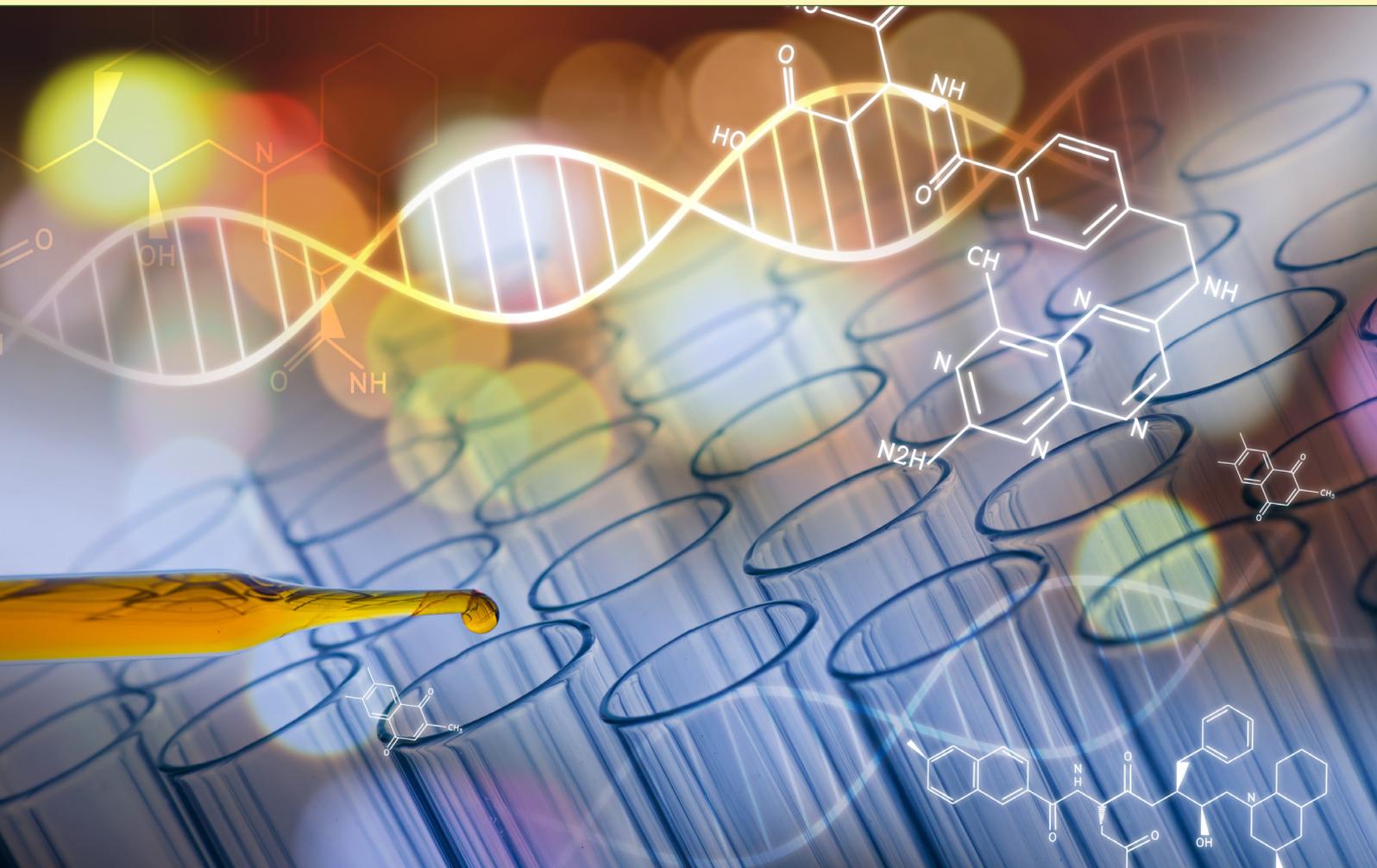




SÄCHSISCHE  
KREBSGESELLSCHAFT E.V.

# INNOVATIONSREPORT



**HOFFNUNG DURCH NEUE KREBSTHERAPIEN**  
AUSGABE 2021

## Inhaltsverzeichnis

<b>Einleitung</b> .....	4
<b>Prävention</b>	
Hohes Darmkrebsrisiko von Männern nur teilweise erklärbar .....	6
Was steckt hinter HPV .....	8
In Bewegung: Sport lindert Blutarmut bei Krebs .....	11
Impfung gegen erblichen Darmkrebs bei Mäusen erfolgreich .....	12
Pikst kurz, schützt lang – Mach dich stark gegen Krebs! / Nationale Krebspräventionswoche: Impfungen gegen Krebs wahrnehmen.....	14
<b>Früherkennung</b>	
Starkes Signal für Hautkrebs-Screening .....	16
Deutlich erhöhtes Krebsrisiko bei Kindern mit Fanconi-Anämie und Ataxia-Teleangiectasia .....	18
Bauchspeicheldrüsen-Organoid auf neu entwickelter Chip-Plattform .....	20
Mikro-RNAs im Blut geben Auskunft über Darmkrebsrisiko.....	22
<b>Diagnostik</b>	
Krebs-Chirurgie: Jenaer Forschungsteam entwickelt bildgebendes Faser-Endoskop für Gewebediagnostik .....	24
Diagnose Glioblastom - Wie geht es weiter? .....	26
Welchen Nutzen hat die Krebsgenomsequenzierung für krebskranke Kinder? .....	29
<b>Therapie</b>	
Verunglückte Zellteilung treibt Krebszellen kindlicher Tumoren in den Tod .....	31
Neuer Ansatz für verbesserte Krebsimmuntherapie entdeckt .....	33
Roboter-assistierte Eingriffe bei Tumoren an der Niere.....	35
Molekulare Achillesferse von Darmkrebszellen entdeckt – ein Ansatz für neue Therapien.....	39
Krebsmittel mit integrierter Lampe.....	42
Kombinierte Tumorimpfung verstärkt krebsabtötende Immuneffekte .....	43
Mit einem Pilzmedikament Prostatakrebs bekämpfen .....	45

Tumortestung: Hilfe auf dem Weg zur passenden Therapie.....	47
Neue „Schlüssel“ zum Ausschalten von Krebszellen .....	51
Therapie gibt Anlass zur Hoffnung .....	53
Forscher finden ideale Methode für Suche von Körperzellen nach Krankheitserregern und Tumorzellen .....	57
Verbesserte Behandlung bei unbekanntem Tumor im Kopf-Hals-Bereich .....	58
Studie zur Behandlung von Speiseröhrenkrebs gibt Anlass zur Hoffnung .....	59
Neuer Angriffspunkt für aggressiven Darmkrebs entdeckt .....	64
Neue Erkenntnisse für die Therapie von Chronisch Lymphatischer Leukämie .....	66
Neue und frühe Nachweismethode für Nebenwirkungen auf den Herzmuskel bei Immuntherapie zur Krebsbehandlung .....	67
Individuelle Therapie bei Lymphdrüsenkrebs und Leukämie möglich und wirksam .....	69
Wie man einem Tumor den Schutzschild raubt .....	72
<b>Krebsentstehung</b>	
Warum identische Mutationen unterschiedliche Krebsarten auslösen .....	73
<b>Prognose</b>	
Geschlechtsspezifisch höheres Sterberisiko: Ein Protein ist Ursache für schwereren Verlauf von Krebs bei Männern .....	75
<b>Quellen</b> .....	77

## Bildnachweis

Bild S. 1 kwanchaidp / depositphotos.com, Bild S. 6 Burgstedt / depositphotos.com,  
 Bild S. 17 DuxX73 / depositphotos.com, Bild S. 34 belchonock / depositphotos.com,  
 Bild S. 40 SergeyNivens / depositphotos.com, Bild S. 46 Spectral / depositphotos.com  
 Bild S. 52 SergeyNivens / depositphotos.com, Bild S. 60 pixdesign123 / depositphotos.com

Alle weiteren Bilder werden mit Erlaubnis der jeweiligen Urheber verwendet.

## Einleitung

Liebe Leserinnen und Leser,

auch 2021 bestimmt die Corona-Pandemie weiterhin unser aller Leben. Während des ersten Corona-Lockdowns im Frühjahr 2020 ging die Zahl der im Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen Dresden (NCT/UCC) am Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden vorgestellten Patientinnen und Patienten mit Krebserkrankungen des Magen-Darm-Traktes nach einer aktuellen Studie zurück. Im gastrointestinalen Tumorboard, in dem die Tumorerkrankungen des Verdauungstraktes besprochen werden, war während des ersten Lockdowns der deutlichste Rückgang der vorgestellten Fälle bei potenziell heilbaren Tumoren der Gallenwege (-50 Prozent), der Speiseröhre (-25,5 Prozent) und des Dickdarms (-17,5 Prozent) zu beobachten. Eine mögliche Ursache hierfür könnte der zeitgleiche Rückgang bestimmter Vorsorge- und diagnostischer Untersuchungen gewesen sein – hierzu zählen Endoskopien (Spiegelungen), durch die etwa Tumoren der Speiseröhre und des Enddarms zumeist festgestellt werden. Eine Rolle dürfte auch der Rückgang der Mobilität während des ersten Lockdowns sowie die Angst vor einer Ansteckungsgefahr bei Arztbesuchen gespielt haben. Auch wenn die Behandlungen und Therapien während der ersten Welle am NCT in nahezu normalem Umfang fortgeführt werden konnten, bereiten den behandelnden Ärzten die Betroffenen, deren Krebserkrankung pandemiebedingt verspätet diagnostiziert wurde oder die eine Behandlung vor dem Hintergrund der Corona-Situation aufgeschoben haben, Sorgen. Vergleichbare Zahlen für die zweite bis vierte Welle werden am NCT/UCC aktuell gerade ausgewertet. Hier rechnen die Expertinnen und Experten mit einem noch deutlicheren negativen Effekt für Krebserkrankte. [1]

Da der Krebs jedoch keine Rücksicht auf die Corona-Krise nimmt, sollten Patienten in keinem Fall zögern, verdächtige Symptome abklären zu lassen. Denn auch zu Pandemie-Zeiten gilt: Je früher eine Krebserkrankung erkannt wird, desto besser sind auch die Heilungschancen. Das liegt vor allem an den modernen Therapien und Behandlungsoptionen.

Ungefähr 16.000 Männer und 12.500 Frauen werden jährlich in Sachsen neu mit Krebs diagnostiziert. Bei Frauen ist die mit Abstand häufigste Krebserkrankung Brustkrebs (27 Prozent) und bei Männern Prostatakrebs (22 Prozent). Danach folgen bei Frauen Darm- und Lungenkrebs mit 13 bzw. 6 Prozent. Bei Männern liegt Darmkrebs mit 13 Prozent vor Lungenkrebs mit 12 Prozent. [2]

In Sachsen leben nach aktuellen Schätzungen des Gemeinsamen Krebsregisters (GKR) ungefähr 83.000 Menschen, bei denen in den letzten fünf Jahren Krebs diagnostiziert wurde. Das sind ca. zwei Prozent der Bevölkerung. Dieser Anteil wird in Zukunft aufgrund des demografischen Wandels sowie besserer Diagnose- und Therapiemöglichkeiten noch weiter steigen. Inzwischen überleben ca. 60 % aller Krebspatienten ihre Krebserkrankung mindestens fünf Jahre. Ende der 1980er Jahre waren es lediglich ca. 35 %. [3]

Diese positive Entwicklung, die vielen Menschen Hoffnung macht, möchten wir auch 2021 mit unserem Innovationsreport illustrieren. Dabei liegt auch in diesem Jahr der Schwerpunkt - neben den Industrie- und Pharmareports unserer Partner - auf von uns redaktionell aufbereiteten Informationen über neue Forschungsergebnisse in der Prävention, Früherkennung und Diagnostik sowie der Therapie von Krebserkrankungen, wie z. B. der Immuntherapie. Schwerpunkte bilden dabei der Darmkrebs und die Leukämie. Wir berichten darüber hinaus auch insbesondere über neue Erkenntnisse zu Lymphdrüsenkrebs, Speiseröhrenkrebs, Tumoren im Kopf-Hals-Bereich, Prostatakrebs und kindlichen Tumoren.

Dabei bleibt es unser Ziel, die Hoffnung zu stärken, dass trotz einer Krebsdiagnose heute bereits in vielen Fällen - dank moderner Therapieansätze und Medikamente - eine erfolgreiche Behandlung möglich ist. Der Innovationsreport 2021 möchte Ihnen hierzu einen kleinen Einblick geben.

Wir wünschen Ihnen eine anregende Lektüre.

*Ihre Sächsische Krebsgesellschaft*

#### **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, Dr. med. Steffen Appold, Dr. med. Steffen Drewes, Prof. Dr. med. habil. Dirk Fahlenkamp, Dr. med. Regina Herbst, Prof. Dr. med. habil. Lutz Mirow, Priv.-Doz. Dr. med. habil. Detlef Quietzsch

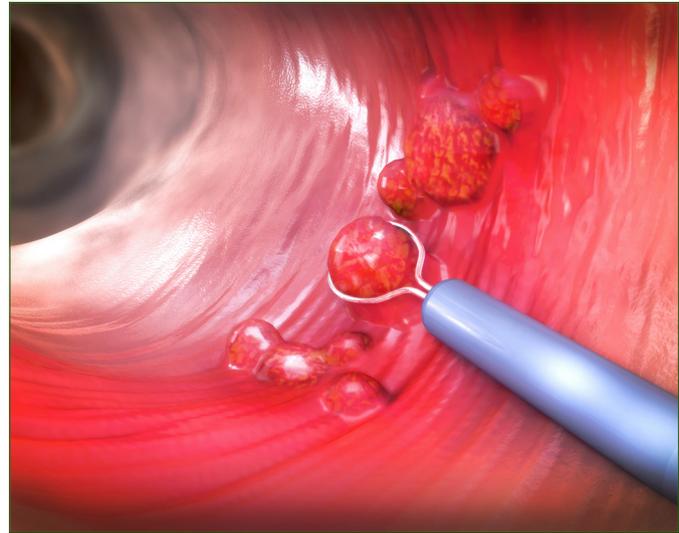
## Prävention

### *Krebsforschungszentrum* **Hohes Darmkrebsrisiko von Männern nur teilweise erklärbar**

*Überall auf der Welt erkranken mehr Männer als Frauen an Darmkrebs. Wissenschaftler aus dem Deutschen Krebsforschungszentrum analysierten nun, wie bekannte und vermutete Risiko- und Schutzfaktoren zu dieser deutlich höheren Erkrankungsrate beitragen. Das überraschende Ergebnis: Nur etwa die Hälfte des Risiko-Überschusses lässt sich durch die bekannten Risikofaktoren erklären. Um Darmkrebs-Vorsorge für Männer in Zukunft zu verbessern, müssen weitere risikofördernde Einflüsse identifiziert und bewertet werden.*

In Deutschland erkranken jedes Jahr etwa 55.000 Menschen an Darmkrebs. Die Erkrankung zählt weltweit zu den häufigsten Krebsarten. Ebenso gilt auch weltweit, dass Darmkrebs bei Männern deutlich häufiger auftritt als bei Frauen. In Deutschland liegt die altersstandardisierte Neuerkrankungsrate bei Männern bei 46 pro 100.000 pro Jahr, bei Frauen dagegen nur bei 28. Noch deutlicher ist dieser Unterschied, wenn die fortgeschrittenen Krebsvorstufen betrachtet werden, die sogenannten fortgeschrittenen Adenome.

Es ist unklar, in welchem Ausmaß die verschiedenen in Frage kommenden Risiko- bzw. Schutzfaktoren diese erheblichen Unterschiede erklären. Bekannt ist beispielsweise, dass weibliche Geschlechtshormone das Darmkrebsrisiko senken. Auf der anderen Seite ist für Männer beispielsweise ein höherer Konsum von Tabakprodukten und rotem Fleisch dokumentiert – beides Lebensstilfaktoren, die das Darmkrebsrisiko steigern.



Ob diese verschiedenen bekannten und vermuteten Faktoren die große Differenz zwischen beiden Geschlechtern vollständig erklären können, untersuchte nun ein Team um Hermann Brenner vom Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ). Die Forscher werteten dazu Daten von fast 16.000 Teilnehmerinnen und Teilnehmern der KolosSal-Studie\* aus, die

eine Darmspiegelung zur Darmkrebs-Vorsorge durchführen ließen. Mit dieser Saarland-weiten Erhebung wird die Darmkrebs-Vorsorge wissenschaftlich begleitet und bewertet.

Die Heidelberger Epidemiologen berücksichtigten für ihre aktuelle Untersuchung alle bekannten oder auch mutmaßlichen Risiko- und Schutzfaktoren für Darmkrebs: Alter, familiäre Vorgeschichte, Diabetes, frühere Koloskopie, Einnahme von Aspirin und Statinen, Rauchen, Alkoholkonsum, Gewicht und Körpergröße, körperliche Aktivität, Verzehr von rotem Fleisch und Wurst, Obst, Gemüse oder Vollkornprodukten sowie bei Frauen die Anwendung von Hormonersatz-Therapien.

Bei Männern wurden bei der Vorsorge-Koloskopie doppelt so häufig Darmkrebs bzw. fortgeschrittene Adenome gefunden wie bei Frauen (altersstandardisiert). Nach umfassender Adjustierung für die verschiedenen Faktoren zeigte sich, dass sie etwa die Hälfte des Risiko-Überschusses der Männer erklären. Bei Krebserkrankungen des Enddarms fällt der Einfluss dieser Faktoren noch etwas weniger ins Gewicht als bei Tumoren des übrigen Dickdarms. „Im Umkehrschluss heißt das aber, dass wir die Ursachen für die andere Hälfte dieses Risiko-Überschusses noch nicht kennen“, sagt Studienleiter Hermann Brenner.

Vieles spricht dafür, dass sich die unterschiedliche hormonelle Ausstattung von Männern und Frauen noch stärker auswirken könnte, als es bei ihren aktuellen Berechnungen zum Ausdruck kam. Daten hierzu, insbesondere zu Schwangerschaften, der Einnahme der Anti-Baby-Pille, zum Stillen, zum Beginn und Ende der Monatsblutungen sowie weitere Lebensstil- und Ernährungsfaktoren müssen, so Brenner, in zukünftigen Studien noch präziser erhoben werden. „Auf jeden Fall zeigen unsere Ergebnisse erneut, wie wichtig es insbesondere für Männer ist, die Möglichkeiten zur Darmkrebsvorsorge wahrzunehmen, Stuhltests durchzuführen oder sich sogleich für eine Vorsorge-Darmspiegelung zu entscheiden!“

\* KolosSal-Studie: „Effektivität der Früherkennungskoloskopie: eine Saarland-weite Studie“

Originalpublikation: Tobias Niedermaier, Thomas Heisser, Anton Gies, Feng Guo, Efrat L. Amitay, Michael Hoffmeister, Hermann Brenner: To what extent is male excess risk of advanced colorectal neoplasms explained by known risk factors? Results from a large German screening population. *International Journal of Cancer* 2021, DOI: 10.1002/ijc.33742

## Was versteckt sich hinter HPV?

Humane Papillomviren, abgekürzt HPV oder HP-Viren, umfassen bisher mehr als 200 Virustypen und betreffen uns alle. Fast jeder Mensch, sowohl Frauen als auch Männer, infiziert sich im Laufe seines Lebens mit HP-Viren.

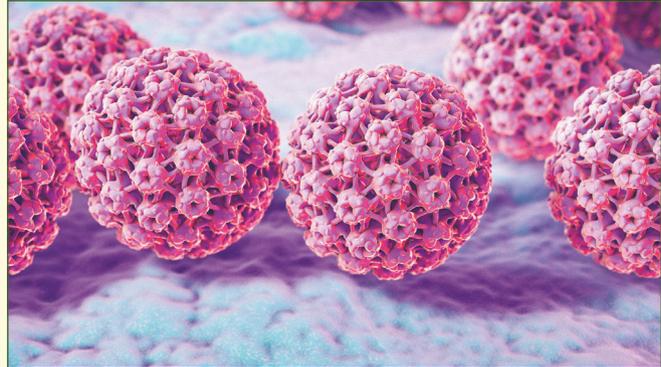
Eine Infektion erfolgt dabei von Mensch zu Mensch über direkten Kontakt mit infizierten Haut- oder Schleimhautbereichen. Dies geschieht in erster Linie durch intime Haut- und enge Körperkontakte wie intensives Küssen, Streicheln, Petting oder beim Sex. Eine Ansteckung ist schon beim ersten sexuellen Kontakt (egal ob Vaginal-, Anal- oder auch Oralsex) möglich. Über kleinste, oftmals nicht sichtbare Verletzungen der Haut bzw. Schleimhaut kann das Virus dabei in den Körper eindringen.

Kondome können die Gefahr einer Ansteckung zwar verringern, bieten aber keinen absolut zuverlässigen Schutz vor HPV. Das liegt daran, dass die HP-Viren im gesamten Genital- und Analbereich vorkommen können und man so auch trotz Kondom damit in Berührung kommen kann. Trotzdem sollte beim Sex nicht auf Kondome verzichtet werden, da sie vor vielen anderen sexuell übertragbaren Krankheiten schützen können.

### Ansteckung und dann?

Eine Infektion mit HPV bleibt anfangs häufig unbemerkt, da sie zunächst oft beschwerdefrei verläuft.

In den meisten Fällen heilt die Infektion dank einer wirksamen Immunabwehr innerhalb etwa eines Jahres ohne gesundheitliche Probleme wieder ab. Betroffene wissen daher oft gar nicht, dass sie eine HPV-Infektion haben oder bereits hatten.



Jedoch kann eine HPV-Infektion auch bestehen bleiben und einige HP-Virustypen können zu bestimmten Folgeerkrankungen führen. So können einige HPV-Typen Wochen nach der Ansteckung Genitalwarzen (auch Feigwarzen oder Kondylome genannt) auslösen. Bei einer anhaltenden Infektion mit bestimmten krebsauslösenden HPV-Typen können sich bei einigen Menschen über viele Jahre bestimmte Krebsvorstufen oder Krebsarten entwickeln. Dazu gehören zum Beispiel Gebärmutterhals- und Scheidenkrebs, Peniskrebs, Analkrebs und Krebs im Mund-Rachen-Bereich. Es gibt jährlich rund 60.000 Fälle von HPV-bedingten Gebärmutterhalskrebsvorstufen und etwa 7.800 Krebserkrankungen bei Männern und Frauen, die durch HPV ausgelöst werden. Außerdem erkranken jedes Jahr in Deutschland etwa 120.000 Menschen an Genitalwarzen.

## Mit der Impfung gegen HPV kann bestimmten HPV-bedingten Erkrankungen vorgebeugt werden.

Die Ständige Impfkommission (STIKO) am Robert-Koch-Institut empfiehlt die HPV-Impfung für Jungen und Mädchen von 9 bis 17 Jahren. Die Impfung soll, wenn möglich, zwischen 9 und 14 Jahren durchgeführt werden, spätestens aber bis zum Alter von 17 Jahren (bis zum Tag vor dem 18. Geburtstag). Die Impfung besteht aus zwei oder drei Dosen, je nach Alter. Die Kosten für die Impfung werden von den gesetzlichen Krankenkassen und in der Regel auch von den privaten Krankenversicherungen übernommen. Falls noch keine Impfung gegen HPV bis zum 18. Geburtstag erfolgt ist, übernehmen einige Krankenkassen eine Impfung auch für junge Frauen und Männer über 18 Jahren, hier lohnt sich eine Anfrage bei Ihrer Krankenkasse.

### Warum schon mit 9 Jahren impfen?

Damit die Wirkung der HPV-Impfung am effektivsten ist, sollte diese vor dem ersten Kontakt mit HPV erfolgen. Die STIKO empfiehlt die Impfung gegen bestimmte HPV-bedingte Krebserkrankungen daher für Jungen und Mädchen ab einem Alter von 9 Jahren – also bevor bei Kindern und Jugendlichen die Pubertät beginnt. Zudem reagiert das Immunsystem umso besser auf die Impfung, je jünger die geimpfte Person ist.

## HPV-Impfung für Jungen und Mädchen?

Anhaltende HPV-Infektionen können nicht nur zu Gebärmutterhalskrebs führen, sondern auch bestimmte andere HPV-bedingte Krebserkrankungen wie z. B. Krebserkrankungen des Anus bei Frauen und Männern auslösen. In Deutschland erkranken pro Jahr zwischen 1.600 und 2.300 Männer an bestimmten HPV-bedingten Krebserkrankungen.



### Impfquoten in Deutschland noch ausbaufähig

Aktuelle Daten des Robert-Koch-Instituts zeigen, dass im Jahre 2018 in Deutschland gerade einmal 43 Prozent der 15-jährigen Mädchen vollständig geimpft seien und knapp jedes zweite Mädchen mit 18 Jahren. Andere Länder wie Schweden oder Australien liegen hier deutlich voraus mit Impfquoten von 80 bis 90 Prozent. Da

die Empfehlung der STIKO zur Jungen-Impfung erst Mitte 2018 gegeben wurde, sind hierfür von Robert-Koch-Institut noch keine aussagekräftigen Impfquoten vorhanden.

## Nationen und internationalen Stellenwert der Impfung

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) hat im November 2020 eine globale Strategie zur Eliminierung von Gebärmutterhalskrebs veröffentlicht und zur Erreichung ein Maßnahmenpaket vorgestellt, das unter anderem eine notwendige HPV Impfquote bei Mädchen von 90 % bis 2030 als Ziel festlegt. Ebenso verfolgt die Europäische Krebsgesellschaft ECCO mit ihrem Aktionsplan die Eliminierung bestimmter HPV-assoziierten Krebserkrankungen und auch mit der Nationalen Dekade gegen Krebs auf Bundesebene soll die Verhinderung möglichst vieler Krebsneuerkrankungen angestrebt werden.

## Langzeitdaten zum Effekt der Impfung

Da es zwischen 10 bis 30 Jahre zwischen der Infektion und der Entwicklung eines bösartigen Tumors vergehen können, wird sich eine Senkung bestimmter Krebsraten erst in einigen Jahren in den deutschen Statistiken widerspiegeln. In Ländern, wie Schweden, mit einem nationalen Impfprogramm und hoher Durchimpfungsrate, sank das Risiko von invasivem Gebärmutterhalskrebs nachweislich deutlich.

## Aufklärungs-Initiative **ENTSCHIEDEN. Gegen Krebs.**

ENTSCHIEDEN. Gegen Krebs. ist eine Initiative gegen bestimmte HPV-Erkrankungen. Ziel ist es, HPV stärker ins Bewusstsein der Menschen und in die öffentliche Wahrnehmung zurücken, vor allem aber, Mädchen und Jungen so weit wie möglich vor den späteren Folgen einer HPV-Infektion zu bewahren und bestimmte HPV-bedingte Erkrankungen zu reduzieren.

Hier gelangen Sie zur Hauptseite der Initiative:

[www.entschiedengegenkrebs.de](http://www.entschiedengegenkrebs.de)

Social Media

[www.facebook.com/EntschiedenGegenKrebs](https://www.facebook.com/EntschiedenGegenKrebs)

[www.instagram.com/entschiedengegenkrebs](https://www.instagram.com/entschiedengegenkrebs)

**ENTSCHIEDEN.  
Gegen Krebs.**

Humane Papillomviren können bestimmte Krebsarten auslösen

## Prävention

Universität Basel

### **In Bewegung: Sport lindert Blutarmut bei Krebs**

*Eine Vielzahl von Krebspatienten leidet infolge ihrer Krebserkrankung an Blutarmut und infolge dessen an Müdigkeit, Trägheit und eingeschränktem Leistungsvermögen. Medikamentös lässt sich diese Blutarmut langfristig schlecht therapieren. Forschende der Universität Basel konnten nun zeigen, was die Anämie auslöst und dass sie sich durch Sport lindern lässt.*

Die beiden Hauptsymptome bei Krebserkrankungen sind Muskelschwund und Blutarmut, die zu Gewichtsverlust, Müdigkeit, Trägheit und eingeschränktem Leistungsvermögen führen. Diese Symptome bewegen viele Patienten erstmalig dazu, den Arzt aufzusuchen, der die Diagnose Krebs stellt. Warum Krebs Muskelschwund und Blutarmut auslöst, ist nicht bekannt. Auch die Behandlung dieser Symptome ist schwierig.

Da die Anämie zu einer Verschlechterung des Allgemeinzustands führt und den Therapieverlauf bei Krebs negativ beeinflussen kann, ist ihre Behandlung umso dringlicher. Die Forschungsgruppe von Prof. Dr. Christoph Handschin am Biozentrum konnte in Zusammen-

arbeit mit dem Departement Biomedizin der Universität Basel nun im Mausmodell zeigen, dass Krebs nicht nur eine systemische Entzündungsreaktion auslöst, sondern auch den Stoffwechsel massiv verändert.

### **Der Körper kämpft ohne Erfolg**

Diese Veränderung führt zu einem verstärkten Abbau der roten Blutkörperchen, ausgelöst durch den Tumor. Die in „Science Advances“ veröffentlichte Studie zeigt, dass Sport den Stoffwechsel wieder annähernd normalisiert und die durch Krebs ausgelöste Anämie reduziert.

Der Körper versucht durch eine erhöhte Produktion roter Blutkörperchen in Knochenmark und Milz deren Abbau entgegenzuwirken – allerdings ohne Erfolg. Die gesteigerte Produktion der Blutzellen kann eine Blutarmut nicht verhindern. «Wie Krebs den Abbau der roten Blutkörperchen bewirkt, konnten wir nun weiter entschlüsseln», so Christoph Handschin. «Krebs bringt den Stoffwechsel von Fetten und weiteren Stoffen komplett durcheinander. Dadurch verändern sich nicht nur die Blutzellen, sondern auch die Makrophagen, sodass der Abbau der Blutzellen durch die Makrophagen stark gesteigert wird.» Makrophagen sind weiße Blutkörperchen und gehören zum Immunsystem.

## Sport normalisiert den Stoffwechsel und lindert die Anämie

Das Forschungsteam versuchte, mit pharmakologischen Mitteln den Stoffwechsel zu normalisieren. Jedoch konnte keines der Mittel die Anämie signifikant verbessern. Hingegen ließ sich der Stoffwechsel durch Sport so weit regulieren, dass auch die Blutarmut zurückging. Sogar die anormal gesteigerte Blutbildung verringerte sich durch die Bewegung auf ein normales Maß. „Der Sport konnte den Stoffwechsel und Entzündungsreaktion wieder soweit auf ein normales Niveau bringen, dass sich auch die Blutbildung und der Blutzellabbau normalisierten“, erklärt Handschin. Die körperlich besser trainierten Mäuse hatten trotz Krebs ein gesteigertes Leistungsvermögen und einen erhöhten Bewegungsdrang; das sind Zeichen für ein gesteigertes Wohlbefinden dieser Tiere.

Die Studie gibt einen Einblick in die Entstehung der Anämie durch Krebs. Auch legen die gewonnenen Erkenntnisse nahe, dass Sport bei Krebspatienten zu Therapiezwecken sinnvoll sein kann, um der Anämie und der damit verbundenen Müdigkeit und Trägheit entgegenzuwirken und damit schließlich das Allgemeinbefinden der Patienten zu verbessern. Dass dies wiederum zu einer besseren Verträglichkeit von Radio- und Chemotherapie beiträgt, wurde bereits nachgewiesen.

Originalpublikation: Regula Furrer et al.: Remodeling of metabolism and inflammation by exercise ameliorates tumor-associated anemia. *Science Advances* (2021), DOI: 10.1126/sciadv.abi4852

## Prävention

*Krebsforschungszentrum*

### **Impfung gegen erblichen Darmkrebs bei Mäusen erfolgreich**

*Wissenschaftler vom Deutschen Krebsforschungszentrum und vom Universitätsklinikum Heidelberg konnten erstmals die Entstehung von erblichem Darmkrebs mit einer Schutzimpfung hinauszögern. Mäuse mit einer erblichen Veranlagung für Darmkrebs überlebten nach Impfung signifikant länger als ungeimpfte Artgenossen. Eine Kombination der Impfung mit einem entzündungshemmenden Medikament steigerte den Schutzeffekt.*

Bei den sogenannten Mikrosatelliten-instabilen Krebsarten ist ein wichtiges zelluläres Reparatursystem ausgefallen, das normalerweise kleine Fehler im Erbgut korrigiert. Bleiben solche DNA-Defekte unkorrigiert, so kann die gesamte Bauanleitung des Proteins aus dem Takt geraten. Die Zellen bilden dann neuartige Eiweißstrukturen, so genannte Neoantigene, die vom Immunsystem oft als fremd erkannt werden.

Mikrosatelliten-instabile (MSI) Tumoren können spontan entstehen oder als Folge einer erblichen Veranlagung, dem Lynch-Syndrom. Etwa ein Viertel der MSI-Darmtumoren werden durch das Lynch-Syndrom verursacht. Etwa die Hälfte der Betroffenen erkrankt im Laufe des Lebens an Krebs.

Ein Team unter der Leitung von Magnus von Knebel Doeberitz, der eine sowohl am Universitätsklinikum Heidelberg als auch am Deutschen Krebsforschungszentrum angesiedelte Abteilung leitet, konnte in langjährigen Vorarbeiten zeigen, dass bei vielen Patienten mit Lynch-Syndrom identische Mutationen und damit auch identische Neoantigene im Tumor auftreten.

„Wir wollten daher prüfen, ob solche häufig vorkommenden Neoantigene in der Lage sind, als Schutzimpfung das Immunsystem gegen die Tumorzellen zu aktivieren und so zu verhindern, dass Krebs entsteht“, sagt Matthias Kloor, der die Forschung zu präventiven Impfungen beim Lynch-Syndrom leitet.

Eine von den Heidelberger Forschern initiierte klinische Studie der Phase I/IIa zu Sicherheit und immunologischer Wirksamkeit einer solchen Impfung wurde bereits am Krankenhaus Nordwest in Frankfurt erfolgreich abgeschlossen\*. Ob diese Impfung tatsächlich Tumoren verhindern und das Überleben der Patienten

verlängern kann, wird man jedoch erst in einigen Jahren beurteilen können.

Doch bereits heute konnte das Team um von Knebel Doeberitz und Kloor einen wichtigen Meilenstein auf dem Weg zur Krebsimpfung erreichen. Mit ihrer aktuellen Arbeit zeigen die Forscher erstmals an einem Tiermodell, dass eine Schutzimpfung mit MSI-typischen Neoantigenen tatsächlich vor Krebs schützen kann. Das Team untersuchte dazu einen Mausstamm, der in Folge eines Defekts der DNA-Reparaturenzyme Darmkrebs entwickelt – vergleichbar mit Menschen, die am Lynch-Syndrom leiden. Die „Lynch-Mäuse“ entwickeln ab einem Alter von sechs Monaten Tumoren im Darm, wenige Wochen oder Monate später versterben sie daran.

In Zusammenarbeit mit Steven Lipkin vom Weill Cornell Medical College in New York sowie Kollegen aus weiteren US-amerikanischen Forschungseinrichtungen identifizierte das Heidelberger Team bei den Lynch-Mäusen verschiedene Proteinstrukturen, die als Folge der DNA-Defekte auftreten. Ein spezieller Algorithmus sagte voraus, welche dieser Neoantigene eine starke Immunantwort der Mäuse auslösen können. Für die Versuche wurden schließlich vier Impfpeptide ausgewählt.

Die geimpften Mäuse überlebten im Durchschnitt 351 Tage, ungeimpfte Tiere dagegen

nur 263 Tage. Auch die Tumormasse fiel bei den geimpften Tieren deutlich geringer aus. Erhielten die Mäuse zusätzlich zur Impfung das Medikament Naproxen, so steigerte dies den präventiven Effekt der Impfung weiter. Naproxen ist ein Entzündungshemmer und Schmerzmittel, das wie Aspirin zur Gruppe der nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) gehört. Wirkstoffe aus dieser Gruppe werden bei Patienten mit Lynch-Syndrom bereits in einigen Ländern zur Chemoprävention von Darmkrebs empfohlen.

„Auch in ungeimpften Lynch-Mäusen haben wir gesehen, dass das Immunsystem gegen die vier Neoantigene aktiv ist“, erklärt Magnus von Knebel Doeberitz. „Unsere Schutzimpfung verstärkt also eine ohnehin vorhandene natürliche Immunreaktion gegen die Krebszellen.“

„Wir konnten zum ersten Mal in einem lebenden Organismus nachweisen, dass eine Impfung mit Neoantigenen vor Krebs schützt“, betont Matthias Kloor und ergänzt: „Besonders vielversprechend ist, dass sich Immunschutz und Prävention mit einem Entzündungshemmer offenbar in ihrer Wirkung ergänzen. Die Ergebnisse zeigen, dass die Impfung gegen erbliche Krebserkrankungen ein erfolgversprechendes Konzept ist, das wir nun weiter in die klinische Anwendung übertragen wollen.“

Die Studie wurden im Wesentlichen durch das

National Cancer Institute (NCI) im Rahmen des Cancer Moonshot-Programms finanziert. Gegenwärtig arbeitet das deutsch-amerikanische Team an der Entwicklung eines klinischen Präventionsprogramms für erbliche Tumorerkrankungen.

\* Kloor et al. Clin Cancer Res 2020, 10.1158/1078-0432.CCR-19-3517

Originalpublikation: Gebert J et al.: Recurrent frameshift neoantigen vaccine elicits protective immunity with reduced tumor burden and improved overall survival in a Lynch syndrome mouse model. Gastroenterology 2021. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.06.073

## Prävention

### Krebshilfe

**Pikst kurz, schützt lang – Mach dich stark gegen Krebs! / Nationale Krebspräventionswoche: Impfungen gegen Krebs wahrnehmen**

*Humane Papillomviren (HPV) sind in Deutschland jedes Jahr für 7.700 Krebsfälle verantwortlich. Bereits seit 2006 gibt es eine Impfung, die vor HPV-Infektionen schützt. Sie wird für 9- bis 14-jährige Mädchen und Jungen empfohlen, aber bislang viel zu wenig in Anspruch genommen. Die Deutsche Krebshilfe, das Deutsche Krebsforschungszentrum (DKFZ) und die Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) nahmen die*

*Nationale Krebspräventionswoche vom 13. bis 17. September 2021 zum Anlass, um auf die erschreckend niedrigen Impfraten in Deutschland hinzuweisen: Erst ab einer HPV-Impfquote von 80 Prozent könne das volle Potenzial der Impfung zur Prävention von Krebs ausgeschöpft werden.*

„Durch einen gesundheitsbewussten Lebensstil ließen sich deutschlandweit fast 40 Prozent aller Krebsfälle vermeiden. Ein Zehntel davon, nämlich rund vier Prozent, gehen allein auf das Konto von Infektionen“, sagte Professor Dr. Michael Baumann, Vorstandsvorsitzender des DKFZ bei einem Pressetermin am 7. September. „Vielen Menschen fällt es nicht leicht, dauerhaft gesund zu leben. Dagegen sind Impfungen gegen Krebs eine sehr einfache Möglichkeit, das persönliche Krebsrisiko zu senken.“ Zu den Krebsimpfungen zählt neben der HPV-Impfung auch die Hepatitis-B-Impfung für Säuglinge.

„Umso erstaunlicher ist es, dass weniger als 50 Prozent der 15-jährigen Mädchen und nur ein verschwindend geringer Anteil an Jungen vollständig gegen HPV geimpft sind“, konstatiert Gerd Nettekoven, Vorstandsvorsitzender der Deutschen Krebshilfe. „Mehrere Tausend Menschen erkranken jedes Jahr in Deutschland an HPV-bedingtem Krebs, der die Gebärmutter aber auch zum Beispiel den Penis oder den Mund-Rachen-Raum betreffen kann. Das wäre

vermeidbar, wenn wir eine Impfquote von 80 Prozent erreichen. Andere Länder machen uns dies mit Erfolg vor. In Deutschland fehlt es bislang an Strukturen und Strategien, die Kinder und Eltern automatisch an die Impfung erinnern.“

Anlässlich der Nationalen Krebspräventionswoche informieren Deutsche Krebshilfe und DKFZ jedes Jahr über vermeidbare Krebsrisikofaktoren. Unter dem Motto „Pikst kurz, schützt lang – mach dich stark gegen Krebs!“ stand vom 13. bis 17. September 2021 das Thema „Impfen gegen Krebs“ im Fokus. In diesem Jahr war die DKG erstmals Partner der Aktionswoche. „Damit bündeln wir unser Engagement im Bereich der Krebsprävention, für das sich auch unsere Landeskrebsgesellschaften bereits seit vielen Jahren einsetzen“, sagt Professor Dr. Thomas Seufferlein, Präsident der DKG.

### HPV-Impfung schützt vor Krebs

Es gibt über 200 verschiedene HPV-Typen, 12 davon werden von der Internationalen Krebsforschungsagentur (IARC) als krebserregend eingestuft. Die meisten sexuell aktiven Menschen infizieren sich im Laufe ihres Lebens mit HPV. „Die Infektion verläuft in der Regel unbemerkt, sie kann aber auch zu Zellveränderungen, Krebsvorstufen und schließlich Krebs führen“, erklärt Professor Dr. Sigrun Smola, Virologin am Universitätsklinikum des Saar-

landes. „Ich erforsche mit meinem Team, wie HPV-bedingter Krebs entsteht und wie die Krebsprävention verbessert werden kann. Am wichtigsten ist es, dass wir den Krebs verhindern, indem wir dafür Sorge tragen, dass Kinder gegen HPV geimpft werden.“

Gebärmutterhalskrebs ist die häufigste HPV-bedingte Krebsart. Die Fernsehköchin Felicitas Then musste Anfang des Jahres am eigenen Leib erfahren, was die Diagnose bedeutet. „Heute geht es mir wieder gut, aber eine sehr schwere Zeit liegt hinter mir. Nun möchte auch etwas Positives aus meiner Erkrankung ziehen und Menschen vor meinem schlimmen Schicksal bewahren. Deshalb mache ich mich heute stark für die HPV-Impfung. Ich kann alle Mütter und Väter, Mädchen und Jungen nur auffordern: Informiert euch und nutzt die Chance, die die HPV-Impfung bietet: Sie schützt vor Krebs, das sollte man sich immer wieder bewusst machen.“

### Wie kann die Impfquote gesteigert werden?

Ein Grund für die niedrigen Impfquoten in Deutschland sind nach Einschätzung von Dr. Thomas Fischbach, Präsident vom Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte (BVKJ), die zu geringen Teilnehmerraten an den Untersuchungen U10 und U11 für Kinder im Grundschulalter. Diese werden von vielen, nicht aber von allen Krankenkassen bezahlt. „Wir müssen

Eltern schon bei der U9 darüber informieren, dass es weitere wichtige Untersuchungen gibt und das zusätzliche Checkheft für die U10, U11 und J2 stärker nutzen. Auch Krankenkassen sind aufgefordert, mehr für diese Untersuchungen zu werben. Zudem richte ich einen Appell an alle Kinder- und Jugendärzte: Unabhängig von den Kinderuntersuchungen sollten sie jede Gelegenheit für die HPV-Impfung nutzen, die sich ergibt.“

Ein weiterer Hebel, um die Impfquote zu steigern, ist die Aufklärung in der Schule. „HPV wird in der Schule im Rahmen der Sexualkunde oft nicht thematisiert“, berichtet Dr. Heike Kramer, Vorstandsvorsitzende der Ärztlichen Gesellschaft für Gesundheitsförderung (ÄGGF). Ärztinnen und Ärzte der ÄGGF besuchen Schulen und führen dort ärztliche Informationsstunden für Schüler durch. „Unsere Evaluationen zeigen, dass das Wissen und die Impfmotivation dadurch signifikant und nachhaltig gesteigert werden können.“

### Früherkennung

*NCT Dresden*

#### **Starkes Signal für Hautkrebs-Screening**

*Seit 2008 haben gesetzlich Versicherte ab 35 Jahren in Deutschland alle zwei Jahre Anspruch auf eine Hautkrebs-Früherkennungsuntersuchung. Der Nutzen des Screenings ist*

*jedoch auch mehr als zehn Jahre nach Start des Programms fraglich. Forschende am NCT/UCC Dresden und der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus Dresden fanden nun in einer groß angelegten Analyse von Krankenkassendaten von gut 1,4 Millionen Versicherten aus Sachsen deutliche Hinweise darauf, dass das Screening die hautkrebsbedingte Sterblichkeit tatsächlich senken könnte. Die Ergebnisse wurden im British Journal of Dermatology veröffentlicht.*

Das Nationale Centrum für Tumorerkrankungen Dresden (NCT/UCC) ist eine gemeinsame Einrichtung des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ), des Universitätsklinikums Carl Gustav Carus Dresden, der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus der TU Dresden und des Helmholtz-Zentrums Dresden-Rossendorf (HZDR).



Das 2008 in Deutschland eingeführte Hautkrebscreening ist umstritten. Denn bislang konnte nicht überzeugend nachgewiesen wer-

den, dass es das vorrangige Ziel tatsächlich befördert: die durch den gefährlichen schwarzen Hautkrebs – das sogenannte Melanom – bedingte Sterblichkeit zu senken. Eine aktuelle Studie zeigt nun, dass das Screening tatsächlich einen positiven Effekt auf die hautkrebsbedingte Sterblichkeit haben könnte. „Unsere groß angelegte Studie liefert wichtige Hinweise darauf, dass eine Screening-Teilnahme für die Betroffenen einen Nutzen bringt. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass sich durch die Früherkennungsuntersuchung schwarzer Hautkrebs früher erkennen und die Sterblichkeit von Melanom-Patienten senken lässt“, sagt Prof. Jochen Schmitt, Direktor des Zentrums für Evidenzbasierte Gesundheitsversorgung (ZEGV) der TU Dresden.

Im Rahmen der Studie analysierten Forschende am NCT/UCC Dresden und der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus Dresden Krankenkassendaten von gut 1,4 Millionen Versicherten der AOK PLUS aus Sachsen aus den Jahren 2010 bis 2016. Sie verglichen hierbei die Sterblichkeit zweier Gruppen von Patientinnen und Patienten, bei denen im genannten Zeitraum ein Melanom neu diagnostiziert wurde. Die Personen aus Gruppe 1 hatten im relevanten Zeitraum mindestens einmal am Screening teilgenommen, Gruppe 2 hatte nicht am Screening teilgenommen. Im Ergebnis war die Sterblichkeit bei Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem Melanom in der ers-

ten Gruppe mit Screening-Teilnahme um 38 Prozent geringer als in der Vergleichsgruppe. Die Analyse ließ zudem Rückschlüsse darauf zu, dass Hautkrebs bei den Personen aus Gruppe 1 in früheren Stadien entdeckt wurde.

Bei der Analyse wurden zahlreiche Unterschiede zwischen beiden Gruppen herausgerechnet, die zu einer Verzerrung des Ergebnisses führen können: beispielsweise unterschiedliche Zusammensetzungen hinsichtlich Alter, Geschlecht oder ausgewählten weiteren Erkrankungen. Analysiert wurden ausschließlich Krankenkassendaten aus Sachsen, die jedoch hinsichtlich der Verteilung wichtiger Merkmale wie Alter oder Geschlecht mit der gesamtdeutschen Bevölkerung vergleichbar sind.

„Die Studie ist ein wichtiges positives Signal in der Bewertung des Screenings. Sie liefert starke Anhaltspunkte dafür, dass das nationale Vorsorgeprogramm im Kampf gegen Hautkrebs sinnvoll ist und für die teilnehmenden Personen einen Nutzen bringt. Weitere groß angelegte Untersuchungen in dieser Frage wären wünschenswert, um verbleibende Unsicherheiten zu minimieren“, sagt Prof. Friedegund Meier, Leiterin des Hauttumorzentrum am NCT/UCC.

So ist es trotz aller vorgenommenen mathematischen Modellierungen prinzipiell möglich, dass die vorliegende Analyse statistische

Verzerrungen enthält, die das Ergebnis verfälschen können. „Denkbar ist beispielsweise, dass gesündere Menschen eher zum Screening gehen und dieser Faktor die Überlebenswahrscheinlichkeit in Gruppe 1 positiv beeinflusst“, erklärt Erstautor Dr. Thomas Datzmann vom ZEGV. Durch die relative Kürze des Beobachtungszeitraums – das Überleben nach Neudignose eines Melanoms wurde während eines Zeitraums von maximal vier Jahren nachverfolgt – konnte zudem keine Langzeitwirkung des Programms analysiert werden.

Originalpublikation: T. Datzmann, O. Schoffer, F. Meier, A. Seidler, J. Schmitt: Patients benefit from participating in the German skin cancer screening program? A large cohort study based on administrative data. In: British Journal of Dermatology. <https://doi.org/10.1111/bjd.20658>

## Früherkennung

*Universitätsmedizin Mainz*

### **Deutlich erhöhtes Krebsrisiko bei Kindern mit Fanconi-Anämie und Ataxia-Teleangiectasia**

*Die Fanconi-Anämie (FA) und die Ataxia-Teleangiectasia (AT) zählen zu den sogenannten Krebsprädispositionssyndromen. Dabei handelt es sich um angeborene Erkrankungen, die die Entstehung von Krebs begünstigen. Eine bundesweite Kohortenstudie mit Daten, die aus dem an der Universitätsmedizin Mainz*

*angesiedelten Deutschen Kinderkrebsregister stammen, hat gezeigt, dass das Risiko für eine Krebserkrankung bei den betroffenen Kindern im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung deutlich erhöht ist.*

„Ziel unserer Untersuchungen war es, das Krebsrisiko bei Kindern mit Fanconi-Anämie und Ataxia-Teleangiectasia präzise zu bestimmen. Nie zuvor wurde das Krebsrisiko dieser Krebsprädispositionssyndrome in einer bevölkerungsbezogenen Kohorte bewertet“, erläutert die Leiterin des Deutschen Kinderkrebsregisters an der Universitätsmedizin Mainz, Dr. Friederike Erdmann. Im Rahmen der Studie „Cancer in Children With Fanconi Anemia and Ataxia-Telangiectasia – A Nationwide Register-Based Cohort Study in Germany“ wurden die Daten von insgesamt 581 Betroffenen analysiert, die zwischen den Jahren 1973 und 2020 durch Referenzlabore für DNA-Reparaturstörungen in Würzburg und Hannover diagnostiziert wurden.

### Risikoabschätzung

Die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler identifizierten 421 Betroffene mit FA und 160 Betroffene mit AT. Mithilfe eines Verschlüsselungsalgorithmus zur Pseudonymisierung der Daten war ein Abgleich mit dem Deutschen Kinderkrebsregister in Mainz unter Wahrung der persönlichen Daten möglich. In dem am

Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI) der Universitätsmedizin Mainz angesiedelten Register werden nahezu alle Krebsfälle im Kindesalter in Deutschland gemeldet.

„Der Ansatz, eine Kohorte von Betroffenen stochastisch mit dem Deutschen Kinderkrebsregister abzugleichen, bietet eine sehr gute Basis für die Bewertung des Risikos dieser Personen im Kindesalter“, betont PD Dr. Claudia Spix, Statistikerin und Epidemiologin am IMBEI. „Basierend auf diesem Vorgehen betrug das Risiko, vor dem 18. Geburtstag an Krebs zu erkranken bei Kindern mit FA 11 Prozent und bei Kindern mit AT 14 Prozent. Im Vergleich zu allen Kindern in der Allgemeinbevölkerung entspricht dies einem 39-fach erhöhten Krebsrisiko bei FA-Betroffenen und einem 56-fach erhöhten Krebsrisiko bei Kindern mit AT“, erläutert Spix.

### Fehler bei der DNA-Reparatur

Bei der Fanconi-Anämie (FA) und der Ataxia-Teleangiectasia (AT, auch Louis-Bar-Syndrom genannt) handelt es sich um sogenannte seltene Erkrankungen, bei denen weniger als fünf von 10.000 Menschen betroffen sind. Verursacht werden die FA und die AT durch genetische Veränderungen und daraus resultierende fehlerhafte Vorgänge bei der DNA-Reparatur. Kennzeichnend für die FA ist ein erhöhtes

Risiko für Knochenmarksversagen und die Entwicklung von Leukämien und Tumoren. AT äußert sich im frühen Kindesalter durch neurologische Symptome mit zunehmendem Verlust der Muskelkontrolle und Gleichgewichtsstörungen, aber auch durch eine Immunschwäche und ein erhöhtes Leukämie- und Lymphomrisiko.

Die Datenanalyse im Rahmen der registergestützten Kohortenstudie ergab, dass von den 421 Betroffenen mit FA 33 im Kindesalter an Krebs erkrankten, insbesondere an so genannten myeloischen Neoplasien, also bösartigen Erkrankungen des Knochenmarks. Von den 160 Betroffenen mit AT erkrankten im Kindesalter 19 Personen an Krebs, zumeist an Non-Hodgkin und Hodgkin Lymphomen sowie Leukämien.

Originalpublikation: Dutzmann CM, Spix C, Popp I, Kaiser M, Erdmann F, Erlacher M, Dörk T, Schindler D, Kalb R, Kratz, CP. Cancer in Children With Fanconi Anemia and Ataxia-Telangiectasia – A Nationwide Register-Based Cohort Study in Germany. *J Clin Oncol* 2021; Oct 1;JCO2101495. Online ahead of print. DOI: 10.1200/JCO.21.01495

## Früherkennung

*Helmholtz Zentrum München*

### **Bauchspeicheldrüsen-Organoid auf neu entwickelter Chip-Plattform**

*Eine neue Organoid-on-Chip-Plattform ahmt die wichtigsten Merkmale der Entwicklung der menschlichen Bauchspeicheldrüse robust nach. Dies ist ein Meilenstein auf dem Weg, Bauchspeicheldrüsenkrebs künftig in einem frühen Stadium diagnostizieren zu können. Die Studie wurde von einem interdisziplinären Team aus Forschenden des Helmholtz Zentrums München, der Technischen Universität München (TUM) und des Universitätsklinikums Ulm durchgeführt.*

Das duktales Adenokarzinom der Bauchspeicheldrüse (PDAC) ist eine äußerst aggressive Krebserkrankung, die häufig erst zu spät diagnostiziert wird und nur schlecht behandelt werden kann. PDAC macht mehr als 90 Prozent der Fälle von Bauchspeicheldrüsenkrebs aus. Die Wahrscheinlichkeit, länger als fünf Jahre mit der Erkrankung zu leben, liegt bei nur acht Prozent. Zu den Risikofaktoren von PDAC zählen Alter, Diabetes, Adipositas, aber auch Lebensgewohnheiten wie Rauchen und Alkoholkonsum. Da einige dieser Faktoren weltweit zunehmen, gehen Studien davon aus, dass sich die Inzidenz von PDAC und damit verbundene Todesfälle in den nächsten

zehn Jahren verdoppeln.

Die Frühdiagnose ist deshalb von zentraler klinischer Bedeutung. Je früher man PDAC erkennt, desto höher sind die Chancen, die Krankheit aufzuhalten bzw. zu verlangsamen. Dafür benötigen Kliniken zum einen passendes Gewebematerial und zum anderen bessere Diagnosewerkzeuge. In der aktuellen Ausgabe der Fachzeitschrift *Nature Biomedical Engineering* stellt ein Forschungsteam um Matthias Meier (Helmholtz Pioneer Campus am Helmholtz Zentrum München und TUM), Meike Hohwiler und Alexander Kleger (Universitätsklinikum Ulm) eine neue und bisher einzigartige Organoid-on-Chip-Plattform vor, die den dringend benötigten Einblick in die frühe Entwicklungsphase der Bauchspeicheldrüse ermöglicht.

### Bauchspeicheldrüsen-Chip

Ein besseres Verständnis darüber, welche Mechanismen bei der Entstehung der Bauchspeicheldrüse und bei einer Krebserkrankung beteiligt sind, ist entscheidend für die Identifizierung zuverlässiger Biomarker als neue Diagnosewerkzeuge. Wissenschaftler:innen brauchen für diese Arbeit zuverlässige in-vitro-Modelle der menschlichen Bauchspeicheldrüse. Beim neuen Ansatz der Forschungsgruppe ist dafür kein Gewebe von gesunden oder erkrankten Personen mehr notwendig.

„Wir haben es geschafft, die Entwicklung der menschlichen Bauchspeicheldrüse auf einer Chip-Plattform nachzuahmen. Dafür haben wir humane pluripotente Stammzellen zu dukталen Bauchspeicheldrüsenzellen umprogrammiert. Unsere Plattform ist ein robustes Werkzeug, um die Organentwicklung nachzuvollziehen – das haben auch zeitaufgelöste transkriptomische Einzelzellanalysen bestätigt“, sagt Matthias Meier, einer der Studienleiter.

Um wichtige 3D-Merkmale des Organoids wie Form und Größe besser kontrollieren zu können, entwickelte das Team einen neuen sogenannten Microwell-Chip. Das neue Design verbesserte auch die Reproduzierbarkeit des Ansatzes. Mithilfe funktioneller Analysen der sich entwickelnden Organoiden konnte die Gruppe die Zellen so programmieren, dass sie dukталen Bauchspeicheldrüsenzellen gleichen. Schließlich entwickelten sie ein ausgereiftes Organoid mit wichtigen physiologischen Schlüsselmerkmalen einer Bauchspeicheldrüse, inklusive der Sekretion von extrazellulären Matrix-Komponenten und der interzellulären Kommunikation. „Die Nachbildung von gesunden dukталen Bauchspeicheldrüsenzellen ist entscheidend für jegliche weiteren Analysen und Schlussfolgerungen“, sagt der zweite Studienleiter Alexander Kleger.

## Neue Biomarker

Die Forschungsgruppe nutzte den neuen Chip und die Organoide bereits, um in einer Pilotstudie die neue Biomarker für PDAC im Frühstadium zu identifizieren. Dabei stieß das Team auf das Protein Filamin b, das mit der Entstehung mehrerer Krebsarten in Verbindung steht. Mithilfe einer kleinen Kohorte von PDAC-Patient:innen konnte die Gruppe Filamin b als vielversprechenden, in Flüssigbiopsien nachweisbaren, Biomarker für die Früherkennung von Bauchspeicheldrüsenkrebs bestätigten. Zusätzlich könnte der Biomarker für die Prognose des Krankheitsverlaufs hilfreich sein.

„Dass wir mit unserer Technologie nun einen neuen Früherkennungs- und potenziell prognostischen Biomarker für Bauchspeicheldrüsenkrebs ausfindig machen konnten, ist ein toller Erfolg. Damit könnten wir den Krebs künftig möglicherweise bereits in einem frühen Stadium diagnostizieren. Außerdem könnte die Technologie uns bei der Entwicklung neuer Therapien helfen, die in einem Frühstadium der Erkrankung oder sogar präventiv eingesetzt werden könnten“, erklärt Sandra Wiedenmann, Erstautorin der Studie.

Originalpublikation: Wiedenmann et al, 2021: Single-cell-resolved differentiation of human induced pluripotent stem cells into pancreatic duct-like organoids on a microwell chip. Nature Biomedical Engineering. DOI: 10.1038/s41551-021-00757-2

## Früherkennung

Krebsforschungszentrum

### **Mikro-RNAs im Blut geben Auskunft über Darmkrebsrisiko**

*Über die Bestimmung von sieben Mikro-RNAs (miRNAs) im Blut lässt sich das Risiko für Darmkrebs besser vorhersagen als mit herkömmlichen Methoden – bereits viele Jahre vor der Diagnose. In einer aktuellen Studie konnten Wissenschaftler vom Deutschen Krebsforschungszentrum und vom Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg zeigen, dass das miRNA-Profil eine höhere Vorhersagekraft als genetische oder Lebensstil-basierte Verfahren zur Risiko-Stratifizierung hat. Das könnte helfen, die Darmkrebsvorsorge in Zukunft gezielter einzusetzen.*

Darmkrebs kann weit besser als andere Krebsarten durch konsequente Früherkennung verhütet werden. Mit der Vorsorge-Darmspiegelung steht eine Technik zur Verfügung, um Darmtumoren und ihre Vorstufen frühzeitig zu identifizieren und bei der Untersuchung gleich zu entfernen. Ab dem Alter von 50 Jahren (bei Männern) bzw. 55 Jahren (bei Frauen) übernehmen die Krankenkassen eine Vorsorge-Darmspiegelung. „Allerdings wird die invasive Untersuchung längst nicht von allen Berechtigten wahrgenommen, und noch immer trifft die Diagnose Darmkrebs jedes Jahr

fast 60.000 Menschen in Deutschland“, sagt Hermann Brenner vom Deutschen Krebsforschungszentrum und vom Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg. „Die Darmkrebs-Vorsorge könnte möglicherweise viel effektiver und gezielter eingesetzt werden, wenn wir die Möglichkeit hätten, das persönliche Erkrankungsrisiko mit einem Biomarker einzuschätzen.“

In den letzten Jahren haben Wissenschaftler bereits genetische sowie Lebensstil-basierte Risikoprofile entwickelt, deren Vorhersagekraft allerdings bislang begrenzt war. Ein Team um Brenner hat nun ein neues, vielversprechendes Verfahren publiziert, mit dem das individuelle Erkrankungsrisiko einer Person genauer als bislang ermittelt werden konnte. Die Methode basiert auf der Messung sogenannter Mikro-RNAs im Blutserum.

Mikro-RNAs, kurz miRNAs, bestehen aus nur 20 bis 25 Nukleotidbausteinen. Sie enthalten keinen Bauplan für Proteine, sondern steuern eine Vielzahl an Zellfunktionen. Viele miRNAs werden ins Blut abgegeben. Inzwischen kennen Wissenschaftler bereits über tausend verschiedene dieser erst in den 1990er Jahren entdeckten Moleküle. miRNAs kontrollieren auch viele zelluläre Prozesse, die die Krebsentstehung beeinflussen. Daher wird derzeit intensiv untersucht, ob bestimmte miRNA-Expressionsmuster mit dem Auftreten bestimmter

Krebsarten in Verbindung stehen und damit sogar eine Vorhersage des Erkrankungsrisikos ermöglichen können.

Ein Forscherteam um Brenner konnte nun ein Panel von sieben miRNAs identifizieren, das eng mit dem Auftreten von Darmkrebs korrelierte. Dazu wurden zunächst insgesamt 41 miRNA-Kandidaten anhand der Literatur und eigener Vorarbeiten ausgewählt. In einem zweiten Schritt prüften die Forscher diese Moleküle im Serum von Teilnehmern der ESTHER-Studie, einer großen Längsschnittstudie, die sie seit dem Jahr 2000 in enger Kooperation mit dem Krebsregister Saarland durchführen. Insgesamt 198 der fast 10.000 ESTHER-Teilnehmer waren innerhalb von 14 Jahren nach der Blutentnahme an Darmkrebs erkrankt. Durch den Vergleich mit kreisfreien Teilnehmern konnte ein Risikoscore ermittelt werden, der am engsten mit dem Auftreten von Darmkrebs in Beziehung stand.

Doch wie verhält es sich mit der Vorhersagekraft von miRNA-Panels im Vergleich zu anderen Methoden? Die Forscher verglichen das neue Verfahren mit dem bisher aussagekräftigsten genetischen Risikoscore, der auf 140 so genannten Einzelnukleotid-Polymorphismen basiert, sowie mit einem Lebensstil-basierten Risikoprofil, das unter anderem Rauchverhalten, Körpergewicht oder den Grad der körperlichen Aktivität berücksichtigt. Dabei zeigte

sich, dass das miRNA Panel das individuelle Erkrankungsrisiko weitaus besser voraussagen konnte als die beiden anderen Verfahren. So hatten Studienteilnehmer mit den höchsten Werten des miRNA Risikokoscores (höchste 20 Prozent) ein etwa 20-fach höheres Risiko im Vergleich zu Personen mit den niedrigsten Werten (niedrigste 20 Prozent). Für den genetischen Risikoscore ergab sich bei einem entsprechenden Vergleich ein deutlich geringerer, nur etwa vierfacher Unterschied.

„Die besondere Stärke unserer Studie ist die lange Laufzeit von inzwischen 14 Jahren“, sagt Janhavi Raut, die Erstautorin der aktuellen Arbeit. „Die Blutproben der Teilnehmer wurden bereits viele Jahre vor der Darmkrebs-Diagnose gewonnen. Unsere Daten zeigen, dass die Änderungen im miRNA-Profil der Erkrankung um Jahre vorausgehen können.“

„Das miRNA-Panel ist eine vielversprechende Möglichkeit, das individuelle Darmkrebsrisiko besser abzuschätzen, als das mit bisher verfügbaren Methoden möglich war. Wenn sich die Vorhersagekraft in unabhängigen Studien mit langer Laufzeit bestätigen lässt, hätten wir einen aussagekräftigen Biomarker zur Verfügung, der die Darmkrebsvorsorge entscheidend verbessern könnte“, resümiert Studienleiter Hermann Brenner.

Originalpublikation: Janhavi R. Raut, Ben Schöttker, Bernd Holczek, Feng Guo, Megha Bhardwaj, Kaya Miah, Petra Schrotz-King and Hermann Brenner : A microRNA panel compared to environmental and polygenic scores for colorectal cancer risk prediction. Nature Communications 2021, <https://rdcu.be/ctL1T>

## Diagnostik

*InfectoGnostics – Forschungscampus Jena e. V.*  
**Krebs-Chirurgie: Jenaer Forschungsteam entwickelt bildgebendes Faser-Endoskop für Gewebediagnostik**

*Ob bei einer Krebs-Operation tatsächlich der gesamte Tumor entfernt worden ist, lässt sich mit derzeitigen Verfahren erst nach einem Eingriff mit Sicherheit feststellen. Ein interdisziplinäres Jenaer Forschungsteam hat nun ein neuartiges Faser-Endoskop vorgestellt, mit dem Tumorränder künftig bereits während der Operation direkt im Körperinneren sichtbar gemacht werden könnten. Die Sonde basiert auf einer eigens entwickelten multimodalen Faser und liefert Gewebebilder, die sowohl morphologische als auch biochemische Informationen enthalten.*

Bis Patientinnen und Patienten Sicherheit darüber haben, ob eine Krebs-Operation erfolgreich war, können unter Umständen mehrere Tage vergehen. Erst die nachträgliche histopathologische Untersuchung einer entnomme-

nen Biopsie gibt Gewissheit darüber, ob tatsächlich der gesamte Tumor entfernt worden ist. Das von dem Jenaer Forschungsteam entwickelte Faser-Endoskop hingegen eröffnet die Möglichkeit, eine Diagnose in Echtzeit zu erreichen. Die Sonde kombiniert drei Bildgebungstechniken auf einmal und liefert räumlich hoch aufgelöste Gewebebilder aus dem Körperinneren. Sie enthalten sowohl morphologische als auch biochemische Informationen.

### Diagnose in Echtzeit statt nach mehreren Tagen

„Das Endoskop bietet das Potenzial, schnell und zuverlässig zwischen gesundem und krankem Gewebe zu unterscheiden — und das in vivo, also in einer minimalinvasiven Untersuchung, bei der die Sonde direkt auf das verdächtige Gewebe aufsetzt“, erläutert Prof. Jürgen Popp, Leiter des Leibniz-Instituts für Photonische Technologien (Leibniz-IPHT) in Jena, unter dessen Leitung die neuartige Sonde erforscht wurde.

### Flexible Sonde für minimalinvasive Untersuchungen

Dazu entwickelte das Fasertechnologie-Team am Leibniz-IPHT eine spezielle mikrostrukturierte optische Glasfaser. Im Zusammenspiel mit einem intelligenten und ultrakompakten optischen Konzept der FirmaGRINTECH führt

sie zu einem vollständig faserbasierten endoskopischen Aufbau für die multimodale nicht-lineare Endoskopie. Sie nimmt Gewebebilder auf, wie sie derzeit mit einem handelsüblichen, sperrigen Laser-Scanning-Mikroskops gemacht werden und ist dabei vergleichsweise kostengünstig herstellbar. „Perspektivisch könnte die neuartige multimodale Bildsonde damit neue Möglichkeiten für eine markierungsfreie Gewebediagnostik in Chirurgie und Endoskopie eröffnen — etwa, um Tumorränder bereits während der Operation eindeutig zu erkennen“, blickt Jürgen Popp voraus.

### Genauere Erkennung von Tumor-Rändern

Dies würde nicht nur dazu beitragen, die Heilungschancen zu verbessern, sondern könnte darüber hinaus erhebliche Kosten im Gesundheitssystem einsparen, indem es teure und für die Patienten belastende Nachbehandlungen zu vermeiden hilft. Derzeit werden etwa bei Tumoren im Kopf-Hals-Bereich nach knapp jeder 10. Operation nachträglich Krebszellen aufgefunden.

Originalpublikation: Ekaterina Pshenay-Severin et al.: Multimodal nonlinear endomicroscopic imaging probe using a double-core double-clad fiber and focus-combining micro-optical concept, *Light: Science & Applications* (2021) 10:207 <https://doi.org/10.1038/s41377-021-00648-w>

## Diagnose Glioblastom – Wie geht es jetzt weiter?

**PD Dr. Michael Luchtmann informiert über die Behandlung und setzt sich für schnelles und entschiedenes Handeln im Kampf gegen das Glioblastom ein.**

Menschen, die mit der Diagnose Glioblastom konfrontiert sind, bleibt kaum Zeit, diesen Schicksalsschlag zu bewältigen. Zum einen vergeht häufig zu viel Zeit zwischen den ersten Symptomen und der Feststellung der Krankheit. Zum anderen muss dieser aggressive, schnell wachsende Hirntumor schnellstmöglich behandelt werden. Ziel ist es, die schnelle Zellteilung des Tumors mit allen verfügbaren therapeutischen Mitteln einzudämmen. Gleichzeitig gilt es, den Patient:innen trotz aller Therapien so viel Lebensqualität wie möglich zu erhalten. Auf welche Behandlungsmöglichkeiten die Medizin heute zurückgreifen kann, wie diese wirken und welche Zukunftsaussichten es gibt, weiß PD Dr. Michael Luchtmann, Neurochirurg und leitender Oberarzt der Neurochirurgie der Paracelsus-Klinik Zwickau.

*Herr Dr. Luchtmann, was zeichnet die Paracelsus-Klinik Zwickau bei der Therapie des Glioblastoms aus?*

**PD Dr. Michael Luchtmann:** Zwickau ist ein überregionales Tumorzentrum. Wir behandeln Patient:innen aus ganz Deutschland und hinsichtlich bestimmter Entitäten sogar aus der ganzen Welt. Dabei verfolgen wir einen umfassenden, interdisziplinären Ansatz, um leitliniengerecht alle uns zur

Verfügung stehenden therapeutischen Möglichkeiten anbieten zu können. Hierzu zählen neben der Operation, der Strahlen- und Chemotherapie auch modernste Verfahren wie Tumor Treating Fields (TTFields) und Nanotherm-Verfahren.

*Obwohl das Glioblastom der häufigste bösartige primäre Hirntumor im Erwachsenenalter ist und leider auch die aggressivste Form, stehen Ihnen als Neurochirurg innovative Behandlungsformen zur Verfügung – wie genau wird also das Glioblastom behandelt?*

Das Glioblastom wird leitliniengerecht mit den vier Behandlungssäulen behandelt: Zu Beginn steht die operative Therapie. Also der Versuch, insbesondere den kontrastmittelaufnehmenden Anteil des Tumors, also den Teil, den wir im MRT sehen, zu reduzieren. Dies geschieht unter bestmöglichem Erhalt der Funktionalität des Gehirns. Nach der Operation folgt eine Kombination aus Strahlen- und Chemotherapie, um ein weiteres Tumorwachstum einzudämmen. In einer dritten Phase erfolgt über mehrere Monate die ambulante Anwendung einer Chemotherapie. Gleichzeitig beginnt die Behandlung mit TTFields, eine nicht-invasive Therapie, die von den Patient:innen ambulant zu Hause durchgeführt wird.

*Woran liegt es, dass das Glioblastom so schwer zu behandeln ist?*

Ich erkläre es meinen Patient:innen gerne folgendermaßen: Das Gehirn macht uns schlau und die Tumoren des Gehirns sind leider auch schlau und häufig auch schlauer als wir Medizinerinnen und Mediziner. Das, was wir im MRT sehen, ist oft nur die Spitze des Eisbergs. Daher braucht es

Therapieansätze, die nicht nur die unmittelbare Umgebung des Tumors behandeln, sondern auch darüber hinaus. Deshalb setzen wir neben der Chemotherapie auf die Therapie mit TTFields, die als lokoregionale Therapie auf deutlich größere Gebiete im Gehirn Einfluss hat als Verfahren wie die Operation und die Bestrahlung, aber dennoch keine systemischen Nebenwirkungen mit sich bringt. Gleichzeitig ist in Zwickau die Prämisse bei der Behandlung unserer Patient:innen, dass Lebensqualität vor Radikalität steht.

#### *Welche Therapiefortschritte gab es beim Glioblastom in den letzten Jahren?*

Grundsätzlich haben sich die OP-Techniken deutlich verbessert: hier vor allem die Mikrochirurgie. Wir nutzen fluoreszierende Verfahren, die den Tumor während der Operation besser darstellen und sogar leuchten lassen. Die verfeinerte Bildgebung lässt uns die Resektionsgrenzen besser erkennen und damit auch die Abgrenzungen zu den funktionell sehr wichtigen Arealen, die wir nicht verletzen wollen. Fortschritte in der medikamentösen Chemotherapie in Form von Kombinationstherapien bringen bei bestimmten genetischen Eigenschaften einen deutlichen Vorteil. Ein großer Schritt im Rahmen der Behandlung war die Einführung der TTFields. Studien und unser Klinikalltag zeigen eine signifikante Verbesserung des mittleren Überlebens der Patient:innen und das relativ nebenwirkungsarm bei hoher Lebensqualität. Das am häufigsten mit dem Therapiegerät assoziierte unerwünschte Ereignis sind Hautirritationen.

#### *Wie sieht die Therapie mit TTFields im Alltag für die Betroffenen aus?*

Es ist eine Therapie, die ambulant, also zuhause im Alltag, angewendet wird. Die Patient:innen führen ein kleines, tragbares Gerät in einer Tasche mit sich, das elektrische Wechselfelder erzeugt und diese über Arrays an den Tumor abgibt. Dabei handelt es sich um eine Art Pflaster, welche direkt auf der rasierten Kopfhaut platziert werden. Bei der Handhabung der Therapie werden die Betroffenen vom Hersteller umfassend unterstützt. Die meisten Patient:innen haben die Therapie nach kurzer Zeit in Ihren Alltag integriert. Individuelle und konkrete Ratschläge geben Menschen mit TTFields-Erfahrungen im Rahmen eines Mentorenprogramms an Betroffene und Angehörige weiter. Trotz Behandlung kann man weiterhin seinen meisten Hobbys, Familienleben und oftmals sogar dem Beruf nachgehen - Einschränkungen im Alltag ergeben sich eher durch die Erkrankung selbst.

#### *Wie wirken TTFields auf den Tumor?*

Die elektrischen Wechselfelder der TTFields-Therapie sorgen dafür, dass die Tumorzellteilung verlangsamt oder sogar gestoppt werden kann und können somit zum Absterben der Glioblastomzellen führen. Die Tumorzellen können sich entsprechend nicht mehr vermehren. Es spielt uns Medizinerinnen und Mediziner und natürlich den Patient:innen in die Karten, dass der Tumor nicht weiterwächst. Und das mithilfe einer nicht invasiven Methode, die extrem wenig Nebenwirkungen hat und in der Regel auch keine gesunden, ruhenden Zellen beschädigt.

*Welche Fragen zu TTFields stellen Ihnen Ihre Patient:innen am häufigsten?*

Ganz klar sind es Fragen zu Nebenwirkungen, die sehr gering sind. Die häufigste Frage ist die, ob die Haare für das Verfahren rasiert werden. Hier ist die klare Antwort: ja. Weiterhin wollen Patient:innen wissen, wie oft oder lange das Gerät bei sich getragen werden muss: idealerweise kontinuierlich, auch in der Nacht.

*Gibt es andere Krebsarten, bei denen TTFields bereits erfolgreich zur Anwendung kommt?*

Neben dem Glioblastom liegt auch für die Therapie des malignen Pleuramesothelioms, eine Form von Lungenfellkrebs, eine Zulassung vor. Es laufen aktuell mehrere klinische Studien. Erforscht wird die Wirksamkeit bei Hirnmetastasen, nicht-kleinzelligem Lungenkrebs (NSCLC), Bauchspeichel-

drüsenkrebs, Eierstockkrebs, Leber- und Magenkrebs. Mich persönlich interessiert in Zukunft die Anwendung von TTFields bei Hirnmetastasen, die häufigste Tumorart im Gehirn.

*Welche Forschungen sind in der Glioblastom-Behandlung besonders aussichtsreich?*

Auf der ganzen Welt beschäftigen sich Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler mit der Erforschung des Glioblastoms. Ich hoffe, dass in Zukunft u. a. die Immuntherapie große Fortschritte bei der Behandlung von Glioblastomen leisten wird, um den Patient:innen eine personalisierte Medizin anbieten zu können. Hierfür werden vor allem individuelle biologische Faktoren, die zum Entstehen und Fortschreiten von Krankheiten beitragen, eine große Rolle spielen.



Die Sächsische  
Krebsgesellschaft  
im Internet



## Diagnostik

KiTZ Heidelberg

### Welchen Nutzen hat die Krebsgenomsequenzierung für krebskranke Kinder?

*Bei krebskranken Kindern mit einem Rückfall können Krebsgenomanalysen helfen, genauere Diagnosen zu stellen, eine passende Therapie zu finden und das Fortschreiten der Krankheit hinauszuzögern. Das zeigen die Ergebnisse der Studie INFORM des Hopp-Kindertumorzentrums Heidelberg (KiTZ) in Zusammenarbeit mit dem Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ), dem Universitätsklinikum Heidelberg (UKHD), der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) und internationalen Kooperationspartnern. Bei der Studie wurde der Nutzen molekularer Präzisionsonkologie bei Kindern weltweit erstmalig systematisch ermittelt.*

Jedes Jahr erkranken etwa 2000 Kinder in Deutschland neu an Krebs. Weil Krebs bei Kindern vergleichsweise selten ist, stehen ihnen auch viel weniger innovative Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung als Erwachsenen. Neue Ansätze wie zielgerichtete Medikamente und die Krebsimmuntherapie, die bei Erwachsenen bereits gegen einige Krebserkrankungen erfolgreich eingesetzt werden, gibt es speziell für Kinder kaum. „Moderne Therapieansätze für Kinder werden aber dringend gebraucht“,

erklärt Olaf Witt, Direktor am Hopp-Kindertumorzentrum Heidelberg (KiTZ), der die INFORM Studie leitet. Olaf Witt ist gleichzeitig Kinderonkologe am Universitätsklinikum Heidelberg (UKHD) und leitet am DKFZ die Klinische Kooperationseinheit Pädiatrische Onkologie. „Etwa ein Fünftel der jungen Krebspatienten können nicht geheilt werden, weil die üblichen Standardtherapien bei einem Rückfall nicht mehr anschlagen“, sagt Witt.

Durch die im Jahr 2015 gestartete Studie INFORM (INdividualized therapy FORe Relapsed Malignancies in childhood) sollen diese Kinder eine zweite Chance erhalten. Bei einem Rückfall suchen Ärzte und Wissenschaftler molekulare Angriffsziele, durch die sich effektivere, auf die Tumorbiologie abgestimmte Behandlungsmöglichkeiten erschließen könnten. Die Ergebnisse der Langzeitbeobachtung, die nun in der Zeitschrift Cancer Discovery veröffentlicht wurden, zeigen den Nutzen der Krebsgenomanalysen für die jungen Betroffenen. Gemeinsam mit Ärzten des UKHD und Wissenschaftlern des DKFZ sowie Kolleginnen der Fachgesellschaft GPOH entwickelte das Team am KiTZ einen Algorithmus, mit dem sie die Eignung molekularer Veränderungen in einem Tumor als therapeutische Zielstruktur in sieben Kategorien von „sehr geeignet“ bis „ungeeignet“ einstufen.

Als sehr geeignet wurden beispielsweise Erb-

gutveränderungen im Tumor eingestuft, die biologische Zielstrukturen darstellen, welche direkt durch Wirkstoffe angreifbar sind und für die es bereits zugelassene Medikamente oder laufende klinische Studien gibt. Die behandelnden Kinderonkologen an den 72 Zentren in acht europäischen Ländern konnten diese Informationen anschließend für ihre Therapieentscheidungen heranziehen.

„Insgesamt konnten wir bei 225 der insgesamt 519 Patienten genetische Zielstrukturen identifizieren, die prinzipiell therapierbar sind“, erläutert der KiTZ-Wissenschaftler und Kinderonkologe Cornelis van Tilburg als Erstautor der Studie. „Bei 42 der 519 Patienten konnten wir die Zielstrukturen als „sehr geeignet“ einstufen.“ Die Hälfte dieser Patienten erhielten auf Empfehlung ihres behandelnden Arztes daraufhin eine zielgerichtete Krebstherapie, beispielsweise im Rahmen einer klinischen Studie. Im Vergleich zu allen anderen Patienten ließ sich die Zeit ohne Fortschreiten der Krebserkrankung damit verdoppeln. Bei acht Prozent konnte zudem die genaue Tumorform auf Basis der Genomanalyse festgestellt werden.

Darüber hinaus wurde bei 39 der Patienten eine familiär bedingte genetische Veranlagung für die Krebserkrankung festgestellt, die in Beratungsangebote und Vorsorgeprogramme für Familien einfließen.

Die Ergebnisse der Studie sieht KiTZ-Direktor Stefan Pfister, Abteilungsleiter am DKFZ und Kinderonkologe am UKHD, als ersten wichtigen Schritt, um zu zeigen, dass einige der Betroffenen von modernen Krebsgenomanalysen profitieren können. „Idealerweise sollten die molekularen Diagnosen jedoch nicht erst bei einem Rückfall als letzte Hoffnung zum Einsatz kommen. Bei den meisten der jungen Krebspatienten ist die Krankheit dann schon sehr weit fortgeschritten. Könnte man den Patienten mit besonders hohem Rückfallrisiko bereits zu einem früheren Zeitpunkt eine auf sie zugeschnittene Therapie anbieten, wären diese höchstwahrscheinlich deutlich effektiver.“

Um die Präzisionsonkologie bei Kindern optimal einzusetzen, fehle es insbesondere an klinischen Studien mit neuen Medikamenten speziell für Kinder. Wie groß der Unterschied zur Erwachsenenonkologie sei, zeigt auch das Krebsgenomsequenzierungsprogramm DKFZ/NCT/DKTK MASTER für Erwachsene, dessen aktuelle Ergebnisse ebenfalls kürzlich in der Fachzeitschrift „Cancer Discovery“ veröffentlicht wurden. Bereits 18 Prozent der im Programm MASTER eingeschlossenen Patienten erhalten Therapieempfehlungen, bei denen die Kompatibilität von Zielstruktur und Medikament für die vorliegende Tumorerkrankung schon in mehreren klinischen Studien getestet werden konnte und die damit auch zuverlässiger sind. „Von solchen Zahlen sind wir in der

Kinderonkologie noch sehr weit entfernt“, betont Stefan Pfister.

Künftig sollen Patienten mit bestimmten Zielstrukturen daher vermehrt die Möglichkeit erhalten, an klinischen Studien mit besonders vielversprechenden Medikamentenkombinationen teilzunehmen. Gemeinsam mit den Patienten-Netzwerken der GPOH plant das KiTZ daher eine Reihe innovativer klinischer Studien für die jungen Patienten.

Originalpublikation: Cornelis M. van Tilburg, Elke Pfaff, Kristian W. Pajtler, Karin P.S. Langenberg et al The pediatric precision oncology INFORM registry: clinical outcome and benefit for patients with very high-evidence targets. In: Cancer Discovery (Online-Publikation 09. August 2021). Verfügbar unter: <https://cancerdiscovery.aacrjournals.org/content/early/2021/07/29/2159-8290.CD-2...>

## Therapie-Ansätze

*Krebsforschungszentrum*

### **Verunglückte Zellteilung treibt Krebszellen kindlicher Tumoren in den Tod**

*Krebsforscher haben einen Mechanismus entdeckt, mit dem sich die Selbstzerstörung von Krebszellen kindlicher Tumoren aktivieren lässt: Eine Medikamentenkombination, die bereits bei anderen Krebserkrankungen erprobt wird, führte bei Mäusen dazu, dass die Krebszellen Fehler in ihrem Erbmateriale anhäuften*

*und die Knochen- und Weichteiltumoren im Labor schrumpften. Die Wissenschaftler zeigten zudem, dass ein Schlüsselmolekül der Zellteilung als neuer Biomarker genutzt werden könnte, um die Patienten auszuwählen, die von dieser Therapie profitieren.*

Normalerweise werden genetisch entartete Zellen von einem zellulären Programm in den Selbstmord getrieben und beugen durch ihr „freiwilliges“ Ableben der Krebsentstehung vor. Krebszellen schaffen es jedoch, dem sogenannten programmierten Zelltod, auch Apoptose genannt, zu entgehen und sich weiter zu teilen. Ihr instabiles Erbgut bringt ihnen dabei sogar Wachstumsvorteile und macht sie therapieresistent.

Im Gegensatz dazu verhält sich das Genom bei bestimmten Krebsarten im Kindesalter, wie z. B. dem Ewing-Sarkom, bemerkenswert ruhig und man findet nur wenige solcher genomischen und chromosomalen Umlagerungen. Ewing-Sarkome sind hochaggressive Tumoren, die sich in Knochen- oder Weichteilgeweben bilden können und hauptsächlich bei Kindern und Jugendlichen vorkommen. „Viele Standardtherapien versagen gerade bei dieser Krebsart, sodass neue Behandlungsoptionen dringend erforderlich sind“, sagt Thomas Grünwald, Leiter der Arbeitsgruppe Translationale Pädiatrische Sarkomforschung am KiTZ und der gleichnamigen Abteilung am DKFZ.

Gemeinsam mit Wissenschaftlern der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München und des Deutschen Konsortiums für Translationale Krebsforschung (DKTK) suchte das Team um Grünewald einen Weg, sich die genetische Stabilität der kindlichen Krebszellen zunutze zu machen und sie gezielt in den Tod zu treiben. „Die Krebszellen von Kindern reagieren noch auf die Signale des programmierten Zelltods. Unsere Hoffnung war daher, dass wir nur genügend Durcheinander im Genom der Zellen anrichten müssen, damit sie ihre Selbstzerstörung einleiten“, erläutert Grünewald.

Eine geeignete molekulare Schwachstelle hatten die Wissenschaftler schon bei früheren Arbeiten ins Auge gefasst: das Protein PRC1. „PRC1 trägt zur stabilen Teilung der Tumorzellen bei und wird durch ein mutiertes Krebsgen im Ewing-Sarkom verstärkt gebildet“, erklärt die Erstautorin der Studie Jing Li, die das molekulare Zusammenspiel des mutierten Gens mit PRC1 intensiv untersucht hat.

Durch Kombination zweier Hemmstoffe, die bereits in klinischen Studien gegen andere Krebserkrankungen erprobt werden, gelang es den Wissenschaftlern, die PRC1-Aktivität und damit die Zellteilung der Krebszellen gezielt zu stören. Die neugebildeten Krebszellen häuften vermehrt Erbfehler an und bildeten vielfache Chromosomensätze, was zu bizarrem Aussehen führte und Zellen mit riesigen Zellkernen

entstehen ließ. Tumoren mit diesen „Monsterzellen“ schrumpften, selbst wenn die Krebszellen bereits vorher resistent gegenüber der Therapie geworden waren, so zeigte die Studie in Mäusen. Die abnormale Zellteilung und ungleiche Chromosomenverteilung sorgte bei den Zellen dafür, dass ihre Apoptose-Maschinerie wieder funktionierte. Dies war jedoch nur in Tumoren mit einem hohen PRC1-Spiegel der Fall.

„Frühere Ergebnisse ließen zunächst eigentlich vermuten, dass die hier eingesetzte Wirkstoffkombination bei Patienten mit Ewing-Sarkom eher nicht vielversprechend ist“, sagt Grünewald. „Die neuen Daten geben uns jetzt Hoffnung, dass sie bei Patienten mit einer hohen PRC1-Aktivität jedoch durchaus wirksam sein könnten. Es zeigt einmal mehr, wie wichtig es ist, Krebstherapien an den molekularen Hintergrund des Tumors anzupassen.“ Ob sich der PRC1-Spiegel als zuverlässiger Biomarker eignet, wollen die Wissenschaftler jetzt mit weiteren Untersuchungen überprüfen und bei Erfolg in einer klinischen Studie weiterentwickeln.

Originalpublikation: Jing Li et. al. Therapeutic targeting of the PLK1-PRC1-axis triggers cell death in genomically silent childhood cancer. In: Nature Communications (Online Publikation 16. September 2021). DOI: 10.1038/s41467-021-25553-z

## Therapie-Ansätze

*Unimedizin Mainz*

### **Neuer Ansatz für verbesserte Krebsimmuntherapie entdeckt**

*Im Rahmen einer Studie ist es Wissenschaftlern der III. Medizinischen Klinik und Poliklinik und des UCTs der Universitätsmedizin Mainz gelungen, das therapeutische Potenzial eines p53 Isoforms in T-Zellen zu belegen. Dieser Forschungsfortschritt könnte zu einer verbesserten adoptiven, T-Zell-basierten Krebsimmuntherapie führen.*

Ein vielversprechender Ansatz in der Behandlung von Tumorerkrankungen ist die Krebsimmuntherapie. Sie basiert auf der Erkenntnis, dass das Immunsystem in der Lage ist, Krebszellen zu erkennen und das Tumorwachstum zu kontrollieren. Allerdings können hemmende Einflüsse in der unmittelbaren Umgebung des Tumors dazu führen, dass keine effektive Immunantwort gegen Krebszellen entsteht. Wissenschaftler der III. Medizinischen Klinik und Poliklinik und des Universitären Centrums für Tumorerkrankungen der Universitätsmedizin Mainz (UCT Mainz) haben nun herausgefunden, wie sich diese Hindernisse möglicherweise überwinden lassen: durch gesteigerte Expression der vom Tumorsuppressor p53 abgeleiteten Isoform  $\Delta 133p53\alpha$ .

T-Lymphozyten, auch T-Zellen genannt, können als Teil des menschlichen, erworbenen Immunsystems entartete Körperzellen, wie beispielsweise Krebszellen, erkennen und vernichten. Daher lassen sie sich grundsätzlich für eine gezielte, personalisierte Krebsimmuntherapie nutzen. Ziel dieser Therapieform ist es, das Immunsystem gegen den Krebs zu mobilisieren. Eine erfolgversprechende Strategie stellt die adoptive T-Zell-Therapie dar. Diese basiert auf dem Gentransfer eines sogenannten T-Zell-Rezeptors (TZR). T-Zellen werden aus dem Körper der Patientinnen und Patienten entnommen und dann ex vivo (außerhalb des Körpers) mit Tumor-spezifischen T-Zellrezeptoren ausgestattet, also gegen Tumorzellen sensibilisiert, damit sie nach dem Rücktransfer in den Organismus gegen die Krebszellen wirksam vorgehen können. Ebenfalls aussichtsreich ist die CAR-Therapie. CAR steht hier für chimäre-antigen Rezeptoren. Die Therapie zeichnet sich dadurch aus, dass entnommene T-Zellen gentechnisch mit einem chimären Antigenrezeptor, also einem gentechnologisch veränderten künstlichen Rezeptor, modifiziert werden. Die veränderten T-Zellen werden anschließend dem Körper der Patienten wieder zugeführt, wo sie dann das entsprechende Antigen aufspüren und Krebszellen eliminieren können.

In vielen Tumoren führen jedoch verschiedene Mechanismen zu einer gestörten T-Zellfunktion, sodass keine effektive Immunantwort gegen Krebszellen entstehen kann. Die betroffenen Krebspatienten konnten somit bisher nicht von der Krebsimmuntherapie profitieren. Wissenschaftlich bereits bekannt ist, dass die Resistenz der Tumoren weitgehend von der Zusammensetzung des Tumormikromilieus beeinflusst wird, und dass eine starke und lang anhaltende T-Zell-Aktivität gegen Krebszellen ein entscheidender Faktor dafür ist, wie gut Tumoren auf die neuartigen Krebsimmuntherapien ansprechen.



Daher sind die Wissenschaftler der Frage nachgegangen, wie T-Zellen durch genetische Veränderungen resistenter gegen Einflüsse im Tumormilieu werden können, die sie in ihrer Aktivität hemmen. Dabei untersuchten die Forscher insbesondere, ob und wie sich verhindern lässt, dass die T-Zellen nach einer be-

stimmten Anzahl von Zellteilungen verfrüht altern und aufhören sich zu teilen, also wie ihre Vermehrungsfähigkeit erhalten werden kann.

Im Rahmen der Studie konnte gezeigt werden, dass die Modifikation mit  $\Delta 133p53\alpha$  den Stoffwechsel der T-Zellen so anpasst, dass sich die T-Zellen weiter vermehren und sie dadurch effektiver und widerstandsfähiger werden.  $\Delta 133p53\alpha$  ist eine p53 Isoform, also ein Protein vom selben Gen und ähnlichem Aufbau, aber unterschiedlicher Funktion des Zellzyklusregulators und Tumorsuppressors p53. Durch die Überexpression von  $\Delta 133p53\alpha$  ist es möglich, die replikative zelluläre Seneszenz in Antigenrezeptor-modifizierten T-Zellen zu umgehen.

Dieser Forschungsfortschritt könnte zu einer verbesserten adoptiven, T-Zell-basierten Krebsimmuntherapie führen. Darüber hinaus könnten die gewonnenen Erkenntnisse auch wertvolle Therapieansätze für andere Krankheiten im Zusammenhang mit Immunoseneszenz – wie chronische Infektionskrankheiten und Autoimmunerkrankungen – liefern.

Originalpublikation: Legscha KJ, Antunes Ferreira E, Chamoun A, et al.; „ $\Delta 133p53\alpha$  enhances metabolic and cellular fitness of TCR-engineered T cells and promotes superior antitumor immunity.“; Journal for ImmunoTherapy of Cancer 2021;9:e001846. DOI: 10.1136/jitc-2020-001846

## Roboter-assistierte Eingriffe bei Tumoren an der Niere



Krebserkrankungen der Nieren sind keine Seltenheit. Allein in Deutschland werden über 14.000 Neuerkrankungen jährlich registriert – vor allem ältere Menschen sind betroffen. Häufiger als Frauen trifft es Männer (1). Zu den Risikofaktoren gehören beispielsweise Adipositas, Rauchen, eine ausgeprägte Nierenschwäche oder Bluthochdruck (2).

Die wichtigste Behandlung in den frühen Stadien von Nierenkrebs ist die Operation. Oftmals muss die erkrankte Niere operativ teilweise oder sogar vollständig entfernt werden. Wenn sich Metastasen gebildet haben, wird häufig (zusätzlich) eine systemische Therapie empfohlen. Bei Eingriffen an der Niere haben sich die Operationstechniken deutlich weiterentwickelt: Die organerhaltende Therapie wurde von der Europäischen Gesellschaft für Urologie (EAU) als Standardtherapie bei Nierenzelltumoren festgelegt (3). Bei operativen Eingriffen an der Niere werden häufig sogenannte minimalinvasive Eingriffe durchgeführt und auch von der EAU empfohlen (3). Dabei setzt die Operateurin oder der Operateur wenige millimeterlange Schnitte am Körper der Patientin oder des Patienten und führt über schlanke Hülsen, sog. Trokare, Instrumente und ein Endoskop ein. Über einen Bildschirm wird das Operationsfeld mit den Instrumenten visualisiert. Diese minimalinvasive Art des Operierens verläuft meistens schonender als eine sogenannte offene Operation mit einem langen Schnitt.



Eine Möglichkeit, eine minimalinvasive Operation an der Niere, beispielsweise eine Nierenteilresektion oder eine radikale Nephrektomie (die teilweise oder komplette operative Entfernung einer der beiden Nieren) durchzuführen, ist die des roboter-assistierten Operierens.

Die Ärztin bzw. der Arzt sitzt dabei, nachdem die Trokare gesetzt, die Instrumente und Optik eingeführt und mit dem Robotik-System verbunden wurden, an einer Steuerkonsole und steht nicht direkt am Operationstisch. In die Konsole wird ein Bild über das Endoskop übertragen, das das Operationsfeld im Bauchinneren um ein Vielfaches (meist 10-fach, bis 40-fach) vergrößert und in einem hochauflösenden Format (3D-HD) zeigt. Durch die räumliche Wahrnehmung kann man das Operationsfeld präzise einschätzen. Die Steuerung der Operationsinstrumente erfolgt ebenfalls über die Konsole, indem die Bewegungen der Hände, Handgelenke und Finger ohne spürbare Latenz und über die Roboterarme in präzise und zitterfreie Bewegungen auf die chirurgischen Instrumente übertragen werden, die an drei Roboterarmen befestigt sind.

Ein häufig genutztes roboter-assistiertes Operationssystem ist das da Vinci-Operationssystem, mit dem schon über acht Millionen Eingriffe weltweit durchgeführt wurden. Es findet an vielen Krankenhäusern weltweit bei verschiedensten Eingriffen und Indikationen Anwendung, unter anderem in der Urologie, der Gynäkologie und

der Allgemein- und Thoraxchirurgie.

Priv.-Doz. Dr. med. habil. Olaf Reichelt, Chefarzt der Klinik für Urologie und Kinderurologie des Helios Klinikums Aue, verfügt mittlerweile über große Erfahrung im Bereich der roboter-assistierten operativen Urologie. Bei einer vollständigen Nierenentfernung setzt er es häufig, bei Nierenteilresektionen ausnahmslos, ein roboter-assistiertes Operationssystem ein (4). Dies betrifft aber nicht nur zahlreiche onko-chirurgische Eingriffe an Niere, Prostata und Harnblase, sondern auch rekonstruktive Eingriffe zur Harnableitung wie die Anlage von Darmersatzblasen (Neoblasen), Harnleiterneueinpflanzungen, uro-gynäkologische Eingriffe und Eingriffe bei Kindern.



PD Dr. med. habil. Olaf Reichelt

*Aus welchem Grund arbeiten Sie in Ihrer Klinik mit einem roboter-assistierten Operationssystem und was sind aus Ihrer Sicht die Hauptvorteile der roboter-assistierten Operationen für Patientinnen und Patienten (gegenüber der klassisch-laparoskopischen Chirurgie)?*

„Die Robotik erweitert meiner Meinung nach die Möglichkeiten der Urologie erheblich und

ermöglicht im Wesentlichen eine operative Präzision, die man auch mit langjähriger Expertise auf dem Gebiet der klassischen Laparoskopie nicht im vergleichbaren Maß erzielen kann. Dies gilt insbesondere für kleine OP-Felder und rekonstruktive Eingriffe, die mit Hilfe der zusätzlich verfügbaren Freiheitsgrade, die das System bietet, außerordentlich erleichtert oder überhaupt erst ermöglicht werden. Gute Beispiele sind die Retzius-sparing-Prostatektomie-Technik (5) und die Nierenteilresektion: Klassisch-laparoskopisch galt sie über viele Jahre als eine der anspruchsvollsten Eingriffe in der Uro-Onkologie, mit dem roboter-assistierten System hat sie sich in Aue zum ersten und wichtigsten Ausbildungseingriff entwickelt. Das roboter-assistierte Operieren ist aus meiner Sicht eine der bedeutendsten Innovationen in der Geschichte unseres Fachgebietes.“

*Welche Patientinnen und Patienten sind besonders für roboter-assistierte Eingriffe geeignet?*

„Für die Robotik eignet sich nahezu jede Patientin und jeder Patient. Seltene Ausnahmen sind mehrfach voroperierte Personen mit fortgeschrittenen bzw. Rezidiv-Befunden.“

*Welches Potential sehen Sie für roboter-assistierte Operationen im Bereich der Niere?*

„Das Potential ist hoch: Wir führen bereits jetzt sehr viele Eingriffe an der Niere roboter-assistiert durch, z. B., wie bereits erwähnt, alle Nierenteilre-

sektionen. Und ich glaube, dass auch zukünftige Innovationen wie z.B. die fusionierte intraoperative Bildgebung, d.h. die Kombination aus analoger und digitaler Information („Augmented Reality“) nicht nur an die Robotik gebunden, sondern durch sie erleichtert wird.“

## Literatur

- 1: Roboter Koch-Institut, Zentrum für Krebsdaten: Nierenkrebs ICD-10 C64, 2017, abrufbar unter: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Nierenkrebs/nierenkrebs\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Nierenkrebs/nierenkrebs_node.html)
- 2: A. Sauck et al., Journal für Urologie und Urogynäkologie: Roboterassistierte Laparoskopie in der Nierenchirurgie, 2017, 24 (1),12-15, abrufbar unter: <https://www.kup.at/kup/pdf/13821.pdf>
- 3: B. Ljungberg et al., European Association of Urology (EAU): Arnhem, The Netherlands: Guidelines on renal cell carcinoma, 2013, abrufbar unter: [www.uroweb.org/gls/pdf/10\\_Renal\\_Cell\\_Carcinoma\\_LRV2.pdf](http://www.uroweb.org/gls/pdf/10_Renal_Cell_Carcinoma_LRV2.pdf)
- 4: O. Reichelt, Helios Klinikum Aue, Klinik für Urologie und Kinderurologie: Diagnostik- und Therapiespektrum, DaVinci-, 3D-Laparoskopische und minimalinvasive Eingriffe, 2019, abrufbar unter: [www.helios-gesundheit.de/fileadmin/UWS\\_Kliniken/Klinikum\\_Aue/BilderUndDokumenteFachabteilungen/Urologie/20190514-web-broschue-re-100x210mm-leistungsspektrum-urologie-aue-helios.pdf](http://www.helios-gesundheit.de/fileadmin/UWS_Kliniken/Klinikum_Aue/BilderUndDokumenteFachabteilungen/Urologie/20190514-web-broschue-re-100x210mm-leistungsspektrum-urologie-aue-helios.pdf)
- 5: Davis M. Retzius-Sparing Robot-Assisted Robotic Prostatectomy: Past, Present, and Future. Urol Clin North Am. 2021 Feb;48(1):11-23.

Mit freundlicher Unterstützung von Intuitive Surgical Medizinische Geräte, CE 2460, Konsultieren Sie die Gebrauchsanweisungen vor der Anwendung. © 2021 Intuitive Surgical, Inc. Alle Rechte vorbehalten. Produktnamen sind Marken oder eingetragene Marken der jeweiligen Inhaber. Siehe [www.intuitive.com/trademarks](http://www.intuitive.com/trademarks).

# Klinik für Urologie und Kinderurologie

## Helios Klinikum Aue

Zertifiziertes Uroonkologisches Zentrum mit Empfehlung der Deutschen Krebsgesellschaft e.V.

An der o.g. Klinik werden jährlich ca. 400 minimalinvasive operative Eingriffe, davon 150 an der Niere, durchgeführt. Die Operateure, die die da Vinci-Technologie anwenden, verfügen über fast 20-jährige Erfahrungen auf diesem Gebiet.

Ansprechpartner:

Priv.-Doz. Dr. med. habil. Olaf Reichelt, Chefarzt der Klinik für Urologie und Kinderurologie

Gartenstraße 6, 08280 Aue

Tel.: (03771) 58 - 1238

E-Mail: [olaf.reichelt@helios-gesundheit.de](mailto:olaf.reichelt@helios-gesundheit.de)



## Therapie-Ansatz

*TU München*

### **Molekulare Achillesferse von Darmkrebszellen entdeckt – ein Ansatz für neue Therapien**

*Experten konnten erstmals Unterschiede im Fettstoffwechsel von Darmkrebszellen belegen.*

Woher zieht ein bösartiger Tumor die Energie, die er braucht, um immer weiter wachsen zu können? Das ist eine zentrale Frage der Krebsforschung. Denn: Kennt man die Energiequelle, könnte man dem Tumor vielleicht die Zufuhr abschneiden, ihn sozusagen „aushungern“. Die Grundlagen genau dafür haben jetzt Forscher und Mediziner der Technischen Universität München (TUM) am Universitätsklinikum rechts der Isar und am ZIEL – Institute for Food & Health – in Freising gelegt, in Kooperation mit Kollegen der Universitäten in Regensburg, Dresden, Leiden (NL) und des Weill Cornell College in New York. Sie lieferten erstmals Belege dafür, dass sich der Fettstoffwechsel in gesunden Zellen der Darmschleimhaut und Darmkrebszellen „grundlegend unterscheidet“, wie Prof. Klaus-Peter Janssen, Biologe in der Chirurgischen Klinik und Poliklinik des Universitätsklinikums rechts der Isar sagt. „Daraus könnten sich neuartige Möglichkeiten der Krebstherapie ergeben, die direkt im ver-

änderten Stoffwechsel des Tumors ansetzen.“

„Einige Messungen deuteten bereits darauf hin, dass sich der Fettstoffwechsel in gesunden Zellen und Krebszellen deutlich unterscheidet“, erklärt Janssen. Allerdings: Die Ergebnisse dieser Arbeiten waren sehr inkonsistent. So schienen einige der Untersuchungen solche Unterschiede zu belegen, andere ergaben ein gegenteiliges Ergebnis. „Diese Frage war bislang sehr umstritten“, bestätigt Janssen.

Um Klarheit zu schaffen, entnahmen Chirurgen am Klinikum rechts der Isar Gewebeproben aus operativ entfernten Tumoren von insgesamt 144 Patienten mit Darmkrebs. Die Betroffenen hatten vor dem Eingriff ihre Erlaubnis gegeben, die Proben für wissenschaftliche Zwecke nutzen zu dürfen. „Ohne die Unterstützung der Patienten wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen“, betont Janssen. Die Gewebeproben wurden vor Ort umgehend aufbereitet und anschließend am ZIEL in Freising sowie an der Universitätsklinik Regensburg per „Massenspektrometrie“ analysiert. Das ist ein biochemisches Verfahren, mit dem sich nach spezieller Vorbereitung Art und Masse bestimmter Moleküle in einem Gewebe quantitativ bestimmen lassen – in diesem Fall von rund 200 verschiedenen Lipiden.

Um zu belegen, dass die Messergebnisse keine Zufallsbefunde, sondern reproduzierbar sind,

wurden die Patienten zwei Gruppen („Kohorten“) zugeteilt, die entnommenen Gewebeproben separat analysiert, um die Ergebnisse anschließend miteinander zu vergleichen. Ergänzend wurden Analysen von Gewebeproben einer weiteren Gruppe von 20 Darmkrebs-Patienten verglichen, die an der Universität Dresden unabhängig davon untersucht worden waren.

### Wie ein „Fingerabdruck“: Spezifische Lipid-Signatur von Darmkrebszellen belegt

So konnten die Forscher in allen drei Kohorten den Beleg dafür liefern, dass „Darmkrebszellen tatsächlich eine spezifische Lipid-Signatur haben“, sagt Janssen, dass sie also ein bestimmtes Muster verschiedener Lipid-Moleküle aufweisen – „gewissermaßen ein Fingerabdruck, mit dem sich sehr zuverlässig Krebszellen von normalen Zellen unterscheiden lassen. Diese Signatur hat auch prognostische Bedeutung, erlaubt also Aussagen über den Krankheitsverlauf.“

Die Veränderungen im „Lipidom“, der Gesamtheit der Lipide in einer Zelle, betraf dabei hauptsächlich sogenannte Sphingolipide und Glycerolipide. Diese Unterschiede spiegelten sich auch auf genomischer Ebene wieder: So konnten die Forscher nachweisen, dass die Aktivität bestimmter Gene, die den Bauplan für verschiedene Enzyme liefern, ebenfalls stark

verändert war. Enzyme sind funktionelle Eiweiße, die unter anderem wichtig für die Herstellung von Stoffwechselprodukten wie Lipiden sind. Genau hier könnte man ansetzen, um Krebszellen die Energiezufuhr abzuschneiden und so ihr Wachstum zu bremsen – indem man Wirkstoffe findet, die gezielt einzelne dieser Enzyme aktivieren oder hemmen, um so den Krebs medikamentös auszuhungern.



### Enge Kooperation von Forschern und Medizinern entscheidend

Ganz entscheidend für den Durchbruch in der umstrittenen Frage nach Unterschieden in der Lipid-Signatur war dabei die enge Zusammenarbeit und räumliche Nähe von Forschern und Medizinern im Universitätsklinikum rechts der Isar sowie die Kooperation mit den Kollegen der TUM in Weihenstephan, die es in dieser Form nur selten gibt. Dabei war sie hier ganz be-

sonders wichtig. Denn: „Lipide in Gewebeproben sind besonders sensible Moleküle, die sich zum Teil rasch verändern und leicht zerfallen“, erklärt Janssen. Wird entnommenes Tumorgewebe daher nicht sofort nach der Entnahme schockgefroren, fachgerecht weiterverarbeitet und gelagert, ist ein Teil der besonders empfindlichen Lipide bereits zerstört und das Ergebnis der Analyse somit verfälscht. Genau das könnte möglicherweise ein Grund für die Inkonsistenz bisheriger Studien gewesen sein: Nicht überall ist so eine enge Zusammenarbeit gewährleistet. Dass eine Lagerung von Gewebeproben unter nicht optimalen Bedingungen und über längere Zeit das Lipid-Muster verändert, konnten Janssen und seine Kollegen in ihrer aktuellen Arbeit ebenfalls klar belegen. Sie konnten zeigen, dass manche Lipide in Gewebeproben stabil bleiben, somit gut als „Biomarker“ geeignet sind, andere dagegen rasch abgebaut werden, zum Teil bereits eine Stunde nach der Operation völlig verändert sind.

### Stichwort „Lipidomics“ – ein neues Forschungsfeld

Der Stoffwechsel gesunder und kranker Zellen unterscheidet sich – und damit auch die Art und Menge der darin entstehenden Moleküle wie Zucker, Eiweiße (Proteine) und Lipide, also fettartige Moleküle. Die Lipide sind wichtig für die Energiegewinnung und Speicherung einer Zelle, aber auch als zentrale Bestand-

teile von Zellmembranen oder als Signalmoleküle. „Die Gesamtheit aller Lipide einer Zelle bezeichnet man dabei als Lipidom“, erklärt Prof. Klaus-Peter Janssen. Von diesem Begriff leitet sich „Lipidomics“ ab – „ein ganz neues Feld der Forschung“. Darin geht es darum, das „Lipidom“ verschiedener Zellen miteinander zu vergleichen - und aus Unterschieden sowie Veränderungen Rückschlüsse zu ziehen: Wie unterscheidet sich also zum Beispiel das Lipid-Muster einer Darmkrebszelle im Vergleich zu einer gesunden Zelle der Darmschleimhaut? Gibt es womöglich Veränderungen, die typisch für Krebszellen sind – und lässt sich dieses Wissen nutzen, um gezielt neue Wirkstoffe zu entwickeln? „Lipidomics“ ist ein Teilbereich der bekannteren „Metabolomics“. Dieser Fachbereich schließt alle Stoffwechselprodukte einer Zelle mit ein, das „Metabolom“ also. Der Fokus vieler Arbeitsgruppen lag bislang meist auf Zuckern, Nukleinsäuren (DNA, RNA) und Eiweißen, die sich leichter analysieren lassen. Lipide sind nicht nur sensitiver. „Sie waren auch mit den gängigen Methoden lange Zeit nur schlecht und sehr aufwendig messbar“, sagt Janssen. „Erst seit sich das geändert hat, sind sie ins Zentrum gerückt.“

Originalpublikation:

<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.05.009>

## Therapie

GDC e. V.

### Krebsmittel mit integrierter Lampe

*Tiefenwirksame photodynamische Therapie: Photosensibilisator beleuchtet sich selbst*

Therapien sollen hoch wirksam aber möglichst nebenwirkungsfrei sein – eine Herausforderung besonders im Fall von Krebs. Ein chinesisches Forschungsteam hat jetzt eine neuartige photodynamische Tumortherapie für die Behandlung tief liegender Tumore entwickelt, die ohne externe Bestrahlung auskommt: Die notwendige Lichtquelle ist in den Wirkstoff mit „eingebaut“ und wird selektiv in der Mikroumgebung von Tumoren „angeschaltet“, wie das Team in der Zeitschrift *Angewandte Chemie* berichtet.

Die klassische photodynamische Therapie ist eine nichtinvasive Tumor-Therapie, die aufgrund ihrer spezifischen räumlichen und zeitlichen Selektivität sehr schonend verläuft. Zunächst wird ein sogenannter Photosensibilisator verabreicht und dann die Region, in der sich der Tumor befindet, mit Licht bestrahlt. Der Photosensibilisator wird durch das Licht angeregt. Ein Teil der aufgenommenen Energie wird anschließend auf Sauerstoffmoleküle übertragen. Dabei entstehen reaktive Sauerstoff-Spezies, die die Tumorzellen zerstören.

Aufgrund der begrenzten Eindringtiefe des benötigten sichtbaren oder UV-Lichts in Gewebe ist diese Methode jedoch nur für oberflächliche Tumore geeignet.

Das Team um Xiaolian Sun (China Pharmaceutical University, Nanjing) und Guoqiang Shao (Nanjing Medical University) hat jetzt eine neue tiefenwirksame photodynamische Tumor-Therapie entwickelt, die auf Bestrahlung von außen verzichten kann, da der Photosensibilisator seine „Lampe“ selbst mitbringt und selbsttätig erst im Tumor „anknipst“.

Der „intelligente“ Wirkstoff besteht aus vier zu einem Molekül verknüpften Bausteinen: einem Photosensibilisator (Pyropheophorbid-a), einem pH-Sensor (Diisopropylamino-Gruppe), einem Polymer (Polyethylenglykol) und der „Lampe“ (die Aminosäure Tyrosin mit einem radioaktiven Iod-131-Isotop). Bei pH-Werten von gesundem Gewebe sind die Moleküle fest zu Nanopartikeln aggregiert. In dieser kompakten Form ist die „Beleuchtung“ ausgeschaltet (gequencht) und der Wirkstoff damit unwirksam. Tumorgewebe hat dagegen einen etwas saureren pH-Wert. Der pH-Sensor verändert dort seine Struktur und sorgt so für einen Zerfall der Nanopartikel – das Leuchten wird angeschaltet, reaktive Sauerstoffspezies entstehen und töten die Tumorzellen ab.

Aber wie funktioniert die „eingebaute Lampe“? Das Iod-Isotop Iod-131 sendet bei seinem radioaktiven Zerfall  $\beta$ -Strahlung, d. h. Elektronen, und  $\gamma$ -Strahlung aus. Auf ihrem Weg polarisieren die Elektronen aufgrund ihrer Ladung Atome und regen sie zu Dipol-Schwingungen an, die daraufhin elektromagnetische Wellen aussenden, also Licht. Normalerweise löschen diese Wellen sich sofort gegenseitig aus. Im dichten, wässrigen Milieu der Zellen sind (anders als im Vakuum) die vom I-131 erzeugten Elektronen jedoch schneller unterwegs als das Licht. In einem solchen Fall ist die Auslöschung der Wellen nur unvollständig und es entsteht ein bläuliches Licht, die sogenannte Tscherenkow-Strahlung. Diese regt die Photosensibilisatoren ausreichend an, um Tumorzellen zu zerstören. In Zellkultur und im Tiermodell zeigte der neue Wirkstoff eine starke Tumor-Inhibierung bei geringer Toxizität und minimalen Nebenwirkungen auf gesundes Gewebe.

Originalpublikation:

<https://doi.org/10.1002/ange.202107231>

## Immuntherapie

Medizinische Universität Innsbruck

### **Kombinierte Tumorimpfung verstärkt krebstötende Immuneffekte**

*Wirkmechanismus der Mischimpfung gegen Krebs aufgedeckt: Die Kombination zweier Impfstoffe ist nicht nur gegen COVID-19 vielversprechend – sondern auch bei Krebs. In einer gemeinsamen Studie mit der Med-Uni Wien und Biotech-Partnern aus der pharmazeutischen Industrie ist es einem Team um den Krebsexperten Guido Wollmann von der Medizinischen Universität Innsbruck gelungen, die Vorteile der heterologen Tumorimpfung zu beleuchten.*

Das Prinzip der Immuntherapie, bei der das körpereigene Abwehrsystem gegen einen Tumor scharfgemacht werden soll, ist bereits mehr als hundert Jahre alt. Parallel verfolgt die Forschung seit langer Zeit das Konzept der Krebsimpfung, welche die Wirkung der Immuntherapie zusätzlich befeuern soll, indem sie den Abwehrzellen einen – von allen schädlichen Eigenschaften befreiten - Tumorbestandteil präsentiert. Wissenschaftler um Guido Wollmann, Leiter des Christian-Doppeler-Forschungslabors für Virale Immuntherapie gegen Krebs am Institut für Virologie der Medizinischen Universität Innsbruck, haben zusammen mit Kooperationspartnern die Me-

chanismen geklärt, die hinter der verbesserten Ansprechrate auf sogenannte heterologe Tumorimpfungen stecken. Die Ergebnisse sind heute im renommierten Fachjournal Nature Communications veröffentlicht worden.

### Drei starke Effekte der Mischimpfung

„Wir wollten untersuchen, ob ein Mehrwert erzeugt werden kann, wenn wir unser reines onkolytisches Virus VSV-GP mit dem auf einem Protein basierenden Krebsvakzin KISIMA-TAA des Genfer Start-ups AMAL Therapeutics kombinieren“, schildert Wollmann die Ausgangslage des Projektes vor vier Jahren. Der erwünschte Synergie-Effekt blieb jedoch aus, woraufhin die Innsbrucker WissenschaftlerInnen ihre verwendete tumorabtötende Virusvektor-Impfung VSV-GP mit dem in KISIMA-TAA ebenfalls vorhandenen Fragment der Erbinformation eines Tumors zu VSV-GP-TAA aufrüsteten und das Virus damit zugleich als Genfahre benutzten. Die KrebsexpertInnen testeten die Wirkweise der Kombinationsimpfung in vier verschiedenen Tumormodellen und damit in deutlich mehr als bisherige Publikationen. Die Modelle repräsentierten jeweils unterschiedliche Tumorarten beim Menschen. Zudem wurden auch verschiedene Tumor-Antigen-Klassen (z. B. Virusantigene oder jene von Tumormutationen) adressiert. Dabei stellte sich heraus, dass die günstigste Kombination in einer Erstimpfung (Primer) mit der Proteinplattform KI-

SIMA und der Auffrischung (Booster) mit der Virusvektor-Impfung besteht. Im Wesentlichen konnten dadurch drei positive Effekte erzielt werden:

1. Die T-Zellen (sog. Wächterzellen) zeigen sich deutlich potenter und polyfunktioneller, indem sie beispielsweise wesentlich mehr Zytokine und weitere Substanzen zur Tumorabtötung freisetzen. In der Verteilung der T-Zellen-Phänotypen gibt es eine Entwicklung hin zu mehr langlebigen Wächterzellen mit Gedächtnisfunktion.
2. Bei der Injektion eines onkolytischen Virusvektor-Vakzins kommt es zu einer Infektion im Inneren des Tumors. Das Immunsystem nimmt das Virus als Pathogen wahr. „Tumore haben tendenziell ein immunhemmendes Umfeld. Die Virusinfektion öffnet die Tore zum Tumor. Wir haben gesehen, dass es in der heterologen Kombination zur stärksten Einwanderung von zytotoxischen T-Zellen, zur starken Infiltration mit dendritischen Zellen sowie zu einer Repolarisierung der Fresszellen vom hemmenden Typ hin zu aktivierten Fresszellen“, erläutert Wollmann.
3. Am Modell eines Tumors, der von vornherein bisher nicht auf die Immuntherapie anspricht, stellte sich heraus, dass die Effekte der Mischimpfung durch die zusätzliche Gabe der Checkpoint-Inhibitor-Therapie (Immuntherapie-Art, Anm.) verstärkt werden.

Für ihre Analyse der T-Zellen in Qualität und Quantität zogen die ForscherInnen die Methode der Durchflusszytometrie heran. Nach den unterschiedlichen Behandlungsstrategien erhoben sie außerdem jeweils ein Genexpressionsprofil, das veranschaulichte, welche Gene hoch- bzw. herunterreguliert werden.

### Bedeutung und Ausblick

„Unsere Studie hat wissenschaftliche Grundlagen gesetzt, welche die Vorteile der heterologen Vakzin-Kombination aufzeigen und das mit zwei Plattformen, die sich schon in fortgeschrittener präklinischer bzw. klinischer Entwicklung befinden. Daher ist ein zeitnahe Beginn der klinischen Testphase der Mischimpfung mit KISIMA-TAA und VSV-GP-TAA geplant“, stellt Wollmann in Aussicht. An der Studie waren neben Wollmanns Christian-Doppler-Labor und AMAL Therapeutics, das Innsbrucker Biotech-Startup Viratherapeutics, ein Team um den Pathologen Lukas Kenner (Department für Experimentelle Pathologie, Medizinische Universität Wien und Institut für Pathologie der Veterinärmedizinische Universität Wien) sowie das pharmazeutische Unternehmen Boehringer Ingelheim beteiligt.

Originalpublikation: A modular self-adjuvanting cancer vaccine combined with an oncolytic vaccine induces potent anti-tumor immunity; Nat Commun 12, 5195 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41467-021-25506-6>

## Therapie

*JMU Würzburg*

### Mit einem Pilzmedikament Prostatakrebs bekämpfen

*Forschungsteams aus Würzburg und Heidelberg haben einen neuen Angriffspunkt zur Behandlung von Prostatakarzinomen entdeckt – mit einem Medikament, das sonst bei Pilzinfektionen eingesetzt wird.*

Dass ein Medikament mehr als nur ein Krankheitsbild behandeln kann, ist nicht unbedingt selten. Dass es sich um sehr unterschiedliche Krankheitsbilder handelt und das Medikament zudem ein schweres Leiden wie Krebs behandeln könnte, ist jedoch ein bedeutender Fund. Forschende aus der Julius-Maximilians-Universität (JMU) Würzburg, dem Universitätsklinikum Würzburg (UKW) und dem Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) Heidelberg ist nun ein solcher Fund gelungen: Mit dem Medikament Terbinafin bei Prostatakarzinomen.

Das Forschungsteam konnte in einer Studie aufzeigen, dass Prostatakarzinome große Mengen des Enzyms Squalen Epoxidase (SQLE) bilden. SQLE wird in Zellen für die Synthese von Cholesterin gebraucht und das Team konnte zeigen, dass das Enzym das Wachstum von Prostatakarzinomzellen fördert. Das Ziel war in einem nächsten Schritt die Blockade von SQLE.

## Tumorzellen sterben ab

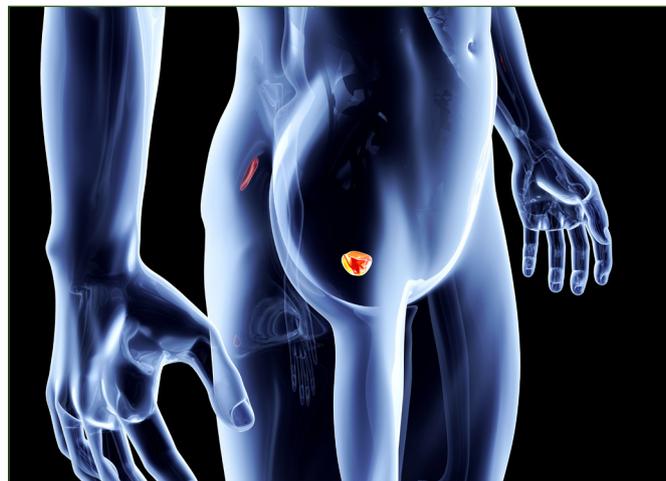
Die Blockade gelang mit dem Medikament Terbinafin. Dieses Medikament blockiert die Funktion von SQLE und wird normalerweise zur Behandlung von Pilzinfektionen verwendet. Bei Mäusen, denen humane Prostatakarzinomzellen implantiert wurden, zeigte die Gabe von Terbinafin ein Absterben von Tumorzellen und eine Reduktion des Tumorwachstums. Außerdem konnte das Team zeigen, dass eine SQLE-Blockade bei Prostatakarzinompatienten zu einer Reduktion des Prostata-spezifischen Antigens (PSA) führte. Dieses wird im Blut von Prostatakarzinompatienten nachgewiesen und ist ein Marker für das Fortschreiten der Krankheit. „Unsere Studie hat gezeigt, dass SQLE eine neuartige Zielstruktur für die Behandlung von fortgeschrittenem Prostatakrebs sein könnte und dass Hemmstoffe von SQLE in klinischen Studien genauer untersucht werden sollten“, erklärt Almut Schulze, Professorin und Abteilungsleiterin am DKFZ.

„Eine Weiterentwicklung des Wirkprinzips von Terbinafin könnte eine neue Therapie für Patienten mit fortgeschrittenen Prostatakarzinomen darstellen“, erklärt Dr. med. Charis Kalogirou, Oberarzt und Erstautor der Studie von der Klinik und Poliklinik für Urologie und Kinderurologie am UKW.

„Ein solches ‚repurposing‘ von existierenden Medikamenten hat große Vorteile, da Wirkung und Sicherheitsprofile bereits bekannt sind.“

## Klinische Studie als nächster Schritt

Der nächste Schritt wäre daher die Ausweitung der Studienergebnisse auf eine größere Gruppe von Patienten. „Daher prüfen wir gerade die Möglichkeiten für eine klinische Studie“, so Schulze.



Originalpublikation: Kalogirou C, Linxweiler J, Schmucker P, Snaebjornsson MT, Schmitz W, Wach S, Krebs M, Hartmann E, Puhr M, Müller A, Spahn M, Seitz AK, Frank T, Marouf H, Büchel G, Eckstein M, Kübler H, Eilers M, Saar M, Junker K, Röhrig F, Kneitz B, Rosenfeldt MT and Schulze A.: MiR-205-driven downregulation of cholesterol biosynthesis through SQLE-inhibition identifies therapeutic vulnerability in aggressive prostate cancer, Nature Communications 08/2021, doi: 10.1038/s41467-021-25325-9

## Tumortestung: Hilfe auf dem Weg zur passenden Therapie

Genetische Veränderungen in den Krebszellen genau zu kennen kann es erleichtern, eine passende Therapie zu finden. Damit man versteht, was Ärzt:innen über Krebserkrankungen und Therapien sagen und dann auch mitreden kann, ist es wichtig, dass man seinen Krebs genau kennt: Die genaue Bezeichnung, welche Eigenschaften er hat, gibt es bereits Metastasen, sind die Lymphknoten betroffen oder gibt es genetische Veränderungen des Tumors? Denn jeder Krebs ist anders. Die Entwicklungen in der Krebsbehandlung gehen in Riesenschritten voran und die Therapien richten sich immer mehr nach den einzelnen Eigenschaften der Krebszellen. Im Folgenden gehen wir im Detail auf die Bezeichnungen bei der Einteilung in Krebsstadien ein.

### Klassifikation von Tumoren

Um spezifische Eigenschaften der Krebszellen bestimmen zu können, erfolgen in der Regel zunächst eine Blutentnahme und die Entnahme einer Gewebeprobe (Biopsie). Mikroskopische Untersuchungen dieser Proben erlauben Rückschlüsse auf die Krebseigenschaften. Zusätzlich können unterschiedliche bildgebende Verfahren zum Einsatz kommen:

- Röntgen- und Ultraschalluntersuchungen
- Endoskopische Untersuchungen
- Computertomographie (CT)
- Positronen-Emissions-Tomographie (PET) oder Magnetresonanztomographie (MRT)

Diese Bestimmung der Tumoreigenschaften ist notwendig, um eine zielgerichtete Therapie auszuwählen. Die Klassifizierung erfolgt nach internationalen Kriterien.

### TNM-Klassifikation

Tumore werden in verschiedene Stadien eingeteilt. Diese Einteilung richtet sich nach den folgenden Kriterien:

- Größe und Ausbreitung des Primärtumors (T für Tumor)
- Fehlen oder Vorhandensein von naheliegenden Lymphknotenmetastasen (N für Node = Lymphknoten)
- Vorhandensein von Fernmetastasen (M für Metastasen)

Durch Zahlen (T1 bis T4, N0 bis N2 und M0 bis M1) wird der Tumor noch detaillierter beschrieben. Anhand dieser Einteilung kann eine weitere Klassifizierung vorgenommen werden, das sogenannte Staging. Es gibt Aufschluss über die Prognose der Krebserkrankung.

### Beispielhafte Tumorklassifikation

**T1 N0 M0** ist ein kleiner Tumor ohne Lymphknotenbefall und ohne Fernmetastasen

**T4 N2 M1** ist ein großer Tumor mit Lymphknotenbefall und Fernmetastasen

## Grading

Die mikroskopische Untersuchung des entnommenen Tumorgewebes gibt Hinweise auf die Beschaffenheit des Krebsgewebes. Dabei wird die Abweichung des entarteten Gewebes gegenüber dem gesunden Körpergewebe bestimmt. Dieser Vorgang heißt Grading und es gibt vier verschiedene Stufen:

G1 – gut differenziert (weniger bösartig)

G2 – mäßig differenziert

G3 – schlecht differenziert

G4 – nicht differenziert (sehr bösartig)

Nicht oder wenig ausdifferenzierte Tumoren ähneln dem gesunden Gewebe am wenigsten und sind am bösartigsten und aggressivsten. Sie können schneller wachsen, Metastasen bilden oder nach einer Therapie wiederkehren (rezidivieren).

## Weitere Klassifikationskriterien

Zusätzlich kann angegeben werden, ob die Tumorzellen sich in den Lymphbahnen (L0 bis L1), in den Blutgefäßen (V0 bis V2) oder in das die Nervenzellen umgebende Gewebe (Pn0 bis Pn1) ausgebreitet haben. Nach einer Operation wird noch unterschieden, ob Resttumorgewebe vorhanden ist (R0 bis R2).

## Mit der Tumortestung die genetischen Tumoreigenschaften bestimmen

Um die verschiedenen Eigenschaften eines Tumors zu bestimmen, kann ein sogenannter Einzelmarkertest durchgeführt werden. Dafür wird mithilfe einer Biopsie eine Probe des Tumors entnommen und im Labor auf genetische Veränderungen (Mutationen) untersucht. Von einigen Mutationen ist bekannt, dass sie die Entstehung von Tumoren beeinflussen. Dazu gehören unter anderem Veränderungen in HER2 bei Brustkrebs, EGFR und ALK bei Lungenkrebs und BRAF bei Hautkrebs.

Besonders bei Menschen mit fortgeschrittenem, metastasiertem oder seltenem Krebs, bei denen die Standardtherapien bereits ausgeschöpft sind, können genetische Tumortests neue Therapieoptionen eröffnen. Denn wenn die genetischen Veränderungen eines Tumors entschlüsselt sind, kann die Therapie genau darauf abgestimmt werden. Die spezifischen Informationen helfen den Patient:innen und den Ärzt:innen bei der weiteren Therapieplanung: Sie können mit bereits bestehenden Therapien oder laufenden klinischen Studien abgeglichen werden. Auch wenn keine Mutationen entdeckt wurden, kann das bei der Therapieentscheidung helfen und gegebenenfalls wenig erfolgversprechende Behandlungen ersparen.



## Checkliste zur Tumordiagnostik

Bei vielen Krebserkrankungen ist die Voraussetzung für eine individuelle Behandlung eine Testung des Tumors auf genetische Veränderungen in den Krebszellen.

Diese zu kennen ist wichtig, denn dadurch können Sie gemeinsam mit dem Behandlungsteam die weiteren Schritte der Behandlung besprechen und mitentscheiden.

Diese Checkliste soll Ihnen dabei helfen, einen genauen Überblick über Ihre Erkrankung zu erhalten. Sie können sie gemeinsam mit Ihrem Behandlungsteam durchgehen.

# DAS KWORT

## Über das K Wort

Das K Wort begleitet Sie und Ihre Angehörigen in jeder Phase des Lebens mit Krebs. Das K Wort unterstützt Sie dabei, Ihren eigenen Weg zu finden und „JA“ zum Leben zu sagen. Die Website an Ihrer Seite: Vom Verdacht bis nach der Therapie. Im Bereich „Rund um den Krebs“ finden Sie Antworten auf viele Fragen, die Sie nach der Diagnose oder im Verlauf der Erkrankung beschäftigen können. Sie erfahren, weshalb jede Erkrankung einzigartig ist und was das für Sie bedeutet – verständlich erklärt und wichtig zu wissen.

## Wegweiser und Kompass: Praktische Hilfestellung für Orientierung im Alltag

Die Krebsdiagnose kann das ganze Leben auf den Kopf stellen. Nach und nach kommen viele Fragen auf: Wie kann ich zu meiner Genesung und Gesundheit beitragen? Welche Unterstützungsmöglichkeiten gibt es? Wie kann ich mich im Bürokratiedschungel zurechtfinden? Antworten, Anregungen und Anleitungen finden Sie unter der Rubrik „Mit Krebs leben“. Im Bereich „Unterstützung“ finden Sie nützliche Checklisten und Ratge-

ber zum Herunterladen oder Bestellen. Außerdem finden Sie hier unseren Newsletter, um auf dem neusten Stand zu bleiben.

[www.daskwort.de/unterstuetzung/hilfreiche-links-und-adressen](http://www.daskwort.de/unterstuetzung/hilfreiche-links-und-adressen)

## Menschen, die zum Thema „Krebs“ etwas zu sagen haben: Expert:innenwissen und persönliche Einblicke

Unter der Rubrik „Starke Stimmen“ finden Sie Interviews, Erfahrungsberichte und den Podcast „Auf ein K Wort“. Lassen Sie sich von Expert:innen, anderen Betroffenen und ihren Angehörigen inspirieren, die ihre Erlebnisse und Erkenntnisse auf dem K Wort teilen.

Weitere Informationen zur Tumortestung finden Sie auf [www.daskwort.de](http://www.daskwort.de) unter dem Suchbegriff „Tumortestung“

[www.daskwort.de](http://www.daskwort.de)



Dieser Text wurde von der Roche Pharma AG zur Verfügung gestellt

## Therapie

*Universität Leipzig*

### **Neue „Schlüssel“ zum Ausschalten von Krebszellen: Hybrid-Wirkstoffe „Borinostats“ nutzen Bor statt Kohlenstoff**

Als der Chemiker Dr. Christoph Selg fast täglich zwischen zwei unterschiedlichen Laboren an der Universität Leipzig pendelte, verknüpfte er auf diese Weise auch zwei Wissenschaftsdisziplinen. Indem er und seine Kolleginnen und Kollegen die Pharmazie und die Anorganische Chemie zusammenbrachten, ist es ihnen gelungen, eine Gruppe vielversprechender potenzieller Wirkstoffe für die Krebstherapie zu entwickeln: die sogenannten „Borinostats“.

Zahlreiche Krebstherapeutika beruhen auf der gezielten Bekämpfung kranken Gewebes, ohne dabei gesundes Gewebe in Mitleidenschaft zu ziehen. Eine probate Methode, um zwischen Gut und Böse zu unterscheiden, ist die gezielte Blockade von Enzymen, die in Krebszellen übermäßig stark produziert werden. Der Stoffwechsel der Zelle wird dadurch so sehr gestört, dass der kontrollierte Zelltod eingeleitet wird und die Krebszelle schließlich abstirbt, wohingegen gesunde Zellen weitgehend unbehelligt bleiben.

Eine Enzymfamilie, die die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler gezielt blockieren

können möchten, ist die der 18 Histondeacetylasen (HDACs), denn sie spielt bei einigen Krebserkrankungen, aber auch bei HIV, Entzündungs- und Immunerkrankungen sowie bei neurodegenerativen und parasitären Erkrankungen eine zentrale Rolle. Die Forscherinnen und Forscher arbeiten daran, nach dem Schlüssel-Schloss-Prinzip Wirkstoffe zu entwickeln, die exklusiv die Enzymtasche des gewünschten Enzyms blockieren, ohne aber die Funktionen anderer Enzyme zu beeinträchtigen. Die gesuchten „Schlüssel“ funktionieren als sogenannte Inhibitoren und werden im Fall der Histondeacetylasen als HDACi bezeichnet.

**Ziel: Anorganische Bausteine in die Entwicklung der Wirkstoffe integrieren**

Am Institut für Pharmazie der Universität Leipzig forschte die Arbeitsgruppe um Prof. Dr. Finn K. Hansen (bis Sommer 2020 Juniorprofessor für Pharmazeutische und Medizinische Chemie an der Universität Leipzig; seit Kurzem Professor für Pharmazeutische Chemie an der Universität Bonn) seit einigen Jahren an solchen HDACi. Üblicherweise greifen Forscherinnen und Forscher dabei auf die hauptsächlich Kohlenstoff-basierten Synthesebausteine der Organischen Chemie zurück. Das Problem: Die Auswahl an möglichen Bausteinen ist begrenzt. Um die Bibliothek zu erweitern, schloss sich Hansens Gruppe deshalb mit der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Dr. h. c. Evamarie Hey-

Hawkins am Institut für Anorganische Chemie zusammen, die das Know-how und die Infrastruktur zur Verfügung stellte, um nun auch anorganische Bor-basierte Bausteine in die Entwicklung von HDACi zu integrieren.



Nachwuchswissenschaftler Dr. Christoph Selg setzte die Synthesearbeiten um und pendelte dafür für einige Monate zwischen den Laboren der beiden Arbeitsgruppen. „Bor-Verbindungen sind oft sehr luft- und wasserempfindlich, deshalb mussten die Synthesen der anorganischen Bausteine unter einer Schutzgas-Atmosphäre in speziellen Apparaturen durchgeführt werden“, erklärt er. „Die Labore der Hey-Hawkins-Gruppe sind auf diese sogenannte Schlenk-Technik spezialisiert. Sicher verpackt wurden die Verbindungen dann zur Synthese der fertigen Wirkstoffe ins Institut für Wirkstoffentwicklung (IWE) transportiert.“

Das Ergebnis: Die neuen Wirkstoff-Moleküle bestanden nun zur einen Hälfte aus herkömmlichen organischen HDACi-Wirkstoffgerüsten

und zur anderen Hälfte aus anorganischen Bor-Clustern (Carboranen). Die Leipziger Forscherinnen und Forscher taufte sie „Borinostats“.

### Wirksam und präzise steuerbar

In umfangreichen in-vitro-Tests am Institut für Wirkstoffentwicklung der Universität Leipzig, am Pharmazeutischen Institut der Universität Bonn und an der Klinik für Kinder-Onkologie, -Hämatologie und Klinische Immunologie des Universitätsklinikums Düsseldorf stellte sich heraus, dass die neuen Verbindungen nicht nur sehr wirksam waren, sondern sich auch besonders präzise auf das Enzym Histondeacetylase 6 steuern ließen, das bei der Behandlung von Krebs besonders relevant ist.

„Mit diesem neuen Konzept stehen nun ‚Schlüssel und Generalschlüssel‘ für HDACs zur Verfügung. Unsere ‚Borinostats‘ stellen ein vielversprechendes Fundament für weitere anorganisch-pharmazeutische kooperative Forschungsansätze dar“, so Selg. Die Ergebnisse zu den neuen Wirkstoffen wurden kürzlich in der renommierten Fachzeitschrift *Chemical Science* publiziert.

Originalpublikation: „Borinostats: solid-phase synthesis of carborane-capped histone deacetylase inhibitors with a tailor-made selectivity profile“, [www.doi.org/10.1039/d1sc02268g](https://www.doi.org/10.1039/d1sc02268g)

# THERAPIE GIBT ANLASS ZUR HOFFNUNG

**Prof. Dr. med. habil. Jan-Peter Warnke, Chef-  
arzt der neurochirurgischen Abteilung der  
Paracelsus Kliniken Sachsen Standort Zwickau.**

Seit vielen Jahren ist Prof. Dr. med. habil. Jan-Peter Warnke Leiter der neurochirurgischen Abteilung an der Paracelsus Klinik Zwickau. Er und sein Ärzteteam der Abteilung bieten eine neurochirurgische Versorgung auf höchstem Niveau. Die innovativen Therapieverfahren, ein moderner Hybrid-OP und die jahrzehntelange fachliche Erfahrung des Teams bedeuten für den Patienten eine hohe Sicherheit. Als eine von vier Kliniken in Europa bietet die Abteilung das NanoTherm Therapiesystem zur Behandlung von Glioblastomen an. Das innovative Verfahren behandelt solide Glioblastome mittels magnetischer Nanopartikel und bedeutet für betroffene Patienten neue Hoffnung.

*Herr Prof. Dr. Warnke:*

*Wie sehen Sie die Entwicklung der NanoTherm Therapie für Glioblastom Patienten?*

Wir bieten diese Therapie seit nunmehr fast 2 Jahren in Zwickau an und haben nennenswerte gute Erfolge erzielt. Das zeigen uns die aktuellen Daten, welche wir anlässlich des CNS „Congress of Neurological Surgeons“ in Texas USA ausgewertet und vorgestellt haben. Im Zuge dieser Datenerfassung werden wir in Zukunft eine Kooperation mit weiteren Zentren in Europa schließen und mit diesen eng zusammenarbeiten.

*Herr Prof. Dr. Warnke:*

*Was können Sie zu den aktuellen Daten sagen?*  
Wichtig ist es, dass noch weitere Daten ausgewertet werden müssen. Bisher kann man zu den Daten sagen, dass diese von Januar 2020 bis Juni 2021 ausgewertet und ein signifikant längeres Überleben von Patient\*innen mit einem rezidivierenden Glioblastom gegenüber der „Standardtherapie“ festgestellt werden konnte. Nach wie vor können wir das Glioblastom nicht heilen, aber wir möchten jedem Patienten Zeit schenken. Wie viel Zeit es am Ende ist, hängt von vielen weiteren Faktoren ab.

*Herr Prof. Dr. Warnke:*

*Was müssen Patienten beachten, wenn sie sich für das NanoTherm Therapiesystem entscheiden?*

Absolut wichtig ist es, dass sich die Patienten frühzeitig über das Verfahren informieren und Kontakt zu unserer Klinik aufnehmen. Wir sehen zunehmend Patienten, die unsere Klinik zu spät aufsuchen und das Tumorrezidiv zu weit fortgeschritten ist. Im optimalen Verlauf nehmen Patienten bereits in der Primärtherapie zu uns Kontakt auf und wir besprechen gemeinsam einen individuellen Therapieplan..

*Herr Prof. Dr. Warnke:*

*Wie können Patienten Kontakt zu Ihnen aufnehmen?*

Wir haben eigens für das NanoTherm Therapiesystem einen Ansprechpartner für Patienten.

**Ansprechpartner für Patienten:**

Herr Schürer

Telefon: 0375 - 590 1628

Mail: christian.schuerer@paracelsus-kliniken.de



## Das NanoTherm® Therapiesystem

### Glioblastome schonend und effektiv behandeln.

Das NanoTherm® Therapiesystem ermöglicht die Behandlung von Glioblastomen 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 gelöste, 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 Wechselfeld, das bis zu 100.000 Mal in der Sekunde seine Polarität wechselt, dazu gebracht, Wärme zu erzeugen. Ziel der Therapie ist es in Abhängigkeit von den erreichten therapeutischen Temperaturen im jeweiligen Behandlungsgebiet und der Behandlungsdauer werden die Krebszellen mit der begleitenden Radio- und oder Chemotherapie zerstört. Über die Art der Applikation der Nanopartikel entscheidet der behandelnde Neurochirurg individuell.

Diese Technik ermöglicht es, den Tumor von innen heraus zu bekämpfen oder nach einer operativen Entfernung des Tumors vereinzelte, in der Resektionshöhlenwand 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® Therapie System 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 Tumoresektion auf die Resektionshöhlenwand appliziert. Die magnetischen, eisenoxidhaltigen Partikel werden 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 Umkreis von 40 cm des Tumors entfernt werden müssen (hiezuh zählen metallische Zahnfüllungen, Zahnkronen, metallischer Zahnersatz, künstliche Gelenke, Schrauben u.ä.) – diese 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. Behandlungssitzungen im Magnetwechselfeld

Der NanoActivator® ist ein speziell entwickeltes medizintechnisches Gerät, das ein 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. Danach ist die NanoTherm Therapie abgeschlossen.

#### 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 Glioblastomen in Deutschland und allen Mitgliedstaaten der Europäischen Union.

Die Wirksamkeit des NanoTherm® Therapiesystems wurde erfolgreich in klinischen Studien getestet und kommt seither bei der Behandlung von Glioblastomen zum Einsatz.

# HIRNTUMOR MACHT KEINE PAUSE.



Seit fast 2 Jahren grassiert in unserer Welt eine Pandemie durch das Coronavirus. Du sollst möglichst Kontakte vermeiden und zu Hause bleiben. Aber ein **HIRNTUMOR MACHT KEINE PAUSE**. Mach auch du keine Pause, vor allem nicht, wenn Behandlungen, Diagnostik oder Therapien anstehen. Die Kliniken werden alles tun, um so sicher wie nur möglich zu sein. Egal ob Hirntumor oder eine andere Art von Krebs: Du hast **KEINE** Zeit zu warten, denn der Krebs tut es auch nicht. Bitte, begib Dich in Behandlung.

*#terminvereinbaren*

Eine Initiative von:



[www.diagnose-glioblastom.de](http://www.diagnose-glioblastom.de)

## Therapie

*Universität des Saarlandes*

### **Forscher finden ideale Methode für Suche von Körperzellen nach Krankheitserregern und Tumorzellen**

Abwehrzellen müssen möglichst schnell dorthin gelangen, wo zum Beispiel Krankheitserreger eindringen oder Tumorzellen wuchern. Auf der Suche nach solchen Feinden nutzen die Zellen chemische Markierungen als Wegmarken. Wissenschaftler der Saar-Uni haben nun mit einer statistischen Methode gezeigt, dass die Suche um 50 Prozent effizienter ist, wenn sich die Zellen an die letzten zwei Markierungen erinnern.

„Stellen Sie sich vor, Sie suchen mit einem Metalldetektor in einer Wüste nach einem Goldnugget. Die Wüste nach dem Zufallsprinzip abzusuchen, wäre intuitiv nicht die effizienteste Strategie; aber in geraden Linien zu gehen, wäre auch nicht sinnvoll.“ So umschreibt Professor Heiko Rieger das Problem, welches auch körpereigene Abwehrzellen haben, wenn sie auf die Suche nach Eindringlingen wie zum Beispiel Krankheitserregern gehen oder Tumorzellen aufspüren müssen, die sie vernichten müssen, bevor ihr Wachstum außer Kontrolle gerät.

Der Sprecher des an der Universität des Saarlan-

des angesiedelten Sonderforschungsbereichs 1027 „Physikalische Modellierung von Nicht-Gleichgewichtsprozessen in biologischen Systemen“ hat gemeinsam mit seinem Mitarbeiter Dr. Hugues Meyer die Frage untersucht, wann eine Zelle besonders effizient bei der Suche nach schädlichen Eindringlingen und Zellen ist. Besonderes Augenmerk haben die beiden Forscher dabei auf das „Gedächtnis“ der Zellen gelegt; dabei handelt es sich um spezielle biochemische Markierungen, welche die Zelle absetzt, um einen Ort zu kennzeichnen. Dies geschieht entweder, um andere Immunzellen zu rekrutieren und Hilfe zu erhalten, um so einen Tumor oder eingedrungene Bakterien in einer Wunde zu töten; oder um mitzuteilen, dass ein Gebiet bereits abgesucht wurde und nicht erneut abgesucht werden muss.

„Mathematisch gesehen sind solche Gedächtnisprozesse oft schwer zu quantifizieren und vorherzusagen“, erklärt Hugues Meyer. Das theoretische Verständnis solcher Prozesse im Körper ist aber von grundlegender Bedeutung zum Beispiel für die zielgenaue Entwicklung hochwirksamer Therapien gegen Krankheiten wie Krebs. Hugues Meyer und Heiko Rieger haben dieses Problem nun mit den Mitteln der theoretischen statistischen Physik betrachtet.

„Tatsächlich ist es uns dabei im Computermodell gelungen, die Effizienz solcher Prozesse zu quantifizieren“, erklärt Hugues Meyer. Die Si-

mulationen der Physiker zeigten insbesondere, dass ein Kurzzeitgedächtnis die Suche effizienz bereits erheblich steigern kann, und sie sagten die optimalen Strategien voraus, die man verfolgen sollte, um am effizientesten zu sein. Kurz: Sie konnten vorhersagen, auf welchem Weg eine Zelle ihren Feind am schnellsten finden kann. „Dabei hat sich herausgestellt, dass die Suche dann am effizientesten ist, wenn die Zelle – oder in unserer Simulation ein sogenannter Suchagent – auf ihrem Weg einfache Anweisungen wie ‚in zwei Schritten nach links, dann in drei Schritten nach rechts‘ nach wohldefinierten Wahrscheinlichkeiten befolgt“, so der theoretische Physiker. Anders gesagt: Die Zelle muss auch mal einen Hinweis ignorieren, um möglichst effizient zu sein. Der Goldsucher in der Wüste muss Hinweisen folgen und ab und an auch mal zufällig vom Weg abweichen. „Mit dieser Strategie und bereits mit einer Erinnerung an die letzten beiden Schritte sinkt die durchschnittliche Zeit zum Auffinden des Ziels um mehr als 50 Prozent im Vergleich zu einer blinden Zufallssuche“, nennt Hugues Meyer eines der zentralen Ergebnisse der Forschungsarbeit.

Für Immunzellen im Speziellen ziehen die Forscher daher ein folgendes Fazit: „Wenn die Zelle den chemischen Hinweis ignoriert, wird sie blindlings und ineffizient suchen. Wenn sie sich andererseits zu sehr auf den Hinweis verlässt, wird sie dazu neigen, in geraden Linien

zu gehen und noch weniger effizient zu sein. Es muss also ein richtiges Gleichgewicht gefunden werden“, so Hugues Meyer.

Originalpublikation: Meyer, H., Rieger, H.: Optimal non-markovian search strategies with n-step memory; Phys. Rev. Lett. 127, 070601, <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.127.070601>

## Therapie

*Universität Leipzig*

### **Verbesserte Behandlung bei unbekanntem Tumoren im Kopf-Hals-Bereich**

*Patienten mit Lymphknotenmetastasen eines unbekanntem Tumors im Kopf-Hals-Bereich haben nach neuen Erkenntnissen von Leipziger Wissenschaftlern die Chance auf eine individuellere Behandlung und ein längeres Leben. Im Universitären Krebszentrum Leipzig (UCCL) ist es den Experten gelungen, die Diagnostik und Therapie des sogenannten CUP-Syndroms im Kopf-Hals-Bereich, also Krebs mit unbekanntem Primärtumor, zu verbessern.*

Den Angaben des deutschen Krebsregisters zufolge sind Krebserkrankungen in verschiedenen Bereichen der Kopf-Hals-Region zusammengezählt die sechsthäufige Gruppe. Überwiegend handelt es sich dabei um Plattenepithelkarzinome. Zwischen drei und neun Prozent dieser diagnostizierten Plattenepithelkarzinome fallen Ärzten durch Schwellungen

des Halses auf. Dabei handelt es sich um Metastasen, Tochtergeschwülste eines unbekanntes Tumors.

Da eine chirurgische Entfernung eines bisher unsichtbaren Tumors schwierig ist und die Ursache der Metastasen auch mit einer Computer-Tomographie (CT) verborgen bleibt, haben Patienten mit CUP-Tumoren (cancer of unknown primary) ein hohes Risiko, zu versterben. Die Lebenserwartung eines CUP-Erkrankten beträgt im Durchschnitt weniger als ein Jahr. Über interdisziplinäre Zusammenarbeit am Universitären Krebszentrum Leipzig (UCCL) wurden Verbesserungen in der Diagnose der zuvor verborgenen Primärtumore, ein größerer Behandlungserfolg und ein längeres Überleben der Patienten mit CUP der Kopf-Hals-Region erzielt.

Eine standardisierte Diagnostik unter Verwendung modernster radiologischer und nuklearmedizinischer Untersuchungsverfahren und deren Kombination im sogenannten PET-CT (Positronen-Emissions-Tomografie), ermöglichte den Leipziger Experten, zuvor unauffällige Tumore zu erkennen. Durch die nachfolgende klinische Untersuchung unter Vollnarkose, inklusive einer Entfernung der Rachenmandeln, konnten Primärtumore häufiger gefunden und entfernt werden. Die schonend durchgeführte, aber dennoch vollständige Ausräumung der Lymphknoten aus den bevorzugt weitere

Metastasen enthaltenden Regionen des Halses durch die Chirurgen, und die umfangreiche molekular-pathologische Untersuchung der entfernten Lymphknoten, waren von zentraler Bedeutung.

Originalpublikation: Wichmann et al., Standardized Diagnostics Including PET-CT Imaging, Bilateral Tonsillectomy and Neck Dissection Followed by Risk-Adapted Post-Operative Treatment Favoring Radio-Chemotherapy Improve Survival of Neck Squamous Cell Carcinoma of Unknown Primary Patients. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.682088>

## Therapie

*Universitätsmedizin Mainz*

### **Studie zur Behandlung von Speiseröhrenkrebs gibt Anlass zur Hoffnung**

*Das „New England Journal of Medicine“ berichtet über den erfolgreichen Einsatz einer adjuvanten Immuntherapie als eine neue und erfolgversprechende Behandlungsoption für Patienten mit wiedergekehrtem Speiseröhren- oder oberen Magen-Krebs. Dabei handelt es sich um Ergebnisse der Phase III-Studie Check-Mate 577. Die neue Therapie hat nun die europäische Zulassung erhalten.*

Forschern der Universitätsmedizin Mainz ist es in Zusammenarbeit mit internationalen Kooperationspartnern gelungen, eine neue und erfolgversprechende Behandlungsoption für

Patienten mit wiedergekehrtem Speiseröhren- oder oberen Magen-Krebs zu entdecken. Wird die bisherige Standardbehandlung, bestehend aus Chemo- und Bestrahlungstherapie sowie einer Operation, um eine postoperative medikamentöse Immuntherapie ergänzt, sinkt das Risiko eines Rezidivs und die Patienten haben eine höhere Chance, länger ohne erneute Krebserkrankung zu leben. Die Ergebnisse der Phase III-Studie CheckMate 577 sind in der renommierten Fachzeitschrift „New England Journal of Medicine“ veröffentlicht und haben nun zur europäischen Zulassung geführt.



Bei Patienten mit Krebserkrankungen der Speiseröhre (Ösophagus) und des oberen Magens bildet sich nicht selten bereits kurz nach intensiver Behandlung des erstmals aufgetauchten Tumors ein Rezidiv, also eine erneute Krebserkrankung. Bislang bestand die Standardbehandlung von Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Speiseröhren- oder oberen Magen-Karzinom aus der Kombination einer sogenannten neoadjuvanten, also vorbereitenden, Chemo- und Bestrahlungstherapie und einer sich daran anschließenden operativen Entfernung des Tumors. Mit dieser Therapiekombination ist es jedoch nicht gelungen, das Risiko eines Rezidivs für längere Zeit zu verringern.

Mit dem Ziel, die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs zu senken und somit den betroffenen Patienten die Chance auf ein längeres Überleben bieten zu können, haben sich Wissenschaftler der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik der Universitätsmedizin Mainz an der internationalen, randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten Phase-III-Studie „Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer“, kurz Checkmate 577, beteiligt.

In dieser evaluierten Prof. Dr. Markus Möhler, Leiter der gastroenterologisch-onkologischen Ambulanz der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik der Universitätsmedizin Mainz,

und Kollegen bei Patienten, bei denen keine pathologisch komplette Remission erzielt wurde und die Erkrankung weiterhin diagnostisch nachweisbar war, eine postoperative, sogenannte adjuvante Therapie. Dafür wählten sie einen immunonkologischen Ansatz: Ein Medikament, das das Immunsystem nach einer Tumoresektion gezielt unterstützt und dazu aktiviert, weiter vorhandene, aber nicht sichtbare Krebszellen abzuwehren und dadurch verhindert, dass sich Metastasen bilden. Bei dem Wirkstoff handelt es sich um einen Immuncheckpoint-Inhibitor, den monoklonalen Anti-PD-1-Antikörper Nivolumab.

Diese im New England Journal of Medicine ausführlich beschriebene adjuvante Immuntherapie zeigte bei den Studienteilnehmern positive Wirkung: Sie lebten im Durchschnitt 22 Monate länger und damit doppelt so lange ohne erneute Tumorerkrankung wie diejenigen Probanden, die lediglich ein Placebo erhielten. Den Wissenschaftlern der Universitätsmedizin Mainz und den kooperierenden Forscherteams ist es somit erstmals gelungen, bei Patienten mit fortgeschrittenem und mit verschiedenen Therapieverfahren behandelten Ösophaguskarzinom einen langfristigen krankheitsfreien Überlebensvorteil zu erzielen.

Nach den USA haben nun auch Deutschland und die Europäische Kommission Nivolumab für diese adjuvante Behandlung zugelassen. Für die jährlich rund 5.550 Männer und 1.750 Frauen in Deutschland, bei denen diese seltene maligne Erkrankung neu auftritt, besteht also Grund zur Hoffnung. Das Ösophaguskarzinom (Speiseröhrenkrebs) ist die siebthäufigste Krebserkrankung weltweit und jährlich Ursache für mehr als eine halbe Million Todesfälle.

Originalpublikation: Ronan J. Kelly et al.: Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer. April 1, 2021; N Engl J Med 2021; 384:1191-1203; DOI: 10.1056/NEJMoa2032125

**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.



**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)



**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)



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



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



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



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



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



**Novartis Medizinischer InfoService**  
[www.infoservice.novartis.de](http://www.infoservice.novartis.de)

## Unsere Services für Sie – direkt, individuell und persönlich

- Individuelle Informationen zu Ihren medizinisch wissenschaftlichen Fragen zu Novartis Produkten
- Abklärung von Kombinationen und möglichen Wechselwirkungen von Novartis Produkten mit anderen Arzneimitteln
- Meldung von möglichen Nebenwirkungen/Reklamationen zu Novartis Produkten

## Therapie

*NCT Dresden*

### **Neuer Angriffspunkt für aggressiven Darmkrebs entdeckt**

*Darmkrebs ist deutschlandweit die zweithäufigste Tumorerkrankung bei Frauen und die dritthäufigste bei Männern. Nicht selten bilden Tumoren des Darms gefährliche Metastasen in anderen Organen aus. Wissenschaftler haben nun einen neuen molekularen Angriffspunkt gegen besonders aggressive Formen von Darmkrebs entdeckt: Durch das Ausschalten eines bestimmten Protein-Komplexes ließen sich Krebszellen in Tumormodellen gezielt bekämpfen.*

Zugleich entdeckten die Wissenschaftler eine bislang unbekannt Substanz aus der neuartigen Wirkstoffgruppe der molekularen Klebstoffe, die den Proteinkomplex inaktivieren kann. Die in Kooperation mit der Firma Bayer erzielten Forschungsergebnisse können als Grundlage für die Entwicklung neuer Wirkstoffe gegen Darmkrebs dienen.

Das Nationale Centrum für Tumorerkrankungen Dresden (NCT/UCC) ist eine gemeinsame Einrichtung des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ), des Universitätsklinikums Carl Gustav Carus Dresden, der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus der TU Dresden und

des Helmholtz-Zentrums Dresden-Rossendorf (HZDR).

Gut 58.000 Menschen erhalten in Deutschland jedes Jahr die Diagnose Darmkrebs. Besonders für weit fortgeschrittene Darmkrebs-erkrankungen mit nicht-operablen Metastasen werden dringend neue Therapien benötigt. Ein Forscherteam unter Leitung von Wissenschaftlern am Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) in Dresden und Heidelberg und vom Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) hat nun mit dem Proteinkomplex Cyclin K/CDK12 eine Struktur identifiziert, an der sich die Tumorzellen besonders aggressiver Darmkrebsformen sehr gezielt angreifen lassen. „Dies ist eine wichtige Grundlage, um künftig neue Medikamente für Patienten mit Darmkrebs zu entwickeln oder vorhandene CDK12-Inhibitoren auf ihre Wirksamkeit gegen diese Tumoren zu testen“, sagt Prof. Hanno Glimm, einer der geschäftsführenden Direktoren am Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen Dresden (NCT/UCC), der neben seiner dortigen Abteilung auch eine Forschungsgruppe am DKFZ in Heidelberg leitet.

Bei ihrer Suche nach neuen Ansätzen für die Darmkrebstherapie züchteten die Wissenschaftler im Labor aus patienteneigenen Tumorzellen dreidimensionale Modelle, die den Aufbau und das Zusammenspiel unterschiedlicher Zellen in menschlichen Darmtumoren

besonders gut repräsentieren. Insgesamt 24 unterschiedliche 3D-Zellkulturen (Sphäroide) bildeten hierbei wichtige genetische Unterformen von Darmkrebs ab. An diesen Modellen testeten die Wissenschaftler die Wirksamkeit von 80.000 Substanzen. Bei diesem Screening erwies sich ein Stoff als besonders wirkungsvoll, der den Abbau von Cyclin K und CDK12 auslöste.

Das Protein CDK12 ist seit Kurzem als möglicher Angriffspunkt für verschiedene Tumorarten ins Blickfeld der Forschung gerückt. Für Darmkrebs wurde dieser Zusammenhang bislang nicht erforscht. Im Verbund mit Cyclin K reguliert CDK12 wichtige DNA-Reparaturmechanismen in Krebszellen. Wird der Cyclin K/CDK12-Komplex vermehrt abgebaut, kann dies dazu führen, dass Zellen DNA-Schäden anhäufen und absterben.

Bei einem Teil der Darmkrebs-3D-Zellmodelle war die Inaktivierung von Cyclin K/CDK12 besonders wirksam. Diese wiesen genetische Veränderungen auf, die mit einer besonders schlechten Prognose und hohen Wahrscheinlichkeit für Metastasen verbunden sind (molekularer Subtyp 4). Weitere Zellexperimente zeigten, dass sich Cyclin K/CDK12 sehr spezifisch angreifen lässt, ohne dass andere Eiweißstoffe beeinflusst werden, deren Hemmung zu schwerwiegenden Nebenwirkungen führen kann. „Diese sehr spezifische Möglichkeit der

Adressierung ist für uns von hoher Relevanz. Sie erhöht die Chance, dass klinisch anwendbare Substanzen, die den Abbau von Cyclin K und CDK12 auslösen, künftig bei einer klar definierten Gruppe von Patienten mit besonders schlechter Prognose hoch wirksam und gut verträglich sein könnten“, erklärt Prof. Glimm. Weitere Experimente deuteten zudem darauf hin, dass die Hemmung von CDK12 auch in Kombination mit in der Darmkrebs-Therapie gängigen Chemotherapeutika effektiv gegen das Tumorwachstum wirkt.

Die Forscher fanden zudem heraus, dass es sich bei der im Zellexperiment erfolgreichen, bislang uncharakterisierten Substanz zur Cyclin K/CDK12-Inaktivierung um einen Wirkstoff aus der neuartigen Substanzklasse der molekularen Klebstoffe handelt. Molekulare Klebstoffe greifen Krebszellen über einen innovativen Mechanismus an: Anders als vorhandene Medikamente hemmen sie krebstreibende Strukturen oder deren Aktivität nicht direkt, sondern führen sie der zelleigenen Eiweißabbaumaschinerie zur Entsorgung zu.

Aus der Gruppe der molekularen Klebstoffe sind bislang nur wenige Vertreter bekannt. „Unsere neu entdeckte Substanz belegt erneut die hohe Effektivität dieser neuen Wirkstoffklasse. Wir gehen davon aus, dass sich in Zukunft mit molekularen Klebstoffen Zielstrukturen hemmen lassen, die mit bisherigen Me-

dikamenten nicht angreifbar sind“, sagt Erstauteur Dr. Sebastian Dieter. Künftig wollen die Wissenschaftler den neu entdeckten molekularen Klebstoff nach Möglichkeit so verändern, dass er als klinisch anwendbarer Wirkstoff genutzt werden kann. Alternativ sollen ähnliche Substanzen mit gleichem Wirkmechanismus erforscht werden.

Originalpublikation: S. M. Dieter, C. Siegl, P. L. Codó, et al. Degradation of CCNK/CDK12 is a druggable vulnerability of colorectal cancer. In: Cell reports, Volume 36, Issue 3, 20 July 2021; <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109394>

## Therapie

*Universitätsklinikum Ulm*

### **Neue Erkenntnisse für die Therapie von Chronisch Lymphatischer Leukämie**

*Chronisch Lymphatische Leukämie (CLL) ist die häufigste Leukämie-Form im Erwachsenenalter. Die bösartigen Tumoren unterscheiden sich von Patient zu Patient, weshalb für eine individuelle Therapie eine genaue Analyse des Tumorgenoms und der Funktion der defekten Gene notwendig ist.*

Ein internationales Expertenteam um Dr. Johannes Bloehdorn, Assistenzarzt an der Klinik für Innere Medizin III des Universitätsklinikums Ulm (UKU), Prof. Dr. Stephan Stilgenbauer, Ärztlicher Direktor des Comprehensive Cancer

Center Ulm (CCCU) und Priv.-Doz. Daniel Mertens, ebenfalls Klinik für Innere Medizin III am UKU und Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg (DKFZ), hat erstmals mehr als 700 Tumoren von Patienten mit Chronisch Lymphatischer Leukämie umfassend molekular charakterisiert. Die Studie „Multi-platform profiling characterizes molecular subgroups and resistance networks in Chronic Lymphocytic Leukemia“ wurde nun im renommierten Fachmagazin Nature Communications veröffentlicht.

Für die Studie testete das Forscherteam bösartige Tumore genomweit auf chromosomale Defekte und Mutationen. Zusätzlich wurde durch die Analyse der Tumor-RNA die Aktivität aller Gene gemessen. Die Analyse dieser umfassenden und komplexen Daten zeigt, dass sich CLL Tumore in funktionale Gruppen unterteilen lassen, die unterschiedliche molekulare Eigenschaften aufweisen. Diese Erkenntnisse haben direkten Einfluss auf Prognose und Therapie. „Die Einteilung der Tumoren dient nun als Grundlage für die Entwicklung neuer prognostischer Modelle und Therapieoptionen, möglicherweise über die CLL hinaus“, sagt Priv.-Doz. Daniel Mertens.

Insgesamt konnte das Forscherteam CLL Tumoren in vier Gruppen klassifizieren. Darunter ist beispielsweise eine Gruppe von CLL Tumoren, die eine Instabilität des Genoms aufweist. Diese Instabilität kann ebenfalls durch einen

Funktionsverlust bestimmter Gene hervorgeufen werden, die beispielsweise die Reparatur von DNA-Schäden regulieren und bei einer Vielzahl anderer bösartigen Erkrankungen beteiligt sind. Eine weitere Gruppe von CLL Tumoren besitzt eine spezifische Genfunktion, die im Zusammenhang mit einer erhöhten Mobilität der CLL Zellen steht. „Diese erhöhte Mobilität ist interessant, weil die neuesten Therapien CLL Zellen aus schützenden Nischen mobilisieren und die CLL Zellen ohne diese Unterstützung absterben“, erklärt Dr. Johannes Bloehdorn. Eine weitere Unterteilung von CLL Tumoren ist aufgrund der unterschiedlichen Aktivierung von Genen möglich, die bei Entzündungsprozessen eine Rolle spielen. Bei der Aktivierung der Gene sind Signalwege beteiligt, die zur Freisetzung von Botenstoffen führen, die wiederum die Reaktion des Immunsystems auf den Tumor negativ beeinflussen können. „Wir wissen bereits, dass bei CLL Patienten vor allem die T-Zellen erschöpft sind und nicht mehr gegen CLL Zellen aktiv werden können“, sagt Prof. Stephan Stilgenbauer. Diese molekulare Subklassifizierung macht nun die Entwicklung spezifischerer prognostischer Modelle und neuer Therapieoptionen bei der CLL möglich.

Originalpublikation:  
<https://rdcu.be/cxEH5>

## Therapie/Nachsorge

*Universitätsklinikum Bonn*

### **Neue und frühe Nachweismethode für Nebenwirkungen auf den Herzmuskel bei Immuntherapie zur Krebsbehandlung**

*Neuartige Immuntherapien mit „Checkpoint-Hemmern“ (Immun-Checkpoint-Inhibitoren (ICI)) haben die Behandlung von Krebserkrankungen revolutioniert und zu verbesserten Therapieergebnissen geführt. Die Therapie soll das patienteneigene Immunsystem „entfesseln“, sodass Krebszellen besser erkannt und angegriffen werden können. Die Studie einer interdisziplinären Forschergruppe des Universitätsklinikums Bonn (UKB) konnte zeigen, dass die neuartige Krebstherapie den Herzmuskel in bisher unbekanntem Ausmaß subklinisch beeinträchtigen kann.*

Das Hauptaugenmerk der Studie lag auf dem Auftreten einer Herzmuskelentzündung (sog. Myokarditis) unter ICI-Therapie. Diese kann (zunächst) asymptomatisch und subklinisch – also für die Patienten nicht spürbar – verlaufen. In seltenen Fällen jedoch kann ein fulminanter, also sehr rascher und schwerwiegender Verlauf vorliegen. Bisher war unbekannt, inwieweit die ICI-Therapie auch bei asymptomatischen Patienten zu entzündlichen

Veränderungen im Herzmuskel führt. Bei den Studienteilnehmern waren nach Beginn einer ICI-Therapie zur Krebsbehandlung insbesondere MRT-spezifische Entzündungsmarker des Herzmuskels erhöht und Anzeichen einer systolischen Dysfunktion (Beeinträchtigung der Herzverformung) vorhanden.

Normalerweise verhindern die sogenannten Immun-Checkpoints eine überschießende Reaktion des Immunsystems (sogenannte Autoimmunreaktion) gegen körpereigene, gesunde Zellen. Manche Tumoren aktivieren gezielt solche Immun-Checkpoints, sodass Immunzellen, die den Tumor eigentlich erkennen und bekämpfen könnten, stark geschwächt werden. Bei der ICI-Therapie wirken sogenannte Checkpoint-Hemmer oder Immun-Checkpoint-Inhibitoren dem entgegen: Sie verhindern die Unterdrückung der Immunantwort und bewirken so, dass das Immunsystem den Tumor besser erkennt und verstärkt angreift.

### Veränderungen im Herzmuskelgewebe

Ziel der Studie war es zu untersuchen, inwieweit die ICI-Behandlung Veränderungen des Herzmuskels hervorruft, die mit modernen Herz-MRT-Techniken nachgewiesen werden können, wie z. B. Entzündung, Fibrose (krankhafte Vermehrung des Bindegewebes) oder Funktionsstörungen des Herzens. In der Studie wurden erstmals Krebspatienten, bei denen

eine ICI-Therapie geplant war, unmittelbar vor und 3 Monate nach Beginn der ICI-Therapie mit hochsensitiven quantitativen Herz-MRT-Techniken untersucht. Die ICI-Therapie war die einzige Krebsbehandlung, die während des Studienzeitraums angewandt wurde. Die Ergebnisse sollen dazu beitragen, dass schwerwiegende Nebenwirkungen unter Immuntherapie frühzeitig erkannt werden, um diesen möglicherweise auch rechtzeitig vorbeugen zu können.

„Mittels hochsensitiver MRT-Marker konnten wir bei den Studienteilnehmern Veränderungen im Herzmuskelgewebe nachweisen, welche auf eine entzündliche Mitreaktion im Rahmen der Therapie hindeuten“, erklärt PD Dr. Anton Faron. Der Mediziner ist Facharzt der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie am Universitätsklinikum Bonn (UKB). Interessanterweise liefen diese Veränderungen bei den meisten Patienten ohne begleitende Symptome ab. „Diese Beobachtung zeigt uns, dass wir mit dem Herz-MRT ein wichtiges Instrument in der Hand haben, das beispielsweise dazu beitragen kann, mögliche Therapie-nebenwirkungen frühzeitig zu erkennen und Therapien so besser und genauer steuern zu können“, betont Faron.

Studie eröffnet womöglich Möglichkeit, Therapien genauer zu steuern

Die ICI-bedingte Herzmuskelentzündung ist eine seltene, aber potenziell ernsthafte Nebenwirkung, die am ehesten innerhalb der ersten 3 Monate nach Behandlungsbeginn auftritt. Daher haben die Ergebnisse wichtige Implikationen für die klinische Praxis und die zukünftige Forschung.

Die hochsensitiven MRT-Techniken liefern einen bedeutenden Beitrag. Sie bieten die Möglichkeit einer fortgeschrittenen Gewebecharakterisierung: „Wir konnten zeigen, dass sich eine diffuse Entzündung gerade mit den modernen quantitativen MRT-Techniken nachweisen lässt. Dies hat einen unmittelbaren Bezug, auch für die Entdeckung schwerer Verläufe einer ICI-assoziierten Herzmuskelentzündung bei symptomatischen Patienten“, erklärt PD Dr. Julian Luetkens. Er leitet die kardiale MRT-Diagnostik und mit dem QILaB (Quantitative Imaging Lab Bonn) zudem eine Arbeitsgruppe am Universitätsklinikum Bonn, die sich mit der Entwicklung und dem Einsatz innovativer quantitativer Verfahren in der MRT beschäftigt.

Originalpublikation: Anton Faron, MD et al.: <https://pubs.rsna.org/doi/pdf/10.1148/radiol.2021210814>

## Therapie

*CeMM Österreich*

### **Individuelle Therapie bei Lymphdrüsenkrebs und Leukämie möglich und wirksam**

*Aggressive, hämatologische Krebserkrankungen wie Leukämien oder Lymphome sind im fortgeschrittenen, wiederkehrenden Stadium nur schwer behandelbar, Standardtherapien zeigen oftmals wenig Wirkung. Dieser Problematik widmen sich WissenschaftlerInnen sowie ÄrztInnen der MedUni Wien und des AKH Wien, des CeMM Research Center for Molecular Medicine der ÖAW und der ETH Zürich.*

Erstmals konnte eine am AKH Wien durchgeführte Studie belegen, dass eine über einen funktionellen Test ausgewählte Therapie wirksam und umsetzbar ist. Mittels Einzelzellprofilen von Patientenbiopsien wurde die Wirkung von Medikamenten in einem neuen experimentellen Verfahren quantifiziert, 56 Patienten wurden daraufhin individuell auf sie abgestimmten Therapien unterzogen – mit deutlich positiven Ergebnissen.

Medikamente und Therapien zeigen bei Patienten mit gleichem Krankheitsbild oft unterschiedliche Effekte. Besonders in der Krebstherapie wird dies mehr und mehr ersichtlich. Die personalisierte Medizin zielt darauf ab, die in-

dividuell richtige Behandlung für Patienten zu finden, unter anderem indem sie spezifische Merkmale des Tumors der/des Betroffenen präzise analysiert und dadurch therapeutisch potenziell angreifbar macht. Personalisierte Therapieanpassungen erfolgen derzeit in erster Linie anhand genetischer Biomarker, diese bieten jedoch nur für weniger als 10 Prozent der Krebspatienten abgestimmte Behandlungsmöglichkeiten. Funktionelle Präzisionsmedizin (FPM) zeichnet sich durch den Einsatz von funktionellen Tests aus, in denen ähnlich einem Antibiogramm, mittels „drug screening“ die Wirksamkeit einer Vielzahl von Medikamenten direkt an Krebszellen ausgetestet wird.

In dieser innovativen Form der funktionellen personalisierten Medizin, speziell „single-cell functional precision medicine (scFPM)“, werden durch detaillierte Analyse einzelner Zellen die Effekte der Wirkstoffe auf sowohl bösartige als auch gesunde Zellen, welche im hierfür frisch entnommenen Gewebe von Krebspatienten isoliert werden, untersucht. Das Verfahren lässt eine Steigerung der spezifischen Wirksamkeit und eine Reduktion an Nebenwirkungen zu. In der hier angewandten Methode wird eine hohe Präzision durch automatisierte Mikroskopie und computergesteuerte Bildanalyse erreicht, ursprünglich wurde sie auch „Pharmakoskopie“ genannt.

Im Rahmen der EXALT Studie (für Extended Analysis for Leukemia/Lymphoma Treatment) an Patienten mit fortgeschrittenen Tumorerkrankungen des Bluts und des Lymphsystems konnten Wissenschaftler und Ärzten um Philipp Staber (MedUni Wien/AKH Wien), Ingrid Simonitsch-Klupp (MedUni Wien/AKH Wien), Giulio Superti-Furga (CeMM) sowie Berend Snijder (ETH Zürich, vormals CeMM) erstmals zeigen, dass eine Therapieauswahl über einen funktionellen Test klinisch umsetzbar und für die Betroffenen von Nutzen ist.

### Test der Medikamentenwirksamkeit

„Aus Echtzeit-Biopsien haben wir Tumor-Einzelzellen der Patienten untersucht und die Wirkungen von über 130 Kandidaten-Substanzen direkt ausgetestet, um festzustellen, welche Therapie beim jeweiligen Individuum anspricht“, so Studienleiter Philipp Staber, assoziierter Professor an der Klinische Abteilung für Hämatologie und Hämostaseologie von MedUni Wien und AKH Wien sowie Mitglied des Comprehensive Cancer Center (CCC). „Um den individuellen Nutzen der Patienten zu testen, wurde die Zeit des Therapieansprechens mit der zu ihrer jeweiligen Vortherapie verglichen. 54 % unserer Patienten hatten unter der so gewählten Therapie eine deutliche, zumindest um mehr als 30 % verlängerte Zeit ihres progressionsfreien Überlebens. Bei 21 % der Patienten zeigte sich sogar ein Langzeit-

ansprechen. Unsere Studie belegt, dass eine individuelle Anpassung der Therapie nicht nur machbar, sondern auch wirksam ist, Resistenzen zu Vortherapien zu brechen“, so Staber. Für ihre Studie nutzen die Wissenschaftler „Pharmakoskopie“, einen bildbasierten Ansatz der funktionellen Einzelzell-Präzisionsmedizin (scFPM), entwickelt in der Forschungsgruppe von CeMM Principal Investigator und Scientific Director Giulio Superti-Furga, auch Professor für Molekulare Systembiologie an der MedUni Wien.

Giulio Superti-Furga ergänzt: „Unser Anliegen war es, echte personalisierte Medizin bei der Krebsbehandlung zu ermöglichen. Seit Jahren arbeiten viele, so wie wir am CeMM und an der MedUni Wien, an immer besseren molekularen Profilen von Genen, Proteinen und Metaboliten, die erlauben sollen, Patienten individuell zu behandeln. Aber beim Vorgang, der in dieser Studie eingesetzt wurde, geht es um eine Art von Abkürzung. Wir testen direkt, welches Medikament tatsächlich auf die Krebszellen wirkt. Die Idee zur personalisierten Krebsmedizin ist längst nicht neu. Doch in der dahinterliegenden Technologie, um Tumorgewebe so zu analysieren, dass daraus therapierrelevante Informationen gewonnen werden können, stecken viele Jahre an Forschung. Heute können wir mit unerreichter Auflösung und Präzision Einzelzellanalysen von Patientenproben durchführen, einzelne Immunzell-Interaktio-

nen beobachten und damit die Wirkung einer enormen Vielzahl an Medikamenten testen.“

### Zielgerichtete Therapiewahl

Erstmals wurde in einer klinischen Krebsstudie im Bereich der Präzisionsmedizin ein funktioneller Assay verwendet. Das heißt, dass Wirkstoffe direkt am individuellen Zellmaterial der Patientin bzw. des Patienten getestet wurden, um daraus eine auf die jeweilige Person abgestimmte onkologische Therapie abzuleiten. Die Studie veranschaulicht, dass Patienten, für die keine Standardtherapien zur Verfügung stehen, von der funktionellen Einzelzell-Präzisionsmedizin (scFPM) stark profitieren, denn mit scFPM kann im Gegensatz zu früher eine Vielzahl an Wirkstoffen mittels eines High-Content-Assays detailliert erprobt werden.

Originalpublikation: Christoph Kornauth et al.: Functional Precision Medicine Provides Clinical Benefit in Advanced Aggressive Hematological Cancers and Identifies Exceptional Responders. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-21-0538

## Therapie

Universität Wien

### Wie man einem Tumor den Schutzschild raubt

*Am Department für Pharmazeutische Wissenschaften der Universität Wien hat ein Forschungsteam einen Therapieansatz entwickelt, mit dem ein Tumorwachstum gestoppt werden könnte.*

Das Immunsystem schützt den Körper vor dem Entstehen von Krebs. Damit sich die Immunzellen nicht gegen gesunde Zellen wenden, bilden diese einen eigenen Schutzschild: Das Protein CD47 ist ein „Friss mich nicht“-Signal und zeigt den Immunzellen damit an, sie nicht anzugreifen. Aber auch Tumorzellen machen sich dieses Signal zunutze, indem sie vermehrt CD47 an ihrer Zelloberfläche präsentieren. Am Department für Pharmazeutische Wissenschaften der Universität Wien hat ein Forschungsteam um Manfred Ogris nun einen Therapieansatz entwickelt, mit dem die Tumorzellen selbst ein CD47-blockierendes und damit immunaktivierendes Fusionsprotein produzieren. Durch diese Therapie kann ein Tumorwachstum gestoppt werden.

Auf Fresszellen, sogenannten Makrophagen, und anderen Immunzellen befindet sich ein Ligand für CD47, das Protein SIRPα. Bindet SIRPα

an CD47, verhindert diese Interaktion eine Zerstörung der Zielzelle. Die meisten Tumorzellen produzieren vermehrt CD47 und bauen somit ein Schutzschild gegen Immunzellen auf. Bisherige Therapien mit Antikörpern blockieren zwar das Protein CD47 und aktivieren damit zugleich Immunzellen. Dabei können jedoch erhebliche Nebenwirkungen auftreten, da dadurch auch gesundes Gewebe und rote Blutkörperchen geschädigt werden.

Der neue Therapieansatz sieht vor, dass die Tumorzellen selbst ein CD47-blockierendes und damit immunaktivierendes Protein produzieren. Die Wissenschaftler brachten dazu einen DNA-Vektor in die Tumorzellen ein. Um sowohl die CD47-Blockade als auch Immunaktivierung besonders effizient zu gestalten, wurden Sequenzen eingesetzt, um mit maximaler Effizienz CD47 zu blockieren und zugleich Immunzellen sehr stark zu aktivieren. Nach erfolgtem Vektortransfer produzierten die Tumorzellen dieses Fusionsprotein und sonderten es in die nahe Umgebung ab.

Ergebnis: CD47 konnte sowohl auf den Fusionsprotein produzierenden Zellen als auch auf Tumorzellen in der Umgebung erfolgreich blockiert werden. In einem in vivo Modell von humanem, hoch malignem Brustkrebs zeigte sich, dass durch diese Therapie das Tumorwachstum gestoppt wurde und in einem Drittel der Fälle die Tumore sogar verschwanden.

„Wir konnten beobachten, dass durch diese Behandlung Fresszellen in den Tumor einwanderten. An der Therapiewirkung waren auch andere Immunzellen beteiligt, die die mit dem Fusionsprotein markierten Tumorzellen erkannten und zerstörten. Besonders erfreulich: Diese Wirkung blieb auf Tumorzellen beschränkt und es traten keinerlei Nebenwirkungen in Organen auf“, erklärt Manfred Ogris: „Nun wollen wir diesen Therapieansatz weiter optimieren, um ihn in Zukunft in präklinischen Studien noch weiter für eine mögliche Tumorthherapie zu entwickeln.“

Originalpublikation: Manfred Ogris et al.: CD47-targeted cancer immunogene therapy: secreted SIRP $\alpha$ -Fc fusion protein eradicates tumors by macrophage and NK cell activation. In: Molecular Therapy Oncolytics.

## Krebsentstehung

*Krebsforschungszentrum*

### **Warum identische Mutationen unterschiedliche Krebsarten auslösen**

*Warum verursachen Veränderungen bestimmter Gene nur in bestimmten Organen Krebs? Wissenschaftler vom Deutschen Konsortium für translationale Krebsforschung (DKTK), der Technischen Universität München (TUM) und der Universitätsmedizin Göttingen haben nun nachgewiesen, dass Zellen, die aus verschiedenen Organen stammen, unterschiedlich emp-*

*fänglich für aktivierende Mutationen in krebstreibenden Genen sind: Die gleiche Mutation in Vorläuferzellen der Bauchspeicheldrüse führt zu anderen Ergebnissen als im Gallengang. Für die unterschiedliche Anfälligkeit von Gallengangs- und Bauchspeicheldrüsengewebe für krebstreibende Mutationen sind gewebespezifische genetische Interaktionen verantwortlich.*

Die Behandlung von Bauchspeicheldrüsen- und Gallengangkrebs hat sich in den letzten Jahrzehnten nicht wesentlich verbessert, und bis heute gibt es keine wirksamen zielgerichteten Therapien. „Die Situation für Patienten mit Bauchspeicheldrüsen- und extrahepatischem Gallengangkrebs ist immer noch sehr bedrückend, nur etwa zehn Prozent der Betroffenen überleben fünf Jahre“, sagt Dieter Saur, DKTK-Professor für Translationale Krebsforschung am DKTK-Partnerstandort München am Universitätsklinikum rechts der Isar der TUM. Im DKTK interagiert das Deutsche Krebsforschungszentrum (DKFZ) in Heidelberg als Kernzentrum langfristig mit onkologisch besonders ausgewiesenen universitären Partnerstandorten in Deutschland.

„Um neue therapeutische Ansätze zu entdecken, die die Prognose dieser Patienten verbessern, müssen wir dringend die gewebespezifischen genetischen Netzwerke verstehen, die diese Tumoren steuern. Das kann uns dabei

helfen, in Zukunft präzisere Therapien einzusetzen“, so der Onkologe.

Das Forscherteam um Saur untersuchte die Entwicklung von Gallengangs- und Bauchspeicheldrüsenkrebs in Mäusen, bei denen die normalen „Onkogene“ PIK3CA und KRAS durch mutierte Versionen ersetzt wurden. Diese Mutationen waren mit denen identisch, die die beiden Krebsarten beim Menschen antreiben. Die Expression der mutierten Onkogene in den gemeinsamen Vorläuferzellen des Gallengangs und in der Bauchspeicheldrüse führte zu sehr unterschiedlichen Ergebnissen. Mäuse mit dem mutierten PI3K-Gen entwickelten überwiegend Gallengangkrebs, Mäuse mit dem mutierten KRAS-Gen dagegen ausschließlich Bauchspeicheldrüsenkrebs.

Dies war unerwartet, da beide Gene in beiden menschlichen Krebsarten mutiert sind. Weitere Analysen des Teams deckten die zugrunde liegenden genetischen Prozesse auf, die zu der unterschiedlichen Empfindlichkeit gegenüber den krebstreibenden Mutationen führen.

„Unsere Ergebnisse sind ein wichtiger Schritt zur Lösung eines der größten Rätsel in der Onkologie: Warum verursachen Veränderungen bestimmter Gene nur in bestimmten Organen Krebs?“, sagt Chiara Falcomatà, Erstautorin der aktuellen Publikation. „Unsere Studien an Mäusen haben gezeigt, wie Gene zusammen-

arbeiten, um Krebs in verschiedenen Organen zu verursachen. Wir haben die Hauptakteure identifiziert, die Reihenfolge, in der sie während der Tumorprogression auftreten, und die molekularen Prozesse, die normale Zellen in gefährliche Krebszellen verwandeln. Solche Prozesse sind potenzielle Ziele für neue Behandlungen.“

In den Mäusen konnte das Team genetische Programme identifizieren, die die Entwicklung der beiden Krebsarten vorantreiben. So kooperieren beispielsweise verschiedene genetische Ereignisse und überaktivieren dadurch den PI3K-Signalweg, was die Zellen bösartig entarten lässt. Andere Mutationen setzten regulatorische Proteine außer Kraft, sodass sie ihre Fähigkeit verlieren, das Fortschreiten der Erkrankung zu bremsen.

„Das Verständnis der genetischen Wechselwirkungen in verschiedenen Krebsarten kann in Zukunft zu präziseren therapeutischen Entscheidungen führen“, sagt Günter Schneider, Professor für Translationale Krebsforschung an der Universitätsmedizin Göttingen. „Wir können spezifische genetische Veränderungen in Mäusen erzeugen und damit die Funktion von Krebsgenen untersuchen oder spezifische Krebs-Subtypen modellieren. Solche Mausmodelle sind von unschätzbarem Wert, um Krebsmedikamente zu testen, bevor sie in klinischen Studien eingesetzt werden.“

„Was wir gezeigt haben, ist, dass die Funktion eines Onkogens abhängt vom Gewebetyp und davon, welche anderen Gene verändert sind“, sagt Roland Rad, Professor an der TUM und DKTK-Forscher. „Damit es zur Krebsentstehung kommt, müssen diese Onkogene das intrinsische Signalnetzwerk eines bestimmten Gewebes kapern. Interessanterweise existieren solche Netzwerke nur in bestimmten Gewebetypen, die dadurch anfällig für die Krebsentstehung sind.“

Diese Erkenntnisse des Teams um Saur, Schneider und Rad haben wichtige Implikationen für therapeutische Interventionen. „Das Konzept, dass gewebespezifische genetische Interaktionen die Krebsentwicklung vorantreiben, zeigt, dass kein einzelnes Gen das Ansprechen einer Krebserkrankung auf eine bestimmte Therapie vorhersagen kann“, sagt Saur. „Um die Präzisionsmedizin auf die nächste Stufe zu heben, müssen wir in Zukunft besser verstehen, welche gewebespezifischen Determinanten ein therapeutisches Ansprechen oder eine Resistenz bestimmen.“

Mehrere der Autoren der aktuellen Studie, darunter Dieter Saur und Roland Rad, sind am TranslaTUM, dem Zentrum für Translationale Krebsforschung der TUM, angesiedelt. In diesem interdisziplinären Forschungsinstitut erforschen Mediziner gemeinsam mit Kollegen aus den Natur- und Ingenieurwissenschaften

die Ursachen und Behandlungsmöglichkeiten von Krebserkrankungen.

Chiara Falcomatà et al.: Genetic screens identify a context-specific PI3K/p27Kip1 node driving extrahepatic biliary cancer. *Cancer Discovery* 2021, DOI: 10.1158/2159-8290.CD-21-0209

## Prognose

*TU München*

### **Geschlechtsspezifisch höheres Sterberisiko: Ein Protein ist Ursache für schwereren Verlauf von Krebs bei Männern**

*Auffällig viele lebensbedrohliche Krankheiten verlaufen bei Männern schwerer als bei Frauen. Ein aktuelles Beispiel dafür ist die durch SARS-CoV-2 verursachte COVID-19-Erkrankung. Aber auch bei Krebserkrankungen tragen Männer ein deutlich höheres Risiko für einen schweren Verlauf. Eine molekulare Ursache für diesen Unterschied zwischen den Geschlechtern hat nun ein Forschungsteam der Technischen Universität München (TUM) entdeckt.*

Männer haben gegenüber Frauen ein auffällig erhöhtes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf von lebensbedrohenden Krankheiten wie etwa Krebs. So versterben in Deutschland jährlich über 130.000 Patienten aber nur etwa 100.000 Patientinnen an Krebserkrankungen.

Umfangreiche epidemiologische Studien der letzten Jahre ergaben, dass das erhöhte Risiko von Männern für schwere Verläufe einer Krebskrankheit keineswegs allein auf einen riskanteren Lebensstil beispielsweise durch deren im Mittel höheren Tabak- beziehungsweise Alkoholkonsum zurückzuführen ist.

Deshalb müssen auch Lebensstil-unabhängige Faktoren eine Rolle spielen. Umso wichtiger ist es, Parameter zu identifizieren, die so ein geschlechtsabhängiges Fortschreiten der Krankheit verursachen, und daraus geeignete Schlüsse für die Behandlung von Patienten zu ziehen.

### Ein Protein als Ursache

Ein Forschungsteam um Prof. Dr. rer. nat. Achim Krüger vom Institut für Experimentelle Onkologie und Therapieforschung am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München (TUM) hat nun in einem von der Wilhelm Sander-Stiftung geförderten Forschungsprojekt einen Faktor gefunden, der diesen Geschlechterunterschied erklären und zudem auch die Risikodiagnostik für den klinischen Verlauf verbessern könnte.

Auf der Basis von Patientenkohorten aus Deutschland und Kanada fand das Forschungsteam heraus, dass Männer, deren Blut eine erhöhte Konzentration des körpereigenen Pro-

teins TIMP1 aufweist, ein deutlich erhöhtes Risiko haben, an Krebs zu versterben.

Weitergehende Analysen zeigten, dass der Anstieg von TIMP1 eine Verstärkung der Lebermetastasierung zur Folge hat, die bei Bauchspeicheldrüsenkrebs, Darmkrebs und beim Melanom zum Tode führt.

### Erhöhter Wert zeigt hohes Risiko

„TIMP1 ist nicht bei allen Männern erhöht, aber die Entdeckung von TIMP1 als im Blut nachweisbaren Risikoparameter ermöglicht es der Klinik nun, diejenige Gruppe von Männern mit einem hohen Risiko für die Bildung lebensbedrohlicher Lebermetastasen zu identifizieren“, so Krüger.

„Aus früheren Studien kennen wir bereits die molekularen Zusammenhänge, wie TIMP1 die Lebermetastasierung fördert“, ergänzt Krüger. „In Verbindung mit unserer aktuellen Entdeckung bieten sich jetzt neue Möglichkeiten für eine personalisierte Medizin mit optimierten Diagnose- und zielgerichteten Therapieoptionen.“

Die Ergebnisse des Münchener Forschungsteams wurden jüngst im renommierten Journal of Experimental Medicine veröffentlicht.

Im nächsten Schritt möchte Achim Krüger mit seiner Arbeitsgruppe auch den molekularen

Ursachen der männerspezifisch veränderten Bildung von TIMP1 weiter auf den Grund gehen.

Originalpublikation: Hermann CD, Schoeps B, Eckfeld C, Munkhbaatar E, Kniep L, Prokopchuk O, Wirges N, Steiger K, Häußler D, Knolle P, Poulton E, Khokha R, Grünwald BT, Demir IE, Krüger A. TIMP1 expression underlies sex disparity in liver metastasis and survival in pancreatic cancer. J Exp Med. 2021 Nov 1;218(11):e20210911. doi: 10.1084/jem.20210911. Epub 2021 Sep 17. PMID: 34533565. <https://doi.org/10.1084/jem.20210911>

## Quellen

- [1] Presseinformation des Nationalen Centrums für Tumorerkrankungen Dresden (NCT/UCC) vom 08.12.2021
- [2] Presseinformation des Sächsischen Staatsministeriums für Soziales und Gesellschaftlichen Zusammenhalt zum Weltkrebstag vom 03.02.2021
- [3] Ebenda.

## Quellen der verwendeten Presstexte

Hohes Darmkrebsrisiko von Männern nur teilweise erklärbar  
<https://idw-online.de/de/news776066> (eingesehen am 08.12.2021)

In Bewegung: Sport lindert Blutarmut bei Krebs  
<https://idw-online.de/de/news775426> (eingesehen am 08.12.2021)

Impfung gegen erblichen Darmkrebs bei Mäusen erfolgreich  
<https://idw-online.de/de/news773348> (eingesehen am 08.12.2021)

Pikst kurz, schützt lang – Mach dich stark gegen Krebs! gegen Krebs wahrnehmen  
<https://idw-online.de/de/news775283> (eingesehen am 08.12.2021)

Starkes Signal für Hautkrebs-Screening  
<https://idw-online.de/de/news774601> (eingesehen am 08.12.2021)

Deutlich erhöhtes Krebsrisiko bei Kindern mit Fanconi-Anämie und Ataxia-Teleangiectasia  
<https://idw-online.de/de/news776952> (eingesehen am 08.12.2021)

Bauchspeicheldrüsen-Organoid auf neu entwickelter Chip-Plattform  
<https://idw-online.de/de/news773341> (eingesehen am 08.12.2021)

**Mikro-RNAs im Blut geben Auskunft über Darmkrebsrisiko**

<https://idw-online.de/de/news774301> (eingesehen am 08.12.2021)

**Krebs-Chirurgie: Jenaer Forschungsteam entwickelt [...] Faser-Endoskop für Gewebediagnostik**

<https://idw-online.de/de/news777343> (eingesehen am 08.12.2021)

**Welchen Nutzen hat die Krebsgenomsequenzierung für krebskranke Kinder?**

<https://www.nct-heidelberg.de/das-nct/newsroom/aktuelles/details/welchen-nutzen-hat-die-krebs-genomsequenzierung-fuer-krebskranke-kinder.html> (eingesehen am 08.12.2021)

**Verunglückte Zellteilung treibt Krebszellen kindlicher Tumoren in den Tod**

<https://idw-online.de/de/news775841> (eingesehen am 08.12.2021)

**Neuer Ansatz für verbesserte Krebsimmuntherapie entdeckt**

<https://idw-online.de/de/news775478> (eingesehen am 08.12.2021)

**Molekulare Achillesferse von Darmkrebszellen entdeckt – ein Ansatz für neue Therapien**

<https://idw-online.de/de/news775225> (eingesehen am 08.12.2021)

**Krebsmittel mit integrierter Lampe**

<https://idw-online.de/de/news774985> (eingesehen am 08.12.2021)

**Kombinierte Tumorimpfung verstärkt krebsabtötende Immuneffekte**

<https://idw-online.de/de/news774911> (eingesehen am 08.12.2021)

**Mit einem Pilzmedikament Prostatakrebs bekämpfen**

<https://idw-online.de/de/news774526> (eingesehen am 08.12.2021)

**Neue „Schlüssel“ zum Ausschalten von Krebszellen**

<https://idw-online.de/de/news774473> (eingesehen am 08.12.2021)

**Forscher finden ideale Methode für Suche von Körperzellen nach Krankheitserregern [...]**

<https://idw-online.de/de/news774270> (eingesehen am 08.12.2021)

**Verbesserte Behandlung bei unbekanntem Tumoren im Kopf-Hals-Bereich**

<https://idw-online.de/de/news773975> (eingesehen am 08.12.2021)

**Studie zur Behandlung von Speiseröhrenkrebs gibt Anlass zur Hoffnung**

<https://idw-online.de/de/news773912> (eingesehen am 08.12.2021)

**Neuer Angriffspunkt für aggressiven Darmkrebs entdeckt**

<https://idw-online.de/de/news773220> (eingesehen am 08.12.2021)

**Neue Erkenntnisse für die Therapie von Chronisch Lymphatischer Leukämie**

<https://idw-online.de/de/news776563> (eingesehen am 08.12.2021)

**Neue und frühe Nachweismethode [...] bei Immuntherapie zur Krebsbehandlung**

<https://idw-online.de/de/news776520> (eingesehen am 08.12.2021)

Individuelle Therapie bei Lymphdrüsenkrebs und Leukämie möglich und wirksam

<https://idw-online.de/de/news777339> (eingesehen am 08.12.2021)

Wie man einem Tumor den Schutzschild raubt

<https://idw-online.de/de/news777327> (eingesehen am 08.12.2021)

Warum identische Mutationen unterschiedliche Krebsarten auslösen

<https://idw-online.de/de/news772991> (eingesehen am 08.12.2021)

Geschlechtsspezifisch höheres Sterberisiko: [...] Ursache für schwereren Verlauf von Krebs [...]

<https://idw-online.de/de/news776924> (eingesehen am 08.12.2021)

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™

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

magforce®

THE NANOMEDICINE COMPANY

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

novocure®

Novocure GmbH  
Elektrastraße 6  
81925 München  
[www.novocure.de](http://www.novocure.de)

 NOVARTIS  
ONCOLOGY

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

 MSD

MSD Sharp & Dohme GmbH  
Levelingstr. 4a  
81673 München  
[www.msd.de](http://www.msd.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.**