

Honecker, Claßen, Preiß, Dornoff (Hrsg.)

Taschenbuch Hämatologie und Onkologie

Interdisziplinäre Empfehlungen zur Therapie

mit Beiträgen von:

J. Arends, U. Bacher, S. Balabanov, C. Baldus, C. Berking,
C. Bokemeyer, P. Borchmann, T. H. Brümmendorf, C. Buske,
J. Claßen, R. Claus, W. Dornoff, M. Dreyling, H. T. Eich, T. Eigentler,
W. Fendler, D. Fischer, G. Folprecht, H. Goldschmidt, N. Graf,
S. Hackenberg, D. Heigener, J. Heinzelbecker, M. Hentrich,
J. Hoffmann, R. Hofheinz, P. Hohenberger, F. Honecker,
G. Hübner, G. Illerhaus, S. Isfort, F. Jordan, K. Jordan, C.-D. Klemke,
C.-H. Köhne, O. Kölbl, H.-G. Kopp, R.-D. Kortmann, S. Koschmieder,
I. Krämer, S. Krege, M. Kreißl, S. Kreissl, F. Langer, P. Graf La Rosée,
U. Leiter-Stöppke, M. von Lilienfeld-Toal, R. Mahlberg,
J. Meixensberger, R. Metzger, L. Möller, F. A. Mosthaf, A.-C. Müller,
K. Oechsle, M. Oertel, T. Pabst, J. Panse, C. Pöttgen, J. Preiß,
J. C. Preiß, M. Reck, C. Rödel, H. Schmidberger, A. Schneeweiss,
C. Seidel, S. Siemer, D. Simon, M. Tometten, M. Trepel, L. Trümper,
U. Wedding, S. von Weihe, K. Weisel, K. Zirlik

Hinweis

Trotz aller Sorgfalt bei der Erstellung des Buches sind Fehler nie ganz auszuschließen. Vor der erstmaligen Anwendung eines neuen Schemas muss dieses anhand der Originalliteratur und der Angaben der Hersteller (Fachinfo) überprüft werden.

Die Herausgeber bitten alle Leser und Nutzer dieses Buches, Fehler und Vorschläge zur Verbesserung oder fehlende Angaben mitzuteilen:

info@onkologie2022.de

Alle Korrekturen, Änderungen, Neuzulassungen von Medikamenten und Aktualisierungen von Therapieempfehlungen sind auf der Webseite <https://www.zuckschwerdtverlag.de/fachbuecher/tb-onkologie-updates.html> aufgeführt.

Abkürzungen

Bitte aufklappen



Das Taschenbuch Hämatologie und Onkologie, Interdisziplinäre Empfehlungen zur Therapie 2022/23, wird unterstützt durch:



Die aktuelle Internetversion des Buches finden Sie unter:

www.onkologie2022.de



Servier nimmt keinen Einfluss auf den Inhalt und ist für diesen auch nicht verantwortlich. Servier unterstützt das Projekt lediglich finanziell.

Abkürzungsverzeichnis

Abk.	Volltext	Abk.	Volltext
AK	Antikörper	NGW	Normgrenzwert
AZ	Allgemeinzustand	NW	Nebenwirkung(en)
BB	Blutbild	OS	Gesamtüberleben (overall survival)
BED	biologische Effektivdosis	Op/op.	Operation, operativ
BSC	bestmögl. Supportivtherapie (best supportive care)	Pat.	Patient/Patientin/Patienten
CR	komplette Remission (complete remission)	PB	peripheres Blut(bild)
CTx	Chemotherapie	PEC	Plattenepithelkarzinom
D.-Red.	Dosisreduktion	PD	progrediente Erkrankung (progressive disease)
EBV	Epstein-Barr-Virus	PFS	progressionsfreies Überleben (progression-free survival)
EF	Extended field	PR	partielle Remission
ETx	endokrine Therapie	PS	Performance Status
FACS	Durchflusszytometrie	PST	primär systemische Therapie
GFR	glomeruläre Filtrationsrate	QoL	Lebensqualität (quality of life)
GRD	Gesamtreferenzdosis	r/r	refraktär/rezidiert
GI(T)	Gastrointestinal(trakt)	RO	komplette Resektion
HD	Hochdosis (high dose)	RCTx	simultane Radio- chemotherapie
HT	Hormontherapie	RFS	rezidivfreies Überleben
HWZ	Halbwertszeit	RITx	Radioimmunotherapie
ICTx	Immunchemotherapie	Rö	Röntgenuntersuchung
IF	Involved field	RR	Remissionsrate
IN	Involved node	RTx	Radiotherapie
Inf.	Infusion	SD	stabile Erkrankung (stable disease)
Inv.	Invasion	SLND	Sentinellymphknoten-Biopsie (sentinel lymphnode dissec- tion)
irAE	immunvermittelte Tox (immune-related adverse event)	SZT	Stammzelltransplantation
IS	Involved site	TBI	Ganzkörperbestrahlung
ITx	Immuntherapie	TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor(en)
Ka.	Karzinom	Tox	Toxizität
KI	Kontraindikation	TTP	progressionsfreie Zeit (time to progression)
KM	Knochenmark	Tx	Therapie
LAW	Lymphabflusswege	u/o	und/oder
LD	Niedrigdosis (low dose)	ÜL(R, Z)	Überleben(srate, -szeit)
LK	Lymphknoten	Us	Ultraschall (Sonografie)
LND	Lymphknotendisektion	vs.	versus
LJ	Lebensjahr(e)	Wdh	Wiederholung
Met.	Metastase(n), Metastasierung	Wo./wö.	Woche/wöchentlich
met.	metastasiert/metastasieren	WT	Weichteil-
moAK	monoklonaler Antikörper	wt	Wildtyp (wild-type)
Mon.	Monat(e)	ZV	Zielvolumen
mon.	monatlich		
MRD	minimale Resterkrankung (minimal residual disease)		
mÜLZ	mittlere Überlebenszeit		
NC	siehe SD (no change)		

Ermittlung der Körperoberfläche

		Körpergröße in cm													
		148	152	156	160	164	168	172	176	180	184	188	192	196	
Körpergewicht in kg	40	1,29	1,31	1,34	1,36	1,39	1,41	1,44	1,46	1,49	1,51	1,53	1,56	1,58	
	44	1,34	1,37	1,39	1,42	1,45	1,47	1,50	1,52	1,55	1,57	1,60	1,62	1,65	
	48	1,39	1,42	1,45	1,47	1,50	1,53	1,55	1,58	1,61	1,63	1,66	1,68	1,71	
	52	1,44	1,47	1,50	1,52	1,55	1,58	1,61	1,63	1,66	1,69	1,71	1,74	1,77	
	56	1,49	1,52	1,55	1,57	1,60	1,63	1,66	1,69	1,71	1,74	1,77	1,80	1,82	
	60	1,53	1,56	1,59	1,62	1,65	1,68	1,71	1,74	1,76	1,79	1,82	1,85	1,88	
	64	1,57	1,60	1,64	1,67	1,70	1,73	1,76	1,78	1,81	1,84	1,87	1,90	1,93	
	68	1,62	1,65	1,68	1,71	1,74	1,77	1,80	1,83	1,86	1,89	1,92	1,95	1,98	
	72	1,65	1,69	1,72	1,75	1,78	1,81	1,85	1,88	1,91	1,94	1,97	2,00	2,03	
	76	1,69	1,73	1,76	1,79	1,82	1,86	1,89	1,92	1,95	1,98	2,01	2,04	2,08	
	80	1,73	1,76	1,80	1,83	1,86	1,90	1,93	1,96	1,99	2,03	2,06	2,09	2,12	
	84	1,77	1,80	1,84	1,87	1,90	1,94	1,97	2,00	2,04	2,07	2,10	2,13	2,17	
	88	1,80	1,84	1,87	1,91	1,94	1,98	2,01	2,04	2,08	2,11	2,14	2,18	2,21	
	92	1,84	1,87	1,91	1,94	1,98	2,01	2,05	2,08	2,12	2,15	2,18	2,22	2,25	
	96	1,87	1,91	1,94	1,98	2,01	2,05	2,09	2,12	2,16	2,19	2,22	2,26	2,29	
	100	1,90	1,94	1,98	2,01	2,05	2,09	2,12	2,16	2,19	2,23	2,26	2,30	2,33	
	104	1,93	1,97	2,01	2,05	2,08	2,12	2,16	2,19	2,23	2,27	2,30	2,34	2,37	
	108	1,97	2,00	2,04	2,08	2,12	2,16	2,19	2,23	2,27	2,30	2,34	2,37	2,41	
	112	2,00	2,04	2,07	2,11	2,15	2,19	2,23	2,26	2,30	2,34	2,37	2,41	2,45	
	116	2,03	2,07	2,11	2,14	2,18	2,22	2,26	2,30	2,34	2,37	2,41	2,45	2,48	
120	2,06	2,10	2,14	2,18	2,21	2,25	2,29	2,33	2,37	2,41	2,45	2,48	2,52		
124	2,08	2,13	2,17	2,21	2,25	2,29	2,32	2,36	2,40	2,44	2,48	2,52	2,56		
128	2,11	2,15	2,20	2,24	2,28	2,32	2,36	2,40	2,44	2,47	2,51	2,55	2,59		
132	2,14	2,18	2,22	2,27	2,31	2,35	2,39	2,43	2,47	2,51	2,55	2,59	2,62		
136	2,17	2,21	2,25	2,29	2,34	2,38	2,42	2,46	2,50	2,54	2,58	2,62	2,66		
140	2,20	2,24	2,28	2,32	2,36	2,41	2,45	2,49	2,53	2,57	2,61	2,65	2,69		
144	2,22	2,27	2,31	2,35	2,39	2,44	2,48	2,52	2,56	2,60	2,64	2,68	2,72		
148	2,25	2,29	2,34	2,38	2,42	2,46	2,51	2,55	2,59	2,63	2,67	2,71	2,76		
152	2,27	2,32	2,36	2,41	2,45	2,49	2,54	2,58	2,62	2,66	2,70	2,75	2,79		
156	2,30	2,34	2,39	2,43	2,48	2,52	2,56	2,61	2,65	2,69	2,73	2,78	2,82		
160	2,32	2,37	2,41	2,46	2,50	2,55	2,59	2,63	2,68	2,72	2,76	2,81	2,85		
164	2,35	2,39	2,44	2,48	2,53	2,57	2,62	2,66	2,71	2,75	2,79	2,84	2,88		
168	2,37	2,42	2,46	2,51	2,56	2,60	2,65	2,69	2,73	2,78	2,82	2,86	2,91		
172	2,40	2,44	2,49	2,54	2,58	2,63	2,67	2,72	2,76	2,81	2,85	2,89	2,94		
176	2,42	2,47	2,51	2,56	2,61	2,65	2,70	2,74	2,79	2,83	2,88	2,92	2,97		
180	2,44	2,49	2,54	2,58	2,63	2,68	2,72	2,77	2,82	2,86	2,91	2,95	2,99		

Bei stark übergewichtigen Pat. mit einem Body-Mass-Index > 40 [kg/m²] (unterhalb der gestuften Linie) ist eine höhere Toxizität nicht auszuschließen. Nur bei kurativer Intention sollte die Therapie in voller Dosis unter sorgfältiger Überwachung begonnen werden; ansonsten ist eine anfänglich empirische Reduktion (z. B. 75% der Dosis und Steigerung bei Ausbleiben von Toxizität) gerechtfertigt.

Allgemeinzustand

Nach WHO, SAKK, ECOG	Grad	Nach Karnofsky	Index
Normale, uneingeschränkte körperliche Aktivität	0	Normale Aktivität, keine Beschwerden, kein Hinweis auf Tumorleiden	100 %
Mäßig eingeschränkte körperliche Aktivität und Arbeitsfähigkeit, nicht bettlägerig	1	Geringfügig verminderte Aktivität und Belastbarkeit	90 %
		Normale Aktivität nur mit Anstrengung, deutlich verringerte Aktivität	80 %
Arbeitsunfähig, meist selbstständige Lebensführung, wachsendes Ausmaß an Pflege und Unterstützung notwendig, weniger als 50 % bettlägerig	2	Unfähig zu normaler Aktivität, versorgt sich selbstständig	70 %
		Gelegentliche Hilfe, versorgt sich weitgehend selbst	60 %
Weitgehend unfähig, sich selbst zu versorgen, kontinuierliche Pflege oder Hospitalisierung notwendig, rasche Progredienz des Leidens, mehr als 50 % bettlägerig	3	Ständige Unterstützung und Pflege, häufige ärztliche Hilfe erforderlich	50 %
		Überwiegend bettlägerig, spezielle Hilfe erforderlich	40 %
100 % bettlägerig, völlig pflegebedürftig	4	Dauernd bettlägerig, geschulte Pflegekraft notwendig	30 %
		Schwerkrank, Hospitalisierung, aktiv supportive Therapie	20 %
		Moribund	10 %

Honecker, Claßen, Preiß, Dornoff (Hrsg.)

Taschenbuch Hämatologie und Onkologie

Interdisziplinäre Empfehlungen zur Therapie

21. Auflage

mit Beiträgen von:

J. Arends, U. Bacher, S. Balabanov, C. Baldus,
C. Berking, C. Bokemeyer, P. Borchmann,
T.H. Brümmendorf, C. Buske, J. Claßen, R. Claus,
W. Dornoff, M. Dreyling, H.T. Eich, T. Eigentler,
W. Fendler, D. Fischer, G. Folprecht, H. Goldschmidt,
N. Graf, S. Hackenberg, D. Heigener, J. Heinzlbecker,
M. Hentrich, J. Hoffmann, R. Hofheinz, P. Hohenberger,
F. Honecker, G. Hübner, G. Illerhaus, S. Isfort, F. Jordan,
K. Jordan, C.-D. Klemke, C.-H. Köhne, O. Kölbl,
H.-G. Kopp, R.-D. Kortmann, S. Koschmieder,
I. Krämer, S. Krege, M. Kreißl, S. Kreissl,
F. Langer, P. Graf La Rosée, U. Leiter-Stöppke,
M. von Lilienfeld-Toal, R. Mahlberg, J. Meixensberger,
R. Metzger, L. Möller, F.A. Mosthaf, A.-C. Müller,
K. Oechsle, M. Oertel, T. Pabst, J. Panse, C. Pöttgen,
J. Preiß, J.C. Preiß, M. Reck, C. Rödel,
H. Schmidberger, A. Schneeweiss, C. Seidel, S. Siemer,
D. Simon, M. Tometten, M. Trepel, L. Trümper,
U. Wedding, S. von Weihe, K. Weisel, K. Zirlik



W. Zuckschwerdt Verlag München

Aktuelle Fortschritte mit Einfluss auf onkologische Therapien finden Sie auf unserer Webseite:

<https://www.onkologie2022.de>

Wichtiger Hinweis für den Benutzer:

Die an diesem Buch beteiligten Autoren haben sich große Mühe gegeben, dass die diagnostischen und therapeutischen Empfehlungen dem aktuellen Stand des Wissens und den aktuellen Leitlinien entsprechen und die Auswahl der Zytostatika und ihre Dosierung ohne Fehler angegeben sind. Dennoch entbindet diese Sorgfalt den Leser nicht von der Eigenverantwortung, die Indikation zu diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen für jeden Pat. abzuwägen. Die Gabe von Zytostatika erfordert in jedem Fall die Beachtung der Herstellerinformationen und die Prüfung von Zweckmäßigkeit, Dosierung und Applikation.

Geschützte Warennamen (Warenzeichen/Marken) werden nicht immer kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt. Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwendung außerhalb der Grenzen des Urheberrechts ist unzulässig.

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

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

© 2022 by W. Zuckschwerdt Verlag GmbH, Haager Straße 10, 81671 München

ISBN 978-3-86371-391-1

Herausgeber

Priv.-Doz. Dr. Dr. med. Friedemann Honecker

FA für Innere Medizin, Hämatologie/
Onkologie/Palliativmedizin
Tumor- und Brustzentrum ZeTuP
Rorschacher Str. 150; CH-9006 St. Gallen

Prof. Dr. med. Johannes Claßen

FA für Strahlentherapie, Palliativmedizin
Klinik für Strahlentherapie, Radiologische
Onkologie und Palliativmedizin
ViDia Christliche Kliniken Karlsruhe
Steinhäuserstr. 18; 76135 Karlsruhe

Prof. Dr. med. Joachim Preiß

FA Innere Medizin, Hämato-Onkologie
Elsa Brandstroemstr. 16;
66119 Saarbrücken

Dr. med. Wolfgang Dornoff

FA für Strahlentherapie
Trevererstr. 45; 54295 Trier

Autoren

Dr. med. Jann Arends

Klinik für Innere Medizin I
Hämatologie, Onkologie und
Stammzelltransplantation;
Universitätsklinikum Freiburg
Hugstetter Str. 55; 79106 Freiburg

Prof. Dr. med. Ulrike Bacher

Universitätsklinik für Hämatologie und
Hämatologisches Zentrallabor
Inselspital, Universitätsspital Bern,
CH-3010 Bern

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Stefan Balabanov

Klinik für Hämatologie und Onkologie
Universitätsspital Zürich
Rämistr. 100; CH-8091 Zürich

Prof. Dr. med. Claudia Baldus

Klinik für Innere Medizin II Hämatologie
und Onkologie
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
Campus Kiel
Arnold-Heller-Str. 3, Haus L; 24105 Kiel

Prof. Dr. med. Carola Berking

Hautklinik – Internistisches Zentrum
Universitätsklinikum Erlangen
Ulmenweg 18; 91054 Erlangen

Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer

II. Medizinische Klinik – Onkologie,
Hämatologie, KMT mit Abteilung
Pneumologie
Hubertus Wald Tumorzentrum (UCCH)
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Martinistr. 52; 20246 Hamburg

Prof. Dr. med. Peter Borchmann

Klinik I für Innere Medizin
Uniklinik Köln
Kerpener Str. 62; 50937 Köln

Prof. Dr. med. Tim H. Brümmendorf

Klinik für Onkologie, Hämatologie und
Stammzelltransplantation
Centrum für Integrierte Onkologie Aachen
(CIO-A)
Uniklinik RWTH Aachen
Pauwelsstr. 30; 52074 Aachen

Prof. Dr. med. Christian Buske

Institut für Experimentelle Tumorforschung,
Klinik für Innere Medizin III
Universitätsklinikum Ulm
Albert-Einstein-Allee 23; 89081 Ulm

Prof. Dr. med. Johannes Claßen

Klinik für Strahlentherapie und
Radiologische Onkologie
ViDia Christliche Kliniken Karlsruhe
Steinhäuserstr. 18; 76135 Karlsruhe

Prof. Dr. med. Rainer Claus

II. Medizinische Klinik und Institut für
Pathologie und molekulare Diagnostik
Universitätsklinikum Augsburg
Stenglinstr. 2; 86156 Augsburg

Dr. med. Wolfgang Dornoff

FA für Strahlentherapie, Radiologie und
Nuklearmedizin
Trevererstr. 45; 54295 Trier

Prof. Dr. med. Martin Dreyling

Medizinische Klinik III
Klinikum der Universität München
LMU München
Marchioninstr. 15; 81377 München

Prof. Dr. med. Hans Theodor Eich

Klinik für Strahlentherapie –
Radioonkologie
Universitätsklinikum Münster
Albert-Schweitzer-Campus 1, Gebäude 1;
48149 Münster

Prof. Dr. med. Thomas Eigentler

Charité Universitätsmedizin Berlin
Klinik für Dermatologie, Venerologie u.
Allergologie
HTCC Hauttumorzentrum der Charité
Chariteplatz 1; 10117 Berlin

Prof. Dr. med. Wolfgang Fendler

Klinik für Nuklearmedizin
Universitätsklinikum Essen
Hufelandstr. 55; 45147 Essen

Prof. Dr. med. Dorothea Fischer

Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Ernst von Bergmann Klinikum
Charlottenstr. 72; 14467 Potsdam

Prof. Dr. med. Gunnar Folprecht

Medizin. Klinik I
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus
Fetscherstr. 74; 01307 Dresden

Prof. Dr. med. Hartmut Goldschmidt

Medizinische Klinik, Abteilung Innere
Medizin V
Universitätsklinikum Heidelberg und
Nationales Centrum für
Tumorerkrankungen (NCT)
Im Neuenheimer Feld 410;
69120 Heidelberg

Prof. Dr. med. Norbert Graf

Klinik für pädiatrische Onkologie und
Hämatologie
Universitätsklinikum des Saarlandes
Kirrbergerstr. 1; 66421 Homburg

Univ.-Prof. Dr. Stephan Hackenberg

Klinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde,
Kopf- und Hals-Chirurgie
Uniklinik RWTH Aachen
Pauwelsstr. 30; 52074 Aachen

Priv.-Doz. Dr. med. David Heigener

Zentrum für Pneumologie
Agaplesion Diakonieklinikum Rotenburg
Elise-Averdieck-Str. 17; 27356 Rotenburg
(Wümme)

Priv.-Doz. Dr. med. Julia Heinzelbecker

Klinik für Urologie und Kinderurologie
Universitätsklinikum des Saarlandes
Kirrbergerstr. 1; 66421 Homburg

Prof. Dr. med. Marcus Hentrich

Innere Medizin III, Hämatologie &
Onkologie
Rotkreuzklinikum München
Nymphenburgerstr. 163; 80634 München

Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Jürgen Hoffmann

Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- &
Gesichtschirurgie
Universitätsklinikum Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 400;
69120 Heidelberg

Prof. Dr. med. Ralf Hofheinz

Tagestherapiezentrum am Mannheim
Cancer Center
Universitätsklinikum Mannheim der
Universität Heidelberg
Theodor-Kutzer-Ufer 1–3;
68135 Mannheim

Prof. Dr. Peter Hohenberger

Sektion Spezielle Chirurgische Onkologie &
Thoraxchirurgie Chirurgische Klinik
Universitätsklinikum Mannheim
Theodor-Kutzer-Ufer 1–3;
68167 Mannheim

Priv.-Doz. Dr. Dr. med. Friedemann Honecker

Brust- und Tumorzentrum ZeTuP
Rorschacher Str. 150; CH-9006 St. Gallen

Dr. med. Gerdt Hübner

Hämatologie und Internistische Onkologie
Ameos-Kliniken Ostholstein
Mühlenkamp 5; 23758 Oldenburg i. H.

Prof. Dr. med. Gerald Illerhaus

Stuttgart Cancer Center / Tumorzentrum
Eva Mayr-Stihl
Abteilung Hämatologie und internistische
Onkologie
Klinikum Stuttgart
Kriegsbergstr. 60; 70174 Stuttgart

Dr. med. Susanne Isfort

Klinik für Onkologie, Hämatologie und
Stammzelltransplantation
Centrum für Integrierte Onkologie Aachen
(CIO-A)
Uniklinik RWTH Aachen
Pauwelsstr. 30; 52074 Aachen

Dr. med. Frank Jordan

II. Medizinische Klinik
Universitätsklinikum Augsburg
Steglinstr. 2; 86156 Augsburg

Prof. Dr. Karin Jordan

Klinik f. Hämatologie, Onkologie und
Palliativmedizin
Ernst von Bergmann Klinikum
Charlottenstr. 72; 14467 Potsdam

Prof. Dr. med. Claus-Detlev Klemke

Hautklinik und Hauttumorzentrum
Städtisches Klinikum Karlsruhe
Moltkestr. 120; 76133 Karlsruhe

Prof. Dr. med. Claus-Henning Köhne

Universitätsklinik für Innere Medizin –
Onkologie und Hämatologie
Klinikum Oldenburg AöR
Rahel-Straus-Str. 10; 26133 Oldenburg

Prof. Dr. Oliver Kölbl

Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie
Universitätsklinikum Regensburg
Franz-Josef-Strauß-Allee 11;
93053 Regensburg

Prof. Dr. med. Hans-Georg Kopp

Zentrum für Sarkome am RBCT Stuttgart
Robert Bosch Centrum für
Tumorerkrankungen
Auerbachstr. 110; 70376 Stuttgart

Prof. Dr. med. Rolf-Dieter Kortmann

Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie
Universitätsklinikum Leipzig AöR
Stephanstr. 9a; 04103 Leipzig

Prof. Dr. med. Steffen Koschmieder

Klinik für Hämatologie, Onkologie,
Hämostaseologie und
Stammzelltransplantation
Centrum für Integrierte Onkologie Aachen
(CIO-A)
Uniklinik RWTH Aachen
Pauwelsstr. 30; 52074 Aachen

Prof. Dr. rer. nat. Irene Krämer

Apotheke der Universitätsmedizin
Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Langenbeckstr. 1; 55131 Mainz

Prof. Dr. med. Susanne Krege

Klinik für Urologie, Kinderurologie u.
urologische Onkologie
Ev. Kliniken Essen Mitte
Henricistr. 92; 45136 Essen

Prof. Dr. med. Michael Kreißl

Bereich Nuklearmedizin
Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin
Universitätsklinikum Magdeburg
Leipzigerstr. 44; 39120 Magdeburg

Dr. Stefanie Kreissl

German Hodgkin Study Group
Klinik I für Innere Medizin
Uniklinik Köln
Gleueler Str. 269–273; 50953 Köln

Prof. Dr. med. Florian Langer

II. Medizinische Klinik und Poliklinik –
Onkologie, Hämatologie, KMT mit
Abteilung Pneumologie
Hubertus Wald Tumorzentrum (UCCH)
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Martinistr. 52; 20246 Hamburg

Prof. Dr. med. Paul Graf La Rosée

Klinik für Innere Medizin II: Onkologie,
Hämatologie, Immunologie, Infektiologie
und Palliativmedizin
Schwarzwald-Baar-Klinikum
Klinikstr. 11; 78052 Villingen-
Schwenningen

Prof. Dr. med. Ulrike Leiter-Stöppke

Universitäts-Hautklinik
Universitäts-Klinikum Tübingen
Liebermeisterstr. 25; 72076 Tübingen

Prof. Dr. med. Marie von Lilienfeld-Toal

Infektionsforschung in der Hämatologie/
Onkologie
Universitätsklinikum Jena
Am Klinikum 1; 07747 Jena

Dr. med. Rolf Mahlberg

Innere Medizin 1
Klinikum Mutterhaus der Borromäerinnen
Feldstr. 16; 54290 Trier

Prof. Dr. med. Jürgen Meixensberger

Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie,
Department für Operative Medizin
Universitätsklinikum Leipzig AöR
Liebigstr. 20; 04103 Leipzig

Prof. Dr. med. Ralf Metzger

Klinik für Allgemein-, Visceral-, Thorax-
und Tumorchirurgie
CaritasKlinikum St. Theresia
Rheinstr. 2; 66113 Saarbrücken

Prof. Dr. med. Lars Möller

Klinik für Endokrinologie
Universitätsklinikum Essen
Hufelandstr. 55; 45122 Essen

Dr. med. Franz A. Mosthaf

Facharzt für Innere Medizin, Hämatologie
und Onkologie, Palliativmedizin
Infektiologie, Zentrum für ambulante
Onkologie
Kriegsstr. 236; 76135 Karlsruhe

Prof. Dr. Arndt-Christian Müller

Klinik für Radioonkologie und
Strahlentherapie
Posilipostraße 4; 71640 Ludwigsburg

Prof. Dr. med. Karin Oechsle

II. Medizinische Klinik – Onkologie,
Hämatologie, KMT mit Sektion
Pneumologie Palliativmedizin
Hubertus Wald Tumorzentrum (UCCH)
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Martinistr. 52; 20246 Hamburg

Dr. med. Michael Oertel

Klinik für Strahlentherapie –
Radioonkologie
Universitätsklinikum Münster
Albert-Schweitzer-Campus 1, Gebäude 1;
48149 Münster

Prof. Dr. med. Thomas Pabst

Klinik für Medizinische Onkologie
Universitätsspital Inselspital
Freiburgstrasse 10; CH-3010 Bern

Dr. med. Jens Panse

Klinik für Onkologie, Hämatologie und
Stammzelltransplantation
Centrum für Integrierte Onkologie Aachen
(CIO-A)
Uniklinik RWTH Aachen
Pawelsstr. 30; 52074 Aachen

Prof. Dr. med. Christoph Pöttgen

Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie
Universitätsklinikum Essen
Hufelandstr. 55; 45122 Essen

Prof. Dr. med. Joachim Preiß

FA Innere Med./Hämatologie
Elsa-Brandström-Str. 16;
66119 Saarbrücken

Dr. med. Jan C. Preiß

Gastroenterologie, Diabetologie und
Hepatology
Vivantes-Klinikum Neukölln
Rudower Str. 48; 12351 Berlin

Prof. Dr. med. Martin Reck

Onkologischer Schwerpunkt, LungenClinic
Grosshansdorf GmbH
Wöhrendamm 80; 22927 Großhansdorf

Prof. Dr. med. Claus Rödel

Klinik für Strahlentherapie und Onkologie
Universitätsklinikum Frankfurt
Theodor-Stern-Kai 7; 60590 Frankfurt

Prof. Dr. med. Heinz Schmidberger

Klinik und Poliklinik für Radioonkologie und
Strahlentherapie
Universitätsmedizin Mainz
Langenbeckstr. 1; 55101 Mainz

Prof. Dr. med. Andreas Schneeweiss

Sektion Gynäkologische Onkologie
Nationales Centrum für
Tumorerkrankungen (NCT)
Universitäts-Klinikum und Deutsches
Krebsforschungszentrum
Im Neuenheimer Feld 460;
69120 Heidelberg

Priv.-Doz. Dr. med. Clemens Seidel

Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie
Universitätsklinikum Leipzig AÖR
Stephanstr. 9a; 04103 Leipzig

Prof. Dr. med. Stefan Siemer

Klinik für pädiatrische Onkologie und
Hämatologie
Universitätsklinikum des Saarlandes
Kirrbergerstr. 1, Geb. 40; 66421 Homburg

Prof. Dr. med. Dietmar Simon

Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie
Evangelisches Krankenhaus BETHESDA zu
Duisburg GmbH
Heerstr. 219; 47053 Duisburg

Dr. med. Mareike Tometten

Klinik für Onkologie, Hämatologie und
Stammzelltransplantation
Centrum für Integrierte Onkologie Aachen
(CIO-A)
Uniklinik RWTH Aachen
Pawelsstr. 30; 52074 Aachen

Prof. Dr. Martin Trepel

II. Medizinische Klinik
Universitätsklinikum Augsburg
Stenglinstr. 2; 86156 Augsburg

Prof. Dr. med. Lorenz Trümper

Professur für Lymphomforschung
Vorstand Krankenversorgung / Ärztlicher
Direktor
Universitätsmedizin Göttingen;
37099 Göttingen

Priv.-Doz. Dr. med. Ulrich Wedding

Klinik für Innere Medizin II,
Abteilung für Palliativmedizin
Universitätsklinikum Jena
Erlanger Allee 101; 07747 Jena

Dr. med. Sönke von Weihe

Abt. Thoraxchirurgie
LungenClinic Grosshansdorf GmbH
Wöhrendamm 80; 22927 Großhansdorf

Prof. Dr. med. Katja Weisel

II. Medizinische Klinik – Onkologie,
Hämatologie, KMT mit Abteilung
Pneumologie
Hubertus Wald Tumorzentrum (UCCH)
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Martinistr. 52; 20246 Hamburg

Prof. Dr. med. Katja Zirlik

Tumorzentrum ZeTuP Chur
Masanserstr. 2; CH-7000 Chur

Vorwort zur 21. Auflage

Die Corona-Pandemie hat nicht nur die Medizin und die Onkologie im Besonderen, sondern nahezu alle Aspekte unseres Alltags beeinflusst. Bald war klar, dass für unsere oft immunsupprimierten und geschwächten Tumorpatienten durch das Virus eine besondere Gefährdung besteht. Zudem konnten aufgrund der Be- und teilweise Überlastung der Gesundheitssysteme viele Routineverfahren und Eingriffe nicht im sonst üblichen Umfang geleistet werden. In vielen Fällen führte dies zu einer Verschleppung und Verzögerung von Diagnose und Therapie.

Inzwischen ist eine gewisse Routine im Umgang mit der außergewöhnlichen Lage eingetreten, und es ist zu hoffen, dass sich die Auswirkungen der Pandemie auf Gesunde wie Kranke weiter abschwächen werden. Als endemisches Geschehen wird uns das Corona-Virus aber wohl auch in den kommenden Jahren weiterhin beschäftigen.

Es gibt aber auch Positives zu vermelden: Menschen im Gesundheitswesen haben während der Pandemie einmal mehr Außergewöhnliches geleistet. Die Bedeutung von wissenschaftlichem Denken und evidenzbasiertem Handeln in Krisenzeiten wurde eindrücklich dokumentiert. Wissenschaft und klinische Forschung konnten in bisher nie dagewesener Geschwindigkeit mittels wirksamer Impfstoffe einen Weg aus der Pandemie aufzeigen. In der Onkologie schließlich darf erwartet werden, dass der Siegeszug der mRNA-Impftechnologie in naher Zukunft auch Auswirkungen auf onkologische Therapiekonzepte haben dürfte, nicht zuletzt, da es ein onkologisches Forscherehepaar war, dem die Entwicklung eines der effektivsten Impfstoffe zu verdanken ist. Hieran knüpfen sich viele Hoffnungen und Erwartungen auch in der Tumorthherapie.

Nun aber zum vorliegenden Werk: Der Weg, den elektronischen Auftritt unseres Taschenbuchs jährlich zu aktualisieren, hat sich angesichts der weiter zunehmenden Beschleunigung des Wissens und des medizinischen Fortschritts hervorragend bewährt. Den mehr als 70 Autorinnen und Autoren gilt unser Dank dafür, dass es ihnen einmal mehr gelungen ist, auch komplexe onkologische Behandlungskonzepte in gewohnt übersichtlicher, interdisziplinär abgestimmter Art und Weise darzustellen. Dem W. Zuckschwerdt Verlag danken wir für die gute Betreuung sowohl des Buches, als auch der elektronischen Version. Die Unterstützung der Firma Servier Deutschland GmbH, die inzwischen ein langjähriger Partner des Taschenbuchs ist, ist für die Umsetzung unseres Vorhabens essenziell, weshalb wir herzlich zu danken haben. Last, but not least gilt unser Dank unseren Leserinnen und Lesern, deren Interesse und Zuspruch uns Ansporn und Verpflichtung gleichermaßen ist!

Die Herausgeber F. Honecker, J. Claßen, J. Preiß, W. Dornoff
St. Gallen, Karlsruhe, Saarbrücken, Trier, im Januar 2022

Was ist neu?

In der 21. Auflage erhält das „Taschenbuch Onkologie“ einen erweiterten Titel. Er lautet nunmehr „Taschenbuch Hämatologie und Onkologie“, um das Inhaltsspektrum in ganzer Breite zu spiegeln.

Auch die Gestaltung wurde aktualisiert. Sie ist klar und modern, unter Wahrung der Prinzipien vorangegangener Auflagen. Bei dieser Gelegenheit haben wir zudem von der viele Jahre eingesetzten Spiralbindung Abschied genommen. Das Buch hat nun eine Schweizer Broschur. Bei dieser besonderen Art der Verarbeitung sind Buchblock und Buchrücken nicht, wie üblich, miteinander verbunden. So wird das Buch kompakter, und es kann nach wie vor aufgeschlagen werden, ohne dass der Rücken bricht.

Ausgeschieden sind Dr. M. Bärmann, Prof. Dr. A. Matzdorff, Prof. Dr. F. Otto und Prof. Dr. N. Stasche. Das Herausgeberteam bedankt sich herzlich für die teilweise langjährige und gute Zusammenarbeit.

Als Autoren neu hinzugekommen sind

Prof. Dr. W. Fendler/Essen (B19 Neuroendokrine Tumoren und B27 Prostatakarzinom),

Prof. Dr. S. Hackenberg/Aachen (B12 Kopf-Hals-Tumoren),

Prof. Dr. K. Jordan/Potsdam (C1.5 Therapieinduzierte Diarrhoe und C1.6 Nausea + Emesis),

Prof. Dr. M. Kreißl/Magdeburg (B29 Schilddrüsenkarzinom)

Prof. Dr. F. Langer/Hamburg (C11 Tumorassoziierte thrombembolische Ereignisse).

In **Teil A** erscheint neu das Kapitel A07 HIV-assoziierte Lymphome.

In **Teil B**: Die Neoplasien der Haut wurden aufgeteilt in B09 Hautkarzinome und B16 Malignes Melanom.

Neu geschaffen wurde das Kapitel B26 Peniskarzinom.

Teil C und **Teil D**: Neu ist das Kapitel C1.3 Coronavirus-Infektion.

Das Kapitel D05 Medikamente wurde aus Platzgründen gestrafft, hinsichtlich der sich teilweise rasch ändernden Zulassungssituation (Indikation) wird auf die **Fachinformation** verwiesen.

Alle Kapitel wurden intensiv überarbeitet. Redaktionsschluss war Dezember 2021.

Für Korrekturen, Neuzulassungen, neue Therapieverfahren u. a. wird auf die Website www.zuckschwerdtverlag.de/Onkologie2022/update/html verwiesen.

INHALT

Hämatologische Neoplasien

Solide Tumoren

Spezielle Therapiesituationen und Supportivtherapie

Grundlagen

Anhang

A HÄMATOLOGISCHE NEOPLASMIEN

1	Akute Leukämien	1
	– Akute lymphatische Leukämie (ALL)	1
	– Akute myeloische Leukämie (AML)	5
	– Blastische plasmazytoide dendritische Zellneoplasie (BPCND)	13
2	B- und T-Zell-Lymphome (NHL)	14
	– Aggressive B- und T-Zell-Lymphome	16
	Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL)	16
	Burkitt-Lymphom (BL)	19
	T-Zell-Lymphome	20
	– Indolente (reife) B-Zell-Lymphome	20
	Follikuläres Lymphom	20
	M. Waldenström	22
	Marginalzonen-Lymphom	23
	Mantelzell-Lymphom	24
3	Indolente leukämische Lymphome	28
	– Chronische lymphatische Leukämie	28
	– Haarzell-Leukämie (HCL/HZL)	34
	– Seltene leukämische Lymphome	36
4	Lymphome der Haut	38
	– Kutane T-Zell-Lymphome	38
	– Kutane B-Zell-Lymphome (CBCL)	42
5	Lymphome des ZNS	44
6	Hodgkin-Lymphom	47
7	HIV-assoziierte Lymphome	53
8	Mastozytose	55
9	Multiples Myelom (Plasmozytom)	59
10	Myelodysplastische Syndrome	67
11	Myeloproliferative Neoplasien	71
	– Chronische myeloische Leukämie (CML)	71
	– Polycythaemia vera (PV)	77
	– Essenzielle Thrombozythämie (ET)	79
	– Primäre Myelofibrose (PMF)	80

B SOLIDE TUMOREN

1	Analkarzinom	85
2	CUP	90
3	Dünndarmkarzinom	93
4	Endometriumkarzinom	95

5	Ewing-Sarkom	99
6	Gallenblasen-, Gallenwegskarzinom	102
7	Gastrointestinale Stromatumoren (GIST)	105
8	Harnblasenkarzinom	109
9	Hautkarzinome	113
	– Basalzellkarzinom	113
	– Plattenepithelkarzinom	115
	– Merkelzellkarzinom (MCC)	118
10	Keimzelltumoren	121
11	Kolonkarzinom	127
12	Kopf-Hals-Tumoren	134
	– Nasopharynx-Karzinom	138
	– Speicheldrüsen-Karzinom	142
13	Leberzellkarzinome	144
14	Lungenkarzinome	147
	– Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC)	148
	– Kleinzelliges Lungenkarzinom (SCLC)	154
15	Magenkarzinome und AEG-Karzinome	158
16	Malignes Melanom	164
17	Mammakarzinom	171
18	Mesotheliom	187
19	Neuroendokrine Tumoren (NET)	190
20	Nierenbecken-, Ureterkarzinom	194
21	Nierenkarzinom	196
22	Ösophaguskarzinom	200
23	Osteosarkom	204
24	Ovarial-/Tubenkarzinom und Karzinom des Peritoneums	207
25	Pankreaskarzinom	213
26	Peniskarzinom	217
27	Prostatakarzinom	220
28	Rektumkarzinom	226
29	Schilddrüsenkarzinom	230
30	Vaginalkarzinom	235
31	Vulvakarzinom	237
32	Weichteilsarkome	240
33	Zervixkarzinom	247
34	ZNS-Tumoren	251
	– Gliome	251
	– Meningeome	253
	– Medulloblastom	254
	– Ependymome	256

C

SPEZIELLE THERAPIESITUATIONEN UND SUPPORTIVTHERAPIE

1.1	Hämotherapie und ESA	259
1.2	Infektionsprophylaxe und -therapie	261
	– Febrile Neutropenie (FN)	261
	– Virusinfektionen	262
	– Invasive Pilzinfektionen	263
1.3	COVID-19-Erkrankung: Prävention, Diagnostik und Management bei Tumorpatienten	266
1.4	Toxizität der onkologischen Systemtherapie	268
1.5	Therapieinduzierte Diarrhoe	271
1.6	Nausea & Emesis – Prophylaxe und Therapie	273
1.7	Osteoprotektive Therapie	279
1.8	Nebenwirkungsmanagement immunonkologischer Therapien.	281
2	Notfalltherapie + Paravasate	283
	– Kompression des Rückenmarks.	283
	– Hirnmetastasen/Hirnödem	283
	– Vena-cava-superior-Syndrom (VCS-S).	284
	– Tumorlyse-Syndrom (TLS)	285
	– Hyperkalzämie	286
	– Zytostatika-Paravasate	286
3	Therapie von Metastasen	289
4	Maligne Ergüsse	293
5	Parenterale Ernährung	296
6	Schmerztherapie	299
7	Palliativmedizin	302
	– Schmerztherapie	302
	– Respiratorische Symptome	302
	– Gastrointestinale Symptome	303
	– Anorexie und Kachexie	304
	– Fatigue	305
	– Pruritus	305
	– Neuropsychiatrische Symptome.	305
	– Sterbephase	306
	– Palliative Sedierung	307
8	Geriatrische Onkologie	308
9	Stammzelltransplantation	310
	– Allogene Stammzelltransplantation	310
	– Autologe Stammzelltransplantation	314
10	CAR-T-Zell-Therapie	318
11	Tumorassoziierte thromboembolische Ereignisse	320

D GRUNDLAGEN

1	Medikamentöse Therapie	323
2	Strahlentherapie	326
3	Tumorklassifikation	329
4	Remissionen/Beurteilung des Therapieerfolgs	331
5	Medikamente	333
6	Umgang mit Zytostatika	 www.onkologie2022.de

E ANHANG

1	Internet mit Bezug zur Tumorthherapie	 www.onkologie2022.de
2	Glossar	398

A 1 Akute Leukämien

C. Baldus, S. Balabanov

Vorbemerkungen

Inzidenz: Altersabhängig, erster Häufigkeitsgipfel im Kindesalter überwiegend ALL, zweiter Häufigkeitsgipfel im Alter überwiegend AML. Insgesamt: AML 4,2/100 000 und ALL 1,7/100 000.

Ätiologie/Risikofaktoren: Genetisch (z. B. Trisomie 21, Zwillinge, familiäre Prädisposition), Strahlenexposition, chemische Substanzen (Benzol, Zytostatika u. a.), Viren. Sekundärleukämien (meist AML) nach RTx u/o CTx.

Klassifikation: Einteilung in ALL und AML nach morphologischen, zytochemischen, immunzytologischen, zytogenetischen und molekulargenetischen Kriterien (⇔ Klassifikationstabellen im Abschnitt „ALL“ bzw. „AML“). Nur sehr selten lässt sich eine akute Leukämie mit diesen Methoden nicht sicher zuordnen (akute undifferenzierte Leukämie); Sonderform BPDCN ⇔ unten.

Klinik: Keine Frühsymptome; evtl. vorangehendes MDS bei AML. Bei Anämie, Blutungsneigung, Infektionen oder Skelettschmerzen meist bereits Vollbild. Häufig anamnestisch kurze Zeit zurückliegender Leistungsknick.

Therapie: Die Tx einer akuten Leukämie sollte nur in Kliniken erfolgen, die sich einer Studiengruppe angeschlossen haben.

Akute lymphatische Leukämie (ALL)

Klassifikation

Die FAB-Klassifikation ist für die Einteilung nicht mehr relevant.

Immunologische Klassifikation nach EGIL

B-Linien-ALL/B-Zell-Antigene					T-Linien-ALL/T-Zell-Antigene				
	pro-B	com- mon	prä-B	reife		pro-T	prä-T	kortikale (thym.)	reife
CD19	+	+	+	+	cyCD3	+	+	±	-
cyCD22	+	+	+	+	CD7	+	+	+	+
CD79α	+	+	+	+	CD2	-	+	+	+
cylgM	-	-	+	-	CD1a	-	-	+	-
mIgM	-	-	-	+	mCD3	-	-	±	+
Vorläuferzell-Antigene									
TdT	+	+	+	-		+	+	+	±
HLA-DR	+	+	+	+		±	-	-	-
CD10	-	+	±	±		±	±	±	-

WHO-Klassifikation 2016

B-lymphoblastische Leukämie/Lymphom, nicht näher bezeichnet (n. n. b.)

B-lymphoblastische Leukämie/Lymphom mit wiederkehrenden genetischen Anomalien

- B-lymphoblastische Leukämie/Lymphom mit t(9;22)(q34.1;q11.2); *BCR-ABL1*
- B-lymphoblastische Leukämie/Lymphom mit t(v;11q23.3); *KMT2A* rearrangiert
- B-lymphoblastische Leukämie/Lymphom mit t(12;21)(p13.2;q22.2); *ETV6-RUNX1*
- B-lymphoblastische Leukämie/Lymphom mit Hyperdiploidie
- B-lymphoblastische Leukämie/Lymphom mit Hypodiploidie
- B-lymphoblastische Leukämie/Lymphom mit t(5;14)(q31.1;q32.3); *IL3-IGH*
- B-lymphoblastische Leukämie/Lymphom mit t(1;19)(q23;p13.3); *TCF3-PBX1*
- provisorische Entität: B-lymphoblastische Leukämie/Lymphom, BCR-ABL1-like
- provisorische Entität: B-lymphoblastische Leukämie/Lymphom mit iAMP21

T-lymphoblastische Leukämie/Lymphom

- provisorische Entität: Early T-cell precursor lymphoblastic leukemia (ETP-ALL)
- Provisorische Entität: Natural killer (NK) cell lymphoblastic leukemia/lymphoma

Risikogruppen (nach GMALL)

I. Standardrisiko (SR): *B-Vorläufer-ALL*

- CR an Tag 22 (nach Induktion I) *und*
- Leukozyten < 30 000/µl *und*
- keine pro-B-ALL bzw. t(v;11q23), *KMT2A* rearrangiert
- keine t(9;22)/BCR-ABL-positive ALL

Thymische T-ALL

II. Hochrisiko (HR): *B-Vorläufer-ALL*

- CR erst an Tag 44 (nach Induktion II) *oder*
- Leukozyten > 30 000/µl *oder*
- pro-B-ALL bzw. t(v;11q23), *KMT2A-AF4* rearrangiert
- keine t(9;22)/BCR-ABL-positive ALL (s. u.)

Early-T- oder Mature-T-ALL

III. Höchstisiko (VHR): t(9;22)/BCR-ABL-positive ALL

Klinik

Befallsmuster: KM, LK, Milz/Leber, Tonsillen, Testes, ZNS; Sonderformen: tumorförmig im Mediastinal- (Thymus) oder Abdominalraum; selten Haut, Auge.

Diagnostik: Zellmorphologie (KM, Blut), Zytochemie, Immunzytologie zur Subtypisierung, selten Histologie. Aus therapeutischen und prognostischen Gründen ist eine *molekulare Klassifikation* zwingend erforderlich:

Molekulargenetik und Zytogenetik zur Abklärung einer Hochrisikokonstellation (t(9;22), t(v;11q23); *KMT2A* rearrangiert). Untersuchung der individuellen TCR/IgH-Rearrangements als Initialbefund und im Verlauf zur Beurteilung der *minimalen Resterkrankung* (MRD).

Die genaue und umfassende Definition der molekularen ALL-Subgruppen (aktuell sind mehr als 20 verschiedene molekulare Subgruppen bekannt; siehe auch WHO-Klassifikation), ist durch den Einsatz der Transkriptom-Sequenzierung (RNA-Seq) möglich. Im

Rahmen der GMALL wird die RNA-Seq zur Definition der molekularen Subgruppe und Identifikation von therapeutischen Zielstrukturen durchgeführt.

Zytologische *Liquoruntersuchung* obligat! *Cave:* Bei hohen peripheren Blastenzahlen oder Blutungsgefahr keine Liquorpunktion bei Diagnosestellung. Frühe HLA-Typisierung des Empfängers und möglicher Spender aus der Familie. CT-Thorax bei T-ALL.

Differenzialdiagnose: AML, leukämische NHL, Mononukleose, akute infektiöse Lymphozytose, Lymphozytose bei Infektion, CML im Blastenschub.

► Therapie

Therapiegrundsätze

Festgelegte Tx-Elemente im Rahmen von Studien: Induktion, Reinduktion, Konsolidierung und Erhaltung sowie ZNS-Prophylaxe (und -Tx). Risikoadaptierte Tx nach klinischen, hämatologischen und zyto- bzw. molekulargenetischen Kriterien und MRD. RTx für bestimmte Organbereiche, z. B. ZNS.

Allogene SZT mit Familien- oder Fremdspender in 1. Remission bei Pat. mit Hoch- und Höchstisiko und nach MRD (s. u.) und bei allen Pat. in 2. Remission oder mit refraktärer ALL. Frühe Kontaktaufnahme mit einem Transplantationszentrum (☞ Kap. C10)!

Die Tx-Grundsätze gelten für Pat. im Alter von 15–55 J. Bei Pat. > 55 J. nach biologischem Alter und klinischem Zustand beurteilen, ob eine Tx nach dem Standardprotokoll oder nach dem ALL-Protokoll für ältere Pat. vertretbar ist (Studien → kompetenznetz-leukaemie.de).

Einsatz von Rituximab bei B-Vorläufer-ALL mit CD20-Expression. Einsatz von Imatinib bei Ph+ ALL. Einsatz von neuen TKI (Dasatinib, Nilotinib, Ponatinib) in Studien. Ph+ Pat. erhalten ab Tag 6 der Induktion Phase I *Imatinib* 600 mg/Tag; wegen hoher Hämato-Tox kein Anthrazyklin in der Induktion Phase I; aktuelle Studien erfragen (☞ Studien).

Die Prinzipien der **Supportiv-Tx** sind weitgehend identisch mit denen der AML, wegen erhöhter Neuro-Tox. jedoch kein Einsatz von Azolen zur Pilzprophylaxe; auf zusätzliche Prophylaxe der Pneumocystis-jiroveci-Pneumonie (PjP) mit Cotrimoxazol achten.

Prophylaktische **Schädel-RTx** (24 Gy auf Neurokranium bis C2) parallel zur CTx in Phase II bei Pat. mit Ph- ALL in CR nach Phase I, alle anderen Pat. erhalten die Schädel-RTx nach Abschluss von Phase II.

Die **reifzellige B-ALL** wird in der neuen WHO-Klassifikation den Burkitt-Leukämien/Lymphomen zugeordnet und mit einer dosisdichten Rituximab-haltigen CTx behandelt.

Risikostratifizierung nach MRD:

- Molekulare CR = **negativer MRD-Status** nach Konsolidation I, mit einer Mindestsensitivität von 10^{-4} (d. h. < 1 Leukämiezelle auf 10 000 KM-Zellen) in Referenzlaboren → Fortführung der Tx (Induktion, Reinduktion, Konsolidierung) inkl. konventioneller Erhaltung mit 6-MP/MTX bis zu einer Gesamttherapiedauer von 2,5 J.
- Molekulares Tx-Versagen = **positiver MRD-Status** ($> 10^{-4}$) nach Konsolidation I → Indikation zur allogenen SZT, zuvor MRD-Reduktion anstreben.

Tx bei initialem ZNS-Befall: Sofortige intrathekale CTx entsprechend der Dreifachprophylaxe 2–3 x wö., bis keine Blasten mehr im Liquor nachgewiesen werden können. Danach 3–5 weitere i.th. Gaben. Bei Nichtsanierung Rücksprache mit der Studienzentrale bezüglich früherer Schädel-RTx, sonst RTx während Phase II der Induktion mit 24 Gy (Neurokranium bis C2).

Chemotherapie

Induktion, Reinduktion, Konsolidierung, Erhaltung sowie ZNS-Prophylaxe nach GMALL-Therapieempfehlungen, aktuelle Studien erfragen (☞ Studien).

Indikation zur allogenen Transplantation (⇨ Kap. C10)

Refraktäre/rezidierte ALL nach Konsolidierung I sowie MRD-positive ALL im Sinne eines molekularen Rezidivs. Hoch- und Höchststrisiko-Pat. mit Familien- oder Fremdspender werden in 1. CR nach Konsolidierung I allogent transplantiert.

Vor Transplantation ist MRD-Negativität anzustreben. Wenn bis Wo. 14 kein KM-Spender gefunden wurde, wird die Konsolidierung mit subgruppenspezifischen Tx-Zyklen durchgeführt (B-Vorläufer: Blinatumomab; T-ALL: CLAEG-Schema, Nelarabin; Rücksprache ⇨ Studien). Für Pat. ohne Spender individuelle Absprache mit der Studienzentrale.

Immuntherapie

Blinatumomab ist für die Behandlung der r/r B-Vorläufer-ALL und bei nachweisbarer MRD zugelassen. **Inotuzumab-Ozogamicin** ist für die Behandlung der rezidierten oder refraktären CD22-positiven B-Vorläufer-ALL zugelassen.

CAR-T-Zell-Therapie

Tisagenlecleucel ist zugelassen für die Behandlung von pädiatrischen Pat./jungen Erwachsenen bis zu 25 J. mit B-Vorläufer-ALL (CD19-positiv), die entweder refraktär sind oder bei denen ein Rezidiv nach SZT oder ein zweites bzw. späteres Rezidiv eingetreten ist. Die Behandlung erfolgt an ausgewählten Zentren.

Palliative Therapie (Ph- ALL des Erwachsenen außerhalb von Studien)

Für Pat. mit KI gegen eine den aktuellen Studien entsprechende Tx; Studien für „frail“ Pat. sind in Planung (Anfrage ⇨ Studien).

1	Palliatives Schema (alternativ CHOP; ⇨ Kap. A2, Schema 1)			
	Vincristin ^a	2 mg (abs.)	i. v.	d 1, 8, 15, 22
	Daunorubicin	45 mg/m ²	i. v.	d 1, 8, 15, 22
	Prednisolon ^b	60 mg/m ²	p. o.	d 1–28
2	Minimale Therapie			
	Vincristin ^a	2 mg (abs.)	i. v.	1 x w.
	Prednisolon ^b	60 mg/m ²	p. o.	tgl.
	Tx-Dauer maximal 4–6 w.			

a Maximaldosis 2 mg (oder altersentsprechende Höchstdosis); b danach ausschleichen

ZNS-Prophylaxe und ZNS-Tx sowie Erhaltungs-Tx erfolgen in Anlehnung an das ALL-Studienprotokoll.

Nachsorge

Im Rahmen der Studien.

Prognose

Unterschiedlich nach Risikogruppen. CR nach Induktions-Tx bei ca. 85 % der Erwachsenen, anhaltende Remission nach 5 J. bei etwa 40 % der CR in den GMALL-Studien. Von allen nach Protokoll behandelten Pat. leben nach 4 J. etwa 50 %.

Ungünstige Prognosefaktoren: verzögertes Tx-Ansprechen entsprechend MRD-Verlauf, höheres Lebensalter, hohe initiale Leukozytenzahl, bestimmte immunologische Subtypen und zytogenetische Muster. Der wichtigste Prognosefaktor bleibt die MRD.

Diagnostik-Referenzlabore:

Immunphänotypisierung: PD Dr. S. Schwartz, Tel. (030) 84 45-26 46, Fax -45 58, stefan.schwartz@charite.de.

Molekulargenetische Diagnostik: PD Dr. T. Burmeister, Tel. (030) 84 45-31 69, Fax -41 47; thomas.burmeister@charite.de.

MRD-Diagnostik und RNAseq: Prof. Dr. M. Brüggemann, Tel. (0431) 1697-1268, Fax -1264; lab@med2.uni-kiel.de.

Akute myeloische Leukämie (AML)

Klassifikation

WHO-Klassifikation, aktualisiert 2016

Akute myeloische Leukämie mit wiederkehrenden genetischen Anomalien

- AML mit t(8;21)(q22;q22.1); *RUNX1-RUNX1T1*
- AML mit inv(16)(p13.1q22) oder t(16;16)(p13.1;q22); *CBFB-MYH11*
- akute Promyelozytenleukämie mit t(15;17)(q22;q12); *PML-RARA*
- AML mit t(9;11)(p21.3;q23.3); *MLL3-KMT2A*
- AML mit t(6;9)(p23;q34.1); *DEK-NUP214*
- AML mit inv(3)(q21.3q26.2) oder t(3;3)(q21.3;q26.2); *GATA2, MECOM*
- AML (megakaryoblastisch) mit t(1;22)(p13.3;q13.3); *RBM15-MKL1*
- provisorische Entität: AML mit *BCR-ABL1*
- AML mit mutiertem *NPM1*
- AML mit biallelischer Mutation von *CEBPA*
- provisorische Entität: AML mit mutiertem *RUNX1*

AML mit Myelodysplasie-verwandten Veränderungen
(Myelodysplasia Related Changes MRC)

Therapie-assoziierte myeloische Neoplasien (tAML)

AML, nicht anderweitig klassifiziert (NOS)

- AML mit minimaler Differenzierung
- AML ohne Ausreifung
- AML mit Ausreifung
- akute myelomonozytäre Leukämie
- akute monoblastäre/monozytäre Leukämie
- reine Erythroleukämie
- Erythroleukämie, erythroid/myeloisch
- akute megakaryoblastäre Leukämie
- akute Basophilenleukämie
- akute Panmyelose mit Myelofibrose (Syn.: akute Myelofibrose, akute Myelofibrose)

Myeloisches Sarkom

Myeloische Proliferationen bei Down-Syndrom

- myeloische Leukämie bei Down-Syndrom
- transient anormale Myelopoese (Syn.: transiente myeloproliferative Erkrankung)

Akute Leukämien unklarer Linienzugehörigkeit

- akute undifferenzierte Leukämie
- akute Leukämie mit gemischtem Phänotyp mit t(9;22)(q34.1;q11.2); *BCR-ABL1*
- akute Leukämie mit gemischtem Phänotyp mit t(v;11q23.3); *MLL/KMT2A* rearrangiert
- akute Leukämie mit gemischtem Phänotyp, B/myeloisch, NOS
- akute Leukämie mit gemischtem Phänotyp, T/myeloisch, NOS

Risikoordnung für die Prognose

Klassifizierung des European LeukemiaNet (ELN 2017) nach zyto- und molekulargenetischen Daten:

ELN-Risikogruppe	Aberrationen
Günstig	<ul style="list-style-type: none"> – t(8;21)(q22;q22); <i>RUNX1-RUNX1T1</i> – inv(16)(p13.1q22) oder t(16;16)(p13.1;q22); <i>CBFB-MYH11</i> – mutiertes <i>NPM1</i> ohne <i>FLT3-ITD</i> (normaler Karyotyp) oder mit <i>FLT3-ITD</i>-niedrig^a – biallelisch mutiertes <i>CEBPA</i> (normaler Karyotyp)
Intermediär	<ul style="list-style-type: none"> – mutiertes <i>NPM1</i> mit <i>FLT3-ITD</i>-hoch^a (normaler Karyotyp) – Wildtyp-<i>NPM1</i> ohne <i>FLT3-ITD</i> (normaler Karyotyp) oder mit <i>FLT3-ITD</i>-niedrig^a (ohne ungünstige genetische Aberrationen) – t(9;11)(p22;q23); <i>MLL3-KMT2A</i>^b – zytogenetische Aberrationen, die nicht als günstig oder ungünstig eingestuft wurden
Ungünstig	<ul style="list-style-type: none"> – t(6;9)(p23;q34); <i>DEK-NUP214</i> – t(v;11)(v;q23); <i>KMT2A</i>-Genumlagerung – t(9;22)(q34.1;q11.2); <i>BCR-ABL1</i> – inv(3)(q21q26.2) oder t(3;3)(q21;q26.2); <i>GATA2, MECOM (EV1)</i> – -5 oder del(5q); -7; -17/abnl(17p) – komplexer Karyotyp (≥ 3 Aberrationen^c) – monosomaler Karyotyp (eine Monosomie, assoziiert mit mindestens einer weiteren Monosomie oder einer anderen strukturellen, chromosomalen Aberration (außer CBF-AML)) – Wildtyp-<i>NPM1</i> mit <i>FLT3-ITD</i>-hoch^a – mutiertes <i>RUNX1</i>^d – mutiertes <i>ASXL1</i>^d – mutiertes <i>TP53</i>

a FLT3-ITD-niedrig = Mutante/Wildtyp-Allel-Quotient < 0,5; FLT3-ITD-hoch = Mutante/Wildtyp-Allel-Quotient ≥ 0,5.

b in Anwesenheit seltener, als ungünstig eingestufte Aberrationen „sticht“ die t(9;11), d. h. sie gibt den Ausschlag für eine Einstufung in die intermediäre Risikogruppe

c nur zutreffend, wenn keine der WHO-definierten AML-typischen Aberrationen vorliegt (d. h. t(8;21), inv(16) oder t(16;16), t(9;11), t(v;11)(v;q23.3), t(6;9), inv(3) or t(3;3); AML mit BCR-ABL1)

d nur als ungünstig einzustufen, wenn keine günstigen Aberrationen vorliegen – diese geben bei Vorhandensein den Ausschlag für eine Einstufung in die *günstige* Risikogruppe

Klinik

Befallsmuster: generell KM; seltener und nach Subtypen unterschiedlich Milz, LK, Haut, Gingiva, Meningen und sonstige Gewebe. Koagulopathie (plasmatisch) mit Blutungsneigung bei APL (hier selten initial thrombembolische Ereignisse), auch bei AMoL.

Diagnostik: Zytologie, ggf. Histologie, Zytochemie, Zytogenetik, Molekulargenetik. Charakterisierung der Blasten im KM/PB (*NPM1*, *FLT3*, *RUNX1*, *IDH1/2*, *TP53*, *ASXL1*), Immunphänotypisierung, Familienanamnese erheben (*cave* myeloische Neoplasien mit Prädisposition in der Keimbahn). MRD-Verlaufsuntersuchungen (molekulargenetisch/FACS).

Differenzialdiagnose: ALL, Agranulozytose, aplastische Anämie, MDS, CML im Blastenschub.

► Therapie

Therapiegrundsätze

- Einteilung der Pat. nach Risikofaktoren in Risikogruppen mit entsprechend angepasster Tx nach Molekulargenetik und Zytogenetik
- Tx in Studien durchführen und Pat. in Leukämierregistern führen
- Evaluation von molekularen Zielstrukturen für den Einsatz von zielgerichteten Tx
- Intensive CTx, bestehend aus Induktion/Doppelinduktion, Konsolidierung/intensivierter Konsolidierungs- oder Erhaltungs-Tx im Rahmen eines Studienprotokolls; ggf. in Kombination mit zielgerichteter Tx
- MRD Verlaufskontrollen
- SZT: periphere Blut-SZ, KM: ⇨ Kap. C10: SZT
- Rezidiv-Tx: siehe Studienprotokolle. Alternativ bei schlechtem AZ, Alter etc. → NW-ärmere, blastenreduzierende Schemata u/o supportive Tx

Zur Beachtung: Die folgenden Ausführungen und Protokollauszüge dienen nur der schnellen Orientierung, sie ersetzen kein Studienprotokoll! Kontaktadressen s. u.

Vorgehen bei ZNS-Befall (keine Leitlinien, nur empirische Empfehlungen)

Liquorpunktion grundsätzlich *nur* bei klinischem Verdacht. Keine Prophylaxe.

Risiko eines ZNS-Befalls/-Rezidivs bis 1 %; hohes Risiko bei 11q23-Aberrationen, Leukämie mit gemischtem Phänotyp oder > 100 000 Leukozyten/ μ l bei Diagnose → bei Vorliegen eines oder mehrerer dieser Befunde Untersuchung auf meningealen Befall, insb. bei neurologischen Symptomen.

- **Hirnnervenlähmung:** HD-Cytarabin (ZNS-gängig!)
- **myeloisches Sarkom:** ZNS- oder kraniospinale RTx, anschließend 2 x HD-Cytarabin
- **meningealer Befall: intrathekale Tx:**
 - a) Cytarabin 50 mg abs. o. MTX 12 mg abs. 2 x/Wo., bis Liquor frei von Blasten, dann 1 x/Wo. für 4–6 Wo.
 - b) Liposomales Cytarabin 50 mg abs. Tag 1, q15.d (max. 6 Zyklen) (+ Dexamethason 2 x 4 mg p.o. Tag 1–5), jeweils parallel zur systemischen Tx

Bei HD-Cytarabin-Tx: Liquorkontrolle nach Tx und erst dann ggf. i.th. Tx.

▷ Primärtherapie

Risikoadaptation: Niedrig-, Intermediär- und Hochrisiko gemäß ELN 2017 (s. o.).

Induktion für fitte Patienten

DA 2 x (⇨ Schema 3).

KM-Aspiration zur Diagnostik einer adäquaten Blastenreduktion an Tag 15, zweiter identischer Induktionskurs grundsätzlich Tag 22; früherer Beginn des 2. Kurses bei Blasten > 10 % und fehlender medizinischer KI (Einordnung dieser Pat. dann als Hochrisiko-Pat., s. u.); verzögerter Beginn bei unkontrolliertem Infekt oder sonstigen Komplikationen. Bei sehr gutem Ansprechen nach der Induktion 1 (< 5 % Blasten Tag 15) kann auf eine 2. Induktion verzichtet werden.

Bei unzureichender Blastenclearance an Tag 15 sollte der 2. Induktionsblock vorzugsweise mit hochdosiertem Cytarabin (⇨ Schema 4, 5b) durchgeführt werden.

3	DA-Schema			
	Daunorubicin	60 mg/m ²	Inf. (2 h)	d 3–5
	Cytarabin	100 mg/m ²	Inf. (24 h)	d 1–7
4	HAM-Cytarabin			
	Mitoxantron	10 mg/m ²	Inf. (1 h)	d 3–5
	Cytarabin ^{a,b}	3000 mg/m ²	Inf. (3 h), alle 12 h	d 1–3

5a	ID-Cytarabin (2–4 Kurse)				
	Cytarabin ^a	1000–1500	mg/m ²	Inf. (3 h), alle 12 h	d 1, 3, 5
5b	HD-Cytarabin (2–4 Kurse)				
	Cytarabin ^a	3000	mg/m ²	Inf. (3 h), alle 12 h	d 1, 3, 5

a Konjunktivitis-Prophylaxe: NaCl- und kortikoidhaltige Augentropfen im Wechsel

b bei Pat. > 60 J. Reduktion der Cytarabin-Dosis auf 1000 mg/m²

6	ID-Cytarabin altersangepasst (2–3 Zyklen) für > 60-Jährige				
	Cytarabin ^a	500–1000	mg/m ²	Inf. (3 h), alle 12 h	d 1, 3, 5

Entsprechend der zugrundeliegenden genetischen Veränderungen (bei ED zu erheben) sollte eine Tx-Stratifizierung erfolgen und der Einsatz von Midostaurin, Gemtuzumab Ozogamicin und CPX-351 für bestimmte Pat.-Gruppen zum Einsatz kommen.

AML günstig/intermediär: Gemtuzumab Ozogamicin (GO) ist in Kombination mit DA/7+3 in der ersten Induktions-Tx bei Pat. mit **CBF-AML** und NPM1-mutierter AML empfohlen. GO sollte laut Zulassung nur in der ersten, nicht einer möglichen zweiten Induktions-Tx verabreicht werden.

FLT3-mutierte AML: Der TKI **Midostaurin** ist für Erwachsene mit neu diagnostizierter AML und Nachweis einer FLT3-Mutation (ITD/TKD) in Kombination mit einer Standard-CTx mit Daunorubicin und Cytarabin i.R. der Induktion und einer HD-Cytarabin-Konsolidierung (⇔ Schema 5b) und anschließender Erhaltungs-Tx (als Mono-Tx) bei Pat. in kompletter Remission zugelassen. *Dosierung:* 50 mg 2 x tgl. p.o. d 8–21 in der Induktions- und Konsolidierungs-CTx, bei Erreichen einer CR weiter als Mono-Tx für 1 J.

AML-MRC: Eine Induktion und Konsolidierung mit liposomalem Daunorubicin/Cytarabin **CPX-351** (⇔ Schema 7) ist für die Subgruppe der Pat. mit neudiagnostizierter AML nach vorangegangener Tx (t-AML) oder auf dem Boden eines MDS (AML-MRC) zugelassen.

7	Lip.-Daunorubicin/Cytarabin (Komb.-Präparat CPX-351)				
	1. Induktion	44/100	mg/m ²	Inf. (90')	d 1, 3, 5
	2. Induktion	44/100	mg/m ²	Inf. (90')	d 1, 3
	Konsolidierung	29/65	mg/m ²	Inf. (90')	d 1, 3

Erstlinienbehandlung für unfitte Patienten

Pat., die für eine intensive Induktions-Tx nicht infrage kommen (Alter, Komorbiditäten), können mit Hypomethylierenden Substanzen (HMA) bei schlechtem AZ als Mono-Tx oder bei guten AZ in Komb. mit Venetoclax behandelt werden.

Cave: infektiöse Komplikationen; Zytopenien, engmaschige Kontrolle des Ansprechens durch KMP, Dosisreduktion; cave: Ko-Medikation; ggf. erster Zyklus stationär.

Venetoclax ist zugelassen in Kombination mit einer HMA zur 1st-line-Tx erwachsener Pat. mit AML, die nicht für eine intensive CTx geeignet sind.

8	„Low-dose“-Cytarabin-Schema (unwirksam bei ungünstiger Zytogenetik)				
	Cytarabin	20	mg	s.c., alle 12 h	d 1–10; q4–6w
9	Decitabin, alle 4 Wo. bis PD				
	Decitabin	20	mg/m ²	Inf. (1 h)	d 1–5
10	5-Azacytidin	75	mg/m ²	s.c.	d 1–7; q4w

11	Venetoclax* (+ HMA)	400 mg	p.o	d 1–28; q4w
12	Glasedgib + LD AraC	100 mg 20 mg	p.o s.c.	d 1–28; q4w d 1–10

* KMP nach erstem Zyklus.

Eindosierung im 1. Zyklus entsprechend Fachinfo: d1 100 mg, d2 200 mg, dann 400 mg

Glasedgib ist in Kombination mit niedrigdosiertem Cytarabin für AML-Pat. zugelassen, die nicht für die Standard-Induktions-Tx infrage kommen.

Postremissionstherapie

Die Wahl der Postremissions-Tx ist abhängig von Tx-Ansprechen (MRD-Monitoring), Spenderverfügbarkeit und Zustand des Pat. sowie vom Risikoprofil der Leukämie (nach ELN 2017):

- günstiges Profil: CTx-Konsolidierung: 2–4 x HD-AraC (⇔ Schema 5b) intermediäres Profil: CTx-Konsolidierung: 2–4 x ID-AraC (⇔ Schema 5a) oder Allo-SZT bei verfügbarem Familien- oder Fremdspender nach Induktions-Tx
- ungünstiges Profil: Allo-SZT bei verfügbarem Familien- oder Fremdspender nach 1–2 Zyklen Induktions-Tx.

Besondere Hochrisikokonstellation: Allogene Früh-SZT in der Aplasie nach 1. Zyklus DA, Konditionierung frühestens am Tag 21 oder, wenn nicht möglich, in der Aplasie nach 2. Zyklus DA, frühestens Tag 15. Bezüglich der schnellen Spenderbereitstellung bzw. Durchführung der SZT im Rahmen der multizentrischen Studien Kontakt mit der Studienzentrale. ⇔ Studien.

Konsolidierung mit altersangepasstem AraC (⇔ Schema 5–6) (bei günstigem zytogenetischem Risiko) mit engmaschigen MRD Monitoring. Die allogene SZT nach dosisreduzierter Konditionierung sollte bei verfügbarem Spender für ältere Pat. in CR nach Induktion in Betracht gezogen werden.

▷ Neue Substanzen (Stand 07/21)

Ivosidenib (IDH-1-Inhibitor) ist von der FDA zugelassen zur Behandlung von Pat. mit neudiagnostizierter AML (Pat. ≥ 75 J. oder mit Komorbiditäten, die eine intensive Induktions-CTx unmöglich machen).

Enasidenib (IDH-2-Inhibitor) wurde von der FDA 2017 für die Mono-Tx von Pat. mit rezidivierter AML und einer Mutation im IDH-2-Gen zugelassen.

FLT3-Inhibitoren sind bei r/r FLT3-mut AML durch die FDA zugelassen: **Gilteritinib** (für FLT3-ITD/TKD-mut AML).

Die **orale Azacytidin-Formulierung CC-486 (Onureg®)** wurde als Erhaltungs-Tx für ältere Pat. (> 55 J.) mit intermediate/ungünstiger Zytogenetik nach Induktions-CTx, die nicht für eine allogene SZT in Frage kommen, in der QUAZAR-AML-001 Studie getestet. Das orale Azacytidin ist zugelassen als ErhaltungsTx nach Induktions-/KonsolidierungsTx.

13	5-Azacytidin (⇔ Kap. A9 MDS, Schema 2)
----	--

▷ Rezidivtherapie

Es gibt keine prospektiven, kontrollierten Studien zum Vergleich der Tx-Modalitäten bei AML-Rezidiv. Allgemeiner Konsens ist jedoch die Durchführung einer remissionsinduzierenden Reinduktions-Tx, die intermediär- oder hochdosiertes AraC einschließt. Für die Konsolidierung ist die allogene SZT die Tx der Wahl.

Intensive Therapieschemata bei refraktärer AML und im Rezidiv

14	FLAG-Ida			
	Fludarabin	30 mg/m ²	i. v.	d 2–6
	Cytarabin	1,5–2 g/m ²	Inf. (3h) ^{a,b}	d 2–6
	Idarubicin	8–10 mg/m ²	i. v.	d 2–4
	Lenograstim	263 µg	1 Amp. s. c.	d 1–5
15	S-HAM-Schema			
	Cytarabin ^{b,c}	3 g/m ²	Inf. (3h), alle 12h	d 1, 2, 8, 9
	Mitoxantron	10 mg/m ²	Inf. (30')	d 3, 4, 10, 11
	G-CSF: Filgrastim 5 µg/kg <i>oder</i> Lenograstim 150 µg/m ² s. c.			ab d 14
16	MEC-Schema			
	Mitoxantron	8 mg/m ²	Inf. (30')	d 1–5
	Cytarabin	1000 mg/m ²	Inf. (6h)	d 1–5
	Etoposid	100 mg/m ²	Inf. (1h)	d 1–5

a ab 4h nach Fludarabin

b Konjunktivitis-Prophylaxe: Augenwaschung und Kortikoidtropfen

c 3 g/m² erhalten Pat. < 60 J. mit refraktärer AML (Nonresponder und Rezidiv < 6 Mon.) oder bei zweitem/folgendem Rezidiv. 1 g/m² erhalten Pat. > 60 J. oder mit Erstrezidiv nach > 6 Mon.

Rezidivtherapie für Patienten mit KI gegen aggressivere Therapien

„Low-dose“-Cytarabin-Schema (unwirksam bei ungünstiger Zytogenetik), Wdh. alle 4–6 Wo. (⇌ Schema 8).

Gilteritinib, als Zweitgenerations-Typ-I-FLT3-Inhibitor zugelassen für die Mono-Tx der r/r AML mit FLT3-Mutation, auch nach einer allogenen SZT als Erhaltungs-Tx (⇌ Kap. D05).

Weitere Protokolle → dgho.de; nccn.org.

▷ Best Supportive Care

Hydroxurea zur Leukozytenkontrolle, Transfusionen, Infektbehandlung.

Prognose

Im Gesamtkollektiv der erwachsenen **AML**-Pat. erreichen ca. 70 % eine CR im Rahmen der Primär-Tx. Eine anhaltende CR > 5 J. und damit mögliche Heilung, tritt bei etwa 30 % ein. Nach allogener SZT (mit Familienspender) in erster CR ist die krankheitsfreie ÜLR 50 %. Der endgültige Stellenwert der autologen SZT steht noch nicht fest. Günstigere Prognose bei t(8;21) und inv(16).

Studien und weitere Informationen

www.kompetenznetz-leukaemie.de (Studiengruppen, alle Studien).

Akute Promyelozyten-Leukämie (APL)

(APL und APL-Variante mit t(15;17))

Therapiegrundsätze

Unverzögerlicher Beginn der Tx wegen möglicher letaler Komplikationen bei hoher kurativer Chance, auch bevor die genetische Diagnose vorliegt. Hämatologischer Notfall mit sofortigem Beginn der supportiven Tx (ATRA-Syndrom und Koagulopathie s. u.)

- niedriges Risiko: Leukozyten $\leq 10\,000/\mu\text{l}$ und Thrombozyten $> 40\,000/\mu\text{l}$
- mittleres Risiko: Leukozyten $\leq 10\,000/\mu\text{l}$ und Thrombozyten $\leq 40\,000/\mu\text{l}$
- hohes Risiko: Leukozyten $> 10\,000/\mu\text{l}$

Kriterien wie APL mit zusätzlichen chromosomalen Aberrationen, CD56-Expression, S-Isoform von *PML-RAR* sind prognostisch nicht ungünstig und verlangen bei der Induktions-Tx keine Modifikation.

Das vorrangliche Ziel ist das Erreichen einer molekularen Remission, d. h. kein Nachweis von *PML-RAR α* in der RT-PCR, wobei dies für die PCR mit geringer Sensitivität (d. h. Nachweisgrenzen von 10^{-3} und 10^{-4}) gilt. Optimaler Zeitpunkt zur Beurteilung: 1 Mon. nach Ende der Konsolidierung, d. h. nach 3–4 Tx-Zyklen mit ATRA und CTx. Früher ist die Prognoseabschätzung mit dem *PML-RAR α* -Nachweis nicht sinnvoll.

▷ Therapie bei APL mit niedrigem/mittlerem Risiko

Einsatz der bei APL sehr wirksamen Substanz **Arsentrioxid** (As_2O_3 , ATO) in der Primär-Tx. Bei Pat. ohne Hochrisikoparameter ist die Kombination ATRA-ATO weniger toxisch als ATRA + CTx und deshalb Standard.

Induktionstherapie

17	ATO	0,15 mg/kg KG	Inf. (2h)	tgl. ^b
	ATRA ^a	22,5 mg/m ²	p. o., alle 12 h	tgl. ^b
Prophylaxe des APL-Syndroms bis Ende der Induktions-Tx:				
	Prednison	0,5 mg/kg KG	p. o.	kontinuierlich

a ATRA aufgerundet auf die nächste 10er-Stufe

b bis zur Vollremission im KM, maximal 60 d

Konsolidierungstherapie

18	ATO	0,15 mg/kg KG	Inf. (2h)	d 1–5 q1w.
für 4 Wo., dann 4 Wo. Pause, für insgesamt 4 Kurse				
	ATRA	22,5 mg/m ²	p. o., alle 12 h	tgl.
für 2 Wo., dann 2 Wo. Pause, für insgesamt 7 Kurse				

▷ Therapie bei Hochrisiko-APL

Therapie nach AIDA 2000 (GIMEMA)

Induktionstherapie

19	ATRA	22,5 mg/m ²	p. o., alle 12 h	bis zur CR, max. 60 Tage
	Idarubicin	12 mg/m ²	i. v.	d 1, 3, 5, 7
Prophylaxe des APL-Syndroms bis Ende der Induktions-Tx:				
	Prednison	0,5 mg/kg KG	p. o.	kontinuierlich

Konsolidierungstherapie

20	ATRA	22,5 mg/m ²	p. o., alle 12 h	d 1–15
	Idarubicin	5 mg/m ²	i. v.	d 1–4
	AraC	1000 mg/m ²	i. v. über 3 h	d 1–4