

Hannes Leischner

# Onkologie

4. Auflage



# BASICS

ELSEVIER

Urban & Fischer

# BASICS Onkologie

---

4. AUFLAGE

Hannes Leischner

ELSEVIER



---

# Impressum

---

## ELSEVIER

Hackerbrücke 6, 80335 München, Deutschland

ISBN Print 978-3-437-42329-1

ISBN e-Book 978-3-437-17367-7

### Alle Rechte vorbehalten

4. Auflage 2017

### Wichtiger Hinweis für den Benutzer

Die Erkenntnisse in der Medizin unterliegen laufendem Wandel durch Forschung und klinische Erfahrungen. Herausgeber und Autoren dieses Werkes haben große Sorgfalt darauf verwendet, dass die in diesem Werk gemachten therapeutischen Angaben (insbesondere hinsichtlich Indikation, Dosierung und unerwünschter Wirkungen) dem derzeitigen Wissensstand entsprechen. Das entbindet den Nutzer dieses Werkes aber nicht von der Verpflichtung, anhand weiterer schriftlicher Informationsquellen zu überprüfen, ob die dort gemachten Angaben von denen in diesem Werk abweichen und seine Verordnung in eigener Verantwortung zu treffen.

### Für die Vollständigkeit und Auswahl der aufgeführten Medikamente übernimmt der Verlag keine Gewähr.

Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden in der Regel besonders kenntlich gemacht (®). Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann jedoch nicht automatisch geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

### Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über abrufbar.

17 18 19 20 21 5 4 3 2 1

Für Copyright in Bezug auf das verwendete Bildmaterial siehe Abbildungsnachweis.

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

Um den Textfluss nicht zu stören, wurde bei Patienten und Berufsbezeichnungen die grammatikalisch maskuline Form gewählt. Selbstverständlich sind in diesen Fällen immer Frauen und Männer gemeint.

Planung: Susanne Szczepanek

Gestaltungskonzept: Waltraud Hofbauer; Andrea Mogwitz; Rainald Schwarz

Projektmanagement: Dr. Nikola Schmidt, Elisabeth März

Redaktion: Dr. Nikola Schmidt

Herstellung: Waltraud Hofbauer, München

Satz: abavo GmbH, Buchloe

Druck und Bindung: Printer Trento, Trient, Italien

Umschlaggestaltung: Waltraud Hofbauer; SpieszDesign, Neu-Ulm

Titelfotografie: © pirke / (Skalpelle); © by-studio / (Pillen); © tom / (Stethoskop)

Aktuelle Informationen finden Sie im Internet unter und .

# Vorwort

---

*Gewidmet meiner Familie sowie meinen Freunden und Kollegen, die zu dem Gelingen dieses Werkes beigetragen haben und meine Faszination für die Onkologie teilen.*

Liebe Leserin, lieber Leser,

das vorliegende Buch soll einen Überblick über und Einstieg in die häufigsten klinischen Krankheitsbilder der Onkologie geben. Dabei war es mir besonders wichtig, die Grenzen der einzelnen Fächer zu überschreiten, um Gemeinsamkeiten und Grundprinzipien aufzeigen zu können.

In keinem Fall kann oder soll dieses Buch die Beschäftigung mit ausführlicheren, fachbezogenen Informationsquellen ersetzen. Über Anmerkungen, Kritik und Verbesserungsvorschläge würde ich mich sehr freuen.

Mein Dank gebührt an dieser Stelle einer Vielzahl an Menschen, ohne deren Unterstützung dieses Projekt undenkbar gewesen wäre, besonders erwähnen möchte ich Susanne Szczepanek, Dr. Nikola Schmidt und Anna Kurz für die ausgezeichnete Zusammenarbeit im Rahmen dieses Projekts.

Für ihre fachliche Unterstützung möchte ich folgenden Personen meine Dankbarkeit ausdrücken:

Dr. K. Lieb

Prof. N. Bubnoff

Dr. C. Miething

Prof. Dr. T. Dechow

Dr. H. Krönig

Prof. F. Lordick

Prof. M. Kremer

Dr. R. Langer

Dr. P. Becker

Dr. C. H. von Weyhern

Prof. B. Luber

Dr. G. Keller

Dr. J. Dorn

Dr. N. Gottschalk

Prof. G. Rauthe

Prof. F. Pfab

Prof. M. Ollert

Dr. B. Belloni

Dr. B. Brücher

Dr. G. F. Weber

Prof. B. Retz

Dr. B. Hofmann

Dr. G. Meisetschläger

Dr. A. Wawer

Dr. H. Ziegler

Dr. T. Schuster

Dr. D. Pouget-Schors

PD Dr. B. Pickard

Berlin, Sommer 2016

*Hannes Leischner*

# Abkürzungen

<b>5-JÜR</b>	5-Jahres-Überlebensrate
<b>®</b>	Handelsname (bei Arznei- und Pflegemitteln)
<b>A</b>	Ampere
<b>A.</b>	Arteria
<b>Abb.</b>	Abbildung
<b>AAH</b>	atypische adenomatöse Hyperplasie
<b>Abk.</b>	Abkürzung
<b>ACTH</b>	adrenokortikotropes Hormon
<b>ADH</b>	antidiuretisches Hormon
<b>AEG</b>	Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs
<b>AFP</b>	$\alpha$ -Fetoprotein
<b>ALL</b>	akute lymphatische Leukämie
<b>AML</b>	akute myeloische Leukämie
<b>anat.</b>	anatomisch
<b>ANE</b>	anorexia, nausea, emesis
<b>Anw.</b>	Anwendung
<b>a.-p.</b>	anterior-posterior
<b>Art.</b>	Articulatio
<b>ASD</b>	Vorhofseptumdefekt
<b>Ätiol.</b>	Ätiologie
<b>BET</b>	Blutkörperchengeschwindigkeit
<b>Bez.</b>	Bezeichnung
<b>biogr.</b>	Biografie, biografisch
<b>Bq</b>	Becquerel
<b>Bsp.</b>	Beispiel
<b>BTM</b>	Betäubungsmittel
<b>BWS</b>	Brustwirbelsäule
<b>bzw.</b>	beziehungsweise
<b>C</b>	Coulomb
<b>Ca</b>	Karzinom
<b>ca.</b>	zirka (ungefähr)
<b>Ca<sup>2+</sup></b>	Kalzium
<b>CDK</b>	Cyclin-dependent kinase
<b>CEA</b>	karzinoembryonales Antigen
<b>CIN</b>	zervikale intraepitheliale Neoplasie
<b>CIS</b>	Carcinoma in situ (D = duktales, L = lobuläres)
<b>Cl<sup>-</sup></b>	Chlorid
<b>CLL</b>	chronische lymphatische Leukämie
<b>cm</b>	Zentimeter
<b>CML</b>	chronische myeloische Leukämie
<b>CT</b>	Computertomografie
<b>D.</b>	Ductus
<b>d. h.</b>	das heißt
<b>DD</b>	Differenzialdiagnose
<b>desc.</b>	descendens
<b>Diagn.</b>	Diagnostik, Diagnose
<b>DIC</b>	disseminierte intravasale Koagulopathie
<b>d.-p.</b>	dorsal-palmar
<b>Durchf.</b>	Durchführung
<b>EDV</b>	elektronische Datenverarbeitung
<b>EEG</b>	Elektroenzephalogramm

<b>EGFR</b>	epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor
<b>EKG</b>	Elektrokardiogramm
<b>EMG</b>	Elektromyogramm
<b>engl.</b>	englisch
<b>ER</b>	Östrogenrezeptor
<b>ERCP</b>	endoskopische retrograde Cholangiopankreatikografie
<b>Erkr.</b>	Erkrankung
<b>etc.</b>	et cetera
<b>eV</b>	Elektronenvolt
<b>evtl.</b>	eventuell
<b>FAP</b>	familiäre adenomatöse Polyposis coli
<b>FKDS</b>	farbkodierte Doppler-Sonografie
<b>FNH</b>	fokal noduläre Hyperplasie
<b>FNP</b>	Feinnadelpunktion
<b>franz.</b>	französisch
<b>ft<sub>3</sub></b>	freies Triiodthyronin
<b>ft<sub>4</sub></b>	freies Tetraiodthyronin (Thyroxin)
<b>FUO</b>	fever of unknown origin
<b>G-CSF</b>	granulocyte colony stimulating factor
<b>GRH</b>	Gonadotropin-releasing-Hormon
<b>Ggs.</b>	Gegensatz
<b>griech.</b>	griechisch
<b>GTP</b>	Guanosintriphosphat
<b>GvHD</b>	Graft versus Host Disease
<b>Gy</b>	Gray
<b>h</b>	Stunde
<b>HCC</b>	hepatozelluläres Karzinom
<b>HCG</b>	humanes Choriongonadotropin
<b>HDT</b>	Hochdosis-Chemotherapie
<b>HE</b>	Hounsfield-Einheiten
<b>HL</b>	Hodgkin-Lymphom
<b>HLA</b>	humanleucocyte antigen
<b>HNPCC</b>	hereditäres Non-Polyposis-Kolonkarzinom
<b>H. p.</b>	Helicobacter pylori
<b>HPV</b>	humane Papillomaviren
<b>HWS</b>	Halswirbelsäule
<b>HWZ</b>	Halbwertszeit
<b>Hz</b>	Hertz
<b>i. d. R.</b>	in der Regel
<b>i. e. S.</b>	im engeren Sinn
<b>i. m.</b>	intramuskulär
<b>Ind.</b>	Indikation
<b>inf.</b>	inferior
<b>Innerv.</b>	Innervation (bei anat. Begriffen)
<b>i. v.</b>	intravenös
<b>i. w. S.</b>	im weiteren Sinn
<b>J</b>	Joule
<b>KG</b>	Körpergewicht
<b>KHK</b>	koronare Herzkrankheit
<b>Klassifik.</b>	Klassifikation
<b>KM</b>	Kontrastmittel
<b>KMT</b>	Knochenmarktransplantation
<b>Kompl.</b>	Komplikationen
<b>Kontraind.</b>	Kontraindikation(en)
<b>Krea</b>	Kreatinin
<b>l</b>	Liter
<b>LA</b>	linker Vorhof
<b>LDH</b>	Laktatdehydrogenase

<b>LHRH</b>	luteinisierendes Hormon Releasing Hormon
<b>Lig.</b>	Ligamentum
<b>Lj.</b>	Lebensjahr
<b>LK</b>	Lymphknoten
<b>LV</b>	linker Ventrikel
<b>LWS</b>	Lendenwirbelsäule
<b>M.</b>	Morbus, Musculus
<b>MALT</b>	mukosa-associated lymphatic tissue
<b>MDP</b>	Magen-Darm-Passage
<b>mind.</b>	mindestens
<b>MRCP</b>	Magnetresonanztomographie-Cholangiopankreatikografie
<b>min</b>	Minuten
<b>Mio.</b>	Millionen
<b>mögl.</b>	möglich
<b>MRT</b>	Magnetresonanztomogramm, Magnetresonanztomografie
<b>ms</b>	Millisekunde
<b>mV</b>	Millivolt
<b>N.</b>	Nervus
<b>Na<sup>+</sup></b>	Natrium
<b>neg.</b>	negativ
<b>NHL</b>	Non-Hodgkin-Lymphom
<b>NK-Zelle</b>	natürliche Killerzelle
<b>NSCLC</b>	nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom
<b>NSGOT</b>	nicht-seminomatöser Hodentumor
<b>NW</b>	Nebenwirkung(en)
<b>PA</b>	Pulmonalarterie
<b>p.-a.</b>	posterior-anterior
<b>p. i.</b>	post injectionem
<b>Pat.</b>	Patient
<b>Pathol.</b>	Pathologie
<b>Pathogen.</b>	Pathogenese
<b>PCR</b>	Polymerase-Kettenreaktion
<b>PEI</b>	perkutane Alkoholinjektion
<b>PET</b>	Positronenemissionstomografie
<b>p. o.</b>	per os
<b>pos.</b>	positiv
<b>PR</b>	Progesteronrezeptor
<b>Progn.</b>	Prognose
<b>Prophyl.</b>	Prophylaxe
<b>PSA</b>	prostataspezifisches Antigen
<b>PV</b>	Pulmonalvene
<b>PW</b>	prostatistische intraepitheliale Neoplasie
<b>RA</b>	rechter Vorhof
<b>RFTA</b>	radio-frequency thermal ablation
<b>RLA</b>	retroperitoneale Lymphadenektomie
<b>RV</b>	rechter Ventrikel
<b>s</b>	Sekunden
<b>s. a.</b>	siehe auch
<b>s. c.</b>	subkutan
<b>SCLC</b>	kleinzelliges Bronchialkarzinom
<b>Sek.</b>	Sekunde(n)
<b>SERM</b>	selektiver Östrogenrezeptormodulator
<b>SIADH</b>	Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion
<b>SLN(B)</b>	Sentinel-Lymphknoten(-Biopsie)
<b>s. o.</b>	siehe oben
<b>s. u.</b>	siehe unten
<b>Sv</b>	Sievert
<b>SZT</b>	Stammzellentransplantation

<b>Tab.</b>	Tabelle
<b>Tbc</b>	Tuberkulose
<b>Ther.</b>	Therapie
<b>TSH</b>	thyreoideastimulierendes Hormon
<b>u. a.</b>	unter anderem
<b>u. U.</b>	unter Umständen
<b>V</b>	Volt
<b>V.</b>	Vena
<b>V. a.</b>	Verdacht auf
<b>v. a.</b>	vor allem
<b>VEGF</b>	vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor
<b>VSD</b>	Ventrikelseptumdefekt
<b>WS</b>	Wirbelsäule
<b>z. B.</b>	zum Beispiel
<b>ZNS</b>	Zentralnervensystem
<b>Z. n.</b>	Zustand nach
<b>z. T.</b>	zum Teil
<b>zzt.</b>	zurzeit

---

# Allgemeiner Teil

OUTLINE

---



---

# Grundlagen

## OUTLINE

---



# Einleitung und Definition

Statistisch sind Tumoren nach den Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems die zweithäufigste Todesursache in Deutschland. Allen gemeinsam ist ein zugrunde liegendes Überschusswachstum, in der klinischen Symptomatik können sie sich jedoch sehr stark unterscheiden. So führen manche Tumoren trotz Therapie in kürzester Zeit zum Tode, wohingegen andere bei entsprechender Behandlung die Lebenserwartung des Patienten kaum beeinflussen. Auf den folgenden Seiten werden im „Allgemeinen Teil“ unter anderem die Grundlagen der Entstehung, die biologischen Eigenschaften und neben der Therapie die Auswirkungen eines Tumors auf den Körper des Patienten erläutert. Dies schafft eine Basis zum besseren Verständnis des speziellen Teils, der sich mit den beim Menschen vorkommenden Tumoren beschäftigt.

## Definition des Tumorbegriffs

Unter **Tumor** (auch: Geschwulst, Neoplasma = Neubildung, Neoplasie) versteht man im eigentlichen Sinn eine abnorme Gewebeneubildung, die u.a. auch dann stattfindet, wenn kein wachstumsauslösender Faktor mehr vorhanden ist. Verantwortlich dafür sind Defekte der zellulären Wachstumskontrolle, der Ausdifferenzierung sowie des programmierten Zelltods (Apoptose), die auf unterschiedlichste Weise entstehen können.

Typische Charakteristika von Tumoren sind ( ):



ABB. 1.1 Eigenschaften von Tumorzellen

- Autonomes Wachstum
- Bildung von Tumorparenchym und Tumorstroma
- Fähigkeit zur Streuung von Tumorzellen im Körper (Invasion und Metastasierung)
- Fähigkeit zur Induktion von Gefäßneubildungen (Tumorangiogeneese)

Die **klinische Symptomatik** befasst sich mit den lokalen und systemischen Auswirkungen des Tumors, z. B. dem lokalen, womöglich invasiv-destruierenden Wachstum, den Folgen der Metastasierung oder möglicher systemischer Auswirkungen von Stoffwechselprodukten. Näheres zu den Auswirkungen eines Tumors auf den Organismus ist in bzw. in den jeweiligen Kapiteln zu den Tumoren zu finden.

Der Begriff „Tumor“ im allgemeinen Sinn, z. B. als Kardinalsymptom der Entzündung, bezeichnet eigentlich eine Gewebsschwellung, die nicht neoplastischen Ursprungs ist. Dies führt nicht selten zu Missverständnissen in der Kommunikation zwischen medizinischem Fachpersonal (z. B. Arzt) und Patienten.

## Dignitätsbeurteilung von Tumoren

In der klinischen Praxis unterteilt man Tumorerkrankungen in gutartige (benigne), bösartige (maligne) und semimaligne Formen. Diese Unterteilung basiert primär auf den Wachstumseigenschaften des Tumors und steht u. a. in unmittelbarem Zusammenhang mit der Therapiestrategie sowie der Prognose des Patienten. Die wichtigsten Kriterien zur Unterscheidung zwischen gutartigen und bösartigen Tumoren sind in aufgeführt.

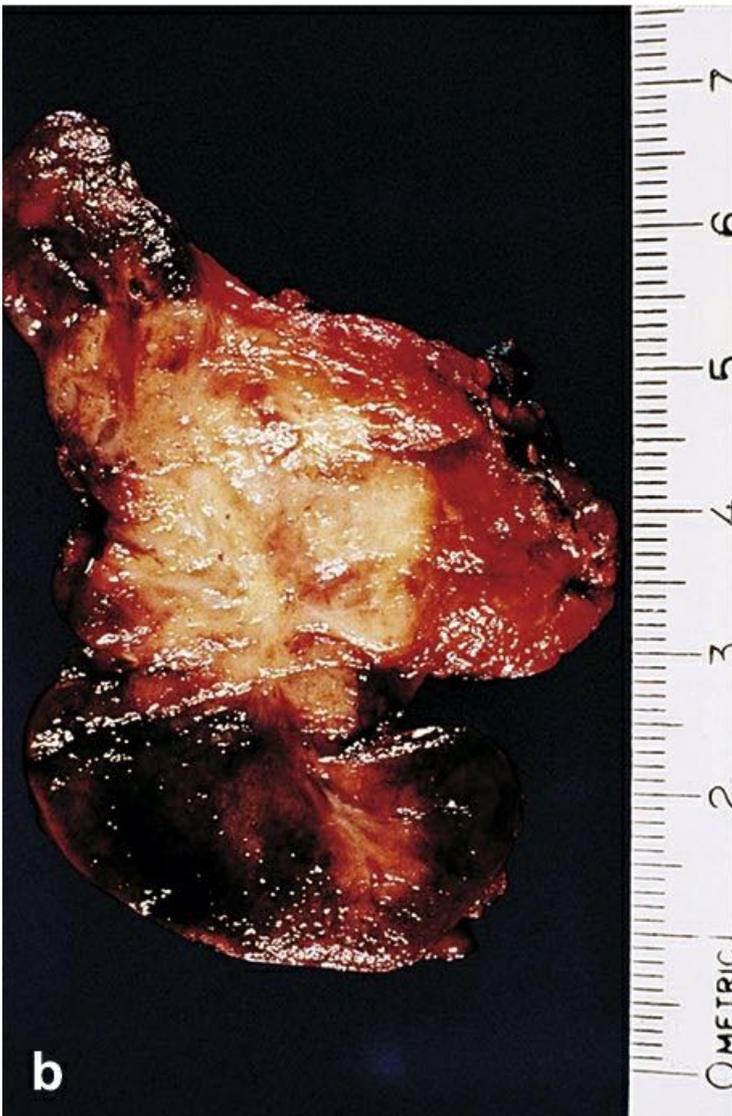
**Tab. 1.1**

**Unterscheidungsmerkmale von Tumoren**

Merkmal	Gutartig	Bösartig
Klinische Charakterisierung		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wachstum</li> <li>• Allgemeinstörung</li> <li>• Verlaufsduer</li> <li>• Metastasen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Langsam</li> <li>• Meist leicht</li> <li>• Meist lang</li> <li>• Keine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rasch</li> <li>• Verschlechternd</li> <li>• Unterschiedlich</li> <li>• Häufig</li> </ul>
Zytologische Charakterisierung		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zellgröße</li> <li>• Zytoplasma</li> <li>• Kern-Plasma-Relation</li> <li>• Kernform</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gleich</li> <li>• Wie Ursprungszelle</li> <li>• Normal</li> <li>• Typisch</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verschieden</li> <li>• Meist basophil</li> <li>• Vershoben</li> <li>• Atypisch</li> </ul>
Histologische Charakterisierung		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Begrenzung</li> <li>• Wachstumsart</li> <li>• Differenzierung</li> <li>• Zellanordnung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Scharf</li> <li>• Verdrängend</li> <li>• Hoch</li> <li>• Meist organoid</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Unscharf</li> <li>• Invasiv-destruierend</li> <li>• Sehr verschieden</li> <li>• Meist ungeordnet</li> </ul>

## Benigne Tumoren

Benigne Tumoren weisen ein langsames, verdrängendes Wachstum ohne Invasion des umliegenden Gewebes auf und sind deshalb makroskopisch und mikroskopisch gut von diesem abgrenzbar ( ). Histologisch zeigen sie einen hohen Differenzierungsgrad, d. h., sie ähneln stark dem nicht entarteten Normalgewebe. Die Symptome entwickeln sich aufgrund der langsamen Wachstumsrate über Monate und Jahre. Im Vergleich zu malignen Tumoren lassen sich benigne Tumoren mittels therapeutischer Maßnahmen häufig vollkommen heilen, z. B. durch chirurgische Exzision. Neben der Heilung gibt es jedoch auch die Möglichkeit schwerwiegender bzw. lebensbedrohlicher Komplikationen, z. B. wenn ein benigner Tumor der Hirnhäute zu einer Kompression lebenswichtiger Hirnareale führt.



**ABB. 1.2** Ein gekapseltes benignes Schilddrüsenadenom (a) im Vergleich zu einem unscharf begrenzten malignen Schilddrüsenkarzinom (b)

## Maligne Tumoren

Maligne Neoplasien zeigen im Gegensatz zu malignen Neoplasien meistens ein schnelles, häufig invasiv-destruierendes Wachstum ( ). Zusätzlich zur Invasion besitzen sie die Fähigkeit der Metastasierung ( ). Aufgrund dieses Wachstumsverhaltens fällt es häufig schwer, den Tumor eindeutig vom gesunden Gewebe abzugrenzen.

**Histologisch** besitzen maligne Tumoren im Vergleich zum Normalgewebe u.a. einen geringen Differenzierungsgrad, daneben treten zusätzlich viele der folgenden Merkmale für Tumorzellen (Zelltypen) auf:

- **Kernhyperchromasie:** Dies bezeichnet einen im Vergleich zu normalen Zellen erhöhten DNA-Gehalt.
- **Verschobene Kern-Plasma-Relation:** Hierbei ist die Zellkerngröße im Verhältnis zur Zellgröße stark erhöht, was häufig auf einen polyploiden Zellkern zurückzuführen ist.
- **Mitosefiguren:** Im Gewebe findet sich ein erhöhtes Vorkommen von atypischen Kernteilungsfiguren der Zellen.
- **Kernpolymorphismen:** atypische Unterschiede in der Zellkernform
- **Erhöhte Basophilie** der Tumorzellen: Bedingt wird dies durch einen erhöhten RNA-Gehalt der Zellen, die aufgrund ihrer Entartung einen erhöhten Proliferationsstoffwechsel besitzen.
- **Polymorphie:** In einem ursprünglich homogenen Gewebe existieren viele Zellen unterschiedlichster Form nebeneinander.

Die **klinische Symptomatik** maligner Tumorerkrankungen zeigt häufig eine sehr **schnelle Symptomentwicklung**, i. d. R. begleitet von den Auswirkungen der Invasion und Destruktion der umgebenden Organe durch den Tumor.

Rechtzeitige Früherkennung (z. B. Mammografie beim Mammakarzinom der Frau) erhöht die im Vergleich zu benignen Tumoren niedrigeren Heilungschancen. Durch Invasion und Metastasierung ist die Möglichkeit eines Wiederauftretens des Tumors (Rezidiv) wahrscheinlicher und erschwert dessen erfolgreiche Therapie.

## Sonderformen

Es gibt einige Gewebsveränderungen, die nicht eindeutig in das beschriebene Klassifizierungsmuster passen:

- Semimaligner Tumor
- Präinvasives Karzinom
- Mikroinvasives Karzinom

## Semimaligner Tumor

Dieser Begriff beschreibt maligne Neoplasien, die invasiv und destruktiv wachsen, jedoch ohne die Fähigkeit zur Metastasierung. Als Beispiel sei das Basaliom der Haut genannt, das die Dermis und das subkutane Fettgewebe infiltriert, ohne dabei zu metastasieren.

## Präinvasives Karzinom

Hierbei handelt es sich um epitheliale Tumoren, die alle Merkmale von malignen Gewebebildungen besitzen, ohne jedoch initial invasiv zu wachsen oder zu metastasieren. Von klinischer Bedeutung ist die hohe Wahrscheinlichkeit, mit der sie sich später zu einem invasiv wachsenden, metastasierenden Tumor weiterentwickeln ( ). Man spricht in diesem Zusammenhang auch von einer „obligaten Präkanzerose“.

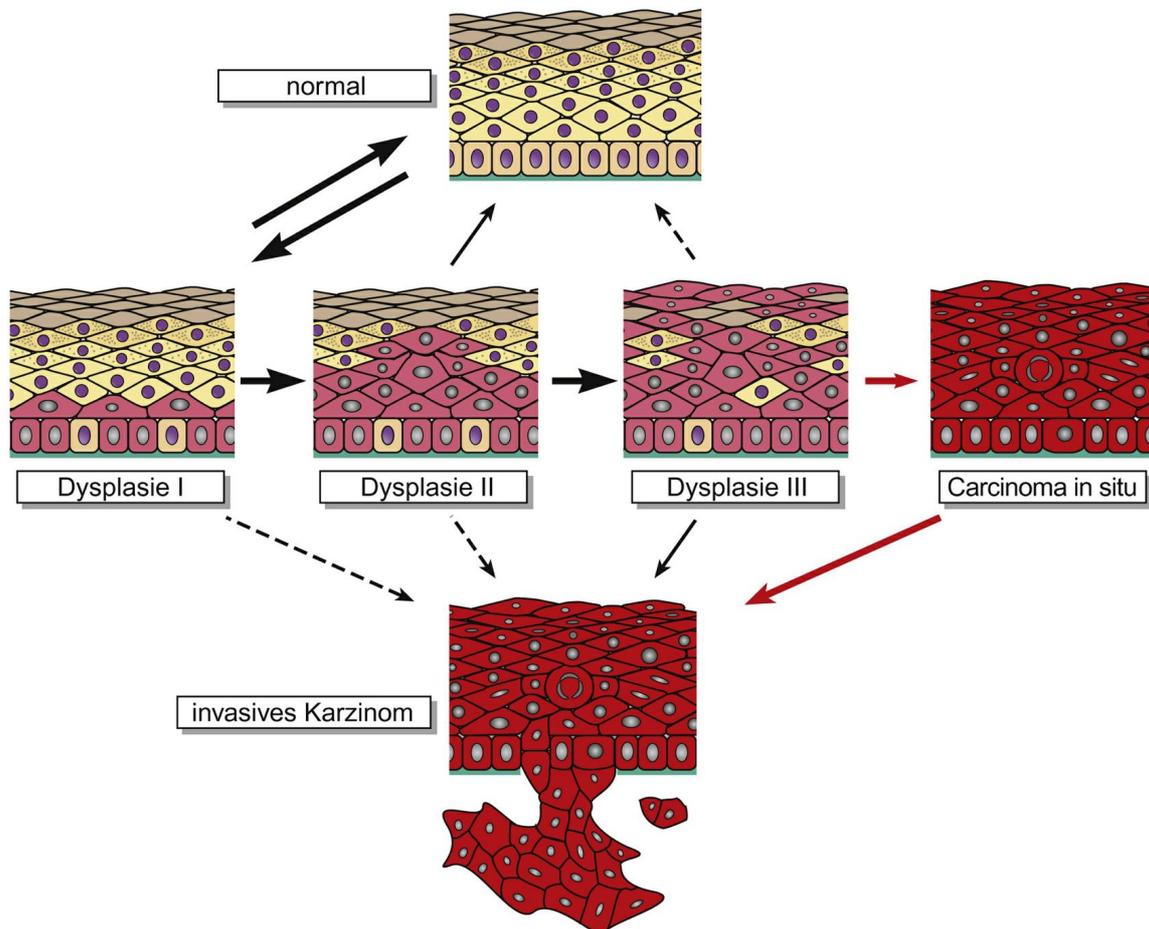


ABB. 1.3 Dysplasie-Karzinom-Sequenz



ABB. 1.4 Colitis ulcerosa

### Mikroinvasives Karzinom

Diese Tumoren weisen eine nur histologisch nachweisbare Infiltration auf; sie entstehen aus einem präinvasiven Karzinom (s. o.).

### Frühkarzinom

Frühkarzinome, z. B. des Magens, zeigen eine geringe Invasion des Gewebes und besitzen im Gegensatz zu fortgeschrittenen Magenkarzinomen eine wesentlich bessere Heilungschance.

### Präkanzerosen

Präkanzerosen sind genetische und morphologische Gewebsveränderungen, die mit einer erhöhten Inzidenz von malignen Tumoren einhergehen. Unterschieden werden hierbei:

- **Präkanzeröse Konditionen** wie genetische Disposition oder erworbene chronische Infektionen ( )
- **Präkanzeröse Läsionen** sind histologische Schädigungen, die in obligate sowie fakultative Präkanzerosen unterteilt werden. Sie gehen mit einem sehr hohen bzw. eher niedrigen Entartungsrisiko einher. Beispiele solcher Läsionen sind in aufgeführt.

Tab. 1.2

#### Beispiele obligater und fakultativer Präkanzerosen

Obligat	Fakultativ
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fortgeschrittene Dysplasien (Mund und Schleimhäute)</li> <li>• Carcinoma in situ (Mamma und Zervix)</li> <li>• Leukoplakie</li> <li>• Polyposis coli</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chronische atrophische Gastritis</li> <li>• Colitis ulcerosa ( )</li> <li>• Leberzirrhose</li> <li>• Solitäre Adenome des Kolons</li> </ul>

### Differenzierung und Histogenese

Tumoren weisen gewebsspezifische funktionelle und zelluläre Charakteristika auf. Abhängig vom Differenzierungsgrad des Tumors kann dieser eine starke (hoch differenziert) bzw. schwache (gering differenziert) Ähnlichkeit mit dem Normalgewebe zeigen. Diese Differenzierung kann im Rahmen der Anaplasie (Entdifferenzierung, d. h. Verlust der spezifischen Charakteristika) jedoch auch verloren gehen. Dieser Prozess kann u.a. dazu führen, dass anaplastische Tumoren unterschiedlichster Gewebe nur noch geringe morphologische Unterschiede erkennen lassen und somit schwer voneinander zu differenzieren sind. Man macht sich dies bei der Diagnostik sowie in der Therapieabstimmung zunutze, indem man mittels der Charakteristika (Struktur und Form des Tumors) auf das Ursprungsgewebe bzw. auf den Primärtumor im Fall einer Metastasierung schließen kann.

### Tumormarker

Tumormarker sind von Tumorzellen synthetisierte Substanzen, die v. a. im Rahmen der Therapie-Verlaufskontrolle von klinischem Nutzen sind ( ). Im Rahmen der Diagnostik spielen sie eine untergeordnete Rolle.

**Tab. 1.3****Tumormarker**

Tumormarker	Vorkommen
onkofetale Antigene (z. B. AFP)	Leberzellkarzinom
Hormone (z. B. Kalzitonin)	edulläres Schilddrüsenkarzinom
Isoenzyme (z. B. saure Prostataphosphatase)	Prostatakarzinom
spezifische Glykoproteine (z. B. Thyreoglobulin)	Schilddrüsenkarzinom
Intermediärfilamente (z. B. Keratine)	Karzinome
sonstige Glykoproteine (z. B. CA 19-9)	Kolon- und Pankreaskarzinome

## Onkofetale Antigene

Onkofetale Antigene (z. B. karzinoembryonales Antigen oder alpha-Fetoprotein) sind Proteine, die in gesundem Gewebe nur im Rahmen der embryonalen Entwicklung synthetisiert werden. Manche Tumoren weisen diese Proteine im Laufe ihres Wachstums erneut auf. Aufgrund der Tatsache, dass im Verlauf anderer Erkrankungen wie der Leberzirrhose oder der Hepatitis diese Proteine ebenfalls in Gewebe nachgewiesen werden können, eignen sie sich nur zur Verlaufskontrolle bereits diagnostizierter Tumoren.

## Hormone

Hormone finden ebenfalls in der Diagnostik und Verlaufskontrolle Verwendung. Ein Beispiel hierfür ist das Kalzitonin beim medullären Schilddrüsenkarzinom.

## Isoenzyme

Proteine, die aus unterschiedlichen Aminosäuren aufgebaut sind, jedoch dieselben Reaktionen katalysieren (z. B. saure Prostataphosphatase beim Prostatakarzinom), werden primär zur Verlaufskontrolle bei bereits diagnostizierter Tumorerkrankung verwendet.

## Spezifische Proteine

Organspezifische Proteine (z. B. das prostataspezifische Antigen) können bei malignen Erkrankungen des jeweiligen Organs erhöht sein und werden im Rahmen der Verlaufskontrolle verwendet.

## Intermediärfilamente

Intermediärfilamente bilden mit den Mikrotubuli und den Aktinfilamenten das Zytoskelett der Zellen (z. B. Keratine). Sie werden bestimmt, um zwischen epitheloiden und mesenchymalen Tumoren zu differenzieren.

Tumormarker werden durch Störfaktoren beeinflusst. So besitzen Raucher ohne einen malignen Tumor durchschnittlich einen 4-mal höheren CEA-Wert (Serumkonzentration des karzinoembryonalen Antigens) als Nichtraucher.

## Zusammenfassung

- Charakteristika von Tumoren sind
  - Fähigkeit zur Tumorangiogenese,
  - Fähigkeit zur Invasion und Metastasierung,
  - Bildung von Tumorparenchym und Tumorstroma sowie
  - autonomes Wachstum.
- Benigne Tumoren
  - wachsen langsam und verdrängend,
  - besitzen einen hohen Differenzierungsgrad.
- Maligne Tumoren
  - wachsen schnell und verdrängend bzw. invasiv,
  - besitzen einen geringen Differenzierungsgrad,
  - können Metastasen bilden.
- Sonderformen von Tumoren sind
  - semimaligne Tumoren,
  - das präinvasive Karzinom sowie
  - das mikroinvasive Karzinom.
- Tumormarker sind Substanzen, die im Rahmen der Diagnostik und Therapiekontrolle Verwendung finden, da sie i. d. R. von Tumorzellen gebildet werden.
- Tumormarker haben einen hohen klinischen Stellenwert in der Verlaufskontrolle von Krebserkrankungen.

# Epidemiologie

Die Epidemiologie befasst sich mit der Verbreitung und dem Verlauf von Krankheiten in der Bevölkerung. Neben der Erforschung von Krankheitsursachen untersucht sie auch Möglichkeiten der Prävention. In der Krebs epidemiologie werden regionale und internationale Daten zu Vorkommen und Verlauf von Tumorerkrankungen erfasst und analysiert. Mittels dieser Angaben ist man u. a. in der Lage, Risikofaktoren, die zur Entstehung von Krebs führen, zu identifizieren bzw. Präventionsprogramme und Therapiemodelle auszuwerten und zu verbessern.

## Inzidenz und Mortalität

Als **Tumorinzidenz** bezeichnet man die Häufigkeit des Auftretens bestimmter Tumoren bzw. Tumorgruppen innerhalb eines bestimmten Zeitraums. Sie ist definiert als die Zahl der Neuerkrankungen pro 100 000 Personen im Jahr und wird daher oft auch als „(Tumor-)Neuerkrankungsrate“ bezeichnet. Um die ermittelten Inzidenzen von Regionen und Ländern mit unterschiedlichen Bevölkerungsstrukturen vergleichen zu können, werden die erhobenen Daten auf eine Standardaltersverteilung umgerechnet ( ). Aktuell gehen die Wissenschaftler von 498 000 neuen Krebserkrankungen in Deutschland aus. (Quelle: DKFZ-Homepage/ )

### altersbezogene Inzidenz

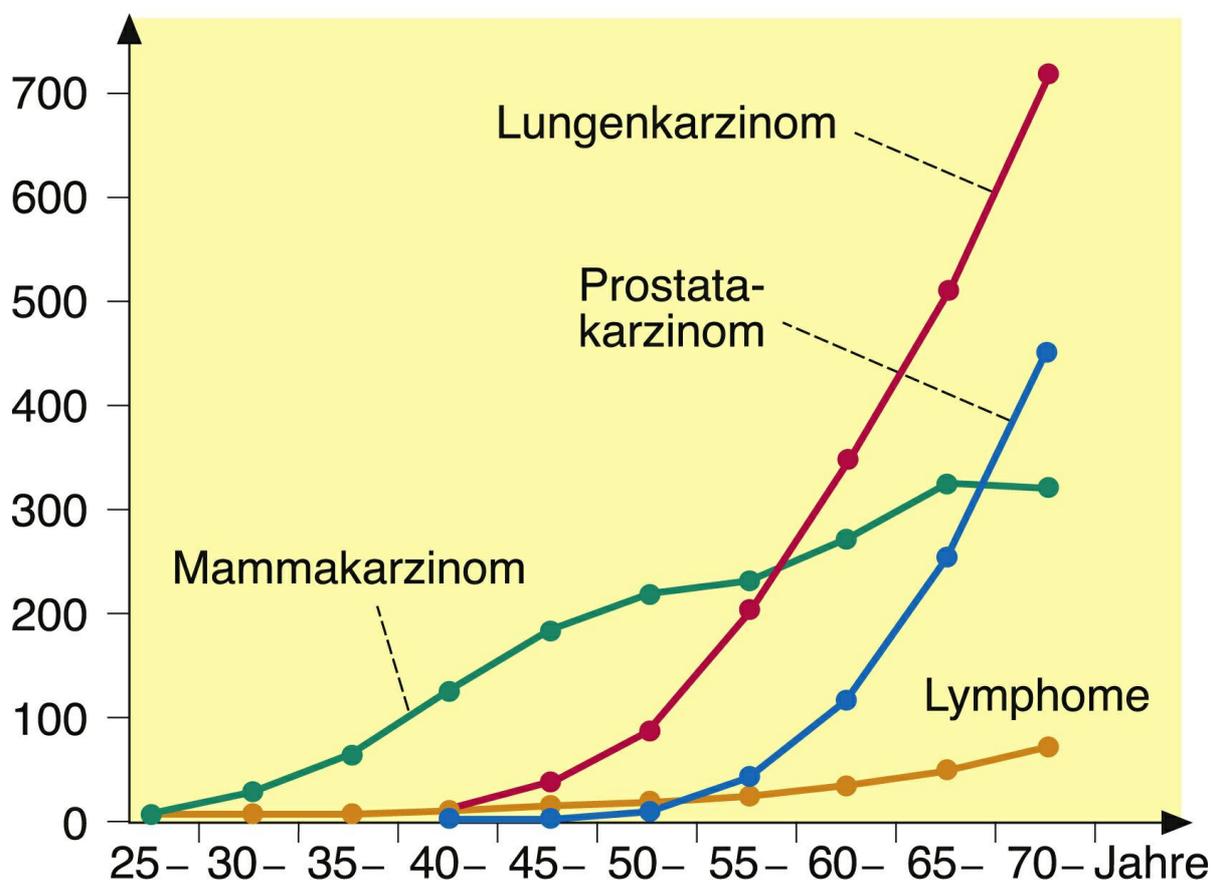


ABB. 2.1 Altersbezogene Inzidenz maligner Tumoren

Die **Tumormortalität** bezeichnet die Anzahl Menschen pro 100 000 im Jahr, deren Tod auf eine Tumorerkrankung zurückzuführen ist. Im Jahre 2012 konnten ca. 220 000 Todesfälle auf eine Krebserkrankung zurückgeführt werden (Quelle: DKFZ-Homepage/ ).

### Altersverteilung

Statistisch betrachtet treten maligne Tumoren im höheren Alter häufiger auf, jedoch gibt es organspezifische Unterschiede. Maligne Neoplasien der Keimzellen, maligne embryonale Tumoren und einige hämatopoetische Neoplasien kommen bevorzugt im Kindes- bis frühen Erwachsenenalter vor. Karzinome und einige Lymphome hingegen zeigen eine deutlich erhöhte Inzidenz im fortgeschrittenen Lebensalter.

### Geschlechtsverteilung

Die geschlechtsspezifischen Unterschiede in der Tumorinzidenz ( ) beschränken sich nicht nur auf maligne Neoplasien des Genitaltrakts.

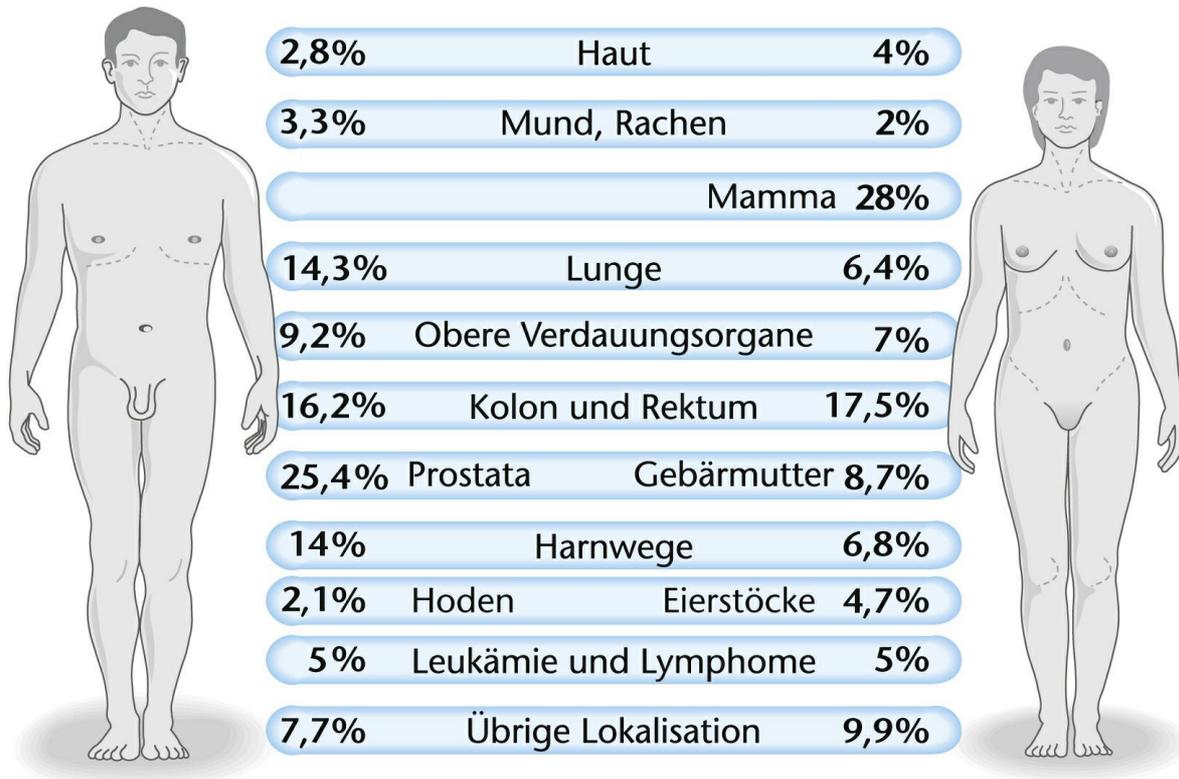


ABB. 2.2 Relative Häufigkeit maligner Tumoren bei Mann und Frau

Bei Frauen zeigt sich eine bis heute noch nicht erklärbare Neigung zu Meningeomen, malignen Melanomen und Schilddrüsenkarzinomen. Männer zeigen hingegen eine erhöhte Inzidenz an malignen Tumoren des Respirations- und Verdauungstrakts sowie der Harnwege. Diese Unterschiede werden u. a. auf eine ungleiche Exposition gegenüber den Risikofaktoren zurückgeführt.

## Regionale Unterschiede

Inzidenz und Mortalität maligner Tumoren zeigen eine ausgeprägte geografische Variabilität, die stark von Risikofaktoren, Früherkennungsmethoden und Therapiemöglichkeiten abhängig ist:

- Prostata-, Kolon-, Mamma- und Lungenkarzinome kommen besonders häufig in Westeuropa und Nordamerika vor.
- Leber- und Zervixkarzinome hingegen zeigen eine deutliche Häufung in Asien und Afrika.

## Krebsrisikofaktoren

### Chemische Verbindungen als Krebsrisikofaktoren

Die chemischen Bestandteile des Tabakrauchs wie 3,4- Benzpyren sind prozentual betrachtet die am häufigsten Krebs verursachenden Substanzen (= Kanzerogene ). Sie sind in Westeuropa für 30–50 % aller Tumoren verantwortlich, allein deutschlandweit sterben jährlich etwa 50 000 Menschen an den gesundheitlichen Folgen des Tabakkonsums.

Tab. 2.1

#### Für Menschen bedeutsame karzinogene chemische Substanzen

Karzinogene Verbindungen	Tumor	Quelle
Aromatische Kohlenwasserstoffe		
Ruß, Teer, Mineralöle 3,4-Benzpyren	Hautkarzinom Lungenkarzinom	berufsbedingte Exposition Zigarettenrauch
Nitrosamine		
Dimethylnitrosamin	Magen-, Kolon-, Leberkarzinom	Nitrate und Nitrite in Nahrung, Kunstdünger, Tabakrauch
Alkylierende Substanzen		
Cyclophosphamid, N-Lost	Leukämie, Lymphom	Zytostatika, Kampfgifte
Organische Substanzen/Lösungsmittel		
Vinylchlorid Benzol	Glioblastom Leukämie	PVC-Herstellung chemische Industrie
Biologische Substanzen		
Aflatoxin	Leberkarzinom	<i>Aspergillus flavus</i>

Ein weiteres Kanzerogen ist Asbest, ein Stoff, der bis Ende der 70er-Jahre als Bausubstanz verwendet wurde. Unter anderem können Pleuramesotheliome und Lungenkarzinome auf den Kontakt mit Asbest zurückgeführt werden.

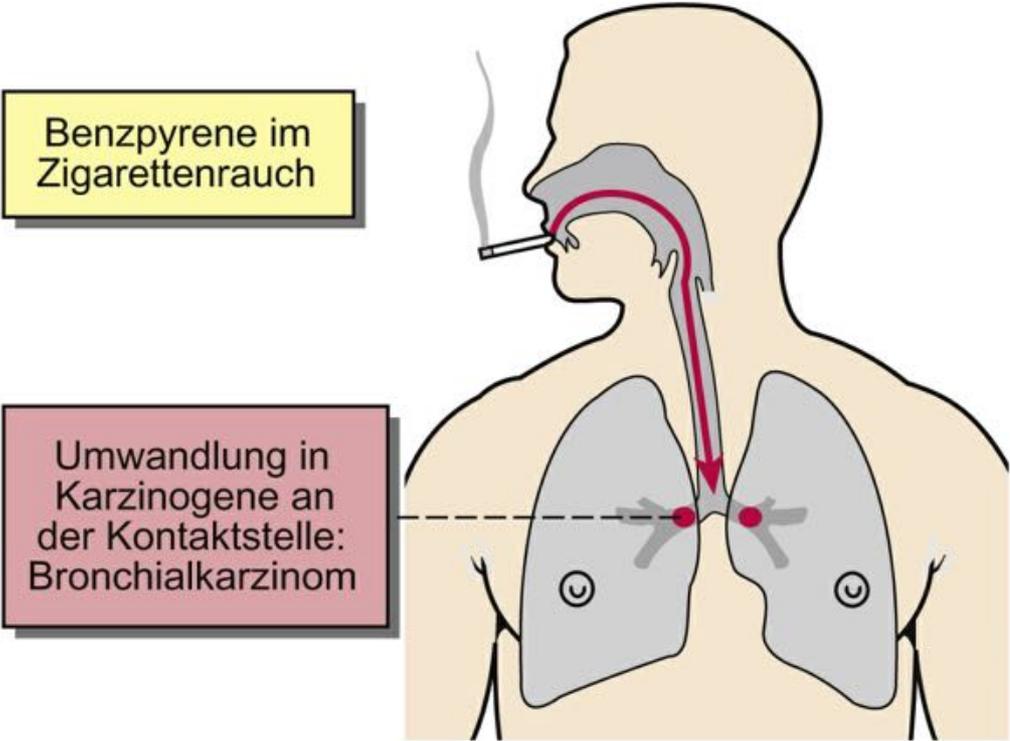
In vielen Ländern Asiens werden biologische Substanzen wie z. B. die Aflatoxine von Schimmelpilzen neben Hepatitis-B-Infektionen für die hohe Inzidenz an Leberkrebs verantwortlich gemacht.

### Pathogenese: Wie wirken chemische Verbindungen kanzerogen?

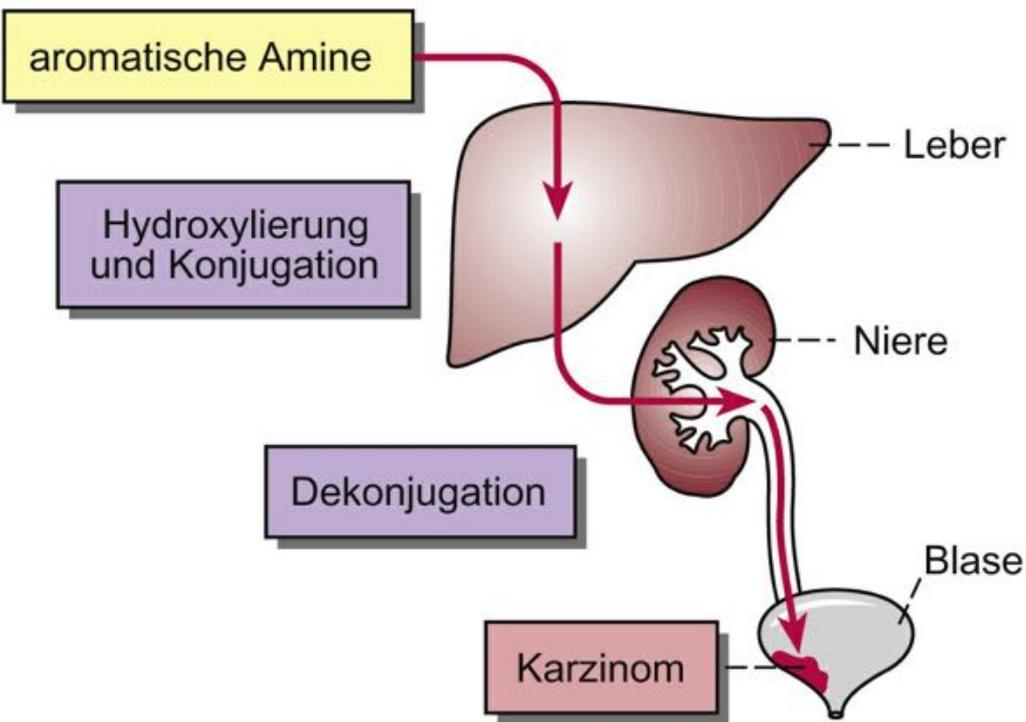
Die Kanzerogene bzw. ihre Spaltprodukte reagieren mit der DNA und RNA. Hierdurch kommt es im Verlauf der Replikation und Reparatur im Genom zu Fehlern, die je nach Lokalisation zu einer neoplastischen Entartung der Zellen führen können.

Man spricht in diesem Zusammenhang auch von **Prokarzinogenen**. Dabei handelt es sich um chemische Substanzen, die erst nach ihrer Metabolisierung im Organismus ihre kanzerogene Wirksamkeit entfalten. Ein Beispiel hierfür sind aromatische Amine, die in der Farbstoff- und Gummierstellung verwendet werden. Sie verursachen nicht unmittelbar nach ihrer Aufnahme in den Körper, sondern erst nachdem sie verstoffwechselt wurden, in den ableitenden Harnwegen neoplastische Gewebsveränderungen: Die zur metabolischen Transformation notwendigen Enzyme kommen nur in Leber und Niere vor und nicht, wie bei den aromatischen Kohlenwasserstoffen, ubiquitär im ganzen Körper ( ).

### a) Prokarzinogene: Benzpyrene

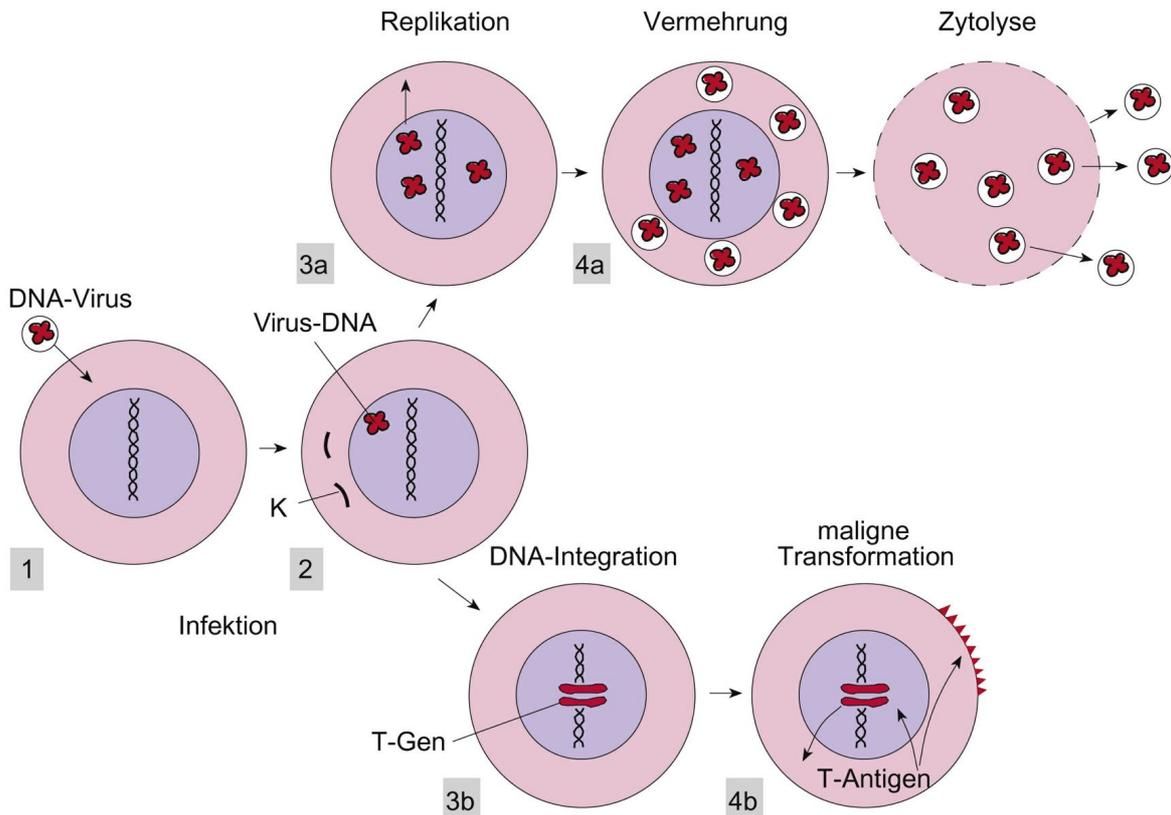


### b) Prokarzinogene: aromatische Amine





mit der Expression zellulärer Gene ( ).



**ABB. 2.4** Vereinfachte Darstellung der onkogenen Wirkung von Viren

1 = DNA-Virus dringt in eine Zelle ein.

2 = Das Viruskapsid (K) wird aufgebrochen und verbleibt im Zytoplasma, die DNA verlagert sich in den Kern.

3a = Die Virus-DNA wird intranukleär repliziert, ohne in das Wirtszellengenom eingebaut zu sein.

4a = Komplettierung der Virusbildung im Zytoplasma mit Neubildung von Kapsiden und anschließender Zytolyse

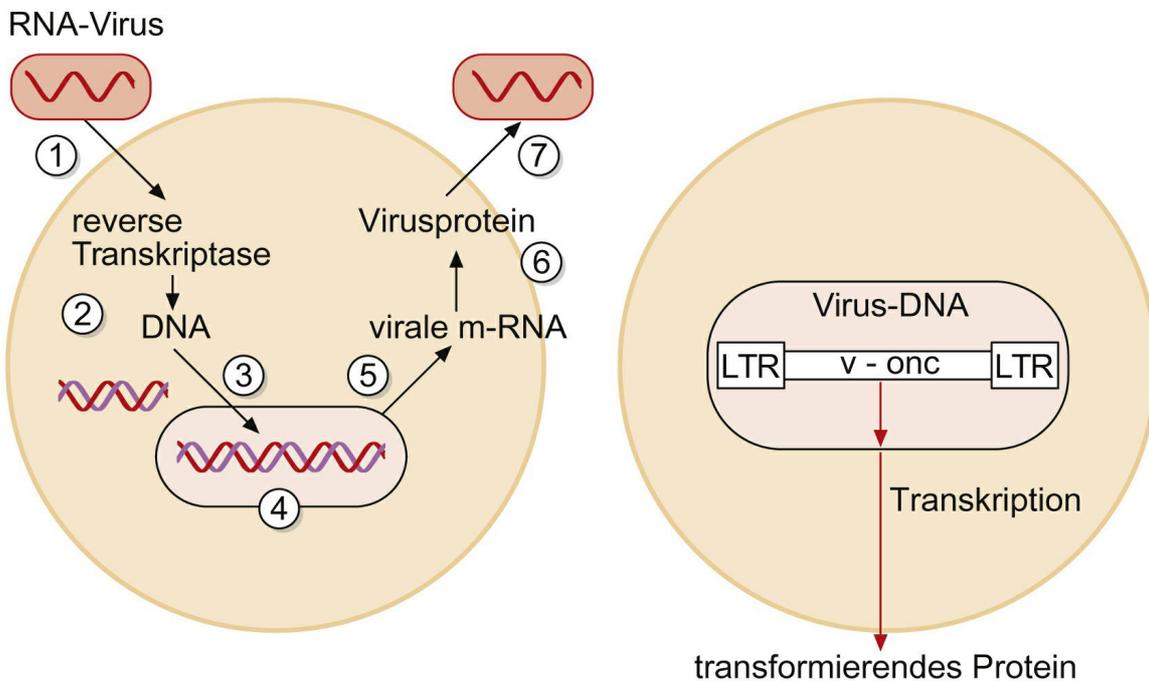
3b = Einbau der Virus-DNA in das Wirtszellengenom

4b = Das T-Gen wird mit dem Wirtszellengenom repliziert und im Zytoplasma-T-Antigen kodiert, womit die maligne Transformation abgeschlossen ist und entsprechende Oberflächenantigenexprimate erscheinen.

• Zusätzlich kann es zur Komplexbildung zwischen viralen und zellulären Tumorsupprimierenden Proteinen kommen. So binden die Proteine E6 und E7 der Papillomaviren die Genprodukte der Tumorsuppressorgene Rb und p53.

Im Gegensatz zu den DNA-Viren besitzen einige **RNA-Viren** (= Retroviren) eine virale reverse Transkriptase und verursachen eine wesentlich schnellere Transformation infizierter Zellen (innerhalb von Wochen). Beispiele für derartige Viren sind das T-Zell-Leukämievirus (verursacht eine T-Zell-Leukämie) sowie das HIVirus (Kaposi-Sarkom).

Man differenziert **akute** von **latenten Retroviren**. Sie unterscheiden sich in ihrer Transformationsgeschwindigkeit, außerdem sind akute RNA-Viren Träger von viralen Onkogenen (vonc), die über die Integration in das Wirtszellengenom aktiv onkogen wirken ( ). Latente RNA-Viren besitzen hingegen keine v-onc. Sie können transformierend wirken, indem sie ihre als Promotor funktionierende DNA in die Nähe von Protoonkogenen des Wirtszellengenoms einbauen und es hierdurch zu einer verstärkten Transkription z. B. von Wachstumsfaktoren kommt.



**ABB. 2.5** Onkogene Wirkung von RNA-Viren

a) 1 = Retroviren gelangen rezeptorgesteuert in das Zytoplasma. 2 = Die virale RNA wird durch die reverse Transkriptase in virale DNA transkribiert. 3 = Aufnahme der viralen DNA im Zellkern. 4 = Integration der viralen DNA in das zelluläre Genom. 5 = Transkription in virale mRNA. 6 = Synthese von viralem Protein. 7 = Ausschleusen replizierter Viren.  
 b) Virus-DNA im zellulären Genom. Die Enden werden von speziellen Sequenzen markiert (LTRs; Long Terminal Repeats). Mit dem Virusgenom ist ein Onkogen in die zelluläre DNA eingebaut worden (v-onc). Dieses kann ein transformierendes Protein kodieren.

## Strahlung

Man unterscheidet zwischen ultravioletter und ionisierender Strahlung. Unter den tumorverursachenden Strahlen ist die **UV-Strahlung** von größter medizinischer Bedeutung. Chronische Exposition gegenüber diesem Kanzerogen, z. B. starke Sonnenexposition, verursacht epitheliale Tumoren der Haut. Selbst unregelmäßige, jedoch intensive Strahlungsbelastung, z. B. im Urlaub, kann maligne Melanome verursachen. So konnte in den nordischen Ländern unter der hellhäutigen Bevölkerung, u.a. aufgrund sich verändernder Freizeitgewohnheiten, über die letzten 10 Jahre eine Verdopplung der sonnenbestrahlungsassoziierten Tumoren beobachtet werden.

**α-, β- und γ-Strahlen** unter Einschluss der Röntgenstrahlen wirken ebenfalls kanzerogen. Jedoch ist das relative Risiko nach Strahlenexposition wesentlich geringer als bei UV-Strahlen.

Die onkogene Wirksamkeit von ionisierenden und ultravioletten Strahlen besteht hauptsächlich in der **direkten Schädigung der DNA**.

Elektromagnetischer Strahlung, wie sie von Mobiltelefonen emittiert wird, konnte bis heute keine kanzerogene Wirkung nachgewiesen werden.

### Strahlenenergie

- verursacht Chromosomenbrüche, Translokationen und Punktmutationen,
- verändert Proteine,
- inaktiviert Enzyme und
- schädigt Zellmembranen.

## Genetische Faktoren

Zirka 5 % aller menschlichen Tumoren sind nach dem heutigen Kenntnisstand auf genetische Prädisposition (genetisch bedingte Anlage oder Empfänglichkeit für bestimmte Krankheiten) zurückzuführen.

So ist die familiäre Adenomatosis coli eine autosomal-dominant vererbte Krankheit, die durch Mutationen des APC-Gens verursacht wird. Bei den betroffenen Patienten entstehen im 2.–3. Lebensjahrzehnt Hunderte von Adenomen (primär gutartige Geschwulst aus Schleimhaut oder Drüsengewebe) im gesamten Kolon. Aus diesen Adenomen entwickeln sich mit 99,9-prozentiger Wahrscheinlichkeit maligne Tumoren.

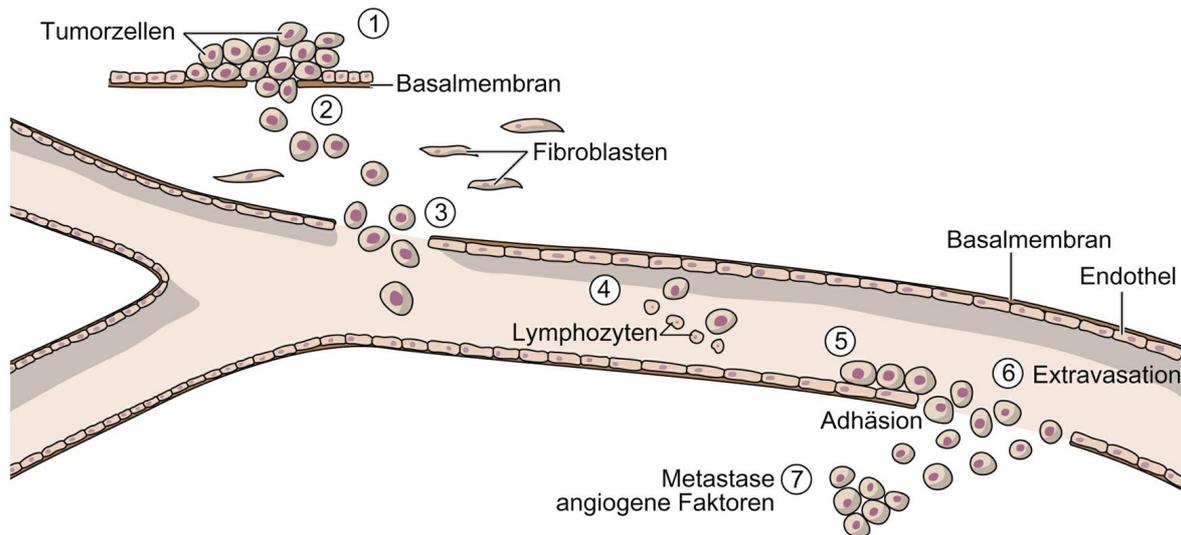
Auch Töchter von Trägerinnen der Brustkrebsgene BRCA1 und BRCA2 besitzen, wenn sie selbst Trägerinnen des Gens sind, eine erhöhte Wahrscheinlichkeit, an Brustkrebs zu erkranken.

### Zusammenfassung

- Die Epidemiologie befasst sich mit der Verbreitung und dem Verlauf von Krankheiten in der Bevölkerung.
- Sie hilft, Risikofaktoren, die zur Entstehung von Krebs führen, zu identifizieren bzw. Präventionsprogramme und Therapiemodelle auszuwerten und zu verbessern.
- „Tumorinzidenz“ bezeichnet die Häufigkeit des Auftretens bestimmter Tumoren bzw. Tumorgruppen innerhalb eines bestimmten Zeitraums.
- „Tumormortalität“ bezeichnet die Anzahl an Menschen pro 100 000 im Jahr, deren Tod auf eine Tumorerkrankung zurückzuführen ist.
- Risikofaktoren, die eine Tumorentstehung begünstigen, sind
  - chemische Substanzen, z. B. Benzpyrene (Bestandteile des Tabakrauchs),
  - UV-Strahlen,
  - genetische Disposition,
  - chronische Infektionen,
  - ungesunde Ernährung: 30 % aller Tumoren stehen im Zusammenhang mit ungesunden Ernährungsgewohnheiten.

# Invasion und Metastasierung

Die Fähigkeit zu Invasion und Metastasierung ( ) ist ein charakteristisches Merkmal maligner Tumoren. Beide sind von großer klinischer Bedeutung, denn im Fall einer Metastasierung ist die Wahrscheinlichkeit eines Spätrezidivs des Tumors wesentlich erhöht. Zusätzlich können Organe durch die Entstehung von Metastasen in ihrer Funktion gestört bzw. vom Tumor geschädigt werden.



**ABB. 3.1** Metastasierungskaskade. **1:** Tumorzellen erlangen invasive Potenz. **2:** Tumorzellen infiltrieren die Basalmembran und das angrenzende Bindegewebe. **3:** Invasion der Wand eines Blutgefäßes **4:** Immunologische Überwachung durch unterschiedliche Immunzellen **5:** Adhäsion an den Endothelzellen des Realisationsorts **6:** Extravasation mit Infiltration durch die Gefäßwand **7:** Metastasenbildung mit Angiogenese

## Invasion

Das invasive Wachstum eines Tumors erfolgt in drei Schritten:

- Auflösung von Zell-Zell-Kontakten
- Umbau der extrazellulären Matrix
- Bewegung der Tumorzellen

### Auflösung der Zell-Zell-Kontakte

Der erste Schritt der Invasion wird durch den Verlust bzw. die Veränderung zellulärer Haftstrukturen bedingt. Beispielhaft sollen hier die Cadherine erwähnt werden. Dabei handelt es sich um eine Gruppe zellulärer Haftproteine auf Epithelzellen, die aus einer intrazellulären und einer extrazellulären Domäne bestehen. Letztere bindet an Cadherine anderer Epithelzellen, wohingegen die Domäne innerhalb der Zelle mit dem zelleigenen Aktinskelett oder mit Signaltransduktionsmolekülen interagiert. Kommt es durch die Mutation von Cadherin-Genen oder durch Allelverlust zur fehlerhaften Expression dieser Proteine, wird das invasive Wachstum der Tumorzellen (z. B. Karzinomzellen) begünstigt.

### Umbau/Degradation der extrazellulären Matrix

Bei diesem Teilschritt der Invasion kommt es zu einer reversiblen Degradation der extrazellulären Matrix. Diese erfolgt durch die Sekretion von Enzymen der Tumorzellen, z. B. Metalloproteasen, Hyaluronidasen, Proteoglykanasen oder Serinproteasen. Diese Proteasen werden durch zelluläre Inhibitoren in aktiver und inaktiver Form gehemmt. Verläuft diese Inhibition aufgrund fehlender bzw. mangelhafter Synthese falsch, kann es zu einer Degradation der extrazellulären Matrix kommen. Von großer Bedeutung sind hierbei u.a. die Metalloproteasen, die wie folgt unterteilt werden:

- Kollagenasen-Zersetzung von Kollagen I–III
- Gelatinasen-Zersetzung von Kollagen IV und denaturiertem Kollagen (Gelatin)
- Stromelysine-Zersetzung von Kollagen IV

### Aktive Bewegung von Tumorzellen

Nach der enzymatischen Eröffnung von Geweberäumen kann es durch aktive, amöboide Fortbewegung der Zellen zu einer Migration von Tumorzellen in das umliegende Gewebe kommen. Für diesen Vorgang sind Matrixrezeptoren der Zellen verantwortlich. Ihre extrazelluläre Domäne haftet sich an die Bestandteile des Extrazellulärraums, z. B. die Basalmembran oder das Stroma. Ihr intrazellulärer Teil stellt den für die Bewegung notwendigen Fixpunkt am zellulären Aktinskelett dar.

## Metastasierung

„Metastasierung“ wird definiert als die Verschleppung von Tumorzellen in entfernte Körperregionen mit Ausbildung einer Tochtergeschwulst (= Metastase) ohne Kontinuität mit dem Primärtumor. Sie lässt sich in folgende Schritte unterteilen ( ):

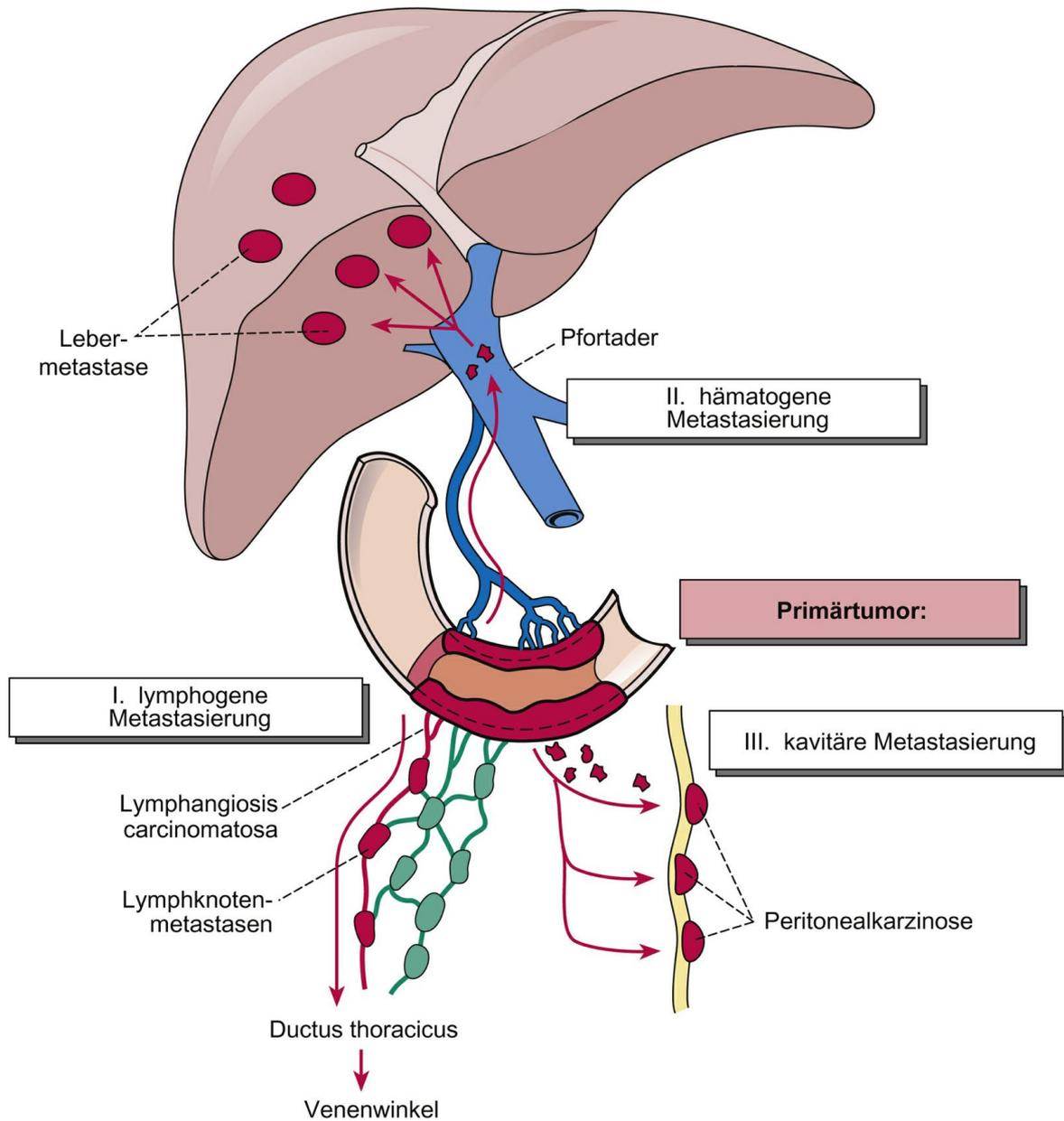


ABB. 3.2 Prinzipien der Metastasierung am Beispiel eines Kolontumors

- **Eindringen in die Metastasierungswege (= Intravasation):** Hierbei gelangen Tumorzellen in die Lymphe, das Blut oder Flüssigkeiten von Körperhöhlen.
- **Verschleppung der Tumorzellen**
- **Austritt aus den Metastasierungswegen (Extravasation)**

Viele Tumoren besitzen bestimmte Zielorgane im Rahmen ihrer Metastasierung. Als Ursache hierfür wird vermutet, dass die Tumorzellen aufgrund ihrer Oberflächenproteine nur mit bestimmten Organen mit ebenfalls spezifischen Oberflächenproteinen interagieren und nur in diese metastasieren können.

Die Prognose eines Tumorpatienten ist in den häufigsten Fällen nicht nur vom Wachstum des Primärtumors, sondern vom Ausmaß und Lokalisierung der Metastasierung abhängig.

## Metastasierungswege

### Lymphogene Metastasierung

Im Verlauf der lymphogenen Metastasierung kommt es zur Tumorausbreitung über die Lymphe mit Tumorwachstum in den Lymphknoten (Lymphknotenmetastasen) und in den Lymphgefäßen (Lymphangiosis carcinomatosa). Der in diesem Zusammenhang als „Sentinel-“ oder „Wächterknoten“ bezeichnete Lymphknoten ist jener Knoten, in dem die Lymphe eines umschriebenen Gewebeteils abfließt. Im Fall eines metastasierenden Tumors würde man in diesem Knoten als erstes Metastasen erwarten.

### Hämatogene Metastasierung

Die hämatogene Metastasierung beginnt mit dem Eintritt der Tumorzellen in die Gefäße (Intravasation), bis es zu deren Arretierung (Stopp) in den tumorspezifischen Zielorganen kommt. Die anschließende Extravasation bezeichnet den Übertritt der Tumorzellen aus dem Gefäßsystem. Man unterscheidet in der hämatogenen Metastasierung anhand der weiterleitenden venösen Gefäße sowie der Zielorgane ( ) folgende Metastasierungstypen:

**Tab. 3.1****Zielorgane von Metastasen**

Primärtumor	Metastasen
Magen-Darm-Tumoren Lungenkarzinom Mammakarzinom malignes Melanom	Leber
Sarkome	Lunge
Mammakarzinom Prostatakarzinom Nierenkarzinom Lungenkarzinom	Knochen
Mammakarzinom malignes Melanom Lungenkarzinom	ZNS

• **Kava-Typ:** Hier metastasieren Tumoren der Organe aus dem Einflussbereich der V. cava inferior oder superior in die Lunge, z. B. Tumoren der Schilddrüse, Niere, Leber und des distalen Rektums.

• **Lungen-Typ:** Zellen von Primärtumoren der Lunge gelangen über den linken Ventrikel in das Blutsystem und metastasieren in Organe des großen Kreislaufs.

• **Pfortader-Typ:** In die Leber metastasieren primär Tumoren aus dem Pfortadereinzugsbereich wie z. B. Magen-Darm, Pankreas und Milz.

Natürlich ist auch diese Einteilung nicht immer zutreffend. So kommt es durchaus vor, dass Organe übersprungen werden oder ein Tumor zuerst in die Lunge und dann in die Leber metastasiert.

**Kavitäre Metastasierung**

Sie bezeichnet das Wachstum eines Tumors in einem Hohlraum des Körpers, nachdem der Tumor in diesen eingewachsen ist. Dies geschieht häufig in serösen Höhlen (Pleura, Perikard und Peritoneum) oder auch in den Liquorräumen des Gehirns.

**Zusammenfassung**

- Die Invasion wird unterteilt in drei Phasen: Zellkontaktverlust, Auflösung der extrazellulären Matrix und Bewegung der Tumorzellen.
- Die drei Phasen der Metastasierung sind Intravasation, Verschleppung und Extravasation.
- Ein wichtiger Faktor des Metastasenwachstums ist die von den Tumorzellen induzierte Angiogenese.
- Die zwei am häufigsten in den Knochen metastasierenden Tumoren sind Mamma- und Prostatakarzinom.

# Molekulare Mechanismen

## Kanzerogenese

Der Prozess, in dem Zellen aufgrund genetischer Defekte transformieren, umfasst mehrere Schritte (. In dem Modell der Kanzerogenese unterscheidet man

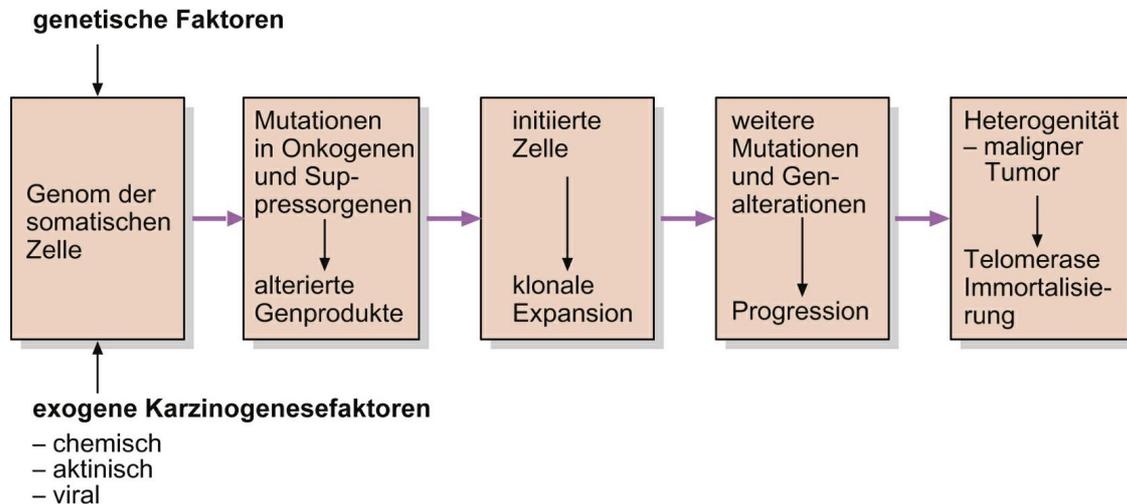


ABB. 4.1 Schritte der Kanzerogenese

- Initiierung,
- Latenzphase und
- Progression/Realisation.

Der Ausgangspunkt der Tumorentwicklung ist eine Veränderung der chromosomalen DNA (**Initiierung**). In den meisten Fällen werden diese Mutationen durch zelleigene Reparaturmechanismen beseitigt, es sei denn, diese sind ihrerseits in ihrer Funktion beeinträchtigt oder die Veränderungen übertreffen die Möglichkeiten der zellulären Kompensationsfähigkeit. Zu diesem Zeitpunkt sind die Tumorzellen nur mit molekulargenetischen Analyseverfahren nachweisbar.

In der darauf folgenden **Latenzphase** kommt es zur Proliferation der initial geschädigten Zellen, der durch weitere Veränderungen der DNA die eigentliche Tumorerkrankung folgt. Diese letzte Phase der Tumorgenese wird deshalb auch **Progression** oder **Realisation** genannt.

Durch die Schädigung der DNA kommt es zur pathologischen Transformation der ursprünglich gesunden Zelle. Die bedeutsamsten molekularen Elemente in diesem Prozess sind die antagonistisch funktionierenden **Onkogene** und **Tumorsuppressorgene** sowie ihre Genprodukte, die **Onkoproteine** und die **Tumorsuppressorproteine**.

## Onkogene

Die Onko- bzw. Protoonkogene umfassen eine Gruppe von Genen, die mittels ihrer Expressionsprodukte (Onkoproteine) die Proliferation, Mobilität und Differenzierung von Zellen steuern. Die durch Mutationen von Protoonkogenen zu Onkogenen entstehenden Onkoproteine verlieren häufig ihre spezifischen Eigenschaften. Beispielsweise kann es dazu kommen, dass ein Protein konstitutiv aktiviert bleibt, d. h. keine Ligandenbindung zur Aktivierung benötigt. Die Onkogenprodukte müssen jedoch nicht zwangsläufig in ihrer Funktion gestört sein, damit es zur Transformation der Zelle kommt. Häufig erfolgt diese ebenfalls durch die Aktivierung eines Onkogens und eine anormale Synthese des intakten Genprodukts. Das Ergebnis beider Mechanismen ist immer eine **gesteigerte Funktion des Gens oder des Genprodukts** (*gain of function*).

Tab. 4.1

### Die häufigsten Onkogene und Proteine

Funktion	Onkogen	Protein
Wachstumsfaktor	SIS	β-Kette des Thrombozytenwachstumsfaktors
Wachstumsfaktorrezeptoren	ERB-B1	epidermaler Wachstumsfaktor (auch EGFR)
intrazelluläre Wachstumsvermittlung	SRC	SRC-Proteinkinase
Transkriptionsfaktoren	MYC-Gene	MYC-Proteine

## Zykline und zyklinabhängige Kinasen

Zykline sind zellzyklusregulierende Proteine, die abhängig von den Zellzyklusphasen hoch- bzw. herunterreguliert werden. Sie vermitteln ihre mitogene (= zellteilungsfördernde) Wirkung u. a. durch die Aktivierung CDK (*cyclin-dependent kinases*).

## Transkriptionsfaktoren

Transkriptionsfaktoren sind intrazelluläre Proteine, die nach ihrer Aktivierung durch die Bindung an bestimmte DNA-Sequenzen deren Transkription steuern. Prominentes Beispiel dieser Gruppe von Genen ist das MYC-Gen. Sein Genprodukt myc induziert die Proliferation und hemmt die terminale Differenzierung von Zellen. Überexpression des myc-Proteins aufgrund einer Amplifikation des MYC-Gens kann in vielen Tumoren wie z. B. dem Neuroblastom, dem

Astrozytom oder auch dem kleinzelligen Lungenkarzinom nachgewiesen werden.

## Wachstumsfaktorrezeptoren

Wachstumsfaktoren sind Proteine, die durch Ligandenbindung aktiviert werden und ihrerseits intrazelluläre Signalwege aktivieren. Meistens kommt es entweder zu einer Überexpression oder zu einer Expression fehlerhaft funktionierender Proteine. Ein Beispiel hierfür ist FLT3 ( *FMS-like tyrosine kinase* ). Diese Rezeptortyrosinkinase wird physiologisch von hämatopoetischen Vorläuferzellen exprimiert. Bei 30 % aller akuten myeloischen Leukämien (AML) kann die Expression funktionell veränderter, konstitutiv aktivierter FLT3-Proteine nachgewiesen werden.

## Elemente der intrazellulären Signaltransduktion

Die Signaltransduktion innerhalb von Zellen, d. h. zwischen dem aktivierten Rezeptor und der zellulären Reaktion, ist aus mehreren Elementen bzw. Proteinen aufgebaut, die agonistisch und antagonistisch interagieren. Jedes Protein agiert mit anderen Proteinen und beeinflusst somit auf unterschiedlichste Weise z. B. die Zellteilung. Damit besitzt jedes dieser Signalkettenglieder ein onkogenes Potenzial.

Von zentraler Bedeutung in der Entstehung vieler Tumoren ist die **RAS-Gen-Familie**. Sie kodiert für membranständige Proteine, deren Aktivierung durch Stimulation u. a. zur Proliferation der Zelle führt. Mutationen dieser Gene führen häufig zu einer konstitutiven Aktivierung der Proteine und verursachen damit eine unkontrollierte Zellteilung.

## Wachstumsfaktoren

In vielen Magenkarzinomen hat sich eine autokrine Stimulation durch tumoreigene Wachstumsfaktoren als Bestandteil der Tumorgenese herausgestellt. Hierbei geht man davon aus, dass das Wachstumsfaktor-Rezeptorprotein Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2/neu) in ca. 20 % der Fälle erhöht exprimiert ist. Aufgrund der erhöhten Expression kommt es zur verstärkten Proliferation der Zellen u. a. durch autokrine Stimulation durch Wachstumsfaktoren.

## Wachstum von Tumoren

Die Entstehung eines Tumors hat ihren Ursprung in der Transformation einer gesunden Zelle. Durch deren Proliferation entsteht eine zunächst homogene Zellformation aus Subklonen, deren genetische Instabilität, u. a. verursacht durch Defekte der DNA-Reparaturmechanismen, eine zunehmende Tumorzellheterogenität bewirkt.

Ab einer Größe von 1–2 mm hängt das weitere Wachstum des Tumors primär von der Bildung neuer Gefäße ab. Kann sich ein Tumor bis zu dieser Größe noch durch Diffusion mithilfe des umliegenden Gewebes ernähren, ist er nun gezwungen, Substanzen wie Angiogenin oder den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) zu synthetisieren. Damit wird die Bildung neuer Gefäße induziert. Rein hypothetisch kann ein Tumor weiterwachsen, solange er genug Raum und Nährstoffe zur Verfügung hat. Der größte limitierende Faktor ist immer der Organismus, in dem er entsteht.

## Aktivierungsmechanismen

Es gibt eine Reihe von Mechanismen, die zur Aktivierung von Onkogenen führen. Am häufigsten treten die folgenden auf:

- Amplifikation
- Chromosomale Translokation
- Punktmutation

## Amplifikation

„Amplifikation“ bezeichnet die Vervielfachung von DNA z. B. im Rahmen einer zellulären Reaktion auf einen erhöhten Bedarf des Genprodukts oder durch fehlerhafte Replikation. Es handelt sich um die Vermehrung eines Genlokus im Vergleich mit dem Ploidisierungsgrad (= Anzahl der Chromosomensätze) der Zelle, wodurch die Zahl der Genkopien im Genom erhöht wird. Manche Tumorzellen amplifizieren auch als Reaktion auf eine Chemotherapie die durch die Medikamente beeinflussten Gene bzw. deren Genprodukte.

Ein Beispiel für die therapeutische Bedeutung von Amplifikationen in der Diagnostik und Therapie liefert Erb-B2 (auch HER2/neu) in Mammakarzinomen. In einem Teil der Patientinnen mit Mammakarzinomen kann eine Target-Therapie mit einem Antikörper gegen diesen Rezeptor erfolgen. Im Verlauf von Studien hat sich gezeigt, dass nur Patientinnen mit einer Amplifikation des HER2/neu-Locus von einer Therapie mit dem Antikörper profitieren ( ).

**Tab. 4.2**

### Onkogene, die durch ihre Amplifikation eine Rolle in der Tumorgenese spielen

Gen	Tumor
N-Myc	Neuroblastom
ERB-B2	Mammakarzinom
ERB-B2	Ovarialkarzinom

## Chromosomale Translokationen

Unter einer „Translokation“ versteht man die Neuordnung von Chromosomen oder Teilen derselben innerhalb eines Chromosomenbestands. Produkt eines solchen Vorgangs kann ein überexprimiertes Onkogen oder auch ein Fusionsgen sein. Eines der bekanntesten Beispiele ist Bcr-Abl. Es entsteht im Rahmen einer Translokation zwischen den Chromosomen 9 und 22. Durch diesen Austausch entsteht das Philadelphia-Chromosom. Es kann bei einem hohen Prozentsatz von chronisch-myeloischen Leukämien mittels PCR nachgewiesen werden.

## Punktmutationen

Bei dieser Art von Mutationen kommt es zu Veränderungen von einem einzelnen oder wenigen Basenpaaren. Sie können z. B. bei ca. 90 % aller Patienten mit Adenokarzinomen (innerhalb der RAS-Gen-Familie) des Pankreas nachgewiesen werden. Als Ursache werden v. a. Fehler im Verlauf der DNA-Reparatur diskutiert.

## Tumorsuppressorgene

Tumorsuppressorgene regulieren durch ihre Expressionsprodukte das Wachstum von Zellen. Im Gegensatz zu Onkogenen kommt es bei ihnen im Verlauf der Kanzerogenese nicht zu einer *gain of function* (z. B. durch erhöhte Aktivität des Genprodukts), sie verlieren vielmehr ihre zellzyklusregulierende Funktion (*loss of function*).

## Rb-Gen

Mittels seines Produkts fungiert dieses Gen als Regulator des Zellzyklus in der G1-S-Phase der Zellteilung ( ). Seinen Namen erhielt es nach der Erforschung

seiner wichtigen Rolle im Rahmen der Genese des Retinoblastoms. Es wird jedoch auch bei vielen anderen Tumoren in defektem Zustand vorgefunden. Durch molekulare Techniken konnte nachgewiesen werden, dass der Defekt immer in einem in der Region 13q14 liegenden Gen auftritt.

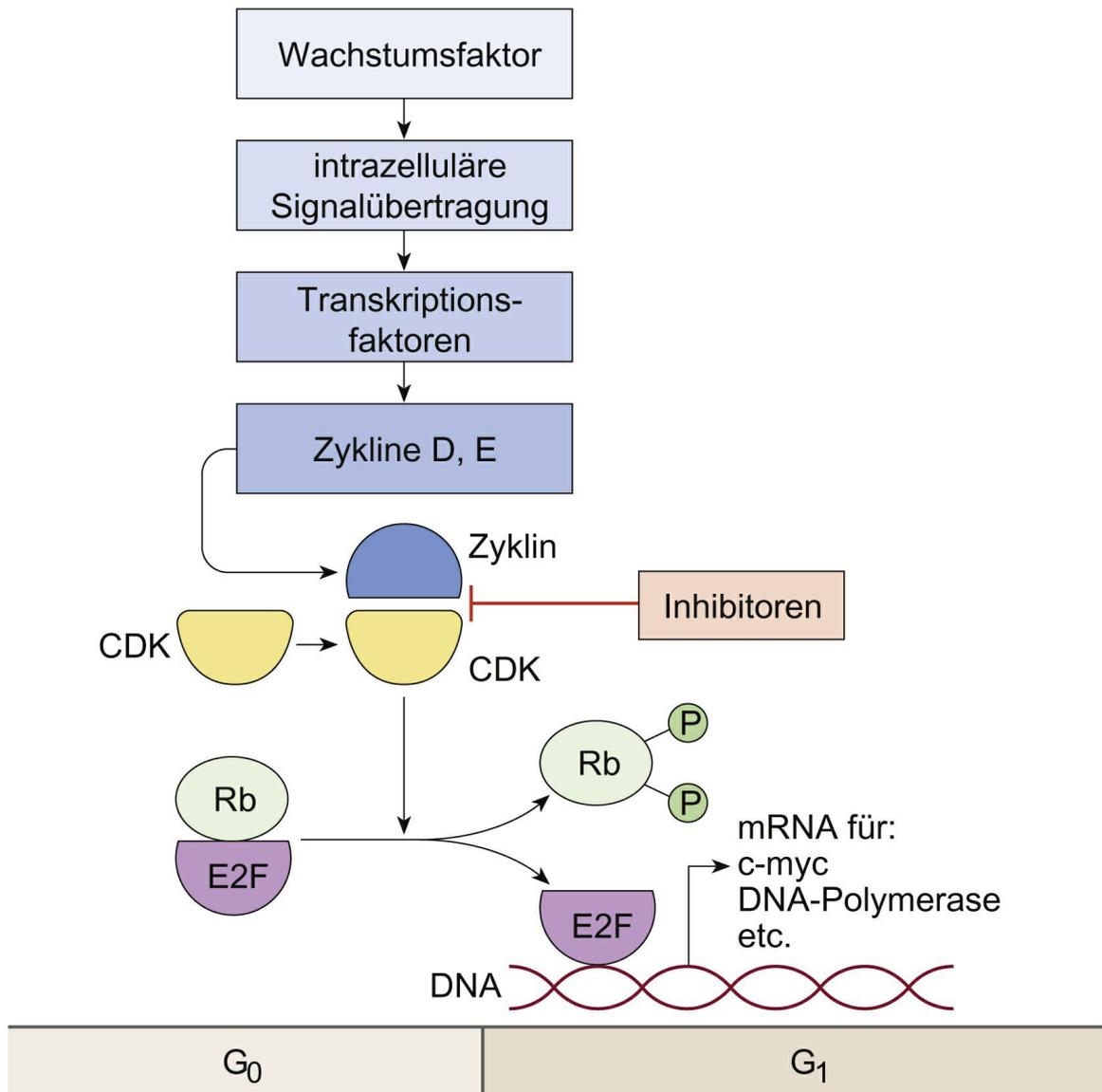


ABB. 4.2 Zellzyklusregulierende Funktion des Rb-Proteins

### p53

Der „Hüter des Genoms“ besitzt wie das Rb-Gen eine tumorsuppressive Funktion. Im Fall eines Schadens der DNA entscheidet p53 darüber, ob dieser reparabel ist oder nicht. Ist Letzteres der Fall, stoppt es die Teilung der Zelle und initialisiert deren Apoptose ( ).

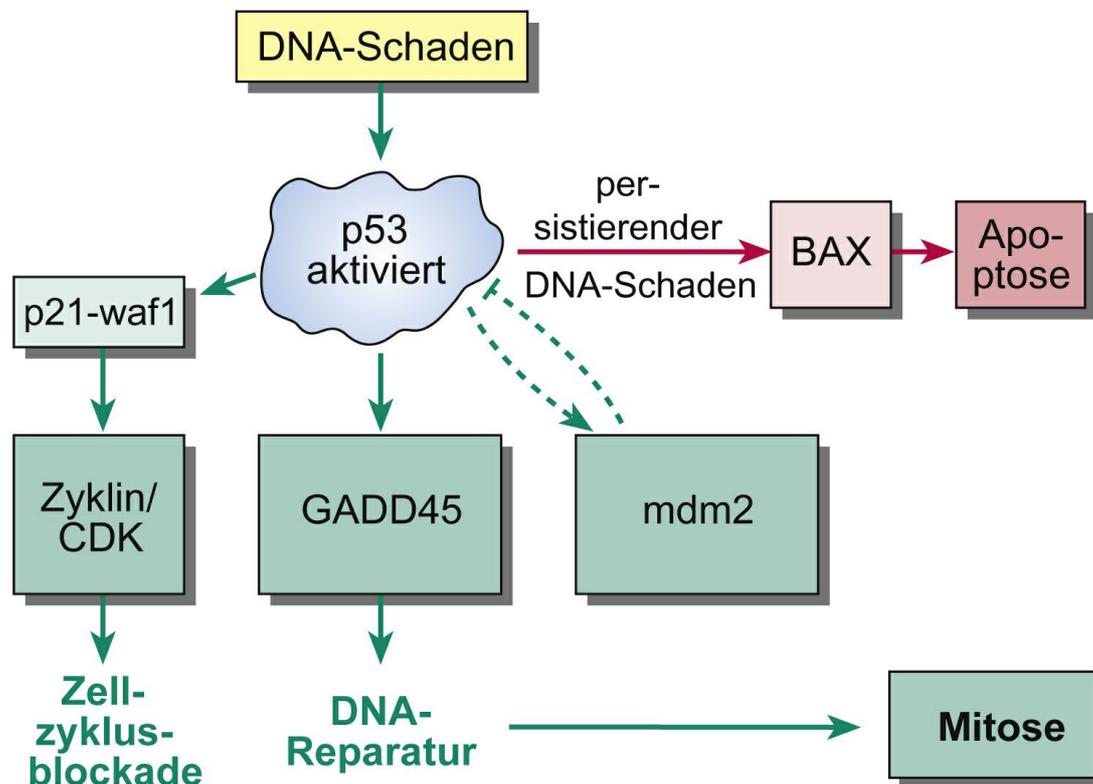


ABB. 4.3 Das Tumorsuppressorgen p53 und seine Funktion

In der Regel verlieren mutierte p53-Proteine ihre Funktion im Zellzyklus, was zu unreguliertem Wachstum sowie zu chromosomaler Instabilität der transformierten Zellen führt. Besonders Letzteres hat eine Akkumulation von genetischen Veränderungen zur Folge, wie sie häufig bei Tumorzellen vorgefunden wird.

Darüber hinaus hat der Funktionszustand von p53 auch eine therapeutische Bedeutung: Tumorzellen mit fehlerhafter Funktion sind häufiger resistent gegenüber Chemo- und Strahlentherapie als Zellen mit normal funktionierendem p53.

## DNA-Reparaturgene in Tumorzellen

Fehlerhafte Basenpaarungen, die im Verlauf der Replikation oder durch kanzerogene Einflüsse entstehen, werden durch bestimmte Reparaturmechanismen behoben. Mittlerweile sind mehrere Krankheiten bekannt, die auf Defekte von Genen zurückzuführen sind, die für DNA-Reparaturproteine kodieren.

Die ersten wissenschaftlich untersuchten Gene dieser Gruppe waren die des Mut-HLS-Systems von *E. coli*, das in der Lage ist, Fehlpaarungen von bis zu vier Basenpaaren zu reparieren. Äquivalente humane Gene wurden mittlerweile bei Patienten im Zusammenhang mit dem HNPCC (hereditäres Non-Polyposis-Kolonkarzinom) gefunden. Hierbei wurden Mutationen in vier Reparaturgenen festgestellt (hMSH2, hMLH1, hPMS1 und hPMS2), die zusammen mit weiteren Mutationen einen Teilschritt in der Entwicklung des Kolonkarzinoms darstellen.

Die Amsterdam-I/II-Kriterien werden zur klinischen Diagnose des HNPCC-Syndroms herangezogen.

### Amsterdam-Kriterien I

- Mindestens drei Familienangehörige mit histologisch gesichertem kolorektalem Karzinom, davon einer mit den beiden anderen erstgradig verwandt; FAP muss ausgeschlossen sein.
- Wenigstens zwei aufeinanderfolgende Generationen betroffen
- Bei mindestens einem Patienten Diagnosestellung vor dem 50. Lebensjahr

### Amsterdam-Kriterien II

1. Mindestens drei Familienangehörige mit histologisch gesichertem kolorektalem Karzinom oder einem Karzinom des Endometriums, Dünndarms oder Urothels (ableitende Harnwege/Nierenbecken), davon einer mit den beiden anderen erstgradig verwandt; FAP muss ausgeschlossen sein.
2. Wenigstens zwei aufeinanderfolgende Generationen betroffen.
3. Bei mindestens einem Patienten Diagnosestellung vor dem 50. Lebensjahr.

Ein zweites Krankheitsbild, das auf den Defekt von DNA-Reparaturmechanismen zurückzuführen ist, stellt das Xeroderma pigmentosum dar. Die mit dieser Krankheit vergesellschaftete erhöhte Wahrscheinlichkeit von Hautkrebs ist Folge einer Ansammlung von UV-Licht-induzierten Pyrimidin-Dimeren, die eine fehlerfreie DNA-Replikation verhindern.

## Zusammenfassung

- Das aktuelle Modell der Kanzerogenese unterscheidet drei Schritte: Initiation, Latenzphase und Realisation.
- Onkogene sind eine Gruppe von Genen, die durch ihre gesteigerte unregulierbare Funktion von großer Bedeutung in der Kanzerogenese sind.
- Wichtige Onkogengruppen sind jene Gene, die für Wachstumsfaktoren, Proteine der intrazellulären Signaltransduktion, Wachstumsfaktorrezeptoren, Zytokine und Transkriptionsfaktoren kodieren.
- Veränderte RAS-Gene, wie sie bei Karzinomen des Kolons und des Pankreas bei vielen Patienten nachgewiesen werden können, sind ein Beispiel für eine Untergruppe von Onkogenen.
- Eine Überexpression von Zyklinen, z. B. durch die Amplifikation eines Genlokus, kann molekularbiologische Ursache einer neoplastischen Erkrankung sein.
- Drei wichtige Aktivierungsmechanismen von Onkogenen sind Amplifikation, chromosomale Translokation und

#### Punktmutationen.

- Eine Amplifikation von DNA-Bestandteilen erfolgt im Rahmen einer physiologischen, zellulären Reaktion oder pathologisch durch Fehler in der DNA-Reparatur.
- Durch chromosomale Translokationen kann es zur Entstehung von Fusionsgenen wie BCR-Abl kommen.
- Punktmutationen der RAS-Gene können bei 90 % aller Pankreaskarzinome nachgewiesen werden.
- Bei Tumorsuppressorgenen kommt es im Verlauf der Kanzerogenese zu einem Funktionsverlust, dem *loss of function*. Produkte bekannter Tumorsuppressorgene sind das Rb-Protein sowie p53.
- Veränderte DNA-Reparaturgene spielen besonders in der Genese des HNPCC und des Xeroderma pigmentosum eine bedeutende Rolle.

# Systematik

Die Einteilung von Tumoren stützt sich neben ihrem biologischen Verhalten (Dignität) und der Ausbreitung (Staging) auch auf das Ursprungsgewebe des Tumors. Folgende Tumoren können unterschieden werden:

- Tumoren des inneren und äußeren Keimblatts (epitheliale Tumoren)
- Tumoren des mittleren Keimblatts (mesodermale Tumoren)

Zusätzlich werden in diesem Kapitel die dysontogenetischen Tumoren behandelt. Dies ist eine Gruppe von Tumoren, die aufgrund embryonaler Fehlentwicklung entsteht.

## Epitheliale Tumoren

Das Ursprungsgewebe epithelialer Tumoren sind Platten- oder Drüsenepithel bzw. Urothel. Benigne epitheliale Tumoren enden auf -om, maligne auf -karzinom.

### Benennung epithelialer Tumoren

- Benigne:
  - Papillom
  - Adenom
- Maligne:
  - Karzinom (Adeno-)

## Benigne epitheliale Tumoren

Zu den benignen epithelialen Tumoren gehören die Adenome ( ) und Papillome. **Papillome** sind Tumoren des oberflächlichen Plattenepithels der Haut und von Plattenepithel bedeckter Schleimhaut und Urothel. Ihr fingerförmiges Wachstum (papillär) ist hierbei namensgebend. **Adenome** bestehen aus Drüsenepithel und Parenchym und sind makroskopisch als knotige, abgekapselte Strukturen erkennbar ( ). Nach ihrem Wachstum werden sie in tubuläre, trabekuläre, follikuläre und zystische Adenome unterteilt.

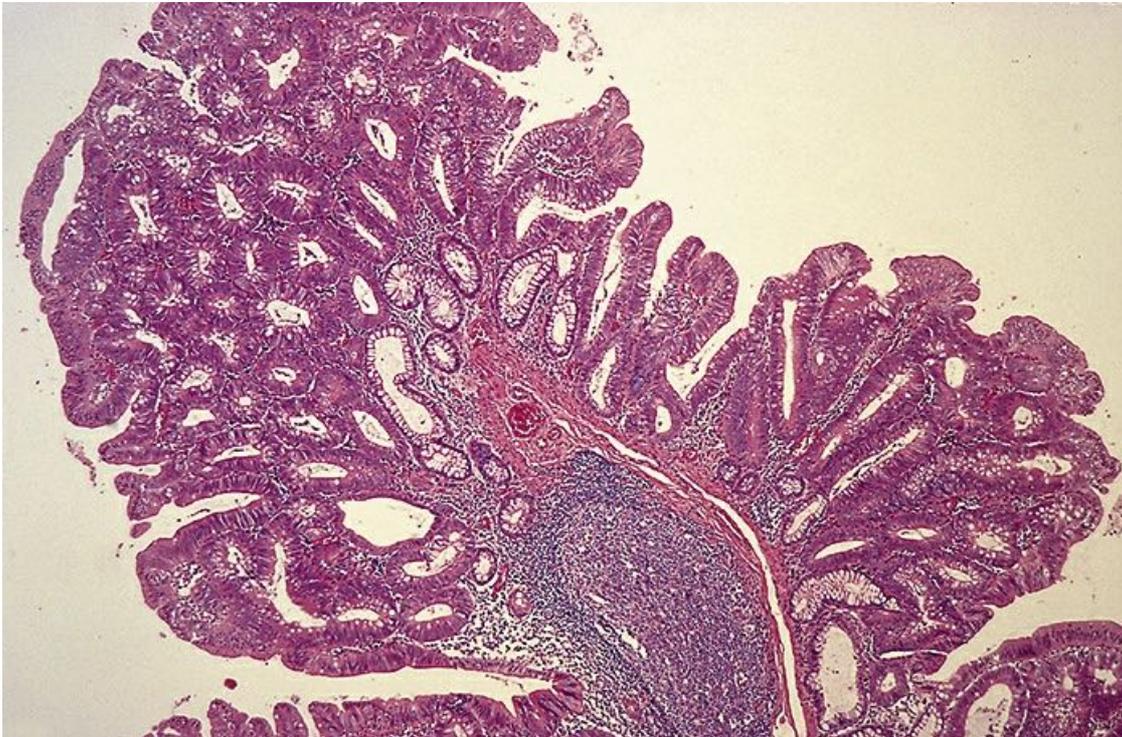


ABB. 5.1 Tubuläres Adenom des Kolons (mikroskopische Aufnahme)



ABB. 5.2 Tubuläres Adenom des Kolons (makroskopische Aufnahme)

### Maligne epitheliale Tumoren

Karzinome sind die häufigsten Malignome. Sie machen 90 % aller Malignome aus und werden anhand ihrer Ursprungsepithelien in drei Gruppen unterteilt:

- Das Plattenepithelkarzinom wächst endophytisch („nach innen wachsend“), knotig und häufig ulzerierend ( ). Es entsteht aus organständigem Plattenepithel bzw. Plattenepithelmetaplasien, z. B. in der Bronchialschleimhaut.

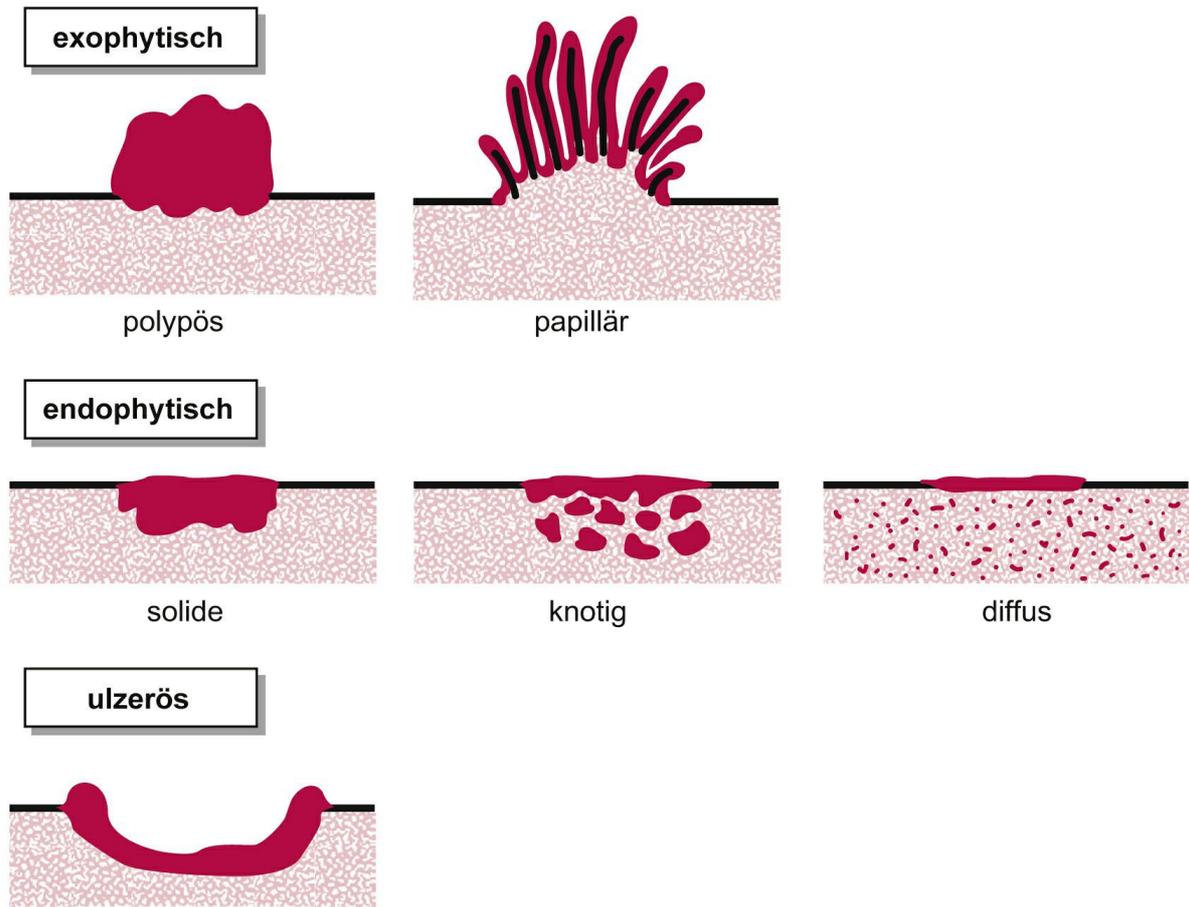


ABB. 5.3 Wachstumsformen von Tumoren

- Adenokarzinome gehen vom Drüsengewebe oder von zylinderepithelhaltiger Schleimhaut aus. Sie zeigen unterschiedliche Wachstumsformen (tubulär, papillär oder diffus), beispielhaft hierfür ist das dargestellte Adenokarzinom des Magens.

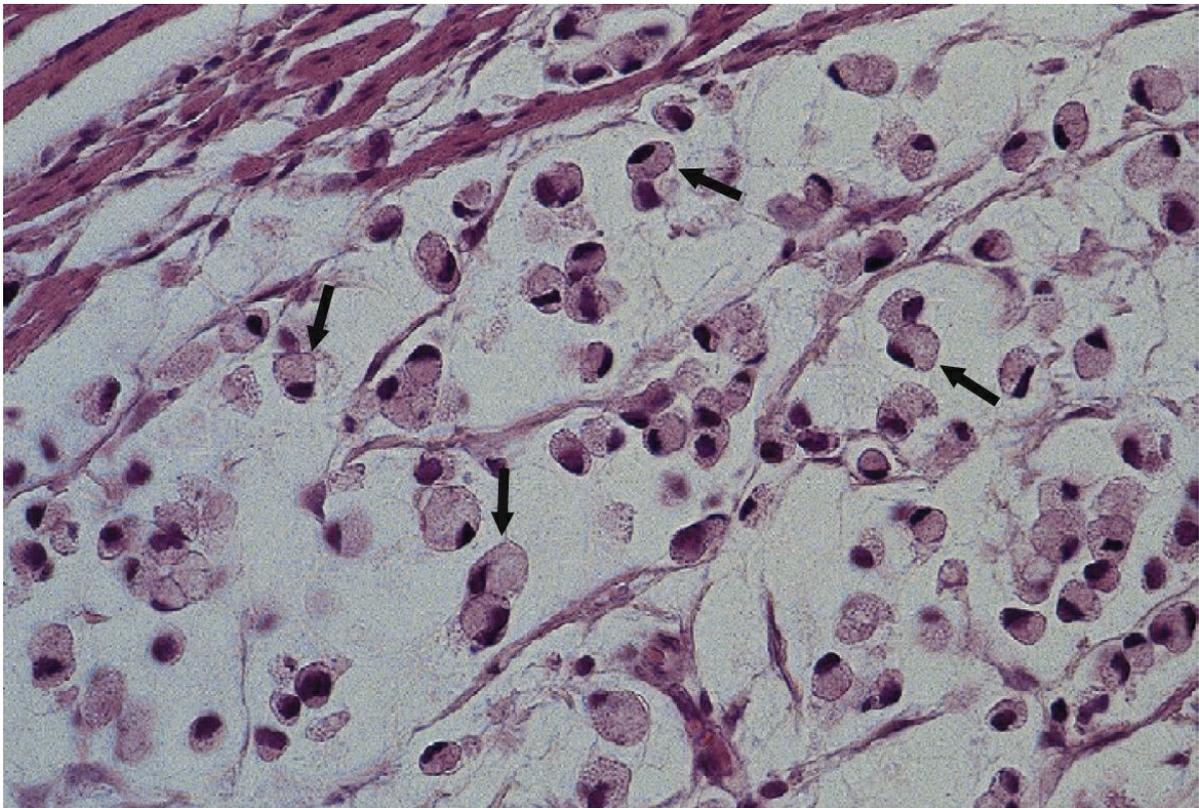


ABB. 5.4 Adenokarzinom des Magens

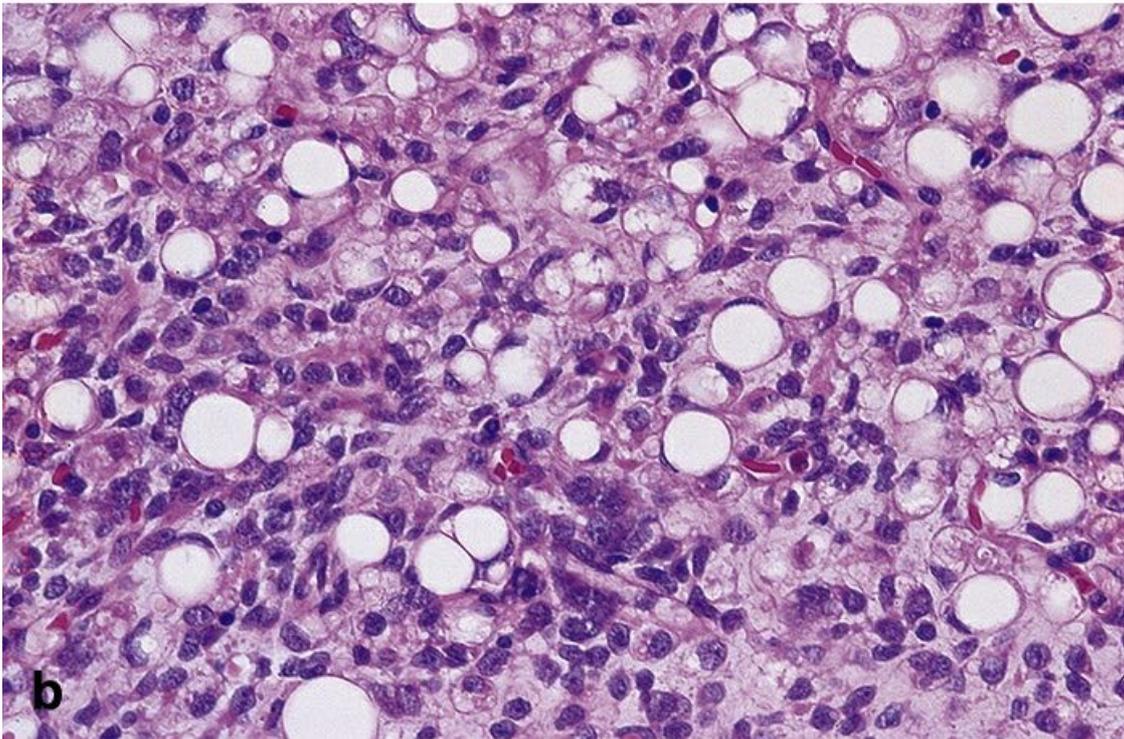
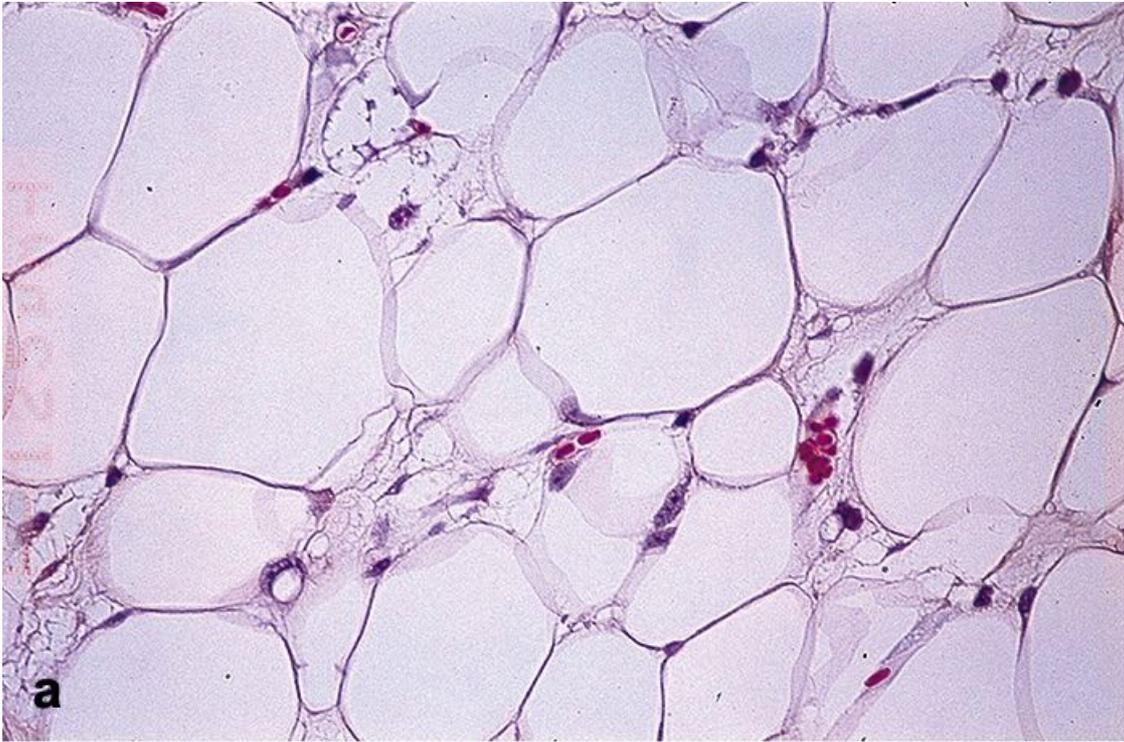


ABB. 5.5 Mikroskopische Bilder eines Lipoms (a) und eines Liposarkoms (b)

- Bei Urothelkarzinomen handelt es sich um maligne Tumoren, die zu 90 % in der Harnblase und den ableitenden Harnwegen vorkommen.

## Mesenchymale Tumoren

Ursprungsgewebe der mesenchymalen Tumoren sind Muskel-, Binde- und Stützgewebe sowie Gefäßgewebe und Blutzellen.

Benigne Tumoren des Mesoderms enden stets auf -om, maligne auf -sarkom. Als „-blastome“ werden benigne mesodermale Tumoren bezeichnet, die aus den mesenchymalen Vorläuferzellen entstanden sind. gibt einen Überblick über die Systematik der gesamten Tumorgruppe.

**Tab. 5.1****Systematik mesenchymaler Tumoren**

Ausgangsgewebe	Gutartiger Tumor	Bösartiger Tumor
Lymphatisches Gewebe	–	malignes Lymphom
Hämatopoetisches Gewebe	–	Leukämie
Plasmazellen	–	Plasmozytom
Bindegewebe	Fibrom	Fibrosarkom
Glatte Muskulatur	Leiomyom	Leiomyosarkom
Quer gestreifte Muskulatur	Rhabdomyom	Rhabdomyosarkom
Fettgewebe	Lipom ( )	Liposarkom ( )
Knorpelgewebe	Chondrom	Chondrosarkom
Knochengewebe	Osteom	Osteosarkom
Blutgefäße	Hämangiom	Hämangiosarkom
Lymphgefäße	Lymphangiom	Lymphangiosarkom
Meningen	Menineom	Meningeosarkom
Melanozyten	Nävuszellnävus	malignes Melanom
Lebergewebe (primitive Trabekel)	–	Hepatoblastom

**Dysontogenetische Tumoren**

Unter diesem Begriff werden alle Tumoren zusammengefasst, die auf eine Störung der embryonalen und fetalen Entwicklung zurückzuführen sind:

- Teratome ( )



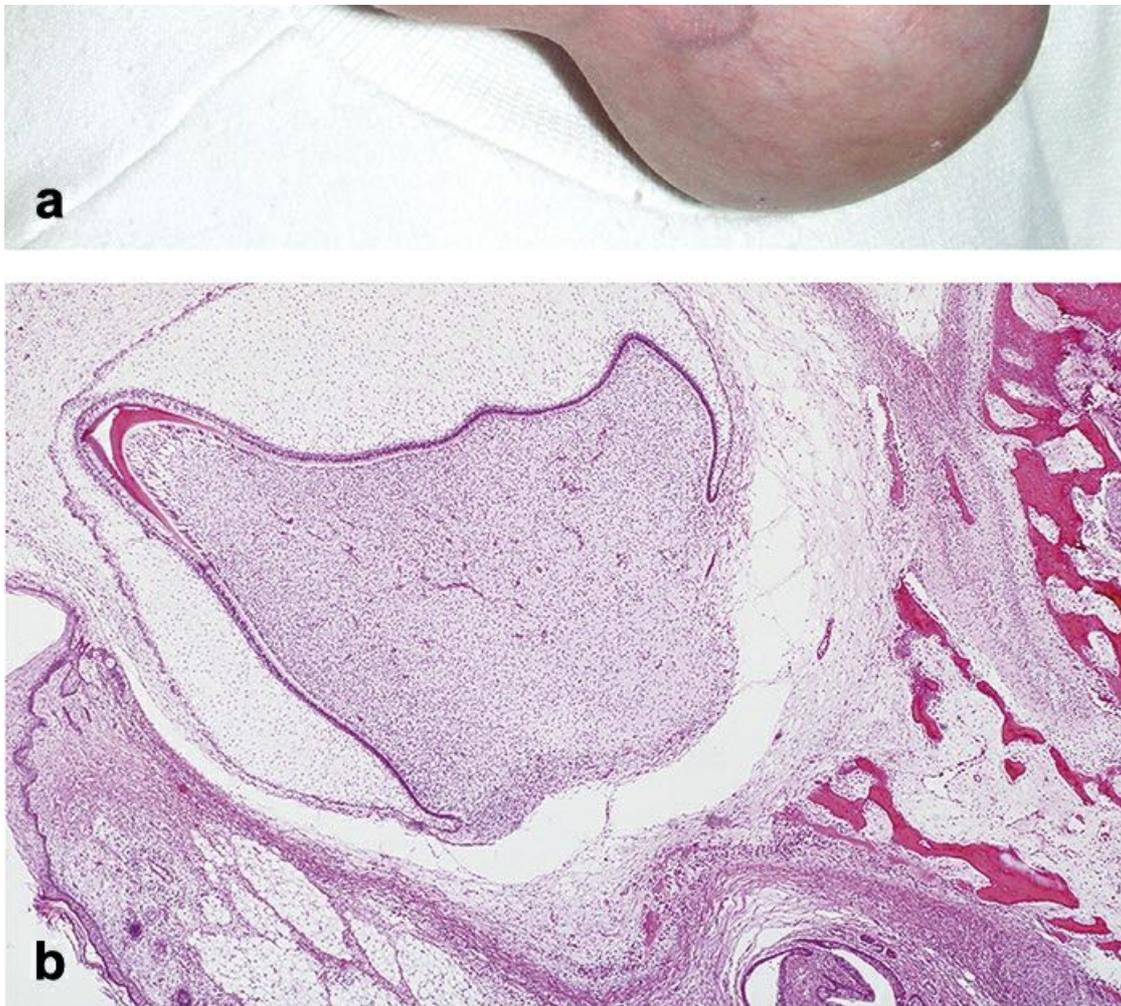


ABB. 5.6 Makroskopische Abbildung eines Teratoms.

- Embryonale Tumoren
- Hamartome

Ursprungsgewebe der Teratome sind alle drei Keimblätter. Dementsprechend enthalten sie Gewebe des Ekto-, Ento- und Mesoderms. In der Regel findet man bei Erwachsenen Tumoren, die gut differenzierte, jedoch stark unterschiedliche Gewebe enthalten (z. B. Haare, Haut und Knochen), bei Kindern hingegen häufiger maligne unreifere Teratome.

Embryonale Tumoren gehen auf eine fehlerhafte Entwicklung von Gewebe im Lauf der Organentwicklung zurück. Beispielhaft für einen solchen Tumor ist das Retinoblastom. Hierbei kommt es durch den Verlust eines Suppressorgens (Rb) zur Entstehung eines infiltrativ wachsenden Tumors aus embryonalen Netzhautzellen.

Weitere embryonale Tumoren sind:

- Neuroblastom: Tumor des sympathischen Nervensystems
- Hepatoblastom: Tumor aus den Vorläuferzellen des Leberparenchyms
- Wilms-Tumor: Tumor aus embryonalen Nierenzellen

### Hamartome

Dieser Begriff bezeichnet tumorartige Gewebsveränderungen mit normaler Differenzierung aufgrund fehlerhaften Wachstums. Im Tumor befinden sich differenzierte, jedoch ungeordnete Zellen, die nicht der normalen Organarchitektur entsprechen. Neoplasien dieser Art sind jedoch sehr selten und noch weniger häufig maligner Dignität (z. B. Hamartochondrom der Lunge bzw. Angiomyolipom der Niere).

### Weitere Tumoren

Einige Tumoren können nicht in die genannten fünf Gruppen eingeteilt werden:

- **Mischtumoren:** Sie enthalten mehrere Gewebetypen. Das pleomorphe Adenom der Speicheldrüse besteht z. B. aus mesenchymalem und epithelalem Gewebe.
- **Gliom:** Dies sind Tumoren des ZNS.
- **Onkozytome** sind Tumoren, die aus bestimmten eosinophilen Drüsenepithelzellen entstehen, z. B. dem der Speicheldrüse.

### Staging und Grading

Im Rahmen einer möglichst effektiven Therapie spielen u. a. die Bestimmung des Tumortyps, seines Malignitätsgrads (Grading) und der Ausbreitung im Körper (Staging) wichtige Rollen. Die Stadieneinteilung des AJCC (American Joint Cancer Committee) und der UICC (Union Internationale Contre le Cancer) sind größere Einteilungen zur Therapieentscheidung, die auf dem TNM-System der Tumorausbreitung aufbauen und weitere Kriterien (z. B. das Grading) einbeziehen.

Die TNM-Klassifikation ist von großer klinischer Bedeutung und bestimmt die Tumorausdehnung. Eine Ausnahme stellen die malignen Hämatoblastosen dar.

### Histopathologisches Tumorigradung

Das Grading gibt den Grad der Differenzierung des Tumorgewebes an und ist Anhaltspunkt für die Einstufung des Malignitätsgrads des Tumors. Anhand

zytologischer und histologischer Kriterien werden die Tumoren in Gruppen unterteilt: von G1 (hoch differenziert) bis G4 (entdifferenziert). Für einzelne Entitäten, z. B. dem Prostatakarzinom, bestehen weitere individuelle Grading-Systeme.

Nach den Klassifikationskriterien der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) werden Tumorzellen in Grad 1–4 oder Grad 9 unterteilt:

- Grad 1: hoch differenziertes bösartiges Gewebe
- Grad 2: mäßig differenziertes bösartiges Gewebe
- Grad 3: schlecht/niedrig differenziertes bösartiges Gewebe
- Grad 4: nicht differenziertes bösartiges Gewebe
- Grad 9: keine Beurteilung des Tumorgewebes möglich

Bei Tumoren des Gehirns und Hämatablastosen findet nur das Grading, jedoch kein Staging Anwendung.

## TNM-Klassifikation von Tumoren

Das am häufigsten angewandte Verfahren zur Klassifizierung von Tumoren erfolgt anhand von makroskopischer Untersuchung der Größe des Primärtumors (T), des Lymphknotenbefalls (N) und der Fernmetastasen (M). Bei multiplen Tumoren nimmt man die höchste T-Kategorie und setzt die Multiplizität oder Anzahl in Klammern dahinter, z. B. pT2(3) ( ).

**Tab. 5.2**

### TNM-Klassifikation von Tumoren

T = Primärtumor	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden.
T0	Es gibt kein Anzeichen für einen Primärtumor.
T1–T4	Größe und lokale Ausbreitung des Tumors in umliegendes Gewebe
N = Regionäre Lymphknoten	
NX	Regionäre Lymphknoten sind nicht beurteilbar.
N0	Es sind keine regionären Lymphknotenmetastasen feststellbar.
N1–N3	Befall regionärer Lymphknoten, direkt durch den Primärtumor
M = Fernmetastasen	
MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden.
M0	keine vorliegenden Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

### Fernmetastasen

Bei vorliegenden Fernmetastasen werden die jeweiligen Organe, in denen die Metastasierung erfolgt, mittels eines Affix gekennzeichnet:

- Lunge (PUL)
- Leber (HEP)
- ZNS (BRA)
- Haut (SKI)
- Knochenmark (MAR)
- Peritoneum (PER)
- Nebenniere (ADR)
- Andere (OTH)
- Knochen (OSS)
- Pleura (PLE)
- Lymphknoten (LYM)

### Präfix und Suffix

Die folgenden Buchstaben sind bisweilen vor der TNM-Klassifikation zu finden (Präfix):

- p: pathologisches Stadium
- c: klinisches Stadium
- r: Rezidiv
- u: Ultraschalldiagnostik
- y: Zustand nach Therapie
- a: Autopsie

Das Suffix nach dem T in der TNM-Klassifikation bedeutet:

- m: multiple Tumoren der gleichen Region
- is: Carcinoma in situ
- cy: zytologisch (aus Pleuraerguss oder Aszites)

Das Suffix nach dem N kann folgende Bedeutung haben:

- sn: Sentinel-Lymphknoten
- i: isolierte Tumorzelle
- mol: molekulargenetische Untersuchung

x-Suffix nach der TNM-, G- und R-Klassifikation zeigt an, dass eine sichere Zuordnung aufgrund ungenügender Angaben nicht möglich ist.

## R-Klassifikation

Die R-Klassifikation gibt die Vollständigkeit der operativen Tumorentfernung und die Zerstörung durch Chemo- oder Strahlentherapie an. R0 steht für keinen

nachweisbaren Residualtumor, R1 beschreibt einen nur histologisch nachweisbaren Residualtumor. Im Unterschied dazu sind bei einem R2-resizierten Tumor noch makroskopisch sichtbare Tumorreste vorhanden.

### **Zusammenfassung**

---

- Gutartige epitheliale Tumoren enden auf -om.
- Bösartige epitheliale Tumoren enden auf -karzinom.
- Ursprungsgewebe von Karzinomen sind z. B.:
  - Plattenepithel (z. B. Zervixkarzinom)
  - Drüsenepithel (z. B. Adenokarzinom des Magens)
  - Urothel (Harnblasenkarzinom)
- Dysontogenetische Tumoren werden unterteilt in Teratome, embryonale Tumoren und Hamartome.
- Teratome bestehen i. d. R. aus Geweben aller drei Keimblätter.
- Einer der häufigsten embryonalen Tumoren ist das Retinoblastom.
- Hamartome sind in den seltensten Fällen maligner Dignität.

---

# Spezieller Teil

## OUTLINE

---



---

# Hämatoblastosen

## OUTLINE

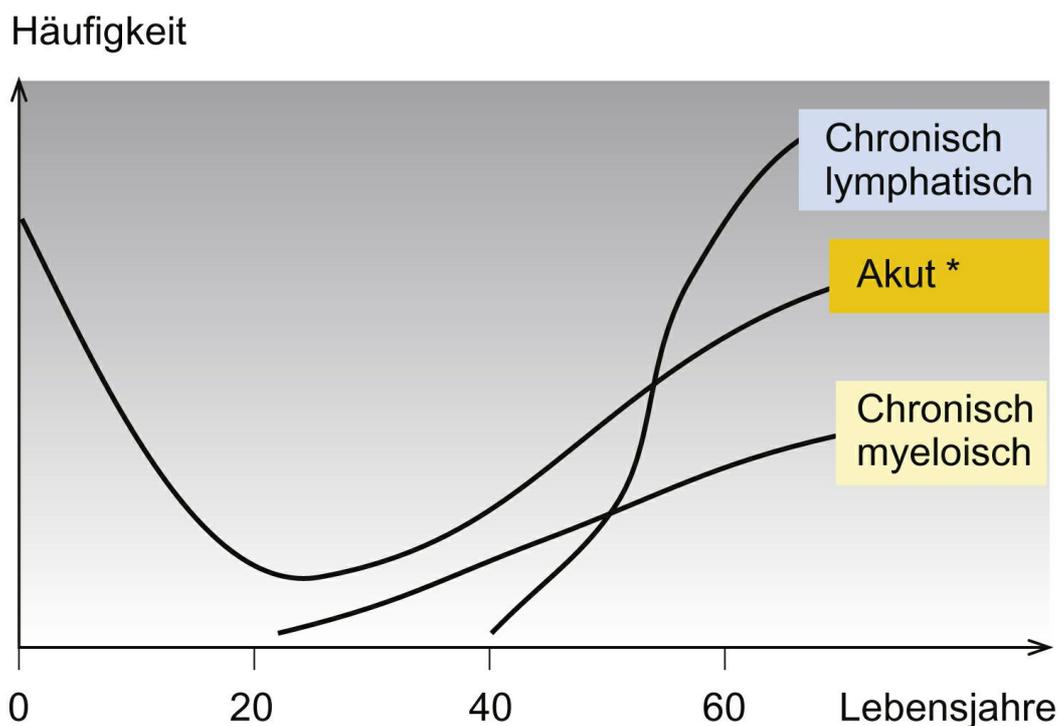
---



# Akute und allgemeine Leukämien

## Allgemeine Leukämien

Dieser Gruppe neoplastischer Erkrankungen liegt die autonome Proliferation einer Leukozytenform zugrunde. Jährlich erkranken ca. 10 250 Menschen unterschiedlichen Alters ( ) in Deutschland (5 500 Männer und 4 750 Frauen) an einer der verschiedenen Leukämieformen:



\* Im Kindesalter überwiegend akut lymphatisch, im Erwachsenenalter akut myeloisch.

ABB. 6.1 Altersverteilung der wichtigsten Leukämieformen

- Akute Leukämie (ALL oder AML)
- Chronische myeloische Leukämie (CML)
- Chronische lymphatische Leukämie (CLL)

Histologisch erkennt man Leukämien am Vorhandensein von Tumorzellen im Blut und v. a. in den blutbildenden Organen sowie an der Verdrängung normaler Blutzellen aus dem Knochenmark. Klinisch ergeben sich aus den histologisch feststellbaren Prozessen die charakteristischen Leitsymptome Anämie, Blutungen (Thrombozytopenie), Infektanfälligkeit (Granulozytopenie) und Beeinträchtigungen der Organfunktionen.

Der typische **Ablauf** einer Leukämie besteht aus mehreren Phasen, die nach der im Blut vorhandenen Zahl von Leukozyten benannt sind:

- Die **aleukämische Phase** ist durch eine auf das Knochenmark beschränkte Proliferation von entarteten unreifen Zellvorstufen (Blasten) definiert.
- In der **subleukämischen Phase** befinden sich schon erste unreife Vorstufen im peripheren Blut.
- In der letzten, der **leukämischen Phase**, nehmen diese zahlenmäßig deutlich zu.

### Ätiologie

Meistens sind die genauen krankheitsauslösenden Faktoren unbekannt. Als gesichert gilt, dass Umweltfaktoren und genetische Faktoren bei vielen Leukämieformen eine entscheidende Rolle in der Entstehung spielen ( ).

**Tab. 6.1****Bekannte Faktoren bei der Leukämieentstehung**

Faktor	Leukämieform
Genetisch	
Trisomie 21	ALL
Philadelphia-Chromosom	CML
Umwelt	
ionisierende Strahlen	AML + CML
chemische Substanzen	CML + AML
Zytostatika	AML
Viren	T-Zell-Leukämie

**Klassifikation**

Die **Klassifikation** der akuten Leukämien wird mittels morphologischer, zytochemischer und immunzytologischer Untersuchungen durchgeführt. Die Leukämien werden in akute lymphatische und akute nicht-lymphatische Neoplasien unterteilt. Neben der Diagnosestellung sind die Untersuchungen von Bedeutung für Prognoseabschätzung und Verlaufskontrolle.

**Diagnostik und Therapie**

Die Diagnose wird grundsätzlich mithilfe einer immunohistologischen Untersuchung des Blutes, des Knochenmarks sowie diversen weiteren Untersuchungsmethoden gestellt. Die therapeutischen Maßnahmen sind ebenso vielfältig wie die diagnostischen und variieren von Leukämie zu Leukämie.

**Akute myeloische (AML) und akute lymphatische (ALL) Leukämie**

Beide Erkrankungen entstehen entweder aus myeloiden (AML) oder lymphozytären (ALL) Vorläuferzellen. Im Gegensatz zur ALL, die 80 % aller akuten Leukämien im Kindesalter ausmacht, leiden 80 % aller akuten Leukämiepatienten im Erwachsenenalter an einer AML. Insgesamt erkranken jährlich in Deutschland ca. 3 600 Menschen an einer AML sowie 550 an einer ALL.

**Klinik****AML**

Die klinische Symptomatik wird in erster Linie durch die verminderte Knochenmarkfunktion und die daraus resultierende Störung der normalen Hämatopoese bestimmt:

- Die Patienten sind aufgrund einer verringerten Anzahl funktionstüchtiger Granulozyten anfällig für **Infektionen**.
- Eine **Blutungsneigung** sowie Petechien, Schleimhautblutungen oder auch Hämatome sind Symptome der verringerten Thrombozytenzahl.
- Durch die parallel stattfindende Beeinflussung der Hämatopoese zeigen die Patienten häufig Anzeichen einer **Anämie** wie z. B. Leistungsknick, Kopfschmerzen, Schwäche.

Des Weiteren gibt es, bedingt durch die erhöhte Zellzahl und den unphysiologischen Zellzerfall, eine Reihe von häufig auftretenden, metabolischen Effekten. Die **Hyperurikämie** beispielsweise entsteht durch eine interstitielle oder intraurethrale Obstruktion bereits bei mäßiger oder mittlerer Leukozytose. Ein weiteres Beispiel ist die **disseminierte intravasale Koagulopathie (DIC)**.

**ALL**

Patienten mit einer ALL zeigen aufgrund der beeinträchtigten Knochenmarkfunktion und der erhöhten Zellzahl ähnliche Symptome wie AML-Patienten. Häufig werden eine **Verschlechterung des Allgemeinzustands** und in vielen Fällen Beschwerden, die auf den Befall von weiteren Organen zurückzuführen sind, beklagt. Als klinische Zeichen dieser extramedullären Symptome versteht man u.a. Lymphadenopathie oder Milzbefall.

**Diagnostik und Klassifikation**

Die **Diagnose** wird primär durch Analyse der Zellmorphologie im Knochenmark, Zytochemie, Immunzytologie, Zytogenetik, Molekulargenetik und selten anhand der Histologie gestellt.

Die **Klassifikation** erfolgt nach immunologischen und morphologischen Kriterien.

**Therapie**

verdeutlicht die Grundsätze einer Therapie von akuten Leukämien. Sie ist meistens dem Subtyp angepasst und besteht aus folgenden Teilen:

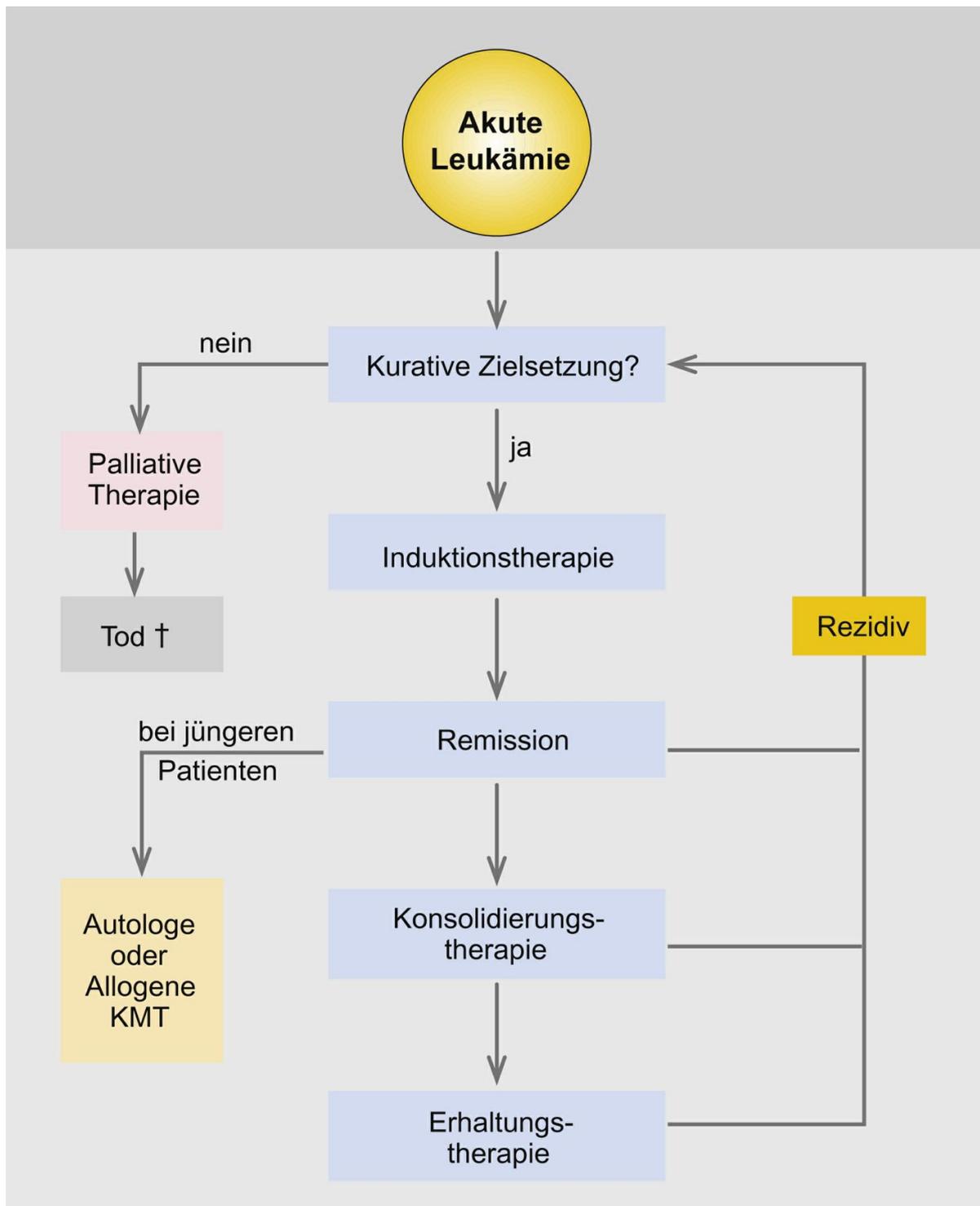


ABB. 6.2 Vereinfachte Darstellung der Therapie akuter Leukämien

- Der **symptomatische Teil** konzentriert sich primär auf die Behandlung der durch die Knochenmarkverdrängung auftretenden Beschwerden des Patienten.
- Ziel des **zytostatischen Therapieteils** ist die Vernichtung bzw. Reduktion der neoplastischen Zellklone.
- Die Knochenmarkstransplantation (KMT) findet i. d. R. nach einer Myeloablation des Knochenmarks statt. Dieses Verfahren wird in genauer erläutert.

### Prognose

Zu den Prognosefaktoren zählen u. a. zytogenetische Faktoren (z. B. konstitutiv aktivierte Rezeptortyrosinkinasen wie FLT3 bei AML-Patienten) sowie bestimmte immunologische Merkmale. Da es diese in großer Anzahl gibt, ist eine komplette Aufstellung nur sehr schwer und daher lediglich unter Vorbehalt möglich ( ). Patienten mit einer ALL werden anhand von Risikofaktoren (z.B. biologischen Merkmalen oder der Wirksamkeit von Therapieelementen in drei Subgruppen unterteilt: Standard-, Hoch- und Höchststrisikopatienten.

**Tab. 6.2****5-Jahres-Überlebensrate von AML-Patienten in Abhängigkeit von zytogenetischen Prognosefaktoren**

Postremissionstherapie (Patient ≤ 60 Jahre)	Zytogenetik (Prognosefaktoren)		
	Günstig	Intermediär	Ungünstig
Allogene SZT (= Stammzelltransplantation)	–	63 %	44 %
Autologe SZT	–	57 %	45 %
Chemotherapie	91 %	58 %	40 %

**Zusammenfassung**

- Leukämien entstehen aufgrund einer Entartung von hämatopoetischen Vorläuferzellen. Jährlich erkranken rund 10 000 Menschen in Deutschland an diesen neoplastischen Erkrankungen des Blutes.
- Typische klinische Symptome sind Leistungsknick, Infektanfälligkeit, Blutungsneigung und unphysiologische Organvergrößerungen.
- Die Entstehung einer Leukämie lässt sich anhand der vorhandenen neoplastischen Blasten grob in die aleukämische, subleukämische und leukämische Phase einteilen.
- In Abhängigkeit vom Erkrankungstyp und vom Allgemeinzustand des Patienten wird eine individuell ausgerichtete, multimodale Therapie angewendet.

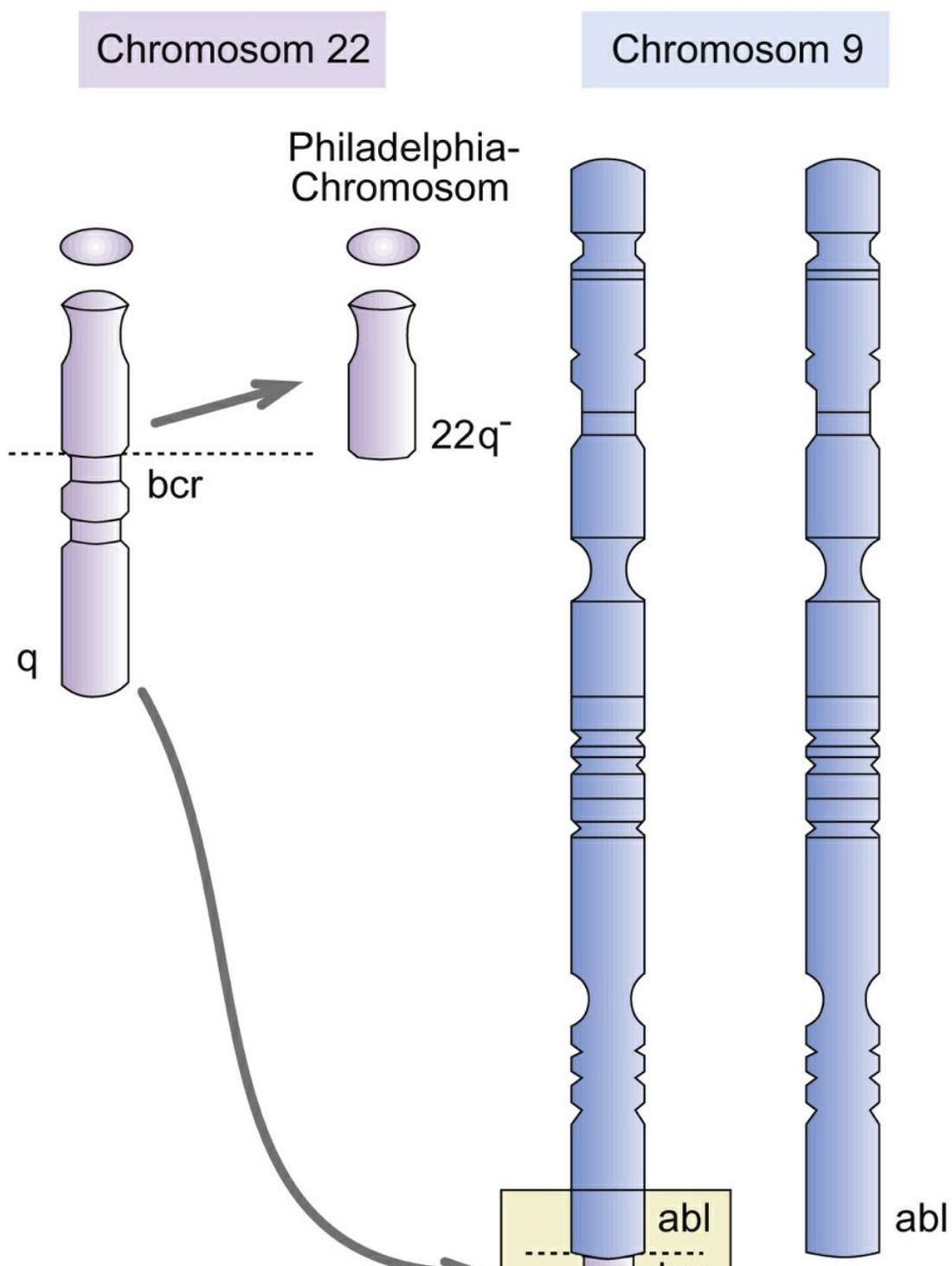
# Chronische myeloische Leukämie (CML)

Myeloproliferative Erkrankungen, zu denen die chronische myeloische Leukämie (CML), Polycythaemia vera, die essenzielle Thrombozytopenie und die Osteomyelofibrose zählen, zeichnen sich durch eine unphysiologische Proliferation einer oder mehrerer hämatopoetischer Zellreihen aus. Sie alle sind in der ersten Phase klinisch meist nicht leicht zu differenzieren (s. Kasten „Differentialdiagnosen CML“). Als häufigste maligne neoplastische Erkrankung dieser Gruppe ist die CML, an der jährlich ca. 1 200 Menschen in Deutschland erkranken. Der Erkrankungsgipfel der Patienten liegt bei 55–60 Jahren. Es ist auffällig, dass über die vergangenen Jahre eine deutlich Zunahme der Prävalenz der CML zu erkennen war, dies liegt v.a. an den effektiven Behandlungsmöglichkeiten.

## Ätiologie

Die Ätiologie der CML ist bis heute noch nicht vollständig geklärt, **Benzol** und **ionisierende Strahlen** gelten jedoch mit großer Sicherheit als Risikofaktoren.

Für die pathogene Proliferation eines Zellklons scheint nach heutigem Kenntnisstand in 90 % der Fälle das durch strukturelle chromosomale Aberration entstehende **Philadelphia-Chromosom** mitverantwortlich zu sein ( ). Hierbei kommt es zu einer reversen Translokation zwischen den Chromosomen 22 und 9. Resultat dieses Vorgangs ist neben dem Philadelphia-Chromosom das Fusionsgen *bcr-abl*.



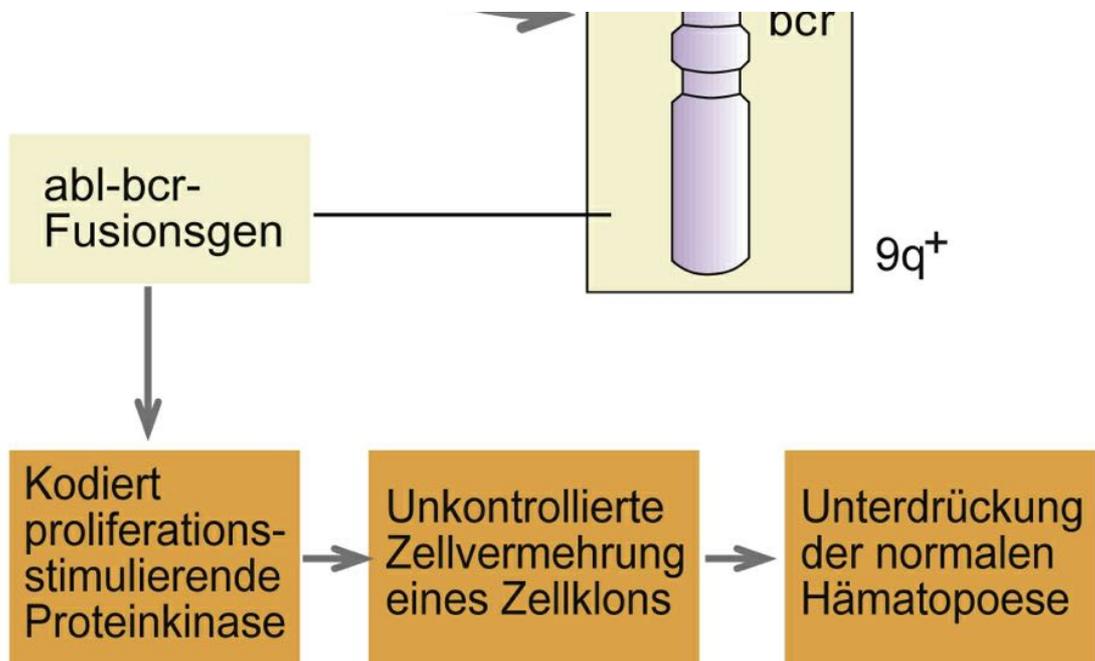


ABB. 7.1 Theorie zur Entstehung des Philadelphia-Chromosoms

Durch die konstitutiv aktivierte Tyrosinkinase, zu deren Expression es aufgrund der Translokation kommt, erhält der initial transformierte Zellklon einen solchen Wachstumsvorteil, dass schon in der chronischen Phase meistens ein völliges Überwiegen der bcr-abl-positiven Zellklone beobachtet werden kann. Weitere genomische Veränderungen, die häufig bei CML-Patienten diagnostiziert werden, sind Punktmutationen von Proteinen wie p53.

Bemerkenswerterweise gibt es CML-Patienten (weniger als 5%), bei denen sich zyto- und molekulargenetisch kein Philadelphia-Chromosom bzw. bcr-abl-Fusionsgen nachweisen lässt. Auf der anderen Seite gibt es auch gesunde Menschen mit dem bcr-abl-Fusionsgen.

### Klinik

Klinisch verläuft diese Krankheit in drei Phasen. Die **chronische Phase** dauert i. d. R. 3–5 Jahre. Dabei sind die Patienten meist asymptomatisch, wobei bei einigen eine Vergrößerung der Milz, Anämie und Nachtschweiß beobachtet werden können. Häufig wird daraufhin die CML im Rahmen einer routinemäßigen Untersuchung entdeckt.

Auf die chronische Phase folgt die **Akzelerationsphase** ( ), die nur wenige Monate dauert. Neben zunehmender Milzgröße, Leukozytose mit zunehmender Linksverschiebung, Anämie, Thrombozytopenie oder Thrombozythämie zeigen die Patienten zusätzlich eine ausgeprägte B-Symptomatik (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust). Seltene Symptome dieses Stadiums sind Knochenschmerzen oder eine Milzruptur.

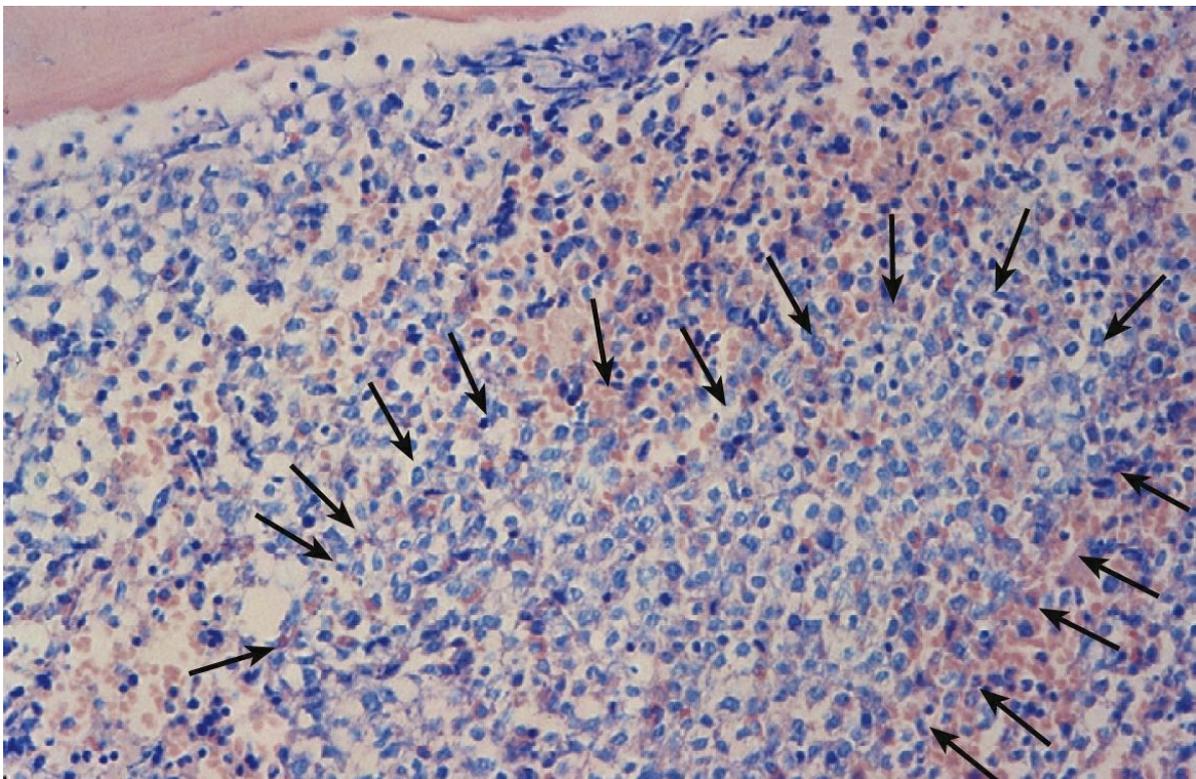


ABB. 7.2 Histologisches Bild eines CML-Patienten in der Akzelerationsphase: hyperzelluläres Knochenmark mit erhöhtem Blastenanteil

Die letzte Phase wird als **Blastenkrise** bezeichnet und verläuft wie eine akute Leukämie. Es werden viele myeloische, lymphatische, erythroide Vorläuferzellen (Blasten) ins Blut ausgeschwemmt.

Viele Komplikationen im Verlauf der CML gründen sich auf die abnormal hohe Leukozytenzahl im Blut – bis zu  $500 \times 10^9$  Leukozyten. Neben

Thrombosen oder Organinfarkten zeigen die Patienten häufig Anzeichen des Tumorlyse-, Leukostase- oder Sweet-Syndroms (Hautausschlag mit schmerzhaften dunkelroten Papeln).

## Diagnostik

Neben der Untersuchung des Blutbilds und des Knochenmarks ist der zytogenetische Nachweis des Philadelphia-Chromosoms von großer diagnostischer Bedeutung.

Das Blutbild zeigt initial in der chronischen Phase eine deutliche **Neutrophilie** sowie eine Erhöhung von Vorläuferzellen der Myeloepoese, wobei der Blastenanteil nicht über 10 % liegt.

Im Knochenmark kann man eine quantitative Zunahme der Myeloepoese in Kombination mit uncharakteristischen Megakaryozytenveränderungen sowie einer Eosinophilie feststellen. Die chronische Phase kann einige Monate bis wenige Jahre dauern.

Im weiteren Verlauf der Krankheit nimmt der Blastenanteil im Knochenmark oder im peripheren Blut bis auf über 20 % zu, wobei es sich in ¾ der Fälle um eine myeloische Blastenkrise handelt. Zusätzlich sind meistens eine erhöhte **Basophilie** sowie eine Veränderung der Thrombozytenzahl in Form einer **Thrombozytopenie** zu finden.

## Differenzialdiagnosen CML

- **Atypische chronische myeloische Leukämie:** Blutbild wie bei CML; zytogenetisch kein Philadelphia-Chromosom und molekulargenetisch kein bcr-abl nachweisbar; Prognose meist schlechter als bei der typischen CML
- **Chronische Neutrophilen-Leukämie:** Blutbild zeigt eine Vermehrung von stabkernigen und reifen segmentkernigen Granulozyten ohne Vorstufen; i. d. R. keine bcr-abl-Transformation nachweisbar; geringe Progressionstendenz
- **Leukämoide Reaktion:** massive Linksverschiebung des Blutbilds; Auslöser können z. B. Sepsis, Militartuberkulose oder schwere Infektionen sein; die Abgrenzung zur CML erfolgt durch den Anteil an unreifen Zellen von  $\leq 15\%$ .
- **Neutrophile Leukozytose:** Das Blutbild zeigt meist eine Leukozytose von  $\leq 100\,000/\mu\text{l}$  ohne atypische Vorläuferzellen; Ursachen können u. a. Entzündungen, Infektionen oder endokrine Störungen sein.

## Therapie

Im Rahmen der CML-Therapie besitzen Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) wie Imatinib, Dasatinib, Nilotinib, Bosutinib oder Ponatinib eine ( ) eine bedeutsame Rolle. Durch die Hemmung des bcr-abl-Gens kann in ca. 85 % der Patienten eine zytogenetische Remission erreicht werden. Aufgrund der guten Wirksamkeit finden Kombinationstherapien mit z. B. Interferon und Cytarabin oder eine Knochenmarktransplantation nur Anwendung, wenn der Patient nicht auf die TKI-Therapie anspricht bzw. diese nicht verträgt.

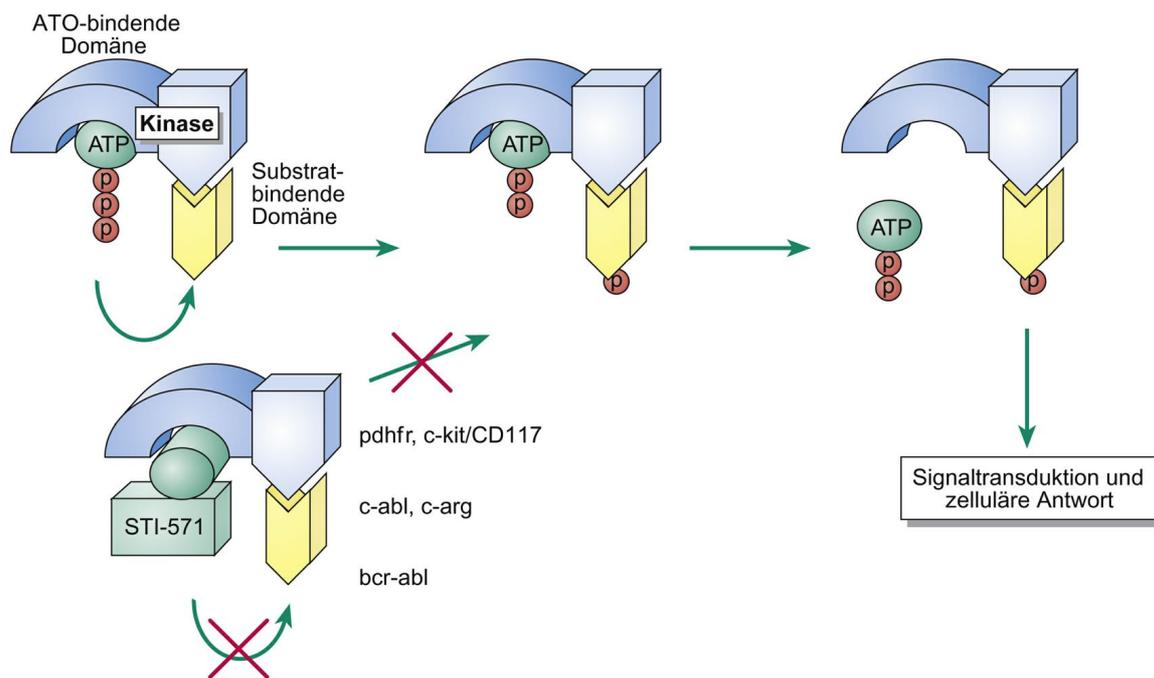


ABB. 7.3 Funktion des Tyrosinkinaseinhibitors Imatinib

## Imatinib

Imatinib ist einer der Tyrosinkinaseinhibitoren, der für die Therapie der chronisch myeloischen Leukämie verwendet wird. Der Wirkstoff blockiert selektiv und kompetitiv die ATP-Bindungsstelle von Tyrosinkinasen wie dem Genprodukt von bcr-abl.

Im Gegensatz zu gesunden Zellen sind die leukämischen Zellen derartig von abl abhängig, dass es deren Proliferation einschränkt und somit zur Verminderung der Anzahl Blasten im Blut führt. Imatinib (Glivec®) ist wahrscheinlich das wichtigste Medikament in der Hämatologie des letzten Jahrzehnts. Es kann nicht nur hämatologische, sondern auch zytogenetische Remissionen induzieren. Im Gegensatz zur Imatinib, Dasatinib, Nilotinib oder Bosutinib findet der TKI Ponatinib Anwendung bei Patienten, welche die T351i-Mutation von abl aufweisen.

## Prognose

Die Therapie der CML wurde durch die Entwicklung von TKI revolutioniert. Zur Abschätzung der Prognose des Patienten erfolgte im Rahmen von wissenschaftlichen Studien die Entwicklung von Risiko-Scores wie dem EUTOS-Score (European Treatment and Outcome Study). Im Rahmen dieser Klassifikation erfolgt die Unterteilung der Patienten in Hochrisiko- und Niedrigrisikopatienten anhand des Anteils der Basophilen im peripheren Blut und anhand der Milzgröße zum Diagnosezeitpunkt. Der Score wird verwendet zur Vorhersage der Chance auf das Erreichen einer kompletten zytogenetischen Remission.

Im Gegensatz zur TKI-Therapie wird die Heilungswahrscheinlichkeit eines CML-Patienten mit **Knochenmarktransplantation oder Zytokintherapie** mithilfe des Hasford- (für Patienten mit Interferontherapie) und des Gratwohl-Scores (für Patienten mit allogener KMT; und ) als 5-Jahres-Überlebensrate ( ) abgeschätzt. Grundsätzlich hängt die Prognose der Patienten vom Ansprechen auf die Therapie ab, was auf mehreren Ebenen überprüft wird. Hierbei handelt es sich um das hämatologische, zytologische und molekulare Ansprechen.

**Tab. 7.1****Items des CML-Gratwohl-Scores**

Item	Punkte
HLA-identischer Spender	verwandt = 0 nicht verwandt = 1
Krankheitsstadium	erste chronische Phase = 0 Akzeleration = 1 Blastenkrise = 2 zweite chronische Phase = 2
Alter (Jahre)	≤ 20 = 0 20–40 = 1 ≥ 40 = 2
Geschlechtskombination	Empfänger männlich, Spender weiblich = 1 alle anderen = 0
Zeit seit Diagnose	≤ 12 Monate = 0 sonst = 1

**Tab. 7.2****Prognostische Aussage des Gratwohl-Scores aus der Summe der einzelnen Items**

Score	5-JÜR (%)	Behandlungsbedingte Mortalität nach 5 Jahren (%)
0	72	20
1	70	23
2	62	31
3	48	46
4	40	51
5	18	71
6	22	73
7	5	89

**Zusammenfassung**

- Die CML ist eine klonale Proliferation pluripotenter Stammzellen mit Expansion der Granulopoese, an der primär Menschen ab dem 50. Lebensjahr erkranken.
- 90 % aller CML-Patienten besitzen das Philadelphia-Chromosom, das aus einer reversen Translokation zwischen den Chromosomen 9 und 22 entsteht.
- Der Krankheitsverlauf lässt sich in drei Stadien unterteilen:
  - Chronische Phase: durchschnittliche Dauer 3–5 Jahre
  - Akzelerationsphase: Dauer wenige Monate
  - Blastenkrise: Dauer ebenfalls wenige Monate
- Imatinib ist ein Tyrosinkinaseinhibitor, der in der Therapie von CML-Patienten mit hoher Wirksamkeit eingesetzt wird.

# Chronische lymphatische Leukämie (CLL)

Die chronische lymphatische Leukämie ist eines der am häufigsten diagnostizierten Non-Hodgkin-Lymphome (NHL). Jährlich erkranken ca. 3 000 Männer und 2 000 Frauen in Deutschland an einer CLL. Durchschnittlich betrifft sie häufiger Männer als Frauen, das mediane Erkrankungsalter beträgt 75 Jahre für Frauen und 72 Jahre für Männer.

## Ätiologie

Ursache der malignen Erkrankung ist die Transformation einer B-Zelle, die zu deren unkontrollierter Proliferation (klonale Expansion) führt.

Als **auslösende Faktoren** sind Umwelteinflüsse, Infekte sowie genetische Disposition im Gespräch.

## Klassifikation

In der RAI- oder WHO-Klassifizierung wird die CLL zu den lymphozytären Non-Hodgkin-Lymphomen der B-Zell-Reihe gezählt, wobei die T-Lymphozyten-Leukämie und leukämische Verlaufsformen anderer NHL unterschieden werden müssen. Eine weitere Klassifikation der CLL ist die Stadieneinteilung nach Binet, sie hat primär prognostische Funktion ( ).

**Tab. 8.1**  
**Stadieneinteilung nach Binet**

Stadium	Diagnose	Überlebenszeit
A	anhaltende Lymphozytose im peripheren Blut > 5 000/ $\mu$ l Hämoglobin $\geq$ 10 g/dl Thrombozyten $\geq$ 100 000/ $\mu$ l maximal 2 befallene Lymphknotenregionen	$\geq$ 10 Jahre
B	$\geq$ 3 befallene Lymphknotenareale	$\sim$ 5 Jahre
C	Hämoglobin < 10 g/dl oder Thrombozyten < 100 000/ $\mu$ l	2–3 Jahre

## Klinik

Im **Frühstadium** der Krankheit sind die meisten Patienten asymptomatisch bzw. zeigen nur uncharakteristische Symptome wie Lymphknotenschwellungen ( ) oder eine erhöhte Infektanfälligkeit. Im **fortgeschrittenen Stadium** kann bei Patienten häufig Splenomegalie oder B-Symptomatik beobachtet werden.



**ABB. 8.1** Vergrößerte inguinale Lymphknoten eines CLL-Patienten

Zusätzlich gibt es einige typische Komplikationen im Verlauf der CLL. Eine ist das Hyperviskositätssyndrom durch Leukostase (s. Kasten).

#### **Tumorlysesyndrom und Hyperviskositätssyndrom**

Durch den erhöhten Zerfall von Zellen im Verlauf oder durch die Therapie von neoplastischen Erkrankungen können vermehrt intrazelluläre Bestandteile freigesetzt werden. Dies kann zu Symptomen führen, die als **Tumorlysesyndrom** zusammengefasst werden:

- Nierenversagen aufgrund erhöhter Uratkonzentration
- Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen, primär verursacht durch eine erhöhte Kaliumkonzentration im Blut
- Tetanie, Krampfanfälle oder auch Bewusstseinsstörungen, verursacht durch eine reaktiv verringerte  $\text{Ca}^{2+}$ -Konzentration

**Therapeutisch** begegnet man diesem Syndrom durch intravenöse Zufuhr von isotoner Kochsalzlösung, Gabe von Diuretika, Allopurinol sowie Harnalkalisierung.

Neben dem Tumorlysesyndrom kann es bei Leukämien zum **Hyperviskositätssyndrom** kommen. Dieses präsentiert sich klinisch durch Kopfschmerzen, Hörstörungen oder einen Myokardinfarkt.

**Therapie** der Wahl sind neben der Therapie der Grunderkrankung, u. a. Flüssigkeitszufuhr oder Plasmapherese.

---

## Diagnostik

Von großer Bedeutung für Diagnostik und Stadieneinteilung ist die **genaue körperliche Untersuchung**. Ihr folgen zwei weitere, im Rahmen der Diagnostiksicherung obligate Untersuchungsschritte ( , ).

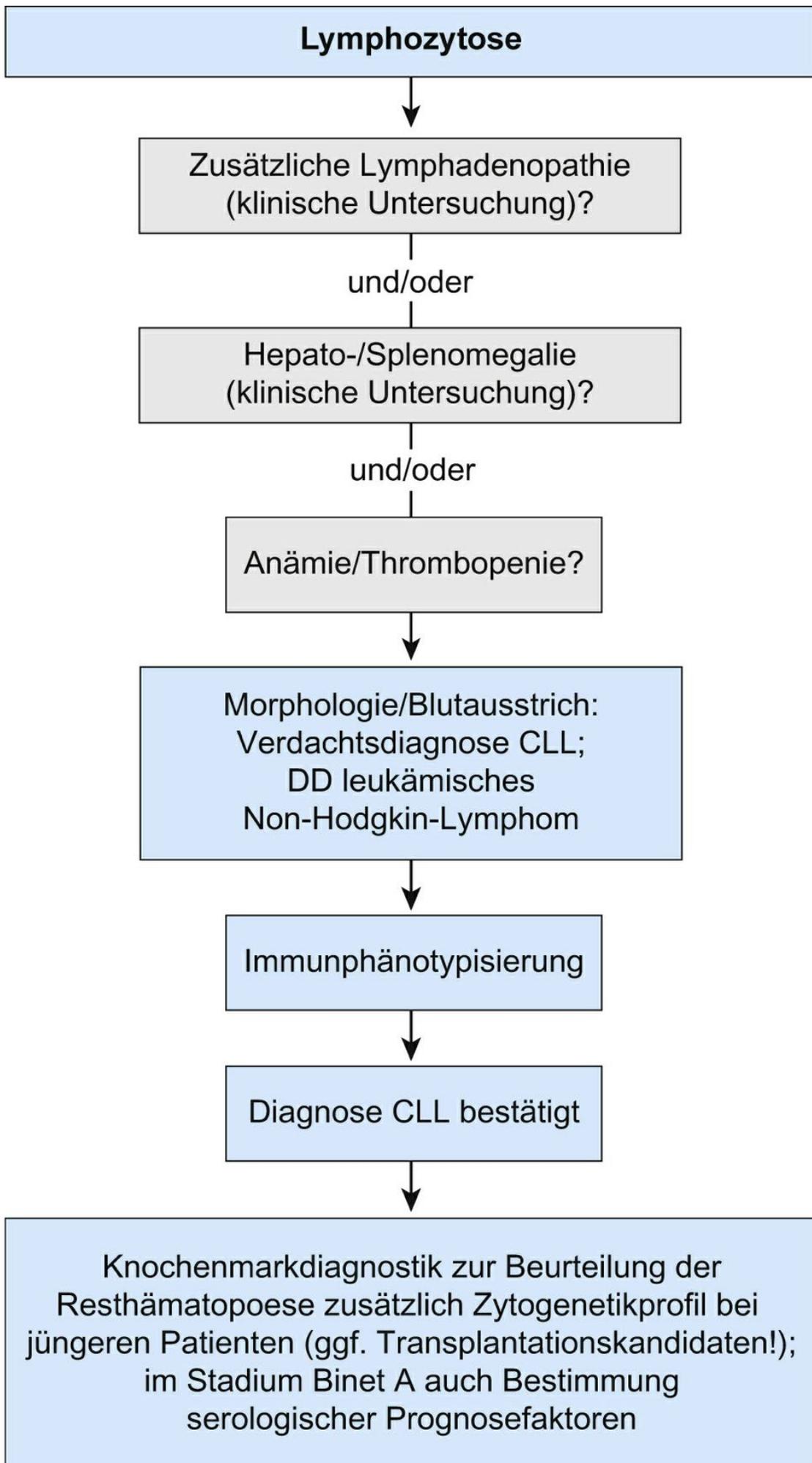
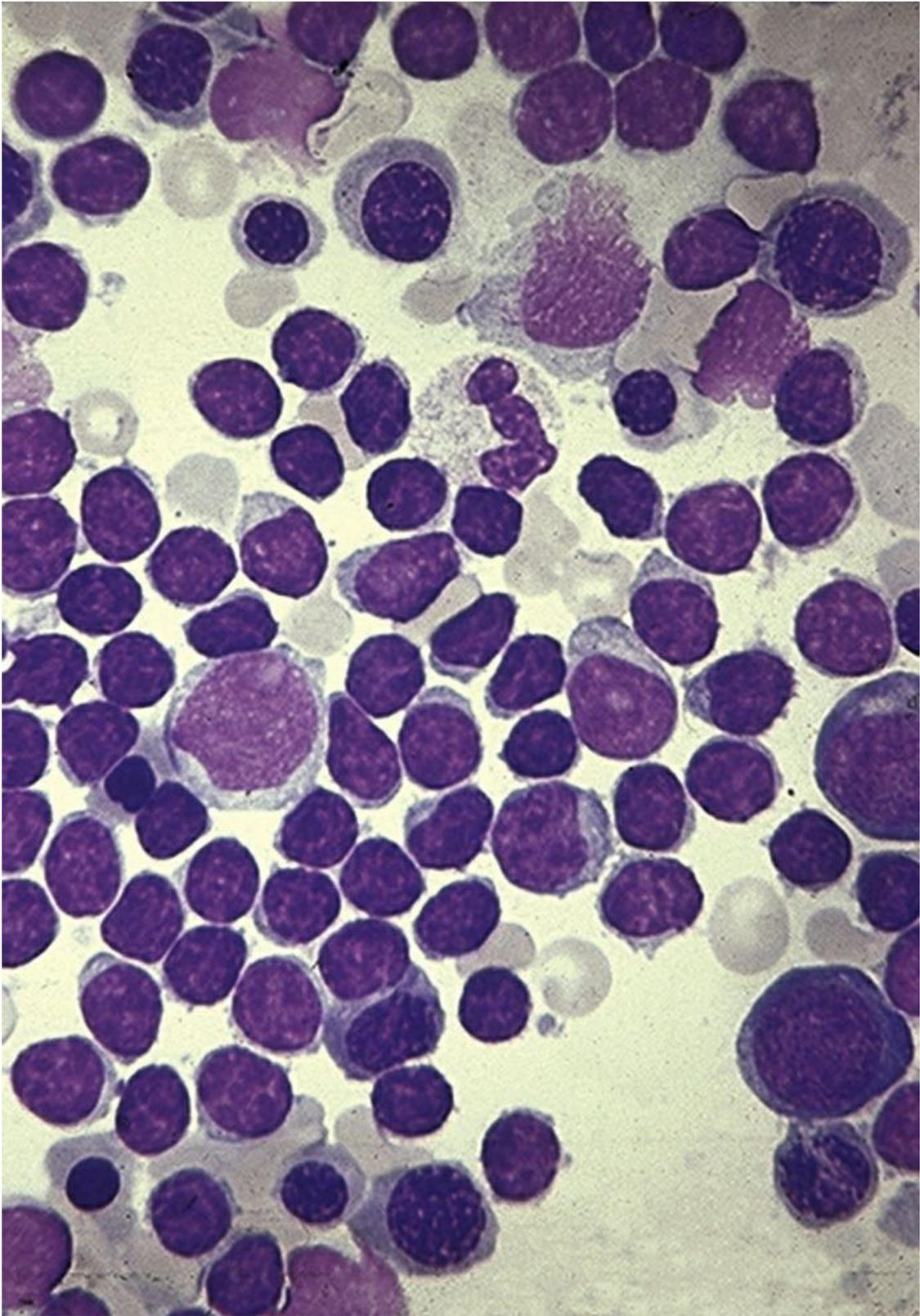


ABB. 8.2 Diagnostikalgorithmus bei Verdacht auf CLL

**Tab. 8.2****Diagnostik bei Verdacht auf CLL**

Untersuchung	Kommentar
Anamnese	Leistungsschwäche, B-Symptome, Infektneigung, Familienanamnese
körperliche Untersuchung	Lymphknotenstatus, Organomegalie, Blutung, Anämiezeichen
Blutbild	Leukozyten mit Diff. BB, Thrombozyten, Hb, Retikulozyten
Immunphänotypisierung	<ul style="list-style-type: none"><li>• Expression von CD19, CD23 und CD5</li><li>• Monoklonalität von IgKappa oder IgLambda</li></ul>
Knochenmarkpunktion	
Lymphknotenbiopsie	

Mittels eines **Blutausstrichs** (erster obligater Schritt) werden beim Vorliegen einer CLL meistens eine permanente Erhöhung des absoluten Lymphozytenwerts (über 5 000/ $\mu$ l) sowie deformierte Lymphozyten (mit Gumprecht-Kernschatten) festgestellt ( ).



**ABB. 8.3** Knochenmarkausstrich eines CLL-Patienten

Die **Immunphänotypisierung** ist der zweite obligate Schritt im Rahmen der Diagnosesicherung. Hierbei weist man ein für CLL-Zellen typisches Antigenmuster nach.

Weitere basisdiagnostische Maßnahmen sind **bildgebende Verfahren** wie Abdomen-Sonografie, Röntgen-Thorax und ein Thorax- oder Abdomen-CT.

**Laborchemische Untersuchungen** des Blutes dienen der Früherkennung von Komplikationen, der Prognoseeinschätzung und der Feststellung der Leukämieausbreitung.

Bei diagnostischen Zweifelsfällen kann zusätzlich die histopathologische Untersuchung eines vergrößerten Lymphknotens oder eine zytogenetische Untersuchung leukämischer Zellen durchgeführt werden. Durch Letztere lassen sich z. B. chromosomale Aberrationen feststellen, die von prognostischem Wert sind ( ).

**Tab. 8.3**

**Häufige Chromosomenaberrationen und ihre prognostische Bedeutung**

Chromosomenaberration	Häufigkeit (%)	Prognostische Bedeutung
17q-Deletion	7	ungünstig
13q-Deletion	55	günstig
TP53-Mutation	3	ungünstig
11q-Deletion	18	ungünstig
Trisomie 21	16	unsicher

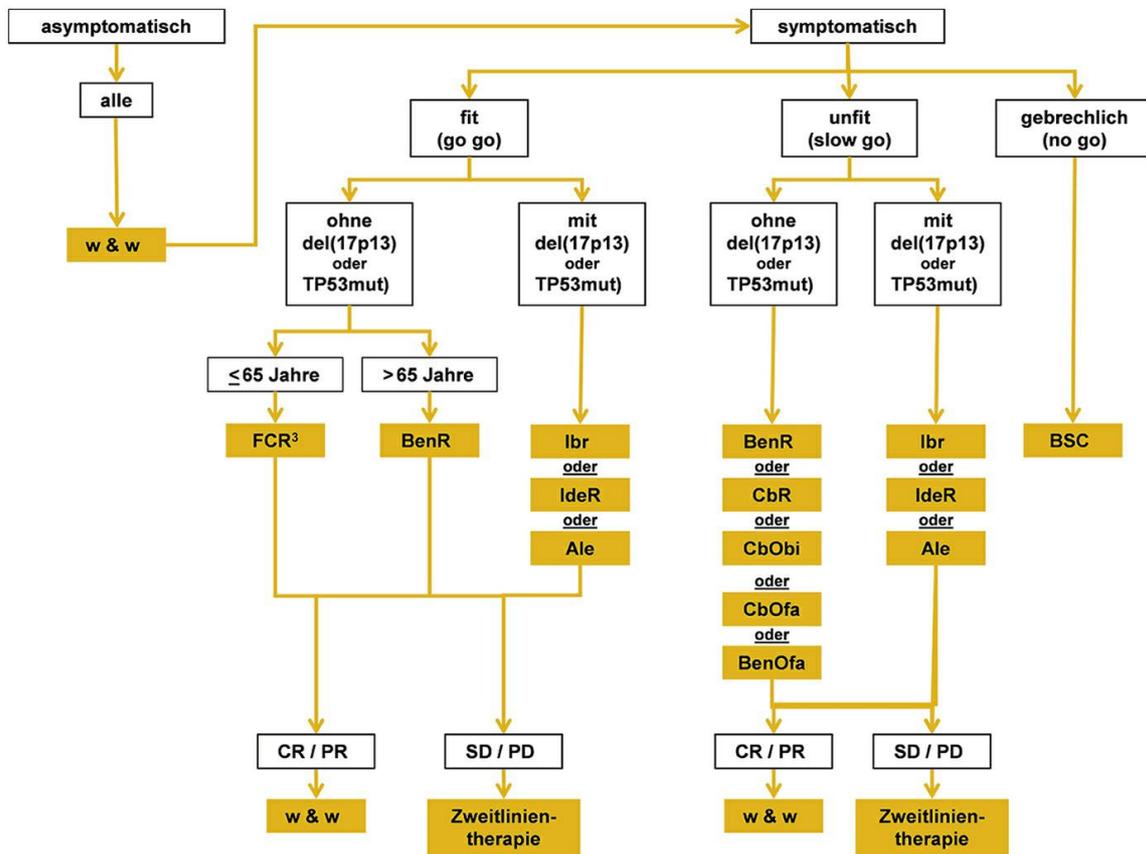
Knochenmarkausstriche von CLL-Patienten lassen in vielen Fällen Gumprecht-Kernschatten in den Lymphozyten erkennen.

Im Verlauf der **histopathologischen Untersuchung** kommt es zur Beurteilung der Lymphknotenarchitektur sowie zur genauen Abgrenzung der CLL von Lymphomen, die ähnliche Oberflächenmarker besitzen (Mantelzelllymphom, Marginalzonenlymphom).

**Therapie**

Die Methoden zur Therapie der CLL sind vielfältig. Dies hat dazu geführt, dass es für einige Stadien der CLL keine verbindlichen Therapieempfehlungen gibt. Generell sind nur wenige Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung derart symptomatisch, dass eine sofortige Therapie notwendig ist.

Bei Patienten, die sich in den Binet-Stadien A oder B befinden ( ), wird deswegen, wenn überhaupt, wesentlich später mit einer zytotoxischen Therapie begonnen als bei Patienten im C-Stadium. Die Therapiewahl wird außerdem durch die körperliche Verfassung beeinflusst.



**ABB. 8.4** Erstlinientherapie der CLL

Grundsätzlich setzt sich die Therapie der CLL aus zwei Bestandteilen zusammen, der **Therapie der onkologischen Erkrankung** sowie der **supportiven Therapie**.

Durch den Mangel an gesunden Blutzellen kann es zu Infektionen, Blutungen oder Schwäche und Müdigkeit kommen. Dem versucht man durch supportive Maßnahmen wie z. B. die Gabe von Antibiotika oder Immunglobulinen zu begegnen.

Durch intensive wissenschaftliche Arbeit wurden in den vergangenen Jahren eine Reihe neuer Therapieansätze für die CLL entwickelt. Neben Antikörpern finden zunehmend auch Kinase-Inhibitoren Anwendung. Je nach Komorbiditäten, genetischem Status und Vortherapie erfolgt die Therapiefestlegung.

Die Hochdosis-Chemotherapie kann in Kombination mit einer Stammzelltransplantation (SZT) stattfinden. Sie ist jedoch nur einem geringen Kollektiv der CLL-Patienten vorbehalten.

**Zusammenfassung**

- Die CLL ist mit einem Anteil von 11 % das häufigste NHL und die häufigste Leukämieform.
- Die CLL besitzt keine charakteristischen Leitsymptome. Die häufigsten Symptome in frühen Stadien sind Lymphknotenschwellungen und eine erhöhte Infektanfälligkeit, im späteren Verlauf B-Symptomatik oder Hepatosplenomegalie.
- Differenzialdiagnostisch sind u. a. virale Infekte, z. B. mit dem Epstein-Barr-Virus, zu unterscheiden.

# Hodgkin-Lymphom

Das Hodgkin-Lymphom (auch Morbus Hodgkin oder Lymphgranulomatose) ist eine aus einer B-Zell-Neoplasie entstehende Erkrankung, die ihren Ursprung in den Lymphknoten hat. Namensgebend sind die in den Lymphknoten nachweisbaren monoklonalen Hodgkin- und Sternberg-Reed-Zellen.

## Epidemiologie und Ätiologie

Jährlich erkranken ca. 3 von 100 000 Menschen in Deutschland an einem Morbus Hodgkin, wobei Männer häufiger betroffen sind als Frauen. Im Unterschied zu anderen neoplastischen Erkrankungen zeigt die Altersverteilung zwei Gipfel: einen im 3. Lebensjahrzehnt und einen ab dem 60. Lebensjahr.

Die Ätiologie ist bis heute noch unklar. Diskutiert werden Viren wie das Epstein-Barr-Virus, dessen DNA bei 50 % aller Morbus-Hodgkin-Patienten nachgewiesen werden kann.

Auch Umweltfaktoren scheinen eine Entstehung von Hodgkin-Lymphomen zu begünstigen. Zu dieser Annahme geben v. a. geografische Unterschiede der Inzidenz Anlass.

## Klinik

Leitsymptom des Morbus Hodgkin ist die **Lymphknotenvergrößerung** in Kombination mit der **B-Symptomatik**. Weitere häufige Symptome sind eine erhöhte BSG, generalisierter Juckreiz und selten Schmerzen nach Alkoholkonsum („Alkoholschmerz“).

Die Lymphknotenvergrößerung ist zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bei mehr als 90 % aller Patienten feststellbar. Primär sind es die zervikalen und die mediastinalen Lymphknoten, die sich derb-gummiartig anfühlen, nicht druckdolent und schlecht verschieblich sind. Im Gegensatz dazu sind Lymphknoten, deren Vergrößerung auf eine Infektion zurückzuführen sind, weich, druckdolent und leicht verschieblich.

Die B-Symptomatik zeigt sich im Vergleich zur Lymphknotenschwellung bei wesentlich weniger Patienten (nur ca. 25 %). Sie umfasst Nachtschweiß, Gewichtsverlust von mehr als 10 % in weniger als 6 Monaten sowie nicht erklärbares Fieber mit undulierendem Verlauf (Pel-Ebstein-Fieber). Weitere Allgemeinsymptome sind Appetitlosigkeit, Schwäche oder generalisierter Juckreiz. Extranodaler Befall kommt bei Hodgkin-Lymphomen vergleichsweise weniger häufig vor als bei Non-Hodgkin-Lymphomen.

## Diagnostik und Staging

Nach einer eingehenden basisdiagnostischen Untersuchung erfolgt die Lymphknotenexstirpation oder Lymphknotenbiopsie zur Bestimmung des histologischen Typs nach WHO-Kriterien (). Zum weiteren Staging der Erkrankung bestimmt man die betroffenen Lymphknotenregionen bzw. infiltrierten extranodalen Regionen des Körpers, anhand derer das Krankheitsstadium und die Therapie festgelegt werden. Die Stadieneinteilung, auch „modifizierte Ann-Arbor-Klassifikation“ () genannt, basiert neben der Anamnese und körperlichen Untersuchung auf weiteren Maßnahmen, die der Ausbreitungs- und Risikofaktorbestimmung dienen (). Hierzu gehören u. a. CT, Röntgen-Thorax, Knochenmarkbiopsie, Sonografie des Abdomens sowie eine Untersuchung des Blutes oder PET-CT.

Tab. 9.1

### Histologische Klassifikation von Hodgkin-Lymphomen

Subtyp	Häufigkeit	Lokalisation	Patienten	Prognose
<b>Nodulär-sklerosierend</b>	60 %	mediastinal	weibl., 20.–30. Lj.	gut
<b>Mischtyp</b>	24 %	zervikal	männl., 50.–70. Lj.	abhängig vom Stadium
<b>Lymphozytenreich</b>	3 %	zervikal	männl., 30.–40. Lj.	sehr gut
<b>Lymphozytenarm</b>	1 %	abdominal	männl., 70.–80. Lj.	schlechteste aller HL

Tab. 9.2

### Ann-Arbor-Klassifikation von Hodgkin-Lymphomen

Stadium	Befall
<b>1</b>	Befall einer einzigen Lymphknotenregion oder eines lokalisierten extranodalen Herds
<b>2</b>	Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen und/oder lokalisierte extranodale Herde auf einer Seite des Zwerchfells
<b>3</b>	Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen oder lokalisierte extranodale Herde auf beiden Seiten des Zwerchfells
<b>3.1</b>	subphrenische Lokalisation beschränkt auf Milz, zöliakale und/oder portale Lymphknoten allein oder gemeinsam
<b>3.2</b>	subphrenische Lokalisation mit Beteiligung paraaortaler, mesenterialer, iliakaler und oder inguinaler Lymphknoten allein oder gemeinsam
<b>4</b>	disseminierter Befall einer oder mehrerer extranodaler Strukturen

		Ann-Arbor-Stadium			
		IA, IB, IIA	IIB	IIIA	IIIB, IVA,IVB
Risikofaktoren	Ohne RF	Frühe (limitierte) Stadien			
	≥ 3 befallene LK-Areale	Intermediäre Stadien		Fortgeschrittene Stadien	
	Hohe BSG				
	Großer Mediastinaltumor				
	E-Befall				

ABB. 9.1 Risikoklassifizierung von Patienten mit einem Morbus Hodgkin

Als Risikofaktoren gelten:

- Großer Mediastinaltumor
- Extranodaler Befall
- Massiver Milzbefall
- Drei oder mehr befallene Lymphknotenareale
- Deutliche BSG-Beschleunigung

#### Histologie des Morbus Hodgkin

Histologisch charakteristisch sind einkernige Hodgkin- („Eulenaugenzellen“) und mehrkernige Sternberg-Reed-Zellen (Riesenzellen) ( und ) sowie viele nicht-neoplastische Zellen (Lymphozyten, Plasmazellen, Makrophagen, neutrophile und eosinophile Granulozyten). Meist machen die malignen Hodgkin-/Sternberg-Reed-Zellen nur einen kleinen Anteil der Zellen in dem von der Krankheit betroffenen Gewebe aus. Man vermutet, dass diese gesunden Zellen Ausdruck einer immunologischen Reaktion auf die neoplastischen Zellen sind.

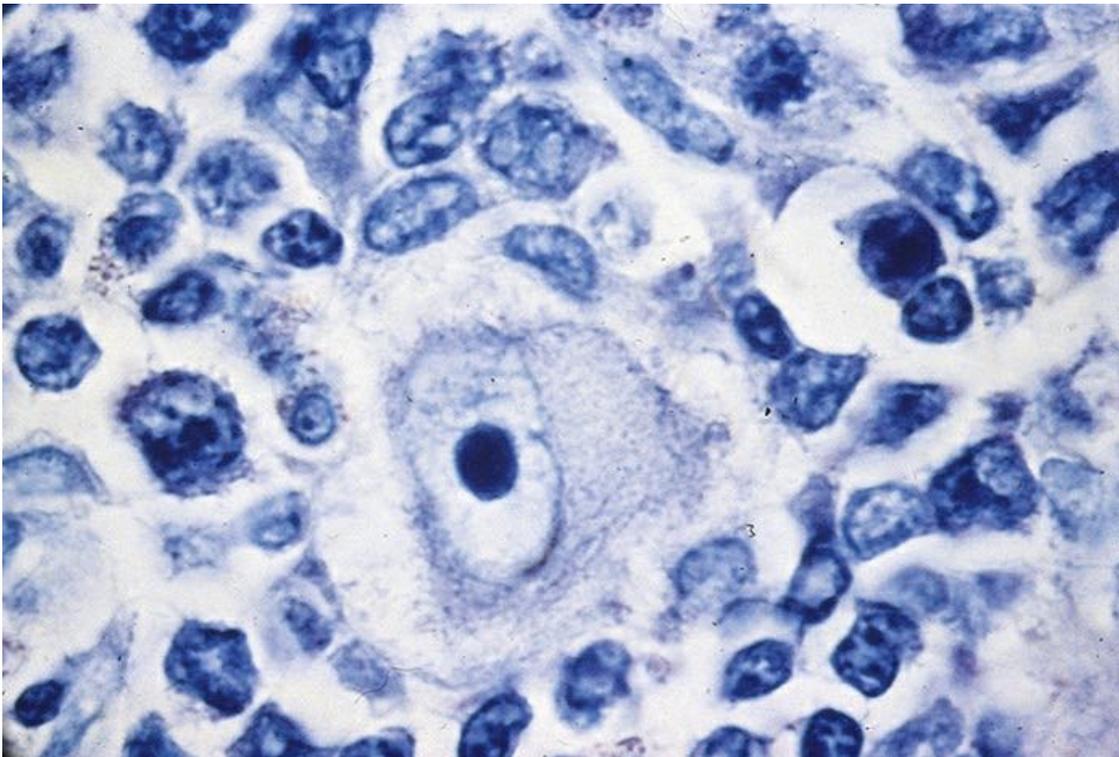


ABB. 9.2 Hodgkin-Zelle

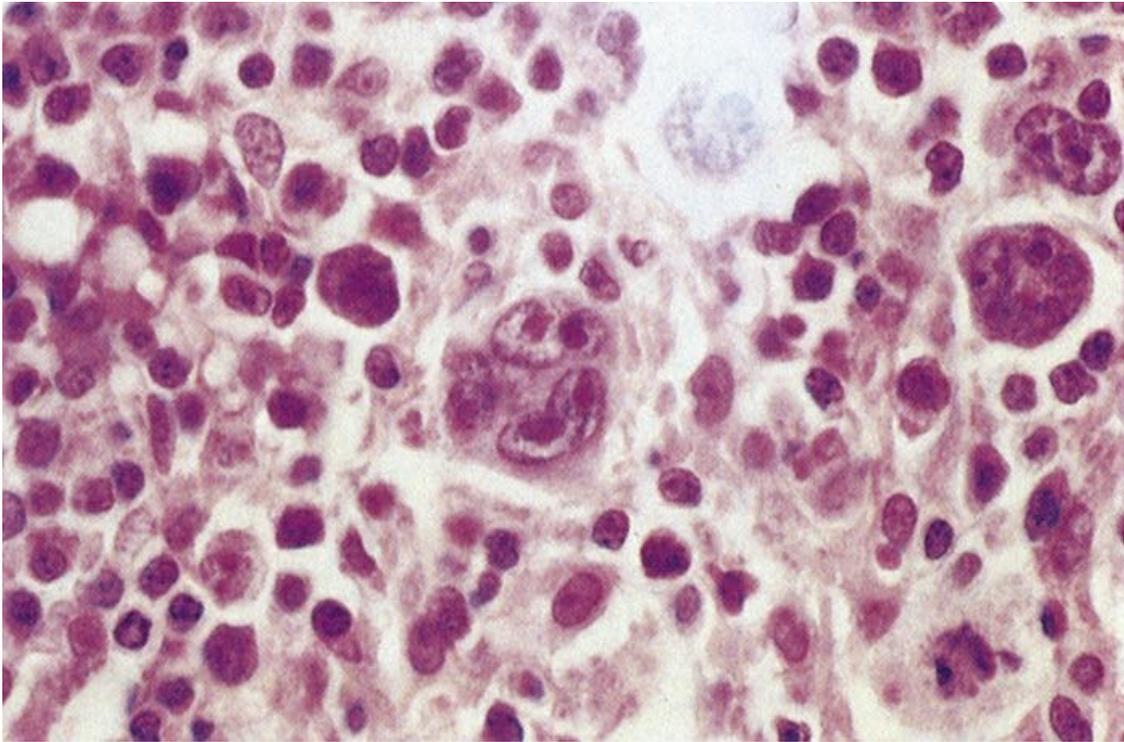


ABB. 9.3 Sternberg-Reed-Zelle

### Therapie

Unter Berücksichtigung der Risikofaktoren sowie einer eingehenden Toxizitätsbeurteilung findet aufgrund der **Strahlen- und Chemotherapiesensibilität** der Erkrankung meist eine **Kombination aus beiden Behandlungsformen** statt. Von großer Signifikanz im Rahmen der Therapieplanung ist neben der angestrebten Heilung auch die Minimierung des Risikos therapiebedingter Zweitkarzinome.

Die Radiotherapie findet meist 4–6 Wochen nach dem Staging der Erkrankung statt und erfolgt in frühen und mittleren Stadien mittels der Involved-Field-Technik ( ). Patienten in fortgeschrittenem Krankheitsstadium werden nach einer intensiven Chemotherapie nur noch auf Resttumoren bestrahlt.

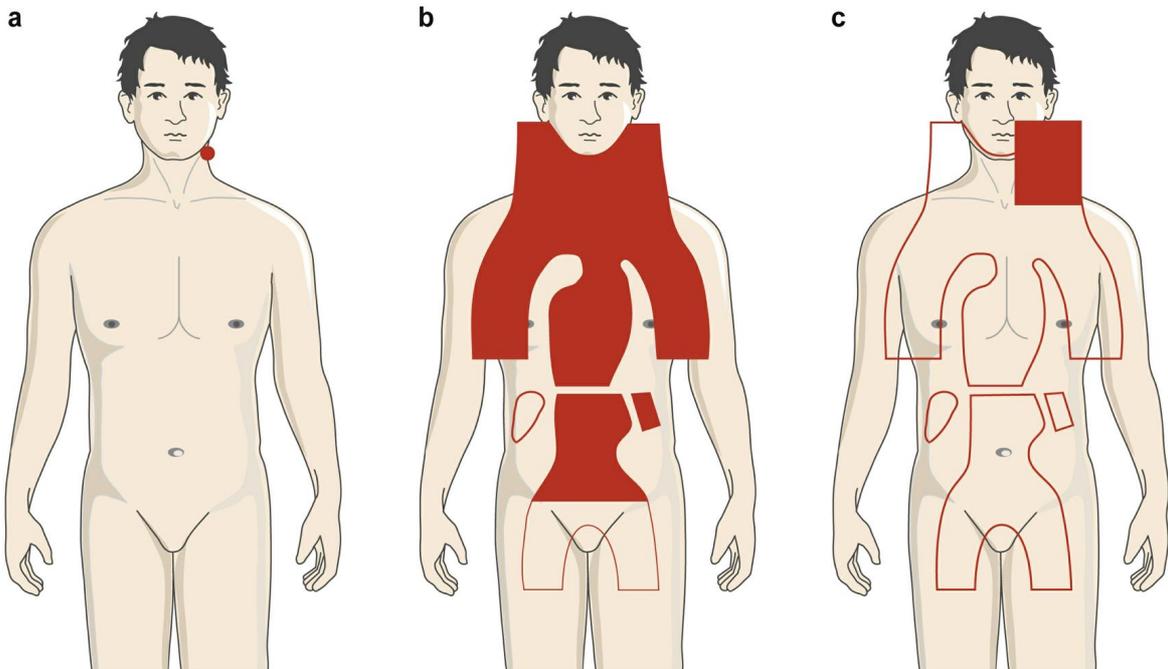


ABB. 9.4 Darstellung der Extended-Field-Bestrahlung (b) im Vergleich zur Involved-Field-Bestrahlung (c) bei Hodgkin-Lymphomen

Die Diagnostik und Therapie werden häufig innerhalb von Studien (z. B. Deutsche Hodgkin-Lymphome-Studiengruppe) durchgeführt.

Bei mehrfachen Rezidiven und kurativer Zielsetzung kann eine intensivierte Chemotherapie in Kombination mit einer Stammzelltransplantation durchgeführt werden. In frühen Phasen von Spätrezidiven kann eine erneute chemotherapeutische Behandlung in Betracht gezogen werden.

### Prognose

Die Prognose der Patienten hängt von vielen Faktoren ab. Neben dem Stadium der Erkrankung hat auch die histologische Klassifikation Einfluss auf die Prognose ( ). Insgesamt besteht eine Heilungsrate von 70–90 %. Der Nachsorge kommt aufgrund der vergleichsweise hohen Rate an Zweitneoplasien und Spätkomplikationen eine wichtige Rolle zu. In den ersten 2 Jahren nach Behandlung wird eine Nachsorge alle 3 Monate und ab dem 5. Jahr alle 6 Monate empfohlen, um ggf. Rezidive, aber auch Spätkomplikationen der Therapie rechtzeitig zu diagnostizieren.

### Zusammenfassung

- Morbus Hodgkin ist eine B-Zell-Neoplasie, die von den Lymphknoten ausgeht.
- Histologisch charakteristisch sowie namensgebend sind die Sternberg-Reed- und die Hodgkin-Zellen.
- Leitsymptome des Morbus Hodgkin sind Lymphknotenschwellung und B-Symptomatik.
- Differenzialdiagnosen sind Lymphknotenschwellungen unterschiedlichster Genese: virale oder bakterielle Infektionen, Kollagenosen, Amyloidosen oder andere Malignome (Metastasen).
- Zum gegenwärtigen Zeitpunkt werden abhängig von Stadium und histologischem Typ durchschnittlich 70–90 % aller Patienten geheilt, wobei die Toxizität der Therapie nicht unterschätzt werden darf. Etwa 2 % aller Patienten (früher 10 %) entwickeln eine Zweitneoplasie, darunter viele eine AML.

# Non-Hodgkin-Lymphome

Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) sind eine uneinheitliche Gruppe von B- und T-Zell-Lymphomen, die sich neben ihrer Histologie durch ihre klinische Präsentation von den Hodgkin-Lymphomen unterscheiden. Zu dieser Gruppe hämatologischer Erkrankungen gehört auch die chronische lymphatische Leukämie, die in ausführlich besprochen wird.

## Epidemiologie

Die NHL sind eine Gruppe häufig vorkommender neoplastischer Erkrankungen. Etwa 10 von 100 000 Menschen sind in Deutschland jährlich davon betroffen, wobei in den vergangenen Jahren eine stetige Zunahme der Inzidenz beobachtet wurde. Betrachtet man die Geschlechterverteilung, zeigt sich, dass durchschnittlich mehr Männer als Frauen zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr mit einem NHL diagnostiziert werden.

## Ätiologie

Wie bei vielen anderen neoplastischen Erkrankungen des hämatologischen Systems sind auch die Ursachen der NHL großteils noch ungeklärt. Am deutlichsten scheint der Zusammenhang zwischen **viralen Infekten** und der Entstehung von Lymphomen der NHL-Gruppe.

So gilt es als bewiesen, dass das humane T-Zell-Leukämie-Virus I (HTLV-I) T-Zell-Lymphome verursacht. Eine ähnliche Funktion wird dem Epstein-Barr-Virus im Rahmen der Genese des Burkitt-Lymphoms zugeschrieben. Neben den viralen Infekten werden bei vielen NHL-Patienten chromosomale Translokationen, die u. a. zur Inaktivierung von Tumorsuppressorgenen führen, beobachtet. Auch chemischen Noxen, die z. B. in Herbiziden, Haarfärbemitteln oder Pestiziden zu finden sind, wird die Fähigkeit zugesagt, fördernd auf die Entstehung von NHL zu wirken.

Auch immungeschwächte Patienten nach einer Organtransplantation oder Chemotherapie haben ein erhöhtes Risiko, an einem NHL zu erkranken.

## Klinik

80 % aller Non-Hodgkin-Lymphome entwickeln sich aus dem B-, 10–15 % aus dem T-Zell-System. Klinische Charakteristika sind:

- Lymphknotenschwellung
- B-Symptomatik
- Extranodaler Befall
- Knochenmarkinfiltration
- Splenomegalie (bei 20 % der Patienten)

NHL unterscheiden sich von den Hodgkin-Lymphomen durch eine häufigere extranodale Manifestation.

Eine Lymphknotenschwellung ohne Infektionszeichen, die länger als 4 Wochen andauert, ist neben der charakteristischen B-Symptomatik ein Leitsymptom der NHL. Die extranodulären Manifestationen finden sich z. B. in der Haut (T-Zell-Lymphom) oder im Gastrointestinaltrakt (MALT). Bei 30–50 % aller Patienten ist eine Infiltration des Knochenmarks feststellbar, was sich durch alle mit einer Panzytopenie einhergehenden Symptome bemerkbar macht.

## Diagnostik und Klassifikation

Im Zentrum der Diagnostik steht die Lymphknotenexstirpation. In ihrem Verlauf werden einerseits die Diagnose gesichert und andererseits das Lymphom klassifiziert. Weitere diagnostische Maßnahmen sind:

- Eine detaillierte Anamnese, in deren Rahmen gezielt nach der B-Symptomatik gefragt wird
- Eine körperliche Untersuchung, um u. a. extranodale Manifestationen zu diagnostizieren und den Lymphknotenstatus zu erheben

Das Staging des Lymphoms findet durch bildgebende Maßnahmen wie Röntgen-Thorax, Abdomen-Sonografie oder CT (zur Diagnose und Verlaufsbeurteilung) sowie eine Knochenmarkbiopsie statt. Zur Abklärung eines extranodalen Befalls können weitere Untersuchungen wie Koloskopie oder Gastroskopie Anwendung finden. Analog zu den Hodgkin-Lymphomen verwendet man auch bei den NHL die modifizierte Ann-Arbor-Klassifikation ( ).

Zur Klassifikation der NHL existieren heute zwei unterschiedliche Systeme: die Kiel-Klassifikation sowie die WHO-Klassifikation ( ). Die Kiel-Klassifikation unterteilt die NHL nach ihrem Wachstumsverhalten in hoch- und niedrigmaligne sowie anhand zellulärer Charakteristika in B- und T-Zell-Lymphome. Die WHO-Klassifikation verzichtet auf das Prinzip des Malignitätsgrads und klassifiziert die NHL anhand morphologischer, immunologischer und genetischer Charakteristika.

### Tab. 10.1

#### WHO-Klassifikation der NHL

B-Zell-Neoplasien		T-Zell-Neoplasien	
<b>Vorläufer-B-Zell-Lymphome</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorläufer-B-lymphoblastisches Lymphom</li> </ul>	Vorläufer-T-Zell-Lymphome	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorläufer-T-lymphoblastisches Lymphom</li> </ul>
<b>Reife B-Zell-Lymphome</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Haarzell-Leukämie ( )</li> <li>• Burkitt-Lymphom</li> <li>• Plasmazell-Myelom</li> <li>• B-CLL</li> </ul>	reife T-Zell-Lymphome	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Peripheres T-Zell-Lymphom</li> <li>• NK-Zell-Leukämie</li> <li>• Anaplastisches großzelliges Lymphom</li> </ul>

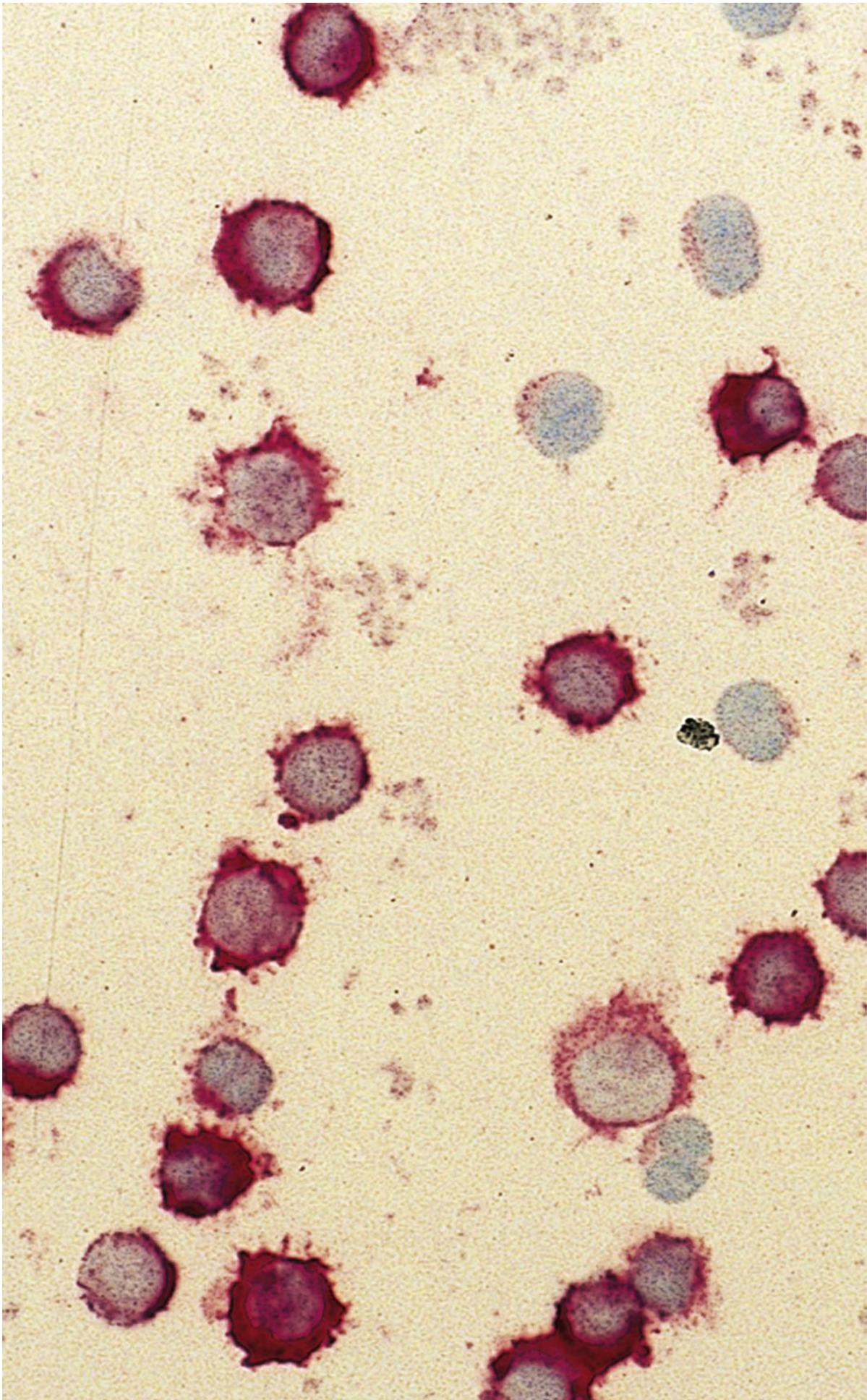


ABB. 10.1 Haarzell-Leukämie

Im klinischen Alltag werden NHL immer noch als „hoch-“ oder „niedrigmaligne“ bezeichnet. Diese Differenzierung basiert primär auf der Therapierbarkeit. Niedrigmaligne Lymphome mit einem geringen Blastenanteil zeigen einen weniger aggressiven klinischen Verlauf als hochmaligne

Lymphome, die einen größeren Blastenteil besitzen. Entgegen ihrem Namen sind hochmaligne Lymphome besser therapierbar als die niedrigmalignen.

### **Therapie**

In Abhängigkeit vom Krankheitsstadium besteht die Therapie meistens aus Strahlen-, Chemo- oder einer Hochdosis-Chemotherapie mit anschließender Stammzelltransplantation. Weitere, neue Therapieansätze wurden in den letzten Jahren entwickelt bzw. befinden sich in der Entwicklung. Ein Beispiel ist der Antikörper Rituximab. Er bindet an das CD20-Antigen, das auf B-Zellen vorhanden ist, und führt so – v. a. zusammen mit konventioneller Chemotherapie – zu deren gezielter Zerstörung. Durch die Hinzunahme von Rituximab konnte die Prognose von vielen NHL signifikant verbessert werden.

### **Niedrigmaligne NHL**

Im Stadium 1 findet i. d. R. eine kurative Strahlentherapie Anwendung, wobei zur Verringerung von Rezidiven zusätzlich benachbarte Lymphknoten bestrahlt werden.

Im Fall eines niedrigmalignen NHL in generalisierten Stadien (extranodaler Befall) oder in Stadien mit B-Symptomatik gibt es keine allgemeingültigen Therapiekonzepte. Von abwartender Strategie bis zur Hochdosis-Chemotherapie mit kombinierter Stammzelltransplantation können unterschiedlichste Methoden zur Anwendung kommen.

### **Hochmaligne NHL**

Bei diesen Lymphomtypen kommt es stadienabhängig zur Durchführung einer Chemotherapie mit Bestrahlung bzw. alleiniger Chemotherapie oder einer Nachbestrahlung bei großen Lymphomen. Die Bestrahlung des Schädels oder eine intrathekale Chemotherapie sind sehr selten und finden zur Verhinderung intrazerebraler Rezidiven statt. Im Fall eines Rezidivs kann eine Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation durchgeführt werden.

### **Prognose**

In Abhängigkeit von histologischem Typ, Ausdehnung, Lokalisation, Lebensalter und Allgemeinzustand des Patienten liegt die 5-Jahres-Überlebensrate von Patienten mit hochmalignen NHL zwischen 25 % und 75 %. Bei Patienten mit einem niedrigmalignen NHL gelingt es nur selten, eine Heilung zu erreichen. Diese Patienten sprechen zwar auf die Medikamente an, jedoch kommt es i. d. R. wieder zu Rezidiven, sodass die mittlere Überlebenszeit dieser Patienten zwischen 2 und 10 Jahren liegt.

### **Zusammenfassung**

- NHL unterscheiden sich vom Hodgkin-Lymphom primär histologisch und klinisch. Sie besitzen keine Sternberg-Reed- oder Hodgkin-Zellen und zeigen häufiger einen extranodalen Befall.
- 80 % aller NHL sind B-Zell-Lymphome.
- Klinisch präsentiert sich der B-Zell-Lymphom-Patient mit Lymphknotenschwellung, B-Symptomatik, Splenomegalie oder mit Symptomen extranodalen Befalls.
- Hochmaligne NHL haben trotz ihres Namens eine bessere Heilungschance als niedrigmaligne NHL.
- Die CLL gehört zu den niedrigmalignen NHL und ist mit 10 % die häufigste Form dieser Lymphomgruppe.

# Myelodysplastische Syndrome (MDS)

Bei den myelodysplastischen Syndromen (MDS) handelt es sich um eine Gruppe von Erkrankungen der hämatopoetischen Stammzelle. Wie der Name aussagt, sind dysplastische Veränderungen der Knochenmark- und Blutzellen besondere Kennzeichen der Erkrankung.

## Epidemiologie

Jährlich erkranken ca. 4–5 von 100 000 Menschen in Deutschland an einem MDS, hiermit zählt diese Gruppe an hämatopoetischen Neoplasien zu den häufigsten malignen hämatologischen Erkrankungen. Hinsichtlich der Altersverteilung zeigt sich eine deutliche Zunahme im höheren Alter, ab dem 70. Lebensjahr liegt die Inzidenz bei > 30 pro 100 000 Menschen. Betrachtet man die Verteilung der Geschlechter, sind Männer häufiger als Frauen betroffen.

## Ätiologie

Die Pathogenese der MDS ist Gegenstand aktueller Studien. In mehr als 90 % der Fälle ist die Ätiologie unbekannt. Diskutiert wird, dass es durch chromosomale Aberrationen (z. B. Deletionen oder Translokationen) zur Dysregulation der Proliferation und Differenzierung von hämatopoetischen Stammzellen kommt ( ).

**Tab. 11.1**

### Molekulare Veränderungen bei MDS und ihre prognostische Bedeutung. (Bejar et. al. 2013)

Molekulare Veränderung	Prognose
TP53-Mutation	ungünstige Prognose
RUNX1 und ASXL-Mutation	ungünstige Prognose
Jak-2-Mutation	günstige Prognose
SF3B1-Mutation	günstige Prognose
TET-2-Mutation	keine Bedeutung

Zirka 10 % aller MDS werden als therapieassoziiert eingestuft, diese sekundären MDS können aufgrund von zuvor erfolgter Chemotherapie, z. B. mit Alkylanzien oder Topoisomeraseinhibitoren, entstehen.

## Klassifikation

Im Rahmen der aktuellen WHO-Klassifikation ( ) werden die MDS in zwei Hauptgruppen unterteilt, zusätzlich zu den reinen MDS werden gemischt myelodysplastisch-myeloproliferative Neoplasien zu den MDS gezählt. Weitere Klassifikationen der MDS erfolgt im Rahmen der Prognoseabschätzung anhand der IPSS- und WPSS-Scores.

**Tab. 11.2**

### WHO-Klassifikation der MDS

MDS-Subtyp	Befund im Blut und Knochenmark
<b>Refraktäre Zytopenie mit unilineärer Dysplasie (RCUD)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Blut: &lt; 1 % Blasten, Uni- oder Bizytopenie</li> <li>KM: &lt; 5 % Blasten, Dysplasien in &gt; 10 % der Zellen einer Reihe</li> </ul>
<b>Refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten (RARS)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anämie, keine Blasten</li> <li>&lt; 5 % Blasten, &gt; 15 % Ringsideroblasten</li> </ul>
<b>Refraktäre Zytopenie mit multilineären Dysplasien (RCMD)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>&lt; 1 % Blasten</li> <li>&lt; 5 % Blasten mit Dysplasiezeichen in &gt; 10 % der Zellen von 2–3 Zellreihen</li> </ul>
<b>MDS mit isolierter del(5q)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>&lt; 1 % Blasten</li> <li>&lt; 5 % Blasten, mononukleäre Megakaryozyten, isolierte del(5q) Anomalie</li> </ul>
<b>Refraktäre Anämie mit Blastenvermehrung I (RAEB I)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zytopenie, &lt; 5 % Blasten</li> <li>Uni- oder multilineäre Dysplasie, Blasten 5–9 %</li> </ul>
<b>Refraktäre Anämie mit Blastenvermehrung II (RAEB II)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zytopenie, &lt; 20 % Blasten</li> <li>Uni-multilineäre Dysplasie, Blasten 10–19 %</li> </ul>
<b>Unklassifiziertes MDS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>&lt; 1 % Blasten</li> <li>&lt; 5 % Blasten</li> </ul>

Ab einem Blastenteil von 20 % im Blut liegt kein MDS, sondern eine akute Leukämie vor.

## Klinik

Es bestehen keine spezifischen Frühsymptome, häufig erfolgt die Diagnose eines MDS zufällig, im Rahmen der Abklärung eines Leistungsknicks. Durch die Dysplasie von Knochenmark- und Blutzellen mit resultierender hämatopoetischer Insuffizienz können die Patienten aufgrund ihrer Anämie eine Leistungsminderung oder eine erhöhte Infektanfälligkeit entwickeln (verursacht durch eine Neutropenie). Weitere Symptome sind petechiale Haut- und Schleimhautblutungen sowie in seltenen Fällen Lymphome und Organomegalien.

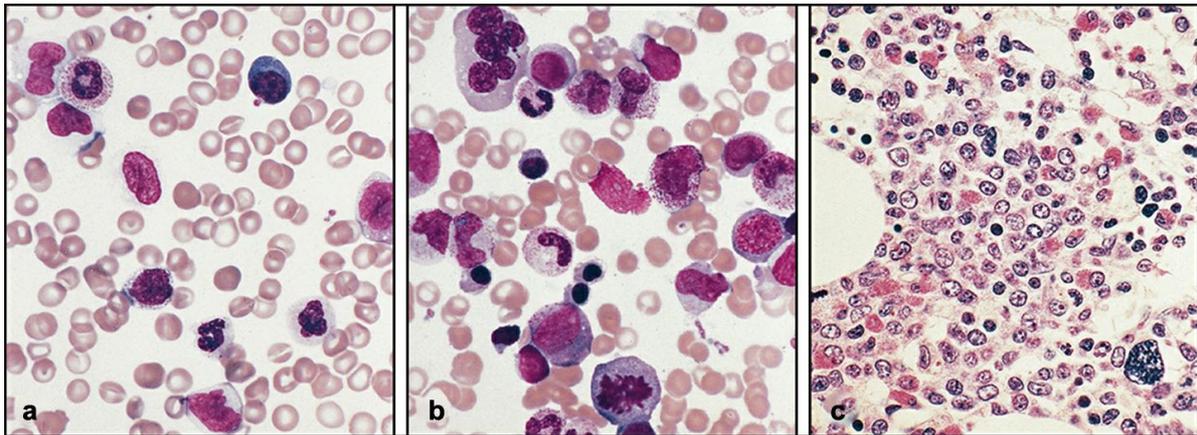
## Diagnostik

Der Diagnostik kommt im Falle der MDS ein ausgesprochen hoher Stellenwert zu, da ausgeschlossen werden muss, dass die Dysplasiezeichen nicht auf eine andere Erkrankung zurückzuführen sind ( ). Neben dem Ausschluss einer anderen Erkrankung sind die Ergebnisse der Diagnostik von Bedeutung für Klassifikation und Wahl der Therapie. Grundsätzlich erfolgt eine Untersuchung des Blutbilds sowie des Knochenmarks u. a. hinsichtlich der Zytomorphologie, um u. a. charakteristische Dysplasiezeichen zu identifizieren ( , ). Des Weiteren findet im Rahmen der Diagnostik i. d. R. eine Chromosomenanalyse statt.

**Tab. 11.3**

**Differenzialdiagnosen MDS**

Diagnostik	Differenzialdiagnose
Anamnese	toxischer Schaden des Knochenmarks
Histologie und Zytologie	aplastische Anämie
Vitamin B <sub>12</sub> , Folsäurespiegel-Bestimmung	megaloblastäre Anämie
Labor, Zytologie und Anamnese	reaktive Knochenmarkveränderung (z. B. HIV)
Immunphänotypisierung	Immunthrombozytopenie
Zytologie	akute Leukämie



**ABB. 11.1** Mikroskopische Aufnahme eines MDS mit charakteristischen Zeichen dysplastischer Zellen

**Tab. 11.4**

**Dysplasiezeichen im Knochenmark bei MDS**

Erythropoese	Granulopoese	Megakaryopoese
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kernanomalien</li> <li>• Megablastoide Formen</li> <li>• Mehrkernigkeit</li> <li>• Vakuolenbildung Im Zytoplasma</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypogranulation</li> <li>• Hyposegmentierte Formen</li> <li>• Bizarr segmentierte Kerne</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mikromegakaryozyten</li> <li>• Kleine Einzelkerne</li> <li>• Hypolobulierte Formen</li> </ul>

**Therapie**

Die Therapie der MDS-Patienten erfolgt adaptiert an das Risikoprofil der Patienten. Anhand von Risiko-Scores (s. Prognose) werden die Patienten in die Gruppen Niedrigrisiko-MDS und Hochrisiko-MDS unterschieden.

Patienten mit Niedrigrisiko-MDS erhalten häufig eine supportive Therapie, unter der die Transfusion von Blutbestandteilen wie Erythrozyten und Thrombozyten. Des Weiteren erfolgt im Falle von Infektionen eine antibiotische Therapie. Weitere Therapieansätze sind hämatopoetische Wachstumsfaktoren, Histondeacetylase-Inhibitoren und immunmodulatorische Substanzen.

Hochrisiko-MDS-Patienten haben eine deutlich schlechtere Prognose. Aktuell ist die allogene Knochenmarktransplantation die einzige kurative Behandlungsoption. Auch bei diesen Hochrisikopatienten hat die supportive Therapie einen großen Stellenwert. Weitere Therapieansätze mit Medikamenten, die z. B. die Methylierung von DNA beeinflussen, sind Gegenstand aktueller klinischer Studien.

**Prognose**

Zur Einschätzung der Prognose von MDS-Patienten erfolgt neben der Berücksichtigung von Alter, Geschlecht und Komorbiditäten die Berücksichtigung krankheitsbiologischer Parameter. Mittels validierter Prognose-Scores erfolgt die Einteilung in unterschiedliche Gruppen ( ). Diese Klassifikation ist neben der Einschätzung der Prognose bedeutsam für die Wahl der Therapie. In Abhängigkeit der Risiko-Scores liegt das mediane OS zwischen > 10 Jahre und < 1 Jahr.

**Tab. 11.5**

**WPSS (WHO-klassifikationsbasiertes prognostisches Scoring-System) für MDS-Patienten**

Variable/Score	0	1	2	3
WHO-Kategorie	RA, RARS, isol. 5q-Syndrom	RCMD	RAEB-1	RAEB-2
Karyotyp	gut	intermediär	ungünstig	
Transfusionspflichtigkeit	nein	ja		

**Zusammenfassung**

- Bei den MDS handelt es sich um Erkrankungen der hämatopoetischen Stammzelle, die jährlich 4–5/100 000 Menschen in Deutschland betrifft.
- Das durchschnittliche Alter der MDS-Patienten liegt bei ca. 75 Lebensjahren, wobei Männer häufiger betroffen sind als Frauen.

- Die Therapie der MDS-Patienten erfolgt adaptiert an das Risikoprofil der Patienten. Es werden Hochrisiko- und Niedrigrisiko-Patienten unterschieden.
- Das mediane OS der Patienten ist abhängig von ihrem Risikoprofil und beträgt zwischen  $> 10$  Jahren und  $< 1$  Jahr.

# Multiples Myelom

Das multiple Myelom (MM), auch Plasmazytom genannt, gehört laut WHO-Definition zu den B-Zell-Lymphomen. Es handelt sich pathophysiologisch um eine maligne hämatopoetische Erkrankung monoklonaler Plasmazellen, bei der es zur Produktion monoklonaler Immunglobuline kommt.

Als Plasmazytom bezeichnet man eine maligne Plasmazellneoplasie mit maximal einem medullärem Herd. Liegen mehrere medulläre Herde vor, spricht man von einem multiplen Myelom. In vielen Texten werden jedoch beide Begriffe synonym verwendet.

## Epidemiologie

Jährlich erkranken ca. 4–5 von 100 000 Menschen an der Erkrankung in Europa. Die maligne Neoplasie betrifft Männer häufiger als Frauen, im Durchschnitt sind die Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung 66 Jahre alt. Bezüglich der Altersverteilung ist anzumerken, dass die Erkrankung bei Kindern nicht vorkommt.

## Pathogenese

Die pathogenetischen Faktoren der Genese des Plasmazytoms sind aktuell noch Gegenstand wissenschaftlicher Studien. Diskutiert werden ionisierende Strahlen als auslösende Faktoren, die u. a. zu chromosomalen Aberrationen und der Mutation von Onkogenen führen.

Pathophysiologisch geht man davon aus, dass sich ein MM in Schritten aus einer monoklonalen Gammopathie unklarer Signifikanz entwickelt (MGUS). In diesem Prozess spielen Translokationen eine große Rolle, so wird in ca. 80 % der Fälle des Plasmazytoms (s. Kasten) eine Translokation des Chromosoms 14 nachgewiesen. Man geht davon aus, dass es im Verlauf der Erkrankung zu weiteren genetischen Veränderungen kommt, die zu einer Transformation der Plasmazelle führen. Die entartete Plasmazelle proliferiert und infiltriert u. a. den Knochen. Des Weiteren sezernieren die malignen Plasmazellen Antikörper oder Antikörperbestandteile, die sich im Körper akkumulieren und zu den charakteristischen Symptomen der Erkrankung führen.

## Klassifikation

Die Klassifikation des MM dient v. a. zur Festlegung einer Therapieform. Hierzu gibt es mehrere Einteilungen, die jeweils unterschiedliche Parameter betrachten.

Die Stadieneinteilung des MM erfolgt seit 1975 nach Salmon und Durie (). Aktuell wird diese Unterteilung zugunsten einer Unterteilung bezüglich der Endorganschäden verlassen. Diese CRAB-Kriterien setzen sich wie folgt zusammen:

**Tab. 12.1**

### Klassifikation des multiplen Myeloms nach Salmon und Durie

Stadium	Diagnostikbefund
<b>I</b>	Hb > 10 g/dl, normales Serum-Kalzium, max. eine Osteolyse, geringes monoklonales Protein im Serum, Bence-Jones-Protein im Urin < 4 g/24 h
<b>II</b>	weder Stadium I noch III
<b>III</b>	HB < 8,5 g/dl, Serum-Kalzium > 12 mg/dl, ausgeprägte Osteolysen, hohes monoklonales Protein im Serum, Bence-Jones, Protein im Urin 12 g/24 h
<b>Zusatzbezeichnungen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A bei normaler Nierenfunktion (Kreatinin im Serum &lt; 2 mg/dl)</li> <li>• B bei eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin &gt; 2 mg/dl)</li> </ul>

- C = Kalziumkonzentration im Serum > 10,5 mg/dl
- R = Niereninsuffizienz (Kreatinin > 2 mg/dl)
- A = Anämie (Hämoglobinkonzentration < 10 g/dl oder 2 g/dl unter dem Normwert)
- B = Knochenerkrankungen (Osteolysen und/oder Osteoporose)

Nach den Vorgaben der International Myeloma Foundation kann die Unterteilung von multiplen Myelomen auch mittels der  $\beta_2$ -Mikroglobulin- und Albuminkonzentration erfolgen.

Eine weitere etablierte Unterteilung erfolgt zur Abgrenzung des behandlungspflichtigen multiplen Myeloms gegenüber dem smouldering MM und der monoklonalen Gammopathie unbestimmter Signifikanz (MGUS), zwei Entitäten, deren klinischer Verlauf beobachtet werden kann ().

**Tab. 12.2**

### Diagnosekriterien des multiplen Myeloms

Diagnosekriterien	MGUS	Smouldering MM	Symptom. MM
<b>Monoklonales Protein</b>	< 30 g/l im Serum	$\geq$ 30 g/l im Serum, geringe Mengen im Urin	vorhanden im Serum und/oder Urin
	<b>und</b>	<b>und/oder</b>	<b>und/oder</b>
<b>% Anteil von Plasmazellen im KM</b>	< 10 %	$\geq$ 10 %	> 10 % oder Plasmazytom
	<b>und</b>	<b>und</b>	<b>und</b>
<b>Organschäden nach CRAB-Kriterien</b>	keine	keine	vorhanden

## Klinik

Die klinische Symptomatik der Patienten mit einem MM ist sehr heterogen. Insgesamt sind sogar 20 % aller Patienten bei Diagnosestellung symptomfrei. Häufige klinische Beschwerden sind hämatologischen Ursprungs, die Patienten berichten z. B. von einem Leistungsknick und einer erhöhten Infektanfälligkeit. Diese Leitsymptome sind auf die Infiltration des Knochenmarks und der aus dieser resultierenden Anämie zurückzuführen. Die erhöhte Infektanfälligkeit wird u. a. durch den sekundären Antikörpermangel verursacht.

Ein weiteres Leitsymptom der Erkrankung sind Knochenschmerzen im Rahmen der ossären Infiltration oder pathologische Frakturen sowie Symptome einer Hyperkalzämie. Die im Rahmen der Erkrankung vermehrt produzierten Proteine können zu einer Vielzahl weiterer Symptome führen:

- Eine Einschränkung der Nierenfunktion wird bei ca. 74 % der Patienten beobachtet. Nicht selten kommt es zum terminalen Nierenversagen.
- Kardiologisch können sich diastolische Relaxationsstörungen sowie eine Proarrhythmie entwickeln.
- Gastrointestinale Nebenwirkungen wie Diarrhö und Gewichtsverlust werden in 10–20 % der MM-Patienten beobachtet.
- Des Weiteren kann es zur Beeinträchtigung der Leberfunktion mit resultierender Leberinsuffizienz kommen.

### Diagnostik

Bei Verdacht auf ein MM erfolgen neben der allgemeinen Diagnostik und einer sorgfältigen körperlichen Untersuchung, eine spezielle labormedizinischen Untersuchung, hochsensitive bildgebende Diagnostik und eine histologische Sicherung.

Im Labor wird u. a. eine Elektrophorese zur Bestimmung des M-Gradienten gemacht. Weitere Untersuchungen sind freie lambda- und kappa-Leichtketten im Serum und ein 24-h-Sammelurin zur Bestimmung der Eiweißausscheidung.

Im Rahmen der Röntgendiagnostik nimmt man zunehmend von der Projektionsradiologie, dem „Pariser Schema“ Abstand und führt häufiger Low-Dose-Osteo-CT durch, die zwar eine höhere Strahlenbelastung für den Patienten bedeutet, jedoch sensitiver sind.

Zur Gewinnung von Material für die zytologischen und zytogenetischen Untersuchungen kann eine Knochenmarkpunktion durchgeführt werden. Die Ergebnisse der Untersuchung sind neben der Prognoseabschätzung von Bedeutung für die Unterteilung der Erkrankung ( ).

Kriterien	Klonale Plasmazellen im Knochenmark	Monoklonales Protein im Serum	Monoklonales Protein im Urin	Endorganschäden (CRAB-Kriterien)	andere Manifestationen
<b>Multiples Myelom</b>	≥ 10%	nachweisbar	nachweisbar	nachweisbar	
<b>Smoldering Myeloma</b>	≥ 10%	≥ 30 g/l		nicht nachweisbar	
<b>MGUS</b>	< 10%	< 30 g/l		nicht nachweisbar	
<b>Solitäres Plasmazytom</b>	< 10%	nicht nachweisbar	nicht nachweisbar	nicht nachweisbar	singuläre Osteolyse (evtl. mit Weichteil-Tumor) klonale Plasmazellen bioptisch gesichert
<b>Plasmazell-Leukämie</b>					> 2 × 10 <sup>9</sup> /l klonale Plasmazellen im Blut > 20% Plasmazellen im Differenzialblutbild

ABB. 12.1 Diagnosekriterien des multiplen Myeloms

### Therapie

Grundsätzlich besteht eine Therapieindikation bei einem symptomatischen multiplen Myelom. Ein MGUS bzw. ein smoldering MM bedarf keiner akuten Therapie. Die bereits erwähnten CRAB-Kriterien werden zur Festlegung einer Therapieindikation verwendet. Wird eines dieser Kriterien erfüllt, ist dies für einen Therapiebeginn ausreichend.

Grundsätzlich ist die Therapie des MM-Patienten multimodal und sollte nur an spezialisierten Zentren durchgeführt werden. Aktuell gilt trotz der Entwicklung neuer Wirkstoffe die Knochenmarktransplantation als einzige kurative Therapieoption. Weitere Therapiemöglichkeiten sind unterschiedliche Chemotherapeutika, immunmodulatorische Medikamente, Strahlentherapie oder eine operative Therapie (z. B. bei pathologischen Frakturen).

### Prognose

Die mittlere Überlebenszeit dieser Erkrankung liegt bei 48–60 Monaten. Eine Heilung kann trotz wissenschaftlichen Fortschritts nur in den seltensten Fällen erzielt werden.

### Zusammenfassung

- Jährlich erkranken ca. 4–5 von 100 000 Menschen in Europa an einem MM. Männer sind häufiger betroffen als Frauen.
- CRAB-Kriterien setzen sich wie folgt zusammen:
  - C = Kalziumkonzentration im Serum > 10,5 mg/dl
  - R = Niereninsuffizienz (Kreatinin > 2 mg/dl)
  - A = Anämie (Hämoglobinkonzentration < 10 g/dl oder 2 g/dl unter dem Normwert)
  - B = Knochenerkrankungen (Osteolysen und/oder Osteoporose)
  - Die mittlere Überlebenszeit von Patienten mit MM liegt bei 48–60 Monaten.

---

# Gynäkologische Tumoren

## OUTLINE

---



# Mammakarzinom

Das Mammakarzinom ist mit ca. 32 % die häufigste Krebserkrankung der Frau. Etwa jede zehnte Frau entwickelt im Laufe ihres Lebens ein Mammakarzinom. Insgesamt liegt die Zahl der Neuerkrankungen in Deutschland zurzeit bei über ca. 74 000 im Jahr. Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt um das 65. Lebensjahr.

## Ätiologie

Bei der weitgehend noch unbekanntem Ätiologie des Mammakarzinoms unterscheidet man grob zwischen sporadischen und durch genetische Veränderungen entstehenden Karzinomen. Hauptrisikofaktoren des sporadischen Mammakarzinoms sind ein durch endogene oder exogene Ursachen erhöhter Östrogenspiegel, frühe Menarche, Nulliparität, höheres Lebensalter und konstitutionelle Faktoren (fleisch- und fettreiche Ernährung, Adipositas).

15–20 % der Malignome entstehen aufgrund genetischer Eigenschaften, wobei in 50 % der Fälle Mutationen der „Brest Cancer Genes“ (BRCA1, BRCA2 oder RAD51C) vorliegen. Klinisch unterscheiden sich die hereditären Malignome von den sporadischen Karzinomen durch ihr frühes Manifestationsalter und insbesondere durch das erhöhte Risiko der betroffenen Patientinnen, an einem Ovarialkarzinom zu erkranken.

Die genetische Beratung besitzt einen großen klinischen Stellenwert. Aktuell besteht die Indikation bei (Auszug):

1. 3 Mammakarzinomen in einer Linie
2. Mammakarzinom und Ovarialkarzinom in einer Linie oder bei einer Frau
3. Mammakarzinom im Alter < 36 Jahre oder bilaterales Mammakarzinom im Alter < 51 Jahre

## Pathogenese

Grundsätzlich kann das Mammakarzinom aus lobulärem (Ursprungsgewebe Brustdrüsenläppchen) oder duktalem (Ursprungsgewebe Brustdrüsengänge) Brustgewebe entstehen. Als „Carcinoma in situ“ (CIS) bezeichnet man in diesem Zusammenhang Frühformen des Mammakarzinoms, die durch eine intakte Basalmembran vom gesunden Gewebe abgegrenzt sind. Die duktalem Carcinomata in situ (DCIS) stellen mit etwa 90 % die häufigere Form dar. Das seltenere lobuläre Carcinoma in situ (CLIS/lobuläre Neoplasie) unterscheidet sich zusätzlich durch eine längere Latenzzeit und sein multizentrisches Auftreten vom DCIS.

## Sonderformen

Der **Morbus Paget** ist eine besondere Erscheinungsform des duktalem Mammakarzinoms, meist eines DCIS. Hierbei dringen Paget-Zellen in die Epidermis der Mamille vor und zeigen das Bild einer ekzematoiden Hautveränderung der Brustwarze und des Warzenhofs.

Beim **inflammatorischen Karzinom** breiten sich Tumorzellen diffus entlang den Lymphspalten aus und verursachen massive Entzündungszeichen (Lymphangiosis carcinomatosa). Es besitzt einen hohen Malignitätsgrad und wird häufig mit einer **Mastitis** verwechselt.

## Prävention

Der Prävention kommt beim Mammakarzinom eine **große Bedeutung** zu. Im Rahmen der primären Prävention ist eine gesundheitsbewusste Lebensweise mit reichlich körperlicher Aktivität/Sport und ausgewogener Ernährung – *low-fat diet*, Vermeidung von Alkohol, Gewichtsreduktion bei Übergewicht – sehr förderlich.

Trotz positiver Studienergebnisse, die eine **präventive Funktion von Antiöstrogenen** nachgewiesen haben, gibt es in Deutschland noch keine Substanz, die zur Prävention des Mammakarzinoms zugelassen ist. Die präventive Mastektomie und Adnexektomie zur Reduktion des Erkrankungsrisikos bei noch nicht erkrankten Mutationsträgerinnen führen zu einer hohen, jedoch nicht vollständigen Risikoverminderung und bleiben wegen der erheblichen traumatischen Eingriffe mit noch nicht bekannten psychologischen Langzeitauswirkungen nur Einzelfällen vorbehalten.

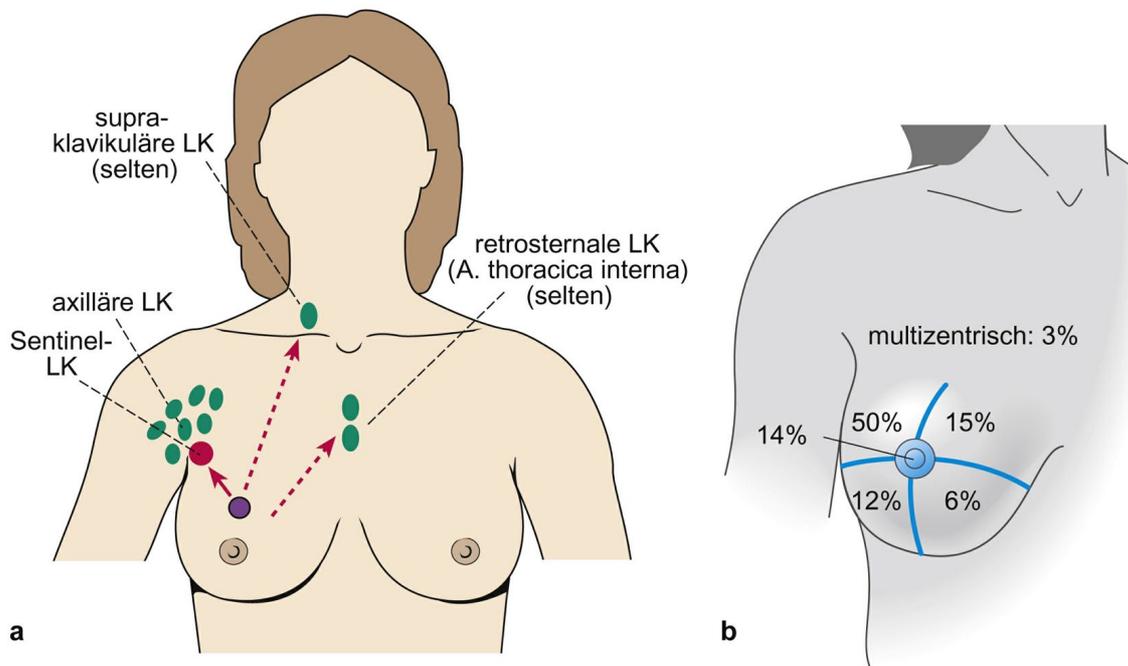
Zur Vorsorge wird die monatliche Selbstuntersuchung empfohlen, trotz der Tatsache, dass dies keinen positiven Einfluss auf die Mortalitätsrate hat. Wichtigster Bestandteil der sekundären Prävention ist die Mammografie. Frauen mit einem besonderen Risikoprofil erhalten eine intensivere Vorsorge.

Für die Früherkennung haben die Selbstuntersuchung, die ärztliche Untersuchung und die Mammografie Bedeutung. Unter den bildgebenden Verfahren hat die Mammografie die höchste Sensitivität (90–95 %). Der im Rahmen dieser Untersuchung feststellbare „Mikrokalk“ ist die zurzeit beste Möglichkeit, In-situ- oder Frühkarzinome zu erkennen, und bildet daher die Grundlage für das Mammografie-Screening.

## Klinik und Ausbreitung

Ein tastbarer Knoten ist das Leitsymptom des Mammakarzinoms. Allgemein sollte bei Veränderungen der Brust wie Größen- oder Formveränderungen, Mamillenretraktion, einseitiger, besonders blutiger Mamillensekretion, Hauteinziehungen, Mastitis außerhalb der Stillperiode, Orangenhaut (= Peau d'Orange, durch gestörten Lymphabfluss), „Brustwarzenekzem“ sowie bei Schwellungen der axillären oder supraklavikulären Lymphknoten oder plötzlich auftretenden Schmerzen immer eine maligne neoplastische Ursache ausgeschlossen werden. Bei fortgeschrittenen Tumoren kann es zur Entstehung von Hautulzerationen oder knotigen Veränderungen der Haut durch Tumormetastasen kommen.

Die lokale Ausbreitung des Tumors erfolgt zunächst lymphogen ( ) und erst später hämatogen (am häufigsten in Knochen, Pleura, Lungen, Leber und Gehirn). Als „Sentinel-Lymphknoten“ wird in diesem Zusammenhang jener Lymphknoten bezeichnet, der die erste lymphogene Metastasenstation (in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation) des Tumors darstellt. Sein histologischer Zustand (tumorfrei oder nicht) ist richtungweisend für die Entscheidung zur Entfernung der axillären Lymphknoten.



**ABB. 13.1** Lokale lymphogene Metastasierungswege des Mammakarzinoms (a) und Lokalisierungen des Mammakarzinoms (b)

Am häufigsten entsteht das Mammakarzinom im oberen äußeren Quadranten der Brust (knapp 50 % der Fälle).

### Diagnostik und Klassifikation

Zu den basisdiagnostischen Maßnahmen gehören neben Anamnese und klinischer Untersuchung die Mammografie und Sonografie der Brüste. Zeigen sich hierbei Kriterien des Mammakarzinoms, wie gruppierter Mikrokalk oder inhomogene Herdbefunde, erfolgt die zytologische oder histologische Diagnosesicherung mittels Feinnadel- oder Stanzbiopsie, bei nicht tastbaren Läsionen ultraschall- oder mammografisch-sterotaktisch gesteuert, ist dies nicht möglich, durch offene Biopsie.

Die Einteilung des Mammakarzinoms erfolgt anhand seiner Ausbreitung durch die TNM-Klassifikation ( ). Histologisch unterscheidet man die Tumoren anhand ihres Ursprungsgewebes (lobulär oder duktal) und ihrer Dignität (Carcinoma in situ oder fortgeschrittene Karzinome).

**Tab. 13.1**

### Klassifikation des Mammakarzinoms

Lobuläres Karzinom	Duktales Karzinom
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Carcinoma lobulare in situ (CLIS)</li> <li>• Invasives, lobuläres Mammakarzinom</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Duktales Carcinoma in situ (DCIS)</li> <li>• Invasives, duktales Karzinom</li> <li>• Medulläres Karzinom</li> <li>• Gallertkarzinom</li> <li>• Tubuläres Karzinom</li> <li>• Papilläres Karzinom</li> <li>• Morbus Paget der Mamille mit invasivem duktalem Mammakarzinom</li> <li>• Weitere Subtypen</li> </ul>

### Therapie

Aufgrund der frühen Metastasierung zum Zeitpunkt der Diagnose beinhaltet die Therapie des Mammakarzinoms nicht nur die lokale, sondern häufig auch eine systemische Behandlung des Tumors ( ). Generell ist die Therapie des Mammakarzinoms vielschichtig und in erster Linie vom Stadium des Tumors abhängig. Des Weiteren benötigt sie eine optimale Zusammenarbeit mehrerer Fachdisziplinen. Im Rahmen der Therapie ist neben der Tumorausbreitung die körperliche Verfassung des Patienten von Bedeutung. Grob differenziert man aufgrund der unterschiedlichen Prognose, Behandlung und Nachsorge Vorläuferläsionen, duktales Carcinoma in situ und ein invasives Karzinom.

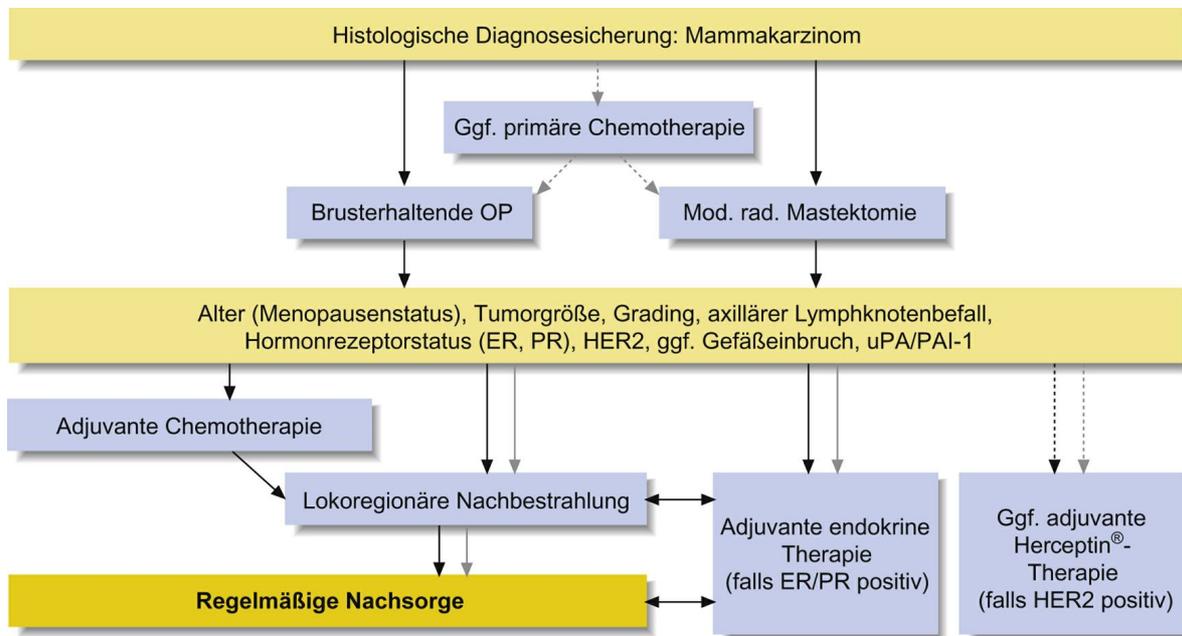


ABB. 13.2 Therapiestrategien bei primärem Mammakarzinom

Grundsätzlich wird im Rahmen eines kurativen Therapieansatzes immer eine operative Entfernung des Tumors angestrebt.

Etablierte prädikative Faktoren sind:

- TNM-Status, Alter des Patienten, Tumor-Grading, histologischer Tumortyp, Menopausen-Status
- Östrogen-, Progesteron- und HER2-Rezeptorstatus
- Urokinase-Plasminogenaktivator (uPA)

Besteht die Möglichkeit, den Tumor im Gesunden zu entfernen, wird eine **brusterhaltende Operation (BET)** angestrebt, auf die immer eine Bestrahlung folgt.

Die **radikale Mastektomie hingegen** beinhaltet die Entfernung der Brust und u. a. der axillären Lymphknoten ( ).

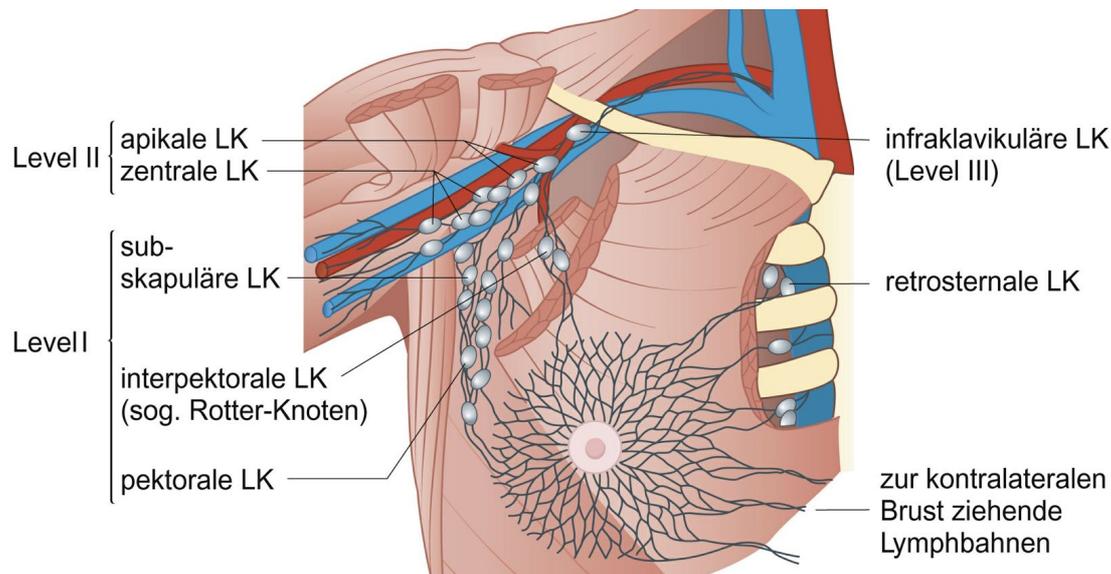


ABB. 13.3 Lymphabflussgebiete der Mamma und Lymphknotenausräumung Level I–III

In diesem Zusammenhang wird der Methode des **Sentinel-Lymphknotens** große Bedeutung beigemessen. Hierbei wird der Tumor präoperativ umspritzt, um den ersten Lymphknoten des Lymphabflussgebiets des Tumorgewebes (Sentinel = Wächterlymphknoten) zu markieren. Dieser Lymphknoten wird histopathologisch auf Tumorzellen untersucht.

### Techniken zur Brustrekonstruktion

Die Wiederherstellung eines adäquaten äußeren Erscheinungsbildes spielt nach der operativen Therapie des Mammakarzinoms besonders nach einer Mastektomie eine wichtige Rolle. Es kommt eine Vielfalt von Verfahren zur Anwendung, z. B. mit autologem Material (Eigengewebe) oder alloplastischen (Fremdmaterial, z. B. Silikon- bzw. Kochsalzlösungsprothesen) Materialien ( ).

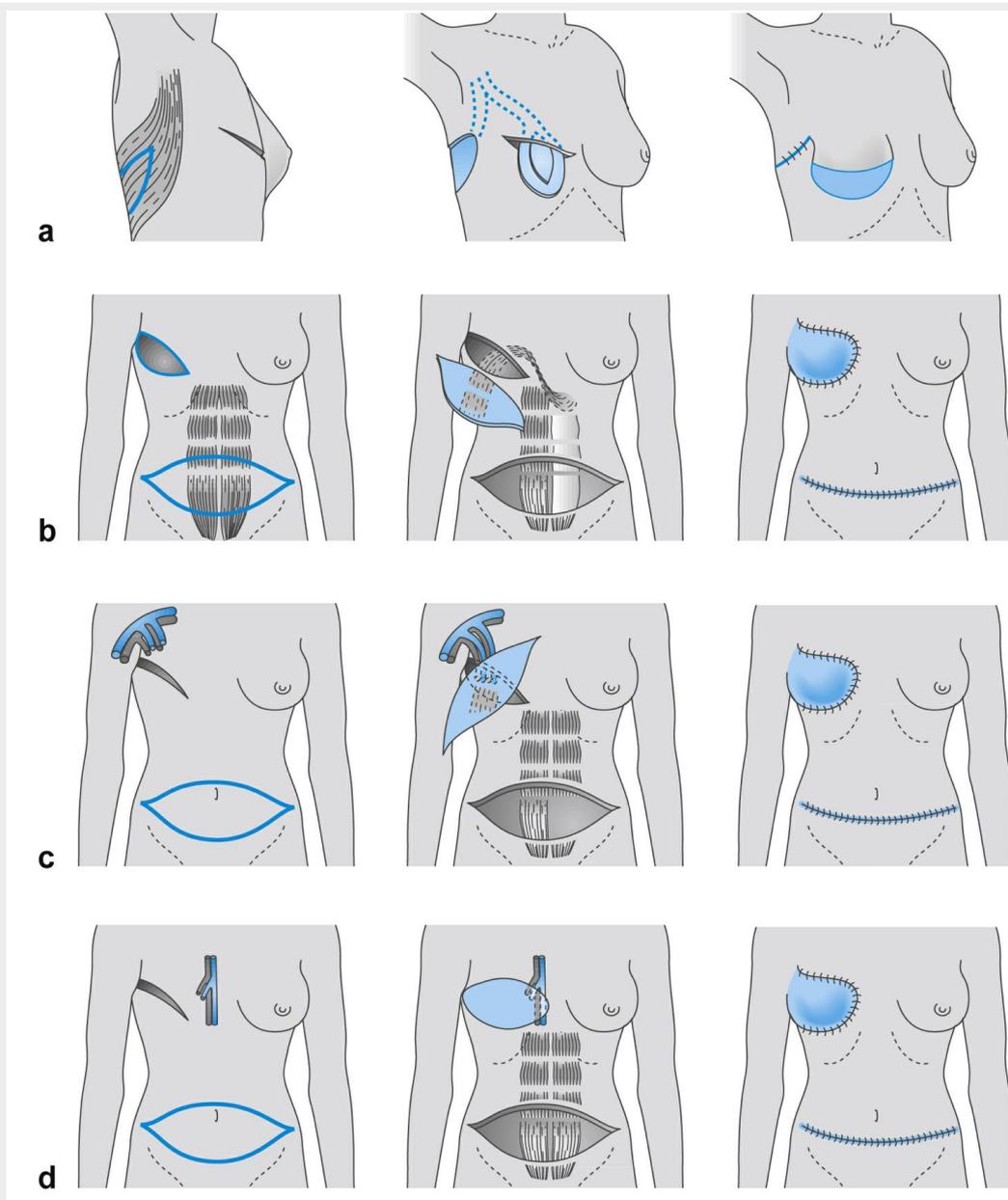


ABB. 13.4 Verfahren zur Brustrekonstruktion

Eine systemische Therapie erfolgt, in Abhängigkeit des Tumorstadiums und des Allgemeinzustands der Patientin, adjuvant oder neoadjuvant. Im Rahmen dieser finden neben konventionellen Chemotherapeutika auch „targeted“ zielgerichtete Therapieansätze wie Antikörper Verwendung. Ein Beispiel ist hierfür ist Herceptin, ein Antikörper gegen das Rezeptorprotein HER-2.

Eine endokrine Therapie ist nur bei hormonrezeptorpositiven Tumoren (Östrogenrezeptor ER+, Progesteronrezeptor PR+) sinnvoll. Zum Einsatz kommen Antiöstrogene, Aromatasehemmer oder GnRH-Analoga, welche die Östrogenfreisetzung der Ovarien verhindern. Alternativen sind die operative und die strahlentherapeutische Kastration.

### Radiotherapie

Eine Strahlentherapie wird in Abhängigkeit vom Operationsverfahren und vom Tumorstadium durchgeführt. Grundsätzlich wird sie zur Reduktion des Lokalrezidivrisikos eingesetzt.

### Prognose

Wird der Tumor in einem Stadium ohne Primärmetastasen diagnostiziert, können mehr als die Hälfte der Patientinnen geheilt werden ( ). Die Überlebenszeit der Patienten ist von einer Vielzahl an Faktoren abhängig, z.B. der Komorbiditäten oder der Tumorbiologie.

Tab. 13.2

### Stadienabhängige 5-Jahres-Überlebensrate des Mammakarzinoms

Stadium	5-JÜR
I	80 %
II	40–60 %
III	10–25 %
IV	< 10 %

## Mammakarzinom des Mannes

Im Vergleich ist die Inzidenz des Mammakarzinoms des Mannes mit 1 % aller malignen epithelialen Neoplasien vergleichsweise gering. Jährlich erkranken ca. 400 Männer pro Jahr in Deutschland. Studien haben gezeigt, dass es auch bei Männern genetische Prädispositionen gibt, Männer in deren Familien BRCA2-Mutationen nachgewiesen wurden, haben laut Datenlage ein erhöhtes Risiko, an einem Mammakarzinom zu erkranken. Weitere Risikofaktoren sind ein erhöhter endogener Östrogenspiegel (z. B. im Rahmen einer Leberzirrhose oder Adipositas) und eine Exposition gegenüber einer Strahlentherapie. Therapie und Prognose sind vergleichbar mit Mammakarzinom der Frau.

### **Zusammenfassung**

---

- Das Mammakarzinom ist das häufigste Malignom der Frau.
- Als Hauptrisikofaktoren gelten ein erhöhter Östrogenspiegel, frühe Menarche, Nulliparität und hoher sozioökonomischer Status.
- Das Mammakarzinom entsteht in knapp 50 % der Fälle im äußeren oberen Quadranten der Brust.
- Die Therapie des Mammakarzinoms besteht neben der lokalen operativen Behandlung zusätzlich aus einer systemischen Therapie.
- Die brusterhaltende Operation mit Nachbestrahlung ist der Mastektomie in Hinsicht auf Heilungsrate und Überlebenszeit gleichwertig.
- Die adjuvante systemische Therapie besteht aus endokrinen sowie Chemo- und Antikörpertherapie. Neue adjuvante Therapieansätze sind monoklonale Antikörper und Bisphosphonate.

# Zervixkarzinom

Das Zervixkarzinom ist mit ca. 15 pro 100 000 Neuerkrankungen im Jahr einer der häufigsten bösartigen gynäkologischen Tumoren der Frau. Im Mittel sind die Patientinnen 52 Jahre alt, wobei die Altersverteilung zweigipflig ist (1. Altersgipfel: 30.–40. Lebensjahr, 2. Altersgipfel: 60.–70. Lebensjahr). Die Prädilektionsstelle dieses Karzinoms ist die Transformationszone des Muttermunds, an dem das Plattenepithel der Vagina in das Zylinderepithel des Uterus übergeht. Es handelt sich in 90 % der Fälle um Plattenepithelkarzinome.

## Ätiologie

Häufiger, promiskuitiver, **ungeschützter Geschlechtsverkehr**, **schlechte Hygiene** und die damit oft verbundenen **Infektionen**, v. a. mit HPV ( humane Papillomaviren), erhöhen das individuelle Erkrankungsrisiko. Der Zusammenhang mit HPV-Infektionen gilt als gesichert. Auch Rauchen, schlechter Immunstatus (z. B. HIV, immunsuppressive Therapie u. a.) sowie ethnische Einflüsse stellen Risikofaktoren dar.

Die Tumoren entstehen immer aus **prämaligen Veränderungen des Gewebes** (CIN = zervikale intraepitheliale Neoplasien). Diese Neoplasien sind histologische und zytologische Veränderungen der Zervix, die als prä maligne gelten und an der Transformationszone entstehen. CIN I und II stellen leichte und mäßige Dysplasien dar ( ). CIN III bezeichnet schwere Dysplasien oder bereits Carcinomata in situ. Während bei CIN I evtl. nur durch eine engmaschige Kontrolle behandelt werden muss, ist bei CIN II und III die Konisation die Therapie der Wahl, da sie sich selten zurückbilden. Ist eine vollständige Resektion nicht möglich bzw. die Familienplanung bereits abgeschlossen, wird eine Hysterektomie durchgeführt.

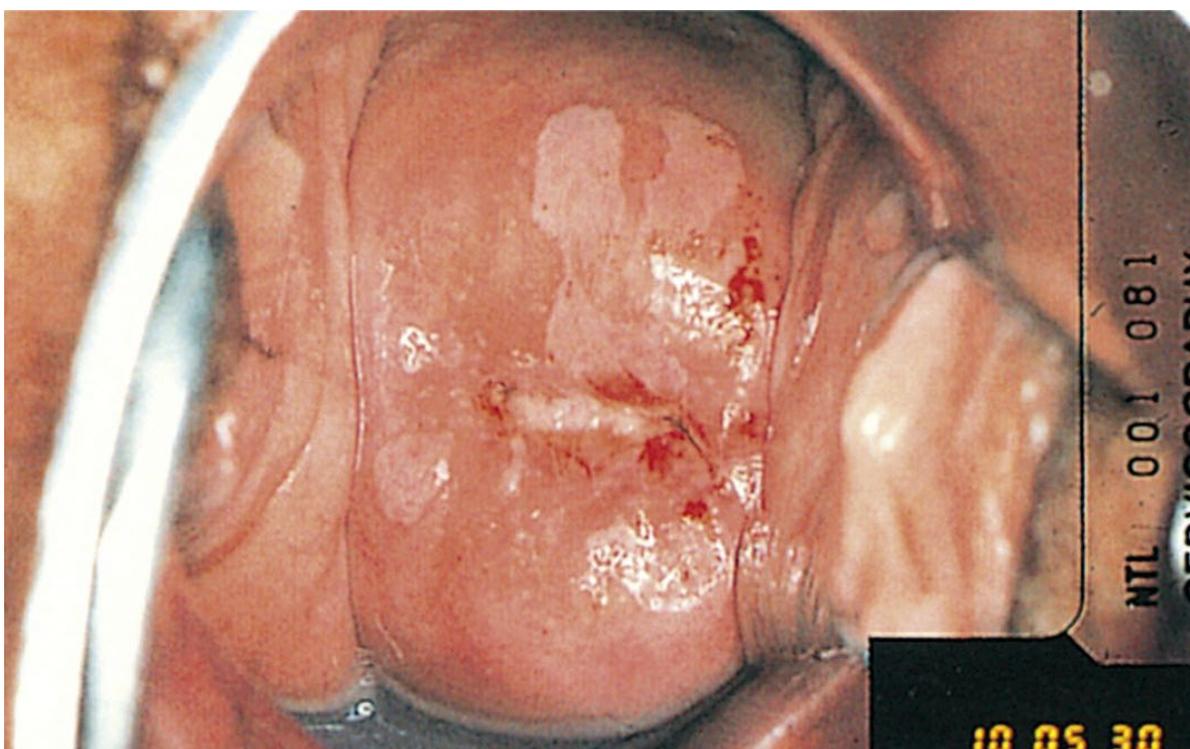


ABB. 14.1 Zervikale intraepitheliale Neoplasie Grad II

## Klinik

In den meisten Fällen wird das Zervixkarzinom im Rahmen von Screeninguntersuchungen als Zufallsbefund bemerkt. Klinisch auffällig wird der Tumor meist erst in späteren Stadien, die heute aufgrund der Vorsorgeuntersuchungen selten geworden sind. Leitsymptome sind **Blutungen** oder **blutig-wässriger Fluor**, welche postmenopausal, zyklusunabhängig oder in Form von Kontaktblutungen (bei Geschlechtsverkehr) auftreten und von **Schmerzen** begleitet werden können. Bei fortgeschrittenem Wachstum zeigen sich Urinstau, Stauungsnieren und Urämie infolge von Ureterstenosen und Blutabgang durch Infiltration der Blase oder des Rektums. Auch Thrombosen und Rückenschmerzen bei Beteiligung des Nervenplexus können Komplikationen des Zervixkarzinoms sein.

## Ausbreitung

Meist breiten sich invasive Karzinome per continuitatem im Becken aus, infiltriert werden oft Scheide, Parametrien, Blase oder Rektum. Bei lymphogener Metastasierung sind vorwiegend die Lymphknoten entlang den Aa. iliacae externa und communis sowie die paraortalen Lymphknoten betroffen. Selten (5–10 %) und erst im Spätstadium metastasiert das Karzinom hämatogen in Lunge (45 %), Leber (40 %) und Knochen (20 %).

## Diagnostik und Staging

Ausschlaggebende Diagnostik ist die **Kolposkopie** mittels Spiegeleinstellung, wobei Zytologie und Histologie bei Verdacht auf ein Karzinom vorgenommen werden. Verdächtig sind z. B. Leukoplakie, durch atypische Zellen hervorgerufene Felderung (helle Felder, mit einem Netz aus rötlichen Kapillaren umgeben) oder atypische Gefäßzeichnungen.

Zur präoperativen Diagnostik werden außerdem durchgeführt:

- Gynäkologische Untersuchung inkl. vaginaler und rektaler Tastuntersuchung
- Sonografie (evtl. MRT) zur Abschätzung der Tumorausbreitung und zum Ausschluss von Nierenstau, Lebermetastasen, Lymphomen
- Bei Verdacht auf Infiltration: Zystoskopie und Rektoskopie
- Generelle präoperative Untersuchungen wie Labor, EKG, Röntgen-Thorax etc.

Die Stadieneinteilung nach FIGO, welche therapeutische Relevanz besitzt, entsteht aus der TNM-Klassifikation. Man unterscheidet grob zwischen

- Frühkarzinomen mit einer Stromainfiltration < 3 mm,
- Mikrokarzinomen mit einer Invasionstiefe von max. 5 mm und Oberflächenausdehnung von max. 7 mm in Länge und Breite und
- invasiven Karzinomen.

### Papanicolaou-Abstrich (= Pap)

Veränderungen der Zervix werden zytologisch nach Papanicolaou eingeteilt. Diese Einteilung besitzt große therapeutische Relevanz. Der jährliche Pap-Abstrich ist eine Screeningmethode, die die Zahl der Patientinnen mit einem invasiven Karzinom gesenkt hat, während die Anzahl der Patientinnen mit präinvasiven Läsionen wiederum angestiegen ist. Nach Entnahme, Fixierung und Färbung nach Papanicolaou werden beurteilt und dann eingeteilt:

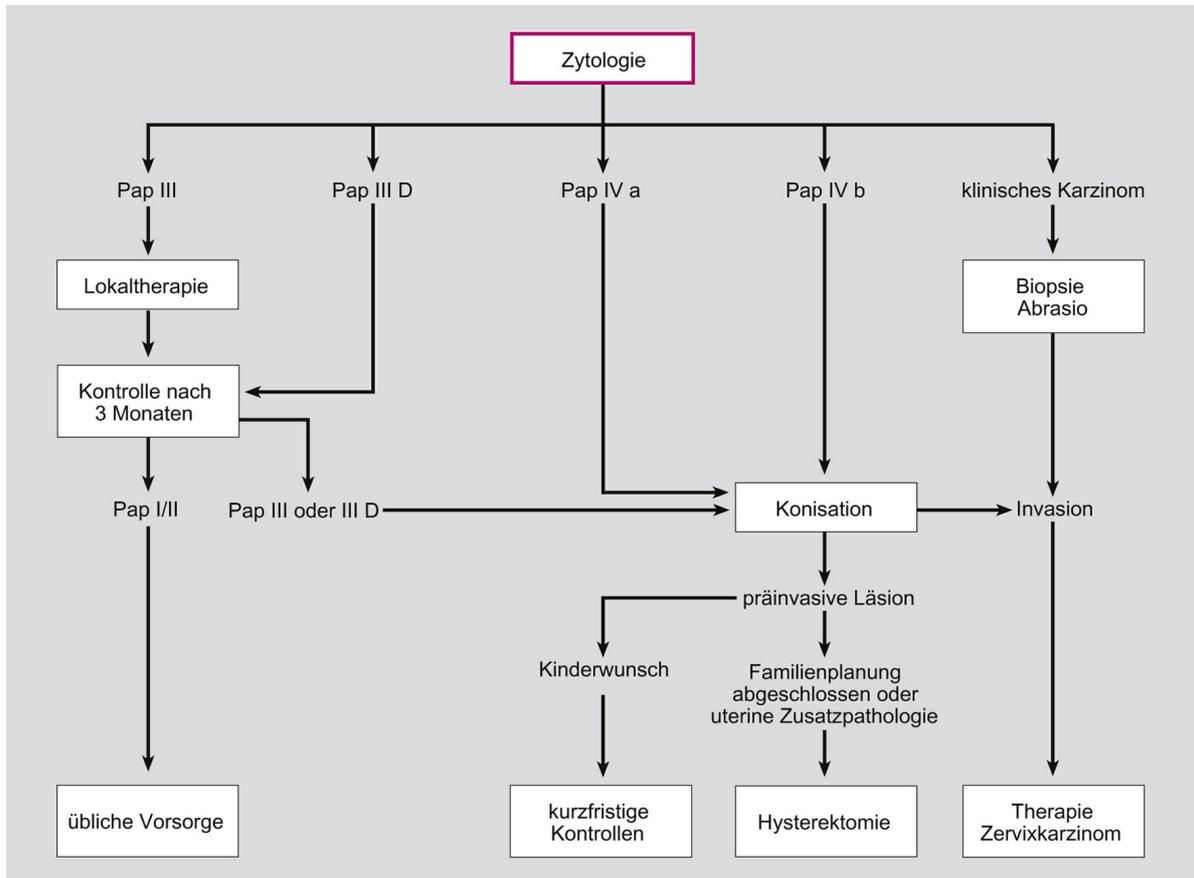


ABB. 14.2 Vorgehen und Therapie in Abhängigkeit vom zytologischen Befund

- Kernveränderungen (z. B. erhöhte Mitoserate, Chromatin- oder Zellkernveränderung)
- Plasmaveränderungen (z. B. Vakuolisierung)
- Kern-Plasma-Relation (Verschiebung zugunsten des Kerns ist malignitätsverdächtig)
- Es sollten nur Superfizialzellen sichtbar sein (keine Intermediär-, Parabasal- oder Basalzellen, ).

Tab. 14.1

### Klassifikation des zytologischen Befunds

Pap	CIN	Bedeutung
0		Abstrich unbrauchbar
I		normaler Befund
II		entzündliche, degenerative, metaplastische oder regenerative Veränderung
III		schwere Veränderungen, die keine sichere Beurteilung zulassen
IIID	I – II	leichte bis mäßige Dysplasie
IVa	II – III	schwere Dysplasie oder Carcinoma in situ
IVb	III	schwere Dysplasie oder Carcinoma in situ, invasives Karzinom nicht auszuschließen
V		invasives Karzinom

### Therapie

Die Therapie des Zervixkarzinoms hat sich in den vergangenen Jahren stark verändert. Die früher als Standard etablierte Strahlenbehandlung wurde durch eine komplexe, individuell auf die Patientin zugeschnittene Therapie (beeinflusst u. a. durch Kinderwunsch oder das Alter des Patienten) ersetzt.

Die Therapie erfolgt stadienabhängig ( ).

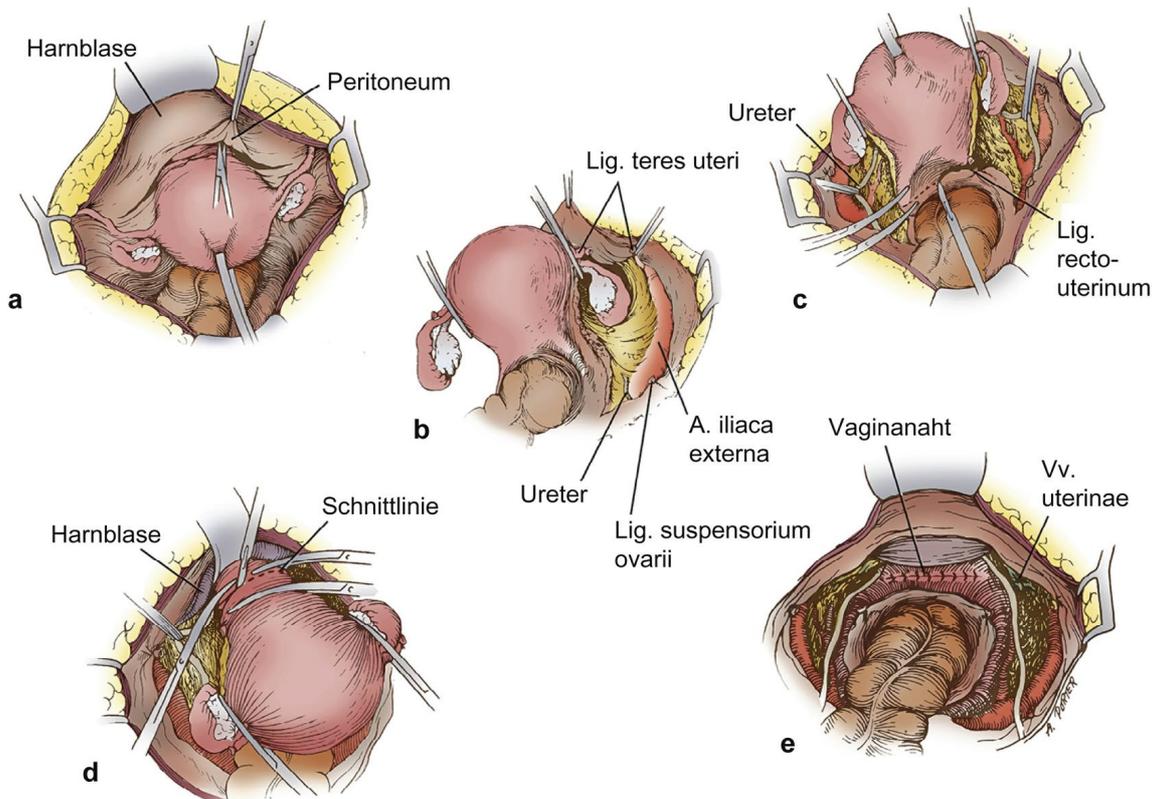
**Tab. 14.2**

**Stadienabhängige Therapie des Zervixkarzinoms**

Stadium nach FIGO	Erläuterung	Therapie
0	Carcinoma in situ	Konisation; bei älteren Frauen, abgeschlossener Familienplanung oder bei Entfernung nicht im Gesunden ist die einfache Hysterektomie ratsam.
I–Ia1	Frühform und Mikrokarzinom	einfache Hysterektomie, bei Lymphgefäßeinbruch mit Lymphadenektomie; bei Kinderwunsch und ohne Lymphgefäßeinbruch evtl. nur Konisation und Kürettage
Ia2–IIb	Invasionstiefe > 3 mm bzw. Uterus ist überschritten; Befall bis Parametrien und/oder Vagina; Beckenwand ist frei	Wertheim-Meigs-Operation (); evtl. postoperative Radio-Chemotherapie
III und IV	Beckenwand und/oder unter 1/3 der Vagina ist befallen; Blasen- oder Rektumbefall; (Fern-)Metastasen	primäre Radatio; Radio-Chemotherapie; evtl. Exenteration; bei Ia2 und vorliegendem Kinderwunsch ist auch eine Konisation mit pelviner Lymphadenektomie möglich

Generell gilt: Bei noch nicht abgeschlossener Familienplanung wird weniger radikal operiert.

Die **Wertheim-Meigs-Operation** () beinhaltet eine Hysterektomie, die Resektion der Parametrien und des oberen Scheidendrittels sowie die Entfernung der pelvinen Lymphknoten. Die Lymphadenektomie dient dem genauen Staging. Ob dies einen therapeutischen Nutzen hat, wird diskutiert. Bei älteren, postmenopausalen Patientinnen wird eine Adnexektomie empfohlen, wohingegen man diese generell bei prämenopausalen Patientinnen bis zum Stadium FIGO IIa nicht durchführt. Bei bestehender Beckenwandinfiltration wird diese Operation nicht durchgeführt, da sie die totale Tumorentfernung zum Ziel hat.



**ABB. 14.3** Operation nach Wertheim-Meigs (a) und Präparat postoperativ (b)

Vor allem bei fortgeschrittenen, nicht operablen Tumoren ist die **Radiochemotherapie** als Behandlung indiziert. Die Kontaktbestrahlung erfolgt hier durch die **Afterloading-Methode**. Dieses Verfahren wird mit einer perkutanen Bestrahlung kombiniert, da sonst keine ausreichende Belastung der Parametrien und der entfernteren Lymphknotenregionen erreicht werden kann.

Neue Therapieansätze beschäftigen sich u. a. mit neoadjuvanter Chemoradiotherapie im Rahmen eines Down-Stagings des Tumors (präoperative Verkleinerung des Tumors).

Die Nachsorge bei Patientinnen mit einem Zervixkarzinom erfolgt besonders in den ersten 2 Jahren nach der Therapie besonders engmaschig. Dies trägt der Tatsache Rechnung, dass sich ca. 85–90 % aller Lokalrezidive innerhalb der ersten 24 Monate entwickeln. Ein weiterer Grund ist, dass spät erkannte Rezidive meistens nur noch palliativ therapiert werden können. Die durchgeführten diagnostischen Untersuchungen sind Palpation und Vaginalsonografie in dreimonatigem Abstand. Nach 2 Jahren verlängern sich die Intervalle auf 12 Monate.

**Prognose**

Prognose und Rezidivrisiko sind abhängig von Tumorstadium, Tumordifferenzierung, Metastasierung und Alter der Patientin (). Durch regelmäßige Vorsorgeuntersuchungen sind höhere Stadien allerdings selten.

**Tab. 14.3****5-Jahres-Überlebensrate von Patientinnen mit Zervixkarzinom**

Stadium nach FIGO	5-JÜR
I	80 %
II	70 %
III	45 %
IV	15 %

## HPV-Infektion

Die Infektion mit humanen Papillomaviren (HPV) zählt zu den häufigsten sexuell übertragenen Krankheiten. Sie verursacht meistens keine Beschwerden und heilt in ca. 80 % der Fälle wieder spontan aus. Es können zwar Kondylome auftreten (bei ca. 2 % der Patienten), doch von größerer Bedeutung ist die Beteiligung der HPV an der Entstehung von Dysplasien und Karzinomen. In diesem Zusammenhang ist es wichtig zu erwähnen, dass nur persistierende Infektionen (ca. 20 % aller HPV-Infektionen) mit den High-Risk-HPV zur Entstehung eines Zervixkarzinoms führen können.

Die gut 70 Subtypen der HPV werden in High-Risk- und Low-Risk-Typen unterteilt. Leichte Dysplasien, verursacht durch Low-Risk-HPV-Infektionen (6 und 11) bilden sich zu 80 % spontan zurück. Die vom High-Risk-Typ hervorgerufenen Dysplasien, 16 und 18, aber auch 31, 33, 45 haben ein hohes Entartungsrisiko und sind bei 90 % der Zervixkarzinome nachweisbar.

Bei positivem HPV-Nachweis ist eine engmaschige zytologische Kontrolle indiziert. Ein schlechter Immunstatus (HIV-Infektion, immunsuppressive Therapie, Schwangerschaft) erhöht das Entartungsrisiko.

Mittels der zugelassenen HPV-Impfstoffe lassen sich ca. 70 % der Zervixkarzinome verhindern, daher sollten auch geimpfte Frauen an den Krebsfrüherkennungsuntersuchungen teilnehmen.

### Zusammenfassung

- Das Zervixkarzinom ist in 90 % ein Plattenepithelkarzinom, die übrigen Tumoren sind meist Adenokarzinome oder adenosquamöse Karzinome.
- Hauptrisikofaktor ist eine Infektion mit HPV, wobei nur die persistierenden Infektionen ein potenzielles Erkrankungsrisiko darstellen.
- Das jährliche Screening hat die Inzidenz der invasiven Karzinome maßgeblich gesenkt.
- Die gefährlichsten HPV-Typen sind 16, 18, 31, 33, 35.
- Das Zervixkarzinom wird spät symptomatisch und manifestiert sich meist in postmenopausalen oder zyklusunabhängigen Blutungen.
- Differenzialdiagnostisch sind v. a. gutartige Polypen abzuklären.
- Die Wertheim-Meigs-Operation ist in den meisten Fällen Therapie der Wahl, die Option der Radiochemotherapie besteht bei fortgeschrittenem Tumor.
- Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt in Abhängigkeit vom Tumorstadium zwischen 15 % und 80 %.

# Ovarialkarzinom

Die Ovarialtumoren stellen u. a. aufgrund ihrer fehlenden Frühsymptome (70 % aller Ovarialtumoren werden erst in fortgeschrittenen Stadien erkannt) den am höchsten malignen aller weiblichen Genitaltumoren dar. Das durchschnittliche Alter der Patientinnen beträgt 62 Jahre. Patientinnen mit Borderline-Tumoren (s. u.) sind im Durchschnitt 20 Jahre jünger. In 90 % der Fälle von epitheliale Gewebe ausgehend, werden Stroma und Keimzelltumoren deutlich seltener diagnostiziert. Ovarialkarzinome, d. h. Ovarialtumoren epithelialen Ursprungs, werden entsprechend dem vorherrschenden Zelltyp unterteilt ():

**Tab. 15.1**  
**Histologische Unterteilung des Ovarialkarzinoms**

Histologie	Vorkommen (%)
serös	50
muzinös	10
endometroid	20
klarzellig	5–10
entdifferenzierte Adenokarzinome	15
transitionalzellig	Selten

## Risikofaktoren

Hauptrisikofaktor für das Ovarialkarzinom ist das **Alter**, wobei angenommen wird, dass die Narbe, die bei jeder Ovulation entsteht, eine wesentliche Rolle bei der Entwicklung des Tumors spielt. Dies erklärt, weshalb mehrere Schwangerschaften und langjährige Einnahme von Ovulationshemmern als protektive Faktoren angesehen werden. Ein erhöhtes Risiko wiederum entsteht durch Kinderlosigkeit, positives Mammakarzinom oder wiederholte medikamentöse Ovulationsauslösung.

**Genetische Faktoren** spielen bei ca. 5–10 % aller Tumorpatientinnen eine Rolle. Am häufigsten treten Mutationen der Gene BCRA1 und BCRA2 (Breast Cancer Gene 1 bzw. 2, s. Ätiologie des Mammakarzinoms, ) auf. Diese können bei ca. 50 % aller Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom nachgewiesen werden. Aktuell kann bei einem Nachweis dieser Mutationen die prophylaktische bilaterale Adnexektomie erwogen werden.

## Klinik und Komplikationen

Die erst spät eintretenden Symptome und das aggressive Wachstumsverhalten sind der Hauptgrund für die schlechten Heilungsaussichten. Typisch sind eine rasch progrediente **Kachexie** (Facies ovarica = eingefallenes Gesicht) sowie ein aufgetriebenes **Aszites-Abdomen**.

Zusätzlich können B- Symptomatik, Obstipation, Ileussyptomatik und Miktionsbeschwerden auftreten. Symptome eines Hyperöstrogenismus oder Hyperandrogenismus wie Blutungsstörungen bzw. Virilisierungserscheinungen werden bei hormonproduzierenden Tumoren beobachtet. Als Komplikation kann eine Ruptur oder Stieldrehung der Tuben auftreten, die sich in einem akuten Abdomen äußern kann und evtl. eine Not-Laparotomie erforderlich macht.

## Ausbreitung

Der Tumor breitet sich primär per continuitatem in die Bauchhöhle bis hin zum Zwerchfell aus. Selten findet eine Metastasierung lymphogen in die pelvinen, paraortalen oder inguinalen Lymphknoten statt. Eine hämatogene Tumorausbreitung erfolgt nur in ca. 2–3 % der Fälle, dann jedoch in Lunge, Leber, Knochen oder Gehirn.

## Diagnostik und Staging

Ovarialkarzinome werden mittels der TNM- und FIGO-(Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique-)Klassifikation eingeteilt ( ). Entscheidend bei der gynäkologischen Untersuchung sind Palpation, transvaginaler Ultraschall ( ) sowie die Doppler-Sonografie als Ergänzung zum Ultraschall. Weiterführende diagnostische Untersuchungen wie CT des Abdomens oder ein Kolonkontrasteinlauf werden vorwiegend bei Verdacht auf Infiltration anderer Organe (Darm oder Blase) durchgeführt ( ).

**Tab. 15.2**  
**FIGO-Klassifikation des Ovarialkarzinoms**

Einteilung nach FIGO	Erläuterung	Metastasierung
I	Tumor auf Ovarien beschränkt	10–20 %
II	Ausbreitung im Becken, bis IIb keine Aszites	20–50 %
III	Befall von Peritoneum, Lymphknoten, Omentum majus oder Dünndarm; evtl. Metastasierung außerhalb des kleinen Beckens	50–70 %
IV	Fernmetastasen außerhalb der Bauchhöhle, Einbruch des Tumors in Blase oder Darm	70–75 %

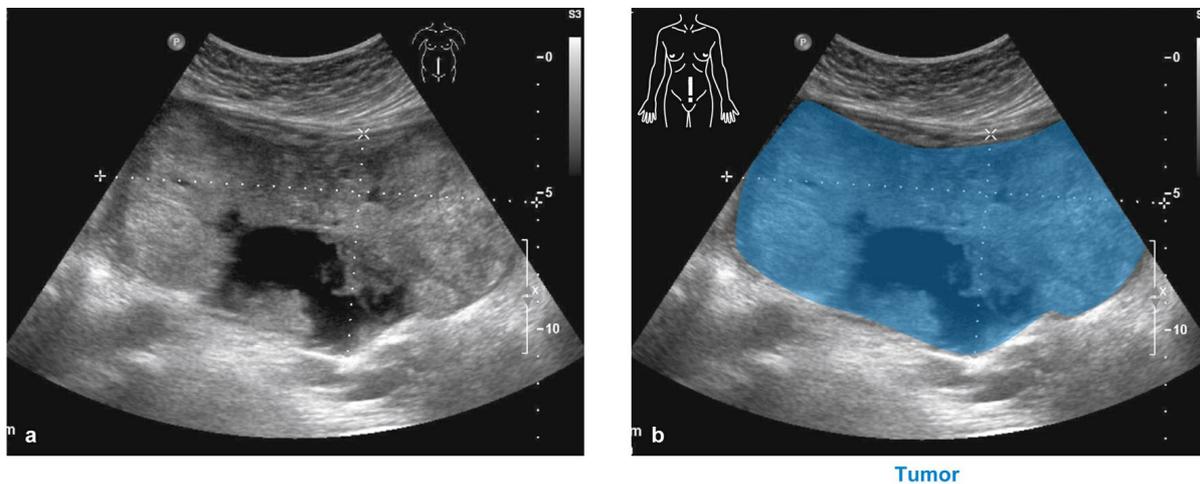


ABB. 15.1 Sonografischer Befund bei einer 65-jährigen Patientin mit Ovarialkarzinom

**Tab. 15.3**  
**Suspekte Befunde, die typisch für ein vorliegendes Ovarialkarzinom sind**

Suspekte Tastbefunde	Sonografie
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vergrößerung eines oder beider Ovarien</li> <li>• Derbe oder höckerige Oberfläche der Ovarien</li> <li>• Knoten im Douglas-Raum</li> <li>• Tumor, der im Becken fixiert ist</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aszites im Douglas-Raum</li> <li>• Zystisch solide Adnextumoren (<math>\geq 3</math> cm)</li> </ul>

Eine Hormontherapie hat sich aufgrund der geringen Ansprechrate bis heute nicht etablieren können.

Der Tumormarker besitzt den höchsten klinischen Wert CA 125 als Verlaufsparmeter von epithelialen Karzinomen. AFP und HCG können bei Keimzelltumoren erhöht sein. Jedoch gilt es zu bedenken, dass eine Erhöhung von CA 125 bis zum Doppelten des Normwerts auch im Verlauf einer Endometriose oder Lebererkrankung vorliegen kann ( ).

**Tab. 15.4**  
**Differenzialdiagnosen bei erhöhtem CA-125-Serumspiegel**

Maligne Erkrankungen	Benigne Erkrankungen bzw. Zustände
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ovarialkarzinom</li> <li>• Tubenkarzinom</li> <li>• Zervixkarzinom</li> <li>• Pankreaskarzinom</li> <li>• Kolonkarzinom</li> <li>• Mammakarzinom</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Endometriose</li> <li>• Pankreatitis</li> <li>• Peritonitis</li> <li>• Leberzirrhose</li> <li>• Nierenversagen</li> <li>• Schwangerschaft</li> </ul>

### Sonderformen

5–30 % aller Ovarialkarzinome werden den niedrigmalignen **Borderline-Tumoren** (auch Low-malignant-Potenzial-Tumoren genannt) zugeordnet. Meist treten sie im 4. Lebensjahrzehnt auf und zeigen kein invasives Wachstum. Der Übergang in ein invasives Karzinom ist nicht gesichert, dennoch wird eine sorgfältige operative Entfernung durchgeführt.

**Extraovarielle Ovarialkarzinome** stellen eine weitere Sonderform dar. Sie entwickeln sich aus dem Oberflächenepithel des Peritoneums.

### Therapie

Entscheidend für die Überlebensdauer ist die möglichst **radikale Entfernung** (Uterus, Adnexe, Netz, pelvine und paraaortale Lymphknoten, Appendix sowie ggf. eine Darmteilresektion) beim ersten Eingriff. Bei jungen Patientinnen mit Kinderwunsch kann in sehr seltenen Fällen (frühes, gut differenziertes Karzinom) fertilitätserhaltend operiert werden ( ).

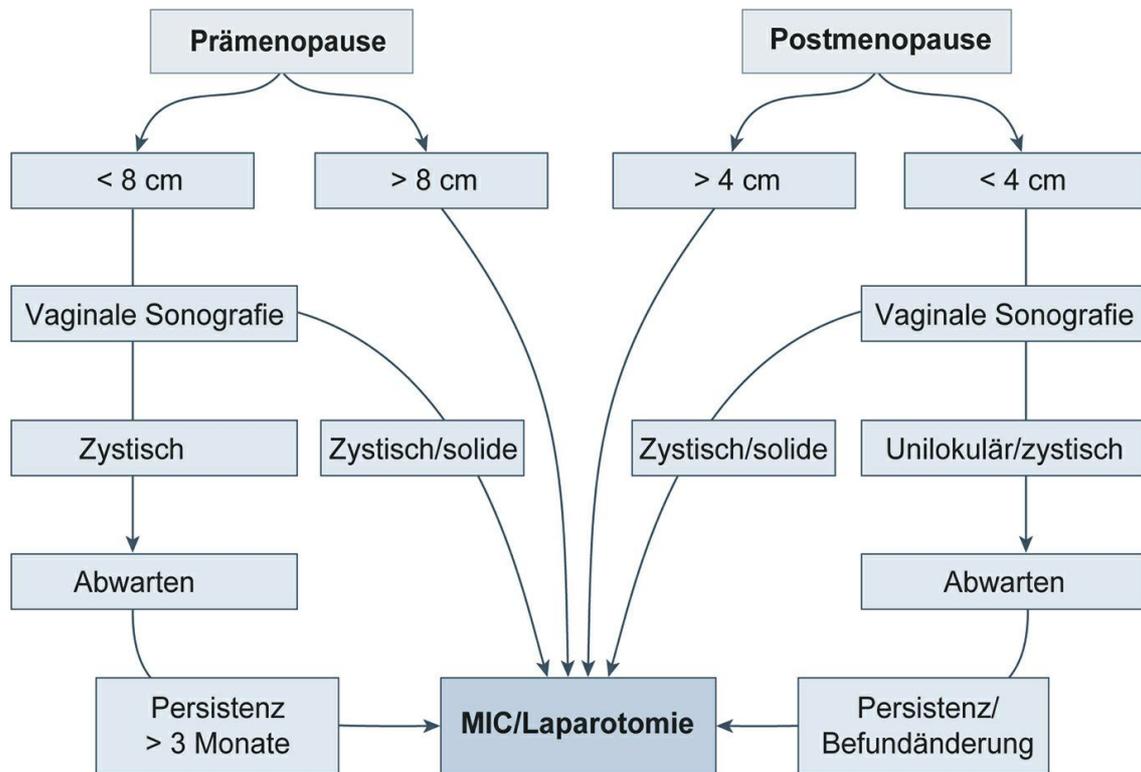


ABB. 15.2 Vorgehensweise bei Tumoren der Adnexe

Eine **Radiotherapie** findet trotz hoher Strahlensensibilität des Tumors nur bei palliativen Therapieansätzen und im Rahmen von Studien Anwendung. Grund ist die meistens erforderliche Ganzabdomenbestrahlung mit starken Nebenwirkungen und erhöhter Spätmorbidität.

In Kombination mit der operativen Behandlung des Tumors findet, sofern der Allgemeinzustand des Patienten dies zulässt, eine adjuvante **Chemotherapie** statt.

Trotz des großen Anteils an Tumoren, die Hormonrezeptoren (Östrogen und Gestagen) exprimieren, hat sich eine Hormontherapie aufgrund der geringen Ansprechrate in der Erstbehandlung des Ovarialkarzinoms nicht etablieren können.

Im Rahmen der palliativen Therapie kommt es in wenigen Fällen zu einer erneuten Operation, im Gegensatz haben die Chemotherapie und Strahlentherapie einen höheren Stellenwert.

### Prognose

Eine Heilung wird nur in 30 % der Fälle erreicht. Bei fortgeschrittenen Tumoren ist die Prognose primär vom postoperativen Tumorrest abhängig (Malignome in früheren Stadien werden immer R0-reseziert). Tumorstadium sowie Alter und Allgemeinzustand der Patientin haben ebenfalls Einfluss ( ).

Tab. 15.5

### Stadienabhängige 5-Jahres-Überlebensrate bei Ovarialkarzinompatientinnen

FIGO-Stadium	5-JÜR
I	80 %
II	40–60 %
III	10–25 %
IV	≤ 10 %

### Zusammenfassung

- Ovarialkarzinome sind maligne epitheliale Tumoren mit destruierendem Wachstum.
- Die Prognose ist ungünstig, da Frühsymptome fehlen. Sie ist abhängig von der Radikalität der Operation: Je geringer der Tumorrest, desto länger das Überleben.
- Differenzialdiagnosen: Ovarialkystome, Ovarialfibrome, entzündliche Adnextumoren, Endometriose, Beckenniere oder Ovarialtumoren anderer Karzinome.

# Endometriumkarzinom

Nach dem Mammakarzinom ist das Endometriumkarzinom der zweithäufigste bösartige Tumor der Frau mit einer Inzidenz von 10–15 pro 100 000 Frauen in Deutschland. Typischerweise erkranken Frauen über 65 Jahren, aber auch jüngere, am Endometriumkarzinom (= Karzinom des Corpus uteri). Die Mortalität in Deutschland liegt bei ca. 1300/Jahr, wobei sie rückläufig ist. Bei 80 % der Erkrankungen handelt es sich um Adenokarzinome ( ). Seltenerer Formen sind adenosquamöse (7 %), serös-klarzellige (6 %) und papilläre (4,5 %) Karzinome, weitere Subtypen werden in jeweils weniger als 5 % der Fälle diagnostiziert. Die histologischen Subtypen besitzen prognostische Bedeutung, wobei das serös-klarzellige Karzinom die schlechteste Prognose aufweist.

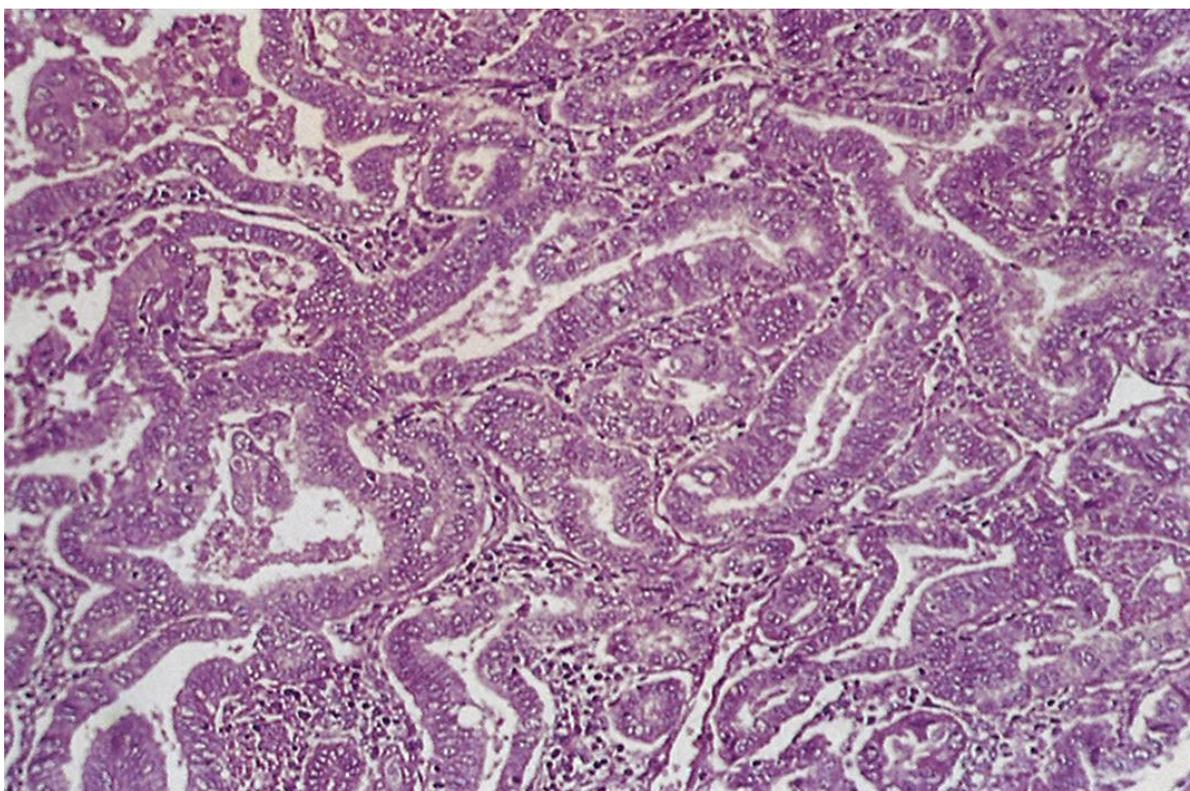


ABB. 16.1 Mikroskopischer Befund eines Adenokarzinoms des Endometriums

## Ätiologie

Man unterscheidet anhand der Ätiologie zwischen dem **östrogenabhängigen** (Typ 1) und dem **östrogenunabhängigen** (Typ 2) Endometriumkarzinom. Typ-2-Karzinome treten vermehrt bei jüngeren Frauen auf, bei denen eine familiäre Disposition vorliegt. Des Weiteren entwickeln Patientinnen mit Typ-3-Karzinomen vermehrt Mehrfachtumoren.

Beim **Typ 1** stellt ein anhaltend erhöhter Östrogenspiegel den Hauptrisikofaktor dar. **Endogen** kann dieser Zustand auf Leberzirrhose, hormonproduzierende Tumoren oder Adipositas (Fettgewebe produziert Östrogen) zurückzuführen sein. **Exogen** wird er durch alleinige Östrogen-Hormonsubstitution (ohne Gestagenzusatz) hervorgerufen. Weitere Risikofaktoren sind: Kinderlosigkeit, frühe Menarche, späte Menopause, Follikelpersistenz und Diabetes mellitus. Zudem können östrogenrezeptorpositive Endometriumkarzinome durch selektive Östrogenrezeptormodulatoren (SERM) wie Tamoxifen in ihrem Wachstum stimuliert werden. Histologisch entwickeln sich diese Typ-1-Karzinome aus einer Endometriumhyperplasie.

Typ-2-Karzinome sind hormonunabhängig und entstehen primär aus einem atrophischen Endometrium. Ihre Ätiologie und Pathogenese sind noch nicht vollständig geklärt. Es finden sich v. a. bei älteren Patientinnen gehäuft serös-klarzellige Karzinome ( ).

Tab. 16.1

## Entartungswahrscheinlichkeit unterschiedlicher Hyperplasietypen

Hyperplasietyp	Entartung
einfache Hyperplasie	1 %
komplexe Hyperplasie	3 %
einfache Hyperplasie mit Atypien	8 %
komplexe Hyperplasie mit Atypien	29 %

## Klinik

Das Korpuserkarzinom macht sich recht früh v. a. durch postmenopausale Blutungen, aber auch durch Blutungsstörungen (prämenopausal), fleischwasserfarbenen, fäulnisartig riechenden Fluor, Unterleibsschmerzen sowie Gewichtsverlust bemerkbar. Ab dem 35. Lebensjahr sollte daher jede suspekt vaginale Blutung zytologisch abgeklärt werden. Zusätzlich werden ein vaginaler Ultraschall und eine Hysteroskopie empfohlen.

## Ausbreitung

Typ-1-Karzinome: Die generell langsam stattfindende Ausbreitung erfolgt zuerst in Cavum uteri und Myometrium, im fortgeschrittenen Stadium in Vagina und andere umliegende Organe. Eine lymphogene Ausbreitung findet primär in die pelvinen und dann in die paraaortalen Lymphknoten statt. Erst wesentlich später erfolgt eine hämatogene Metastasierung in Leber und Lunge. Im Gegensatz zeigen Typ-2-Karzinome häufig eine frühere Metastasierung und werden u. a. deshalb meistens erst in fortgeschrittenen Stadien erkannt.

### Diagnostik und Staging

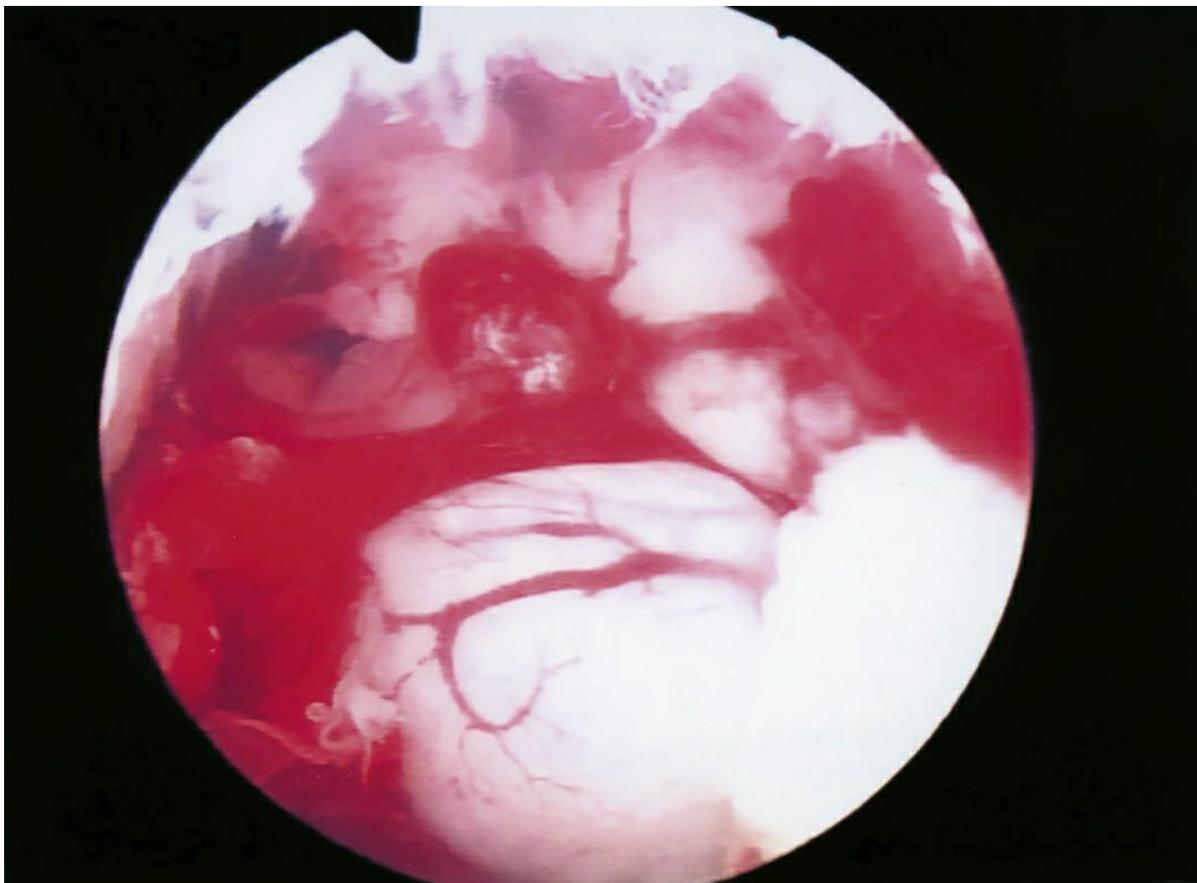
Trotz nicht vorhandener Screening-Programme werden die meisten Endometriumkarzinome in frühen Entwicklungsphasen diagnostiziert ( ). Diese Tatsache verdankt man v. a. den häufig früh auftretenden Leitsymptomen (s. Klinik).

**Tab. 16.2**

#### TNM- und FIGO-Klassifikation des Endometriumkarzinoms von 1988

TNM-Stadium	Befall	FIGO-Stadium
T1	begrenzt auf das Corpus uteri	I
T2	Infiltration der Cervix uteri	II
T3	Ausbreitung außerhalb des Uterus, jedoch beschränkt auf das kleine Becken	III
T4	Infiltration der Mukosa von Rektum und Harnblase	IV
N1	Befall pelviner und paraaortaler Lymphknoten	IIIc
M1	Fernmetastasen	IVb

Auffälligkeiten in der vaginalen Ultraschalluntersuchung werden zunächst mittels einer Hysteroskopie ( ) und einer fraktionierten Abrasio untersucht. Nach Diagnosesicherung und klinischem Staging erfolgt die stadienabhängige Behandlung.



**ABB. 16.2** Hysteroskopische Aufnahme eines Endometriumkarzinoms

Bei fortgeschrittenem Karzinom erlauben CT oder MRT Aussagen über die Ausbreitung des Tumors, Lebersonografie und Röntgen-Thorax über mögliche Metastasen. Als Tumormarker können CEA und CA12-5 erhöht sein.

### Therapie

Generell ist die **operative Therapie** Mittel der Wahl, sie findet stadienadaptiert meist nach einer durchgeführten Hysteroskopie ( ) und fraktionierter Abrasio statt. In ca. 80 % der Fälle ist eine Operation möglich, wobei die Indikation stadienadaptiert erfolgt.

**Stadium I** Hysterektomie mit Adnexentfernung und Resektion des oberen Scheidenanteils; ggf. Lymphadenektomie.

**Stadium II und III** Wertheim-Meigs-Operation (Zervixkarzinom; ) mit Adnexektomie sowie pelviner und paraaortaler Lymphadenektomie.

Eine **Radiotherapie** findet nur bei inoperablen Patientinnen und postoperativ bei Karzinomen mit erhöhtem Rezidivrisiko statt. Weder chemo- noch hormontherapeutische Therapiekonzepte konnten sich in der kurativen Therapie bis heute durchsetzen und sind immer noch Gegenstand klinischer Studien. Sie finden jedoch in der palliativen Behandlung Anwendung.

### Prognose

Tumorstadium und zytologischer Differenzierungsgrad, Alter und Allgemeinzustand der Patientin sind die wesentlichen Prognosefaktoren. In Deutschland liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei 70 % ( ). Damit ist das Endometriumkarzinom der gynäkologische Tumor mit der günstigsten Prognose.

**Tab. 16.3****5-Jahres-Überlebensrate in Abhängigkeit vom Tumorstadium**

FIGO-Stadium	5-JÜR
I	85 %
II	70 %
III	49 %
IV	18 %

## Uterussarkom

Trotz ihres sehr geringen Anteils an den gesamten Uterustumoren (2–3 % aller Uterusmalignome sind Sarkome) sind Uterussarkome aufgrund ihrer ausgesprochen ungünstigen Prognose von großer klinischer Bedeutung. Ursache hierfür ist die frühe hämatogene Metastasierung des Tumors. Die Diagnose ist nicht einfach (bei einer Kürettage werden lediglich 50 % erkannt). Deshalb ist eine Hysterektomie die diagnostische Methode und Therapie der Wahl.

### Zusammenfassung

- Das Leitsymptom des Endometriumkarzinoms sind postmenopausale Blutungen.
- Neben ihrem histologischen Typ können Endometriumkarzinome anhand ihrer Östrogenabhängigkeit in Typ 1 (östrogenabhängig) und Typ 2 (östrogenunabhängig) unterteilt.
- Entstehung und Wachstum sind abhängig vom Östrogenspiegel, der durch endogene und exogene Faktoren erhöht sein kann.
- Das Uterussarkom ist der bösartigste Tumor des Uterus und hat eine extrem schlechte Prognose.
- Differenzialdiagnosen des Endometriumkarzinoms sind benigne Läsionen des Endometriums, Uterussarkom, fortgeschrittenes Zervixkarzinom, Ovarialkarzinom, Kolonkarzinom sowie entzündliche Erkrankungen der inneren Genitalien.

---

# Urologische Tumoren

## OUTLINE

---



# Hodentumoren

Unter „Hodentumoren“ versteht man maligne Neoplasien der Hoden, die anhand ihres Ursprungsgewebes grob in drei Gruppen unterteilt werden: Keimzell-, Stroma- und sonstige Tumoren (). Die Keimzelltumoren stellen einen Großteil der malignen Karzinome des Hodens dar, wohingegen die Stromatumoren und anderen Neoplasien ca. 10 % ausmachen. Aufgrund dieses deutlichen Unterschieds in der Inzidenz werden in diesem Kapitel primär die Keimzelltumoren besprochen.

**Tab. 17.1**

## Typen von Hodentumoren und deren Häufigkeit

Keimzelltumoren	Nicht-germinative Tumoren
Seminome (40 %)	Leydig-Zell-Tumoren (fast 10 %)
nicht-seminomatöse Keimzelltumoren (60 %)	Sertoli-Zell-Tumoren (selten)
	Granulosazelltumoren (selten)

## Epidemiologie

Keimzelltumoren des Hodens stellen die häufigste maligne neoplastische Erkrankung junger Männer dar. Es bestehen zwei Altersgipfel in Abhängigkeit der Histologie, bei Seminomen zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr und bei Nichtseminomen zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr. Jährlich erkranken in Deutschland ca. 10 von 100 000 Männern. Im internationalen Vergleich ist in Dänemark, Deutschland und Neuseeland die Inzidenz am höchsten. Schwarzafrikaner und Asiaten erkranken am seltensten. Insgesamt konnte in den vergangenen Jahren eine bisher noch unerklärliche, kontinuierliche Zunahme der Inzidenzraten beobachtet werden.

## Ätiologie

Die Pathogenese der Keimzelltumoren ist bis heute nicht eindeutig geklärt. Zwar konnte man einige Risikofaktoren identifizieren, dennoch bleiben die genauen molekularpathologischen Prozesse unklar. Als Hauptrisikofaktor gilt noch vor dem **Maldescensus testis** ein **kontralateraler Hodentumor**. **Eine Orchideopexie vor dem 2. Lebensjahr verringert deutlich das Risiko zu erkranken, normalisiert es jedoch nicht.**

Durch den Maldescensus testis steigt die Wahrscheinlichkeit, an einem Hodentumor zu erkranken, um das 4- bis 11-Fache. Selbst bei rechtzeitiger Therapie des Hodenhochstands besteht ein deutlich erhöhtes Erkrankungsrisiko. In diesem Zusammenhang hat man eine Reihe Prädispositionsgene auf dem Chromosom Xq27 identifiziert. Diesen Genen wird eine Rolle in der Pathogenese des Kryptorchismus nachgesagt. Hingegen erhöhen weder eine Mumpsorchitis noch ein Trauma das Risiko, an einem Keimzelltumor zu erkranken.

## Klassifikation

Neben der TNM-Klassifikation der UICC von 2002 werden Keimzelltumoren zusätzlich noch anhand ihrer Histologie und ihrer klinischen Merkmale eingeteilt ( im Anhang und ).

**Tab. 17.2**

## Klassifikation von Hodentumoren anhand klinischer Merkmale, nach Lugano

Stadium	Klinik	Pathologisch
I	kein klinischer oder bildgebender Metastasennachweis	negative retroperitoneale Lymphknoten
IIA	retroperitoneale Lymphknoten mit einem Durchmesser $\leq 2$ cm	5 oder weniger Lymphknotenmetastasen, die nicht größer als 2 cm sind
IIB	retroperitoneale Lymphknoten mit einem Durchmesser von 2–5 cm	mehr als 5 Lymphknotenmetastasen oder mikroskopische Infiltration des extranodulären Gewebes
IIC	retroperitoneale Lymphknoten mit einem Durchmesser $\geq 5$ cm	Lymphknotenmetastasen $\geq 5$ cm bzw. ein retroperitonealer Tumor, der in benachbarte Strukturen eingebrochen ist
III	supradiaphragmatische Lymphknotenmetastasen mit oder ohne hämatogene Metastasen	supradiaphragmatische Lymphknotenmetastasen mit oder ohne hämatogene Metastasierung

## Histologische Typen von Hodentumoren

Wie man der WHO-Klassifikation entnehmen kann, machen Seminome, embryonale Karzinome sowie Teratome einen Großteil der Hodentumoren von einem histologischen Typ aus. Generell werden als „Seminome“ nur reine Seminome bezeichnet. Alle anderen Tumoren werden als „nicht-seminomatöse Hodentumoren“ (NSGCT) zusammengefasst.

- **Seminome:** machen ca. 45 % aller Keimzelltumoren des Hodens aus; ihr Manifestationsalter liegt zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr und ist damit durchschnittlich 10 Jahre höher als bei Patienten mit NSGCT. Die Ausbreitung erfolgt primär lymphogen. Histologisch sind für diese Malignome große rundliche Zellen mit glykogenreichem Plasma, grobscholligem Chromatin, deutlichen Nukleolen und lymphozytären Infiltrationen charakteristisch.
- **Embryonales Karzinom:** Häufigkeit 10 %, Altersgipfel zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr. Das histologische Bild ist uneinheitlich mit vielen polymorphen Zellen.
- **Kombinierte Keimzelltumoren:** besitzen seminomatöse und nicht-seminomatöse Anteile und machen ca. 44 % aller Keimzelltumoren aus.

## Klinik

Leitsymptom dieser Erkrankung ist eine schmerzlose Größenzunahme des Hodens. In 20 % der Fälle beschreiben die Patienten uncharakteristische Schmerzen in den Hoden, ähnlich einer Epididymitis, bei der es ebenfalls zu einer Schwellung des Hodens kommt. Nicht selten führt dies zu Fehldiagnosen und falscher Behandlung. Weitere, jedoch weniger häufige Symptome sind Rückenschmerzen oder Hämoptoe, die das Resultat eines Metastasierungsprozesses darstellen. Gelegentlich zeigen Hodenkrebspatienten auch Anzeichen einer Gynäkomastie, die auf eine tumorbedingte erhöhte Synthese von Choriongonadotropin zurückzuführen ist.

Ein vergrößerter Hoden, ob schmerzfrei oder schmerzhaft, sollte immer auf eine mögliche neoplastische Erkrankung hin untersucht werden, insbesondere, wenn sich die Beschwerden unter Antibiotikabehandlung nicht verbessern.

### Ausbreitung

Keimzelltumoren breiten sich **primär lymphogen** und erst **später hämatogen** aus. Im Verlauf dieses Prozesses findet man regelmäßig Tumorzellen in den paraaortalen und interaortokavalen Lymphknoten sowie im späteren Verlauf der Erkrankung beidseitig und in den supradiaphragmalen Lymphknoten. Die hämatogene Tumorausbreitung erfolgt meist erst nach Lymphknotenbefall in die Lunge, sehr selten in die Leber und das ZNS.

### Diagnostik

Zur Basisdiagnostik des primären Tumors gehört neben der sorgfältigen klinischen Untersuchung die **sonografische Untersuchung** beider Hoden. Ein **CT** des Thorax und des Abdomens wird zum Staging des Tumors sowie bei unklaren Raumforderungen im Mediastinum bzw. Retroperitoneum durchgeführt. Im Rahmen der laborchemischen Untersuchungen wird besonderes Augenmerk auf **Tumormarker** (AFP,  $\beta$ -HCG und LDH) gelegt. Diese sind für die Therapie und Verlaufskontrolle von großem Nutzen.

Bestehen nach diesen Untersuchungsschritten weiterhin Zweifel, kann zusätzlich zur Sonografie ein MRT des Hodens erfolgen bzw. muss als Ultima Ratio eine operative Freilegung des Hodens mit intraoperativer Schnellschnittdiagnostik erfolgen.

Im Verlauf des Tumorstagings werden folgende Schritte immer durchgeführt: Abdomen-, Thorax- und Becken-CT. Alternativ zum CT kann auch ein MRT durchgeführt werden. Zu den fakultativen Untersuchungen, die in Abhängigkeit vom Tumorstadium durchgeführt werden, zählen Schädel-CT und Knochenszintigrafie.

### Therapie

Die Therapie der Keimzelltumoren ist sehr umfangreich (.). Da sich annähernd 50 % aller Patienten mit nicht-seminomatösen und ca. 85 % aller Patienten mit seminomatösen Tumoren im **Stadium I** vorstellen, soll der Schwerpunkt hier auf der Therapie dieser Fälle liegen.

**Tab. 17.3**

#### Therapieansätze und Prognosen bei Hodenkrebs nach Orchiektomie; Vergleich zwischen Seminom und Nichtseminom

Stadium	Nichtseminom	Seminom
<b>I</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Wait and see</i> ( <i>low risk</i> )</li> <li>• Adjuvante Chemotherapie ( <i>high risk</i> )</li> <li>• 5-JÜR: 95–100 %</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bestrahlung (Standard) bzw. Chemotherapie ( <i>high risk</i> )</li> <li>• <i>Wait and see</i> ( <i>low risk</i> )</li> <li>• 5-JÜR: 95–100 %</li> </ul>
<b>IIA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• In Abhängigkeit vom Tumormarkerspiegel</li> <li>• RLA mit adjuvanter Chemotherapie</li> <li>• 5-JÜR: 95 %</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bestrahlung (Standard) bzw. alternativ Chemotherapie</li> <li>• 5-JÜR: 95 %</li> </ul>
<b>IIB</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Siehe Stadium IIA</li> <li>• 5-JÜR: 95 %</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Siehe Stadium IIA</li> <li>• 5-JÜR: 90 %</li> </ul>
<b>IIC und III</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Primäre Chemotherapie</li> <li>• 5-JÜR: <math>\leq</math> 85 %</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Primäre Chemotherapie</li> <li>• 5-JÜR: 30–85 %</li> </ul>

Initialer Therapieschritt bei jedem unilateralen Keimzelltumor ist die **hohe inguinale Ablatio testis** in Kombination mit einer **intraoperativen Schnellschnittdiagnostik** zur Bestimmung des histologischen Tumortyps. Nur bei fortgeschrittenen Tumoren, die das Leben des Patienten akut gefährden, wird **vor der Operation** eine **Chemotherapie** durchgeführt.

Bei Patienten mit einem nicht-seminomatösen Keimzelltumor im Stadium I wird nach der Ablatio testis eine risikoadaptierte Therapie durchgeführt.

High-Risk-Patienten werden primär einer adjuvanten Chemotherapie bzw., wenn diese nicht durchführbar ist, einer retroperitonealen Lymphadenektomie zugeführt.

Bei Patienten, bei denen eine retroperitoneale Metastasierung unwahrscheinlich ist (**Low-Risk**), kann die **Surveillance** gegenüber der adjuvanten Chemotherapie bevorzugt werden. Unter „Surveillance“ oder „Wait-and-see-Strategie“ versteht man eine Semikastration ohne weitere Therapieschritte wie z. B. eine Chemotherapie. Der Patient wird lediglich engmaschiger nachuntersucht.

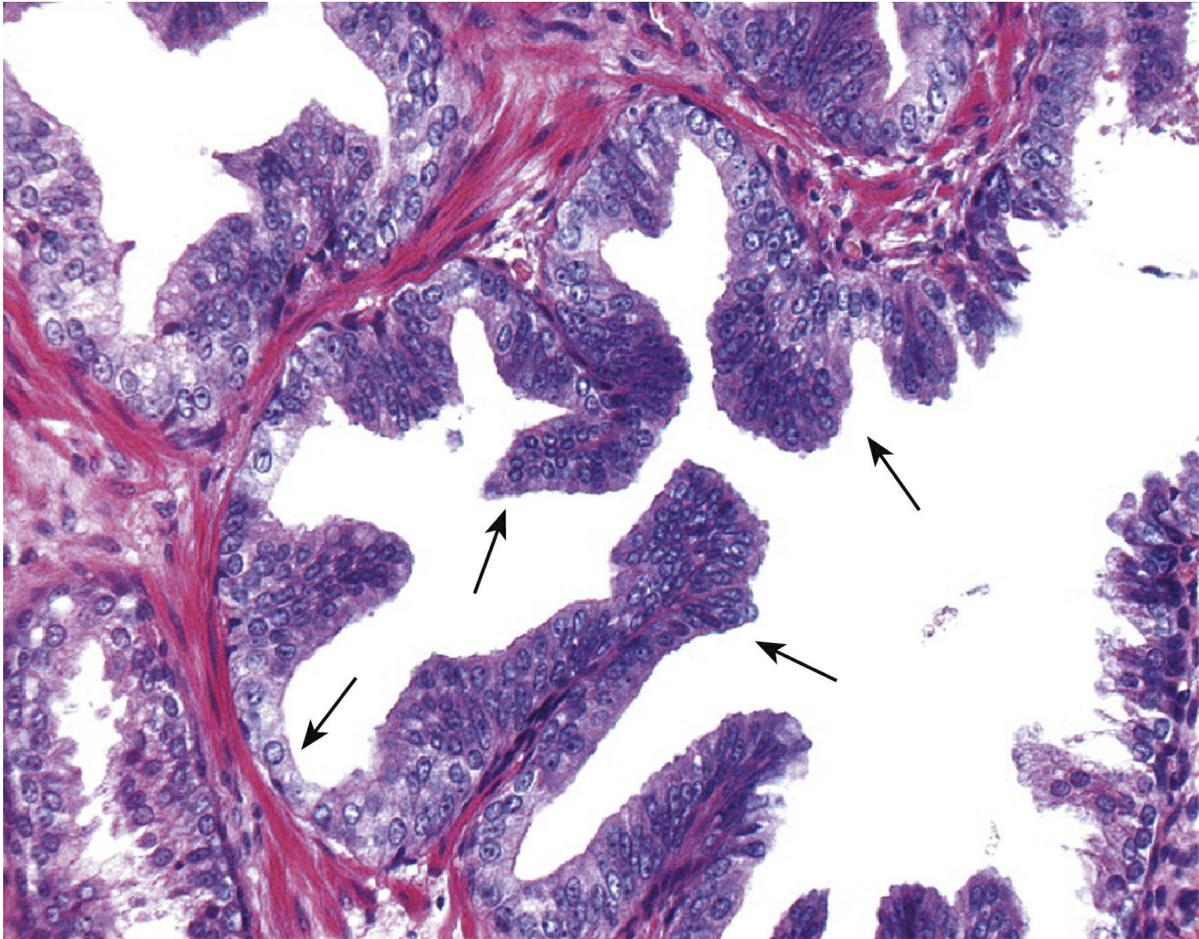
Bei Patienten mit einem Seminom ist die Wahrscheinlichkeit einer **Metastasierung** in den frühen Entwicklungsstadien deutlich geringer als bei Patienten mit nicht-seminomatösen Tumoren. Wichtige **Prognosefaktoren** sind bei diesen Keimzelltumoren der Tumordurchmesser sowie die vorhandene Infiltration ins Rete testis. Ab einer Tumorgöße von mehr als 4 cm spricht man von einem „High-Risk-Tumor“. Patienten mit einem solchen Tumor erhalten primär eine Radiotherapie bzw. alternativ eine Carboplatintherapie. Die präferierte Therapie von Low-Risk-Tumoren besteht aus *wait and see* bzw. Surveillance.

### Zusammenfassung

- Häufigster Tumor des Mannes zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr.
- Männer mit einem Maldescensus testis besitzen ein 4- bis 11-fach erhöhtes Erkrankungsrisiko.
- Leitsymptome sind die Schwellung und die Verhärtung des Hodens, die sowohl schmerzfrei als auch schmerzhaft sein können.
- Differenzialdiagnosen: Hodentorsion, Orchitis, Epididymitis, Epididymoorchitis, granulomatöse Orchitis, Hodentuberkulose, Hydrozele, Spermatozele, Skrotalhernie.
- Vorsorge: regelmäßige manuelle Selbstuntersuchung.

# Prostatakarzinom

Das Prostatakarzinom hat sich zu einer der häufigsten Krebserkrankung des Mannes entwickelt. Es handelt sich bei diesem Malignom um die häufigste maligne urogenitale Neoplasie ( ) des Mannes.



**ABB. 18.1** Prostatische intraepitheliale Neoplasie (PIN). Die Pfeile markieren die papillare intraduktale Epithelproliferation.

## Epidemiologie

Das Prostatakarzinom ( ) ist der häufigste urogenitale Tumor bei Männern. Jährlich erkranken in Europa 2,6 Mio. Menschen an dieser Krebserkrankung. In der Altersgruppe zwischen dem 40. und dem 50. Lebensjahr stellt es nach dem Lungenkarzinom das zweithäufigste Malignom dar. Ab dem 5. Lebensjahrzehnt ist es die häufigste maligne Krebserkrankung. Einigen Studien zufolge haben 70–100 % aller Männer jenseits des 90. Lebensjahrs ein Prostatakarzinom. Das Risiko eines Mannes, im Laufe seines Lebens an einem Prostatakarzinom zu erkranken (Lebenszeitrisiko), beträgt ca. 12,3%. Global betrachtet findet sich eine Häufung der Erkrankungen in der westlichen Welt, besonders bei der schwarzen Bevölkerung in Nordamerika. Hier liegt die Mortalitätsrate bei 100 von 100 000. In Asien und Afrika sind die Zahlen signifikant geringer. Dies unterstützt die Theorie, dass Umweltfaktoren eine große Rolle in der Karzinogenese spielen.

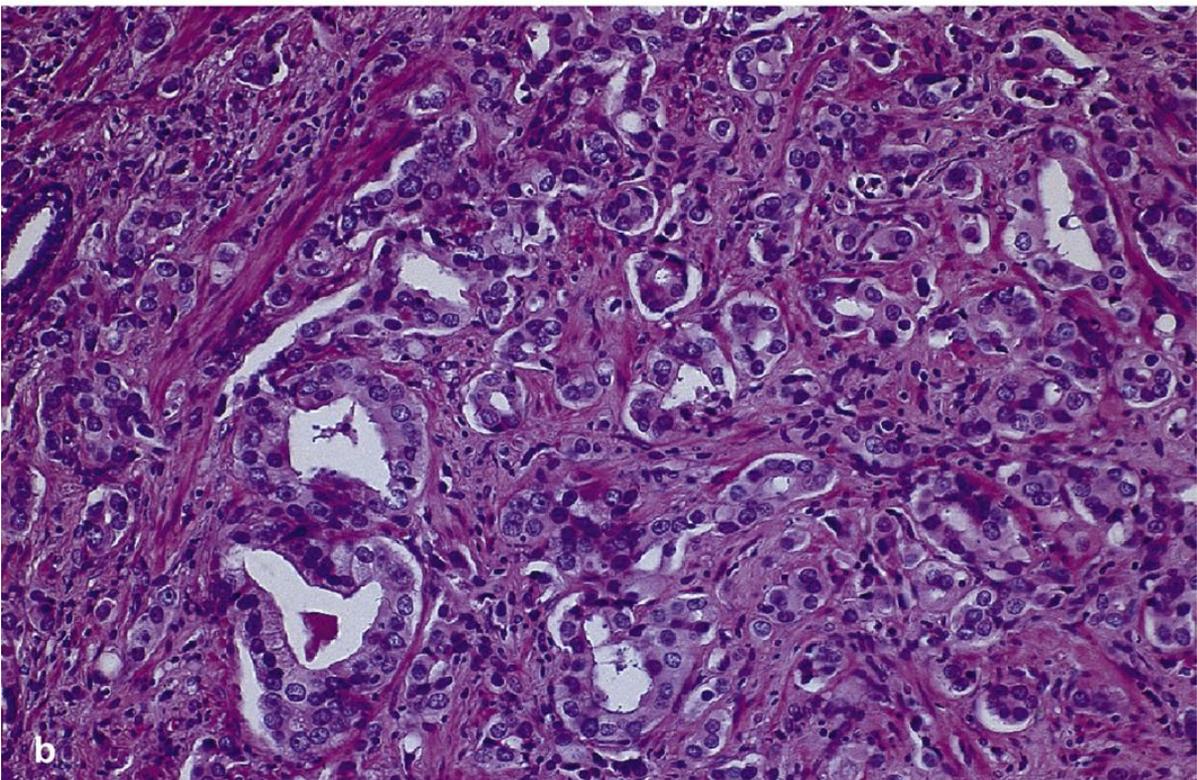
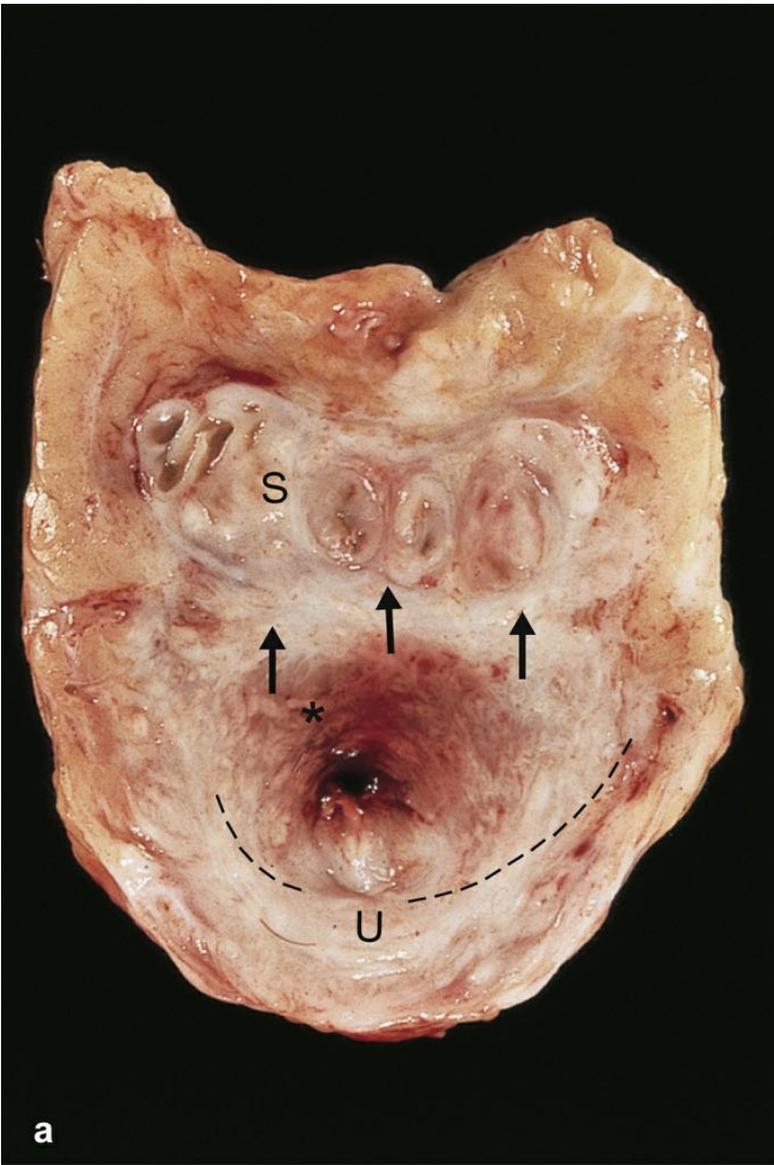


ABB. 18.2 Makroskopische (a) und mikroskopische (b) Aufnahme eines Prostatakarzinoms.

In Zusammenhang mit dem Prostatakarzinom werden Tumoren häufig als „inzident“, „latent“ oder „okkult“ bezeichnet. Dies beschreibt u. a. die klinische Symptomatik bzw. den Zeitpunkt der Tumordiagnose:

- **Inzident:** ein zufällig, z. B. bei einer Prostatahyperplasie-Untersuchung, diagnostiziertes Prostatakarzinom
- **Latent:** ein im Rahmen einer Sektion festgestellter Prostatatumor, der zu Lebzeiten des Patienten nicht klinisch manifest wurde
- **Okkult:** ein Malignom der Prostata, das aufgrund von Metastasen diagnostiziert wird

### Ätiologie

Über die Genese des Prostatakarzinoms existieren noch keine klaren Kenntnisse, eine Reihe von unterschiedlichen Risikofaktoren wird diskutiert:

Man vermutet, dass **Umweltfaktoren** wie Ernährungsgewohnheiten oder Lebensstil einen großen Einfluss haben. So zeigen Studien aus Amerika und Kanada, dass bei japanischen Auswanderern schon innerhalb der ersten Generation die Zahl der Prostatakarzinomerkrankungen zunimmt und bereits in der zweiten Generation identisch mit der von Einheimischen ist.

Ein weiterer Faktor ist das **Testosteron**. Dieses Hormon wirkt wachstumsfördernd auf den Tumor, eine Tatsache, die u. a. erklärt, weshalb Eunuchen i. d. R. nicht an Prostatakarzinomen erkranken und Antiandrogene in der Therapie eingesetzt werden.

Molekularbiologisch finden sich **Mutationen von Androgenrezeptoren** und **Inaktivierung von Tumorsuppressorgenen** durch Allelverluste. Es sind jedoch wenige tumortypische Mutationen bekannt, wie man sie z. B. vom kolorektalen Karzinom oder vom Mammakarzinom kennt. Einige Studien legen eine familiäre Häufung nahe, so hatten Brüder und Söhne betroffener Patienten ein 3-mal höheres Risiko und erkrankten im Durchschnitt ca. 10 Jahre früher.

### Klassifikation

Neben dem TNM-Klassifikationssystem und der auf diesem basierenden Stadieneinteilung der AJCC werden zur Bestimmung des Malignitätsgrads der Gleason-Score sowie das Grading verwendet ( und sowie ).

**Tab. 18.1**

#### TNM-Klassifikation des Prostatakarzinoms

TNM-Stadium	Befall
<b>T1</b>	Weder tast- noch sichtbar (Zufallsbefund) <ul style="list-style-type: none"> <li>• T1a: Tumoranteile ≤ 5 % des resezierten Gewebes</li> <li>• T1b: Tumoranteile &gt; 5 % des resezierten Gewebes</li> <li>• T1c: Tumordiagnose durch Nadelbiopsie</li> </ul>
<b>T2</b>	Tumor auf die Prostata begrenzt
<b>T3</b>	Tumordurchbruch durch die Prostatakapsel
<b>T4</b>	Tumorinfiltration in andere Nachbarstrukturen als Samenblase
<b>N1</b>	regionäre Lymphknotenmetastasen
<b>M1</b>	Fernmetastasen <ul style="list-style-type: none"> <li>• M1a: nicht-regionäre Lymphknotenmetastase</li> <li>• M1b: Knochenmetastasen</li> <li>• M1c: andere Organmetastasen</li> </ul>

**Tab. 18.2**

#### Grading und Gleason-Score des Prostatakarzinoms

Histologie	Grading	Gleason-Score
gut differenziert bzw. leichte Anaplasie	1	2–4
moderat differenziert	2	5–6
moderat bzw. schlecht differenziert	2	7
schlecht differenziert	3	8–10
undifferenziert	4	11–12

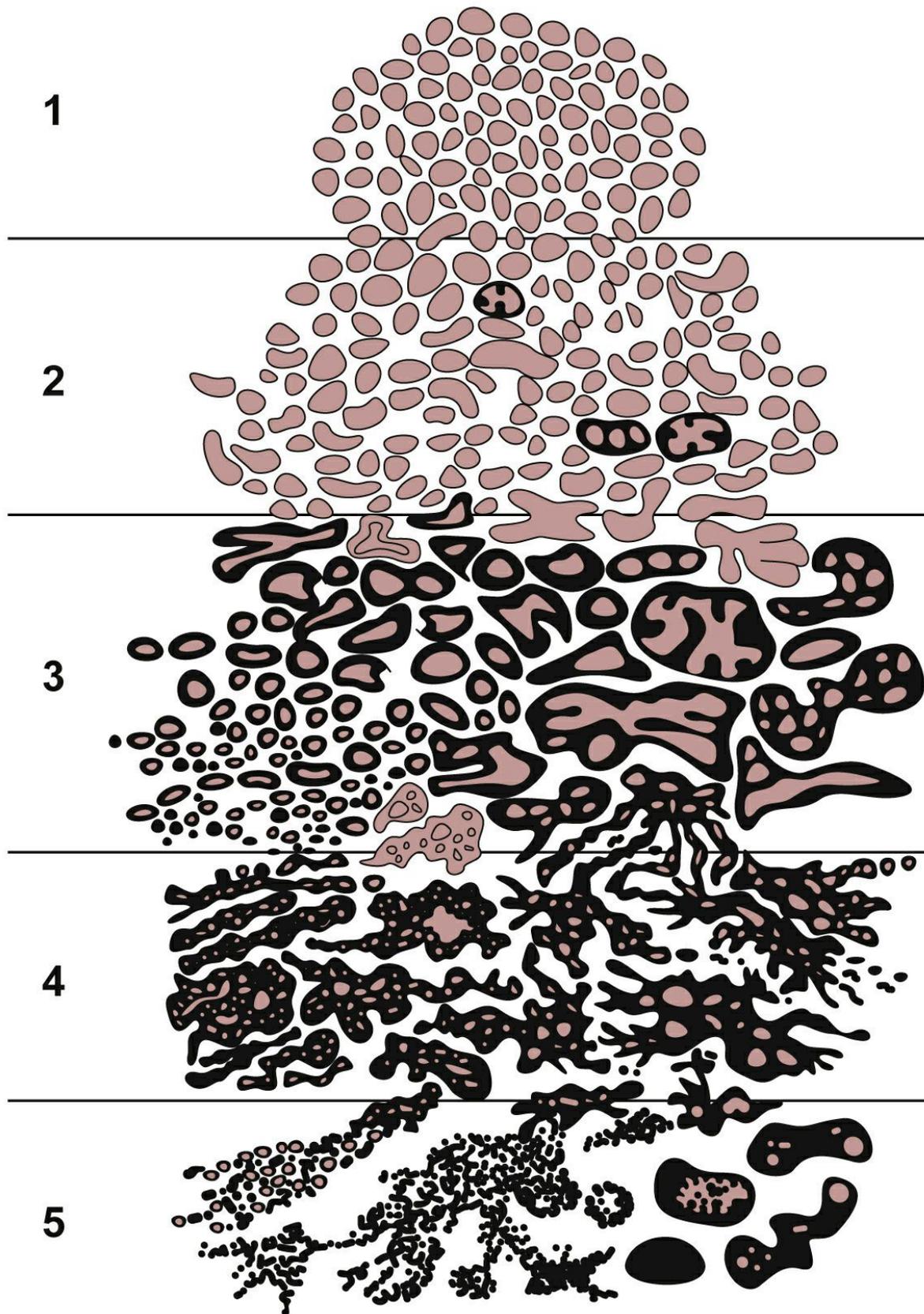


ABB. 18.3 Histologisches Grading des Prostatakarzinoms nach Gleason

### Klinik

In der frühen Entwicklungsphase bereitet das Prostatakarzinom **selten Beschwerden**. Einzig **kleine Geschwulstknoten** im Rahmen einer digital-rektalen Untersuchung können festgestellt werden. Aufgrund der fehlenden Frühsymptome wird aktuell ein Großteil der Prostatakarzinome als inzidentelle Neoplasien diagnostiziert.

In fortgeschrittenem Stadium kommt es aufgrund des wachsenden Tumors zu subvesikulärer **Obstruktion** mit Abschwächung des Harnstrahls sowie häufigem und nächtlichem Wasserlassen. Tiefe und ziehende **Rückenschmerzen** entstehen oft aufgrund einer Metastasierung in der Wirbelsäule. Deshalb bedürfen – besonders bei Männern mit bis dato nicht untersuchter Prostata – plötzlich auftretende Rückenschmerzen einer genauen Abklärung.

### Ausbreitung

Meistens kommt es zunächst zu einer lymphogenen und dann zu einer hämatogenen Tumorausbreitung. Erste Stationen der lymphogenen Metastasierung sind die Fossa obturatoria sowie die präsakralen und inguinalen Lymphknoten. Hämatogen metastasiert das Prostatakarzinom bevorzugt in das Skelettsystem.

### Diagnostik

Die Hauptbestandteile der Diagnostik zur Abklärung eines möglichen Prostatakarzinoms sind:

- Rektale Untersuchung
- Bestimmung des prostataspezifischen Antigens (PSA)
- Suprapubische/transrektale Sonografie
- Stanzbiopsie

Das späte Auftreten von Symptomen und die Tatsache, dass das Prostatakarzinom in seiner frühen, symptomarmen Phase besser zu behandeln ist als in der späten symptomreichen Entwicklungsphase, stellen dabei große Probleme dar. Deshalb wird jedem Mann ab dem 50. Lebensjahr geraten, regelmäßig zur **Vorsorgeuntersuchung** zu gehen. Bei erhöhten Risikofaktoren, z. B. einer familiären Belastung, wird ggf. bereits ab dem 45. Lebensjahr eine Vorsorgeuntersuchung empfohlen. Dieser Empfehlung kommen jedoch lediglich 11 % der Männer nach.

Im Rahmen der rektalen Untersuchung wird eine **digitale rektale Palpation** der Prostata durchgeführt, um etwaige Veränderungen der Prostata festzustellen.

Die **Bestimmung des PSA** nimmt eine wichtige Rolle innerhalb der Prostatadiagnostik ein. Es handelt sich dabei um ein Glykoprotein, das zur Verflüssigung des Samens in den Ductuli Portae der Prostata gebildet wird. Ist der gemessene Wert 4 ng/ml oder höher, so besteht die Möglichkeit einer malignen neoplastischen Erkrankung der Prostata. Der PSA-Wert kann jedoch auch bei entzündlichen (Prostatitis), benignen neoplastischen (BPH) oder traumatischen Vorgängen (Biopsie) erhöht bzw. bei kleineren Tumoren normal sein. Nach einer sonografischen Untersuchung entnimmt man zur Sicherung der Diagnose noch mehrere **Stanzbiopsien**.

### **Therapie**

Abhängig von Tumorstadium, Differenzierungsgrad, Allgemeinzustand und dem biologischen Alter des Patienten gibt es unterschiedliche Therapieansätze ( ):

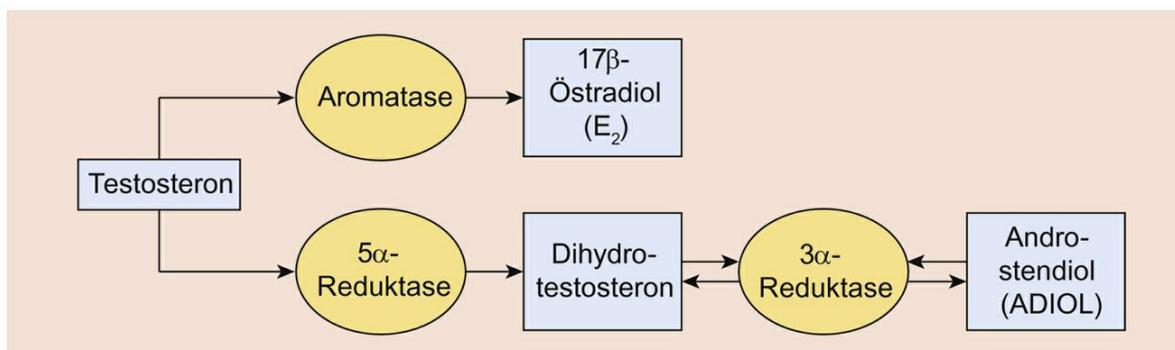
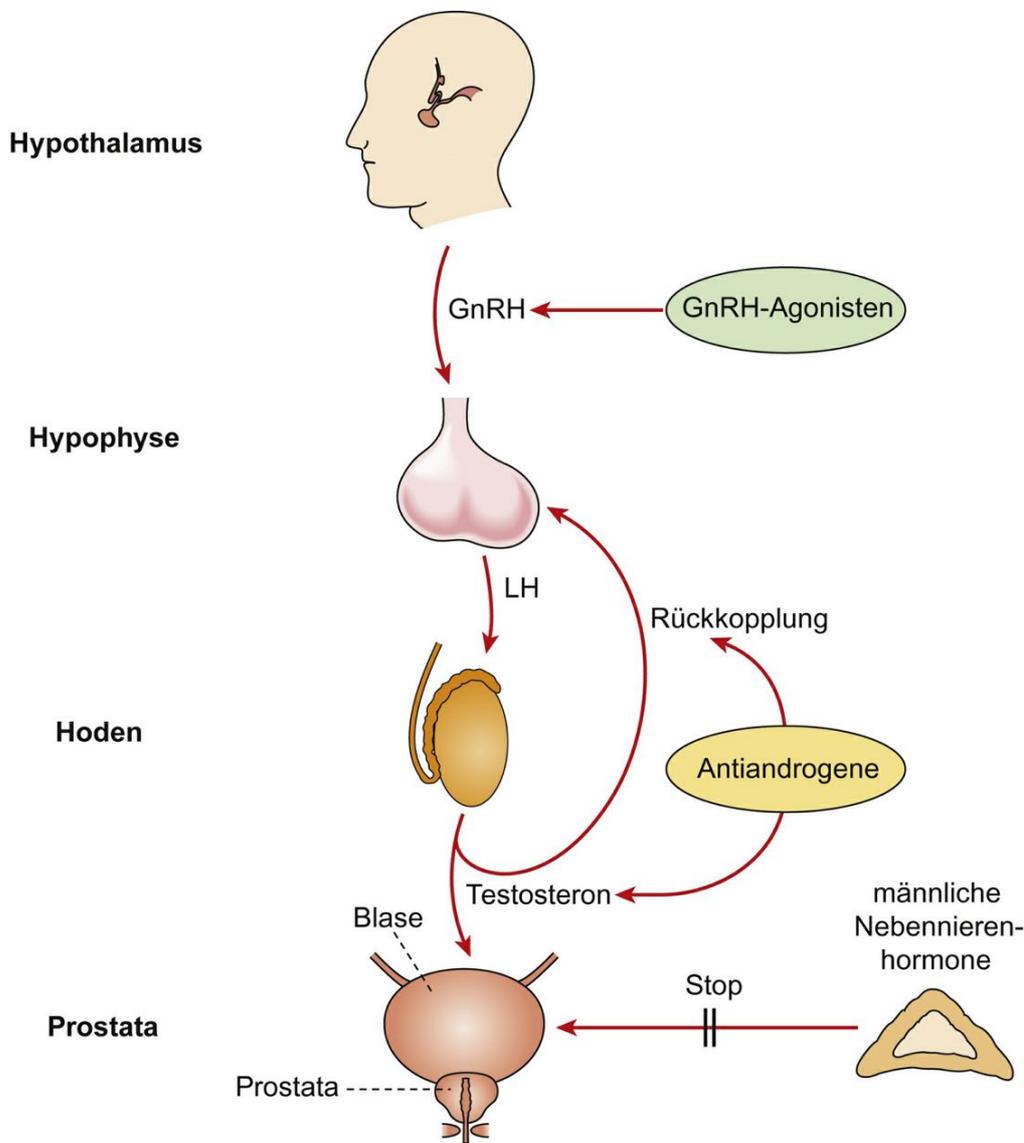


ABB. 18.4 Therapievorgehen bei Patienten mit Prostatakarzinom

- **Kontrolliertes Zuwarten:** bei älteren Patienten, deren Lebenserwartung durch den Tumor nicht mehr beeinflusst wird
- **Radikale Prostatovesikulektomie oder Radiotherapie:** bei lokal begrenztem Prostatakarzinom
- **Antiandrogene Therapie:** bei vorhandenen Metastasen indiziert; durch eine Unterbrechung des hormonellen Stimulus versucht man, das Tumorwachstum bzw. die Tumormasse zu verringern.

Eine **Chemotherapie** ist aufgrund des durchschnittlich schlechten Ansprechens (weniger als 20 % aller Tumoren sprechen auf eine Chemotherapie an) nur bei Patienten mit symptomatischer Tumorprogression indiziert. Ziel ist in diesem Fall eine Verbesserung der Lebensqualität.

### Hormontherapie beim Prostatakarzinom

Die antiandrogene Therapie des Prostatakarzinoms stellt bei inoperablem Befund, Lymphknotenbefall und Fernmetastasen heute die Therapie der Wahl dar und umfasst folgende Bestandteile:

GnRH-Analoga (Gonadotropin-Releasing-Hormon-Agonisten) blockieren die GnRH-Rezeptoren der Hypophyse. Sie reduzieren nach einem initialen Anstieg den Testosteronspiegel.

Antiandrogene reduzieren den Testosteronspiegel durch zweierlei Mechanismen. Wirkstoffe wie Cyproteronacetat wirken direkt auf die Leydig-Zellen und greifen zusätzlich in den Rückkopplungsmechanismus zwischen Hypophyse und Gonaden ein ( ). Nicht-steroidale Antiandrogene wie Flutamid hemmen hingegen die zelluläre Aufnahme von Testosteron und führen somit nicht zur erektilen Dysfunktion wie andere Antiandrogene, da sie den Testosteronspiegel im Serum nicht verringern.

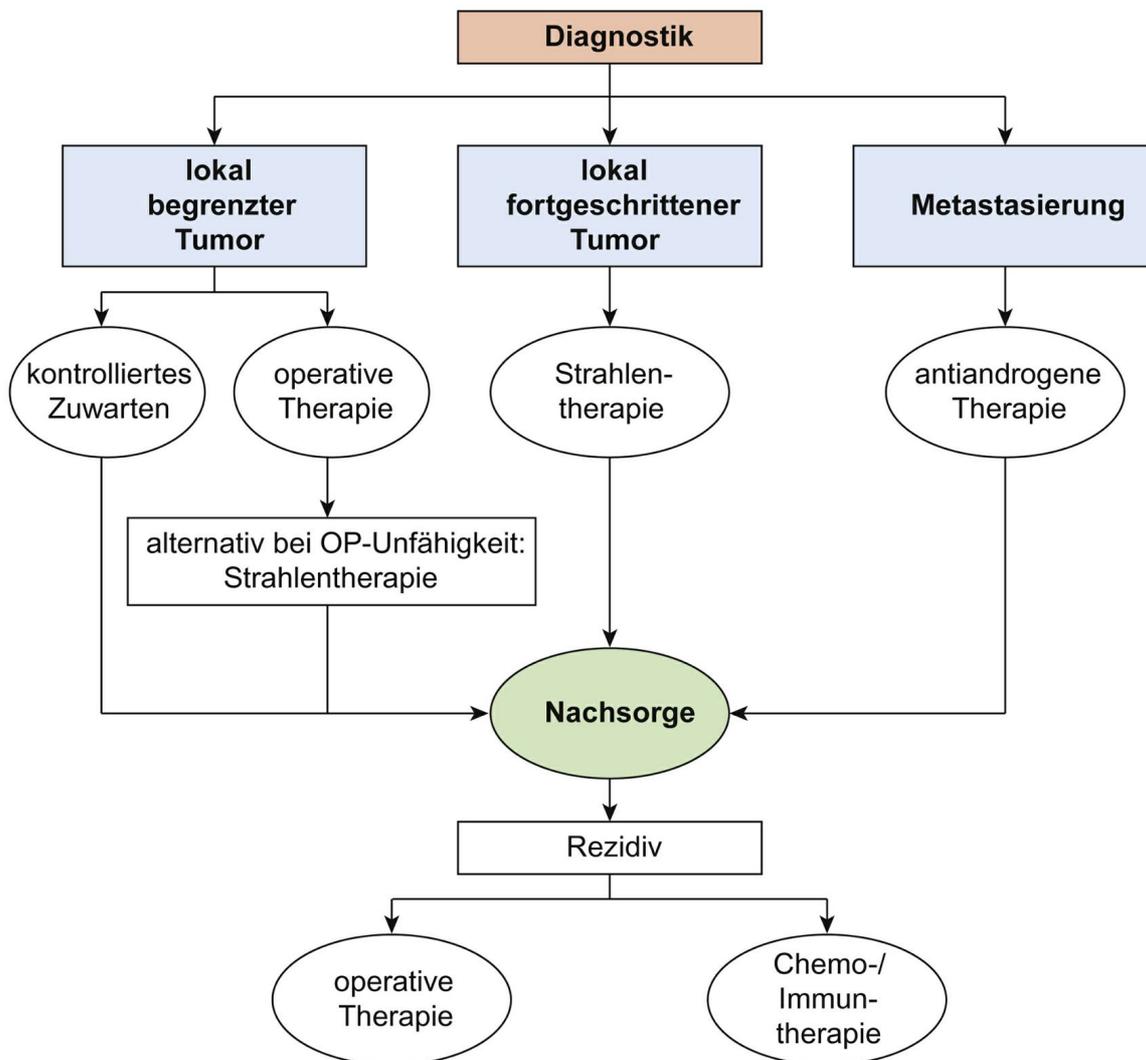


ABB. 18.5 Therapievorgehen beim Prostatakarzinom

Eine Östrogentherapie findet heute kaum mehr Anwendung, weil sie keine eindeutigen Vorteile gegenüber den LHRH-Analoga zeigt. Testosteronentzug durch Orchiektomie (bilateral subkapsulär oder auch radikal) kann alternativ zum medikamentösen Ansatz verfolgt werden.

### Nachsorge

Die Nachsorge eines Prostatakarzinompatienten zur Früherkennung eines fortschreitenden Tumors bzw. tumorbedingter Nebenwirkungen beinhaltet folgende Untersuchungen:

- Zwischenanamnese
- Digitale rektale Untersuchung
- Sonografie
- Skelettszintigrafie
- Regelmäßige PSA-Bestimmung
- Eine PAS-Kontrolle wird in den ersten 12 Monaten alle 3 Monate empfohlen, im weiteren Verlauf (ab dem 2. Jahr) können die Abstände zwischen den Untersuchungen auf 3–6 Monate verlängert werden. Eine sonografische Untersuchung sollte in den ersten 48 Monaten alle 6 Monate erfolgen. Die Abstände der jeweiligen Kontrolluntersuchungen (US und PSA) sollten den jeweiligen Risikofaktoren des Patienten angepasst werden.

### Prognose

Die Prognose hängt stark vom histologischen Typ, von der Malignität des Tumors und der Tumorgöße ab. Die durchschnittlich besten Überlebensraten haben Patienten mit früh diagnostizierten, kleinen, nicht die Kapsel überschreitenden, hoch differenzierten Karzinomen.

### Zusammenfassung

- Das Prostatakarzinom ist der zweithäufigste Tumor des Mannes nach dem Lungenkarzinom. Ab dem 80. Lebensjahr stellt es die häufigste Todesursache unter den Tumoren dar.
- Hauptrisikofaktoren scheinen Umweltfaktoren sowie eine hereditäre Belastung zu sein; Letztere ist nur bei 10 % aller Patienten zu finden.
- Heutzutage sind zwei Arten von Präkanzerosen im Gespräch: die prostatistische intraepitheliale Neoplasie und die atypische adenomatöse Hyperplasie.
- Die 10-Jahres-Überlebensrate liegt abhängig vom Tumortyp zwischen 34 % und 87 %.
- Differenzialdiagnosen des Prostatakarzinoms sind Adenome und Metastasen.

# Nierenzellkarzinom

Beim Nierenzellkarzinom (auch „Nierenkarzinom“) handelt es sich i. d. R. um ein Adenokarzinom unterschiedlichen Phänotyps ( ). Jährlich erkranken ca. 16 000 Menschen daran. Es ist ein Tumor, der eine gute Prognose hat, sofern er in einem frühen Stadium diagnostiziert wird. Eine Heilung ist in den frühen Stadien möglich.

**Tab. 19.1**

## Histologische Nierenkarzinomtypen

Tumortyp	Häufigkeit
klarzelliges Karzinom ( )	83 %
papilläres Karzinom basophiler Typeosinophiler Typ	11 %
chromophobes Karzinom	5 %
Sammelrohrkarzinom	≤ 1 %
unklassifiziertes Karzinom	≤ 1 %

## Epidemiologie

Mit 3 % aller malignen Tumoren zählt das Nierenzellkarzinom zu den sechs häufigsten Tumoren des Menschen. Jährlich erkranken ca. 9 von 100 000 Menschen, meist im Alter zwischen 65 und 75 Jahren, wobei Männer 3-mal häufiger betroffen sind als Frauen.

## Ätiologie und Morphologie

Die Kanzerogenese des Nierenkarzinoms ist bis heute noch nicht klar definiert. Generell geht man davon aus, dass **Nikotinkonsum**, **Bluthochdruck** und **Adipositas** prokanzerogen wirken. Des Weiteren gibt es eine enge Korrelation zwischen dem Phänotyp des Tumors und **Veränderungen im Genom**.

Im Rahmen der Entstehung des Tumors geht man, ähnlich wie bei kolorektalen Tumoren, von einer Sequenz an genetischen Alterationen aus, die tumortypenspezifisch sind.

Morphologisch handelt es sich beim Nierenzellkarzinom i. d. R. um einen unilateral auftretenden Tumor des proximalen und distalen Tubulus sowie des Sammelrohrgewebes. Aufgrund der häufig erst mit fortgeschrittener Tumorgöße beginnenden klinischen Symptome können Nierentumoren zum Diagnosezeitpunkt bis zu 15 cm groß sein.

zeigt die verschiedenen histologischen Nierenkarzinomtypen.

## Klassifikation

Die Klassifizierung des Nierenkarzinoms erfolgt analog zu anderen Karzinomen nach der TNM-Systematik, die sich an der Tumorgöße, den befallenen Lymphknoten und evtl. vorhandenen Metastasen orientiert ( ).

**Tab. 19.2**

## TNM-Klassifikation des Nierenkarzinoms

TNM-Stadium	Größe und Befall
<b>T1</b>	≤ 7 cm, begrenzt auf die Niere
<b>T2</b>	> 7 cm, begrenzt auf die Niere
<b>T3a</b>	Invasion in Nebenniere oder perirenales Gewebe unter der Gerota-Faszie
<b>T3b</b>	Invasion in Nierenvene oder V. cava unterhalb des Zwerchfells
<b>T3c</b>	Invasion in V. cava oberhalb des Zwerchfells
<b>T4</b>	Ausbreitung jenseits der Gerota-Faszie
<b>N1</b>	solitäre Lymphknotenmetastase
<b>N2</b>	> 1 regionäre Lymphknotenmetastase

Basierend auf der TNM-Klassifikation erfolgt die AJCC-Einteilung in die Stadien I–V.

## Klinik

Patienten, die an einem Nierenkarzinom erkranken, zeigen selten ausgeprägte Frühsymptome. Zirka 50 % der Nierenzellkarzinome sind Zufallsbefunde, die im Rahmen einer Abdomensonografie entdeckt werden. Dies liegt zumeist daran, dass der Tumor keine Verbindung zum Hohlraum des Organs besitzt. Erst später, wenn aufgrund der Tumorgöße eine solche Verbindung besteht, kommt es zu den **Leitsymptomen eines Nierenzellkarzinoms**, der **schmerzlosen Hämaturie** in Kombination mit weiteren unspezifischen Symptomen wie Flankenschmerz, tumorbedingter Anämie und Fieber.

Besonderes Augenmerk sollte den möglichen paraneoplastischen Symptomen geschenkt werden, die bei 5 % aller Patienten vorkommen:

- Stoffwechselstörungen
- Polyglobulien
- Renale Hypertonie durch eine erhöhte Reninausschüttung
- Hyperkaliämie (erhöhter ACTH-Spiegel)
- Hyperkalzämie (erhöhter Parathormon-Spiegel)
- Neuromuskuläre Paraneoplasien

Als Ursache einer symptomatischen Varikozele sollte immer auch ein Nierenzelltumor ausgeschlossen werden.

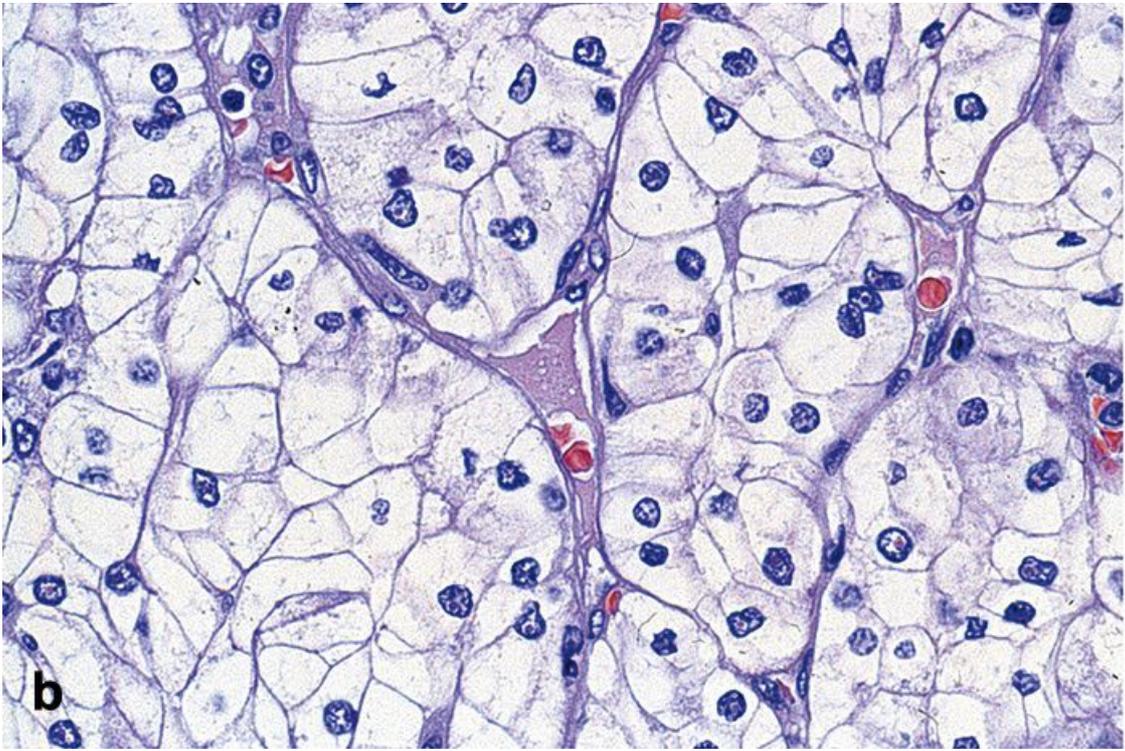
### Diagnostik

Neben der Analyse des Urins wird das Blut für eine optimale Therapieplanung speziell auf Nierenfunktionsparameter untersucht. Nicht selten sind Nierenzellkarzinome Zufallsbefunde bei einer **Sonografie des Abdomens**. Letztere ist, aufgrund ihrer hohen Genauigkeit, die Methode der Wahl zur Diagnose des Nierenkarzinoms. Weitere geeignete bildgebende Verfahren zu Diagnostik und Klassifizierung des Gradings und Stagings sind Computer- und Kernspintomografie.

### Therapie

Die therapeutischen Maßnahmen sind primär davon abhängig, ob der Tumor bereits metastasiert hat ( ). Ist dies nicht der Fall oder sind die vorhandenen Metastasen operabel, stellt die **Nephrektomie** das Mittel der Wahl dar. Sie kann bei kleineren, peripher gelegenen Tumoren sogar partiell erfolgen. Vorteil dieser Methode ist, dass nicht das ganze Organ entfernt werden muss und sich die Prognose des Patienten wie die von Patienten mit einer radikalen Nephrektomie nicht verschlechtert. Im Fall vorhandener inoperabler Fernmetastasen wird die Niere nur dann entfernt, wenn der Tumor zu Beschwerden beim Patienten führt. Chemo- und Radiotherapie finden bis heute nur in palliativen Therapiesituationen Anwendung.





**ABB. 19.1** Makroskopische (a) und mikroskopische (b) Aufnahme eines klarzelligen Nierenzellkarzinoms

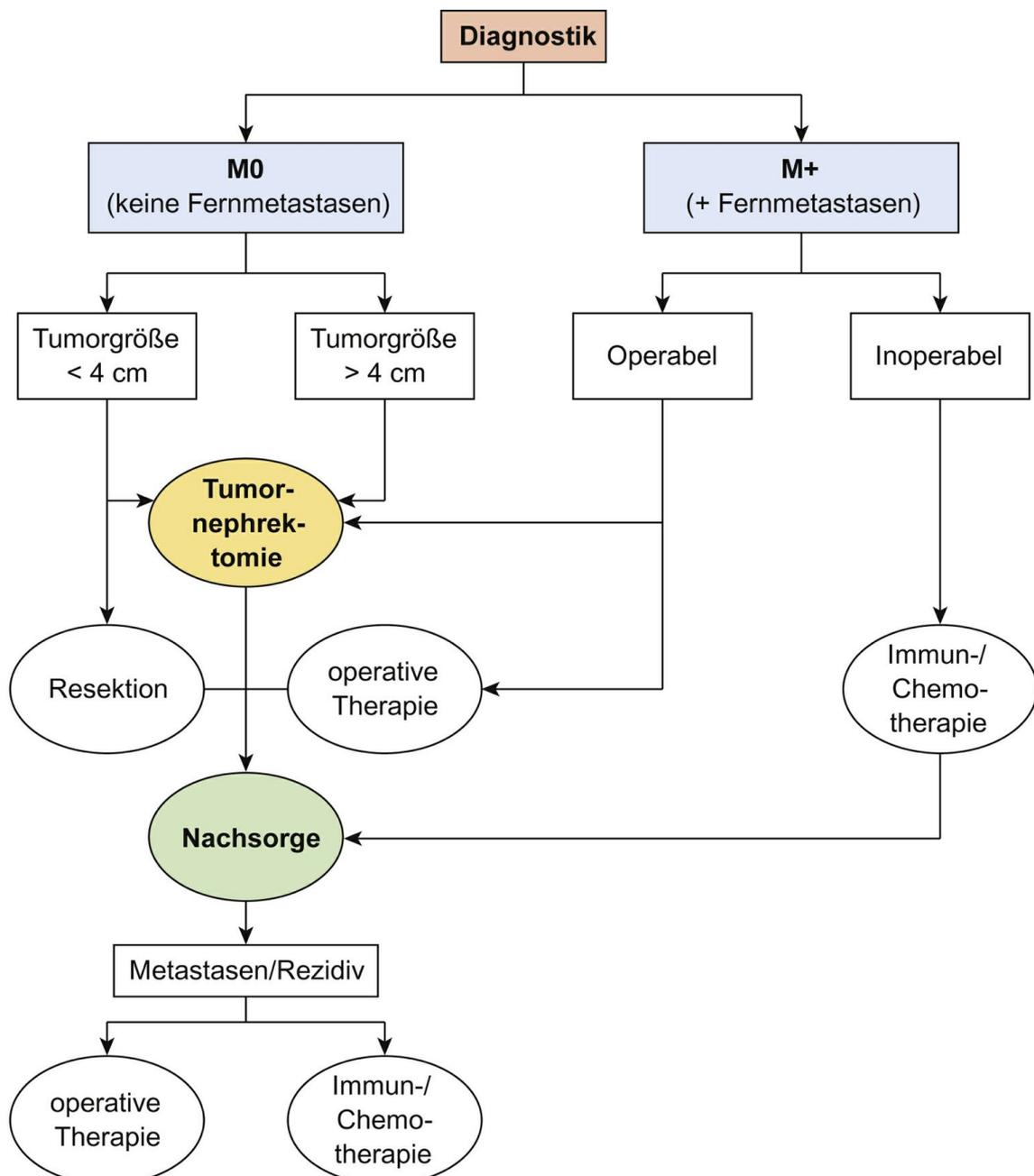


ABB. 19.2 Therapeutisches Vorgehen beim Nierenzellkarzinom

### Prognose

Insgesamt liegt die 5-Jahres-Überlebensrate von Nierenzellkarzinompatienten zwischen 20 % und 25 %. Sie variiert jedoch stark zwischen den verschiedenen Tumortypen, z. B. haben basophile chromophobe Tumoren eine bessere Prognose als papilläre. Wie bei anderen Tumorerkrankungen hängt die 5-Jahres-Überlebensrate am stärksten von der Ausdehnung des Primärtumors sowie dem evtl. Lymphknotenbefall ab ( ).

Tab. 19.3

### 5-Jahres-Überlebensrate von Patienten mit Nierenzellkarzinom

TNM-Stadium	5-JÜR
pT1–pT2	81–91 %
pT3a	64–72 %
pT3b	41–49 %
pT4	16–20 %
Fernmetastasen	12–20 %
Positiver Lymphknotenbefall	15–20 %

### Zusammenfassung

- Das Nierenkarzinom ist ein Adenokarzinom, an dem vorwiegend Menschen im Alter von 50–60 Jahren erkranken.
- Leitsymptom des Nierenkarzinoms ist eine schmerzlose Hämaturie, die in 5 % der Fälle von paraneoplastischen Symptomen begleitet wird.
- Differenzialdiagnosen des Nierenzellkarzinoms sind Nebennierentumoren, Nierenbeckentumoren, Metastasen anderer

Tumoren, Lymphome oder Urogenitaltuberkulose. Gutartige Tumoren der Niere, die es vom Karzinom abzugrenzen gilt, sind Adenom, Onkozytom, Angiomyolipom und Fibrom.

- Aufgrund des schlechten Ansprechens auf Chemo- und Strahlentherapie ist die chirurgische Therapie das Mittel der Wahl.

# Harnblasenkarzinom

Das Harnblasenkarzinom ist ein maligner Tumor, als dessen Hauptrisikofaktor das Rauchen gilt. In Abhängigkeit von Tumorhistologie, Differenzierungsgrad, Tumorstadium, Alter und Allgemeinzustand des Patienten erfolgt eine Therapie aus Operation, Chemo- oder Strahlentherapie.

## Epidemiologie

Jährlich wird in Deutschland bei ca. 30 von 100 000 Menschen ein Harnblasenkarzinom diagnostiziert ( ). Insgesamt macht es ca. 90 % aller malignen Tumoren des Urothels der ableitenden Harnwege aus. Histologisch handelt es sich bei Harnblasenkarzinomen zu 95 % um Urothelkarzinome. Plattenepithelkarzinome, Adenokarzinome und Urachuskarzinome sind deutlich seltener (sie machen ca. 5 % aus). Das Verhältnis zwischen betroffenen Männern und Frauen beträgt 3 : 1. Des Weiteren tritt das Harnblasenkarzinom am häufigsten bei Menschen zwischen dem 65. und 70. Lebensjahr auf.

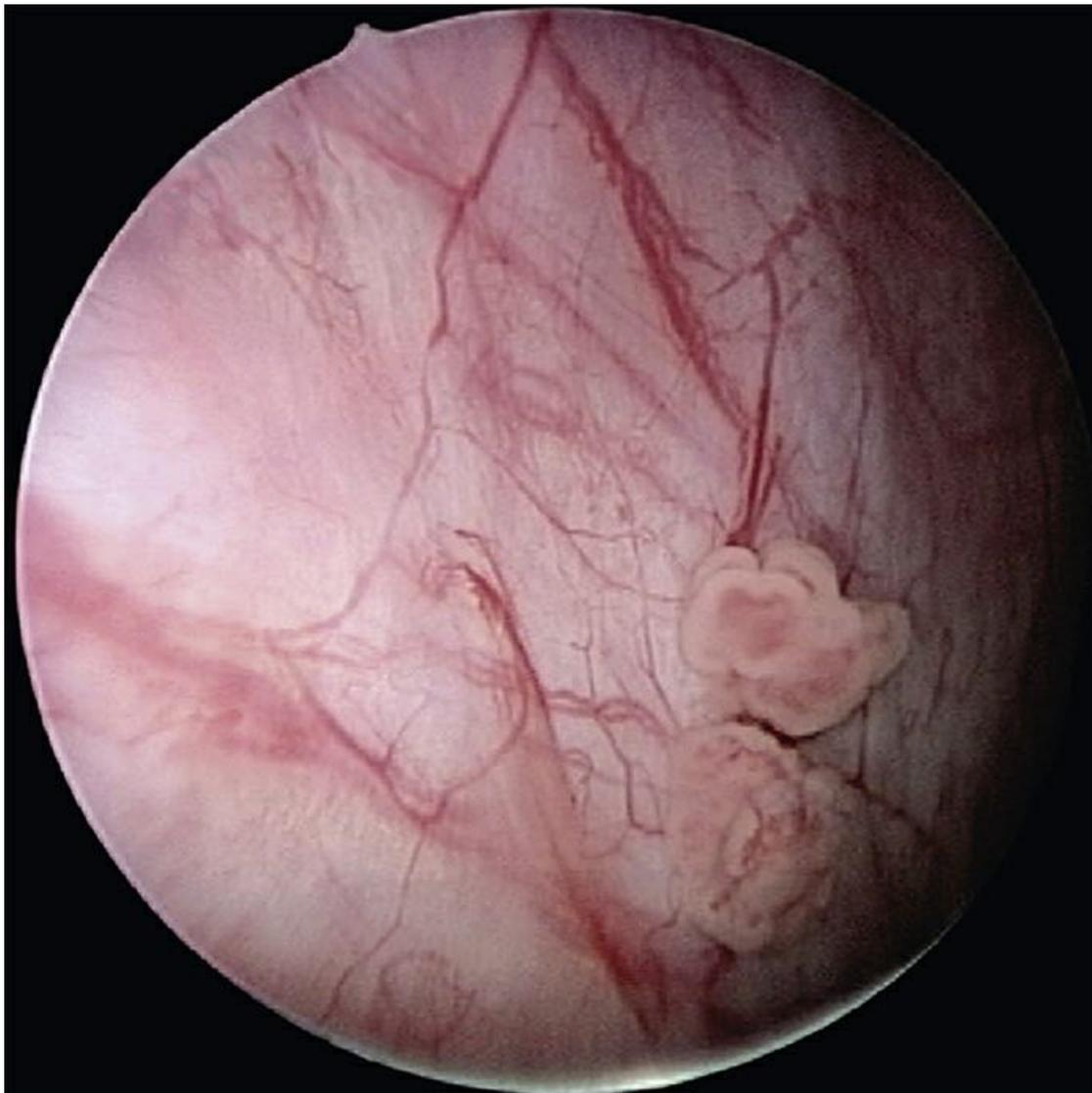


ABB. 20.1 Zystoskopische Aufnahme eines Harnblasenkarzinoms

## Ätiologie

Der wichtigste Risikofaktor für die Entstehung eines Harnblasenkarzinoms sind der Zigarettenrauch und chemische Kanzerogene. Raucher haben ein 4-fach höheres Risiko, an diesem Krebs zu erkranken, als Nichtraucher. Als weitere hochpotente Kanzerogene gelten aromatische Amine ( ) und Nitrosamine. Es wurde beobachtet, dass Menschen, die in der farb- und gummiverarbeitenden Industrie tätig sind, vergleichsweise übermäßig häufiger an Harnblasenkarzinomen erkranken als andere Berufsgruppen. Molekularpathologisch zeigt sich häufig ein heterogenes Bild an Chromosomenaberrationen, besonders auf dem Chromosom 9, die u. a. zu einem Verlust von Tumorsuppressorgenen oder einer Überexpression von Wachstumsfaktorrezeptoren führen. Letztere wird bei mehr als 40 % aller Harnblasenkarzinompatienten beobachtet, bei ihnen kann man eine erhöhte Expression vom EGFR (epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor) feststellen. Des Weiteren legen Studien nahe, dass chronische Entzündungen eine Rolle in der Entwicklung der Tumoren spielen.

# Prokarzinogene: aromatische Amine

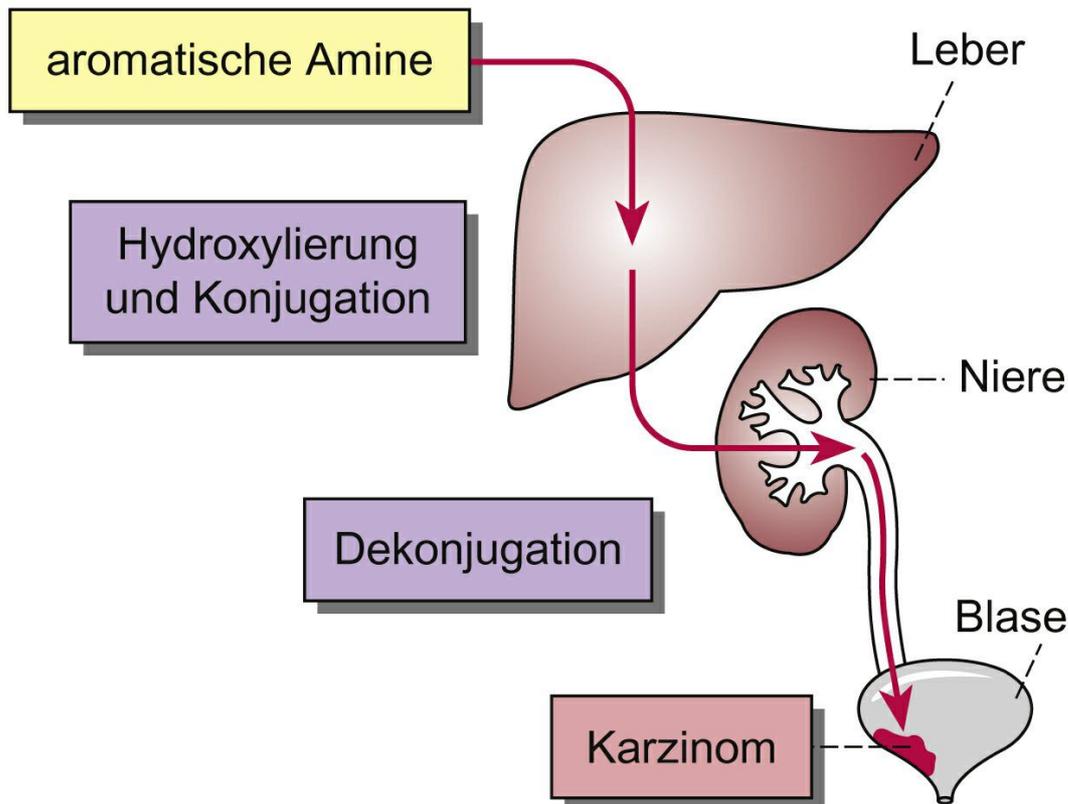


ABB. 20.2 Darstellung der kanzerogenen Wirkung von aromatischen Aminen in der Blase

## Klassifikation

Tab. 20.1

### TNM-Klassifikation des Harnblasenkarzinoms

TNM-Klassifikation	Befall, Größe
Ta	papillär, nicht-invasiv
T1	Infiltration in subepitheliales Bindegewebe
T2	Infiltration in den Muskel <ul style="list-style-type: none"> <li>• T2a: oberflächliche Muskulatur</li> <li>• T2b: tiefe Muskulatur</li> </ul>
T3	Infiltration des perivesikalen Gewebes
T4	Infiltration der perivesikalen Organe
N1	solitär, < 2 cm
N2	solitär, 2–5 cm, multipel ≤ 5 cm
N3	> 5 cm

## Klinik

Leitsymptom des Harnblasenkarzinoms ist eine **schmerzlose Hämaturie**, die sich schon in der frühen Phase der Tumorentstehung manifestiert. Im Spätstadium treten dann zusätzlich **Flankenschmerz, Anämie und Gewichtsabnahme** auf. Zystische Beschwerden wie Dysurie, Algurie oder retropubischer Druckschmerz können ein Harnblasenkarzinom maskieren und bedürfen besonders nach erfolgloser antibiotischer Behandlung genauerer Abklärung.

## Diagnostik

Die **Untersuchung des Urins** dient u. a. zur Abklärung der Hämaturie bzw. zum Ausschluss einer anderen Erkrankung der ableitenden Harnwege. Weitere diagnostische Verfahren sind eine Zystoskopie, Sonografie, Urogramm sowie eine manuelle Palpation der Harnblase.

Besonders erschwert wird die Diagnostik durch die Tatsache, dass 47 % aller Harnblasenkarzinome multilokulär vorkommen. Aus diesem Grund werden im Verlauf der Diagnose mehrere Umfeldbiopsien aus den benachbarten Quadranten des Tumors durchgeführt.

## Therapie

zeigt, welche Therapiemaßnahmen heute in Abhängigkeit vom Tumor, dessen Klassifizierung mittels bildgebender Verfahren, manueller Palpation und transurethraler Biopsientnahme angewendet werden. Der vollständigen Resektion des Tumors kommt eine zentrale Rolle im Rahmen der kurativen Therapie zu.

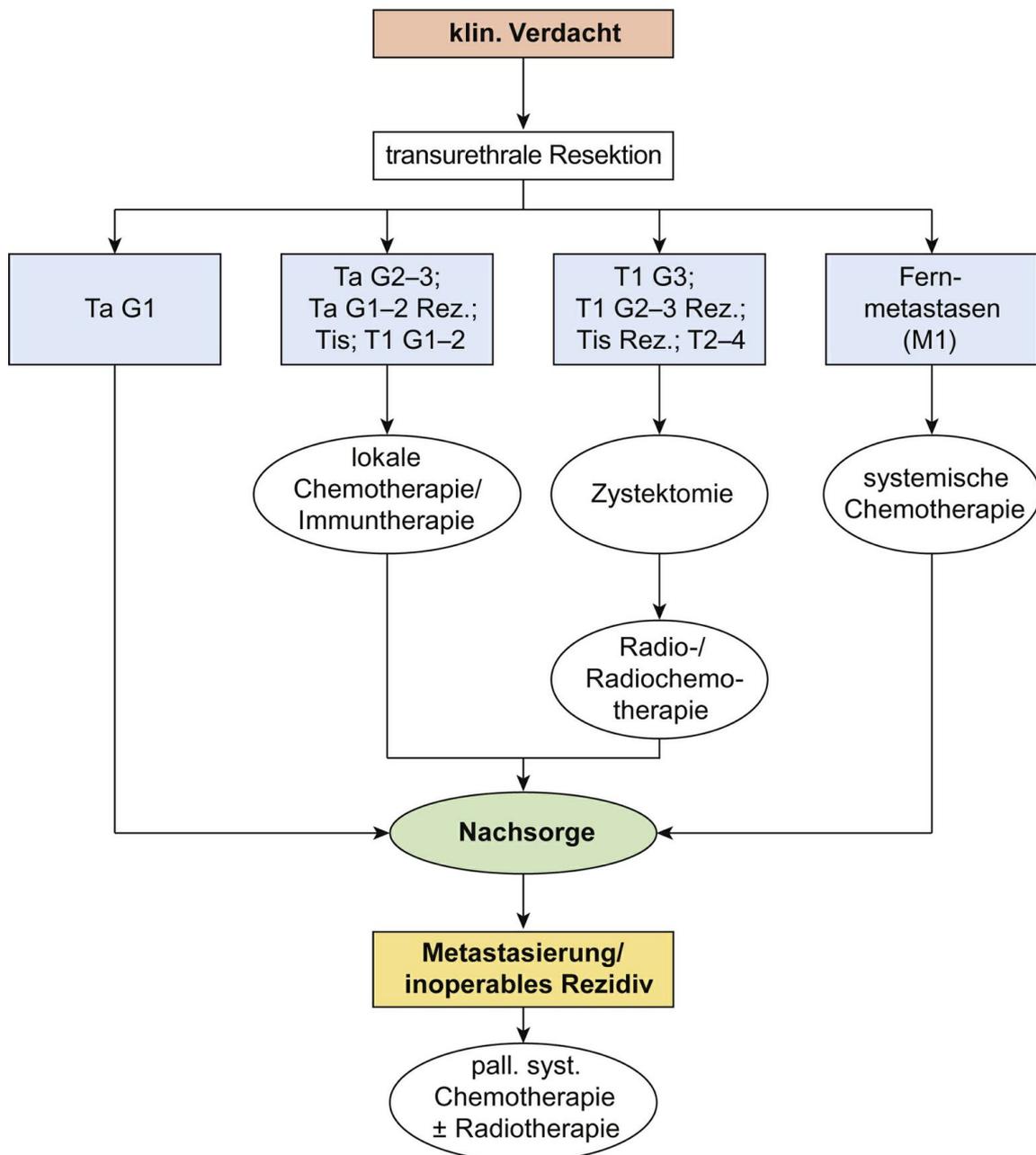


ABB. 20.3 Therapieschema des Harnblasenkarzinoms

### Prognose

Im Allgemeinen gilt auch bei diesem Tumor, dass kleine, gut differenzierte, noch nicht infiltrative Malignome eine deutlich bessere Prognose haben. Bei ihnen liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei 80–90 %, wohingegen Patienten mit einem schlecht differenzierten und infiltrativ gewachsenen Tumor eine deutlich geringere 5-Jahres-Überlebensrate von etwa 20 % haben.

Vergleicht man die zwei unterschiedlichen Vorstufen des Karzinoms hinsichtlich ihrer Wahrscheinlichkeit, maligne zu entarten, zeigt sich, dass sich 60 % aller Carcinomata in situ und 30 % aller exophytischen Vorstufen tatsächlich zu einem malignen Tumor weiterentwickeln.

### Zusammenfassung

- Männer erkranken 3-mal häufiger an einem Harnblasenkarzinom als Frauen, unabhängig vom Geschlecht liegt der Altersgipfel zwischen dem 5. und dem 6. Lebensjahrzehnt.
- Hauptrisikofaktor sind Bestandteile des Tabakrauchs, gefolgt von Nitrosaminen und aromatischen Kohlenwasserstoffen.
- Leitsymptom ist die schmerzlose Hämaturie.
- Die transurethrale Elektroresektion ist einer der ersten Schritte in der Therapie des Harnblasenkarzinoms.
- Die Prognose (5-Jahres-Überlebensrate) des Patienten ist u. a. stark abhängig vom Differenzierungsgrad des Tumors und variiert zwischen 80 % und 90 % bei gut differenzierten und 25 % bei schlecht differenzierten Tumoren.

---

# Tumoren der Lunge

## OUTLINE

---

---

# Bronchialkarzinom

Das Bronchialkarzinom ist ein hochmaligner Tumor, der vom Bronchialepithel ausgeht und dessen Hauptrisikofaktor der inhalative Zigarettenkonsum ist. Histologisch werden Bronchialkarzinome in kleinzellige (SCLC = *small-cell lung cancer*) und nichtkleinzellige (NSCLC = *non-small-cell lung cancer*) Tumoren unterteilt.

## Epidemiologie

Das Bronchialkarzinom ist weltweit der häufigste bösartige Tumor des Mannes und stellt mittlerweile in vielen Ländern der Welt auch bei Frauen die häufigste Krebstodesursache dar (). Deutschlandweit erkranken jährlich ca. 50–60 von 100 000 Personen zwischen dem 55. und 60. Lebensjahr an einem Bronchialkarzinom. Dies bedeutet, dass bezogen auf die Gesamtbevölkerung ca. 40 000–50 000 Neuerkrankungen pro Jahr auftreten. Im Jahr 2008 verstarben ca. 40 000 Menschen an einem derartigen Malignom.

## Sterberate 100 000

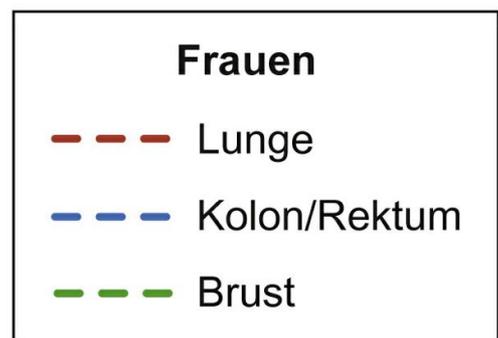
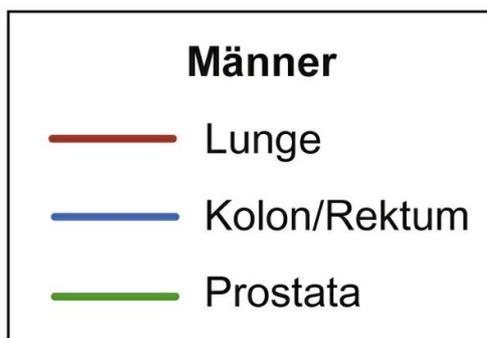
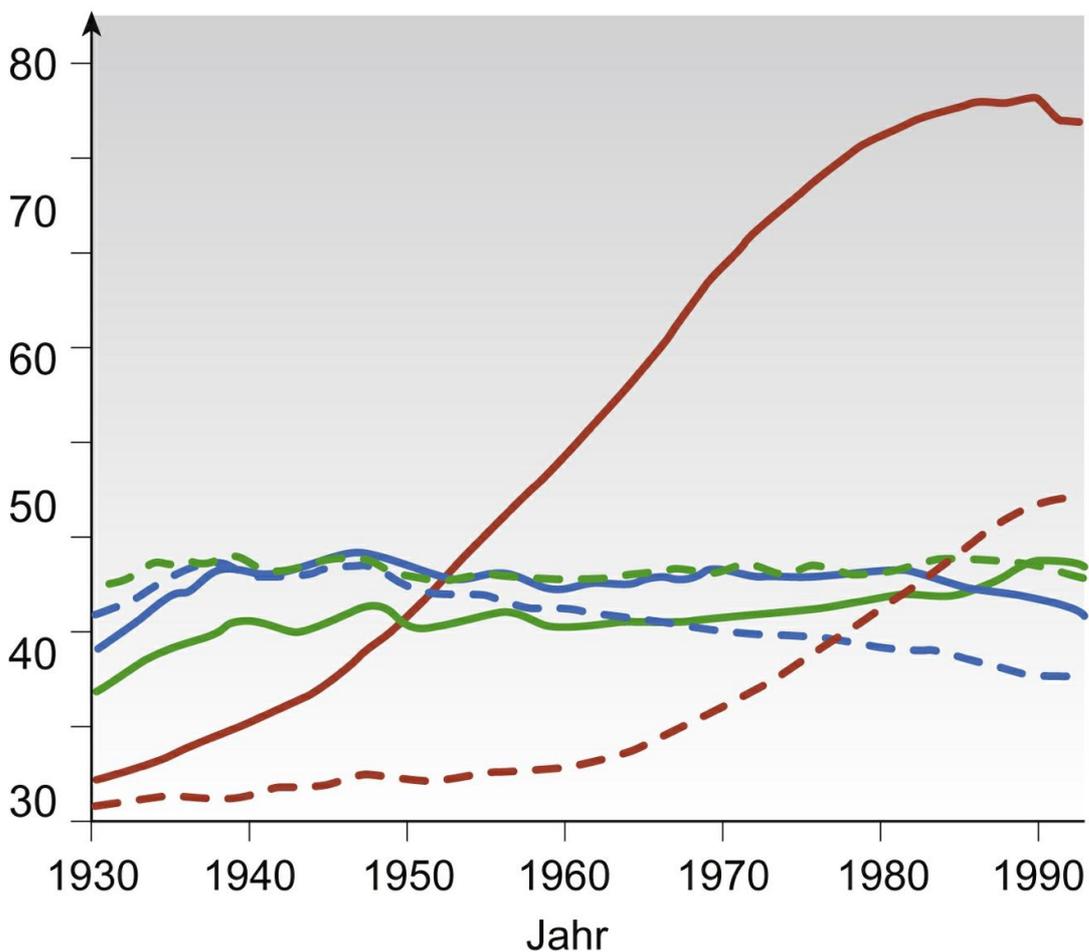


ABB. 21.1 Verlauf der Krebssterberate bei Mann und Frau

Im Gegensatz zur Anzahl männlicher Patienten, die über die vergangenen Jahre rückläufig war, hat man seit den 70er-Jahren einen kontinuierlichen Anstieg an weiblichen Patientinnen beobachten können. Als primäre Ursache dieser Entwicklung wird u. a. der zunehmende und immer früher beginnende

Zigarettenkonsum von Frauen angesehen.

### Ätiologie

Als Hauptrisikofaktor wird der **inhalative Konsum von Zigarettenrauch** bzw. dessen kanzerogenen Inhaltsstoffen angesehen. Wesentlich weniger Bronchialkarzinome werden durch Karzinogene wie Asbest, Arsen, Bestandteile von Kfz-Abgasen oder das radioaktive Edelgas Radon verursacht. Auch chronische interstitielle Lungenerkrankungen stellen aufgrund der durch sie verringerten Clearance der Karzinogene und des erhöhten Zellumsatzes einen weiteren Risikofaktor dar ( ).

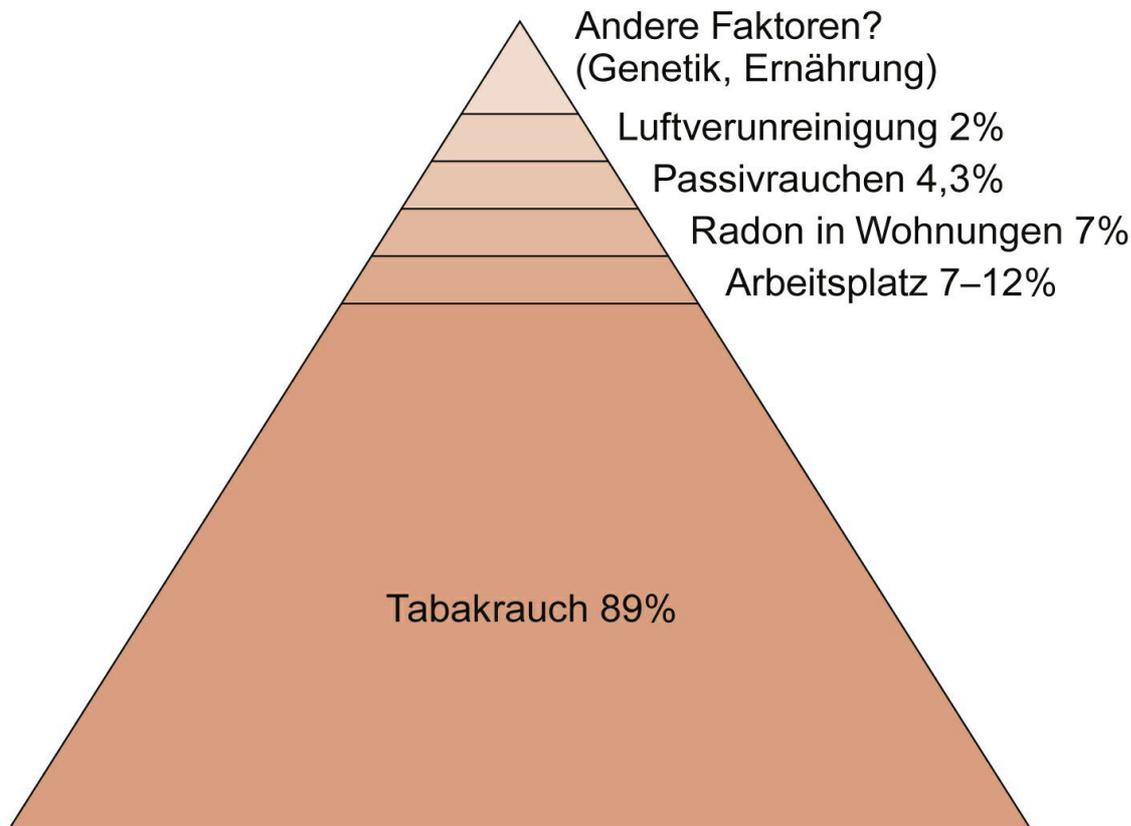


ABB. 21.2 Hauptrisikofaktoren des Bronchialkarzinoms

Studien konnten eine deutliche **Dosisabhängigkeit** zwischen der Dauer des Zigarettenkonsums und dem Erkrankungsrisiko zeigen. Pauschal geht man davon aus, dass lebenslanger Zigarettenkonsum das Erkrankungsrisiko bei einem Raucher um das 20- bis 30-Fache im Vergleich zu einem Nichtraucher steigert.

Die **molekularpathologische Genese** des Bronchialkarzinoms ist nach heutigen Erkenntnissen vergleichbar mit der Adenom-Karzinom-Sequenz des Kolonkarzinoms. Wie beim Kolonkarzinom liegt auch der Entstehung des Bronchialkarzinoms eine schrittweise Akkumulation von genetischen Defekten zugrunde. Häufig beobachtete Veränderungen sind z. B. Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors (EGFR) oder Translokationen, die zu Fusionen wie bei EML-4/ALK führen. Aktivierende Mutationen von EGFR kommen bei ca. 8–17% der Patienten mit einem Nicht-Plattenepithelkarzinom vor. Die EML-4/ALK-Translocation entsteht durch eine Inversion innerhalb des kurzen Arms von Chromosom 2. Hierdurch gelangt das Onkogen ALK ( *Anaplastik Lymphoma Kinase* ) unter die transkriptionelle Kontrolle von EML4 ( *Echinoderm Microtubule-associated Protein-like 4* ), dies führt zu einer konstitutiven Aktivierung von ALK und dessen Signaltransduktionskaskaden. Die Indizierung von ALK mittels spezifischen Tyrosinkinaseinhibitoren nutzt man in der palliativen Therapie des NSCLC. Weitere genomische Alterationen sind Amplifikation des myc-Gens, die nur bei einem geringen Anteil an NSCLC nachweisbar ist ( $\leq 10\%$ ), dafür jedoch bei 1/3 aller SCLC nachgewiesen werden kann (ca. 30%).

### Passivrauchen

Ein Zusammenhang zwischen passivem Kontakt mit den kanzerogenen Bestandteilen des Tabakrauchs und einem erhöhten Erkrankungsrisiko gilt als sicher. So besitzen etwa Personen, die länger als 10 Jahre einer erhöhten Passivrauchbelastung ausgesetzt waren (z. B. an verrauchten Arbeitsplätzen), ein fast doppelt so hohes Erkrankungsrisiko wie gering oder nicht belastete Personen.

### Klassifikation

Neben der Klassifikation nach dem TNM-System ( ) werden Lungentumoren anhand ihrer Histologie und ihrer anatomischen Lage (Hauptbronchus, Ober-, Mittel-, Unterlappen) bzw. makroskopischer Gesichtspunkte unterteilt.

**Tab. 21.1****TNM-Klassifikation des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms**

TNM-Klassifikation	Befall, Größe
<b>Tx</b>	positive Zytologie aus Sputum oder Bronchiallavage, jedoch nicht radiologisch oder bronchoskopisch nachweisbar
<b>T0</b>	kein Anhalt für Primärtumor
<b>Tis</b>	Carcinoma in situ
<b>T1</b>	Tumordurchmesser (T) < 3 cm, Hauptbronchus frei
<b>T2</b>	Eines der folgenden Kennzeichen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• T ≥ 3 cm</li> <li>• Befall Hauptbronchus, ≥ 2 cm oder noch weiter distal der Carina</li> <li>• Infiltration viszeraler Pleura</li> <li>• Assoziierte Atelektase</li> </ul>
<b>T3</b>	Tumor jeder Größe mit Infiltration von Brustwand/Zwerchfell/Perikard, mediastinaler Pleura, Infiltration des Hauptbronchus > 2 cm distal der Carina oder Totalatektase der Lunge
<b>T4</b>	Tumor jeder Größe mit Invasion von Mediastinum/Herz/großen Gefäßen/Trachea/Ösophagus/Wirbelkörper/Carina
<b>N0</b>	keine regionären Lymphknotenmetastasen
<b>N1</b>	ipsilaterale hiläre/peribronchiale/intrapulmonale Lymphknotenmetastasen
<b>N2</b>	ipsilaterale mediastinale/subkarinale Lymphknotenmetastasen
<b>N3</b>	kontralaterale mediastinale oder hiläre oder supraklavikuläre Lymphknotenmetastasen
<b>M1</b>	Fernmetastasen

Die klinisch bedeutsame **histologische Klassifikation** unterscheidet grob zwischen zwei Gruppen: kleinzellige (SCLC) und nicht-kleinzellige (NSCLC) Karzinome. Diese Bezeichnungen sind auf die unterschiedliche Größe der Tumorzellen zurückzuführen.

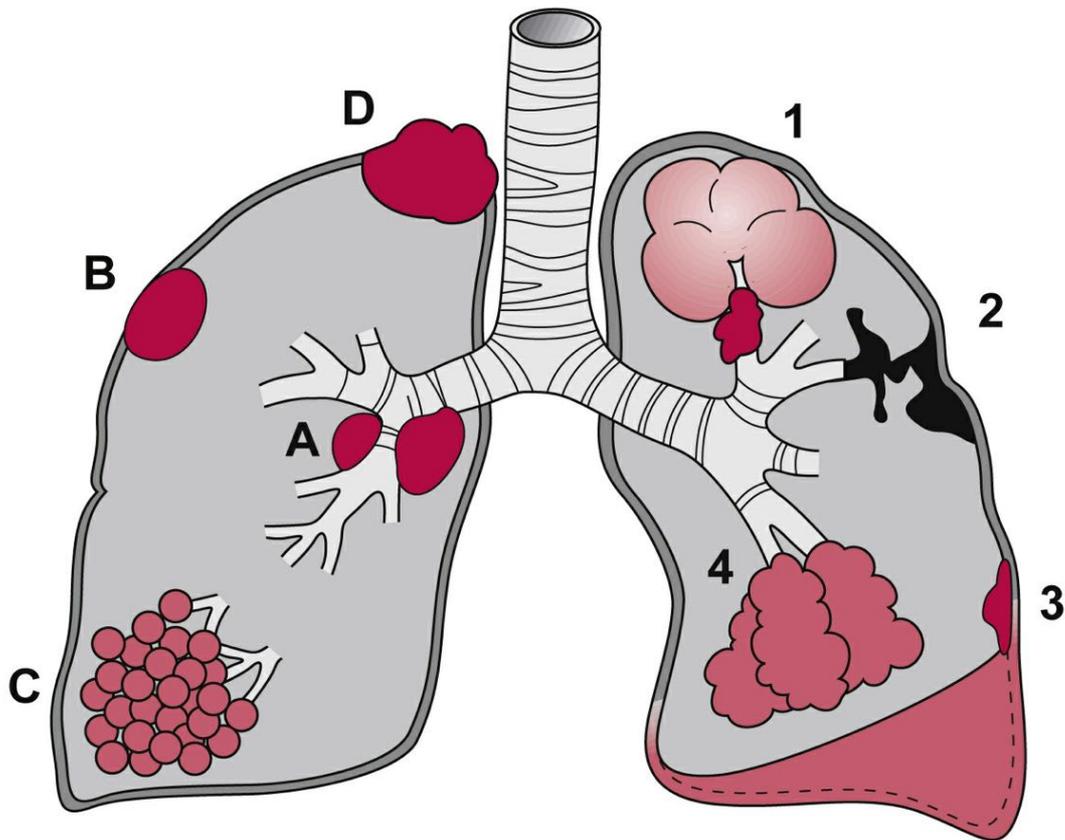
Die kleinzelligen Bronchialkarzinome stellen mit 15–20 % nur einen kleinen Teil der Malignome der Lunge dar. Wesentlich häufiger (80–85 %) sind die nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinome ( ). Letztere werden in drei weitere Gruppen unterteilt, von denen das Plattenepithelkarzinom mit 40–50 % am häufigsten vorkommt. Mit ca. 25 % deutlich seltener diagnostiziert wird das Adenokarzinom. Dieser Tumortyp wird am häufigsten bei Nichtrauchern sowie bei Frauen gefunden. Großzellige Karzinome sind meistens Varianten von Adeno- und Plattenepithelkarzinomen mit charakteristischen Riesenzellen.

**Tab. 21.2****Stadieneinteilung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms**

Stadium	TNM
<b>I A</b>	T1 N0 M0
<b>I B</b>	T2 N0 M0
<b>II A</b>	T1 N1 M0
<b>II B</b>	T2 N1 M0 T3 N0 M0
<b>III A</b>	T1/2 N2 M0 T3 N0 M0
<b>III B</b>	T1–3 N3 M0 T4 N0–3 M0
<b>IV</b>	T1–4 N0–3 M1

**Kleinzellige Karzinome** bestehen aus Zellen, die in einem lockeren Zellverband angeordnet sind. Man vermutet, dass diese Tumoren ursprünglich aus Zellen des APUD-Systems hervorgehen. Hierbei handelt sich um Zellen neuroepithelialen Ursprungs mit para- und endokriner Funktion, die im Gewebe der Lungen und des Magen-Darm-Trakts vorkommen. Diese Theorie stützt sich u.a. auf das häufige Auftreten von paraneoplastischen Syndromen. Insgesamt stellen sie ein Fünftel aller Bronchialkarzinome dar.

In der **makroskopischen Klassifikation** ( ) werden die Bronchialkarzinome anhand ihrer Ausbreitung und Lage in zentral und hilusnah (Plattenepithelkarzinome oder SCLC), peripher (Adenokarzinome) sowie diffus (Alveolarzellkarzinom) unterteilt.



- A** zentrales/intermediäres Karzinom  
**B** peripheres Karzinom/Rundherd  
**C** pneumonisch wachsendes (Alveolarzell-)Karzinom  
**D** sog. Pancoast-Tumor
- 1** Überblähung  
**2** Atelektase/Retentionspneumonie  
**3** Pleuraerguss bei Pleurabeteiligung  
**4** Bronchiektasen/Retentionspneumonie

ABB. 21.3 Topografie und Komplikationen maligner Bronchialkarzinome

Eine primär klinisch verwendete Klassifikation ist die Unterteilung der SCLC in limited (LD) und extensive disease (ED). Von einer LD wird gesprochen, sofern der Tumor auf einen Hemithorax beschränkt ist und eine Lymphknotenmetastasierung nur ipsilateral mediastinal und supraklavikulär sowie kontralateral hilär nachgewiesen werden kann. Jegliche Ausbreitung des Tumors über die benannten Regionen und Organteile hinaus wird als „ED“ bezeichnet. Diese Einteilung hat v. a. therapeutische Relevanz.

Eine Sonderform des peripheren Bronchialkarzinoms stellt der Pancoast-Tumor dar. Er wächst von der Lungenspitze aus in die Thoraxwand ein und führt durch die Zerstörung von Strukturen der Halsregion zu charakteristischen Symptomen (s. Klinik).

#### Klinik

Die klinischen Symptome von Patienten mit einem Bronchialkarzinom sind vielfältig und werden von mehreren Faktoren wie der Lokalisation oder der Ausbreitung des Tumors beeinflusst. Der Tumor verursacht **selten Frühsymptome**, weshalb er meist erst in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert wird.

Mehr als 50 % der Patienten beschreiben anfänglich Beschwerden, die auf einen Befall der Atemwege durch den Tumor zurückzuführen sind. Hierzu gehören **chronischer Husten** mit wechselnder Charakteristik oder **Hämoptoe**. Auch **Dyspnoe** ist ein häufiges, unspezifisches Symptom, das z. B. durch den tumorbedingten Verschluss der Atemwege verursacht werden kann.

In fortgeschrittenen Tumorstadien, wenn der Tumor die Organgrenzen überschreitet, werden die Symptome der Patienten meist eindeutiger:

- Durch Parese des N. recurrens leiden die Patienten an Heiserkeit.
- Läsionen des oberen Halsganglions können zur Entwicklung des Horner-Syndroms (Miosis, Ptosis, Enophthalmus) führen. Es tritt v. a. bei Pancoast-Tumoren auf. Hierbei handelt es sich um in der Lungenspitze sitzende Bronchialkarzinome, die in die Thoraxwand einwachsen und durch Nervenreizung und Zerstörung zu Schulterschmerzen, Horner-Syndrom und Armschwellung führen.
- Als Folge eines Pleurabefalls entwickeln sich häufig Pleuraergüsse.  
Beschwerden, die nicht direkt auf lokale Auswirkungen des Tumors zurückzuführen sind, beinhalten neoplastische Syndrome und Symptome durch Fernmetastasen.  
Paraneoplastische Syndrome treten v. a. bei Patienten mit kleinzelligen Karzinomen auf, jedoch können auch nicht-kleinzellige Tumoren paraneoplastische Syndrome verursachen ( ), diese sind jedoch deutlich seltener.

**Tab. 21.3**

**Typische paraneoplastische Syndrome bei Bronchialkarzinomen**

Tumor	Syndrom
SCLC	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hyperkalzämie → inadäquate Parathormonsekretion</li> <li>• SIADH → erhöhte ADH-Sekretion</li> </ul>
NSCLC	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Finger Clubbing → Hypertrophie des Bindegewebes der Endphalangen</li> </ul>

- Typische Symptome, die durch Fernmetastasen verursacht werden, sind:
- Schmerzen bei Metastasen in den Knochen
  - Kopfschmerzen und Schwindel bei Metastasen im ZNS

Bei Rauchern über 45 Jahre mit einem Husten, der länger als 3 Wochen anhält, oder einer Pneumonie sollte immer ein Bronchialkarzinom ausgeschlossen werden.

**Diagnostik**

Um eine optimale Therapie des Patienten zu garantieren, sind die Bestimmung des histologischen Typs und die Ausbreitung des Tumors von großer Bedeutung. stellt vereinfacht die basisdiagnostischen Schritte bei Verdacht auf ein Bronchialkarzinom dar. Diese Schritte, z. B. die Bronchoskopie ( ), sind in erster Linie abhängig vom zu erwartenden Tumortyp, vom Zustand des Patienten, von der Größe und Lokalisation des Tumors sowie von evtl. vorhandenen Metastasen. Obligater Bestandteil der Diagnose eines Bronchialkarzinoms ist ein **positiver histologischer oder zytologischer Befund**.

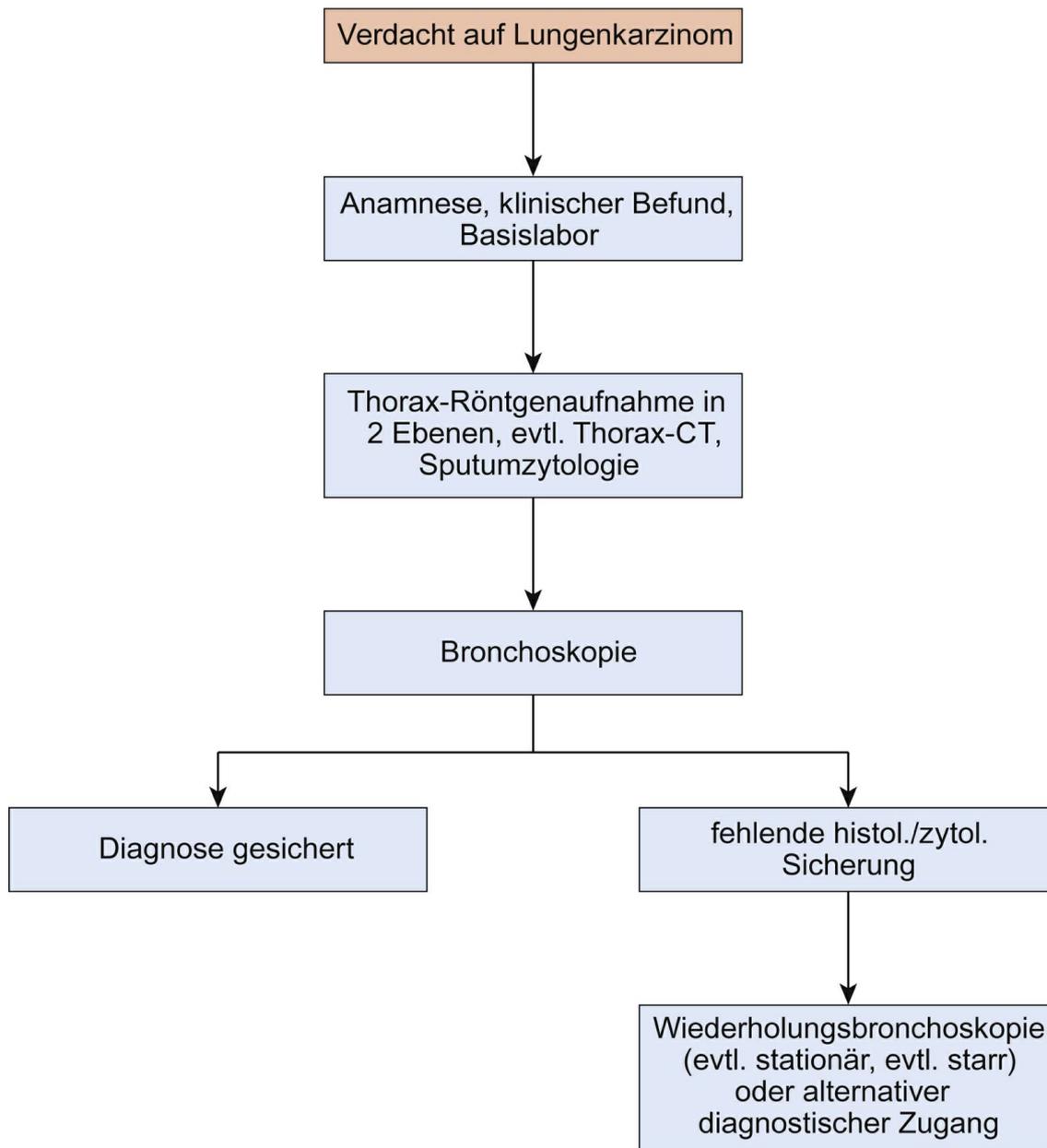


ABB. 21.4 Basisdiagnostik bei Verdacht auf Bronchialkarzinom

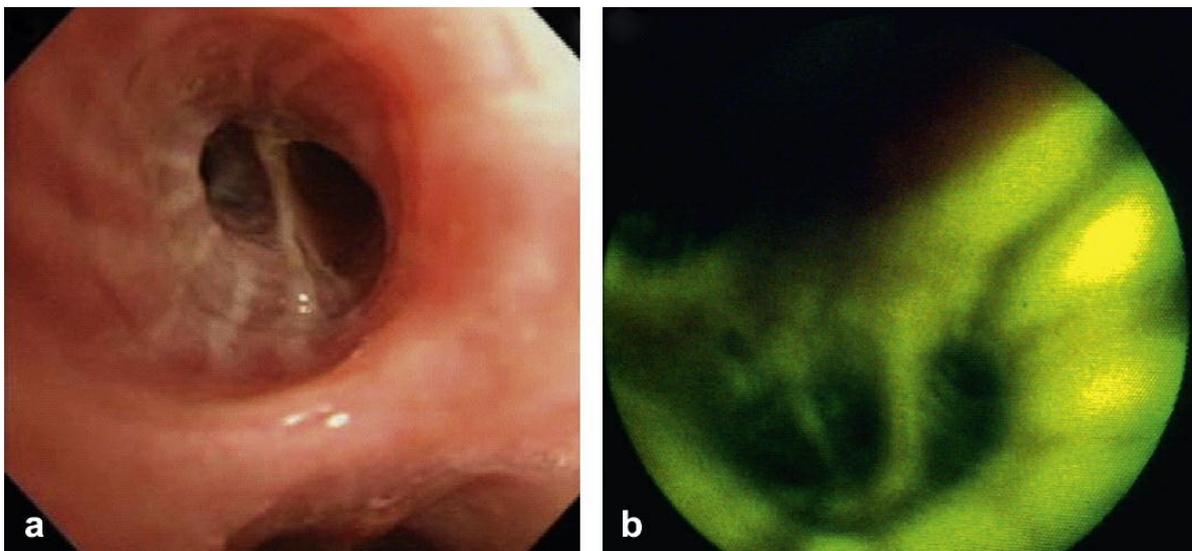


ABB. 21.5 Bronchoskopische Aufnahme eines Bronchialkarzinoms

**Tumormarker** besitzen aufgrund ihrer geringen Spezifität und Sensitivität weder im Rahmen der Diagnostik noch in der Nachsorge einen großen Stellenwert. Weiterführende diagnostische Untersuchungen dienen dem Ausschluss von Fernmetastasen und der Feststellung der Operabilität. Hierzu gehören sonografische Untersuchungen des Abdomens, Mediastinoskopie, Ganzkörper-Positronenemissionstomografie (PET) sowie die kardiorespiratorische Funktionsdiagnostik.

Zentraler Bestandteil der initialen Diagnostik und Therapieplanung ist die histologische Sicherung, da v.a. molekularbiologische Tumorcharakteristika wie

Mutationen von EGFR einen signifikanten Einfluss auf die Therapie haben.

## Therapie

Die Therapie findet stadienadaptiert statt und ist v. a. vom histologischen Typ des Tumors abhängig. Trotz des großen Fortschritts im Bereich der systemischen Tumorthherapie ist die vollständige Resektion die präferierte Therapieoption. Metastasierte **kleinzellige Karzinome** werden primär mit einer **Polychemotherapie** behandelt. Hauptgrund hierfür ist neben der hohen Sensibilität der kleinzelligen Tumoren die zum Zeitpunkt der Diagnosestellung häufig bereits stattgefundene Metastasierung des Tumors. Nur in den wenigsten Fällen ist eine kurative Resektion mit anschließender Chemotherapie möglich.

**Nicht-kleinzellige Karzinome** hingegen sprechen weniger gut auf eine zytostatische Therapie an, metastasieren im Vergleich zu kleinzelligen Malignomen später und können deshalb in den frühen Stadien primär **operativ**, in Kombination mit einer **adjuvanten oder neoadjuvanten Chemotherapie**, versorgt werden. Eine weitere kurative Therapieoption von nicht-metastasierten Bronchialkarzinomen sind lokal ablativ Verfahren (RFA, Cryoablation oder Mikrowellenablation), sie kommen jedoch nur für eine kleine Subgruppe in Betracht.

Leider können aufgrund der häufig erst spät erfolgenden Diagnose nur 30 % aller Patienten kurativ operiert werden. Tumoren in fortgeschrittenen Stadien werden hingegen mit einer Radio-/Chemotherapie behandelt und ggf. palliativ operiert (z. B. Tumorteilresektion mit Stentimplantation). Die Entwicklung von Tyrosinkinaseinhibitoren und Antikörpern hat auch Einfluss auf die Therapie des Bronchialkarzinoms genommen. Zum Beispiel erfolgt bei Patienten mit einem Adenokarzinom, die positiv für eine Mutation der Rezeptortyrosinkinase EGFR sind, i. d. R. eine palliative Therapie mit TKI. Weitere Substanzen wie Antikörper und TKI sind Gegenstand wissenschaftlicher Studien.

## Prognose

Die durchschnittliche 5-Jahres-Überlebensrate aller Patienten beträgt ca. 5 %. Sie hängt von histologischem Typ, Stadium bzw. Ausbreitung sowie Allgemeinzustand, Alter und Geschlecht des Patienten ab (die 5-Jahres-Überlebensrate bei Frauen ist durchschnittlich höher als bei Männern). Die Tatsache, dass ca. 66 % aller Patienten mit inoperablen Tumoren diagnostiziert werden, verdeutlicht die Bedeutung der Frühdiagnose.

In Abhängigkeit vom Stadium liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei NSCLC zwischen 2 % und 67 %. Bei SCLC ist sie mit 1–20 % deutlich geringer.

## Zusammenfassung

- Das Bronchialkarzinom ist weltweit der häufigste maligne Tumor des Mannes, an dem in Deutschland pro Jahr ca. 45 000 Menschen neu erkranken.
- Im Gegensatz zur sinkenden Inzidenz bei Männern steigt die Anzahl betroffener Frauen immer noch an.
- Hauptrisikofaktor ist der inhalative Konsum von Zigarettenrauch.
- Anhand der Tumorzellgröße unterteilt man Bronchialkarzinome grob in kleinzellige (SCLC) und nicht-kleinzellige Tumoren (NSCLC), eine Klassifikation, die v. a. für die Therapieplanung von Bedeutung ist.
- Patienten mit einem Bronchialkarzinom zeigen meist erst im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung Symptome.
- Kleinzellige Tumoren können aufgrund ihrer frühen Metastasierung nur selten kurativ reseziert werden. Deshalb werden Patienten mit solchen Tumoren in den meisten Fällen mit einer Polychemotherapie behandelt.
- Nicht-kleinzellige Karzinome werden, sofern sie früh genug diagnostiziert wurden, primär operativ in Kombination mit einer adjuvanten oder neoadjuvanten Chemotherapie behandelt.

---

# Kopf-Hals-Tumoren

## OUTLINE

---

---

# Maligne Tumoren des Kopf-Hals-Bereichs

Unter den Malignomen des Kopf-Hals-Bereichs fasst man alle malignen Neoplasien der Nase und der Nasennebenhöhlen, des Nasopharynx, der Mundhöhle, des Oropharynx, des Hypopharynx, des Larynx, der Kopf- und Gesichtshaut sowie der Speicheldrüsen zusammen.

## Epidemiologie

Jährlich erkranken in Deutschland ca. 13 000 Menschen an Malignomen des Kopf-Hals-Bereichs. Ihre Inzidenz nimmt stark zu und zeigt geografische Unterschiede. In Südchina und Nordafrika erkranken 6-mal mehr Menschen als in den westlichen Ländern. Die Geschlechterverteilung zeigt, dass Männer 3-mal häufiger an solchen Tumoren erkranken als Frauen. Das Hauptmanifestationsalter liegt bei Männern im 61. und bei Frauen im 69. Lebensjahr.

## Ätiologie

Zu den Risikofaktoren zählen v. a. Nikotin- und Alkoholkonsum. So ist z. B. bei Rauchern die Inzidenz eines Larynxkarzinoms wesentlich höher als bei Nichtrauchern. Des Weiteren werden Infektionen durch das Epstein-Barr-Virus und humane Papillomaviren als prädisponierende Faktoren diskutiert. Histologisch betrachtet handelt es sich fast immer um Plattenepithelkarzinome, die sich aus Präkanzerosen (prämaligen Dysplasien) wie z. B. Leukoplakien entwickeln.

## Klinik

Typische Symptome des Nasopharynxkarzinoms sind ein rezidivierender Paukenerguss, Nasenatmungsbehinderung, Epistaxis sowie Hirnnervenausfälle. Bei Malignomen des Oro- und Hypopharynx kommt es in den frühen Stadien der Erkrankung häufig zu Dysphagie und Globusgefühl. Die Ausbreitung der Tumoren erfolgt primär lymphatisch in die lokalen Lymphknoten, Fernmetastasen treten i. d. R. erst spät auf.

## Therapie

Die Wahl der Therapiemethode hängt stark vom Stadium der Erkrankung ab. Bei lokal begrenzten Tumoren sind eine operative Therapie und/oder Strahlentherapie indiziert. Lokal metastasierende Tumoren werden primär operativ in Kombination mit einer adjuvanten Radiotherapie behandelt. Auch eine kombinierte Radiochemotherapie wird aktuell bei Patienten in fortgeschrittenen Stadien durchgeführt. Die Prognose ist stadienabhängig. Lokal begrenzte Tumoren weisen eine bessere Prognose auf als metastasierte.

## Larynxkarzinom

Das Larynxkarzinom ist der häufigste Tumor aller Neoplasien im HNO-Bereich. Jährlich erkranken in Deutschland ca. 3 500 Menschen daran. Zwar sind immer noch 9-mal so viele Männer wie Frauen betroffen, jedoch hat man in den vergangenen Jahren einen stetigen Anstieg der Zahl weiblicher Patienten verzeichnet. Diese Entwicklung wird v. a. auf den gestiegenen Zigaretten- (die Zahl der Nichtraucher unter den Patienten geht gegen null) und Alkoholkonsum zurückgeführt. Als weitere prädisponierende Faktoren werden humane Papillomaviren, Asbestexposition und chronische Laryngitis diskutiert.

## Klassifikation

Unter histologischen Gesichtspunkten betrachtet, handelt es sich bei den Larynxkarzinomen in über 90 % der Fälle um Plattenepithelkarzinome. Adenokarzinome und undifferenzierte Tumoren machen einen wesentlich geringeren Anteil aus.

Die meisten Larynxkarzinome entwickeln sich aus dysplastischem Gewebe, selten entstehen sie direkt aus gesundem Gewebe.

In Abhängigkeit von ihrer Lokalisation unterteilt man die Tumoren des Kehlkopfes in glottische, supraglottische und subglottische Karzinome.

Glottiskarzinome machen mit 65 % den Großteil aller malignen epithelialen Tumoren des Kehlkopfes aus. Supraglottische Karzinome (30 %) besitzen im Vergleich zu den Glottiskarzinomen eine deutlich schlechtere Prognose. Ursache hierfür sind die frühe Metastasierung des Primärtumors und das durchschnittlich weit fortgeschrittene Krankheitsstadium zum Zeitpunkt der Diagnose.

## Klinik

Patienten mit einem Glottiskarzinom berichten häufig bereits in frühen Krankheitsphasen von **Heiserkeit** (Dysphonie). Aus diesem Grund sollte bei jeder Heiserkeit, die länger als 3 Wochen anhält, ein Malignom als Ursache ausgeschlossen werden. In späteren Stadien der Erkrankung kommt es durch die Ausbreitung des Tumors häufig zu **Stridor** und **Dyspnoe**, vergleichbar mit den Leitsymptomen der transglottischen Karzinome.

Bei **supraglottischen Karzinomen** klagen die Patienten am häufigsten über **Dysphagie**. Erst im späteren Verlauf kommt es durch eine Einschränkung der Stimmlippenbeweglichkeit zur Entwicklung von Heiserkeit. Weitere Spätsymptome sind ein projizierter Ohrenscherz und Dyspnoe ( ).

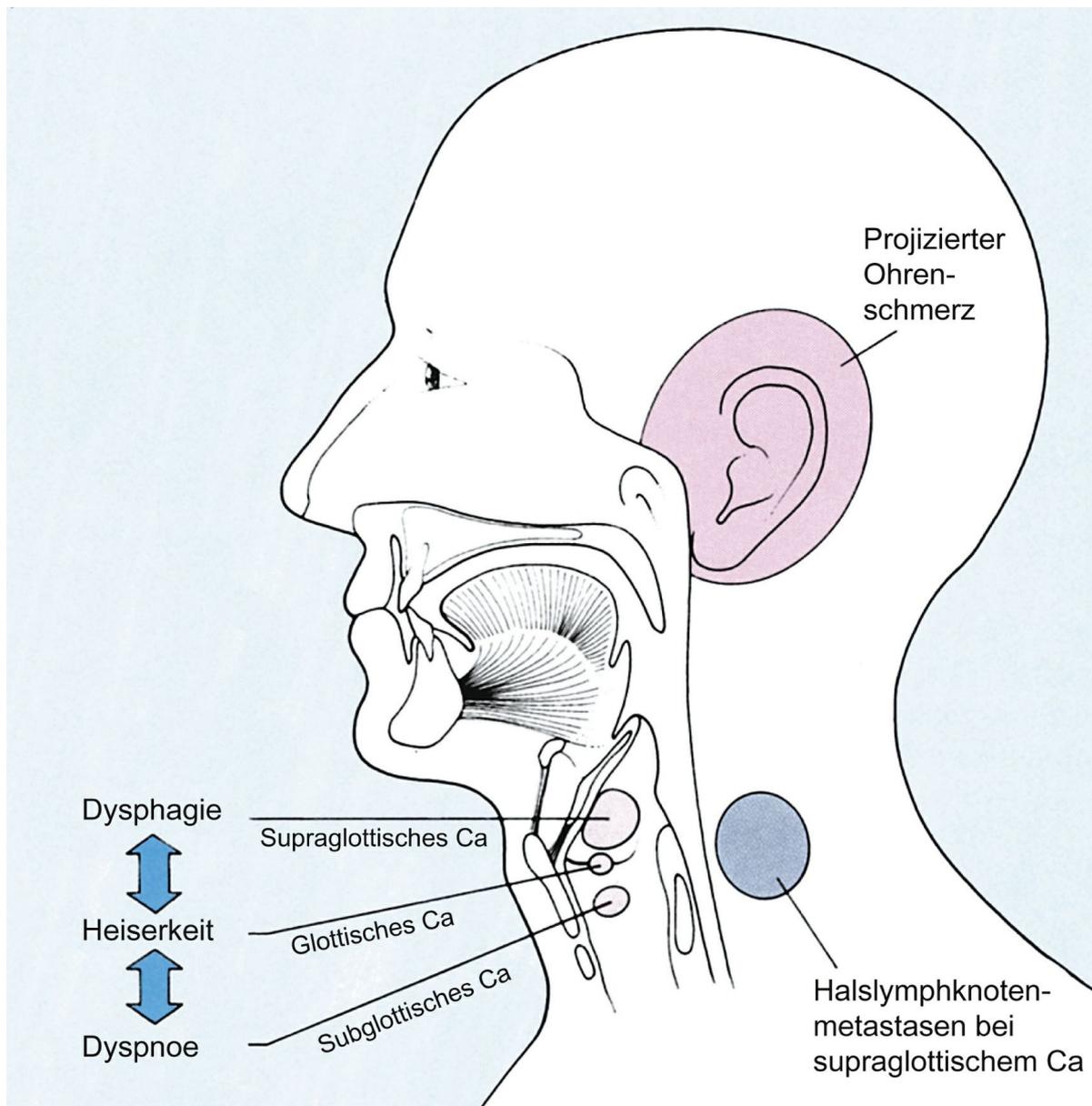


ABB. 22.1 Symptomatik bei Larynxkarzinomen

### Ausbreitung

Larynxkarzinome breiten sich **primär lymphogen** aus, wobei sie zunächst in die ipsilateralen Halslymphknoten metastasieren. Eine hämatogene Metastasierung in Lunge und Leber ist selten und erfolgt meist erst im späteren Krankheitsverlauf.

### Diagnostik

Die **Laryngoskopie** mit Biopsiegewinnung stellt das Mittel der Wahl in der Diagnostik des Kehlkopfkarzinoms dar. Zu den weiteren diagnostischen Schritten gehört die **Panendoskopie**, da Patienten mit Tumoren im Kopf-Hals-Bereich in 10–15 % der Fälle zu Zweittumoren neigen. Ergänzt wird das Staging durch einen **Röntgen-Thorax** und durch die **Sonografie der Halsweichteile**. Eine ebenfalls durchgeführte **Sonografie der Halsweichteile** dient v. a. der Beurteilung der Lymphknoten und der Weichteile der Halsregion. **CT** und **MRT** sind Untersuchungen, die ggf. im Rahmen des Tumorstagings durchgeführt werden.

### Therapie

Kurative Therapiemethode der Wahl ist die **vollständige operative Entfernung des Tumors**. Dabei entstehen häufig funktionelle Defekte, die jedoch mittels rekonstruktiver Verfahren wieder beseitigt werden können. **Radiotherapie** erfolgt aktuell nur bei der kurativen Therapie von kleinen Tumoren (T1-Stimmrippenkarzinom) oder adjuvant postoperativ bei größeren Tumoren (ab T2).

Die Chemotherapie spielt in der kurativen und palliativen Behandlung vom Larynxkarzinom eine Rolle.

**Supraglottische Tumoren** können in frühen Stadien (T1 und T2) operativ entfernt werden. Durch die verwendeten Operationsverfahren bleibt i.d.R. die Stimme erhalten, jedoch berichten die Patienten häufig von ausgeprägten postoperativen Schluckbeschwerden (z. B. Aspiration). Weiter fortgeschrittene Tumoren werden meist im Rahmen einer **totalen Laryngektomie** entfernt.

**Glottiskarzinome** können, wenn früh genug erkannt, mittels kombinierter **Radio-Chemotherapie** kurativ behandelt werden (T1-Stimmrippenkarzinom), allerdings handelt es sich hierbei um eine sehr intensive Therapie, die nur für Patienten in gutem körperlichem Zustand geeignet ist. Eine Alternative ist die **chirurgische Entfernung** des Tumors z. B. mit Laser, wobei diese jedoch mit einer größeren Beeinträchtigung der Stimmfunktion einhergeht. Patienten mit Tumoren in fortgeschrittenen Stadien werden operativ mit einer **Teilresektion nach Leroux-Robert** oder einer **Totalresektion des Kehlkopfs** (Laryngektomie) behandelt. Eine totale Laryngektomie ist außerdem die Methode der Wahl bei transglottischen und rein subglottischen Tumoren.

Im Rahmen eines palliativen Therapieansatzes besitzt die Chemo- und Strahlentherapie einen großen Stellenwert. Beide Therapieformen finden kombiniert oder sequenziell Anwendung.

Eine **engmaschige Nachsorge** ist aufgrund der hohen Rate an Lokalrezidiven und Zweittumoren von immenser Bedeutung. Deshalb erfolgen bei den meisten Patienten zunächst **alle 6 Wochen** eine **klinische Untersuchung** der umliegenden Schleimhäute sowie eine **sonografische Untersuchung** der Halsweichteile. Bildgebende Verfahren (z. B. Röntgen-Thorax, Hals-MRT, Abdomen-CT) werden ggf. angewandt.

Ein großes Problem stellt häufig die **geringe Compliance der Patienten** dar, insbesondere das Missachten der Nikotin- und Alkoholkarenz.

### Prognose

## Prognose

Die Prognose der Patienten ist individuell von der Lokalisation und dem Stadium des Tumors abhängig. Mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von fast 100 % besitzen kleine Glottiskarzinome (Stadium 1) die beste Prognose. Diese sinkt jedoch mit fortschreitendem Stadium des Tumors, sodass sie im Stadium T4 nur noch bei 50 % liegt.

Patienten mit einem supra- oder transglottischen Tumor haben eine deutlich geringere Prognose. In frühen Stadien liegt ihre 5-Jahres-Überlebensrate bei ca. 70 % und verringert sich mit Fortschreiten der Erkrankung auf 30 %.

## Zusammenfassung

---

- An Tumoren des Kopf-Hals-Bereichs erkranken in Deutschland jährlich ca. 13 000 Menschen.
- Hauptrisikofaktoren sind Alkohol- und Tabakkonsum.
- Das Larynxkarzinom macht 40 % aller malignen Tumoren des Kopf-Hals-Bereichs aus und ist damit das am häufigsten vorkommende Malignom dieses Körperbereichs.
- Die Ausbreitung des Larynxkarzinoms erfolgt primär lymphogen in die regionären Lymphknoten.
- Differenzialdiagnostisch sind v. a. entzündliche Prozesse sowie benigne und semimaligne Tumoren auszuschließen.

---

# Tumoren der Haut

## OUTLINE

---



# Spinaliom (Plattenepithelkarzinom der Haut)

Unter allen Organen des Körpers besitzt die Haut, bedingt durch ihre Größe und starke Exposition gegenüber Kanzerogenen, die höchste Inzidenz an Tumoren. Viele davon sind benignen Dignität; u. a. deshalb und wegen der steigenden Anzahl maligner Erkrankungsfälle sind Tumoren wie das Basaliom ( ), das Spinaliom sowie das Melanom ( ) im klinischen Alltag von immer größerer Bedeutung. Der in der Gesellschaft zunehmende Wunsch nach sonnengebräunter Haut hat in den vergangenen Jahren zum rasanten Anstieg an malignen neoplastischen Entartungen von Zellen der Haut geführt. Man differenziert die Tumoren der Haut anhand ihres Ursprungsgewebes:

- Neoplastische Erkrankungen des Pigmentsystems
  - Melanom
- Neoplastische Erkrankungen anderer Bestandteile der Haut
  - Basalzellkarzinom
  - Spinalzellkarzinom
  - Kaposi-Sarkom
  - Merkel-Zell-Karzinom
  - Kutane Lymphome

Die Haut hat von allen Organen des Körpers die höchste Inzidenz an Tumoren.

## Nichtmelanome

Die häufigsten Tumoren dieser Gruppe sind das **Basalzellkarzinom** und das **Spinalzellkarzinom**. Deutlich seltener kommen Kaposi-Sarkome oder kutane lymphozytäre Tumoren bzw. Merkel-Zell-Tumoren vor. Neben ihrem Ursprungsgewebe unterscheiden sich diese Tumoren vom Melanom durch dessen größere Malignität und die daraus resultierende schlechtere Prognose.

Das **Spinaliom** oder auch „verhorntes Plattenepithelkarzinom“ ist nach dem Basaliom der häufigste Tumor der Haut mit einem Altersgipfel im 50. Lebensjahr. Wie das Basalzellkarzinom entsteht es auf der Basis von Strahlenschäden und wächst lokal infiltrierend-destruierend. Es unterscheidet sich durch zwei Merkmale vom Basaliom: Zum einen metastasiert es sehr schnell (ab 1 cm Tumorgöße), zum anderen besitzt es die solaren Keratosen als Präkanzerose.

Aufgrund veränderter Freizeitgewohnheiten erkranken heute auch immer mehr junge Menschen an einem Spinaliom.

## Ätiologie

Wie das Basaliom manifestiert sich das Spinaliom vorwiegend auf **lichtexponierten Teilen des Körpers**. Die auf die Haut treffende **UV-Strahlung** führt durch ihre mutagene Wirkung in den meisten Fällen zur Entstehung von Tumorzellklonen im Stratum basale, aus denen sich dann das spätere Spinaliom entwickelt. Seltener ist das Auftreten von Spinaliomen nach **Kontakt mit Arsen** oder aufgrund von **genomischen Prädispositionen** wie dem Xeroderma pigmentosum oder bei Patienten nach einer allogenen Organtransplantation infolge der medikamentösen Immunsuppression.

## Klinik

Klinisch präsentiert sich das Spinaliom anfänglich als eine **fest haftende Hornschicht** auf der solaren Keratose, die kontinuierlich an Größe zunimmt. Im späteren Verlauf kommt es zu **Ulzerationen** und der Tumor kann knotige oder auch papilläre Formen annehmen:

- **Knotig-keratotischer Typ:** Dieser Typ zeigt meist ein exophytisches Wachstum mit variierender Verhornung („papillärer Tumor mit apikaler Keratose bzw. Hornkegel“).
- **Knotig-ulzerierender Typ ( ):** exophytisch wachsendes Malignom mit Ulzerationen statt Hornbildung („papillärer Tumor mit zentraler Ulzeration“)



ABB. 23.1 Knotig-ulzerierendes Spinaliom, das sich aus einer solaren Keratose entwickelt hat

- **Nackt-papillärer Typ:** exophytisch wachsender Tumor ohne Verhornung, häufig blutend („blumenkohlartiger roter Tumor“)

Studien haben gezeigt, dass Spinaliome auf fast allen Hautarealen vorkommen können. Das Vorkommen ist aber auf stark lichtexponierten Teilen des Körpers am höchsten:

- Kopf und Hals (55 %)
- Hände und Unterarme (18 %)
- Beine (13 %)
- Arme (3 %)
- Schultern und Rücken (4 %)
- Brust und Bauch (4 %)

#### Therapie und Diagnostik

Anhand **klinisch-histologischer Untersuchungen** in Kombination mit **bildgebenden Verfahren** erfolgen die Diagnose und die Klassifizierung ( ) des Tumors. Therapiemethode der Wahl ist die **operative Entfernung** unter histologischer Kontrolle. Lokale Therapieverfahren, die ebenfalls zur lokalen Tumorthherapie verwendet werden, sind Kryotherapie oder Laserchirurgie oder die fotodynamische Therapie. Weitere Methoden in Abhängigkeit vom Tumorstadium sind **Chemotherapie** oder **Biomodulation** mit Interferonen.

Tab. 23.1

#### TNM-Klassifikation des Spinalioms

TNM-Stadium	Tumorgröße und Befall	Metastasierungswahrscheinlichkeit (%)
Tis	Carcinoma in situ	0
T1	< 2 cm	4
T2	2–5 cm	13
T3	> 5 cm	20
T4	Invasion extradermaler Organe (Knochen oder Muskel)	30
N1	regionärer Lymphknotenbefall	
N2	Fernmetastasierung	

Für die **Tumornachsorge** werden in den ersten 5 Jahren Intervalle von 3–6 Monaten empfohlen. Erfolgreichster Therapiebestandteil ist auch hier die sorgfältige Prävention, d. h. die Vermeidung übermäßiger, ungeschützter Sonnenexposition. Studien haben gezeigt, dass die meisten Rezidive in den ersten 2 Jahren erfolgen. Insgesamt liegt die Metastasierungswahrscheinlichkeit bei 1–5 %. Hinsichtlich der Prognose bestehen bei kleinen Tumoren (Durchmesser bis max. 2 cm) gute Heilungschancen. Ist der Primärtumor größer bzw. liegen bereits Metastasen vor, ist die Prognose vergleichsweise ungünstiger.

Ist die Tumorgröße kleiner als 1 cm, besteht eine fast 100-prozentige Heilungschance.

#### Zusammenfassung

- Das Spinaliom ist der zweithäufigste maligne Tumor der Haut, der infiltrierend-destruierende Wachstumseigenschaften besitzt.
- Hauptursache ist eine kanzerogene Dosis an UV-Strahlung durch zu starke Exposition gegenüber Sonnenlicht.
- Differenzialdiagnosen: solare Keratose, Morbus Bowen und das Keratoakanthom.
- Sonderformen dieses Tumors sind die verruköse Form, das desmoplastische Plattenepithelkarzinom sowie das Merkel-Zell-Karzinom.

# Basalzellkarzinom (Basaliom)

## Epidemiologie

Das Basaliom ist die häufigste maligne Neoplasie der Haut ( und ). Jährlich erkranken ca. 60–80 von 100 000 Menschen in Deutschland daran, wobei der Altersgipfel im 6. Lebensjahrzehnt liegt und keine Geschlechtsspezifität zu beobachten ist.

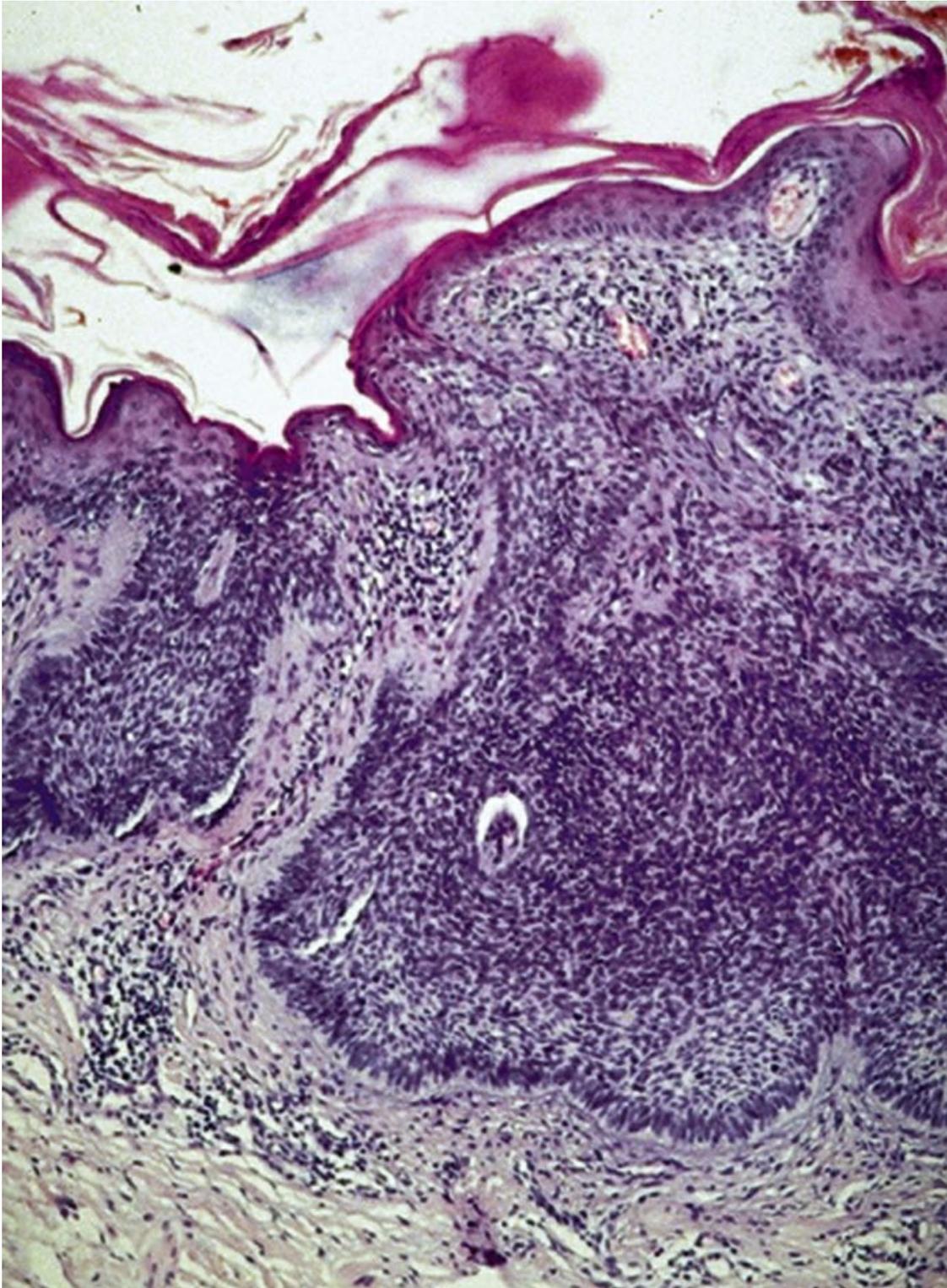


ABB. 24.1 Histologische Aufnahme eines Basalzellkarzinoms

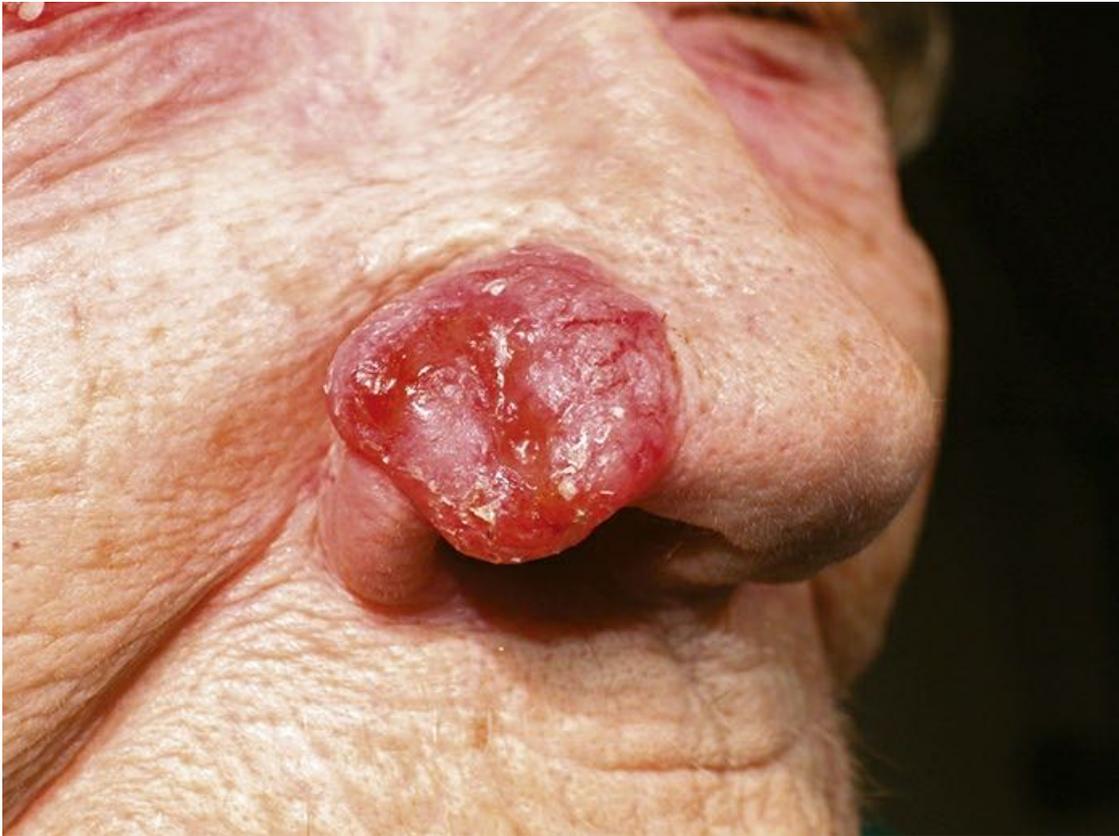


ABB. 24.2 Makroskopische Aufnahme eines Basalzellkarzinoms

### Ätiologie

Im Gegensatz zu Spinaliom und Melanom entsteht dieser Tumor nicht aus einer Präkanzerose, sondern direkt aus transformierten, epidermalen Stammzellen der Haarfollikel. Diese Transformation wird in einem Großteil der Fälle direkt auf Strahleneinwirkung (Sonnenstrahlen) zurückgeführt. Seltener treten Basaliome im Rahmen genetischer Syndrome, z. B. Xeroderma pigmentosum oder Gorlin-Goltz-Syndrom, auf.

### Klinik und Klassifikation

Basaliome manifestieren sich primär im Gesicht (80 %), sie können jedoch auch an anderen lichtexponierten Körperteilen wie Armen, Beinen oder dem Kopf lokalisiert sein.

Ihr Wachstumsverlauf ist uneinheitlich, einer längeren **Wachstumsphase** folgt häufig eine **Ruhephase**. Generell weist dieser Tumortyp ein vergleichsweise **langsameres Wachstum** auf.

Ein weiteres klinisches Charakteristikum ist die **sehr seltene Metastasierung**, was die Tumoren nicht davon abhält, ausgedehnt die Haut zu befallen und **per continuitatem** benachbarte Organe zu infiltrieren.

Basalzellkarzinome metastasieren nur äußerst selten und nur dann, wenn sie über längere Zeit unbehandelt bleiben.

Anhand der Wachstumsart, der Gewebszerstörungspotenz und des Pigmentierungsgrads unterscheidet man klinisch folgende Typen von Basalzellkarzinomen:

- **Knotig-ulzerierender Typ** ( ): Er macht 80 % aller Basaliome aus, imponiert durch kompakt angeordnete, perlenartige Tumorzellkomplexe und wird durch weitere (namensgebende) Charakteristika in folgende Untergruppen unterteilt:



ABB. 24.3 Ulzerierendes Basaliom, das der Patient ursprünglich für eine oberflächliche Verletzung der Haut hielt

- Knotiges Basalzellkarzinom
- Ulzerierendes Basalzellkarzinom
- Knotig-ulzerierendes Basalzellkarzinom
- **Planer Typ** ( ): Er macht 10 % aller Basaliome aus und imponiert v. a. durch sein flaches, subepidermales Wachstum.



ABB. 24.4 Planes Basaliom

• **Pigmentierter Typ:** Dieser Typ ist sehr schwer von den beiden anderen zu unterscheiden, da diese ebenfalls pigmentiert sein können.

#### Therapie

Nach einer ausführlichen Basisdiagnostik (Anamnese), einer histologischen Diagnosesicherung und Klassifizierung sowie bildgebenden Verfahren zur Ausbreitungsbestimmung hat sich die **totale chirurgische Exzision** als am wirkungsvollsten herausgestellt.

Alternativ können Patienten mit einer **Radiotherapie**, **Kryotherapie** oder einer **photodynamischen Therapie** behandelt werden. Das Basaliom ist, wenn es früh genug erkannt wird, ein sehr gut heilbarer Krebs. Dennoch sollte in den ersten 3 Jahren eine engmaschige Nachkontrolle alle 3–6 Monate erfolgen.

#### Zusammenfassung

- Das Basaliom ist vor Spinaliom und Melanom der häufigste maligne Tumor der Haut und tritt primär im Gesicht auf.
- Hauptrisikofaktor für die Entstehung eines Basalioms sind Bestandteile des Sonnenlichts.
- Früh diagnostiziert ist das Basaliom sehr gut heilbar. Die Heilungsrate liegt nach mikrografischer Chirurgie bei 99 %.
- Differenzialdiagnosen: spinözelluläres Karzinom, Nävuszellnävus, Melanom (pigmentiertes Basalzellkarzinom), Ekzem oder Psoriasis (DD planes Basaliom).

# Melanom

---

Das Melanom (und ) ist ein maligner Tumor, der von den Melanozyten der Haut ausgeht. In den vergangenen Jahren hat die Zahl der Neuerkrankungen deutlich zugenommen. Neben der ansteigenden Inzidenz ist dieser Tumor aufgrund seines hohen Malignitätsgrads von enormer klinischer Bedeutung (90 % aller Todesfälle durch Hauttumoren sind auf Melanome zurückzuführen).



**ABB. 25.1** Superfiziell spreitendes Melanom (makroskopische Aufnahme)

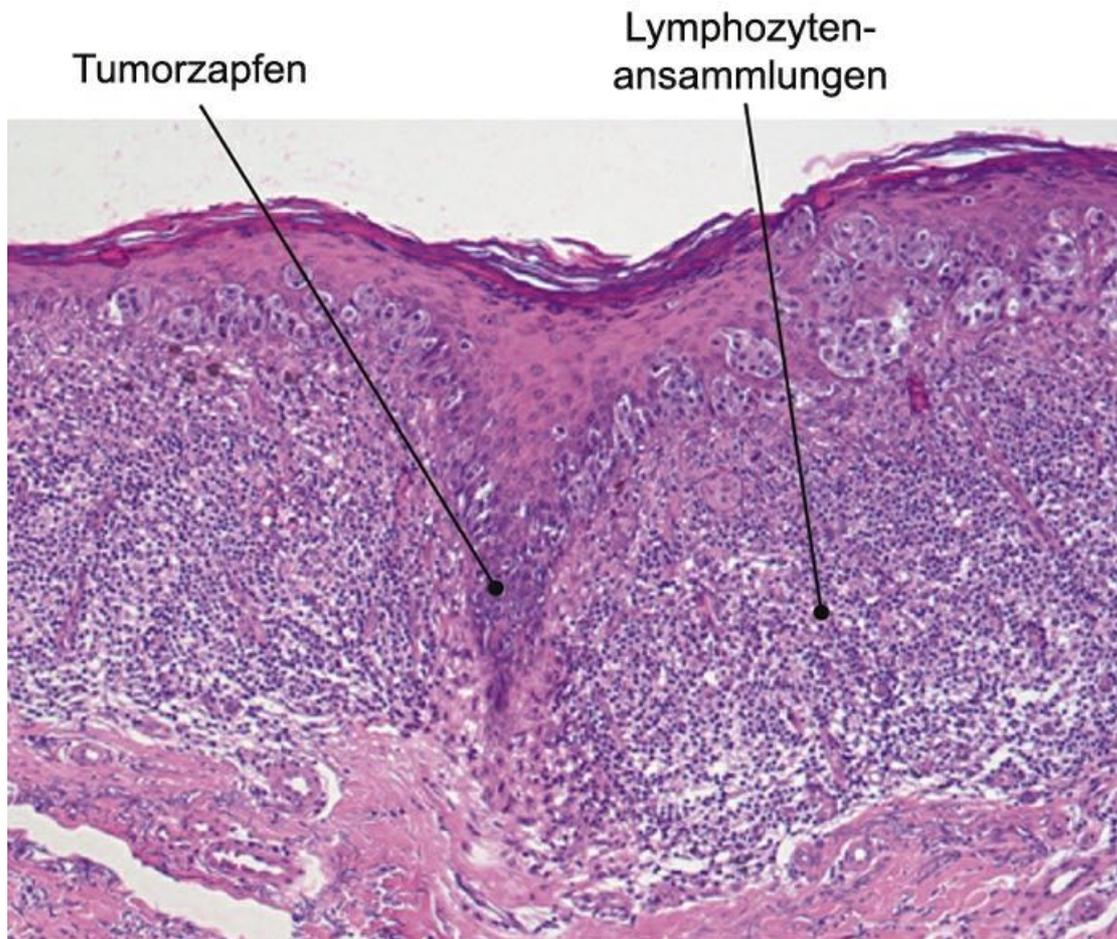


ABB. 25.2 Malignes Melanom (histologische Aufnahme, 5x, HE)

### Epidemiologie

Die hohe Inzidenz zeigt deutliche ethnische (häufiger bei Weißen) und geografische Unterschiede. Epidemiologischen Studien zufolge erkranken in Europa 10–15 von 100 000 Menschen pro Jahr, wohingegen in Australien und den Südstaaten der USA 40–60 Neuerkrankungen pro 100 000 gemeldet werden.

Zwar gibt es unter den Hauttumoren weitaus häufigere Tumorarten, jedoch besitzt das Melanom, nach dem Lungenkarzinom der Frau, die zweitgrößte Patientenzuwachsrate.

Hand in Hand mit diesen Veränderungen geht eine Verschiebung des Altersgipfels. Lag dieser vor 30 Jahren noch im 6. Lebensjahrzehnt, erkranken heute zunehmend jüngere Menschen an einem Melanom. Primär wird dies auf veränderte Freizeitgewohnheiten in Kombination mit dem Unterschätzen der kanzerogenen Wirkung des Sonnenlichts zurückgeführt.

### Pathologie und Klinik

Wie man an den unterschiedlichen geografischen Inzidenzzahlen sehen kann, scheint beim Melanom die **UV-Strahlung** der bedeutsamste Risikofaktor zu sein. Das Erkrankungsrisiko steigt aber nicht mit der kumulativen UV-Strahlenenergie, sondern mit der Anzahl erlittener schwerer Sonnenbrände v.a. im Kindesalter. Weitere Risikofaktoren sind **Nävi** und **familiäre Prädisposition**.

Auf zellulärer Ebene entsteht das Melanom aus Pigmentzellen (Melanozyten) der dermoepithelialen Junctionszone. In dieser Zone verbleiben die transformierten Zellen in den ersten Phasen des Tumorwachstums (Melanoma in situ). Wie im Kapitel „Molekulare Mechanismen“ ( ) beschrieben, unterlaufen die Tumorzellen daraufhin weiteren genomischen Veränderungen, aufgrund derer am Ende verschiedene Tumorklone unterschiedlicher Differenzierung und Fähigkeiten entstehen. Studien haben gezeigt, dass Mutationen der Gene BRAF, N-RAS, p53KIT eine wichtige pathophysiologische Rolle in der Entstehung des Melanoms spielen. So zeigt das „typische“ UV-induzierte Melanom Mutationen des ras-raf-Signalwegs, c-KIT-Gen-Mutationen sind hingegen häufiger bei UV-unabhängigen Melanomen. Dieser Tatsache wird u.a. durch neue *targeted-therapy* -Ansätze in der Behandlung Rechnung getragen.

### Präkursoren

Melanome können aus unveränderter Haut oder bereits vorhandenen Läsionen entstehen. Zu Letzteren zählen große ( $\geq 10$  cm), kongenitale und dysplastische Nävi. Dysplastische Nävi weisen i. d. R. bereits alle morphologischen Kriterien von makroskopischen Melanomen auf und sind mit einem erhöhten Melanomrisiko auf Lebenszeit verbunden.

Im Gegensatz zu anderen Tumoren spricht man beim Wachstum des Melanoms von der „**horizontalen**“ und „**vertikalen Wachstumsphase**“. Die häufig zuerst stattfindende **horizontale Phase** beschreibt die **oberflächliche Ausbreitung des Tumors**. Auf diese folgt meist die **vertikale Phase**, in der es nach Durchbruch der Basalmembran zum **Tiefenwachstum des Tumors** kommt. Speziell dieser Wachstumsabschnitt des Melanoms ist mit **hoher Metastasierungswahrscheinlichkeit** verbunden. Meist metastasieren Melanome lymphogen in andere Hautareale, die Lunge, das ZNS oder die Knochen.

Im Rahmen der Genese des Melanoms spielt das körpereigene **Immunsystem** eine bedeutsame Rolle. Zum einen beobachtet man an den Tumoren häufig starke Immunantworten in Form von Entzündungen, zum anderen kann man bei immunschwachen Patienten wesentlich aggressivere Verlaufsformen des Tumors beobachten. Dieses Wissen hat man sich besonders in der Therapie zunutze gemacht.

### In-situ-Melanome

Die häufigste dieser intraepithelial gelegenen Melanomvorstufen ist die Lentigo maligna. Sie erscheint als braunschwarzer Fleck mit unregelmäßigen Begrenzungen, der schon mit dem bloßen Auge erkennbar ist. Ebenfalls nicht selten sind In-situ-Melanome mit den Charakteristika von superfiziell spreitenden Melanomen, die jedoch aufgrund ihrer Unscheinbarkeit schlechter zu erkennen sind. In-situ-Melanome des nodulären Melanoms sind eher selten zu beobachten.

### Klassifikation

Anhand des Entwicklungswegs, des Wachstumsverhaltens und der Lokalisation kann man folgende Melanomtypen unterscheiden:

- Lentigo-maligna-Melanom
- Superfiziell spreitendes Melanom
- Akrolentiginöses Melanom
- Primär noduläres Melanom

#### Lentigo-maligna-Melanom

Das Lentigo-maligna-Melanom ist in seiner Form scharf bzw. unscharf begrenzt und zeigt eine inhomogene Braunpigmentierung sowie Aufhellungszonen (Regression). Es tritt vorwiegend im Gesicht von Frauen im Alter von 65 Jahren auf. Diagnostisch ist es durch tastbare Verdickungen oder auch knotenartige Wuchsformen von anderen Melanomen zu unterscheiden.

#### Superfiziell spreitendes Melanom

Diese maligne Neoplasie präsentiert sich als unregelmäßig verlaufender, scharf begrenzter Herd mit braunschwarzen Teilen sowie Aufhellungszonen und rötlicher Pigmentierung. Häufig zeigen sich sekundäre Phänomene wie Schuppung, Krusten und Ulzerationen. Die Lokalisation ist geschlechtsabhängig, Männer erkranken primär am Oberkörper, Frauen an den Beinen. Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt bei ca. 50 Jahren. Differenzialdiagnostisch lässt es sich vom Lentigo-maligna-Melanom durch seine flächige (nicht knotige) Beschaffenheit abgrenzen.

#### Akrolentiginöses Melanom

Dieses Melanom besitzt eine fleckenförmige, unregelmäßige und inhomogene Form. Namensgebend ist neben den „Flecken“ die akrale Lokalisation. Manifest wird es durchschnittlich im 65. Lebensjahr.

#### Noduläres Melanom

Dieser Melanomtyp zeichnet sich durch einen knotigen, braunschwarz pigmentierten Tumor mit ulzerierter bzw. krustöser Oberfläche aus ( ). Er zeigt ein vergleichsweise schnelles Wachstum ( Monate), die Patienten erkranken durchschnittlich im 55. Lebensjahr.



ABB. 25.3 Noduläres Melanom

#### Sonstige Melanome

Folgende Melanome werden nicht den genannten vier Typen zugeordnet:

- Nicht-klassifizierbare, kutane Melanome
- Nävusassoziierte Melanome, die sich klinisch durch einen makulopapulösen Herd in einem bereits bestehenden Nävuszellnävus bemerkbar machen.
- Melanome hautnaher Schleimhäute

#### Diagnostik und Therapie

Die **Früherkennung** des Melanoms ist ein wichtiger Bestandteil einer erfolgreichen Therapie dieses Tumors. Als erster Schritt zur Diagnosestellung eines melanomverdächtigen Befunds erfolgen eine Beurteilung des Hautareals nach der **ABCD-Regel** sowie eine Begutachtung der Pigmentläsion mittels eines Auflichtmikroskops. Typische Merkmale für ein Melanom sind:

- Unregelmäßiges Pigmentnetzwerk, das meist sehr stark ausgeprägt ist
- Pseudopodien
- Unregelmäßige Depigmentierung
- Graublauer oder weißlicher Schleier

### ABCD-Regel zur klinischen Abgrenzung maligner Melanome

- **A** symmetrie im Aufbau
- **B** egrenzung unregelmäßig
- **C** olorit inhomogen
- **D** urchmesser  $\geq 5$  mm

Zur vollständigen Sicherung der Diagnose wird immer eine **Biopsie** mit anschließender **histologischer Beurteilung** durchgeführt. Bestätigt sich der Verdacht, werden weitere diagnostische Maßnahmen insbesondere zur Beurteilung der Tumorausbreitung durchgeführt (z. B. Sentinel-Lymphknoten-Biopsie, Röntgen-Thorax, Abdomen-Sonografie).

Die **Therapie**, die stadienabhängig erfolgt, ist wegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse vielfältiger geworden.

Die **chirurgische Exzision** ist im Fall eines klinisch und biopsisch gesicherten Melanoms die Behandlungsmethode der Wahl. Von großer Bedeutung für die Operationsplanung ist die Bestimmung der Tumordicke. Diese bedingt neben dem intraoperativen Sicherheitsabstand (zum neoplastischen Gewebe) zusätzlich die durchgeführten Staging-Untersuchungen. Bei einer Tumordicke  $\leq 3$  mm erfolgen i. d. R. eine präoperative sonografische Untersuchung der regionären Lymphknoten und des Abdomens, eine Röntgenaufnahme des Thorax sowie eine Bestimmung der Routinelaborparameter. Beträgt die Tumordicke  $\geq 3$  mm, erfolgen zusätzlich noch ein CT von Thorax und Abdomen sowie ein MRT des Schädels ( ).

Tab. 25.1

### Exzisionstherapie bei Tumoren im klinischen Stadium I und II

Tumordicke	Sicherheitsabstand
in situ	0,5 cm
< 1 mm	1 cm
1–4 mm	2 cm
> 4 mm	3 cm

Die **Strahlentherapie** wird heute nur noch bei nicht-operablen Malignomen oder im Rahmen der palliativen Therapie durchgeführt, z. B. wenn der körperliche Zustand des Patienten eine Operation nicht zulässt oder die Exzision des Tumors mit ausreichendem Sicherheitsabstand aufgrund der anatomischen Lage nicht möglich ist.

Unter den weiteren Therapieverfahren des Melanoms hat sich die adjuvante **Interferontherapie** als am Erfolg versprechendsten herausgestellt. Diese Behandlung basiert primär auf der immunmodulatorischen Wirkung des Interferons.

Im Rahmen der palliativen Therapie des Melanoms findet eine Vielzahl an unterschiedlichen Substanzen Anwendung. Neben etablierten Chemotherapeutika wie Dacarbazin finden Tyrosinkinaseinhibitoren (bei vorliegender Mutation von RAF), Antikörper gegen CTLA und PD1 Anwendung.

### Nachsorge

Die klinische Nachsorge von Melanompatienten hat neben der Früherkennung der Tumorprogression folgende weitere Ziele:

- **Diagnose eines Zweitmelanoms:** Melanompatienten besitzen im Vergleich zu gesunden Personen lebenslang ein 10-fach erhöhtes Risiko, an einem Zweitmelanom zu erkranken.
- **Überwachung adjuvanter Therapien** in Hinsicht auf das Behandlungsergebnis sowie möglicher Nebenwirkungen
- **Psychosoziale Hilfestellung:** Neben den bereits erwähnten Aspekten der Nachsorgeuntersuchungen stellen die Gespräche zwischen Arzt und Patient eine wichtige psychosoziale Hilfe dar. Der Patient kann gegenüber einer fachlich qualifizierten Person seines Vertrauens Themen ansprechen, für die in seinem sozialen Umfeld keine Gesprächspartner vorhanden sind.
- **Dokumentation der Behandlungsergebnisse:** Ausführliche Nachsorgeuntersuchungen geben neben wichtigen epidemiologischen Erkenntnissen Informationen über die Effektivität von Therapiemaßnahmen.

### Prognose

Generell gilt: Je früher das Melanom diagnostiziert wird, desto höher ist die Chance auf eine kurative Therapie, während die Prognosen für fortgeschrittene Tumoren meistens nicht sehr günstig sind. Man geht davon aus, dass 85 % aller Melanome in einer nicht-invasiven Phase diagnostiziert werden könnten. Leider geschieht dies aus verschiedenen Gründen heute nur bei ca. 45 % der Patienten.

Wichtige prognostische Kriterien sind die Invasionstiefe, da sie stark mit der Wahrscheinlichkeit der Metastasierung korreliert, sowie der Ort der Metastasierung.

### Zusammenfassung

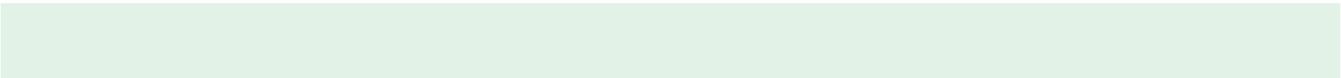
- Das Melanom ist ein von den Melanozyten ausgehender Hauttumor, dessen Inzidenz in den vergangenen Jahren stark zugenommen hat.
- Haupttrisikofaktor im Rahmen der Entstehung sind die physikalischen Auswirkungen von Sonnenstrahlen auf die Melanozyten, wobei nicht die kumulative Dosis ausschlaggebend ist.
- Prognostisch günstig ist eine frühe Diagnose. Leider werden nur etwa 45 % aller Patienten in diesen Stadien diagnostiziert. Dieser Anteil könnte durch Verbesserung der Früherkennungsuntersuchungen auf bis zu 85 % angehoben werden.
- Differenzialdiagnostisch müssen u. a. melanozytäre bzw. dysplastische Nävi, die pigmentierte seborrhoische Keratose, das pigmentierte Basaliom, das Merkel-Zell-Karzinom oder subkorneale Einblutungen ausgeschlossen werden.

---

# Gastrointestinale Tumoren

## OUTLINE

---



# Pankreastumoren

Tumoren des Pankreas sind von großer klinischer Bedeutung. Bei keinem anderen Tumor liegen Inzidenz und Mortalität so nah beieinander. Tumoren des Pankreas können aufgrund der vielfältigen Funktion des Organs in unterschiedlichste Gruppen unterteilt werden. Da es den Rahmen dieses Buches sprengen würde, sie hier alle zu besprechen, konzentriert sich das Kapitel auf das Adenokarzinom des Pankreas.

## Epidemiologie

Das Pankreaskarzinom ist ein maligner Tumor epithelialen Ursprungs mit einer jährlichen Inzidenz von 10 von 100 000 Menschen in Deutschland. Das Pankreaskarzinom ist die fünfthäufigste Ursache aller tumorbedingten Todesfälle. Das Hauptmanifestationsalter liegt zwischen 65 und 85 Jahren, wobei Männer etwas häufiger betroffen sind als Frauen.

## Ätiologie

Als **Risikofaktoren** gelten **Rauchen**, **Diabetes mellitus** sowie **chronische Pankreatitis**. **Molekularbiologische Veränderungen** werden ebenfalls mit dem Pankreaskarzinom in Zusammenhang gebracht, insgesamt werden jedoch nur 5 % der malignen Neoplasien des exokrinen Pankreas als genetisch bedingt eingestuft. Insgesamt findet man bei nahezu 100 % aller Patienten eine Aktivierung des K-Ras-Onkogens bzw. bei 50 % der Patienten eine Inaktivierung des Proteins p53. Vier häufig nachgewiesene Mutationen sind Veränderungen von K-Ras, p53, SMAD4 und INK4a.

**Histologisch** handelt es sich meist um **Adenokarzinome**, die nicht selten umliegende Strukturen infiltrieren, z. B. den Ductus choledochus oder die A. und V. mesentericae superiores. Mikroskopisch kann man i. d. R. atypisches, jedoch gut differenziertes Drüsengewebe erkennen, wobei die Tumorzellen einen runden Zellkern mit deutlich vergrößertem Nukleolus aufweisen.

70 % der Pankreastumoren sind im Pankreaskopf, 20 % im Pankreaskörper sowie 10 % im Pankreasschwanz lokalisiert.

## Klassifikation

Neben der TNM-Klassifikation und den UICC-Stadien werden Tumoren des Pankreas anhand ihrer Histologie klassifiziert. Mit 80 % sind Adenokarzinome die häufigsten Tumoren des Pankreas; weitere, seltenere Typen sind:

- Muzinöses Karzinom
- Duktales Karzinom
- Azinuszellkarzinom
- Adenosquamöses Karzinom
- Muzinöses und seröses Zystadenokarzinom
- Papilläres Karzinom
- Siegelringkarzinom

## Klinik

Die Anzeichen eines Pankreaskarzinoms sind im Frühstadium häufig nur schwach ausgeprägt und uncharakteristisch. Im Gegensatz dazu sind die Symptome im fortgeschrittenen Krankheitsverlauf wesentlich stärker ausgeprägt. Tumoren des Pankreasschwanzes und -korpuses werden aufgrund ihrer Lage später als Tumoren des Pankreaskopfes symptomatisch.

Die häufigsten **Erstsymptome** sind ein **schmerzloser Ikterus**, **Oberbauchschmerzen**, die sich gürtelförmig ausbreiten und in den Rücken ziehen, **Druckgefühl** sowie **Verdauungsstörungen** und **Gewichtsverlust**. Des Weiteren können Diabetes mellitus, Aszites oder das **Courvoisier-Zeichen** auftreten. Das Courvoisier-Zeichen ist eine schmerzlose, jedoch tastbare Vergrößerung der Gallenblase aufgrund eines chronischen Gallenstaus.

Im weiteren Verlauf der Krankheit kommt es aufgrund der lokalen und systemischen Auswirkungen des Tumors zu einer Intensivierung bestehender sowie zur Entwicklung neuer Symptome ( ).

**Tab. 26.1**

### Häufige Symptome bei Karzinomen des Pankreas

Symptom bei Diagnosestellung	Häufigkeit beim Pankreaskopfkarzinom	Häufigkeit beim Pankreaskörper- oder -schwanzkarzinom
Gewichtsverlust	90 %	80 %
Schmerzen	80 %	80 %
Verdauungsstörungen	70 %	30 %
Ikterus	70 %	10 %
Courvoisier-Zeichen	50 %	Selten
Thrombophlebitis	5 %	5 %

Das größte Problem der Frühdiagnostik des Pankreaskarzinoms sind die lediglich schwach oder gar nicht ausgeprägten Symptome.

## Diagnostik

Zur Diagnosestellung und Abschätzung der Operabilität werden bildgebende Verfahren eingesetzt. **Endosonografie**, **Spiral-CT** ( ) sowie **ERCP** (endoskopische retrograde Cholangiopankreatikografie) gelten hierbei als obligat.

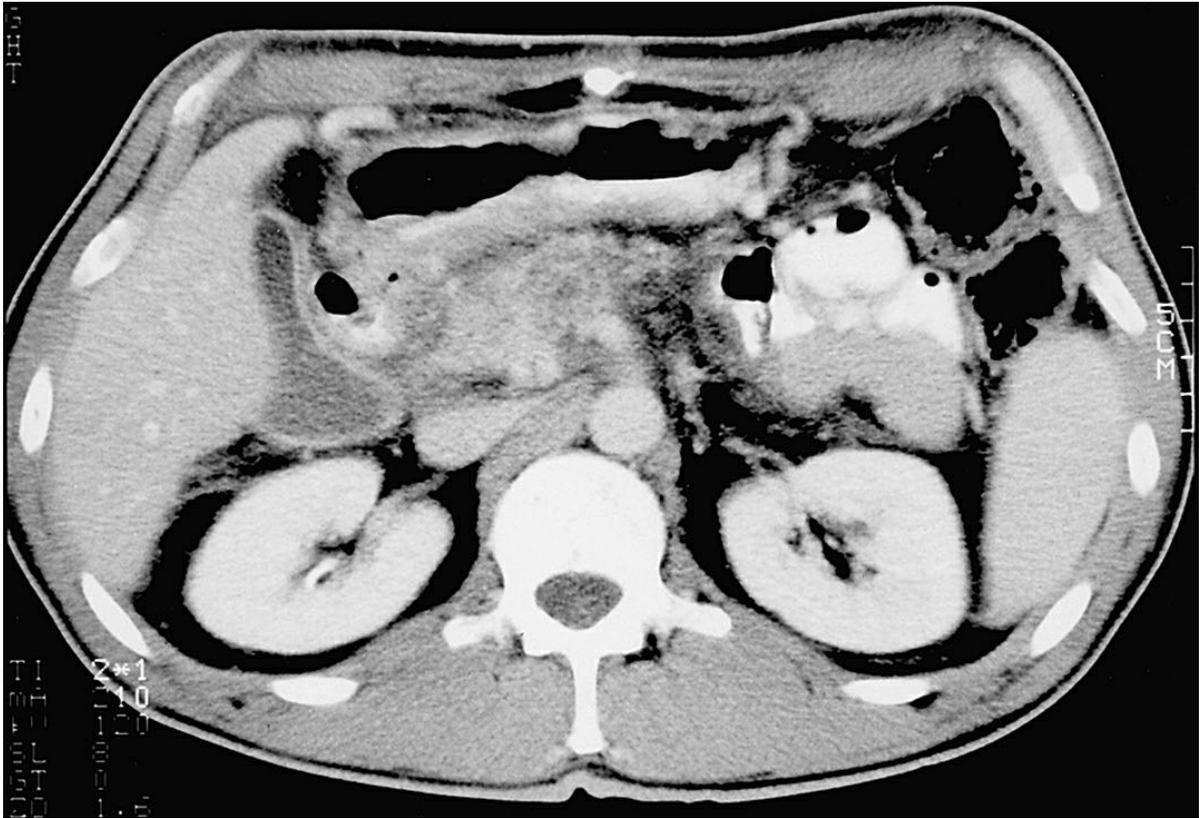


ABB. 26.1 CT eines Pankreaskopfkarzinoms

Die **Laborwerte** ergeben häufig keine spezifischen Hinweise auf ein Pankreaskarzinom. Die Tumormarker CA 19-9 und CEA können zur Verlaufskontrolle verwendet werden, jedoch nicht zur Erstdiagnose.

### Therapie

In Abhängigkeit von den erhobenen Befunden unterscheidet man die **kurative** und die **palliative Therapie** des Pankreaskarzinoms.

Die Möglichkeit einer **kurativen Therapie** besteht nur dann, wenn der Tumor resektabel ist; i. d. R. ist dies bei 20 % aller Patienten der Fall. Abhängig von der Lokalisation des Tumors wird dann eine **Resektion des Tumors** angestrebt. Bei einem Pankreaskorpustumor wird das komplette Organ entfernt, wohingegen bei Tumoren in Kopf oder Schwanz (Linksresektion) angestrebt wird, nur den betroffenen Teil des Pankreas zu entfernen.

Die häufigsten Operationen bei einem Pankreaskopfkarzinom sind die nach **Whipple** und die **pyloruserhaltende, partielle Duodenopankreatektomie** (.). Entscheidungskriterium ist hierbei die Infiltration der benachbarten Organe.

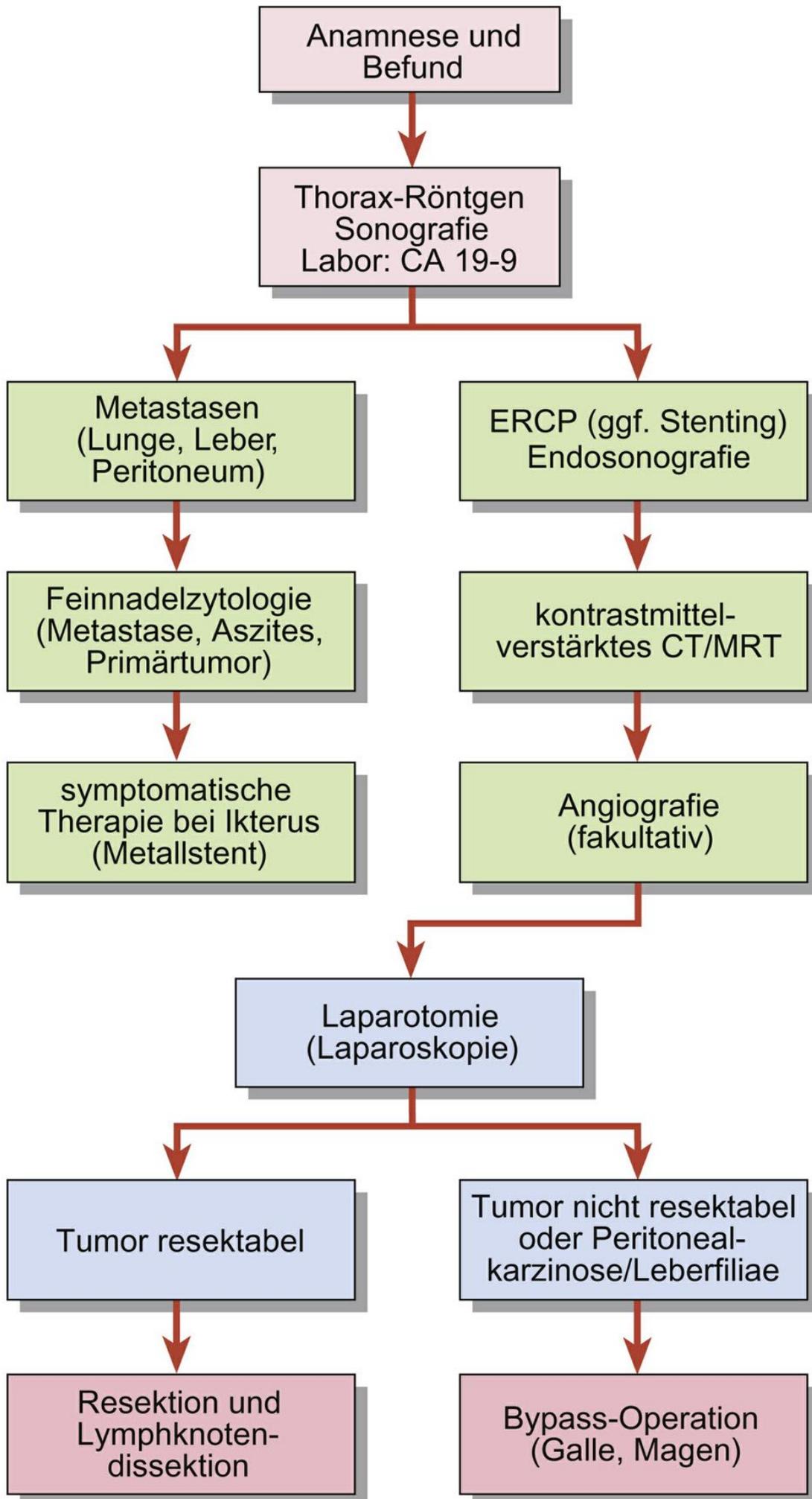


ABB. 26.2 Diagnostik und Therapie beim Pankreaskarzinom

Der Chemotherapie wird u. a. in der adjuvanten Situation ein Stellenwert in der Behandlung des Pankreaskarzinoms eingeräumt. Im Gegensatz ist der Benefit einer Strahlentherapie aktuell noch Gegenstand klinischer Studien. Von hoher Bedeutung in der Behandlung von Patienten mit Pankreaskarzinom ist eine suffiziente Schmerztherapie.

Palliative Therapiemaßnahmen, z. B. bei inoperablen Tumoren, sind:

- Palliative Chemotherapie
- ERCP und Gallengangsstent
- Blockade des Plexus coeliacus im Rahmen der Schmerztherapie

Nach totaler Pankreasresektion müssen die Pankreasenzyme und -hormone in ausreichenden Mengen substituiert werden.

### **Prognose**

Wissenschaftliche Arbeiten haben gezeigt, dass die mittlere Überlebenszeit aller Pankreaskarzinompatienten aufgrund der frühen Metastasierung unter 12 Monaten liegt. Allerdings ist anzumerken, dass die individuelle Prognose von mehreren Faktoren abhängig ist, u. a. vom Ausmaß der Metastasierung.

### **Zusammenfassung**

- Die Symptomatik ist generell uncharakteristisch, bei Pankreaskopftumoren schmerzloser Ikterus und Courvoisier-Zeichen.
- Für die Diagnostik werden i. d. R. Oberbauchsonografie, ERCP und CT durchgeführt.
- Die kurative Therapie besteht in der Resektion (nach Whipple oder pyloruserhaltende, partielle Duodenopankreatektomie), bei der palliativen Versorgung werden Stentimplantation und Chemotherapie durchgeführt.
- Patienten mit einem metastasierten, operablen Tumor besitzen eine mediane Überlebenszeit von 10–20 Monaten. Im Vergleich liegt die durchschnittliche Lebenserwartung eines Patienten mit bereits ausgedehnt metastasiertem Tumor bei 3–4 Monaten.

# Ösophaguskarzinom

---

Das Ösophaguskarzinom ist eine maligne neoplastische Erkrankung der Speiseröhre, deren Hauptrisikofaktoren Nikotin- und Alkoholabusus sind.

## Epidemiologie

Die Inzidenz des Ösophaguskarzinoms zeigt große geografische Unterschiede. Im Gegensatz zu den westlichen Ländern, in denen ca. 6–8 von 100 000 Menschen an diesem Malignom der Speiseröhre erkranken, wird aus China oder Ländern Osteuropas jährlich von mehr als 100 Neuerkrankungen pro 100 000 Menschen berichtet. Betrachtet man die Patienten hinsichtlich ihres Geschlechts und Alters, zeigt sich, dass Männer häufiger als Frauen betroffen sind. Das Durchschnittsalter der Patienten liegt bei 70 Jahren.

## Ätiologie

Zwischen den beiden am häufigsten vorkommenden Tumoren des Ösophagus, dem **Adenokarzinom** und dem **Plattenepithelkarzinom**, bestehen nicht nur Unterschiede hinsichtlich ihres Ursprungsgewebes und ihrer Lokalisation, sondern auch hinsichtlich ihrer Genese. Die sich häufiger primär im oberen und mittleren Ösophagusdrittel entwickelnden Plattenepithelkarzinome werden durch **Nikotin-** und **Alkoholabusus** in ihrer Entstehung begünstigt, wohingegen die überwiegend im unteren Ösophagusdrittel vorkommenden Adenokarzinome eher auf **gastrointestinalen Reflux** zurückzuführen sind.

Die Rolle der *Helicobacter-pylori* - **Infektion** des Magens im Rahmen der Kanzerogenese ist umstritten, diskutiert wird ein **inverser Effekt**. Man geht davon aus, dass durch die Infektion eine chronische atrophische Gastritis mit verminderter Säureproduktion entsteht, die zu einem verringerten Erkrankungsrisiko führt.

Ein weiterer belegter Risikofaktor ist ein erhöhter **Body-Mass-Index**. Der mögliche Zusammenhang besteht in einem vermehrten Reflux von Magensäure aufgrund der bestehenden Adipositas.

Weitere Risikofaktoren sind:

- Laugenverätzungen
- Heiße Speisen
- Keratosis palmaris et plantaris
- Plummer-Vinson-Syndrom
- Barrett-Ösophagus ( )

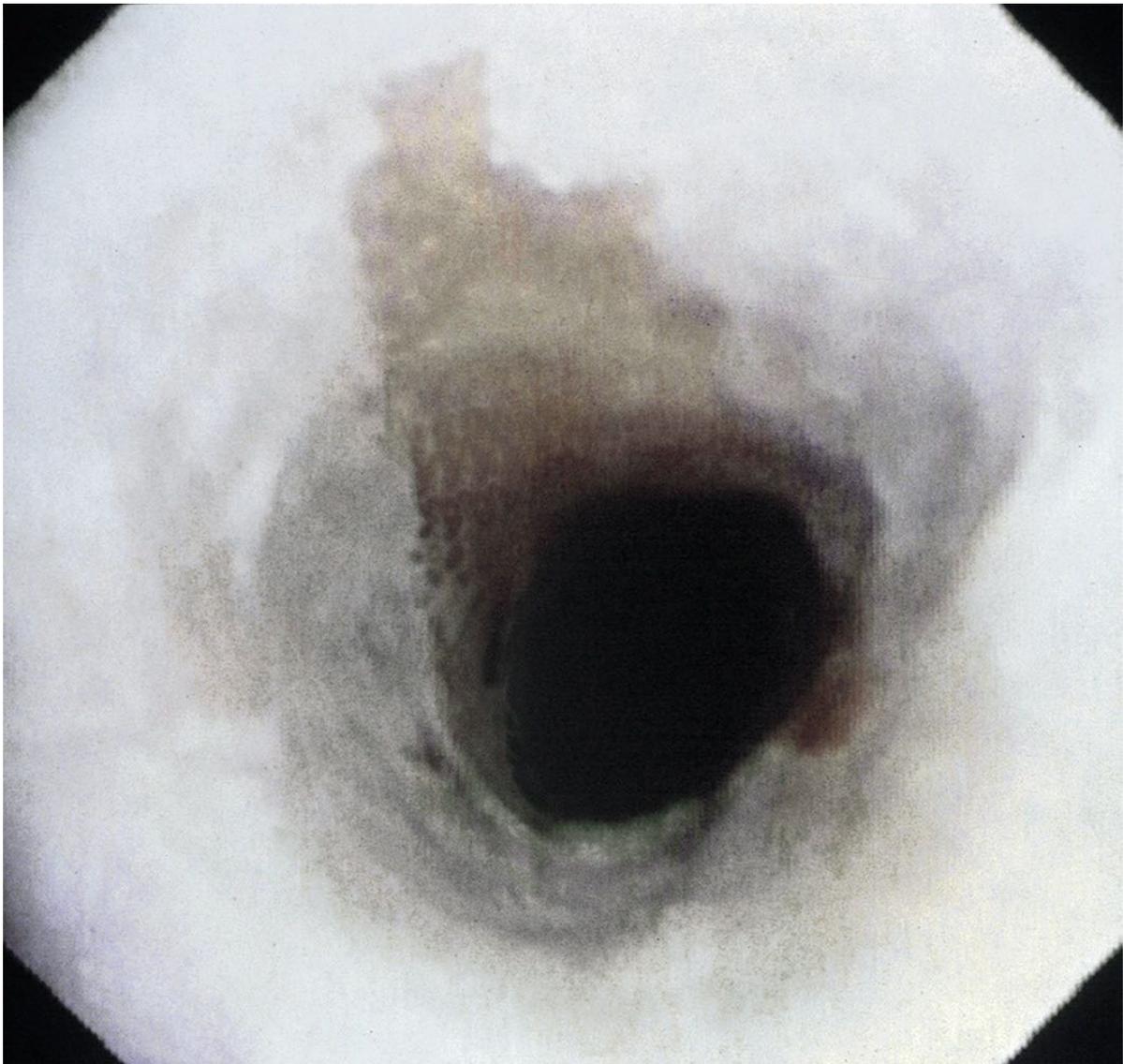


ABB. 27.1 Barrett-Ösophagus

- Achalasie

Über die letzten Jahre war die Zahl der an einem **Plattenepithelkarzinom** erkrankten Menschen stark **rückläufig**. Im Gegensatz dazu konnte man eine **kontinuierliche Zunahme** von Patienten mit **Adenokarzinomen** feststellen. Als Ursache dieser gegenläufigen Entwicklungen werden v. a. **Veränderungen der Ernährungsgewohnheiten** und ein **gesunkener Alkohol- und Zigarettenkonsum** diskutiert.

**Klassifikation**

Karzinome des Ösophagus lassen sich neben ihrer Ausbreitung (TNM und UICC-Klassifikation, und ) auch anhand ihrer Histologie und Lokalisation unterscheiden.

**Tab. 27.1**

**TNM-Klassifikation des Ösophaguskarzinoms**

TNM-Stadium	Befall
T1	Infiltration der Lamina propria und Submukosa
T2	Infiltration der Muscularis propria
T3	Infiltration der Adventitia
T4	Ausbreitung auf Nachbarstrukturen
N1	regionäre Lymphknoten
M1	Fernmetastasen

**Tab. 27.2****TNM-Klassifikation des Ösophaguskarzinoms**

UICC-Stadium	TNM
IA	T1 N0
IB	T2 N0
IIA	T3 N0
IIB	T1–2 N1
IIIA	T1–2 N2, T4b jedes N, jedes T N3
IIIB	T3 N2
IIIC	T4a N1–2; T4b jedes N, jedes T N3
IV	Fernmetastasen

**Histologisch** stellen das Plattenepithel- und das Adenokarzinom mit Abstand die häufigsten Tumoren der Speiseröhre dar, wobei erstere ca.  $\frac{2}{3}$  aller Ösophaguskarzinome ausmachen.

In Abhängigkeit von ihrer **Lokalisation** werden die Tumoren in Karzinome des oberen, mittleren und unteren Drittels unterschieden.

Nach **therapeutischen** Gesichtspunkten werden Tumoren des Ösophagus in zervikal, suprabifurkal und infrabifurkal gelegene Tumoren unterteilt.

Auffällig ist eine Häufung von Karzinomen an den **physiologischen Engen** der Speiseröhre (Krikopharyngealraum, Trachealbifurkation und sphinkternah). Dabei sind die Tumoren des unteren Drittels häufig schwer von denen der Kardial abzugrenzen, weshalb sie zusammen mit diesen, sofern es sich um Adenokarzinome handelt, zur Gruppe der **Adenokarzinome des gastroösophagealen Übergangs** (= AEG) gezählt werden.

Diese Tumoren werden nach Siewert wie folgt unterteilt:

- AEG Typ 1: Karzinome des distalen Ösophagus
- AEG Typ 2: Karzinome der Kardial
- AEG Typ 3: subkardiale Magenkarzinome

**Klinik und Diagnostik**

**Leitsymptom** des Ösophaguskarzinoms ist die **Dysphagie**, die jedoch meist erst im fortgeschrittenen Krankheitsverlauf auftritt. Weitere Symptome wie **Husten, Heiserkeit** oder **Schluckauf** werden durch die Infiltration umliegender anatomischer Strukturen durch den Tumor hervorgerufen.

Die **Diagnose** des Ösophaguskarzinoms erfolgt primär durch eine **endoskopische Biopsie**. Weitere Untersuchungen im Rahmen des Tumorstagings sind eine **Röntgenaufnahme nach Breischluck** sowie eine **Endosonografie** des Ösophagus ( ). Zum Ausschluss bzw. Nachweis von Fernmetastasen wird i. d. R. ein **CT** des Thorax und Oberbauchs durchgeführt.

Aufgrund des späten Auftretens der Symptome wird eine Vielzahl der Tumoren erst in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert, weshalb häufig eine kurative Therapie nicht mehr stattfinden kann. Bei Patienten mit diagnostiziertem Barrett-Ösophagus wird aufgrund der hohen Entartungswahrscheinlichkeit eine engmaschige Kontrolle durchgeführt, um entstehende Tumoren früh genug zu identifizieren und erfolgreich behandeln zu können.

**Therapie**

In Abhängigkeit vom Stadium des Tumors kommen unterschiedliche therapeutische Maßnahmen zur Anwendung ( ), von denen die **operative Tumorentfernung** die einzige kurative ist. Insgesamt können zum Zeitpunkt der Diagnosestellung **nur ca. 25 %** aller Patienten **kurativ** behandelt werden.

**Tab. 27.3****Stadienadaptierte Therapieverfahren beim Ösophaguskarzinom**

Tumorstadium nach AJCC (American Joint Committee on Cancer)	Therapeutische Maßnahmen
1, 2a	operative Therapie
2b, 3	neoadjuvante Chemo- oder Radiochemotherapie, gefolgt von Resektion
4	palliative Therapie

Die **operative Therapie** variiert in Abhängigkeit von Lokalisation und Stadium des Tumors. Suprabifurkale Plattenepithelkarzinome der Speiseröhre sind nur mit größerem Aufwand und erhöhter Komplikationsrate zu operieren. Alternativ zur Resektion findet hier häufig eine Radiochemotherapie Anwendung. Eine präoperative Chemo- oder Radiochemotherapie ist bei lokal fortgeschrittenen infrabifurkalen Karzinomen des Ösophagus indiziert.

Grundsätzlich wird im Rahmen einer kurativen Behandlung die Resektion im Gesunden mit nachfolgender Rekonstruktion der Nahrungspassage durch Magenhochzug oder Dünn- bzw. Dickdarminterponate angestrebt.

Bei den übrigen ca. **75 % der Patienten** bestehen meist Fernmetastasen bzw. ist der Tumor bereits in umliegendes Gewebe eingewachsen und somit nicht resezierbar. Diese Patienten werden daher **palliativ** behandelt, z. B. durch eine Implantation von **Ösophagusstents**, **Chemotherapie**, **kombinierte Radiochemotherapie** oder Anlage einer **perkutane endoskopischen Gastrostomie**.

**Prognose**

Grundsätzlich hängt die Prognose vom **Stadium** des Tumors ab. Dabei haben Patienten mit Plattenepithelkarzinomen im Vergleich zu Patienten mit Adenokarzinomen erfahrungsgemäß eine schlechtere Prognose. Auch die **Lokalisation** hat einen Einfluss auf die Prognose; bei Tumoren im unteren Drittel ist sie generell günstiger als bei denen im oberen Drittel.

In spezialisierten Zentren haben Patienten mit Adenokarzinomen des Ösophagus nach multimodaler Therapie mittlerweile eine 5-Jahres-Überlebensrate von ca. 40 % ( ). Bei gutem Ansprechen auf die neoadjuvante Therapie ist die Prognose deutlich besser.

**Tab. 27.4****Stadienabhängige 5-Jahres-Überlebensrate bei Ösophaguskarzinom.**

Stadium	5-JÜR
0	≥ 95 %
1	50–80 %
2a	30–40 %
2b	10–30 %
3	10–15 %
4	≤ 2 %

**Zusammenfassung**

- Anhand der Histologie und Lokalisation können zwei Typen von Karzinomen unterschieden werden: das primär im oberen und mittleren Ösophagus vorkommende Plattenepithelkarzinom und das vorwiegend im unteren Abschnitt auftretende Adenokarzinom.
- Differenzialdiagnosen sind v. a. gutartige Tumoren des Ösophagus. Da diese jedoch sehr selten sind, sollte bei Patienten ab dem 40. Lebensjahr, die von persistierenden Schluckbeschwerden berichten, immer ein maligner Tumor ausgeschlossen werden.
- Das Ösophaguskarzinom ist ein lokal infiltrierender und schnell metastasierender Tumor, an dem v. a. Männer zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr erkranken. Auffällig ist, dass Patienten mit Plattenepithelkarzinomen im Mittel 10 Jahre jünger sind.

# Magenkarzinom

Die meisten Tumoren des Magens mit klinischer Bedeutung sind Malignome des Epithels (95 %). Benigne Tumoren sind meist Zufallsbefunde, da sie sehr selten symptomatisch werden. Beim Adenokarzinom des Magens (Plattenepithelkarzinome bzw. maligne Tumoren aus anderem Gewebe sind wesentlich seltener) handelt es sich um eine in den westlichen Ländern in ihrer Inzidenz rückläufige Krebserkrankung. Sie steht u.a. in starkem Zusammenhang mit einer Infektion der Magenschleimhaut mit dem Bakterium *Helicobacter pylori*. Man unterscheidet in Abhängigkeit von der Invasionsstiefe zwischen Magenfrühkarzinomen und fortgeschrittenen Magenkarzinomen.

## Epidemiologie

An diesem Tumor erkranken jährlich ca. 15 (Männer) bzw. 7 von 100 000 Menschen in Deutschland, womit diese Tumorerkrankung das siebthäufigste Karzinom in Deutschland darstellt. Weltweit schwankt die Inzidenz stark. So liegt sie in Regionen wie Asien, Osteuropa oder Südamerika bei 30 bis 84 Neuerkrankungen pro 100 000 im Jahr.

Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 63 Jahren, Männer sind häufiger betroffen als Frauen. In den letzten Jahren wurde in Deutschland zwar ein Rückgang dieser Erkrankung festgestellt, hingegen blieben die Letalitätsrate und Krankheitsdauer aufgrund der meist späten Diagnose unverändert.

## Lokalisation und Ausbreitung

In der Vergangenheit trat das Magenkarzinom () am häufigsten in Antrum und Pylorus sowie an der kleinen Kurvatur des Magens auf. Man ging davon aus, dass dies in einem engen Zusammenhang mit der Besiedlung des Magens durch *Helicobacter pylori* stand.

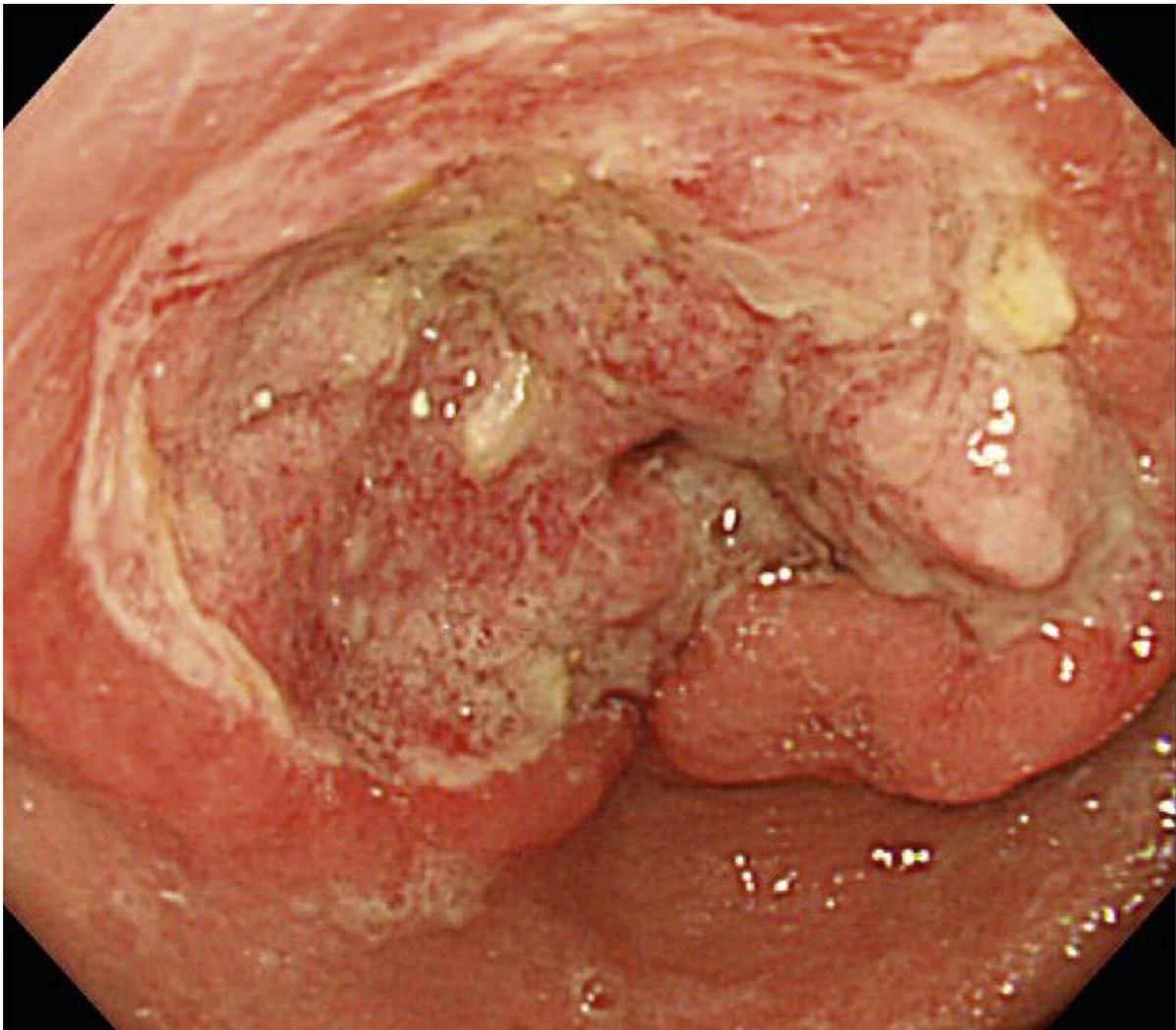


ABB. 28.1 Endoskopische Aufnahme eines Magenkarzinoms

In der westlichen Zivilisation ist aber mittlerweile eine deutliche Abnahme der Tumoren des mittleren und distalen Magendrittels zu verzeichnen. Hingegen haben die Karzinome des proximalen Magendrittels, insbesondere die Adenokarzinome des gastroösophagealen Übergangs Typ 2 und Typ 3 nach Siewert (Kardiakarzinom und subkardiales Karzinom), deutlich an Häufigkeit zugenommen.

Die **Ausbreitung** des Tumors findet entweder durch **infiltratives Wachstum** in die Magenwand, Serosa bzw. das Peritoneum oder durch Metastasierung statt. Bevor eine hämatogene Metastasierung anderer Organe zu erkennen ist, kann man sie häufig bereits in den regionären Lymphknoten feststellen.

Bei Krukenberg- Tumoren von Frauen handelt es sich um Abtropfmetastasen des Magenkarzinoms auf die Ovarien.

## Ätiologie und Pathogenese

Die Entstehung des Magenkarzinoms ist bis heute noch nicht endgültig geklärt. Man geht jedoch davon aus, dass besonders die durch *Helicobacter pylori* (H.

p.) induzierte Gastritis sowie **Umwelteinflüsse** und **erbliche Faktoren** wichtige Rollen im Verlauf der Krankheitsentstehung spielen.

Von all diesen Faktoren wird der **H.-p.-Gastritis** eine zentrale Rolle zugeschrieben. Es konnte gezeigt werden, dass Menschen mit einer solchen Erkrankung ein **6-fach höheres Risiko** haben, an einem Magenkarzinom zu erkranken, als Menschen ohne sie.

Die Bedeutung von **Umweltfaktoren** konnte wie bei anderen Tumortypen am besten durch Migrationsstudien verdeutlicht werden. So erkrankten in die USA eingewanderte Japaner mit westlichem Lebensstil genauso häufig an Magenkarzinomen wie die einheimische amerikanische Bevölkerung.

Auch Unterschiede in der **Nahrungsmittelkonservierung** werden für die weltweit variierenden Inzidenzzahlen sowie für den Rückgang der Erkrankung in den westlichen Ländern verantwortlich gemacht. Als ein Beispiel sollen hier die **Nitrate** genannt werden. Diese befinden sich in größeren Mengen besonders in stark gesalzenen Speisen; das Pökeln von Nahrungsmitteln war vor der Erfindung des Kühlschranks auch in westlichen Ländern eine weitverbreitete Methode zur Konservierung. Tierexperimente haben gezeigt, dass die Nitrate durch Bakterien im Magen zu Nitrosaminen umgewandelt werden können, deren Derivate wiederum eine hochkanzerogene Wirkung besitzen.

Bis heute wurden noch nicht viele **erbliche Faktoren** identifiziert, die eine Entstehung eines Magenkarzinoms begünstigen. Aufgrund beschriebener Fälle von familiärer Magenkarzinomhäufung geht man aber mit großer Sicherheit von ihrer Existenz aus. Weitere Risikofaktoren sind Alkoholkonsum, Zustand nach Billroth-II-Operation, Zigarettenrauchen und Morbus Ménétrier.

### Die Rolle der H.-p.-Gastritis bei der Entstehung des Magenkarzinoms

Die H.-p.-Gastritis ist eine bakterielle Entzündung der Magenschleimhaut, die 60–70 % aller Gastritiden ausmacht. Sie beginnt meistens in der lumennahen Schleimhaut der Antrumzone, von der sie sich ausbreitet.

Das Bakterium führt zu einer Schädigung der Oberflächenepithelzellen. Die daraufhin in das Gewebe einwandernden Granulo- und Lymphozyten verursachen durch die von ihnen ausgeschütteten Substanzen zusätzlich eine Schädigung der Magenschleimhaut.

Folge können eine Atrophie der Drüsen oder eine Metaplasie des Epithels sein, des Weiteren kann es zu Komplikationen kommen. Dazu zählt neben der Ulkuserkrankung auch das gesteigerte karzinomatöse und lymphomatöse Entartungsrisiko. Studien haben ergeben, dass bei einem H.-p.-positiven Menschen das Risiko, an einem Malignom des Magens zu erkranken, 3- bis 6-mal höher ist als bei einem H.-p.-negativen Patienten.

### Präkanzerosen

Neben der H.-p.-Gastritis besteht auch bei der Autoimmungastritis ein um 10 % gesteigertes Entartungsrisiko. Ebenso zählt die nach einer Magenresektion entstehende Gastritis zu den Präkanzerosen. Das Entartungsrisiko eines benignen Ulkus wird zwar als minimal eingeschätzt, dennoch ist der endoskopische Ausschluss eines Karzinoms obligat.

**Magenfrühkarzinom** Magenfrühkarzinome sind Tumoren, deren Wachstum sich auf die Mukosa (M-Typ) und Submukosa (SM-Typ) beschränkt. Es kommt nicht zur Infiltration der Lamina muscularis propria. Trotz dieser Tatsache können diese Tumoren metastasieren. So können beim SM-Typ zum Zeitpunkt der Diagnose in 10–20 % der Fälle Metastasen in den Lymphknoten nachgewiesen werden. Beim M-Typ ist dies nur selten der Fall.

**Makroskopisch** unterscheidet man nach Borrmann drei Grundtypen:

- Typ 1: polypöse Form
- Typ 2: besitzt meist eine leicht erhabene Form, liegt im Schleimhautniveau oder unterhalb davon
- Typ 3: die ulzerierte Form, wobei der Ulkusgrund tumorfrei ist und Tumoranteile nur am Rand nachweisbar sind.

**Mikroskopisch** weisen diese Tumoren ein diffuses oder tubuläres Wachstumsbild (nach Laurén) mit niedrig oder hoch differenzierten Tumoranteilen auf.

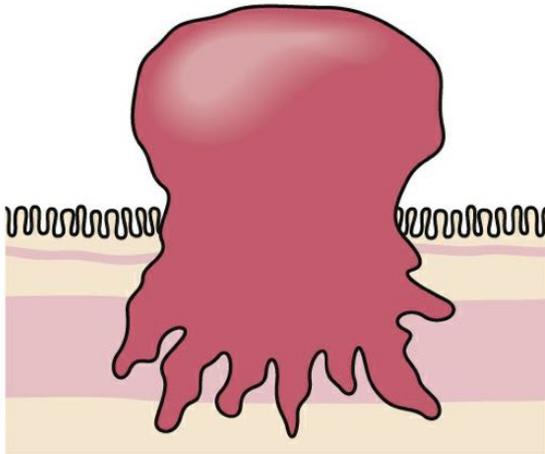
Die klinische Bedeutung der Magenfrühkarzinome wird deutlich, wenn man sich die 5-Jahres-Überlebensrate der Patienten vor Augen führt. Sie liegt in spezialisierten Zentren nach einer kurativen Resektion bei 50–60 %. Für Magenfrühkarzinome beträgt hingegen die Heilungsrate nach 5 Jahren ca. 90 %. Leider werden in Deutschland nur 10–15 % aller Magenkarzinompatienten mit einem Magenfrühkarzinom diagnostiziert.

Im Gegensatz dazu liegt dieser Prozentsatz in Japan aufgrund dort implementierter Vorsorgeuntersuchungen für das Magenkarzinom bei ca. 50 %. Derzeit wird die Screening-Endoskopie in der westlichen Welt aufgrund der hier niedrigeren Prävalenz als nicht effektiv betrachtet. Die Therapie ist bei einem kurativen Ansatz i. d. R. eine totale Gastrektomie mit radikaler En-bloc-Lymphadenektomie des ersten und zweiten Kompartiments.

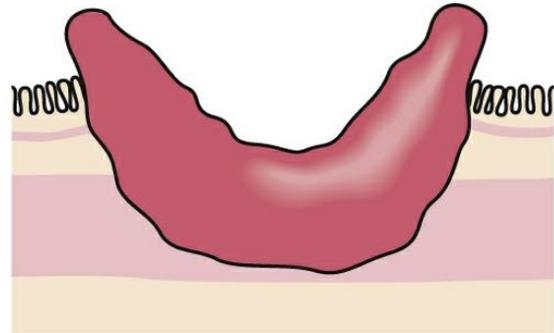
### Klassifikation

Neben der TNM-Klassifikation und der daraus resultierenden UICC-Einteilung werden Magenkarzinome zusätzlich noch nach makroskopischen (Borrmann-Klassifikation, ) und mikroskopischen Gesichtspunkten unterteilt. Nicht unerwähnt soll hier aufgrund der unterschiedlichen therapeutischen Konsequenzen die Klassifikation der Kardiakarzinome nach Siewert bleiben ( ).

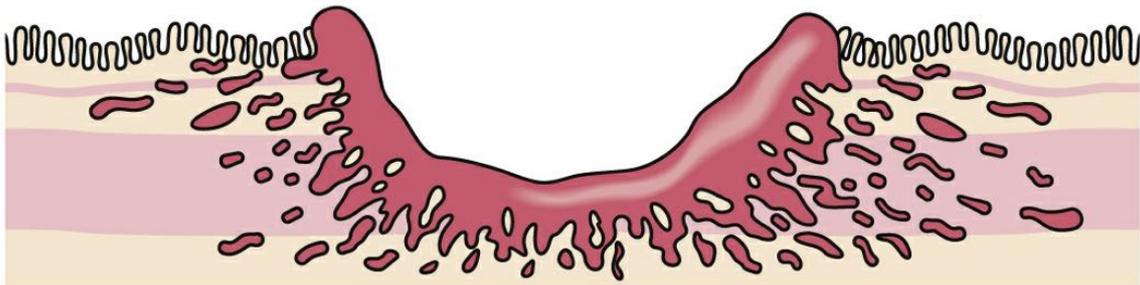
**Typ 1**  
polypös



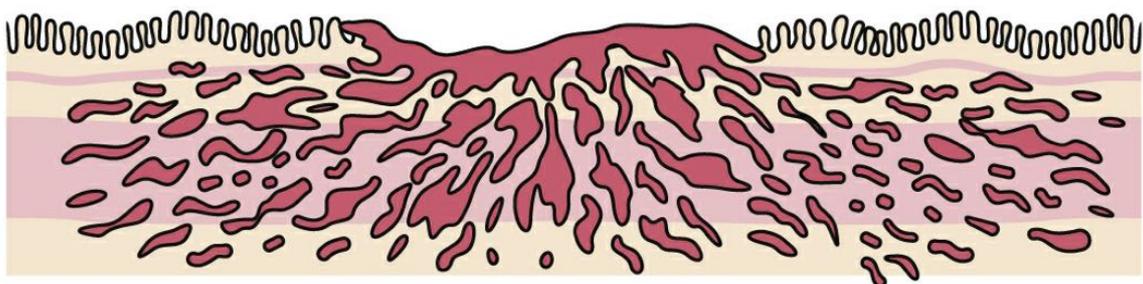
**Typ 2**  
ulzeriert mit  
scharfem Rand



**Typ 3**  
ulzeriert mit  
unscharfem Rand



**Typ 4**  
nicht ulzeriert,  
unscharfer Rand



**Tab. 28.1****Einteilung der Kardiakarzinome nach Siewert**

Typ	Ausbreitung
1	Adenokarzinome des distalen Ösophagus, entstanden aus intestinalen Metaplasien des Ösophagus ohne/mit Infiltration des Magens
2	Adenokarzinome der Kardia, aus dem Kardiaepithel oder Metaplasien des ösophagogastralen Übergangs
3	Adenokarzinome distal der Kardia mit Infiltration des ösophagogastralen Übergangs

Die **Borrmann-Klassifikation** unterscheidet bei den fortgeschrittenen Magenkarzinomen anhand makroskopischer Charakteristika zwischen vier Typen. Typ 1 ist ein polypöser, gut begrenzbarer Tumor. Aus ihm können sich Typ-2-Karzinome entwickeln, die durch scharf begrenzte Form, wallartigen Rand und Ulzerationen imponieren. Typ-3-Tumoren besitzen ebenfalls Ulzerationen, jedoch keinen klar abgrenzbaren Rand. Bei Tumoren vom Typ 4 handelt es sich um flache Tumoren mit unscharfer Begrenzung und verdickten Schleimhautfalten ( ).

Tumoren vom Typ 3 oder 4 sind eine besondere Herausforderung für den behandelnden Arzt, da sie sich häufig unter der normalen Schleimhaut ausdehnen.

Es gibt mehrere **histologische Klassifizierungen**, welche die Tumoren nach unterschiedlichen Merkmalen unterteilen:

- **WHO:** Sie unterscheidet nach dem vorherrschenden Wachstumsmuster tubuläre, papilläre, muzinöse und siegelzellige Adenokarzinome.

- **Modifizierte Laurén-Klassifikation:** siehe unten

- **Histogenetische Differenzierung:** Hierbei werden die Magenkarzinome anhand ihrer zellulären Differenzierung in gastral, intestinal und gastral-intestinal eingeteilt. Namensgebend sind bei dieser Art der Klassifizierung im Tumorgewebe vorkommende Proteine wie intestinale Bürstensaumantigene oder magentypische Enzyme.

Die **Laurén-Klassifikation** differenziert anhand des Adhäsionsverhaltens der Tumorzellen zwischen **intestinalen** (tubulären) und **diffusen Adenokarzinomen** des Magens. Tubuläre Tumoren bestehen meist aus höher differenzierten Zellen, die kohärent wachsen und Tubuli bilden. Diese Magenkarzinomart entsteht häufiger im Antrum- und Kardiabereich und ist makroskopisch leichter abzugrenzen als das diffuse Karzinom, das nur unscharf zu unterscheiden ist und eher im Korpusbereich entsteht. Diffuse Tumoren bestehen aus gering differenzierten Zellen, die ein diffuses bzw. nichtkohärentes Wachstumsmuster aufweisen.

Klinisch ist die Laurén-Klassifizierung insofern von Bedeutung, als bei einem intestinalen Typ der Resektionsabstand im Verlauf der Operation i. d. R. kleiner ist.

**Klinik und Diagnostik**

Das Magenkarzinom verläuft lange **symptomlos**. In der frühen Phase können vom Patienten **dyspeptische Beschwerden**, **Appetitlosigkeit** und ein **Leistungsknick** beschrieben werden. Im späteren Verlauf sind **Gewichtsverlust**, **Oberbauchbeschwerden** und eine **Aversion gegen Fleisch** typisch. Weniger häufige Symptome sind **Hämatemesis** und **Meläna** aufgrund einer Blutung.

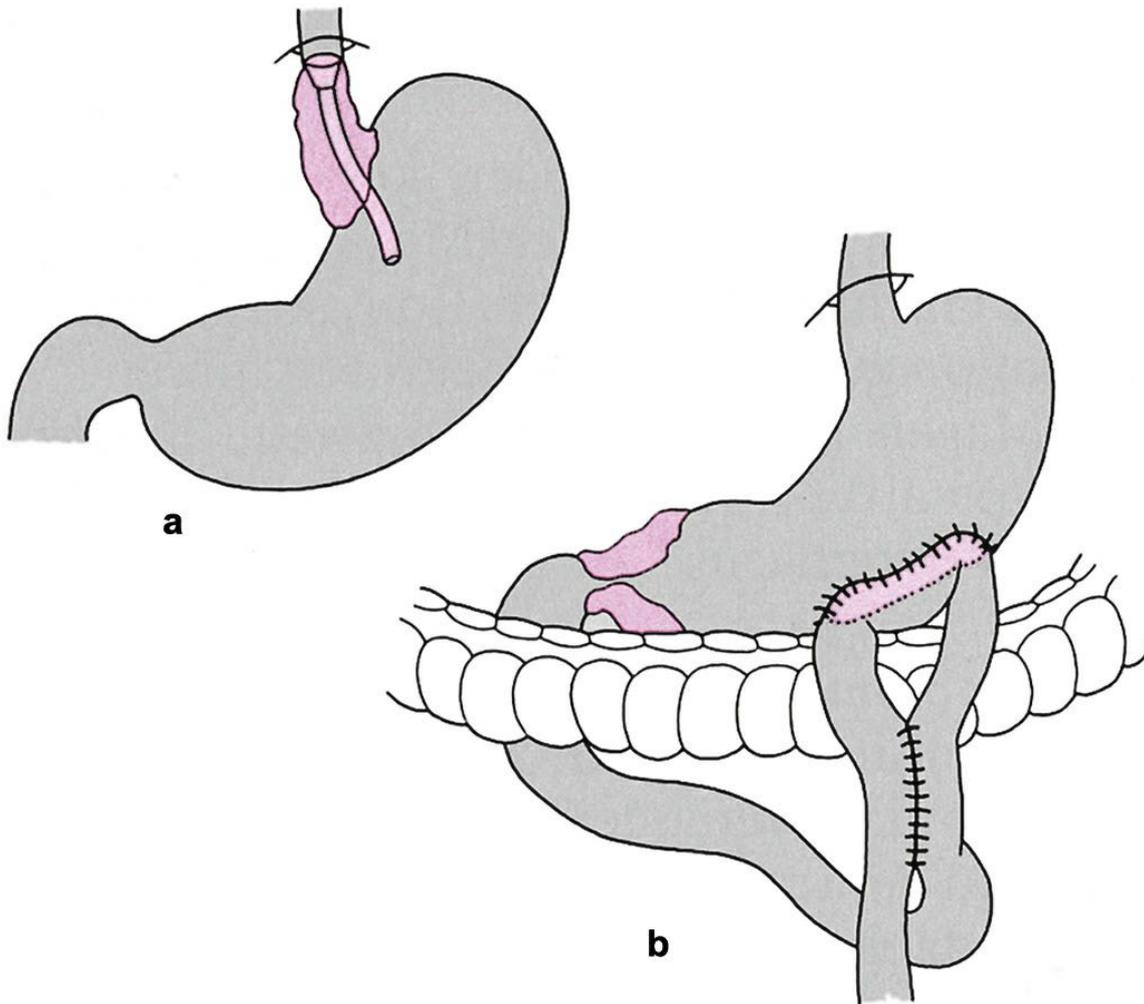
Die **endoskopische Biopsie** mit einer **histologischen Analyse** hat sich als sicherste Diagnosemethode etabliert. Typische, wenn auch nicht sehr spezifische Laborbefunde sind Zeichen des Eisenmangels, Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel sowie Veränderungen der Tumormarker CEA, CA19-9 und CA 72-4.

**Therapie**

Durch randomisierte Studien konnte mittlerweile der Stellenwert einer **neoadjuvanten und adjuvanten Chemotherapie** bei lokal fortgeschrittenen Tumoren (Stadien 2 und 3) belegt werden. Ein weiterer Ansatz ist die **postoperative Radiochemotherapie**. Eine Chemotherapie wird auch in der palliativen Therapie von Magenkarzinompatienten häufig angewandt. Trotz einer großen Anzahl an Studien ist die optimale Therapie nach wie vor Gegenstand wissenschaftlicher Diskussion.

Als **operative Standardtherapien** werden in Abhängigkeit von histologischem Tumortyp, Größe und Lage des Tumors eine **Gastrektomie** (diffuser Typ nach Laurén) oder eine **4/5-Resektion** (intestinaler Typ nach Laurén) durchgeführt. Als sicherer Resektionsabstand vom Tumor werden beim intestinalen Typ 4 cm und beim diffusen Typ 6 cm angesehen. Eine **Splenektomie** oder/und **Pankreatektomie** werden im Rahmen einer Operation nur dann durchgeführt, wenn der Tumor diese Organe direkt infiltriert.

Eine **palliative Therapie** findet statt, wenn der Tumor z. B. in das Retroperitoneum eingebrochen ist bzw. eine diffuse Peritonealkarzinose oder Lebermetastasen bestehen. Neben chirurgischen Maßnahmen wie einer **Gastroenterostomie** oder **endoskopischen Verfahren** z. B. zur Behebung von Tumorstenosen ( ) findet v. a. die Chemotherapie Verwendung. Mit Remissionen von bis zu 40 % führt diese zu einer Verlängerung der Überlebenszeit sowie zu einer Verbesserung der Lebensqualität der Patienten.



**ABB. 28.3** Palliativverfahren beim Magenkarzinom

Bei kardianahen Karzinomen hängt die chirurgische Therapie vom Subtyp ab; bei Typ 1 wird eine Ösophagektomie durchgeführt, während eine transhiatal erweiterte Gastrektomie bei Typ 2 und 3 Anwendung findet.

**Prognose**

Die 5-Jahres-Überlebensrate der Patienten steht im engen Zusammenhang mit dem Tumorstadium, durchschnittlich liegt sie bei kurativ behandelten Patienten zwischen 50 und 60 %.

**Tab. 28.2**  
Überlebensrate in Abhängigkeit vom Tumorstadium

Stadium	5-JÜR
1	67 %
2	37 %
3	14 %
4	0 %
Resektabel und LK-negativ	31 %
Resektabel und LK-positiv	6 %

**Zusammenfassung**

- Das Adenokarzinom des Magens ist weltweit der zweithäufigste maligne Tumor.
- Magenfrühkarzinome sind Tumoren, die auf die Mukosa und Submukosa beschränkt sind. Auch bei Frühkarzinomen können bereits Lymphknoten- oder hämatogene Metastasen vorliegen.
- Fortgeschrittene Magenkarzinome werden nach der Laurén-Klassifikation in diffuse und intestinale Typen unterteilt.
- Therapien der Wahl sind in Abhängigkeit vom Laurén-Typ eine Gastrektomie mit En-bloc-Lymphknotendissektion oder eine 4/5-Resektion des Magens.
- Differenzialdiagnosen sind maligne Lymphome (MALT), Sarkome, Stromatumoren, Karzinosarkome oder Karzinoide und andere neuroendokrine Tumoren.
- Die Erkrankung verläuft meist bis zu fortgeschrittenen Stadien asymptomatisch, die häufigsten Frühsymptome sind



# Kolorektales Karzinom

---

Epitheliale Neoplasien des Kolons und Rektums werden primär aufgrund ihrer Distanz zur Anokutanlinie in Kolon- bzw. Rektumkarzinome unterteilt. Meistens werden sie unter dem Begriff „kolorektale Karzinome“ zusammengefasst, da sie sich abgesehen von ihrer Therapie im Hinblick auf Ätiologie oder Klassifikation nicht sonderlich unterscheiden.

## Epidemiologie

Das kolorektale Karzinom ist eine der häufigsten Tumorerkrankungen in Deutschland. Jährlich erkranken ca. 38 000 Männer und 31 000 Frauen, mit einer kontinuierlichen Zunahme in den letzten Jahren. Der Altersgipfel liegt im 7. Lebensjahrzehnt, eine Geschlechterpräferenz kann nicht beobachtet werden.

Die geografische Verteilung korreliert stark mit derjenigen der Kolonpolypen und zeigt eine deutliche Häufung in westlichen Ländern. Im menschlichen Organismus findet man diesen Tumor am häufigsten in Rektum (60 %), Sigma (20 %) und Zäkum/Colon ascendens (10 %).

## Ätiologie und Pathogenese

Die **Ursachen** des kolorektalen Karzinoms sind multifaktoriell. Neben **Umwelteinflüssen** konnten auch **genetische Prädispositionen** identifiziert werden, die zur Entstehung des Tumors führen. Man geht davon aus, dass sich über 90 % aller Karzinome auf dem Boden eines Adenoms entwickeln und Resultat verschiedener genetischer Alterationen sind ( ). In diesem Prozess scheint weniger die Reihenfolge als vielmehr die Summe der genetischen Veränderungen von Bedeutung zu sein.

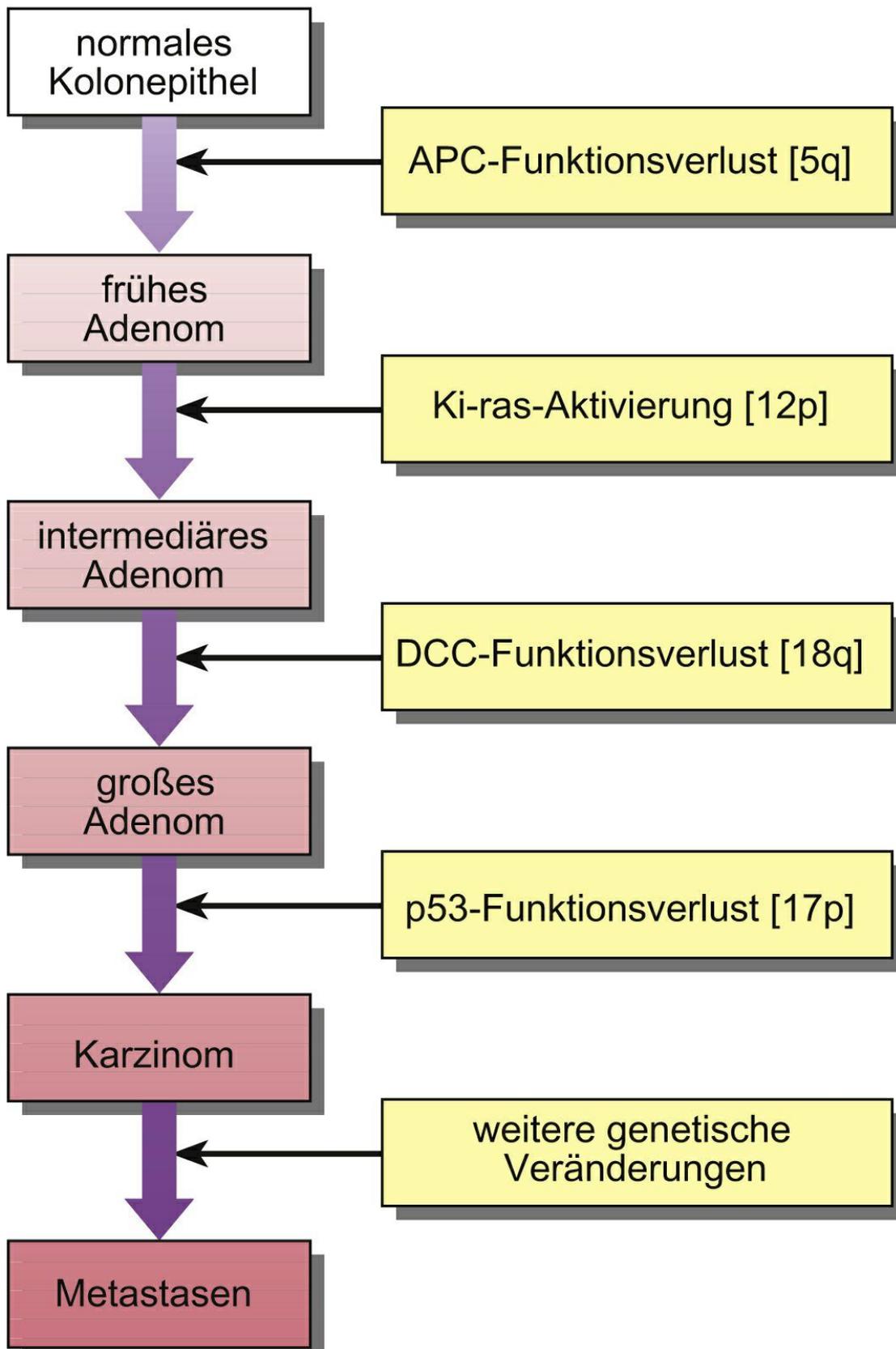


ABB. 29.1 Genetisches Modell zur Entstehung kolorektaler Karzinome

Als **Ursachen** dieser genetischen Veränderungen wird den **Umweltfaktoren** eine Hauptrolle zugeschrieben. Hinweise ergeben sich v. a. aus epidemiologischen Studien, die zeigen, dass sich das Erkrankungsrisiko umweltabhängig verändert. Neben den Risikofaktoren **Übergewicht**, **Bewegungsmangel**, **Alkohol** und **Nikotinkonsum** erhöht außerdem ein gesteigerter **Konsum von tierischem Fett und Fleisch**, die den Darm langsamer passieren, in Kombination mit **geringen Mengen pflanzenfaserhaltiger Kost** das Erkrankungsrisiko. Folge der verzögerten Nahrungspassage ist ein längerer Kontakt zwischen potenziell kanzerogenen Substanzen und der Darmschleimhaut. Dieser Ansatz könnte erklären, weshalb die Inzidenz des kolorektalen Karzinoms in sozioökonomisch stärkeren Ländern deutlich höher ist als in sozioökonomisch schwächeren Ländern. In Letzteren nehmen die Menschen durchschnittlich weniger Fleisch und mehr pflanzliche Nahrung zu sich. Die langfristige Einnahme von ASS wird als Risikofaktor diskutiert.

**Weitere risikoe erhöhende Faktoren** sind neben den **Adenomen** eine **langjährige Colitis ulcerosa**, das **Alter** und eine **positive Familienanamnese**. Neben den erworbenen genetischen Alterationen können Karzinome auch vererbt werden. Zwei dieser Sonderformen sind das **hereditäre, nicht-polypöse Kolonkarzinom** (HNPCC oder Lynch-Syndrom) sowie die **familiäre adenomatöse Polyposis coli** (FAP).

Beim **HNPCC** handelt es sich um eine autosomal-dominante Tumordisposition, für die ein Auftreten von kolorektalen Karzinomen bereits im 4. Lebensjahrzehnt typisch ist ( ). Etwa 5–10 % aller epithelialen Tumoren im Kolon oder Rektum sind auf das HNPCC zurückzuführen. Untersuchungen haben ergeben, dass das kumulative Risiko eines HNPCC-Patienten, bis zum 70. Lebensjahr an einem Karzinom zu erkranken, zwischen 69 % für Frauen und 91 % für Männer liegt. **Genetisch** beruht das HNPCC-Syndrom auf Defekten des DNA-Mismatch-Reparatursystems. Am häufigsten findet man Mutationen in den

Genen hMSH2 und hMLH1. Eine Fehlfunktion dieser Gene fördert die Entstehung von **Replikationsfehlern**, die neben Tumoren in Kolon und Rektum auch die Entstehung anderer maligner Neoplasien begünstigen.

**Tab. 29.1**

**Amsterdam- und Bethesda-Kriterien zur klinischen Testung auf HNPCC sowie zur Selektion für die Testung auf Mikrosatelliteninstabilität**

**Amsterdam-Kriterien**

**Amsterdam I**

Alle folgenden Kriterien von 3 Personen mit kolorektalem Karzinom müssen erfüllt sein:

- 1. Patient Verwandter 1. Grades der beiden anderen Patienten
- Mind. 2 aufeinanderfolgende Generationen betroffen
- Mind. 1 kolorektales Karzinom vor dem 50. Lebensjahr

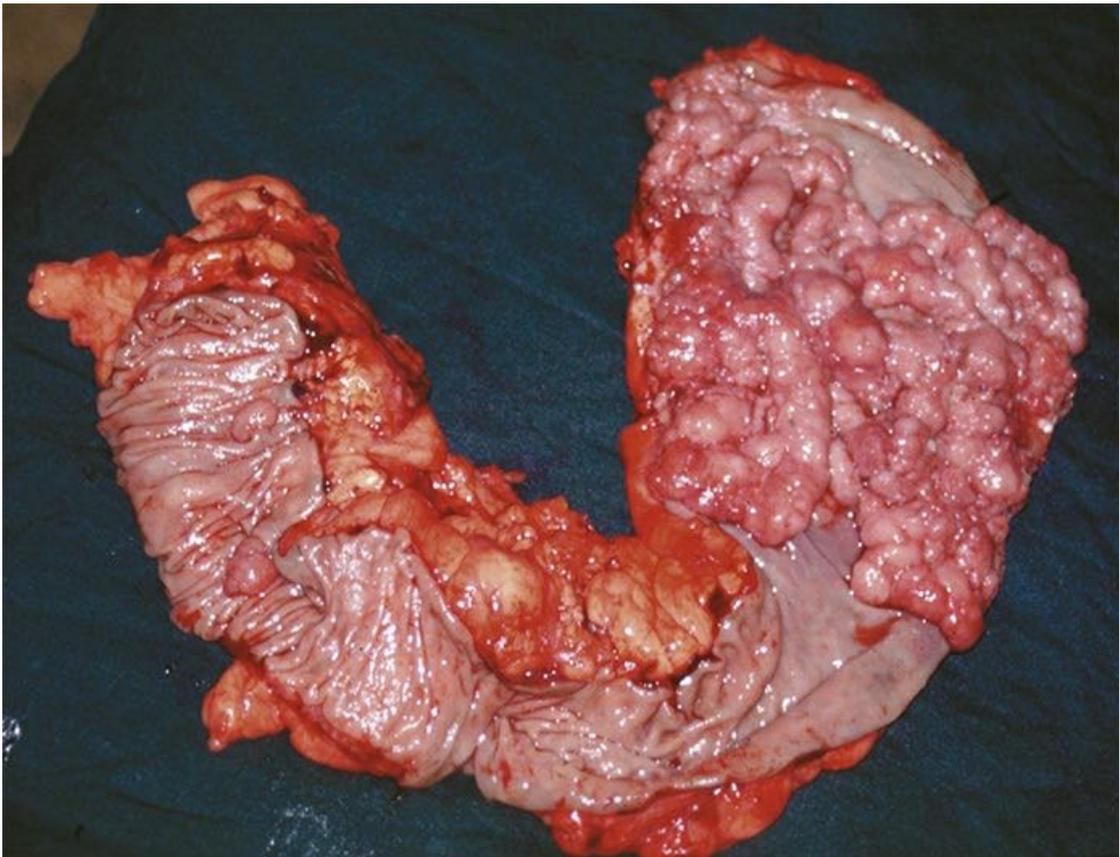
**Amsterdam II**

- Wie Amsterdam I, jedoch werden auch extrakolonische Tumoren berücksichtigt (Endometrium, ableitende Harnwege und Dünndarm).

**Bethesda-Kriterien**

- Patient mit kolorektalem Karzinom vor dem 50. Lebensjahr
- Patient mit synchronen oder metachronen kolorektalen Karzinomen oder anderen, HNPCC-assoziierten Tumoren unabhängig vom Alter
- Patient mit kolorekalem Karzinom und einer MSH-1-Morphologie diagnostiziert vor dem 60. Lebensjahr
- Patient mit kolorektalem Karzinom und mind. einem erstgradigen Verwandten mit einem HNPCC-assoziierten Karzinom, wobei ein Karzinom vor dem 50. Lebensjahr diagnostiziert sein muss
- Patient mit kolorektalem Karzinom und mind. 2 Angehörigen (1. oder 2. Grades) mit einem HNPCC-gebundenen Karzinom

Die **FAP** ist ebenfalls eine autosomal-dominant vererbte Krankheit, die auf eine Keimbahnmutation des Tumorsuppressorgens APC zurückzuführen ist und zur Ausbildung zahlreicher Adenome führt ( ). Die FAP besitzt eine Penetranz von nahezu 100 %, zeigt keine Geschlechtsprädisposition und wird für 1 % aller kolorektalen Karzinome verantwortlich gemacht. Da es sich um eine obligate Präkanzerose handelt, entwickeln unbehandelte Patienten nach durchschnittlich 30 Krankheitsjahren Karzinome. Die Therapie der Wahl besteht in einer totalen Proktokolektomie.



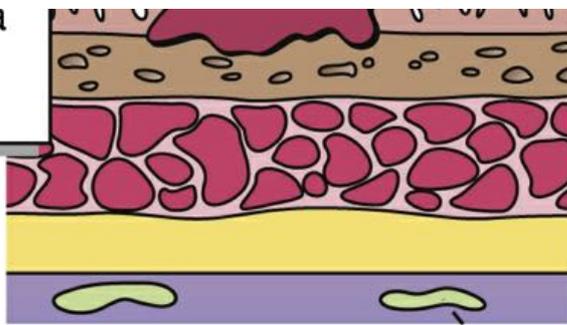
**ABB. 29.2** Adenomatosis coli

**Klassifikation**

Kolorektale Karzinome werden wie die meisten Tumoren anhand ihres Wachstumsverhaltens und ihrer Ausbreitung nach der TNM-Klassifikation eingeteilt. Parallel dazu hat sich die Dukes-Klassifikation etabliert ( ), die jedoch zunehmend von der aktuellen UICC-Klassifikation ersetzt wird ( ).

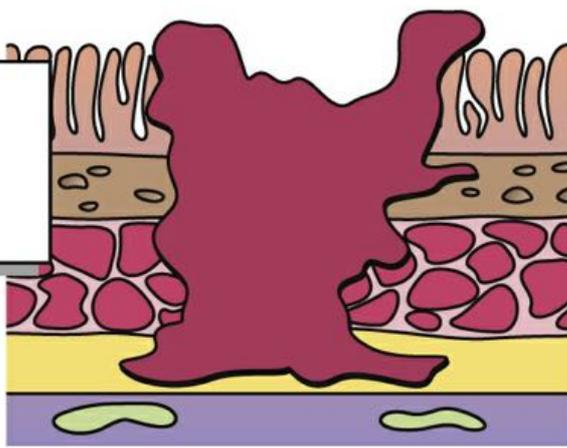


Tumor auf Mukosa und Submukosa beschränkt

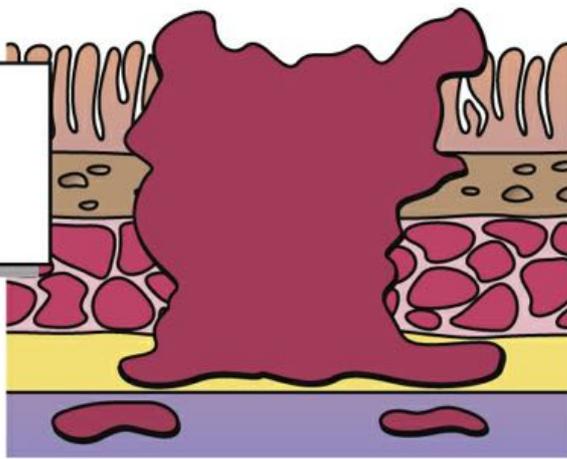


Submukosa  
Muscularis propria  
Subserosa  
Serosa  
- - - Lymphknoten

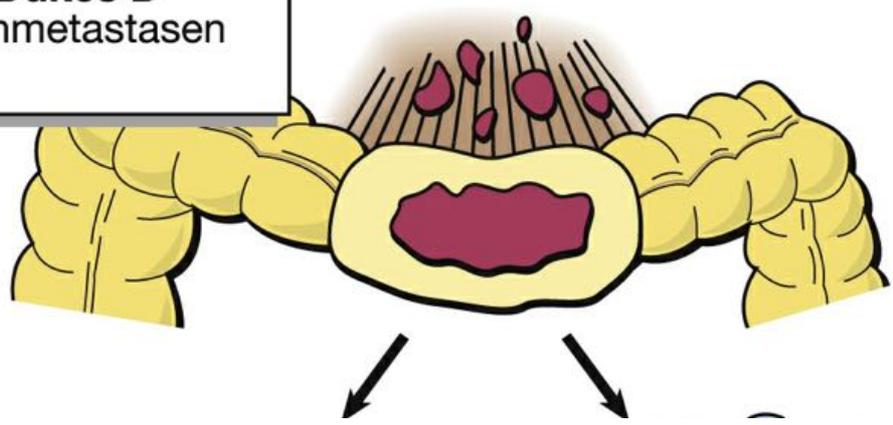
**Dukes B**  
Tumor infiltriert alle Wandschichten



**Dukes C**  
lokale Lymphknotenmetastasen



**Dukes D**  
Fernmetastasen



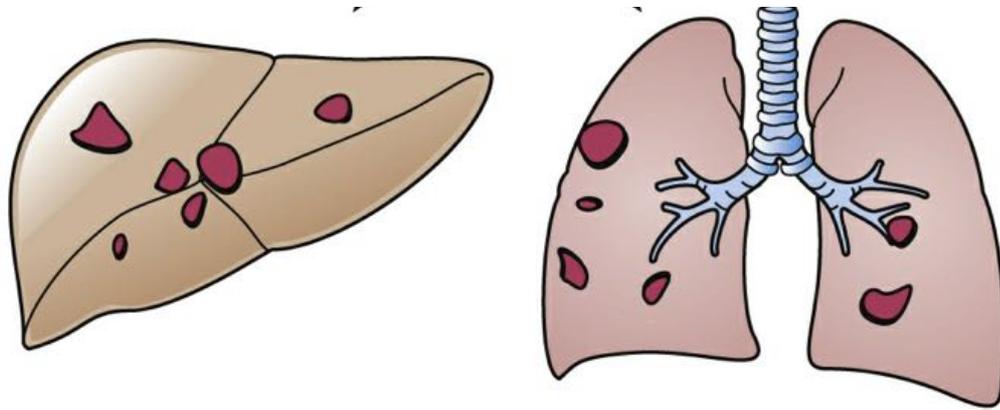


ABB. 29.3 Stadieneinteilung des Kolonkarzinoms nach Dukes

Tab. 29.2

**UICC-Klassifikation des Kolonkarzinoms**

Stadium	Ausbreitung
Ia	Beschränkung der Tumordinfiltration auf die Mukosa und Tela submucosa
Ib	Beschränkung der Tumordinfiltration bis auf die Tunica muscularis propria
II	T3 oder T4 ohne Lymphknotenmetastasierung
III	Lymphknotenmetastasierung
IV	Fernmetastasen

**Makroskopisch** unterscheidet man ulzerierend, polypoid und diffus-infiltrierend wachsende Neoplasien. Häufig ist eine Korrelation zwischen Wachstumsverhalten und klinischer Symptomatik feststellbar.

**Histologisch** werden im Rahmen der WHO-Klassifizierung folgende kolorektale Tumortypen unterschieden:

- Adenokarzinome (85–90 %)
- Muzinöse Adenokarzinome (5–10 %)
- Adenosquamöse Karzinome
- Kleinzellige Karzinome
- Plattenepithelkarzinome

Adenokarzinome, der häufigste histologische Tumortyp, werden anhand ihres Differenzierungsgrads weiter in niedrigmaligne (gut bis mäßig differenziert) und hochmaligne (schlecht bis undifferenziert) unterschieden. Die häufigste Lokalisation für kolorektale Karzinome ist das Rektum.

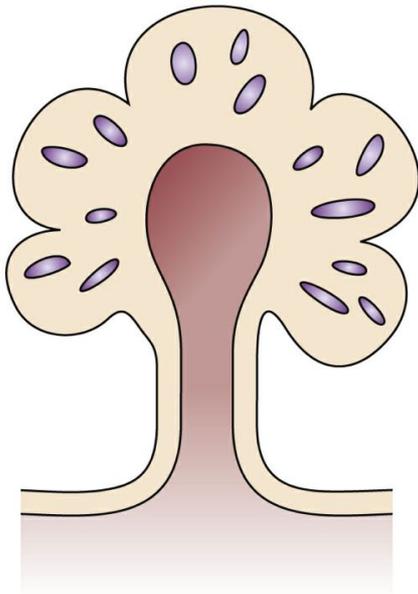
**Adenome des Dickdarms**

Die zu den **benignen epithelialen Neoplasien des Dickdarms** zählenden Adenome sind aufgrund ihres Potenzials, neoplastisch zu entarten, von großer klinischer Bedeutung. Gemäß der WHO-Definition sind es benigne Neoplasien mit Dysplasien unterschiedlichen Grades, die bei 50–60 % aller Menschen im Alter von 60 Jahren nachgewiesen werden können.

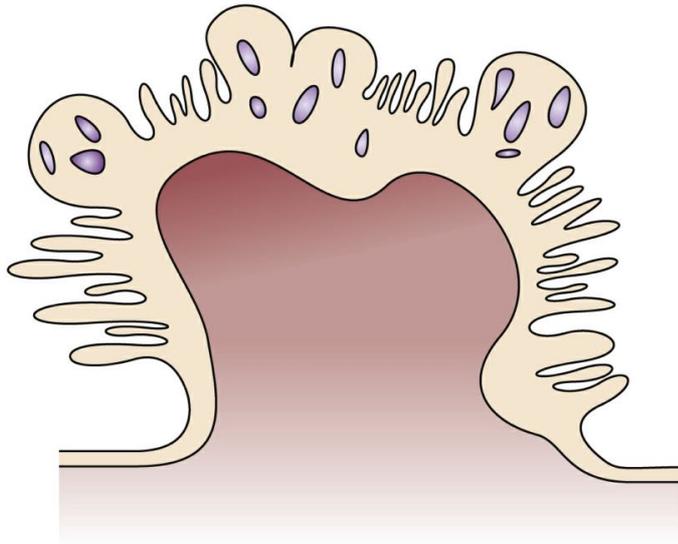
**Histologisch** unterscheidet man die vier Typen tubulär, villös, tubulovillös und pseudopapillär, wohingegen nach **morphologischen Kriterien** nur die zwei Formen gestielt und breitbasig differenziert werden. Von großer klinischer Bedeutung ist ihr malignes Entartungspotenzial, was sie zu präkanzerösen Läsionen (Präkanzerosen) macht. Die breitbasigen villösen Adenome haben das höchste Entartungsrisiko. Sie weisen durchschnittlich den geringsten Differenzierungsgrad und das höchste Ausmaß an Dysplasie auf.

Etwa 90 % aller kolorektalen Karzinome entwickeln sich aus Adenomen ( ). Deshalb wird immer eine Entfernung dieser Gewebsveränderungen angestrebt. Ist dies im Rahmen einer Endoskopie nicht möglich, wird eine Resektion des entsprechenden Teilabschnitts des Dickdarms empfohlen.

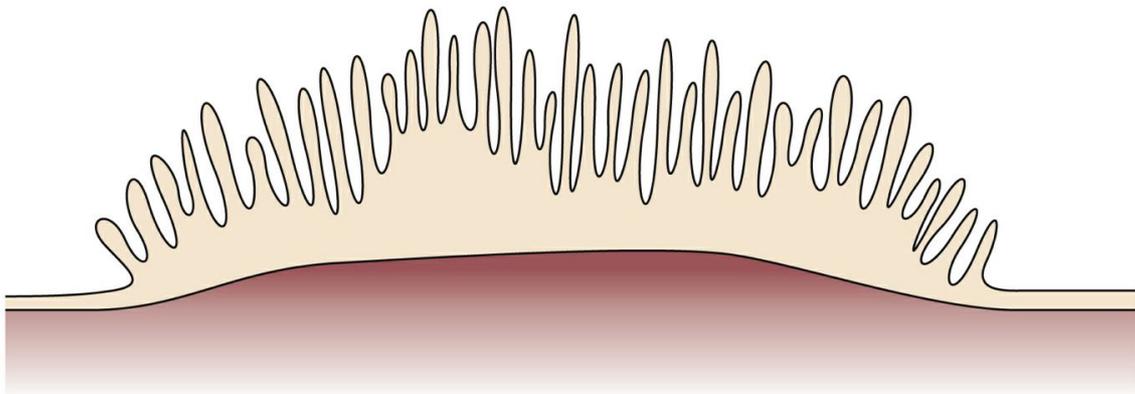
## kolorektale Adenome



tubulär  
62,9 %



tubulovillös  
26,0 %



villös  
11,1 %

ABB. 29.4 Verschiedene Adenomtypen und ihre Häufigkeit

### Klinik und Diagnostik

Gastrointestinale Symptome treten meist erst in fortgeschrittenem Stadium auf. Initial berichten die Patienten häufig von **Müdigkeit**, **Leistungsknick** und **Schwäche**. Später sind es **Teerstühle** oder sichtbare **Blutbeimengungen im Stuhl** sowie Veränderungen der Stuhlgewohnheiten. Diesen Beschwerden liegen meistens Ulzerationen des Tumors oder eine Stenosierung des Darms durch Tumormasse zugrunde.

Da 30–40 % aller Tumoren im Rahmen einer **körperlichen Untersuchung** (abdominale Palpation und rektal-digitale Austastung) tastbar sind, ist diese fester Bestandteil der Basisdiagnostik ( ). Eine **Kolo-**, **Sigmoido-** oder **Rektoskopie** mit **Biopsie** gilt noch vor dem Doppelkontrastmitteleinlauf als Nachweismethode der Wahl. Letztere Untersuchungstechnik wird meist dann durchgeführt, wenn es im Rahmen der Endoskopie nicht möglich ist, den kompletten Darm einzusehen.

Tab. 29.3

### Diagnostik bei kolorektalem Karzinom

Labor	Bildgebung	Invasive Maßnahmen
<ul style="list-style-type: none"> <li>• CEA ggf. CA19-9</li> <li>• LDH</li> <li>• APC</li> <li>• BB</li> <li>• Billirubin, Transaminasen, Nierenfunktionswerte</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CT Thorax/Abdomen/Becken</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Koloskopie und ggf. starre Rektoskopie</li> <li>• Kontrollkoloskopie 3-6 Mon. postoperativ</li> <li>• Endosonografie bei Rektumkarzinom</li> <li>• MRT</li> <li>• Ggf. Zystoskopie bei V.a. Infiltration der Nachbarorgane</li> <li>• Ggf. Sphinktermanometrie</li> </ul>

Trotz dieser hoch entwickelten Untersuchungsmethoden werden 25 % der Patienten mit einem bereits metastasierten Tumor diagnostiziert. Zur **Kontrolle des Therapieerfolgs** werden neben den Parametern des Routinelabors die **Tumormarker** CEA und CA 19-9 bestimmt.

Bei Patienten ab dem 45. Lebensjahr sollten jeder Blutabgang per anum bzw. Änderungen der Stuhlgewohnheiten eine komplette Kolonuntersuchung nach sich ziehen, da dies immer malignomverdächtig ist.

### Ausbreitung

Der Tumor breitet sich **initial** durch **invasives Wachstum** in die Darmwand und häufig über diese hinaus aus. So kann es zur Infiltration anderer Organe wie Blase, Prostata oder Uterus kommen.

Die **Metastasierung** erfolgt lymphogen in die regionären Lymphknoten oder hämatogen in die Leber und von dort aus meist sekundär in die Lunge. Eine Ausnahme sind tief im Rektum entstehende Tumoren, die aufgrund ihres venösen Abflusses in die Vena cava häufig direkt in die Lunge metastasieren. Je nach Lokalisation des Tumors verläuft die lymphogene Metastasierung über drei Wege:

- In die paraortalen Lymphknoten metastasieren primär hoch sitzende Tumoren. Diese liegen ca. 8–16 cm von der Anokutanlinie entfernt.
- Tumoren, die 4–8 cm von der Anokutanlinie lokalisiert sind, metastasieren primär in die Beckenlymphknoten.
- In den inguinalen Lymphknoten lassen sich v. a. Metastasen tief sitzender Malignome (0–4 cm Entfernung von der Anokutanlinie) nachweisen.

### Therapie

Die Therapieansätze von Tumoren des Kolons und Rektums unterscheiden sich in einigen Punkten. Bei beiden Tumoren erfolgt **primär die operative Entfernung** des Tumors, wobei in Abhängigkeit von der Lokalisation unterschiedliche Operationstechniken zur Anwendung kommen.

Beim **Kolonkarzinom** erfolgt eine operative Therapie unabhängig von ihrer palliativen oder kurativen Zielsetzung. Im Rahmen eines kurativen Ansatzes führt man meist eine **En-bloc-Resektion** des tumortragenden Kolonabschnitts mit einem Sicherheitsabstand von mindestens 5 cm zum gesunden Gewebe durch. Bei isolierten **Metastasen** der Leber oder Lunge werden diese in Kombination mit einer Chemotherapie ebenfalls operativ entfernt.

Die operative Therapie des **Rektumkarzinoms** hängt von der Lokalisation und der Größe des Tumors ab. Nach Möglichkeit wird versucht, den Tumor **kontinenterhaltend** zu entfernen. Hierzu werden die **anteriore Rektumresektion**, die **abdominoperineale Rektumexstirpation** sowie die **intersphinktere Rektumresektion** durchgeführt. Palliativ-operative Eingriffe bei Patienten mit Rektumkarzinomen dienen der Verbesserung der Lebensqualität, z. B. durch Wiederherstellung der Dampassage.

Die **Radiotherapie** ist aufgrund der umliegenden strahlensensiblen Organe **kein Bestandteil der kurativen Therapie** des Kolonkarzinoms. Die Durchführung einer **adjuvanten Chemotherapie**, adaptiert an das Tumorstadium, hat sich hingegen als wirkungsvoll erwiesen.

**Rektumkarzinome** sprechen **besser auf Radio- und Chemotherapie an**, sodass diese in Kombination adjuvant im Rahmen einer kurativen Therapie angewendet werden. Häufige **Nebenwirkungen** dieser Behandlung sind Stenosen, Schrumpfbilase und Fisteln. Eine **neoadjuvante** (präoperative) **Radiochemotherapie** wird bei fortgeschrittenen Rektumkarzinomen durchgeführt, um durch Verkleinerung des Tumors eine spätere R0-Resektion zu ermöglichen.

Da in 10–30 % aller Fälle innerhalb der ersten 2 postoperativen Jahre nach kurativer Resektion lokoregionale Tumorrezidive des Tumors auftreten, erfolgt innerhalb der ersten 3 Jahre eine besonders **engmaschige Nachsorge** der Patienten.

### Prognose

Die Prognose des Patienten ist sowohl vom Stadium des Tumors ( ) als auch von der Erfahrung des Operateurs abhängig. Letzteres beeinflusst die 5-Jahres-Überlebensrate stadienabhängig um mehr als 30 % und verdeutlicht, weshalb solche Operationen nur in spezialisierten Zentren durchgeführt werden sollten.

**Tab. 29.4**

**5-Jahres-Überlebensrate bei kolorektalen Karzinomen**

Tumorlokalisierung	5-JÜR bei UICC-Stadium			
	1	2	3	4
Colon ascendens	87 %	85 %	43 %	10 %
Colon transversum	75 %	80 %	39 %	2 %
Colon descendens	81 %	64 %	39 %	3 %
Rektum	88 %	79 %	29 %	4 %

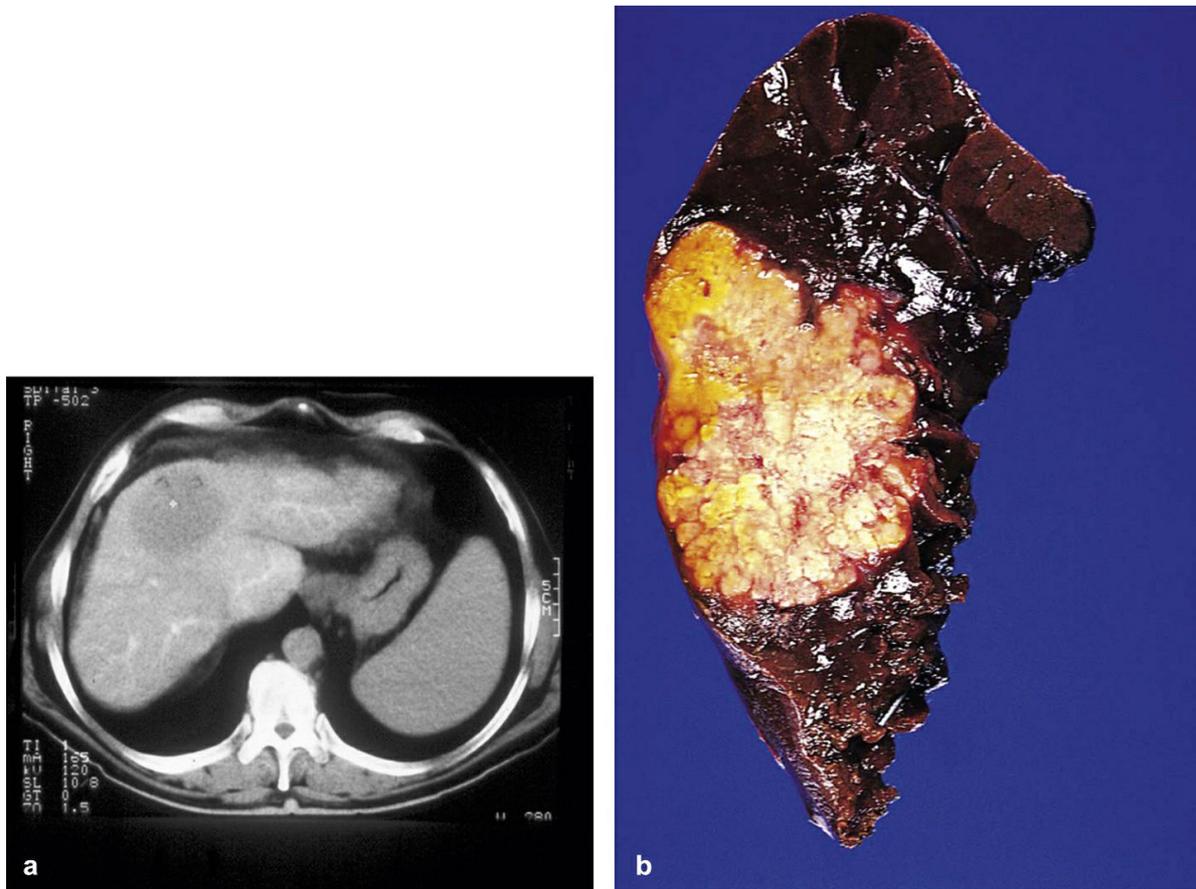
### Zusammenfassung

- Die Ursachen des kolorektalen Karzinoms sind multifaktoriell. Neben Umweltfaktoren (Ernährung) gibt es auch genetische Prädispositionen, die eine Entwicklung des kolorektalen Karzinoms zu begünstigen scheinen.
- 90 % aller kolorektalen Karzinome entwickeln sich auf der Basis eines Adenoms. Von den unterschiedlichen Adenomtypen haben die breitbasigen, villösen das höchste Entartungsrisiko.
- Die Therapie besteht primär in der operativen Entfernung des Tumors.
- Das kolorektale Karzinom ist eine der häufigsten malignen Tumorerkrankungen in Deutschland.
- Aufgrund ihres langfristig asymptomatischen Wachstums haben 25 % aller Tumoren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits metastasiert.
- Primär breitet sich das kolorektale Karzinom regional hämatogen oder lymphogen aus. Eine systemische Metastasierung ist seltener.

# Hepatozelluläres Karzinom

## Epidemiologie

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC, ) ist weltweit der fünfthäufigste Tumor, wobei die Inzidenz geografisch stark schwankt. In Deutschland erkranken jährlich ca. 1–4 von 100 000 Menschen an einem solchem Tumor, in Afrika und Südostasien sind es deutlich mehr (20–100 Erkrankungen pro 100 000 Menschen). Allerdings sollte diese Zahl nicht darüber hinwegtäuschen, dass die Inzidenz in Deutschland und anderen westlichen Ländern in den letzten 10 Jahren stark angestiegen ist. Als Hauptursache hierfür wird u. a. die Zunahme an Hepatitis-Infektionen verantwortlich gemacht.



**ABB. 30.1** Leberkarzinom im CT-Scan (a) und makroskopisch in einer explantierten Leber (b)

Auch das Erkrankungsalter variiert. Im Gegensatz zu Patienten in Afrika erkranken Patienten in Deutschland erst im fortgeschrittenen Alter an einem HCC.

## Risikofaktoren

60–90 % aller diagnostizierten HCC entstehen in einer zirrhotisch veränderten Leber. Von ätiologischer Bedeutung sind in diesem Zusammenhang v. a. virale Hepatitiden, Alkohol, Aflatoxine (Pilzgift des Schimmelpilzes) oder auch Stoffwechselerkrankungen (Hämatochromatose).

Pathophysiologische Studien postulieren, dass der Entstehungsprozess des HCC in mehreren Schritten abläuft ( ).

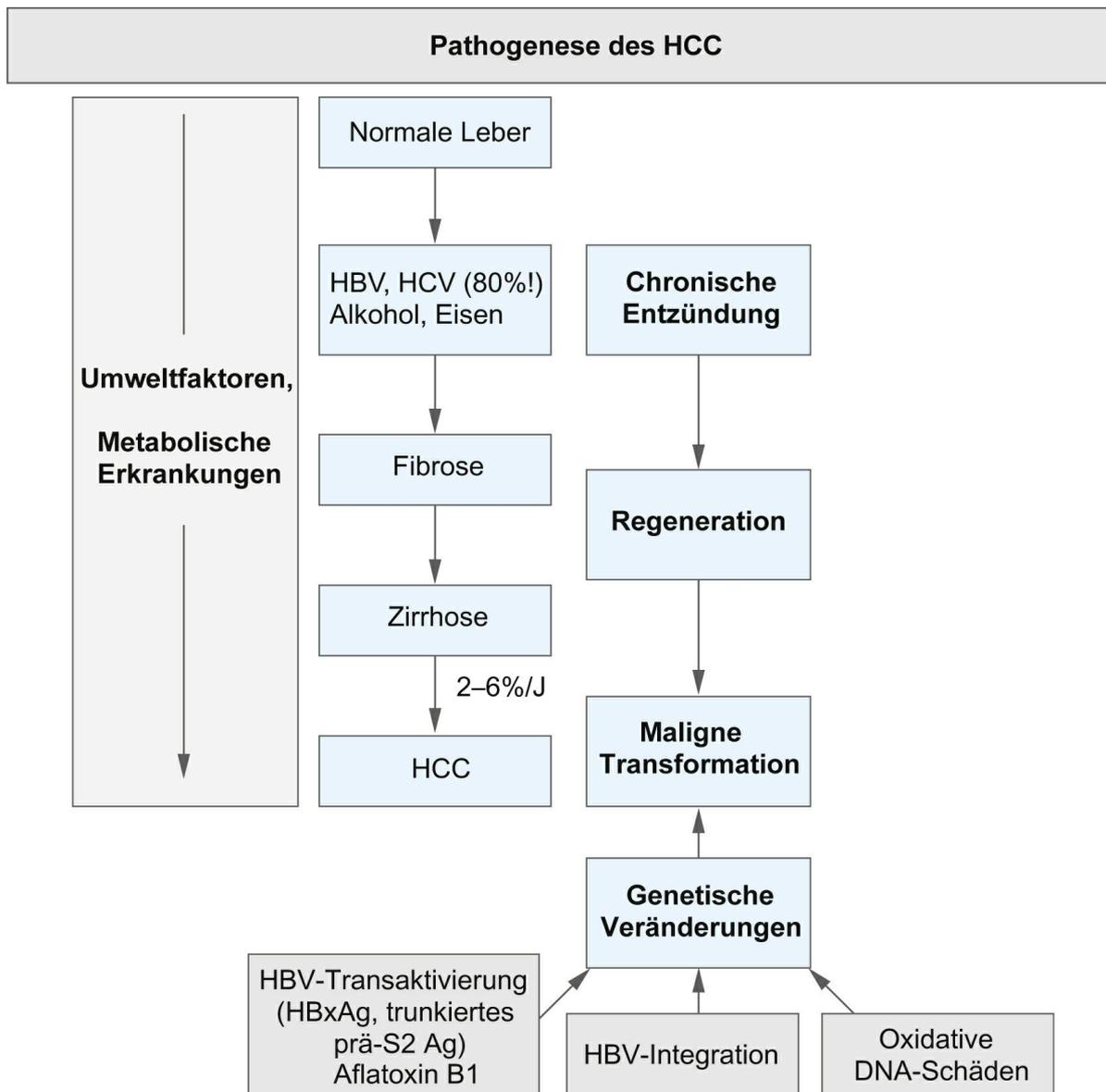


ABB. 30.2 Pathogenesemodell des HCC

Das Lebenszeitrisiko, an einem HCC zu erkranken, ist abhängig von der Ätiologie der Zirrhose:

- Chronische HCV-Infektion: 60 %
- Chronische HBV-Infektion: 50 %
- Hämochromatose: 40 %
- Alkoholabusus: 30 %
- Morbus Wilson: < 10 %

### Metastasen anderer Tumoren

Metastasen extrahepatischer Tumoren sind die häufigsten Tumoren der Leber, wobei der Primarius zumeist in Lunge, Mamma oder Gastrointestinaltrakt (Rektumkarzinom) liegt. Neoplasien wie Leukämien und Lymphome infiltrieren diffus das Leberparenchym und verursachen auf diese Weise eher eine verwaschene Leberläppchenstruktur.

Die Metastasen werden aus prognostischen Gesichtspunkten in solche von Kolonkarzinomen und solche anderer Primärtumoren unterteilt. Studien zeigen, dass hepatogene Absiedlungen kolorektaler Karzinome erfolgreicher zu therapieren sind als ein Großteil der Metastasen anderer Tumoren.

### Klinik und Therapie

Klinisch werden Patienten mit einem HCC i. d. R. erst im fortgeschrittenen Stadium symptomatisch. Zusätzlich zum späten Zeitpunkt der Symptomatik sind die initialen Beschwerden häufig unspezifisch und sehr variabel. Die Patienten berichten von Schmerzen, Druckgefühl im Oberbauch sowie Appetitlosigkeit und Gewichtsabnahme. Nicht selten werden die Symptome des Tumors von denen der Begleiterkrankungen, z. B. einer Leberzirrhose, überlagert. Weitere Symptome sind Müdigkeit, Abgeschlagenheit und subfebrile Temperaturen.

Zusammenfassung der Symptome von Patienten mit einem HCC:

- Schmerzen und Druckgefühl im Oberbauch
- Appetitlosigkeit
- Müdigkeit und Abgeschlagenheit
- Subfebrile Temperaturen
- Paraneoplastische Syndrome (Erythrozytose, Hypoglykämie)

Prävention erfolgt u. a. durch die Impfung gegen virale Hepatitiden sowie eine optimale antivirale Therapie bei erfolgter Infektion. Eine Vermeidung der Aufnahme/Entstehung von Aflatoxinen kann durch das rechtzeitige Entsorgen von Lebensmitteln sowie durch Aufbewahrung derselben in Kühlschränken erreicht werden. Besonders letzterer Punkt ist weniger ein Problem der westlichen Länder als eines der Menschen in weniger entwickelten Ländern. Weitere Bestandteile der Primärprävention sind Alkoholkarenz oder bei fortgeschrittener Leberzirrhose eine Lebertransplantation.

### Diagnostik und Ausbreitung

Neben der klinischen Anamnese, bildgebenden Verfahren sowie der Diagnosesicherung durch eine Biopsie besitzt der Tumormarker alpha-Fetoprotein eine

besondere Bedeutung (s. Merkkasten). Im Gegensatz zu anderen malignen Neoplasien gilt das HCC bei entsprechender Bildgebung auch ohne Histologie als gesichert. Das HCC metastasiert im Vergleich zu anderen Neoplasien spät, im Fall einer Metastasierung jedoch zuerst in die Lunge und am zweithäufigsten in die Knochen. Wie bei anderen Tumoren gibt es auch für das HCC eine UICC-Klassifikation:

### T-Primärtumor

- T1: solitär ohne Gefäßinvasion
- T2: solitär mit Gefäßinvasion bzw. multipel ohne Gefäßinvasion (jedoch nicht größer als 5 cm)
- T3: multiple und größer als 5 cm in größter Ausdehnung mit Invasion größerer Pfortader- oder Lebervenenäste
- T4: Invasion von Nachbarorganen

### Stadien

- I) T1 N0 M0
- II) T2 N0 M0
- III)
  - T1 N1 M0
  - T2 N1 M0
  - T3 N0 M0
- IVA) T4 N0–1 M0
- IVB) T1–4 N0–1 M1

Weiter gibt es eine Reihe klinischer Staging-Systeme, die u. a. der besseren Prognoseabschätzung dienen sollen. In deren Rahmen werden die folgenden Parameter verwendet:

- Prognose:
  - Tumorstadium
  - Allgemeinzustand des Patienten
  - Leberfunktion
  - AFP-Level im Serum
  - Wahl der Therapie
- Klassifikation
  - Tumorgröße
  - Extrahepatische Tumormanifestation
  - Gefäßinvasion
  - Leberfunktionsparameter

### alpha-Fetoprotein (AFP)

Hierbei handelt es sich um **embryonales Tumorantigen**, dessen Expression nach der Geburt deutlich verringert wird. Physiologisch findet sich ein Serumspiegel von  $< 15 \mu\text{g}/\mu\text{l}$ , wobei diese Werte im Rahmen einer Schwangerschaft erhöht sein können. Bei Patienten mit einem HCC ist in ca. 65 % der Fälle die Serumkonzentration erhöht. Weitere neoplastische Erkrankungen, bei denen die Konzentration von AFP erhöht sein kann, sind nicht seminomatöse Hodentumoren oder Lungenkarzinome.

### Therapie

Die kurative Therapie eines HCC ist bis heute i. d. R. nur im Rahmen einer chirurgischen Therapie möglich. Hierzu zählen zum einen die partielle Leberresektion sowie eine Lebertransplantation; des Weiteren finden perkutane oder transarterielle Therapieverfahren Anwendung. Die **systemische Therapie** hat im Rahmen der Therapie einen geringen Stellenwert.

Die **chirurgische Resektion** des Tumors kommt bei ca. 5 % aller Patienten infrage, wobei u. a. eine ausreichende Restleberfunktion gegeben sein muss, die in den häufigsten Fällen durch das Ausmaß der Leberzirrhose bestimmt wird. Auch bei einer erfolgreichen Resektion der Leber ist die Prognose eher mäßig, da es trotz erfolgreicher Resektion in über 70 % aller Fälle zu einem Rezidiv innerhalb der ersten 5 Jahre kommt. Des Weiteren kommt es in 50 % der Fälle zu HCC-Neubildungen in übrig gebliebenem Lebergewebe.

Die **Lebertransplantation** ist die Therapieoption mit der höchsten Heilungschance. Hiermit ist es nicht nur möglich, den Tumor, sondern auch das restliche zirrhotische Lebergewebe zu entfernen. Diese Therapie hat, in Abhängigkeit vom durchführenden Zentrum, eine 5-Jahres-Überlebensrate von ca. 70 %. Aufgrund der geringen Anzahl Spenderorgane besteht eine Wartezeit von 1,5 Jahren, ein Zeitraum, der bei einigen Patienten schon zu lang ist.

Perkutane Therapieverfahren sind eine effiziente Behandlungsmethode von Patienten, die an einem chirurgisch nicht behandelbaren HCC erkrankt sind. Hierbei erfolgt unter computertomografischer bzw. sonografischer Kontrolle eine Zerstörung der Tumorzellen z. B. durch die Injektion von Alkohol (PEI), die Applikation von Radiofrequenz (RFTA) oder auch Laser. Als weitere Methoden finden noch die transarterielle Chemoembolisation (TACE) oder die selektive transarterielle Strahlentherapie Verwendung. Trotz der vielen therapeutischen Methoden liegt die stadienadaptierte 5-Jahres-Überlebensrate zwischen 55 % (Stadium I) und 16 % (Stadium III).

### Zusammenfassung

- Weltweit erkranken über 500 000 Menschen jährlich an einem HCC, wobei die Anzahl in Ländern Afrikas und Asiens deutlich höher ist als in westlichen Ländern wie Deutschland.
- Therapeutisch kurative Maßnahmen stellen die chirurgische Resektion und die Lebertransplantation dar.
- Bei 69–90 % aller HCC-Patienten entsteht der Tumor auf der Basis einer Leberzirrhose. Es besteht ein deutlicher Zusammenhang zwischen Ätiologie, Dauer und Aktivität der Lebererkrankung und dem Risiko, an einem HCC zu erkranken.

---

# Zns-Tumoren

## OUTLINE

---

---

# ZNS-Tumoren

Unter „Tumoren des Gehirns“ versteht man neben den primären Tumoren des Gehirns (primär = aus Hirngewebe entstanden) auch Metastasen von Tumoren anderer Organe (sekundär). Die primären Tumoren sind nicht nur hinsichtlich ihrer Prognose und Therapie sehr unterschiedlich, sondern auch bezüglich der unterschiedlichen Gewebetypen des Gehirns, aus denen sie entstehen.

In diesem Kapitel sollen zuerst die grundlegenden Informationen der Klassifikation, Diagnostik und Therapie erläutert werden, um dann im zweiten Teil auf die häufigsten Tumoren näher einzugehen.

## Epidemiologie und Ätiologie

Jährlich erkranken ca. 5 von 100 000 Menschen an einem primären Tumor des zentralen Nervensystems. Diese Inzidenz ist in den letzten Jahrzehnten weitgehend konstant geblieben, mit Ausnahme der primären malignen ZNS-Lymphome, deren Inzidenz innerhalb der letzten Jahre zugenommen hat. Insgesamt sind Männer häufiger betroffen als Frauen.

Betrachtet man die Altersverteilung, zeigen sich zwei Häufigkeitsgipfel:

- 5.–10. Lebensjahr
- 50.–55. Lebensjahr

Trotz intensiver Forschung ist es bis heute nicht gelungen, Umweltfaktoren zu identifizieren, die direkt für die Entstehung von Gehirntumoren verantwortlich sind. Gesichert gilt bis heute nur, dass es durch ionisierende Strahlen, z. B. im Rahmen der Behandlung von Leukämien im Kindesalter, zu einer Häufung von Tumoren im ZNS kommt.

Ob elektromagnetische Felder, wie sie von Mobilfunktelefonen erzeugt werden, die Entwicklung von Tumoren begünstigen, ist ebenso Gegenstand von Studien wie die Wirkung von in der Landwirtschaft verwendeten Pestiziden.

Als gesichert gilt der Zusammenhang zwischen genetischer Prädisposition und der Entstehung von primären Gehirntumoren ( ).

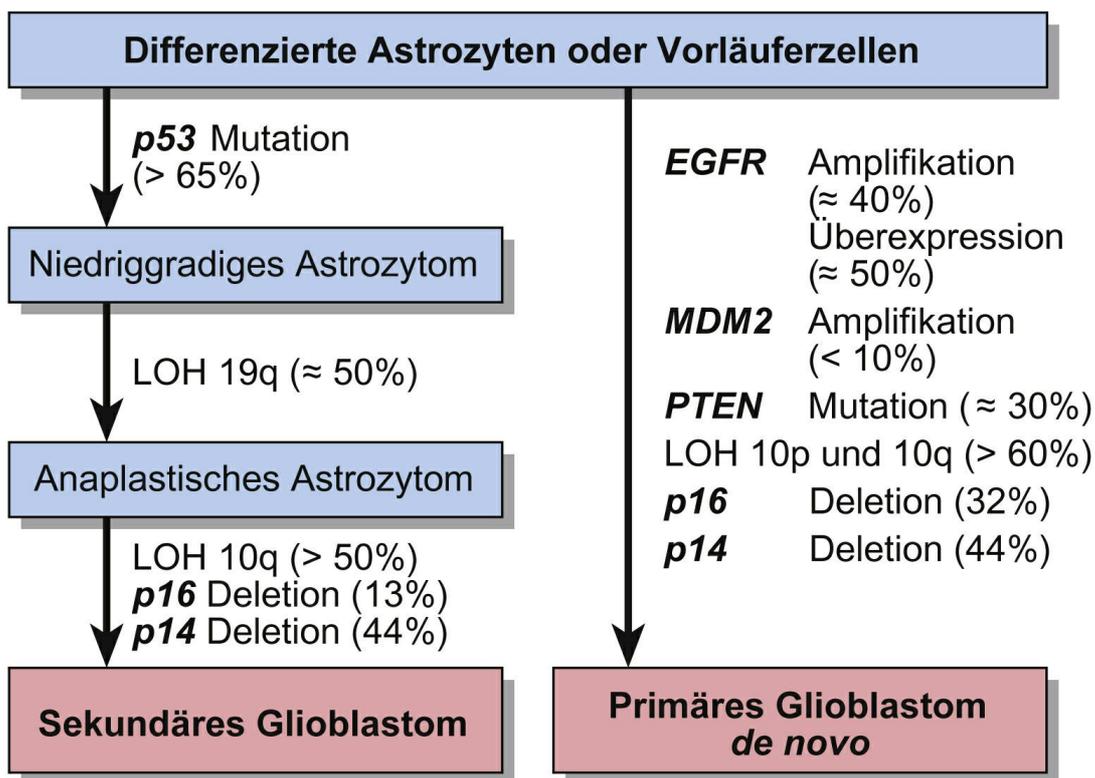


ABB. 31.1 Genetische Veränderungen bei der Entstehung des primären und sekundären Glioblastoms

Metastasen von Tumoren anderer Organe sind deutlich häufiger als primäre Malignome des zentralen Nervensystems.

## Klinik

Die Klinik ist von mehreren Faktoren abhängig; neben der Lokalisation des Tumors ( ) ist u. a. die Wachstumsgeschwindigkeit von klinischer Bedeutung. So können langsam wachsende Tumoren wie das Meningeom jahrelang symptomlos wachsen.

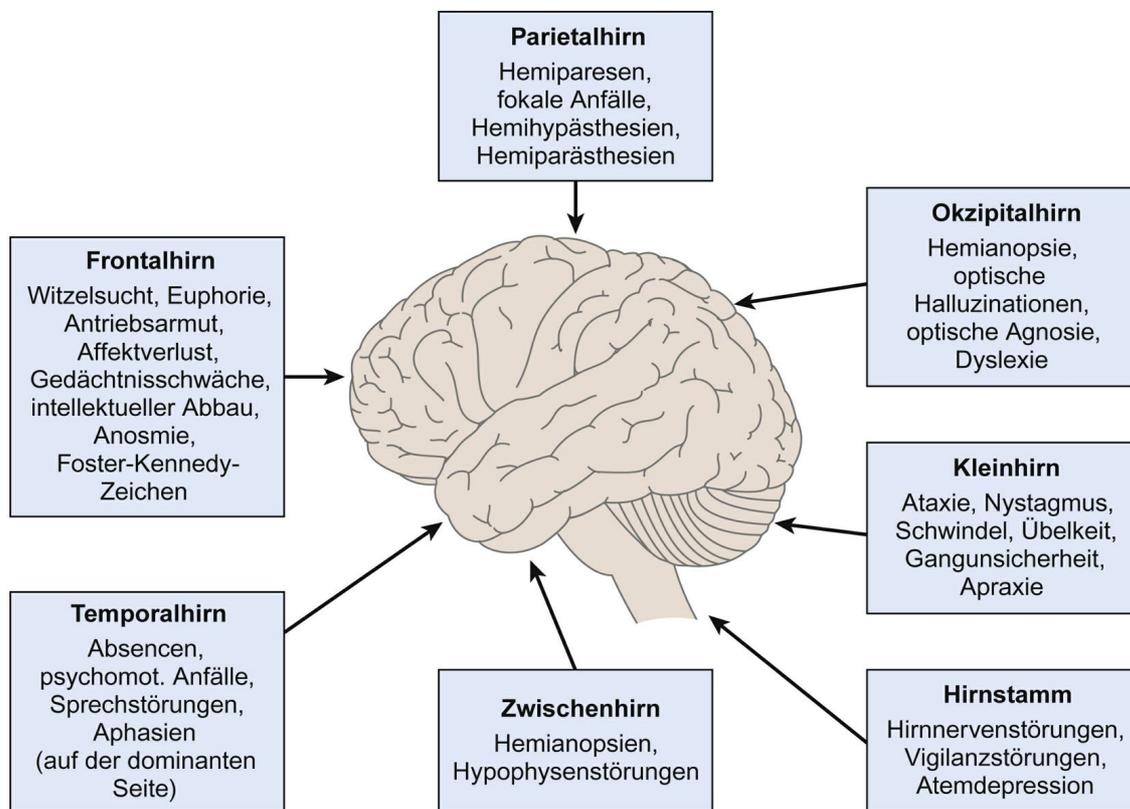


ABB. 31.2 Klinische Symptome von Hirntumoren in Abhängigkeit ihrer Lokalisation

Typische Symptome sind **psychopathologische Veränderungen**, wie Konzentrationsschwierigkeiten, Ermüdbarkeit oder Dysphorie. **Neu aufgetretene Kopfschmerzen** werden von ca. 55 % aller Patienten beschrieben. Des Weiteren sollte man bei **epileptischen Anfällen**, v. a. wenn diese im Erwachsenenalter erstmalig auftreten, immer eine neoplastische Erkrankung des zentralen Nervensystems als Ursache ausschließen.

Auch Zeichen eines erhöhten Hirndrucks entstehen häufig im Verlauf einer neoplastischen Erkrankung des Gehirns oder bedingt durch das expansive Wachstum des Tumors.

Differenzialdiagnostisch ist an folgende Ursachen für die Symptome des Patienten zu denken:

- Entzündliche Prozesse wie Enzephalitis, Tuberkulome oder auch parasitäre Zysten
- Vaskuläre Prozesse wie intrakranielle Blutungen, intrazerebrale Hämatome oder angeborene Gefäßmissbildungen
- Keimzelltumoren wie z. B. Germinome oder Teratome
- Arachnoidal- oder Kolloidzysten

### Diagnostik und Staging

Den bildgebenden Verfahren wird ein zentraler Platz im Rahmen der Diagnostik von ZNS-Tumoren eingeräumt. MRT und CT finden in Abhängigkeit der Fragestellung Verwendung, wobei das MRT eine höhere Sensitivität besitzt, das CT aufgrund seiner hohen Nachweisrate (90–95 %) und seiner breiten Verfügbarkeit jedoch das primäre Untersuchungsverfahren ist.

### Indikationen CT

- Genereller Einsatz bei Tumorverdacht
- Biopsieplanung
- Artdiagnostische Abklärung bei Tumoren, die zur Verkalkung neigen
- Abklärung von Hirndruckzeichen

### Indikationen MRT

- Genauere Bestimmung der Tumorausdehnung, u. a. zur OP-Planung
- Negative CT und auffällige/suspekte klinische Symptome des Patienten

Primäre Gehirntumoren werden zum einen anhand ihres Ursprungsgewebes unterteilt, zum anderen unterscheidet sie anhand des WHO-Gradings in vier Gruppen unterschiedlicher Malignitätsgrade. Hierbei werden histologische und zytologische Kriterien analysiert, um eine Aussage über die biologische Wertigkeit des Tumors zu machen ( ). Generell sind die 5-Jahres-Überlebensrate mit Vorsicht zu betrachten, da selbst ein benigner Tumor, wenn er z. B. inoperabel ist, lebenswichtige Strukturen beschädigen und somit zum Tode des Patienten führen könnte.

Tab. 31.1

### WHO-Grading von Tumoren des ZNS

Grad	Postoperative Überlebenszeit	Tumoren
<b>I benigne</b>	≥ 5 Jahre	pilozytisches Astrozytom, Meningeom, Neurinom, Hypophysenadenom, Plexuspapillom
<b>II semibenigne</b>	3–5 Jahre	Astrozytom II, Oligodendrogliom, Pineozytom
<b>III semimaligne</b>	2–3 Jahre	anaplastisches Astrozytom (Astrozytom III), anaplastisches Oligodendrogliom, anaplastisches Ependymom, anaplastisches Meningeom, Germinom, Fibrosarkom
<b>IV maligne</b>	6–15 Monate	Glioblastom, Pinealoblastom, Medulloblastom, primäres malignes Lymphom

### Therapie

Das therapeutische Vorgehen ist von vielen Faktoren abhängig, u. a. von der Lokalisation und der Art des Tumors. Deshalb sind die nun aufgeführten

Therapiekonzepte als Faustregeln zu verstehen.

Tumoren vom WHO-Grad I werden kurativ operiert, mit der Zielsetzung, das Malignom vollständig zu entfernen. Tumoren vom Grad II–IV werden primär operiert und in Abhängigkeit des Tumors strahlen- bzw. chemotherapeutisch behandelt:

#### WHO-Grad I

- Kurative OP mit dem Ziel der kompletten Tumorentfernung.

#### WHO-Grad II

- OP
- Bestrahlung bei progredientem Tumorwachstum
- Chemotherapie nach erfolgloser operativer und strahlentherapeutischer Behandlung

#### WHO-Grad III

- Multimodale Therapie mit OP, Strahlentherapie und adjuvanter Chemotherapie

Im Rahmen der supportiven Therapie finden Kortikosteroide zur Reduktion des tumorbedingten Hirnödems und antikonvulsive Therapeutika Verwendung. Bei Verlegung der Liquorwege und einem daraus resultierenden akut auftretenden Hydrozephalus wird i. d. R. ein Shunt implantiert.

## Astrozytom, Glioblastom und Meningeom

Die drei häufigsten Tumoren des ZNS sind das Astrozytom, das Glioblastom und das Meningeom. Auf diese Tumoren soll in den folgenden Abschnitten detaillierter eingegangen werden.

### Astrozytom

Das Astrozytom umfasst eine heterogene Gruppe an Tumoren des neuroendothelialen Gewebes. In diesem Teil des Buches werden zwei Gruppen behandelt: die pilozytischen Astrozytome und die diffus infiltrierenden Astrozytome. Beide Gruppen unterscheiden sich nicht nur in ihrer Prognose, sondern auch hinsichtlich des durchschnittlichen Alters der erkrankten Patienten.

#### Pilozytisches Adenom

Das pilozytische Adenom ist das einzig heilbare Gliom. Es manifestiert sich vorwiegend im Kindesalter und stellt nach dem Medulloblastom den zweithäufigsten Hirntumor dar. Im Gegensatz zu anderen Hirntumoren, wie dem Meningeom, sind beide Geschlechter gleich häufig betroffen.

Klinisch manifestieren sich Tumoren dieser Gruppe häufig durch Rumpf- und Extremitätenataxien, Nystagmus oder Kopfschmerzen. Da es sich um verhältnismäßig langsam wachsende Tumoren handelt, entwickeln sich diese Symptome meist über einen längeren Zeitraum (mehrere Jahre). Der therapeutische Ansatz hängt von der Lokalisation des Tumors ab. In vielen Fällen ist eine operative Totalresektion nicht mehr möglich; eine Ausnahme stellt das Kleinhirnastrzytom dar, das aufgrund der besseren intraoperativen Zugänglichkeit meist erfolgreicher resezierbar ist.

#### Diffus infiltrierende Astrozytome

Zu den diffusen Astrozytomen zählen mehrere Tumoren mit dem WHO-Grad II. Zu dieser Gruppe gehören u. a. das gemistozytäre oder das fibrilläre Astrozytom. Diese Tumoren treten v. a. bei jungen Erwachsenen zwischen dem 30. und dem 40. Lebensjahr auf und wachsen langsam infiltrierend. Männer erkranken doppelt so häufig wie Frauen. Klinisch manifestieren sich diese malignen Neoplasien, die vorwiegend in den frontalen und frontotemporalen Großhirnhemisphären auftreten, durch fokale Anfälle oder psychische Veränderungen. Die Prognose ist bei erfolgreicher Totalresektion, sofern die Tumorkonlokalisierung eine solche zulässt, gut. Bei Rezidiven kommt es häufig zu einer Transformation in ein maligneres Astrozytom, sodass sich aus Astrozytomen Grad II Tumoren des Grades III oder auch IV entwickeln können.

### Glioblastom

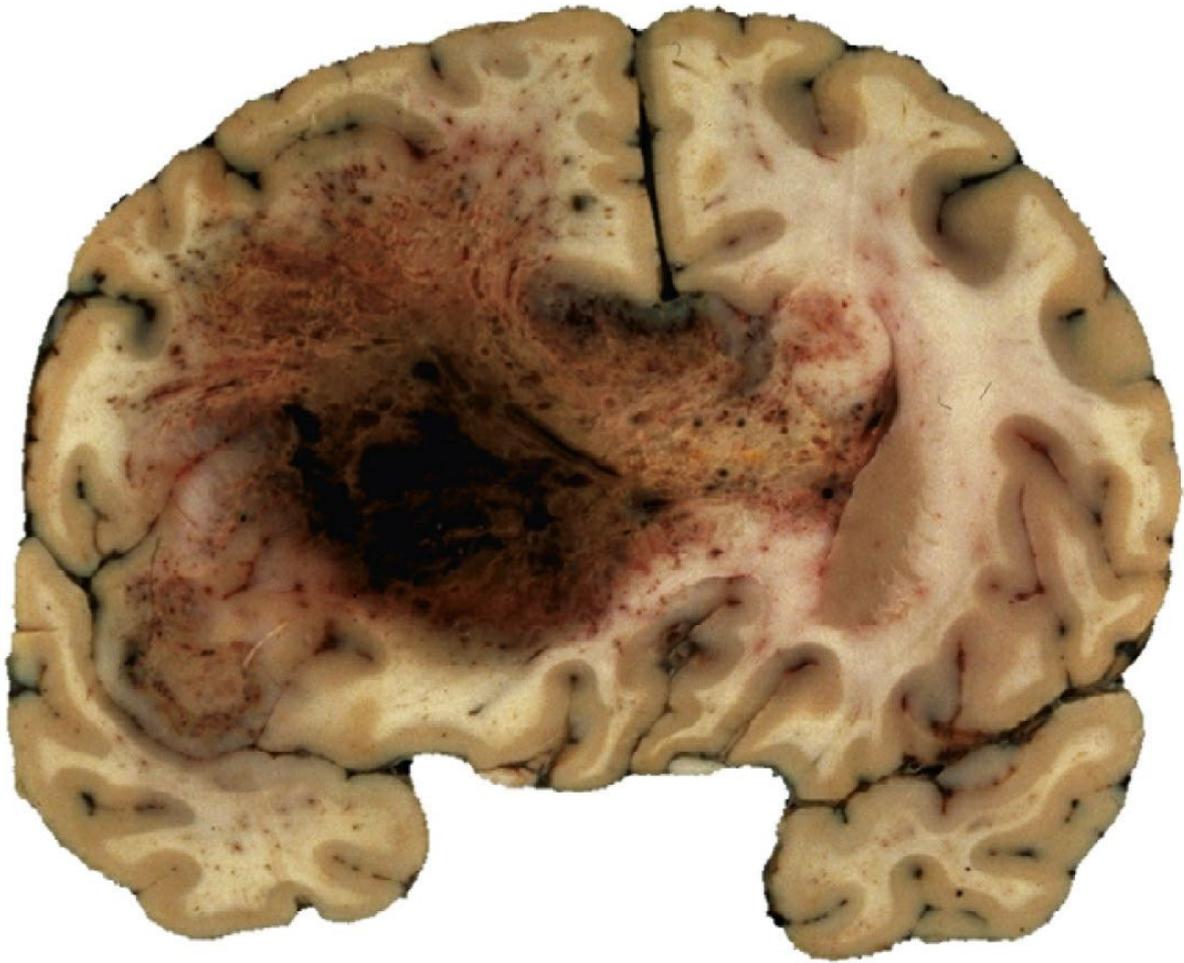
Das Glioblastom ist ein schnell und infiltrativ wachsender hoch maligner glialer Tumor, der sich häufig aus niedrigmalignen Astrozytomen entwickelt, jedoch auch de novo entstehen kann.

Primär erkranken Menschen im 50. bis 60. Lebensjahr an diesem Tumor, der vorwiegend in den frontotemporalen Großhirnhemisphären entsteht.

Klinisch ist eine sehr schnelle Symptomentwicklung innerhalb von Wochen und Monaten typisch. Häufig leiden die Patienten unter Kopfschmerzen, Hemiparesen oder auch Bewusstseinsstörungen. Auch kann es aufgrund des schnellen Tumorwachstums zu einer raschen Entwicklung einer Hirndrucksymptomatik kommen.

Über die Ätiologie dieser Tumoren ist bis heute noch nicht viel bekannt, mit Ausnahme ihres Vorkommens im Rahmen des Li-Fraumeni-Syndroms. Molekularbiologisch wurden bis heute einige genetische Veränderungen entdeckt, die typisch für ein sekundäres Glioblastom (d. h. aus einem niedrigmalignem Astrozytom entstanden) und ein De-novo-Glioblastom sind.

Makroskopisch und mikroskopisch unterscheiden sich Glioblastome von anderen Astrozytomen v. a. durch ihr schnelles, diffus infiltratives Wachstum, das häufig über den Balken hinaus in die kontralaterale Hemisphäre reicht ( ), durch charakteristische Blutungen und Nekrosen sowie durch eine hohe Mitoserate.



**ABB. 31.3** Makroskopische Aufnahme eines Glioblastoms

Therapeutisch wird eine Totalresektion angestrebt, die jedoch in vielen Fällen wegen der Tumorausbreitung nicht mehr möglich ist. Aufgrund des aggressiven biologischen Verhaltens und der schlechten Operabilität sowie des Ansprechens auf Strahlen- und Chemotherapie liegt die mittlere Überlebenszeit unter Therapie bei 12–14 Monaten.

## Meningeome

Die Meningeome bilden mit 20 % aller primären neoplastischen ZNS-Tumoren eine der häufigsten primären intrakraniellen Tumorgruppen. Es handelt sich hierbei um benigne, da sehr langsam wachsende Tumoren mesodermalen Ursprungs, die sich sehr gut von dem sie umgebenden Gewebe abgrenzen. Auffällig ist ein zahlreicheres Auftreten bei Frauen als bei Männern mit einem Häufigkeitsgipfel im 6. und 7. Lebensjahrzehnt. Eine Strahlentherapie im Jugendalter wird u.a. als Risikofaktor diskutiert.

Häufig entstehen diese Tumoren in der Parasagittalregion der Großhirnhemisphären. Bedingt durch ihr langsames Wachstum ist die Klinik eher schleichend. Typisch sind langsam progrediente Kopfschmerzen, epileptische Anfälle oder auch psychische Veränderungen wie gesteigerte Aggressivität oder Antriebsverlust. Auch eine einseitige Paraparese der Beine kann im Rahmen eines Mantelkantensyndroms vorkommen.

Therapeutisch wird immer eine Totalresektion des Tumors angestrebt, wobei hier die Lage des Tumors therapielimitierend ist. In vielen Fällen erfolgt die Kombination eines operativen und strahlentherapeutischen Therapieansatzes, sollte eine komplette Resektion nicht möglich sein. Bei erfolgter Totalresektion ist die Prognose jedoch sehr gut.

## Metastasen

Metastasen im zentralen Nervensystem entstehen bei 25 % aller Patienten mit einem soliden Primärtumor in einem anderen Gewebe. Am häufigsten manifestieren sich die Metastasen im frontoparietalen Bereich des Gehirns ( ), wobei die Metastasierung i. d. R. hämatogen (über das Blut) in das Hirnparenchym oder die Meningen erfolgt. Der häufigste Primarius ist bei Männern das Bronchialkarzinom und bei Frauen das Mammakarzinom.

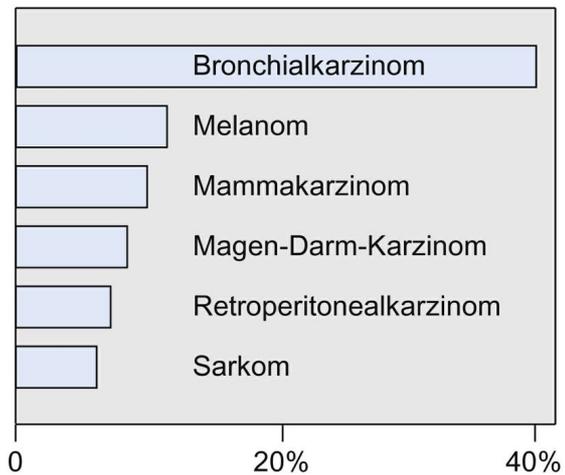
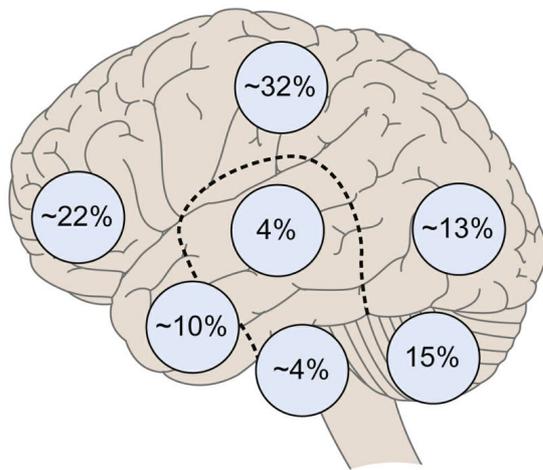


ABB. 31.4 Lokalisation von Hirnmetastasen

Die klinische Symptomatik hängt von der Lokalisation der Metastase ab:

- Supratentorielle Lokalisation: Kopfschmerzen und neurologische Ausfälle wie Hemiparesen oder Aphasie
- Infratentorielle Lokalisation: Ataxie oder Nystagmus
- Meningeosis carcinomatosa: Hirnnervenausfälle oder Meningismus

Therapeutisch werden nur singuläre Metastasen operiert, wobei das Behandlungskonzept von mehreren Faktoren beeinflusst wird (z. B. Lokalisation oder Stadium des Primärtumors). Radio- bzw. Chemotherapie kommen postoperativ (Radiotherapie) oder bei chemotherapiesensiblen Tumoren (Lymphomen) zur Anwendung.

## Erbliche Tumorsyndrome

Tumoren im zentralen Nervensystem kommen im Rahmen von familiären Tumorsyndromen vor. gibt einen Überblick über die häufigsten dieser Syndrome, das betroffene Gen und die klinischen Manifestation.

Tab. 31.2

Erbliche Tumorsyndrome

Erkrankung	Gen	Chromosom	Wichtigste Manifestationen der Nervensysteme	Erkrankung Haut	Sonstige Organe
<b>Neurofibromatose Typ 1 (Morbus von Recklinghausen)</b>	NF1	17q11	Neurofibrome, pilozytische Astrozytome (Optikusgliom)	Café-au-lait-Flecken	Irishamartome (Lisch-Knötchen), Phäochromozytom, Skelettdeformitäten, Katarakt
<b>Neurofibromatose Typ 2</b>	NF2	22q12	bilaterale Akustikusneurinome, spinale Neurinome, Meningeome, Mikrohamartome (Großhirn)	Café-au-lait-Flecken (selten)	
<b>Von-Hippel-Lindau-Syndrom</b>	VHL	3p25	Kleinhirnangioblastom, Angiomatose der Retina	–	Nierenkarzinom, Phäochromozytom, Zysten in Niere und Pankreas
<b>Tuberöse Sklerose Typ 1</b>	TSC1	9q34	kortikale Tubera (Knötchen), Verkalkungen, subependymale Riesenzellastrozytome	Angiofibrome (Gesicht: Adenoma sebaceum), hypopigmentierte Flecken, Fibrome (Nagelfalz), fibröse Plaques (Kopf)	Angiolipoleiomyon (Niere), Rhabdomyome (Herz), Angiofibrome (sublingual)
<b>Tuberöse Sklerose Typ 2</b>	TSC2	16p13	Retinale Hamartome		
<b>Retinoblastom</b>	Rb1	13q14	Retinoblastom (Auge)	–	Osteosarkom, Mammakarzinom
<b>Li-Fraumeni-Syndrom</b>	P53	17p13	Gliome (Astrozytom, Glioblastom), Medulloblastom	–	Mammakarzinom, Nebennierenrindenzarzinom, Sarkom, Leukämie

## ZNS-Lymphome

Lymphome des zentralen Nervensystems sind im Vergleich zu Tumoren anderen histologischen Ursprungs eher selten, sollen jedoch kurz erwähnt werden, da sie die einzige Gruppe von Tumoren ist, deren Inzidenz über die vergangenen Jahre zugenommen hat.

Histologisch handelt es sich meist um Lymphome des B-Zell-Typs, die v. a. im Bereich der Stammganglien oder in den Großhirnhemisphären entstehen. Vor allem kommen diese Neoplasien des ZNS bei HIV-positiven und immunsupprimierten Patienten vor; die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei 30 %.

### Zusammenfassung

- Metastasen extrakranieller Tumoren sind die häufigste Ursache für intrakranielle maligne neoplastische Raumforderungen im Erwachsenenalter.
- Die häufigsten extrakraniellen Tumoren, bei denen es zu einer Metastasierung in das ZNS kommt, ist bei Männern das

Lungenkarzinom und bei Frauen das Mammakarzinom.

- Durch einen tumorassoziierten intrakraniellen Druckanstieg kann es zu einer lebensbedrohlichen Einklemmung des Gehirns kommen.
- Astrozytome sind die häufigsten Tumorarten.
- Das pilozytische Astrozytom ist das häufigste Gliom im Kindes- und Jugendalter. Es ist das einzige Gliom, das geheilt werden kann.
- Patienten im Erwachsenenalter, die von neu auftretenden Krampfanfällen berichten, sollten immer auch auf eine intrakranielle Neoplasie untersucht werden.

---

# Endokrine Tumoren

## OUTLINE

---

---

# Schilddrüsenkarzinom

Das Schilddrüsenkarzinom ist der häufigste Tumor der Schilddrüse. Wesentlich seltener sind Lymphome, Fibrosarkome oder Teratome. Jährlich werden in Deutschland ca. 2 500 Neuerkrankungen registriert. In Ländern wie China oder der Ukraine ist diese Zahl höher. Betrachtet man die Geschlechterverteilung, so kommen auf einen männlichen Patienten zwei weibliche. Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt bei 50 Jahren.

## Klassifikation

Schilddrüsenkarzinome werden in vier Typen unterteilt, die sich in ihrer Histologie, Ätiologie, Therapie und Prognose deutlich unterscheiden. Wie andere Tumorerkrankungen werden auch die Schilddrüsenkarzinome anhand ihrer Größe und Ausbreitung in TNM-Stadien unterteilt ( ).

Tab. 32.1

### TNM-Klassifikation des Schilddrüsenkarzinoms

TNM-Stadium	Befall, Größe
T1	≤ 2 cm, auf die Schilddrüse beschränkt
T2	≥ 2–4 cm, auf die Schilddrüse beschränkt
T3	≥ 4 cm, auf die Schilddrüse beschränkt oder minimale extrathyreoidale Ausbreitung
T4	Jedes Überschreiten der Schilddrüsenkapsel <ul style="list-style-type: none"> <li>• T4a: Infiltration von subkutanen Weichteilen</li> <li>• T4b: Infiltration der prävertebralen Faszie, A. carotis oder der mediastinalen Gefäße</li> </ul>
N1	regionaler Lymphknotenbefall

Das **papilläre Schilddrüsenkarzinom** macht 55 % der Karzinome aus und ist der häufigste Typ. Histologisch zeigt es papilläre und follikuläre Gewebsformationen.

**Follikuläre Karzinome** haben eine deutlich schlechtere Prognose sowie ein höheres Rezidivrisiko. Histologisch gleichen sie normalem Schilddrüsengewebe. Diese Tumoren treten gehäuft in Jodmangelgebieten auf und sind mit 30 % die zweithäufigste Karzinomart der Schilddrüse.

Im Gegensatz zu den differenzierten follikulären und papillären Tumoren sind die **anaplastischen Karzinome** schlecht differenziert ( ). Sie betreffen i. d. R. nur 1–2 % aller Schilddrüsenkarzinompatienten und weisen i. d. R. ein rasches invasives Wachstum auf, weshalb es häufig schnell zu einer lymphogenen Metastasierung und lokalen Komplikationen kommen kann. Des Weiteren sprechen diese Karzinome der Schilddrüse nur schlecht auf Chemotherapeutika an.



ABB. 32.1 Patient mit anaplastischem Schilddrüsenkarzinom

Am vierten Tumortyp, dem **medullären Schilddrüsenkarzinom**, erkranken etwa 5–10 % aller Patienten. Dieser Tumortyp geht nicht von follikulären Epithelzellen, sondern von den C-Zellen der Schilddrüse aus. Weitere histologische und molekularpathologische Charakteristika sind:

- Produktion von Kalzitinin, CEA sowie dem *calcitonin gene peptide*
- Einlagerung von Amyloid im Stroma

## Ätiologie

Als gesicherter Risikofaktor gut differenzierter und anaplastischer Schilddrüsenkarzinome zählt **radioaktives Jod**. Als Quellen dafür dienen die Radiotherapien anderer Organe, bei denen die Schilddrüse mitbestrahlt wird, sowie Atombombenexplosionen und Reaktorunfälle (z. B. Tschernobyl). Therapeutische Applikationen von radioaktivem Jod im Rahmen der Radiojodtherapie gutartiger Schilddrüsenerkrankungen (Autonomien, Morbus Basedow) spielen allerdings nach dem heutigen Wissensstand keine Rolle bei der Entstehung des Schilddrüsenkarzinoms oder anderer Malignome. Studien haben ein gehäuftes Auftreten von Mutationen spezifischer Gene bei unterschiedlichen Typen an Schilddrüsenkarzinomen gezeigt ( ).

**Tab. 32.2**

**Mutationen von Onkogenen und Tumorsuppressorgenen beim malignen Karzinom der Schilddrüse**

Papilläres Schilddrüsenkarzinom	Follikuläres Schilddrüsenkarzinom	Anaplastisches Schilddrüsenkarzinom	Medulläres Schilddrüsenkarzinom
<ul style="list-style-type: none"> <li>• RET-Rearrangements (RET/PTC)</li> <li>• NTKR-Rearrangements (TRK)</li> <li>• BRAF (V600E)-aktivierende Mutation</li> <li>• 14q13.3 und 5q34 (pre-mir-146a)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PAX8-PPAR1 Fusion</li> <li>• RAS-aktivierende Mutation</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• p53-Mutationen</li> <li>• BRAF(V600E)-aktivierende Mutation, Transformation induzierend</li> <li>• Exon-3-CTNNB1-Mutationen</li> <li>• ALK-aktivierende Mutationen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RET-aktivierende Mutationen</li> </ul>

**Klinik**

Tumoren der Schilddrüse äußern sich im Frühstadium als **einzelne, schmerzlose und langsam wachsende Knoten**. Eine Ausnahme stellt das anaplastische Karzinom mit seinem schnellen Wachstum dar.

Die typischen Symptome **Heiserkeit, Stridor, Dysphagie** oder das **Horner-Syndrom** entstehen zu einem späteren Zeitpunkt und sind Ausdruck der lokalen Ausbreitung des Tumors. Beim **medullären Karzinom** kommt es bei bis zu 30 % der Patienten aufgrund einer paraneoplastischen Sekretion von vasoaktiven Substanzen zu **Flush, Diarrhö** oder **Bauchschmerzen**.

**Ausbreitung**

Die Ausbreitung der Tumoren erfolgt **primär lymphogen** in die lokalen Lymphknoten und **hämatogen** in die Lunge und das Skelett, wobei es von Typ zu Typ Unterschiede gibt:

- **Papilläre Karzinome** metastasieren primär in die benachbarten Lymphknoten.
- **Follikuläre Karzinome** metastasieren primär hämatogen in Lunge und Knochen, und zwar bereits in frühen Tumorstadien.
- **Medulläre Karzinome** streuen zunächst lymphatisch in regionäre Lymphknoten und dann hämatogen.
- **Undifferenzierte Karzinome** zeichnen sich besonders durch eine frühzeitige lymphatische und hämatogene Metastasierung in lokale Lymphknoten und andere Organe aus.

**Diagnostik**

Die Diagnostik hat einen hohen Stellenwert, denn nur hinter einem geringen Teil der häufig vorkommenden knotigen Schilddrüsenveränderungen steckt ein Karzinom. Folgende Veränderungen der Schilddrüse sollten differenzialdiagnostisch ausgeschlossen werden:

- Kolloidknoten
- Zysten
- Narben
- Thyreoiditis

Die **Basisdiagnostik** eines festgestellten Schilddrüsenknotens umfasst neben **Anamnese** und **klinischer Untersuchung** die Messung der Konzentrationen von **ft3, ft4** und **TSH** im Serum. Eine **sonografische Untersuchung** sowie eine **Schilddrüsen szintigrafie** sind weitere Untersuchungsschritte. Tumoren stellen sich dabei als **kalte Knoten** dar, Teile des Schilddrüsenorgans, die im Vergleich zu gesundem Gewebe deutlich weniger radioaktiv markiertes Jod aufnehmen.

Zur Diagnosesicherung muss bei einer tumorverdächtigen Gewebeeränderung immer eine **Feinnadelpunktion (FNP)** durchgeführt werden. Eine weiterführende diagnostische Maßnahme ist die Radiojod-Ganzkörperszintigrafie. Eine letzte Sicherheit bei dringendem klinischem Verdacht (z. B. eindeutige Größenprogredienz eines szintigrafisch bekannten kalten Knotens) bietet, auch bei unauffälliger FNP, allerdings nur eine **Schilddrüsenoperation** zur histologischen Klärung.

Im Rahmen des Tumorstaging erfolgt Untersuchung sind **Hals- und Thorax-CT**, eine **MRT** im Fall unklarer CT-Befunde sowie eine **Skelettszintigrafie**. Bei geringer differenzierten Schilddrüsenkarzinomen und beim medullären Schilddrüsenkarzinom spielen die Positronenemissionstomografie (PET) und die PET-CT mit unterschiedlichen spezifischen Tracern eine zunehmende Rolle.

**Therapie und Nachsorge**

**Zentrale Punkte** der kurativen Therapie ( ) von Schilddrüsenkarzinomen ist die vollständige operative Tumorentfernung im Sinne einer **Thyreoidektomie** mit selektiver, kompartimentorientierter Lymphadenektomie sowie die Radiojodtherapie. Strahlen- und Chemotherapie sind mögliche therapeutische Optionen bei nicht jodspeichernden Tumoren (medulläres Schilddrüsenkarzinom) oder bei einer palliativen Therapie.

**Tab. 32.3**

**Allgemeines Therapievorgehen bei Tumoren des Kopf-Hals-Bereichs**

Stadium	Primärtherapie	Sekundärtherapie
<b>Frühe Stadien wie Stadium II und II</b>	Operation	R0-Stadium: keine weitere Therapie
<b>Frühe Stadien zum Erhalt von wichtigen Funktionen</b>	Strahlentherapie	Organerhalt bei Larynx und Hypopharynxkarzinom, Vermeidung der Glossektomie bei Zungenkarzinom
<b>Lokal fortgeschrittene Tumorerkrankung, aber ohne Anhalt für Metastasierung, d.h. Stadium III und IV A/B</b>	Operation	adjuvante Strahlentherapie oft in Kombination mit einer Chemotherapie
<b>Lokal fortgeschritten, M0-Situation, Stadium III und IV A/B keine OP möglich</b>	Radiochemotherapie mit Cisplatin und FU bei KI nur Radiotherapie und Cetuximab	Reevaluation einer sekundären OP im Verlauf
<b>Metastasierte Erkrankung</b>	primäre Chemotherapie plus Cetuximab	lokoregionäre Therapie nach klinischer Notwendigkeit

**Papilläre** Tumoren werden bis zu einer Größe von 1 cm und bei singulärem Auftreten in der Schilddrüse (pT1) ohne postoperative Radiojodtherapie behandelt. Meist sind dies Zufallsbefunde der histologischen Aufarbeitung bei Schilddrüsenteilresektionen (z. B. bei Knotenstruma). Gewöhnlich erfolgt eine totale Thyreoidektomie mit modifizierter Neck Dissection der zentralen Lymphknoten.

**Follikuläre** Tumoren werden immer mit einer radikalen Thyreoidektomie, selektiven Lymphadenektomie und Radiojodtherapie behandelt.

Patienten mit einem **medullären** Karzinom können nur dann kurativ behandelt werden, wenn eine vollständige Entfernung des Tumors und der befallenen

Lymphknoten gelingt.

Eine operative Therapie mit kurativem Ansatz ist bei **anaplastischen** Karzinomen aufgrund des schnellen Wachstums meist nicht mehr möglich. Die häufig daraus resultierende palliative Tumorresektion wird immer mit einer lokoregionären Radiotherapie kombiniert.

Die **Radiojodtherapie** spielt primär bei der Behandlung des **papillären** und **folikulären Karzinoms** eine Rolle, bei medullären Karzinomen aufgrund der i. d. R. nicht vorhandenen Radiojodspeicherpotenz nur in seltenen Ausnahmen. Dabei kommt es zur Zerstörung des jodspeichernden Tumorgewebes durch die vom radioaktiven Jod-131 freigesetzte  $\beta$ -Strahlung. Die Therapie wird in Abständen von einigen Monaten so oft durchgeführt, bis das bei der Operation möglicherweise verbliebene Restschilddrüsengewebe und evtl. Fernmetastasen vollständig eliminiert worden sind.

Die **Nachsorge** sollte aus zwei Gründen immer lebenslang durchgeführt werden: Erstens neigen Schilddrüsentumoren auch noch nach Jahrzehnten zu **Spätrezidiven**, zweitens können Rezidive und Metastasen, in Abhängigkeit vom Subtyp des Karzinoms, häufig noch **erfolgreich therapiert** werden.

### **Zusammenfassung**

- Typische Frühsymptome sind einer oder mehrere derbe und schmerzlose Strumaknoten. Im fortgeschrittenen Stadium kommt es durch die lokale Ausdehnung des Tumors häufig zu Heiserkeit, Dysphagie oder Zeichen des Horner-Syndroms.
- Differenzialdiagnosen sind benigne knotige Veränderungen der Schilddrüse wie Zysten, Thyreoiditis oder Kolloidknoten.
- Therapie der Wahl ist eine totale Resektion des Tumors/Thyreoidektomie in Abhängigkeit vom Tumortyp mit postoperativer Radiojodtherapie.
- Die 5-Jahres-Überlebensrate hängt von der Histologie des Tumors, vom Gesundheitszustand des Patienten und der Tumorausbreitung ab; durchschnittlich beträgt sie 50–75 %. Für den häufigsten Typ, das papilläre Schilddrüsenkarzinom, beträgt die 10-Jahres-Überlebensrate 85–90 %.

---

# Cup-Syndrom und Metastasen

## OUTLINE

---

---

# CUP-Syndrom

CUP-Syndrom ist die Abkürzung für den englischen Begriff *cancer of unknown primary* und wird im Deutschen verwendet bei Patienten mit einer histologisch gesicherten Krebserkrankung, bei der jedoch der Ursprungstumor mittels Basisdiagnostik nicht identifiziert werden konnte. Die Therapie erfolgt u. a. in Abhängigkeit vom Stadium der Erkrankung und von den vorliegenden histologischen Ergebnissen.

## Epidemiologie

Jährlich erkranken in Deutschland ca. 8,4 pro 100 000 Menschen im Jahr an einer derartigen Erkrankung, womit das CUP-Syndrom ca. 2–4 % aller Krebserkrankungen in Deutschland ausmacht. Insgesamt haben Studien gezeigt, dass nur bei ca. 30 % der Patienten der Ursprungstumor entdeckt werden kann. Selbst eine Autopsie führt in 20 % der Fälle nicht zu einer Identifikation des Primärtumors.

Betrachtet man die Lokalisation, findet man in absteigender Häufigkeit Manifestationen eines CUP-Syndroms in den Lymphknoten, der Leber, den Knochen, der Lunge/Pleura, dem Hirn oder anderen Lokalisationen.

## Ätiologie

Für die Entstehung eines CUP-Syndroms gibt es aktuell zwei Modelle:

- Zum einen geht man davon aus, dass der Primärtumor zum Zeitpunkt der Diagnose zu klein ist, um mittels konventioneller Diagnoseverfahren detektiert zu werden. Dies würde der Fall sein, wenn die Stammzellen des Primärtumors sehr langsam proliferieren, die Zellen der Metastasen jedoch im Gegensatz eine deutlich höhere Proliferationsaktivität besitzen. Diese Eigenschaft der Metastasen führt somit zur Entwicklung einer frühen klinischen Symptomatik.
- Ein zweites Modell postuliert, dass der Primärtumor zum Zeitpunkt der durchgeführten Diagnostik nicht mehr vorhanden ist. Dies kann durch spontane Tumorregression, aber auch durch die unbemerkte Entfernung des Tumors passieren. Bezüglich der molekularpathologischen Prozesse geht man davon aus, dass diese die gleichen sind wie bei anderen Entitäten (s. Allgemeiner Teil, „Grundlagen“).

## Klassifikation

Die Klassifikation der Tumorerkrankungen kann anhand der gewonnenen Biopsie grob in fünf Kategorien erfolgen:

- Adenokarzinome
- Plattenepithelkarzinome
- Schlecht differenzierte Karzinome
- Neuroendokrine Tumore:
  - Schlecht differenziert
  - Gut differenziert

**Adenokarzinome unklaren Ursprungs** Sie machen ca. 70 % aller CUP-Syndrome aus. Studien haben gezeigt, dass diese Gruppe an CUP-Tumoren am häufigsten der Lunge, dem Pankreas und der Niere „entstammen“. Tumoren der Prostata und der Mamma sind im Rahmen des CUP-Syndroms vergleichsweise selten, wenn man die Häufigkeit des Prostata- und Mammakarzinoms als Primärtumor bei Männern und Frauen bedenkt.

**Plattenepithelkarzinome** Sie machen ca. 5 % aller CUP-Syndrome aus, bei einem Großteil der Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom erfolgt die histologische Sicherung häufig aus einem zervikalen Lymphknoten. Eine detaillierte Diagnostik ist von großer Bedeutung, da die Bestimmung des Primarius maßgeblich die Therapieentscheidung beeinflusst.

**Schlecht differenzierte Karzinome** Es handelt sich um eine heterogene Gruppe an Neoplasien. Bei Ihnen ist eine detaillierte histopathologische Diagnostik von großer Signifikanz, da unter dieser Gruppe auch Entitäten, wie Lymphome und Keimzelltumore, subsummiert werden. Insgesamt machen diese Neoplasien ca. 20–25 % aller CUP-Syndrome aus.

**Neuroendokrine Tumoren** Sie werden in *high-grade* und *low-grade* neuroendokrine Karzinome unterteilt. CUP-Syndrom-Patienten mit einem *low-grade* neuroendokrinen Karzinom haben nur selten einen nachweisbaren Primarius, in einigen Fallstudien konnten vermehrt Primärtumore des Pankreas oder des Gastrointestinaltrakts gefunden werden. High-grade-Tumoren zeichnen sich durch ein aggressiveres Wachstum aus, vermehrt werden diese aus Lymphknoten des Mediastinums oder des Retroperitoneums gesichert. Insgesamt machen die neuroendokrinen Tumoren ca. 1 % der CUP-Syndrome aus.

## Klinik und Diagnostik

Die Klinik bei Diagnose des CUP-Syndroms hängt u. a. vom Grad der Metastasierung ab, d. h. von den betroffenen Organen und dem Ausmaß der Tumorlast. Die Diagnostik zur Identifizierung der definierten therapiesensiblen Subgruppen besitzt einen großen Stellenwert. Hierbei handelt es sich um < 25 % der Fälle, bei denen umgehend mit einer spezifischen Therapie begonnen werden sollte. Dazu gehören die kurativ therapierbaren Neoplasien, wie Lymphome oder Keimzelltumoren. Hinzu kommen die besonders therapiesensiblen Tumore wie das Mammakarzinom, das Ovarialkarzinom, das Konolkarzinom oder auch das Prostatakarzinom. Maligne Neoplasien, die lokal begrenzt sind, wie z. B. Hirn oder Lungenmetastasen, stellen aufgrund ihrer potenziellen Resezierbarkeit eine weitere wichtige Subgruppe dar. Nicht selten lassen die durch das CUP-Syndrom betroffenen Körperregionen eine Rückschluss auf den Primarius zu ( ).

**Tab. 33.1****CUP-Syndrom: lokalisationspezifische Charakteristika**

Lokalisation der Metastase	Potenzieller Primarius
Zervikale LK	in 80 % lokoregionaler Tumor (z. B. HNO-Tumoren, Schilddrüsenkarzinom u. a.)
Supraklavikuläre LK	Lungenkarzinome in einem Großteil der Fälle, Keimzelltumore, allerdings auch gastrointestinale Neoplasien möglich
Axilläre LK	bei Männern häufig Lungenkarzinom, selten auch Mammakarzinom Frauen bei ER+ und PR+ und Histologie eines Adenokarzinoms häufig Mammakarzinom
Abdominelle und retroperitoneale LK	häufig gastrointestinaler Tumor, aber auch Tumoren der ableitenden Harnwege oder Keimzelltumoren
Leisten-LK	Karzinome des Anus, Vulva, Vagina des Penis oder Rektums. Allerdings maligne Neoplasien der unteren Extremität (Hauttumore oder Sarkome)
Leber	gastrointestinale Tumoren, allerdings auch Mammakarzinom oder Brochialkarzinom
Knochen	Neoplasie der Lunge, Magen, Mamma, Prostata, Niere, Schilddrüse, oder Harnblase

Im Rahmen der Diagnostik gewinnt die histopathologische Untersuchung der gewonnenen Gewebeprobe zunehmend an Bedeutung. Neben den histologischen und zytologischen Standardfärbungen erfolgen immunhistochemische Untersuchungen zur näheren Differenzierung des Gewebes:

- Cytokeratin (Karzinom; )

**Tab. 33.2****Cytokeratin-Expressionsmuster verschiedener Karzinome**

Cytokeratin-Expression	CK20-negativ	CK20-positiv
CK7-positiv	Lungenkarzinom Mammakarzinom Ovarialkarzinom Endometriumkarzinom Schilddrüsenkrebs Pankreaskarzinom Cholangiokarzinom	Pankreaskarzinom Blasenkarzinom Magenkarzinom
CK7-negativ	Leberzellkarzinom Nierenzellkarzinom Prostatakarzinom Magenkarzinom	Kolonkarzinom Ovarialkarzinom

[aus: Massard et al. Nature Reviews Clinical Oncology, 701–710 (December 2011)]

- CK5/6 (Plattenepithelkarzinom)
- Östrogenrezeptor (Mammakarzinom, Ovarial und Endometriumkarzinom)
- TTF1 (Lungenkarzinom)
- Chromogranin (neuroendokrine Tumore)

Die Basisdiagnostik beinhaltet neben einer gezielten Anamnese und einer detaillierten körperlichen Untersuchung in Abhängigkeit von der Tumormanifestation auch technische Untersuchungen, wie konventionelle Röntgenaufnahmen, Ultraschalluntersuchungen oder Computertomografien. Neben der Bestimmung der Tumorausbreitung ist eine Biopsiegewinnung von großer klinischer Relevanz.

**Therapie**

Die Therapie des CUP-Syndroms richtet sich neben Allgemeinzustand des Patienten nach der Histologie und dem Ausmaß der Metastasierung. Grundsätzlich erfolgt sie multimodal, so kann es bei lokal begrenztem Tumorbefall zu einer kurativen Resektion kommen. gibt eine Übersicht über die Therapieansätze beim CUP-Syndrom in Abhängigkeit von den Ergebnissen der Diagnostik.

**Tab. 33.3****Therapieansätze beim CUP-Syndrom**

Ergebnis der Diagnostik	Therapieansatz
zervikales Plattenepithel bzw. undifferenziertes Karzinom	Therapie wie bei HNO-Tumoren
lokal begrenzt	OP oder Strahlentherapie in Kombination mit Chemotherapie
axilläre LK-Metastase der Frau	Therapieansatz wie bei einer Patientin mit metastasiertem Mammakarzinom
Hinweis auf extragonadalen Keimzelltumor	Therapie eines metastasierten Keimzelltumors
undifferenziertes neuroendokrines Karzinom	Therapie wie ein neuroendokrin differenziertes SCLC
differenziert neuroendokrines Karzinom	Therapie wie bei neuroendokrinen Tumor
gastrointestinaler Tumor	Therapie wie bei Kolonkarzinom

**Prognose und Nachsorge**

Die Prognose des Patienten hängt stark von der Entität des jeweiligen Tumors ab. In den in beschriebenen Subgruppen kann bei einigen Ausnahmen eine Heilung erzielt werden. Da diese Patienten nicht die Mehrzahl der an CUP-Syndrom erkrankten Patienten darstellen, liegt die durchschnittliche Lebenserwartung zwischen 6 und 13 Monaten.

**Zusammenfassung**

- Das CUP-Syndrom macht ca. 2–5 % aller Krebserkrankungen aus.
- Die Therapie und Prognose hängt u. a. vom histologischen Befund sowie der Ausbreitung des Tumors ab.

- CUP-Tumore lassen sich grob in folgende Gruppen unterteilen:
  - Adenokarzinome
  - Plattenepithelkarzinome
  - Schlecht differenzierte Karzinome
  - Neuroendokrine Tumore
- Das durchschnittliche Überleben bei CUP-Syndrom-Patienten liegt zwischen 6 und 13 Monaten.

# Metastasen

Metastasen sind Absiedlungen von Primärtumoren in anderen Organen bzw. Geweben. Häufig sind sie es, die den Patienten mehr Beschwerden verursachen, als es der Primärtumor tut. Die molekularpathologischen Mechanismen der Metastasierung werden detailliert im Allgemeinen Teil dieses Buches behandelt. In diesem Abschnitt werden die häufigsten Metastasen und ihre therapeutischen Optionen dargestellt.

## Lebermetastasen

Die Therapie von Lebermetastasen () ist vielfältig und Gegenstand aktueller wissenschaftlicher Diskussionen. Zum einen kann eine kurative Resektion angestrebt werden, diese sollte jedoch nur angewendet werden, wenn sie gesichert durchgeführt werden kann. Weitere Therapieoptionen bei Lebermetastasen mit kurativer Zielsetzung sind zusätzlich zur OP bzw. lokale Therapieverfahren ().

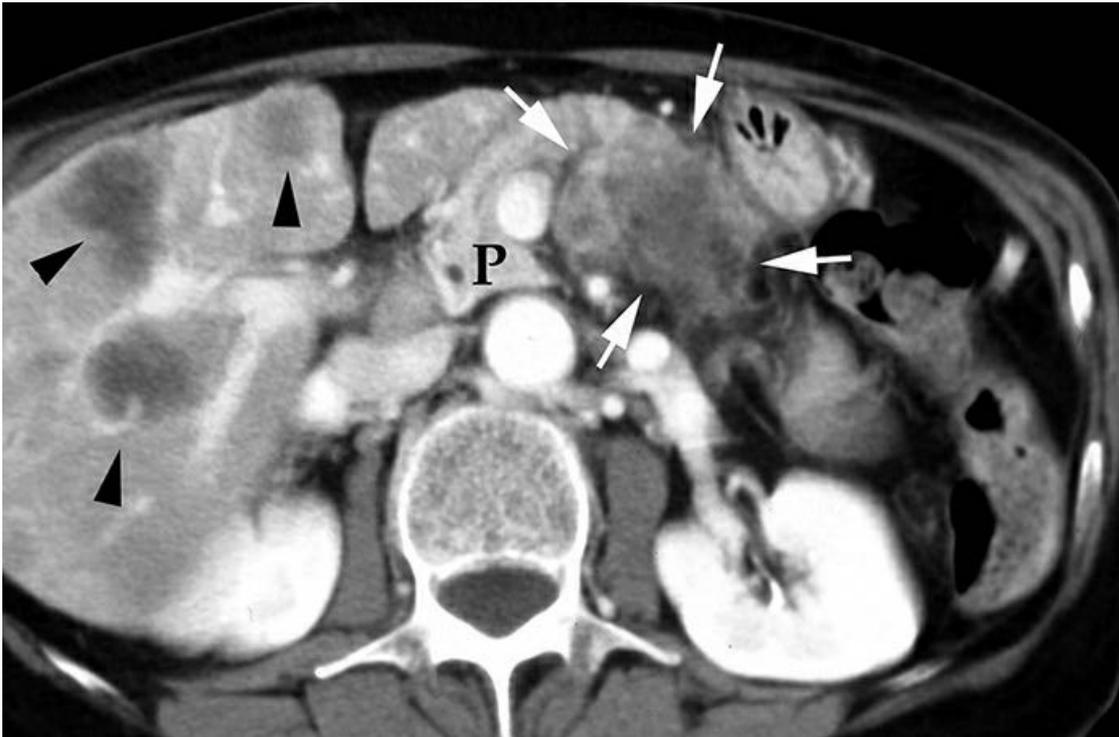


ABB. 34.1 Multiple Lebermetastasen

Im Rahmen eines palliativen Therapieansatzes kann bei ausgeprägtem Kapselschmerz eine Strahlentherapie oder eine Steroidtherapie durchgeführt werden. Auch eine systemische Chemotherapie oder eine lokale Chemotherapie können bei vorhandenen Lebermetastasen angewandt werden.

Die Prognose hängt vom Primärtumor ab. Studien haben eine 5-Jahres-Überlebensrate von 20–48 % bei solitären Lebermetastasen ergeben.

## Lungenmetastasen

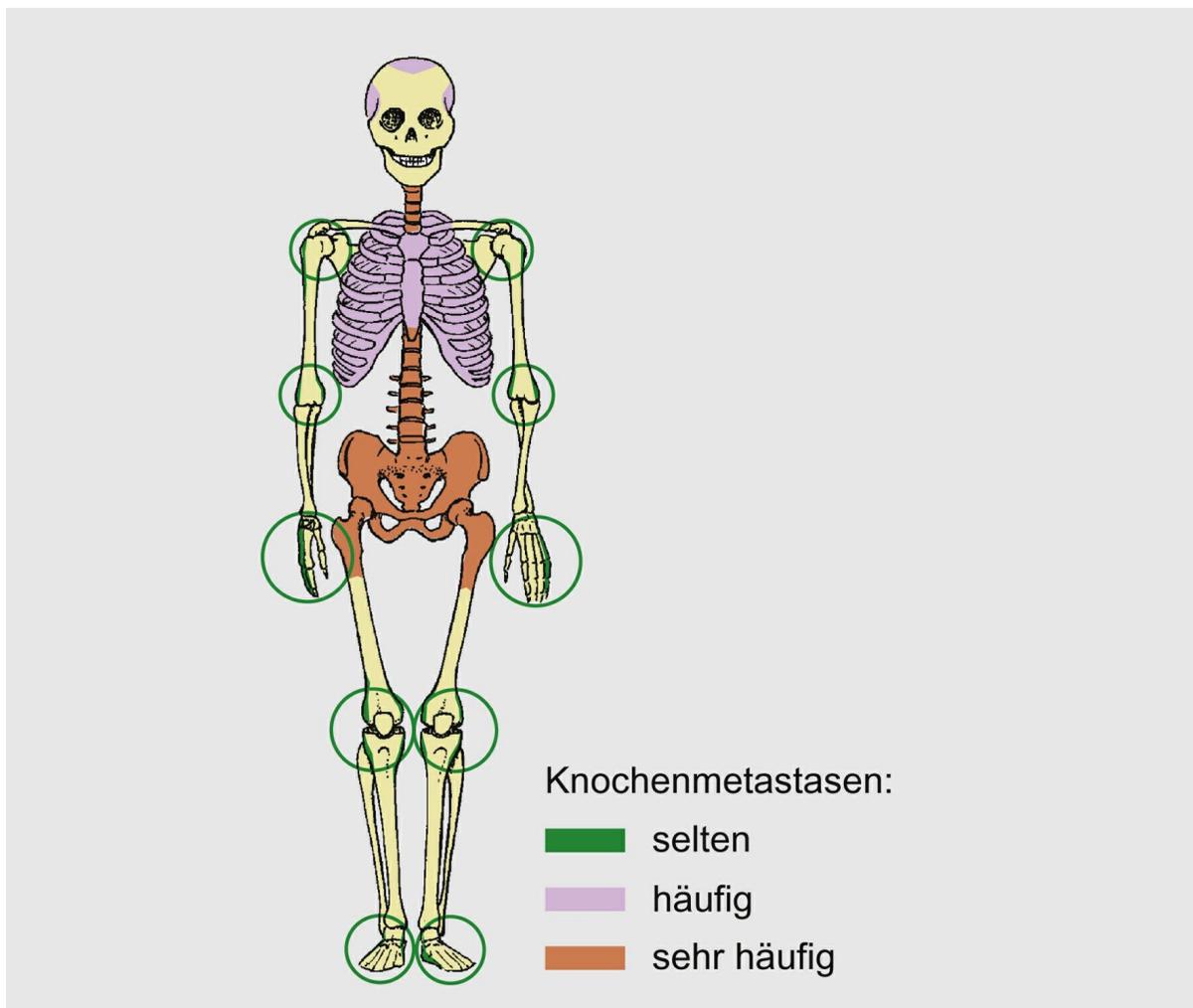
Wie bei den Lebermetastasen ist die Therapie von Lungenmetastasen () abhängig vom Primärtumor. Metastasen eines Mammakarzinoms werden anders therapiert als die eines Keimzelltumors. Eine systemische Chemotherapie erfolgt im Rahmen eines palliativen Therapieansatzes unter Berücksichtigung des Primärtumors. Operativ therapiert wird i. d. R. nur bei solitären pulmonalen Metastasen, d. h. ohne weitere Fernmetastasen. Die OP sollte in spezialisierten Zentren durchgeführt werden und ist bezüglich ihres Stellenwerts Gegenstand wissenschaftlicher Diskussionen. Die Strahlentherapie kann bei peripheren Lungenmetastasen erfolgen, jedoch sind potenzielle Strahlenschäden des Lungengewebes im Rahmen der Therapieentscheidung zu bedenken.



ABB. 34.2 Multiple Lungenmetastasen

## Knochenmetastasen

Knochenmetastasen ( ) treten am häufigsten im Achsen skelett auf. Primärtumore, die ossär metastasieren, sind das Mammakarzinom, Prostatakarzinom, Nierenkarzinom und Lungenkarzinom. Besonders im fortgeschrittenen Stadium können Knochenmetastasen zu schweren klinischen Komplikationen führen (Querschnittslähmungen bei instabilen Wirbelkörpermetastasen).

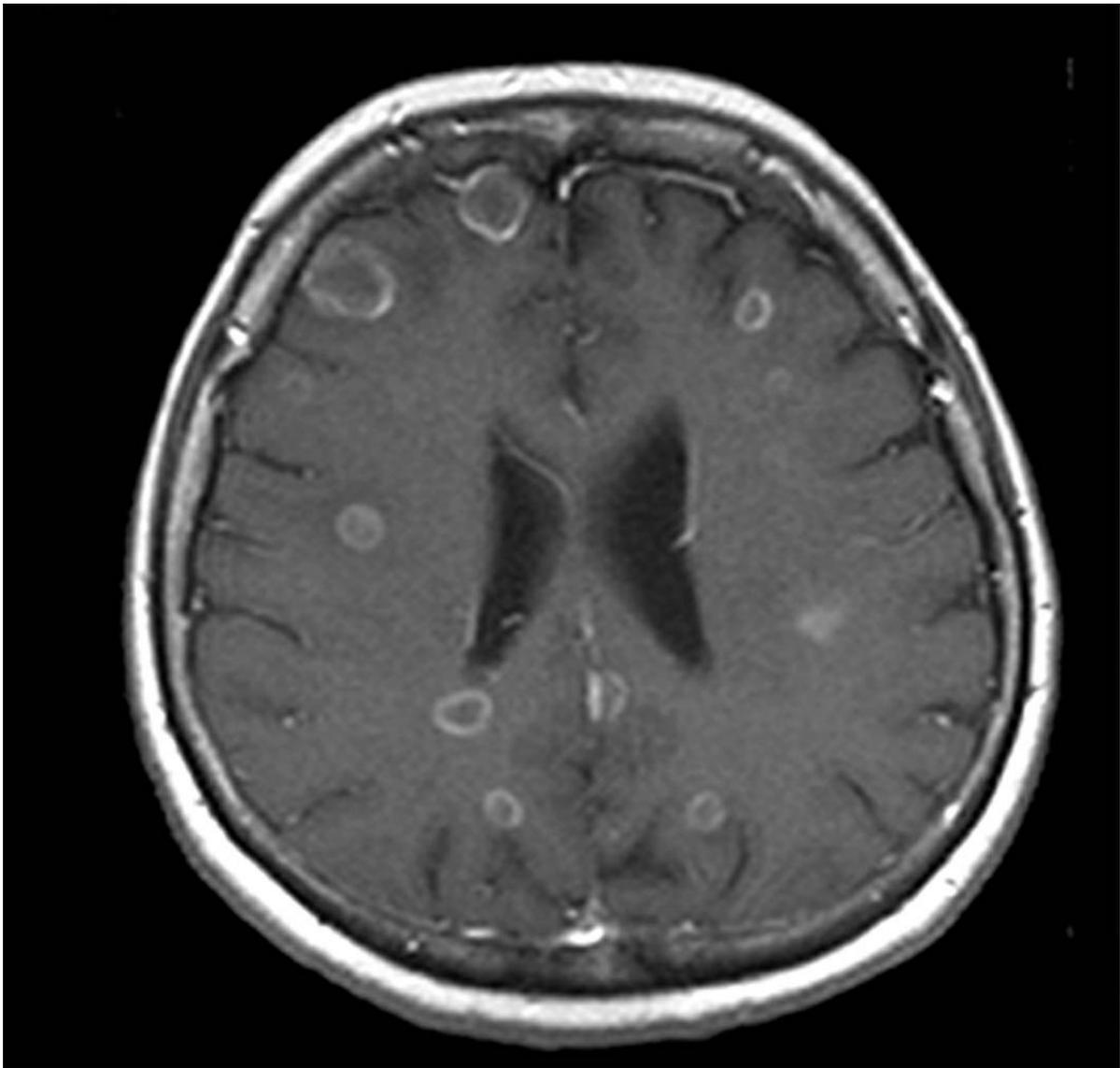


**ABB. 34.3** Häufige Lokalisationen von Knochenmetastasen

Eine operative Therapie von Knochenmetastasen ist v. a. indiziert bei instabilen Knochen, z. B. eine Kyphoblasie bei Wirbelkörperbefall. Die Strahlentherapie ist eine effektive Maßnahme zur Reduktion der Symptome (Schmerzsymptomatik) und Stabilisierung. In 80 % der Fälle erfolgt durch eine Strahlentherapie eine Verbesserung der Schmerzsymptomatik der Patienten bei ossärer Metastasierung. Die Chemotherapie besitzt aktuell keinen klinischen Stellenwert in der Therapie der Knochenmetastasen. Von zunehmender Bedeutung ist jedoch die osteoprotektive Therapie, diese verringert zum einen ossäre Komplikationen und reduziert die Schmerzen. Ein „Antitumoreffekt“ von Substanzen wie den Bisphosphonaten wird aktuell diskutiert.

## Zerebrale Metastasen

Insgesamt treten bei 10 % aller Tumorpatienten im Krankheitsverlauf zerebrale Metastasen auf ( ). Typische klinische Symptome sind Kopfschmerz, Übelkeit, Erbrechen, Persönlichkeitsveränderungen oder Krampfanfälle oder Lähmungserscheinungen.



**ABB. 34.4** MRT-Darstellung multipler Hirnmetastasen

Eine operative Therapie erfolgt bei isolierter Metastasierung und in Abhängigkeit der Tumorausbreitung. Ein strahlentherapeutischer Ansatz kann bei diffuser Metastasierung oder anderweitiger Inoperabilität durchgeführt werden. Eine Chemotherapie findet nur selten Anwendung, da nur wenige Zytostatika liquorgängig sind.

### **Zusammenfassung**

- Lungenmetastasen können bei solitären Vorkommen operativ reseziert werden. Im Falle einer systemischen Therapie spielt der Primärtumor eine bedeutsame Rolle bei der Therapieentscheidung.
- Zerebrale Metastasen treten bei 10 % aller Tumorpatienten im Krankheitsverlauf auf.
- Die operative Entfernung von zerebralen Metastasen erfolgt i. d. R. nur bei lokalisiertem Befall und in Abhängigkeit vom klinischen Benefit des Patienten.
- Knochenmetastasen treten am häufigsten im Achsenskelett auf.
- Zu den am häufigsten ossären metastasierenden Tumoren gehören: das Mammakarzinom, Prostatakarzinom, Nierenkarzinom und Lungenkarzinom.

---

# Weichteilsarkome

## OUTLINE

---

---

# Weichteilsarkome

## Epidemiologie

Weichteilsarkome stellen eine Gruppe unterschiedlicher Tumorentitäten mit mesenchymalen Ursprung dar ( ).

**Tab. 35.1**

### Unterschiedliche histologische Subtypen von Weichteilsarkomen

Histologischer Subtyp	Relative Häufigkeit
Leiomyosarkome	15–25 %
Liposarkom	10–15 %
Pleomorphe Sarkome/NOS	15–25 %
Synovialsarkome	6–10 %
GIST	3–5 %
Fibrosarkome	2–3 %
Angiosarkome	2–3 %
Rhabdomyosarkome	2 %
Endometriale Stromasarkome	2 %
Klarzellsarkome	1 %

Diese Tumoren machen bei Erwachsenen ca. 1 % aller malignen Tumoren und bei Kindern ca. 15 % malignen Tumoren aus. Die jährliche Inzidenz liegt bei ca. 1,5–2 pro 100 000 Einwohner. Die häufigste Lokalisation findet sich im Bereich der Extremitäten mit ca. 60 %, sarkomatöse Tumoren des Körperstamms und der Kopf-Hals-Region machen ca. 15 % aus.

In wenigen Fällen ist die Pathogenese sicher geklärt, häufig werden Weichteilsarkome in Zusammenhang mit ionisierender Strahlung gebracht. Eine Ausnahme ist das Ewing-Sarkom, für diese konnte eine tumorspezifische Translokation nachgewiesen werden. Die Translokation betrifft das sog. Ewing-Sarkom-Gen (EWS) auf Chromosom 22. Bei ca. 85–95 % der Patienten zeigt sich hier eine Fusion des EWS-Gens mit einem ETS-Gen auf Chromosom 11. Resultat ist das EWS/FL11-Fusionsprotein, das Eigenschaften eines Onkoproteins zeigt. In Bezug auf das Ewing-Sarkom werden des Weiteren Trisomien oder Tetrasomien eine Rolle in der Pathogenese nachgesagt.

## Klinik und Diagnostik

Eine differenzierte und sorgfältige Anamnese und klinische Untersuchung sind essenzielle Bestandteile der Diagnostik. Bei Verdacht auf ein Weichteilsarkom erfolgt vor histologischer Sicherung eine Ausbreitungsdiagnostik mittels MRT, CT bzw. konventionellen Röntgenuntersuchungen ( ). In Einzelfällen wird eine Diagnostik mittels PET-CT durchgeführt.



**ABB. 35.1** MRT eines Ewings-Sarkoms des Unterschenkels

Es wird empfohlen, die Biopsie an dem Krankenhaus vorzunehmen, an dem die weitere Therapie durchgeführt werden soll. Mittels offener Inzision, bildgestützter Feinnadelaspiration oder Stanzbiopsie soll hierbei genug Material zur Diagnosestellung und Typisierung gewonnen werden.

#### **Gastrointestinale Stromatumoren (GIST)**

Gastrointestinale Stromatumore (GIST) machen ca. 5 % aller Sarkome aus. Ihre Inzidenz liegt bei ca. 10–15/100 000 Einwohner pro Jahr. Das mediane Alter der Patienten liegt bei Diagnose ca. bei 55–65. Hinsichtlich der Geschlechterverteilung stellt sich kein Unterschied zwischen Männern und Frauen dar.

Häufigste **Lokalisationen** sporadischer GIST sind Magen (50–60 %) und Dünndarm (20–30 %). Als Ursprungsgewebe für GIST werden die interstitiellen Zellen von Cajal diskutiert, u. a. regeln diese Zellen als sog. Schrittmacherzellen die Magen- und Darmmotilität und zeigen eine Expression von c-KIT. Die Expression von c-KIT ist daher auch charakteristisch GIST, vielmehr lässt sich in 85 % der Fälle eine Mutation des c-kit-Gens nachweisen.

Die klinische Symptomatik ist häufig unspezifisch, u. a. berichten die Patienten über Völlegefühl, abdominale Beschwerden oder auch Bauchumfangszunahme. Bei ca. einem Drittel der Patienten wird ein GIST inzidentell im Rahmen einer Endoskopie oder Operation diagnostiziert.

Zirka 20–50 % der Patienten werden Diagnosestellung in einem fortgeschrittenen/metastasierten Stadium diagnostiziert. Am häufigsten erfolgt die Metastasierung in die Leber oder Peritoneum/Omentum, extraabdominelle Metastasen sind selten.

In der kurativen Therapie von GIST wird eine R0-Resektion des Tumors angestrebt, bei ausgedehnten Tumorbefunden kann eine neoadjuvante Therapie mit Imatinib durchgeführt werden. Zentraler Bestandteil der medikamentösen Therapie von GIST ist Imatinib, da diese Substanz (Erstzulassung für die Therapie der CML) c-KIT hemmt. Imatinib kann sowohl in der kurativen als auch in der palliativen Therapie von GIST zur Anwendung kommen. In der Zweit-Linientherapie kann eine Therapie mit Sunitinib erfolgen, weitere TKI zur medikamentösen Therapie von GIST werden aktuell im Rahmen von klinischen Studien untersucht. Der Strahlentherapie wird keine tragende Rolle in der Therapie des GIST eingeräumt.

Die **5-Jahres-Gesamt-Überlebensrate** von Patienten mit operiertem Primärtumor betrug vor der Entwicklung von Imatinib ca. 50 %, bei Patienten mit einer Tumorgöße > 10 cm ca. 20–35 %. Aktuell beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate von Patienten fortgeschrittener Tumorerkrankung ca. 45 %. Der c-kit-Genotyp wird als prädiktiver Parameter betrachtet.

### Stadieneinteilung

Weichteilsarkome werden am häufigsten nach dem 3-gradigen Klassifikationsschema der „French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group“ (FNCLCC) klassifiziert ( ).

**Tab. 35.2**

### Stadieneinteilung von Sarkomen

Stadium	UICC-/FNCLCC Grad	T	N	M
IA	niedrigmaligne	T1a/b	N0	M0
IB	niedrigmaligne	T2a/b	N0	M0
IIA	niedrigmaligne	T1a/b	N0	M0
IIB	niedrigmaligne	T2a	N0	M0
III	hochmaligne	T2b	N0	M0
	hochmaligne	T2b	N1	M0
IV	jedes G	jedes T	N1	M0
	jedes G	jedes T	jedes N	M0

Von prognostischer Bedeutung sind Grading, die Tumorgöße und die Tumorlokalisation. Auf diesen Prognosefaktoren basiert die Stadieneinteilung der UICC bzw. AJCC.

### Therapie

#### Chirurgie

Eine erfolgreiche Therapie erfolgt interdisziplinär und abhängig vom Tumorstadium und den Prognosefaktoren (Grading, Größe, Lokalisation).

Grundlage jeder kurativen Therapie ist die R0-Resektion des Sarkoms, i. d. R. gefolgt von einer Radiotherapie bei hochmalignen Tumoren.

Sollte eine R0-Resektion nicht durchführbar sein, werden neoadjuvante Therapieoptionen erwogen. Da der Stellenwert dieser Maßnahmen Gegenstand wissenschaftlicher Diskussion ist, sollte eine derartige Therapie immer im Rahmen kontrollierter Behandlungskonzepten und an spezialisierten Zentren erfolgen. R1-Resektionen gehen jedoch mit einem deutlich erhöhten Rezidivrisiko einher, denn in dem peritumoralen Weichteil konnten in Studien bis zu 65 % vitaler Tumorzellen nachgewiesen werden.

#### Strahlentherapie

Die Strahlentherapie ist Bestandteil vieler multimodaler, interdisziplinärer Therapiekonzepte. Studien zeigen in bis zu 90 % der Fälle eine lokale Tumorkontrolle, die es u. a. ermöglicht, mutilierende Operationen zu vermeiden.

#### Therapie bei irresektabler oder metastasierter Erkrankung

Der palliative Therapieansatz bei Weichteilsarkomen (ausgenommen GIST) beinhaltet neben lokalen Therapieverfahren eine Kombinationschemotherapie. In Abhängigkeit von Patienten sowie des Primärtumors kann auch eine sequenzielle Monotherapie erwogen werden, da diese u. a. weniger nebenwirkungsvoll ist. Chemotherapeutika zur palliativen Therapie von Weichteilsarkomen sind Gegenstand multipler aktueller Studien, die gibt einen Überblick über die diskutierten Therapeutika.

**Tab. 35.3**

### Mögliche subtypenspezifische Chemotherapeutika bei WTS

Tumortyp	Potenzielle Therapieoptionen
Synovialsarkom	Ifosfamid + Adriamycin, Trabectedin
Leiomyosarkom	Adriamycin, Ifosfamid, DTIC, Gemcitabin
GIST	Imatinib, Sunitinib
Rhabdomyosarkome	Actinomycin-D/Adriamycin, Vincristin, Topoisomerase-I-Inhibitoren
uterines Leiomyosarkom	Adriamycin, DTIC, Gemcitabin + Docetaxel, Ifosfamid
Angiosarkome (Kopf/Hals)	Paclitaxel, Adriamycin, Vinorelbine, Sorafenib

### Prognose

Großen Einfluss auf die 5-Jahres-Überlebensraten haben die Stadieneinteilung, der histopathologische Subtyp sowie die Körperlokalisation.

- Extremitätensarkome 70–75 %
- Retro-/intraperitoneale Sarkome 50 %
- Sarkome der Kopf-/Halsregion 30–40 %  
zeigt die 5-Jahres-Überlebensraten nach dem UICC/AJCC-Stadium.

**Tab. 35.4****Jahres-Überlebensrate nach UICC-Stadien**

Stadium	5-JÜR
Stadium I	85–96 %
Stadium II	72–78 %
Stadium III	50 %
Stadium IV	10 %

**Zusammenfassung**

- Weichteilsarkome sind eine heterogene Gruppe von Tumorentitäten mesenchymalen Ursprungs.
- Häufigster histologischer Subtyp ist das Liposarkom.
- Der einzige kurative Therapieansatz ist die vollständige operative Entfernung des Tumors.
- Im Stadium I beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate ca. 85–95 %.

---

# Erweiterter Teil

## OUTLINE

---



---

# Zusatzwissen

## OUTLINE

---



# Onkologische Erkrankungen im Kindesalter

Jährlich erkranken etwa 2 000 Kinder in Deutschland an einem malignen Tumor. Neben Unfällen stellen diese Tumoren damit die zweithäufigste Todesursache von Kindern dar. Insgesamt handelt es sich um eine sehr heterogene Gruppe von Erkrankungen. Hämatoblastosen sind die häufigsten malignen Neoplasien bei Kindern. Unter den soliden malignen Tumoren bilden Hirntumoren die größte Gruppe ( ).

**Tab. 36.1**

## Häufigkeit maligner Tumoren bei Kindern und Jugendlichen < 15 Jahren (1995–2004, Kinderkrebsregister)

Leukämien 33,1 %	Lymphome 12,2 %	Häufige solide Tumoren 51,1 %	Andere 4,5 %
ALL	Hodgkin	Hirntumoren 21,4 %	Langerhans-Zell-Histiozytose
AML	Non-Hodgkin	Nephroblastom 6,9 %	endokrine Tumoren
		Neuroblastom 8,3 %	Hepatoblastom
		Knochentumoren 4,5 %	Nasopharynxkarzinom
		Weichteilsarkome 6,6 %	
		Keimzelltumoren 3,4 %	

Der häufigste bei Kindern vorkommende Tumor ist die akute lymphatische Leukämie (ALL) mit einem Anteil von 27 % an allen malignen Tumoren.

### Ätiologie

Die Ätiologie von malignen Tumoren bei Kindern ist bis heute noch nicht eindeutig geklärt.

Allgemein differenziert man zwischen **exogenen** und **endogenen Faktoren**, die zur Krankheitsentstehung führen. Es zeigt sich jedoch, dass maligne Tumoren im Kindesalter, die durch endogene Faktoren hervorgerufen werden, gegenüber endogen verursachten Tumoren im Erwachsenenalter überwiegen.

Beispiele für endogene Faktoren sind:

- **Down- Syndrom:** Diese Krankheit wird durch eine numerische Chromosomenaberration verursacht (Trisomie 21) und geht mit einem erhöhten AML-Risiko einher.
- **Fanconi- Anämie:** Hierbei handelt es sich um eine Erbkrankheit, bei der es aufgrund eines fehlerhaften DNA-Reparaturmechanismus zu einem erhöhten Vorkommen maligner Tumoren kommt.

Exogene Faktoren sind z. B.:

- **Radioaktive Strahlung:** Der Unfall in Tschernobyl z. B. führte in der umliegenden Region bei Kindern und Erwachsenen zu einem erhöhten Vorkommen von Schilddrüsenkarzinomen.
- **Viren:** Infektionen mit dem Epstein-Barr-Virus werden in Zusammenhang mit Lymphomen wie dem Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) gebracht.

### Epidemiologie

Jährlich erkranken 15 von 100 000 Kindern unter 15 Jahren in Deutschland an einem malignen Tumor. Die Häufigkeiten variieren je nach Alter des Kindes. Maligne Neoplasien wie das Neuroblastom oder der Wilms- Tumor treten vermehrt im Kleinkind- und Säuglingsalter auf, Knochentumoren ( Osteosarkom, Ewing- Tumor) oder Morbus Hodgkin kommen hingegen eher bei älteren Kindern und Jugendlichen vor. Die Geschlechterverteilung weist für Jungen ein statistisch höheres Risiko auf, an einem Tumor zu erkranken, als für Mädchen.

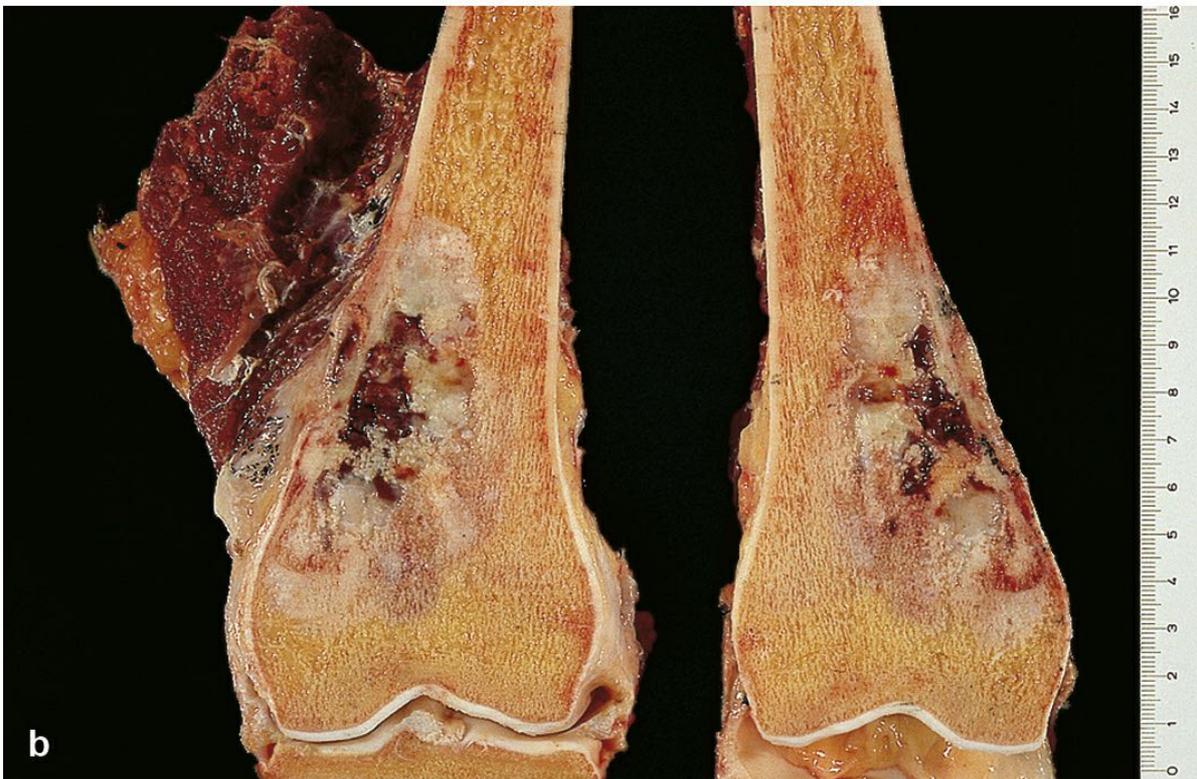
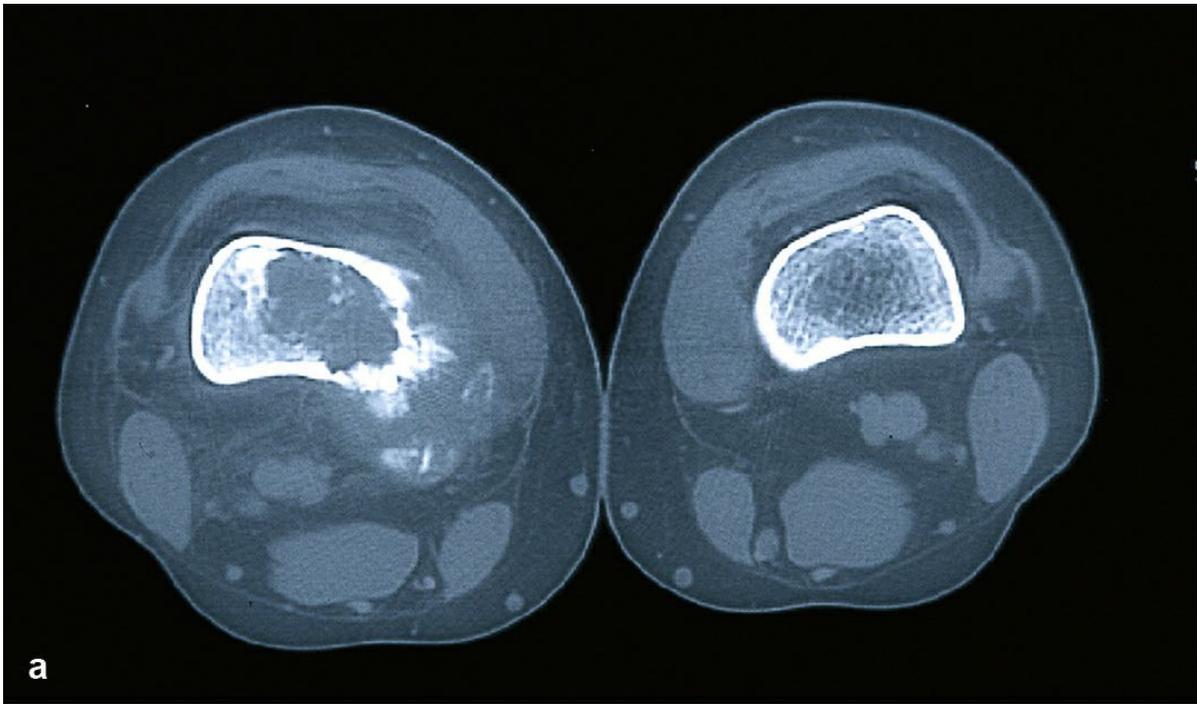


ABB. 36.1 CT-Aufnahme (a) und Resektionspräparat (b) eines Osteosarkoms

### Klinik und Diagnostik

Häufig präsentieren sich maligne Tumoren im Kindesalter symptomarm und schnell wachsend. Diese beiden Eigenschaften verdeutlichen die Bedeutung einer frühen und präzisen Diagnostik im Rahmen einer erfolgreichen Therapie. Dies wird am besten durch eine frühe Zuweisung der Kinder an eine Kinderklinik mit hämatologisch-onkologischer Abteilung ermöglicht.

Als Ursache einer unklaren Schwellung oder persistierender Schmerzen (4 Wochen) muss immer an einen malignen Tumor gedacht werden.

### Therapie

Die Therapie von onkologischen Erkrankungen im Kindesalter ist immer auf Heilung ausgerichtet. Sie beinhaltet abhängig von Diagnose und Diagnosestellung (Biopsie) meist eine multimodale Therapie, bestehend aus Chemotherapie (adjuvant, neoadjuvant) und ggf. Lokaltherapie (Operation oder Bestrahlung).

Große Aufmerksamkeit wird während der Behandlung und im Anschluss daran auf die Untersuchung möglicher Spätfolgen und Rückfälle gelegt. Nicht selten führen der Tumor oder die Behandlung durch Chemo- und Strahlentherapie zu Schäden an Knochen, Hormondrüsen oder am Herzen. Bei 5 % aller behandelten Kinder kommt es erneut zu einer Neoplasie, wobei sehr schwierig zu differenzieren ist, welches der einzelnen Therapieelemente dafür verantwortlich ist.

### Mögliche Spätfolgen einer Therapie

- Knochen- und Knorpelschäden (Osteoporose)
- Wachstumsstörungen

- Schilddrüsenfehlfunktion
- Leber- und Nierenschäden (insbesondere tubuläre Funktionsstörung der Niere)
- Fibrosierung z. B. von kardialem Gewebe (Herzinsuffizienz)
- Infertilität, Ovarialinsuffizienz
- Schwerhörigkeit
- Lungenfibrose
- Neurologische Schäden (Entwicklungsverzögerung, Teilleistungsstörungen, Polyneuropathie)
- Körperliche Verfassung
- Psychisches Befinden
- Soziale Beziehungen
- Funktionsfähigkeit in Alltag und Beruf
- Entwicklung aktiver Verarbeitungsstrategien
- Verbesserung des Selbstwertgefühls
- Reduktion von Angst, Depression und Hoffnungslosigkeit
- Entlastung der Patienten durch Anleitung zum Ausdruck ihrer Gefühle wie Angst oder Verzweiflung
- Förderung der aktiven Beteiligung des Patienten an der Behandlung
- Sie können die Manifestation eines okkulten Tumors darstellen.
- Sie können einen letalen Verlauf nehmen.

### Prognose

Im Gegensatz zu Erwachsenen besitzen Kinder durchschnittlich eine wesentlich bessere Prognose. Aufgrund der großen Fortschritte der Therapie liegt die mittlere 5-Jahres-Überlebensrate aller malignen Tumoren bei ca. 70 %.

## Notfälle bei pädiatrischen Krebspatienten

Akute Komplikationen bei pädiatrischen Krebspatienten sind in den meisten Fällen assoziiert mit der onkologischen Grunderkrankung oder im Zusammenhang mit der Behandlung des Krebsleidens.

Infektionen treten am häufigsten aufgrund des reduzierten Immunstatus auf, entweder durch die Erkrankung selbst oder z. B. im Rahmen einer therapieinduzierten Neutropenie.

Kardiopulmonale Komplikationen umfassen unterschiedliche Erkrankungen. Dazu gehören u. a. Pleuraergüsse und Perikardergüsse. Pathophysiologisch sind diese häufig durch das Malignom oder begleitende Infektionen verursacht. Bei mediastinalen Tumoren kann es in seltenen Fällen zu einem V.-cava-superior-Syndrom kommen. Deutlich häufiger werden venöse Thrombosen diagnostiziert.

Abdominelle Notfälle beinhalten Perforationen und Blutungen. Sie treten häufig aufgrund lokalen Tumorwachstums oder im Rahmen der Therapie, z. B. bei erhöhter Steroidtherapie, auf. Weitere gastrointestinale Notfälle sind die neutropene Kolitis oder die Pankreatitis.

Urologische und nephrologische Notfälle sind zum einen Obstruktionen des Urogenitalsystems oder Schädigungen der Niere durch eine Nephrokalzinose im Rahmen eines Tumorlysis-Syndroms oder durch nephrotoxische Substanzen.

Weitere Komplikationen sind neurologische Notfälle (z. B. Krampfanfälle, Schlaganfälle), metabolische Notfälle (Tumorlysesyndrom) oder Komplikationen aufgrund der hohen Tumormasse des Patienten (bei Leukämien).

### Zusammenfassung

- Maligne Tumoren sind nach Unfällen die zweithäufigste Todesursache bei Kindern.
- Jährlich erkranken 15/100 000 Kindern unter 15 Jahren in Deutschland an einer malignen Erkrankung.
- Die 5-Jahres-Überlebensrate aller malignen Tumoren liegt bei 70 %.
- Maligne Tumoren präsentieren sich häufig symptomarm, z. B. in Form einer schmerzlosen Schwellung oder durch diffuse Schmerzen.
- Bei 5 % aller behandelten Kinder kommt es zur erneuten Entstehung einer Neoplasie.
- Hämatoblastosen, speziell ALL und AML, machen einen Großteil der onkologischen Erkrankungen im Kindesalter aus.

# Therapieverfahren

Trotz der ständig verbesserten, multimodalen therapeutischen Möglichkeiten ( ) beträgt die Heilungsrate aller Krebspatienten in Deutschland aktuell nicht mehr als 50 %. Diesem Umstand liegt v. a. die Zunahme der Patienten mit Mamma-, Lungen- und Kolonkarzinomen zugrunde, Krankheiten, die mit den heutigen Therapiemaßnahmen ( ) nur schwer heilbar sind. Grundsätzlich unterscheidet man in der Therapie maligner Erkrankungen zwischen drei Ansätzen:

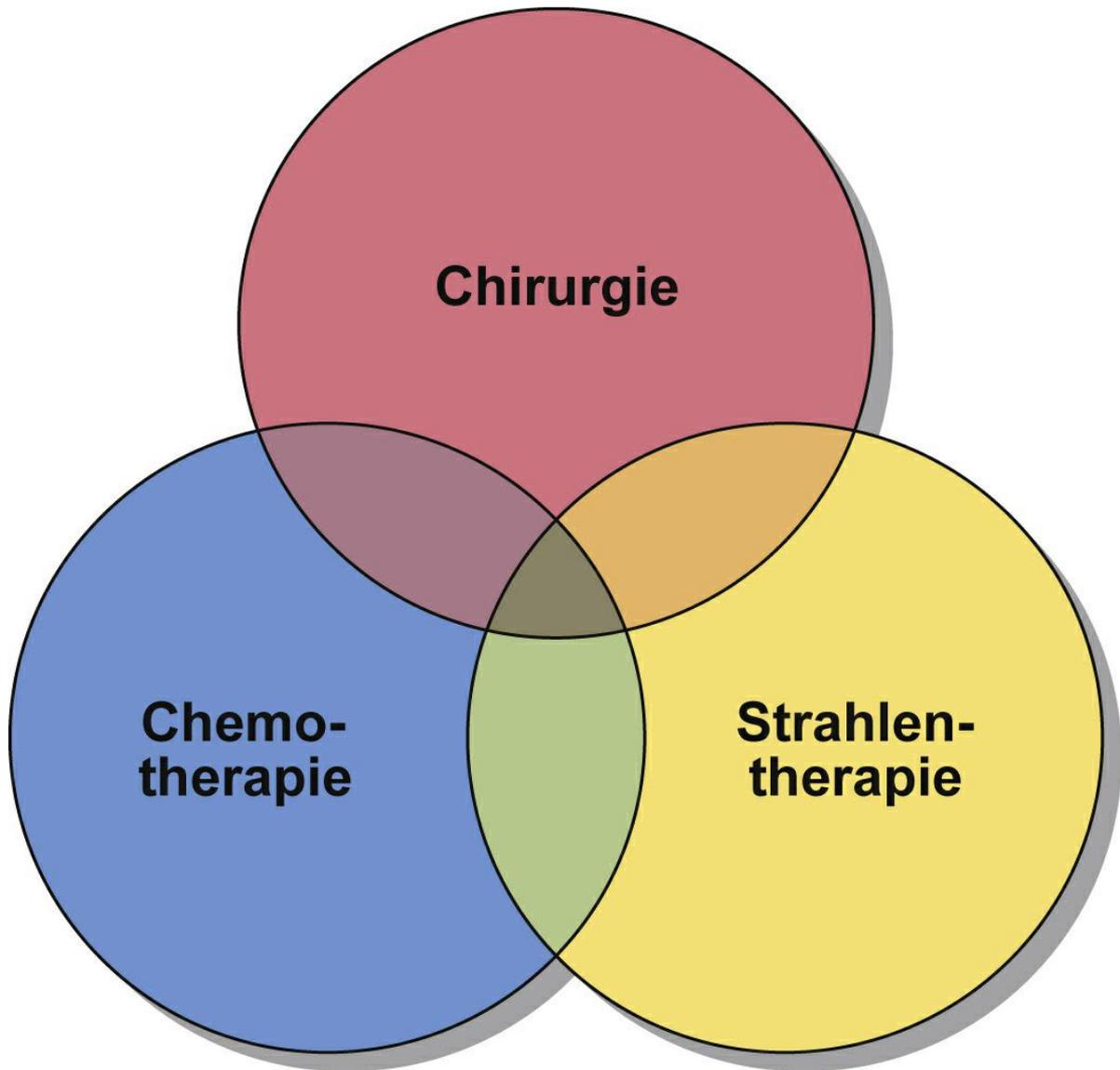


ABB. 37.1 Die drei Pfeiler der heutigen Tumorthherapie

- Kurativ (auf Heilung ausgerichtet)
- Palliativ (lindernd)

Bei einer kurativen Therapie erfolgt, unter Berücksichtigung der Therapierisiken, die Heilung des Patienten durch vollständige Entfernung der Tumors oder Zerstörung aller Tumorzellen. Ist dies nicht mehr möglich, versucht man, eine Lebensverlängerung des Patienten zu erreichen bzw. dem Patienten ein Sterben in Würde zu ermöglichen.

## Remission

Im Rahmen der Therapie von Malignomen beschreibt der Begriff der Remission die Verkleinerung von Tumor oder Metastasen unterschiedlichen Ausmaßes. Von einer „vollständigen Remission“ spricht man beim vollständigen Rückgang des Tumors und seiner Metastasen.

## Operative Therapie

Operative Maßnahmen sind wichtiger Bestandteil aktueller multimodaler Therapieansätze von Krebserkrankungen. Nicht selten werden sie in Kombination mit nicht-operativen, adjuvanten/neoadjuvanten Therapiemaßnahmen durchgeführt. Man differenziert zwischen kurativen, nicht-kurativen und präventiven Eingriffen ( ). Zusätzlich werden operative Verfahren auch im Rahmen des Tumorstagings durchgeführt.

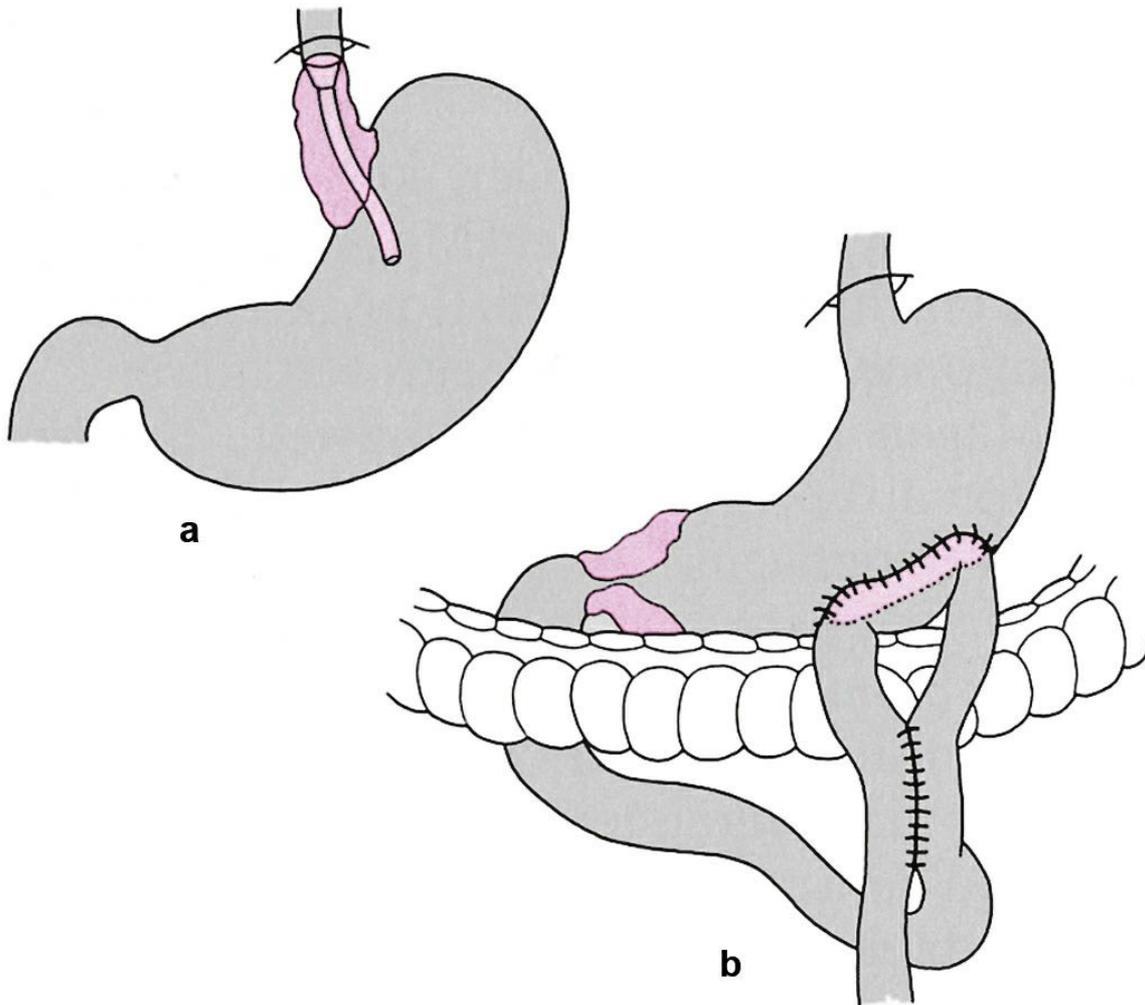
**Tab. 37.1**

**Präventive Operationen bei Tumorerkrankungen**

Krankheitsbild	Tumor	Präventive Operation
Kryptorchismus	Hodenkarzinom	Orchidopexie
familiäre adenomatöse Polyposis (FAP)	Kolonkarzinom	Kolektomie
familiäres Mammakarzinom	Mammakarzinom	subkutane Mastektomie

Als kurative Eingriffe gelten solche, die den Tumor radikal resezierern (R0), wobei keine Fernmetastasen vorliegen bzw. diese ebenfalls radikal entfernt werden können. Ein Beispiel ist die Mono-bloc- Entfernung des Magens bei vorliegendem Magenkarzinom.

Operationen, bei denen der Tumor nicht komplett entfernt werden kann bzw. Fernmetastasen vorliegen und eine Heilung des Patienten nicht mehr möglich ist, bezeichnet man als „nicht kurative Maßnahmen“. Von einer palliativen Tumorbehandlung erwartet man keine Heilung des Patienten, sondern in erster Linie eine Symptombesserung. Beispiel hierfür ist eine palliative Magenresektion bei Magenausgangsstenose ( ).



**ABB. 37.2** Palliative Operationsverfahren beim Magenkarzinom: endoösophagealer Tubus (a) und Gastroenterostomie (b)

### Zytostatische Therapie

Die zytostatische Therapie (= Chemotherapie) basiert auf einer Vielzahl von Wirkungsmechanismen. Die verwendeten Substanzen führen u. a. zur Apoptose, Zelldifferenzierung oder Seneszenz (*lat.* alt werden) der Tumorzellen. Aufgrund der Unterschiede zwischen malignen und gesunden Zellen greifen chemotherapeutische Maßnahmen Erstere stärker an und führen dadurch v. a. zu deren Zerstörung. zeigt einige mögliche Kriterien, nach denen Chemotherapien unterteilt werden können.

**Tab. 37.2****Einteilungsmöglichkeiten von zytostatischer Therapie bei malignen Erkrankungen**

Zeitpunkt der Anwendung	Therapieziel	Art der Anwendung
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Induktionstherapie</li> <li>• Konsolidierungstherapie</li> <li>• Adjuvant</li> <li>• Neoadjuvant</li> <li>• Erhaltungstherapie</li> <li>• Salvage-Therapie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kurativ</li> <li>• Hochdosis-Chemotherapie</li> <li>• Palliativ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Systemisch</li> <li>• Regional</li> <li>• Topisch</li> </ul>

Aufgrund der Tatsache, dass auch gesunde Zellen durch die Chemotherapie angegriffen werden, kann es zu Nebenwirkungen kommen. Dabei unterscheiden sich die Symptome je nach betroffenem Organsystem (Hämatopoese, Verdauungssystem, Nervensystem, Niere etc.). Nebenwirkungen von besonderer klinischer Relevanz sind z. B. die temporäre Beeinträchtigung des Immunsystems sowie die toxischen Auswirkungen mancher Medikamente auf Herz, Gastrointestinaltrakt oder Nieren. Begleiterscheinungen wie Übelkeit und Erbrechen sind aufgrund verbesserter Medikamente heute gut behandelbar und deshalb meist von geringerer klinischer Bedeutung.

## Hochdosis-Chemotherapie und Stammzelltransplantation

Das Knochenmark ist bei vielen Therapien der dosislimitierende Faktor, da bei diesen Chemotherapien das blutbildende System stark angegriffen werden kann. Durch die Möglichkeit einer hoch dosierten Chemotherapie (Hochdosis-Chemotherapie, HDT) in Kombination mit einer Stammzelltransplantation (SZT) ist man jedoch in der Lage, die Therapie zu intensivieren mit dem Ziel einer größeren Nachhaltigkeit.

Die Stammzelltransplantation ist in diesem Zusammenhang notwendig, weil es durch die hohe Dosierung der verwendeten Substanzen zu einer irreversiblen Schädigung des Knochenmarks kommt. Anhand der Herkunft der verwendeten Stammzellen differenziert man zwischen einer autologen und einer allogenen Transplantation.

Bei einer autologen SZT verwendet man patienteneigene Stammzellen, die vor der Chemotherapie gewonnen, konserviert und nach der Therapie retransfundiert werden.

Im Rahmen einer allogenen SZT erhält der Patient Stammzellen eines fremden Spenders. Dabei spielt die Immunreaktion der transplantierten Zellen gegen den Empfänger (sog. Graft-versus-Host-Reaktion) eine wichtige Rolle, weshalb möglichst nur Transplantate verwendet werden, deren Histokompatibilitätsantigene identisch mit denen des Empfängers sind.

Der Vorteil der allogenen SZT gegenüber der autologen liegt zum einen darin, dass die Spenderzellen von einem gesunden Patienten stammen und somit frei von Leukämie- oder Lymphomzellen sind. Zum anderen entsteht möglicherweise eine Immunaktivität des Transplantats gegen die Zellen des Malignoms (sog. Graft-versus-Leukemia-Effekt). Indikationen einer allogenen SZT sind z. B. Leukämien. Die Nebenwirkungen und Komplikationen einer allogenen KMT können schwerwiegend sein. Es handelt sich hierbei um Infekte (bedingt durch die lang anhaltende Immunsuppression nach der Transplantation), Immunreaktionen (Graft-versus-Host-Reaktion) oder Transplantatversagen (fehlende oder inkomplette Rekonstitution der Hämatopoese durch das Knochenmark des Spenders).

## Hormontherapie

Durch eine Veränderung der Hormoneinflüsse auf den Tumor versucht man in der Therapie einiger Tumoren, deren Wachstum zu inhibieren. Die verwendeten Substanzen wirken z. B. als Antihormone am Hormonrezeptor des Tumors proapoptotisch. Vorteile dieses Therapieverfahrens sind neben seiner Antitumorwirkung die überwiegend einfache Einnahme (oral) und meist relativ geringe Nebenwirkungen (wenig hämatotoxische Wirkung). Eine Hormontherapie kann jedoch bis heute nur bei einigen Subgruppen bestimmter Tumorerkrankungen (z. B. Mamma- und Prostatakarzinom) angewendet werden.

## Immuntherapie

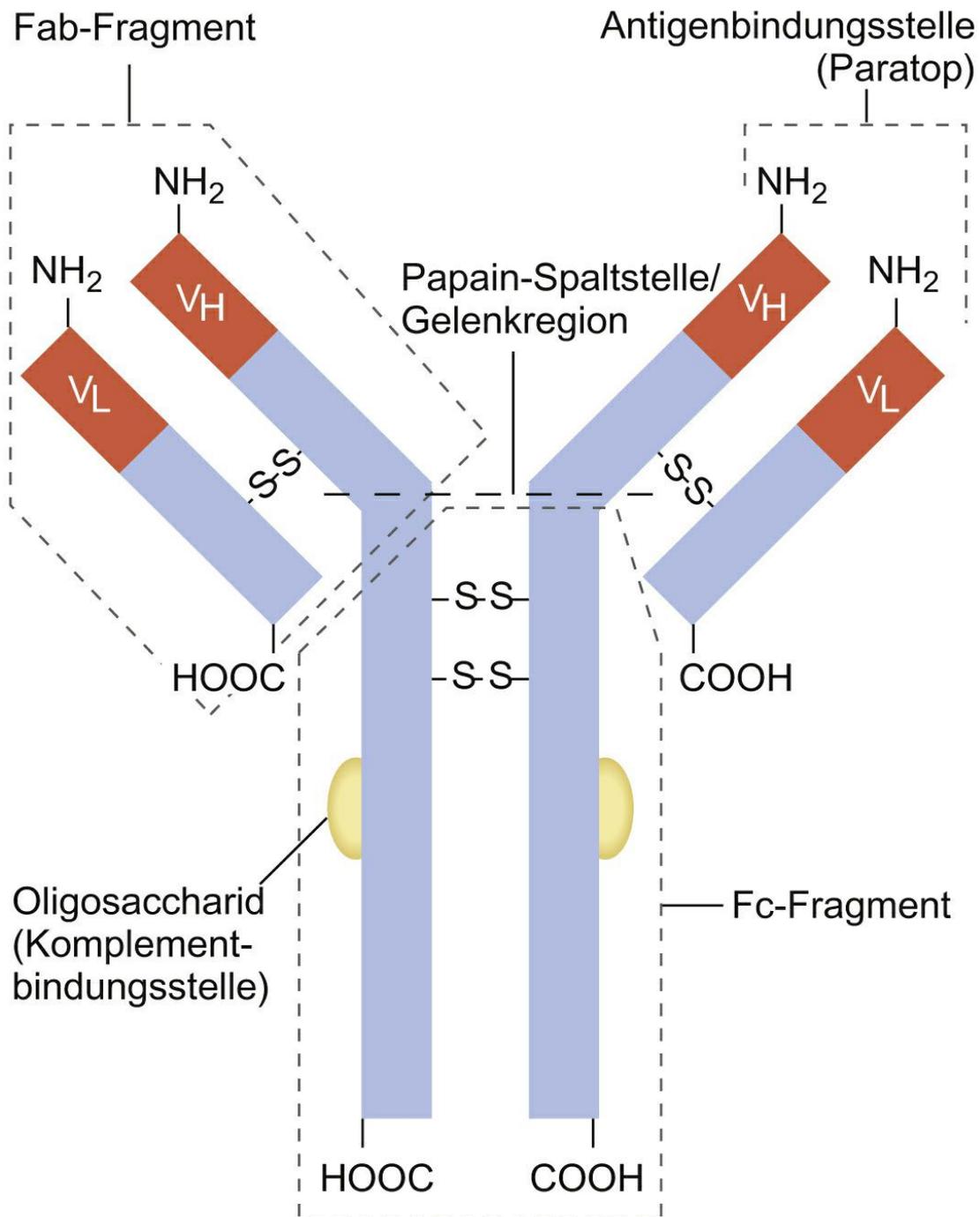
Die Immuntherapie von Krebserkrankungen kann man grob in aktiv und passiv unterteilen. „Aktiv“ bedeutet, dass das Immunsystem des Patienten stimuliert wird, damit es die Tumorzellen bekämpft (vergleichbar mit einer aktiven Impfung). Im Rahmen einer passiven Immuntherapie bekommen die Patienten z. B. fertige Antikörper „gegen“ die Zellen bzw. zelluläre Bestandteile des Tumors verabreicht. Beispiele für Bestandteile der passiven Immuntherapie sind:

- Antikörpertherapie (s. u.)
- Adoptiver T-Zell-Transfer
- Die Behandlung mit lymphokinaktivierten Killerzellen ist eine Therapiemethode, die sich noch in der klinischen Studienphase befindet. Hierbei werden u. a. in vitro mononukleäre Zellen stimuliert, um sie anschließend zur Behandlung des Patienten zu verwenden.

## Antikörpertherapie

Im Rahmen der Antikörpertherapie kommen eine Vielzahl Antikörper zur Anwendung, wobei in den meisten Fällen rekombinante, monoklonale oder chimäre Antikörper verwendet werden.

Monoklonale Antikörper wirken gegen spezifische Zielstrukturen, die vermehrt auf den zu therapierenden Tumorzellen gefunden werden. Sie werden mittels gentechnologischer Verfahren konstruiert und in Zellkulturen amplifiziert, bevor sie beim Patienten im Rahmen der Therapie zur Anwendung kommen ( ).



$V_L$  = Variabler Anteil der L-Kette  
 $V_H$  = Variabler Anteil der H-Kette

ABB. 37.3 Schematische Darstellung eines Antikörpers

Chimäre Antikörper bestehen teilweise aus humanen bzw. tierischen Komponenten. Zur Herstellung eines chimären Antikörpers werden z. B. die variablen Domänen eines IgG-Moleküls der Maus auf die konstanten Regionen eines menschlichen Antikörpers transferiert. Sinn dieses Verfahrens ist eine Verringerung der Immunogenität der murinen Antikörperanteile, die u. a. zu einer klinischen Hypersensibilisierung des Patienten führen kann. Beispiele etablierter Antikörpertherapien sind:

- Rituximab bei B- und T-Zell-Lymphomen
- Trastuzumab bei HER2-überexprimierenden Mammakarzinomen

## Strahlentherapie

Insgesamt erhalten ca. zwei Drittel aller Krebspatienten eine Strahlentherapie, die entweder allein oder in Kombination mit anderen Behandlungsmethoden (Chemotherapie, Operation) im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzepts eingesetzt wird.

### Verwendete Strahlenarten

Im Rahmen der Strahlentherapie werden in Abhängigkeit von der Therapieform (s. u.) unterschiedliche Strahlenarten verwendet. In der **Teletherapie** werden mit einem Linearbeschleuniger erzeugte Elektronen und Photonen verwendet. Im Rahmen der **Brachytherapie** hingegen kommen v. a. sog. natürliche  $\gamma$ -Strahler zu Anwendung.

## Ziele

Neben Heilung und langfristiger Tumorkontrolle sind die Funktionserhalt von Organen und Normalgewebe sowie im Rahmen einer palliativen Therapie die Eindämmung von krankheitsbedingten Symptomen weitere Ziele der Strahlentherapie.

Beispiel für eine organerhaltende Therapie ist die Bestrahlung des Mammakarzinoms. Galt bis vor 10–15 Jahren die Brustamputation als einzige Heilungschance, ist es heute möglich, nahezu 80 % aller Patientinnen mittels einer interdisziplinären Therapie aus Operation und Bestrahlung erfolgreich zu behandeln.

Die erfolgreiche Bestrahlung von Lymphomen, Kehlkopf- oder Prostatakarzinomen ist exemplarisch für die kurativen Ansätze in der Strahlentherapie.

Auch im Rahmen von palliativen Therapieansätzen findet die Strahlentherapie Anwendung, beispielsweise können in ca. 80 % der Fälle durch Knochenmetastasen bedingte Schmerzen mittels strahlentherapeutischer Intervention gelindert werden.

## Formen der Strahlentherapie

Generell unterscheidet man drei Formen der Strahlentherapie:

- Teletherapie
- Brachytherapie
- Radionuklidtherapie

Unter „Teletherapie“ (auch „externe“ oder „perkutane Bestrahlung“) versteht man eine Form der Strahlentherapie, bei der sich die Strahlenquelle in einem vergleichsweise großen Abstand (ca. 100 cm) zum Patienten befindet. Da das gesunde Gewebe ebenfalls durchstrahlt wird, versucht man durch unterschiedliche Techniken (z. B. Mehrfeldertechnik), die Strahlenbelastung für dieses so gering wie möglich zu halten.

Bei der Brachytherapie wird die Strahlenquelle in unmittelbare Nähe des Tumors gebracht. Diese Methode wird v. a. in Körperhöhlen (z. B. Uterus) oder vorgeformten Körperwegen (z. B. Ösophagus) angewandt.

Die Wirkung der Radionuklidtherapie beruht v. a. auf der Anreicherung des Pharmakons im Tumorgewebe. Bekanntestes Beispiel hierfür ist das Schilddrüsenkarzinom, das durch die Gabe radioaktiven Iods erfolgreich therapiert werden kann.

Die Bestrahlungsdosis ist u. a. abhängig von Zeitpunkt, Therapieziel, Tumorgröße sowie Strahlensensibilität des Tumorgewebes.

## Risiken und Nebenwirkungen

Zur Vermeidung von Gewebsschäden durch die strahlentherapeutischen Maßnahmen ist das Wissen um die Strahlenempfindlichkeit von normalem und Tumorgewebe essenziell. Generell unterteilt man die Folgen in akut und chronisch.

Akute Folgen treten Minuten bis Tage nach der Strahleneinwirkung auf und betreffen meist rasch regenerierende Gewebe wie Knochenmark, Lunge, Mund- oder Darmschleimhaut. Durch verschiedene Fraktionierungsschemata in der Strahlenbehandlung versucht man, diese akuten Strahlenfolgen zu verringern.

Chronische Beschwerden treten erst deutlich später nach der Behandlung auf und können in praktisch allen Geweben vorkommen. Von besonderer klinischer Relevanz sind in diesem Zusammenhang chronische Strahlenfolgen an Lunge, Herz, Hirn, ZNS und den Nieren. Aufgrund der verbesserten Therapieplanung, u. a. durch bessere technische Möglichkeiten und neue Erkenntnisse wissenschaftlicher Studien, sind Nebenwirkungen der Strahlentherapie, wie man sie aus den Anfängen kennt, heutzutage weitaus weniger häufig ( ).



**ABB. 37.4** Chronisch-ulzerierende Radiodermatitis bei einer Patientin, die vor 20 Jahren wegen einer Lymphknotenmetastase bestrahlt wurde

## Zusammenfassung

- Die aktuelle Heilungsrate aller Krebspatienten beträgt in Deutschland ca. 50 %.
- Grundsätzlich unterscheidet man grob zwischen zwei Ansätzen in der Therapie maligner Erkrankungen: kurativ (auf Heilung ausgerichtet), lebensverlängernd sowie palliativ (lindernd).
- Die Chemotherapie basiert auf einer Vielzahl von Wirkmechanismen. Die verwendeten Substanzen führen z. B. zu Apoptose, Zelldifferenzierung oder Seneszenz der Tumorzellen.

- Insgesamt erhalten ca. zwei Drittel aller Krebspatienten eine strahlentherapeutische Behandlung, bei der man grob zwischen drei Formen differenziert: Teletherapie, Brachytherapie und Radionuklidtherapie.

# Knochenmark-/Stammzelltransplantation

Das Grundprinzip der Stammzelltransplantation ist es, nach einer myeloablativen und damit stammzelltoxischen Chemo- und Strahlentherapie den Patienten wieder mit einem funktionierenden Knochenmark auszustatten.

In Abhängigkeit vom Spender des Knochenmarks unterscheidet man drei Arten von Knochenmarktransplantationen: Bei der allogenen Transplantation erhält der Patient Stammzellen von einem anderen Menschen (Spender), bei der autologen (Eigenspende) erhält er eigenes Knochenmark nach durchgeführter myeloablativer Therapie. Die dritte Variante ist eine Transplantation von Stammzellen aus postpartalem Nabelschnurblut.

## Autologe Stammzelltransplantation

Hierbei erhält der Patient nach erfolgter Therapie eigene hämatopoetische Stammzellen, aus denen sich alle drei Zellreihen der Hämatopoese wieder regenerieren. Die Indikation für eine Stammzelltransplantation kann bei folgenden Krankheiten bestehen:

- Chronische lymphatische Leukämie (CLL)
- Chronische myeloide Leukämie (CML)
- Hodentumor
- Multiples Myelom
- Hodgkin-Lymphome (nach einem Rezidiv)
- Hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome (nach einem Rezidiv)
- Niedrigmaligne Lymphome

Der zeitliche Ablauf gestaltet sich derart, dass nach erfolgter Polychemotherapie dem Patienten ein hämatopoetischer Wachstumsfaktor (G-CSF Granulocyte Colony Stimulating Factor) injiziert wird, um die Stammzellen des Knochenmarks zu mobilisieren. Sobald eine ausreichende Menge an CD34-positiven Zellen im Blut des Patienten festgestellt wurde, erfolgt eine Sammlung dieser Zellen mittels einer sog. Zytapherese aus dem peripheren Blut des Patienten. CD34 ist hierbei der leitende Oberflächenmarker der Stammzellen. Deshalb wird der Gehalt an CD34-positiven Zellen als ein Marker für den Stammzellgehalt des Blutes angesehen. Um eine autologe Transplantation durchzuführen, ist eine Mindestanzahl von  $2 \times 10^6$  CD34-positiven Zellen/kg KG notwendig. Alternativ können die Stammzellen auch durch eine Knochenmarkpunktion gewonnen werden.

Da das zukünftige Transplantat (d. h. die gesammelten Zellen) immer noch Tumorzellen enthalten kann, versucht man mittels des sog. „Purgings“ die Stammzellen von den Tumorzellen zu trennen. Im Rahmen des „Purgings“ macht man sich erneut die CD34-Expression der Stammzellen zunutze, indem man einen an Eisenpartikel gebundenen CD34-Antikörper verwendet. Da Antikörper an die Stammzellen binden, ist man in der Lage, die Antikörper und die an sie gebundenen Stammzellen zu selektieren.

Nach der erfolgreichen Gewinnung der Stammzellen wird der Patient im Vorfeld der eigentlichen Transplantation mit einer sog. Konditionierungstherapie behandelt, deren Aufbau sich nach der zugrunde liegenden Erkrankung richtet. Nach Vollendung dieser Therapie erfolgt dann die Retransfusion der Stammzellen.

Die Transplantation ist jedoch nicht ohne gewisse Risiken. So kann es durch Bestandteile der Lösung, in denen die Stammzellen konserviert werden (DMSO-Dimethylsulfoxid), zu Pankreas- und Nephrotoxizität kommen. Des Weiteren sind die Patienten nach der Transplantation aufgrund ihrer temporär unzureichenden Knochenmarksfunktion anfällig für Infekte.

## Allogene Stammzelltransplantation

Hierbei erfolgt die Stammzellspende von einem HLA-identischen Spender und nicht vom Patienten selbst. Generell wird hierbei ein HLA-kompatibler Spender aus der Familie einem Fremdspender vorgezogen, wobei nach internationalen Standards eine Übereinstimmung in zwei von fünf HLA notwendig ist. Sollte kein Spender gefunden werden, kann in ausgewählten Fällen auch eine HLA-haploide Transplantation von einem Familienmitglied durchgeführt werden.

## Allogene Knochenmarktransplantation im Rahmen der Behandlung der akuten myeloischen Leukämie (AML)

Bei Patienten, die an einer AML erkrankt sind, kann unter alleiniger Chemotherapie nur bei einem geringen Anteil ein Langzeitüberleben erreicht werden. Deshalb besteht bei der AML in Abhängigkeit des Patienten bereits in der ersten kompletten Remission eine Indikation zu einer Stammzelltransplantation. Hierbei zeigt sich in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Transplantation (erste, zweite oder dritte komplette Remission) eine unterschiedliche Wahrscheinlichkeit des Überlebens nach der Transplantation ( ).

## Wahrscheinlichkeit des Überlebens

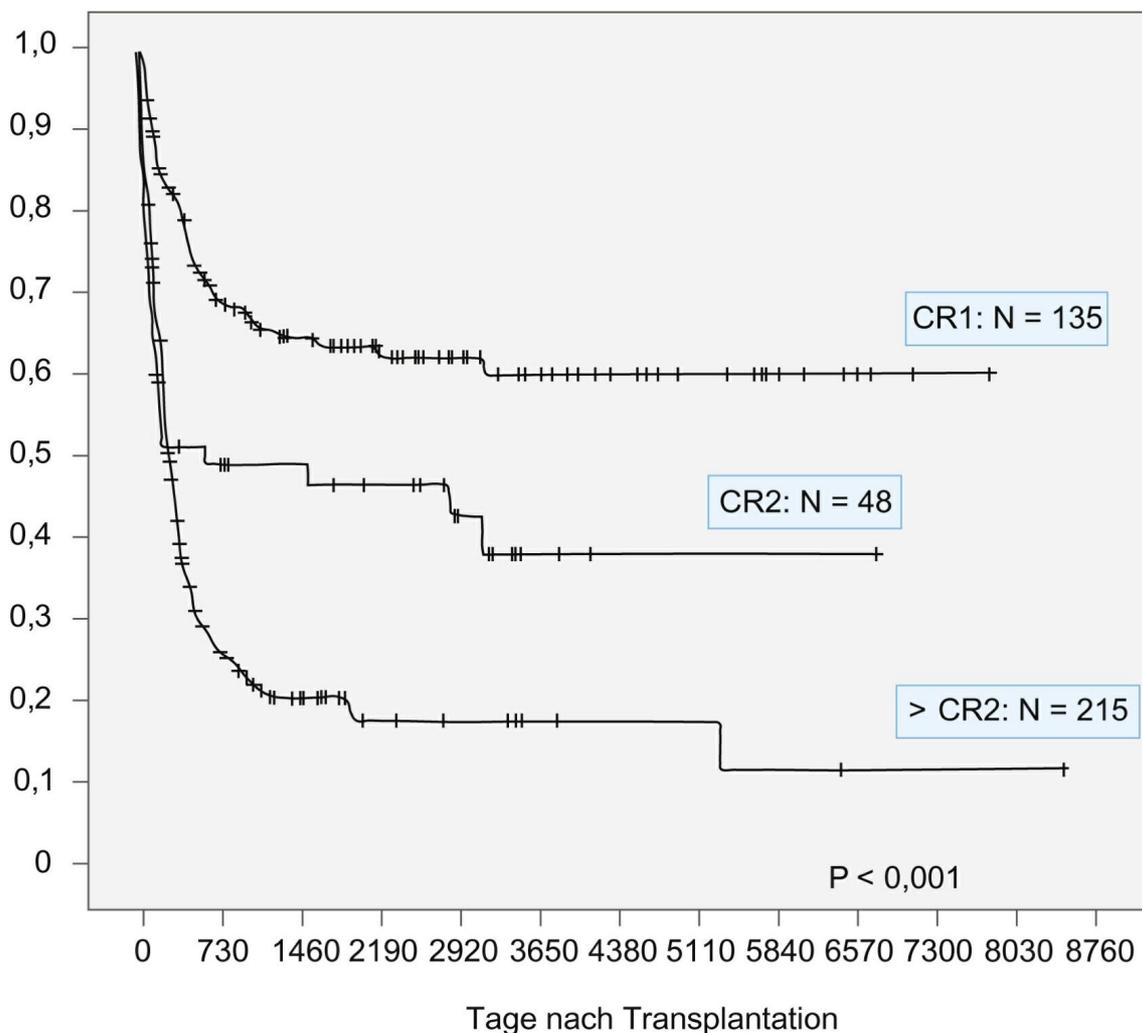


ABB. 38.1 Gesamtüberleben von erwachsenen AML-Patienten nach allogener Stammzelltransplantation

### Komplikationen

Die möglichen Komplikationen, die im Rahmen einer Knochenmarkstransplantation entstehen können, sind vielfältig. Zum einen beruhen sie auf der Toxizität der verwendeten Chemotherapeutika, zum anderen auf der noch nicht 100-prozentigen Funktion des transplantierten Knochenmarks nach der Transplantation wie auch auf einer möglichen Transplantatabstoßung bzw. einer Graft-versus-Host-Reaktion.

### Organtoxizität

Im Rahmen der Konditionierungstherapie des Patienten kann es durch die verwendeten Chemotherapeutika, Bestrahlung oder Immunsuppressiva zu Schädigungen von Organen wie Leber, Niere, Herz oder Lunge kommen.

Häufig kommt es bei den Patienten z. B. zu Haarausfall und/oder Entzündungen der Mundschleimhaut nach einer Ganzkörperbestrahlung. Auch kann es im Rahmen der Therapie zu Nierenversagen und zerebralen Symptomen kommen, u. a. bedingt durch die Schädigung des Endothels der Gefäße.

Infektionen treten v. a. in der sog. Aplasiephase auf, d. h. direkt nach der Transplantation, wenn das frisch transplantierte Knochenmark des Patienten noch ausreichend funktioniert, um eine genügende Immunabwehr zu gewährleisten. Virale Infektionen sind aufgrund der verbesserten antiviralen Prophylaxe deutlich seltener. Häufiger erkranken aplastische Patienten an Infektionen durch Bakterien oder Pilze.

### Transplantatabstoßung

Während bei Transplantationen von HLA-different transplantierten Patienten in 20–30 % der Fälle eine Abstoßung des Transplantats beobachtet werden kann, erfolgt dies bei HLA-identischen Transplantationen nur in ca. 2 % der Fälle. Dies unterstreicht die Wichtigkeit der HLA-Identität von Spender und Empfänger.

Die Abstoßung erfolgt durch eine immunologische Reaktion des Empfängers gegenüber dem Transplantat, an der v. a. zytotoxische T-Lymphozyten beteiligt sind.

### Graft versus Host Disease (GvHD)

Hierbei handelt es sich um ein bedeutsames Problem nach allogener Stammzelltransplantation. Im Rahmen der GvHD erfolgt eine Immunreaktion des Transplantats (Graft) gegen den Organismus, in den es transplantiert wurde. Diese Reaktion ist ebenfalls primär T-Zell-vermittelt und richtet sich gegen die Histokompatibilitätsantigene des Patienten/Empfängers.

In Abhängigkeit von der Zeit sowie den klinischen Symptomen unterscheidet man eine akute GvHD, die innerhalb der ersten 100 Tage nach erfolgter Transplantation auftritt, sowie eine chronische GvHD (cGvHD), die frühestens 100 Tage nach der Transplantation entsteht und sich auch in ihrem klinischen Erscheinungsbild von der akuten GvHD unterscheidet. Die chronische GvHD wird anhand der beeinträchtigten Organe in „limited“ und „extensive“ unterschieden ( ).

**Tab. 38.1**

**Einteilung der chronischen GvHD**

Limited cGvHD	Extensive cGvHD
<ul style="list-style-type: none"><li>• GvHD, Veränderungen Schleimhäute ohne andere Maßnahmen</li><li>• Moderate Leberwertveränderungen</li><li>• Papulomatöse Plaques</li><li>• Augentrockenheit</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Manifestationen an zwei oder mehr Organen</li><li>• <math>\geq 15</math> % Gewichtsverlust</li><li>• Fasziiitis, Kontrakturen oder Serositis</li><li>• Mäßig- bis hochgradige Leberwerterhöhungen</li></ul>

Die GvHD kommen zwar bei 60 % aller HLA-identisch Transplantierten und bei 80 % aller HLA-Kompatiblen vor, jedoch sind die Reaktionen nur in ca. 50 % der Fälle so stark ausgeprägt, dass eine medikamentöse Therapie notwendig wird.

Typische klinische Symptome einer chronischen GvHD sind:

- Husten, Sinusitis, Dyspnoe, Pleuraergüsse
- Polyneuropathie, Vaskulitis
- Übelkeit, Erbrechen, Dysphagie, Diarrhö, Gewichtsverlust und Aszites
- Sklerodermie, Teleangiektasien, makulopapulöses Exanthem
- Gingivitis, Sicca-Syndrom, Kornealulzera

Risikofaktoren für eine akute GvHD-Reaktion sind:

- Geschlecht des Spenders (weiblich gilt hier als weniger vorteilhaft)
- Schwangerschaften in der Vorgeschichte des Spenders
- Transfusionen des Spenders in seiner medizinischen Vorgeschichte

**Rezidiv**

Trotz der Erfolg versprechenden Ergebnisse kann es auch nach einer erfolgreichen Knochenmarktransplantation zu einem Rezidiv der Erkrankung kommen. Die Wahrscheinlichkeit ist umso höher, je fortgeschrittener die Grunderkrankung zum Zeitpunkt der Transplantation war.

**Zusammenfassung**

- In Abhängigkeit vom Spender unterscheidet man zwischen autologer und allogener Stammzelltransplantation.
- Wichtiges Kriterium der Spenderkompatibilität ist die HLA-Kompatibilität des Spenders und Empfängers.
- Komplikationen im Rahmen einer Transplantation sind Infektionen, Schädigung anderer Organe durch die verwendeten Chemotherapeutika oder auch die Abstoßung des Transplantats.
- Die GvHD ist eine weitere Komplikation der Knochenmarktransplantation. Hierbei kommt es zur Immunreaktion des Transplantats gegenüber dem Organismus des Patienten.
- GvHD werden in akut (max. 100 Tage nach Transplantation) und chronisch (ab dem 100. Tag nach Transplantation) unterschieden.

# Leitsymptome

## Allgemeine Symptome

Zu den Allgemeinsymptomen maligner Erkrankungen gehören Gewichtsverlust, Müdigkeit, Fieber (= B-Symptomatik) oder Juckreiz ( ).

**Tab. 39.1**

### Leitsymptome von Krebserkrankungen

Allgemeine Symptome	Spezifische Symptome	Organbezogene Symptome
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gewichtsverlust</li> <li>• Müdigkeit</li> <li>• Fieber</li> <li>• Juckreiz</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ikterus</li> <li>• Lymphknotenschwellung</li> <li>• Infektanfälligkeit</li> <li>• Blutungszeichen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Obere Einflusstauung</li> <li>• Lokaler Schmerz</li> <li>• Heiserkeit</li> <li>• Husten und Atemnot</li> <li>• Hämoptysen</li> <li>• Störungen der Nahrungsaufnahme</li> <li>• Miktionsbeschwerden</li> <li>• Gynäkologische Funktionsstörungen</li> <li>• Hautveränderungen</li> <li>• ZNS-Symptome</li> </ul>

Der Gewichtsverlust ist häufig größer als 10 % in 6 Monaten. Oft beschreiben die Patienten begleitende Appetitlosigkeit und Übelkeit.

Eine nachlassende Leistungsfähigkeit wird häufig im Spätstadium bei einsetzender zytokinvermittelter Tumorkachexie beobachtet.

Der Juckreiz und zusätzliche Hauteffloreszenzen sind weitere allgemeine Symptome, wobei man zwischen kutanen Neoplasien und unspezifischen Hautveränderungen differenzieren muss. Sie können z. B. im Rahmen einer tumorbedingten Cholestase oder neoplastischen lymphatischen Erkrankung auftreten.

## Spezifische Symptome

Zu den spezifischeren Symptomen gehört z. B. der Ikterus. Ursache hierfür kann etwa eine maligne Cholestase durch Tumoren der Leber oder des Pankreas sein ( ).



**ABB. 39.1** Patient mit Ikterus und den dafür typischen verfärbten Skleren

Durch Immundefekte, die oft im Rahmen von hämatologischen Malignomen auftreten, erkranken Patienten auffallend häufig an ungewöhnlich und überdurchschnittlich lang verlaufenden Infekten.

Auch Blutungsanomalien gehören zu den spezifischen Symptomen von Patienten mit einer hämatoonkologischen Erkrankung. Diese zeigen sich klinisch v. a. durch petechiale Blutungen, Hämaturie oder Epistaxis. Sie sind auf eine Thrombozytopenie, humorale Gerinnungsstörungen und Vaskulopathien zurückzuführen. Ein weiteres, spezifischeres Symptom ist die Anämie, die v. a. durch Blässe der Haut und Schleimhäute klinisch imponiert. Sie kann unterschiedlicher Genese sein:

- Verursacht durch die Infiltration des Knochenmarks (z. B. Lungen- oder Mammakarzinom) durch Tumorzellen oder im Rahmen paraneoplastischer Syndrome

- In Kombination mit Eisenmangel kommt es besonders bei Patienten mit einem gynäkologischen oder gastroenterologischen Tumor z. B. bei Blutungen zur Entwicklung einer Anämie.

- Autoimmunhämolytische Anämien können bei Patienten mit Lymphomen oder chronischen Leukämien auftreten. Sie werden z. B. durch Wärme- und Kälteagglutinine verursacht.

Lymphknotenschwellungen betreffen am häufigsten die Hals-, Axilla- und Inguinalregion. Palpatorisch lassen sich nur Hinweise auf eine maligne Genese gewinnen; Anzeichen dafür sind eine verhärtete Konsistenz, geringe Druckdolenz sowie eine schlechte Oberflächenverschiebbarkeit.

## Organbezogene Symptome

Zu einer oberen Einflusstauung, d. h. einer Zunahme des Halsumfangs mit Ödemen und zyanotischer Verfärbung des Gesichtsbereichs in Kombination mit einem Anschwellen der oberen Extremitäten, kommt es meistens durch eine Kompression der Vv. subclaviae und der V. cava superior. Tumoren, die dies bewirken, sind z. B. Lungenkarzinome. Häufig berichten die Patienten auch über lokale Schmerzen, die auf eine Expansion des Tumors zurückzuführen sind.

- Husten, Heiserkeit und Singultus sind Leitsymptome von Tumoren der Kopf-Hals-Region, aber auch subphrenisch lokalisierte Tumoren (Magenkarzinom oder Pankreaskarzinom) können einen Singultus hervorrufen.
- Hämoptysen werden durch primäre Lungentumoren oder Metastasen anderer Tumoren in der Lunge hervorgerufen. Ursachen hierfür sind z. B. tumorbedingte Gefäßarrosionen.
- Die Störung der Nahrungsaufnahme ist nicht selten das Resultat einer tumorbedingten Obstruktion des Oropharynx oder des Ösophagus.
- Patienten mit malignen neoplastischen Erkrankungen im Darmbereich berichten häufig von lang anhaltender Obstipation, Diarrhö und Stuhlbeimengungen.
- Harnauffälligkeiten und Beschwerden beim Wasserlassen können Hinweise auf verschiedene maligne Erkrankungen sein. Typische Symptome sind Hämaturie, Pollakisurie, schmerzhafte Miktion, Harnverhalt oder Inkontinenz.
- Zu den gynäkologischen Funktionsstörungen, die eine neoplastische Erkrankung nahelegen, zählen v. a. atypische Blutungen, Schmerzen, vaginaler Fluor, Spannungsgefühl im Becken sowie Miktionsstörungen. Atypische Blutungen werden besonders bei Patientinnen mit entstehenden Endometriumkarzinomen beobachtet. Vaginaler Fluor kommt hingegen sowohl bei vorliegendem Endometriumkarzinom als auch bei Patientinnen mit einem Zervixkarzinom vor.
- Veränderungen der Haut, die Symptome einer onkologischen Erkrankung sind, entstehen entweder direkt durch den Tumor selbst, durch Tumoren in benachbartem Gewebe bzw. Zellen anderer Malignome oder im Rahmen paraneoplastischer Syndrome. Melanome sind ein Beispiel für eine dermale Veränderung, die direkt durch die Tumorerkrankung hervorgerufen wird. Metastasen epithelialer Tumoren wie des Magen- oder Lungenkarzinoms verursachen subkutane, derbe Knoten. Exemplarisch für Hautveränderungen, die im Verlauf paraneoplastischer Syndrome entstehen, ist die Hypertrichose. Sie kann z. B. bei Patienten mit Lungenkarzinomen beobachtet werden.

### Zusammenfassung

- Das Erscheinungsbild von onkologischen Erkrankungen ist uneinheitlich und wird in erster Linie durch die lokalen und systemischen Auswirkungen der Tumorerkrankung bedingt.
- Allgemeine Symptome sind Gewichtsverlust, Müdigkeit, Fieber und Juckreiz.

# Infektionen bei onkologischen Patienten

Prädisponierende Faktoren für Infekte bei onkologischen Patienten sind eine verminderte Funktion der T-Zellen, der neutrophilen Granulozyten und der Makrophagen. Des Weiteren kann es auch durch einen Mangel an Antikörpern und die immunsuppressive Therapie zu einer verstärkten Infektanfälligkeit kommen. Studien haben gezeigt, dass bei onkologischen Patienten das Risiko, einen Infekt zu bekommen, im direkten Zusammenhang mit ihrer Anzahl neutrophiler Granulozyten in ihrem Blut steht.

## Risikogruppen

Die Patienten können in Hinsicht auf ihr Infektionsrisiko grob in drei Gruppen unterteilt werden: Niedrigrisiko-, Standardrisiko- und Hochrisikopatienten. **Niedrigrisikopatienten** sind Patienten nach einer Standardchemotherapie bei Lymphomen oder soliden Tumoren, die eine kurze Neutropeniedauer aufweisen und keine weiteren Risikofaktoren besitzen. **Standardrisikopatienten** haben eine erwartete Neutropeniedauer von 6–9 Tagen nach autologer Stammzelltransplantation oder intensiver Chemotherapie. **Hochrisikopatienten** haben eine erwartete Neutropeniedauer von über 10 Tagen, z. B. nach einer allogenen Knochenmarktransplantation oder einer Konsolidierungstherapie bei einer akuten myeloischen Leukämie.

Des Weiteren unterscheidet man patientenassoziierte (z. B. Alter), umweltassoziierte (z. B. Exposition gegenüber Erregern) und behandlungsassoziierte (z. B. vorausgegangene Pilzinfektion) Risikofaktoren.

## Epidemiologie

Studien besagen, dass bei über 75 % aller Patienten der Standard- oder Hochrisikogruppe im Zeitraum ihrer Neutropenie Fieber festgestellt werden kann, wobei sich in 50 % der Fälle kein Infektionsherd finden lässt.

## Ätiologie

75 % aller Infektionen von hämatookologischen Patienten lassen sich auf sechs bakterielle Erregergruppen zurückführen. Pilzinfektionen werden mit 10–15 % deutlich seltener als Infektionsursache diagnostiziert. gibt einen Überblick über die häufigsten Erreger bei neutropenen Patienten, die an einem Infekt mit Fieber erkranken.

**Tab. 40.1**

### Häufige Erreger von Infekten bei neutropenen Patienten

Grampositive Bakterien	Gramnegative Bakterien	Anaerobier	Pilze
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>S. aureus</i></li> <li>• Streptococcus</li> <li>• <i>Corynebacterium spp.</i></li> <li>• <i>Enterococcus faecalis</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>E. coli</i></li> <li>• <i>Klebsiella spp.</i></li> <li>• <i>Pseudomonas aeruginosa</i></li> <li>• <i>Enterobacter spp.</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Clostridium difficile</i></li> <li>• <i>Bacteroides spp.</i></li> <li>• <i>Fusobacterium spp.</i></li> <li>• Propriobacterium</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Candida spp.</i></li> <li>• Aspergillus</li> <li>• Zygomyceten</li> <li>• <i>Fusarium spp.</i></li> </ul>

Die klinische Symptomatik hängt stark von den Infektionskeimen sowie dem betroffenen Organ ab. Infektionen der oberen und unteren Atemwege werden in Form einer Sinusitis (obere Atemwege) oder Pneumonie (untere Atemwege) klinisch apparent. Zu Enterokolitiden oder Ösophagitiden kann es durch Infektion mit gramnegativen Stäbchen wie *E. coli* oder durch eine *Candida*- oder Herpesinfektion kommen. Eine Beteiligung des ZNS im Rahmen einer neutropenen Infektion erfolgt meist in Form eines Hirnabszesses oder einer Meningitis.

Die Diagnostik sollte neben einer genauen klinischen Untersuchung auch eine intensive mikrobiologische Analyse beinhalten. Diese besteht u. a. aus der Abnahme von Blutkulturen bei Fieberanstieg und vor Antibiotikaphylaxe. Dabei sollten auch aus einem liegenden Venenkatheter Blutkulturen abgenommen werden, um diesen als potenziellen Herd der Infektion auszuschließen. Bei Patienten nach einer allogenen Stammzelltransplantation wird diese mikrobiologische Diagnostik weiter intensiviert.

## Klinik

Neben dem Fieber können Patienten mit einer Neutropenie folgende Symptome aufweisen:

- Sepsis
- Candidose
- Hirnabszess
- Katheterinfektionen
- Lungenödem
- Pseudomembranöse Enterokolitis
- FUO (Fever of unknown origin)

## Therapie

Nachdem Studien eine deutliche Reduktion der infektionsassoziierten Letalität durch die initial ungezielte Gabe von Breitspektrumantibiotika zeigen konnten, wird heute bis zum Vorliegen des mikrobiologischen Befunds initial eine sehr breite antibiotische Therapie durchgeführt. Die und stellen das Vorgehen bei Fieber unbekannter Ursache (FUO) bei onkologischen Patienten mit niedrigem und hohem Risikoprofil dar.

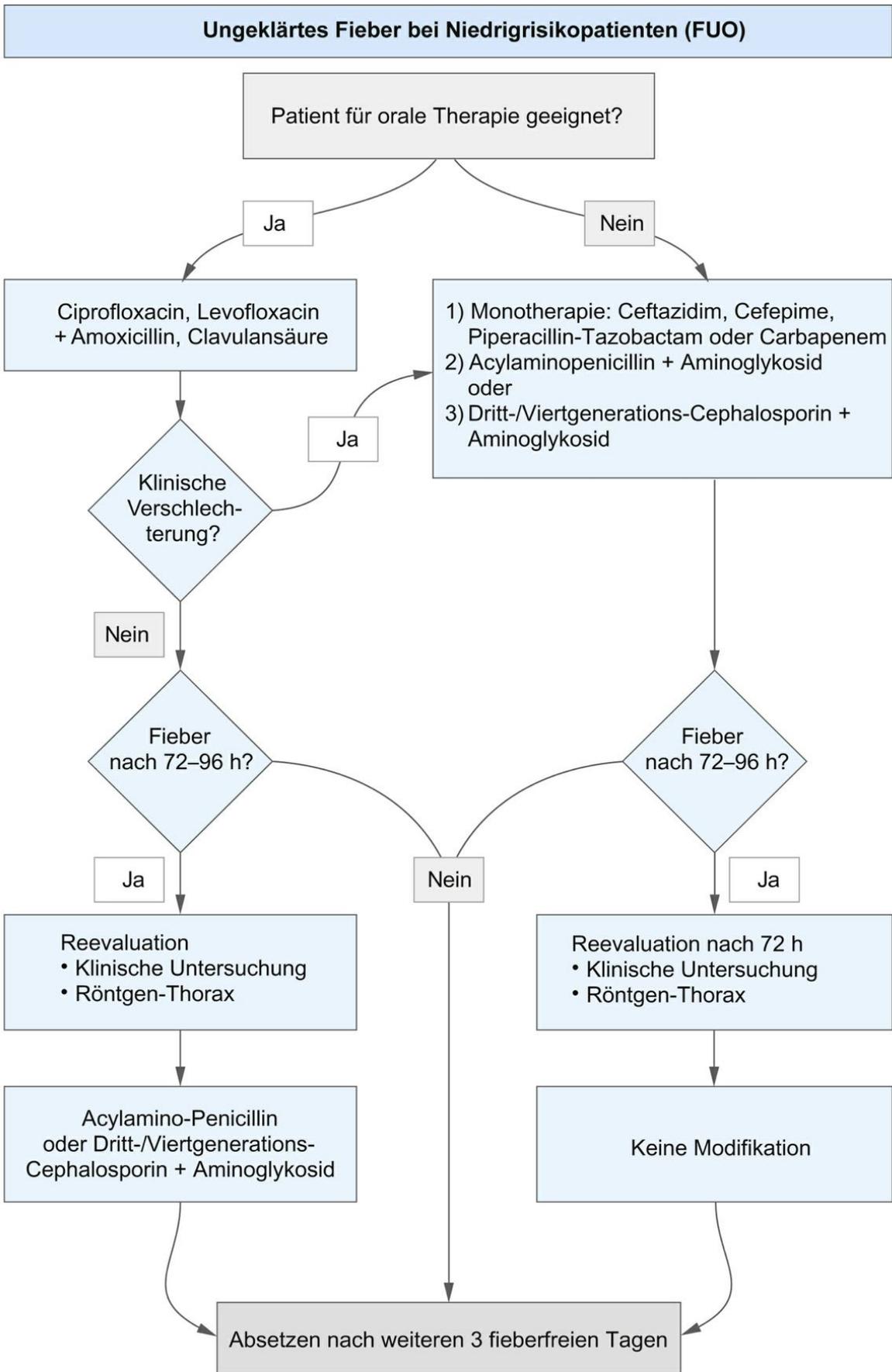
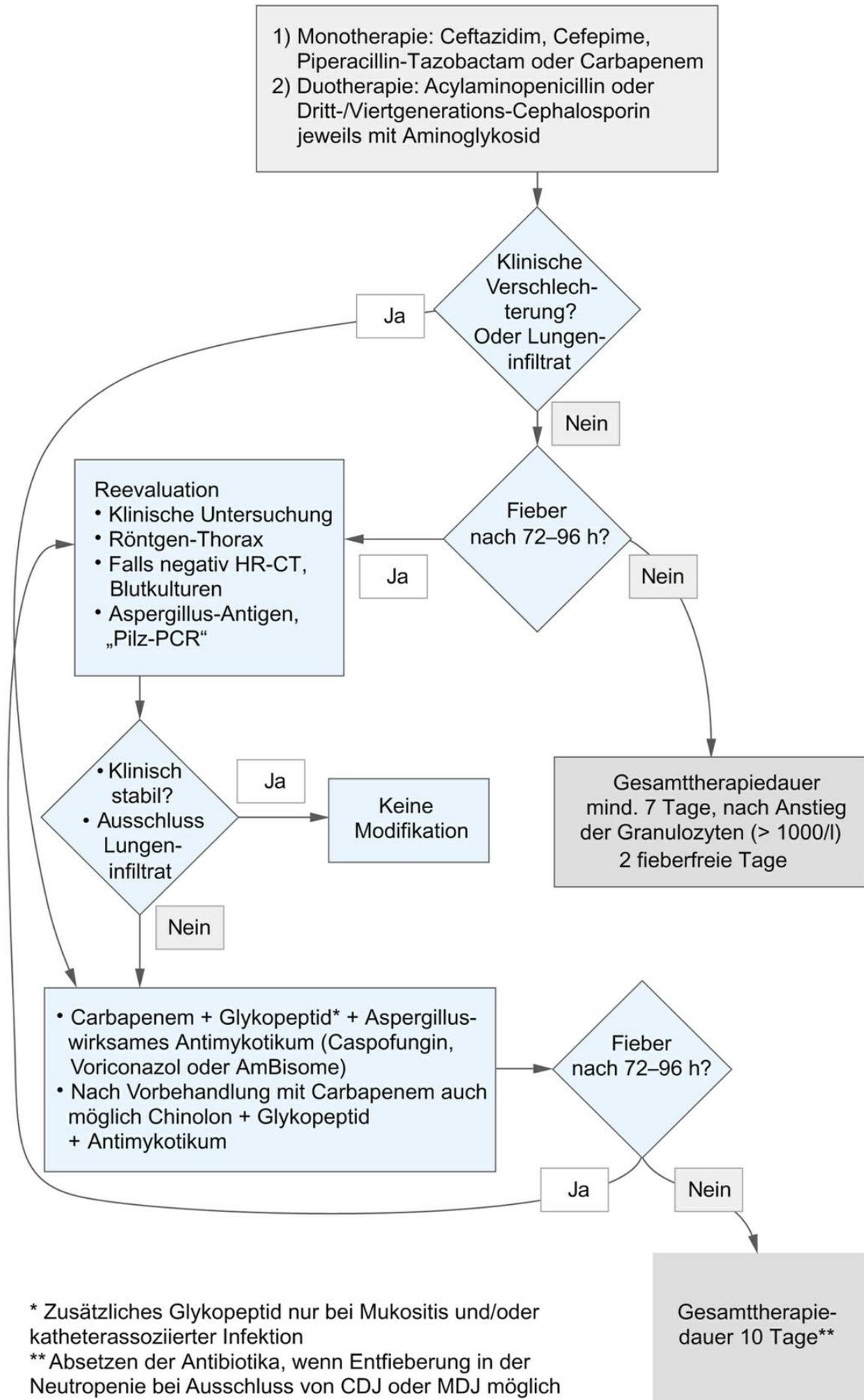


ABB. 40.1 Therapie von Fieber bei einem Niedrigrisikopatienten

## Infektiöses Fieber ohne Erregernachweis bei Hochrisikopatienten (FUO)



\* Zusätzliches Glykopeptid nur bei Mukositis und/oder katheterassoziiertes Infektion  
 \*\* Absetzen der Antibiotika, wenn Entfieberung in der Neutropenie bei Ausschluss von CDJ oder MDJ möglich

ABB. 40.2 Therapie von Fieber bei einem Hochrisikopatienten

### Prophylaxe

Bei stark neutrophilen Patienten wurden mehrere Strategien entwickelt, um die Infektionserkrankungen dieser Menschen so gering wie möglich zu halten.

**Isolierung:** Im Rahmen der sog. Umkehrisolation wird der Patient vor seiner Umgebung geschützt, indem er u. a. einen Mundschutz trägt. In der Regel ist eine Unterbringung in einem Einzelzimmer nicht zwingend notwendig, es sei denn, der Patient leidet an einer infektiösen Durchfallerkrankung oder einer anderen stark infektiösen Krankheit.

Auch für Besucher des Patienten gelten besondere Vorsorgekriterien. Sie sollten sich bei Betreten des Patientenzimmers einen Mundschutz und einen Schutzkittel anlegen. Der Besuch von Kindern ist in den meisten Kliniken nur nach Rücksprache mit dem Arzt möglich und wird i. d. R. nur erlaubt, wenn die Kinder weder erkältet sind noch an einem Husten leiden.

Blumen und Pflanzen sind aufgrund der erhöhten Infektionsgefahr in Zimmern von neutropenen Patienten verboten.

Die **Nahrung** ist ein potenzielles Erregerreservoir, weshalb einige Nahrungsmittel vor dem Verzehr speziell zubereitet werden. Neben dem Patienten sollte auch das **Personal** einige grundlegende Vorgaben erfüllen. So sollte jede Person Antikörper gegen Varizellen und Masern besitzen sowie bei respiratorischen Infekten oder infektiösen Durchfallerkrankungen den Kontakt mit neutropenen Patienten vermeiden.

### Hygienemaßnahmen bei Patienten mit allogener Knochenmarktransplantation

Um die Infektionsrate so gering wie möglich zu halten, erhalten Patienten bei allogener Knochenmarkspende ein eigenes Zimmer mit spezieller Klimatechnik und Eingangsschleuse. Während dieser sog. Isolation sollte der Personenkontakt möglichst gering gehalten werden, weshalb der Patient, sofern das Krankenhaus dies personell gewährleisten kann, von einer ihm speziell zugeordneten Pflegekraft betreut wird. Medikamentös erhalten die Patienten eine Prophylaxe gegen Bakterien, Pilze und Viren, wobei die Indikation in Abhängigkeit des Risikoprofils des Patienten gestellt wird.

### Zusammenfassung

- Die Granulozytopenie (therapie- oder krankheitsassoziiert) ist einer der wichtigsten prädiktiven Marker für die Infektanfälligkeit eines neutropenen Patienten.
- Neben der totalen Anzahl der Granulozyten ist die Dauer der neutropenen Phase wichtig für die Risikoeinteilung des Patienten hinsichtlich eines möglichen Infekts.
- Insgesamt sind 75 % aller Infektionen bei neutropenen Patienten auf Bakterien und nur 5–15 % auf Pilze zurückzuführen.
- Fever of unknown origin (FUO) ist ein neu aufgetretenes Fieber ohne richtungweisende klinische oder mikrobiologische Infektionsbefunde.

# Psychoonkologie

Die Psychoonkologie oder auch „psychosoziale Onkologie“ beschreibt einen interdisziplinären Ansatz, um die unterschiedlichen psychosozialen Aspekte von Krebserkrankungen wissenschaftlich zu untersuchen. Verschiedene Fachgebiete wie z. B. Medizin, Psychologie, Soziologie, Psychiatrie und auch die Psychosomatik sind daran beteiligt ( ). Ziel der Psychoonkologie ist es, durch Hilfestellung bei der Krankheitsverarbeitung die Lebensqualität des Patienten zu verbessern. Trotz ihrer wissenschaftlich belegten Wirksamkeit besteht gegenwärtig immer noch eine enorme Diskrepanz zwischen dem theoretischen Bedarf und der praktischen psychoonkologischen Betreuung von Krebspatienten in Deutschland.

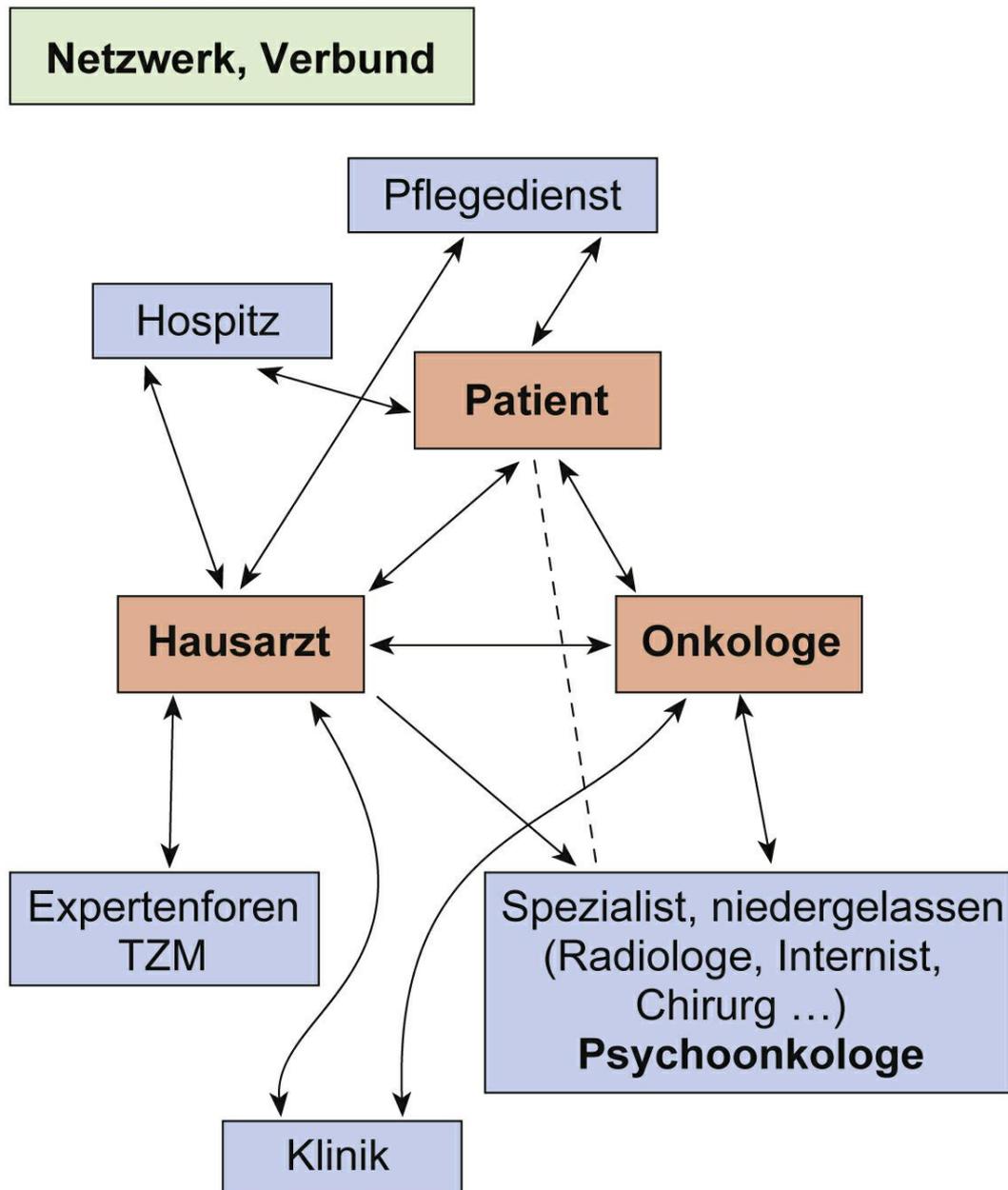


ABB. 41.1 Netzwerk der psychoonkologischen Betreuung von Krebspatienten

Trotz der Tatsache, dass bei 30 % aller Krebspatienten eine Indikation zur psychoonkologischen Betreuung besteht, wird nur ein Bruchteil von ihnen adäquat psychoonkologisch betreut.

## Zentrale Themen der Psychoonkologie

Im Mittelpunkt der heutigen psychoonkologischen Forschung stehen neben der Psychoätiologie von Krebserkrankungen auch die Krankheitsverarbeitung und die Lebensqualität der Krebspatienten.

### Psychoätiologie

Die Untersuchung psychologischer Variablen, die in der Tumorgenese eine Rolle spielen, wird aufgrund widersprüchlicher und uneinheitlicher Ergebnisse als

obsolet betrachtet. Eine Ausnahme stellen in diesem Zusammenhang die Identifikation und die Untersuchung des persönlichen Risikoverhaltens dar, z. B. in Bezug auf die Exposition gegenüber Kanzerogenen bzw. die Wahrnehmung von Krebsfrüherkennungsuntersuchungen. Mittlerweile ist stattdessen vielmehr die krankheits- und behandlungsbedingte Belastung ins Zentrum der psychoonkologischen Forschungen getreten.

## Krankheitsverarbeitung

Studien zur Krankheitsverarbeitung untersuchen individuelle Regulationsmechanismen von Krebspatienten zur Wiederherstellung ihrer durch die Krankheit veränderten emotionalen Befindlichkeit. Das heutige Verständnis basiert auf dem weiterentwickelten transaktionalen Theoriemodell von Folkman und Lazarus. Grundsätzlich geht man davon aus, dass der Krankheitsverarbeitungsprozess eines jeden Patienten auf mehreren Ebenen stattfindet (Denken, Fühlen, Handeln) und ein kontinuierlicher Prozess der Auseinandersetzung des Menschen mit seiner Krankheit und deren Folgen ist. Die sog. Ressourcen sind in diesem Zusammenhang von großer Bedeutung, sie können den Verarbeitungsprozess in positiver und negativer Weise beeinflussen.

**Tab. 41.1**

**Ressourcen des Menschen, auf die dieser im Rahmen seiner Krankheitsverarbeitung zurückgreifen kann**

Innere Ressourcen	Äußere Ressourcen
Patientenressourcen <ul style="list-style-type: none"> <li>• Motivation</li> <li>• Erfahrung</li> <li>• Fähigkeiten</li> <li>• Widerstandskraft</li> </ul>	Soziale Ressourcen <ul style="list-style-type: none"> <li>• Familie, Freunde</li> <li>• Arbeitsplatz, Freizeitaktivitäten</li> <li>• Beratungsstellen</li> <li>• Materielle Ressourcen</li> <li>• Kulturelle Ressourcen</li> <li>• Glaubenssystem</li> <li>• Einbindung in religiöse Gemeinschaft</li> </ul>

## Lebensqualität

Die Lebensqualität ist ein weiterer Bereich der Psychoonkologie, auf dem intensive Forschung betrieben wird. Stand in der Vergangenheit primär die Quantität der Überlebenszeit eines Patienten im Mittelpunkt der Therapie, gewinnt heute mehr und mehr die Qualität derselben an Bedeutung. Zur Erfassung der Lebensqualität bedient man sich verschiedener Methoden:

- Psychometrisch geprüfte Erhebungsinstrumente ermitteln Daten durch die Befragung von Patienten.
- Kosten-Nutzen-Modelle verknüpfen Überlebenszeit und Lebensqualität miteinander.

Hauptkriterien der psychometrischen Ansätze sind das subjektive Krankheitserleben sowie die subjektive Einschätzung der Funktionsfähigkeit in bestimmten Alltagssituationen. Beide werden auch als „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ zusammengefasst.

### Die vier Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

- Körperliche Verfassung
- Psychisches Befinden
- Soziale Beziehungen
- Funktionsfähigkeit in Alltag und Beruf

## Therapeutische Intervention

Nicht selten kommt es bei Krebspatienten nach der Diagnosestellung zu psychischen Beeinträchtigungen, wobei Zeitpunkt und Ausprägung individuell unterschiedlich sind. Im Rahmen der psychotherapeutischen Behandlung von Krebspatienten haben sich in den vergangenen Jahren unterschiedlichste Therapiekonzepte etabliert, sodass mittlerweile alle etablierten psychotherapeutischen Schulen vertreten sind. Die wissenschaftliche Evidenz psychoonkologischer Therapie hinsichtlich somatischer Zielparameter (Rezidivrate oder Überlebenszeit) ist gemischt. Im Gegensatz dazu haben Analysen psychosomatischer Interventionen im Hinblick auf die Verringerung von emotionalem Stress, die Krankheitsverarbeitung und die Lebensqualität einen hohen Evidenzgrad gezeigt.

### Typische spezifische Behandlungsziele der psychoonkologischen Intervention

- Entwicklung aktiver Verarbeitungsstrategien
- Verbesserung des Selbstwertgefühls
- Reduktion von Angst, Depression und Hoffnungslosigkeit
- Entlastung der Patienten durch Anleitung zum Ausdruck ihrer Gefühle wie Angst oder Verzweiflung
- Förderung der aktiven Beteiligung des Patienten an der Behandlung

## Psychoonkologische Therapiemethoden

Die psychoonkologische Einzelbehandlung ist ein Hauptbestandteil der supportiven Psychotherapie von Krebspatienten. Hierbei wird der Patient u. a. dahingehend unterstützt, Probleme persönlicher und sozialer Art, die im Zusammenhang mit der Erkrankung stehen, selbst zu lösen. Häufige Inhalte sind:

- Sinnsuche und Sinnfindung
- Neuorientierung
- Veränderung von Werten
- Eigene Ressourcen
- Suche nach Perspektiven

In psychoedukativen Gruppentherapien stellen die emotionale Auseinandersetzung sowie übende, erlebnisorientierte Verfahren die zentralen Mechanismen der Therapieform dar. Typische Elemente solcher Gruppentherapien sind:

- Informationsaustausch über die Erkrankung
- Gegenseitige Unterstützung
- Neuorientierung
- Erlernen von Selbstkontrollstrategien

Eine weitere Interventionsform stellen Entspannungstechniken und gelenkte Imaginationstechniken dar. Hierbei handelt es sich um übende und funktionell ausgerichtete Verfahren. Neben Übungen wie autogenem Training oder der progressiven Muskelentspannung helfen Ansätze wie die gelenkte Imagination dem Patienten, Stresssituationen im Zusammenhang mit der Krebserkrankung durch kontrollierte Auseinandersetzung leichter bewältigen zu können.

Unter Kunst- und Ergotherapie werden unterschiedliche Therapieformen zusammengefasst. Man unterscheidet anhand der verwendeten Medien zwischen

Mal-, Musik- oder Tanz- und Bewegungstherapie sowie dem therapeutischen Plastizieren. Die Kunsttherapie versucht, das kreative Potenzial des Patienten anzusprechen, um ihn damit in seiner seelischen Auseinandersetzung mit der Krankheit zu unterstützen.

### **Zusammenfassung**

---

- Zentrale Themen der Psychoonkologie sind die Verbesserung der Lebensqualität der Patienten und die Krankheitsverarbeitung.
- Therapieziele psychoonkologischer Intervention sind die Entwicklung aktiver Verarbeitungsstrategien, die Verbesserung des Selbstwertgefühls sowie die Reduktion von Angst, Depression und Hoffnungslosigkeit.

# Tumor- und therapieassoziierte Notfälle

## Tumorassoziierte Notfälle

### Obere Einflusstauung/Vena-cava-superior-Syndrom

Durch eine Thrombosierung, Kompression oder Infiltration der V. cava superior kommt es bei diesem Syndrom zu einer Abflussbehinderung. Zirka 70 % aller diagnostizierten V.-cava-superior-Syndrome werden durch Lungenkarzinome verursacht, wobei es bei 4–5 % aller Lungenkarzinompatienten zur Manifestation des Syndroms kommt. Des Weiteren besitzen Patienten mit hochmalignen Non-Hodgkin-Lymphomen oder Keimzelltumoren ein erhöhtes Risiko, ein V.-cava-superior-Syndrom zu entwickeln.

Trotz der Tatsache, dass ein V.-cava-superior-Syndrom häufig das erste Symptom einer bis dato unbekanntem Tumorerkrankung ist, sollte man immer ausschließen, dass die beobachteten Symptome nicht durch eine Thrombose im Zusammenhang mit einem Venenkatheter oder einem Schrittmacherkabel verursacht werden.

#### Klinik

Die Patienten fallen durch eine rasche Entwicklung der Symptomatik auf. Die Einflusstauung führt zu einer Dilatation der Halsvenen sowie der venösen Gefäße im Thoraxbereich. Des Weiteren kann es zur Ausbildung eines zervikofaszialen Ödems sowie von Ödemen in den Extremitäten kommen. Nicht selten leiden die Patienten an Dyspnoe, Tachypnoe, thorakalen Schmerzen und zeigen Symptome des Horner-Syndroms (Exophthalmus, Miosis und Ptosis).

#### Therapie

Behandelt wird das V.-cava-superior-Syndrom initial u. a. durch Bettruhe (Lagerung des Patienten mit erhöhtem Oberkörper) und Sauerstoffgabe. Des Weiteren wird bei Bedarf eine antiödematöse Therapie durchgeführt, wobei eine forcierte Diurese aufgrund der erhöhten Thrombosegefahr vermieden werden sollte. Eine zusätzliche prophylaktische Antikoagulation wird kontrovers diskutiert, da deren Stellenwert noch nicht gesichert dargestellt werden konnte.

Weitere Maßnahmen, z. B. bei Patienten mit einem SCLC oder hochmalignem NHL, die an einer bedrohlichen tumorbedingten Atemwegsobstruktion leiden, ist die notfallmäßige Radiotherapie. Hierbei erfolgt ein Ansprechen auf die Strahlentherapie innerhalb von 3–7 Tagen. Auch die Chemotherapie kann im klinischen Management des V.-cava-superior-Syndroms Anwendung finden, vorausgesetzt, der Tumor ist sensibel genug. Im Vergleich zur Strahlentherapie ist der Zeitraum bis zur Verbesserung der Symptomatik im Durchschnitt länger.

### Rückenmark- und Kaudakompressionssyndrom

Am häufigsten kommt es durch Metastasen von Lungen-, Mamma- oder Prostatakarzinomen zu einer Einengung bzw. Kompression des Rückenmarks. Der am häufigsten beeinträchtigte Abschnitt des Rückenmarks befindet sich im thorakalen Abschnitt der Wirbelsäule.

Insgesamt entwickeln ca. 5 % aller Patienten Anzeichen einer Knochenmarkskompression.

#### Klinik

Die Patienten leiden u. a. in Abhängigkeit von der Lokalisation an neurologischen Symptomen sowie radikulären Schmerzen, wobei die Geschwindigkeit der Symptomentwicklung ebenfalls sehr variabel ist, von schleichend bis sehr schnell. Neben der Lokalisation ist auch der zugrunde liegende Entstehungsmechanismus bedeutsam für die Symptomatik der Patienten.

Schmerzen treten in 90 % der Fälle auf, wobei sie häufig dem betroffenen Wirbelkörper zugeordnet und durch Bewegung verstärkt werden können. Des Weiteren entstehen häufig Symptome wie bei einer radikulären Symptomatik oder einer segmentalen oder generalisierten Myelopathie. Hierbei berichten Patienten bei einer Kompression in Höhe der Cauda equina u. a. von symmetrischen Parästhesien und Sensibilitätsstörungen. Des Weiteren kann es zu motorischen Ausfällen wie zu Blasen- und Mastdarminkontinenz bzw. Blasen- oder Mastdarmlähmung sowie muskulärer Schwäche oder rascher muskulärer Ermüdbarkeit kommen.

#### Pathophysiologie

Der Kompression des Rückenmarks können viele Ursachen zugrunde liegen: zum einen epiduraler, leptomeningealer oder intramedullärer Tumorbefall, d. h. Befall der Häute um das Rückenmark, zum anderen intraspinaler oder subdurale Hämatome. Massiver Befall der paraspinalen Lymphknoten kann ebenfalls zur Symptomatik des Rückenmarkskompressionssyndroms führen. Nicht selten sind schwere neurologische Beschwerden, die einen akuten Verlauf nehmen, z. B. eine „Querschnittssymptomatik“, durch die tumorbedingte Zerstörung eines Wirbelkörpers verursacht.

#### Therapie

Das Rückenmarkskompressionssyndrom wird durch eine maligne neoplastische Erkrankung hervorgerufen. Die Therapie benötigt eine multimodale Herangehensweise und ein interdisziplinäres Ärzteteam. Für die Prognose der entstandenen neurologischen Defizite gelten die Dauer der Kompression, die neurologische Symptomatik vor Therapiebeginn sowie die Frage, ob durch die Therapie eine Dekompression der Spinalmarks erreicht werden konnte, als bedeutsam.

Der Chirurgie kommt im Rahmen der Therapie ein besonderer Stellenwert zu; sie ermöglicht v. a. eine schnelle Druckentlastung, z. B. bei einer Wirbelkörperfraktur. Auch die Strahlentherapie ist von großer Bedeutung, v. a. in der prophylaktischen Bestrahlung von Wirbelkörpermetastasen, um somit der Entstehung einer neurologischen Symptomatik vorzubeugen.

Die Chemotherapie findet nur in wenigen Fällen Anwendung, z. B. bei strahlensensiblen, hochmalignen NHL oder beim Ewing-Sarkom, wobei man aufgrund des längeren Ansprechens der Tumoren nur bei geringgradigen neurologischen Ausfällen und langsamer Progredienz der Symptome eine Chemotherapie durchführt.

### Perikarderguss

5 % aller Tumorpatienten entwickeln einen Perikarderguss, der auf den malignen neoplastischen Prozess zurückzuführen ist; insgesamt kann man bei jedem zehnten onkologischen Patienten einen Perikarderguss nachweisen. Tumoren, bei denen häufig das Perikard involviert ist, sind:

- Brustdrüsenkarzinome
- Lungenkarzinome
- Ovarialkarzinome
- Hodgkin- sowie Non-Hodgkin-Lymphome

Bei 5–20 % aller Autopsien von Tumorpatienten wird eine Perikardbeteiligung festgestellt!

## Klinik

Der Symptomverlauf ist sehr variabel, u. a. ist er bedingt durch die Geschwindigkeit der Ergussentstehung, der Menge des Ergusses sowie der Anpassungsfähigkeit des Perikards. Generell kann dem Perikarderguss eine direkte Infiltration des Gewebes oder auch eine lymphogene oder hämatogene Metastasierung des Tumors zugrunde liegen. Letztere Metastasen sind als solche klinisch inapparent, sie werden i. d. R. erst bedeutsam, wenn es zu einer Beeinflussung der Hämodynamik des Herzens kommt.

Ein charakteristisches Symptom eines Perikardergusses ist der sog. **Pulsus paradoxus**. Hierbei erfolgt ein endinspiratorischer Abfall der Blutdruckamplitude um  $> 10$  mmHg. Weitere, jedoch weniger spezifische Symptome sind Zeichen der Herzinsuffizienz, Ödeme, Hepatosplenomegalie sowie Halsvenenstauung oder Zyanose. Zusätzlich kann es zu Husten, thorakalen Schmerzen, Dyspnoe oder auch Synkopen kommen.

## Diagnostik

Diagnostisches Mittel der Wahl ist die Echokardiografie ( $\text{EKG}$ ), des Weiteren kann in der Röntgenaufnahme des Thorax eine ergussbedingte Herzsilhouettenveränderung beobachtet werden. Eine Perikardiozentese ist v. a. zur Durchführung einer bakteriologischen (Differenzialdiagnostik), histologischen und zytologischen Untersuchung der Ergussflüssigkeit von Bedeutung.

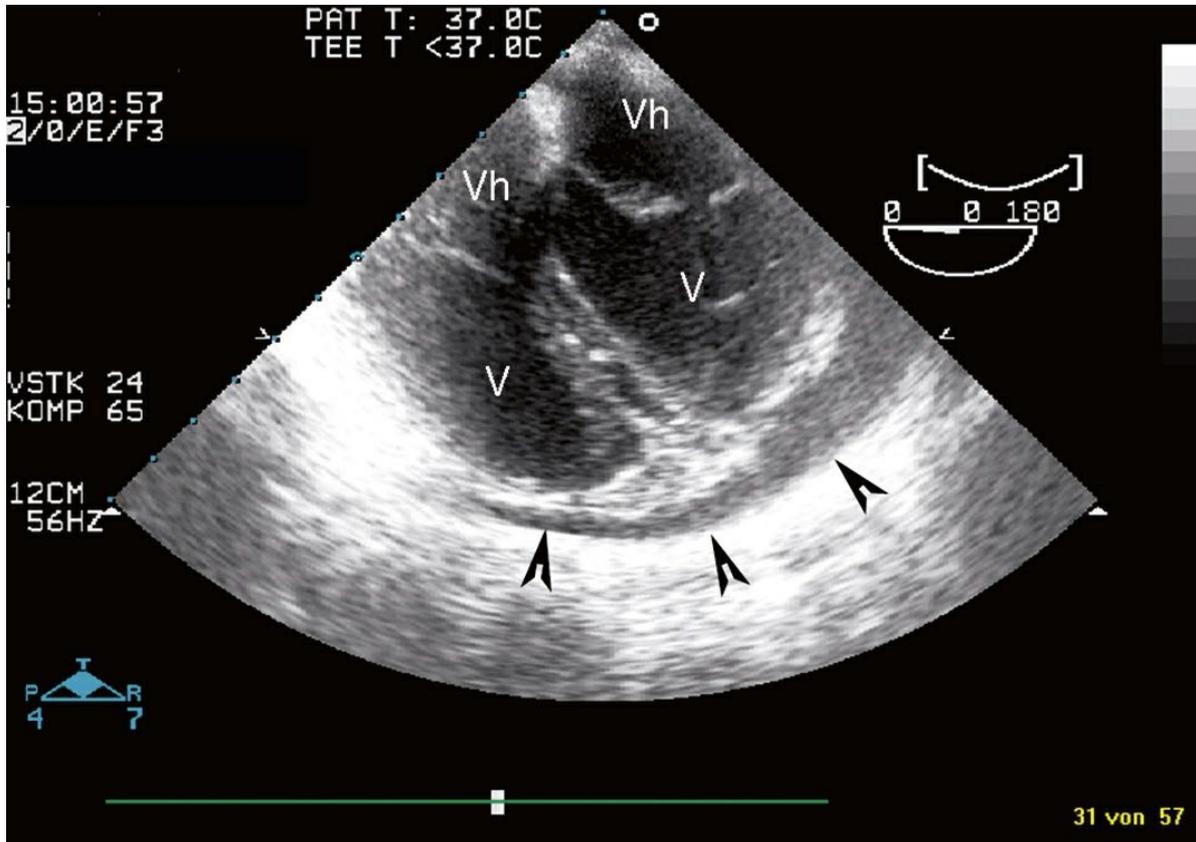


ABB. 42.1 Typischer Befund eines Perikardergusses (Pfeile markieren den Befund)

## Therapie

Neben der Drainage des Ergusses ist die Chemotherapie der onkologischen Grunderkrankung indiziert. Die Strahlentherapie ist in diesem Zusammenhang nur von sekundärer Bedeutung.

## Intrakranielle Drucksteigerung

Die Erhöhung des intrakraniellen Drucks im Rahmen einer malignen neoplastischen Erkrankung erfolgt bei ca. 20–30 % aller Patienten und gehört deshalb zu den häufigsten neurologischen Therapienotfällen in der Onkologie. In den meisten Fällen wird der Anstieg des Hirndrucks durch die Metastasen extrakranieller Tumoren verursacht.

## Klinik

Diese hängt v. a. von Ausmaß und Lokalisation ab; u. a. kann es zu psychischen Veränderungen wie einer gesteigerten Gereiztheit oder Antriebsstörung kommen. Häufig sind ausgeprägte Kopfschmerzen ein Erstsymptom, weitere unspezifische Symptome sind Übelkeit oder Erbrechen. Weitere Symptome können sein:

- Nackensteifigkeit aufgrund meningealer Infiltration
- Krampfanfälle
- Vegetative Störungen (Atemregulationsstörungen oder auch Hyper- oder Hypotonie)

## Pathophysiologie

Die Erhöhung des Hirndrucks wird in vielen Fällen auf eine Metastasierung eines extrakraniellen Primärtumors zurückgeführt. Insgesamt sind primäre Hirntumoren nur für 10 % aller intrakraniellen Drucksteigerungen verantwortlich. Maligne Tumoren, bei denen häufig eine Metastasierung ins ZNS beobachtet werden kann, sind Mamma- oder Lungenkarzinome, maligne Melanome oder Nierenzellkarzinome. Des Weiteren kann es auch durch einen meningealen Befall im Rahmen einer Lymphom- oder Leukämieerkrankung zu einer Steigerung des Hirndrucks kommen.

## Therapie

Therapeutische Maßnahmen nach der Hochlagerung des Oberkörpers sind die Gabe von Dexamethason oder ggf. Mannitol. Im Gegensatz zur Chemotherapie, die zur Reduktion einer Hirndrucksteigerung nur in Ausnahmefällen Verwendung findet, hat die Strahlentherapie eine große therapeutische Bedeutung. Ein chirurgischer Therapieansatz wird nur in wenigen Fällen verfolgt, z. B. bei Verlegung des Ventrikelsystems. Häufig muss dabei der Nutzen einer operativen Metastasenresektion gegen die zu erwartenden neurologischen Defizite abgewogen werden.

## Leukostase/Hyperviskositätssyndrom

Hierbei kommt es durch vermehrte oder abnorme Plasmaproteine oder auch korpuskuläre Bestandteile des Blutes zu einer starken Erhöhung der Blutviskosität. Diese Erhöhung führt in vielen Organen zu einer Beeinträchtigung ihrer Funktionen.

Am häufigsten findet man das Leukostasesyndrom bei Patienten mit einer CML. Generell kommt es bei myeloischen Leukämien häufiger zu einem Leukostasesyndrom als bei lymphatischen Leukämien.

### **Klinik**

Die Symptomatik ist vielfältig, wobei eine Symptomentrias aus Sehstörungen, neuropsychiatrischen Störungen und Blutungen charakteristisch ist. Des Weiteren leiden die Patienten häufig an unspezifischen Symptomen wie Müdigkeit, Schwäche, peripheren Polyneuropathien oder auch pulmonalen Komplikationen. Weitere Symptome können sein:

- Haut- und Schleimhautblutungen
- Zephalgien, Tinnitus oder Bewusstseinsstörungen
- Visusverschlechterungen
- Herz- und Niereninsuffizienz

### **Therapie**

Man führt bei einem Leukostasesyndrom Aderlässe (Polyzythämie), Thrombopherese (Thrombozythämie) oder eine Leukapherese (Leukostase) in Kombination mit einer zytostatischen Therapie durch. Bei einer erhöhten Plasmaviskosität findet v. a. die Plasmapherese Anwendung. Sollte es dennoch weiterhin zu Gerinnungsstörungen kommen, kann eine Substitution mit Frischplasma durchgeführt werden.

## **Hyperkalzämie**

Dieses tumorassoziierte Syndrom kann grundsätzlich bei allen Tumorarten auftreten, wobei es jedoch vermehrt bei Mamma-, Lungen- und Nierenzellkarzinomen sowie Myelomen diagnostiziert wird. Ursache ist entweder eine ausgedehnte Knochenmetastasierung oder die Synthese von Proteinen, die den physiologischen Knochenstoffwechsel beeinflussen. Ein Beispiel hierfür ist das parathormonverwandte Peptid PTH-rP, das wie das Parathormon zu einer gesteigerten Freisetzung von Kalzium aus den Knochen führt.

### **Klinik**

Das klinische Bild der Hyperkalzämie ist facettenreich, initial sind die Patienten häufig beschwerdefrei und entwickeln erst im fortgeschrittenen Stadium klinische Symptome:

- Kardial: QT-Zeit-Verkürzung oder Arrhythmien
- Neuromuskulär: Adynamie, Hyporeflexie, Bewusstseinsstörungen
- Renal: Polyurie, Polydipsie
- Gastrointestinal: Inappetenz, Übelkeit, Obstipation, Pankreatitis

### **Therapie**

Es gibt drei Prinzipien, auf denen die Behandlung der Hyperkalzämie basiert: die Reduktion der enteralen Kalziumresorption, die Hemmung der Kalziummobilisierung sowie eine Steigerung der Urinkalziumausscheidung.

## **Hyponatriämie bei inadäquater ADH-Sekretion (SIADH)**

Vor allem bei kleinzelligen Lungenkarzinomen kommt es in ca. 10 % aller Fälle zu einer gesteigerten Sekretion des antidiuretischen Hormons (ADH). Durch ADH erfolgt in den Nieren eine erhöhte Retention von Wasser, was u. a. zu einer Hyponatriämie und Hypervolämie des Plasmas sowie einer Hyperosmolarität des Urins führt. Neben der paraneoplastischen Produktion durch ein Lungenkarzinom kann es auch im Rahmen von Nebenwirkungen während der Therapie mit Zytostatika, Neuroleptika oder Antidepressiva zu einem SIADH kommen.

### **Klinik**

Die Hyponatriämie manifestiert sich in Abhängigkeit vom Serumnatriumgehalt; so kann es bei schwerem Verlauf zu einem Koma des Patienten kommen. Anfänglich leiden die Patienten bei akuter Hyponatriämie unter Kopfschmerzen, Halluzinationen oder auch Krampfanfällen.

### **Therapie**

In Abhängigkeit von den Natriumwerten steht die Besserung der akuten Symptomatik im Vordergrund, sofern die Natriumkonzentration nicht unter 120 mmol/l sinkt, wobei die ideale Geschwindigkeit des Ausgleichs der Natriumkonzentration Gegenstand aktueller Diskussionen ist.

## **Hypoglykämie**

Die Hypoglykämie kommt v. a. bei Insulinomen oder bei neuroendokrinen Tumoren als paraneoplastisches Syndrom vor. Auch kann eine spontane Hypoglykämie bei ausgedehntem Leberbefall oder sehr großen Tumormassen auftreten.

Pathophysiologisch liegen der Hyperglykämie eine inadäquate Synthese von Insulin oder insulinähnlichen Substanzen zugrunde. Des Weiteren kann es zur Interaktion zwischen den Antidiabetika und verwendeten Zytostatika kommen. Durch einen ausgedehnten Leberbefall erfolgt eine Verringerung der Glykogenreserven sowie bei sehr stoffwechselaktiven Tumoren eine starke Erhöhung des Glukoseverbrauchs.

Therapeutisch wird neben einer Therapie der Grunderkrankung eine rein symptomatische Behandlung durchgeführt.

## **Therapieassoziierte Notfälle**

Die im Verlauf einer Tumorthherapie am häufigsten entstehenden Notfälle sind Paravasate sowie das Tumorlysesyndrom.

### **Zytostatikaparavasate**

Hierbei kommt es zur fehlerhaften Verabreichung von Chemotherapeutika in die Haut statt ins Gefäß. Hierdurch kann es in Abhängigkeit vom verabreichten Zytostatikum zu einer Schädigung des umliegenden Gewebes kommen. Nach dem Untergang des geschädigten Gewebes besteht die Gefahr, dass die schädigenden Substanzen erneut freigesetzt werden und als letzte therapeutische Möglichkeit nur eine chirurgische Entfernung des Gewebes übrig bleibt.

- Substanzen mit geringer Toxizität (wenn paravasal verabreicht)
  - Docetaxel
  - Topotecan
  - Methotrexat
- Substanzen mit mäßiger Toxizität
  - Bleomycin
  - Etoposid
- Substanzen mit starker Toxizität
  - Doxorubicin
  - Vinblastin

## Klinik

Es kann akut zu Schmerzentwicklung, Rötung oder Ödembildung kommen, auch besteht die Möglichkeit einer systemischen Reaktion wie Übelkeit oder Erbrechen. Nach einigen Tagen wird dann eine Gewebsnekrose erkennbar, wobei v. a. die Gefahr der Superinfektion besteht. Prophylaktisch sollten u. a. die Zytostatika nur durch geschultes Personal verabreicht, die Lage des Zugangs vor Gabe des Zytostatikums geprüft und der Patient während der Verabreichung des Medikaments beaufsichtigt werden. Des Weiteren sollten Zytostatika mit starker lokaler Toxizität, wenn möglich, immer über einen zentralvenösen Zugang verabreicht werden.

## Therapie

Ein Paravasat ist wie ein akuter Notfall zu behandeln, dabei unterteilt man die Maßnahmen grob in Basis- und substanzspezifische Maßnahmen ( ).

Tab. 42.1

### Maßnahmen bei Paravasation

Substanzspezifische Maßnahmen bei Paravasation	
Substanzen	Spezifische Maßnahmen
<ul style="list-style-type: none"><li>• Amsacrin</li><li>• Cisplatin</li><li>• Dactinomycin</li><li>• Daunorubicin</li><li>• Doxorubicin</li><li>• Epirubicin</li><li>• Idarubicin</li><li>• Mitomycin</li><li>• Mitoxantron</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Lokale Kälte für 15 min, 6-stündlich Eispackung für mind. 3 Tage oder Abdeckung mit Eisbeuteln für 24 h</li><li>• Lokale Applikation von 99-prozentigem Dimethylsulfoxid (DMSO) mit einem Watteträger alle 3–4 h für mind. 3 Tage (besser: 14 Tage). Auftragen und an der Luft trocknen lassen. Das Intervall kann ab Tag 4 auf 6 h verlängert werden.</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Daunorubicin liposomal</li><li>• Doxorubicin liposomal</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Lokale Kälte für 15 min, 6-stündlich Eispackung für mind. 3 Tage oder Abdeckung mit Eisbeuteln für 24 h</li><li>• <b>Cave:</b> Kein DMSO anwenden! Aufgrund der Eigenschaften von DMSO ist die Freisetzung der Anthrazykline aus den Liposomen und damit eine größere Schädigung zu befürchten!</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Vinblastin</li><li>• Vincristin</li><li>• Vindesin</li><li>• Vinorelbin</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Lokale Unterspritzung mit Hyaluronidase: 4–8 Amp. a 150 IE. Die großzügige Unterspritzung der Paravasatregion verursacht starke brennende Schmerzen. Die Nutzenabwägung ist dennoch positiv!</li><li>• Gabe eines oralen Analgetikums erwägen</li><li>• Lokale milde trockene Wärme für bis zu 24 h ( <b>Cave:</b> Feuchte Wärme mazeriert das Gewebe und fördert die nekrotische Wirkung!)</li></ul>
Paclitaxel	<ul style="list-style-type: none"><li>• Lokale Unterspritzung mit Hyaluronidase: 4–8 Amp. a 150 IE. Die großzügige Unterspritzung der Paravasatregion verursacht starke brennende Schmerzen. Die Nutzenabwägung ist dennoch positiv!</li><li>• Gabe eines oralen Analgetikums erwägen.</li><li>• Bei Paclitaxel ist eine Wärmeanwendung nicht nützlich.</li></ul>
Dacarbazin	<b>Cave:</b> Kein Sonnenlicht!
Oxaliplatin	<b>Cave:</b> Keine kalten Umschläge!

[nach: TUZ Uni Ulm; ].

## Tumorlysesyndrom

Bei Patienten, die an Tumoren erkrankt sind, die sehr schnell proliferieren und gut auf eine zytostatische Therapie ansprechen, kann es im Rahmen ihrer Behandlung zu einem sog. Tumorlysesyndrom kommen. Prädestiniert hierfür sind akute Leukämien oder hochmaligne NHL, bei soliden Tumoren tritt dieses Syndrom seltener auf. Im Rahmen des therapieinduzierten Tumorzerfalls kommt es pathophysiologisch zu einer vermehrten Freisetzung intrazellulärer Substanzen, deshalb kann es u. a. zu einer Hyperphosphatämie, Hyperurikämie oder Hyperkalzämie kommen. Zu den Faktoren, die das Entstehen eines Tumorlysesyndroms begünstigen, zählen eine vorbestehende Niereninsuffizienz oder Dehydratation.

## Klinik

Das Tumorlysesyndrom kann sich sehr variabel präsentieren, die Symptome reichen von eher leichteren Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen oder Lethargie hin zu akuten lebensbedrohlichen Zuständen (Bewusstseinsstörungen, Herzrhythmusstörungen):

- Kardiologisch: Herzrhythmusstörungen bedingt durch eine Hyperkalämie
- Nephrologisch: Nephrokalzinose und Uratnephropathie
- Metabolisch: Hypoglykämie
- Neurologisch: Apathie, Bewusstseinsstörungen
- Hämatologisch: Verbrauchskoagulopathie, Hämolyse

Um der Entstehung eines Tumorlysesyndroms vorzubeugen, sollte zuerst das Risiko der Entstehung eines solchen abgeschätzt und dann im Verlauf der Therapie u. a. eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr gesichert werden. Auch eine engmaschige laborchemische Kontrolle sowie ein vorsichtiger Beginn der Therapie können die Entstehung des Tumorlysesyndroms vermeiden helfen.

## Zusammenfassung

- Komplikationen während einer Therapie kann man grob in tumor- und therapieassoziiert unterteilen.
- Das V.-cava-superior-Syndrom ist in 50–60 % der Fälle das erste Symptom einer bis dato nicht diagnostizierten Tumorerkrankung.
- Bei schnell proliferierenden Tumoren kann es innerhalb kürzester Zeit zur Symptomatik einer Rückenmarkskompression kommen, ohne dass hierfür ein akutes traumatisches Ereignis stattgefunden haben muss.
- 10 % aller Tumorpatienten entwickeln einen symptomatischen Perikarderguss.

# Supportive Therapie

In diesem Kapitel werden einige Aspekte der supportiven Therapie in der Onkologie behandelt. Jeden Aspekt dieses essenziellen Teils der onkologischen Therapie zu behandeln, würde jedoch den Rahmen dieses Buchs sprengen, weshalb bei größerem Interesse ein entsprechendes Fachbuch zurate gezogen werden sollte.

## Antiemese

Die Symptome Anorexia (Appetitlosigkeit), Nausea (Übelkeit) und Emesis (Erbrechen) werden von vielen Patienten im Verlauf ihrer chemotherapeutischen Behandlung beschrieben, sie werden auch unter dem Begriff „ANE- Syndrom“ zusammengefasst. Nicht selten führen diese Symptome ohne entsprechende Therapie zu einem Abbruch der Behandlung, weshalb eine effiziente antiemetische Behandlung essenzieller Bestandteil vieler onkologischer Therapieschemata ist.

Insgesamt unterscheidet man drei Formen von Emesis: die innerhalb von 24 h auftretende akute, die verzögerte (2–5 Tage nach Eintritt) und eine antizipatorische Emesis. Letztere ist v. a. psychisch bedingt und kann vor, während und nach einer Chemotherapie vorkommen. Ursache ist in den meisten Fällen eine nicht ausreichende Emesisprophylaxe in vorherigen Zyklen, weshalb als beste Therapie eine ausreichende Prophylaxe vor dem ersten Zyklus der Chemotherapie angesehen wird.

Die akut eintretende Emesis beginnt während bzw. unmittelbar nach der Chemotherapie, wobei die Dauer von Patient zu Patient variiert. Typisch für cisplatinhaltige Therapie ist das Auftreten der verzögerten Emesis, die 2–5 Tage nach der Behandlung auftreten kann.

Klinisch muss man bei einem onkologischen Patienten neben der Chemotherapie andere Ursachen für die Übelkeit und das Erbrechen ausschließen. Hierbei handelt es sich um organische, metabolische und funktionelle Ursachen. **Organische** Ursachen können im Gastrointestinaltrakt zu finden sein, z. B. bei einem mechanischen oder paralytischen Ileus, oder neurologischer Genese sein, z. B. Hirnmetastasen. **Metabolische** Störungen, die zu Übelkeit und Erbrechen führen, sind Elektrolytstörungen, Störungen des Säure-Basen-Haushalts oder eine Leberinsuffizienz. Unter **funktionalen** Ursachen der Emesis versteht man sensorische Irritationen sowie chronische Erschöpfung oder andere psychische Faktoren.

## Risikofaktoren und Therapie

Die Risikofaktoren werden in patientenspezifische, tumorbedingte und zytostatikaspezifische Faktoren unterteilt. **Patienten** weiblichen Geschlechts in einem Alter von unter 35 Jahren mit einer positiven Anamnese für chemotherapieinduzierte Emesis haben ein erhöhtes „Erkrankungsrisiko“. Weitere patientenspezifische Risikofaktoren sind eine ängstliche Grundhaltung sowie ein schwaches sozioökonomisches Umfeld.

Tumorassoziierte Risikofaktoren sind eine hohe Malignität sowie ein fortgeschrittenes Tumorstadium.

Die **zytostatikaspezifischen Risikofaktoren** bezeichnen das emetogene Potenzial unterschiedlicher Substanzen, von denen nachfolgend einige exemplarisch aufgeführt sind:

- Zytostatika mit hohem emetogenem Potenzial, d. h. Häufigkeit des Erbrechens > 90 %: Carmustin, Cisplatin, Cyclophosphamid
- Zytostatika mit moderatem Potenzial (30–90 % der Fälle): Carboplatin, Danorubicin, Epirubicin
- Zytostatika mit geringem Potenzial (10–30 % der Fälle): Cetuximab, Etoposid, Gemcitabin
- Zytostatika mit minimalem Potenzial (< 10 % der Fälle): Bleomycin, Vinblastin

Die im Rahmen der Therapie verwendeten Substanzen werden nach ihrem Wirkspektrum sowie dem emetogenen Potenzial der in der Behandlung eingesetzten Medikamente ausgewählt ( ). Auf der 2004 stattgefundenen Konsensuskonferenz der Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) wurden die heute noch gültigen Therapierichtlinien für akute und verzögerte Emesis festgelegt ( ).

Tab. 43.1

Antiemetika, die klinisch im Rahmen der onkologischen Antiemetese verwendet werden

Übersicht über gängige Antiemetika				
Substanzgruppe	Präparate (Beispiele)	Angriffspunkte	Antiemetische Wirksamkeit	Nebenwirkungen
5-HT <sub>3</sub> -Rezeptor-Antagonisten	Ondansetron Tropisetron Granisetron Dolasetron Palonosetron	5-HT <sub>3</sub> -Rezeptor	hoch	• Müdigkeit • Kopfschmerzen • Obstipation
Substituierte Benzamide	Metoclopramid Alizaprid	Dopamin-D <sub>2</sub> -Rezeptor	hoch	• Extrapyramidale Dyskinesien (Antidot: Akineton) • Sedierung
Neurokini-1-Rezeptor-Antagonisten	Aprepitant	Neurokinin-1-Rezeptor	in Kombination hoch	• Obstipation • Diarrhö • Müdigkeit • Transaminasenaktivitätsanstieg
Kortikosteroide	Dexamethason Methylprednisolon	Chemorezeptortriggerzone (Membranstabilisierung?)	mittel	• Perianale Irritation • Kopfschmerzen • Blutzuckerspiegelentgleisung
Neuroleptika	Levomepromazin Promethazin Triflupromazin Domperidon Haloperidol	Dopamin-D <sub>2</sub> -Rezeptor	mittel	• Sedierung • Extrapyramidale Dyskinesien
Antihistaminika	Dimenhydrinat	muscarin cholinerger Rezeptor	gering	Sedierung
Benzodiazepine	Diazepam Lorazepam	limbisches System	gering	Sedierung

Tab. 43.2

Therapierichtlinien für akute und verzögerte Emesis

Kategorie	akute Emesis (Tag 1 vor Chemotherapieeinleitung)	Verzögerte Emesis (Tag 2 vor Chemotherapiebehandlung und folgende Tage)
<b>Hoch</b>	5-HT <sub>3</sub> + Dex (20 mg) + Aprepitant (125 mg)	Dex (2-mal 8 mg/d über 2–3 Tage) + Aprepitant (80 mg p. o. Tag 2 + 3)
<b>Moderat</b>	5-HT <sub>3</sub> + Dex (10–20 mg)	Dex (2-mal 4–8 mg/d über 2–3 Tage), Dex + 5-HT <sub>3</sub> , HT <sub>3</sub> , MCP oder MCP + 5-HT <sub>3</sub>
<b>Gering</b>	Dex (4–20 mg), MCP oder andere (Neuroleptika, Antihistaminika, Benzodiazepine)	keine Therapie
<b>Minimal</b>	keine Therapie	keine Therapie

5-HT<sub>3</sub> = 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor-Antagonist, DEX = Dexamethason, MCP = Metoclopramid

(nach: N. Koeller et al.: )

## Schmerztherapie

Im Rahmen der onkologischen Schmerztherapie wird der Entstehungsmechanismus des Schmerzes in zwei Gruppen unterteilt: zum einen in den nozizeptiven Schmerz, der durch die Stimulation von Nozizeptoren der Haut oder innerer Organe hervorgerufen wird, und zum anderen in den neuropathischen Schmerz, der durch die Affektion peripherer Nerven, aber auch des sympathischen Nervensystems entsteht. Eine weitere Schmerzart dieser Gruppe ist der Phantomschmerz, der nach der Durchtrennung afferenter Nerven entstehen kann.

Auch die Ätiologie des Schmerzes ist von therapeutischer Bedeutung; hier differenziert man zwischen drei Gruppen: den durch die Therapie, den Tumor selbst oder durch

Begleitmorbiditäten verursachten Schmerz.

- Tumorbedingt: Befall von Organen, Infiltration vom Nervensystem
- Tumorassoziiert: Thrombosen, paraneoplastische Syndrome
- Therapieassoziiert: Polyneuropathie, Mukositis

Die Schmerztherapie ist prinzipiell darauf ausgelegt, den Schmerz zu reduzieren, ohne dabei einen negativen Effekt auf die Lebensqualität des Patienten zu haben. Um dies zu ermöglichen, gibt es einige grundlegende Prinzipien, von denen nachfolgend einige beschrieben sind:

- **Orale Applikation** ist der Vorzug vor transdermaler Applikation zu geben.
- **Lang wirksame** Schmerzmittel (Basistherapie) sind mit **kurz wirksamen** Medikamenten zur Behandlung von Schmerzspitzen zu kombinieren.
- Die Therapie sollte ein **festes Einnahmeregime** ermöglichen.

Grundlegendes Schema der Schmerztherapie hinsichtlich der verwendeten Medikamente ist das der WHO, bei dem man grob drei Stufen unterscheidet:

- **Stufe I:** Nicht-Opioid-Analgetikum + Adjuvans
- **Stufe II:** Schwach wirksames Opioid + Nicht-Opioid-Analgetikum + Adjuvans
- **Stufe III:** Stark wirksames Opioid + Nicht-Opioid-Analgetikum + Adjuvans

Bleibt die systemische Schmerztherapie ohne Erfolg oder sind die Nebenwirkungen zu gravierend, kann eine invasive Therapie erwogen werden. Hierbei kann man im Rahmen der rückenmarknahen Regionalanästhesie, z. B. bei diffusen ossären Schmerzen durch die epidurale oder intrathekale Injektion von Opioiden, dem Patienten Linderung verschaffen. Eine weitere Technik ist die perkutane Neurolyse, bei der z. B. Ethanol am Ganglion coeliacum injiziert wird.

Die Radiotherapie ist ebenfalls Bestandteil der palliativen onkologischen Schmerztherapie, ihr Vorteil ist u. a. die schnelle Wirkung und die hohe Ansprechrate. Indikationen sind Metastasen im Bereich der Knochen oder des ZNS sowie Kompressionssyndrome im Bereich der Wirbelsäule.

## Fertilitätserhaltende Maßnahmen

Für immer mehr onkologische Patienten ist, u. a. aufgrund therapeutischer Fortschritte, die Frage nach fertilitätserhaltenden Maßnahmen zunehmend von Interesse. Den Patienten die Möglichkeit zu geben, nach überstandener Krebserkrankung eine Familie zu gründen, ist von großer Bedeutung hinsichtlich ihrer Lebensqualität.

Zum einen gibt es die Möglichkeit der Kryokonservierung von Spermien, im Rahmen derer eine Konservierung von männlichen Spermien in flüssigem Stickstoff erfolgt, um bei einer Infertilität nach der Therapie durch reproduktionsmedizinische Verfahren eine Schwangerschaft zu ermöglichen.

Für Frauen hat das Bewahren der Ovarialfunktion große Bedeutung, zum einen um einen späteren Kinderwunsch zu ermöglichen, zum anderen um eine vorzeitige Menopause zu verhindern.

### Zusammenfassung

- Drei Formen der chemotherapieinduzierten Emesis werden differenziert: akut, verzögert und antizipatorisch. Ihre Therapie ist integraler Bestandteil einer qualitativ hochwertigen Tumortherapie.
- Das Tumorschmerztherapieschema der WHO differenziert zwischen drei Stufen der Therapie mit unterschiedlichen Medikamentenkombinationen.
- Jeder Patient sollte im Vorfeld einer fertilitätsmindernden Therapie über die zur Verfügung stehenden fertilitätserhaltenden Maßnahmen aufgeklärt werden.

# Minimal-invasive Tumortherapie

**Minimal-invasive Therapieansätze** beinhalten die Verwendung von bildgebenden Techniken in Kombination mit perkutan oder intravasal verwendeten Instrumenten. Für die meisten Verfahren kann, neben der Verwendung kleiner Zugänge, auf eine Vollnarkose verzichtet werden. Der Stellenwert der Methoden variiert von Zentrum zur Zentrum, wobei es etabliertere und innovativere Verfahren gibt. Alle Verfahren sind Gegenstand wissenschaftlicher Studien und ihre Indikation sollte auf einem interdisziplinär abgestimmten Therapiekonzept basieren.

## Selektive interne Radiotherapie (SIRT)

Die SIRT ist eine Behandlungsform für inoperable primäre und sekundäre Lebertumoren (d. h. Leberzellkrebs und Lebermetastasen) bzw. Tumoren der Leber, die auf eine zuvor stattgefundene Chemotherapie nicht ansprechen.

### Prinzip

Im Rahmen der Behandlung erfolgt die Injektion von kleinsten radioaktiven Teilchen in die den Tumor versorgenden Gefäße.

Tumoren der Leber sind stärker durchblutet als gesundes Lebergewebe, daher sammeln sich die applizierten Mikrosphären, die eine radioaktive Substanz wie z. B. Yttrium 90 enthalten, vermehrt im Tumorgewebe an und führen somit zur selektiven Radiotherapie bösartiger Lebertumoren. Diese interne Bestrahlung des Tumorgewebes dauert ca. 64 h und führt zum Untergang des Tumorgewebes.

Bei der SIRT handelt es sich um eine palliative Therapiemaßnahme, deren Ziel es ist, das Wachstum der Lebertumoren aufzuhalten bzw. im besten Fall kann es zu einer Größenreduktion der Tumoren kommen. In der Regel findet die SIRT aktuell erst dann Anwendung, wenn etablierte Therapieverfahren ausgeschöpft sind.

Des Weiteren findet die SIRT in einigen Zentren Verwendung als präoperative Maßnahme vor Leberresektion. Es ist wichtig zu verstehen, dass die SIRT lediglich intrahepatische Tumormanifestation therapiert, jedoch keine extrahepatischen Tumormanifestationen.

### Ablauf

Sofern klinisch und radiologisch keine Kontraindikation besteht, erfolgt die SIRT **in zwei Abschnitten**.

Im **ersten Schritt** erfolgen eine Darstellung der Lebergefäße und der Verschluss etwaiger Seitenäste zu anderen Organen, um zu verhindern, dass die radioaktiven Partikel im Rahmen der Embolisation in andere Organe gelangen. In derselben Sitzung erfolgt die Applikation von schwach radioaktivem Tc-99m-MAA, u. a. um Kurzschlussverbindungen (Shunts) in die Lunge auszuschließen. In der **zweiten Sitzung** der SIRT erfolgt die Applikation der Yttrium-90-Mikrosphären.

Potenzielle Nebenwirkungen in den ersten 5 Tagen können durch den Tumorzerfall entstehen. Unter anderem entwickeln die Patienten Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Gliederschmerzen oder auch Fieber. Deutlich seltener kommt es zu Komplikationen wie einer Gastritis, Pankreatitis oder der Entwicklung von Magengeschwüren bei Anreicherung der radioaktiven Partikeln in anderen Organen. Weitere Komplikationen sind die der Angiografie sowie in ganz seltenen Fällen Schädigung des Leberparenchyms im Sinne eines *radioembolization-induced liver disease* (REILD).

## Radiofrequenzablation (RFA)

Die Radiofrequenzablation (RFA) ist eine häufig eingesetzte und wissenschaftlich intensiv erforschte minimal-invasive Therapie zur lokalen Behandlung von Tumoren z. B. der Lunge, der Leber oder der Niere. Häufig erfolgt die Durchführung im Rahmen der Behandlung von inoperablen Patienten, sei es durch Lage und Ausbreitung des Tumors, stattgefundenen Therapien (z. B. OP) oder Komorbiditäten der Patienten.

### Prinzip

Das Grundprinzip der RFA ist das Einbringen einer Elektrode im Tumor, über die es durch den einen angelegten Wechselstrom zu einer Hitzekoagulation (Gewebeerhitzung bis ca. 100 °C) des Tumorgewebes kommt. Zur sicheren Platzierung der Elektrode erfolgt diese unter Bildsteuerung, so z. B. mittels Ultraschall (US), Computertomografie (CT) oder Magnetresonanztomografie (MRT) ( ).



ABB. 44.1 RFA eines Lungenkarzinoms

Die RFA erfolgt in vielen Zentren unter lokaler Betäubung und einem starken Schmerzmittel.

### Indikation

Trotz der nachgewiesenen Effektivität und Sicherheit der RFA – in Studien konnten Tumorkontrollraten gezeigt werden, die vergleichbar sind mit einer chirurgischen Resektion – besitzt auch die RFA Einschränkungen.

Neben der Position der zu abladierenden Raumforderung (Nähe zu Gefäßen) spielt die Größe der Raumforderung eine wesentliche Rolle. In den meisten Zentren eine Tumorgöße von 4 cm als Grenzwert betrachtet. Überschreitet die Läsion diese Größe, sollten andere Verfahren in Betracht gezogen werden.

### Komplikationen und Nebenwirkungen

Komplikationen und Nebenwirkungen der RFA sind gering, sie stehen v. a. mit der Positionierung der Sonde im Zusammenhang. Hierbei kann es zu Blutungen oder Verletzungen umliegender Organe kommen. Eine weitere, sehr seltene Gruppe an Komplikationen sind thermische Schäden an umliegenden Organen, die im Rahmen der Koagulationsprozesse entstehen.

### Transarterielle Chemoembolisation (TACE)

Bei der TACE handelt es sich um eine lokale, **transarteriell applizierte Chemotherapie** von malignen Raumforderungen der Leber, bei der man sich die, im Vergleich zum gesunden Leberparenchym, vermehrte arterielle Versorgung von malignen Leber Raumforderungen zunutze macht.

Die TACE findet zum einen bei bestimmten inoperablen Patienten im Rahmen eines palliativen Therapiekonzepts statt. Zum anderen kommt die TACE bei bestimmten Patienten zur Anwendung, die auf eine Lebertransplantation warten, um im Laufe der Wartezeit eine Tumorprogression zu verhindern. Eine weitere Indikation zur TACE findet sich zum sog. „Down-Staging“ von großen Lebertumoren, um eine Operabilität zu erreichen.

### Ablauf

Es erfolgt nach differenzierter klinischer und radiologischer Diagnostik sowie einem interdisziplinären Entschluss der Therapie mittels TACE im Rahmen einer

Angiografie die Platzierung eines Mikrokatheters vor dem zu therapierenden Lebertumor. Im weiteren Verlauf der Therapie erfolgt die Applikation von Chemotherapeutika und Embolisationsmitteln in die tumorversorgenden Gefäße. Dies hat zwei therapeutische Effekte, zum einen eine deutlich erhöhte Konzentration des Chemotherapeutikums im Tumor sowie eine Ischämie des Tumorgewebes durch selektive Embolisation der tumorversorgenden Gefäße.

## Komplikationen und Nebenwirkungen

Komplikationen sind bei der TACE sehr selten, i. d. R. handelt es sich um die typischen Komplikationen, wie sie bei einer Angiografie auftreten können. Nebenwirkungen, die nach einer TACE auftreten, sind Übelkeit, Druck im Oberbauch, Schmerzen, Gelenkschmerzen oder Schwitzen, die im Rahmen des Ansprechens des Tumors auf die Therapie zu werten sind und auch als „**Postembolisierungssyndrom**“ bezeichnet werden.

## Irreversible Elektroporation (IRE)

Bei der IRE erfolgt die Therapie von Tumoren mittels starker fokussierter elektrischer Felder, die zu einer Zerstörung der Zellmembranen führen. Ursache hierfür ist die Entstehung von den namensgebenden Poren in der Zellmembran. Die elektrischen Felder werden durch dünne Nadeln generiert, die unter Bildsteuerung in das Tumorareal eingebracht werden.

Die Methode ist aktuell Gegenstand wissenschaftlicher Studien und findet Anwendung z. B. bei Tumoren der Prostata, der Leber, der Lunge oder des Pankreas. Sie gilt als geeignet, um Tumoren zu therapieren, die in der Nähe von Blutgefäßen, Nerven oder anderen empfindlichen Strukturen liegen.

## Kryoablation

Kryoablation ist ein minimal-invasiver Therapieansatz zur Behandlung von malignen Tumoren, hierbei nutzt man das Einfrieren des Tumorgewebes.

### Prinzip

Durch das Einbringen von Sonden erfolgt die Platzierung von Sondennadeln in der Zielläsion. Bei regelrechter Lage der Sonden werden gekühlte Gase (–40 °C Argon oder Helium, bzw. –196 °C flüssigem Stickstoff) appliziert. Hierdurch kommt es zu einer **Koagulationsnekrose des Tumorgewebes**.

### Klinische Anwendung

Die Kryoablation ist Gegenstand wissenschaftlicher Studien und ihr Stellenwert in der Gruppe der minimal-invasiven Tumorthérapien wird aktuell diskutiert. Neben malignen Tumoren unterschiedlichster Organe findet die Methode in einigen Zentren auch Anwendung zur Therapie benignen Tumoren wie dem Osteoid-Osteom.

## Mikrowellenablation (MWA)

Bei der MWA handelt es sich um eine „minimal-invasive“ Methode zur Therapie von Tumoren, bei der man sich die physikalischen Eigenschaften von Mikrowellen zunutze macht. Die MWA wird als Alternative zur RFA diskutiert und findet Verwendung in der Therapie malignen Raumforderungen wie z. B. der Lunge oder Leber.

### Prinzip

Durch Verwendung von Mikrowellen über spezielle Elektroden erfolgt einer **Thermoablation** des Tumorgewebes. Das angelegte alternierende elektrische Feld führt zu einer wechselnden Ausrichtung der bipolaren Wassermoleküle und so zur Wärmeentwicklung. Studien haben gezeigt, dass die MWA einen geringen Heat-Sink-Effekt zeigt und zusätzlich schneller durchführbar ist. Zusätzlich weist die verwendete elektromagnetische Energie allenfalls geringe Wirkungseinschränkungen durch bereits verkohltes oder zystisches Gewebe auf.

## Komplikationen und Nebenwirkungen

Komplikationen sind selten und beinhalten wie bei anderen lokal ablativen Therapieverfahren Nachblutungen, Perforation umliegender Organe oder Hautverbrennungen im Bereich der Einstichstelle der Elektroden.

Gegen Metastasen im Bereich des Stichkanals erfolgt eine Ablation des Stichkanals der Elektroden.

Nebenwirkungen sind i. d. R. sehr gut beherrschbar und beinhalten Schmerzen oder das Postablationssyndrom.

### Zusammenfassung

- Minimal-invasive Therapien verwenden perkutane oder intravasale Zugänge zur gezielten, lokalen Therapie von Tumoren.
- Die meisten Therapieverfahren können unter lokaler Betäubung und unter der Verwendung starker Schmerzmittel durchgeführt werden und benötigen nur selten eine vollständige Narkose des Patienten.
- Ein Großteil der Verfahren wird primär in der palliativen Therapie verwendet, jedoch gibt es auch Indikationen im Rahmen einer kurativen Therapie, z. B. von solitären Lungenkarzinomen oder malignen Tumoren der Niere.

# Auswirkungen eines Tumors auf den Körper

Tumoren können unterschiedliche Auswirkungen auf den Organismus haben, zum einen lokal, z. B. durch verdrängendes und invasives Wachstum, und zum anderen systemisch, z. B. durch Sekretion von Hormonen bzw. Stoffwechselprodukten. Neben diesen definierten Gruppen existieren noch die paraneoplastischen Syndrome. Dabei handelt es sich um Krankheitszustände, die nicht direkt mit den lokalen und systemischen Auswirkungen des Tumors zu erklären sind.

## Lokale Tumorauswirkungen

Die häufigsten lokalen Tumorauswirkungen aufgrund von Tumorexansion und Nekrotisierung von Tumorgewebe sind ( ):

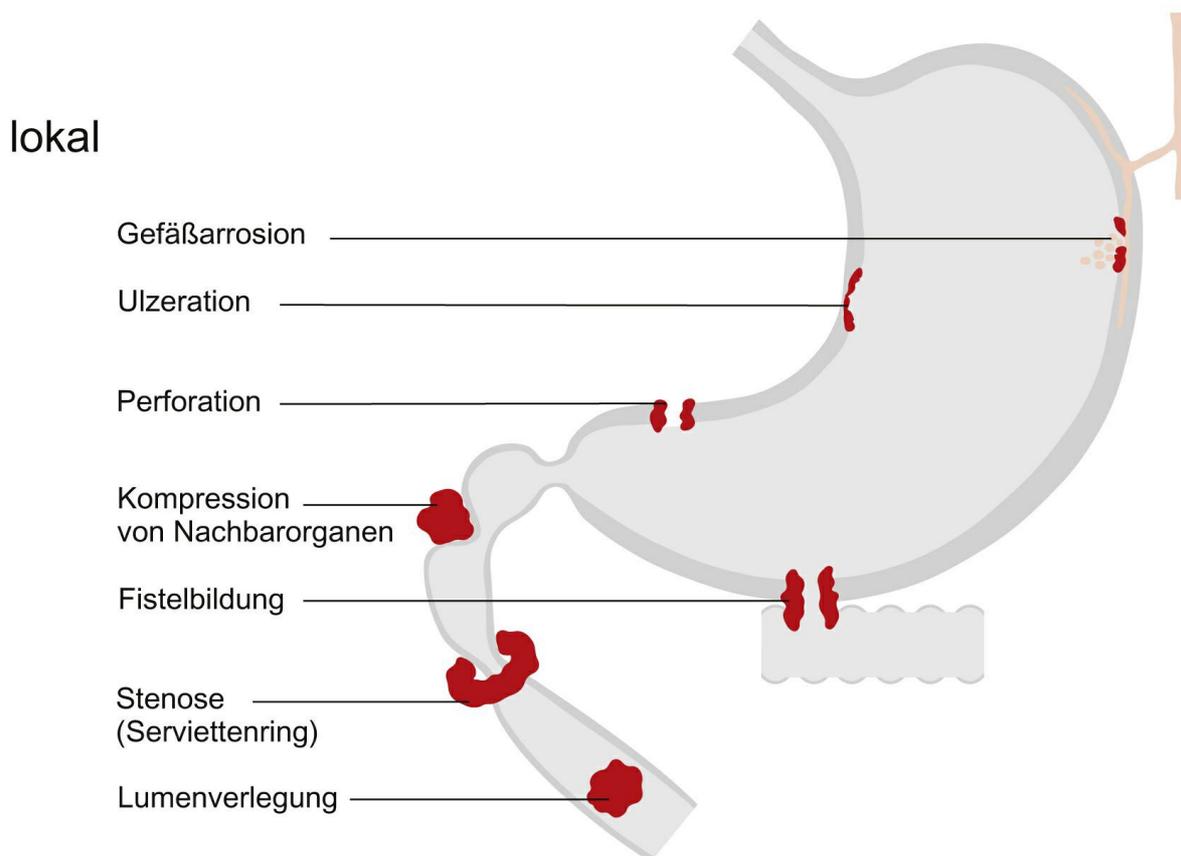


ABB. 45.1 Lokale Auswirkungen von Tumoren

- Stenosierung
- Fistelbildung
- Kompression
- Blutungen

Zusätzlich kann es bei jedem Tumor zu speziellen lokalen Auswirkungen kommen. So führt z. B. ein Osteosarkom verstärkt zu Knochenbrüchen.

### Fistelbildung

Aufgrund von Tumornekrosen kann es zu einer unphysiologischen Verbindung zwischen zwei Organen kommen; so können z. B. bei Tumoren im Rektum oder in der Vagina Rektovaginalfisteln entstehen.

### Stenosierung

Tumorbedingte Stenosen treten häufig in Organen kanalikulärer Art auf, z. B. im Magen-Darm-Trakt, im Tracheobronchialsystem oder auch in den ableitenden Harnwegen. Dort kann es durch die Gewebsvermehrung von einer Lumeneinengung bis hin zu einem kompletten Verschluss kommen.

### Kompression

Tumorgewebe kann des Weiteren durch Kompression anderen Gewebes zu dessen Schädigung bzw. Funktionseinschränkung führen.

### Blutungen

Blutungen können durch Ulzerationen und Nekrotisierung von Tumorgewebe entstehen. Eine weitere Ursache kann eine Infiltration von Gefäßen durch den Tumor sein.

## Systemische Auswirkungen

Hierbei handelt es sich um Symptome, die v. a. durch die Sekretion von Hormonen, durch den Metastasierungsprozess und den tumoreigenen Stoffwechsel hervorgerufen werden ( ).

## systemisch

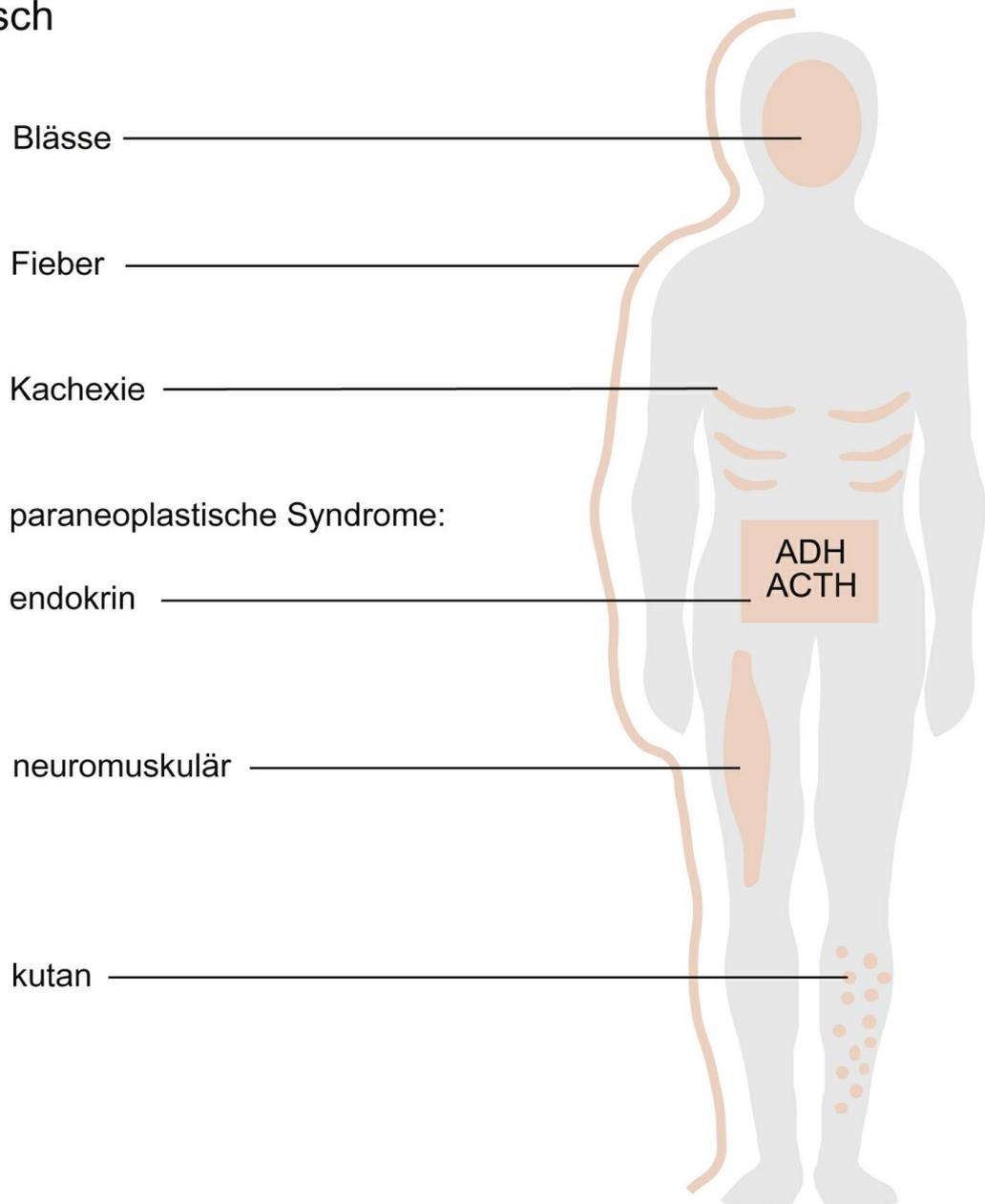


ABB. 45.2 Systemische und paraneoplastische Auswirkungen von Tumoren

### Tumorkachexie

„Tumorkachexie“ bezeichnet die Verschlechterung des Allgemein- und Ernährungszustands eines Patienten. Typische Symptome sind Abmagerung, Kraftverlust, Appetitlosigkeit sowie Apathie. Die genaue Pathogenese dieser systemischen Auswirkung ist noch nicht geklärt. Man geht davon aus, dass Stoffwechselprodukte des Tumors den katabolen Stoffwechsel des Körpers erhöhen. Zusätzlich können lokale Tumorauswirkungen z. B. im Magen-Darm-Trakt oder im ZNS dazu führen, dass es zu Störungen der Nahrungsverwertung und -aufnahme kommt.

### Tumoranämie und Tumorfieber

Neben der Kachexie können Tumorkranke auch eine Tumoranämie, z. B. aufgrund eines das Knochenmark betreffenden Tumors, oder ein Tumorfieber aufweisen. Letzteres entsteht im Rahmen einer immunologischen Reaktion auf sekundäre Infekte oder aufgrund vermehrt absterbenden Gewebes.

## Paraneoplastische Syndrome

Paraneoplastische Syndrome ( ) sind Allgemeinerscheinungen des Patienten, die zusammen mit einem Tumor auftreten, jedoch direkt nicht auf dessen lokale oder systemische hormonelle Auswirkungen zurückzuführen sind.

Die Diagnose paraneoplastischer Syndrome (10 % aller Tumorkranke besitzen diese) ist von großer klinischer Bedeutung:

- Sie können die Manifestation eines okkulten Tumors darstellen.
- Sie können einen letalen Verlauf nehmen.

### Endokrine Paraneoplasien

Sie treten bei hormonsezernierenden Tumoren wie dem Lungenkarzinom auf ( ).

**Tab. 45.1****Paraneoplastische Syndrome**

Klinische Symptome	Neoplasie	Wirkungsmechanismen
Endokrinopathien		
Cushing-Syndrom	kleinzelliges Lungenkarzinom	ACTH
Polyzythämie	Nierenkarzinom	Erythropoetin
Neurologische und muskuläre Syndrome		
Myasthenie	Lungenkarzinom	unklar (evtl. immunologisch)
Dermatologische Störungen		
Dermatomyositis	Lungenkarzinom	unklar (evtl. immunologisch bzw. toxisch)
Hämatologische Störungen		
Venenthrombose	Pankreaskarzinom	Hyperkoagulabilität

**Kutane Paraneoplasien**

Sie reichen von Akanthosen (Verdickung der Epidermis) bis zur Dermatomyositis (Entzündung der Haut mit Muskelbeteiligung).

**Hämatologische Paraneoplasien**

Hierbei kommt es in Abhängigkeit vom betroffenen Organ zu Anämien, Thrombosen oder Polyglobulien.

**Neuromuskuläre Paraneoplasien**

Neuromuskuläre Syndrome kommen in unterschiedlichen Formen vor. Sie sind allgemein auf Schädigungen von Nerven und Muskeln zurückzuführen.

**Zusammenfassung**

- Man unterscheidet lokale und systemische Tumorauswirkungen auf den Körper.
- Häufige lokale Tumorauswirkungen sind:
  - Stenosierung
  - Fistelbildung
  - Kompression
  - Blutungen
- Bei den systemischen Auswirkungen differenziert man unter anderem:
  - Kachexie
  - Anämie
  - Fieber
- Paraneoplastische Syndrome sind Krankheitszustände, die nicht direkt mit den lokalen und systemischen Auswirkungen des Tumors zu erklären sind.

---

# Fallbeispiele

## OUTLINE

---



# Fall 1

## Knotige Veränderung der Brust

### Fallbeschreibung

In Ihre Sprechstunde kommt eine 38 Jahre alte Patientin, die bei der Selbstuntersuchung der Brust einen Knoten ertastet hat. Initial habe sie, in der Hoffnung, dass sich der Knoten zurückbildet, keinen Arzt aufgesucht. Seit 4 Wochen zeigt sich nun keine deutliche Veränderung. Bis auf den getasteten Knoten ist die Patientin beschwerdefrei.

### Welche Basisuntersuchungen führen Sie zunächst durch?

Anamnese, Inspektion der Brust, Palpation der Brust sowie der Lymphknoten (z. B. Axilla und Fossa supraclavicularis).

**Die Palpation der Brust ergibt einen gut verschieblichen, derb-elastischen, nicht druckdolenten Knoten in der Brust der Patientin. Weder die Lymphknoten der Axilla oder der Fossa supraclavicularis noch der Inspektionsbefund sind auffällig. Handelt es sich Ihrer Ansicht nach um einen gutartigen oder um einen bösartigen Prozess?**

Aufgrund der guten Verschieblichkeit handelt es sich sehr wahrscheinlich um einen benignen Prozess. Trotzdem ordnen Sie eine Sonografie und eine Mammografie an, um einen malignen Prozess auszuschließen.

**Die Sonografie ergibt einen ovalen, echoarmen, soliden Tumor mit dorsaler Schallverstärkung ( ). In der Mammografie erkennen Sie eine scharf begrenzte Verschattung ohne Kalkeinlagerungen. Welche Diagnose können Sie anhand der Befunde stellen?**

Die ovale Form und die dorsale Schallverstärkung in der sonografischen Untersuchung sowie die scharfe Begrenzung und die nicht vorhandenen Kalkeinlagerungen in der Mammografie sprechen für einen benignen Prozess. In diesem Fall handelt es sich mit großer Wahrscheinlichkeit um ein Fibroadenom. Dies ist ein gutartiger Tumor der Brust, der vorwiegend bei Patientinnen im Alter zwischen 20 und 40 Jahren auftritt.

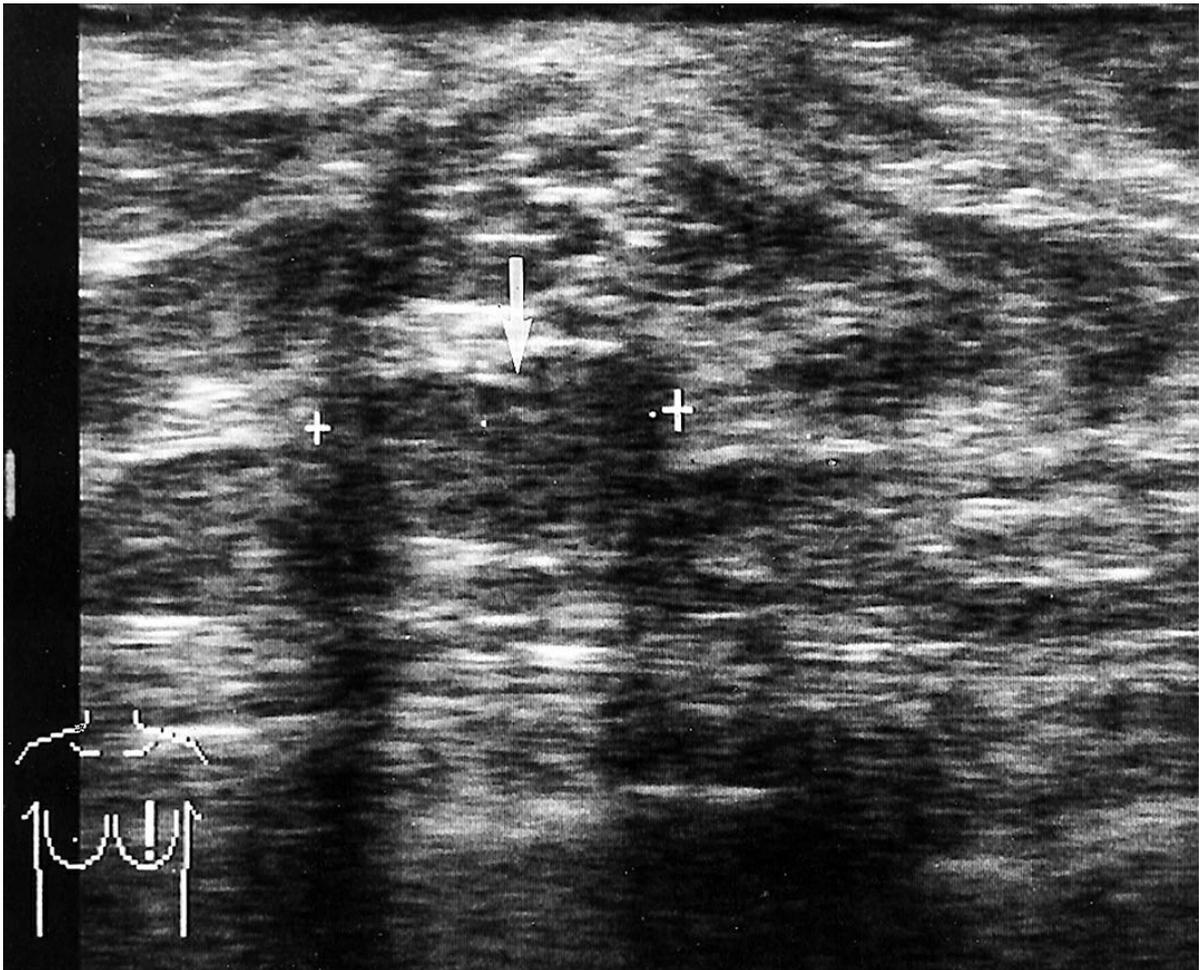


ABB. 46.1 Sonografie

### Fallbeschreibung

Im Laufe des Tages stellt sich eine Patientin mit vergleichbarer Symptomatik wie die der vorherigen Patientin in Ihrer Praxis vor. Im Rahmen Ihrer Untersuchung tasten Sie einen gut verschieblichen, nicht druckdolenten, prall-elastischen Knoten. Weder ist der Inspektionsbefund auffällig, noch sind die Lymphknoten der Axilla und Fossa supraclavicularis palpabel.

**Handelt es sich Ihrer Ansicht nach um einen gutartigen oder um einen bösartigen Befund?**

Aufgrund der guten Verschieblichkeit und des prall-elastischen Tastbefunds handelt es sich eher um einen gutartigen Prozess (z. B. eine Zyste).

**Welche weiteren Untersuchungen führen Sie durch?**

Zwar gehen Sie von einem gutartigen Prozess aus, jedoch müssen Sie bei jeder knotigen Veränderung des Brustgewebes diagnostisch ein Mammakarzinom ausschließen. Deshalb entschließen Sie sich, eine Ultraschalluntersuchung durchzuführen.

**In der Ultraschalluntersuchung erkennen Sie eine ovale, echoleere Raumforderung mit Schallverstärkung und scharfer Begrenzung ( ). Wie interpretieren Sie diesen Befund?**

Ein solcher Befund spricht für eine benigne Zyste und gegen einen malignen Prozess (z. B. Mammakarzinom).

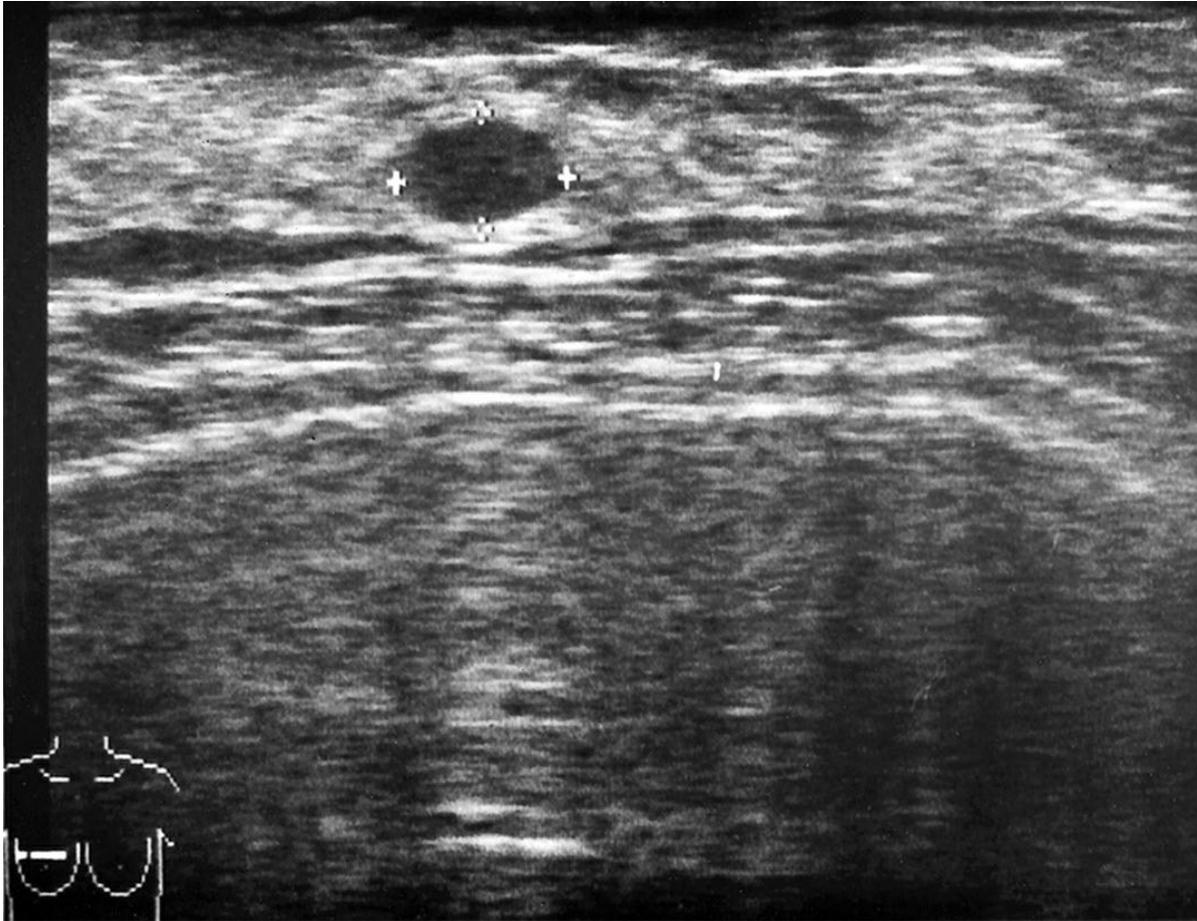


ABB. 46.2 Sonografie

**Wie gehen Sie weiter vor?**

Aufgrund der Tatsache, dass sich derartige Zysten meistens innerhalb von 5 Monaten wieder zurückbilden, wartet man primär ab. Erst bei keiner erkennbaren Rückbildung oder bei einem nicht eindeutigen Ultraschallbefund erfolgt eine Punktion der Zyste unter Ultraschallkontrolle mit anschließender zytologischer Untersuchung des Punktsats.

**Fallbeschreibung**

Kurz vor Praxisschluss erhalten Sie den Anruf eines Kollegen mit der Bitte, noch den unklaren Tastbefund in der Brust seiner Frau näher abzuklären. Im Rahmen der Palpation und Inspektion der Brust tasten Sie einen derben, nicht schmerzhaften und nicht verschieblichen Knoten. Die Lymphknoten sind nicht palpabel, jedoch fallen Ihnen eine Asymmetrie der Brüste sowie eine Einziehung der Haut über dem Tastbefund auf.

**Handelt es sich Ihrer Ansicht nach um einen malignen oder um einen benignen Prozess?**

Die Ergebnisse der Palpation (Unverschieblichkeit) und Inspektion (Hauteinziehung) sprechen für einen bösartigen Prozess.

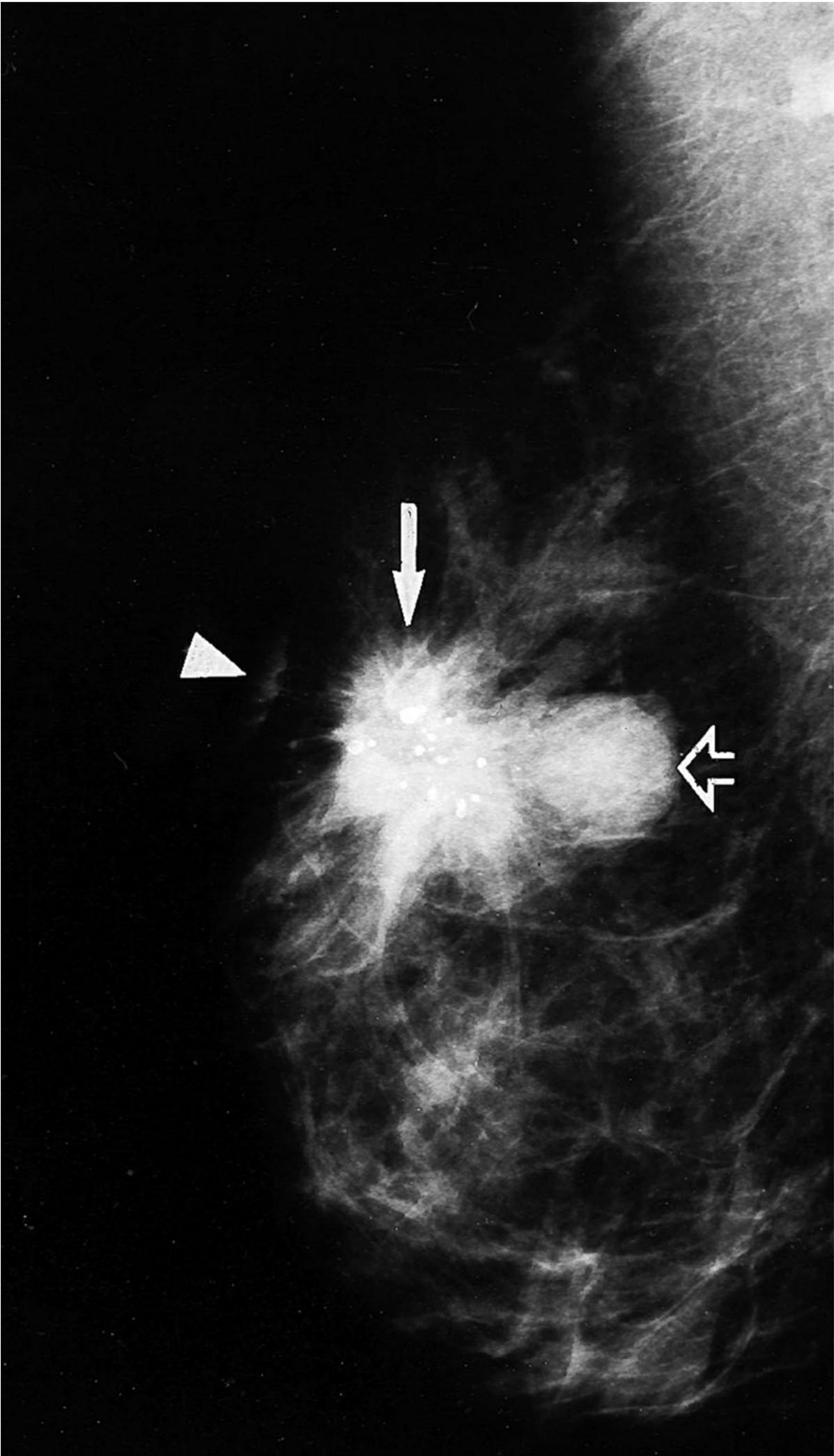
**Welche Untersuchung führen Sie daraufhin durch?**

Mammografie.

**Die Mammografie zeigt eine Verschattung mit Ausläufern und polymorphen Mikroverkalkungen ( ). Wie bewerten Sie den Befund und welche weiteren Untersuchungen sollten Ihrer Ansicht nach durchgeführt werden?**

Aufgrund des sehr suspekten Befunds ordnen Sie umgehend eine Probebiopsie an.





**Die Probebiopsie ergibt, dass es sich um ein invasives, duktales Mammakarzinom handelt. Welche Untersuchungen sollten zur optimalen Therapieplanung noch durchgeführt werden?**

Zur weiteren Therapieplanung veranlassen Sie umgehend Staging-Untersuchungen wie z. B. ein Röntgen-Thorax, Sonografie der Leber und der Knochen, die Bestimmung der Tumormarker sowie eine gynäkologische Untersuchung.

## Fall 2

### Merkwürdige Veränderung der Haut

#### Fallbeschreibung

In Ihrer Sprechstunde stellt sich eine 63-jährige Patientin vor, die eine hautfarbene, 2 × 2 cm große, knotige Veränderung im Gesicht hat. Auf die Frage, wann sie diese Veränderung zum ersten Mal bemerkt habe, gibt sie an, dass sie diese bereits eine geraume Zeit besäße, nun jedoch auf Anraten ihrer Enkelin (Medizinstudentin!) vorstellig werde. Sie sei jedoch völlig beschwerdefrei und verstehe die ganze Aufregung gar nicht.

#### Welche möglichen Differenzialdiagnosen gibt es für eine solche Hautveränderung?

Spinaliom, aktinische Keratose, dermaler Nävus, Basaliom, Keratoakanthom, Fibrom-Histiozytom, nicht pigmentiertes malignes Melanom, nicht pigmentierte, seborrhoische Keratose.

Im weiteren Gespräch meint die Patientin sich erinnern zu können, diese Läsion zum ersten Mal vor ca. 1,5 Jahren bemerkt zu haben. Im Verlauf der Untersuchung der Haut der Patientin entdecken Sie weitere, ähnlich aussehende Veränderungen ( ). Diese imponieren als oval-runde, trockene und raue Läsionen (teilweise verrukös oder hornartig) mit Hyperkeratose.

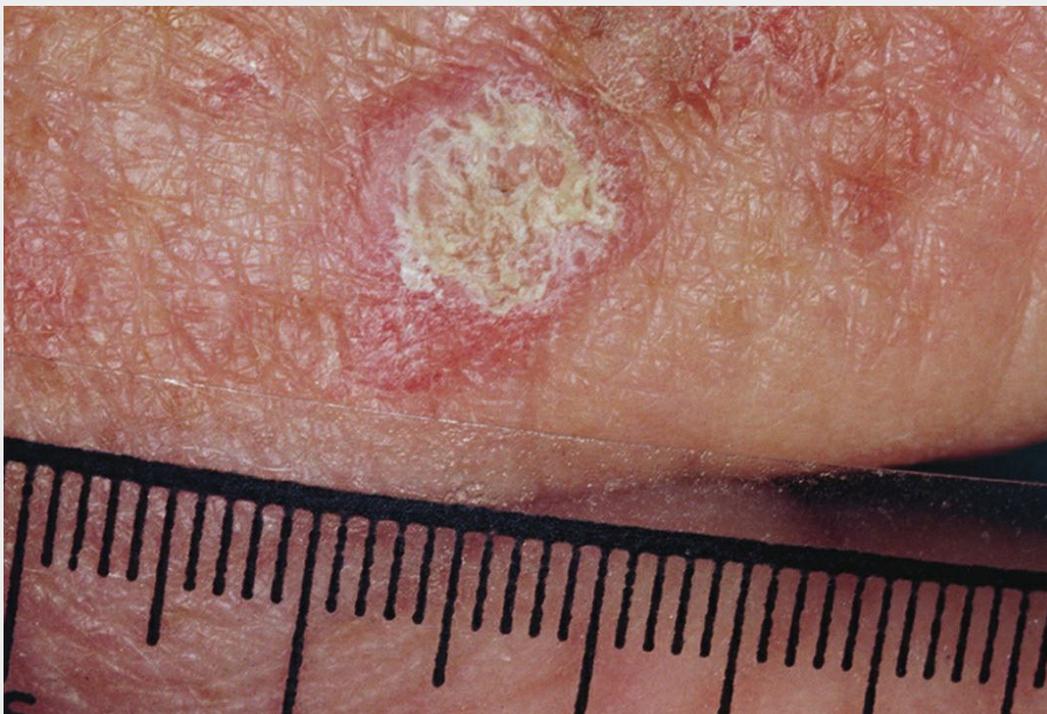


ABB. 47.1 Hautfarbene Läsion

#### Welche Verdachtsdiagnose lässt sich anhand der erhobenen Befunde stellen?

Die beschriebenen Läsionen legen den Verdacht einer aktinischen Keratose nahe.

#### Wie (im Hinblick auf die Entität der Läsionen) sieht das weitere therapeutische Vorgehen aus?

Aufgrund der Tatsache, dass ca. 5 % aller aktinischen Keratosen in ein Spinaliom übergehen, müssen sie behandelt werden. Hierfür bieten sich mehrere Methoden an, wie z. B. eine Entfernung mittels Kürettage, 5-Fluorouracil, Kryochirurgie oder Imiquimod. Nach der Therapie ist besonderes Augenmerk auf Lichtschutzmaßnahmen und eine regelmäßige (halbjährliche) klinische Kontrolle zu legen.

#### Fallbeschreibung

Im Tagesverlauf stellt sich eine Patientin mit anscheinend vergleichbarer Symptomatik vor. Nach eingehender Anamnese stellt sich heraus, dass sich diese Veränderung der Haut ( ) innerhalb kürzester Zeit (einige Wochen) entwickelt und in der letzten Zeit deutlich in ihrem Wachstum stagniert hat. Befragt zu ihrer auffällig sonnengebräunten Haut, erwidert die Patientin, dass sie sich diese durch regelmäßige Solariumbesuche erhalte.



**ABB. 47.2** Hautfarbene Veränderung im Gesicht

**In Anbetracht der bis zu diesem Zeitpunkt erhaltenen Informationen des Anamnesegesprächs kommt Ihnen welche Verdachtsdiagnose in den Kopf?**

Die Verdachtsdiagnose lautet aufgrund der knotigen Erscheinung mit zentraler keratotischer Verhornung Keratoakanthom.

**Welcher Entität ist diese Läsion zuzuordnen?**

Pseudokanzerosen wie das Keratoakanthom können trotz ihres benignen Krankheitsbilds Malignomen wie dem Spinaliom sehr ähnlich sehen und auch in diese übergehen.

**Welche diagnostischen Maßnahmen veranlassen Sie?**

Aufgrund der möglichen Verwechslung mit einem Spinaliom ist eine Exzisionsbiopsie indiziert.

**Ihre Verdachtsdiagnose bestätigt sich, es handelt sich um ein Keratoakanthom. Welche weiteren therapeutischen Maßnahmen veranlassen Sie?**

Therapie der Wahl ist die Exzision mit Sicherheitsabstand (3–5 mm). Bei multiplen Läsionen oder Inoperabilität wird eine konservative Therapie z. B. mit 5-Fluorouracil durchgeführt, dies jedoch eher in Ausnahmefällen.

### **Fallbeschreibung**

Eine weitere Patientin berichtet von unklaren Veränderungen ihrer Haut, die sie dazu bewogen habe, sich ärztlichen Rat einzuholen. Nach einigem Nachdenken erinnert sich die Patientin, diese Hautveränderung ( ) bereits vor 2–3 Jahren bemerkt zu haben. „Anfangs war es nur ein kleiner, hautfarbener Knoten, der dann jedoch immer größer wurde“, berichtet sie.



**ABB. 47.3** Makroskopische Ansicht der Hautveränderung

#### Welche diagnostischen Untersuchungen veranlassen Sie?

Nach der klinischen Untersuchung der Haut muss immer eine histopathologische Untersuchung der Haut erfolgen.

**Befund:** Im Rahmen der klinischen Untersuchung der Haut mittels eines Auflichtmikroskops erkennen Sie Teleangiektasien, einen perlschnurartigen Randwall sowie eine glatte Oberfläche, die bisweilen matt glänzt und perlmuttfarben ist. Des Weiteren scheint die Läsion aus Einzelknötchen zusammengesetzt. In der histologischen Untersuchung zeigen sich palisadenartige Zellverbände, hyperchromatische Zellen sowie Nester neoplastischer Keratinozyten.

#### Welche Verdachtsdiagnose haben Sie?

Der aus derben, glänzenden Knötchen bestehende Tumor, an dessen Oberfläche multiple Teleangiektasien zu erkennen sind, ist mit großer Wahrscheinlichkeit ein Basalzellkarzinom.

#### Welche Therapiemöglichkeiten ergeben sich für die Behandlung des Malignoms?

Aufgrund der Tatsache, dass das Basalzellkarzinom trotz seines lokal destruierenden Wachstums nur sehr selten metastasiert, ist die Therapie der Wahl eine chirurgische Exzision des Tumors. Eine Strahlentherapie wird nur bei inoperablen Fällen angewendet.

#### Was wissen Sie über die Prognose der Patientin?

Allgemein ist die Prognose der Patientin gut. Die 5-Jahres-Überlebensrate hängt von der gewählten Behandlungsmethode ab:

- Chirurgische Exzision: 95 %
- Elektrokauter und Kürettage: 90 %
- Mikrografische Techniken: 99 %

## Fall 3

### Merkwürdiger Husten

#### Fallbeschreibung

Ihnen stellt sich ein 62-jähriger Patient vor, der über hartnäckigen Husten klagt. Auf Ihr Nachfragen gibt er an, dass dieser Husten bereits seit mehreren Monaten bestehe. Des Weiteren sei Auswurf dabei, der gelegentlich kleine Blutbeimengungen enthalte, sonst allerdings eher weißgrau bzw. gelblich gefärbt sei. Der Patient berichtet im Zusammenhang mit Belastungssituationen wie z. B. Treppensteigen über Atemnot. Im weiteren Gespräch erzählt Ihnen der Patient, dass er seit ca. 33 Jahren täglich mindestens eine Schachtel Zigaretten rauche.

#### An welche Differenzialdiagnosen müssen Sie aufgrund der Anamnese denken?

Chronisch-obstruktive Bronchitis, Tuberkulose, Lungenkarzinom, interstitielle Lungenerkrankungen, Pneumokoniose oder Lungenfibrose.

#### Welche Untersuchungen veranlassen Sie?

Körperliche Untersuchung, Röntgen-Thorax, Tuberkulintest, Überprüfung der Lungenfunktion.

#### Neben dem Tuberkulintest sind weder die körperliche Untersuchung noch die Lungenfunktionsdiagnostik auffällig. Den Röntgen-Thorax zeigt . In Anbetracht des Röntgenbilds denken Sie an welche Verdachts- und Differenzialdiagnosen?

Anhand des Röntgenbilds liegt folgende Verdachtsdiagnose nahe: Lungenkarzinom im rechten Oberfeld (s. Pfeile). Differenzialdiagnosen: Lymphom, Tuberkulose oder Lungenmetastasen.



ABB. 48.1 Röntgen-Thorax

#### Welche weiterführenden Untersuchungen ordnen Sie an?

Thorax-CT, Bronchoskopie mit Zytologie, Mikrobiologie und Probebiopsie.

**Befunde:** Es zeigt sich ein  $2,5 \times 3$  cm großer Tumor im CT, wobei die Lymphknoten nicht befallen sind. In der Biopsie lassen sich maligne Zellen nachweisen, die von einem Plattenepithelkarzinom stammen. Die mikrobiologische Untersuchung gibt keinen Hinweis auf eine Tuberkulose.

#### Welche weiteren Untersuchungen veranlassen Sie im Hinblick auf die Therapieplanung?

Zur OP-Planung sind neben der Lungenfunktionsdiagnostik EKG und Labor notwendig. Aufgrund möglicher Fernmetastasen z. B. in Leber, Knochen oder Gehirn sollten diese Organe mittels der folgenden Methoden untersucht werden: Schädel-CT (ggf. PET), Sonografie des Abdomens und Skelettszintigrafie. Ist der Lymphknotenstatus nicht eindeutig, sollten eine endosonografisch gesteuerte Feinnadelpunktion oder eine Mediastinoskopie durchgeführt werden. Zur späteren Kontrolle des Therapieverlaufs sollten Tumormarker bestimmt werden.

**Befund:** Die Untersuchungen ergeben keine Hinweise auf vorhandene Fernmetastasen. Die Tumormarker sind erhöht. Die Lymphknoten sind frei von Tumorzellen.

#### Welche Therapie sollte bei diesem Patienten durchgeführt werden?

Die weitere Therapie des Patienten ist stadienabhängig. In diesem Fall ergeben die Untersuchungen im Rahmen des Stagings einen Tumor im Stadium 1. Da weder EKG, Labor noch die Lungenfunktion des Patienten gegen eine Resektion des Tumors sprechen, wird dies die Therapie der Wahl darstellen.

#### Fallbeschreibung

Ein weiterer Patient beschreibt vergleichbare Symptome wie der vorherige Patient. Die körperliche Untersuchung ist wie die Lungenfunktionsdiagnostik unauffällig. In der weiteren Anamnese beschreibt der Patient leichtes, seit mehreren Wochen unregelmäßig auftretendes Fieber. Auch sei er nicht mehr so leistungsfähig wie früher. Die Röntgenaufnahme des Thorax zeigt multiple, kleine, flauere Verschattungen in den Oberlappen beider Lungenflügel.

#### Welche Verdachtsdiagnosen liegen nahe und welche Diagnostik sollte durchgeführt werden, um diese zu klären?

Verdachtsdiagnosen: Lungenmetastasen oder Tuberkulose. Diagnostik: Zur Abklärung sind CT des Thorax, Bronchoskopie mit bronchoalveolärer Lavage und, wenn notwendig, eine transbronchiale Biopsie angezeigt.

**Befund:** In der mikrobiologischen Untersuchung der bronchoalveolären Lavage können säurefeste Stäbchen nachgewiesen werden. Weder in der zytologischen noch in der histologischen Untersuchung der Biopsie lassen sich maligne Zellen nachweisen. Damit kann man davon ausgehen, dass eine Tuberkulose vorliegt. Der zusätzlich durchgeführte intrakutane Tuberkulintest fällt nach ca. 3 Tagen ebenfalls positiv aus ( ).



ABB. 48.2 Positiver Intrakutantest nach Mendel-Mantoux

#### Wie verläuft die weitere Therapie des Patienten?

Aufgrund der Tatsache, dass Mykobakterien im Sputum des Patienten nachgewiesen werden konnten, handelt es sich um eine offene Tuberkulose. Deshalb muss der Patient isoliert und mit einer antibiotischen Kombinationstherapie behandelt werden.

#### Fallbeschreibung

Im Verlauf Ihrer Sprechstunde stellt sich eine Patientin vor, die an vergleichbar hartnäckigem Husten leidet, wie die bereits beschriebenen Patienten. Trotz der unauffälligen körperlichen Untersuchung und der Röntgenaufnahme des Thorax ( ) stellen Sie beim Auskultieren der Patientin ein expiratorisches Giemen fest. Der Tuberkulintest ist negativ. Folgende Werte ergibt die Lungenfunktionsdiagnostik ( ).

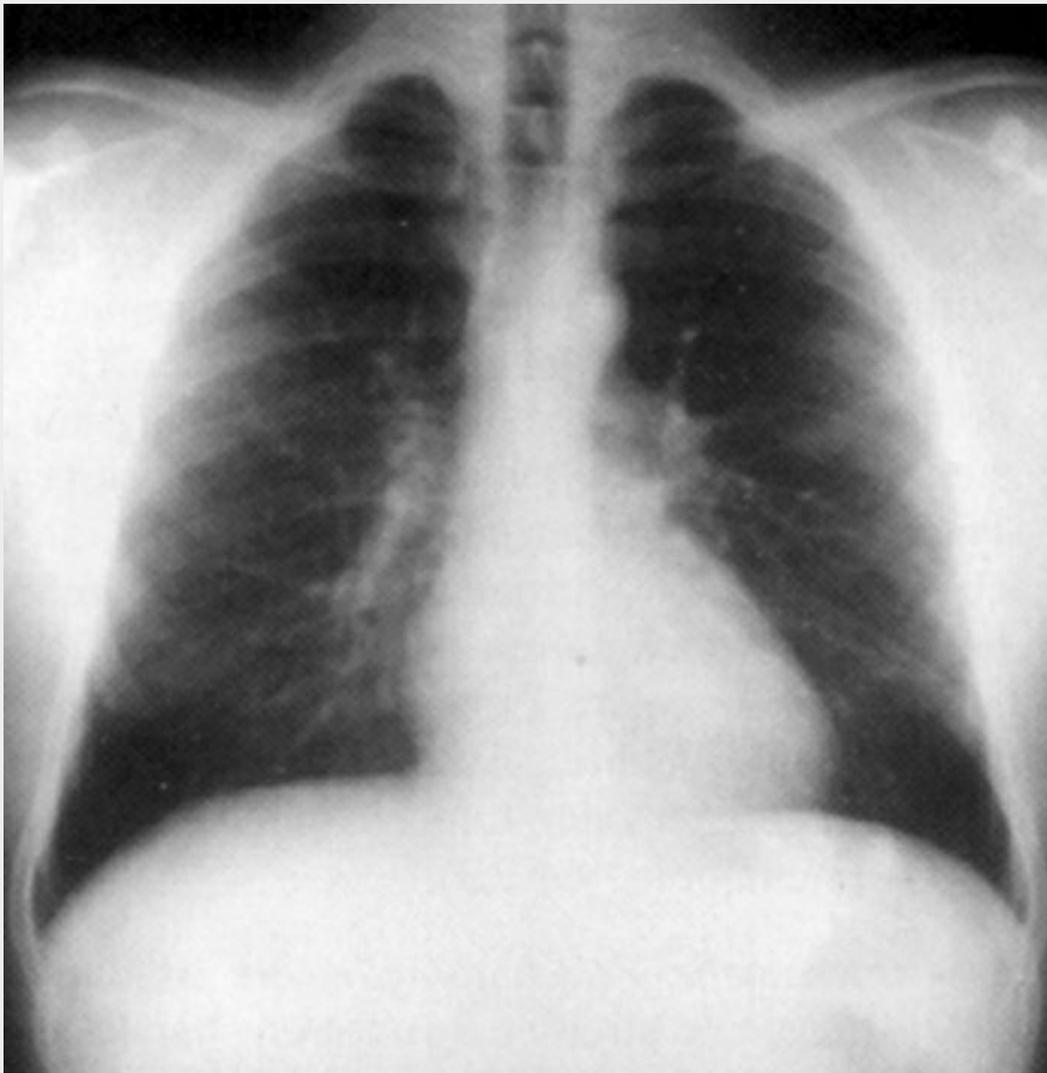


ABB. 48.3 Röntgen-Thorax

Tab. 48.1

**Lungenfunktionsdiagnostik**

Parameter	Messwert
pO <sub>2</sub>	84 mmHg (75–95 mmHg)
pCO <sub>2</sub>	43 mmHg (35–45 mmHg)
VC (Vitalkapazität)	3,9 l
FEV <sub>1</sub>	61 %
Absolute FEV	85 %

**Welche Krankheiten können Sie mittels der Befunde ausschließen?**

Aufgrund des unauffälligen Röntgenbilds und des negativen Tuberkulintests lassen sich ein Tumor und Tuberkulose als Ursache der Beschwerden nahezu ausschließen. Die ermittelten Blutgaswerte und die Vitalkapazität sind ebenfalls im Normbereich bzw. entsprechen dem Alter. Auffällig sind die verringerten FEV<sub>1</sub>-Werte sowie die im Rahmen einer Body-Plethysmografie ermittelten Werte. Diese geben ebenfalls Hinweise auf eine obstruktive Erkrankung der Atemwege.

**Welche Diagnose ist wahrscheinlich?**

Aufgrund der beschriebenen Symptomatik und der Ergebnisse der Lungenfunktion kann man von einer geringgradigen COPD ausgehen ( ).

Tab. 48.2

**Schweregrade der chronisch-obstruktiven Bronchitis nach Lungenfunktion**

Grad	Risikogruppe	Husten und Auswurf bei norm. Spirometrie
1	mild	FEV <sub>1</sub> ≥ 80 %
2	mäßig schwer	FEV <sub>1</sub> 50–80 %
3	schwer	FEV <sub>1</sub> 30–50 %
4	sehr schwer	FEV <sub>1</sub> ≤ 30 % oder FEV <sub>1</sub> ≤ 50 % und chron. resp. Insuff. oder Cor pulmonale

**Wie verläuft die Therapie des Patienten?**

Bei dieser Patientin sollte das Hauptaugenmerk auf der Rauchkarenz liegen. Durch diese lässt sich in vielen Fällen das Fortschreiten der Erkrankung verhindern. Des Weiteren können Inhalationen und Physiotherapie dabei helfen, den Schleim zu lösen. Bei fortschreitender Obstruktion wird i. d. R. eine stadienadaptierte, antiobstruktive Therapie durchgeführt.

---

# Anhang

## OUTLINE

---



# Weitere Informationen

Tab. 49.1

## Modifizierte WHO-Klassifikation von Hodentumoren.

Keimzelltumoren	
Vorläuferläsion: intratubuläre maligne Keimzellen	(85–90 %)
Seminom • Variante: Seminom mit synzytiotrophoblastären Zellen	(45–50 %)
Spermatozytisches Seminom • Variante: spermatozytisches Seminom mit Sarkom	(1–25 %)
Nicht-seminomatöse Keimzelltumoren einheitlicher Bauart • Embryonales Karzinom • Dottersacktumor • Polyembryom • Chorionkarzinom • Teratom • Reifes Teratom • Dermoidzyste • Unreifes Teratom • Teratom mit malignen Arealen	(15–18 %)
Kombinierte Keimzelltumoren (Mischformen)	(10–15 %)
Tumoren des Gonadenstromas	(3–5 %)
Leydig-Zell-Tumoren	
Sertoli-Zell-Tumoren • Großzelliger verkalkender Sertoli-Zell-Tumor	
Leydig-Sertoli-Zell-Mischtumoren	
Keimzellen-Stroma-Mischtumoren (Gonadoblastom)	(1 %)
Maligne Lymphome	(6–8 %)
Andere und paratestikuläre Tumoren	(6–8 %)

## Weiterführende Literatur

- Beyer J, Kreuzer K.-A. *Hämatologie und Onkologie*. Thieme Verlag; 2016.
- Böcker W, Denk H, Heitz P, Moch H. *Repetitorium Pathologie*. 2. Aufl. Elsevier/Urban & Fischer; 2008.
- Bower M, Waxman J. *Lecture Notes: Oncology*. 3. Aufl. Wiley-Blackwell; 2016.
- Classen M, Diehl V, Kochsiek K, Hallek M, Böhm M, Schmiegell W. *Innere Medizin*. 6. Aufl. Elsevier/Urban & Fischer; 2009.
- Eichenauer R, Sandmann J, Vanherpe H. *Klinikleitfaden Urologie – Untersuchung – Diagnostik – Therapie – Notfall*. 3. Aufl. Elsevier/Urban & Fischer; 2003.
- Franzen A. *Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde – Kurzlehrbuch*. 3. Aufl. Elsevier/Urban & Fischer; 2007.
- Goerke K, Steller J, Valet A. *Klinikleitfaden Gynäkologie, Geburtshilfe*. 8. Aufl. Elsevier/Urban & Fischer; 2012.
- Goretzki G. *Medizinische Strahlenkunde – Physikalisch-technische Grundlagen*. 2. Aufl. Elsevier/Urban & Fischer; 2004.
- Gruber S, Blanck S. *BASICS Gynäkologie und Geburtshilfe*. 5. Aufl. Elsevier/Urban & Fischer; 2014.
- Hoffman R, Benz E, Shattil S, Furie B, Silberstein L, McGlave P, Heslop H. *Hematology – Basic Principles and Practice*. 6. Aufl. Elsevier/Churchill Livingstone; 2012.
- Kerr D.J. *Oxford Textbook of Oncology*. 3. Aufl. Oxford University Press; 2016.
- Kiechle M. *Gynäkologie und Geburtshilfe*. 2. Aufl. Elsevier/Urban & Fischer; 2010.
- Klatt E. *Robbins and Cotran Atlas of Pathology*. 2. Aufl. Elsevier/Saunders; 2010.
- Mettler F. *Klinische Radiologie – Basiswissen für alle Fachgebiete*. Elsevier/Urban & Fischer; 2005.
- Michl M. *BASICS Hämatologie*. 4. Aufl. Elsevier/Urban & Fischer; 2016.
- Nagel P, Gürkov R. *BASICS Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde*. 3. Aufl. Elsevier/Urban & Fischer; 2013.
- Possinger K, Regierer A. *Facharzt Hämatologie Onkologie*. 3. Aufl. Elsevier/Urban & Fischer; 2015.
- Richie J, D'Amico A. *Urologic Oncology*. Elsevier/Saunders; 2004.
- Sauer R. *Strahlentherapie und Onkologie*. 5. Aufl. Elsevier/Urban & Fischer; 2009.
- Terhorst D. *BASICS Dermatologie*. 4. Aufl. Elsevier/Urban & Fischer; 2015.
- deVita V.T. *Cancer Principles and Practice of Oncology*. 10. Aufl. LWW; 2014.
- Weinberg R.A. *The Biology of Cancer*. 2. Aufl. Garland Science; 2013.

# Quellenverzeichnis

Der Verweis auf die jeweilige Abbildungsquelle befindet sich bei allen Abbildungen im Werk am Ende des Legendentextes in eckigen Klammern.

[A400]	Reihe Pflege konkret.
[E304]	Dhillon, R. S./East, C. A.: Ear, Nose and Throat and Head and Neck Surgery. Elsevier/Churchill Livingstone, 2. Aufl. 1999.
[E367]	Hoffbrand, A. V./Pettit, J. E./Vyas, P.: Color Atlas of Clinical Hematology. Elsevier/Mosby, 4. Aufl. 2009.
[E397]	Ferri, F. F.: Ferri's Color Atlas and Text of Clinical Medicine. Elsevier/Saunders 2008.
[E433]	Neville, B. W./Damm, D. D./Allen, C./Buoquot, J. E.: Oral and Maxillofacial Pathology. Elsevier/Saunders, 3. Aufl. 2008.
[E478]	Bolognia, J. L./Jorizzo, J. L./Rapini, R. P.: Dermatology. Elsevier/Mosby, 2. Aufl. 2008.
[E582]	McCance, K. L./Huether, S. E.: Pathophysiology. The Biologic Basis for Disease in Adults And Children. Elsevier/Mosby, 5. Aufl. 2005.
[E717]	DiSaia, P. J./Craesman, W. T.: Clinical Gynecologic Oncology. Elsevier/Mosby, 7. Aufl. 2007.
[E846]	Rothrock, J. C.: Alexander's Care of the Patient in Surgery. Elsevier/Mosby, 14. Aufl. 2010.
[E923]	Buck, C. J.: The Next Step. Advanced Medical Coding 2011 Edition. Elsevier/Saunders 2011.
[E935]	James, W. D./Berger, T./Elston, D.: Andrews' Diseases of the Skin: Clinical Dermatology. Elsevier/Saunders, 11. Aufl. 2011.
[E950]	Rosai, J.: Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. Elsevier/Mosby, 10. Aufl. 2011.
[E962]	Feldman, M.: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. Elsevier/Saunders, 9. Aufl. 2010.
[E964]	Tumoren der Lunge und des Mediastinums. Schriftenreihe des Tumorzentrum München, 7. Aufl. 2006.
[E965]	Gould, B./Dyer, R.: Pathophysiology for the Health Professions. Elsevier/Saunders, 4. Aufl. 2010.
[E966]	Fitzpatrick, J. E./Morelli, J. G.: Dermatology Secrets Plus. Elsevier/Mosby, 4. Aufl. 2010.
[E967]	Chintamani, S.: Lewis's Medical Surgical Nursing. Elsevier/Mosby 2011.
[E968]	Lasserre, A./Blohm, L.: Kurzlehrbuch Radiologie. Elsevier/Urban & Fischer, 3. Aufl. 2003.
[F210-013]	Gratwohl, A./Hermans, J./Goldman, J.M./Arcese, W./Carreras, E./Devergie, A./Frassoni, F./Gahrton, G./Kolb, H.J./Niederwieser, D./Ruutu, T./Vernant, J.P./de Witte, T./Apperley, J.: Risk assessment for patients with chronic myeloid leukaemia before allogeneic blood or marrow transplantation. In: The Lancet. Volume 352, Issue 9134, S. 1087–1092. Elsevier, Oktober 1998.
[F266-001]	Kunizaki, M./Hidaka, S./Nonaka, T./Takagi, K./Tobinaga, S./Takeshita, H./Nanashima, A./Sawai, T./Yasutake, T./Nagayasu, T.: Distal gastrectomy for advanced gastric cancer with vascular anomaly after coronary bypass grafting using the right gastroepiploic artery. In: The American Journal of Surgery. Volume 201, Issue 5, e35-37. Elsevier, Mai 2011.
[F276-001]	McNicol, A. M.: Pathology of thyroid tumors. In: Surgery (Oxford). Volume 25, Issue 11, S. 485–462. Elsevier, November 2007.
[F282-001]	Bianchi, B./Ferri, A./Silini, E. M./Magnani, C./Sesenna, E.: Congenital Cervical Teratoma: A Case Report. In: Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. Volume 68, Issue 3, S. 667–670. Elsevier, März 2010.
[F491]	Nakanishi, K./Ohsaki, Y./Kurihara, M./Nakao, S./Fujita, Y./Takeyama, K./Osana, S./Miyokawa, N./Nakajima, S.: Color auto-fluorescence from cancer lesions: Improved detection of central type lung cancer. Lung Cancer. Volume 58, Issue 2, S. 214–219. Elsevier, November 2007.
[F492]	Abzug, J. M./Cappel, M. A.: Benign Acquired Superficial Skin Lesions of the Hand. In: The Journal of Hand Surgery. Volume 37, Issue 2, S. 378–393. Elsevier, Februar 2012.
[F493-001]	Brenner, S./Tamir, E./Maharshak, N./Shapira, J.: Cutaneous manifestations of internal malignancies. In: Clinics in Dermatology. Volume 19, Issue 3, S. 290–297. Elsevier, Mai–Juni 2001.
[F911-001]	Bejar, R./Stevenson K./Stojanov, P./Zaneveld, J.E./Bar-Natan, M./Caughey, B./Wang, H./Garcia-Manero, G./Kantarjian, H./Cibulskis, K./Getz, G./Steensma, D.P./Stone, R.M./Chen, R./Neuberg, D./Ebert, B.L.: O-024 Next-generation sequencing of 213 MDS patient samples identifies mutation profiles associated with response to hypomethylating agents and overall survival. In: Leukemia Research. Volume 37, Supplement 1, S19–S20. Elsevier, Mai 2013.
[F912-001]	Plasencia Martinez, J.M.: Radiofrecuencia pulmonary (parte 1): Estado actual. In: Radiologia. Volume 57, Issue 4, S. 275–286. Elsevier, August 2015.
[G015]	Roessner, A./Pfeiffer, U./Müller-Hermelink, H. K.: Grundmann: Allgemeine Pathologie. Elsevier/Urban & Fischer, 10. Aufl. 2003.
[G077]	Wennemuth G.: Taschenatlas Histologie. Elsevier/Urban & Fischer 2012.
[H001]	Pecorelli, S.: Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. In: International Journal of Gynecology & Obstetrics, Volume 105, Issue 2, S. 103–104. Elsevier, Mai 2009.
[K314]	Annette Weyershäuser, Fotografinmeisterin der Universitätsklinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle (Saale).
[L106]	Henriette Rintelen, Velbert.
[L112]	Mary Anna Barrat-Dimes.
[L127]	Jörg Mair, München.
[L141]	Stefan Elsberger, Planegg.
[L157]	Susanne Adler, Lübeck.
[L190]	Gerda Raichle, Ulm.
[L231]	Stefan Dangel, München.
[L239]	Otto Nehren, Achern.
[L242]	Dipl-Designerin Tina Bühling, Hamburg.

[M436]	Prof. Dr. med. Reinhard Hackenberg, Heilbronn.
[M469]	Prof. Dr. med. Matthias Sitzer, Herford.
[M500]	Prof. Dr. med. G. W. Kauffmann, Heidelberg.
[O523]	Anneli Nau.
[O892]	Priv.-Doz. Dr. med. habil. L. Mirow, Chefarzt, Landkreis Mittweida Krankenhaus GmbH.
[R126]	P. Altmeyer, T. Dirschka, R. Hartwig: Klinikleitfaden Dermatologie. Elsevier/Urban & Fischer, 2. Aufl. 2003.
[R175]	Böcker, W./Denk, H./Heitz, P. U.: Pathologie. Elsevier/Urban & Fischer, 3. Aufl. 2004.
[R194-005]	Helmut Holtermann in: Kiechle, M.: Gynäkologie und Geburtshilfe. Elsevier/Urban & Fischer 2007.
[R217]	Berchtold, R./Bruch, H.-P./Trentz, O.: Chirurgie. Elsevier/Urban & Fischer, 5. Aufl. 2005.
[R232]	Mayatepek, E.: Pädiatrie. Elsevier/Urban & Fischer 2007.
[R235]	Böcker, W. et al.: Pathologie. Elsevier/Urban & Fischer, 4. Aufl. 2008
[R236]	Classen, M./Diehl, V./Kochsiek, K.: Innere Medizin. Elsevier/Urban & Fischer, 6. Aufl. 2009.
[R246]	Gruber, G./Hansch, A.: Kompaktatlas Blickdiagnosen in der Inneren Medizin. Elsevier/Urban & Fischer, 2. Aufl. 2009.
[R270]	Bühling, K. J./Lepencies, J./Witt, K.: Intensivkurs Allgemeine und Spezielle Pathologie. Elsevier/Urban & Fischer, 3. Aufl. 2004.
[R280]	Gross, M.: Sonographie. Schritt für Schritt zur Diagnose. Elsevier/Urban & Fischer 2007.
[R287]	Possinger, K./Regierer, A. C.: Facharzt Hämatologie Onkologie. Elsevier/Urban & Fischer, 2. Aufl. 2012
[S008-3]	Kauffmann, G./Moser, E./Sauer, R.: Radiologie. Elsevier/Urban & Fischer, 3. Aufl. 2006.
[T191]	Dr. med. Ulrich Zeelen, Neu-Ulm.
[W318]	DGHO – Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e.V.
[W971]	German Hodgkin Study Group (GHSG), Uniklinik Köln.

# Register

---

## A

ABCD-Regel,  
Adenokarzinom, , , , ,  
    muzinöses,  
Adenom, , ,  
    pilozytisches,  
Adenomatosi coli,  
Adnexektomie,  
Adoptiver T-Zell-Transfer,  
Aflatoxine, ,  
Afterloading-Methode,  
AJCC (American Joint Cancer Committee),  
Aktivierungsmechanismen,  
Akute lymphatische Leukämie (ALL), ,  
Akute myeloische Leukämie (AML),  
Alveolarzellkarzinom,  
Amplifikation,  
Amsterdam-Kriterien,  
Amyloid,  
Anämie,  
    autoimmunhämolytische,  
ANE-Syndrom,  
Angiomyolipom,  
Anokutanlinie,  
Antiandrogene,  
Antidiuretisches Hormon (ADH),  
Antiemese,  
Antigene, onkofetale,  
Antikoagulation,  
Antikörper  
    chimäre,  
    monoklonale,  
    rekombinante,  
Antikörpertherapie,  
Aplasiaphase,  
APUD-System,  
Arachnoidal- oder Kolloidzysten,  
Asbest,  
Astrozytom,  
    diffus infiltrierendes,  
    fibrilläres,  
    gemistozytisches,  
    pilozytisches,  
Aszites-Abdomen,  
Azinuszellkarzinom,

## B

Barrett-Ösophagus,  
Basalzellkarzinom, ,  
Basophilie, erhöhte,  
Bewusstseinsstörungen,  
Blutungen,  
Blutungen, petechiale,  
Borderline-Tumor, ,

Borrmann-Klassifikation,  
Brachytherapie,  
Brest Cancer Genes,  
Bronchialkarzinom,  
Bronchoskopie,  
Brustrekonstruktion,  
B-Symptomatik, ,  
Burkitt-Lymphom,

## **C**

Carcinoma in situ  
  duktale (DCIS),  
  lobuläre (CLIS/lobuläre Neuplasie),  
Carcinoma in situ (CIS),  
CEA,  
Chemoembolisation, transarterielle,  
Chemotherapie  
  adjuvante,  
Cholestase  
  maligne,  
  tumorbedingte,  
Chronische GvHD  
  extensive,  
  limited,  
Chronische Infektionen,  
CIN, zervikale intraepitheliale Neoplasien,  
Courvoisier-Zeichen,  
CUP-Syndrom,  
Cyproteronacetat,

## **D**

De-novo-Glioblastom,  
Diarrhö,  
Differenzierung, histogenetische,  
Dignitätsbeurteilung,  
DNA-Reparaturgene,  
DNA-Tumorviren,  
Down-Syndrom,  
Drucksteigerung, intrakranielle,  
Dukes-Klassifikation,  
Duodenopankreatektomie, pyloruserhaltende, partielle,  
Dysontogenetische Tumoren,  
Dysphagie,  
Dyspnoe,

## **E**

Echokardiografie,  
ED (extensive disease),  
Embryonale Tumoren,  
Emesis  
  akut eintretende,  
  antizipatorische,  
  verzögerte,  
Endometriumkarzinom,  
Enterokolitiden,  
Enterokolitis, pseudomembranöse,  
Epidemiologie,  
Epileptische Anfälle,  
Epistaxis,  
Epitheliale Tumoren,  
Epstein-Barr-Virus,  
ERCP (endoskopische retrograde Cholangiopankreatikografie),

Ergotherapie,  
Ernährung,  
Eulenaugenzellen,  
Ewing-Tumor,  
Extrazelluläre Matrix,

## **F**

Faktoren  
    endogene,  
    exogene,  
Familiäre adenomatöse Polyposis coli (FAP),  
Fanconi-Anämie,  
Feinnadelpunktion (FNP),  
Fever of unknown origin,  
Fibrom,  
Fibrosarkome,  
Fistelbildung,  
FLT3 (FMS-like tyrosine kinase),  
Flutamid,  
Früherkennung,  
Frühkarzinom,

## **G**

Gastrointestinale Stromatumoren,  
G-CSF,  
Genetische Faktoren,  
Glioblastom,  
    sekundäres,  
Gliom,  
GnRH-Analoga (Gonadotropin-Releasing-Hormon-Agonisten),  
Gorlin-Goltz-Syndrom,  
Grading,  
Graft versus Host Disease (GvHD),  
Graft-versus-Host-Reaktion,  
Graft-versus-Leukemia-Effekt,  
Gruppentherapie, psychoedukative,

## **H**

Halsvenenstauung,  
Hamartom,  
Hämatoblastosen,  
Hämaturie, ,  
Hämoptysen,  
Harnblasenkarzinom,  
Harnverhalt,  
Hasford-Score,  
Helicobacter pylori, ,  
Hepatitis-B-Infektion,  
Hepatitis-Infektionen,  
Hepatoblastom,  
Hepatolienale Candidose,  
Hepatosplenomegalie,  
Herzinsuffizienz,  
High-Risk-Tumor,  
Hirnabszess,  
Hirnmastasen, ,  
Histogenese,  
HLA-Identität,  
HNPCC, ,  
Hochdosis-Chemotherapie,  
Hochrisikopatienten,  
Hodentumor  
    kontralateraler.

Hodgkin-Lymphom,  
Hodgkin-Zellen,  
Hormone,  
Hormontherapie,  
Horner-Syndrom, , ,  
H.-p.-Gastritis,  
HPV-Infektionen,  
Hyperandrogenismus,  
Hyperkalzämie, ,  
Hyperosmolarität,  
Hyperöstrogenismus,  
Hyperphosphatämie,  
Hyperplasie  
    atypische adenomatöse,  
Hypertrichose,  
Hyperurikämie, ,  
Hyperviskositätssyndrom, ,  
Hypervolämie,  
Hypoglykämie,  
Hyponatriämie,

## **I**

Ikterus, ,  
Imatinib, ,  
Immuntherapie,  
Initiierung,  
INK4a,  
Inkontinenz,  
In-situ-Melanome,  
Interferontherapie,  
Intermediärfilamente,  
Intervention  
    therapeutische,  
Invasion,  
Irreversible Elektroporation,  
Isoenzyme,  
Isolierung,

## **J**

Jod  
    radioaktives,

## **K**

Kachexie, progrediente,  
Kanzerogen, ,  
Kanzerogenese,  
Kaposi-Sarkom,  
Karzinom  
    adenosquamöses, , ,  
    anaplastisches,  
    duktales,  
    embryonales,  
    follikuläres,  
    Früh-,  
    Frühkarzinom,  
    glottisches,  
    hepatozelluläres,  
    inflammatorisches,  
    invasives,  
    kleinzelliges,  
    kolorektales,  
    medulläres,

Mikro-,  
mikroinvasives,  
muzinöses,  
papilläres, , ,  
präinvasives,  
serös-klarzelliges,  
sphinkternahes,  
subglottisches,  
supraglottisches,  
undifferenziertes,  
Katheterinfektionen,  
Kaudakompressionssyndrom,  
Kehlkopfteilresektion,  
Keimzelltumore,  
    kombinierte,  
Kernhyperchromasie,  
Kern-Plasma-Relation, verschobene,  
Kernpolymorphien,  
Killerzellen, lymphokinaktivierte,  
Klassifikation  
    Kiel-,  
Kleinhirastrozytom,  
Knochenmarktransplantation,  
    allogene,  
Knochenmetastasen,  
Knochtumor,  
Knoten  
    subkutane, derbe,  
Knotig-keratotischer Typ,  
Knotig-ulzerierender Typ, ,  
Koagulopathie  
    disseminierte intravasale,  
Kolloidknoten,  
Komplikationen, pulmonale,  
Kompression,  
Konditionierungstherapie,  
Krampfanfälle,  
Krankheitsverarbeitung,  
K-Ras-Onkogen,  
Krebsrisikofaktoren,  
Krukenberg-Tumoren,  
Kryoablation,  
Kryokonservierung,  
Kunsttherapie,  
Kutane Lymphome,

## **L**

Laryngoskopie,  
Larynxkarzinom,  
Latenzphase,  
Laurén-Klassifikation,  
LD (limited disease),  
Lebensqualität,  
Lebermetastasen,  
Lebertransplantation,  
Lentigo-maligna-Melanom,  
Leukämie  
    akute,  
    allgemeine,  
    chronische lymphatische, ,  
    chronische myeloische, ,  
Leukoplakie,

Leukostasesyndrom,  
Li-Fraumeni-Syndrom,  
Lungenmetastasen,  
Lungenödem,  
Lymphadenektomie  
    kompartimentorientierte,  
    retroperitoneale,  
Lymphknotenvergrößerung,  
Lymphome,

## **M**

Magenfrühkarzinom,  
Magenkarzinom,  
Maldescensus testis,  
Malignom  
    hämatologisches,  
Mammakarzinom,  
Mastektomie, radikale,  
Melanom, ,  
    akrolentiginöses,  
    kutanen,  
    nävusassoziiertes,  
    noduläres,  
    superfiziell spreitendes,  
Meningeome,  
Meningeosis carcinomatosa,  
Merkel-Zell-Karzinom,  
Mesenchymale Tumoren,  
Metastasen,  
    ZNS,  
Metastasierung,  
    Extravasation,  
    hämatogene,  
    Intravasation,  
    kavitäre,  
    lymphogene,  
    Wege,  
Mikroinvasives Karzinom,  
Mikrowellenablation,  
Miktion,  
Mischtumor,  
Mitosefiguren,  
Molekulare Mechanismen,  
Mono-bloc-Entfernung,  
Morbus Hodgkin,  
Morbus Paget,  
Mukosa (M-Typ),  
multiples Myelom,  
myelodysplastische Syndrome,  
Myelopathie  
    generalisierte,  
    segmentale,

## **N**

Nackensteifigkeit,  
Nackt-papillärer Typ,  
Nasopharynxkarzinom,  
Nävi  
    dysplastische,  
    kongenitale,  
Neoplasie  
    maligne,

prostatistische intraepitheliale,  
Nephrektomie,  
Neuroblastom,  
Neurolyse, perkutane,  
NHL  
hochmaligne,  
niedrigmaligne,  
Nichtmelanome,  
Niedrigrisikopatienten,  
Nierenzellkarzinom,  
Non-Hodgkin-Lymphome (NHL), ,  
Notfälle  
tumorassoziierte,  
NSCLC (non-small-cell lung cancer),  
Numerische Chromosomenaberration,

## **O**

Obstipation,  
Ödeme,  
Onkofetale Antigene,  
Onkogene,  
Onkozytom, ,  
Operation, brusterhaltende (BET),  
Opioide,  
Organtoxizität,  
Oropharynx,  
Ösophagitiden,  
Ösophagus,  
Ösophaguskarzinom,  
Osteomyelofibrose,  
Osteosarkom,  
Östrogenrezeptormodulatoren (SERM),  
Ovarialkarzinome,  
extraovarielle,

## **P**

p53, ,  
Pancoast-Tumor,  
Panendoskopie,  
Pankreastumoren,  
Papillomaviren,  
Papillome,  
Paraneoplasien  
endokrine,  
hämatologische,  
kutane,  
neuromuskuläre,  
Pathogenese,  
Perikarderguss,  
Phantomschmerz,  
Phase  
aleukämische,  
leukämische,  
subleukämische,  
Philadelphia-Chromosom, ,  
Pigmentierter Typ,  
Planer Typ,  
Plattenepithelkarzinom, , , , , ,  
Pneumonie,  
Pollakisurie,  
Polycythaemia vera,  
Polymorphie,

Polyneuropathien, periphere,  
Positronenemissionstomografie (PET),  
Postembolisationssyndrom,  
Prädisposition  
    genetische,  
Präinvasives Karzinom,  
Präkanzerosen,  
Progression,  
Prokanzerogen,  
Prostatakarzinom,  
Prostata-spezifisches Antigen (PSA),  
Proteine, spezifische,  
Psychoätiologie,  
PTH-rP,  
Pulsus paradoxus,  
Punktmutationen,  
Purging,

## **Q**

Querschnittssymptomatik,

## **R**

Radiofrequenzablation,  
Radiojod-Ganzkörperszintigrafie,  
Radionuklidtherapie,  
Radon,  
RAS-Gen-Familie,  
Rb-Gen,  
Rektumexstirpation  
    abdominoperinale,  
Rektumresektion  
    anteriore,  
    intersphinktare,  
Remission,  
Retinoblastomgen,  
Retroviren,  
Risikofaktoren  
    tumorassoziierte,  
    zytostatikaspezifische,  
Rituximab, ,  
R-Klassifikation,  
RNA-Tumoviren,

## **S**

Schilddrüsenkarzinom,  
    medulläres,  
    papilläres,  
Schilddrüsenszintigrafie,  
Schilddrüsenteilresektion,  
Schmerz  
    neuropathischer,  
    nozizeptiver,  
Schmerzen, thorakale,  
Schmerztherapie,  
SCLC (small-cell lung cancer),  
Selektive interne Radiotherapie,  
Seminome,  
Sentinel-Lymphknoten,  
Sepsis,  
Siegelringkarzinom,  
Signaltransduktion, intrazelluläre,  
Singultus,

Sinusitis,  
SMAD4,  
Spinaliom,  
Spinalzellkarzinom,  
Staging,  
Stammzelltransplantation,  
    allogene,  
    autologe,  
Standardrisikopatienten,  
Stenosierung,  
Sternberg-Reed-Zellen,  
Störungen, vegetative,  
Strahlentherapie,  
Strahlung  
    ionisierende,  
    ultraviolette,  
Strumaknoten,  
Submukosa (SM-Typ),  
Surveillance,  
Symptomatik, klinische,  
Symptome  
    organbezogene,  
Syndrom  
    paraneoplastisches, ,

## T

Tabak,  
Tachypnoe,  
Teletherapie,  
Teratom,  
Teratome,  
Therapie  
    antiandrogene,  
    antiödematöse,  
    endokrine,  
    kurative,  
    lebensverlängernde,  
    palliative,  
    psychoonkologische,  
    symptomatische,  
    zytostatische, ,  
Thrombosierung,  
Thrombozytopenie,  
    essenzielle,  
Thyreidektomie,  
Thyreoiditis,  
Tinnitus,  
TNM-Klassifikation,  
Transarterielle Chemoembolisation,  
Transkriptionsfaktoren,  
Translokation  
    chromosomale,  
Transplantatabstoßung,  
Transplantation  
    allogene,  
    autologe,  
Transplantatversagen,  
Trastuzumab,  
Tumor,  
    benigner,  
    benigner epithelialer,  
    embryonaler,

epithelialer,  
indizenter,  
Inzidenz,  
Keimzell-,  
latenter,  
maligner,  
maligner epithelialer,  
mesenchymaler,  
Mortalität,  
okkultler,  
semimaligner,  
Stroma-,  
Tumoranämie,  
Tumorauswirkungen,  
Tumoren des Kopf-Hals-Bereichs,  
Tumorfieber,  
Tumorigradung  
  histopathologisches,  
Tumorkachexie,  
  zytokinvermittelte,  
Tumorlysesyndrom, ,  
Tumormarker, ,  
Tumorstenosen,  
Tumorsuppressorgene,  
Tumorsyndrome, erbliche,  
Tumoviren,  
Tumorzellen  
  aktive Bewegung,  
T-Zell-Lymphome,

## **U**

UICC (Union Internationale Contre le Cancer),  
Ulkuskrankheit,  
Umkehrisolierung,  
Urachuskarzinom,  
Urothelkarzinom, ,  
Uterussarkom,  
UV-Strahlung,

## **V**

Vaskulopathie,  
Vena-cava-superior-Syndrom,  
Visusverschlechterungen,

## **W**

Wachstumsfaktoren,  
Wachstumsfaktorrezeptoren,  
Wait-and-see-Strategie,  
Weichteilsarkome,  
Wertheim-Meigs-Operation,  
Wilms-Tumor, ,  
WPSS,

## **X**

Xeroderma pigmentosum,

## **Z**

Zell-Zell-Kontakte  
  Auflösung,  
Zephalgien,  
Zervixkarzinom,  
ZNS-Lymphome,  
ZNS-Tumoren,

Zyanose,  
Zyklone,  
Zystadenokarzinom  
    muzinöses seröses,  
Zytapherese,  
Zytostatikaparavasate,