toremifen	☞ Kap. 3.3.1 ☞ Kap. 3.3.1 ☞ Kap. 3.3.1
<i>Immunmodulatoren</i>	IMiDs	Lenalidomid Pomalidomid Thalidomid	☞ Kap. 3.2.1 ☞ Kap. 3.2.1 ☞ Kap. 3.2.1
<i>Therapeutische monoklonale Antikörper und Konjugate</i>	BCMA-Antikörper	Belantamab-Mafodotin	☞ Kap. 3.2.3
	C5-Antikörper	Eculizumab Ravulizumab	☞ Kap. 3.2.3 ☞ Kap. 3.2.3
	CCR4-Antikörper	Mogamulizumab	☞ Kap. 3.2.3
	CD3-Antikörper	Tebentafusp Blinatumomab Mosunetuzumab	☞ Kap. 3.2.3 ☞ Kap. 3.2.3 ☞ Kap. 3.2.3
	CD19-Antikörper	Blinatumomab Tafasitamab	☞ Kap. 3.2.3 ☞ Kap. 3.2.3
	CD20-Antikörper	Mosunetuzumab Obinutuzumab Rituximab	☞ Kap. 3.2.3 ☞ Kap. 3.2.3 ☞ Kap. 3.2.3
	CD22-Antikörper	Inotuzumab-Ozogamicin	☞ Kap. 3.2.3
	CD30-Antikörper	Brentuximab-Vedotin	☞ Kap. 3.2.3
	CD33-Antikörper	Gemtuzumab-Ozogamicin	☞ Kap. 3.2.3
	CD38-Antikörper	Daratumumab Isatuximab	☞ Kap. 3.2.3 ☞ Kap. 3.2.3
	CD79b-Antikörper	Polatuzumab-Vedotin	☞ Kap. 3.2.3
	CTLA4-Antikörper	Ipilimumab	☞ Kap. 3.2.3
	EGFR-Antikörper	Cetuximab Panitumumab	☞ Kap. 3.2.3 ☞ Kap. 3.2.3
	HER2-Antikörper	Pertuzumab Trastuzumab Trastuzumab-Emtansin Trastuzumab-Deruxtecan	☞ Kap. 3.2.3 ☞ Kap. 3.2.3 ☞ Kap. 3.2.3 ☞ Kap. 3.2.3
	Nectin4-Antikörper	Enfortumab Vedotin	☞ Kap. 3.2.3
	PD1-Rezeptor-Antikörper	Nivolumab Pembrolizumab Cemiplimab Dostarlimab	☞ Kap. 3.2.3 ☞ Kap. 3.2.3 ☞ Kap. 3.2.3 ☞ Kap. 3.2.3
	PDL1-Antikörper	Atezolizumab Avelumab Durvalumab	☞ Kap. 3.2.3 ☞ Kap. 3.2.3 ☞ Kap. 3.2.3
	SLAMF7-Antikörper	Elotuzumab	☞ Kap. 3.2.3