

# Therapie onkologischer Erkrankungen

---

Aufbau des weiterbildenden Masterstudiengangs "Advanced Nursing Practice" im Rahmen des BMBF-Verbundprojektes PuG

---

Dr. med. Hartmut Henß

# **Therapie onkologischer Erkrankungen**

## **IMPRESSUM**

Autor:	Dr. med. Hartmut Henß
Redaktion:	Valeska Stephanow, Sarah Görlich
Herausgeber:	Hochschule für Gesundheit, Bochum
Copyright:	Vervielfachung oder Nachdruck auch auszugsweise zum Zwecke einer Veröffentlichung durch Dritte nur mit Zustimmung des Herausgebers

Das diesem Bericht zugrundeliegende Vorhaben wurde mit Mitteln des Bundesministeriums für Bildung und Forschung unter dem Förderkennzeichen 16OH22036 gefördert. Die Verantwortung für den Inhalt dieser Veröffentlichung liegt bei dem Autor.

Bochum, Juni 2019

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>A</b>	<b>PROFIL DER AUTOR*INNEN .....</b>	<b>5</b>
<b>B</b>	<b>TABELLENVERZEICHNIS.....</b>	<b>6</b>
<b>C</b>	<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>7</b>
<b>D</b>	<b>EINLEITUNG.....</b>	<b>8</b>
	ARTEN DER ONKOLOGISCHEN THERAPIE.....	9
	METHODEN DER ONKOLOGISCHEN THERAPIE .....	10
	LEITLINIEN IN DER ONKOLOGISCHEN THERAPIE.....	10
	NEBENWIRKUNGEN DER ONKOLOGISCHEN THERAPIE .....	12
<b>1</b>	<b>THERAPIE DES MAMMAKARZINOMS.....</b>	<b>14</b>
1.1	RISIKOFAKTOREN BEIM MAMMAKARZINOM .....	15
1.2	OPERATIVE MAßNAHMEN BEIM MAMMAKARZINOM .....	18
1.3	STRAHLENTHERAPIE BEIM MAMMAKARZINOM .....	22
1.4	MEDIKAMENTÖSE THERAPIE DES MAMMAKARZINOMS.....	24
1.5	NEBENWIRKUNGEN BEI DER THERAPIE DES MAMMAKARZINOMS .....	30
1.6	SUPPORTIVE THERAPIEN BEIM MAMMAKARZINOM .....	32
1.7	DIE THERAPIE DES METASTASierten MAMMAKARZINOMS .....	33
<b>2</b>	<b>THERAPIE DES PROSTATAKARZINOMS.....</b>	<b>37</b>
2.1	BEOBACHTUNGSSTRATEGIEN BEIM PROSTATAKARZINOM .....	40
2.2	OPERATIVE THERAPIE UND THERMISCHE BEHANDLUNG DES LOKAL BEGRENZTEN PROSTATAKARZINOMS .....	42
2.3	STRAHLENTHERAPIE DES LOKAL BEGRENZTEN PROSTATAKARZINOMS .....	43
2.4	THERMISCHE VERFAHREN BEIM PROSTATAKARZINOM .....	46
2.5	SYSTEMISCHE THERAPIE DES FORTGESCHRITTENEN PROSTATAKARZINOMS .....	47
2.5.1	<i>Hormontherapie .....</i>	<i>47</i>
2.5.2	<i>Zytostatische Therapie .....</i>	<i>49</i>
2.5.3	<i>Zielgerichtete Therapie.....</i>	<i>50</i>
2.5.4	<i>Weitere Therapien.....</i>	<i>50</i>
2.5.5	<i>Supportive und palliative Therapie beim Prostatakarzinom .....</i>	<i>51</i>
<b>3</b>	<b>THERAPIE DES LUNGENKARZINOMS.....</b>	<b>56</b>
3.1	OPERATIVE THERAPIE DES LUNGENKARZINOMS .....	58
3.1.1	<i>Organsparende Operationen .....</i>	<i>59</i>
3.2	STRAHLENTHERAPIE DES LUNGENKARZINOMS .....	61
3.3	SYSTEMISCHE THERAPIE DES LUNGENKARZINOMS.....	62
3.4	SUPPORTIVE MAßNAHMEN BEIM LUNGENKARZINOM.....	66
3.5	SYMPTOMMANAGEMENT .....	67
<b>4</b>	<b>THERAPIE DES KOLOREKTALen KARZINOMS .....</b>	<b>72</b>
4.1	ERBLICHE DISPOSITION BEI DARMKREBS; FAP UND HNPCC.....	73

4.2	OPERATIVE THERAPIE KOLOREKTALER TUMOREN.....	75
4.2.1	Operation beim Kolonkarzinom.....	75
4.2.2	Operationen beim Rektumkarzinom.....	78
4.2.3	Operative Therapie von Fernmetastasen.....	79
4.2.4	Operative Therapie bei chronisch entzündlichen Darmkrankheiten .....	79
4.3	STRAHLENTHERAPIE BEIM KOLON- UND BEIM REKTUMKARZINOM .....	80
4.3.1	Selektive interne Strahlentherapie .....	80
4.4	SYSTEMISCHE THERAPIEN BEIM KOLOREKTALEN KARZINOM .....	81
4.4.1	Adjuvante Chemotherapie bei kolorektalem Karzinom.....	82
4.5	SUPPORTIVE BEHANDLUNGSVERFAHREN BEIM KOLOREKTALEN KARZINOM.....	83
4.5.1	Nachsorge beim kolorektalen Karzinom.....	84
<b>5</b>	<b>THERAPIE DER AKUTEN MYELOISCHEN LEUKÄMIE .....</b>	<b>88</b>
5.1	THERAPIEBESTIMMENDE FAKTOREN BEI DER AML.....	89
5.1.1	Zytogenetische Risikofaktoren .....	90
5.1.2	Molekulargenetische Risikofaktoren .....	90
5.1.3	Alter und Komorbidität.....	91
5.1.4	Klassifikation und Risikoprognose der AML.....	92
5.1.5	Therapiestudien bei der AML .....	94
5.2	THERAPIESTRUKTUR DER AML .....	95
5.2.1	Induktionstherapie .....	95
5.2.2	Konsolidierungstherapie .....	96
5.2.3	Erhaltungstherapie und Therapie im Rezidiv .....	97
5.2.4	Besondere Formen und Situationen der AML .....	97
5.3	ALLOGENE HÄMATOPOETISCHE STAMMZELLTRANSPLANTATION (HSCT).....	98
5.3.1	Transplantat gegen Wirt- und Transplantat gegen Leukämie –Reaktion .....	100
5.3.2	Ablauf der HSCT.....	101
5.3.3	Supportive Maßnahmen bei der akuten myeloischen Leukämie.....	103
5.3.4	Folgen und Therapie der hämatopoetischen Insuffizienz .....	103
5.3.5	Infektionen .....	104
5.3.6	Therapie behandlungsbedingter Probleme .....	105
<b>I.</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>111</b>
<b>II.</b>	<b>LITERATUR ZUR VERTIEFUNG .....</b>	<b>119</b>
<b>III.</b>	<b>SCHLÜSSELWÖRTER.....</b>	<b>120</b>
<b>IV.</b>	<b>GLOSSAR .....</b>	<b>122</b>

## A PROFIL DER AUTOR\*INNEN

**DR. MED. HARTMUT HENSß**

### QUALIFIKATIONEN ODER ARBEITSGEBIETE

*ARZT FÜR INNERE MEDIZIN*

*FACHBEREICH HÄMATOLOGIE UND INTERNISTISCHE ONKOLOGIE*

*ÄRZTLICHES QUALITÄTSMANAGEMENT*



### TÄTIGKEITEN

1973	Staatsexamen
1973 - 1974	Medizinalassistent Universitätsklinik Freiburg
1974 -1975	Assistenzarzt, Kreiskrankenhaus Kehl
1975 - 1980	Assistenzarzt Vincentius-Krankenhaus Karlsruhe, Fachabschluss Internist
1980 -1987	Assistenzarzt Medizinische Klinik I, Universitätsklinikum Freiburg
1987	Facharzt Hämatologie
1987 - 2006	Koordinierender Arzt, Tumorzentrum Freiburg, gleichzeitig Funktionsoberarzt Medizinische Klinik I, Universitätsklinikum Freiburg
1999	Facharzt Hämatologie und Internistische Onkologie
2006 - 2010	Medizinischer Geschäftsführer Tumorzentrum Ludwig Heilmeyer-CCCF, Universitätsklinikum Freiburg
2010 - heute	Ruhestand

**E-MAIL:** hartmut.henss@arcor.de

## **B Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Oxford Level of Evidence (LOE) und Empfehlungsgrad.....	10
Tabelle 2 Prognostische Subtypen des Mammakarzinom.....	16
Tabelle 3: Gleason Gruppen beim Prostatakarzinom.....	39
Tabelle 4: Risikogruppen beim Prostatakarzinom.....	40
Tabelle 5: Mutationen, Prognose und mögliche Therapie bei AML.....	91
Tabelle 6: Behandlungsprinzipien bei der AML.....	92
Tabelle 7: Vereinfachte Klassifizierung der AML nach WHO.....	93
Tabelle 8: Risikoeinstufung der AML gemäß ELN.....	93
Tabelle 9: Stadien der GvH.....	100

## C **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Rekonstruktion nach Mastektomie .....	21
Abbildung 2: Hormonelle Faktoren und Regulierung bei Mamma Ca.....	26
Abbildung 3: Grading nach Gleason bei Prostatakarzinom .....	38
Abbildung 4: Zustand vor und nach Prostatektomie .....	43
Abbildung 5: Prinzip der Manschettenresektion, vor (li.) und nach (re.) Operation .....	59
Abbildung 6: Therapiestruktur kleinzelliges Lungenkarzinom.....	65
Abbildung 7: Therapiestruktur des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms .....	66
Abbildung 8: Lokalisation kolorektaler Tumoren 1.....	74
Abbildung 9: Resektion kolorektaler Tumoren 1 .....	76
Abbildung 10: Therapiestruktur der AML .....	103



## D Einleitung

Onkologische, d. h. sich invasiv neoplastisch entwickelnde Erkrankungen sind für etwa ein Drittel aller Todesfälle verantwortlich. Die Behandlung ist zum einen eine andauernde Herausforderung, zum anderen ein sich kontinuierlich weiter entwickelndes Geschehen, das sich auch heute und in Zukunft dynamisch gestalten wird, nicht zuletzt wegen der sich rapide vermehrenden Möglichkeiten der Diagnostik und Therapie. Im Folgenden sollen einige wesentliche Aspekte onkologischer Therapien erörtert werden, die entscheidend für die grundsätzliche Durchführung sind.

### **Definition**

Die Therapie onkologischer Erkrankungen umfasst Maßnahmen zur Beseitigung bzw. Heilung onkologischer Erkrankungen oder zur Beseitigung / Verbesserung entsprechender krankheitsbedingter Beschwerden.

### **Voraussetzungen**

Die Voraussetzungen zur Einleitung therapeutischer Maßnahmen sind:

- Eine möglichst eindeutige Diagnose
- Die Verfügbarkeit entsprechender effektiver therapeutischer Möglichkeiten
- Qualifizierte Einwilligung der betroffenen Patient\*innen

Die der Therapie zu Grunde liegende Diagnose sollte unter Inanspruchnahme aller verfügbaren diagnostischen Möglichkeiten möglichst eindeutig gesichert sein, da nur so eine gezielte effektive Therapie möglich ist. Eingeschränkt werden kann die Diagnostik z. B. durch die Schwere bzw. Dringlichkeit des Krankheitsbildes, z. B. ist in lebensbedrohlichen Situationen eine möglichst schnelle Intervention, ggf. auch bei Inkaufnahme einer gewissen diagnostischen Unsicherheit, notwendig.

Es leuchtet ein, dass nur Therapien durchgeführt werden können, die in der gegebenen Situation verfügbar sind, seien diese apparativ (z. B. minimal-invasive Chirurgie) oder medikamentös (z. B. noch nicht zugelassene Medikamente, obwohl deren Wirksamkeit belegt ist). Darüber hinaus kann die Anwendung mancher Therapien durch die Vorgaben des Sozialgesetzbuches (SGB) V eingeschränkt sein (nur notwendige zweckmäßige, wirksame und preiswerte Therapie); letzteres spielt in der Onkologie bei zunehmend kostenintensiver Therapie eine immer wichtigere Rolle. Nicht zuletzt muss darauf hingewiesen werden, dass eine allfällige Therapie auch die individuellen Gegebenheiten Betroffener berücksichtigen muss, wie bspw. Komorbidität oder der erwartete Therapieeffekt in Bezug auf die Gesamtprognose.

Aus juristischer Sicht ist jede Therapie ein Eingriff in die körperliche Unversehrtheit des\*der Betroffenen, die nur dann nicht strafbewehrt ist, wenn sie durch eine qualifizierte Aufklärung und Einwilligung der Betroffenen gerechtfertigt ist. Eine qualifizierte Einwilligung setzt eine entsprechende Dokumentation voraus. Zu weiteren Details wird auf die entsprechende Literatur verwiesen (z. B. v.d. Berg & Henß, 2017)

### **Arten der onkologischen Therapie**

Je nach therapeutischem Ziel wird unterschieden in:

- Kurativ intendierte Therapien
  - *Adjuvante Therapie*
  - *Neoadjuvante Therapie*
- Palliativ intendierte Therapie
- Supportive Therapiemaßnahmen

Eine **kurativ intendierte Therapie** hat das Ziel, die jeweilige Erkrankung dauerhaft zu beseitigen, d. h. im Umgangssprachlichen eine Heilung zu erreichen. In der Onkologie wird allerdings häufig stattdessen von einer langanhaltenden kompletten Remission gesprochen, da eine Heilung immer nur im Nachhinein gesichert ist. Das bedeutet allerdings nicht, dass dies immer erreichbar ist, sondern nur, dass eine gewisse Wahrscheinlichkeit (in unterschiedlichem Ausmaß) besteht, dieses Ziel zu erreichen. Von Bedeutung ist dies vor allem deswegen, weil kurative intendierte Therapien in der Regel nebenwirkungsreicher sind als palliativ intendierte Therapien. Eine weitere Besonderheit kurativer Therapie ist die Anwendung, insbesondere von Medikamenten zur Verhinderung eines Rezidivs (sog. **adjuvante Therapie**), wobei definitionsgemäß der Behandlungseffekt auch erst im Nachhinein überprüfbar ist.

Mit **neoadjuvanter Therapie** ist eine präoperative Behandlung (Medikamentöse +/- Strahlentherapie) gemeint, die das Ergebnis der Operation verbessern soll, entweder in Bezug auf den Behandlungserfolg oder in Bezug auf (teilweise) Organerhaltung.

**Palliativ intendierte Therapien** gehen von der Voraussetzung aus, dass die vorliegende onkologische Erkrankung nicht dauerhaft heilbar ist, dass aber die Möglichkeit besteht, das Fortschreiten der Erkrankung vorübergehend aufzuhalten und / oder krankheitsbedingte Symptome dadurch zu verringern.

Die Therapien können operativ, strahlentherapeutisch, medikamentös oder noch andere sein. Gelegentlich wird die palliative Therapie mit der supportiven Therapie (s.

u.) gleichgestellt bzw. verwechselt. In dem vorliegenden Modul werden die Begriffe wie hier dargestellt verwendet.

**Supportive Therapien** sind symptomorientierte Maßnahmen, die der Beseitigung bzw. Linderung von Symptomen dienen und/oder den Therapieeffekt unterstützen sollen. Es kann sich hierbei um Medikamente, physikalische Therapie oder auch andere Verfahren handeln. Supportive Therapien werden sowohl bei kurativem als auch bei palliativ intendiertem Vorgehen angewendet (z. B. zur Linderung von Nebenwirkung einer Chemotherapie oder von Operationsfolgen).

### **Methoden der onkologischen Therapie**

Grundsätzlich sind aktuell drei Methoden der Tumorthherapie möglich. Lokale Therapiemöglichkeiten sind die operative Entfernung oder eine lokale Strahlentherapie. Da allerdings das Hauptproblem maligner Erkrankungen die Ausbreitung im gesamten Körper ist, kommt der systemischen Therapie mit unterschiedlichen Medikamenten die größte Bedeutung zu, da diese fast im ganzen Körper ihre Wirkung entfalten können. Heute ist vor allem die Kombination von lokalen und systemischen Therapien im Rahmen eines multimodalen Behandlungskonzepts von Bedeutung für die Weiterentwicklung der Therapie, da so der optimale Behandlungspfad gefunden werden kann, mit vertretbaren Nebenwirkungen. Es gibt technische Fortschritte bei der Chirurgie von malignen Erkrankungen und auch die Strahlentherapie hat neue Methoden entwickelt. Vor allem sind aber die Fortschritte in der medikamentösen Tumorbehandlung in den letzten 10-15 Jahren beeindruckend. Es wurden nicht nur neue Substanzen auf der Basis bewährter Stoffe produziert, sondern es wurden und werden zunehmend auch neue Wirkprinzipien genutzt. Am Anfang bzw. ab den 50er und 60er Jahren des letzten Jahrhunderts standen zunächst nur die zytotoxisch wirkenden Substanzen zur Verfügung sowie hormonelle Maßnahmen. Mit der Zulassung des Medikamentes Imatinib (Handelsname: Glivec®) 2001 gewannen zunehmend Medikamente, die molekulare Wachstumssignale hemmen, als Therapeutika an Bedeutung („targeted therapies“). Später gelang es dann durch die Aktivierung lymphatischer Zellen auch Immuntherapien mit teilweise erstaunlicher Wirksamkeit zu entwickeln. Auch heute geht diese Entwicklung noch weiter.

### **Leitlinien in der onkologischen Therapie**

Onkologische Therapien sind in der Regel sehr komplex, darüber hinaus ist die Onkologie ein sehr dynamisches Gebiet, in dem in kurzer Zeit sehr viele neue Erkenntnisse, auch im Bereich der Therapie, entstehen und umgesetzt werden sollen.

Tabelle 1: Oxford Level of Evidence (LOE) und Empfehlungsgrad in Anlehnung an Leitlinienprogramm Onkologie (2018a)

<b>LOE</b>	<b>Art der Evidenz</b>	<b>Empfehlungsgrad</b>	<b>Beschreibung</b>
<b>1a</b>	Systematische Übersichtsarbeit randomisierter Studien	A	Konsistente Level 1 Studien
<b>1b</b>	Individuelle randomisierte kontrollierte Studien	B	Konsistente Level 2 oder 3 Studien oder Extrapolierung aus Level 1 Studien
<b>1c</b>	Alles oder nichts Prinzip	C	Level 4 Studien oder Extrapolierung von Level 2 oder 3 Studien
<b>2a</b>	Systematische Übersichtsarbeit von Kohortenstudien	D	Level 5 Evidenz oder inkonsistente Studien jedes Levels
<b>2b</b>	Individuelle Kohortenstudien		
<b>2c</b>	Ergebnis-Studien, Ökologische Studien		
<b>3a</b>	Systematische Übersichtsarbeit von Fall-Kontroll-Studien		
<b>3b</b>	Individuelle Fall-Kontrollstudien		
<b>4</b>	Fall-Serien und Kohortenstudien mit unzureichender Qualität		
<b>5</b>	„Expertenmeinung“ ohne ausdrückliche klinische Belegbarkeit		

Darüber hinaus sollen die durchgeführten Behandlungen einen nachgewiesenen Nutzen haben. Dies wird insbesondere durch Leitlinien gesichert. Leitlinien sollen den aktuellen Stand der Diagnostik und Therapie darstellen, dabei spielt eine große Rolle, dass sie evidenzbasiert sind, d. h. dass Empfehlungen einen nachgewiesenen Nutzen berücksichtigen sollen. Als brauchbares Instrument gilt hier der Oxford Level of Evidence (LOE), der die Sicherheit bzw. die Belastbarkeit der Evidenz angibt (Tabelle 1). Allerdings ist dies nur bei den Erkrankungen möglich, die in größerer Zahl vorkommen, um Verzerrungen der Ergebnisse, wie sie bei selteneren Erkrankungen oft vorkommen, zu vermeiden. Die Erstellung von Leitlinien ist nach heutiger allgemeiner Übereinstimmung die Aufgabe der zuständigen Fachgesellschaften. Im Bereich der Onkologie sind dies die Deutsche Krebsgesellschaft, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, sowie Untergruppen dieser Gesellschaften und weitere

Fachverbände. Im internationalen Bereich sind dies vor allem das National Comprehensive Cancer Network in den USA (NCCN) sowie die European Society of Medical Oncology (ESMO). Auf entsprechende Leitlinien wird in den einzelnen Kapiteln hingewiesen. Grundsätzlich sind Leitlinien, im Gegensatz zu Richtlinien, Behandlungsempfehlungen ohne Gesetzeskraft, von denen in begründeten Fällen abgewichen werden kann, sie können aber, insbesondere bei medizinischen Behandlungsfehlern, eine wichtige Rolle spielen, wenn es (z. B. bei Haftungsfragen) um eine nicht gut begründete Abweichung von der Leitlinie geht.

Einschränkend ist allerdings, dass die Erstellung qualifizierter Leitlinien sehr zeitaufwendig ist, so dass diese häufig bei ihrer Veröffentlichung nicht mehr dem aktuellen Stand entsprechen. Daher ist immer auch das aktuelle Fachwissen des\*der Behandelnden mit einzubeziehen.

### ***Nebenwirkungen der onkologischen Therapie***

Jede effektive Therapie hat Nebenwirkungen, so auch praktisch jede Therapie onkologischer Erkrankungen. Diese können durch einen operativen Eingriff, eine Strahlentherapie und natürlich auch durch Medikamente verursacht werden. Operativ und strahlentherapeutisch bedingte Nebenwirkungen sind oft sehr krankheitsspezifisch, sie werden daher in den entsprechenden Kapiteln behandelt. Bei vielen onkologischen Erkrankungen werden gleiche oder ähnliche Medikamente angewandt, diese werden im Modul (SP.1) „Onkologische Therapie und ihre unerwünschten Wirkungen: Zwischen Symptommanagement und Umgang mit Gefahrenstoffen“ ebenfalls thematisiert. Es wird jeweils auf die entsprechende Stelle hingewiesen.

Im vorliegenden Modul „Onkologische Therapie“ soll an mehreren unterschiedlichen Tumorarten dargelegt werden, nach welchen Prinzipien und mit welchen Methoden diese Therapien durchgeführt werden. Es handelt sich dabei einerseits um sehr häufige Krebserkrankungen, die regelmäßig im klinischen Alltag auftreten, andererseits auch im Einzelfall um sehr aufwendige Behandlungsverfahren, bei denen die pflegerische Betreuung eine entscheidende Rolle spielt. Auf diese Weise soll sowohl klinisches Wissen zu den einzelnen Entitäten vermittelt werden, als auch die skizzierten Prinzipien onkologischer Therapie anhand praktischer Beispiele verdeutlicht werden.

## Literatur

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) (Hrsg.) (2018a). *S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.1*. AWMF Registernummer: 032-045OL. Zugriff am 01.08.2019. Verfügbar unter: <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/>

Von den Berg, A. & Henß, H. (2017). Juristische Aspekte in der Tumortherapie. In D.P. Berger & R. Mertelsmann (Hrsg.) *Das Rote Buch: Hämatologie und Internistische Onkologie* (S.73-75). Landsberg: ecomed MEDIZIN.