

## Onkologie

Grundlagen - Diagnostik - Therapie - Entwicklung

Bearbeitet von  
Prof. Dr. W.Jens Zeller, Prof. Dr. Harald zur Hausen

Loseblattwerk mit 42. Aktualisierung 2016. Loseblatt. Rund 3500 S. In 3 Ordnern

ISBN 978 3 609 76300 2

Format (B x L): 21,0 x 28,0 cm

[Weitere Fachgebiete > Medizin > Klinische und Innere Medizin > Onkologie, Psychoonkologie](#)

schnell und portofrei erhältlich bei

  
DIE FACHBUCHHANDLUNG

Die Online-Fachbuchhandlung [beck-shop.de](http://beck-shop.de) ist spezialisiert auf Fachbücher, insbesondere Recht, Steuern und Wirtschaft. Im Sortiment finden Sie alle Medien (Bücher, Zeitschriften, CDs, eBooks, etc.) aller Verlage. Ergänzt wird das Programm durch Services wie Neuerscheinungsdienst oder Zusammenstellungen von Büchern zu Sonderpreisen. Der Shop führt mehr als 8 Millionen Produkte.

## 0–2.2

### Inhalt – Gesamtverzeichnis

|                                                                                                                                                                                                                       |    |                                                                                                  |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Vorwort</b>                                                                                                                                                                                                        |    | <b>II–2 Tumormarker: Bedeutung für Diagnostik und Therapie</b><br>(R. LAMERZ)                    |    |
| <b>0 Register</b>                                                                                                                                                                                                     |    | Definition . . . . .                                                                             | 1  |
| 0–1 Autorenverzeichnis                                                                                                                                                                                                |    | Einteilung zirkulierender Tumormarker . . . . .                                                  | 1  |
| 0–2 Inhalt                                                                                                                                                                                                            |    | Statistische Kenngrößen zur Evaluierung von Tumormarkern . . . . .                               | 1  |
| 0–2.1 Inhalt – Übersicht                                                                                                                                                                                              |    | Technische Anforderungen an und Störfaktoren bei TM-Tests . . . . .                              | 2  |
| 0–2.2 Inhalt – Gesamtverzeichnis                                                                                                                                                                                      |    | Biologische Kriterien des Tumormarkers . . . . .                                                 | 3  |
| 0–3 Stichwortverzeichnis                                                                                                                                                                                              |    | Indikation zur Tumormarker-Bestimmung . . . . .                                                  | 3  |
| 0–4 Ergänzungslieferungen                                                                                                                                                                                             |    | Tumormarker-Verlaufsmuster . . . . .                                                             | 3  |
|                                                                                                                                                                                                                       |    | Tumormarker-Kinetik . . . . .                                                                    | 5  |
| <b>I Einleitung</b>                                                                                                                                                                                                   |    | Häufigkeit von Tumormarker-Bestimmungen . . . . .                                                | 6  |
|                                                                                                                                                                                                                       |    | TM-Kombinationen . . . . .                                                                       | 6  |
| <b>II Allgemeine Tumordiagnostik: immunologische und molekularbiologische Methoden</b>                                                                                                                                |    | Einsatzspektrum einzelner etablierter Tumormarker . . . . .                                      | 8  |
|                                                                                                                                                                                                                       |    | Ausblick . . . . .                                                                               | 15 |
| <b>II–1 Differenzierungsmarker in der Gewebe- und Tumordiagnostik: Molekulare Komponenten der Intermediärfilamente und ihrer Verankerungsstrukturen in Epithelzellen</b><br>(R. E. LEUBE, L. LANGBEIN, J. KARTENBECK) |    | <b>II–3 Stellenwert monoklonaler Antikörper für die Diagnose maligner Tumoren</b><br>(S. MATZKU) |    |
| Allgemeine Einführung in die Komponenten des Zytoskeletts und assoziierter Strukturen . . . . .                                                                                                                       | 1  | Historische Entwicklung . . . . .                                                                | 1  |
| Zelluläre Filamentsysteme . . . . .                                                                                                                                                                                   | 1  | Ära der monoklonalen Antikörper . . . . .                                                        | 1  |
| Zellkontakte . . . . .                                                                                                                                                                                                | 5  | Methodische Fortschritte . . . . .                                                               | 1  |
| Molekularer Aufbau und Funktion der Keratine . . . . .                                                                                                                                                                | 7  | Klinische Studien . . . . .                                                                      | 2  |
| Molekularer Aufbau und Funktion der Desmosomen . . . . .                                                                                                                                                              | 12 | Kolorektale Tumoren . . . . .                                                                    | 3  |
| Keratin-Filamente und Desmosomen als epitheliale Differenzierungsmarker . . . . .                                                                                                                                     | 18 | Ovarialkarzinom . . . . .                                                                        | 3  |
| Expression von Keratinen und Desmosomen bei gutartigen Epithelveränderungen . . . . .                                                                                                                                 | 21 | Melanom . . . . .                                                                                | 4  |
| Expression von Keratinen und Desmosomen in malignen Tumoren . . . . .                                                                                                                                                 | 23 | Andere Tumoren . . . . .                                                                         | 4  |
|                                                                                                                                                                                                                       |    | Immunszintigraphie und Tumormarker im Serum . . . . .                                            | 4  |
|                                                                                                                                                                                                                       |    | Expertise, routinemäßige Anwendung und Marktzulassung . . . . .                                  | 4  |
|                                                                                                                                                                                                                       |    | Ausblick: Neue Entwicklungen . . . . .                                                           | 5  |
|                                                                                                                                                                                                                       |    | Modifikation der Antikörper durch Protein-Engineering . . . . .                                  | 5  |
|                                                                                                                                                                                                                       |    | Immunszintigraphie und Immuntherapie . . . . .                                                   | 6  |
|                                                                                                                                                                                                                       |    | Mehrschritt-Targeting . . . . .                                                                  | 6  |
|                                                                                                                                                                                                                       |    | Targetierung mit kleinen Liganden . . . . .                                                      | 7  |
|                                                                                                                                                                                                                       |    | Schlussbetrachtung . . . . .                                                                     | 8  |

Die kursiv gesetzten Kapitel sind derzeit nicht belegt. Sie folgen in den Ergänzungslieferungen.

|             |                                                                                                                                                                |    |  |
|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|--|
| <b>II–4</b> | <b>Durchflusszytometrische Diagnostik maligner hämatologischer Erkrankungen</b><br>(S. FRUEHAUF, J. TOPALY, A. WILMES, A.D. HO)                                |    |  |
|             | Allgemeine Grundlagen . . . . .                                                                                                                                | 1  |  |
|             | Durchflusszytometrie . . . . .                                                                                                                                 | 1  |  |
|             | Probenaufbereitung . . . . .                                                                                                                                   | 6  |  |
|             | Qualitätskontrolle . . . . .                                                                                                                                   | 7  |  |
|             | Antikörper . . . . .                                                                                                                                           | 7  |  |
|             | Immunologische Grundlagen . . . . .                                                                                                                            | 9  |  |
|             | T-Zelldifferenzierung . . . . .                                                                                                                                | 11 |  |
|             | Natürliche Killerzellen (NK-Zellen) . .                                                                                                                        | 13 |  |
|             | B-Zelldifferenzierung . . . . .                                                                                                                                | 13 |  |
|             | Myeloische Liniendifferenzierung . . .                                                                                                                         | 14 |  |
|             | Monozytäre Differenzierung . . . . .                                                                                                                           | 15 |  |
|             | Megakaryozytäre Differenzierung . . .                                                                                                                          | 15 |  |
|             | Erythrozytäre Differenzierung . . . .                                                                                                                          | 16 |  |
|             | Spezieller Teil . . . . .                                                                                                                                      | 16 |  |
|             | Akute Leukämien . . . . .                                                                                                                                      | 16 |  |
|             | Lymphoproliferative Erkrankungen . .                                                                                                                           | 24 |  |
|             | Zusammenfassung und Ausblick . . . .                                                                                                                           | 32 |  |
| <b>II–5</b> | <b>Einsatz der Molekulargenetik für Diagnose und Verlaufskontrolle</b><br>(C. R. BARTRAM)                                                                      |    |  |
|             | Molekularbiologie in der Onkologie . . .                                                                                                                       | 1  |  |
|             | Tumorgene . . . . .                                                                                                                                            | 1  |  |
|             | Polymerase-Kettenreaktion (PCR) . . .                                                                                                                          | 1  |  |
|             | Anforderungen an Kliniker . . . . .                                                                                                                            | 2  |  |
|             | BCR-ABL Rekombination bei CML und ALL . . . . .                                                                                                                | 2  |  |
|             | Molekulare Tumorzytogenetik . . . . .                                                                                                                          | 2  |  |
|             | BCR-ABL Rearrangement . . . . .                                                                                                                                | 3  |  |
|             | BCR-ABL-positive ALL . . . . .                                                                                                                                 | 4  |  |
|             | Klinische Relevanz bei CML und ALL . .                                                                                                                         | 5  |  |
|             | Amplifikation von Onkogenen . . . . .                                                                                                                          | 6  |  |
|             | N-MYC-Amplifikation bei Neuroblastomen . . . . .                                                                                                               | 6  |  |
|             | HER2-Expression bei Mammakarzinomen . . . . .                                                                                                                  | 6  |  |
|             | Molekulare Diagnostik des Retinoblastoms . . . . .                                                                                                             | 7  |  |
|             | Genetische Defekte bei Kolonkarzinomen .                                                                                                                       | 7  |  |
|             | Tumorprädisposition . . . . .                                                                                                                                  | 7  |  |
|             | Akkumulation genetischer Störungen . .                                                                                                                         | 8  |  |
|             | Nichtinvasive Diagnostik . . . . .                                                                                                                             | 8  |  |
|             | Das P53-Gen . . . . .                                                                                                                                          | 8  |  |
|             | Mechanismen der P53-Deregulation . . .                                                                                                                         | 8  |  |
|             | Hereditäre P53-Mutationen . . . . .                                                                                                                            | 8  |  |
|             | Remissionskontrolle bei Leukämiepatienten mit PCR-Verfahren . . . . .                                                                                          | 9  |  |
|             | „Minimal residual disease“ . . . . .                                                                                                                           | 9  |  |
|             | Ig- und TCR-Rearrangements . . . . .                                                                                                                           | 10 |  |
|             | Klonspezifische Gensonden für ALL-Patienten . . . . .                                                                                                          | 10 |  |
|             | Remissionsstatus bei CML-Patienten . .                                                                                                                         | 12 |  |
|             | Fehlerquellen der PCR-Diagnostik . . .                                                                                                                         | 12 |  |
| <b>II–6</b> | <b>Die Bedeutung molekulargenetischer Veränderungen für eine verbesserte Früherkennung und Risikoabschätzung beim Brustkrebs</b><br>(B. JANDRIG, S. SCHERNECK) |    |  |
|             | Einführung . . . . .                                                                                                                                           | 1  |  |
|             | Allgemeine Risikofaktoren für die Entstehung von Brustkrebs . . . . .                                                                                          | 1  |  |
|             | Techniken zum Nachweis genetischer Veränderungen beim Brustkrebs . . . . .                                                                                     | 3  |  |
|             | Prognostische und prädiktive Biomarker beim Brustkrebs . . . . .                                                                                               | 4  |  |
|             | Erbliche Disposition für Brustkrebs . . .                                                                                                                      | 8  |  |
|             | Risikogene mit hoher Penetranz . . . .                                                                                                                         | 8  |  |
|             | Risikogene mit moderater Penetranz . .                                                                                                                         | 11 |  |
|             | Brustkrebs-assoziierte Syndrome . . . .                                                                                                                        | 13 |  |
|             | Risikogene mit geringer Penetranz . . .                                                                                                                        | 14 |  |
|             | Risikomodifizierende Gene bei BRCA 1/2-Mutationsträgern . . . . .                                                                                              | 15 |  |
|             | Klinische Relevanz der Brustkrebs-Risikogene – Risikokalkulation . . . . .                                                                                     | 17 |  |
|             | Interdisziplinäre Zentren für familiären Brustkrebs . . . . .                                                                                                  | 19 |  |
|             | Risikogene und sporadischer Brustkrebs .                                                                                                                       | 22 |  |
|             | BRCA1 und Brustkrebs-Stammzellen . .                                                                                                                           | 24 |  |
|             | Ausblicke . . . . .                                                                                                                                            | 24 |  |
| <b>II–7</b> | <b>Molekularzytogenetik: Grundlagen und Anwendung für die Tumordiagnostik</b><br>(S. GESK, R. SIEBERT, H. TÖNNIES)                                             |    |  |
|             | Genetische Veränderungen und deren Nachweis in Tumoren . . . . .                                                                                               | 1  |  |
|             | Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) . . . . .                                                                                                            | 2  |  |
|             | DNA-Sonden-Design und FISH-Auswertung . . . . .                                                                                                                | 2  |  |
|             | Entwicklung eigener FISH-Sonden . . . .                                                                                                                        | 3  |  |
|             | Nachweis numerischer Aberrationen mittels FISH . . . . .                                                                                                       | 6  |  |
|             | Nachweis struktureller Aberrationen mittels FISH . . . . .                                                                                                     | 7  |  |
|             | FISH-Anwendungen in der Tumordiagnostik . . . . .                                                                                                              | 8  |  |
|             | FISH an kultivierten Zellen . . . . .                                                                                                                          | 11 |  |
|             | FISH an Blut- und Knochenmarkausstrichen oder Tumortupfpräparaten . . .                                                                                        | 11 |  |
|             | FISH an Kryo- und Paraffinschnitten . .                                                                                                                        | 11 |  |
|             | FISH an Tissue-Micro-Arrays (TMA) . .                                                                                                                          | 12 |  |

|      |                                                                                                                                             |    |       |                                                                                                                                                                                        |    |
|------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|-------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
|      | FISH bei Initialdiagnose und Verlaufskontrolle von Neoplasien . . . . .                                                                     | 12 |       | Molekularbiologische Verfahren zum Tumorzellnachweis . . . . .                                                                                                                         | 7  |
|      | Weiterentwicklung der FISH-Technik: Vielfarben-Interphase-FISH/FICTION. .                                                                   | 12 |       | Minimal Residual Disease und die Pathogenese der Knochenmetastasierung                                                                                                                 | 8  |
|      | FISH in der Forschung: Bruchpunkt-Charakterisierung und Gensuche. . . . .                                                                   | 13 |       | Zusammenfassung und Ausblick . . . . .                                                                                                                                                 | 8  |
|      | Gesamtgenomische molekularzytogenetische Analysemethoden . . . . .                                                                          | 13 | II-10 | <b>DNA-Microarray-Technologie in der Diagnostik von Tumorerkrankungen – Genexpressionsanalyse für eine individuelle, risikoadaptierte Therapie</b><br>(P. MAIER, S. FRUEHAUF, F. WENZ) |    |
|      | Array-CGH. . . . .                                                                                                                          | 14 |       | DNA-Microarray-Technologie . . . . .                                                                                                                                                   | 1  |
|      | BAC-Arrays. . . . .                                                                                                                         | 14 |       | Auswertung der Expressionsdaten . . . . .                                                                                                                                              | 4  |
|      | Oligonucleotid-Arrays . . . . .                                                                                                             | 14 |       | Unüberwachtes Lernverfahren – unsupervised learning . . . . .                                                                                                                          | 5  |
|      | SNP-Arrays. . . . .                                                                                                                         | 15 |       | Überwachtes Lernverfahren – supervised learning. . . . .                                                                                                                               | 5  |
| II-8 | <b>Disseminierte Tumorzellen im Knochenmark – Detektionsmethoden, Charakterisierung und klinische Relevanz</b><br>(S. RIETHDORF, K. PANTEL) |    |       | Anwendung der Microarray-Technologie in der Tumordiagnostik. . . . .                                                                                                                   | 6  |
|      | Einleitung. . . . .                                                                                                                         | 1  |       | Microarrays in der Diagnostik hämatologischer Neoplasien . . . . .                                                                                                                     | 8  |
|      | Detektion disseminierter Tumorzellen . .                                                                                                    | 1  |       | Akute myeloische Leukämie (AML) . .                                                                                                                                                    | 8  |
|      | Immunzytochemische und molekulare Methoden für den Nachweis disseminierter Tumorzellen. . . . .                                             | 2  |       | Akute lymphatische Leukämie (ALL) .                                                                                                                                                    | 9  |
|      | Immunologische/zytometrische Verfahren                                                                                                      | 2  |       | Chronische lymphatische Leukämie (CLL). . . . .                                                                                                                                        | 10 |
|      | Molekulare Detektion disseminierter Tumorzellen . . . . .                                                                                   | 3  |       | Multiples Myelom (MM). . . . .                                                                                                                                                         | 11 |
|      | Phänotypische und molekulare Charakterisierung von DTC . . . . .                                                                            | 4  |       | Diffuses großzelliges B-Zelllymphom (DLBCL) . . . . .                                                                                                                                  | 12 |
|      | Tumorstammzeleigenschaften von DTC                                                                                                          | 5  |       | Follikuläres Lymphom (FL) . . . . .                                                                                                                                                    | 12 |
|      | Klinische Relevanz von DTC . . . . .                                                                                                        | 6  |       | Mantelzelllymphom (MCL) . . . . .                                                                                                                                                      | 12 |
|      | Mammakarzinom . . . . .                                                                                                                     | 6  |       | Microarrays in der Diagnostik des Mammakarzinoms . . . . .                                                                                                                             | 13 |
|      | Kolorektale Karzinome . . . . .                                                                                                             | 7  |       | Klassifizierung des Mammakarzinoms .                                                                                                                                                   | 13 |
|      | Nichtkleinzellige Lungenkarzinome . . .                                                                                                     | 18 |       | Genprofile für Therapieansprechen . .                                                                                                                                                  | 17 |
|      | Prostatakarzinom. . . . .                                                                                                                   | 18 |       | Pathogenese des erblich bedingten Mammakarzinoms . . . . .                                                                                                                             | 17 |
|      | Zusammenfassung und Ausblick . . . . .                                                                                                      | 27 |       | Analyse der molekularen Entwicklung des Mammakarzinoms . . . . .                                                                                                                       | 17 |
| II-9 | <b>„Minimal Residual Disease“ beim Mammakarzinom</b><br>(I. J. DIEL, G. BASTERT)                                                            |    |       | Microarrays für den Einsatz in der Radiotherapie. . . . .                                                                                                                              | 18 |
|      | Einleitung und Definition. . . . .                                                                                                          | 1  |       | Applikationen für die Radiotherapie . .                                                                                                                                                | 18 |
|      | Zur historischen Entwicklung des Tumorzellnachweises . . . . .                                                                              | 1  |       | Expressionsstudien: Und was kommt danach?. . . . .                                                                                                                                     | 19 |
|      | Knochenmarkaspiration und immunzytologische Methoden . . . . .                                                                              | 2  |       | Zusammenfassung und Ausblick . . . . .                                                                                                                                                 | 20 |
|      | Punktion, Aspiration und Asservierung                                                                                                       | 2  | III   | <b>Allgemeine Tumordiagnostik: bildgebende Verfahren</b>                                                                                                                               |    |
|      | Antikörper und Färbetechniken . . . . .                                                                                                     | 2  |       |                                                                                                                                                                                        |    |
|      | Prognostische Bedeutung des Tumorzellnachweises im Knochenmark. . . . .                                                                     | 4  | III-3 | <b>Stellenwert der Computertomographie (CT) für die Tumordiagnostik</b><br>(M. L. BAHNER)                                                                                              |    |
|      | Klinische Einsatzmöglichkeiten. . . . .                                                                                                     | 6  |       | Einleitung. . . . .                                                                                                                                                                    | 1  |
|      | Tumorzellnachweis als Prognosefaktor                                                                                                        | 7  |       |                                                                                                                                                                                        |    |
|      | Therapiemonitoring beim Immunotargeting. . . . .                                                                                            | 6  |       |                                                                                                                                                                                        |    |
|      | Purging bei Stammzelltransplantation .                                                                                                      | 7  |       |                                                                                                                                                                                        |    |

## 0–2.2 Inhalt – Gesamtverzeichnis

|                                               |    |              |                                                                              |    |
|-----------------------------------------------|----|--------------|------------------------------------------------------------------------------|----|
| Technische Grundlagen . . . . .               | 1  | <b>III–6</b> | <b>Magnetresonanztomographie in der Onkologie</b><br>(M. ESSIG, M. V. KNOPP) |    |
| Diagnostik . . . . .                          | 2  |              | Einführung . . . . .                                                         | 1  |
| ZNS . . . . .                                 | 2  |              | MR-Systeme . . . . .                                                         | 1  |
| Hals-Nasen-Ohren-Bereich . . . . .            | 3  |              | MR-Kontrastmittel . . . . .                                                  | 4  |
| Thorax . . . . .                              | 4  |              | Neurokranium . . . . .                                                       | 5  |
| Organe des Oberbauchs . . . . .               | 6  |              | Untersuchungstechnik . . . . .                                               | 5  |
| Verdauungstrakt . . . . .                     | 9  |              | MR-Pathologie . . . . .                                                      | 6  |
| Urogenitaltrakt und Retroperitoneum . . . . . | 10 |              | Funktionelle Untersuchungsmethoden . . . . .                                 | 8  |
| Muskuloskeletales System . . . . .            | 13 |              | Diagnostische Wertigkeit . . . . .                                           | 8  |
| Neue Techniken . . . . .                      | 15 |              | Rückenmark und Spinalkanal . . . . .                                         | 9  |
| Spiral-CT . . . . .                           | 15 |              | Untersuchungstechnik . . . . .                                               | 9  |
| CT-Angiographie (CTA) . . . . .               | 15 |              | MR-Pathologie . . . . .                                                      | 9  |
| CT-Arterio-Portographie (CTAP) . . . . .      | 15 |              | Diagnostische Wertigkeit . . . . .                                           | 10 |
| CT-gesteuerte Interventionen . . . . .        | 15 |              | Muskuloskeletales System . . . . .                                           | 10 |
| <b>III–4</b>                                  |    |              | Untersuchungstechnik . . . . .                                               | 11 |
| <b>Sonographische Diagnostik</b>              |    |              | MR-Pathologie . . . . .                                                      | 11 |
| <b>in der Onkologie</b>                       |    |              | Diagnostische Wertigkeit . . . . .                                           | 12 |
| (S. DELORME)                                  |    |              | Brustdrüse . . . . .                                                         | 12 |
| Einführung . . . . .                          | 1  |              | Untersuchungstechnik . . . . .                                               | 12 |
| Diagnostik . . . . .                          | 1  |              | MR-Pathologie . . . . .                                                      | 12 |
| Leber . . . . .                               | 1  |              | Diagnostische Wertigkeit . . . . .                                           | 15 |
| Gallenwege . . . . .                          | 2  |              | Thorax . . . . .                                                             | 15 |
| Gallenblase . . . . .                         | 3  |              | Untersuchungstechnik . . . . .                                               | 15 |
| Pankreas . . . . .                            | 3  |              | MR-Pathologie . . . . .                                                      | 15 |
| Nieren . . . . .                              | 4  |              | Diagnostische Wertigkeit . . . . .                                           | 17 |
| Nebennieren . . . . .                         | 5  |              | Abdomen-Leber . . . . .                                                      | 17 |
| Ovar . . . . .                                | 5  |              | Untersuchungstechnik . . . . .                                               | 17 |
| Hoden . . . . .                               | 6  |              | MR-Pathologie . . . . .                                                      | 18 |
| Prostata . . . . .                            | 6  |              | Diagnostische Wertigkeit . . . . .                                           | 20 |
| Schilddrüse . . . . .                         | 6  |              | Niere, Nebenniere und Retroperi-                                             |    |
| Halslymphknoten . . . . .                     | 7  |              | toneum . . . . .                                                             | 20 |
| Mamma . . . . .                               | 8  |              | Untersuchungstechnik . . . . .                                               | 20 |
| Neuere Entwicklungen . . . . .                | 8  |              | MR-Pathologie . . . . .                                                      | 20 |
| Dopplersonographie . . . . .                  | 8  |              | Diagnostische Wertigkeit . . . . .                                           | 22 |
| Computergestützte Gewebecharakteri-           |    |              | Prostata, Harnblase und Hoden . . . . .                                      | 22 |
| sierung . . . . .                             | 9  |              | Untersuchungstechnik . . . . .                                               | 22 |
| Intraoperative Sonographie . . . . .          | 10 |              | MR-Pathologie . . . . .                                                      | 23 |
| Endoskopische Sonographie . . . . .           | 10 |              | Diagnostische Wertigkeit . . . . .                                           | 23 |
| Therapie mit Ultraschall . . . . .            | 10 |              | Gynäkologische Beckentumoren . . . . .                                       | 24 |
| <b>III–5</b>                                  |    |              | Untersuchungstechnik . . . . .                                               | 24 |
| <b>Positronenemissionstomographie (PET)</b>   |    |              | MR-Pathologie . . . . .                                                      | 24 |
| <b>in der onkologischen Diagnostik und</b>    |    |              | Diagnostische Wertigkeit . . . . .                                           | 26 |
| <b>Therapieplanung</b>                        |    |              | Perspektiven in der Onkologie . . . . .                                      | 26 |
| (L. G. STRAUSS, A. DIMITRAKOPOULOU-           |    |              |                                                                              |    |
| STRAUSS)                                      |    |              | <b>III–7</b>                                                                 |    |
| Einleitung . . . . .                          | 1  |              | <b>Magnetresonanzspektroskopie bei</b>                                       |    |
| Diagnostik . . . . .                          | 2  |              | <b>Tumorerkrankungen</b>                                                     |    |
| Tumorstoffwechsel: allgemeine Aspekte         | 2  |              | (P. BACHERT, W. SEMMLER, H.-P. SCHLEMMER)                                    |    |
| Therapiemanagement . . . . .                  | 6  |              | Einleitung . . . . .                                                         | 1  |
| Stoffwechseluntersuchungen . . . . .          | 6  |              | Magnetische Resonanz . . . . .                                               | 1  |
| Anreicherung therapeutisch eingesetzter       |    |              | MR-Spektroskopie . . . . .                                                   | 2  |
| Medikamente . . . . .                         | 9  |              | MR-Spektroskopie am Tomographen . . . . .                                    | 3  |
| Schlussbemerkungen . . . . .                  | 15 |              |                                                                              |    |

|             |                                                                                                                                                               |    |             |                                                                                                               |    |
|-------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|-------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
|             | Anwendung der MRS in der Diagnostik und Therapieverlaufskontrolle von Tumorerkrankungen . . . . .                                                             | 4  |             | Kombinationschemotherapie – adjuvante Chemotherapie – Dosisintensität . . . . .                               | 13 |
|             | Diagnostischer Stellenwert der mit der MRS detektierbaren Metaboliten . . . .                                                                                 | 4  |             | Adjuvante Chemotherapie . . . . .                                                                             | 14 |
|             | In MRS-Studien untersuchte Tumorentitäten . . . . .                                                                                                           | 12 |             | Dosisintensität . . . . .                                                                                     | 15 |
|             | Individuelle Dispositionskinetik von 5-Fluoruracil . . . . .                                                                                                  | 15 |             | Grundlagen der Hormontherapie maligner Tumoren . . . . .                                                      | 16 |
|             | Phospholipidstoffwechsel und proliferative Tumoraktivität . . . . .                                                                                           | 18 | <b>IV–2</b> | <b>Durchführung von klinischen Prüfungen</b><br>(K. MROSS, B. HÄRING UND H. H. FIEBIG)                        |    |
|             | Aktuelle Bedeutung der MR-Spektroskopie für die klinische Praxis . . . . .                                                                                    | 19 |             | Einleitung. . . . .                                                                                           | 1  |
|             | Diskussion und abschließende Betrachtungen . . . . .                                                                                                          | 25 |             | Begriffsbestimmungen, Definitionen, Erläuterungen. . . . .                                                    | 2  |
|             | Kritische Erwägungen zur Methode der klinischen MR-Spektroskopie . . . .                                                                                      | 25 |             | Klinische Prüfung . . . . .                                                                                   | 2  |
|             | Befundbeurteilung und Befundpräsentation . . . . .                                                                                                            | 26 |             | Sponsor. . . . .                                                                                              | 2  |
|             | Möglichkeiten der klinischen MRS als Teil der radiologisch-onkologischen Diagnostik . . . . .                                                                 | 26 |             | Prüfer, Hauptprüfer, Leiter der klinischen Prüfung . . . . .                                                  | 2  |
|             | Verzeichnis von Abkürzungen und Begriffen . . . . .                                                                                                           | 27 |             | Nebenwirkungen (NW), schwerwiegende NW, unerwartete NW . . . .                                                | 2  |
|             | Medizin und Biochemie. . . . .                                                                                                                                | 27 |             | Nicht-interventionelle Prüfung. . . . .                                                                       | 2  |
|             | Physik und Technik. . . . .                                                                                                                                   | 27 |             | Prüfplan . . . . .                                                                                            | 2  |
| <b>IV</b>   | <b>Allgemeine Tumorthherapie – Grundlagen und Entwicklungen</b>                                                                                               |    |             | Betroffene Person. . . . .                                                                                    | 3  |
| <b>IV–1</b> | <b>Grundlagen der Chemotherapie und der Hormontherapie maligner Tumoren</b><br>(W. J. ZELLER)                                                                 |    |             | Einwilligung nach Aufklärung. . . . .                                                                         | 3  |
|             | Entwicklung der Krebschemotherapie . .                                                                                                                        | 1  |             | Unerwünschtes Ereignis . . . . .                                                                              | 3  |
|             | Chemotherapie und Apoptose . . . . .                                                                                                                          | 3  |             | Prüferinformation . . . . .                                                                                   | 3  |
|             | Wachstumskinetik von Tumoren . . . . .                                                                                                                        | 7  |             | Vermutete schwerwiegende unerwartete Nebenwirkung (Suspected Unexpected Serious Advance Reaction – SUSAR) . . | 3  |
|             | Wachstumsfaktoren und Gompertz-Kinetik . . . . .                                                                                                              | 7  |             | EudraCT-Datenbank . . . . .                                                                                   | 3  |
|             | Übertragung wachstumskinetischer Erkenntnisse aus Tumormodellen im Tierexperiment auf die Chemotherapie humaner Tumoren – „Log-cell kill“-Hypothese . . . . . | 9  |             | EudraCT-Nummer . . . . .                                                                                      | 3  |
|             | Resistenz – Apoptoseregulation und Resistenz – Goldie-Coldmann-Hypothese – Norton-Simon-Hypothese . . . .                                                     | 10 |             | Eudravigilanz-Datenbank . . . . .                                                                             | 3  |
|             | Resistenz und Apoptoseregulation, Transkriptionsfaktor NF-kB (nuclear factor-kb) . . . . .                                                                    | 11 |             | Pharmakovigilanz . . . . .                                                                                    | 4  |
|             | Goldie-Coldmann-Hypothese . . . . .                                                                                                                           | 12 |             | Inspektion . . . . .                                                                                          | 4  |
|             | Norton-Simon-Hypothese . . . . .                                                                                                                              | 13 |             | Pseudonymisierung. . . . .                                                                                    | 4  |
|             |                                                                                                                                                               |    |             | Die Phasen I bis IV der klinischen Prüfung. . . . .                                                           | 4  |
|             |                                                                                                                                                               |    |             | Phase I . . . . .                                                                                             | 4  |
|             |                                                                                                                                                               |    |             | Phase II. . . . .                                                                                             | 5  |
|             |                                                                                                                                                               |    |             | Phase III . . . . .                                                                                           | 6  |
|             |                                                                                                                                                               |    |             | Phase IV . . . . .                                                                                            | 6  |
|             |                                                                                                                                                               |    |             | Therapieversuch . . . . .                                                                                     | 6  |
|             |                                                                                                                                                               |    |             | Anwendungsbeobachtung . . . . .                                                                               | 6  |
|             |                                                                                                                                                               |    |             | Gesetzliche Grundlagen . . . . .                                                                              | 7  |
|             |                                                                                                                                                               |    |             | Voraussetzungen für die Durchführung von klinischen Prüfungen. . . . .                                        | 8  |
|             |                                                                                                                                                               |    |             | Genehmigung durch die Bundesoberbehörde und Bewertung durch die Ethikkommission. . . . .                      | 9  |
|             |                                                                                                                                                               |    |             | Prüfplan . . . . .                                                                                            | 10 |
|             |                                                                                                                                                               |    |             | Aufklärung und Einwilligung im Rahmen klinischer Prüfungen . . . . .                                          | 10 |
|             |                                                                                                                                                               |    |             | Probandenversicherung. . . . .                                                                                | 11 |
|             |                                                                                                                                                               |    |             | Klinische Prüfung bei Minderjährigen . .                                                                      | 12 |
|             |                                                                                                                                                               |    |             | Pharmakovigilanz . . . . .                                                                                    | 12 |

## 0–2.2 Inhalt – Gesamtverzeichnis

|                                                                 |    |                                                                   |    |
|-----------------------------------------------------------------|----|-------------------------------------------------------------------|----|
| Qualitätssicherung in klinischen<br>Prüfungen. . . . .          | 13 | Toxizität . . . . .                                               | 21 |
| E-trials . . . . .                                              | 14 | Melphalan . . . . .                                               | 21 |
| Clinical Research Organization (CRO). . .                       | 14 | Einführung. . . . .                                               | 21 |
| Straftaten in Bezug auf klinische<br>Prüfungen. . . . .         | 14 | Anwendungsgebiete . . . . .                                       | 21 |
|                                                                 |    | Wirkungsmechanismus. . . . .                                      | 22 |
|                                                                 |    | Resistenz gegenüber Melphalan . . . .                             | 23 |
|                                                                 |    | Pharmakokinetik. . . . .                                          | 23 |
|                                                                 |    | Toxizität . . . . .                                               | 23 |
| <b>IV–3 Zytostatika (klinisch etablierte<br/>Verbindungen)</b>  |    |                                                                   |    |
| <b>IV–3.1 Stickstoff-Lost-Derivate<br/>(W. J. ZELLER)</b>       |    | <b>IV–3.2 Aziridine und Epoxide<br/>(W. J. ZELLER)</b>            |    |
| Einführung und Historisches. . . . .                            | 1  | Thiotepa . . . . .                                                | 1  |
| Wirkungsmechanismus von Stickstoff-<br>Lost-Derivaten . . . . . | 2  | Einführung. . . . .                                               | 1  |
| Resistenz gegenüber Stickstoff-Lost-<br>Derivaten . . . . .     | 4  | Anwendungsgebiete . . . . .                                       | 1  |
| Cyclophosphamid. . . . .                                        | 4  | Wirkungsmechanismus. . . . .                                      | 1  |
| Einführung. . . . .                                             | 4  | Pharmakokinetik. . . . .                                          | 3  |
| Anwendungsgebiete . . . . .                                     | 4  | Toxizität . . . . .                                               | 3  |
| Aktivierung von Cyclophosphamid. . .                            | 5  | Treosulfan . . . . .                                              | 4  |
| Zytotoxischer Wirkungsmechanismus .                             | 7  | Einführung. . . . .                                               | 4  |
| Pharmakokinetik. . . . .                                        | 7  | Anwendungsgebiete . . . . .                                       | 4  |
| Toxizität . . . . .                                             | 8  | Wirkungsmechanismus. . . . .                                      | 4  |
| Ifosfamid . . . . .                                             | 9  | Pharmakokinetik. . . . .                                          | 5  |
| Einführung. . . . .                                             | 9  | Toxizität . . . . .                                               | 5  |
| Anwendungsgebiete . . . . .                                     | 9  |                                                                   |    |
| Aktivierung. . . . .                                            | 10 | <b>IV–3.3 Alkyl-Alkan-Sulfonate<br/>(W. J. ZELLER)</b>            |    |
| Wirkungsmechanismus. . . . .                                    | 11 | Busulfan . . . . .                                                | 1  |
| Pharmakokinetik. . . . .                                        | 11 | Einführung. . . . .                                               | 1  |
| Toxizität . . . . .                                             | 11 | Anwendungsgebiete . . . . .                                       | 1  |
| Trofosfamid. . . . .                                            | 12 | Wirkungsmechanismus. . . . .                                      | 1  |
| Einführung. . . . .                                             | 12 | Resistenz gegenüber Busulfan . . . . .                            | 2  |
| Anwendungsgebiete . . . . .                                     | 12 | Pharmakokinetik. . . . .                                          | 2  |
| Aktivierung und Wirkungs-<br>mechanismus. . . . .               | 12 | Toxizität . . . . .                                               | 3  |
| Pharmakokinetik. . . . .                                        | 13 |                                                                   |    |
| Toxizität . . . . .                                             | 14 | <b>IV–3.4 Nitrosoharnstoffe<br/>(W. J. ZELLER)</b>                |    |
| Interaktionen. . . . .                                          | 14 | Einführung . . . . .                                              | 1  |
| Mafosfamid. . . . .                                             | 14 | Allgemeiner Wirkungsmechanismus der<br>Nitrosoharnstoffe. . . . . | 2  |
| Charakterisierung . . . . .                                     | 14 | Allgemeiner Metabolismus der<br>Nitrosoharnstoffe. . . . .        | 3  |
| Einsatzmöglichkeiten für Mafosfamid .                           | 16 | Resistenz gegenüber Nitrosoharnstoffen .                          | 3  |
| Pharmakokinetik. . . . .                                        | 16 | Carmustin . . . . .                                               | 4  |
| Mesna . . . . .                                                 | 16 | Anwendungsgebiete . . . . .                                       | 4  |
| Einführung. . . . .                                             | 16 | Wirkungsmechanismus. . . . .                                      | 4  |
| Anwendungsgebiet . . . . .                                      | 16 | Pharmakokinetik. . . . .                                          | 5  |
| Wirkungsmechanismus. . . . .                                    | 16 | Toxizität . . . . .                                               | 5  |
| Pharmakokinetik. . . . .                                        | 17 | Lomustin . . . . .                                                | 6  |
| Chlorambucil. . . . .                                           | 19 | Anwendungsgebiete . . . . .                                       | 6  |
| Anwendungsgebiete . . . . .                                     | 19 | Wirkungsmechanismus. . . . .                                      | 6  |
| Wirkungsmechanismus. . . . .                                    | 19 | Pharmakokinetik. . . . .                                          | 6  |
| Resistenz gegenüber Chlorambucil . .                            | 19 | Toxizität . . . . .                                               | 7  |
| Pharmakokinetik. . . . .                                        | 20 |                                                                   |    |

|                                                    |    |                                                 |    |
|----------------------------------------------------|----|-------------------------------------------------|----|
| Semustin . . . . .                                 | 7  | Voraussetzungen für eine Therapie. . .          | 4  |
| Anwendungsgebiete . . . . .                        | 7  | Toxizität . . . . .                             | 4  |
| Wirkungsmechanismus. . . . .                       | 7  | Carboplatin. . . . .                            | 5  |
| Pharmakokinetik. . . . .                           | 7  | Anwendungsgebiete . . . . .                     | 5  |
| Toxizität . . . . .                                | 8  | Wirkungsmechanismus. . . . .                    | 5  |
| Nimustin . . . . .                                 | 9  | Resistenz . . . . .                             | 6  |
| Einführung. . . . .                                | 9  | Pharmakokinetik. . . . .                        | 6  |
| Anwendungsgebiete . . . . .                        | 9  | Toxizität . . . . .                             | 7  |
| Wirkungsmechanismus. . . . .                       | 9  |                                                 |    |
| Pharmakokinetik. . . . .                           | 9  | <b>IV–3.7 Folsäureantagonisten</b>              |    |
| Toxizität . . . . .                                | 9  | (W. J. ZELLER)                                  |    |
| Streptozocin . . . . .                             | 11 | Methotrexat . . . . .                           | 1  |
| Einführung. . . . .                                | 11 | Einführung. . . . .                             | 1  |
| Anwendungsgebiete . . . . .                        | 11 | Anwendungsgebiete . . . . .                     | 1  |
| Wirkungsmechanismus. . . . .                       | 11 | Wirkungsmechanismus von                         |    |
| Pharmakokinetik. . . . .                           | 11 | Methotrexat . . . . .                           | 1  |
| Toxizität . . . . .                                | 12 | Resistenzmechanismen gegenüber MTX              | 4  |
| Interaktionen. . . . .                             | 12 | Pharmakokinetik. . . . .                        | 7  |
|                                                    |    | Hochdosis-Methotrexat-Therapie mit              |    |
| <b>IV–3.5 Monofunktionelle und nichtklassische</b> |    | Leucovorin-Rescue . . . . .                     | 10 |
| <b>Alkylantien</b>                                 |    | Interaktion von MTX mit anderen                 |    |
| (W. J. ZELLER)                                     |    | Substanzen . . . . .                            | 11 |
| Procarbazin. . . . .                               | 1  | Akkumulation von MTX in sog.                    |    |
| Einführung. . . . .                                | 1  | Dritträumen . . . . .                           | 11 |
| Anwendungsgebiete . . . . .                        | 1  | Pharmakokinetik und Toxizität von               |    |
| Wirkungsmechanismus. . . . .                       | 1  | MTX im ZNS . . . . .                            | 11 |
| Aktivierung. . . . .                               | 1  | Toxizität . . . . .                             | 12 |
| Pharmakokinetik. . . . .                           | 3  |                                                 |    |
| Toxizität . . . . .                                | 3  | <b>IV–3.8 Purin- und Purinnukleosid-Analoga</b> |    |
| Dacarbazin . . . . .                               | 4  | (W. J. ZELLER)                                  |    |
| Einführung. . . . .                                | 4  | 6-Mercaptopurin, 6-MP . . . . .                 | 1  |
| Anwendungsgebiete . . . . .                        | 4  | Einführung. . . . .                             | 1  |
| Wirkungsmechanismus. . . . .                       | 5  | Anwendungsgebiete . . . . .                     | 1  |
| Pharmakokinetik. . . . .                           | 5  | Wirkungsmechanismus. . . . .                    | 1  |
| Toxizität . . . . .                                | 5  | Resistenzmechanismen gegenüber 6-MP             | 5  |
| Hexamethylmelamin . . . . .                        | 6  | Pharmakokinetik. . . . .                        | 6  |
| Einführung. . . . .                                | 6  | Toxizität . . . . .                             | 7  |
| Anwendungsgebiete . . . . .                        | 6  | 6-Thioguanin. . . . .                           | 7  |
| Wirkungsmechanismus. . . . .                       | 7  | Einführung. . . . .                             | 7  |
| Resistenz gegenüber Hexamethyl-                    |    | Anwendungsgebiete . . . . .                     | 7  |
| melamin . . . . .                                  | 7  | Wirkungsmechanismus. . . . .                    | 8  |
| Pharmakokinetik. . . . .                           | 7  | Resistenzmechanismen gegenüber 6-TG             | 8  |
| Toxizität . . . . .                                | 8  | Pharmakokinetik. . . . .                        | 8  |
|                                                    |    | Toxizität . . . . .                             | 9  |
| <b>IV–3.6 Platin-Analoga</b>                       |    | Pentostatin . . . . .                           | 11 |
| (W. J. ZELLER)                                     |    | Einführung. . . . .                             | 11 |
| Cisplatin . . . . .                                | 1  | Anwendungsgebiete . . . . .                     | 11 |
| Historisches . . . . .                             | 1  | Wirkungsmechanismus. . . . .                    | 11 |
| Anwendungsgebiete . . . . .                        | 1  | Pharmakokinetik. . . . .                        | 12 |
| Chemie, Reaktionen, Metabolismus . .               | 2  | Toxizität . . . . .                             | 12 |
| Wirkungsmechanismus. . . . .                       | 2  |                                                 |    |
| Resistenz gegenüber Cisplatin . . . . .            | 3  |                                                 |    |
| Pharmakokinetik. . . . .                           | 4  |                                                 |    |

## 0–2.2 Inhalt – Gesamtverzeichnis

### IV–3.9 Pyrimidin- und Pyrimidinnukleosid-Analoga (W. J. ZELLER)

|                                                                          |    |
|--------------------------------------------------------------------------|----|
| 5-Fluorouracil . . . . .                                                 | 1  |
| Einführung . . . . .                                                     | 1  |
| Anwendungsgebiete . . . . .                                              | 2  |
| Wirkungsmechanismus. . . . .                                             | 2  |
| Resistenz gegenüber 5-FU und seinen<br>Nukleosiden . . . . .             | 4  |
| Weitere Faktoren, die die Aktivierung<br>von 5-FU beeinflussen . . . . . | 5  |
| Pharmakokinetik. . . . .                                                 | 5  |
| Interaktion von 5-FU mit anderen<br>Substanzen . . . . .                 | 7  |
| Toxizität . . . . .                                                      | 9  |
| Cytosin-arabinosid . . . . .                                             | 10 |
| Einführung . . . . .                                                     | 10 |
| Anwendungsgebiete . . . . .                                              | 10 |
| Wirkungsmechanismus. . . . .                                             | 11 |
| Resistenz gegenüber Ara-C. . . . .                                       | 12 |
| Pharmakokinetik. . . . .                                                 | 12 |
| Interaktionen . . . . .                                                  | 13 |
| Toxizität . . . . .                                                      | 13 |

### IV–3.10 Anthrazykline (W. J. ZELLER)

|                                             |    |
|---------------------------------------------|----|
| Doxorubicin . . . . .                       | 1  |
| Daunorubicin. . . . .                       | 1  |
| Einführung . . . . .                        | 1  |
| Anwendungsgebiete . . . . .                 | 2  |
| Wirkungsmechanismus. . . . .                | 2  |
| Resistenz gegenüber Anthrazyklinen. . . . . | 8  |
| Pharmakokinetik. . . . .                    | 9  |
| Toxizität . . . . .                         | 10 |
| Epirubicin . . . . .                        | 13 |
| Einführung . . . . .                        | 13 |
| Anwendungsgebiete . . . . .                 | 13 |
| Wirkungsmechanismus. . . . .                | 14 |
| Pharmakokinetik. . . . .                    | 14 |
| Toxizität . . . . .                         | 15 |
| Idarubicin. . . . .                         | 16 |
| Einführung . . . . .                        | 16 |
| Anwendungsgebiete . . . . .                 | 16 |
| Wirkungsmechanismus. . . . .                | 16 |
| Pharmakokinetik. . . . .                    | 17 |
| Toxizität . . . . .                         | 18 |

### IV–3.11 Weitere Interkalantien (W. J. ZELLER)

|                              |   |
|------------------------------|---|
| Mitoxantron . . . . .        | 1 |
| Einführung . . . . .         | 1 |
| Anwendungsgebiete . . . . .  | 1 |
| Wirkungsmechanismus. . . . . | 2 |

|                                           |   |
|-------------------------------------------|---|
| Resistenz gegenüber Mitoxantron . . . . . | 2 |
| Pharmakokinetik. . . . .                  | 2 |
| Toxizität . . . . .                       | 2 |
| Amsacrin . . . . .                        | 3 |
| Einführung . . . . .                      | 3 |
| Anwendungsgebiete . . . . .               | 3 |
| Wirkungsmechanismus. . . . .              | 3 |
| Resistenz . . . . .                       | 4 |
| Pharmakokinetik. . . . .                  | 4 |
| Toxizität . . . . .                       | 5 |

### IV–3.12 Bleomycin (W. J. ZELLER)

|                                       |   |
|---------------------------------------|---|
| Bleomycin. . . . .                    | 1 |
| Einführung . . . . .                  | 1 |
| Anwendungsgebiete . . . . .           | 1 |
| Wirkungsmechanismus. . . . .          | 2 |
| Metabolische Inaktivierung, Resistenz | 4 |
| Pharmakokinetik. . . . .              | 5 |
| Toxizität . . . . .                   | 5 |

### IV–3.13 Weitere Antibiotika (W. J. ZELLER)

|                                           |   |
|-------------------------------------------|---|
| Mitomycin C . . . . .                     | 1 |
| Einführung . . . . .                      | 1 |
| Anwendungsgebiete . . . . .               | 1 |
| Wirkungsmechanismus. . . . .              | 1 |
| Resistenz gegenüber Mitomycin C . . . . . | 3 |
| Pharmakokinetik. . . . .                  | 3 |
| Toxizität . . . . .                       | 4 |
| Actinomycin D . . . . .                   | 4 |
| Einführung . . . . .                      | 4 |
| Anwendungsgebiete . . . . .               | 4 |
| Wirkungsmechanismus. . . . .              | 5 |
| Resistenz gegenüber Act-D. . . . .        | 5 |
| Pharmakokinetik. . . . .                  | 5 |
| Toxizität . . . . .                       | 6 |
| Mithramycin . . . . .                     | 6 |
| Einführung und Anwendungsgebiete. . . . . | 6 |
| Wirkungsmechanismus, Resistenz . . . . .  | 7 |
| Pharmakokinetik. . . . .                  | 7 |
| Toxizität . . . . .                       | 7 |

### IV–3.14 Vinca-Alkaloide (W. J. ZELLER)

|                              |   |
|------------------------------|---|
| Vincristin . . . . .         | 1 |
| Vinblastin. . . . .          | 1 |
| Vindesin . . . . .           | 1 |
| Einführung . . . . .         | 1 |
| Anwendungsgebiete . . . . .  | 1 |
| Struktur . . . . .           | 2 |
| Wirkungsmechanismus. . . . . | 2 |

|                                             |   |                                                        |   |
|---------------------------------------------|---|--------------------------------------------------------|---|
| Resistenz . . . . .                         | 3 | <b>IV–3.19 Mitotan</b>                                 |   |
| Pharmakokinetik . . . . .                   | 4 | (W. J. ZELLER)                                         |   |
| Toxizität . . . . .                         | 4 | Einführung . . . . .                                   | 1 |
| <b>IV–3.15 Taxane</b>                       |   | Wirkungsmechanismus . . . . .                          | 1 |
| (W. J. ZELLER)                              |   | Pharmakokinetik . . . . .                              | 1 |
| Taxol . . . . .                             | 1 | Toxizität . . . . .                                    | 2 |
| Einführung . . . . .                        | 1 | <b>IV–4 Tyrosinkinase-gerichtete Therapien in der</b>  |   |
| Anwendungsgebiete . . . . .                 | 1 | <b>Onkologie</b>                                       |   |
| Wirkungsmechanismus . . . . .               | 2 | (A. RADUJKOVIĆ UND J. TOPALY)                          |   |
| Resistenz . . . . .                         | 4 | Tyrosinkinasen und ihre Rolle bei der                  |   |
| Pharmakokinetik . . . . .                   | 4 | Pathogenese von malignen Erkrankungen . . . . .        | 1 |
| Toxizität . . . . .                         | 4 | Tyrosinkinaseinhibitoren . . . . .                     | 3 |
| Taxotere . . . . .                          | 5 | Tyrosinkinaseinhibitoren in der                        |   |
| Einführung . . . . .                        | 5 | Behandlung des Lungenkarzinoms . . . . .               | 4 |
| Anwendungsgebiete . . . . .                 | 5 | Tyrosinkinaseinhibitoren in der                        |   |
| Wirkungsmechanismus . . . . .               | 5 | CML-Therapie . . . . .                                 | 7 |
| Pharmakokinetik . . . . .                   | 6 | <b>IV–4.1 Angiogenese-Inhibitoren</b>                  |   |
| Toxizität . . . . .                         | 6 | (C. UNGER)                                             |   |
| <b>IV–3.16 Epipodophyllotoxine</b>          |   | Das VEGF/VEGF-Rezeptor-System . . . . .                | 1 |
| (W. J. ZELLER)                              |   | Antiangiogene Therapeutika in der                      |   |
| Etoposid . . . . .                          | 1 | Onkologie . . . . .                                    | 1 |
| Teniposid . . . . .                         | 1 | Monoklonale Antikörper . . . . .                       | 3 |
| Einführung . . . . .                        | 1 | Kleinmolekulare Tyrosinkinasehemmer . . . . .          | 5 |
| Anwendungsgebiete . . . . .                 | 2 | <b>IV–4.2 Aktuelle Entwicklungen in der molekular-</b> |   |
| Wirkungsmechanismus . . . . .               | 2 | <b>zielgerichteten Therapie solider Tumoren</b>        |   |
| Resistenz gegenüber Etoposid und            |   | (S. FRÖHLING)                                          |   |
| Teniposid . . . . .                         | 5 | Zusammenfassung . . . . .                              | 1 |
| Pharmakokinetik . . . . .                   | 5 | Prinzipien der onkogenen Signaltransduk-               |   |
| Interaktion . . . . .                       | 6 | tion . . . . .                                         | 1 |
| Toxizität . . . . .                         | 6 | Neue Ergebnisse zum Einsatz von Kinase-                |   |
| <b>IV–3.17 L-Asparaginase</b>               |   | inhibitoren bei Tumorentitäten mit etab-               |   |
| (W. J. ZELLER)                              |   | lierten therapeutischen Zielstrukturen . . . . .       | 2 |
| Einführung . . . . .                        | 1 | Identifizierung neuer therapeutischer Ziel-            |   |
| Anwendungsgebiete . . . . .                 | 1 | strukturen . . . . .                                   | 4 |
| Wirkungsmechanismus und Resistenz . . . . . | 1 | Erworbene Resistenz gegenüber molekular-               |   |
| Pharmakokinetik . . . . .                   | 2 | zielgerichteten Therapien . . . . .                    | 5 |
| Toxizität . . . . .                         | 2 | Strategien zur Überwindung von sekun-                  |   |
| Interaktion von L-Asparaginase mit          |   | därer Resistenz gegenüber molekular-                   |   |
| Methotrexat . . . . .                       | 3 | zielgerichteten Therapien . . . . .                    | 6 |
| <b>IV–3.18 Hydroxyharnstoff</b>             |   | Neue Entwicklungen bei der Therapie von                |   |
| (W. J. ZELLER)                              |   | KRAS-mutierten Tumoren . . . . .                       | 6 |
| Einführung . . . . .                        | 1 | Tumorentitäten ohne wirkungsvolle mole-                |   |
| Anwendungsgebiete . . . . .                 | 1 | kular-zielgerichtete Therapie . . . . .                | 7 |
| Wirkungsmechanismus . . . . .               | 1 | Zusammenfassung und Ausblick . . . . .                 | 7 |
| Resistenz . . . . .                         | 2 |                                                        |   |
| Pharmakokinetik . . . . .                   | 3 |                                                        |   |
| Toxizität . . . . .                         | 3 |                                                        |   |

## Band 2

|             |                                                                                                            |    |
|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>IV–5</b> | <b>Hormonale Therapie maligner Tumoren</b><br>(J. HOFFMANN, A. SOMMER, B. HAENDLER<br>und M. R. SCHNEIDER) |    |
|             | Grundlagen und Prinzip der hormonalen<br>Therapie . . . . .                                                | 1  |
|             | Einleitung und Definitionen . . . . .                                                                      | 1  |
|             | Angriffspunkte der Hormontherapie –<br>Hormonaler Regelkreis . . . . .                                     | 1  |
|             | Hormondeprivation – Entfernung der<br>Hormon-produzierenden Organe. . . . .                                | 2  |
|             | Hormondeprivation – Gonadotrope<br>Achse Hypothalamus – Hypophyse –<br>Ovarien. . . . .                    | 3  |
|             | Hormondeprivation – Hemmung der<br>Estrogen-Biosynthese. . . . .                                           | 3  |
|             | Hormondeprivation – Gonadotrope<br>Achse: Hypothalamus – Hypophyse<br>– Testis . . . . .                   | 5  |
|             | Hormondeprivation – Hemmung der<br>Androgen-Biosynthese . . . . .                                          | 5  |
|             | Hormonantagonisten – Hemmung der<br>Steroidhormonrezeptoren . . . . .                                      | 6  |
|             | Hormoninterferenz – Estrogene . . . . .                                                                    | 7  |
|             | Hormoninterferenz – Gestagene . . . . .                                                                    | 7  |
|             | Steroidhormonrezeptoren. . . . .                                                                           | 7  |
|             | Die Estrogenrezeptoren ER $\alpha$ und<br>ER $\beta$ . . . . .                                             | 9  |
|             | Der Progesteronrezeptor . . . . .                                                                          | 10 |
|             | Der Androgenrezeptor . . . . .                                                                             | 11 |
|             | Koregulatoren – Koaktivatoren. . . . .                                                                     | 11 |
|             | Koregulatoren – Korepressoren. . . . .                                                                     | 14 |
|             | Ligandenunabhängige Aktivierung der<br>Steroidhormonrezeptoren . . . . .                                   | 14 |
|             | Steroidhormon-„Response“-Element-<br>unabhängige Bindung von Steroidhor-<br>monrezeptoren an DNA . . . . . | 15 |
|             | Nicht-genomische Wirkungen von<br>Steroidhormonen . . . . .                                                | 15 |
|             | Hormon-sensitive Tumoren – Inzidenz,<br>Entstehung, Diagnose und<br>Therapiestrategien . . . . .           | 15 |
|             | Prostatakarzinom . . . . .                                                                                 | 15 |
|             | Mammakarzinom . . . . .                                                                                    | 17 |
|             | Karzinome des weiblichen<br>Genitaltrakts . . . . .                                                        | 22 |
|             | Weitere Hormonrezeptor-positive<br>Tumoren . . . . .                                                       | 23 |
|             | Medikamente für die hormonale<br>Therapie . . . . .                                                        | 24 |
|             | Hemmstoffe der Releasing-Hormone. . . . .                                                                  | 24 |
|             | Hormonantagonisten . . . . .                                                                               | 29 |

|                                                                   |    |
|-------------------------------------------------------------------|----|
| Hemmstoffe von Enzymen der Steroid-<br>hormonbiosynthese. . . . . | 31 |
| Antihormone . . . . .                                             | 39 |
| Endokrinresistenz . . . . .                                       | 50 |
| Ausblick und Zusammenfassung . . . . .                            | 51 |
| Abkürzungen . . . . .                                             | 52 |

|             |                                                            |    |
|-------------|------------------------------------------------------------|----|
| <b>IV–8</b> | <b>Pharmakokinetische Grundbegriffe</b><br>(R. E. PORT)    |    |
|             | Einleitung. . . . .                                        | 1  |
|             | Resorption, Bioverfügbarkeit . . . . .                     | 2  |
|             | Verteilung, Bindung . . . . .                              | 3  |
|             | Clearance, lineare Kinetik . . . . .                       | 4  |
|             | Lineare Ein-Kompartiment-Kinetik . . . . .                 | 6  |
|             | Lineare Zwei-Kompartiment-Kinetik . . . . .                | 10 |
|             | Mittlere Verweilzeit, „Modellfreie“<br>Auswertung. . . . . | 13 |
|             | Nichtlineare Kinetik . . . . .                             | 13 |
|             | Zusammenfassung, Schlussbemerkung. . . . .                 | 15 |

|               |                                                                                                                                                     |   |
|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| <b>IV–8.1</b> | <b>Populations-Pharmakokinetik und<br/>individuelle Dosisanpassung</b><br>(R. E. PORT)                                                              |   |
|               | Einleitung. . . . .                                                                                                                                 | 1 |
|               | Populationsanalyse . . . . .                                                                                                                        | 2 |
|               | Grundmodell . . . . .                                                                                                                               | 2 |
|               | Spärliche Daten. . . . .                                                                                                                            | 6 |
|               | Verschiebungsparameter . . . . .                                                                                                                    | 6 |
|               | Individuelle Dosisanpassung mit Popula-<br>tionsanalysen und Bayes-Verfahren. . . . .                                                               | 7 |
|               | Beispiel für die Ermittlung eines indivi-<br>duellen pharmakokinetischen Parameters<br>mittels Populationsanalyse und Bayes-<br>Verfahren . . . . . | 9 |

|             |                                                                                      |   |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---|
| <b>IV–9</b> | <b>Chronopharmakologie von Zytostatika</b><br>(M. HALLEK)                            |   |
|             | Chronobiologie . . . . .                                                             | 1 |
|             | Circadiane Rhythmen von für die Häma-<br>to-Onkologie relevanten Variablen . . . . . | 2 |
|             | Physiologische zeitliche Schwankungen<br>der Lympho- und Hämatopoese . . . . .       | 2 |
|             | Pathologische zeitliche Schwankungen<br>bei Krebspatienten . . . . .                 | 2 |
|             | Tierexperimentelle Daten zur Chrono-<br>toxizität von Zytostatika . . . . .          | 3 |
|             | Anthrazykline und Anthrazendione . . . . .                                           | 3 |
|             | Platinverbindungen. . . . .                                                          | 4 |
|             | Fluoropyrimidine. . . . .                                                            | 4 |
|             | Weitere Substanzen. . . . .                                                          | 5 |
|             | Klinische Studien zur Chrono-<br>pharmakologie von Zytostatika . . . . .             | 5 |

|                                                                                                                                                                                                                                         |    |  |  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|--|--|
| Kombinations-Chronotherapie mit THP und Cisplatin beim Ovarialkarzinom . . . . .                                                                                                                                                        | 5  |  |  |
| Circadiane Monotherapie mit Fluorodesoxyuridin beim Nierenzellkarzinom . . . . .                                                                                                                                                        | 5  |  |  |
| Chronotherapie des Kolonkarzinoms mit 5-Fluorouracil allein oder mit 5-FU-Kombinationen (5-FU/Folinsäure/Oxaliplatin) . . . . .                                                                                                         | 5  |  |  |
| Technische Voraussetzungen . . . . .                                                                                                                                                                                                    | 8  |  |  |
| Zusammenfassung . . . . .                                                                                                                                                                                                               | 8  |  |  |
| <b>IV–10 Resistenz/Resistenzüberwindung</b>                                                                                                                                                                                             |    |  |  |
| <b>IV–10.2 Multidrug-Resistenz: Klinische Bedeutung und therapeutische Ansätze</b><br>(S. HEGEWISCH-BECKER, D. HOSSFELD)                                                                                                                |    |  |  |
| Einleitung. . . . .                                                                                                                                                                                                                     | 1  |  |  |
| Nachweismethoden der MDR1-Genexpression . . . . .                                                                                                                                                                                       | 3  |  |  |
| Klinische Bedeutung des klassischen MDR-Phänotyps . . . . .                                                                                                                                                                             | 4  |  |  |
| Hämatologische Systemerkrankungen . . . . .                                                                                                                                                                                             | 4  |  |  |
| Solide Tumoren. . . . .                                                                                                                                                                                                                 | 6  |  |  |
| Ist eine Überwindung des MDR-Phänotyps möglich? . . . . .                                                                                                                                                                               | 9  |  |  |
| Chemoprotektion durch das MDR1-Gen als neuer Therapieansatz? . . . . .                                                                                                                                                                  | 10 |  |  |
| <b>IV–10.3 Resistenz gegenüber Alkylantien: methylierende und chlorethylierende Zytostatika</b><br>(B. KAINA)                                                                                                                           |    |  |  |
| Mechanismen der Zytotoxizität von Alkylantien . . . . .                                                                                                                                                                                 | 1  |  |  |
| Zytotoxizität methylierender Zytostatika O <sup>6</sup> -Methylguanin (O <sup>6</sup> MeG) ist eine zytotoxische Läsion. . . . .                                                                                                        | 2  |  |  |
| Rolle der Mismatch-Reparatur . . . . .                                                                                                                                                                                                  | 3  |  |  |
| O <sup>6</sup> MeG ist eine Apoptose-induzierende Läsion . . . . .                                                                                                                                                                      | 4  |  |  |
| Zytotoxizität von chlorethylierenden Zytostatika . . . . .                                                                                                                                                                              | 5  |  |  |
| Resistenz gegenüber methylierenden und chlorethylierenden Zytostatika . . . . .                                                                                                                                                         | 6  |  |  |
| Primäre versus erworbene Resistenz . . . . .                                                                                                                                                                                            | 7  |  |  |
| MGMT in Tumoren . . . . .                                                                                                                                                                                                               | 7  |  |  |
| Schlussfolgerungen hinsichtlich therapeutischer Maßnahmen . . . . .                                                                                                                                                                     | 8  |  |  |
| Spielt Basenexzision (BER) eine Rolle als Resistenzmechanismus? . . . . .                                                                                                                                                               | 8  |  |  |
| Weitere Faktoren der Alkylantienresistenz. . . . .                                                                                                                                                                                      | 9  |  |  |
| <b>IV–10.5 Inhibitoren der O<sup>6</sup>-Alkylguanin-DNA Alkyltransferase (O<sup>6</sup>-AGT): Möglichkeiten für die Therapie von Tumoren</b><br>(T. R. H. BÜCH, A. SKROTZKI, A. MAGULL-SELTENREICH und W.J. ZELLER)                    |    |  |  |
| Einleitung. . . . .                                                                                                                                                                                                                     | 1  |  |  |
| Abkürzungen . . . . .                                                                                                                                                                                                                   | 3  |  |  |
| DNA-Quervernetzungen als Ursache für die Zytotoxizität der CENUs . . . . .                                                                                                                                                              | 3  |  |  |
| O <sup>6</sup> -Alkylguanin-DNA-Alkyltransferase (O <sup>6</sup> -AGT): Vorkommen, Substratspezifität, Wirkungsmechanismus. . . . .                                                                                                     | 7  |  |  |
| O <sup>6</sup> -AGT als Schutzfaktor gegenüber kanzerogen wirkenden O <sup>6</sup> -Alkylguanin-Addukten – Erhöhtes Risiko von Zweitneoplasien nach Kombinationstherapie mit O <sup>6</sup> -AGT-Inhibitoren und Alkylantien? . . . . . | 8  |  |  |
| Bestimmung der O <sup>6</sup> -AGT-Aktivität. . . . .                                                                                                                                                                                   | 9  |  |  |
| Beeinflussung der O <sup>6</sup> -AGT-Aktivität: Induktoren und Hemmstoffe . . . . .                                                                                                                                                    | 9  |  |  |
| Induktoren der O <sup>6</sup> -AGT-Aktivität . . . . .                                                                                                                                                                                  | 10 |  |  |
| Hemmstoffe der O <sup>6</sup> -AGT. . . . .                                                                                                                                                                                             | 10 |  |  |
| Steigerung der zytotoxischen Wirkung von Alkylantien durch Hemmung der O <sup>6</sup> -AGT in vitro . . . . .                                                                                                                           | 11 |  |  |
| Steigerung der zytotoxischen Wirkung von Alkylantien durch Hemmung der O <sup>6</sup> -AGT in vivo. . . . .                                                                                                                             | 13 |  |  |
| Klinische Studien . . . . .                                                                                                                                                                                                             | 15 |  |  |
| Methylierende Verbindungen als O <sup>6</sup> -AGT-Hemmstoffe. . . . .                                                                                                                                                                  | 15 |  |  |
| Pseudosubstrate als O <sup>6</sup> -AGT-Hemmstoffe . . . . .                                                                                                                                                                            | 17 |  |  |
| Bewertung und Ausblick . . . . .                                                                                                                                                                                                        | 20 |  |  |
| <b>IV–10.6 Inhibitoren der Poly-ADP-Ribose-Polymerasen: Wirkungsweise und mögliche Indikationen für die Therapie von Tumoren</b><br>(A. MANGERICH und A. BÜRKLE)                                                                        |    |  |  |
| Rolle der Poly-ADP-Ribose-Polymerasen in der Karzinogenese . . . . .                                                                                                                                                                    | 1  |  |  |
| Pharmakologie der PARP-Inhibitoren . . . . .                                                                                                                                                                                            | 3  |  |  |
| PARP-Inhibitoren als monotherapeutische Agenzien in der Onkologie . . . . .                                                                                                                                                             | 5  |  |  |
| PARP-Inhibitoren in der Kombinationstherapie von Tumoren . . . . .                                                                                                                                                                      | 8  |  |  |
| Kombinationstherapie mit alkylierenden Agenzien . . . . .                                                                                                                                                                               | 8  |  |  |
| Kombinationstherapie mit Platinverbindungen . . . . .                                                                                                                                                                                   | 9  |  |  |
| Kombinationstherapie mit Topoisomerase-Inhibitoren . . . . .                                                                                                                                                                            | 10 |  |  |
| Kombinationstherapie mit Bestrahlung . . . . .                                                                                                                                                                                          | 10 |  |  |
| Schlussfolgerungen . . . . .                                                                                                                                                                                                            | 11 |  |  |

# IV–10.7 Strahlenempfindlichkeit von Tumorzellen

(E. DIKOMEY, K. BORGMANN, M. KRIEGS,  
W. MANSOUR, C. PETERSEN, T. RIECKMANN)

|                                                                       |    |
|-----------------------------------------------------------------------|----|
| Einleitung. . . . .                                                   | 1  |
| DNA-Reparatur . . . . .                                               | 1  |
| Erzeugung von DNA-Schäden durch<br>ionisierende Bestrahlung . . . . . | 1  |
| Initiale Schadenserkennung und Verar-<br>beitung . . . . .            | 1  |
| Kinetik der Doppelstrangbruchrepara-<br>tur . . . . .                 | 2  |
| Mechanismen der Doppelstrangbruch-<br>reparatur . . . . .             | 3  |
| Hierarchie der Doppelstrangbruchrepa-<br>raturwege. . . . .           | 4  |
| Zellinaktivierung. . . . .                                            | 5  |
| Mitotischer Zelltod. . . . .                                          | 5  |
| Apoptose und Nekrose . . . . .                                        | 6  |
| Zellzyklusarrest und Differenzierung .                                | 6  |
| Nachweis der Strahlenempfindlichkeit .                                | 7  |
| Variation der Strahlenempfindlichkeit . .                             | 7  |
| Zellzyklus . . . . .                                                  | 8  |
| Hypoxie . . . . .                                                     | 8  |
| Tumorstammzellen. . . . .                                             | 9  |
| Signaling . . . . .                                                   | 9  |
| Onkogene . . . . .                                                    | 10 |
| Tumorentitäten . . . . .                                              | 10 |
| Therapie . . . . .                                                    | 11 |
| Fraktionierung . . . . .                                              | 11 |
| Strahlenart . . . . .                                                 | 12 |
| Radiochemotherapie . . . . .                                          | 12 |
| Targeting . . . . .                                                   | 12 |
| EGFR. . . . .                                                         | 13 |
| PARP-1 . . . . .                                                      | 13 |
| CHK1 und CHK2 . . . . .                                               | 13 |
| Prädiktive Tests. . . . .                                             | 14 |
| SF2 . . . . .                                                         | 14 |
| DNA-Reparaturfoci . . . . .                                           | 14 |
| Immunhistochemie . . . . .                                            | 15 |
| p53 und Apoptose . . . . .                                            | 15 |
| Genexpression . . . . .                                               | 16 |
| Ausblick . . . . .                                                    | 16 |

# IV–11 Zytokine in der Tumorthherapie

(G. MASCHMEYER)

|                                                                        |   |
|------------------------------------------------------------------------|---|
| Konzepte für den Einsatz von Zytokinen<br>zur Tumorthherapie . . . . . | 1 |
| Interferon-alpha . . . . .                                             | 1 |
| Interleukin-2 . . . . .                                                | 2 |
| Tumornekrosefaktor-alpha . . . . .                                     | 3 |
| Hämatopoetische Wachstumsfaktoren . .                                  | 3 |

|                                                                              |   |
|------------------------------------------------------------------------------|---|
| Granulozyten/Makrophagen-Kolonie-<br>stimulierender Faktor (GM-CSF). . . . . | 3 |
| Granulozyten-Kolonie-stimulierender<br>Faktor (G-CSF). . . . .               | 5 |
| Erythropoetin . . . . .                                                      | 6 |
| Interleukin-6 . . . . .                                                      | 7 |

# IV–12 Neuentwicklungen in der Antikörpertherapie (M. ARNDT, P. DIEBOLDER und J. KRAUSS)

|                                                                                                                 |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Historische Meilensteine auf dem<br>Erfolgsweg rekombinanter Antikörper<br>in die Immuntherapie. . . . .        | 1  |
| Immuntherapie mit „Antiseren“ . . . . .                                                                         | 1  |
| Hybridomtechnologie – Murine mono-<br>klonale Antikörper . . . . .                                              | 2  |
| Chimäre monoklonale Antikörper . . . .                                                                          | 3  |
| Humanisierung monoklonaler<br>Antikörper . . . . .                                                              | 4  |
| Humane Antikörper . . . . .                                                                                     | 4  |
| Wirkmechanismen therapeutischer<br>Antikörper . . . . .                                                         | 7  |
| „Klassische“ Effektormechanismen . . .                                                                          | 7  |
| Bioregulatorische Mechanismen . . . .                                                                           | 8  |
| Effektorzelltargeting – Bispezifische<br>Antikörper . . . . .                                                   | 9  |
| Erweiterte Effektor-Mechanismen . . .                                                                           | 11 |
| Von der Biotechnologie zu modernen<br>onkologischen Therapieansätzen mit<br>rekombinanten Antikörpern . . . . . | 16 |
| Zur Therapie zugelassene murine<br>Antikörper und Immunkonjugate . . . .                                        | 16 |
| Zur Therapie zugelassene chimäre<br>Antikörper . . . . .                                                        | 18 |
| Zur Therapie zugelassene humanisierte<br>Antikörper . . . . .                                                   | 20 |
| Zur Therapie zugelassene humane<br>Antikörper . . . . .                                                         | 23 |

# IV–13 Immuntherapie maligner Tumoren unter besonderer Berücksichtigung der aktiv- spezifischen Immuntherapie (V. SCHIRRMACHER)

|                                                                                |   |
|--------------------------------------------------------------------------------|---|
| Entwicklung biotherapeutischer<br>Verfahren in der Krebstherapie. . . . .      | 1 |
| Neuere Erkenntnisse aus der immuno-<br>logischen Grundlagenforschung . . . . . | 2 |
| Zelluläre Immunabwehr . . . . .                                                | 2 |
| Kostimulatorische Signale zur T-Zell-<br>Aktivierung. . . . .                  | 3 |
| Aktiv-spezifische Immuntherapie. . . . .                                       | 5 |
| Wirknachweis an metastasierenden<br>Tiertumoren . . . . .                      | 5 |

|              |                                                                                                                     |    |              |                                                                                                                                                         |    |
|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
|              | Wirkungsmechanismus NDV Virus-modifizierter Tumorzellvakzine . . . . .                                              | 8  |              | Wirkstoffträger (Carrier) . . . . .                                                                                                                     | 1  |
|              | Klinische ASI-Studien . . . . .                                                                                     | 10 |              | Antitumorsubstanzen für die interstitielle Chemotherapie . . . . .                                                                                      | 2  |
|              | Malignes Melanom. . . . .                                                                                           | 10 |              | Experimentelle Untersuchungen mit Liposomen . . . . .                                                                                                   | 2  |
|              | Kolorektales Karzinom. . . . .                                                                                      | 12 |              | Wirkstoffretardierung der Liposomen . . . . .                                                                                                           | 3  |
|              | Zusammenfassung und Ausblick . . . . .                                                                              | 14 |              | Präklinische Therapiestudien mit Methotrexat- und Mitoxantron-Liposomen . . . . .                                                                       | 4  |
| <b>IV–14</b> | <b>Antikörper-gestützte Therapieverfahren bei Non-Hodgkin-Lymphomen der B-Zellreihe (B-NHL)</b><br>(G. MOLDENHAUER) |    |              | Interstitielle Therapie mit Methotrexat-liposomen. . . . .                                                                                              | 4  |
|              | Einleitung. . . . .                                                                                                 | 1  |              | Interstitielle Therapie mit Mitoxantron-liposomen. . . . .                                                                                              | 4  |
|              | Monoklonale Antikörper . . . . .                                                                                    | 1  |              | Hauptindikation: Maligne Gliome . . . . .                                                                                                               | 5  |
|              | Differenzierungsantigene der Lymphozyten . . . . .                                                                  | 2  |              | Zusammenfassung . . . . .                                                                                                                               | 6  |
|              | Antikörperwirkungen gegen Tumorzellen                                                                               | 3  | <b>IV–17</b> | <b>Proteinkinase-C-Inhibitoren</b><br>(H.H. GRUNICKE)                                                                                                   |    |
|              | Unkonjugierte monoklonale Antikörper . . . . .                                                                      | 4  |              | Einleitung. . . . .                                                                                                                                     | 1  |
|              | Immuntoxine und Fusionsprotein-Toxine                                                                               | 6  |              | Biochemie. . . . .                                                                                                                                      | 1  |
|              | Radioaktiv markierte monoklonale Antikörper . . . . .                                                               | 9  |              | Rolle der PKC bei der Regulation der Tumorzellproliferation und der Apoptose                                                                            | 2  |
|              | Bispezifische Antikörper . . . . .                                                                                  | 11 |              | PKC und Resistenz . . . . .                                                                                                                             | 4  |
|              | Zukünftige Entwicklungen . . . . .                                                                                  | 13 |              | PKC-Isoformen als Zytostatika in klinischer bzw. präklinischer Prüfung . . . . .                                                                        | 4  |
| <b>IV–15</b> | <b>Monoklonale Antikörper in der Therapie solider Tumoren</b><br>(R. GRUBER, R. MAUERER)                            |    | <b>IV–20</b> | <b>Antisense-Nukleinsäuren in der Therapie maligner Tumoren</b><br>(K.-H. SCHLINGENSIEPEN, P. JACHIMCZAK, B. BLASS, S. SCHMAUS, C. SEITZ, H. HEINRICHS) |    |
|              | Einleitung. . . . .                                                                                                 | 1  |              | Einleitung. . . . .                                                                                                                                     | 1  |
|              | Immuntherapie maligner Tumoren . . . . .                                                                            | 1  |              | Therapeutische Möglichkeiten der Antisense-Technologie . . . . .                                                                                        | 1  |
|              | Aufbau und biologische Aktivität von Antikörpern . . . . .                                                          | 4  |              | Oligonukleotid-Therapeutika. . . . .                                                                                                                    | 1  |
|              | Einsatz monoklonaler Antikörper in der Tumorimmunologie. . . . .                                                    | 7  |              | Antisense-Mechanismus . . . . .                                                                                                                         | 2  |
|              | Besonderheiten der Immuntherapie solider Tumoren . . . . .                                                          | 8  |              | Chemische Modifikationen von Antisense-Oligonukleotiden . . . . .                                                                                       | 2  |
|              | Monoklonale Antikörper und Antikörperkonstrukte . . . . .                                                           | 9  |              | Sequenzauswahl . . . . .                                                                                                                                | 5  |
|              | Klinische Studien zur Therapie mit monoklonalen Antikörpern. . . . .                                                | 12 |              | Pharmakokinetik und Toxikologie von Phosphorothioaten . . . . .                                                                                         | 5  |
|              | Trastuzumab (Herceptin). . . . .                                                                                    | 12 |              | Ziele der Antisense-Therapie . . . . .                                                                                                                  | 5  |
|              | Cetuximab (Erbix). . . . .                                                                                          | 13 |              | Supportive Tumorthherapie . . . . .                                                                                                                     | 6  |
|              | Panitumumab (Vectibix). . . . .                                                                                     | 13 |              | Direkte Tumorthherapie . . . . .                                                                                                                        | 6  |
|              | Bevacizumab (Avastin). . . . .                                                                                      | 13 |              | Präklinische Forschung: Der Transforming Growth Factor-Beta 2 Inhibitor Trabedersen (AP 12009) . . . . .                                                | 10 |
|              | Wie sieht die Zukunft der Antikörpertherapie aus? . . . . .                                                         | 14 |              | Klinische Entwicklung und Ergebnisse klinischer Studien mit Trabedersen (AP 12009) . . . . .                                                            | 12 |
| <b>IV–16</b> | <b>Interstitielle Chemotherapie von malignen Gliomen</b><br>(B. WOWRA)                                              |    |              | Zusammenfassung/Ausblick . . . . .                                                                                                                      | 13 |
|              | Definition. . . . .                                                                                                 | 1  | <b>IV–21</b> | <b>Somatischer Gentransfer in der Onkologie</b><br>(CH. BAUM, W. OSTERTAG)                                                                              |    |
|              | Vorteile der interstitiellen Chemotherapie                                                                          | 1  |              | Einleitung. . . . .                                                                                                                                     | 1  |
|              | Probleme der interstitiellen Substanzapplikation . . . . .                                                          | 1  |              | Vektoren – Grundlagen. . . . .                                                                                                                          | 1  |

## 0-2.2 Inhalt – Gesamtverzeichnis

|                                                                                                                                     |    |                                                                                                                                                                   |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| cis und trans . . . . .                                                                                                             | 2  | Sensitivierung von Tumorzellen gegen-<br>über Strahlen- und Chemotherapie. . . . .                                                                                | 9  |
| Transmissionsrisiko . . . . .                                                                                                       | 3  | III. rAAV-Vektoren in der Gentherapie<br>von Tumoren: Grundlagen für den<br>Einsatz vom AAV in der Gentherapie. . . . .                                           | 11 |
| Genetische Sicherheit. . . . .                                                                                                      | 3  | Einführung. . . . .                                                                                                                                               | 11 |
| Retrovirale Vektoren . . . . .                                                                                                      | 4  | Ausgewählte Grundlagen der<br>AAV-Biologie. . . . .                                                                                                               | 11 |
| Lebenszyklus und resultierende<br>Merkmale . . . . .                                                                                | 6  | Replikation und Lebenszyklus des AAV . . . . .                                                                                                                    | 12 |
| Onkologisch relevante Zielzellen des<br>retroviralen Gentransfers. . . . .                                                          | 10 | rAAV-Vektoren: Potential und Probleme . . . . .                                                                                                                   | 13 |
| Alternativen zum retroviralen<br>Gentransfer. . . . .                                                                               | 13 | Produktion von rAAV-Partikeln . . . . .                                                                                                                           | 14 |
| Anwendungsmöglichkeiten des<br>somatischen Gentransfers. . . . .                                                                    | 14 | Anwendung von rAAV-Vektoren in der<br>Gentherapie. . . . .                                                                                                        | 14 |
| Genmarkierung. . . . .                                                                                                              | 14 | Anwendung von rAAV-Vektoren<br>in der Gentherapie von Tumoren<br>(experimentelle Studien) . . . . .                                                               | 16 |
| Resistenzgentransfer . . . . .                                                                                                      | 15 | Klinische Studien mit rAAV-Vektoren . . . . .                                                                                                                     | 16 |
| Suizidgentransfer . . . . .                                                                                                         | 17 | IV-21.3 <b>Gentherapie: Insertionsmutagenese und<br/>Integrationsanalyse</b><br>(F.A. GIORDANO, P. MAIER, J.-U. APPELT,<br>S. FRUEHAUF, W.J. ZELLER und S. LAUFS) |    |
| Immunmodulation (Tumorstabilisierung) . . . . .                                                                                     | 19 | Einleitung. . . . .                                                                                                                                               | 1  |
| Adoptive Immuntherapie . . . . .                                                                                                    | 20 | Methoden zur Detektion viraler<br>Integrationsorte. . . . .                                                                                                       | 2  |
| Tumorantagonistische Zelltherapie. . . . .                                                                                          | 20 | Inverse PCR . . . . .                                                                                                                                             | 3  |
| Replizierende Viren. . . . .                                                                                                        | 21 | Arbiträre Primer . . . . .                                                                                                                                        | 3  |
| Onkogenantagonismus. . . . .                                                                                                        | 21 | LAM-PCR (Linear-amplification-<br>mediated PCR) . . . . .                                                                                                         | 4  |
| Antiangiogenese . . . . .                                                                                                           | 22 | LM-PCR (Ligation-mediated PCR) . . . . .                                                                                                                          | 4  |
| Organoide . . . . .                                                                                                                 | 22 | EFRAM-PCR (Exponential fragment<br>marking PCR) . . . . .                                                                                                         | 5  |
| Zusammenfassung und Ausblick . . . . .                                                                                              | 22 | MDA (Multiple Displacement<br>Amplification) . . . . .                                                                                                            | 6  |
| IV-21.2 <b>Parvoviren in der Krebs- und Gentherapie</b><br>(C. CZIEPLUCH, J. R. SCHLEHOFER und<br>M. R. VELDWIJK)                   |    | Integrationsanalyse . . . . .                                                                                                                                     | 6  |
| I. Autonome Parvoviren in der<br>Gentherapie von Krebserkrankungen. . . . .                                                         | 1  | Integrationsmuster von Gentherapie-<br>vektoren . . . . .                                                                                                         | 11 |
| Infektion, Replikation und Vermehrung<br>autonomer Parvoviren . . . . .                                                             | 2  | Zufallsverteilungen. . . . .                                                                                                                                      | 11 |
| Welche Befunde sprechen für eine<br>Anwendung autonomer Parvoviren in der<br>Therapie von Krebserkrankungen . . . . .               | 2  | MLV (Maus-Leukämie-Virus) . . . . .                                                                                                                               | 12 |
| (Prä)-neoplastische Zellen als bevor-<br>zugte Ziele der Parvovirus-induzierten<br>Lyse: Ergebnisse aus der Zellkultur . . . . .    | 2  | HIV (Humanes Immundefizienz-Virus) . . . . .                                                                                                                      | 15 |
| Parvoviren verhindern Tumor-<br>wachstum in Tieren . . . . .                                                                        | 3  | Integrationsdatenbanken . . . . .                                                                                                                                 | 16 |
| Fehlen natürlicher Infektionen des Men-<br>schen mit Parvoviren H-1 und MVM. . . . .                                                | 4  | Glossar . . . . .                                                                                                                                                 | 18 |
| Ergebnisse aus frühen Therapieversuchen<br>beim Menschen. . . . .                                                                   | 5  | IV-22 <b>Gentherapie von Tumoren –<br/>Klinischer Status praesens</b><br>(N. WENTZENSEN und M. VON KNEBEL<br>DOEBERITZ)                                           |    |
| Rekombinante autonome Parvoviren . . . . .                                                                                          | 5  | Einleitung. . . . .                                                                                                                                               | 1  |
| „Capsid-replacement“-Vektoren . . . . .                                                                                             | 5  | Allgemeine Grundlagen der Gentherapie<br>Transfer von Nukleinsäuren,<br>transferierte Gene . . . . .                                                              | 2  |
| Präklinische Studien mit rekombinanten<br>autonomen Parvoviren . . . . .                                                            | 6  | Vektoren der Gentherapie . . . . .                                                                                                                                | 3  |
| Ausblick . . . . .                                                                                                                  | 8  | Studientypen, Verlaufs- und<br>Erfolgskontrollen. . . . .                                                                                                         | 6  |
| II. Andeno-assoziierte Viren: Anti-Krebs-<br>Eigenschaften und Sensibilisierung von<br>Krebszellen gegenüber Therapeutika . . . . . | 8  |                                                                                                                                                                   |    |
| Tumorsuppressive Eigenschaften<br>von AAV . . . . .                                                                                 | 8  |                                                                                                                                                                   |    |

|              |                                          |    |              |                                              |    |
|--------------|------------------------------------------|----|--------------|----------------------------------------------|----|
|              | Nicht-onkologische Gentherapiestudien    | 6  |              | Ph/BCR-ABL-positive ALL                      | 12 |
|              | Risiken und Nebenwirkungen der           |    |              | Therapieansprechen und minimale              |    |
|              | Gentherapie                              | 7  |              | Resterkrankung (MRD)                         | 12 |
|              | Gentherapie von Tumoren                  | 8  |              | Risikogruppen-adaptierte Therapie            | 13 |
|              | Besondere Aspekte der Gentherapie        |    |              | Therapie des Rezidivs                        | 13 |
|              | von Tumoren                              | 8  |              | Nachsorge                                    | 13 |
|              | Tumorzellen als Ziel der Gentherapie     | 10 |              | Prognose                                     | 13 |
|              | Systemische Gentherapie                  | 12 |              | GMALL-Studien und Kompetenznetz              | 14 |
|              | Zusammenfassung und Ausblick             | 13 |              |                                              |    |
| <b>V</b>     | <b>Spezielle Diagnostik und Therapie</b> |    | <b>V-1.2</b> | <b>Akute lymphoblastische Leukämie (ALL)</b> |    |
| <b>V-1</b>   | <b>Hämatologische und lymphatische</b>   |    |              | <b>im Kindesalter</b>                        |    |
|              | <b>Erkrankungen</b>                      |    |              | (V. BINDER, A. BORKHARDT)                    |    |
| <b>V-1.1</b> | <b>Akute lymphatische Leukämie (ALL)</b> |    |              | Definition                                   | 1  |
|              | <b>im Erwachsenenalter</b>               |    |              | Vorkommen                                    | 1  |
|              | (N. GÖKBUGET, D. HOELZER)                |    |              | Ätiologie                                    | 1  |
|              | Inzidenz                                 | 1  |              | Klinisches Erscheinungsbild                  | 1  |
|              | Ätiologie und Epidemiologie              | 1  |              | Prognose                                     | 2  |
|              | Pathogenese                              | 1  |              | Diagnostik                                   | 2  |
|              | Klassifizierung                          | 2  |              | Klassifikation der ALL-Subtypen,             |    |
|              | Morphologie                              | 2  |              | wichtige Prognosefaktoren                    | 3  |
|              | Immunphänotypisierung                    | 2  |              | Immunphänotypisierung                        | 3  |
|              | Zytogenetik und Molekulargenetik         | 4  |              | Zytogenetik/numerische Aberrationen          | 4  |
|              | Bestimmung der minimalen Rest-           |    |              | Zytogenetik/strukturelle Aberrationen        | 4  |
|              | erkrankung                               | 4  |              | Molekulargenetik                             | 4  |
|              | Tumorstadien                             | 5  |              | Neue Hochdurchsatzdiagnostik-                |    |
|              | Diagnostik und Möglichkeiten einer       |    |              | methoden                                     | 6  |
|              | Früherkennung                            | 5  |              | Minimale Resterkrankung (MRD)                | 6  |
|              | Früherkennung                            | 5  |              | Differenzialdiagnostik                       | 6  |
|              | Diagnostik                               | 5  |              | Grundprinzipien der Chemotherapie            | 7  |
|              | Allgemeine Therapiestrategie und         |    |              | Allogene hämatopoetische Stammzell-          |    |
|              | Supportivtherapie                        | 7  |              | transplantation (HSZT)                       | 8  |
|              | Systemische Chemotherapie                | 7  |              | Rezidivtherapie                              | 8  |
|              | Induktionstherapie                       | 7  |              | Stammzelltransplantation                     | 9  |
|              | Konsolidierungstherapie                  | 8  |              | Immuntherapie                                | 9  |
|              | Erhaltungstherapie                       | 8  |              | Immuntherapie mit Antikörpern                | 10 |
|              | Stammzelltransplantation                 | 8  |              | Neue Therapiestrategien                      | 10 |
|              | Allogene SZT von Familienspendern        | 8  |              | Nukleosidanaloga                             | 10 |
|              | Fremdspender-SZT                         | 9  |              | PNP-Inhibitoren                              | 10 |
|              | Autologe SZT                             | 9  |              | Kinaseinhibitoren                            | 10 |
|              | Neue Verfahren in der Stammzell-         |    |              | Andere Inhibitoren therapeutischer           |    |
|              | transplantation                          | 9  |              | Zielstrukturen                               | 10 |
|              | Indikation für die Stammzell-            |    |              | Supportivtherapie                            | 11 |
|              | transplantation                          | 9  |              | Spätfolgen                                   | 11 |
|              | ZNS-Befall und ZNS-Prophylaxe            | 10 |              | Zusammenfassung                              | 12 |
|              | Strahlentherapie                         | 10 | <b>V-1.3</b> | <b>Akute myeloische Leukämien</b>            |    |
|              | ZNS-Bestrahlung                          | 10 |              | (J. KRAUTER und G. HEIL)                     |    |
|              | Mediastinal-Bestrahlung                  | 10 |              | Allgemeines                                  | 1  |
|              | Prognosefaktoren und Risikogruppen-      |    |              | Inzidenz                                     | 1  |
|              | adaptierte Therapie                      | 10 |              | Ätiologie und Epidemiologie                  | 2  |
|              | Alter                                    | 11 |              | Genetische Faktoren                          | 2  |
|              | Immunologische Subtypen                  | 11 |              | Infektionen                                  | 2  |
|              |                                          |    |              | Ionisierende Strahlen                        | 2  |
|              |                                          |    |              | Medikamente                                  | 3  |

## 0–2.2 Inhalt – Gesamtverzeichnis

|                                                |    |                                             |    |
|------------------------------------------------|----|---------------------------------------------|----|
| Chemikalien . . . . .                          | 3  | Extramedulläre AML . . . . .                | 22 |
| Zigarettenrauchen . . . . .                    | 3  | AML in der Schwangerschaft . . . . .        | 23 |
| Elektromagnetische Felder . . . . .            | 3  | Therapie der akuten Promyelozyten-          |    |
| Diagnostik . . . . .                           | 4  | leukämie (APL). . . . .                     | 23 |
| Morphologie und Zytochemie . . . . .           | 4  | Therapie der rezidierten und refrak-        |    |
| Immuntypisierung . . . . .                     | 4  | tären AML . . . . .                         | 24 |
| Zytogenetik . . . . .                          | 5  | Supportive Therapie . . . . .               | 24 |
| Molekulargenetik . . . . .                     | 5  | Hämatopoetische Wachstumsfaktoren           | 24 |
| Klassifikation. . . . .                        | 7  | Prophylaxe der Hyperurikämie. . . . .       | 25 |
| FAB-Klassifikation . . . . .                   | 7  | Substitution von Blutprodukten . . . . .    | 25 |
| Morphologisch-immunologisch-zyto-              |    | Infektprophylaxe . . . . .                  | 25 |
| genetische (MIC) Klassifikation . . . . .      | 7  | Therapie von Infektionen. . . . .           | 25 |
| WHO-Klassifikation der AML. . . . .            | 8  | Nachsorge . . . . .                         | 26 |
| AML mit rekurrenten genetischen                |    | Ausblick . . . . .                          | 26 |
| Veränderungen . . . . .                        | 9  |                                             |    |
| AML mit Myelodysplasie-assoziierten            |    | <b>V–1.4 Chronische myeloische Leukämie</b> |    |
| Veränderungen . . . . .                        | 9  | (R. HEHLMANN, S. JUNG-MUNKWITZ,             |    |
| Therapie-assoziierte myeloische Neo-           |    | S. SAUßELE)                                 |    |
| plasien . . . . .                              | 10 | Definition. . . . .                         | 1  |
| AML, nicht anderweitig klassifiziert. . . . .  | 10 | Vorkommen und Häufigkeit . . . . .          | 1  |
| Myeloide Sarkome . . . . .                     | 10 | Ätiologie . . . . .                         | 2  |
| Myeloide Proliferation, assoziiert zum         |    | Geschichtlicher Überblick . . . . .         | 2  |
| Down-Syndrom . . . . .                         | 10 | Zytogenetik und Molekularbiologie . . . . . | 3  |
| Blastische Neoplasie der plasmazytoi-          |    | Philadelphia-Chromosom . . . . .            | 5  |
| den dendritischen Zellen . . . . .             | 10 | BCR-ABL-Gen-Rearrangierung . . . . .        | 5  |
| Akute Leukämien unklarer Linien-               |    | Klinisches Bild . . . . .                   | 6  |
| zugehörigkeit . . . . .                        | 11 | Symptome . . . . .                          | 6  |
| Prognostische Faktoren . . . . .               | 11 | Körperliche Befunde . . . . .               | 7  |
| Patienten-assoziierte Faktoren . . . . .       | 11 | Blutbild und Laborparameter . . . . .       | 7  |
| AML-assoziierte Faktoren . . . . .             | 11 | Knochenmarkbefunde . . . . .                | 7  |
| Zytogenetik . . . . .                          | 11 | Diagnostik . . . . .                        | 8  |
| Molekulargenetik . . . . .                     | 12 | Differenzialdiagnose . . . . .              | 8  |
| ELN-Risikoklassifikation . . . . .             | 13 | Prognose-Faktoren . . . . .                 | 8  |
| Andere . . . . .                               | 13 | Krankheitsverlauf. . . . .                  | 9  |
| Therapieansprechen und minimale                |    | Stadieneinteilung . . . . .                 | 9  |
| Resterkrankung . . . . .                       | 14 | Therapie . . . . .                          | 10 |
| Therapie . . . . .                             | 14 | Imatinib . . . . .                          | 10 |
| Patienten bis 60 Jahre . . . . .               | 14 | TKI der zweiten Generation . . . . .        | 12 |
| Allgemeines. . . . .                           | 14 | Interferon (IFN) . . . . .                  | 12 |
| Induktionstherapie . . . . .                   | 15 | Leukapherese. . . . .                       | 12 |
| Postremissionstherapie . . . . .               | 15 | Therapie bei Imatinibversagen . . . . .     | 12 |
| Chemotherapie . . . . .                        | 15 | Therapie der Blastenkrise. . . . .          | 15 |
| Autologe Stammzelltransplantation . . . . .    | 16 | Molekulares Monitoring und                  |    |
| Allogene Stammzelltransplantation . . . . .    | 16 | Mutationsanalyse. . . . .                   | 15 |
| Patienten über 60 Jahre. . . . .               | 17 | Ansprechkriterien und Verlaufskontrollen    | 16 |
| Intensive Therapie . . . . .                   | 17 | Schlussbemerkungen . . . . .                | 18 |
| Palliative Therapie . . . . .                  | 18 |                                             |    |
| Risiko-adaptierte Therapiestrategien. . . . .  | 18 | <b>V–1.5 Myelodysplastische Syndrome</b>    |    |
| Molekulare Therapiestrategien. . . . .         | 19 | (A. GIAGOUNIDIS, U. GERMING und C. AUL)     |    |
| Priming-Strategien . . . . .                   | 20 | Einleitung. . . . .                         | 1  |
| Beurteilungskriterien des Therapie-            |    | Epidemiologie. . . . .                      | 1  |
| erfolgs . . . . .                              | 21 | Ursachen myelodysplastischer Syndrome       | 1  |
| Besondere therapeutische Situationen . . . . . | 22 | Pathophysiologie . . . . .                  | 2  |
| Hyperleukozytose . . . . .                     | 22 | Zytogenetische Anomalien . . . . .          | 3  |

|                                                                                                                 |    |                                                                                        |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|----------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Molekulare Anomalien . . . . .                                                                                  | 3  | Biologie . . . . .                                                                     | 1  |
| Epigenetische Modifikationen . . . . .                                                                          | 4  | Historische Entwicklung . . . . .                                                      | 1  |
| Myelodysplastische Syndrome mit<br>isolierter Deletion am langen Arm von<br>Chromosom 5 [del(5q) MDS] . . . . . | 5  | Ätiologie und H-RS-Zellen . . . . .                                                    | 1  |
| Klinische Präsentation . . . . .                                                                                | 6  | Mikromilieu und Zytokine . . . . .                                                     | 2  |
| Symptome . . . . .                                                                                              | 6  | Zytogenetik und Molekulargenetik. . . . .                                              | 3  |
| Laborwerte . . . . .                                                                                            | 6  | EBV. . . . .                                                                           | 3  |
| Diagnose und Klassifikationen . . . . .                                                                         | 6  | Klinik. . . . .                                                                        | 4  |
| Diagnose und Differenzialdiagnose . . . . .                                                                     | 6  | Symptomatik . . . . .                                                                  | 4  |
| Klassifikationen . . . . .                                                                                      | 8  | Labor. . . . .                                                                         | 4  |
| Prognose . . . . .                                                                                              | 10 | Diagnostik . . . . .                                                                   | 4  |
| Therapie . . . . .                                                                                              | 12 | Histologie . . . . .                                                                   | 5  |
| Niedrigrisiko-MDS. . . . .                                                                                      | 12 | Stadieneinteilung . . . . .                                                            | 7  |
| Hochrisiko-MDS-Patienten . . . . .                                                                              | 17 | Stratifikation . . . . .                                                               | 7  |
| Intensive Chemotherapie . . . . .                                                                               | 19 | Prognostische Faktoren . . . . .                                                       | 8  |
| Autologe/Allogene Blutstammzell-<br>transplantation . . . . .                                                   | 19 | Krankheitsstadium . . . . .                                                            | 8  |
| Fazit für die Praxis . . . . .                                                                                  | 19 | Risikofaktoren . . . . .                                                               | 8  |
|                                                                                                                 |    | Zentrumseffekte . . . . .                                                              | 9  |
| <b>V-1.6 Non-Hodgkin-Lymphome</b><br>(P. S. MITROU)                                                             |    | Histologische Subtypen . . . . .                                                       | 9  |
| Einleitung. . . . .                                                                                             | 1  | Biologische Faktoren . . . . .                                                         | 9  |
| Histologische Klassifikation . . . . .                                                                          | 1  | Behandlung. . . . .                                                                    | 9  |
| Stadieneinteilung und prognostische<br>Faktoren . . . . .                                                       | 2  | Behandlung von frühen Stadien . . . . .                                                | 9  |
| Diagnostik . . . . .                                                                                            | 2  | Behandlung der intermediären Stadien . . . . .                                         | 10 |
| Periphere B-Zell-Neoplasien<br>(Lymphome/Leukämien) . . . . .                                                   | 3  | Behandlung der fortgeschrittenen<br>Stadien . . . . .                                  | 11 |
| Chronisch lymphatische Leukämie<br>(CLL). . . . .                                                               | 3  | Rezidivtherapie . . . . .                                                              | 12 |
| Niedrig maligne NHL der B-Zellreihe . . . . .                                                                   | 9  | Allgemeines. . . . .                                                                   | 12 |
| Seltene B-Zell-Leukämien und<br>Lymphome . . . . .                                                              | 16 | Hochdosis-Chemotherapie und autologe<br>Stammzelltransplantation . . . . .             | 13 |
| Hochmaligne Lymphome. . . . .                                                                                   | 17 | Therapiestrategie . . . . .                                                            | 14 |
| Periphere T-Zell-Lymphome/Leukämien . . . . .                                                                   | 24 | Therapiefolgen und Nachsorge . . . . .                                                 | 14 |
| Angioimmunoblastisches T-Zell-<br>Lymphom. . . . .                                                              | 25 | Experimentelle Behandlung. . . . .                                                     | 15 |
| T/NK-Zell-Leukämien/Lymphome. . . . .                                                                           | 26 |                                                                                        |    |
| LGL-Leukämie . . . . .                                                                                          | 26 | <b>V-1.8 Multiples Myelom</b><br>(D. PEEST)                                            |    |
| $\gamma\delta$ -Lymphome . . . . .                                                                              | 26 | Definition. . . . .                                                                    | 1  |
| Primäre Lymphome des ZNS. . . . .                                                                               | 27 | Ätiologie und Epidemiologie . . . . .                                                  | 1  |
| HIV-assoziierte Lymphome . . . . .                                                                              | 27 | Pathophysiologie des Tumorklons . . . . .                                              | 1  |
| Hochdosistherapie und monoklonale<br>Antikörper . . . . .                                                       | 28 | Symptome. . . . .                                                                      | 3  |
| Neue Entwicklungen . . . . .                                                                                    | 32 | Diagnostik . . . . .                                                                   | 3  |
| Monoklonale Antikörper. . . . .                                                                                 | 32 | Knochenmarkuntersuchung . . . . .                                                      | 3  |
|                                                                                                                 |    | Bildgebende Verfahren . . . . .                                                        | 6  |
| <b>V-1.7 Hodgkin-Lymphome</b><br>(B. KLIMM, B. VON TRESCKOW, M. FUCHS,<br>A. ENGERT)                            |    | Paraproteindiagnostik . . . . .                                                        | 6  |
| Definition. . . . .                                                                                             | 1  | Basisdiagnostik. . . . .                                                               | 8  |
| Inzidenz und Epidemiologie . . . . .                                                                            | 1  | Zusatzdiagnostik. . . . .                                                              | 8  |
|                                                                                                                 |    | Diagnose . . . . .                                                                     | 8  |
|                                                                                                                 |    | Bestimmung der Tumorzellmasse und<br>Stadieneinteilung nach Durie und Salmon . . . . . | 9  |
|                                                                                                                 |    | Differentialdiagnose . . . . .                                                         | 9  |
|                                                                                                                 |    | Therapie . . . . .                                                                     | 10 |
|                                                                                                                 |    | Therapieprinzipien und Kriterien zur<br>Verlaufsbeurteilung. . . . .                   | 10 |
|                                                                                                                 |    | Konventionelle Chemotherapie. . . . .                                                  | 11 |
|                                                                                                                 |    | Hochdosis-Chemotherapie . . . . .                                                      | 12 |

## 0–2.2 Inhalt – Gesamtverzeichnis

|                                                 |    |                                                |    |
|-------------------------------------------------|----|------------------------------------------------|----|
| Thalidomid und Analoga, Bortezomib              | 13 | <b>Band 3</b>                                  |    |
| Strahlentherapie                                | 14 | <b>V–2 Solide Tumoren</b>                      |    |
| Zytokintherapie                                 | 14 | <b>V–2.1 Kleinzelliges Bronchialkarzinom</b>   |    |
| Behandlung des refraktären multiplen            |    | (M. STEINS, M. THOMAS)                         |    |
| Myeloms                                         | 15 | Einleitung.                                    | 1  |
| Komplikationen und supportive Therapie          | 16 | Epidemiologie.                                 | 1  |
| Prognose und Prognosefaktoren                   | 19 | Klinik.                                        | 1  |
| <b>V–1.9 Philadelphia-negative chronische</b>   |    | Diagnostik                                     | 2  |
| <b>myeloproliferative Erkrankungen</b>          |    | Histo-/Zytopathologie des SCLC.                | 2  |
| <b>V–1.9.1 Polycythaemia vera</b>               |    | Tumorstaging.                                  | 3  |
| (H. GISSLINGER)                                 |    | Ergänzende Diagnostik.                         | 4  |
| Definition und Epidemiologie                    | 1  | Therapie                                       | 4  |
| Pathophysiologie                                | 1  | Systemische Therapie.                          | 4  |
| Krankheitsverlauf und Risikofaktoren            | 1  | Strahlentherapie                               | 6  |
| Symptome.                                       | 2  | Chirurgische Therapie                          | 7  |
| Klinische Befunde                               | 3  | <b>V–2.2 Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom</b> |    |
| Laborbefunde.                                   | 3  | (M. RECK, M. WOLF, D.F. HEIGENER)              |    |
| Diagnose und Differentialdiagnose               | 3  | Epidemiologie.                                 | 1  |
| Therapie                                        | 4  | Häufigkeit                                     | 1  |
| Phlebotomie                                     | 4  | Altersverteilung                               | 1  |
| Myelosuppressive Therapie                       | 5  | Ätiologie                                      | 1  |
| Antithrombotische Therapie                      | 6  | Prävention und Früherkennung.                  | 1  |
| Therapie des Pruritus.                          | 7  | Klinik des Lungenkarzinoms                     | 2  |
| <b>V–1.9.2 Essentielle Thrombozythämie (ET)</b> |    | Histologie und Molekularbiologie               | 2  |
| (H. GISSLINGER)                                 |    | Einführung.                                    | 2  |
| Definition und Epidemiologie                    | 1  | Molekularbiologische Befunde                   | 3  |
| Pathophysiologie                                | 1  | Differenzierungs- und Proliferations-          |    |
| Krankheitsverlauf und Risikofaktoren            | 2  | marker                                         | 3  |
| Symptome und klinische Befunde.                 | 2  | Stadieneinteilung des nichtkleinzelligen       |    |
| Laborbefunde.                                   | 4  | Lungenkarzinoms.                               | 3  |
| Diagnose und Differentialdiagnose               | 4  | Sonstige Prognoseparameter                     | 5  |
| Therapie                                        | 5  | Diagnostik                                     | 5  |
| Zytoreduktive Therapie                          | 6  | Körperliche Untersuchung                       | 5  |
| Thrombozytenaggregationshemmende                |    | Labor.                                         | 5  |
| Therapie                                        | 9  | Radiologische Diagnostik                       | 6  |
| <b>V–1.9.3 Idiopathische Myelofibrose</b>       |    | Histologiegewinnung.                           | 6  |
| (H. GISSLINGER)                                 |    | Lokale Tumorausbreitung                        | 7  |
| Definition und Epidemiologie                    | 1  | Mediastinales Staging                          | 7  |
| Pathophysiologie                                | 1  | Ausschluss von Fernmetastasen                  | 7  |
| Krankheitsverlauf.                              | 1  | Präoperative Risikobeurteilung.                | 7  |
| Prognoseparameter                               | 1  | Charakteristika der Erkrankung und             |    |
| Symptome und klinische Befunde.                 | 2  | Krankheitsverlauf.                             | 8  |
| Laborbefunde.                                   | 3  | Therapiestrategie                              | 8  |
| Diagnose und Differentialdiagnose               | 4  | Therapie der lokal begrenzten Erkrankung       | 9  |
| Therapie                                        | 5  | Beschreibung des Patientenkollektivs.          | 9  |
| Zusammenfassung                                 | 7  | Standardtherapie: Operation                    | 9  |
|                                                 |    | Adjuvante Chemotherapie                        | 9  |
|                                                 |    | Definitive Strahlentherapie                    | 11 |
|                                                 |    | Adjuvante Strahlentherapie.                    | 11 |
|                                                 |    | Adjuvante simultane Chemoradio-                |    |
|                                                 |    | therapie.                                      | 11 |

|                                                                                                                  |    |                                                                                                                     |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Neoadjuvante Konzepte . . . . .                                                                                  | 11 | Vinca-Alkaloide . . . . .                                                                                           | 12 |
| Schlussfolgerung . . . . .                                                                                       | 12 | Neue medikamentöse Ansätze . . . . .                                                                                | 12 |
| Therapie des lokal fortgeschrittenen,<br>fraglich resektablen Tumorstadiums . . . . .                            | 12 | Zusammenfassung . . . . .                                                                                           | 13 |
| Therapie des lokal fortgeschrittenen nicht<br>resektablen Tumorstadiums . . . . .                                | 13 | <b>V–2.4 Kopf-Hals-Karzinome</b><br>(H. E. ECKEL, A. DIETZ, O. GUNTINAS-<br>LICHIVS)                                |    |
| Beschreibung des Patientenkollektivs. . . . .                                                                    | 13 | Epidemiologie. . . . .                                                                                              | 1  |
| Konsekutive Chemoradiotherapie als<br>definitive Behandlung . . . . .                                            | 13 | Ätiologie . . . . .                                                                                                 | 1  |
| Simultane Chemoradiotherapie als<br>definitive Behandlung . . . . .                                              | 13 | Pathologie. . . . .                                                                                                 | 2  |
| Rolle der Induktionstherapie und der<br>Konsolidierungstherapie . . . . .                                        | 14 | Stadieneinteilung . . . . .                                                                                         | 3  |
| Rolle der Bestrahlung des zentralen<br>Nervensystems (ZNS) . . . . .                                             | 14 | Klinik. . . . .                                                                                                     | 4  |
| Bewertung der Behandlungsergebnisse . . . . .                                                                    | 15 | Grundlagen der klinischen Diagnostik . . . . .                                                                      | 4  |
| Therapiestrategie bei fortgeschrittener<br>Erkrankung (Stadium IV und IIIB nicht<br>bestrahlungsfähig) . . . . . | 15 | Therapie . . . . .                                                                                                  | 5  |
| Beschreibung des Kollektivs . . . . .                                                                            | 15 | Allgemeine Behandlungsprinzipien. . . . .                                                                           | 5  |
| Chemotherapie – Übersicht. . . . .                                                                               | 15 | Mundhöhlenkarzinome . . . . .                                                                                       | 6  |
| Zahl der Zyklen . . . . .                                                                                        | 15 | Nasopharynxkarzinome . . . . .                                                                                      | 6  |
| Platinhaltige versus platinfreie Chemo-<br>therapie. . . . .                                                     | 16 | Oropharynxkarzinome. . . . .                                                                                        | 7  |
| Cisplatin vs. Carboplatin. . . . .                                                                               | 16 | Hypopharynxkarzinome. . . . .                                                                                       | 7  |
| Chemotherapie beim alten Patienten<br>und beim Patienten im reduzierten<br>Allgemeinzustand . . . . .            | 17 | Larynxkarzinome . . . . .                                                                                           | 8  |
| Zweitlinientherapie. . . . .                                                                                     | 17 | Therapie bei Frühstadien (Intraepitheliale<br>Neoplasien und Karzinome der Stadien I<br>und II nach UICC) . . . . . | 8  |
| EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitoren. . . . .                                                                          | 17 | Therapieoptionen bei fortgeschrittenen<br>Karzinomen. . . . .                                                       | 10 |
| Therapiestratifizierung . . . . .                                                                                | 18 | Karzinome der Nase, des Ohres und<br>der Schädelbasis . . . . .                                                     | 12 |
| Histologie . . . . .                                                                                             | 18 | Speicheldrüsenkarzinome . . . . .                                                                                   | 12 |
| Antiangiogenese . . . . .                                                                                        | 19 | Lymphknotenmetastasen bei<br>unbekanntem Primärtumor . . . . .                                                      | 13 |
| Molekulare Stratifizierung . . . . .                                                                             | 20 | Lebensqualität . . . . .                                                                                            | 13 |
| Resistenz gegen EGFR-TKI. . . . .                                                                                | 21 | Prognose . . . . .                                                                                                  | 14 |
| <i>EML4-ALK</i> -Translokation. . . . .                                                                          | 21 | Nachsorge . . . . .                                                                                                 | 14 |
| Neue Therapielinien: Erhaltungstherapie<br>Chemotherapie . . . . .                                               | 22 | Therapie inkurabler Tumoren . . . . .                                                                               | 15 |
| Zusammenfassung und Ausblick . . . . .                                                                           | 24 | <b>V–2.5 Gastrointestinale Tumoren</b><br>(M. E. HEIM)                                                              |    |
| <b>V–2.3 Diffuses malignes Pleuramesotheliom</b><br>(G. SCHMID-BINDERT, C. MANEGOLD)                             |    | Ösophaguskarzinom . . . . .                                                                                         | 1  |
| Inzidenz, Epidemiologie, Ätiologie . . . . .                                                                     | 1  | Inzidenz und Risikogruppen . . . . .                                                                                | 1  |
| Pathologie. . . . .                                                                                              | 2  | Histologie . . . . .                                                                                                | 1  |
| Beschwerdebild und klinische Befunde . . . . .                                                                   | 3  | Tumorstadien. . . . .                                                                                               | 2  |
| Diagnostik . . . . .                                                                                             | 3  | R-Klassifikation . . . . .                                                                                          | 2  |
| Stadieneinteilung und Prognose . . . . .                                                                         | 4  | Diagnostik . . . . .                                                                                                | 2  |
| Therapie . . . . .                                                                                               | 6  | Therapie . . . . .                                                                                                  | 2  |
| Operation . . . . .                                                                                              | 6  | Nachsorge . . . . .                                                                                                 | 6  |
| Multimodale Behandlungskonzepte . . . . .                                                                        | 7  | Magenkarzinom . . . . .                                                                                             | 6  |
| Strahlentherapie . . . . .                                                                                       | 8  | Inzidenz, Epidemiologie und Ätiologie . . . . .                                                                     | 6  |
| Chemotherapie . . . . .                                                                                          | 8  | Histologie . . . . .                                                                                                | 6  |
| Antifolate und Gemcitabin . . . . .                                                                              | 9  | Diagnostik . . . . .                                                                                                | 7  |
|                                                                                                                  |    | Prognose . . . . .                                                                                                  | 7  |
|                                                                                                                  |    | Therapie . . . . .                                                                                                  | 7  |
|                                                                                                                  |    | Nachsorge . . . . .                                                                                                 | 9  |
|                                                                                                                  |    | Dünndarmtumoren . . . . .                                                                                           | 9  |

## 0–2.2 Inhalt – Gesamtverzeichnis

|                                            |    |                                                         |    |
|--------------------------------------------|----|---------------------------------------------------------|----|
| Kolorektale Karzinome . . . . .            | 10 | Therapie des lokoregionären                             |    |
| Inzidenz . . . . .                         | 10 | Rezidivs . . . . .                                      | 21 |
| Ätiologie und Epidemiologie . . . . .      | 10 | Kontralaterales Mammakarzinom . . . . .                 | 25 |
| Anatomie und Histologie. . . . .           | 12 | Therapie des metastasierenden Mamma-                    |    |
| Diagnostik und Früherkennung . . . . .     | 12 | karzinoms . . . . .                                     | 25 |
| Therapie . . . . .                         | 13 | Therapie des Mammakarzinoms in der                      |    |
| Nachsorge . . . . .                        | 20 | Schwangerschaft . . . . .                               | 30 |
| Analkarzinom . . . . .                     | 20 | Therapie der Mammakarzinome . . . . .                   | 31 |
| Therapie . . . . .                         | 20 | Therapie des Mammakarzinoms beim                        |    |
| Lebertumoren. . . . .                      | 22 | Mann . . . . .                                          | 31 |
| Diagnostik . . . . .                       | 22 | Palliative Therapiemaßnahmen –                          |    |
| Therapie . . . . .                         | 23 | Betreuung der sterbenden Patientin. . . . .             | 32 |
| Gallenblasen- und Gallengangkarzinome      | 24 | Lymphödem . . . . .                                     | 32 |
| Therapie . . . . .                         | 25 | Finalstadium . . . . .                                  | 32 |
| Pankreaskarzinom . . . . .                 | 25 | Neue Therapiestrategien in der                          |    |
| Inzidenz, Epidemiologie und Ätiologie      | 25 | Behandlung des Mammakarzinoms . . . . .                 | 33 |
| Histologie und Stadieneinteilung . . . . . | 26 | Schlussfolgerungen, Ausblick. . . . .                   | 34 |
| Diagnostik . . . . .                       | 26 |                                                         |    |
| Therapie . . . . .                         | 26 |                                                         |    |
| <b>V–2.6 Therapie des Mammakarzinoms</b>   |    | <b>V–2.6.1 Die Sentinellymphonodektomie (SLNE) beim</b> |    |
| (K. WOLLSCHLAEGER, E.-M. GRISCHKE,         |    | <b>Mammakarzinom</b>                                    |    |
| G. BASTERT, S. D. COSTA)                   |    | (R. STÖCKLEIN, G. HÖLL)                                 |    |
| Geschichte der Mammakarzinomtherapie       | 1  | Hintergrund . . . . .                                   | 1  |
| Therapieformen – Definitionen . . . . .    | 2  | Anatomische Grundlagen. . . . .                         | 1  |
| Operationen . . . . .                      | 2  | Patientenselektion/Indikationen . . . . .               | 1  |
| Radiotherapie . . . . .                    | 3  | Technik der Sentinellymphonodektomie                    |    |
| Chemotherapie . . . . .                    | 4  | (SLNE) beim Mammakarzinom . . . . .                     | 2  |
| Endokrine Therapie . . . . .               | 6  | Radiopharmakon. . . . .                                 | 2  |
| Therapie der prämaligen Läsionen der       |    | Injektionstechnik. . . . .                              | 2  |
| Brust (Carcinoma in situ und Morbus        |    | Lymphabflussszintigraphie . . . . .                     | 3  |
| Paget) . . . . .                           | 9  | Kriterien für die Identifikation eines                  |    |
| Primäre systemische Therapie               |    | SLN . . . . .                                           | 3  |
| (Neoadjuvante Chemo-/Antihormon-           |    | Präoperative Markierung. . . . .                        | 3  |
| therapie . . . . .                         | 10 | Intraoperative Messung . . . . .                        | 3  |
| Operative Therapie . . . . .               | 12 | Strahlenexposition . . . . .                            | 4  |
| Auswahl der Brustoperation –               |    | Qualitätssicherung . . . . .                            | 4  |
| Indikationen . . . . .                     | 12 | Zuverlässigkeit der Methode . . . . .                   | 4  |
| Axilläre Lymphonodektomie. . . . .         | 14 | Komplikationen. . . . .                                 | 6  |
| Systemische adjuvante Therapie (Chemo-     |    | Offene Fragen . . . . .                                 | 6  |
| therapie, endokrine Therapie, Antikörper-  |    | Tumorgöße und Multizentrität . . . . .                  | 7  |
| therapie) . . . . .                        | 14 | SLNE und neoadjuvante                                   |    |
| Adjuvante Chemotherapie . . . . .          | 16 | Chemotherapie . . . . .                                 | 7  |
| Adjuvante endokrine Therapie . . . . .     | 17 | DCIS . . . . .                                          | 7  |
| Adjuvante Antikörpertherapie . . . . .     | 19 | Axilladisektion bei positivem SLN . . . . .             | 8  |
| Adjuvante systemische Therapie –           |    | Extraaxilläre Lymphknoten . . . . .                     | 8  |
| Schlussfolgerungen und Ausblick. . . . .   | 20 | SLNE als Standardverfahren . . . . .                    | 8  |
| Adjuvante Radiotherapie . . . . .          | 20 |                                                         |    |
| Nachbestrahlung nach brusterhaltender      |    | <b>V–2.7 Ovarialkarzinom</b>                            |    |
| Therapie . . . . .                         | 20 | (V. MÖBUS, N. HERRÖDER)                                 |    |
| Nachbestrahlung nach Mastektomie . . . . . | 20 | Epidemiologie. . . . .                                  | 1  |
| Strahlentherapie der Axilla und der        |    | Inzidenz . . . . .                                      | 1  |
| Lymphabflussgebiete . . . . .              | 21 | Risikofaktoren . . . . .                                | 1  |
|                                            |    | Früherkennung/Screening . . . . .                       | 1  |

|                                                                                           |    |                                                                                                            |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Diagnostik . . . . .                                                                      | 1  | Allgemeines. . . . .                                                                                       | 16 |
| Klinische Untersuchung . . . . .                                                          | 2  | Operative Therapie. . . . .                                                                                | 16 |
| Sonographie . . . . .                                                                     | 2  | Adjuvante Chemotherapie . . . . .                                                                          | 16 |
| Tumormarker. . . . .                                                                      | 2  | Das hereditäre Ovarialkarzinom . . . . .                                                                   | 16 |
| Konventionelle Röntgenaufnahmen . . . . .                                                 | 2  | Nachsorge . . . . .                                                                                        | 17 |
| Computertomographie (CT)/Magnetresonanztomographie (MRT) . . . . .                        | 2  | Palliative Therapie . . . . .                                                                              | 17 |
| Positronenemissionstomographie (PET)/PET-CT . . . . .                                     | 3  |                                                                                                            |    |
| Endoskopische Verfahren. . . . .                                                          | 3  | <b>V–2.8.1 Zervixkarzinom</b>                                                                              |    |
| Laparoskopie . . . . .                                                                    | 3  | (T. JUNG, R. STÖCKLEIN, M. NIEDERZOLL)                                                                     |    |
| Histologische Klassifikation maligner Ovarialtumoren mit relativen Häufigkeiten . . . . . | 3  | Epidemiologie. . . . .                                                                                     | 1  |
| Histologische Klassifikation . . . . .                                                    | 3  | Ätiologie . . . . .                                                                                        | 1  |
| Grading („G“) . . . . .                                                                   | 3  | Prävention . . . . .                                                                                       | 2  |
| Stadieneinteilung . . . . .                                                               | 4  | Stadieneinteilung . . . . .                                                                                | 3  |
| Prognostische und prädiktive Faktoren. . . . .                                            | 4  | Lymphknotenbefall . . . . .                                                                                | 4  |
| Operative Therapie . . . . .                                                              | 5  | Prognosefaktoren. . . . .                                                                                  | 5  |
| Operative Primärtherapie . . . . .                                                        | 5  | Symptomatik . . . . .                                                                                      | 5  |
| Operative Folgeeingriffe . . . . .                                                        | 7  | Therapie . . . . .                                                                                         | 6  |
| Chemotherapie . . . . .                                                                   | 9  | Operative Therapie. . . . .                                                                                | 6  |
| Allgemeines. . . . .                                                                      | 9  | Strahlentherapie . . . . .                                                                                 | 10 |
| Adjuvante Chemotherapie . . . . .                                                         | 9  | Rezidive . . . . .                                                                                         | 10 |
| Neoadjuvante Chemotherapie . . . . .                                                      | 10 | Chemotherapie . . . . .                                                                                    | 11 |
| Intraperitoneale Chemotherapie . . . . .                                                  | 10 | Ausblick . . . . .                                                                                         | 11 |
| Hochdosischemotherapie. . . . .                                                           | 11 |                                                                                                            |    |
| Chemotherapie des Ovarialkarzinomrezidivs (palliative Chemotherapie). . . . .             | 12 | <b>V–2.8.2 Prävention des Zervixkarzinoms durch Humane-Papillomviren (HPV)-Vakzine – Klinische Studien</b> |    |
| Innovative Therapiekonzepte („Targeted Therapies“) . . . . .                              | 12 | (G. GEBAUER, M. EICHBAUM, J. SWIATEK, F. MARME, K. NEHLS, T. FEHM, CH. SOHN)                               |    |
| Allgemeines. . . . .                                                                      | 12 | Epidemiologie von HPV-Infektionen . . . . .                                                                | 1  |
| Bevacizumab . . . . .                                                                     | 13 | Diagnostik und Früherkennung HPV-assoziiierter Erkrankungen . . . . .                                      | 3  |
| Abagovomab . . . . .                                                                      | 13 | Therapie zervikaler Dysplasien . . . . .                                                                   | 4  |
| Strahlentherapie . . . . .                                                                | 13 | Prävention zervikaler Dysplasien . . . . .                                                                 | 6  |
| Hormontherapie . . . . .                                                                  | 13 | Studienlage, Phase-II-Daten . . . . .                                                                      | 7  |
| Alternative Heilmethoden . . . . .                                                        | 13 | Bivalente HPV 16/18 L1 VLP-Vakzine                                                                         | 7  |
| Maligne Keimstrang-Stroma-Tumoren . . . . .                                               | 14 | Quadrivalente HPV 16/18/6/11 L1 VLP-Vakzine . . . . .                                                      | 7  |
| Allgemeines. . . . .                                                                      | 14 | Studienlage, Phase-III-Daten . . . . .                                                                     | 8  |
| Granulosazelltumoren . . . . .                                                            | 14 | Sicherheit der Vakzinierung und Nebenwirkungen . . . . .                                                   | 9  |
| Sertoli-Leydig-Zelltumor. . . . .                                                         | 14 | Offene Fragen . . . . .                                                                                    | 10 |
| Operative Therapie. . . . .                                                               | 14 | Derzeitige Impfempfehlungen . . . . .                                                                      | 10 |
| Adjuvante Chemo-/Strahlentherapie . . . . .                                               | 14 | Künftige Perspektiven einer HPV-Vakzinierung und Auswirkungen auf das Screening . . . . .                  | 11 |
| Therapie des Rezidivs . . . . .                                                           | 15 |                                                                                                            |    |
| Tumormarker. . . . .                                                                      | 15 | <b>V–2.8.3 Diagnostik und Abklärung prämaligener Zervixveränderungen</b>                                   |    |
| Maligne Keimzelltumoren . . . . .                                                         | 15 | (S. BAUR)                                                                                                  |    |
| Allgemeines. . . . .                                                                      | 15 | Einleitung. . . . .                                                                                        | 1  |
| Dysgerminom . . . . .                                                                     | 15 | Histologie. . . . .                                                                                        | 1  |
| Endodermaler Sinustumor . . . . .                                                         | 15 | Zytologie . . . . .                                                                                        | 4  |
| Unreifes Teratom . . . . .                                                                | 15 |                                                                                                            |    |
| Seltene Keimzelltumoren . . . . .                                                         | 15 |                                                                                                            |    |
| Therapie . . . . .                                                                        | 15 |                                                                                                            |    |
| Rezidivtherapie. . . . .                                                                  | 15 |                                                                                                            |    |
| Borderline-Tumoren des Ovars . . . . .                                                    | 16 |                                                                                                            |    |

## 0-2.2 Inhalt – Gesamtverzeichnis

|                                                |    |                                           |   |
|------------------------------------------------|----|-------------------------------------------|---|
| Kolposkopie . . . . .                          | 13 | V-2.11 Vulvaneoplasien                    |   |
| Kontrolle, Abklärung und Therapie der          |    | (P. HANTSCHMANN, H. G. SCHNÜRCH)          |   |
| intraepithelialen Neoplasien . . . . .         | 19 | Vulvakarzinom . . . . .                   | 1 |
| Kontrolle und Abklärung auffälliger            |    | Epidemiologie . . . . .                   | 1 |
| zytologischer Befunde . . . . .                | 20 | Inzidenz . . . . .                        | 1 |
| Pap III-Befunde. . . . .                       | 20 | Risikofaktoren . . . . .                  | 1 |
| Pap IIID-Befunde. . . . .                      | 20 | Prävention und Früherkennung. . . . .     | 1 |
| Pap IVa- bis Pap V-Befunde . . . . .           | 22 | Diagnostik . . . . .                      | 2 |
| Therapie der prämaligen                        |    | Prätherapeutisches Staging . . . . .      | 2 |
| Zervixveränderungen . . . . .                  | 23 | Staging . . . . .                         | 2 |
| V-2.9 Korpuserkarzinom                         |    | Pathologie. . . . .                       | 2 |
| (B. AYDENIZ, E. KELLER, G. KELLER)             |    | Intraepitheliale Neoplasien. . . . .      | 2 |
| Einleitung. . . . .                            | 1  | Invasive Karzinome. . . . .               | 3 |
| Epidemiologie. . . . .                         | 1  | Therapie . . . . .                        | 4 |
| Früherkennung . . . . .                        | 2  | Operative Therapie. . . . .               | 4 |
| Diagnostik . . . . .                           | 2  | Therapie der Lymphabflusswege . . . . .   | 5 |
| Histopathologie. . . . .                       | 2  | Radio- und Radiochemotherapie. . . . .    | 7 |
| Stadieneinteilung . . . . .                    | 4  | Primäre Radiochemotherapie. . . . .       | 7 |
| Therapie . . . . .                             | 4  | Adjuvante Radio- und                      |   |
| Endometriumhyperplasie. . . . .                | 4  | Radiochemotherapie . . . . .              | 7 |
| Operative Therapie. . . . .                    | 4  | Nachsorge . . . . .                       | 7 |
| Adjuvante und primäre Strahlentherapie         | 4  | Rezidiv und Metastasen . . . . .          | 8 |
| Adjuvante und palliative Hormonthera-          |    | Vulvoperineale Lokalrezidive. . . . .     | 8 |
| pie . . . . .                                  | 5  | Inguinale/pelvine Lymphknotenrezidive .   | 8 |
| Adjuvante und palliative Chemotherapie         | 5  | Fernmetastasen . . . . .                  | 8 |
| Nachsorge . . . . .                            | 5  | V-2.12 Nierenzellkarzinom                 |   |
| Prognose . . . . .                             | 5  | (J. ATZPODIEN, M. REITZ, C. STIEF,        |   |
| Uterussarkome . . . . .                        | 5  | S. STOERKEL, W. HEINDEL, B. TOMBACH,      |   |
| Ausblick . . . . .                             | 6  | N. WILICH, T. J. VOGL)                    |   |
| V-2.10 Gestationsbedingte Trophoblasttumoren – |    | Inzidenz, Epidemiologie und Risiko-       |   |
| Chorionkarzinom und invasive Blasenmole        |    | faktoren. . . . .                         | 1 |
| (K. EBELING)                                   |    | Pathologie. . . . .                       | 1 |
| Allgemeines. . . . .                           | 1  | Nierenzelladenom . . . . .                | 1 |
| Erkrankungsrisiko, Verbreitung und             |    | Nierenzellkarzinom . . . . .              | 1 |
| Ätiologie . . . . .                            | 1  | Makroskopie . . . . .                     | 2 |
| Histologische und klinische Klassifikation     | 1  | Mikroskopie . . . . .                     | 2 |
| Morphologie . . . . .                          | 1  | Klarzelliger Typ . . . . .                | 2 |
| Klinische Klassifikation, Scoring-             |    | Papillärer (chromophiler) Typ . . . . .   | 2 |
| Systeme. . . . .                               | 2  | Chromophober Typ . . . . .                | 2 |
| Klinische Symptomatik und Diagnostik .         | 3  | Sammelgang-Typ . . . . .                  | 2 |
| Therapie . . . . .                             | 3  | Tubulo-muzinöser Typ . . . . .            | 3 |
| Indikationen zur Chemotherapie . . . .         | 3  | Transitionalzelliger Typ . . . . .        | 3 |
| Monochemotherapie . . . . .                    | 4  | Neuroendokriner Typ . . . . .             | 3 |
| Polychemotherapie . . . . .                    | 4  | Unklassifizierter Typ (NOS) . . . . .     | 4 |
| Adjuvante Chemotherapie nach                   |    | Anatomische und molekulare Zielstruk-     |   |
| Blasenmole . . . . .                           | 5  | turen einer Nierenzellkarzinom-Therapie   | 5 |
| Operative Behandlung . . . . .                 | 5  | Klinik, Stadieneinteilung und Überleben . | 7 |
| Nachsorge . . . . .                            | 5  | Diagnostik . . . . .                      | 9 |
|                                                |    | Sonographie . . . . .                     | 9 |
|                                                |    | Computertomographie (CT) . . . . .        | 9 |
|                                                |    | Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) 12      |   |

|                                                |    |                                                 |    |
|------------------------------------------------|----|-------------------------------------------------|----|
| Projektionsradiographische Verfahren . . . . . | 13 | V–2.13.1 Radiologische Diagnostik des Prostata- |    |
| Angiographie und Intervention. . . . .         | 13 | karzinoms                                       |    |
| Skelettszintigraphie. . . . .                  | 14 | (CH. ZECHMANN, P. ZAMECNIK, P. BACHERT)         |    |
| Therapie . . . . .                             | 14 | Einleitung. . . . .                             | 1  |
| Chirurgische Therapie . . . . .                | 14 | Klinik, Diagnostik und Therapie des             |    |
| Interventionelle Radiologie . . . . .          | 16 | Prostatakarzinoms . . . . .                     | 1  |
| Strahlentherapie . . . . .                     | 18 | Klinik. . . . .                                 | 1  |
| Hormontherapie . . . . .                       | 19 | Prostata-spezifisches Antigen. . . . .          | 2  |
| Chemotherapie . . . . .                        | 19 | Therapie . . . . .                              | 3  |
| Experimentelle zelluläre                       |    | Zusammenfassung . . . . .                       | 3  |
| Tumorthherapie . . . . .                       | 19 | Morphologische Bildgebung . . . . .             | 4  |
| Experimentelle Immuntherapien mit              |    | Transrektaler Ultraschall. . . . .              | 4  |
| definierten Tumorantigenen/Anti-               |    | Röntgen-Computer-Tomographie . . . . .          | 4  |
| Tumor-Antikörpern . . . . .                    | 20 | Statische Magnetresonanztomographie             | 4  |
| Immuntherapie mit Zytokinen                    |    | Funktionelle Bildgebung . . . . .               | 5  |
| (zugelassene Standardtherapie u.a.) . . . . .  | 20 | Doppler- und Harmonic-Sonographie . . . . .     | 5  |
| Kombinierte Chemo-/Immuntherapie . . . . .     | 21 | Funktionelle Magnetresonanztomo-                |    |
| Molekulare Therapie zur Differenzie-           |    | graphie . . . . .                               | 6  |
| rungs-/Wachstums-/Angonese-                    |    | Nuklearmedizinische Bildgebung . . . . .        | 15 |
| Regulation . . . . .                           | 22 | Schlussfolgerungen . . . . .                    | 18 |
| Klinische Therapieprädiktoren . . . . .        | 24 |                                                 |    |
| Lebensqualität . . . . .                       | 25 | V–2.14 Harnblasenkarzinom                       |    |
| Nachsorge . . . . .                            | 26 | (M. HRUZA, O. SEEMANN, J. RASSWEILER)           |    |
| V–2.13 Prostatakarzinom                        |    | Epidemiologie. . . . .                          | 1  |
| (CH. NIEDWOROK, H. RÜBBEN)                     |    | Ätiologie . . . . .                             | 1  |
| Ätiologie, Inzidenz, Risikofaktoren. . . . .   | 1  | Exogene Noxen. . . . .                          | 1  |
| Manifestationsformen . . . . .                 | 1  | Chronische Reizung des Urothels . . . . .       | 2  |
| Diagnostik und Früherkennung . . . . .         | 2  | Tabak, Nahrungsmittel, Medikamente              | 2  |
| Biopsie . . . . .                              | 2  | Obstruktion . . . . .                           | 2  |
| Stadieneinteilung, Bildgebung . . . . .        | 3  | Histologische Klassifikation . . . . .          | 2  |
| Therapie lokal begrenzter Prostatakarzi-       |    | Stadieneinteilung und Malignitätsgrad           | 3  |
| nome . . . . .                                 | 3  | Klinik. . . . .                                 | 4  |
| Active surveillance . . . . .                  | 3  | Diagnostik und Staging. . . . .                 | 5  |
| Operative Therapie. . . . .                    | 3  | Prognostische Faktoren. . . . .                 | 7  |
| Perkutane Strahlentherapie und Brachy-         |    | Therapie . . . . .                              | 7  |
| therapie. . . . .                              | 4  | Oberflächlicher Harnblasentumor . . . . .       | 7  |
| Therapie fortgeschrittener Prostatakarzi-      |    | Invasive Blasentumoren . . . . .                | 9  |
| nome . . . . .                                 | 5  | Nachsorge . . . . .                             | 13 |
| Hormontherapie . . . . .                       | 5  |                                                 |    |
| Kastrationsresistentes Prostatakarzi-          |    | V–2.15 Diagnostik und Therapie maligner Hoden-  |    |
| nom/Chemotherapie des Prostatakarzi-           |    | tumoren                                         |    |
| noms . . . . .                                 | 6  | (P. ALBERS)                                     |    |
| Lokal fortgeschrittenes Prostatakarzi-         |    | Einleitung. . . . .                             | 1  |
| nom. . . . .                                   | 6  | Epidemiologie und genetisches Risiko . . . . .  | 1  |
| Lymphogen metastasiertes Prostatakar-          |    | Molekularbiologie . . . . .                     | 1  |
| zinom. . . . .                                 | 7  | Pathohistologische Klassifikation und           |    |
| Ossär metastasiertes Prostatakarzinom          | 7  | Prognosefaktoren . . . . .                      | 2  |
| Bildgebung und Nachsorge des Prostata-         |    | Klinische Stadieneinteilungen. . . . .          | 3  |
| karzinoms . . . . .                            | 7  | Tumormarker. . . . .                            | 5  |
|                                                |    | AFP. . . . .                                    | 5  |
|                                                |    | HCG . . . . .                                   | 5  |
|                                                |    | LDH . . . . .                                   | 6  |

## 0-2.2 Inhalt – Gesamtverzeichnis

|                                           |    |                                          |    |
|-------------------------------------------|----|------------------------------------------|----|
| PLAP . . . . .                            | 6  | Nachsorge . . . . .                      | 13 |
| Klinische Anwendung . . . . .             | 6  | Prävention . . . . .                     | 13 |
| Diagnostik . . . . .                      | 6  |                                          |    |
| Therapie des Primärtumors. . . . .        | 7  | <b>V-2.19 Therapie der Hirntumoren</b>   |    |
| Stadienadaptierte Therapie der Seminome   | 7  | (P. HAU, G. STOCKHAMMER)                 |    |
| Klinisches Stadium I . . . . .            | 7  | Begriffsbestimmung, Einteilung und       |    |
| Klinisches Stadium II A/B . . . . .       | 8  | Epidemiologie. . . . .                   | 1  |
| Klinisches Stadium II C und III . . . . . | 8  | Begriffsbestimmung . . . . .             | 1  |
| Sekundäre Chirurgie . . . . .             | 8  | Einteilung . . . . .                     | 1  |
| Hochdosis-Chemotherapie . . . . .         | 8  | Epidemiologie . . . . .                  | 2  |
| Stadienadaptierte Therapie der Nicht-     |    | Leitsymptome. . . . .                    | 2  |
| seminome (NS) . . . . .                   | 8  | Kopfschmerzen und Hirndruckzeichen       | 2  |
| Klinisches Stadium I . . . . .            | 8  | Kognitive Störungen . . . . .            | 2  |
| Klinisches Stadium II A/B . . . . .       | 9  | Epileptische Anfälle . . . . .           | 2  |
| Klinisches Stadium II C und III . . . . . | 10 | Fokal neurologische Ausfälle. . . . .    | 3  |
| Hochdosis-Chemotherapie und               |    | Diagnostik . . . . .                     | 4  |
| Residualtumorresektion . . . . .          | 10 | Anamnese und klinische Untersuchung      | 4  |
| Bilaterale Hodentumoren. . . . .          | 11 | Bildgebende Diagnostik . . . . .         | 4  |
| Nachsorge . . . . .                       | 12 | Labor. . . . .                           | 4  |
|                                           |    | Liquor . . . . .                         | 4  |
| <b>V-2.16 Peniskarzinom</b>               |    | EEG . . . . .                            | 4  |
| (B. UBRIG, S. ROTH)                       |    | Gewebebegewinnung . . . . .              | 5  |
| Einleitung. . . . .                       | 1  | Diagnostik anderer Fachbereiche. . . . . | 5  |
| Ätiologie, Risikofaktoren und Genetik . . | 1  | Erfassung der Lebensqualität. . . . .    | 6  |
| Klinik. . . . .                           | 2  | Prognosekriterien. . . . .               | 6  |
| Tumor-Staging . . . . .                   | 2  | Differentialdiagnosen. . . . .           | 7  |
| Primärtumor . . . . .                     | 2  | Therapie . . . . .                       | 8  |
| Staging der regionalen Lymphknoten/       |    | Allgemeine Therapi Richtlinien. . . . .  | 8  |
| Staginglymphadenektomie . . . . .         | 2  | Spezifische Therapie der häufigsten      |    |
| Pathologie. . . . .                       | 3  | Hirntumoren . . . . .                    | 14 |
| Tumormarker. . . . .                      | 3  | Literaturverzeichnis . . . . .           | 29 |
| TNM-Klassifikation . . . . .              | 3  | Abkürzungen . . . . .                    | 32 |
| Behandlung des Primärtumors . . . . .     | 3  |                                          |    |
| Behandlung von Lymphknotenmetastasen      | 4  | <b>V-2.19.1 Spinale Tumoren</b>          |    |
| Chemotherapie . . . . .                   | 5  | (M. WELLER, K. NOVAK)                    |    |
|                                           |    | Einleitung. . . . .                      | 1  |
| <b>V-2.18 Malignes Melanom</b>            |    | Symptomatik . . . . .                    | 1  |
| (K. SPIETH, J. GILLE, R. KAUFMANN)        |    | Diagnostik . . . . .                     | 1  |
| Inzidenz. . . . .                         | 1  | Therapie . . . . .                       | 4  |
| Epidemiologie. . . . .                    | 1  | Intramedulläre Tumoren . . . . .         | 4  |
| Klinik und Stadieneinteilung . . . . .    | 2  | Ependymome. . . . .                      | 4  |
| Vorläuferläsionen und Frühformen. . .     | 2  | Astrozytome . . . . .                    | 5  |
| Melanomtypen . . . . .                    | 4  | Hämangioblastome. . . . .                | 6  |
| Stadieneinteilung . . . . .               | 5  | Andere intramedulläre Tumoren und        |    |
| Staging-Unsternungen. . . . .             | 7  | Differenzialdiagnose . . . . .           | 6  |
| Therapie . . . . .                        | 8  | Intradural-extramedulläre Tumoren . . .  | 7  |
| Vorgehen bei Melanomverdacht . . . .      | 8  | Meningeome . . . . .                     | 7  |
| Vorgehen bei gesicherter Melanom-         |    | Neurinome und Neurofibrome . . . . .     | 8  |
| diagnose . . . . .                        | 8  | Myxopapilläres Ependymom des             |    |
| Therapie im Stadium I/II . . . . .        | 8  | Filum terminale . . . . .                | 8  |
| Therapie im Stadium III . . . . .         | 10 | Paragangliome des Filum terminale . .    | 8  |
| Therapie im Stadium IV . . . . .          | 10 | Metastasen primär zerebraler             |    |
|                                           |    | Tumoren . . . . .                        | 8  |

|                                                                                                 |    |                                                                        |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|----|------------------------------------------------------------------------|----|
| Andere Metastasen . . . . .                                                                     | 8  | Therapie . . . . .                                                     | 4  |
| Extradurale Tumoren . . . . .                                                                   | 9  | Allgemeine Therapieprinzipien . . . . .                                | 4  |
| Metastasen . . . . .                                                                            | 9  | Kuratives Therapiekonzept . . . . .                                    | 5  |
| Primäre Knochentumoren . . . . .                                                                | 10 | Therapiekonzepte bei metastasierten<br>endokrinen Tumoren . . . . .    | 6  |
| <b>V–2.20 Stereotaktische Bestrahlung von Hirntumoren</b><br>(M. HENZEL, R. ENGENHART-CABILLIC) |    | Familienuntersuchungen und Prävention . . . . .                        | 13 |
| Einleitung . . . . .                                                                            | 1  | <b>V–2.24 Therapie des Schilddrüsenkarzinoms</b><br>(F. RAUE)          |    |
| Indikationen für die stereotaktischen                                                           |    | Einleitung . . . . .                                                   | 1  |
| Bestrahlungsmethoden . . . . .                                                                  | 3  | Chirurgische Therapie . . . . .                                        | 1  |
| Meningeome . . . . .                                                                            | 3  | Papilläres Schilddrüsenkarzinom . . . . .                              | 2  |
| Akustikusneurinome . . . . .                                                                    | 5  | Follikuläres Schilddrüsenkarzinom . . . . .                            | 2  |
| Hypophysenadenome . . . . .                                                                     | 8  | Medulläres Schilddrüsenkarzinom . . . . .                              | 2  |
| Kraniopharyngeome . . . . .                                                                     | 10 | Anaplastisches Schilddrüsenkarzinom . . . . .                          | 3  |
| Glomustumoren . . . . .                                                                         | 12 | Strahlentherapie . . . . .                                             | 3  |
| Arteriovenöse Malformation . . . . .                                                            | 13 | Radiojodtherapie . . . . .                                             | 3  |
| Maligne Hirntumoren . . . . .                                                                   | 16 | Perkutane Strahlentherapie . . . . .                                   | 3  |
| Hirnmetastasen . . . . .                                                                        | 16 | Medikamentöse Therapie . . . . .                                       | 3  |
| Maligne Gliome . . . . .                                                                        | 18 | Schilddrüsenhormongabe . . . . .                                       | 3  |
| <b>V–2.21 Tumoren des Auges</b><br>(S. THOMAS, D. LOHMANN und<br>N. BORNFELD)                   |    | Vitamin D- und Kalzium-Gabe . . . . .                                  | 4  |
| Definition und Epidemiologie . . . . .                                                          | 1  | Zytostatikatherapie . . . . .                                          | 4  |
| Intraokulare Tumoren . . . . .                                                                  | 1  | Neue Therapieansätze . . . . .                                         | 6  |
| Intraokulare Tumoren des Kindesalters                                                           | 1  | <b>V–2.26 Osteosarkom</b><br>(S. BIELACK, D. CARRLE)                   |    |
| Intraokulare Tumoren des<br>Erwachsenenalters . . . . .                                         | 6  | Grundlagen . . . . .                                                   | 1  |
| Tumoren der okulären Adnexe . . . . .                                                           | 13 | Definition . . . . .                                                   | 1  |
| Tumoren der Bindehaut . . . . .                                                                 | 13 | Inzidenz und Epidemiologie . . . . .                                   | 1  |
| Lidtumoren . . . . .                                                                            | 15 | Ätiologie . . . . .                                                    | 1  |
| Tumoren der Tränendrüse und<br>Tränenwege . . . . .                                             | 16 | Pathologie und Klassifikation . . . . .                                | 2  |
| Tumoren der Orbita . . . . .                                                                    | 18 | Stadieneinteilung . . . . .                                            | 4  |
| Vaskuläre Tumoren . . . . .                                                                     | 18 | Klinische Präsentation . . . . .                                       | 4  |
| Lymphangiome . . . . .                                                                          | 19 | Symptome . . . . .                                                     | 4  |
| Mesenchymale Tumoren . . . . .                                                                  | 19 | Natürlicher Verlauf: Tumorprogression<br>und Metastasierung . . . . .  | 5  |
| Zystische Tumoren . . . . .                                                                     | 20 | Diagnostik . . . . .                                                   | 6  |
| Lymphatische Tumoren der okulären<br>Adnexe . . . . .                                           | 20 | Klinische Untersuchung und Labor . . . . .                             | 6  |
| Tumoren des Nervus opticus . . . . .                                                            | 22 | Bildgebung . . . . .                                                   | 6  |
| Differenzialdiagnose orbitaler<br>Raumforderungen . . . . .                                     | 22 | Interdisziplinäre Therapie . . . . .                                   | 8  |
| <b>V–2.23 Endokrine Tumoren des</b><br><b>Gastrointestinaltraktes</b><br>(M. FRANK, R. ARNOLD)  |    | Therapiekonzept . . . . .                                              | 8  |
| Definition und Pathogenese . . . . .                                                            | 1  | Lokaltherapie . . . . .                                                | 8  |
| Definition . . . . .                                                                            | 1  | Systemische Therapie . . . . .                                         | 9  |
| Vorkommen und Häufigkeit . . . . .                                                              | 1  | Prognostische Faktoren . . . . .                                       | 17 |
| Diagnostik . . . . .                                                                            | 2  | Salvage-Therapie bei schlechtem<br>Therapieansprechen? . . . . .       | 19 |
| Krankheitsbilder . . . . .                                                                      | 2  | Therapie bei Primärmetastasierung . . . . .                            | 19 |
| Hormone und Tumorlokalisation . . . . .                                                         | 4  | Therapie im Rezidiv . . . . .                                          | 20 |
|                                                                                                 |    | Langzeitfolgen der Therapie: Probleme<br>und Lösungsansätze . . . . .  | 21 |
|                                                                                                 |    | Nachsorge nach Therapieende . . . . .                                  | 21 |
|                                                                                                 |    | Aktuelle prospektive Therapiestudie der<br>GPOH und Ausblick . . . . . | 22 |

### V–2.27 Weichteilsarkome

(J. SCHÜTTE, C. LANGER, K.A. HARTMANN)

|                                                                                           |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Einführung . . . . .                                                                      | 1  |
| Epidemiologie. . . . .                                                                    | 1  |
| Ätiologie . . . . .                                                                       | 1  |
| Zytogenetik. . . . .                                                                      | 1  |
| Pathologie. . . . .                                                                       | 3  |
| Histopathologisches Grading. . . . .                                                      | 3  |
| TNM-Klassifikation/Stadieneinteilung. . . . .                                             | 4  |
| Stadieneinteilung von GIST . . . . .                                                      | 4  |
| TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung der (kindlichen) Rhabdomyosarkome . . . . .      | 5  |
| Prognose . . . . .                                                                        | 6  |
| Weichteilsarkome des Erwachsenen . . . . .                                                | 6  |
| Kindliche/juvenile Weichteilsarkome . . . . .                                             | 8  |
| Metastasierungsmuster . . . . .                                                           | 8  |
| Klinische Symptomatik . . . . .                                                           | 9  |
| Diagnostik . . . . .                                                                      | 9  |
| Bildgebende Ausbreitungsdiagnostik . . . . .                                              | 9  |
| Biopsie . . . . .                                                                         | 9  |
| Therapie . . . . .                                                                        | 10 |
| Chirurgische Therapiemaßnahmen . . . . .                                                  | 10 |
| Resektionsstatus . . . . .                                                                | 11 |
| Resektionsverfahren . . . . .                                                             | 11 |
| Strahlentherapie . . . . .                                                                | 13 |
| Radiotherapie bei Weichteilsarkomen (WTS) . . . . .                                       | 13 |
| Radiotherapie bei Extremitätensarkomen . . . . .                                          | 14 |
| Radiotherapie bei Sarkomen der Kopf/Halsregion und des Körperstammes . . . . .            | 14 |
| Radiotherapie bei retroperitonealen Sarkomen. . . . .                                     | 14 |
| Uterine Sarkome . . . . .                                                                 | 14 |
| Technik, Energie, Dosis . . . . .                                                         | 14 |
| Chemotherapie . . . . .                                                                   | 16 |
| Adjuvante Chemotherapie . . . . .                                                         | 16 |
| Präoperative, neoadjuvante Therapiekonzepte bei lokal fortgeschrittenen Sarkomen. . . . . | 17 |
| Perioperative Chemotherapie bei Metastasektomie . . . . .                                 | 18 |
| Chemotherapie bei metastasierter, irresektabler Erkrankung. . . . .                       | 18 |
| Prognostische/prädiktive Parameter . . . . .                                              | 21 |
| Therapieendpunkte. . . . .                                                                | 21 |
| Therapiealgorithmus . . . . .                                                             | 23 |
| Subtypenspezifische Therapieaspekte. . . . .                                              | 25 |
| Leio- und Liposarkome (L-Sarkome). . . . .                                                | 26 |
| Sarkomtypische Chemotherapieregime . . . . .                                              | 34 |

### V–2.28 Therapie von Tumoren des Kindes

(außer AUL/ALL/NHL)

(U. CREUTZIG, F. BERTHOLD, S. BIELACK, U. DIRKSEN, E. KOSCIELNIAK, D. KÖRHOLZ, S. RUTKOWSKI, N. GRAF und G. HENZE)

|                                                 |   |
|-------------------------------------------------|---|
| Epidemiologie. . . . .                          | 1 |
| Therapiekonzepte. . . . .                       | 2 |
| Bausteine der Therapie . . . . .                | 2 |
| Präoperative Chemotherapie . . . . .            | 2 |
| Postoperative Chemo-/Strahlentherapie . . . . . | 3 |
| Synchrone Chemo-/Strahlentherapie . . . . .     | 3 |
| Sequentielle Chemo-/Strahlentherapie . . . . .  | 3 |
| Reduktion der Therapietoxizität . . . . .       | 3 |
| Prognose und Ausblick . . . . .                 | 4 |
| Spezielle Therapie. . . . .                     | 5 |
| Einzelne Therapiekonzepte. . . . .              | 5 |

## VI Besondere Therapieformen/ Neue klinische Ansätze

### VI–1 Blutstammzelltransplantation

(S. FRUEHAUF, M. WITZENS, A.D. HO, R. HAAS, M. BORNHÄUSER)

|                                                                                            |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Allgemeiner Teil . . . . .                                                                 | 1  |
| Historischer Überblick . . . . .                                                           | 2  |
| Knochenmark-Entnahme. . . . .                                                              | 3  |
| Mobilisierung und Gewinnung hämatopoetischer Stammzellen aus dem peripheren Blut . . . . . | 3  |
| Transplantat-Aufbereitung . . . . .                                                        | 4  |
| Konditionierungstherapie und Transplantation. . . . .                                      | 4  |
| Konditionierung mit reduzierter Intensität . . . . .                                       | 5  |
| Spezieller Teil . . . . .                                                                  | 6  |
| Akute myeloische Leukämie (AML) . . . . .                                                  | 6  |
| Ergebnisse der allogenen Stammzelltransplantation . . . . .                                | 8  |
| AML in erster kompletter Remission. . . . .                                                | 8  |
| Rezidierte AML . . . . .                                                                   | 8  |
| Primär oder sekundär chemorefraktäre AML . . . . .                                         | 8  |
| Myelodysplastisches Syndrom (MDS) . . . . .                                                | 10 |
| Chronische myeloische Leukämie (CML) . . . . .                                             | 10 |
| Akute lymphatische Leukämie . . . . .                                                      | 11 |
| Non-Hodgkin-Lymphome . . . . .                                                             | 12 |
| Multiples Myelom . . . . .                                                                 | 12 |
| Hodgkin-Lymphom . . . . .                                                                  | 14 |
| Keimzelltumoren . . . . .                                                                  | 14 |
| Pädiatrische Tumoren . . . . .                                                             | 15 |
| Andere solide Tumoren . . . . .                                                            | 15 |



## 0-2.2 Inhalt – Gesamtverzeichnis

|                                                                                                                                                                                      |   |                                                                                |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|--------------------------------------------------------------------------------|----|
| Komplicationen. . . . .                                                                                                                                                              | 7 | Substituierte Benzamide . . . . .                                              | 6  |
| Abschließende Wertung . . . . .                                                                                                                                                      | 7 | Kortikosteroide. . . . .                                                       | 7  |
| <b>VI-6 Therapie kutaner T-Zell-Lymphome unter besonderer Berücksichtigung der extrakorporalen Photopherese (ECP)</b><br>(C.-D. KLEMKE, N. POENITZ, J. UTIKAL, E. DIPPEL, S. GOERDT) |   | 5-HT3-Rezeptor-Antagonisten<br>(Serotonin-Antagonisten). . . . .               | 7  |
| Einleitung. . . . .                                                                                                                                                                  | 1 | Neurokinin-1-Rezeptor-Antagonisten .                                           | 8  |
| Methode und Technik der ECP. . . . .                                                                                                                                                 | 3 | Medikamentöse Therapie des verzögert einsetzenden bzw. späten Erbrechens . . . | 9  |
| Wirkungsweise der ECP . . . . .                                                                                                                                                      | 3 | Nichtmedikamentöse Therapien des Zytostatika-bedingten Erbrechens . . . . .    | 11 |
| Stellenwert der ECP in der Therapie kutaner T-Zell-Lymphome . . . . .                                                                                                                | 4 | Praktische Hinweise zur Therapie des Zytostatika-bedingten Erbrechens . . . .  | 11 |
| Stadiengerechte Therapie kutaner T-Zell-Lymphome unter Einbeziehung der ECP .                                                                                                        | 5 | <b>VII-2 Schmerzbehandlung beim Tumorpatienten</b><br>(S. GROND, L. RADBRUCH)  |    |
| Therapie der klassischen kutanen T-Zell-Lymphome (Mykosis fungoides, Sézary-Syndrom) . . . . .                                                                                       | 6 | Einführung . . . . .                                                           | 1  |
| Seltene kutane T-Zell-Lymphome . . .                                                                                                                                                 | 7 | Schmerzanalyse. . . . .                                                        | 1  |
| Ausblick: Andere Indikationen der ECP .                                                                                                                                              | 8 | Intensität . . . . .                                                           | 2  |
| <b>VI-7 Krebsprävention durch Impfung</b><br>(L. GISSMANN)                                                                                                                           |   | Lokalisation . . . . .                                                         | 2  |
| Einleitung. . . . .                                                                                                                                                                  | 1 | Pathophysiologie . . . . .                                                     | 3  |
| Infektionen und Tumorerkrankungen beim Menschen . . . . .                                                                                                                            | 1 | Ätiologie . . . . .                                                            | 4  |
| Epstein-Barr-Virus (EBV) . . . . .                                                                                                                                                   | 2 | Psychosoziale Situation. . . . .                                               | 4  |
| Humanpathogenes Herpesvirus 8 (HHV-8) . . . . .                                                                                                                                      | 3 | Begleitsymptome . . . . .                                                      | 4  |
| Humanpathogene Papillomviren (HPV)                                                                                                                                                   | 3 | Therapieplanung . . . . .                                                      | 5  |
| Hepatitis-Viren . . . . .                                                                                                                                                            | 5 | Kausale Therapieverfahren . . . . .                                            | 6  |
| Humanpathogenes T-Zell-Leukämievirus (HTLV-I) . . . . .                                                                                                                              | 6 | Tumorreduzierende Verfahren . . . . .                                          | 6  |
| Helicobacter pylori . . . . .                                                                                                                                                        | 7 | Sonstige Verfahren zur Behandlung der Schmerzursache . . . . .                 | 6  |
| Ausblick . . . . .                                                                                                                                                                   | 7 | Systemische Pharmakotherapie . . . . .                                         | 6  |
| <b>VII Supportive Therapie/Begleitmaßnahmen</b>                                                                                                                                      |   | Therapieprinzipien . . . . .                                                   | 6  |
| <b>VII-1 Behandlung von Übelkeit und Erbrechen bei Tumorpatienten</b><br>(R. Joss)                                                                                                   |   | Nichtopioid-Analgetika . . . . .                                               | 8  |
| Pathophysiologie des Erbrechens . . . . .                                                                                                                                            | 1 | Opioide. . . . .                                                               | 10 |
| Die Klinik des Erbrechens . . . . .                                                                                                                                                  | 2 | Koanalgetika . . . . .                                                         | 13 |
| Grundsätzliches zur Therapie des Zytostatika-bedingten Erbrechens . . . .                                                                                                            | 4 | Adjuvantien . . . . .                                                          | 15 |
| Medikamentöse Therapie des akuten, Zytostatika-bedingten Erbrechens . . . .                                                                                                          | 5 | Orale Pharmakotherapie . . . . .                                               | 16 |
| Benzodiazepine. . . . .                                                                                                                                                              | 5 | Parenterale Therapie . . . . .                                                 | 17 |
| Phenothiazine . . . . .                                                                                                                                                              | 5 | Transdermale Therapie. . . . .                                                 | 19 |
| Butyrophenone . . . . .                                                                                                                                                              | 6 | Regionale Therapieverfahren . . . . .                                          | 21 |
|                                                                                                                                                                                      |   | Rückenmarknahe Pharmakotherapie. .                                             | 21 |
|                                                                                                                                                                                      |   | Intrazerebroventrikuläre Opioidanalgesie . . . . .                             | 22 |
|                                                                                                                                                                                      |   | Nervenblockaden mit Lokalanästhetika. . . . .                                  | 22 |
|                                                                                                                                                                                      |   | Neurodestruktive Verfahren . . . . .                                           | 22 |
|                                                                                                                                                                                      |   | TENS, Akupunktur und neuroaugmentative Verfahren . . . . .                     | 23 |
|                                                                                                                                                                                      |   | Psychologische Verfahren. . . . .                                              | 24 |
|                                                                                                                                                                                      |   | Physiotherapie . . . . .                                                       | 24 |

|              |                                                                                                              |    |                |                                                                                                              |    |
|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>VII–3</b> | <b>Prophylaxe und Therapie von Infektionen bei Patienten mit malignen Erkrankungen</b><br>(M. R. NOWROUSIAN) |    | <b>VII–7</b>   | <b>Behandlung der tumorbedingten Knochen-<br/>erkrankung mit Bisphosphonaten</b><br>(H. FLEISCH)             |    |
|              | Einleitung . . . . .                                                                                         | 1  |                | Einführung . . . . .                                                                                         | 1  |
|              | Prädisponierende Faktoren und Möglich-<br>keiten der Infektionsprophylaxe . . . . .                          | 1  |                | Vorklinik . . . . .                                                                                          | 1  |
|              | Lokale Faktoren . . . . .                                                                                    | 1  |                | Chemie . . . . .                                                                                             | 1  |
|              | Immunologische Abwehrschwäche . . . . .                                                                      | 2  |                | Physikalisch-chemische Eigenschaften . . . . .                                                               | 1  |
|              | Knochenmarktransplantation . . . . .                                                                         | 3  |                | Mineralisationshemmung . . . . .                                                                             | 2  |
|              | Hyposplenismus . . . . .                                                                                     | 5  |                | Hemmung der Knochenresorption . . . . .                                                                      | 3  |
|              | Neutropenie . . . . .                                                                                        | 6  |                | Pharmakokinetik . . . . .                                                                                    | 6  |
|              | Therapie-induzierte Abwehrschwäche . . . . .                                                                 | 8  |                | Tiertoxikologie . . . . .                                                                                    | 7  |
|              | Nosokomiale und iatrogene Faktoren . . . . .                                                                 | 9  |                | Klinische Anwendung . . . . .                                                                                | 7  |
|              | Infektionen und ihre Therapie . . . . .                                                                      | 9  |                | Anwendung bei tumorbedingter<br>Knochenkrankung . . . . .                                                    | 7  |
|              | Neutropenie und Fieber . . . . .                                                                             | 9  |                | Unerwünschte Wirkungen . . . . .                                                                             | 12 |
|              | Andere Infektionen . . . . .                                                                                 | 19 |                | Schlussfolgerung . . . . .                                                                                   | 13 |
| <b>VII–4</b> | <b>Hämostasestörungen bei Tumorerkrankungen</b><br>(K.-H. ZURBORN, H. D. BRUHN)                              |    | <b>VII–8</b>   | <b>Tumorthherapie im Alter</b>                                                                               |    |
|              | Einführung . . . . .                                                                                         | 1  | <b>VII–8.1</b> | <b>Der alte Tumorpatient</b><br>(G. KOLB, C. BOKEMEYER)                                                      |    |
|              | Pathophysiologie . . . . .                                                                                   | 1  |                | Zusammenfassung . . . . .                                                                                    | 1  |
|              | Aktivierung des Gerinnungssystems . . . . .                                                                  | 1  |                | Einleitung . . . . .                                                                                         | 1  |
|              | Thrombozytenaktivierung . . . . .                                                                            | 3  |                | Wer soll die alten Tumorpatienten<br>behandeln? . . . . .                                                    | 1  |
|              | Störung des Fibrinolysesystems . . . . .                                                                     | 4  |                | Ausblick . . . . .                                                                                           | 2  |
|              | Therapieinduzierte Einflüsse . . . . .                                                                       | 5  | <b>VII–8.2</b> | <b>Tumorbiologische Besonderheiten im Alter</b><br>(U. WEDDING, J. H. CLEMENT, K. HÖFFKEN)                   |    |
|              | Klinisches Bild . . . . .                                                                                    | 5  |                | Zusammenfassung . . . . .                                                                                    | 1  |
|              | Diagnostik . . . . .                                                                                         | 6  |                | Einleitung . . . . .                                                                                         | 1  |
|              | Thrombozyten . . . . .                                                                                       | 6  |                | Altern aus onkologischer Sicht . . . . .                                                                     | 1  |
|              | Thrombinmarker . . . . .                                                                                     | 7  |                | Zelluläre Seneszenz . . . . .                                                                                | 2  |
|              | Antithrombotische Therapie beim Tumor-<br>patienten . . . . .                                                | 8  |                | Krebserkrankungen auf molekularer<br>und zellulärer Ebene . . . . .                                          | 2  |
| <b>VII–5</b> | <b>Nebenwirkungen der Krebsbehandlung –<br/>Klassifikation und Dokumentation</b><br>(M. H. SEEGENSCHMIEDT)   |    |                | Altern und Krebsentstehung . . . . .                                                                         | 2  |
|              | Einleitung . . . . .                                                                                         | 1  |                | „Seed and soil“-Theorie . . . . .                                                                            | 3  |
|              | Allgemeine Gesichtspunkte . . . . .                                                                          | 2  |                | Tumorbiologie und Alter . . . . .                                                                            | 3  |
|              | Akute und chronische Nebenwirkungen . . . . .                                                                | 3  |                | Ausblick . . . . .                                                                                           | 3  |
|              | Akute Nebenwirkungen . . . . .                                                                               | 6  | <b>VII–8.3</b> | <b>Die Behandlungssituation des alten Tumor-<br/>patienten: Basisdaten und Epidemiologie</b><br>(G. F. KOLB) |    |
|              | Chronische Nebenwirkungen . . . . .                                                                          | 6  |                | Zusammenfassung . . . . .                                                                                    | 1  |
|              | Durchführung der Dokumentation . . . . .                                                                     | 14 |                | Demographie und Tumorinzidenz . . . . .                                                                      | 1  |
| <b>VII–6</b> | <b>Arzneimittelinteraktionen bei der<br/>Zytostatikatherapie</b><br>(H. J. ILLIGER, L. BORNMANN)             |    |                | Studienlage . . . . .                                                                                        | 2  |
|              | Einführung . . . . .                                                                                         | 1  |                | Prävention und Vorsorge . . . . .                                                                            | 2  |
|              | Allgemeine Interaktionsprobleme . . . . .                                                                    | 2  |                | Grundlagen der Entscheidung . . . . .                                                                        | 3  |
|              | Probleme der Interaktionsforschung . . . . .                                                                 | 5  |                | Komorbiditäten . . . . .                                                                                     | 3  |
|              | Übersicht von Interaktionen – Anleitung<br>und allgemeine Regeln zur Prophylaxe . . . . .                    | 6  |                | Risikostratifizierung . . . . .                                                                              | 4  |
|              |                                                                                                              |    |                | Ausblick . . . . .                                                                                           | 6  |

## 0-2.2 Inhalt – Gesamtverzeichnis

### VII-8.4 Zytostatische Therapie, Wachstumsfaktoren und supportive Maßnahmen im Alter (F. HONECKER, C. BOKEMEYER, G. F. KOLB)

|                                                                                  |   |
|----------------------------------------------------------------------------------|---|
| Zusammenfassung . . . . .                                                        | 1 |
| Einleitung. . . . .                                                              | 1 |
| Chemotherapie und Toxizität bei älteren Tumorpatienten. . . . .                  | 1 |
| Veränderungen biologischer Funktionen im Alter. . . . .                          | 2 |
| Veränderungen pharmakokinetischer Parameter im Alter . . . . .                   | 2 |
| Kardiale Funktion und Toxizität . . . . .                                        | 4 |
| Gastrointestinale Toxizität: Übelkeit, Schleimhautentzündung, Diarrhoe . . . . . | 5 |
| Neurotoxizität . . . . .                                                         | 5 |
| Knochenmarkreserve, hämatologische Funktion und Toxizität . . . . .              | 6 |
| Ausblick . . . . .                                                               | 7 |

### VII-8.5 Strahlentherapie im Alter (T. G. WENDT, S. M. PRZETAR)

|                                                     |   |
|-----------------------------------------------------|---|
| Zusammenfassung . . . . .                           | 1 |
| Einleitung. . . . .                                 | 1 |
| Indikationsstellung . . . . .                       | 2 |
| Effektivität der Strahlentherapie im Alter. . . . . | 2 |
| Kurative Strahlentherapie . . . . .                 | 2 |
| Palliative Strahlentherapie . . . . .               | 4 |

|                                                                        |   |
|------------------------------------------------------------------------|---|
| Toxizität der Strahlentherapie im Alter . . . . .                      | 4 |
| Allgemeines. . . . .                                                   | 4 |
| Organbezogene Toxizität. . . . .                                       | 4 |
| Spezielle Aspekte zur Toxizitätsminderung beim alten Menschen. . . . . | 5 |
| Ausblick . . . . .                                                     | 6 |

### VII-8.6 Immunsystem im Alter (P. UCIECHOWSKI, L. RIUR)

|                                                                       |    |
|-----------------------------------------------------------------------|----|
| Zusammenfassung . . . . .                                             | 1  |
| Einführung . . . . .                                                  | 1  |
| Veränderungen des Immunsystems im Alter                               | 2  |
| Das angeborene Immunsystem . . . . .                                  | 2  |
| Granulozyten. . . . .                                                 | 3  |
| Monozyten . . . . .                                                   | 4  |
| Natürliche Killerzellen und NKT-Zellen . . . . .                      | 5  |
| Das spezifische Immunsystem . . . . .                                 | 6  |
| T-Zellen . . . . .                                                    | 6  |
| B-Zellen . . . . .                                                    | 8  |
| Immunregulation . . . . .                                             | 9  |
| Weitere immunologisch wichtige altersbedingte Veränderungen . . . . . | 11 |
| Klinische Auswirkungen . . . . .                                      | 11 |
| Ausblick . . . . .                                                    | 13 |