

Hannes Leischner

# Onkologie

4. Auflage

Leseprobe



# BASICS

ELSEVIER

Urban & Fischer

# Beispielseiten

## → 15 Ovarialkarzinom

Die Ovarialtumoren stellen u. a. aufgrund ihrer fehlenden Frühsymptome (70 % aller Ovarialtumoren werden erst in fortgeschrittenen Stadien erkannt) den am höchsten malignen oder weiblichen Genomtumoren dar. Das durchschnittliche Alter der Patientinnen beträgt 62 Jahre. Patientinnen mit Borderline-Tumoren (n. u.) sind im Durchschnitt 20 Jahre jünger (in 90 % der Fälle von epithelalem Gewebe ausgehend, siehe Stroma und Keimzelltumoren deutlich seltener diagnostiziert; Ovarialkarzinome, d. h. Ovarialtumoren epithelalen Uterus), werden entsprechend dem vorüberwiegenden Zelltyp unterteilt (= Tab. 15.1).

### Risikofaktoren

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

Genetische Faktoren spielen bei ca. 5–10 % aller Tumorentstimmungen eine Rolle. Am häufigsten treten Mutationen der Gene 1/BRCA1 und 2/BRCA2 (breast Cancer Gene 1

und 2, s. Ätiologie des Mammakarzinoms, → Kap. 13) auf. Diese können bei ca. 50 % aller Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom nachgewiesen werden. Aktuell kann bei einem Nachweis dieser Mutationen die prophylaktische bilaterale Adnexektomie erwogen werden.

### Klinik und Komplikationen

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

Zusätzlich können B-Symptomatik, Obstipation, Ileussymptomatik und Miktionsbeschwerden auftreten. Symptome eines Hypernatriämie- oder Hyperandrogenismus wie Blutungsstörungen bzw. Virilisierungsscheinungen werden bei hormonproduzierenden Tumoren beobachtet. Als Komplikation kann eine Ruptur oder Stöckelbildung der Tuben auftreten, die sich in einem akuten Abdomen äußern kann und evtl. eine Netz-Laparotomie erforderlich macht.

### Ausbreitung

Der Tumor breitet sich primär per continuitatem in die Bauchhöhle bis hin zum Zwerchfell aus. Seltener findet eine Metastasierung lymphogen in die pelvigen, paraaortalen oder inguinalen Lymphknoten statt. Eine hämatogene Tumorausbreitung erfolgt

nur in ca. 2–3% der Fälle, dann jedoch in Leber, Lunge, Knochen oder Gehirn.

### Diagnostik und Staging

Ovarialkarzinome werden mittels der TNM- und FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; J-Klassifikation eingeteilt, → Tab. 15.2). Entscheidend bei der gynäkologischen Untersuchung sind Palpation, transvaginale Ultraschall (= Abb. 15.1) sowie die Doppler-Sonografie als Ergänzung zum Ultraschall. Weiterführende diagnostische Untersuchungen wie CT des Abdomens oder ein Kolonkontrastlauf werden vorwiegend bei Verdacht auf Infiltration anderer Organe (Darm oder Blase) durchgeführt (= Tab. 15.3).

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

Der Tumormarker besitzt den höchsten klinischen Wert CA125 als Verlaufsparemeter von epithelalem Karzinomen. AFP und HCG können bei Keimzelltumoren erhöht sein, jedoch gilt es zu bedenken, dass eine Erhöhung von CA 125 bis zum Disparieren des Normwertes auch im Verlauf einer Endometriose oder einer Ektarhinng vorliegen kann (= Tab. 15.4).

5–30% aller Ovarialkarzinome werden den niedrigmalignen Borderline-Tumoren

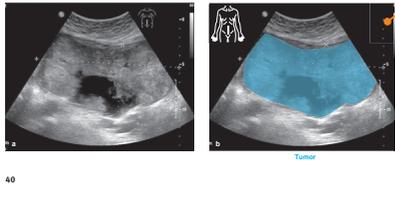
Zahlreiche Abbildungen und Schemata machen Sachverhalte anschaulich

Tab. 15.1 Histologische Unterteilung des Ovarialkarzinoms

Histologie	Vorkommen (%)
serös	50
mucozinös	10
endometrioid	20
klonalität	5–30
atyp./benigne/seröse Adenokarzinome	15
transformationell	Selten

Tab. 15.2 FIGO-Klassifikation des Ovarialkarzinoms

Stadium	Erklärung	Metastisierung
I	Tumor auf Ovarien beschränkt	10–20%
II	Ausbreitung im Becken, bis hin zum Douglas	20–50%
III	Beid- oder einseitige Ovarien, Omentum mesos oder Dünndarm, evtl. Metastasierung außerhalb des kleinen Beckens	60–70%
IV	Fernmetastasen außerhalb der Bauchhöhle, Einbruch des Tumors in Blase oder Darm	70–75%



Tab. 15.3 Suspexität Befunde, die typisch für ein verdächtiges Ovarialkarzinom sind

Suspexität	Tastbefund	Sonografie
AB	Vergrößerung eines oder beider Ovarien	Ausmaß im Douglas
BB	Doppelt- oder heterogene Östrogendichte der Ovarien	Raum
CB	Stroma im Douglas-Raum	Ausmaß im Douglas-Raum
DB	Stroma im Becken	Raum
EB	Stroma im Becken	Raum

Tab. 15.4 Differenzialdiagnosen bei erhöhtem CA-125 Serumspiegel

Benigne Erkrankungen bzw. Zustände	Benigne Erkrankungen bzw. Zustände
Ovarialkarzinom	Endometriose
Tuberkulose	Pancreatitis
Zervixkarzinom	Peritonitis
Pankreaskarzinom	Lebermetastase
Kolikkarzinom	Milchströmungskarzinom
Mammakarzinom	Schilddrüsenkarzinom

Tab. 15.5 Stadienabhängige 5-Jahres Überlebensrate bei Ovarialkarzinomen (relativ)

FIGO-Stadium	5-JHR
I	80%
II	40–60%
III	30–25%
IV	< 10%

(auch Low-malignant-Potenzial-Tumoren gemeint) zugeordnet. Meist treten sie in Lebensalter über 40 auf und zeigen kein invasives Wachstum. Der Übergang in ein invasives Karzinom ist nicht gesichert, dennoch wird eine sorgfältige operative Entfernung durchgeführt. Extraovarielle Ovarialkarzinome stellen eine weitere Sonderform dar. Sie entstehen stets aus dem Oberflächenepithel des Peritoneums.

Alle wichtigen IMPP-Inhalte sind abgedeckt.

Die beliebten Zusammenfassungskästen bringen den Kapitelinhalt auf den Punkt.

Noch besser verstehen: Sprachlich noch knapper und präziser.

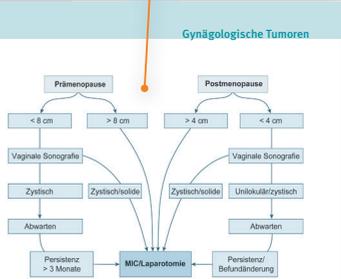


Abb. 15.3 Vorgehensweise bei Tumoren der Adnax [157]

**Therapie**  
Entscheidend für die Überlebensaussicht ist die mögliche **radikale Entferrnung** (Uterus, Adnex, Netz, pelvine und paraaortale Lymphknoten, Appendix sowie ggf. eine Darmresektion) beim ersten Eingriff. Bei jungen Patientinnen mit Kinderwunsch kann in sehr seltenen Fällen (frühes, gut differenziertes Karzinom) fertilitätschaltend operiert werden (= Abb. 15.2). Eine **Radikalthherapie** findet trotz hoher Strahlensensibilität des Tumors nur bei palliativen Therapieansätzen und im Rahmen von Studien Anwendung. Grund ist die meistens erhebliche Gynazabombestörung mit starken Nebenwirkungen und erhöhter Spätmortalität. In Kombination mit der operativen Behandlung des Tumors findet, sofern der Allgemeinzustand des Patienten dies zulässt, eine adjuvante **Chemotherapie** statt.

**Prognose**  
Eine Heilung wird nur in 50 % der Fälle erreicht. Bei fortgeschrittenen Tumoren ist die Prognose primär von postoperativen Tumorstadium abhängig (Malignanz in früheren Stadien werden immer 80 reserziert). Tumorstadium sowie Alter und Allgemeinzustand der Patientin haben ebenfalls Einfluss (= Tab. 15.5).

**Zusammenfassung**

- Ovarialkarzinome sind maligne epithelale Tumoren mit destruierendem Wachstum.
- Die Prognose ist ungünstig, da Frühsymptome fehlen. Sie ist abhängig von der Radikalität der Operation; je geringer der Tumorstadium, desto länger das Überleben.
- Differenzialdiagnosen: Ovarialzystome, Ovarialfibrome, entzündliche Adnexitiden, Endometriose, Beckenmetastasen oder Ovarialtumoren anderer Karzinome.

## Allgemeiner Teil

### GRUNDLAGEN

1 Einleitung und Definition . . . . .	2
2 Epidemiologie . . . . .	6
3 Invasion und Metastasierung . . . . .	10
4 Molekulare Mechanismen . . . . .	12
5 Systematik . . . . .	15

## Spezieller Teil

### HÄMATOBLASTOSEN

6 Akute und allgemeine Leukämien . . . . .	20
7 Chronische myeloische Leukämie (CML) . . . . .	22
8 Chronische lymphatische Leukämie (CLL) . . . . .	24
9 Hodgkin-Lymphom . . . . .	26
10 Non-Hodgkin-Lymphome . . . . .	28
11 Myelodysplastische Syndrome (MDS) . . . . .	30
12 Multiples Myelom . . . . .	32

### GYNÄKOLOGISCHE TUMOREN

13 Mammakarzinom . . . . .	34
14 Zervixkarzinom . . . . .	37
15 Ovarialkarzinom . . . . .	40
16 Endometriumkarzinom . . . . .	42

### UROLOGISCHE TUMOREN

17 Hodentumoren . . . . .	44
18 Prostatakarzinom . . . . .	46
19 Nierenzellkarzinom . . . . .	50
20 Harnblasenkarzinom . . . . .	52

### TUMOREN DER LUNGE

21 Bronchialkarzinom . . . . .	54
--------------------------------	----

### KOPF-HALS-TUMOREN

22 Maligne Tumoren des Kopf-Hals-Bereichs . . . . .	58
---	----

### TUMOREN DER HAUT

23 Spinaliom (Plattenepithelkarzinom der Haut) . . . . .	60
24 Basalzellkarzinom (Basaliom) . . . . .	61
25 Melanom . . . . .	62

### GASTROINTESTINALE TUMOREN

26 Pankreastumoren . . . . .	64
27 Ösophaguskarzinom . . . . .	66
28 Magenkarzinom . . . . .	68

29 Kolorektales Karzinom . . . . .	71
30 Hepatozelluläres Karzinom . . . . .	74

### ZNS-TUMOREN

31 ZNS-Tumoren . . . . .	76
--------------------------	----

### ENDOKRINE TUMOREN

32 Schilddrüsenkarzinom . . . . .	80
-----------------------------------	----

### CUP-SYNDROM UND METASTASEN

33 CUP-Syndrom . . . . .	82
34 Metastasen . . . . .	84

### WEICHTEILSARKOME

35 Weichteilsarkome . . . . .	86
-------------------------------	----

## Erweiterter Teil

### ZUSATZWISSEN

36 Onkologische Erkrankungen im Kindesalter . . . . .	90
37 Therapieverfahren . . . . .	92
38 Knochenmark-/Stammzelltransplantation . . . . .	95
39 Leitsymptome . . . . .	97
40 Infektionen bei onkologischen Patienten . . . . .	98
41 Psychoonkologie . . . . .	100
42 Tumor- und therapieassoziierte Notfälle . . . . .	102
43 Supportive Therapie . . . . .	106
44 Minimal-invasive Tumorthherapie . . . . .	108
45 Auswirkungen eines Tumors auf den Körper . . . . .	110

## Fallbeispiele

46 Fall 1: Knotige Veränderung der Brust . . . . .	114
47 Fall 2: Merkwürdige Veränderung der Haut . . . . .	116
48 Fall 3: Merkwürdiger Husten . . . . .	118

## Anhang

49 Weitere Informationen . . . . .	122
50 Quellenverzeichnis . . . . .	123
51 Register . . . . .	124

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

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

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

## Epitheliale Tumoren

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

### Benennung epithelialer Tumoren

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

## Benigne epitheliale Tumoren

Zu den benignen epithelialen Tumoren gehören die Adenome (→ Abb. 5.1) und Papillome. **Papillome** sind Tumoren des oberflächlichen Plattenepithels der Haut und von Plattenepithel bedeckter Schleimhaut und Urothel. Ihr fingerförmiges Wachstum (papillär) ist hierbei namensgebend. **Adenome** bestehen aus Drüsenepithel und

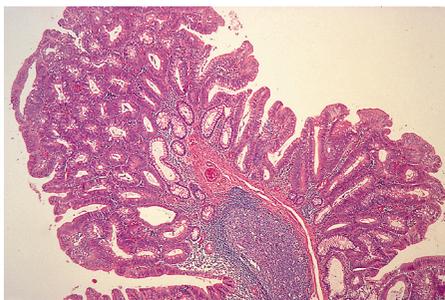


Abb. 5.1 Tubuläres Adenom des Kolons (mikroskopische Aufnahme) [R175]



Abb. 5.2 Tubuläres Adenom des Kolons (makroskopische Aufnahme) [R175]

Parenchym und sind makroskopisch als knotige, abgekapselte Strukturen erkennbar (→ Abb. 5.2). Nach ihrem Wachstum werden sie in tubuläre, trabekuläre, follikuläre und zystische Adenome unterteilt.

## Maligne epitheliale Tumoren

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

- Das Plattenepithelkarzinom wächst endophytisch („nach innen wachsend“), knotig und häufig ulzerierend (→ Abb. 5.3). Es entsteht aus organständigem Plattenepithel bzw. Plattenepithelmetaplasien, z. B. in der Bronchialschleimhaut.
- Adenokarzinome gehen vom Drüsengewebe oder von zylinderepithelhaltiger Schleimhaut aus. Sie zeigen unterschiedliche Wachstumsformen (tubulär, papillär oder diffus), beispielhaft hierfür ist das in → Abb. 5.4 dargestellte Adenokarzinom des Magens.
- Bei Urothelkarzinomen handelt es sich um maligne Tumoren, die zu 90 % in der Harnblase und den ableitenden Harnwegen vorkommen.

## Mesenchymale Tumoren

Ursprungsgewebe der mesenchymalen Tumoren sind Muskel-, Binde- und Stützgewebe sowie Gefäßgewebe und Blutzellen. Benigne Tumoren des Mesoderms enden stets auf -om, maligne auf -sarkom. Als „-blastome“ werden benigne mesodermale Tumoren bezeichnet, die aus den mesenchymalen Vorläuferzellen entstanden sind. → Tab. 5.1 gibt einen Überblick über die Systematik der gesamten Tumorgruppe.

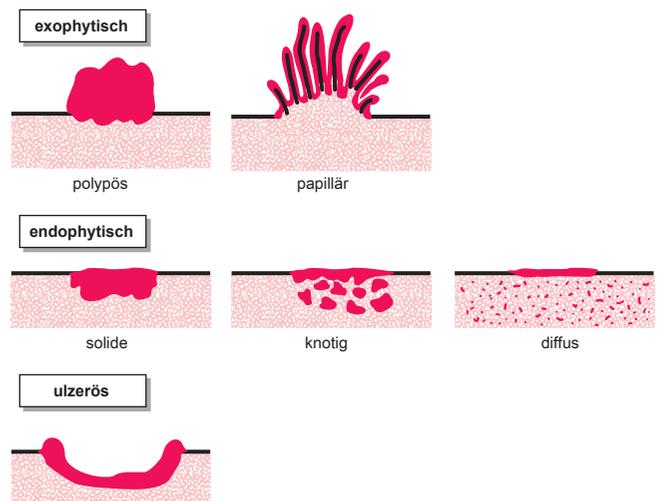


Abb. 5.3 Wuchsformen von Tumoren [L112]

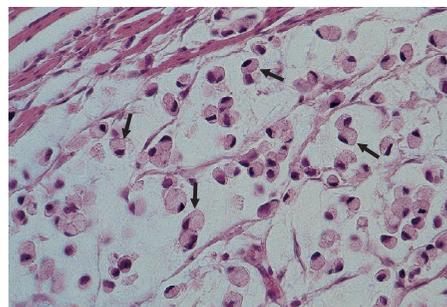


Abb. 5.4 Adenokarzinom des Magens [R175]

Tab. 5.1 Systematik mesenchymaler Tumoren

Ausgangsgewebe	Gutartiger Tumor	Bösartiger Tumor
Lymphatisches Gewebe	–	malignes Lymphom
Hämatopoetisches Gewebe	–	Leukämie
Plasmazellen	–	Plasmozytom
Bindegewebe	Fibrom	Fibrosarkom
Glatte Muskulatur	Leiomyom	Leiomyosarkom
Quer gestreifte Muskulatur	Rhabdomyom	Rhabdomyosarkom
Fettgewebe	Lipom (→ Abb. 5.5a)	Liposarkom (→ Abb. 5.5b)
Knorpelgewebe	Chondrom	Chondrosarkom
Knochengewebe	Osteom	Osteosarkom
Blutgefäße	Hämangiom	Hämangiosarkom
Lymphgefäße	Lymphangiom	Lymphangiosarkom
Meningen	Menineom	Meningeosarkom
Melanozyten	Nävuszellnävus	malignes Melanom
Lebergewebe (primitive Trabekel)	–	Hepatoblastom

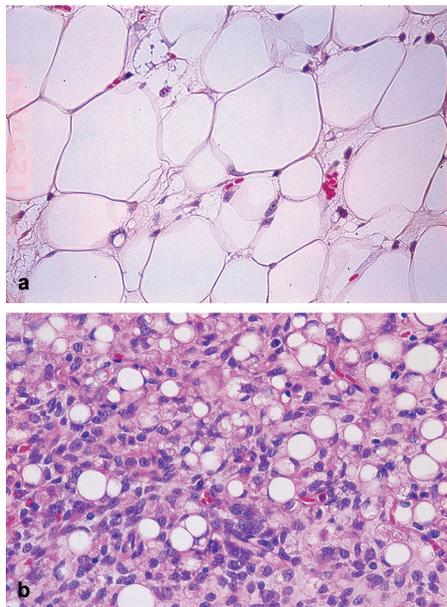


Abb. 5.5 Mikroskopische Bilder eines Lipoms (a) und eines Liposarkoms (b) [R175]

## Dysontogenetische Tumoren

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

- Teratome (→ Abb. 5.6)
- Embryonale Tumoren
- Hamartome

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

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

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

## Hamartome

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

## Weitere Tumoren

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

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

## Staging und Grading

Im Rahmen einer möglichst effektiven Therapie spielen u. a. die Bestimmung des Tumortyps, seines Malignitätsgrads (Grading) und der Ausbreitung im Körper (Staging) wichtige Rollen. Die Sta-



Abb. 5.6 Makroskopische Abbildung eines Teratoms. [a: F282-001, b: R175]

dieneinteilung des AJCC (American Joint Cancer Committee) und der UICC (Union Internationale Contre le Cancer) sind gröbere Einteilungen zur Therapieentscheidung, die auf dem TNM-System der Tumorausbreitung aufbauen und weitere Kriterien (z. B. das Grading) einbeziehen.

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

### Histopathologisches Tumorgrading

Das Grading gibt den Grad der Differenzierung des Tumorgewebes an und ist Anhaltspunkt für die Einstufung des Malignitätsgrads des Tumors. Anhand zytologischer und histologischer Kriterien werden die Tumoren in Gruppen unterteilt: von G1 (hoch differenziert) bis G4 (entdifferenziert). Für einzelne Entitäten, z. B. dem Prostatakarzinom, bestehen weitere individuelle Grading-Systeme.

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

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

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

### TNM-Klassifikation von Tumoren

Das am häufigsten angewandte Verfahren zur Klassifizierung von Tumoren erfolgt anhand von makroskopischer Untersuchung der Größe des Primärtumors (T), des Lymphknotenbefalls (N) und der Fernmetastasen (M). Bei multiplen Tumoren nimmt man die höchste T-Kategorie und setzt die Multiplizität oder Anzahl in Klammern dahinter, z. B. pT2(3) (→ Tab. 5.2).

Tab. 5.2 TNM-Klassifikation von Tumoren

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

### Fernmetastasen

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

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

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

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

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

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

Das Suffix nach dem N kann folgende Bedeutung haben:

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

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

### R-Klassifikation

Die R-Klassifikation gibt die Vollständigkeit der operativen Tumorentfernung und die Zerstörung durch Chemo- oder Strahlentherapie an. R0 steht für keinen nachweisbaren Residualtumor, R1 beschreibt einen nur histologisch nachweisbaren Residualtumor. Im Unterschied dazu sind bei einem R2-resizierten Tumor noch makroskopisch sichtbare Tumorreste vorhanden.

**Zusammenfassung**

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



# Spezieller Teil

**BASICS**

## Hämatoblastosen

6 Akute und allgemeine Leukämien	20
7 Chronische myeloische Leukämie (CML)	22
8 Chronische lymphatische Leukämie (CLL)	24
9 Hodgkin-Lymphom	26
10 Non-Hodgkin-Lymphome	28
11 Myelodysplastische Syndrome (MDS)	30
12 Multiples Myelom	32

## Gynäkologische Tumoren

13 Mammakarzinom	34
14 Zervixkarzinom	37
15 Ovarialkarzinom	40
16 Endometriumkarzinom	42

## Urologische Tumoren

17 Hodentumoren	44
18 Prostatakarzinom	46
19 Nierenzellkarzinom	50
20 Harnblasenkarzinom	52

## Tumoren der Lunge

21 Bronchialkarzinom	54
----------------------	----

## Kopf-Hals-Tumoren

22 Maligne Tumoren des Kopf-Hals-Bereichs	58
---	----

## Tumoren der Haut

23 Spinaliom (Plattenepithelkarzinom der Haut)	60
24 Basalzellkarzinom (Basaliom)	61
25 Melanom	62

## Gastrointestinale Tumoren

26 Pankreastumoren	64
27 Ösophaguskarzinom	66
28 Magenkarzinom	68
29 Kolorektales Karzinom	71
30 Hepatozelluläres Karzinom	74

## ZNS-Tumoren

31 ZNS-Tumoren	76
----------------	----

## Endokrine Tumoren

32 Schilddrüsenkarzinom	80
-------------------------	----

## CUP-Syndrom und Metastasen

33 CUP-Syndrom	82
34 Metastasen	84

## Weichteilsarkome

35 Weichteilsarkome	86
---------------------	----

## Allgemeine Leukämien

Dieser Gruppe neoplastischer Erkrankungen liegt die autonome Proliferation einer Leukozytenform zugrunde. Jährlich erkranken ca. 10 250 Menschen unterschiedlichen Alters (→ Abb. 6.1) in Deutschland (5 500 Männer und 4 750 Frauen) an einer der verschiedenen Leukämieformen:

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

Histologisch erkennt man Leukämien am Vorhandensein von Tumorzellen im Blut und v. a. in den blutbildenden Organen sowie an der Verdrängung normaler Blutzellen aus dem Knochenmark. Klinisch ergeben sich aus den histologisch feststellbaren Prozessen die charakteristischen Leitsymptome Anämie, Blutungen (Thrombozytopenie), Infektanfälligkeit (Granulozytopenie) und Beeinträchtigungen der Organfunktionen. Der typische **Ablauf** einer Leukämie besteht aus mehreren Phasen, die nach der im Blut vorhandenen Zahl von Leukozyten benannt sind:

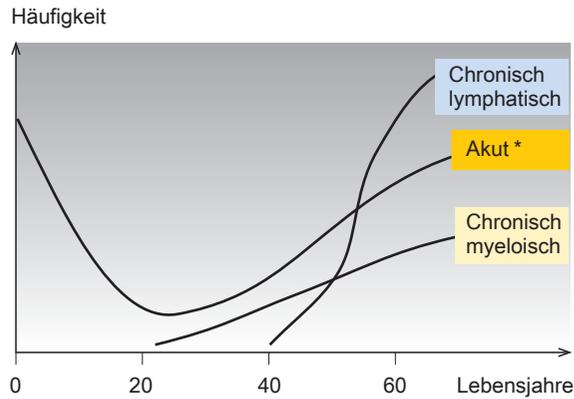
- Die **aleukämische Phase** ist durch eine auf das Knochenmark beschränkte Proliferation von entarteten unreifen Zellvorstufen (Blasten) definiert.
- In der **subleukämischen Phase** befinden sich schon erste unreife Vorstufen im peripheren Blut.
- In der letzten, der **leukämischen Phase**, nehmen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

## Ätiologie

Meistens sind die genauen krankheitsauslösenden Faktoren unbekannt. Als gesichert gilt, dass Umweltfaktoren und genetische Faktoren bei vielen Leukämieformen eine entscheidende Rolle in der Entstehung spielen (→ Tab. 6.1).

Tab. 6.1 Bekannte Faktoren bei der Leukämieentstehung

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



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

Abb. 6.1 Altersverteilung der wichtigsten Leukämieformen [L157]

## Klassifikation

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

## Diagnostik und Therapie

Die Diagnose wird grundsätzlich mithilfe einer immunhistologischen Untersuchung des Blutes, des Knochenmarks sowie diver-

sen weiteren Untersuchungsmethoden gestellt. Die therapeutischen Maßnahmen sind ebenso vielfältig wie die diagnostischen und variieren von Leukämie zu Leukämie.

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

Beide Erkrankungen entstehen entweder aus myeloiden (AML) oder lymphozytären (ALL) Vorläuferzellen. Im Gegensatz zur ALL, die 80 % aller akuten Leukämien im Kindesalter ausmacht, leiden 80 % aller

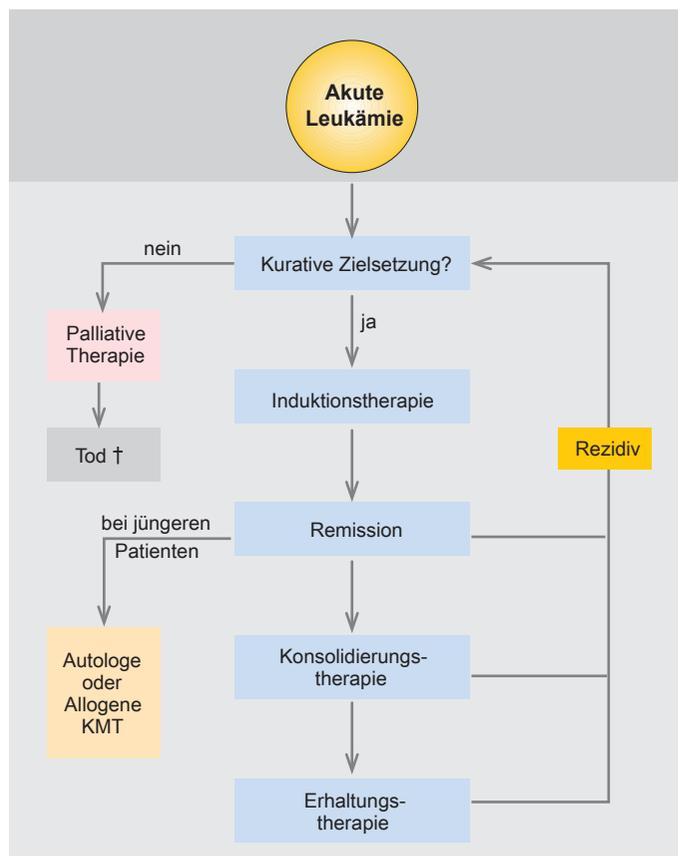


Abb. 6.2 Vereinfachte Darstellung der Therapie akuter Leukämien [L157]

akuten Leukämiepatienten im Erwachsenenalter an einer AML. Insgesamt erkranken jährlich in Deutschland ca. 3 600 Menschen an einer AML sowie 550 an einer ALL.

**Klinik**

**AML**

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

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

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

**ALL**

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

**Diagnostik und Klassifikation**

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

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

**Therapie**

→ Abb. 6.2 verdeutlicht die Grundsätze einer Therapie von akuten Leukämien. Sie ist meistens dem Subtyp angepasst und besteht aus folgenden Teilen:

- Der **symptomatische Teil** konzentriert sich primär auf die Behandlung der durch die Knochenmarkverdrängung auftretenden Beschwerden des Patienten.
- Ziel des **zytostatischen Therapieteils** ist die Vernichtung bzw. Reduktion der neoplastischen Zellklone.
- Die Knochenmarktransplantation (KMT) findet i. d. R. nach einer Myeloablation des Knochenmarks statt. Dieses Verfahren wird in → Kap. 38 genauer erläutert.

**Prognose**

Zu den Prognosefaktoren zählen u. a. zytogenetische Faktoren (z. B. konstitutiv aktivierte Rezeptortyrosinkinase wie FLT3 bei AML-Patienten) sowie bestimmte immunologische Merkmale. Da es diese in großer Anzahl gibt, ist eine komplette Aufstellung nur sehr schwer und daher lediglich unter Vorbehalt möglich (→ Tab. 6.2). Patienten mit einer ALL werden anhand von Risikofaktoren (z.B. biologischen Merkmalen oder der Wirksamkeit von Therapieelementen in drei Subgruppen unterteilt: Standard-, Hoch- und Höchstisikopatienten.

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

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

**Zusammenfassung**

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



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

### Ätiologie

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

Für die pathogene Proliferation eines Zellklons scheint nach heutigem Kenntnisstand in 90 % der Fälle das durch strukturelle chromosomale Aberration entstehende **Philadelphia-Chromosom** mitverantwortlich zu sein (→ Abb. 7.1). Hierbei kommt es zu einer reversen Translokation zwischen den Chromosomen 22 und 9. Resultat die-

ses Vorgangs ist neben dem Philadelphia-Chromosom das Fusionsgen *bcr-abl*. Durch die konstitutiv aktivierte Tyrosinkinase, zu deren Expression es aufgrund der Translokation kommt, erhält der initial transformierte Zellklon einen solchen Wachstumsvorteil, dass schon in der chronischen Phase meistens ein völliges Überwiegen der *bcr-abl*-positiven Zellklone beobachtet werden kann.

Weitere genomische Veränderungen, die häufig bei CML-Patienten diagnostiziert werden, sind Punktmutationen von Proteinen wie p53.

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

### Klinik

Klinisch verläuft diese Krankheit in drei Phasen. Die **chronische Phase** dauert i. d. R. 3–5 Jahre. Dabei sind die Patienten meist asymptomatisch, wobei bei einigen eine Vergrößerung der Milz, Anämie und Nachtschweiß beobachtet werden können. Häufig wird daraufhin die CML im Rahmen einer routinemäßigen Untersuchung entdeckt. Auf die chronische Phase folgt die **Akzelerationsphase** (→ Abb. 7.2), die nur wenige Monate dauert. Neben zunehmender Milzgröße, Leukozytose mit zunehmender Linksverschiebung, Anämie, Thrombozytopenie oder Thrombozythämie zeigen die Patienten zusätzlich eine ausgeprägte B-Symptomatik (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust). Seltener Symptome dieses Stadiums sind Knochenschmerzen oder eine Milzruptur.

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

Viele Komplikationen im Verlauf der CML gründen sich auf die abnormal hohe Leukozytenzahl im Blut – bis zu  $500 \times 10^9$  Leukozyten. Neben Thrombosen oder Organinfarkten zeigen die Patienten häufig Anzeichen des Tumorlyse-, Leukostase- oder Sweet-Syndroms (Hautausschlag mit schmerzhaften dunkelroten Papeln).

### Diagnostik

Neben der Untersuchung des Blutbilds und des Knochenmarks ist der zytogenetische Nachweis des Philadelphia-Chromosoms von großer diagnostischer Bedeutung. Das Blutbild zeigt initial in der chronischen Phase eine deutliche **Neutrophilie** sowie eine Erhöhung von Vorläuferzellen der Myelopoese, wobei der Blastenanteil nicht über 10 % liegt.

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

Im weiteren Verlauf der Krankheit nimmt der Blastenanteil im Knochenmark oder im peripheren Blut bis auf über 20 % zu, wobei es sich in  $\frac{3}{4}$  der Fälle um eine myeloische Blastenkrise handelt. Zusätzlich sind meistens eine erhöhte **Basophilie** sowie eine Veränderung der Thrombozytenzahl in Form einer **Thrombozytopenie** zu finden.

### Differenzialdiagnosen CML

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

### Therapie

Im Rahmen der CML-Therapie besitzen Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) wie Imatinib, Dasatinib, Nilotinib, Bosutinib oder Ponatinib eine (→ Abb. 7.3) eine bedeutsame Rol-

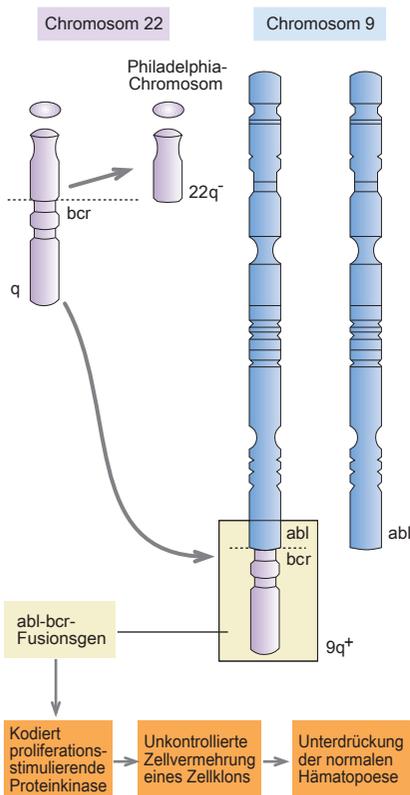


Abb. 7.1 Theorie zur Entstehung des Philadelphia-Chromosoms [L157]

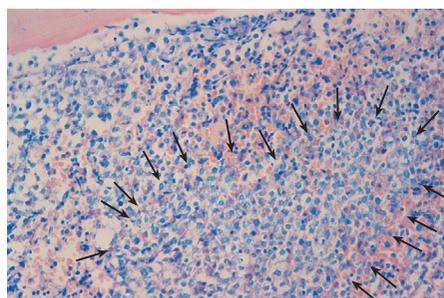
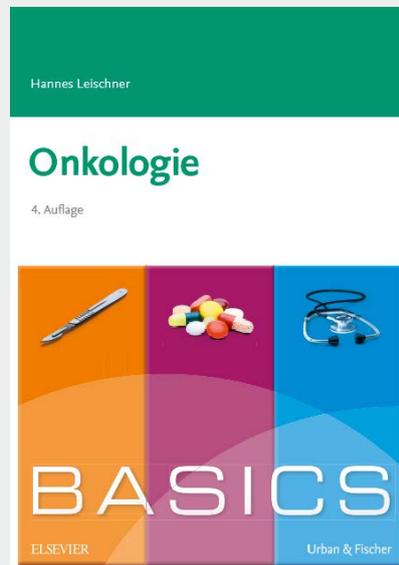


Abb. 7.2 Histologisches Bild eines CML-Patienten in der Akzelerationsphase: hyperzelluläres Knochenmark mit erhöhtem Blastenanteil [R175]

# Erhältlich in Ihrer Buchhandlung oder im Elsevier Webshop



Die BASICS-Reihe bringt perfekten Überblick über die gesamte Bandbreite der Onkologie.

- Gut: Umfassender Einblick – die häufigsten Tumoren und ihre Therapieverfahren kurz und knapp auf den Punkt gebracht. Alle IMPP-relevanten Inhalte sind abgedeckt.
- Besser: Mit klinischen Fallbeispielen
- BASICS: Jedes Thema in kleinen Häppchen auf je einer Doppelseite. Im neuen Layout noch übersichtlicher, mit vielen Versteh-Bildern im typischen BASICS-Stil
- Das Beste: Geschrieben von einem Arzt, der weiß, wie man Onkologie versteht, ohne zu sehr ins Detail zu gehen. Ideal zum Einarbeiten ins Thema!

Neu in der 4. Auflage:

- Noch prägnanter und inhaltsreicher: Inhaltlich erweitert bei geringer Seitenzahl
- Molekulare Grundlagen der Tumoren erweitert.
- Grundlagenkapitel erweitert.
- Neues Kapitel zu Weichteiltumoren (Sarkomere).

BASICS Onkologie

2017. 136 S., 127 farb. Abb., kt.

ISBN: 978-3-437-42329-1

€ [D] 19,99 / € [A] 20,60

Empowering Knowledge

