

Honecker, Claßen, Preiß, Dornoff (Hrsg.)

Taschenbuch Hämatologie und Onkologie

Interdisziplinäre Empfehlungen zur Therapie

mit Beiträgen von:

J. Arends, U. Bacher, S. Balabanov, C. Baldus, A. Barrantes-Freer,
C. Berking, C. Bokemeyer, P. Borchmann, T. Brandenburg,
T. H. Brümmendorf, C. Buske, J. Claßen, R. Claus, W. Dornoff, M. Dreyling,
H. T. Eich, F. Eichhorn, T. Eigentler, W. Fendler, J. Ferdinandus, D. Fischer,
G. Folprecht, N. Graf, H. Grosch, E. Güresir, S. Hackenberg, D. Heigener,
J. Heinzlbecker, M. Hentrich, M. Heppt, J. Hoffmann, R. Hofheinz,
P. Hohenberger, F. Honecker, G. Hübner, G. Illerhaus, S. Isfort, F. Jordan,
K. Jordan, C.-D. Klemke, E. Klyuchnikov, C.-H. Köhne, O. Kölbl, U. Kontny,
H.-G. Kopp, R.-D. Kortmann, S. Koschmieder, I. Krämer, S. Krege,
M. Kreißl, F. Langer, P. Graf La Rosée, U. Leiter-Stöppke, L. Leyboldt,
M. von Lilienfeld-Toal, E. Mack, A. Mehnert-Theuerkauf, R. Metzger,
F. A. Mosthaf, A.-C. Müller, A. Neubauer, N. Nicolay, K. Oechsle, M. Oertel,
T. Pabst, J. Panse, C. Pöttgen, J. Preiß, J. C. Preiß, M. Reck, C. Rödel,
M. Schlaak, H. Schmidberger, A. Schneeweiss, C. Seidel, S. Siemer,
D. Simon, B. Timmermann, M. Tometten, J. Topaly, M. Trepel, L. Trümper,
U. Wedding, S. von Weihe, K. Weisel, K. Zirik

Honecker, Claßen, Preiß, Dornoff (Hrsg.)

Taschenbuch Hämatologie und Onkologie

Interdisziplinäre Empfehlungen zur Therapie

22. Auflage

mit Beiträgen von:

J. Arends, U. Bacher, S. Balabanov, C. Baldus, A. Barrantes-Freer, C. Berking, C. Bokemeyer, P. Borchmann, T. Brandenburg, T. H. Brümmendorf, C. Buske, J. Claßen, R. Claus, W. Dornoff, M. Dreyling, H. T. Eich, F. Eichhorn, T. Eigentler, W. Fendler, J. Ferdinandus, D. Fischer, G. Folprecht, N. Graf, H. Grosch, E. Güresir, S. Hackenberg, D. Heigener, J. Heinzlbecker, M. Hentrich, M. Heppt, J. Hoffmann, R. Hofheinz, P. Hohenberger, F. Honecker, G. Hübner, G. Illerhaus, S. Isfort, F. Jordan, K. Jordan, C.-D. Klemke, E. Klyuchnikov, C.-H. Köhne, O. Kölbl, U. Kontny, H.-G. Kopp, R.-D. Kortmann, S. Koschmieder, I. Krämer, S. Krege, M. Kreißl, F. Langer, P. Graf La Rosée, U. Leiter-Stöppke, L. Leyoldt, M. von Lilienfeld-Toal, E. Mack, A. Mehnert-Theuerkauf, R. Metzger, F. A. Mosthaf, A.-C. Müller, A. Neubauer, N. Nicolay, K. Oechsle, M. Oertel, T. Pabst, J. Panse, C. Pöttgen, J. Preiß, J. C. Preiß, M. Reck, C. Rödel, M. Schlaak, H. Schmidberger, A. Schneeweiss, C. Seidel, S. Siemer, D. Simon, B. Timmermann, M. Tometten, J. Topaly, M. Trepel, L. Trümper, U. Wedding, S. von Weihe, K. Weisel, K. Zirlik



Zuckschwerdt Verlag München

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

<https://www.onkologie2024.de>

Wichtiger Hinweis zur Benutzung:

Die an diesem Buch beteiligten Autorinnen und 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 Dosierungen ohne Fehler angegeben sind. Dennoch entbindet diese Sorgfalt Leserinnen und Leser nicht von der Eigenverantwortung, die Indikation zu diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen für jeden Einzelfall 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.

© 2024 by Zuckschwerdt Verlag GmbH, Grafinger Str. 31, 81671 München

ISBN 978-3-86371-404-8

Herausgeber

Priv.-Doz. Dr. Dr. med. Friedemann Honecker
FA für Innere Medizin, Hämatologie/
Onkologie/Palliativmedizin
Tumor- und Brustzentrum Ostschweiz
Rorschacher Str. 286; CH-9016 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, Radiologie,
Nuklearmedizin
Trevererstr. 45; 54295 Trier

Autorinnen und Autoren

Dr. med. Jann Arends
Klinik für Innere Medizin I, Hämatologie,
Onkologie und Stammzelltransplantation;
Palliativmedizin
Universitätsklinik Freiburg
Hugstetter Str. 55; 79106 Freiburg

Prof. Dr. med. Ulrike Bacher
Universitätsklinik für Hämatologie und
hämatologisches Zentrallabor
Inselspital
CH-3010 Bern/Schweiz

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Stefan Balabanov
Zentrum für Hämatologie und Onkologie
Universitäts-Spital 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

Dr. rer. nat. Alonso Barrantes-Freer
Paul-Flechsig-Institut für Neuroptologie
Universitätsklinikum Leipzig
Liebigstr. 26; 04103 Leipzig

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, Haus 16
Uniklinik Köln
Kerpener Str. 62; 50937 Köln

Dr. med. Tim Brandenburg
Klinik für Endokrinologie und
Stoffwechselerkrankung
Universitätsklinikum Essen
Hufelandstr. 55; 45122 Essen

Prof. Dr. med. Tim H. Brümmendorf
Klinik für Onkologie, Hämatologie und
Stammzelltransplantation
Euregionales Comprehensive Cancer Center
Aachen (ECCA)
Uniklinik RWTH Aachen
Pauwelsstr. 30; 52074 Aachen

Prof. Dr. med. Christian Buske
CCCU Institut für Experimentelle
Tumorforschung
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
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
Marchioninistr. 15; 81377 München

Prof. Dr. med. Hans Theodor Eich
Klinik für Strahlentherapie -Radioonkologie
Universitätsklinikum Münster
Albert-Schweitzer-Campus 1 Gebäude 1;
48149 Münster

Dr. med. Florian Eichhorn
Thoraxklinik Thymustumorenzentrum
Universitätsklinikum Heidelberg
Röntgenstr. 1; 69126 Heidelberg

Prof. Dr. med. Thomas Eigentler

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

Prof. Dr. med. Wolfgang Fendler

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

Dr. med. Justus Ferdinandus

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

Prof. Dr. med. Dorothea Fischer

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

Prof. Dr. med. Gunnar Folprecht

Onkologische Tagesklinik
Klinikum der CGC-U
Fletscherstr. 74; 01307 Dresden

Prof. Dr. med. Norbert Graf

Abteilung für Pädiatrische Onkologie und
Hämatologie
Universitätsklinik für Kinder- und
Jugendmedizin
Kirrbergerstr. 1; 66421 Homburg

Dr. Heidrun Grosch

Thymustumorzentrum
Universitätsklinikum Heidelberg
Röntgenstr. 1; 69126 Heidelberg

Prof. Dr. Erdem Güresir

Klinik für Neurochirurgie
Universitätsklinikum RWTH Aachen
Pauwelsstr. 30; 53074 Aachen

Prof. Dr. Stephan Hackenberg

Klinik f. Hals-Nasen-Ohrenheilkunde
Kopf- und Hals-Chirurgie
Universitätsklinikum 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 Heinzlbecker

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

Prof. Dr. med. Marcus Hentrich

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

PD Dr. med. Dr. rer. biol. hum. Markus Heppt

Hautklinik – Internistisches Zentrum
Universitätsklinikum Erlangen
Ulmenweg 18; 91054 Erlangen

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

Tagetherapiezentrum am Interdisziplinären
Tumorzentrum Mannheim
Universitätsklinikum Mannheim
Theodor-Kutzer-Ufer 1–3; 68135 Mannheim

Prof. Dr. Peter Hohenberger

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

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

FA für Innere Medizin, Hämatologie/
Onkologie/Palliativmedizin
Tumor- und Brustzentrum Ostschweiz
Rorschacher Str. 286; CH-9016 St. Gallen

Dr. med. Gerdt Hübner

Hämatologie und Internistische Onkologie
Sana-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
Euregionales Comprehensive Cancer Center
Aachen (ECCA)
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

Dr. med. Evgeny Klyuchnikov

Zentrum für Onkologie, Klinik für
Stammzelltransplantation
Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf
Martinistr. 52; 20245 Hamburg

Prof. Dr. med. Claus-Henning Köhne

Universitätsklinik für Innere Medizin –
Onkologie und Hämatologie
Klinikum Oldenburg
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. Udo Kontny

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Euregionales Comprehensive Cancer
Aachen
Uniklinik RWTH Aachen
Pauwelstr. 30; 52074 Aachen

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 Onkologie, Hämatologie und
Stammzelltransplantation
Euregionales Comprehensive Cancer Center
Aachen
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
Kliniken Essen-Mitte/Evang. Huysens-
Stiftung/ Knappschaft GmbH
Henricistr. 92; 45136 Essen

Prof. Dr. med. Michael Kreißl

Klinik f. Radiologie und Nuklearmedizin
Leipzigerstr. 44; 39120 Magdeburg

Prof. Dr. med. Florian Langer

II. Medizinische Klinik - 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

Dr. med. Lisa Leypoldt

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

Prof. Dr. med. Marie von Lilienfeld-Toal

Infektionsforschung in der Hämatologie/
Onkologie
Universitätsklinikum Jena
Bachstr. 18; 07743 Jena

Dr. med. Elisabeth Mack

Klinik für Hämatologie, Onkologie und
Immunologie
Universitätsklinikum Marburg
Baldingerstr.; 35043 Marburg

Prof. Dr. Anja Mehnert-Theuerkauf

Abteilung für Medizinische Psychologie und
Medizinische Soziologie
Universitätsklinikum Leipzig
Philipp-Rosenthal-Str. 55, Haus W;
04103 Leipzig

Prof. Dr. med. Ralf Metzger

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

Dr. med. Franz A. Mosthaf

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

Prof. Dr. med. Arndt-Christian Müller

MVZ, Radioonkologie Universitätsklinikum
Tübingen
Hoppe-Seyler-Str. 3, Ebene B02;
72076 Tübingen

Prof. Dr. med. Andreas Neubauer

Direktor der Klinik für Hämatologie,
Onkologie und Immunologie
Universitätsklinikum Marburg
Baldingerstr.; 35043 Marburg

Prof. Dr. Dr. med. Nils Nicolay

Klinik für Strahlentherapie
Universitätsklinikum Leipzig
Stephanstr. 9a; 04103 Leipzig

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 und Poliklinik für Medizinische
 Onkologie; Inselspital
 Insel; CH-3010 Bern

Dr. med. Jens Panse

Klinik für Onkologie, Hämatologie und
 Stammzelltransplantation
 Euregionales Comprehensive Cancer Center
 Aachen (ECCA); Uniklinik RWTH Aachen
 Pauwelsstr. 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-Onkologie
 Elsa Brandstroemstr. 16;
 66119 Saarbrücken

Dr. med. Jan C. Preiß

Gastroenterologie, Diabetologie und
 Hepatologie
 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. Max Schlaak

Hautumorzentrum, Klinik für Dermatologie,
 Venerologie und Allergologie
 Charité Universitätsmedizin Berlin
 Charitéplatz 1; 10117 Berlin

Prof. Dr. med. Heinz Schmidberger

Klinik für Radioonkologie und
 Strahlentherapie; Klinikum der JGU
 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 und Poliklinik für Urologie und
 Kinderurologie
 Universitätsklinikum Homburg/Saar
 Kirrgbergerstr. 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

Prof. Dr. Beate Timmermann

Klinik für Partikeltherapie (WPE)
 Universitätsklinikum Essen
 Hufelandstr. 55, 45147 Essen

Dr. med. Mareike Tometten

Klinik für Onkologie, Hämatologie und
 Stammzelltransplantation
 Euregionales Comprehensive Cancer Center
 Aachen (ECCA)
 Uniklinik RWTH Aachen
 Pauwelsstr. 30; 52074 Aachen

Priv.-Doz. Dr. Julian Topaly

Klinik für Hämatologie und Onkologie
 Caritasklinikum Saarbrücken
 Rheinstr. 2; 66113 Saarbrücken

Prof. Dr. Martin Trepel

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

Prof. Dr. med. Lorenz Trümper

Klinik für Hämatologie und Medizinische
 Onkologie
 UniversitätsKrebszentrum Göttingen (G-CCC)
 Universitätsmedizin – Georg-August-
 Universität 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 Zirikli

Tumor- und Brustzentrum Ostschweiz
 Masanserstr. 2; CH-7000 Chur

Vorwort zur 22. Auflage

»Der Fuchs weiß viele verschiedene Sachen, der Igel aber nur eine große.« Dieser Satz von Archilochos, einem griechischen Dichter, der um 680 v. Chr. auf der Kykladeninsel Paros gelebt hat, kann, verallgemeinert ausgedrückt, so verstanden werden, dass es zwei Arten von Menschen gibt – die Generalisten (die »Füchse«) und die Spezialisten (die »Igel«).

Was das mit der Therapie von Tumoren zu tun hat? Nun, es braucht bei der Krebsbehandlung im Idealfall eben beides. So sind es die Generalisten, die die Versorgung von Krebspatientinnen und -patienten in der Breite sicherstellen, auch fernab von sogenannten »Leuchttürmen« und Zentren der hoch spezialisierten Medizin; und es sind die Spezialisten und Experten, die ständig die Grenzen des medizinisch Machbaren dank Wissenschaft und Forschung im Sinne des Patientenwohls verschieben. Letztere bieten bei seltenen oder komplexen Fällen in Referenzzentren der Tertiärversorgung im Sinne der Zentralisierung die bestmögliche Therapie im Einzelfall an und beraten darüber hinaus die Generalisten, sei es im Sinne von überregionalen Tumorboards oder Zweitmeinungs-Sprechstunden.

Auch für die alle zwei Jahre stattfindende Erstellung dieses Werkes und die jährlichen Aktualisierungen der elektronischen Inhalte auf der Webseite und der App braucht es »Füchse« und »Igel«. Die »Füchse« stellen sicher, dass die Kapitel die jeweiligen »Basics« der Tumorthherapie für jede einzelne Entität klar und unmissverständlich vermitteln, und stellen darüber hinaus im C- und D-Teil Informationen allgemeiner Natur zur Verfügung. Die »Igel« hingegen sorgen dafür, dass die Informationen auch im kleinsten Detail immer korrekt sind und bei der Tumorbehandlung auch Sondersituationen mit klinischer Relevanz Berücksichtigung finden in einem Gebiet, das sich immer weiter ausdifferenziert. Stolz sind wir Herausgeber auf die Tatsache, dass es den Kapitelnautorinnen und -autoren dabei immer wieder aufs Neue gelingt, ihre Vorschläge zu Diagnostik und Therapie interdisziplinär abzustimmen und einen umsetzbaren Konsensus zu finden. Diese Art von Kooperation hat Vorbildcharakter in einem Gesundheitswesen, wo »Füchse« und »Igel« mitunter in unterschiedlichen Sphären unterwegs sind.

Allen Autorinnen und Autoren danken wir herzlich dafür, dass sie es trotz des rasanten Wissenszuwachses in der Hämatologie und Onkologie wieder geschafft haben, Behandlungskonzepte in gewohnt klarer und übersichtlicher Art und Weise darzustellen. Dem Zuckschwerdt Verlag danken wir für die gute redaktionelle Betreuung sowohl des gedruckten Buches als auch der elektronischen Versionen. Allen Unterstützern danken wir sehr für das entgegengebrachte Vertrauen und die großzügige Förderung des Projekts.

Wie immer gilt unser Dank außerdem einer Vielzahl von wachsamem und kritischen Leserinnen und Lesern, die uns mit ihren Anregungen, Hinweisen sowie Lob und konstruktiver Kritik dabei helfen, das Werk nicht nur aktuell und korrekt zu halten, sondern auch die Bedürfnisse unserer Nutzerinnen und Nutzer so gut wie möglich zu berücksichtigen.

Die Herausgeber F. Honecker, J. Claßen, J. Preiß, W. Dornoff
St. Gallen, Karlsruhe, Saarbrücken, Trier, im Januar 2024

Was ist neu?

Ausgeschieden sind:

Prof. Dr. Meixensberger,

Dr. S. Kreissl,

Prof. Dr. H. Goldschmidt,

Prof. Dr. L. Möller,

Dr. R. Mahlberg.

Das Herausgeberteam bedankt sich herzlich für die langjährige fruchtbare Zusammenarbeit.

Als neue Autorinnen und Autoren wurden gewonnen:

Prof. U. Kontny (B13 »Kopf-Hals-Tumoren«),

Dr. T. Brandenburg (B30 »Schilddrüsenkarzinom«),

Prof. A. Neubauer und Dr. E. Mack (D10 »Präzisionsonkologie und molekulare Tumorboards«),

Prof. Dr. A. Mehnert-Theuerkauf (D9 »Psychoonkologie«),

PD Dr. Heppt und Prof. M. Schlaak (B16 »Malignes Melanom der Aderhaut«),

Dr. H. Grosch und Dr. F. Eichhorn (B31 »Thymustumoren«),

Dr. E. Klyuchnikov (D4 »Stammzelltherapie«),

Dr. J. Ferdinandus (A6 »Hodgkin-Lymphom«),

Prof. B. Timmermann (B6 »Ewingsarkom« und B24 »Osteosarkom«),

Dr. L. Leyoldt (A9 »Multiples Myelom (Plasmozytom)«),

PD Dr. J. Topaly (D13 »Medikamente«),

Prof. Dr. E. Güesir, Prof. Dr. N. Nicolay und Dr. A. Barrantes-Freer (B36 »ZNS-Tumoren«).

Folgende Tumorentitäten wurden neu aufgenommen: »Malignes Melanom der Aderhaut« und »Thymustumoren«.

Hinzugekommen sind ferner die Beiträge

»Präzisionsonkologie und Molekulare Tumorboards«,

»Psychoonkologie«,

»Bispezifische Antikörper«.

Das Kapitel »Strahlentherapie« wurde um eine Übersicht zur Radioligandentherapie ergänzt.

Die Abschnitte C und D wurden neu strukturiert.

In Abschnitt C sind nun alle therapeutischen Verfahren in der Supportivtherapie zusammengefasst,

Abschnitt D umfasst Übersichtsbeiträge zu Therapieverfahren und Methoden.

Alle Kapitel wurden intensiv überarbeitet. Redaktionsschluss war September 2023. Für Korrekturen, Neuzulassungen, neue Therapieverfahren etc. wird auf die Website <https://www.onkologie2024.de> 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)	12
2	B- und T-Zell-Lymphome (NHL)	14
	– Aggressive B- und T-Zell-Lymphome	16
	Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL)	17
	Burkitt-Lymphom (BL)	20
	T-Zell-Lymphome	20
	– Indolente (reife) B-Zell-Lymphome	21
	Follikuläres Lymphom	21
	M. Waldenström	22
	Marginalzonenlymphom	23
	Mantelzelllymphom	25
3	Indolente leukämische Lymphome	28
	– Chronische lymphatische Leukämie.	28
	– Haarzell-Leukämie (HCL/HZL)	35
	– Seltene leukämische Lymphome	37
4	Lymphome der Haut	39
	Mycosis fungoides	40
	Sézary-Syndrom	42
	– Kutane B-Zell-Lymphome (CBCL)	43
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)	76
	– Essenzielle Thrombozythämie (ET)	78
	– Primäre Myelofibrose (PMF)	80

B SOLIDE TUMOREN

1	Analkarzinom	83
2	Biliäre Karzinome	88

3	CUP	92
4	Dünndarmkarzinom	95
5	Endometriumkarzinom	97
6	Ewing-Sarkom	102
7	Gastrointestinale Stromatumoren (GIST)	105
8	Harnblasenkarzinom	109
9	Hautkarzinome	114
	– Basalzellkarzinom	114
	– Plattenepithelkarzinom	116
	– Merkelzellkarzinom (MCC)	119
10	Hepatozelluläres Karzinom	123
11	Keimzelltumoren	126
	– Seminom	128
	– Nichtseminom	128
12	Kolonkarzinom	133
13	Kopf-Hals-Tumoren	140
	– Nasopharynx-Karzinom	144
	– Oro-, Hypopharynxkarzinom	145
	– Mundhöhlen-Karzinom	146
	– Larynx-Karzinom	147
	– Speicheldrüsen-Karzinom	148
14	Lungenkarzinome	150
	– Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC)	151
	– Kleinzelliges Lungenkarzinom (SCLC)	157
15	Magenkarzinome und AEG-Karzinome	160
16	Malignes Melanom der Aderhaut	166
17	Malignes Melanom der Haut	170
18	Mammakarzinom	177
19	Mesotheliom	193
20	Neuroendokrine Tumoren (NET)	196
21	Nierenbecken-, Ureterkarzinom	200
22	Nierenkarzinom	202
23	Ösophaguskarzinom	206
24	Osteosarkom	210
25	Ovarial-/Tubenkarzinom und Karzinom des Peritoneums	213
26	Pankreaskarzinom	218
27	Peniskarzinom	222
28	Prostatakarzinom	225
29	Rektumkarzinom	232
30	Schilddrüsenkarzinom	236
31	Thymustumoren	241
32	Vaginalkarzinom	245
33	Vulvakarzinom	247

34	Weichteil-, Kaposi-, Uterussarkome	250
35	Zervixkarzinom	257
36	ZNS-Tumoren.	262
	– Gliome.	262
	– Meningeome.	265
	– Medulloblastom	266
	– Ependymome	267

C

SPEZIELLE THERAPIESITUATIONEN UND SUPPORTIVTHERAPIE

1	Notfalltherapie und Paravasate	269
	– Kompression des Rückenmarks	269
	– Hirnmetastasen/Hirnödem	269
	– Vena-cava-superior-Syndrom (VCS-S)	270
	– Tumorlyse-Syndrom (TLS)	271
	– Hyperkalzämie	272
	– Syndrom der inadäquaten Sekretion von antidiuretischem Hormon (SIADH)	272
	– Zytostatika-Paravasate	272
2	Therapie der Anämie	276
3	Therapie und Prophylaxe von Infektionen.	278
	– Impfungen.	278
	– Febrile Neutropenie (FN)	278
	– Virusinfektionen	280
	– Invasive Pilzinfektionen.	281
4	Osteoprotektive Therapie	285
5	Therapieinduzierte Diarrhoe	287
6	Therapie und Prophylaxe von Nausea und Emesis	289
7	Therapie von Ernährungsstörungen	294
8	Tumorassoziierte thromboembolische Ereignisse	298
9	Therapie von Metastasen	301
10	Maligne Ergüsse	305
11	Schmerztherapie	308
12	Palliativmedizin	311
	– Schmerztherapie	311
	– Respiratorische Symptome	311
	– Gastrointestinale Symptome	312
	– Anorexie und Kachexie	314
	– Fatigue	314

- Pruritus 314
- Neuropsychiatrische Symptome 315
- Sterbephase 315
- Palliative Sedierung 316

D GRUNDLAGEN

- 1 Medikamentöse Therapie 317
- 2 Toxizität der onkologischen Systemtherapie 320
- 3 Nebenwirkungsmanagement bei Therapien mit Immuncheckpoint-Inhibitoren 323
- 4 Stammzelltransplantation 325
 - Allogene Stammzelltransplantation 325
 - Autologe Stammzelltransplantation 329
- 5 CAR-T-Zell-Therapie 333
- 6 Bispezifische Antikörper 335
- 7 Strahlentherapie und Radioligandentherapie 337
- 8 Geriatrische Onkologie 340
- 9 Psychoonkologie 343
- 10 Präzisionsonkologie und Molekulare Tumorboards 345
- 11 Tumorklassifikation 348
- 12 Remissionen und Beurteilung des Therapieerfolges. 351
- 13 Medikamente 353
- 14 Umgang mit Zytostatika 🌐 www.onkologie2024.de

E ANHANG

- 1 Online-Ressourcen zur Tumorthherapie 🌐 www.onkologie2024.de
- 2 Glossar 422

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	-	+	+	+
cyIgM	-	-	+	-	CD1a	-	-	+	-
mIgM	-	-	-	+	mCD3	-	-	±	+
Vorläuferzell-Antigene									
TdT	+	+	+	-		+	+	+	±
HLA-DR	+	+	+	+		±	-	-	-
CD10	-	+	±	±		±	±	±	-

WHO-Klassifikation 2022**B-cell lymphoblastic leukaemias/lymphomas**

- B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma, NOS
- B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma high hyperdiploidy
- B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with iAMP21
- B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with BCR::ABL1 fusion
- B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with BCR::ABL1-like features
- B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with KMT2A rearrangement
- B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with ETV6::RUNX1 fusion
- B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with ETV6::RUNX1-like features
- B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with TCF3::PBX1 fusion
- B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with IGH::IL3 fusion
- B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with TCF3::HLF fusion
- B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with other defined genetic abnormalities

Precursor T-cell neoplasms T-lymphoblastic leukaemia/lymphoma

- T-lymphoblastic leukaemia/lymphoma, NOS
- Early T-precursor lymphoblastic leukaemia/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. Höchstrisiko (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 Hochrisiko und nach MRD (s. u.) und bei allen Pat. in 2. Remission oder mit refraktärer ALL. Frühe Kontaktaufnahme mit einem Transplantationszentrum (☞ Kap. D5)!

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 (Tx im Rahmen von klinischen Studien anstreben → 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 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 w., 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. D5)

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: CLAEK-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.

Brexucabtagen-Autoleucel wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten ab einem Alter von 26 Jahren mit rezidivierender oder refraktärer B-Zell-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie.

Die Behandlung mit CAR-T-Zellen 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. (04 31) 16 97-12 68, Fax -12 64; lab@med2.uni-kiel.de.

Akute myeloische Leukämie (AML)

Definition nach WHO 2022

Nach neuer WHO-Klassifikation 2022 entfällt die Voraussetzung für den Nachweis von 20 % Blasten im Knochenmark bei AML genetisch definierenden Aberrationen (außer bei der AML mit BCR::ABL1 Fusion und der AML mit CEBPA Mutation).

Tx-induzierte myeloische Erkrankungen heißen jetzt „post cytotoxic therapy (MN-pCT)“; dies gilt auch nach der Exposition von PARP1-Inhibitoren. Myeloische Erkrankungen mit Keimbahnveränderungen werden zudem ausgewiesen.

Klassifikation nach WHO 2022

Acute myeloid leukaemia with defining genetic abnormalities

Acute promyelocytic leukaemia with PML::RARA fusion

Acute myeloid leukaemia with RUNX1::RUNX1T1 fusion

Acute myeloid leukaemia with CBFβ::MYH11 fusion

Acute myeloid leukaemia with DEK::NUP214 fusion

Acute myeloid leukaemia with RBM15::MRTFA fusion

Acute myeloid leukaemia with BCR::ABL1 fusion

Acute myeloid leukaemia with KMT2A rearrangement

Acute myeloid leukaemia with MECOM rearrangement

Acute myeloid leukaemia with NUP98 rearrangement

Acute myeloid leukaemia with NPM1 mutation

Acute myeloid leukaemia with CEBPA mutation

Acute myeloid leukaemia, myelodysplasia-related

Acute myeloid leukaemia with other defined genetic alterations

Acute myeloid leukaemia, defined by differentiation

Acute myeloid leukaemia with minimal differentiation

Acute myeloid leukaemia without maturation

Acute myeloid leukaemia with maturation

Acute basophilic leukaemia

Acute myelomonocytic leukaemia

Acute monocytic leukaemia

Acute erythroid leukaemia

Acute megakaryoblastic leukaemia

Risikoordnung für die Prognose

Klassifizierung des European LeukemiaNet (ELN 2022) nach zyto- und molekulargenetischen Daten:

ELN-Risikogruppe	Aberrationen
Günstig	<ul style="list-style-type: none"> – t(8;21)(q22;q22.1)/RUNX1::RUNX1T1 – inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22)/ CBFB::MYH11 – Mutated NPM1,^a without FLT3-ITD – bZIP in-frame mutated CEBPA
Intermediär	<ul style="list-style-type: none"> – Mutated NPM1,^a with FLT3-ITD – Wild-type NPM1 with FLT3-ITD (without adverse-risk genetic lesions) – t(9;11)(p21.3;q23.3)/MLL3::KMT2A – Cytogenetic and/or molecular abnormalities not classified as favorable or adverse
Ungünstig	<ul style="list-style-type: none"> – t(6;9)(p23.3;q34.1)/DEK::NUP214 – t(v;11q23.3)/KMT2A-rearranged – t(9;22)(q34.1;q11.2)/BCR::ABL1 – t(8;16)(p11.2;p13.3)/KAT6A::CREBBP – inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2)/ GATA2, MECOM(EV1) – t(3q26.2;v)/MECOM(EV1)-rearranged – - 5 or del(5q); -7; -17/abn(17p) – Complex karyotype, monosomal karyotype – Mutated ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1, and/or ZRSR2^b – Mutated TP53^c

a AML with NPM1 mutation and adverse-risk cytogenetic abnormalities are categorized as adverse-risk

b For the time being, these markers should not be used as an adverse prognostic marker if they co-occur with favorable-risk AML subtypes.

c TP53 mutation at a variant allele fraction of at least 10 %, irrespective of the TP53 allelic status (mono- or biallelic mutation); TP53 mutations are significantly associated with AML with complex and monosomal karyotype.

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, 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: \Rightarrow Kap. D5: SZT
- Rezidiv-Tx: siehe Studienprotokolle. Alternativ bei schlechtem AZ, Alter etc. \rightarrow NW-ärmere, Blasten-reduzierende 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 \rightarrow 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 2022 (s.o.).

Induktion für fitte Patienten

DA 2 x (\Rightarrow Schema 3).

KM-Aspiration zur Diagnostik einer adäquaten Blastenreduktion an Tag 15, zweiter identischer Induktionskurs möglich ab 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 hoch dosiertem Cytarabin (\Rightarrow 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. (3h), alle 12h	d 1, 3, 5
------------------------	----------------------------	---------------------	-----------

Entsprechend der zugrundeliegenden genetischen Veränderungen (bei Erstdiagnose 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) wird 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 neudiagnostizierten AML nach vorangegangener Tx (t-AML) oder auf dem Boden eines MDS (AML-MRC) für Patienten > 60 Jahre nach Leitlinie empfohlen.

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.

Tx der ersten Wahl ist Venetoclax in Kombination mit einer HMA (Azacytidin oder Decitabin) 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 12h	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	p.o.	d 1–28; q4w
20 mg	s.c.	d 1–10

13 Ivosidenib

500 mg	p.o.	d 1–28; q4w	
+ 5-Azacytidin	75 mg/m ²	s.c.	d 1–7

* KMP nach erstem Zyklus.

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

Glasdegib ist in Kombination mit niedrig dosiertem Cytarabin für AML-Pat. zugelassen, für die eine Standard-Induktions-Tx nicht infrage kommt.

Ivosidenib ist zugelassen in Kombination mit Azacytidin für die 1st-line-Tx von unfitten AML Pat. mit IDH1 (R132) mutierter AML. Zu beachten ist, dass unter der Tx mit Ivosidenib u. a. ein Differenzierungssyndrom auftreten kann.

Postremissionstherapie

Die Wahl der Postremissions-Tx ist abhängig von der 1st-line Tx, dem Tx-Ansprechen (MRD-Monitoring), Spenderverfügbarkeit und Zustand des Pat. sowie vom Risikoprofil der Leukämie (nach ELN 2022). Für fitte Patienten gilt:

- günstiges Profil: CTx-Konsolidierung: 2–4 x HD-AraC (⇨ Schema 5b)
- intermediäres Profil: CTx-Konsolidierung: 2–4 x ID-AraC (⇨ Schema 5a); Fortführung von Midostaurin in der Konsolidierung bei FLT3 pos. AML bzw. Allo-SZT
- Allo-SZT bei verfügbarem Familien- oder Fremdspender nach Induktions-Tx je nach Leukämierisiko, Patienteneignung/-Wunsch und Spenderverfügbarkeit
- 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 07/23)

Enasidenib (IDH-2-Inhibitor) wurde von der FDA 2017 für die Mono-Tx von Pat. mit reziproduzierter 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 infrage kommen, in der QUAZAR-AML-001 Studie getestet. Das orale Azacytidin ist zugelassen als Erhaltungs-Tx nach Induktions-/Konsolidierungs-Tx.

14 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 hoch dosiertes AraC einschließt. Für die Konsolidierung ist die allogene SZT die Tx der Wahl.

Intensive Therapieschemata bei refraktärer AML und im Rezidiv

15	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

16	S-HAM-Schema			
	Cytarabin ^{b,c}	3 g/m ²	Inf. (3 h), alle 12 h	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
17	MEC-Schema			
	Mitoxantron	8 mg/m ²	Inf. (30')	d 1–5
	Cytarabin	1000 mg/m ²	Inf. (6 h)	d 1–5
	Etoposid	100 mg/m ²	Inf. (1 h)	d 1–5

a ab 4 h 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), q4-6w. (⇨ 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. D13).

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 (v. a. Blutungskomplikationen) 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 ≤ 10 000/µl und Thrombozyten > 40 000/µl
- mittleres Risiko: Leukozyten ≤ 10 000/µl und Thrombozyten ≤ 40 000/µl
- hohes Risiko: Leukozyten > 10 000/µl

Kriterien wie APL mit zusätzlichen chromosomalen Aberrationen, CD56-Expression, FLT3-Längenmutationen, S-Isoform von *PML-RAR* sind prognostisch nicht ungünstig und verlangen bei der Induktions-Tx keine Modifikation.

Das vordringliche 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** (As₂O₃, ATO) in der Primär-Tx. Bei Pat. ohne Hochrisikoparameter ist die Kombination ATRA-ATO weniger toxisch als ATRA + CTx und deshalb Standard (analog der APL0406-Studie).

Induktionstherapie

18	ATO	0,15 mg/kg KG	Inf. (2 h)	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

19	ATO	0,15 mg/kg KG	Inf. (2 h)	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

20	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

21	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
22	ATRA	22,5 mg/m ²	p. o., alle 12 h	d 1–15
	Mitoxantron	10 mg/m ²	i. v.	d 1–5
23	ATRA	22,5 mg/m ²	p. o., alle 12 h	d 1–15
	Idarubicin	12 mg/m ²	i. v.	d 1
	AraC	150 mg/m ²	i. v. über 3 h	d 1–4

Erhaltungstherapie

24	6-MP	50 mg/m ²	p. o.	d 1–91, dann 15 Tage Pause (qd107); 7 Zyklen
	MTX	15 mg/m ²	p. o.	1 x w parallel zu 6-MP; 7 Zyklen
	ATRA	22,5 mg/m ²	p. o., alle 12 h	d 92–106; qd198 (= jeweils tägl. in den MP/MTX-Pausen)
Cotrimoxazol als Pneumocystis-jiroveci-Prophylaxe (3 Tbl./w)				

APL-Differenzierungssyndrom (früher ATRA-Syndrom)

Auftreten sowohl unter ATRA- als auch ATO-Tx möglich, mit oder ohne Leukozytose (> 10 000/μl): Dyspnoe, unerklärtes Fieber, Gewichtszunahme, periphere Ödeme, unerklärter Blutdruckabfall, akutes Nierenversagen, Herzinsuffizienz, Lungeninfiltrate im RÖ. oder pleuro-perikardiale Ergüsse, Prophylaxe s. u.

Bei Verdacht sofortiger Beginn einer Tx mit Dexamethason 2 x 10 mg/d p. o. oder i. v. für mind. 3 Tage, auch wenn die Symptome durch andere typische Komplikationen wie Infektionen oder Herzinsuffizienz hervorgerufen werden können. Zusätzlich kann noch eine Tx des Differenzierungssyndroms mit *Hydroxyurea* erwogen werden. Vorübergehende Unterbrechung der ATRA- oder ATO-Tx nur bei schwerem APL-Differenzierungssyndrom erforderlich. Dexamethason bis zum vollständigen Abklingen des Differenzierungssyndroms.

APL-Koagulopathie

Bis zu 10 % der Pat. können während der ersten Tage (auch vor Tx-Beginn) tödliche Blutungen erleiden, die in 30–60 % zu den Ursachen der Frühodesfälle zählen. Am häufigsten sind intrazerebrale Blutungen, auch bei Thrombozytenwerten von 20 000/μl möglich. Schwere Blutungen korrelieren nicht mit anormalen Gerinnungstests, sondern eher mit erhöhten Leukozytenzahlen. Auch Thrombosen und Embolien sind möglich.

Sofortige Gegenmaßnahmen: großzügige Substitution von Fresh frozen plasma (FFP), Fibrinogen oder beidem. *Ziel:* Fibrinogen > 1,5 g/l. Thrombozytentransfusionen regelmäßig und ggf. auch mehrfach täglich, um den Wert sicher über 30 000–50 000/μl zu stabilisieren.

Prognose

Mit der Kombination von ATRA/CTx sind mehrjährige CR (= mögliche Heilung) in 70–80 % erzielt worden. Die Tx mit ATRA/ATO – ohne CTx – verbessert die Prognose bei niedrigem und mittlerem Risiko.

Blastische plasmazytoide dendritische Zellneoplasie (BPCND)

Die BPCND ist eine seltene, aggressive hämatologische Neoplasie, die häufig mit kutanen Manifestationen, KM-Infiltration und einer Beteiligung der LK einhergeht. Seltener findet sich eine rein leukämische Manifestation. Die BPCND geht von einer plasmazytoiden, dendritischen Vorläuferzelle aus und wird insbesondere anhand der Koexpression von CD123, CD4 und CD56 diagnostiziert. Die WHO-Klassifikation von 2022 führt die BPCND als eigene Entität auf.

Es existiert keine standardisierte Tx. Derzeit werden sowohl CTx-Protokolle der AML/ ALL o. aggr. Lymphome eingesetzt, gefolgt von einer autologen bzw. wenn möglich allogenen SZT.

Zielgerichtete Ansätze richten sich gegen die Überexpression des Interleukin-3-Rezeptors (CD123). Tagraxofusp, ein Fusionsprotein bestehend aus Diphtherietoxin, gekoppelt an IL3, ist für die Tx der BPDCN zugelassen (⇨ Kap. D13).

Leitlinien

onkopedia.com → Leitlinien → Hämatologische Neoplasien → ALL (05/22), AML (09/22), APL (11/22)

Studien

Siehe Deutsches Leukämie-Studienregister (kompetenznetz-leukaemie.de).

A 2 B- und T-Zell-Lymphome (NHL)

M. Dreyling, L. Trümper, C. Buske, H. Schmidberger

Klassifikation

Die neuen WHO/CAC-Klassifikationen sind internationaler Standard. Klinisch werden die zahlreichen Lymphom-Entitäten in 2 Hauptgruppen zusammengefasst: **aggressive Lymphome** mit hoher und **indolente Lymphome** mit niedriger Wachstumsrate. Die WHO/CAC-Klassifikationen schließt weitere Faktoren (Immunologie und Genetik) ein. Aufgrund von Besonderheiten in Histologie, klinischem Verlauf und Tx werden hier folgende Lymphome gesondert behandelt (Überschneidungen vorhanden):

- B- und T-lymphoblastische Leukämien/Lymphome (⇨ Kap. A1)
- CLL und Sonderformen (reife T-Zell- und NK-Zell-Neoplasien) (⇨ Kap. A3)
- Lymphome der Haut (⇨ Kap. A4)
- Lymphome des ZNS (⇨ Kap. A5)

Vereinfachte WHO/CAC-Klassifikation (2022) der B- und T-Zell-Lymphome

Reifzellige B-Zell-Lymphome

Leukämische Lymphome:

- Chronische Lymphozyten-Leukämie (B-CLL)/kleinzellig-lymphozytisches Lymphom
- Lymphoplasmazytisches Lymphom, Morbus Waldenström
- Haarzell-Leukämie

Marginalzonen-Lymphom:

- Nodales Marginalzonen-B-Zell-Lymphom
- Splenisches Marginalzonen-Lymphom
- Extranodales Marginalzonen-B-Zell-Lymphom des Mukosa-assoziierten lymphatischen Gewebes (MALT-Lymphom)

Follikuläres Lymphom

- Follikuläres Lymphom Grad 1–3A (klassischer Typ)
- Follikuläres Lymphom Grad 3B (großzelliger Typ)

Mantelzell-Lymphom

- Leukämischer, nicht nodaler Typ
- Klassischer Typ
- Hochrisikofall (Blastoid, Ki-67 > 30 %, P53 -mutiert)

Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL NOS: ABC-, GCB-Typ)

- T-Zell-/histiozytenreiches großzelliges B-Zell-Lymphom
- primäres DLBCL der immunprivilierten Regionen (ZNS; Testes)
- primär kutanes DLBCL des Beines
- Mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom
- Plasmoblastisches Lymphom
- Intravaskuläres großzelliges Lymphom
- Primäres Lymphom der serösen Körperhöhlen
- Double hit-Lymphom mit MYC- und BCL2-Rearrangement

Burkitt-Lymphom

Vereinfachte WHO/CAC-Klassifikation (2022) der B- und T-Zell-Lymphome**Reife/periphere T-Zell-Lymphome und neoplastische NK-Zell-Erkrankungen**

Leukämische Lymphome

- T-Zell-Prolymphozyten-Leukämie (PLL)
- T-Zell-Leukämie der granulierten großen Lymphozyten (LGL)
- Aggressive NK-Zell-Leukämie
- T-Zell-Leukämie/Lymphom des Erwachsenen

Kutane Lymphome

- Mycosis fungoides
- Sézary-Syndrom

Systemische Lymphome

- Peripheres T-Zell-Lymphom, NOS
- Follikuläres T-Helfer Lymphom (einschl. Angioimmunoblastisches Lymphom)
- Anaplastisches großzelliges Lymphom, ALK-positiv/negativ

Sondertypen

- Extranodales NK/T-Zell-Lymphom vom nasalen Typ
- T-Zell-Lymphom vom Enteropathie-Typ
- Hepatosplenisches T-Zell-Lymphom

Hodgkin-Lymphome (⇨ Kap. A6)**Posttransplant. lymphoproliferative Erkrankungen (PTLD)**

NOS.: „not otherwise specified“ (nicht näher bezeichnet)

Stadieneinteilung

	Primär nodaler Befall	Primär extranodaler Befall (z. B. Magenlymphome)
I	Befall einer LK-Region	Lokalisierter Befall eines extralymphatischen Organs oder Gewebes (IE)
II₁	Befall von 2 benachbarten LK-Regionen ober- oder unterhalb des Zwerchfells (II ₁) o. einer LK-Region mit lokalisiertem Übergang auf ein benachbartes Organ (II ₁ E)	Lokalisierter Befall eines extralymphatischen Organs und regionärer LK oder mehrerer extralymphatischer Organe ober- oder unterhalb des Zwerchfells (II ₁ E)
II₂	Befall von 2 nicht benachbarten oder mehr als 2 benachbarten LK-Regionen ober- oder unterhalb des Zwerchfells (II ₂) einschl. eines lokalisierten Befalls eines extralymphatischen Organs oder Gewebes (II ₂ E)	Lokalisierter Befall eines extralymphatischen Organs und LK-Befall, der über die regionären LK hinausgeht, oder mehrere lokalisierte Organbefälle (II ₂ E)
III	Befall von LK-Regionen ober- und unterhalb des Zwerchfells (III) einschließlich eines lokalisierten Befalls eines extralymphatischen Organs (III E) oder der Milz (IIIS)	Lokalisierter Befall eines extralymphatischen Organs und LK-Befall ober- und unterhalb des Zwerchfells oder zweier extralymphatischen Organe (III E, Milzbefall: IIISE)
IV	LK-Befall mit diffusem oder disseminiertem Befall extralymphatischer Organe	Diffuser oder disseminierter Organbefall mit oder ohne LK-Befall