



SÄCHSISCHE  
KREBSGESELLSCHAFT E.V.

# INNOVATIONSREPORT



**HOFFNUNG DURCH NEUE KREBSTHERAPIEN**  
AUSGABE 2019



<b>Einleitung</b> .....	<b>5</b>
<b>Diagnostik</b> .....	<b>6</b>
Laserlicht spürt Tumoren auf .....	6
Maschinelles Lernen verbessert Diagnostik bei Kopf-Hals-Tumoren.....	7
Diagnose von schwarzem Hautkrebs: Künstliche Intelligenz unterstützt Hautärzte .....	9
<b>Therapie</b> .....	<b>11</b>
Aktueller Stand der Therapie der chronisch lymphatischen Leukämie .....	11
Doppelter Fortschritt bei der Krebstherapie.....	16
Neue Ansätze für Kombinationstherapien bei aggressiven Krebsarten.....	17
Patienten für eine Immuntherapie mit künstlicher Intelligenz frühzeitig identifizieren .....	19
Krebs minimalinvasiv und schonend operieren .....	22
Neue Therapieoption bei erblichem Eierstockkrebs.....	26
Neue Therapiestrategien bei Hautkrebs in Deutschland .....	31
Schilddrüsenkrebs – Hervorragende Heilungschancen dank Nuklearmedizin .....	32
Virotherapie: Aus Feind wird Freund.....	34
Wichtiger Schritt hin zu einer individuellen Krebsimmuntherapie .....	35
Zielgerichteter Therapieansatz für seltene Knochenkrebsart .....	37
Das Nanotherm® Therapiesystem .....	40
<b>Hirntumoren</b> .....	<b>43</b>
Doppelangriff auf den Hirntumor .....	43
Rückkehr eines Hirntumors verhindern .....	44
Bisher schwer zerstörbare Krebszellen wehrlos machen.....	45
Licht gegen Hirntumorzellen .....	47
<b>Neue Perspektiven in der Krebsimmuntherapie</b> .....	<b>50</b>
<b>Lungenkrebs</b> .....	<b>56</b>
Neue diagnostische und therapeutische Methoden beim Lungenkrebs .....	56
Lungenkrebs-Screening: Frauen profitieren erheblich .....	57
Strahlentherapie verdoppelt Überlebenszeit bei nicht-kleinzelligem Lungenkrebs.....	62
Hochpräzisionsbestrahlung ersetzt Metastasen-Operation .....	66
Abkürzungen.....	68
Quellen.....	70

## **Wissenschaftliche Begleitung**

Der Innovationsreport wurde wissenschaftlich begleitet und betreut vom Vorstand der Sächsischen Krebsgesellschaft e. V.

**Univ.-Prof. Dr. med. habil. Ursula G. Froster**

**Dr. med. Jens Schnabel**

**Prof. Dr. med. habil. Axel Rolle**

**Prof. Dr. med. habil. Dirk Fahlenkamp**

**Dr. med. Regina Herbst**

**Priv.-Doz. Dr. med. habil. Detlef Quietzsch**

**Prof. Dr. med. habil. Johannes Schorcht**

Sächsische Krebsgesellschaft e. V.

Schlobigplatz 23

08056 Zwickau

Telefon: 0375 - 28 14 03

Telefon: 0375 - 28 14 05

E-Mail: [info@skg-ev.de](mailto:info@skg-ev.de)

Internet: [www.skg-ev.de](http://www.skg-ev.de) | [www.innovationsreport-krebs.de](http://www.innovationsreport-krebs.de)

## **Bildnachweis**

Titelbild	<a href="#">beerhoff1 / depositphotos.com</a>
Bild S. 8	<a href="#">vampy1 / depositphotos.com</a>
Bild S. 15	<a href="#">toeytoey / depositphotos.com</a>
Bild S. 26	<a href="#">blueringmedia / depositphotos.com</a>
Bild S. 30	<a href="#">ssviluppo / depositphotos.com</a>
Bild S. 35	<a href="#">NikiLitov / depositphotos.com</a>
Bild S. 38	<a href="#">lightsource / depositphotos.com</a>
Bild S. 48	<a href="#">vitstudio / depositphotos.com</a>
Bild S. 54	<a href="#">Wavebreakmedia / depositphotos.com</a>
Bild S. 64	<a href="#">s4visuals / depositphotos.com</a>

## Einleitung

Liebe Leserinnen und Leser,

das Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert-Koch-Institut prognostiziert für 2020 insgesamt 519.000 neue Krebserkrankungen in Deutschland<sup>1</sup>. Jeder zweite Mann und jede zweite Frau werden im Laufe ihres Lebens an Krebs erkranken. Dabei tritt eine Krebserkrankung bei Frauen insgesamt etwas seltener, aber tendenziell früher als bei Männern auf. Frauen bis 55 Jahre weisen so insgesamt höhere Erkrankungsraten auf als Männer. Bei über 65-jährigen Männern ist das Erkrankungsrisiko aber dann schon fast doppelt so hoch wie bei gleichaltrigen Frauen. Doch das ist nur die halbe Wahrheit. Parallel zur Erhöhung der Erkrankungszahlen haben sich die Überlebenseaussichten für Krebspatienten in den letzten 30 Jahren erheblich verbessert, vor allem für die häufigen bösartigen Tumoren der Brustdrüse, des Darms und der Prostata sowie bei Kindern vor allem für die Leukämien<sup>2</sup>.

Trotzdem sind Krebserkrankungen auch heute immer noch mit vielen Ängsten verbunden. Seit 2015 veröffentlicht die Sächsische Krebsgesellschaft e. V. deshalb den Innovationsreport, mit dem Betroffene, Angehörige und Interessierte seriöse Informationen über den aktuellen Stand der onkologischen Forschung und deren Umsetzung in die Praxis erhalten können. Dadurch konnten wir schon viele Menschen über

die Krebserkrankung aufklären und Ihnen Hoffnung geben, dass eine Krebserkrankung bereits heute schon in den meisten Fällen nicht mehr einem Todesurteil gleichkommt. Hierzu bereiten wir innovative diagnostische und therapeutische Ansätze umfassend und verständlich auf und erläutern damit verbundene Potenziale zur Bekämpfung von Krebs sowie deren Bedeutung für die bestehende und zukünftige Gesundheitsversorgung.

Dabei durchläuft auch der Innovationsreport selbst und die Darstellung der neuen Therapieansätze eine kontinuierliche Entwicklung. Neben den auch 2019 wieder integrierten Industrie- und Pharmareports unserer Partner liegt der Schwerpunkt des Innovationsreports in diesem Jahr auf von uns redaktionell aufbereiteten Informationen über neue Forschungsergebnisse im Bereich der Onkologie. Dabei bleibt es unser Ziel, für Sie über die Fortschritte bei der Diagnose, Therapie und Nachsorge von Krebserkrankungen zu berichten, der Krebsangst entgegenzuwirken und die Hoffnung zu stärken, dass trotz einer Krebsdiagnose heute bereits in vielen Fällen - dank moderner Methoden - eine erfolgreiche Behandlung möglich ist. Und es wird auch 2020 weiter geforscht. Dazu aber mehr in unserem nächsten Innovationsreport.

Wir wünschen Ihnen eine anregende Lektüre.

*Ihre Sächsische Krebsgesellschaft*

## Diagnostik

*Leibniz-Institut*

### **Laserlicht spürt Tumoren auf: Neuartiges Gerät zur operations- begleitenden Krebsdiagnose**

*Je früher die Krebserkrankung festgestellt wird, desto größer sind auch die Chancen, sie zu überleben. Eine neue Methode, um Tumoren mit Laserlicht schnell und schonend zu erkennen, stellte ein Jenaer Forscherteam vor. Das Leibniz-Institut für Photonische Technologien (Leibniz-IPHT) entwickelte ein kompaktes Gerät für die schnelle operationsbegleitende Krebsdiagnostik. Das optische Verfahren soll Chirurgen künftig dabei unterstützen, Tumoren exakter zu entfernen. Es könnte perspektivisch Krebs-Operationen ganz ohne Skalpell möglich machen.*

Bis zu vier Wochen können vergehen, bis Patienten Sicherheit darüber haben, ob bei einer Krebs-Operation wirklich der gesamte Tumor entfernt worden ist. Eine Zeit quälender Ungewissheit, in der sich eventuell verbliebene Tumorzellen bereits wieder vermehren können. Ein Jenaer Wissenschaftlerteam hat nun ein Diagnoseverfahren erforscht, das die bisherige Prozedur revolutionieren könnte: Mit Laserlicht machen die Forscher krebsartiges Gewebe sichtbar. So können sie dem Operationsteam in Echtzeit Informationen liefern, um Tumoren und Tumorränder sicher zu identifizieren und zu entscheiden, wie viel Gewebe weggeschnitten

werden muss.

Möglich macht dies ein kompaktes Mikroskop, das ein Forscherteam des Leibniz-Instituts für Photonische Technologien (Leibniz-IPHT), der Friedrich-Schiller-Universität, des Universitätsklinikums sowie des Fraunhofer-Instituts für Angewandte Optik und Feinmechanik in Jena entwickelte. Es kombiniert drei Bildgebungstechniken und erzeugt anhand von Gewebeproben während der Operation räumlich hoch aufgelöste Bilder der Gewebestruktur. Eine Software macht Muster und molekulare Details sichtbar, verarbeitet werden sie mithilfe von künstlicher Intelligenz. Die automatisierte Analyse ist schneller und verspricht ein verlässlicheres Ergebnis als die derzeit übliche Schnellschnitt-Diagnostik, die nur von einem erfahrenen Pathologen ausgewertet werden kann und immer noch nachträglich abgesichert werden muss.

Bei Tumoren im Kopf-Hals-Bereich etwa werden nach knapp jeder 10. Operation nachträglich Krebszellen aufgefunden. Das optische Diagnose-Verfahren hilft zu vermeiden, dass ohnehin geschwächte Patienten sich einer erneuten Operation unterziehen müssen. So trägt es maßgeblich dazu bei, ihre Heilungschancen zu verbessern. In fünf Jahren könnte das kompakte Mikroskop in der Klinik stehen, prognostiziert Professor Jürgen Popp, wissenschaftlicher Direktor des Leibniz-IPHT, der den Laser-Schnelltest mit erforschte. Und die Jenaer Forscher denken bereits weiter. Sie for-

schen an einer Lösung, wie sie die einzigartigen Eigenschaften des Lichts dazu nutzen können, Tumoren im Inneren des Körpers frühzeitig zu erkennen und gleich zu entfernen. „Dafür brauchen wir neuartige Verfahren, die nicht mehr mit starren Optiken funktionieren, sondern mit flexiblen Endoskopen“, so Jürgen Popp. Solche Fasersonden fertigen Technologen am Leibniz-IPHT: Glasfasern, dünner als ein menschliches Haar. Sie eröffnen einen Weg zu einer minimal-invasiven Medizin, die eine schonende Diagnose und Heilung möglich macht. „Unsere Vision“, sagt Jürgen Popp, „ist es, Licht zu nutzen, um den Tumor nicht nur zu identifizieren, sondern ihn gleich zu entfernen. Dann müssen Mediziner gar nicht mehr mit einem Skalpell schneiden, sondern wären in der Lage, den Tumor lichtbasiert Schicht für Schicht abzutragen, um den Patienten komplett tumorfrei zu bekommen.“ In zehn bis fünfzehn Jahren will das Forscherteam eine Lösung erarbeiten.

*Charité Berlin*

## **Maschinelles Lernen verbessert Diagnostik bei Kopf-Hals-Tumoren**

*Forschenden der Charité – Universitätsmedizin Berlin und des Deutschen Krebskonsortiums (DKTK) ist es gelungen, ein Problem der Diagnostik bei Patientinnen und Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren zu lösen. Zusammen mit Wissenschaftlern der TU Berlin entwickelten sie mithilfe von künstlicher Intelligenz ein neues Verfahren, das anhand chemischer Veränderungen der DNA die Herkunft von ent-*

*artetem Gewebe ermittelt. An der Charité wird die Einführung des Verfahrens in die klinische Routine derzeit erprobt.*

Mehr als 17.000 Menschen in Deutschland erkranken pro Jahr an Kopf-Hals-Tumoren, also Krebs der Mundhöhle, des Kehlkopfes, der Nase oder anderen Bereichen von Kopf und Hals. Bei einem Teil dieser Patientinnen und Patienten entwickelt sich zusätzlich ein Lungentumor. „Hier lässt sich in den allermeisten Fällen nicht sicher unterscheiden, ob es sich um eine Streuung, eine sogenannte Metastase, des Kopf-Hals-Tumors handelt oder um einen zweiten Tumor, also ein Lungenkarzinom“, erklärt Prof. Dr. Frederick Klauschen vom Institut für Pathologie der Charité. Zusammen mit Prof. Dr. David Capper vom Institut für Neuropathologie der Charité hat er die Studie geleitet. „Für die Therapie der Betroffenen hat diese Unterscheidung jedoch große Bedeutung“, betont Prof. Klauschen. „Während Patienten mit lokal begrenzten Lungenkarzinomen mittels einer Operation potenziell geheilt werden können, haben jene mit einem metastasierten Kopf-Hals-Tumor eine deutlich schlechtere Überlebenschance und benötigen beispielsweise eine Radiochemotherapie.“

Normalerweise greifen Pathologen zur Unterscheidung zwischen Metastase und Zweitumor auf etablierte Methoden wie die Analyse der Feinstruktur des Tumors sowie den Nachweis charakteristischer Eiweiße im Gewebe zurück. Da Kopf-Hals-Tumoren und Lungenkarzinome



hier jedoch große Ähnlichkeit zeigen, liefern diese Untersuchungen in einem Großteil der Fälle kein eindeutiges Ergebnis. Um dieses Problem zu lösen, analysierten die Forscher Gewebeproben hinsichtlich einer speziellen chemischen Veränderung der DNA, der sogenannten Methylierung. Aus früheren Studien wussten sie, dass das Methylierungsmuster von Krebszellen sehr stark davon abhängig ist, aus welchem Organ der Tumor abstammt.

Um diese Information nutzbar zu machen, wendete die Forschungsgruppe in Kooperation mit Prof. Dr. Klaus-Robert Müller, Professor für Maschinelles Lernen an der TU Berlin, Methoden der künstlichen Intelligenz an. Anhand von Methylierungsdaten mehrerer hundert Kopf-Hals- und Lungentumoren trainierten sie ein tiefes neuronales Netzwerk so, dass es lernte, diese Tumorarten zu unterscheiden. „Unser neuronales Netzwerk ist nun in der Lage, Lungenkarzinome und Metastasen von Kopf-Hals-Tumoren in den meisten Fällen mit einer Genauigkeit von über 99 Prozent zu unterscheiden“, unterstreicht Prof. Klauschen. „Damit Patientinnen und Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren und zusätzlichen Lungentumoren schnellstmöglich von den Ergebnissen unserer Studie profitieren, erproben wir derzeit an der Charité die Einführung dieses neuen diagnostischen Verfahrens in die klinische Routine. Dazu gehört auch, die neue Methode in einer prospektiven Studie zu validieren, um in Zukunft eine flächendeckende Anwendung für alle Betroffenen zu ermöglichen.“

*NCT Heidelberg*

## **Diagnose von schwarzem Hautkrebs: Künstliche Intelligenz unterstützt Hautärzte**

*Wissenschaftler des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ), der Universitäts-Hautklinik und des Nationalen Centrums für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg haben einen Algorithmus programmiert, der verdächtige Hautveränderungen digital beurteilen kann. In einer Studie traten 157 Hautärzte von zwölf Universitätskliniken aus Deutschland gegen die künstliche Intelligenz an: Sowohl die Ärzte als auch der Algorithmus beurteilten 100 Bilder danach, ob es sich um ein Muttermal oder einen schwarzen Hautkrebs handelt. Am Ende war die künstliche Intelligenz präziser als die klinische Diagnostik.*

Für 100 Bilder von Hautauffälligkeiten, davon 20 mit gesichert schwarzem Hautkrebs (Melanom) und 80 mit gutartigen Muttermalen, mussten 157 Dermatologen von zwölf deutschen Universitäts-Hautkliniken (Berlin, Bonn, Erlangen, Essen, Hamburg, Heidelberg, Kiel, Magdeburg, Mannheim, München, Regensburg und Würzburg) das weitere Vorgehen bestimmen: entweder eine Biopsie durchführen oder dem Patienten von der Gewebeprobe abraten. Dieselben 100 Bilder wurden anschließend von einem zuvor mit 12.378 anderen Bildern trainierten Algorithmus automatisiert bewertet.

Nur sieben der 157 Dermatologen schnitten besser als der Algorithmus ab, 14 erzielten gleich gute Ergebnisse und 136 hatten schlechtere Ergebnisse. Im Durchschnitt war der Algorithmus präziser in der Beurteilung der Hauttumoren als die Hautärzte. Dabei spielte es keine Rolle, welche Position und Erfahrung der Arzt hatte. Im Durchschnitt waren Assistenzärzte über Fach- und Oberärzte bis zum Chefarzt dem Algorithmus unterlegen.

„Der Einsatz von künstlicher Intelligenz wird in der Dermatologie zukünftig wichtiger werden, um präzise Diagnosen zu erstellen. Der Algorithmus könnte die klinische Beurteilung von Hauttumoren sinnvoll ergänzen“, kommentiert Jochen Sven Utikal, Leiter der Klinischen Kooperationsseinheit des DKFZ, die Ergebnisse der Studie.

Die Diagnose von Hautveränderungen allein durch den Algorithmus ist allerdings nach Meinung der Heidelberger Wissenschaftler nicht zu empfehlen. Ein Einsatz auf mobilen Endgeräten ist zwar in bestimmten Situationen denkbar, setzt die Patienten aber derzeit noch zu hohen Risiken aus. Denn der Algorithmus kennt bisher nur zwei Diagnosen: Muttermal oder schwarzen Hautkrebs. Bei dieser Fragestellung ist die künstliche Intelligenz bei Bilddaten überlegen. „Die klinische Realität ist allerdings eine völlig andere: Ein Facharzt muss bei der körperlichen Untersuchung zwischen mehr als hundert Differenzialdiagnosen unterscheiden können, davon sind viele sehr selten, einige sind kaum

allein am Bild zu erkennen, sondern brauchen weitere Informationen wie zum Beispiel Tasterindrücke“, berichtet Alexander Enk, Direktor der Universitäts-Hautklinik Heidelberg.

Kann eine künstliche Intelligenz in zehn Jahren die klinische Diagnose durch den Hautarzt vollständig ersetzen? Nein, meinen die Heidelberger Mediziner. Sie kann ihn aber unterstützen: „Es ist ähnlich wie beim Autopiloten im Flugzeug: Bei gutem Flugwetter und häufigen Strecken ist das Assistenzsystem hilfreich. Bei schwierigen Landungen muss ein erfahrener Pilot hingegen Verantwortung übernehmen. Das kann ein Computer so allein nicht leisten“, sagt Titus Brinker, Leiter der Studie und Wissenschaftler am DKFZ, NCT Heidelberg sowie Assistenzarzt an der Universitäts-Hautklinik Heidelberg.

## Therapie

### Aktueller Stand der CLL-Therapie<sup>3</sup>

Als „Leukämie“ oder auch „Blutkrebs“ werden Krebserkrankungen des blutbildenden Systems bezeichnet. Ihre häufigste Form ist die chronische lymphatische Leukämie (CLL). An ihr erkranken pro Jahr rund 5.480 Menschen. Das sind etwa 40 % aller Leukämie-Fälle in Deutschland (RKI, 2017). Bei ihnen kommt es zu einer krankhaften und unkontrollierten Vermehrung von reifen B-Zellen, einer Art weißer Blutzellen. Die reifen B-Zellen verhindern die ordnungsgemäße Funktion der Immunabwehr. Sie verdrängen die gesunden weißen Blutzellen und sammeln sich - außer im Blut - auch in den Lymphknoten, der Leber, der Milz und im Knochenmark an. Im Knochenmark wird so auch die Bildung von roten Blutzellen und Blutplättchen gehemmt. Laut Robert Koch Institut liegt das mittlere Erkrankungsalter bei Männern bei 72 und bei Frauen bei 75 Jahren. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei über 82 % (RKI, 2017).

### Symptome

Eine CLL äußert sich bei den Betroffenen häufig sehr unterschiedlich. Rund 25 % von ihnen haben bei der Diagnose überhaupt keine Beschwerden (KML, 2018). Bis solche auftreten, kann sich eine CLL über viele Jahre schleichend entwickeln. Häufige CLL-Symptome sind schmerzlose Schwellungen der Lymphknoten

an Hals, Schlüsselbein, Achseln oder Leisten. Darüber hinaus können Vergrößerungen der Lymphknoten in der Brust- oder Bauchhöhle zu unspezifischen Beschwerden wie trockenem Reizhusten, Atemnot, Schmerzen, Druckgefühl oder auch veränderten Stuhlgewohnheiten führen. Ursachen der Schmerz- und Druckgefühle können auch die oft auftretenden Vergrößerungen der Milz oder Leber sein. In einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium leiden Betroffene häufiger an Fieber, starkem Nachtschweiß und einem ungewollten Gewichtsverlust. Hinzu kommen Müdigkeit und Schwäche, eine vermehrte Infekt- und Blutungsanfälligkeit sowie eine verminderte Leistungsfähigkeit der Patienten (KML, 2018).

### Diagnostik

Diese allgemeinen Symptome können jedoch sehr viele Auslöser haben und auf eine Erkältung, die Folgen von Stress, aber auch ernsteren Erkrankungen hindeuten. Mithilfe spezieller Blutuntersuchungen können eine CLL-Erkrankung und ihr Verlauf genauer prognostiziert werden. Dies ermöglicht es zum Beispiel, jene Patienten zu identifizieren, bei denen trotz Vorliegen eines frühen Stadiums der CLL ein rascheres Fortschreiten wahrscheinlich ist (z. B. aufgrund einer Mutation des TP53-Tumorsuppressorgens). Ob für diese Patienten eine Therapie bereits im frühen Krankheitsstadium vorteilhaft ist, wird gegenwärtig in klinischen Studien untersucht. Ergeben die ersten Untersuchungen durch den Hausarzt einen Verdacht

auf CLL, wird er den Betroffenen an einen Facharzt für Hämatologie und Onkologie verweisen. Dieser wird weitere Untersuchungen des Blutes durchführen, um die Diagnose abzusichern und wichtige Informationen für die Prognose und Therapieplanung zu gewinnen. Dazu müssen auch die Lymphknoten sowie die Leber- und Milzgröße beurteilt werden. Bei speziellen Fragestellungen oder im Rahmen klinischer Studien können bildgebende Diagnoseverfahren weitere Unterstützung bieten (Röntgen des Brustkorbs und Ultraschall des Bauchraums), um die jeweiligen Lymphknoten besser zu beurteilen und eine genauere Bestimmung der Leber- und Milzgröße zu ermöglichen. Auch eine Knochenmarkuntersuchung kann bei der Beschreibung des Ausmaßes und Musters des Befalls durch die CLL hilfreich sein. Die histologische Beurteilung eines Lymphknotens ist nur dann erforderlich, wenn eine klare Abgrenzung der CLL von anderen Non-Hodgkin-Lymphomen noch nicht gelungen ist. Genetische Untersuchungen der Chromosomen (Träger des Erbguts) der kranken B-Zellen tragen dazu bei, die Erkrankung und ihren individuellen Verlauf sowie auch die Wahl der Therapie besser zu beurteilen.

Zur Einschätzung des individuellen Verlaufes bestimmen die Ärzte das Stadium der Erkrankung nach Binet (französischer Hämatologe) und nutzen dabei die Anfangsbuchstaben des Alphabets A, B und C. Während die Stadien A und B frühe Krankheitsstadien bezeichnen, wird unter dem Stadium C ein fortgeschrittenes Sta-

dium verstanden. Entsprechend der aktuellen Leitlinien erfolgt eine Behandlung nur dann, wenn ein frühes Krankheitsstadium vorliegt und der Betroffene gleichzeitig über krankheitsbedingte Beschwerden klagt bzw. ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium vorliegt.

## **Aktuelle Therapieansätze**

Chirurgie und Strahlentherapie spielen bei der CLL-Behandlung keine Rolle. Die Therapie erfolgt entweder medikamentös, z. B. durch eine Chemotherapie in Kombination mit monoklonalen Antikörpern (sogenannte Chemo-Immuntherapie), oder mithilfe einer allogenen Stammzelltransplantation. Weitere Therapieoptionen bieten neue, zielgerichtete Inhibitoren (Hemmstoffe), bei denen es sich weder um Chemotherapeutika noch um Antikörper handelt. Im Gegensatz zu Chemotherapie und Antikörpern werden diese auch nicht als Infusion, sondern in Tablettenform (orale Therapie) verabreicht. Welche Behandlung der Arzt wählt, hängt sowohl vom Stadium der Erkrankung, den individuellen Merkmalen der CLL, ihrem bisherigen Verlauf und auch der individuellen körperlichen Verfassung des Patienten ab.

## **Beobachten „Watch and Wait“**

Im frühen Stadium einer CLL geht von ihr oftmals keine akute Bedrohung aus, da sie meist sehr langsam voranschreitet. Nach dem aktuellen Erkenntnisstand würde eine frühzeitige

Behandlung den weiteren Krankheitsverlauf nicht positiv beeinflussen. Der Arzt wird deshalb wahrscheinlich von einer Behandlung mit Medikamenten absehen und eine sogenannte „Watch and Wait“-Strategie („Beobachten und Abwarten“) nutzen, bei der die CLL im Rahmen regelmäßiger Untersuchungen engmaschig überwacht wird. Dies kann für Betroffene mit emotionalen Herausforderungen verbunden sein, da das Warten auf den nächsten Arztbesuch und den aktuellen Befund Unsicherheit erzeugen kann. Ein Austausch mit anderen Betroffenen kann helfen, mit der Erkrankung und den besonderen Herausforderungen der „Watch and Wait“-Strategie zurechtzukommen. In einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium bestehen dann weitere Therapie-Optionen.

## **Erstlinientherapie**

Unter Erstlinientherapie verstehen Mediziner die bevorzugte Behandlungsoption einer Krebserkrankung, die nach aktuellem Forschungsstand am besten zu ihrer Behandlung geeignet ist. Die Therapieoptionen in der Erstlinientherapie ändern und erweitern sich sehr schnell. Aufgrund des raschen Wissenszuwachses ist hier eine regelmäßige Überprüfung der aktuellen Empfehlungen notwendig. Ziel der Behandlung ist die Maximierung der krankheitsfreien Zeit nach dem Ende der Behandlung und die Verlängerung der Überlebenszeit. Laut Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) vom April 2019 stehen - nach Auswertung ak-

tueller Studien - folgende Therapieoptionen für die unterschiedlichen Krankheitsstadien und Begleitumstände zur Verfügung:

## **Patienten ohne Veränderungen des TP53-Gens**

### **Guter Allgemeinzustand**

Therapieansätze für Patienten ohne zusätzlichen Begleiterkrankungen, deren Organe ohne Einschränkungen funktionieren, sind:

- Die Kombination von Ibrutinib/Rituximab. Sie führte bei Patienten <70 Jahre gegenüber dem Wirkstoff Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und dem monoklonalen Antikörper Rituximab (FCR-Schema) zu einer signifikanten Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit und der Gesamtüberlebenszeit. Für Patienten  $\leq 65$  Jahre ist alternativ auch der bisherige Standard der Chemo-Immuntherapie mit FCR eine Option.
- Ibrutinib führte gegenüber Bendamustin/Rituximab (BR-Schema) bei Patienten  $\geq 65$  Jahre zu einer signifikanten Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit, jedoch nicht der Gesamtüberlebenszeit. Aufgrund seines günstigen Toxizitätsprofils (weniger nebenwirkungsreich) wurde diese Option bisher bei fitten Patienten über 65 gegenüber dem FCR-Schema bevorzugt. Da Ibrutinib zu keiner signifikanten Ver-

längerung der Gesamtüberlebenszeit führte, bleibt das BR-Schema für Patienten über 65 aufgrund der aktuellen Datenlage auch weiterhin eine Therapieoption. Darüber hinaus führte die Kombination von Ibrutinib und Rituximab zu keinem Vorteil im Vergleich zu einer Ibrutinib-Monotherapie. Deshalb wird Ibrutinib als Monotherapie empfohlen.

### **Reduzierter Allgemeinzustand**

Für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und/oder Begleiterkrankungen stehen ebenfalls mehrere Therapieoptionen zur Verfügung. Laut DGHO-Leitlinie sollten diese Patienten primär Ibrutinib als orale Dauertherapie erhalten. Alternativ können die Kombinationen Chlorambucil/Obinutuzumab bzw. Bendamustin/Rituximab eingesetzt werden.

### **Schlechter Allgemeinzustand**

Die supportive Therapie steht für Patienten in einem schlechten Allgemeinzustand im Vordergrund. Ist dieser wesentlich durch die CLL bedingt, so sei laut DGHO der Einsatz verschiedener antineoplastisch wirksamer Medikamente wie z. B. Steroiden, Ibrutinib oder Anti-CD20 Antikörpern angeraten.

### **Patienten mit Nachweis einer TP53-Mutation**

Für Patienten mit einer Veränderung des TP53-

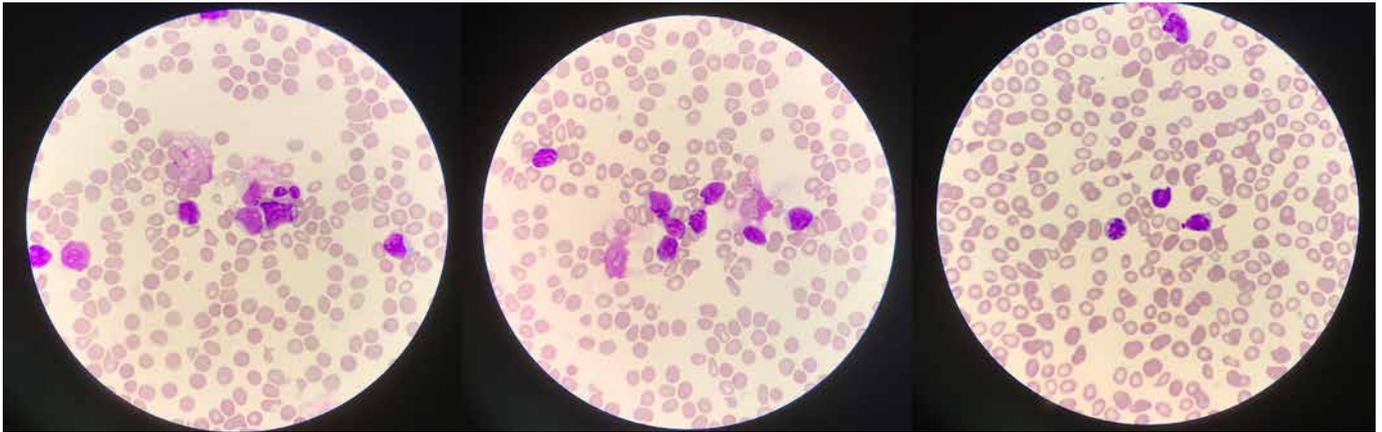
Gens empfiehlt sich eine Therapie in Tablettenform mit dem Kinasehemmer Ibrutinib. Kinasen sind Enzyme, welche an der Entstehung und Ausbreitung von Krebserkrankungen im Körper beteiligt sind. Der Kinasehemmer blockiert ihre Signalkaskade und bekämpft so die CLL. Ist der Einsatz von Ibrutinib aufgrund der individuellen Situation des Patienten nicht möglich, sind der BCL2-Inhibitor Venetoclax bzw. die Kombination aus Idelalisib/Rituximab eine Alternative. Venetoclax hemmt dabei vor allem selektiv das Protein B-Cell Lymphoma 2 (BCL-2), welches an der Unterdrückung des programmierten Zelltodes mitwirkt. Mithilfe der Blockade von BCL-2 wird die gestörte Signalübertragung wiederhergestellt. Dadurch werden die Krebszellen dazu gebracht, sich wieder selbst zu zerstören.

### **Zweitlinientherapie**

Eine Zweitlinientherapie wird von Medizinern genutzt, wenn die Erstlinientherapie keinen Erfolg bringt, oder die Krankheit erneut fortschreitet bzw. sich verschlimmert (z. B. Tumorstadium, Metastasen-Bildung).

### **Rezidiv-Therapie**

Unter einem Rezidiv verstehen Mediziner dabei das erneute Auftreten einer Krebserkrankung, nachdem diese bereits einmal erfolgreich bekämpft wurde. Die Auswahl der Rezidiv-Therapie wird von verschiedenen Faktoren beeinflusst. Dazu zählen neben dem Alter, der



körperlichen Fitness und den bestehenden Begleiterkrankungen der Patienten auch die bisherige Therapie, die damit erreichte Remissionsdauer und neu entstandene genetische Veränderungen der CLL, z. B. eine TP53-Mutation.

Mit dem BTK-Inhibitor Ibrutinib, dem BCL2-Inhibitor Venetoclax und dem PI3K $\delta$ -Inhibitor Idelalisib stehen laut DGHO bei einem Frührezidiv (Wiederauftreten < 2-3 Jahre) oder auch bei einem Nichtansprechen auf die bisherige Therapie aktuell drei gezielte Medikamente zur Verfügung. Sind Patienten im Rahmen der Erstlinientherapie bereits mit Ibrutinib behandelt worden, stellt die Kombination Venetoclax/Rituximab den präferierten Therapiestandard dar. Erfolgte die Erstlinienbehandlung mit Chemo-Immuntherapie steht auch Ibrutinib zur Verfügung. Für Patienten mit einer relativ ungünstigen Prognose ist auch die allogene Stammzelltransplantation eine Therapieoption.

Bei einem Spätrezidiv stellt - für bereits mit

Ibrutinib behandelte Patienten - die Kombination von Venetoclax plus Rituximab für die DGHO eine präferierte Therapieoption dar. Als Alternativen stehen Ibrutinib sowie eine erneute Chemo-Immuntherapie zur Verfügung.

### **Allogene Stammzelltransplantation**

Auch wenn ihre Bedeutung aufgrund neuer und wirksamer molekularer Therapien abgenommen hat, bleibt die allogene Stammzelltransplantation eine Therapieoption für Patienten mit einer relativ ungünstigen Prognose (Hochrisikopatienten).

### **Begleiterkrankungen**

Bei älteren Patienten kommen zur CLL häufig weitere Erkrankungen hinzu, welche die Funktion zusätzlicher Organe beeinträchtigen. Chemo- und Chemo-Immuntherapien sind mit einer erheblichen Belastung des gesamten Organismus verbunden. Ihre Nutzung würde deshalb zu einer signifikanten Verschlechterung

der Begleiterkrankungen oder zu schweren Störungen bereits vorgeschädigter Organe führen. Um dies zu verhindern, zielt die Behandlung hier vor allem darauf ab, eine wirksame Krankheitskontrolle zu erreichen und gleichzeitig die Lebensqualität zu erhalten. Ältere Patienten mit Begleiterkrankungen und genetischen Risikofaktoren (z. B. TP53-Mutation) erhalten eher keine Chemo-Immuntherapie, sondern werden z. B. mit Ibrutinib oder Venetoclax behandelt.

Eine CLL-Erkrankung kann bisher noch nicht geheilt werden. Moderne Therapien können heute jedoch dazu beitragen, dass Betroffene über viele Jahre bzw. auch Jahrzehnte gut mit einer CLL leben können.

### Kommentar der Sächsischen Krebsgesellschaft

Die Therapielandschaft der CLL wurde revolutioniert durch die Einführung der B-Zell-Rezeptor-Signalweg-Hemmer Ibrutinib und Idelalisib im Jahre 2014 und des BCL-2-Hemmers Venetoclax im Dezember 2016. Besonders die Ergebnisse der Rückfalltherapie mit der Kombination von Venetoclax und dem Anti-CD20-Antikörper Rituximab beeindrucken durch anhaltende Remissionen auch nach Beendigung der Rezidiv-Therapie, welche über 2 Jahre durchgeführt wird. Bei einer Nachbeobachtung von 4 Jahren sind noch über die Hälfte der Patienten ohne erneute Behandlungsbedürftigkeit. Bei einem Teil der Patienten ist die CLL auch mit den genauesten verfügbaren Untersuchungs-Methoden nicht mehr nachweisbar (keine minimale Resterkrankung). Diese Patienten haben die beste Prognose. Die Verträglichkeit der Kombination aus Venetoclax und Antikörper-Therapie ist sehr gut, insbesondere zeigen sich in der Langzeitbeobachtung keine gehäuften schwerwiegenden Infektionen (MURANO-Studie).

*Dr. R. Herbst*

*LMU München*

### **Doppelter Fortschritt bei der Krebstherapie**

Gerade erst wird in der Krebsmedizin eine neue, aufwendige Therapie etabliert – die sogenannte CAR-T-Zelltherapie (Chimäre Antigenrezeptor-T-Zellen). Dabei werden körpereigene Immunzellen, die T-Zellen, gentechnisch

außerhalb des Körpers so verändert, dass sie anschließend aggressiver gegen den Krebs vorgehen. Das Immunsystem des Patienten wird gleichermaßen scharf geschaltet. Sowohl die Behandlung in der Klinik als auch die gentechnische Manipulation der T-Zellen, die in speziellen Zentren stattfindet, sind komplexe Prozesse. Sie ermöglichen jedoch bei einigen Krebsformen, wie der akuten lymphatischen

Leukämie (ALL), eine neue Behandlungsoption. Bislang standen lediglich Chemotherapie und Stammzelltransplantation zur Verfügung, die in vielen Fällen auch ausreichen. Einigen Patienten kann damit jedoch nicht mehr geholfen werden, sodass die Immuntherapie hier einen enormen Fortschritt darstellt – auch wenn nicht alle Patienten davon profitieren können.

Am Klinikum der LMU München wird diese Therapieform sowohl in der Erwachsenenmedizin (Medizinische Klinik III) wie auch in der Kinderheilkunde (Dr. von Haunersches Kinderspital) eingesetzt. Erste erfolgreiche Behandlungen mit dieser Immuntherapie konnten bereits realisiert werden. Doch damit nicht genug. Zeitgleich arbeiten Ärztinnen und Ärzte sowie Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler in den Laboren des LMU Klinikums an der Verbesserung der immuntherapeutischen Methoden. Prof. Dr. Sebastian Kobold und sein Team (C. Karches und M. Benmebarek) von der Abteilung für Klinische Pharmakologie (Prof. Dr. Stefan Endres) haben nun einen Ansatz entwickelt, der eine Weiterentwicklung der immunonkologischen Verfahren darstellt. Dabei kommen doppelt-spezifische Antikörper zum Einsatz, mit denen gentechnisch modifizierte Immunzellen (T-Zellen) gezielt aktiviert werden und noch besser die Krebszellen aufspüren und zerstören können. Die T-Zellen selbst sind so modifiziert, dass sie alleine keine Wirkung und auch keine Nebenwirkung haben können. Sie benötigen den spezifischen Antikörper als Vermittler. Mit dieser Methodik könnte die T-

Zelltherapie sicherer werden und die Hoffnung ist, dass damit auch schwere Nebenwirkungen weitgehend vermieden werden können. Noch handelt es sich um einen präklinischen Ansatz, vorrangig mit dem Fokus auf solide Tumoren, vor allem Bauchspeicheldrüsenkrebs. „Doch in einigen Jahren“, hofft Prof. Dr. Kobold, „könnte man in klinischen Versuchen testen, ob die Immuntherapie bei Krebs mithilfe der doppelt-spezifischen Antikörper der nächste Schritt hin zur Präzisionsmedizin sein kann.“

*CeMM Wien*

### **Epigenetische Studie liefert neue Ansätze für Kombinationstherapien bei aggressiven Krebsarten**

*Eine aktuelle Studie des CeMM gibt Aufschluss darüber, wie das Zusammenspiel eines epigenetisch aktiven Proteins namens BRD4 mit dem Stoffwechsel-Enzym MTHFD1 die Genaktivität und das Zellwachstum steuert. Die Ergebnisse der Studie wurden nun im renommierten Fachjournal Nature Genetics veröffentlicht. Sie weisen den Weg für den zielgerichteten Einsatz von Kombinationstherapien bei aggressiven Krebserkrankungen.*

Epigenetische Prozesse ermöglichen es Zellen, auf Veränderungen in ihrer Umgebung zu reagieren, indem sie die Aktivität ihrer Gene regulieren. Eines der Proteine, die dabei eine zentrale Rolle spielen, ist BRD4, ein gut charakterisierter „epigenetischer Leser“, der acetylierte Lysinreste sowohl an Histon- als auch an Nicht-His-

ton-Proteinen erkennt und daran bindet. Schon 2016 hatten WissenschaftlerInnen rund um Stefan Kubicek am CeMM Forschungszentrum für Molekulare Medizin der Österreichischen Akademie der Wissenschaften erstmals ein zelluläres Reportersystem für die BRD4 Aktivität beschrieben. Nun gelang es den ForscherInnen, in diesem Zellmodell systematisch zu testen, wie sich der Verlust jedes einzelnen der rund 23.000 menschlichen Gene auf die Aktivität von BRD4 auswirkt. Überraschenderweise wurde dabei ein Zusammenspiel des Folat-Metabolismus mit der Genregulation entdeckt. Moderne molekularbiologische Technologien ermöglichen es, in Genom-weiten genetischen Screens Populationen mutagenisierter Zellen zu generieren, sodass in jeder Zelle jeweils ein Gen ausgeschaltet ist. Die BRD4 Reporterzellen ermöglichten es dem Labor von Stefan Kubicek am CeMM, aus dieser Zellpopulation präzise jene Zellen auszuwählen, die sich so verhalten, als ob BRD4 inhibiert wäre. Durch Next Generation Sequencing konnten dann die ausgeschalteten Gene identifiziert werden. „Wir hätten erwartet, einen der klassischen epigenetischen Faktoren zu finden“, so Kubicek, „umso mehr hat es uns überrascht, dass der beste Treffer MTHFD1 war.“ Dieses Enzym ist in den Folsäure-Zyklus involviert, einem Vorgang, der - wie man dachte - nichts mit BRD4 zu tun haben könnte. Dies umso mehr, als MTHFD1 hauptsächlich im Zellplasma vorkommt, während BRD4 im Zellkern arbeitet.

Zufall und Glück lieferten Erstautorin Sara Sdelci ein weiteres Puzzleteil, das die Ergebnisse bestätigte. Bei einer Konferenz traf sie Philipp Rathert aus Johannes Zuber's Labor am IMP, an dem auch zu BRD4 geforscht wird. Sara Sdelci: „Philipp Rathert hatte Daten generiert, die zeigen, dass MTHFD1 auch physisch an BRD4 bindet.“ In den darauffolgenden Versuchen hat sich gezeigt, dass sich ein kleiner Teil des MTHFD1 Proteins auch im Zellkern findet. Durch die Interaktion mit BRD4 wird MTHFD1 an die DNA rekrutiert, und trägt so zur Genregulation bei.

Klinische Relevanz erhält die Studie von Sara Sdelci für Tumoren, bei denen die Fehlregulation von BRD4 eine Rolle spielt. Einerseits sind Tumoren bekannt, die direkt durch genetische Veränderungen am BRD4 Gen angetrieben werden, andererseits trägt BRD4 in einer Vielzahl weiterer Krebserkrankungen über seine Rolle in der Genexpression zum Zellwachstum bei. Dementsprechend haben Pharmafirmen hochaktive BRD4 Inhibitoren entwickelt, die momentan gerade in klinischen Studien getestet werden. Doch in der Praxis reicht eine Therapie, die auf nur einer Substanz basiert, oft nicht aus.

Die Entdeckung des Zusammenspiels von BRD4 und dem Enzym MTHFD1 aus dem Folsäure Metabolismus verspricht neue Ansätze in der Krebstherapie, insbesondere bei der Behandlung besonders aggressiver Tumoren.

Antifolate, also Stoffe, die den Folsäurezyklus hemmen, werden schon seit mehr als 70 Jahren in der Krebstherapie und auch gegen Krankheiten wie rheumatoide Arthritis eingesetzt. Die neue Studie zeigt, dass die Antifolate mit

BRD4-Inhibitoren kombiniert werden können, und so (besonders aggressive) Tumoren noch effektiver bekämpft werden können. So könnten die Ergebnisse auch dazu beitragen, Therapien zielgerichtet einzusetzen.

### Kommentar der Sächsischen Krebsgesellschaft

Inzwischen stehen CAR-T-Zellen in Form zweier zugelassener Medikamente zur Verfügung mit den Anwendungsgebieten rezidiviertes, refraktäres aggressives B-Zell-Lymphom und rezidierte Akute Lymphatische Leukämie im Kindesalter und jungen Erwachsenenalter bis 25 Jahre. Die komplexe Herstellung der patientenindividuellen Arzneimittel erfolgt in spezialisierten Zentren, wie dem Fraunhofer Institut, die Therapie erfolgt aufgrund des Nebenwirkungsmanagements in dafür akkreditierten Zentren (derzeit 24 in Deutschland). In Sachsen wird neben den Universitäten Dresden und Leipzig auch der Maximalversorger Chemnitz zukünftig die Möglichkeit haben, solche Patienten zu behandeln in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Dresden. Bisher wurden in Deutschland etwa 100 Patienten dieser neuen vielversprechenden Behandlung unterzogen. Es handelt sich um eine einmalige Gabe von genetisch modifizierten T- Lymphozyten des Patienten, die auf immunologischem Weg die Zerstörung der Tumorzellen bewirken.

*Dr. R. Herbst*

*NCT Heidelberg*

### **Magen- und Darmkrebs: Geeignete Patienten für eine Immuntherapie mit künstlicher Intelligenz frühzeitig identifizieren**

*Wissenschaftler der Uniklinik RWTH Aachen, des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ) und des Nationalen Centrums für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg haben einen lernfähigen Algorithmus entwickelt, der eine solche Mikrosatelliteninstabilität direkt*

*aus den Bildern von Gewebeproben vorher-sagen kann.*

Veränderungen von bestimmten Abschnitten im Erbgut einer Krebserkrankung– den sogenannten Mikrosatelliten – sind ein wichtiger Hinweis darauf, ob bei einem Patienten mit Magen- oder Darmkrebs eine Immuntherapie erfolgreich sein könnte. Wissenschaftler der Uniklinik RWTH Aachen, des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ) und des Nationalen Centrums für Tumorerkrankungen

erkrankungen (NCT) Heidelberg haben einen lernfähigen Algorithmus entwickelt, der eine solche Mikrosatelliteninstabilität direkt aus den Bildern von Gewebeproben vorhersagen kann. Damit könnten Patienten, die von einer Immuntherapie profitieren, eventuell früher identifiziert werden.

Nur wenige Patienten mit Magen- oder Darmkrebs profitieren von einer Immuntherapie. Dabei haben manche Tumoren Veränderungen im Erbgut, sie tragen Mutationen in den als „Mikrosatelliten“ bezeichneten, sich häufig wiederholenden Abschnitten des Erbguts. Diese sogenannte Mikrosatelliteninstabilität (MSI) ist ein charakteristisches Merkmal zur Unterscheidung von verschiedenen Krebsarten des Magen-Darm-Trakts und bestimmt, ob Patienten mit diesen Erkrankungen besonders gut auf eine Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren ansprechen. Üblicherweise benötigt man für die Erkennung dieser Eigenschaften einen genetischen oder immunhistochemischen Test, der zusätzliche Kosten verursacht und in der klinischen Praxis nicht immer bei jedem Patienten durchgeführt wird.

Die Wissenschaftler aus Aachen und Heidelberg zeigten in Zusammenarbeit mit internationalen Kollegen, dass sich mit einem lernfähigen computergestützten Algorithmus – dem sogenannten „deep learning“ – MSI direkt aus routinemäßig vorliegenden Bildern von Gewebeproben diagnostizieren lässt, ohne dass zusätzliche Labortests benötigt werden. „Unser Ansatz

hat das Potenzial, jeden Patienten mit Darmkrebs automatisch und kosteneffizient auf MSI zu testen und somit eine Immuntherapie einer größeren Gruppe von Darmkrebspatienten zukommen zu lassen“, sagt Jakob Nikolas Kather, Arzt und Wissenschaftler an der Klinik für Gastroenterologie, Stoffwechselerkrankungen und Internistische Intensivmedizin (Medizinische Klinik III) der Uniklinik RWTH Aachen und Mitarbeiter am DKFZ und NCT Heidelberg. „Damit besteht die Möglichkeit, auch Patienten zu identifizieren, bei denen sonst vielleicht nie eine Immuntherapie in Betracht gezogen würde. Allerdings muss dieser Ansatz erst in prospektiven Studien überprüft werden“, ergänzt Dirk Jäger, Ärztlicher und Geschäftsführender Direktor der Abteilung für Medizinische Onkologie am NCT in Heidelberg.

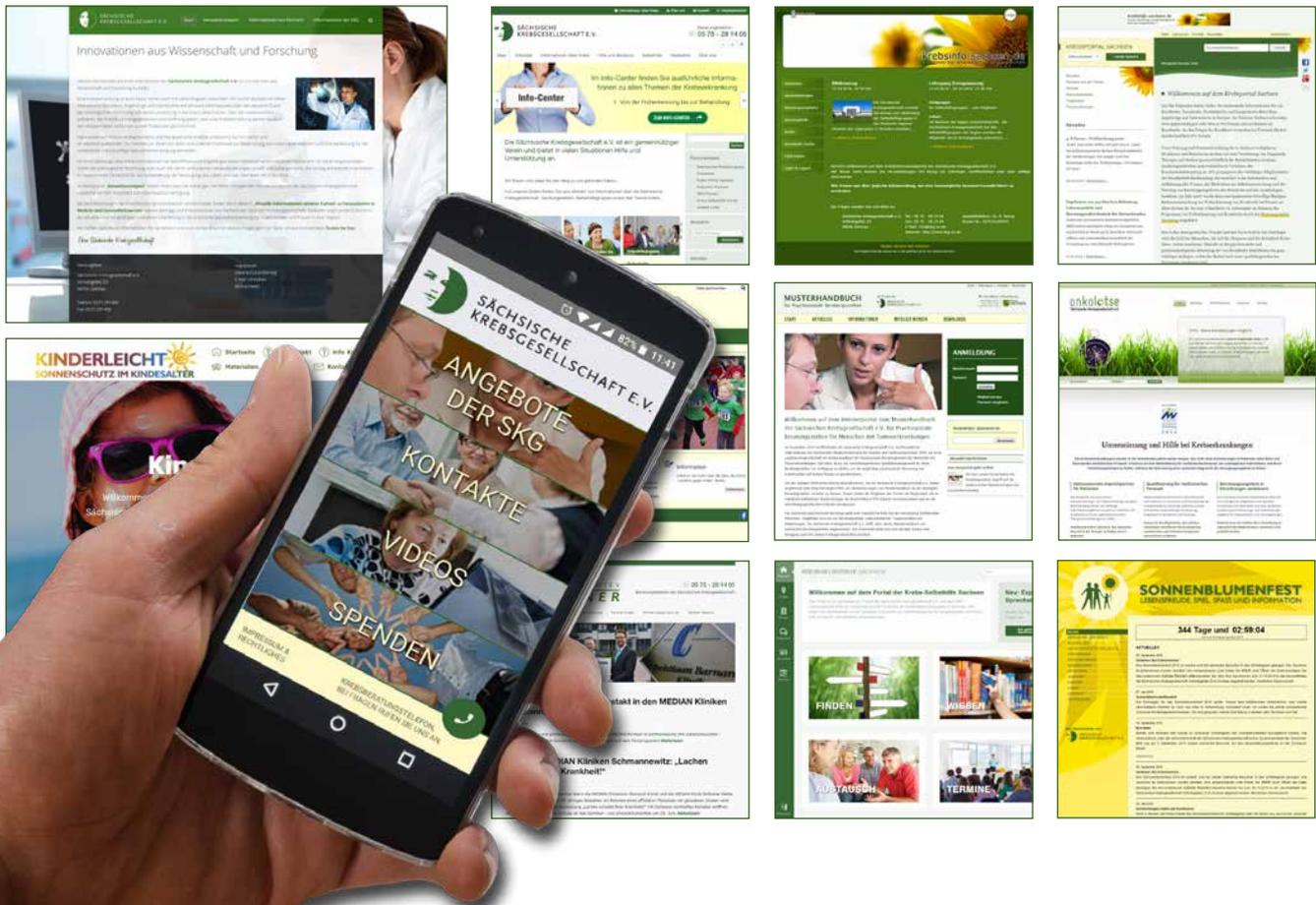
## **Immuntherapie bei Krebserkrankungen**

Krebs-Immuntherapien mit sogenannten Checkpoint-Inhibitoren – Wirkstoffen, die die „Bremsen“ der Immunabwehr lösen – haben in den vergangenen Jahren starke Aufmerksamkeit erfahren. Beim Darmkrebs ließen sich allerdings mit den Checkpoint-Inhibitoren bisher lediglich bei „Mikrosatelliten-instabilen“ Tumoren Erfolge erzielen. Bei den häufigeren, „Mikrosatelliten-stabilen“ Fällen von Darmkrebs haben die Checkpoint-Inhibitoren in bisherigen Studien kein objektive Ansprechen gezeigt. Nach wie vor ist es im Alltag eine Herausforderung vorherzusagen, bei wem die Immuntherapie wirkt. Umso wichtiger ist es, die Patienten, die von einer Immuntherapie profitieren könnten, im klinischen Alltag frühzeitig zu identifizieren.

## Die Sächsische Krebsgesellschaft im Internet

Sächsische Krebsgesellschaft e. V.  
Krebsinfo Sachsen-Veranstaltungen  
Krebsportal Sachsen  
Laufend gegen Krebs  
Musterhandbuch für Psychosoziale Beratung  
Onkolotse  
Paddeln gegen den Strom  
Partner der Sächsischen Krebsgesellschaft  
Portal für Selbsthilfegruppen  
Sonnenblumenfest  
Innovationsreport Krebs

[www.skg-ev.de](http://www.skg-ev.de)  
[www.krebsinfo-sachsen.de](http://www.krebsinfo-sachsen.de)  
[www.krebsportal-sachsen.de](http://www.krebsportal-sachsen.de)  
[www.laufend-gegen-krebs.de](http://www.laufend-gegen-krebs.de)  
[www.musterhandbuch-skg.de](http://www.musterhandbuch-skg.de)  
[www.onkolotse.de](http://www.onkolotse.de)  
[www.paddeln-gegen-den-strom.de](http://www.paddeln-gegen-den-strom.de)  
[www.skg-partner.de](http://www.skg-partner.de)  
[www.krebs-selbsthilfe.info](http://www.krebs-selbsthilfe.info)  
[www.sonnenblumenfest-sachsen.de](http://www.sonnenblumenfest-sachsen.de)  
[www.innovationsreport-krebs.de](http://www.innovationsreport-krebs.de)





# KREBS MINIMALINVASIV UND SCHONEND OPERIEREN

Bild © 2019 Intuitive Surgical, Inc.

Ungefähr jede achte Krebserkrankung bei uns in Deutschland betrifft den Darm.<sup>1</sup> Gerade, wenn der Tumor schon etwas größer ist und eventuell in tiefere Gewebeschichten eingedrungen ist, stellt eine Operation für Darmkrebspatienten praktisch die einzige Möglichkeit dar, den Tumor vollständig zu entfernen. Eine schonende Operation und damit eine schnelle Genesung nach der Operation sind besonders wichtig, wenn sich eine Weiterbehandlung anschließt, zum Beispiel eine Chemotherapie.

Das Rektumkarzinom ist ein bösartiger Dickdarmtumor, der im Enddarm lokalisiert ist. Er kommt häufig vor und macht mindestens ein Drittel aller im Dickdarm entdeckten Krebsarten aus.<sup>1</sup> Rektumkarzinome sind technisch anspruchsvoll zu operieren, denn das Organ liegt im kleinen Becken und die Platzverhältnisse für den chirurgischen Eingriff sind sehr eng. Die im kleinen Becken verlaufenden Nerven, die für die Sexual- und Harnblasenfunktionen zuständig sind, sind zu schonen. Einen Unterschied macht dabei die Art des Eingriffes. Die Darmkrebsoperation kann „offen“ durchgeführt werden, also mit einem langen Bauchschnitt. Je nach Lage und Größe des Tumors kann die Operation jedoch auch „minimalinvasiv“ durchgeführt werden (sog. Schlüssellochtechnik). Es werden nur kleine Schnitte gemacht und die Instrumente sowie eine Kamera werden durch kleine Röhren, sog. Trokare, in den Körper eingeführt.<sup>2</sup> Der Patient kann sich nach einer minimalinvasiven Operation erfahrungsgemäß meist deutlich schneller erholen und hat weniger

Beschwerden als nach einer offenen Operation. Muss eine Chemotherapie angeschlossen werden, hat der Patient dafür vielleicht noch mehr Kräfte als nach einer offenen Operation.

Roboter-assistierte Chirurgiesysteme werden von Ärzten bei minimalinvasiven Eingriffen genutzt (so z. B. die da Vinci X- und da Vinci Xi-Chirurgiesysteme). Der Operateur steht dabei nicht wie bei laparoskopischen Operationen direkt über dem Patienten, um das Operationsbesteck zu bedienen, sondern steuert die Instrumente über eine Konsole, die sich in unmittelbarer Nähe zum Patienten befindet. Ein OP-Team mit einem weiteren Arzt assistiert dem Chirurgen. Solche Systeme helfen, präzise zu operieren und möglichst wenig Gewebe zu beschädigen. Über die Kamera sieht der Chirurg ein hochauflösendes 3-D-HD-Bild in bis zu 10-facher Vergrößerung auf seinem Bildschirm. Darüber hinaus hat er noch weitere Möglichkeiten, Gewebestrukturen sichtbar zu machen, ohne sie zu verletzen – zum Beispiel mit einem Fluoreszenz-Kontrastmittel. Die Instrumente der Chirurgiesysteme sind besser abwinkelbar, als es das menschliche Handgelenk vermag. Durch einen sog. Tremorfilter wird jegliches Zittern des Operateurs herausgerechnet. So kommt es während der roboter-assistierten Operation meist zu deutlich weniger Blutverlust als bei offenen Eingriffen.

Zunächst wurde das roboter-assistierte da Vinci-Operationssystem im Bereich der Urologie eingesetzt und hier vor allem für die Operation bei

Prostata- und Nierenkrebs. Inzwischen haben sich roboter-assistierte Operationssysteme auch bei anderen Eingriffen etabliert und werden von vielen Krankenhäusern weltweit und auch in Sachsen bei diversen anderen Krebseingriffen erfolgreich angewendet, zum Beispiel bei komplexen Eingriffen an der Speiseröhre, der Bauchspeicheldrüse und bei gynäkologischen Operationen.

## **Interview mit Professor Dr. Jürgen Weitz, Leiter der Klinik und Poliklinik für Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Carl Gustav Carus in Dresden**

Auch beim Pankreaskarzinom (Bauchspeicheldrüsenkrebs) ist das wichtigste Therapieverfahren



die Operation. Sie hat das Ziel, das Tumorgewebe und die umgebenden Lymphknoten möglichst komplett zu entfernen.

*Professor Weitz, warum ist die Operation des Pankreas so anspruchsvoll?*

Eine besondere Herausforderung bei der Operation der Bauchspeicheldrüse ist die Lage, denn das Organ liegt sehr zentral im Oberkörper. Wichtige Blutgefäße verlaufen nahe am Organ, die keinesfalls beschädigt werden dürfen. Je nach Lage des Tumors in der Bauchspeicheldrüse muss sogar die Verbindung zwischen Bauchspeichel-

drüse und Darm neu angelegt werden. Da die Bauchspeicheldrüsenflüssigkeit sehr aggressiv ist, kann es dabei schnell zu Problemen mit der Naht kommen und eine sog. Anastomoseninsuffizienz auftreten. Ein sehr versiertes Team in einem spezialisierten Pankreaszentrum, das den Eingriff vornimmt, kennt sich aber mit allen Unwägbarkeiten während und auch nach der Operation aus und steht dem Patienten bei einer Operation und auch in der Phase nach der Operation mit der höchsten Kompetenz zur Seite – und dies rund um die Uhr.

*Sie nutzen am Universitätsklinikum in Dresden für Operationen an der Bauchspeicheldrüse unter anderem auch ein roboter-assistiertes Chirurgesystem. Was macht dieses für Ihre Arbeit so wertvoll?*

Ob laparoskopisch oder roboter-assistiert – minimalinvasive Eingriffe schonen den Patienten: Das Zugangstrauma ist deutlich geringer, es kommt zu weniger Verwachsungen im Bauch, geringeren Schmerzen nach der Operation, einer besseren Wundheilung und einer schnelleren Mobilisation. Im Gegensatz zu einem laparoskopischen Eingriff lassen sich bei einer roboter-assistierten Operation allerdings die Instrumente deutlich besser und flexibler bewegen, was gerade beim Nähen der Anastomose hilfreich ist. Außerdem lässt sich durch das optische System das Operationsgebiet in 3-D-Visualisierung sehr gut überblicken. Wir nutzen das roboter-assistierte Chirurgesystem häufig zur Entfernung der linken Hälfte der Bauchspeicheldrüse, der sog.

Bauchspeicheldrüenschwanzentfernung, und bei Operationen, die dazu dienen, den Tumor lokal aus dem Pankreas herauszuoperieren. Man kann so auf einen relativ großen Schnitt im Bauchraum verzichten. Dadurch haben die Patienten weniger Schmerzen und erholen sich besser; der beschriebene Vorteil der minimalinvasiven Entfernung des Pankreasschwanzes ist durch Studien belegt, ob der Roboter dabei einen Vorteil über das laparoskopische Verfahren bringt – wie von manchen Autoren postuliert –, muss allerdings noch formal bewiesen werden. Auch die Bauchspeicheldrüsenkopffentfernung wird bei uns bei geeigneten Patienten roboter-assistiert durchgeführt. Die „robotische“ Durchführung dieses komplexen Eingriffs ist deutschlandweit noch nicht so etabliert, aber nach unserer Einschätzung profitieren bestimmte Patienten davon.

*Wagen Sie einen Blick in die Zukunft? Wie wird sich für Patienten die Krebstherapie, gerade in der Therapie des Pankreaskarzinoms, verändern?*

Da wird sich hoffentlich in mehreren Bereichen etwas ändern. Zum Beispiel muss die Früherkennung besser werden. Häufig werden heute Patienten erst so spät diagnostiziert, dass sie bereits unter Fernmetastasen leiden. Durch ein genaueres Verständnis der Erkrankung auf molekularer Ebene kann die individuelle Erkrankung besser charakterisiert werden und so auch gezielter behandelt werden. Die Chirurgie wird auch in Zukunft mit der wichtigste Teil bei der Behandlung bleiben, besonders wenn die Krank-

heit früher diagnostiziert wird. Weiterhin sollten die komplexen Bauchspeicheldrüsen-Operationen unbedingt von Spezialisten durchgeführt werden, die mit den Eingriffen vertraut sind.

**Autor: Ulrike Raap, Intuitive Surgical**

**Unterstützt durch die Intuitive Surgical Deutschland GmbH**

Die da Vinci X- und da Vinci Xi-Chirurgiesysteme von Intuitive Surgical dienen zur Unterstützung bei der präzisen Steuerung der endoskopischen Instrumente von Intuitive Surgical während urologisch-chirurgischer Eingriffe, allgemeiner laparoskopischer Eingriffe, gynäkologisch laparoskopisch-chirurgischer Eingriffe, transoraler otolaryngologischer Eingriffe (sofern es sich um gutartige oder bösartige Tumore der Klasse T1 und T2 handelt), allgemeiner thorakoskopischer Eingriffe sowie thorakoskopisch unterstützter Herzoperationen. Die Systeme können auch mit unterstützender Mediastinotomie zur Anlegung einer Koronaranastomose während kardialer Revaskularisierung eingesetzt werden. Die Systeme können sowohl für erwachsene Patienten als auch für Kinder verwendet werden (sofern es sich nicht um transorale otolaryngologische chirurgische Verfahren handelt). Sie sollen von erfahrenen Ärzten in einem Operationsaal verwendet werden.

Die da Vinci X- und da Vinci Xi-Chirurgiesysteme sind medizinische Geräte der Klasse IIb mit CE-Kennzeichnung (CE 0543) gemäß der europäischen Medizinprodukte-Richtlinie (93/42/EWG), die von Intuitive Surgical, Inc. hergestellt werden. Konsultieren Sie die Gebrauchsanweisungen vor der Anwendung.

#### **Quellen:**

<sup>1</sup> Robert Koch-Institut, Zentrum für Krebsregisterdaten, Berlin 2017, Krebs in Deutschland, S. 36, abrufbar unter: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2017/kid\\_2017\\_c18\\_c21\\_darm.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/kid_2017_c18_c21_darm.pdf?__blob=publicationFile), letzter Zugriff am 14.09.2019.

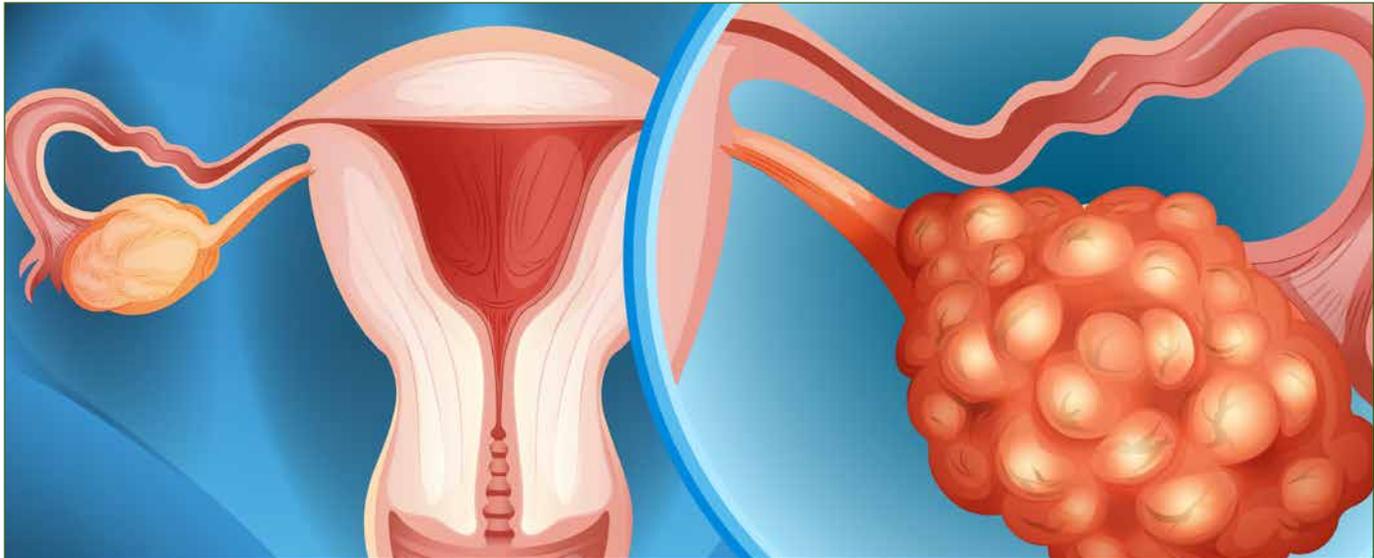
<sup>2</sup> Dt. Krebsforschungszentrum, Krebsinformationsdienst, 27.04.2016, abrufbar unter: <https://www.krebsinformationsdienst.de/behandlung/operation.php>, letzter Zugriff am 14.09.2019.

NCT/UCC Dresden

## Neue Therapieoption bei erblichem Eierstockkrebs

Bei fortgeschrittenem Eierstockkrebs ist die Wahrscheinlichkeit sehr hoch, dass der Tumor

mit Eierstockkrebs bis 79 Jahre haben hier die Möglichkeit, eine genetische Analyse als Grundlage für eine mögliche Behandlung mit den neuen Wirkstoffen vornehmen zu lassen. Die hohe Qualität von Diagnostik und Therapie auf dem neuesten Stand der Wissenschaft



auch nach zunächst erfolgreicher Standardtherapie schnell zurückkehrt. Neuartige Wirkstoffe, so genannte PARP-Inhibitoren, verbessern die Prognose bei bestimmten genetischen Voraussetzungen der Erkrankung erheblich. An der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Carl Gustav Carus Dresden profitieren Patientinnen von dieser innovativen Methode.

Die Behandlung ist eingebettet in ein umfassendes Angebot von Analyse und Beratung im Rahmen des Zentrums für familiären Brust- und Eierstockkrebs. Alle Patientinnen

wird durch ein fächerübergreifendes Netzwerk aus Spezialisten im Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen Dresden (NCT/UCC) gewährleistet.

Eierstockkrebs gehört zu den aggressivsten Tumoren. In mehr als zwei Drittel der Fälle wird die Erkrankung erst in einem weit fortgeschrittenen Stadium entdeckt. Auch nach erfolgreicher Operation mit vollständiger Entfernung aller erkennbaren Krebsherde und anschließender Chemotherapie kehrt der Tumor nicht selten nach kurzer Zeit zurück. Eine neue Gruppe von Arzneistoffen – so genannte PARP-

Inhibitoren, kurz „PARPi“ – bieten nun Hoffnung für Patientinnen mit Eierstockkrebs, deren Erkrankung auf eine erbliche Veränderung in bestimmten Hochrisikogenen zurückzuführen ist. Auch am Universitätsklinikum Dresden können Patientinnen mit dem neuen Wirkstoff behandelt werden. „Wir sind sehr froh, geeigneten Patientinnen diese neue Möglichkeit anbieten zu können. Eine wichtige Grundlage sind die hervorragenden diagnostischen Möglichkeiten, auf die wir als Zentrum für familiären Brust- und Eierstockkrebs zurückgreifen können“, sagt Prof. Pauline Wimberger, Direktorin der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe am Universitätsklinikum Dresden und Mitglied im Direktorium des NCT/UCC Dresden.

### **Prognose deutlich besser**

Die Dresdnerin Clara Neumann\* (55 Jahre) ist eine der Patientinnen, die von dem neuen Wirkstoff profitieren. Auch bei ihr wurde der Eierstockkrebs im Herbst 2018 erst entdeckt, als er sich schon weit in den Bauchraum ausgebreitet hatte. „Das war für mich natürlich ein riesiger Schock, denn die Aussicht wieder ganz gesund zu werden war schlecht. Als ich dann von der Möglichkeit der neuartigen Behandlung erfuhr, schöpfte ich wieder Hoffnung“, sagt die Patientin. „Wir wissen, dass das Risiko, dass die Krankheit in den ersten dreieinhalb Jahren nach der Standardtherapie zurückkehrt, durch die anschließende Behandlung mit PARP-Inhibitoren um rund 70 Prozent gesenkt werden

kann. Langfristig werden wir hierdurch möglicherweise auch bei mehr Patientinnen eine Heilung erzielen“, erklärt Oberärztin PD Dr. Karin Kast von der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe.

### **Umfangreiches Angebot für genetische Analyse und Therapie**

„Als Zentrum für familiären Brust- und Eierstockkrebs können wir allen Patientinnen mit Eierstockkrebs bis 79 Jahre eine genetische BRCA-1/2-Analyse anbieten, auch wenn dies der einzige Fall von Eierstockkrebs in der Familie ist. Außerhalb solcher Zentren wird die Analyse in diesem Fall nicht von den Kassen getragen“, sagt Prof. Evelin Schröck, Direktorin des Instituts für Klinische Genetik an der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus der TU Dresden und Leiterin der Core Unit für Molekulare Tumordiagnostik am NCT/UCC Dresden. „Das diagnostische und therapeutische Spektrum, das die Hochschulmedizin Dresden für Patientinnen mit gynäkologischen Krebserkrankungen vorhält, ist ein gutes Beispiel für die hier geleistete exzellente Krebsmedizin. Mit dem Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen Dresden haben wir ein Netzwerk geschaffen, in dem wir durch das Zusammenwirken von Krankenversorgung und Wissenschaft unseren Patienten die bestmöglichen Behandlungen anbieten können“, sagt Prof. Michael Albrecht, Medizinischer Vorstand des Universitätsklinikums Carl Gustav Carus.

Neue Therapieoptionen sind allerdings zumeist mit hohen Kosten verbunden. Die Behandlung mit PARP-Inhibitoren wird aktuell noch nicht flächendeckend von den Krankenkassen übernommen. „Wir stellen für jede unserer Patientinnen, bei der die Behandlung angezeigt ist, einen entsprechenden Antrag bei der jeweiligen Krankenkasse – ein übliches Prozedere bei neuen Medikamenten. Weitere Patientinnen können im Rahmen von Studien behandelt werden. Künftig wird die vielversprechende Behandlung hoffentlich noch weit mehr Patientinnen zu Gute kommen“, so Dr. Kast.

### **Krebszellen an der DNA-Reparatur hindern**

PARP-Inhibitoren zeigen das höchste, mitunter jahrelange Ansprechen bei Patientinnen mit Eierstockkrebs, die Veränderungen in den BRCA-1/2-Genen aufweisen. Eine aktuelle internationale Studie zeigt, dass der PARP-Inhibitor Olaparib den durchschnittlichen Zeitraum bis zur erstmaligen Rückkehr der Erkrankung und Notwendigkeit einer erneuten Chemotherapie von rund einem auf gut vier Jahre verlängert. Ist der Tumor bereits wiederholt aufgetreten, lässt sich der Zeitraum bis zu einem erneuten Rezidiv mittels PARP-Inhibitoren ebenfalls deutlich verlängern.

Die Gene BRCA1/2 sind für die Reparatur von Fehlern in der Erbinformation menschlicher Zellen (DNA) verantwortlich. Träger dieser Mutation erkranken häufiger und vergleichsweise jung an Brust- und Eierstockkrebs sowie wei-

teren Krebsarten. Die gestörten Reparaturmechanismen sind zum einen Ursache des Krebsleidens, bilden aber auch die Achillesferse für die Tumorzellen. Diese müssen nämlich auf alternative Formen der DNA-Reparatur ausweichen, wenn sie selbst überleben wollen. Hierbei spielt das Enzym Poly-ADP-Ribose-Polymerase (PARP) eine wichtige Rolle. Wenn dieses medikamentös gehemmt wird – durch PARP-Inhibitoren – dann kommt es insbesondere bei BRCA1- oder BRCA2-mutierten Tumorzellen gehäuft zum Zelltod.

### **Künftig weitere Anwendungsgebiete für neuartige Wirkstoffe**

Aktuelle Studien untersuchen, ob PARP-Inhibitoren auch bei weiteren BRCA-assoziierten Krebsarten wirksam sind – etwa bei Brust-, Prostata- und Bauchspeicheldrüsenkrebs. Eine Zulassung für entsprechende metastasierte Brustkrebserkrankungen wird in Kürze in Deutschland erwartet.

Für Patientinnen mit Eierstockkrebs, Eileiter- oder Bauchfellkrebs sind PARP-Inhibitoren unter bestimmten Umständen mittlerweile auch dann zugelassen, wenn keine BRCA-Mutation vorliegt. Nämlich dann, wenn die Erkrankung erst nach längerer krankheitsfreier Zeit wieder aufgetreten ist und der Tumor gut auf die zunächst verabreichte Chemotherapie mit Carboplatin angesprochen hat. In diesem Fall sind die mittels PARPi erzielten krankheitsfreien Zeiten zwar weniger lang als

bei Vorliegen einer Veränderung in den BRCA-Genen, aber dennoch signifikant länger als ohne diese Medikation. „Zirka zehn Prozent der Patientinnen mit einem späten Wiederauftreten der Eierstockkrebserkrankung zeigen erfreulicherweise ein jahrelanges Ansprechen, eine Chronifizierung der Erkrankung, was früher undenkbar gewesen wäre“, so Prof. Wimberger. Künftige Studien sollen zeigen, ob der

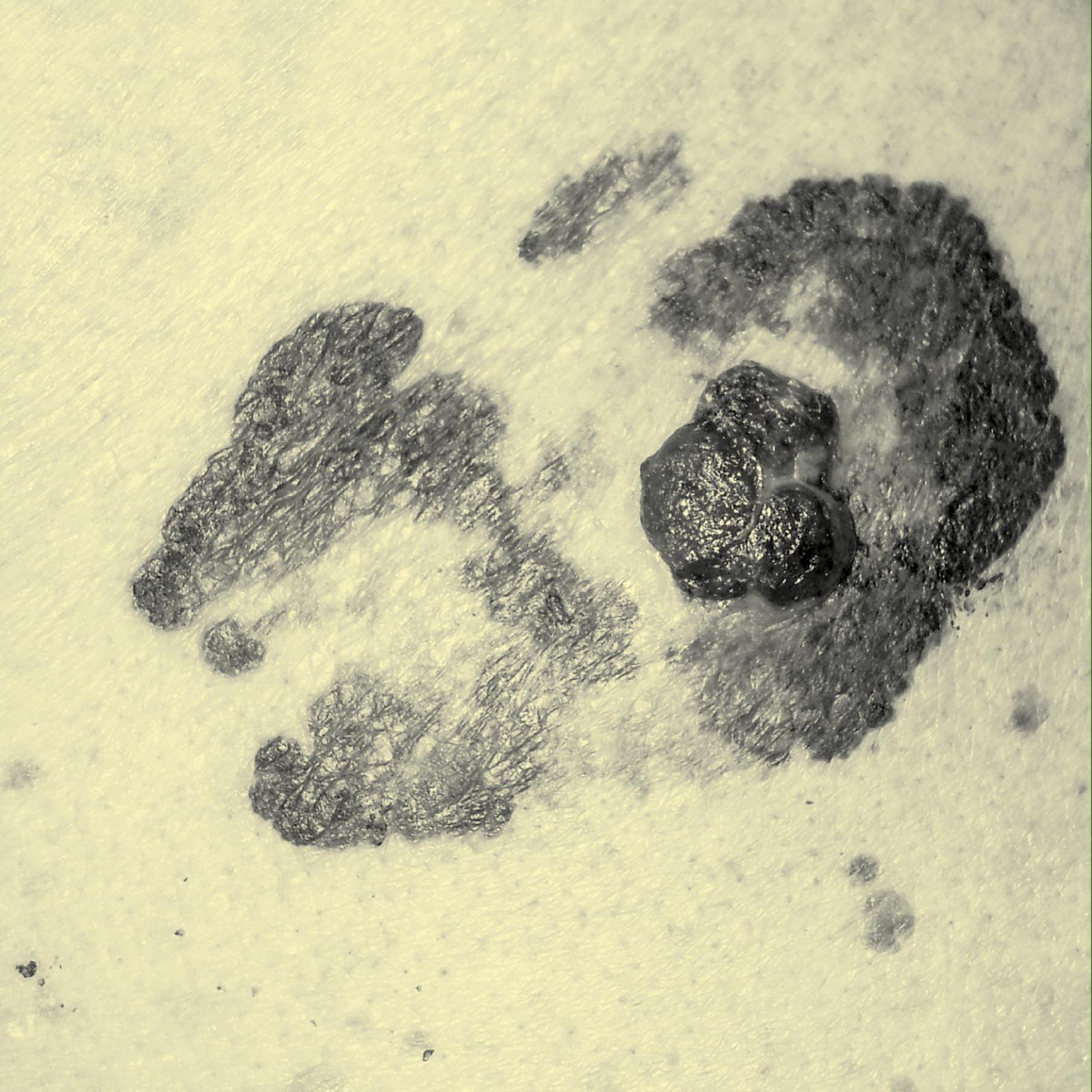
innovative Wirkstoff bei den genannten Krebsarten ohne BRCA-Mutation auch in einem frühen Stadium der Erkrankung deutliche Vorteile bringt.

\*Name der Patientin geändert

### Kommentar der Sächsischen Krebsgesellschaft

Mittlerweile sind in Deutschland 3 PARP-Inhibitoren (Olaparib, Niraparib und Rucaparib) zur Erhaltungstherapie nach erneuter Chemotherapie eines Ovarialkarzinomrezidivs zugelassen und werden von der Krankenkasse getragen. Alle drei sind in solch einem Fall unabhängig von einer BRCA-Mutation zugelassen. Rucaparib hat zusätzlich eine Zulassung bei mehrfach rezidierten Ovarialkarzinom zur Monotherapie ohne vorherige Chemotherapie bei Patientinnen, denen eine erneute Chemotherapie nicht zuzumuten ist. Seit diesem Jahr gibt es auch eine Zulassung eines PARP-Inhibitors zur Erhaltungstherapie nach Chemotherapie bei neu aufgetretenem Ovarialkarzinom in der Primärbehandlung. Hier gilt derzeit noch die Einschränkung, dass eine BRCA-Mutation nachgewiesen wurde. Dieser Mutationsnachweis wird für alle Patientinnen in Deutschland von den Krankenkassen getragen, also auch in den gynäkologischen Krebszentren in Leipzig, Dresden und Chemnitz und den niedergelassenen Onkologen in Sachsen. Aktuell liegen die positiven Ergebnisse einer kombinierten zielgerichteten Erhaltungstherapie beim primären Ovarialkarzinom vor (Olaparib zusammen mit Bevacizumab, einem Angiogenesehemmer) und eine Zulassung wird in nächster Zeit erwartet (PAOLA 1-Studie). Ebenso wird es in absehbarer Zeit zu einer Zulassungserweiterung für PARP-Inhibitoren unabhängig vom BRCA-Mutationsstatus in der Primärsituation geben. Derzeit gibt es sehr viele Studien zum Ovarialkarzinom (z. B. auch die Kombination von PARP, Angiogenesehemmung und Immuntherapie), sodass Onkologen nunmehr die große Hoffnung haben, die bisher schlechte Prognose des Eierstockkrebses deutlich zu verbessern.

*Dr. J. Schnabel*



DDG e. V.

## **Neue Therapiestrategien bei Hautkrebs in Deutschland**

Aktuelle Statistiken des Robert Koch Institutes zeigen, dass die Neuerkrankungszahlen von Hautkrebs in Deutschland jährlich weiter ansteigen. Dies gilt sowohl für den sogenannten schwarzen Hautkrebs (malignes Melanom) als auch für den hellen Hautkrebs (Plattenepithelkarzinom und Basalzellkarzinom). Dennoch bleibt die Sterberate (Mortalitätsrate) beim malignen Melanom der Haut stabil. Beim sogenannten hellen Hautkrebs ist die Sterblichkeit sogar gesunken. Beides ist ein Indiz dafür, dass die Hauttumoren frühzeitiger und damit in einem prognostisch günstigeren Stadium entdeckt werden. Zudem konnten insbesondere beim schwarzen Hautkrebs, aber auch beim hellen Hautkrebs, in den vergangenen zwei Jahren weitere therapeutische Fortschritte erzielt werden.

## **Neue Therapiestrategien bei schwarzem Hautkrebs**

Zu den wichtigsten Neuerungen in der Therapie von schwarzem Hautkrebs zählt die Zulassung neuer adjuvanter Therapiestrategien bei einem fortgeschrittenen Melanom. Adjuvante Therapien erfolgen im Anschluss an die operative Entfernung des Primärtumors. [...] Dies bezieht sich vor allem auf die Tumorstadien III. [...] In diesen Stadien hat der Patient zwar keine nachweisbaren Tumormanifestationen mehr, aber

ein sehr hohes Risiko auf ein Rezidiv. Um einen solchen Rückfall (Rezidiv) zu vermeiden, wurden zwei unterschiedliche Therapieprinzipien zugelassen und in Kliniken eingeführt: Zum einen die Behandlung mit einem Antikörper gegen das PD1 (programmed death 1)-Molekül, der das körpereigene Immunsystem gegen den Tumor mobilisiert. „Unsere dermatologischen Studien zeigen hier eine 50-prozentige Senkung des Rückfallrisikos bei unseren Patientinnen und Patienten“, resümiert Prof. Dr. med. Alexander Enk.

## **Antagonisten reparieren Melanome**

Eine weitere Therapiestrategie ist der Einsatz sogenannter MEK/BRAF-Antagonisten bei bestimmten Mutationsmustern im Melanom. Über eine molekulare Testung muss zunächst festgestellt werden, ob beim Patienten eine entsprechende Mutation vorliegt. Die Antagonisten reparieren quasi diese Mutationen. Auch hier wird das Rückfallrisiko der Patienten erheblich gesenkt. Die Behandlung kann in Tablettenform erfolgen. Beide Therapiestrategien sind ausgesprochen wirksam und stellen einen weiteren therapeutischen Durchbruch bei der Behandlung von Patienten mit einem malignen Melanom dar. Ein ganz anderes Prinzip verfolgen die neoadjuvanten Strategien. Sie befinden sich derzeit in klinischen Tests.

## **Neoadjuvante Strategien – Antikörper gegen Hautkrebs**

Neoadjuvante Strategien kommen in fortgeschrittenen Tumorstadien zum Einsatz. Hierbei wird ein Patient zunächst medikamentös mit den Antikörpern gegen das PD1-Molekül und das CTLA-4-Molekül behandelt. Erst im Nachgang werden die noch vorhandenen Restbefunde des Tumors operativ entfernt. Diese Behandlungsstrategie hat sich als effektiv erwiesen. [..]

## **Innovative Therapien im fortgeschrittenen Tumorstadium**

Vor allem für das Stadium IV (fortgeschrittenes metastasiertes Tumorstadium) sind derzeit weitere moderne Therapien insbesondere neue Antikörper-Therapien, beispielsweise anti-LAG3, an den großen deutschen Hauttumorzentren in der klinischen Prüfung.

## **Neue Perspektiven für die Risikogruppe der „Outdoorworker“ (im Freien Arbeitende)**

Nach der Anerkennung des Plattenepithelkarzinoms (heller Hautkrebs) als Berufskrankheit bei den „Outdoorworkern“ werden zunehmend Krankheitskosten durch die Berufsgenossenschaften übernommen. Für die Behandlung stehen inzwischen neue Therapiemöglichkeiten auch für die metastasierten Stadien des Plattenepithelkarzinoms zur Verfügung.

Ähnlich wie beim Melanom basieren die Therapien auf Antikörperstrategien (PD1, PDL1). Sie sollen das körpereigene Immunsystem gegen die Tumorzellen mobilisieren und damit helfen, auch metastasierte Tumoren zur Abheilung oder unter Kontrolle zu bringen. Diese neuen Therapieansätze werden derzeit in klinischen Studien weiter überprüft. „Wir rechnen mit einer baldigen Zulassung einiger dieser Antikörper für die Behandlung des metastasierten Plattenepithelkarzinoms“, hofft Prof. Dr. Enk.

Literatur beim Verfasser

*Dieser Beitrag wurde redaktionell bearbeitet.*

DGN e. V.

## **Schilddrüsenkrebs – Hervorragende Heilungschancen dank nuklearmedizinischer Expertise**

*Die Fälle von bösartigem Schilddrüsenkrebs steigen, neuen Studien zufolge, in Industrieländern stark an – dies insbesondere bei Frauen. Neben Tumoren der Brust wird sich das Schilddrüsenkarzinom demnach in den kommenden Jahren zu den Krebserkrankungen mit den höchsten Neuentstehungsraten entwickeln. Die beste Heilungsrate verspricht eine Kombination aus Operation plus anschließender nuklearmedizinischer Radioiodtherapie. Sie verschafft den Patienten in der Regel eine normale Lebenserwartung. Die Radioiodtherapie ist in Deutschland zudem eine Kassenleistung.*

Wie ein Autorenteam um die Epidemiologin Hannah Weir in der Fachzeitschrift „Cancer“ berichtete, werden bis zum Jahr 2020 Erkrankungen wie Lungen-, Brust-, Gebärmutter- und Schilddrüsenkrebs bei Frauen in den USA den größten Anstieg von Neuerkrankungen verzeichnen. Diese Prognose entspricht dem Trend, der sich auch in Deutschland seit einigen Jahren abzeichnet: So wurden im Jahr 2014 hierzulande 4.200 Frauen registriert, die neu am Schilddrüsenkarzinom erkrankten, während es im Jahr 2000 „nur“ 2.700 waren. Welche Ursachen die Zunahme hat, ist bisher nicht vollständig geklärt. Knotige Veränderungen der Schilddrüse finden sich bei etwa einem Viertel der bundesdeutschen Bevölkerung. Die große Mehrzahl dieser Schilddrüsenknoten ist jedoch gutartig. Bei der Untersuchung der Schilddrüse hilft eine Kombination aus Ultraschall, der nuklearmedizinischen Schilddrüsen-Szintigrafie (in Kombination mit der Bestimmung sogenannter Tumormarker im Blut wie Calcitonin beim medullären Schilddrüsenkrebs oder Thyreoglobulin - Anm. der Redaktion) sowie gegebenenfalls einer Feinnadelpunktion, um frühzeitig bösartige Knoten zu erkennen. Hat sich Schilddrüsenkrebs gebildet, muss der Schilddrüsentumor – und damit auch die gesamte Schilddrüse – operativ entfernt werden. Dies soll aber so schonend geschehen, dass weder eine Verletzung der Stimmbandnerven noch eine Schädigung der direkt neben der Schilddrüse liegenden Nebenschilddrüsen drohen. Daher kann auch nach einer solchen Operation eine geringe Menge Restschilddrüsen- und Gewebe

zurückbleiben. Es ist dann die Aufgabe der risikoarmen, nuklearmedizinischen Radioiodtherapie, das verbliebene Schilddrüsen- und Gewebe und darin eventuell noch enthaltene Tumorzellen sowie mögliche frühe Absiedlungen von Schilddrüsenkarzinomzellen komplett zu beseitigen. Dies ist möglich, weil die Schilddrüse als einziges Organ des menschlichen Körpers die Fähigkeit hat, Iod in ihren Zellen anzureichern. Die Radioiodtherapie macht sich diese Eigenschaft zunutze: Dem Patienten wird in Form einer Kapsel radioaktives Iod-131 verabreicht, welches vom verbliebenen Gewebe der Schilddrüse bzw. von den befallenen Zellen gespeichert wird und diese so zerstört. Die therapeutisch wirksamen  $\beta$ -Strahlen im Gewebe haben dabei nur eine Reichweite von wenigen Millimetern, sodass das gesunde Umgebungsgewebe und die anderen Organe geschont werden. Andere Organe wie Speicheldrüsen, Magenschleimhaut, Nieren oder Blase sind lediglich an der Ausscheidung der Radioaktivität beteiligt und erhalten eine nur geringe Strahlung, sodass die Radioiodtherapie im Vergleich zu anderen onkologischen Therapien nebenwirkungsarm ist.

Diese Kombination aus Operation plus einer sich daran anschließenden Radioiodtherapie eröffnet sehr gute Heilungschancen bei Schilddrüsenkrebs. Derart behandelt, dürfen die Patienten mit einer normalen Lebenserwartung rechnen – das zeigen aktuelle Daten über einen Beobachtungszeitraum von dreißig Jahren, die u. a. am Universitätsklinikum Würzburg ge-

sammelt wurden. Der Krebs kehrt nur bei weniger als fünf Prozent der Patienten zurück. Damit erreichen die Patienten eine Lebenserwartung, die mit der Lebenserwartung gesunder Menschen vergleichbar ist.

Die nuklearmedizinische Radioiodtherapie wird bereits seit den 1940er Jahren angewendet und ist eine Kassenleistung. Die Radioiodtherapie gilt als nebenwirkungsarm und auch in der langjährigen Verlaufsbeobachtung als sicher. In Deutschland existierten im Jahr 2018 etwa 100 Therapieeinrichtungen, in denen in diesem Jahr etwa 50.000 Behandlungen bei gut und bösartigen Schilddrüsenerkrankungen durchgeführt wurden.

### *Krebshilfe*

#### **Virotherapie: Aus Feind wird Freund**

Viren können krank machen. Neben Infektionen wie etwa Masern oder Grippe verursachen sie jede sechste Tumorerkrankung weltweit. Die ansteckenden Erreger können aber auch nützlich sein. Kieler Wissenschaftler untersuchen nun, ob sogenannte Lentiviren dabei helfen können, Prostatakrebszellen zu zerstören. Die Deutsche Krebshilfe unterstützt das Forschungsprojekt mit rund 266.000 Euro.

Nach Schätzungen des Robert Koch-Instituts erkranken in Deutschland jedes Jahr rund 60.700 Männer neu an Prostatakrebs. Damit ist diese Tumorart die häufigste Krebserkrankung bei Männern, gefolgt von Lungen- und Darm-

krebs.

#### **Viren befallen und zerstören Tumorzellen**

Die Entwicklung einer neuen Waffe gegen Prostatakrebs ist das Ziel der Forschungsarbeiten von Professor Dr. Stefan Rose-John vom Institut für Biochemie der Christian-Albrechts-Universität Kiel und seinem Team. Professor Rose-John hat bereits in Vorarbeiten und in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe von Professor Dr. Lukas Kenner vom Klinischen Institut der medizinischen Universität Wien den gp130 Signalweg in Prostatakrebszellen identifiziert. Dieser blockiert das Wachstum des Tumors. Das Problem: Das Signal ist nicht ständig angeschaltet, der Krebs kann wachsen. „Zunächst haben wir ein sogenanntes Designer-Gen erzeugt, das den Signalweg dauerhaft aktiviert“, erläutert Professor Rose-John seinen Forschungsansatz. „Nun wollen wir dieses Designer-Gen in die Krebszelle einschleusen.“

Für den „Transport“ dieses Gens wollen die Wissenschaftler Lentiviren gentechnisch verändern. „Lentiviren sind Experten darin, sich in einer fremden Zelle einzunisten, diese unter ihre Kontrolle zu bringen und für ihre eigenen Zwecke zu benutzen“, erklärt Professor Rose-John. Das macht sie zu gefährlichen Krankheitserregern – in der Virotherapie kommen jedoch nur harmlose Varianten zum Einsatz. „Wir bauen die Viren im Labor um, sodass sie keine Krankheiten mehr verursachen können und ausschließlich Prostatakrebszellen befallen:

Sie dienen dann einzig und allein dem Einschleusen des nützlichen Gens.“ Nachdem die Viruspartikel von der Krebszelle aufgenommen wurden, integrieren sie das mitgebrachte Gen direkt in deren Erbgut. Die Forscher hoffen, dadurch den Signalweg dauerhaft anzuschalten und das Wachstum des Tumors zu stoppen.

*ETH Zürich*

### **Wichtiger Schritt hin zu einer individuellen Krebsimmuntherapie**

*Die Medizin setzt große Hoffnungen in die personalisierte Krebsimmuntherapie. Dabei sollen Impfstoffe das Immunsystem dazu anregen, einen Tumor zu bekämpfen. Wissenschaftler der ETH Zürich haben eine Methode entwickelt, mit der sie bestimmen können, welche Moleküle sich für eine patientenspezifische Impfung eignen.*

Zellen des körpereigenen Immunsystems können helfen, Tumoren zu bekämpfen. So können Onkologen seit einigen Jahren T-Zellen mit Medikamenten – sogenannten Checkpoint-Inhibitoren – dazu anzuregen, Tumorzellen zu eliminieren. 2018 wurden die beiden Entdecker dieses Therapieansatzes mit dem Nobelpreis für Medizin geehrt.

Während Ärzte mit dieser Methode erste Erfolge erzielen, vor allem beim schwarzen Hautkrebs und einigen anderen Krebsarten, sind Immunologen und Krebsforscher daran, den Ansatz weiterzuentwickeln. Ihnen schwebt

eine Impfung vor, dank der sich die krebsabwehrenden T-Zellen im Körper vermehren, womit die Immunabwehr verstärkt würde. Die große Frage ist: Welche Moleküle eignen sich als Impfstoff? Forscher der Gruppe von Manfred Kopf, Professor für molekulare Biomedizin, haben nun eine Methode entwickelt, mit der sie solche Moleküle identifizieren können.

### **Übereinstimmung von Immunzellen und Tumor gesucht**

Weil sich einerseits Tumoren von Patient zu Patient stark unterscheiden und andererseits keine zwei Menschen (außer eineiigen Zwillingen) dasselbe Immunsystem besitzen, geht es bei einer zukünftigen Krebsimpfung um einen komplexen Ansatz der personalisierten Medizin. Ziel ist, für jeden Patienten einen individuellen Impfstoff zu entwickeln.



Als Impfstoff kommen Bestandteile von Proteinen infrage, sogenannte Peptide, die wegen einer Mutation nur im Tumor vorkommen. Weil

T-Zellen spezifisch sind und nach dem Schlüssel-Schloss-Prinzip immer nur genau ein Peptid erkennen, ist eine weitere Voraussetzung, dass der Patient überhaupt T-Zellen besitzt, welche diese Tumorpeptide erkennen. Bevor Ärzte einen Krebspatienten impfen können, muss daher im Labor herausgefunden werden, welche Tumorpeptide von den T-Zellen des Patienten erkannt werden. Nur solche können dann für eine persönliche Impfung verwendet werden. Der Impfstoff soll dann im Körper die T-Zellen aktivieren, welche nur dieses Peptid (und somit Tumorzellen) erkennen. Diese T-Zellen sollen schließlich den Tumor eliminieren.

Die Methode der ETH-Forscher ermöglicht es, im Labor zu bestimmen, welche T-Zelle welches Peptid erkennt. Bisher war das äußerst schwierig. Dass der Ansatz funktioniert, zeigten die Wissenschaftler anhand von Tumoren in Mäusen. Als Nächstes möchten die Forschenden die Wirksamkeit auch bei menschlichen Tumoren aufzeigen.

### **Für jeden Patienten ein eigener Satz an Reporterzellen**

Kern der neuen Methode ist eine Sammlung von vielen Millionen Reporterzellen, von denen jede einzelne ein anderes Tumorpeptid an der Zelloberfläche zur Schau stellt. Die Reporterzellen sind so gestaltet, dass sie sich grün verfärben, sobald sie in Kontakt mit einer T-Zelle kommen, die das Tumorpeptid erkennt. Dies ermöglicht den Wissenschaftlern, Peptide zu

finden, die von einer T-Zelle erkannt werden. Die Forscher mischen dazu die Reporterzellensammlung mit T-Zellen aus dem Tumor des Patienten, isolieren die grün verfärbten Reporterzellen und identifizieren, was für ein Peptid sie tragen.

Weil jeder Mensch (und jedes Wirbeltier generell) ein individuelles Immunsystem hat und auch Tumoren ein individuelles Muster von Mutationen tragen, müssen die Wissenschaftler für jeden Patienten einen Satz Reporterzellen herstellen. „Eine Möglichkeit ist, die genetische Sequenz des Tumors zu bestimmen und mit der Gensequenz gesunder Körperzellen des Patienten zu vergleichen“, sagt Kopf. So können die Forscher bestimmen, inwiefern sich der Tumor von gesundem Körpergewebe unterscheidet und dann die genetische Information mit genau diesen tumorspezifischen Unterschieden in die Reporterzellen bringen.

### **Experimenteller Test**

„Andere Wissenschaftler versuchen mithilfe von Computervorhersagen herauszufinden, welche Tumorpeptide sich für eine solche Impfung eignen. Dieser Ansatz ist aber nur so gut wie die verwendeten Algorithmen und diese sind momentan nicht sehr zuverlässig“, erklärt Kopf. „Wir haben hingegen einen experimentellen Test, bei dem wir sicher sind, dass die T-Zellen die Peptide eines Patienten erkennen.“

Erste Tests in einem Brustkrebsmodell bei Mäu-

sen zeigten Kopf und seinen Kollegen, dass die Methode funktioniert. In geimpften Mäusen wurde der Tumor tatsächlich vom Immunsystem bekämpft, nicht jedoch in ungeimpften Mäusen, welche die Wissenschaftler zur Kontrolle verwendeten.

Für die kommerzielle Weiterentwicklung der Technik gründeten die Wissenschaftler die Firma Tepthera, ein ETH-Spin-off. Das Jungunternehmen plant, die Wirksamkeit des Ansatzes auch mit menschlichen Tumoren aufzuzeigen.

### **Für Autoimmunkrankheiten ebenso interessant**

„Grundsätzlich ist unsere Technik und die personalisierte Impfung gegen alle Arten von Krebs vielversprechend – vor allem in Kombination mit den Checkpoint-Inhibitoren“, sagt Kopf. Außerdem könne die Technologie eingesetzt werden in der Erforschung und Behandlung von Autoimmunerkrankungen wie Multipler Sklerose oder Diabetes mellitus Typ 1.

An Autoimmunerkrankungen leidende Patienten haben ein Immunsystem, das nicht nur wie bei gesunden Menschen körperfremde oder mutierte Zellen bekämpft. Vielmehr greift das Immunsystem von Autoimmunpatienten auch körpereigene Zellen an, wobei bei vielen dieser Krankheiten noch nicht klar ist, gegen welche körpereigenen Moleküle sich die Autoimmunantwort richtet. Dies kann nun mit der

neuen Methode erforscht werden. Anders als beim Krebs, wo man mit einer Impfung die Killerzellen anregen möchte, versucht man bei Autoimmunerkrankungen eine Impfung zu entwickeln, welche das Immunsystem dämpft.

*NCT Heidelberg*

### **Zielgerichteter Therapieansatz für seltene Knochenkrebsart**

*Chordome sind seltene Knochentumoren, die nur schlecht behandelt werden können. Wissenschaftler und Ärzte vom Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen (NCT), Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) und Universitätsklinikum Heidelberg (UKHD) konnten mittels einer Genanalyse ein besonderes genetisches Merkmal von Chordomen im fortgeschrittenen Stadium aufdecken. Ihre im Fachblatt Nature Communications veröffentlichten Ergebnisse deuten darauf hin, dass eine Gruppe von Arzneistoffen, die bereits bei der Behandlung anderer Krebsarten zugelassen ist, auch gegen Chordome wirksam sein könnte.*

Chordome sind seltene Knochentumoren, die nur schlecht behandelt werden können. Wissenschaftler und Ärzte vom Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen (NCT), Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) und Universitätsklinikum Heidelberg (UKHD) konnten mittels einer Genanalyse ein besonderes genetisches Merkmal von Chordomen im fortgeschrittenen Stadium aufdecken. Ihre im Fachblatt Nature Communications veröffent-

lichten Ergebnisse deuten darauf hin, dass eine Gruppe von Arzneistoffen, die bereits bei der Behandlung anderer Krebsarten zugelassen ist, auch gegen Chordome wirksam sein könnte.

*Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg, eine gemeinsame Einrichtung des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ), des Universitätsklinikums Heidelberg (UKHD) und der Deutschen Krebshilfe.*



Chordome sind sehr seltene Tumoren der Wirbelsäule. Sie machen ungefähr ein Prozent aller Knochentumoren aus. Sie zählen zwar zur Klasse der Knochentumoren, entstehen allerdings nicht aus Knochengewebe, sondern aus Resten der Chorda dorsalis („Rückensaite“ oder

zentrales Achsenorgan). Bei allen Wirbeltieren wird die Chorda dorsalis embryonal angelegt und im Laufe der Embryonalentwicklung bis auf Rudimente von der Wirbelsäule ersetzt. Üblicherweise treten Chordome jenseits des 30. Lebensjahres auf, wobei Männer und Frauen gleich häufig von dem Wirbelsäulentumor betroffen sind. Die Behandlung gestaltet sich oft schwierig, da Chordome in der Regel gegen eine konventionelle Chemotherapie resistent sind. Ärzte versuchen, das betroffene Gewebe chirurgisch zu entfernen, was allerdings oft nicht vollständig gelingt. Die Mehrheit der Betroffenen wird daher anschließend mit Strahlentherapie behandelt. In rund zwei Dritteln der Fälle kommt der Tumor jedoch zurück. Forscher suchen deshalb nach neuen Wegen und Ansätzen, um dieser Erkrankung beizukommen.

Wissenschaftler und Ärzte vom NCT Heidelberg, UKHD und DKFZ haben nun in Zusammenarbeit mit Kollegen der Standorte des Deutschen Konsortiums für Translationale Krebsforschung (DKTK) detaillierte Genanalysen der Tumorzellen von Chordom-Patienten durchgeführt. Die Arbeit fand im Rahmen des NCT/DKTK MASTER-(Molecularly Aided Stratification for Tumor Eradication)-Programms statt. Die Studie unter Leitung des Kommissarischen Geschäftsführenden Direktors am NCT Heidelberg Stefan Fröhling richtet sich vor allem an junge Patienten mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen und Patienten mit sehr seltenen Tumoren.

Insgesamt untersuchte das Team elf Chordom-Patienten im fortgeschrittenen Stadium, bei denen die Standardtherapien bereits ausgeschöpft waren. Die Wissenschaftler sequenzierten das Erbgut der Krebszellen vollständig und entdeckten, dass fortgeschrittene Chordome bestimmte molekulare Veränderungen aufweisen, die mit einer gestörten DNA-Reparatur durch die sogenannte homologe Rekombination (HR) verbunden sind.

Im Allgemeinen verwenden Zellen die HR, um schadhafte Stellen der DNA-Stränge zu reparieren. Es ist bekannt, dass auch bei anderen Krebszellarten die HR beeinträchtigt ist. Die Diagnose dieser fehlerhaften Funktion erfordert bestimmte Voraussetzungen. „Allerdings trafen nur bei drei der elf untersuchten Patienten diese klassischen Kriterien zu“, berichtet Stefan Gröschel, Oberarzt am UKHD und Leiter der Arbeitsgruppe Molekulare Leukämogenese am DKFZ. „Bei Chordomen scheinen also offenbar weitere, noch unbekannte genetische Veränderungen zu einer Beeinträchtigung der HR zu führen.“

Da sich bei anderen Krebsarten, bei denen ebenfalls ein HR-Defizit vorliegt, bestimmte Arzneistoffe als wirksame Medikamente erwiesen haben, lag es nahe, diese auch bei Chordom-Patienten als weitere Behandlungsoption einzusetzen. Die Ärzte führten bei einem Betroffenen mit passendem genetischem Profil eine experimentelle Behandlung mit einem sogenannten PARP-Inhibitor durch. PARP-Inhibi-

toren hemmen das Enzym Poly-ADP-Ribose-Polymerase (PARP) und verhindern dadurch, dass Krebszellen Schäden an ihrer DNA, die etwa in Folge einer Chemotherapie auftreten, wieder reparieren können. Bei dem behandelten Patienten führte die Gabe eines PARP-Inhibitors zu einer lang anhaltenden klinischen Verbesserung und einem Stillstand des Tumorzustands. Nach erneutem Fortschreiten der Erkrankung bei demselben Patienten konnte das Team um Stefan Fröhling, Stefan Gröschel und Robert Russell vom BioQuant Heidelberg eine neuartige Resistenzmutation des PARP1-Enzyms identifizieren, welche die Wirkung des PARP-Inhibitors aufhob.

„Unsere Ergebnisse zeigen, wie die Suche nach neuen personalisierten Krebstherapien im klinischen Alltag funktionieren kann. Durch den Einsatz eines zugelassenen Medikaments, das bisher bei Chordomen noch nicht angewendet wurde, konnten wir für einen Patienten über einen Zeitraum von zehn Monaten eine verbesserte Erkrankungssituation erreichen. Und auch wenn die Erkrankung danach erneut fortgeschritten ist, hoffen wir, dass uns der neu entdeckte Resistenzmechanismus zukünftig helfen wird, Therapien besser zu planen und früher auf Veränderungen in der Wirksamkeit der Medikamente reagieren zu können“, berichtet Fröhling.

## **Das NanoTherm® Therapiesystem**

### **Gehirntumoren schonend und effektiv behandeln.**

Das NanoTherm® Therapiesystem ermöglicht als ein relativ junges Verfahren die fokale Behandlung solider hirneigener Tumoren. Vereinfacht zusammengefasst: Magnetische Nanopartikel werden entweder direkt in den Tumor oder in die Resektionshöhlenwand eingebracht. Anschließend werden diese Partikel durch ein magnetisches Wechselfeld erwärmt und so die Krebszellen zerstört. Dieses Therapieverfahren wird zusätzlich zu den bisher bekannten Therapieprotokollen angewendet.

Bei den Nanopartikeln handelt es sich um winzig kleine, in Wasser suspendierte, also sehr fein verteilte, Teilchen aus Magnetit, einem Eisenoxid, mit einem Durchmesser von ca. 12 Nanometern. Ein Nanometer entspricht einem millionstel Millimeter. Um eine Vorstellung von der Größe zu bekommen: Ein rotes Blutkörperchen ist 500-mal größer als ein Nanopartikel. Sobald sie appliziert werden, agglomerieren sie und bleiben wie ein Implantat in dem zu behandelnden Gewebe. Danach werden die Partikel in einem Wechsellängfeld, das bis zu 100.000 Mal in der Sekunde seine Polarität wechselt, dazu gebracht, Wärme zu erzeugen. Abhängig von den erreichten therapeutischen Temperaturen im jeweiligen

Behandlungsgebiet und der Behandlungsdauer werden die Krebszellen in der Folge irreparabel zerstört, oder geschwächt und empfindlicher gegenüber einer begleitenden Radio- oder Chemotherapie. Über die Art der Applikation der Nanopartikel entscheidet der behandelnde Neurochirurg individuell.

Diese neue Technik ermöglicht es, den Tumor von innen heraus zu bekämpfen oder nach einer operativen Entfernung des Tumors verbliebene, Tumorzellen aus denen sich ein Rezidiv entwickeln kann abzutöten. Das umliegende gesunde Gewebe wird dabei geschont, weil die gesunden Zellen weniger empfindlich gegenüber der Kombination aus Wärme und Radio- oder Chemotherapie sind. Da die Partikel aufgrund ihrer speziellen Oberflächenstruktur am Ort der Applikation verbleiben, ist die Erwärmung auch bei mehrfacher Anwendung immer auf das Behandlungsgebiet beschränkt.

### **Die Behandlung mit dem NanoTherm® Therapiesystem im Detail**

Je nach Ermessen des behandelnden Neurochirurgen wird die NanoTherm® Magnetflüssigkeit mit den magnetischen Nanopartikeln gezielt in den Tumor injiziert oder im Zuge der Tumorsektion auf die Resektionshöhlenwand appliziert. Die magnetischen, eisenoxidhaltigen Partikel werden sodann



in sechs einstündigen Sitzungen durch ein von außen angelegtes, schnell wechselndes Magnetfeld im NanoActivator® aktiviert, was Wärme erzeugt. Dadurch werden die Tumorzellen entweder zerstört (Thermoablation) oder für zusätzliche Behandlungsansätze wie Strahlentherapie und/oder Chemotherapie sensibilisiert (Hyperthermie). Die Wirksamkeit dieser Zusatztherapien wird deutlich verbessert, während das umliegende Gewebe geschont wird.

## **Ablauf der Therapie**

Vor einer Behandlung mit dem NanoTherm® Therapiesystem muss geklärt werden, ob metallhaltige Objekte im Körper im 40-cm-Umkreis des Tumors entfernt werden müssen (metallische Zahnfüllungen, künstliche Gelenke, Schrauben u.ä.) – sie würden sich sonst während der Therapie erhitzen. Der behandelnde Arzt wird eventuelle weitere Schritte mit dem Patienten besprechen. Die Tumorbehandlung mit NanoTherm® gliedert sich in drei Schritte:

### **1. Analyse des Tumors**

Zunächst wird der Tumor mit einem bildgebenden Verfahren vermessen (z. B. Computertomografie, MRT oder PET). So können die Dosis und die Position für das Einspritzen der Nanopartikel optimal geplant werden.

### **2. Instillation der Nanopartikel in den Tumor**

Der Arzt instilliert oder appliziert die NanoTherm® Flüssigkeit präzise an der gewünschten Stelle. Außerdem legt er einen Zugang in Form eines Katheters für eine direkte Temperaturmessung und -überwachung im Behandlungsbereich während der ersten NanoActivator® Sitzung.

### **3. Mehrere Behandlungssitzungen im Magnetwechselfeld**

Der NanoActivator® ist ein speziell entwickeltes medizintechnisches Gerät, das das magnetische Wechselfeld für die Aktivierung der Nanopartikel erzeugt und so die gewünschte Temperaturverteilung im Behandlungsgebiet sicherstellt. Der Patient absolviert sechs Sitzungen zu je einer Stunde im Zeitraum von drei Wochen.

## **Therapie-Ergebnisse**

Seit 2011 besitzt MagForce AG das europäische CE-Zertifikat („European Certification“) und somit die offizielle Zulassung der NanoTherm® Therapie für die Behandlung von Hirntumoren in Deutschland und allen Mitgliedstaaten der Europäischen Union. Die Wirksamkeit der NanoTherm® Therapie wurde erfolgreich in klinischen Studien und in Pilotstudien getestet und kommt seither bei der Behandlung von Hirntumoren zum Einsatz.

# Hirntumoren

LMU München

## Doppelangriff auf den Hirntumor

*Neuer Therapieansatz gegen das häufig auftretende und sehr aggressive Glioblastom wird im LMU Klinikum erforscht. Die Studienergebnisse wurden jetzt im Fachblatt „Cancer Research“ veröffentlicht.*

Beim Glioblastom – dem häufigsten und zugleich bösartigsten Hirntumor – hat die sogenannte anti-angiogene Therapie nicht geholfen. Diese Behandlung galt lange Zeit als eine der neuen Hoffnungen im Kampf gegen alle möglichen Krebsarten. Sie zielt darauf ab, mit bestimmten Wirkstoffen wie „Avastin“ die Bildung neuer Blutgefäße zu verhindern, über die sich die meisten bösartigen Tumoren mit Nährstoffen für ihr aggressives Wachstum versorgen. Doch abgehakt ist das Prinzip der „Anti-Angiogenese“ noch lange nicht: Wissenschaftler des Labors für Neurochirurgische Forschung in Großhadern unter der Leitung von Prof. Dr. Rainer Glaß haben einen neuen Ansatzpunkt für die Therapie gefunden.

Am Glioblastom erkranken allein in Deutschland jährlich 3.000 bis 4.000 Menschen. Durchschnittlich überleben die Patienten nach Diagnose nur etwa 15 Monate. Die Zellen des Glioblastoms wachsen zum einen hoch aggressiv. Zum zweiten bleiben die üblichen Waffen der Medizin im Kampf gegen den Krebs weit-

gehend stumpf. Eine operative Entfernung des Tumors ist nur unvollständig möglich. Auch Chemo- und Strahlentherapie wirken nur begrenzt.

## Die Tumoren wurden noch aggressiver

„Deshalb sucht die Medizin dringend neue Therapieoptionen“, sagt Dr. Roland Kälin. Er leitet die „neurovaskulären Projekte“ in der Neurochirurgischen Forschung. Vor Jahren etwa entdeckten Wissenschaftler den VEGF-Signalweg, den Krebszellen für neues Gefäßwachstum (Angiogenese) brauchen. Doch die Blockade dieses Signalweges mittels Avastin brachte keine entscheidenden Überlebensvorteile für die Patienten. Speziell in Glioblastomen kann alles sogar noch schlimmer werden: In vielen Fällen erhöht sich die Streuung von Zellen aus den Tumorherden in andere Gehirnareale noch, wodurch neue Krebsinseln entstehen. Und: Die Tumoren aktivieren alternative molekulare Signalwege für das Gefäßwachstum.

## Überlebenszeit verbessert sich deutlich

Die Münchner Forscher um Rainer Glaß haben zum Beispiel den Signalweg um den „Apelin-Rezeptor“ im Fokus. Bindet das Molekül Apelin an den Rezeptor, kommt Angiogenese in Gang. In neuen Studien mit Mäusen haben Glaß, Kälin und ihre Kollegen nun gezeigt: Ein Apelin-F13A genanntes Mini-Protein (Peptid) kann den Rezeptor besetzen, sodass Apelin

nicht mehr daran binden kann. „Der Angiogenese-Signalweg ist damit unterbrochen“, erklärt Kälin. Behandelt man die Mäuse gleichzeitig mit Avastin, ist auch der VEGF-Signalweg gehemmt. Aber, ganz entscheidend: ohne dass Glioblastom-Zellen andere Hirnbereiche besiedeln. Ergebnis letztendlich: Die Lebenszeit der Mäuse erhöhte sich deutlich.

### **Was bedeuten die Erkenntnisse für Patienten?**

Roland Kälin hält einen Test des kombinierten Therapieansatzes an Glioblastom-Patienten für sinnvoll: „So könnte man vielleicht eine lebensverlängernde Wirkung erreichen.“ Noch besser allerdings wäre es, ein sogenanntes „kleines Molekül“ zu entwickeln, das genau wie Apeelin-F13A wirkt, aber noch viel stabiler ist. Erste Gespräche mit der Pharmaindustrie haben die Münchner Forscher angebahnt.

#### *Krebshilfe*

### **Rückkehr eines Hirntumors verhindern - Neue Diagnose- und Therapieverfahren bei aggressiven Meningeomen**

*Jeder sechste Patient mit einem Tumor der Hirnhaut, einem sogenannten Meningeom, erleidet nach der Therapie einen Rückfall. Die Gründe dafür untersuchen Wissenschaftler des Universitätsklinikums Heidelberg nun in einem neuen wissenschaftlichen Verbundprojekt. Gemeinsam mit Forscherteams der Universitätskliniken Dresden, Düsseldorf, Hamburg, Mag-*

*deburg und München wollen sie herausfinden, warum einige Meningeome aggressiver wachsen als andere. Ihr Ziel: Verbesserte Methoden zur Einschätzung der Prognose eines solchen Tumors entwickeln und neue Therapiemöglichkeiten schaffen. Die Deutsche Krebshilfe unterstützt das Projekt mit 1,75 Millionen Euro.*

Ein Meningeom ist die häufigste Krebserkrankung des Gehirns. In der Regel umfasst die Therapie das operative Entfernen des Krebsgewebes. Während manche dieser Hirntumoren eher langsam wachsen und nach der Operation nicht wieder auftreten, entwickeln sich andere aggressiv und kehren zurück. Im Rahmen eines von der Deutschen Krebshilfe geförderten Verbundprojekts „Aggressive Meningeome“ wollen Wissenschaftler eines interdisziplinären Konsortiums an sechs bundesweiten Forschungsstandorten nun die biologischen Ursachen dafür entschlüsseln.

### **Bessere Risikobewertung durch Biomarker**

„Eine genaue Risikoeinschätzung, ob der Hirntumor nach der Operation erneut auftreten wird, wäre für uns sehr wichtig. So könnten wir die Therapie frühzeitig anpassen“, erklärt der Projektleiter Dr. Felix Sahm, Abteilung für Neuropathologie des Universitätsklinikums Heidelberg. Untersuchungen des entfernten Krebsgewebes unter dem Mikroskop können bereits einige Anzeichen geben: Deuten die Ergebnisse auf einen schnell (nach)wachsenden Tumor hin, erhält der Betroffene bislang

im Anschluss an die Operation eine Strahlentherapie und häufigere Kontrollen durch bildgebende Verfahren.

Doch nicht immer zeigen diese Untersuchungen eindeutig, ob eine intensive Nachbehandlung überhaupt notwendig ist. Zudem kann ein Rückfall selbst dann auftreten, wenn das entfernte Gewebe nicht auf einen aggressiven Tumor hindeutet.

Das Ziel der Forscher: Schon vor der Operation sollen Blutuntersuchungen und neue bildgebende Verfahren zukünftig Rückschlüsse auf den Krankheitsverlauf ermöglichen. Während der Operation sollen dann die Grenzen zwischen dem Tumor und gesundem Gewebe deutlicher als bisher unterscheidbar sein. Zudem sind die Heidelberger auf der Suche nach charakteristischen biologischen Merkmalen, sogenannten Biomarkern. Dies können Moleküle im Blut des Patienten oder Gene im Erbgut der Krebszellen sein. Da die Biomarker in direktem Zusammenhang mit dem Tumorwachstum stehen, können sie als Indikator für den Krankheitsverlauf dienen. Messbare Biomarker ermöglichen eine bessere Klassifizierung des Tumors und eine individuellere Therapie. Dabei liegt ein Schwerpunkt der Heidelberger Wissenschaftler auch darauf, die Erfahrungen der Patienten mit den verschiedenen Therapieansätzen genauer zu untersuchen.

## **Direkte Anwendung der Laborergebnisse**

Mittels der gewonnenen Erkenntnisse wollen die Forscher anschließend alternative Therapieverfahren entwickeln, die gezielt an den biologischen Mechanismen des aggressiven Tumors ansetzen. „Wir möchten so unter anderem den Patienten helfen, bei denen wiederholte Operationen und Bestrahlung den Krebs nicht aufhalten konnten“, ergänzt Sahn. In klinischen Studien will das Konsortium abschließend den Erfolg der neu entwickelten Therapien untersuchen.

*TU Dresden*

## **Bisher schwer zerstörbare Krebszellen wehrlos machen**

*Glücklicherweise sind Behandlungen zur Tumorschrumpfung heute in vielen Fällen effizient. Oft jedoch können diese Behandlungen nicht alle Zellen abtöten, was ein Persistieren des Krebses zur Folge hat. Warum aber schlägt die Therapie bei einigen Krebszellen nicht an? Um dieses Problem zu verstehen, muss man sich die molekularen Mechanismen innerhalb der Krebszellen ansehen. Diese regulieren deren Fähigkeiten, zu wachsen, zu überleben und sich zu teilen – also mehr Zellen zu produzieren.*

Wissenschaftler haben viele Mechanismen innerhalb dieser Maschinerie identifiziert und Medikamente und andere Behandlungen entwickelt, die die Teilungsfähigkeit der Krebs-

zellen blockieren oder sie sogar töten. Offensichtlich sind diese Behandlungen aber nicht in der Lage, alle Zellen innerhalb eines Tumors abzutöten. Dies muss folglich bedeuten, dass einige Krebszellen alternative Mechanismen nutzen können, auf die derzeitige Behandlungen keinen Einfluss haben.

Genau solch einen veränderten molekularen Mechanismus, der eigentlich die Regeneration verschiedener Gewebe nach Verletzungen regelt, hat ein Team um Privat-Dozent Dr. Andreas Androutsellis-Theotokis kürzlich entdeckt. In ihrem Labor in der Medizinischen Klinik III des Universitätsklinikums Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden wiesen die Forscher dem Mechanismus «STAT3-Ser/Hes3 Signaling Axis» eine wichtige Rolle in der Aktivierung von Stammzellen nach, die in menschlichen Geweben vorkommen und bei verschiedenen Krankheitsbildern dessen Regeneration ermöglichen. Das Team stellte fest, dass der gleiche Mechanismus von einigen Krebszellen, wahrscheinlich auch den bisher schwer fassbaren Krebsstammzellen, übernommen werden könnte, um den derzeitigen Therapien zu entgehen und den Tumor zu regenerieren.

Research Fellow Dr. Steven W. Poser und Kollegen testeten diese Idee, indem sie Zellen von mehreren Patienten mit aggressivem Hirntumor verwendeten. Sie zeigten, dass diese Zellen tatsächlich von der Nutzung der bisher bekannten molekularen Mechanismen auf die

Nutzung dieses neu entdeckten Mechanismus umsteigen können. Je nachdem, welchen Mechanismus die Krebszellen verwendeten, waren bestimmte Behandlungen bei ihnen wirkungsvoll oder wirkungslos.

Das Team um Androutsellis-Theotokis hat daraufhin ein internationales und interdisziplinäres Kooperationsprojekt ins Leben gerufen, um diesen neuen Zustand der Krebszellen im Hinblick darauf zu charakterisieren, welche Gene ein- und ausgeschaltet werden, welche mechanischen Eigenschaften betroffen sind (diese sind bei der Metastasierung wichtig, da sie die Bewegung und Ausbreitung der Zellen im Gewebe regulieren) und um Behandlungen zu finden, die die Zellen gezielt töten, wenn diese den neu entdeckten molekularen Mechanismus zum Einsatz bringen. Auf diese Weise war es ihnen möglich, diesen „Fluchtweg“ der Krebszellen zu blockieren. Die Ergebnisse wurden jetzt im Journal of the Federation of American Societies for Experimental Biology veröffentlicht.

Die Forscher identifizierten zwischenzeitlich mehrere Behandlungen, die bei Anwendung des neu beschriebenen Mechanismus durch die Krebszellen diese gezielt töten. Tatsächlich sind mehrere Behandlungen so spezifisch, dass sie die Zellen nur bei deren Anwendung des neuen Mechanismus töten, jedoch nur minimale Auswirkungen haben, wenn die Zellen die bisher bekannten, klassischen Krebswachstumsmechanismen nutzen.

Viele der identifizierten, möglichen Behandlungen sind derzeit für den Einsatz bei verschiedenen anderen Befunden (nicht Krebs) zugelassen und könnten daher möglicherweise in der Onkologie wiederverwendet werden. Andere Behandlungen, wie das direkte Targeting des Gens Hes3 mittels RNA-Interferenzmethoden, wären neu. Um die Möglichkeit zu beschleunigen, diese neuen Therapiemöglichkeiten in die Klinik einzubringen, hat die Technische Universität Dresden mit Unterstützung der transCampus-Initiative (eine offizielle Zusammenarbeit zwischen der Technischen Universität Dresden in Deutschland und dem King's College in London, Großbritannien) und dem TransCellerator ein Spin-off-Venture – Innate Repair – gegründet. Während der Fokus zunächst auf aggressiven Hirntumoren liegt, gibt es bereits zahlreiche Hinweise darauf, dass der gleiche Mechanismus bei vielen weiteren Krebsarten funktioniert. Die Arbeit bietet eine neue Logik und Methode, um Behandlungen zu identifizieren, die diese schwer zu tötenden Krebszellen vernichten.

*Universität Ulm*

### **Licht gegen Hirntumorzellen - Experimentelles LED-Implantat zur möglichen Therapie von Glioblastomen**

*Sie kehren immer wieder zurück und gelten daher als unheilbar: Glioblastome. Das von einem Team um Neurochirurg Professor Dr. Marc-Eric Halatsch (Universitätsklinikum Ulm) und Medizintechnikingenieur Professor Dr.*

*Felix Capanni (Technische Hochschule Ulm) selbst entwickelte LED-Implantat, das mittels direkt im Hirn ausgesendeten Lichts die aggressiven Hirntumorzellen eliminieren soll, hat in vitro hohe Wirksamkeit sowie in ersten Untersuchungen in vivo eine sehr gute Verträglichkeit gezeigt.*

„Trotz operativer Entfernung, Bestrahlung und Chemotherapie treten Glioblastome meist innerhalb weniger Monate erneut auf“, erläutert Professor Dr. Marc-Eric Halatsch, Leitender Oberarzt der Klinik für Neurochirurgie am Standort Ulm. „Denn für ein Nachwachsen des aggressiven Hirntumors reichen einzelne Zellen aus, die der Tumor in das ihn umgebende Hirngewebe gestreut hat. Diese können wir jedoch – um so viel gesundes Hirngewebe wie möglich zu erhalten – häufig nicht operativ zusammen mit dem eigentlichen Tumor entfernen“, so der Glioblastom-Experte weiter.

Ihrem Ziel, diese Zellen möglichst selektiv abzutöten, ist die Arbeitsgruppe um Prof. Halatsch und Prof. Capanni nun einen großen Schritt nähergekommen: Ihr selbst entwickeltes Implantat mit Licht emittierenden Dioden (kurz: LED), das elektromagnetische Strahlung unterschiedlicher Wellenlängen einschließlich UV-Licht aussenden kann, zeigt zum einen bei In-vitro-Versuchen („in der Petrischale“) ausgeprägte wachstumshemmende bis letale Effekte auf Glioblastomzellen. Zum anderen konnte in einem ersten In-vivo-Experiment mit Hausschweinen eine sehr gute Verträglichkeit



des aktivierten Implantats nachgewiesen werden.

Hinter dem innovativen Ansatz steckt eine Methode, die beispielsweise bei Hauttumoren zum Einsatz kommt: die photodynamische Therapie. Zunächst werden hierfür die bösartigen Tumorzellen mithilfe einer chemischen Substanz (Photosensibilisator) selektiv lichtempfindlich gemacht und dann mit Licht geeigneter Wellenlänge bestrahlt, bis sie im Idealfall absterben (phototoxischer Effekt). Das in Ulm entwickelte, von einem Mikroprozessor gesteuerte LED-Implantat soll direkt im Gehirn an der Stelle platziert werden, an der durch die operative Entfernung des Glioblastoms die so genannte Resektionshöhle entstanden ist. Da Glioblastome meist innerhalb eines Saums von zwei Zentimetern um die Resektionshöhle herum erneut auftreten, sollen insbesondere die in diesem Bereich vorhandenen Tumorzellen durch die wiederholte Bestrahlung erreicht und zerstört werden. Die Eindringtiefe der verwendeten Strahlung in das Gewebe ist dabei Gegenstand aktueller Untersuchungen.

Die bisher erhaltenen Hinweise auf die In-vitro-Effektivität und In-vivo-Verträglichkeit der Methode bestärken die Wissenschaftler darin, ihren Ansatz, in das normale Hirngewebe eingewanderte Glioblastomzellen mithilfe einer über das Implantat potenziell vielfach wiederholbaren photodynamischen Therapie zu inaktivieren oder abzutöten, im Hinblick auf eine mögliche zukünftige Anwendung bei Patient-

Innen mit resezierten Glioblastomen weiter zu entwickeln. Dazu müssen zusätzliche Tests erfolgen.

Das „Mikrocontroller-basierte LED-Implantat für die postoperative intrazerebrale photodynamische Therapie von Glioblastomzellen“, so sein offizieller Name, soll nach der operativen Entfernung des Glioblastoms direkt im Gehirn platziert und mit dem Mikroprozessor und einer Stromquelle in Form einer wieder aufladbaren Batterie, die mit dem Verbindungskabel in den Körper implantiert wird, verbunden werden. Das Implantat selbst besteht aus einem Glaskörper, in welchen LED integriert sind. Die LED sind in der Lage, Licht mit den Wellenlängen 405 und 635 nm sowie UV-Licht zu emittieren. Je größer die Wellenlänge, desto tiefer kann das Licht in Hirngewebe eindringen. Der Glaskörper kann den Dimensionen der durch die Entfernung des Glioblastoms entstandenen Resektionshöhle angepasst werden.

## Neue Perspektiven in der Krebsimmuntherapie

Eine innovative Behandlungsform bei Krebserkrankungen ist die Krebsimmuntherapie. Sie hat sich bei verschiedenen Krebserkrankungen bereits als fünfte Säule der Therapie etabliert - neben der Operation, der Chemotherapie, der Strahlenbehandlung und der zielgerichteten Therapie. Die Krebsimmuntherapie erweitert das therapeutische Repertoire bei Krebserkrankungen, wobei Studien zeigen, dass sie bei verschiedenen Tumoren zu einer längeren Lebenserwartung führt. Die klinische Wirksamkeit und Sicherheit der innovativen Behandlungsstrategie werden aktuell zudem bei immer weiteren Krebsformen in Studien geprüft.

## Das Immunsystem im Kampf gegen Krebs unterstützen

Das Prinzip der Krebsimmuntherapie unterscheidet sich von allen oben genannten Behandlungsformen: Die Krebsimmuntherapeutika bekämpfen die Krebszellen nicht direkt, sondern mit Hilfe des körpereigenen Immunsystems. Dieses erkennt bei einem gesunden Organismus Krebszellen und Krebsvorläuferzellen und kann sie über verschiedene Mechanismen, bspw. via T-Zellen eliminieren. So kann die körpereigene Abwehr die Entstehung eines Tumors frühzeitig verhindern.

Krebszellen können das Immunsystem jedoch über verschiedene Wege austricksen. Sie können beispielsweise die Immunzellen inaktivieren. Dann kann der Krebs ungehindert wachsen und wird nicht mehr von der körpereigenen Immunabwehr erkannt und bekämpft.

An diesem Punkt setzen Krebsimmuntherapeutika an: Sie ermöglichen es Immunzellen, Krebszellen wieder zu erkennen. So kann die Krebsimmuntherapie dafür sorgen, dass die bösartig veränderten Zellen gezielt wieder attackiert werden können.

## Schützenhilfe für das Immunsystem: Immun-Checkpoint-Hemmer

Derzeit werden verschiedene Ansätze der Krebsimmuntherapien erforscht. Einen großen Stellenwert nehmen dabei die Hemmer (Inhibitoren) der Immun-Checkpoints ein. Bei Immuncheckpoints handelt es sich um Proteine (PD-1-Rezeptoren, Programmed death 1-Rezeptoren), welche bspw. auf der Oberfläche von Immunzellen ausgebildet werden. Ihre Gegenspieler - die Checkpoint-Liganden - sind oft auf der Oberfläche von körpereigenen Zellen lokalisiert. Rezeptoren und Liganden stehen im Kontakt miteinander, wodurch das Immunsystem die Zellen als körpereigen erkennt und nicht angreift. Allerdings sind manche Krebszellen in der Lage, dieses Prinzip für sich zu nutzen. Sie bilden ebenfalls diese

Proteine aus, senden Signale zu den Checkpoint-Rezeptoren und tarnen sich damit als gesunde Zellen. Das Immunsystem nimmt sie als ungefährlich wahr und greift sie nicht an.

Medikamente wie die Immun-Checkpoint-Hemmer stören diese Kommunikation, so dass es den Krebszellen nicht mehr möglich ist, das Immunsystem lahmzulegen. Sie werden wieder als krankhaft erkannt und können attackiert werden.

Das Unternehmen Roche Pharma erforscht die Möglichkeiten der Krebsimmuntherapie mit einem PD-L1-Inhibitor in einem umfassenden Studienprogramm. Angewandt wird der Wirkstoff derzeit beim Lungenkarzinom, beim Blasenkarzinom und bei einer bestimmten Form des Mammakarzinoms. Es sind jeweils Erkrankungssituationen, bei denen der Krebs sich lokal ausbreitet und/oder in andere Körperregionen gestreut hat (Metastasierung) oder nach einer früheren Behandlung (zum Beispiel nach einer Chemotherapie) erneut auftritt. Die klinische Wirksamkeit und Sicherheit des Medikaments werden darüber hinaus aktuell in verschiedenen Indikationen und Therapiesituationen – als Monotherapie und in Kombination mit einer Chemotherapie und anderen zielgerichteten Therapien geprüft.

Ziel ist es, dass möglichst jeder Patient genau die Therapie erhält, die ihn in seiner individu-

ellen Situation gegen den Krebs unterstützt.

## **Erste Krebsimmuntherapie beim dreifach negativen Brustkrebs**

Mit dem PD-L1-Hemmer von Roche ist dabei jüngst erstmals auch eine Krebsimmuntherapie zur Behandlung von Frauen mit einem metastasierten dreifach (triple) negativen Brustkrebs (TNBC, Triple Negative Breast Cancer) und einer PD-L1 Expression auf Immunzellen auf mindestens 1% der Tumorfäche zugelassen worden.

Da die Behandlungsmöglichkeiten beim TNBC bisher sehr eingeschränkt waren, handelt es sich hier um einen echten Fortschritt. Neben dem Zytostatikum Taxan war als zielgerichtete Therapieoption nur ein sogenannter Angiogenesehemmer verfügbar, ein Wirkstoff, der die Gefäßneubildung im Tumorgewebe unterdrückt und so den Tumor von der Versorgung mit Sauerstoff und Nährstoffen abschneidet.

Mit der Krebsimmuntherapie erweitern sich nun die Behandlungschancen bei Frauen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem TNBC, wenn ein bestimmter Biomarker mit einer definierten Häufigkeit vorliegt. Denn dann bestehen besonders gute Chancen auf ein Ansprechen auf einen PD-L1-Hemmer. Werden Frauen mit einem TNBC und solchen Voraussetzungen entsprechend behandelt, führt dies zu einer statistisch eindeutigen Bes-

serung des progressionsfreien Überlebens. (1). Für das Gesamtüberleben zeigte sich für die Patientinnen in der IMpassion130 Studie ein Überlebensvorteil von 7 Monaten.\* Die Behandlung erwies sich dabei als sicher und gut verträglich (1).

Das Krebstherapeutikum wird in Kombination mit einer Chemotherapie gegeben, eine Strategie, die aus der Sicht von Experten bereits jetzt als neue Standardtherapie des dreifach negativen Mammakarzinoms zu betrachten ist. Damit verbindet sich die Forderung, bei Frauen mit einem TNBC routinemäßig zu prüfen, ob eine PD-L1 Expression auf Immunzellen auf mindestens 1% der Tumorfläche besteht und somit mit hoher Wahrscheinlichkeit von der innovativen Behandlungsstrategie profitieren werden.

Die Forschung zur Krebsimmuntherapie hört jedoch nicht auf. Das zeigt sich schon daran, dass derzeit sieben Phase III-Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit des PD-L1-Hemmers beim frühen und beim metastasierten triple-negativen Mammakarzinom laufen.

### **Kleinzelliger Lungenkrebs: Erster Therapiefortschritt nach Jahrzehnten**

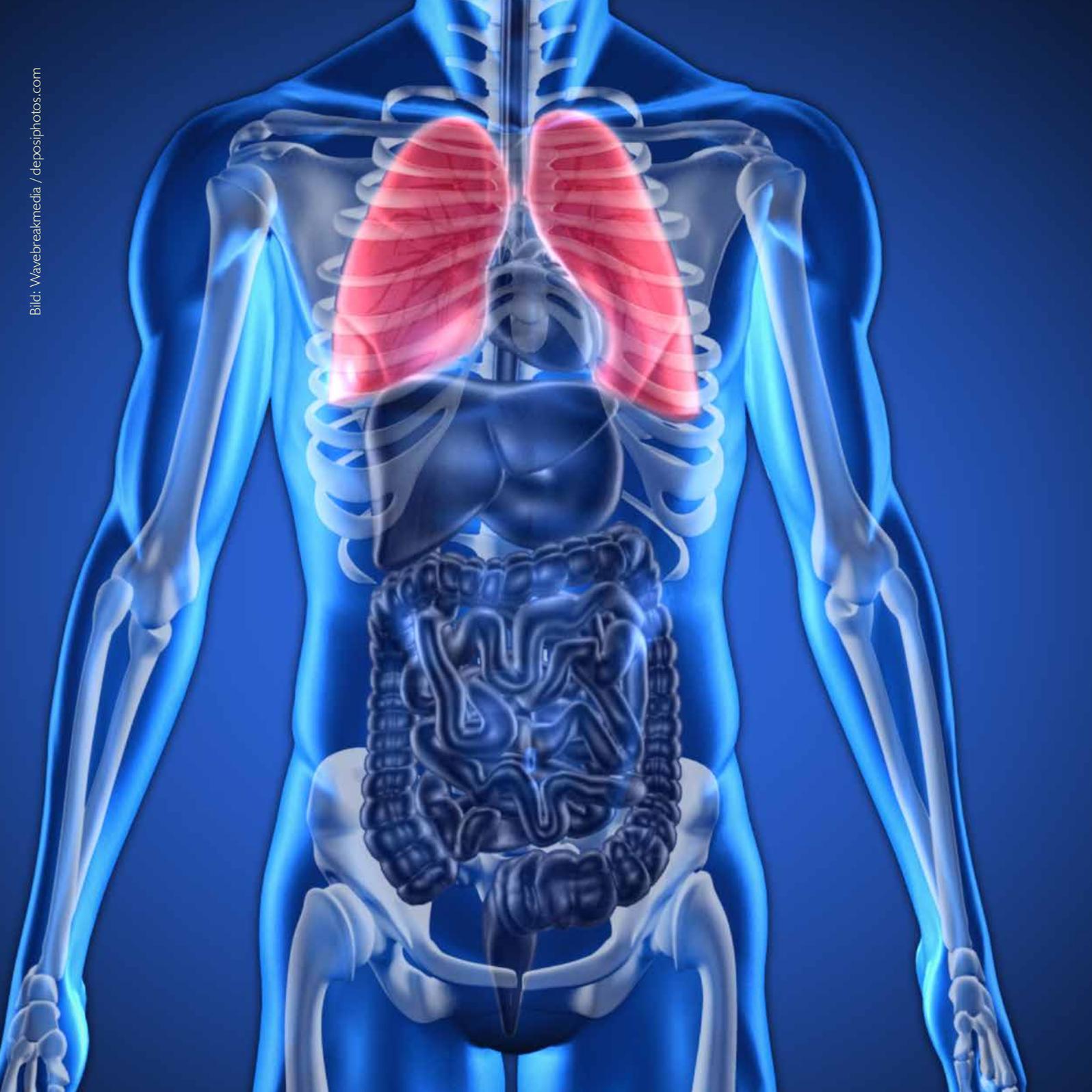
Beim Lungenkrebs gibt es verschiedene Krankheitsformen. Man unterscheidet den sogenannten kleinzelligen Lungenkrebs (SCLC, Small Cell Lung Cancer) sowie den nicht klein-

zelligen Lungenkrebs (NSCLC, Non Small Cell Lung Cancer). Die Krebsimmuntherapie hat jüngst gleich bei beiden Unterformen des Lungenkarzinoms für Therapiedurchbrüche gesorgt.

Besonders bedeutsam ist, dass mit der Krebsimmuntherapie ähnlich wie beim TNBC jetzt auch beim fortgeschrittenen SCLC ein völlig neuartiger Behandlungsansatz verfügbar geworden ist. Denn die Therapiemöglichkeiten waren auch bei diesem Tumor bisher sehr limitiert: Anders als bei vielen anderen Krebsarten hat es jahrzehntelang keine nennenswerten Fortschritte bei der Behandlung gegeben.

Das hat sich durch die Krebsimmuntherapie nun geändert. Wie beim TNBC ist der PD-L1-Inhibitor auch beim SCLC die erste Option bei Wahl einer medikamentösen Therapie. In Studien wurde dabei dokumentiert, dass die innovative Behandlungsoption in Kombination mit der bisherigen Standardchemotherapie die Überlebenschancen der Patienten statistisch eindeutig verbessert (2). Beim kleinzelligen Lungenkrebs war die zusätzliche Gabe des Medikaments in den Studien sicher und gut verträglich.

Vor dem Hintergrund der Tatsache, dass trotz aller Bemühungen in den letzten Jahrzehnten keine Besserung der Prognose der Patienten zu erzielen war, bewerten die Experten die nun mögliche Krebsimmuntherapie als neuen



Standard bei der Behandlung und als erheblichen Fortschritt beim kleinzelligen Lungenkarzinom.

### **Mittel der ersten Wahl beim nicht kleinzelligen Lungenkrebs**

Bei der Behandlung des NSCLC war der PD-L1-Hemmer zunächst zugelassen, wenn die Chemotherapie keinen adäquaten Erfolg zeigte. Inzwischen erfolgten aufgrund positiver Studiendaten Zulassungserweiterungen für die Erstlinientherapie in verschiedenen Kombinationen.

Das Krebsimmuntherapeutikum wird dabei in Kombination mit einer Chemotherapie und gegebenenfalls auch in Kombination mit einem Angiogenesehemmer verabreicht. Denn auch für das NSCLC wurde in Studien eine statistisch eindeutige Lebensverlängerung unter dieser Therapiestrategie belegt (3). Vor allem Patienten mit Lebermetastasen und Patienten mit einer bestimmten Genmutation (EGFR-Mutation) nach Versagen angemessener zielgerichteter Therapie profitieren von der Krebsimmuntherapie. Bei ihnen minderte sich das Sterblichkeitsrisiko um nahezu 50 Prozent. (4).

### **Wirksamkeit bei weiteren Tumoren**

Unabhängig von den bereits aufgeführten Tumoren ist der PD-L1-Inhibitor auch zur Behandlung weiterer Krebserkrankungen

zugelassen. Ein Beispiel ist der lokal fortgeschrittene oder metastasierte Blasenkrebs (Urothelkarzinom), bei dem sich das Krebsimmuntherapeutikum im klinischen Alltag fest etabliert hat.

Das Potenzial der Krebsimmuntherapie mit dem PD-L1-Hemmer ist damit offenbar noch längst nicht ausgeschöpft. Der Wirkstoff zeigt erste vielversprechende Ergebnisse auch in Studien zum Leberzellkarzinom (HCC, hepatozelluläres Karzinom). Geprüft wird er speziell bei Patienten, bei denen der Tumor nicht operativ zu entfernen ist. (5).

### **Informationen zur Anwendung**

Mit dem PD-L1-Inhibitor wird als regelmäßige Infusion alle zwei bis vier Wochen über eine Armvene oder einen Port behandelt, je nach ärztlicher Verordnung als alleinige Therapie oder in Kombination mit anderen Medikamenten. Die Infusionen werden üblicherweise ambulant verabreicht, Klinikaufenthalte sind zumeist nicht notwendig. Zwischen den Infusionsterminen können die Patienten ihren Alltag frei gestalten.

Unter dieser Behandlung können Nebenwirkungen auftreten. Da der Wirkstoff angewendet wird, um das körpereigene Immunsystem anzuregen, kann es vorkommen, dass das Immunsystem so stark aktiviert wird, dass es nicht nur krankhaft veränderte Zellen, son-

dern auch gesunde Zellen angreift. Solche Reaktionen, auch Immunreaktionen genannt, können sich sowohl direkt nach der Infusion als auch nach einigen Wochen entwickeln. Sie können aber auch noch ein Jahr nach Beendigung der Therapie auftreten. Daher ist es für die Patienten wichtig, auf Veränderungen ihrer gesundheitlichen Situation zu achten und bei auftretenden Symptomen umgehend ihren Arzt zu kontaktieren.

### **Neuerung in der Krebsmedizin: Biomarkertests**

In den vergangenen Jahren haben die Krebsforscher wichtige Erkenntnisse in Bezug auf die biologischen Eigenschaften von Krebszellen gewonnen. Sie haben gelernt, die Eigenschaften von Tumorzellen auf molekularer Ebene zu analysieren. Dadurch ist es in vielen Fällen gelungen, spezielle Tumorprofile zu erarbeiten und Krebsmedikamente für eine zielgerichtete Therapie zu entwickeln.

Um festzustellen, ob sich ein Tumor für eine spezielle zielgerichtete Behandlung eignet, testet man das Gewebe auf bestimmte Biomarker. Der Biomarkertest gibt Aufschluss darüber, um welche biologischen Veränderung es sich im konkreten Fall handelt. Die Patienten können dann oftmals eine Therapie erhalten, die bestimmte, durch den Biomarkertest entdeckte Veränderungen des Tumors angreift.

Auch bei der Krebsimmuntherapie ist das Konzept des Biomarkertests relevant. Das zeigt das Beispiel des triple-negativen Mammakarzinoms. Bei diesem Tumor ist ein Biomarkertest auf PD-L1 Voraussetzung für die Therapie. Behandelt wird nur dann mit dem PD-L1-Hemmer, wenn mindestens ein Prozent der Tumorfläche eine PD-L1 Expression auf Immunzellen vorweist. Denn dann ist von einem guten Ansprechen auf die Behandlung auszugehen.

Weiterführende Informationen sind zu finden unter  
<https://der-zweite-atem.de/diagnose/biomarkertest>.

### **„Der zweite Atem – Mein Service“**

**0800 1005599:** Diese Nummer für Lungenkrebspatienten sollten Sie sich merken. Ab sofort erreichen Sie hier das Team von **Der zweite Atem - MEIN SERVICE** von montags bis freitags von 10 bis 18 Uhr. Im Rahmen des neuen Patientenprogramms unterstützen speziell geschulte Fachkräfte aus dem Bereich der Onkologie bei den kleinen und großen Herausforderungen im Alltag mit Lungenkrebs sowie rund um die Therapie. Und das nicht nur auf Deutsch, sondern auch auf Türkisch und Russisch. Schließlich lassen sich schwierige Themen oft besser in der Muttersprache besprechen.

**Literatur:** 1. Schmid P et al., N Engl J Med 2018; 379 (22): 2108–2121, 2. Horn L et al., N Engl J Med 2018; 379 (23): 2220–2229, 3. West H et al., Lancet Oncol 2019; 20 (7): 924–937, 4. Reck M et al., Lancet Respir Med 2019; 7 (5): 387–401, 5. Lee MS et al., APPLE Meeting 2019, Sapporo, Japan, Oral presentation

\* Die IMpassion130-Studie hat den primären Endpunkt einer signifikanten Verbesserung des medianen Gesamtüberlebens (mOS) in der ITT-Population in der Interimsanalyse nicht erreicht. Das mOS in der PD-L1 IC-positiven Studienpopulation konnte daher formal nicht getestet werden.

## Lungenkrebs

*Deutsche Atemwegsliga e. V.*

### **Neue diagnostische und therapeutische Methoden beim Lungenkrebs**

*Die Diagnostik von Lungenkrebs stellt immer eine Herausforderung dar, weil die Symptome häufig relativ spät auftreten und besonders Husten oder Schmerzen oft nicht ernst genug genommen werden. Zur frühen Erkennung des Bronchialkarzinoms ist das Lungenkrebs-screening eine geeignete Methode, wie eine US-amerikanische Untersuchung bei Risikopatienten gezeigt hat. Eine niederländische Studie konnte diese Ergebnisse anhand der Senkung der Mortalitätsrate eindrucksvoll bestätigen. In Abhängigkeit vom Lungenkrebsstadium bestehen die Säulen der Therapie aus Chirurgie, Strahlentherapie und systemischer Therapie mit Chemotherapie, zielgerichteter Therapie und Immuntherapie.*

Die Diagnostik des Lungenkrebses ist ausgesprochen wichtig, da die Behandlungsmethoden trotz einer Reihe wesentlicher Innovationen immer noch dazu führen, dass Lungenkrebs eine der häufigsten Todesursachen an Krebserkrankungen darstellt. Um eine frühe Erkennung zu gewährleisten, ist das Lungenkrebscreening eine geeignete Methode. Schon vor einigen Jahren konnte in den USA gezeigt werden, dass durch eine Screening-Untersuchung bei Risikopatienten die Mortalitätsrate gesenkt werden kann. In

einer holländischen Untersuchung konnten diese Ergebnisse eindrucksvoll bestätigt werden mit einer Senkung der Mortalitätsrate bei Männern von etwa 20 % und bei Frauen von etwa 40 %. Damit ist zu fordern, dass das Lungenkrebscreening neben den anderen Krebs-Screeningmethoden eine etablierte Methode in Deutschland werden muss.

Trotzdem wird die Diagnostik des Lungenkrebses immer eine Herausforderung darstellen, da die Symptomatik häufig relativ spät auftritt und besonders Husten oder Schmerzen als Symptom oft nicht ernst genug genommen wird. Bei ersten Anzeichen muss eine entsprechende ärztliche Konsultation erfolgen und eine Diagnostik eingeleitet werden. Die Routinemethoden wie Röntgen-Thorax, CT, Lungenspiegelung (mit Gewebegewinnung zur histologischen Untersuchung - Anm. d. Redaktion), endobronchialer Ultraschall oder die sogenannte PET-Untersuchung, die zeigt, wo Herde im Körper vorliegen könnten, sind dabei als Standard anzusehen. Damit gelingt es in fast allen Fällen, den Gewebetyp und das Stadium des Lungenkrebses genau festzulegen.

In Abhängigkeit des Lungenkrebsstadiums sind dann die therapeutischen Methoden anzuwenden. Die Säulen sind die Chirurgie, die Strahlentherapie und die systemische Therapie mit Chemotherapie, zielgerichteter Therapie und Immuntherapie. Damit konnten ganz besonders im metastasierten Stadium in den letzten Jahren große Erfolge erzielt werden. Mit

der sogenannten zielgerichteten Therapie können Patienten behandelt werden, bei denen für das Tumorwachstum ein spezieller Marker verantwortlich ist, der zielgerichtet beeinflusst werden kann. Bei Patienten, bei denen kein Marker vorliegt, ist besonders die Immuntherapie in Kombination mit Chemotherapie in den letzten Jahren zum Standard der Behandlung geworden. In Einzelfällen lassen sich 5 Jahre-Überlebensraten mit beiden Methoden erreichen, was beim Lungenkrebs als ein gutes Ergebnis zu bewerten ist.

Damit lässt sich sagen, dass es beim Lungenkrebs große Fortschritte in Diagnostik und Therapie gibt. Die neuen Methoden müssen rationell eingesetzt werden und die therapeutischen Möglichkeiten intelligent kombiniert werden. [...] Damit können die zweifellos bestehenden Fortschritte in Überlebensverbesserungen umgemünzt werden.

*dkfz Heidelberg*

### **Lungenkrebs-Screening: Frauen profitieren deutlich**

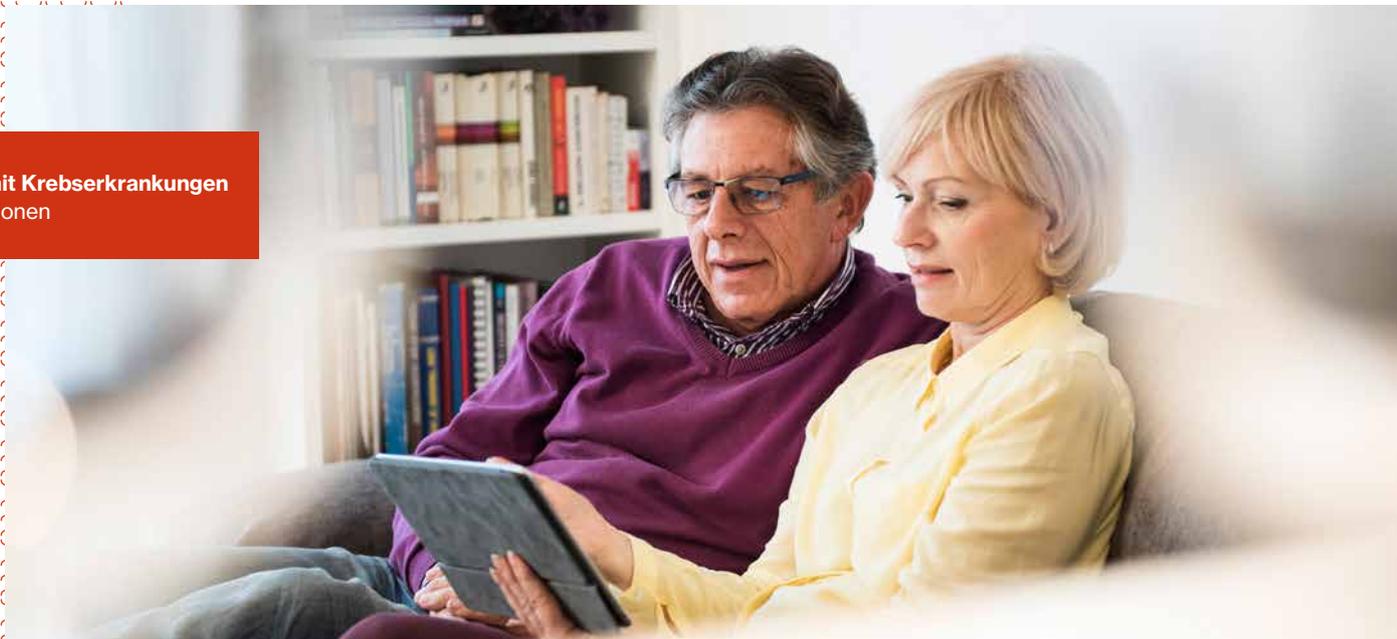
*Ist die Computertomografie geeignet, Lungenkrebs in einem sehr frühen und damit noch gut behandelbaren Stadium zu erkennen? Das haben Wissenschaftler im Deutschen Krebsforschungszentrum mit der 2007 gestarteten LUSI-Studie untersucht. Nun liegen die Ergebnisse der von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und von der Dietmar Hopp Stiftung finanzierten Studie vor: Bei beiden*

*Geschlechtern zusammengenommen reduzierte das Screening die Lungenkrebssterblichkeit leicht, aber nicht signifikant. Bei den Frauen dagegen beobachteten die Forscher eine signifikante Reduktion des relativen Risikos um 69 Prozent.*

Die Ergebnisse bestätigen vergleichbare europäische Studien, die zusammengenommen starke Argumente für die Einführung eines systematischen Lungenkrebs-Screenings für Hochrisikogruppen liefern.

Hinter der Abkürzung LUSI verbirgt sich die German Lung Cancer Screening Intervention-Studie. Etwa 4000 Menschen aus Heidelberg, Mannheim, Ludwigshafen, dem Rhein-Neckar sowie dem Neckar-Odenwald-Kreis, die eine jahrzehntelange Raucherkarriere hinter sich hatten, nahmen seit 2007 an der Studie teil. Die Hälfte der 50 bis 69 Jahre alten Teilnehmer unterzog sich über vier Jahre jährlich einer Niedrigdosis-Mehrschicht-Computertomographie (MSCT), die trotz geringer Strahlendosis aussagekräftige Bilder liefert.

LUSI wurde vom Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Heidelberg geleitet. Mit der Studie wollten die Forscher prüfen, ob die MSCT geeignet ist, bei Menschen mit hohem Risiko Lungenkrebs, der noch keine Symptome bereitet, früh und damit in einem möglicherweise noch heilbaren Stadium zu entdecken.



Leben mit Krebserkrankungen  
Informationen

# Leben mit Krebserkrankungen

**Informationen zu Krebserkrankungen finden.  
Krebserkrankungen verstehen. Sicherheit im  
Umgang mit Krebserkrankungen erwerben.**

Die Diagnose Krebs ist für viele Menschen ein Schock, der stark verunsichert.

 **NOVARTIS**

# Die folgenden Webseiten sollen Ihnen helfen,

- bei Krebserkrankungen den Überblick zu behalten,
- Anzeichen und Symptome einer Krebserkrankung zu erkennen,
- die Prinzipien von Krebstherapien zu verstehen und
- sich über die Dinge, die Sie bei einer Krebserkrankung selbst tun können, zu informieren.



**Fortgeschrittene systemische Mastozytose (advSM)**  
[www.leben-mit-advsm.de](http://www.leben-mit-advsm.de)



**Hypophysentumoren**  
[www.leben-mit-hypophysentumoren.de](http://www.leben-mit-hypophysentumoren.de)



**Akute Myeloische Leukämie (AML)**  
[www.leben-mit-aml.de](http://www.leben-mit-aml.de)



**Lungenkrebs**  
[www.lungenkrebs-verstehen.de](http://www.lungenkrebs-verstehen.de)



**Brustkrebs**  
[www.leben-mit-brustkrebs.de](http://www.leben-mit-brustkrebs.de)



**Myelofibrose (MF)**  
[www.leben-mit-myelofibrose.de](http://www.leben-mit-myelofibrose.de)



**Immunthrombozytopenie (ITP)**  
[www.leben-mit-ityp.de](http://www.leben-mit-ityp.de)



**Neuroendokrine Tumoren (NET)**  
[www.leben-mit-net.de](http://www.leben-mit-net.de)



**Chronische Myeloische Leukämie (CML)**  
[www.leben-mit-cml.de](http://www.leben-mit-cml.de)



**Polycythaemia Vera (PV)**  
[www.leben-mit-pv.de](http://www.leben-mit-pv.de)



**Gastrointestinale Stromatumoren (GIST)**  
[www.leben-mit-gist.de](http://www.leben-mit-gist.de)



**Transfusionen**  
[www.leben-mit-transfusionen.de](http://www.leben-mit-transfusionen.de)



**Hautkrebs**  
[www.leben-mit-hautkrebs.de](http://www.leben-mit-hautkrebs.de)



**Novartis Klinische Forschung**  
[www.klinischeforschung.novartis.de](http://www.klinischeforschung.novartis.de)



Während der Beobachtungszeit von im Mittel 8,8 Jahren wurden in der Screening-Gruppe 85 Lungenkarzinome entdeckt, 67 waren es in der Kontrollgruppe. Am Lungenkrebs verstarben 29 der Screening-Teilnehmer sowie 40 Patienten aus der Kontrollgruppe. Damit war das lungenkrebspezifische Sterberisiko mit Screening zwar um 26 Prozent niedriger, doch der Unterschied nicht statistisch signifikant.

Berechneten die Forscher allerdings separat die Lungenkrebssterblichkeit der weiblichen LUSI-Teilnehmerinnen, so ergab sich eine signifikante Risikoreduktion von 69 Prozent in der Screening-Gruppe.

Parallel zu LUSI liefen in Italien, Dänemark, Belgien und den Niederlanden fünf weitere, teilweise kleinere Studien zur Lungenkrebs-Früherkennung per CT. Auch hier zeigte sich tendenziell, dass Frauen stärker vom Screening profitieren, doch wurde auch bei Männern eine signifikante Risikoreduktion beobachtet.

„Wir müssen die LUSI-Ergebnisse im Kontext der anderen europäischen Untersuchungen betrachten. Jede dieser eher kleinen Studien ist für sich allein nicht sehr aussagekräftig. Doch zusammengenommen ist die Evidenz jetzt eindeutig zugunsten der Einführung eines systematischen Lungenkrebs-Screenings für Hochrisikogruppen in Europa“, erläutert DKFZ-Epidemiologe Rudolf Kaaks, der die Auswertung von LUSI leitete.

Lungenkrebs ist die führende Krebstodesursache, da die Diagnose meist erst in einem fortgeschrittenen Stadium gestellt wird. Dadurch sterben 85 bis 90 Prozent der Patienten im Laufe von fünf Jahren nach der Diagnose. Wird die Erkrankung dagegen frühzeitig entdeckt, können bis zu 70 Prozent der Betroffenen mindestens fünf Jahre überleben.

Doch wie erklären sich die Forscher die europaweit beobachteten Differenzen zwischen den Geschlechtern bei der Reduktion der Lungenkrebssterblichkeit? Lungenkrebs ist eine vielgestaltige Erkrankung; die Tumoren haben in verschiedenen Zelltypen des Lungengewebes ihren Ursprung. Die weiblichen LUSI-Teilnehmerinnen erkrankten deutlich häufiger an einem Adenokarzinom der Lunge als die männlichen Probanden. „Es ist möglich, dass sich diese Krebsart besonders effizient im früheren Stadium nachweisen lässt, einfach, weil sie häufig im peripheren Lungengewebe auftritt, wo sie in einer CT-Untersuchung leicht nachweisbar ist. Andere Arten von Lungenkrebs entstehen häufig zentral an den Bronchien, wo sie auch mit der CT erst auffallen, wenn sie größer sind“, erklärte Stefan Delorme, der leitende Radiologe der Studie.

## Kommentar der Sächsischen Krebsgesellschaft: Licht am Ende des Tunnels

Die beiden vorangegangenen Pressemitteilungen berichten über eine wohl endlich bevorstehende Wende zugunsten der seit vielen Jahren besonders in der BRD kritisch gesehenen Früherkennung des Lungenkrebses. Als Quelle diente der 1. Deutsche Krebsforschungskongress, der Anfang Februar 2019 in Heidelberg stattfand und seit Langem wieder die Chancen und Möglichkeiten der Vermeidung (Prävention) und Früherkennung (Screening) von Krebs unter Einbeziehung der neuesten Forschungsdaten würdigte.

Besonders wichtig und erfolgversprechend ist demzufolge die Förderung der Vermeidung des Rauchens durch bundesweit einheitliche Nichtraucherchutzgesetze, geförderte Aufklärungskampagnen in den Schulen und kostenlose Entwöhnungsprogramme für die große Zahl an Nikotinentzugswilligen, da 82 % oder 46.000 aller 56.000 Neuerkrankungen an Lungenkrebs im Jahr 2018 allein durch Rauchen verursacht und somit komplett vermeidbar waren. Damit haben wir es beim Lungenkrebs mit einer einzigartig hohen komplett vermeidbaren Risiko-kausalität zu tun, die uns zu klarem Handeln zwingen sollte.

Von ebenso großer Bedeutung für die Verbesserung der anhaltend schlechten Prognose des Lungenkrebses mit aktuell 5-Jahresüberlebensraten von 15 % für Männer und 20 % bei Frauen ist eine wesentlich effektivere Früherkennung dieser mit Abstand am häufigsten zum Tode führender Krebsart, da wir heutzutage seit Einstellung der Röntgenreihenuntersuchungen in Ost und West vor mehr als 30 Jahren ohne die regelmäßig als „Zufallsbefunde“ entdeckten Lungenkarzinome auskommen müssen. Wie dringend der Handlungsbedarf ist, zeigen die seit vielen Jahren unverändert niederschmetternden Statistiken, die belegen, dass 80 % der Patienten bereits bei der Erstdiagnostik ihres Lungenkrebses keine kausale (heilende) Therapie (i. d. R. die komplette operative Entfernung) mehr erhalten können, weil ihr Tumor schon zu fortgeschritten ist.

Vor diesem Hintergrund wurde bereits 2002 in den USA eine Studie an über 53.000 Hochrisiko-Rauchern und Exrauchern durchgeführt um zu untersuchen, ob man die Sterblichkeit an Lungenkrebs senken kann, wenn man die Probanden in regelmäßigen Abständen (3X) mit einer Niedrigdosis-Computertomografie im Vergleich zu einer Thorax-Röntgenuntersuchung kontrolliert (NLST National Lung Screening Trial). Mit über 20 % niedriger Sterblichkeitsrate erwies sich die neuartigere Computertomografie dem Röntgen gegenüber als eindeutig über-

legen, da sie u. a. dazu beitrug, dass mehr als 60 % der entdeckten Lungenkrebsfälle im Stadium I vorlagen und zu über 90 % vollständig operativ entfernt werden konnten. Damit war das Studienziel Ende 2010 erreicht und bereits 2011 wurde das CT-Screening für Hochrisikoraucher in den USA allgemein eingeführt. Leider entfachte die Veröffentlichung der Ergebnisse in Europa zunächst nicht zielführende Diskussionen, führte aber immerhin 2007 zu einer europäischen Studie (NELSON, Niederlande und Belgien) mit über 15.000 Teilnehmern. Die Veröffentlichung der vorläufigen Ergebnisse dieser Studie Ende 2018 hat jetzt zu einem allgemeinen Gesinnungswandel geführt, da die Senkungsrate der Sterblichkeit an Lungenkrebs der amerikanischen Studie nicht nur bestätigt, sondern auch übertroffen wurde.

Nachzutragen bleiben die Fakten, die es jedem Raucher und Exraucher sehr leicht ermöglichen festzustellen, ob er zu der Hochrisikogruppe gehört, die sich regelmäßigen Kontrollen unterziehen sollte. Unter Berücksichtigung beider Studien sind Hochrisikoraucher Personen im Alter von 50 bis 75 Jahren, die über mindestens 30 Jahre 10 und mehr Zigaretten/Tag geraucht haben. Es bleibt zu betonen, dass auch für Personen, die nach dieser Zeit mit dem Rauchen aufgehört haben, das Risiko fortbesteht, da der Lungenkrebs eine sehr lange Entwicklungszeit aufweist. Schließlich bleibt die Empfehlung, dass jeder so identifizierte Hochrisikoraucher/in auch heute schon seinen Hausarzt im Zusammenhang mit sehr häufig auftretendem Husten um eine Röntgenaufnahme der Lunge bitten kann. Sollte sich ein Befund ergeben, ist die unverzügliche weitere Abklärung durch die aktuelle S3-Leitlinie zum Lungenkrebs vorgegeben.

*Prof. Dr. A. Rolle*

DEGRO e. V.

### **Strahlentherapie verdoppelt Überlebenszeit bei oligometastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkrebs**

*Eine neue Studie [1] präsentiert das Ergebnis der ersten randomisierten Studie zur lokalen Behandlung von Metastasen beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit maximal drei Metastasen zusätzlich zur Chemotherapie. Die zusätzliche lokal konsolidierende Therapie (in*

*über 85 % der Fälle handelte es sich um eine Hochpräzisionsbestrahlung) zeigte sich dabei hocheffektiv und verlängerte das Gesamtüberleben der Patienten signifikant. Das Ergebnis fiel bereits bei einer relativ kleinen Zahl an Patienten so deutlich aus, dass die Studie vorzeitig beendet wurde.*

Wenn das Wort „Metastasierung“ fällt, denken viele Patienten, dass eine Krebserkrankung nicht heilbar ist oder sogar der baldige Tod zu erwarten ist. Heute ist jedoch dank der mo-

dernen Medizin meistens eine deutliche Verlangsamung des Erkrankungsverlaufes möglich, manchmal sogar eine Heilung.

Bei sogenannter Oligo-Metastasierung (oligo: griech. = wenige) sind bereits einzelne Tumorabsiedlungen vorhanden [...], sodass es sinnvoll sein kann, gezielt die Metastasen zu entfernen, um die Heilungsaussichten zu verbessern. Dies kann chirurgisch oder nicht-invasiv mit einer Hochpräzisionsstrahlentherapie erfolgen. Eine solche Krebserkrankung, bei der es oftmals zur Oligo-Metastasierung kommt, ist der sogenannte nicht-kleinzellige Lungenkrebs („non small cell lung carcinoma“, NSCLC). Beim NSCLC ist bei fast zur Hälfte der Patienten die Metastasierung auf wenige Lokalisationen begrenzt [2].

Eine vor drei Jahren publizierte Phase-II-Studie [3] schloss Patienten ein, die ein NSCLC mit maximal drei Metastasen hatten und bei denen nach einer Erstlinien-Chemotherapie mindestens drei Monate kein Fortschreiten (Progression) ihrer Erkrankung auftrat. Sie wurden 1:1 randomisiert: in Gruppe 1 erfolgte leitlinienentsprechend eine systemische Erhaltungstherapie oder Beobachtung und in Gruppe 2 eine sogenannte lokale Konsolidierungsbehandlung (in 85 % der Fälle eine Bestrahlung aller ehemaligen Tumorregionen). Das progressionsfreie 1-Jahres-Überleben betrug unter dieser zusätzlichen lokalen Therapie 48 % gegenüber 20 % ohne zusätzliche Behandlung. Nach der lokalen Therapie waren außerdem neu auf-

getretene Metastasen signifikant seltener. „Für diese Patienten konnte vor drei Jahren erstmals ein Vorteil für eine lokale Bestrahlung der Metastasen bei akzeptablem Nebenwirkungsprofil nachgewiesen werden – die Fortführung der Studie zeigte nun, dass dieser Vorteil sogar hochsignifikant ist, und zwar im Hinblick auf das Gesamtüberleben“, so Frau Prof. Dr. med. Stephanie E. Combs, Pressesprecherin der DEGRO.

Jüngst wurden die Langzeitauswertungen präsentiert. Der Follow-up betrug median 38,8 (28,3 - 61,4) Monate, wobei die Vorteile der Konsolidierungstherapie anhaltend signifikant waren: In Gruppe 2 liegt das progressionsfreie Überleben median bei 14,2 (7,4 - 23,1) versus 4,4 (2,2 - 8,3) Monaten in Gruppe 1 ( $p=0,022$ ). Das Gesamtüberleben beträgt zurzeit in der Bestrahlungsgruppe median 41,2 versus 17,0 Monate in der Kontrollgruppe ( $p=0,017$ ). Von den Patienten, bei denen es im Verlauf zum Fortschreiten der Tumorerkrankung gekommen war, hatten diejenigen aus der Bestrahlungsgruppe sogar eine viermal längere Überlebenszeit, als die der Kontrollgruppe (37,6 versus 9,4 Monate,  $p=0,034$ ). Diese Patienten wurden individuell weiterbehandelt. Von den 20 Patienten der Kontrollgruppe, die eine Tumorprogression hatten, wurden neun daraufhin ebenfalls lokal bestrahlt, ihr medianes Überleben liegt derzeit bei 17 Monaten.

Inzwischen hat nach Randomisierung von nur 49 Patienten das DSMB („Data and Safety Mo-



onitoring Board“), ein unabhängiges Gremium zur Beobachtung der Daten und Überwachung der Patientensicherheit, empfohlen, die Studie vorzeitig zu beenden, um keinem geeigneten Patienten die Option der Konsolidierungsbehandlung unnötig vorzuenthalten.

„Die Studie zeigt, dass Patienten mit einem nichtkleinzelligen Lungenkarzinom in einem metastasierten Stadium mit bis zu drei Metastasen von einer lokalen Behandlung zusätzlich

zur Chemotherapie profitieren können. Dabei hat sich die lokale Bestrahlung sehr gut bewährt, die in dieser Studie bei ca. 85 % der Patienten zum Einsatz kam. Dies sollte auch Eingang in die Leitlinien finden, sodass diesen Patienten mit einem NSCLC eine lokale Konsolidierungsbestrahlung angeboten wird“, erklärt Prof. Dr. Rainer Fietkau, Erlangen, Präsident der DEGRO.

Literatur beim Verfasser

### **Kommentar der Sächsischen Krebsgesellschaft**

Die Behandlung von Patienten mit einem metastasierten nichtkleinzelligen Lungenkarzinom hat sich in der letzten Zeit deutlich gewandelt. Durch eine genaue Charakterisierung der Tumoren mit daraus folgender individualisierter, zielgenauer Therapie konnte die Prognose dieser Patienten wesentlich verbessert werden.

Nun kann eine weitere Gruppe definiert werden, die von einer intensiveren Behandlung profitieren. Patienten mit einem nichtkleinzelligen Lungenkarzinom und Nachweis von bis zu drei Fernmetastasen wurden nach einer Standardchemotherapie mit einer kurativen Zielsetzung operiert oder bestrahlt. Dabei wurden die Metastasen entweder reseziert oder mittels Hochpräzisionstechnik, der sogenannten Stereotaxie, mit wenigen, hochdosierten Sitzungen bestrahlt. In der Untersuchung von Gomez et al. wurde jetzt erstmals in einer randomisierten Untersuchung gezeigt, dass sich ein solcher Ansatz auch in einer signifikanten Verbesserung der Überlebensraten widerspiegelt. Durch diese Therapie konnte eine signifikante Verlängerung der krankheitsfreien Überlebenszeit, sondern auch des Gesamtüberlebens erzielt werden. Diese Überlegenheit war bereits nach einer Zwischenauswertung signifikant, so dass diese Studie vorzeitig beendet wurde.

Das Ergebnis dieser Studie sollte dazu führen, dass für Patienten mit einem nichtkleinzelligen Lungenkarzinom im Stadium IV mit maximal drei Fernmetastasen geprüft werden muss, ob sie für eine solche Therapie geeignet sind. Technische Voraussetzungen für die Durchführung der Hochpräzisionstherapie sind in sächsischen Zentren vorhanden.

*Dr. St. Appold, Prof. Dr. J. Schorch*

DEGRO e. V.

## Hochpräzisionsbestrahlung ersetzt Metastasen-OP

Die sogenannte ablativ Strahlentherapie kann mit der Technik der Stereotaxie Tumor oder Metastasen mit der gleichen Präzision eines Skalpells entfernen. Das Verfahren ist bereits bei Hirntumoren und Hirnmetastasen im Einsatz und kann offensichtlich auch bei bestimmten Patienten mit nichtkleinzelligem Lungenkrebs (NSCLC) eine wirksame und sogar nebenwirkungsärmere Behandlungsoption darstellen. Darüber hinaus ist der kombinierte Einsatz von Bestrahlung und zielgerichteten Medikamenten ein vielversprechender Ansatz für die Zukunft, wie Studiendaten zeigen, die auf der DEGRO-Jahrestagung 2019 in Münster vorgestellt wurden.

Die moderne Hochpräzisionsbestrahlung ermöglicht eine punktgenaue, hoch dosierte Bestrahlung von Tumoren und Metastasen. Man spricht hier auch von „Radiochirurgie“, da die Abtragung (Ablation) des Tumorgewebes so gründlich und millimetergenau wie mit dem Skalpell erfolgen kann. „Eine ablativ Hochpräzisionsbestrahlung ist heute oftmals genauso effektiv wie eine Metastasen-Operation, aber nicht-invasiv und daher sicherer für die Patienten“, erklärt Prof. Dr. Matthias Guckenberger, Direktor der Klinik für Radioonkologie, UniversitätsSpital Zürich. „Beim NSCLC ist bei bis zur Hälfte der Patienten die Metastasierung auf wenige Absiedlungen begrenzt [1]

und dann kann mit einer Radiochirurgie und begleitenden systemischen Therapie bei einem Teil der Patienten eine Heilung erzielt werden.“

Stereotaktische Bestrahlungsverfahren kommen bereits als Standardbehandlung zur Behandlung von vereinzelt Hirnmetastasen zum Einsatz. Hierzu wurden auf dem aktuellen DEGRO-Kongress die Ergebnisse einer Umfrage aus dem deutschsprachigen Raum vorgestellt [2]. Ziel war es, einen aktuellen Überblick über die Praxis der Therapieplanung und -durchführung sowie unterschiedliche Zielvolumendefinitionen und Dosiskonzepte zu erhalten. Den 1.408 DEGRO-Mitgliedern wurde zwischen Dezember 2018 und Januar 2019 ein E-Mail-basierter Fragebogen zugesandt. 132 ärztliche Teilnehmer antworteten, davon 120 Fachärzte (darunter 25 Chefärzte und 16 Praxisinhaber). Das Ergebnis zeigte zwischen den Behandlungszentren Unterschiede in einzelnen Details der radiochirurgischen Behandlung – beispielsweise bei der Lagerungskontrolle der Patienten oder der Bestrahlungsplanung (Kontrastmitteleinsatz, CT-Schichtdicke, Verschreibungsdosen und Fraktionierungsschemata). Als Ursachen für diese heterogenen Behandlungskonzepte wurden unterschiedliche Hardware, zentrumseigene Erfahrungen sowie institutionelle Besonderheiten ermittelt bzw. diskutiert. Insgesamt war das Qualitätsniveau der radiochirurgischen Behandlung im gesamten deutschsprachigen Raum flächendeckend sehr hoch.

Prof. Dr. Matthias Guckenberger ergänzt: „Wir wünschen uns für die Zukunft eine deutschland- oder europaweite Datenbank, in der die Vorgehensweisen und alle Ergebnisse erfasst und gemeinsam analysiert werden können. Ziel muss ein, zukünftig Leitlinien für die stereotaktische Bestrahlung zu erstellen, damit unsere Patienten von einer bestmöglichen und gleichzeitig sicheren Therapie profitieren können.“

Insbesondere die Kombination der stereotaktischen Radiotherapie (SRT) mit medikamentösen Immun- bzw. zielgerichteten Therapien zeigt vielversprechende Ergebnisse: Radiochirurgie zum Abtöten der großen, sichtbaren Metastasen und die medikamentöse Therapie zum Abtöten von Absiedlungen, die so klein sind, dass sie noch nicht sichtbar sind. Dazu wird aktuell auf dem Kongress in Münster eine internationale Registerstudie (TOaSTT) von Patienten mit oligoresistentem oder oligoprogredientem NSCLC vorgestellt [3]. Es gab drei Studiengruppen: Patienten mit SRT von maximal fünf Metastasen ohne zusätzliche Metastasierung (Oligoprogression), Patienten mit SRT von maximal fünf fortschreitenden Metastasen bei sonstiger Metastasenkontrolle (Oligopersistenz) und Patienten mit SRT von maximal fünf Metastasen bei nicht-kontrollierter Erkrankung. Die Bestrahlung erfolgte höchstens 30 Tage nach der medikamentösen Therapie. Insgesamt wurden 192 Metastasen bei 108 Patienten bestrahlt (2009-2018). Nachgewiesene „treibende“ Genmutationen betrafen bei 41 %

den EGFR („Epidermal-Growth Factor Receptor“), ALK-Mutationen in 14 % und sonstige bei 21 %. Die zielgerichteten Therapien waren in 60 % Tyrosinkinaseinhibitoren, in 31 % sogenannte Immun-Checkpoint-Inhibitoren und in 8 % Bevacizumab (ein Angiogenesehemmer). Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 18,7 (1-102) Monaten wurde in allen drei Gruppen eine hohe lokale Tumorkontrolle erreicht. Das mediane progressionsfreie Überleben war in Gruppe 1 (Oligoprogression) mit 20 Monaten am besten – gegenüber 7 Monaten (bei Oligopersistenz) und 4,4 Monaten (bei nicht-kontrollierter Erkrankung). Nach einem Jahr wurde die vorherige medikamentöse Therapie in den Gruppen bei 86 %, 47 % und 39 % fortgesetzt. Akute schwerere Nebenwirkungen gab es in 7 %, Spättoxizität in 4 % der Fälle.

„Zusammenfassend konnte bei NSCLC-Patienten durch die stereotaktische Bestrahlung von vereinzelt Metastasen, die Resistenzen gegen die systemische Therapie entwickelt hatten, diese ansonsten wirksame und gut verträgliche Immuntherapie oder zielgerichtete Therapie fortgesetzt werden, was ein sehr gutes Überleben bei akzeptabler Toxizität erzielte“, so Prof. Guckenberger.

„Man geht inzwischen von einem über den rein additiven Effekt hinausgehenden, synergistischen Effekt zwischen Immun- und Strahlentherapie aus, der unbedingt in großen Studien weiter untersucht werden sollte“, er-

gänzt Frau Prof. Dr. Stephanie E. Combs, Pressesprecherin der DEGRO. „Die Strahlentherapie wird vor diesem Hintergrund in der Zukunft weiter an Bedeutung gewinnen. Durch sie kann

die Wirksamkeit moderner Krebsmedikamente maximiert werden.“

Literatur beim Verfasser

## Auszug verwendeter Abkürzungen

ALK	anaplastische Lymphomkinase
BRAF	menschliches Gen, das die Serin/Threonin-Kinase B-RAF kodiert
BCL2	B-cell lymphoma 2
PI3K $\delta$	Phosphoinositid-3-Kinase
BRCA	Breast Cancer gene
BTK	Bruton's Tyrosinkinase
CTLA-4	cytotoxic T-lymphocyte protein 4
LAG3	lymphocyte-activation gene 3
MEK	Proteinkinase
MRT	Magnet-Resonanz-Tomografie
MTHFD1	methylenetetrahydrofolate dehydrogenase 1
PARP	Poly-ADP-Ribose-Polymerase
PET	Positronen-Emissions-Tomografie
VEGF	vascular endothelial growth factor



## Quellenangaben:

Laserlicht spürt Tumore auf: Neuartiges Gerät zur operationsbegleitenden Krebsdiagnose

<https://idw-online.de/de/news717918> (Meldung vom 21.06.2019) [zuletzt eingesehen am 28.11.2019]

Maschinelles Lernen verbessert Diagnostik bei Kopf-Hals-Tumoren

<https://idw-online.de/de/news723357> (Meldung vom 12.09.2019) [zuletzt eingesehen am 28.11.2019]

Diagnose von schwarzem Hautkrebs: Künstliche Intelligenz schlägt Hautärzte

<https://idw-online.de/de/news713940> (Meldung vom 11.04.2019) [zuletzt eingesehen am 28.11.2019]

Doppelter Fortschritt bei der Krebstherapie

<https://idw-online.de/de/news719370> (Meldung vom 16.07.2019) [zuletzt eingesehen am 28.11.2019]

Epigenetische Studie liefert neue Ansätze für Kombinationstherapien bei aggressiven Krebsarten

<https://idw-online.de/de/news716429> (Meldung vom 27.05.2019) [zuletzt eingesehen am 28.11.2019]

Magen- und Darmkrebs: Geeignete Patienten für eine Immuntherapie mit künstlicher Intelligenz frühzeitig identifizieren

<https://idw-online.de/de/news716877> (Meldung vom 04.06.2019) [zuletzt eingesehen am 28.11.2019]

Neue Therapieoption bei erblichem Eierstockkrebs

<https://idw-online.de/de/news713689> (Meldung vom 09.04.2019) [zuletzt eingesehen am 28.11.2019]

Neue Therapiestrategien bei Hautkrebs in Deutschland

<https://idw-online.de/de/news714469> (Meldung vom 01.05.2019) [zuletzt eingesehen am 28.11.2019]

Schilddrüsenkrebs – Hervorragende Heilungschancen dank nuklearmedizinischer Expertise

<https://idw-online.de/de/news713009> (Meldung vom 28.03.2019) [zuletzt eingesehen am 28.11.2019]

Virotherapie: Aus Feind wird Freund

<https://idw-online.de/de/news713260> (Meldung vom 02.04.2019) [zuletzt eingesehen am 28.11.2019]

Wichtiger Schritt hin zu einer individuellen Krebsimmuntherapie

<https://idw-online.de/de/news713052> (Meldung vom 29.03.2019) [zuletzt eingesehen am 28.11.2019]

Zielgerichteter Therapieansatz für seltene Knochenkrebsart

<https://idw-online.de/de/news713743> (Meldung vom 09.04.2019) [zuletzt eingesehen am 28.11.2019]

Doppelangriff auf den Hirntumor

<https://idw-online.de/de/news714805> (Meldung vom 30.04.2019) [zuletzt eingesehen am 28.11.2019]

Rückkehr eines Hirntumors verhindern/Neue Diagnose- und Therapieverfahren bei aggressiven Meningeomen

<https://idw-online.de/de/news717648> (Meldung vom 18.06.2019) [zuletzt eingesehen am 28.11.2019]

TUD-Wissenschaftler wollen bisher schwer zerstörbare Krebszellen wehrlos machen

<https://idw-online.de/de/news716879> (Meldung vom 04.06.2019) [zuletzt eingesehen am 28.11.2019]

Licht gegen Hirntumorzellen - Experimentelles LED-Implantat zur möglichen Therapie von Glioblastomen

<https://idw-online.de/de/news715448> (Meldung vom 10.05.2019) [zuletzt eingesehen am 28.11.2019]

Neue diagnostische und therapeutische Methoden beim Lungenkrebs

<https://idw-online.de/de/news720740> (Meldung vom 20.08.2019) [zuletzt eingesehen am 28.11.2019]

Lungenkrebs-Screening: Frauen profitieren erheblich

<https://idw-online.de/de/news718007> (Meldung vom 24.06.2019) [zuletzt eingesehen am 28.11.2019]

Strahlentherapie verdoppelt Überlebenszeit bei oligometastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkrebs

<https://idw-online.de/de/news718800> (Meldung vom 05.07.2019) [zuletzt eingesehen am 28.11.2019]

Hochpräzisionsbestrahlung ersetzt Metastasen-OP

<https://idw-online.de/de/news717545> (Meldung vom 14.06.2019) [zuletzt eingesehen am 28.11.2019]

<sup>1</sup> Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (Hrsg.). Berlin, 2016

<sup>2</sup> Krebs in Deutschland für 2013/2014. 11. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Hrsg.). Berlin, 2017

<sup>3</sup> Genutzte Informationsquellen:

Kompetenznetz Maligne Lymphome (KML): CLL. (Stand: 28.10.2018).

<https://lymphome.de/chronisch-lymphatische-leukaemie> [zuletzt eingesehen am 27.11.2019]

Deutsche Krebsgesellschaft e. V.

<https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/leukaemie.html>

Robert Koch-Institut (RKI)/ Zentrum für Krebsregisterdaten: Leukämien. (Stand: 06.12.2017).

[https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Leukaemien/leukaemien\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Leukaemien/leukaemien_node.html).

[zuletzt eingesehen am 27.11.2019]

onkopedia

<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-lymphatische-leukaemie-cll/@@guideline/html/index.html> [zuletzt eingesehen am 27.11.2019]

abbvie care

<https://www.abbvie-care.de/erkrankung/leukaemie-cll/was-ist-chronische-lymphatische-leukaemie/#was-ist-eine-chronische-lymphatische-leukaemie> [zuletzt eingesehen am 27.11.2019]

abbvie

<https://www.abbvie.de/therapiebereiche/leukaemie.html> [zuletzt eingesehen am 27.11.2019]

### **Alle weiteren Texte:**

Literatur beim Verfasser bzw. direkt am Text.

Texte wurden sinnwährend redaktionell bearbeitet.





## Die Sächsische Krebsgesellschaft e. V.

Die Sächsische Krebsgesellschaft e. V. ist eine wissenschaftliche Fachgesellschaft mit einer stark ausgeprägten gesundheitspolitischen Zielsetzung. Sie arbeitet zur Erfüllung ihrer Aufgaben eng mit allen Behörden, Körperschaften, Organisationen und Einzelpersonen zusammen, die gleiche oder ähnliche Ziele verfolgen und fördert alle Bestrebungen zur Bekämpfung der Krebskrankheiten im Freistaat Sachsen und darüber hinaus. Die Sächsische Krebsgesellschaft e. V. entstand nach der Auflösung der ehemaligen Gesellschaft für Geschwulstbekämpfung der DDR im November 1990 als selbstständige, gemeinnützig tätige Landeskrebsgesellschaft. Sie ist Mitglied der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (Berlin) und des Paritätischen Wohlfahrtsverbandes e. V. Sachsens. Mitglied der Sächsischen Krebsgesellschaft e. V. kann jeder werden, der ihre satzungsmäßigen, humanitären Ziele anerkennt und unterstützt. Weitere Informationen erhalten sie unter [www.skg-ev.de](http://www.skg-ev.de)

### Hauptaufgaben

- Information und Aufklärung der Bevölkerung
- Bereitstellung von Aufklärungsliteratur, Mitteilungsblatt, Vorträge, Aktionen zur Aufklärung und Vorsorge in Zusammenarbeit mit weiteren in der Krebsbekämpfung tätigen Partnern u.v.a.m.
- Wissenschaftliche Arbeit
- Durchführung von Kongressen, Seminaren, Weiterbildungen und Lehrgängen
- Unterstützung der Krebsregister in Sachsen
- Koordinierung von Vernetzung in der medizinischen Praxis
- Unterstützung der Selbsthilfebewegung Krebskranker in Sachsen (Aktionstage, Lehrgänge, Kurse und Anleitungen)
- Unterstützung und Neubildung von Selbsthilfegruppen nach Krebs
- Supervision für LeiterInnen von Selbsthilfegruppen und Betroffene
- Psychosoziale Beratung und Betreuung
- Krebsberatungstelefon (ca. 50 Std. pro Woche)

Wir danken folgenden Firmen für die freundliche Unterstützung im Rahmen der Erstellung des Innovationsreportes



Roche Pharma AG  
Emil-Barell-Str. 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
[www.roche-onkologie.de](http://www.roche-onkologie.de)



Intuitive Surgical Deutschland GmbH  
Am Flughafen 6  
79108 Freiburg  
[www.intuitive.com](http://www.intuitive.com)



THE NANOMEDICINE COMPANY

Magforce AG  
Max-Planck-Straße 3  
12489 Berlin  
[www.magforce.com](http://www.magforce.com)



AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Mainzer Straße 81  
65189 Wiesbaden  
[www.abbvie.de](http://www.abbvie.de)



Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
90429 Nürnberg  
[www.novartis.de](http://www.novartis.de)

## **Herausgeber**

Sächsische Krebsgesellschaft e. V.  
Schlobigplatz 23  
08056 Zwickau

Telefon 0375-28 14 03  
Fax 0375-28 14 04  
E-Mail [info@skg-ev.de](mailto:info@skg-ev.de)  
URL [www.skg-ev.de](http://www.skg-ev.de)

## **Spendenkonto**

IBAN DE87 8704 0000 0255 0671 01  
BIC COBADEFFXXX

**Spenden sind steuerbegünstigt.**