

## INNOVATIONSREPORT



HOFFNUNG DURCH NEUE KREBSTHERAPIEN

**AUSGABE 2022** 

### Inhalt

Einleitung	4
Vyologoptotologo	6
Krebsentstehung	ნ
Eisenmangel unterdrückt wichtige Zellen der angeborenen Immunabwehr	
Kein Hirntumorrisiko durch Handystrahlung	
Krebs des Thymus: Forschende klären den Ursprung einer seltenen Erkrankung	10
Prävention	12
Vitamin D-Anreicherung von Lebensmitteln – Potenziale auch für die	
Krebsprävention	12
Unterschätzter Krebsrisikofaktor Alkohol	13
Gesundheits- und Umweltrisiko Tabakkonsum	
Gesundherts- und Ontwerthsiko labakkonsum	14
Früherkennung und Diagnostik	17
Mikro-RNAs zur genaueren Bestimmung des Lungenkrebsrisikos nutzen	
Darmkrebsrisiko bei Menschen mit Diabetes Typ 2 doppelt so hoch: Vorsorge	
zu selten wahrgenommen	
Demografischer Wandel erfordert bessere Nutzung der Darmkrebsvorsorge	
Neuer Gebärmutterhalskrebs-Test erkennt Krebsvorstufen Jahre im Voraus	
Präzisions-Onkologie hilft Prostatakrebs-Patienten	
Fortschritt bei hochsensibler Methode für die maßgeschneiderte	23
Leukämiebehandlung	29
<u> </u>	23
Therapie	31
Resistenzen bei neuen Therapien vorbeugen und überwinden	
Hochpräzise Personalisierung der Strahlentherapie anhand radiologischer Biomarke	
Nahrungsergänzung: Mehr Bewusstsein für mögliche Wechselwirkungen	
Wie Tumoren die Entstehung von Metastasen unterdrücken	
Herpesviren als Waffe gegen Krebs	
Wie die Immuntherapie effizienter werden kann	
wie die miniantriciapie emzienter werden kann	1

Industriereport: Einblicke in die roboter-assistierte Viszeralchirurgie	44
Erfolg von Krebsimmuntherapie bei fortgeschrittenem Magenkarzinom	48
OP-Roboter ersetzen immer häufiger konventionelle Verfahren bei	
Ösophagektomie	49
Multiples Myelom: Antikörper verstärkt Wirkung etablierter	
Medikamentenkombination	51
Wirksamere und gleichzeitig "sanftere" Therapien beim lokal fortgeschrittenen,	
nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom	53
Nachsorge	58
Junge Erwachsene mit Krebs: Weltweit erste Studie untersucht unterstützende	
Psychotherapie für Eltern	58
,	
Ouellen	61

#### **Bildnachweis**

Bilo	S.	1	©	BiancoBlue ,	/ c	lepositp	hot	os.	com
------	----	---	---	--------------	-----	----------	-----	-----	-----

- Bild S. 8 © Wavebreakmedia / depositphotos.com
- Bild S. 13 © olgasweet / depositphotos.com
- Bild S. 15 © AntonioGuillemF / depositphotos.com
- Bild S. 20 © Romaset / depositphotos.com
- Bild S. 23 © Syda\_Productions / depositphotos.com
- Bild S. 30 © ktsdesign / depositphotos.com
- Bild S. 50 © Romaset / depositphotos.com
- Bild S. 53 © jordygraph / depositphotos.com
- Bild S. 58 © sabphoto / depositphotos.com

Stand: 12.01.2023

#### **Einleitung**

Liebe Leserinnen und Leser,

Aufhören mit Rauchen, Hilfe bei der Raucherentwöhnung und Abschaffen der Tabakwerbung in jeglicher Form wäre eine vergleichbar einfache präventive AHA Regel, mit deren konsequenter Anwendung 85% oder 34.000 aller 40.000 Neuerkrankungen an Lungenkrebs in Deutschland verhindert werden könnten. Um das enorme Potenzial der Vermeidung von Krebserkrankungen in das ihr gebührende Rampenlicht zu rücken und mit den neuesten wissenschaftlichen Erkenntnissen zu belegen, wird die "Prävention" ein Schwerpunkt des 12. Sächsischen Krebskongresses im April 2023 in Chemnitz werden. Mit dem zweiten Schwerpunkt "Ernährung" wollen wir deren spezielles Präventionspotenzial von 30% über alle Krebsarten verteilt anhand von neueren Forschungsergebnissen beleuchten und mit praktischen Anwendungen verdeutlichen. Und mit dem dritten Thema "Immunologie" wollen wir die Aufmerksamkeit auf unser Immunsystem, dem zentralen Adressaten all dieser präventiven Strategien, lenken, dessen Stärkung oberstes Gebot sein sollte, damit es immer in der Lage ist, Krebszellen zu detektieren und der Apoptose zuzuführen. Damit verbunden wird über den neuesten Stand und die zunehmenden Erfolge der Immuntherapie berichtet, die bei immer mehr Krebsarten zum Einsatz kommt. Diese drei Schwerpunkte des kommenden 12. Sächsischen Krebskongresses finden sich auch prominent in unserem aktuellen "Innovationsreport 2022" wieder, da sie zentrale und aktuelle onkologische Diskussionen in Sachsen, Deutschland und der Welt aufgreifen.

Im Jahr 2020 wurden in den vier klinischen Krebsregistern des Freistaates Sachsen 30.888 Krebsneuerkrankungen dokumentiert (Männer: 16.667, Frauen: 14.220, Divers: 1). Hiervon entfielen 26.938 Fälle auf bösartige Neubildungen und 3.950 Fälle auf in situ Neubildungen. Die am häufigsten dokumentierten bösartigen Neubildungen betrafen bei Männern die Prostata (26,2%), die Bronchien und Lunge (11,0%) und das Kolon (7,5%). Bei Frauen wurden am häufigsten bösartige Neubildungen der Brustdrüse (30,4%), des Kolons (8,2%) und der Bronchien und Lunge (5,9%) erfasst. Die relativen Überlebensraten lagen 5 Jahre nach einer Krebserkrankung über alle Krebserkrankungen hinweg bei 71,6% bei Männern und 75,5% bei Frauen. (1) Im Jahr 2016 lagen sie noch bei 65,3% bei Männern und 72,6% bei Frauen. (2)

Diese positive Entwicklung ist vor allem einer verbesserten Früherkennung sowie dem kontinuierlichen Fortschritt in der Krebstherapie zu verdanken und macht vielen Menschen Hoffnung.

Diese Hoffnung, dass trotz einer Krebsdiagnose heute bereits in vielen Fällen – dank moderner Therapieansätze und neuer Medikamente – eine erfolgreiche Behandlung möglich ist, möchten wir mit den Beispielen im vorliegenden Innovationsreport 2022 weiter stärken. Dabei liegt auch in diesem Jahr der Schwerpunkt – neben den Industrie- und Pharmareports unserer Partner – auf von uns redaktionell aufbereiteten Informationen über neue Ansätze und Forschungsergebnisse in der Prävention, Früherkennung und Diagnostik sowie der Therapie von Krebserkrankungen, wie z. B. der Immuntherapie, sowie der Nachsorge nach einer Krebstherapie.

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

(1) Jahresbericht der klinischen Krebsregister in Sachsen 2011-2020 und (2) Jahresbericht der klinischen Krebsregister in Sachsen 2007-2016. Online unter https://www.krebsregister-sachsen.de/auswertungen/jahresberichte.html

#### Krebsentstehung

Immunsystem
Eisenmangel unterdrückt wichtige
Zellen der angeborenen Immunabwehr

Zwei Proteine sorgen dafür, dass Zellen bei Bedarf Eisen aus dem Blut aufnehmen können. Werden sie ausgeschaltet, so kommt es bei Mäusen wie erwartet zu einer schweren Anämie. Überraschenderweise geht zugleich die Anzahl bestimmter Zellen der angeborenen Immunabwehr, der neutrophilen Granulozyten, dramatisch zurück, wie Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler im Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) nun erstmals beschreiben. Eisenmangel – ein bekannter Schutzmechanismus, mit dem der Körper die Ausbreitung bakterieller Erreger eindämmt könnte ein zweischneidiges Schwert sein, da er die Abwehrkraft dieser wichtigen Immunzellen einschränkt.

Ein ausbalancierter Eisen-Stoffwechsel ist eine wesentliche Voraussetzung für unsere Gesundheit. Dass Eisenmangel zu Blutarmut führt, gehört fast schon zum Allgemeinwissen: Das Metall ist wichtiger Bestandteil des Blutfarbstoffs Hämoglobin, der in den roten Blutkörperchen für den Sauerstoff-Transport verantwortlich ist. Gleichermaßen fatal ist ein Überschuss an Eisen, der zur Entstehung schädlicher Sauer-

stoff-Radikale führen kann. Die Eisenversorgung der Zellen wird von den beiden Proteinen IRP-1 und IRP-2 gesteuert. Fehlt es der Zelle an Eisen, so kurbeln IRP-1 und IRP-2 die Produktion der verschiedenen Eisentransporter-Proteine an, die Eisen in die Zelle aufnehmen. IRP-1 und IRP-2 sorgen ebenfalls dafür, dass es nicht zu einem ebenso gefährlichen Eisen-Überschuss kommt.

IRP-1 und IRP-2 sind überlebenswichtig: Mäuse, denen beide Steuerproteine während der Embryonalentwicklung fehlen, sterben noch im Mutterleib. Doch was passiert, wenn bei erwachsenen Mäusen IRP-1 und IRP-2 ausfallen? Ein Team um Bruno Galy am DKFZ in Heidelberg hat dies nun an Mäusen untersucht, deren IRP-Produktion im gesamten Körper durch die Injektion eines Wirkstoffs abgeschaltet werden kann. Wie die Forscher erwartet hatten, war die auffälligste Veränderung nach Abschalten der IRPs ein ausgeprägter Rückgang der roten Blutkörperchen, die außerdem aufgrund des Hämoglobin-Mangels nur ein Miniaturformat erreichten.

Überrascht war das Team jedoch darüber, dass auch die Zahl der weißen Blutkörperchen extrem zurückging. Bei näherer Untersuchung stellte sich heraus, dass dieser Rückgang hauptsächlich einem Mangel an neutrophilen Granulozyten geschuldet war. Diese auch kurz als "Neutrophile" bezeichneten Immunzellen

machen beim Menschen bis zu zwei Drittel der weißen Blutkörperchen aus und sind wichtiger Bestandteil der angeborenen Immunabwehr.

Dieser Rückgang wird nicht durch ein Massensterben der Neutrophilen verursacht, sondern durch eine Entwicklungsblockade im blutbildenden System: Die Vorläuferzellen im Knochenmark entwickeln sich nicht mehr zu reifen Neutrophilen, da der Differenzierungsprozess eisenabhängig ist. Andere weiße Blutkörperchen, etwa die Monozyten, waren nicht von der IRP-abhängigen Entwicklungsblockade betroffen.

#### Eisenmangel als zweischneidiges Schwert

"Diese starke Eisen-Abhängigkeit der Granulozyten-Differenzierung war bislang unbekannt und könnte sich auch auf die Immunabwehr von bakteriellen Krankheitserregern auswirken", vermutet Studienleiter Bruno Galy. Interessanterweise ist Eisenmangel eine bekannte Verteidigungsstrategie des Körpers bei bakteriellen Infekten: Viele Krankheitserreger sind abhängig von Eisen. Um ihre Vermehrung zu bremsen, hortet der Körper das Metall in bestimmten Zellen, die als Vorratskammer dienen. So erschwert er den Erregern den Zugriff auf die wertvolle Ressource.

Tatsächlich bestätigt eine weitere Publikation in der gleichen Ausgabe der Zeitschrift "Science Advances" Galys Vermutung: Eisenmangel im Blutserum, wie er typischerweise bei Infektionen auftritt, führt bei Mäusen zu einem Rückgang der Neutrophilen und schränkt ihre Fähigkeit ein, Bakterien zu bekämpfen, zeigen die Autoren der Studie, an der Bruno Galy ebenfalls beteiligt ist.

"An den Mäusen konnten wir beobachten, dass Eisenmangel offenbar das angeborene Immunsystem moduliert. Er unterdrückt die Granulozytenreifung und drosselt außerdem die Abwehrkraft der Neutrophilen", sagt Bruno Galy und ergänzt: "Die Limitierung des verfügbaren Eisens ist ein zweischneidiges Schwert: Einerseits verhindert der Körper dadurch die Ausbreitung von Bakterien. Anderseits leidet darunter die Funktion eines wichtigen Arms des angeborenen Immunsystems."

Nicht nur Infektionen, sondern auch Entzündungen führen oft zu Eisenmangel und damit zu einer Anämie. Krebspatienten, deren Erkrankung mit chronisch-entzündlichen Veränderungen einhergeht, sind daher oft von Blutarmut betroffen, was ihre Lebensqualität stark einschränken kann. "Als Nächstes wollen wir klären, ob auch der Eisenmangel bei chronischen Entzündungen die Funktion der Immunabwehr beeinträchtigt", erklärt Galy.

#### Originalpublikationen:

Michael Bonadonna et al.: Iron regulatory protein (IRP-)mediated iron homeostasis is critical for neutrophil development

and differentiation in the bone marrow. Science Advances 2022, DOI: https://doi.org/10.1126/sciadv.abq4469

Joe N. Frost et al.: Plasma iron controls neutrophil production and function. Science Advances 2022, DOI: https://doi.org/10.1126/sciadv.abq5384

#### Neurologie Kein Hirntumorrisiko durch Handystrahlung

Nahezu jeder Bundesbürger hat ein Handy und nutzt es teilweise sehr intensiv. Dabei wird immer wieder diskutiert, ob die elektromag-

netische Hochfrequenzstrahlung nicht auch Risiken birgt. Die größte Sorge besteht hinsichtlich der Entstehung von Hirntumoren. Nach aktueller Studienlage ist jedoch davon auszugehen, dass die Handynutzung das Hirntumorrisiko nicht erhöht. Auch die nun publizierte Follow-up-Analyse der prospektiven, seit über 20

Jahren laufenden "UK Million Women Study" konnte keinen Anhalt für ein höheres Hirntumorrisiko durch Handystrahlung liefern.

Die kabellose Kommunikation über Mobiltelefone geht mit einer Emission von elektromagnetischen Feldern ("radiofrequency electromagnetic fields"/RF-EMF) einher. RF-EMF gab es im Alltag bereits vor dem Mobilfunk durch Radio und Fernsehen; dies sind jedoch keine Geräte, die in der Nähe des Kopfes verwendet wurden. Die ausgesendete elektromagnetische Strahlung liegt im hochfrequenten Spektrum zwischen FM-Radiowellen und Mikrowellen; sie ist wie auch sichtbares Licht und Wärmestrahlung nicht-ionisierend – im Gegensatz zu ionisierenden Strahlen wie UV-, Röntgen-, und γ-Strahlung. Die Energie der Handy-Strahlung reicht nicht aus, um die DANN in den Zell-kernen direkt zu schädigen und somit Krebs

auszulösen. Hohe Dosen von RF-Wellen können jedoch Zellen und Gewebe erwärmen; dabei gilt: je niedriger die Frequenz, desto tiefer dringen die Strahlen ein. Innerhalb der vorgeschriebenen Grenzwerte reicht die Energie von

Mobiltelefonen aber nicht aus, um beispielsweise die Körpertemperatur zu erhöhen. Lange Zeit wurde diskutiert, dass es auch unterhalb dieser Grenzwerte biologische Nebenwirkungen von Mobiltelefon-Nutzung geben könnte, möglicherweise durch andere Mechanismen als die Wärmeabgabe. Viele Studien unter-



suchten die Assoziation zwischen Handynutzung und Hirntumoren – nach der aktuellen Evidenz erhöht eine normale Nutzung von Mobiltelefonen das Hirntumorrisiko nicht.

Ein Update der "UK Million Women Study" berichtet nun über die Follow-up-Phase (ab 2013) zur möglichen Assoziation zwischen Mobiltelefon-Nutzung und Hirntumoren. Die groß angelegte, prospektive Studie begann 1996 in England und Schottland mit der Rekrutierung jeder vierten, zwischen 1935-1950 geborenen Frau in UK an 66 Brustkrebs-Screening-Zentren des NHS (National Health Service). Primär sollte die Assoziation von Brustkrebsrisiko und menopausalen Hormontherapien evaluiert werden – sowie anderer potenziell modifizierbarer Faktoren, die die Gesundheit von Frauen im späteren Leben beeinträchtigen könnten. Bis 2001 wurden 1.3 Millionen Frauen in die Studie eingeschlossen. Im Jahr 2001 wurden erstmals Fragen zur Nutzung von Mobiltelefonen gestellt, dann wieder 2011.

Von 776.156 Frauen, die 2001 den Fragebogen vollständig beantwortet hatten, erkrankten im Follow-up über 14 Jahre 3.268 an einem Hirntumor. Das adjustierte relative Risiko bei Handy-Nutzung ("ever") versus keine Handynutzung ("never") betrug für alle Arten von Hirntumoren 0,97; für Gliome 0,89 und für Meningeome, Hypophysen-Tumoren und Akustikusneurinome jeweils 1,0. Daher be-

steht kein erhöhtes Hirntumorrisiko bei Handynutzung. Verglichen mit Teilnehmerinnen, die angaben, nie Mobiltelefone zu nutzen, gab es auch keine statistisch signifikanten Assoziationen für Hirntumoren bzw. Tumor-Subtypen bei den Untergruppen mit "täglichem Gebrauch des Mobiltelefons" oder mit "Gebrauch des Mobiltelefons seit mindestens zehn Jahren". Wenn man die Handy-Nutzung von 2011 zugrunde legt, gab es gegenüber "Nie-Nutzerinnen" auch keine statistisch signifikanten Assoziationen bei Teilnehmerinnen. die "mindestens eine Minute pro Woche" oder "mindestens 20 Minuten pro Woche mobil telefonierten" oder "seit mindestens zehn Jahren ein Mobiltelefon nutzten": Für alle Gruppen lag das relative Risiko für Gliome in den Gehirnbereichen, die potenziell der stärksten Handystrahlung ausgesetzt sind (Temporaloder Parietallappen), ungefähr bei 1,0. Auch kommt hinzu: Die Strahlungsemission hat mit immer neueren Handy-Generationen deutlich abgenommen, sodass man heute bei exzessiver Nutzung wahrscheinlich der gleichen Menge an RF-EMF-Exposition ausgesetzt ist wie bei moderater Nutzung von Mobiltelefonen der ersten Generation.

"Auch wenn in dieser Studie ausschließlich Daten zu Frauen erhoben wurden, unterstützen die Ergebnisse die zunehmende Evidenz, dass eine Mobiltelefon-Nutzung unter den üblichen Bedingungen Risiko und Inzidenz für Hirntumoren nicht erhöht", kommentiert Prof. Dr. med. Hans-Christoph Diener von der Deutschen Gesellschaft für Neurologie e. V. (DGN). "Eine weitere seit über 10 Jahren laufende internationale prospektive Kohortenstudie zu den gesundheitlichen Auswirkungen der Mobilfunk-Nutzung bei beiden Geschlechtern könnte demnächst weitere Erkenntnisse bringen", ergänzt Prof. Dr. med. Peter Berlit, Generalsekretär der DGN.

#### Immunabwehr Krebs des Thymus: Forschende klären den Ursprung einer seltenen Erkrankung

Der Thymus ist lebenswichtig für die Abwehr von Infektionskrankheiten sowie Krebs. In seltenen Fällen kann in dem unscheinbaren Organ des Immunsystems ein Tumor entstehen, über dessen Entwicklung wenig bekannt ist. Forschende des Max-Planck-Instituts für Immunbiologie und Epigenetik in Freiburg haben nun das erste Tiermodell entwickelt, um dem Ursprung des Thymuskrebses auf die Spur zu kommen. Die Ergebnisse zeigen, dass der Tumor aus Zellen entsteht, deren Ausreifung durch bestimmte genetische Veränderungen blockiert wird und damit die Immunabwehr abschwächt.

Der Thymus ist ein für die Immunabwehr unerlässliches Organ im Brustkorb. In ihm reifen

zum einen die sogenannten Killerzellen, die virusinfizierte und entartete Zellen zielgerichtet zerstören können und zum anderen Helferzellen, die den Antikörper-produzierenden B-Zellen wichtige Hilfe bei der Bekämpfung fremder Stoffe im Körper leisten. In den ersten Lebensjahren entfaltet der Thymus seine größte Aktivität, muss doch das Immunsystems des Körpers schnell und zuverlässig mit Abwehrzellen ausgestattet werden. Nach Erfüllung dieser lebenswichtigen Aufgabe wird der Thymus kleiner, verschwindet aber auch im fortgeschrittenen Alter nicht vollständig. In seltenen Fällen kommt es zur bösartigen Entartung des Thymusgewebes. Auch wenn der Großteil dieser Tumore langsam wächst, erfordern sie rasche Behandlung, um das Leben der Patienten zu retten. Derzeit steht in der Therapie vor allem die chirurgische Entfernung im Vordergrund, da der Ursprung und die Eigenschaften der Thymus-Tumoren nur unzureichend bekannt sind. Erst deren Kenntnis ermöglicht die Entwicklung zielgerichteter Therapien.

## Wirkung eines mutierten Schalter-Gens identifiziert

Ein in der Krebsforschung bewährtes und erfolgreiches Prinzip ist die Nutzung von Tiermodellen, an denen die Besonderheiten der verschiedenen Krebsarten erforscht und neuartige Therapieformen erprobt werden können. Diesen Weg haben die Forschenden um

Prof. Thomas Boehm im Max-Planck-Institut für Immunbiologie und Epigenetik in Freiburg eingeschlagen. Ihr Ausgangspunkt war die Entdeckung einer bei Thymus-Tumoren oft auftretenden genetischen Veränderung in einem Gen, welches die Funktion eines Schalters für die Aktivierung zahlreicher anderer Gene ausübt. Allerdings war bislang unklar, wie diese unscheinbare Änderung des Genes namens GTF2I zur Tumorentstehung führt. Um dieser Frage nachzugehen, nutzten die Forschenden einen Trick. Sie veränderten die genetische Information von Mäusen derart, dass die betroffenen Tiere im Thymus den mutierten Schalter aktivieren. Aus dem Vergleich mit gesunden Mäusen ließen sich die Veränderungen im Thymus der kranken Tiere genau verfolgen.

Im Thymus befinden sich zwei Klassen von Zellen. Ein erster Typ, der als Stroma bezeichnet wird, stellt eine Nische bereit, in der sich der zweite Zelltyp, die Immunzellen, einfindet und reift, bis er den Thymus verlassen und im Körper die erwünschte Überwachungsfunktion wahrnehmen kann. Die in Tumoren zu findende genetische Veränderung im GTF2I-Gen wirkt sich in den Stromazellen aus, die sich lebenslang aus sogenannten Stammzellen erneuern. Die Untersuchungen zeigen, dass das mutierte GTF2I-Gen die Erneuerung der Stromazellen behindert. Sie bleiben auf halbem Weg stehen und können deshalb ihre Unterstützungsfunktion für die Bildung der Immunzellen nur un-

zureichend wahrnehmen. Dieser Effekt wirkt sich mit fortschreitendem Alter immer stärker aus und kann die Häufung von Thymuskrebs in der zweiten Lebenshälfte erklären. Diese Entdeckung ist in zweierlei Hinsicht bedeutsam. Zum einen konnten die Forscher damit einen bisher unbekannten Zwischenschritt im Bildungsprozess des Stromas im Thymus identifizieren und zum anderen zeigen, dass dieser eine besondere Empfänglichkeit für die bösartige Transformation markiert. Die Untersuchungen zeigen allerdings auch auf, wie Medikamente gezielt daraufhin überprüft werden können, ob sie diese Blockade überwinden und die Bildung des Stromas damit wieder normalisieren können.

"Unsere Untersuchungen zeigen einmal mehr, wie bedeutsam Tierexperimente für Fortschritte im Verständnis menschlicher Tumorerkrankungen sein können. Dies gilt insbesondere für seltene Erkrankungen, die oft nur ungenügend Aufmerksamkeit finden", so Thomas Boehm. Die Forscher wollen ihr Tiermodell nun weiter verfeinern, um es der bei Patienten aufgefunden Situation noch besser angleichen zu können. Insbesondere hoffen sie, dass sich aus der genauen Kenntnis der schrittweisen Entwicklung der Tumore ein Stadium-abhängiges Therapiekonzept entwickeln lässt, welches eine risikoadaptierte Behandlung der betroffenen Patienten erlauben könnte.

#### Originalpublikation:

Giorgetti OB et al.: Human thymoma-associated mutation of the GTF2I transcription factor impairs thymic epithelial progenitor differentiation in mice. Commun Biol. 2022 Sep 29;5(1):1037. doi: 10.1038/s42003-022-04002-7. PMID: 36175547; PMCID: PMC9522929.

#### **Prävention**

#### Ernährung Vitamin D-Anreicherung von Lebensmitteln – Potenziale auch für die Krebsprävention

Die systematische Anreicherung von Lebensmitteln mit Vitamin D könnte mehr als hunderttausend krebsbedingte Todesfälle pro Jahr in Europa verhindern, ermittelten Wissenschaftler vom DKFZ mithilfe statistischer Modellrechnungen.

Vitamin D-Mangel wird nicht nur mit Knochen- und Muskelerkrankungen, sondern auch mit einer erhöhten Infektanfälligkeit und zahlreichen anderen Erkrankungen in Zusammenhang gebracht. Meta-Analysen großer randomisierter Studien haben gezeigt, dass die Einnahme von Vitamin D-Präparaten die Sterberaten an Krebs um circa 13 Prozent senkt. Die Anreicherung von Lebensmitteln mit Vitamin D kann die Vitamin D-Spiegel in ähnlicher Weise erhöhen wie die Einnahme von Vitamin D-Präparaten. Einige Länder wie die USA, Kanada und Finnland reichern Lebensmittel be-

reits seit Längerem mit einer Extraportion Vitamin D an. Die meisten anderen Nationen tun das allerdings bislang nicht.

Epidemiologen am DKFZ unter Leitung von Hermann Brenner untersuchten nun den möglichen Einfluss einer gezielten Anreicherung von Lebensmitteln mit Vitamin Dauf die Krebssterblichkeit in Europa. Brenners Team sammelte dazu zunächst Informationen über die Richtlinien zur Nahrungsmittelergänzung von Vitamin D aus 34 europäischen Ländern. Zudem ermittelten die Wissenschaftler aus Datenbanken die Anzahl krebsbedingter Todesfälle und die Lebenserwartung in den einzelnen Ländern. Diese Informationen verknüpften sie mit den Ergebnissen der Studien zum Einfluss der Vitamin D-Gabe auf die Krebssterberaten. Mit statistischen Methoden schätzten sie daraus die Anzahl der krebsbedingten Todesfälle. die in den Ländern mit Lebensmittelanreicherung bereits verhindert werden. Außerdem errechneten sie die Zahl der Todesfälle, die zusätzlich vermieden werden könnten, wenn alle europäischen Länder die Anreicherung von Vitamin D in Lebensmitteln einführen würden.

Die Forscher kamen zu dem Ergebnis, dass die Vitamin D-Anreicherung aktuell etwa 27.000 Krebstodesfälle in allen betrachteten europäischen Ländern pro Jahr verhindert. "Würden alle von uns betrachteten Länder Lebensmittel mit angemessenen Mengen Vitamin D anrei-

chern, könnten nach unseren Modellrechnungen ca. 130.000 bzw. etwa neun Prozent aller Krebstodesfälle in Europa verhindert werden. Das entspricht einem Gewinn von fast 1,2 Millionen Lebensjahren", so Brenner.

Die regelmäßige Gabe von Vitamin D bei Kindern ist zwischenzeitlich weltweit gängige Praxis. Sie hat die früher verbreitete Rachitis, die bekannteste Vitamin D-Mangelerkrankung, weitestgehend verschwinden lassen. Aber noch immer hat ein großer Teil der Bevölkerung, insbesondere der älteren Menschen, niedrige Vitamin D-Spiegel, die mit einem erhöhten Risiko zahlreicher anderer Erkrankungen in Verbindung stehen. "Die aktuellen Daten zur Senkung der Krebssterblichkeit zeigen das immense Potenzial, das eine Verbesserung der Vitamin D-Versorgung auch, aber nicht nur für die Krebsprävention, haben könnte", erläutert Brenner. "Das sollten wir künftig besser nutzen."

Neben der Zufuhr von Vitamin D über die Nahrung kann eine ausreichende Versorgung auch durch Sonnenbestrahlung sichergestellt werden. So sollten wir uns bei Sonnenschein im Freien zwei- bis dreimal pro Woche für etwa zwölf Minuten aufhalten. Gesicht, Hände und Teile von Armen und Beinen sollten für diese Zeitspanne unbedeckt und ohne Sonnenschutz sein.

#### Originalpublikation:

Tobias Niedermaier et al.: Vitamin D food fortification in European countries: The underused potential to prevent cancer deaths. European Journal of Epidemiology 2022, DOI: 10.1007/s10654-022-00867-4



Ernährung Unterschätzter Krebsrisikofaktor Alkohol

Alkoholkonsum zählt zu den wichtigen vermeidbaren Krebsrisikofaktoren. Jedes Jahr gehen in Deutschland etwa 20.000 Krebsfälle auf das Konto von Alkohol. Keine andere Droge ist so verbreitet und in unserer Gesellschaft so selbstverständlich präsent wie Alkohol.

Dabei können bereits kleine Mengen das Risiko für bestimmte Krebsarten erhöhen. Insgesamt konsumiert fast jeder fünfte erwachsene Bundesbürger Mengen, die der Gesundheit schaden können. Im Umgang mit Alkohol muss deshalb dringend ein Umdenken stattfinden. Anlässlich der Nationalen Krebspräventionswoche im September 2022 appellierten deshalb die Deutsche Krebshilfe, das Deutsche Krebsforschungszentrum (DKFZ) und die Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) an die Politik, Rahmenbedingungen zu schaffen, die eine gesunde Lebensweise fördern.

Um den Alkoholkonsum in Deutschland spürbar zu senken, fordern die drei Krebsorganisationen daher:

- eine relevante Steuererhöhung für alkoholischer Getränke;
- eine Einschränkung von Werbung für alkoholische Getränke:
- eine Erhöhung des Abgabealters für alle Arten von alkoholischen Getränken auf 18 Jahre.

Steuererhöhungen und Werbeeinschränkungen für alkoholische Getränke sind evidenzbasierte Maßnahmen, die auch international von der Weltgesundheitsorganisation empfohlen werden. Mit der Erhöhung des Abgabealters auf 18 Jahre soll erreicht werden, dass junge Menschen später das erste Mal Alkohol konsumieren. Denn je früher Jugendliche ihr erstes alkoholisches Getränk zu sich nehmen, desto größer ist ihr Risiko, abhängig zu werden.

"Alkohol ist ein Zellgift, das unter anderem *Tabakkonsum schadet:* Krebs auslösen kann. Einen "sicheren" Alko- heit, unserer Umwelt und unserem Planeten.

holkonsum gibt es neuen Studien zufolge nicht. Aber natürlich sind die Menge und die Häufigkeit des Konsums für das Krebsrisiko relevant," sagt Prof. Dr. Thomas Seufferlein, der Präsident der Deutschen Krebsgesellschaft. "Deshalb machen wir uns ... für wirksame politische Regulationsmechanismen stark, die Menschen einen verantwortungsbewussten Umgang mit Alkohol erleichtern."

#### Alkoholatlas 2022

Pünktlich zur Krebspräventionswoche 2022 erscheint die Neuauflage des Alkoholatlas Deutschland 2022. Der Atlas fasst aktuelle Daten zum Alkoholkonsum und seinen gesundheitlichen und gesellschaftlichen Folgen in einem umfassenden übersichtlichen Grundlagenwerk zusammen. Er soll dazu beitragen, in der Bevölkerung und in der Politik das Bewusstsein für die Gefahren des Alkoholkonsums zu verbessern und eine gesellschaftliche Debatte anzustoßen. Gleichzeitig zeigt er auf, welche gesundheitspolitischen Maßnahmen dazu beitragen können, den Alkoholkonsum in der Gesellschaft zu verringern.

#### Nichtrauchen Gesundheits- und Umweltrisiko **Tabakkonsum**

unserer Gesund"Save (y)our Future. #LebeRauchfrei" lautete daher das deutsche Motto des diesjährigen Weltnichtrauchertages. Das Aktionsbündnis Nichtrauchen (ABNR) nahm diesen Tag zum Anlass, über die gravierenden Folgen des Tabakkonsums auf Umwelt und Gesundheit zu informieren. Zudem fordert das Bündnis die Bundesregierung dazu auf, Maßnahmen zur Tabakprävention sowie flankierend zum Umweltschutz umzusetzen und das Angebot nachweislich wirksamer Rauchstopp-Hilfen deutlich auszuweiten.



"Wer sich, das Leben und die Erde liebt, lebt rauchfrei. Warum? Rauchen hat nicht nur immense Auswirkungen auf unsere Gesundheit, sondern auch auf die Umwelt und das Klima – vom Tabakanbau über Produktion und Transport bis hin zum Müll. Rauchfrei zu leben ist daher ein echtes Win-win. Sowohl für die eigene Gesundheit als auch für die Gesundheit

unseres Planeten", so Dr. Eckart von Hirschhausen, Arzt und Schirmherr des bundesweiten Wettbewerbs für rauchfreie Schulklassen "Be Smart – Don't Start".

## Tabak hat einen großen ökologischen Fußabdruck

Nach Angaben der Weltgesundheitsorganisation (WHO) stammen rund 90 Prozent der weltweiten Tabakernte aus Entwicklungs- und Schwellenländern. Für den Anbau und die Produktion werden vielfach Wälder abgeholzt, um neue Anbauflächen und Feuerholz für das Trocknen der Tabakblätter zu gewinnen. Der Anbau in Monokultur schadet der Artenvielfalt, begünstigt die Erosion von Böden und lässt den Grundwasserspiegel absinken. Zudem belastet der Einsatz großer Mengen von Pestiziden und Dünger Böden, Gewässer sowie das Grundwasser.

Auch Zigarettenkippen belasten die Umwelt massiv. Sie gehören weltweit zu den häufigsten unsachgemäß entsorgten Müllobjekten, insbesondere in Städten und an Stränden. "Achtlos weggeworfene Zigarettenstummel sind Plastik- und Giftmüll mit ernst zu nehmenden Folgen für die Umwelt", so das DKFZ. Die Filter von Zigarettenkippen bestehen aus Zelluloseacetat, einem aus Zellulose hergestellten Kunststoff, der nur sehr langsam abgebaut wird. Zudem enthalten sie Krebs erzeugende,

erbgutverändernde und toxische Substanzen, die in Böden, Grundwasser, Flüsse und Meere gelangen und so Tieren und Pflanzen schaden. Auch E-Zigaretten und Tabakerhitzer verursachen in einem noch nicht bekanntem Ausmaß Umweltschäden durch die Herstellung und Entsorgung von Plastik, Metall und Akkus.

#### Tabakkonsum kostet Leben

Jedes Jahr sterben weltweit etwa acht Millionen Menschen an Erkrankungen, die durch das Rauchen verursacht werden – allein in Deutschland versterben 127.000 Menschen an den Folgen des Rauchens. Tabakbedingte Krankheiten sind vor allem Herz-Kreislauf-Erkrankungen sowie Lungenkrebs und weitere Krebsarten. "Jedes Jahr erkranken allein in Deutschland 85.000 Menschen aufgrund von Tabakkonsum an Krebs. Rauchen ist damit der größte vermeidbare Krebsrisikofaktor", so die Deutsche Krebshilfe. "Auch E-Zigaretten bergen laut Weltgesundheitsorganisation Risiken, deren Langzeitfolgen auf den Organismus derzeit noch nicht absehbar sind."

#### Forderungen an die Politik

Kaum ein anderes Massenkonsumprodukt ist bei Herstellung, Gebrauch und Entsorgung derart risikobelastet und schädlich wie Tabakwaren. Neben den individuellen Belastungen der Konsumenten zahlt auch die Allgemeinheit für das Rauchen einen hohen Preis. "Für die entstehenden Folgekosten im Gesundheits- und Umweltbereich muss die Gesellschaft aufkommen. Die Tabakindustrie hingegen wird als Verursacher kaum zur Verantwortung gezogen", bemängelt Professor Dr. Ulrich John, stellvertretender Vorstandsvorsitzender des ABNR. "Wir fordern daher die Bundesregierung dazu auf, ihre Maßnahmen zur Tabakprävention zu intensivieren, Ausstiegshilfen für Rauchende zu verbessern sowie eine Umweltabgabe zur Kompensation der durch Zigarettenkippen entstehenden Schäden einzuführen."

#### Forderung des ABNR an die Politik

Deutschland soll endlich wirksame regulatorische Maßnahmen ergreift, die den Einstieg in den Tabak- und Nikotinkonsum insbesondere bei jungen Menschen verhindern, Hilfen für einen Rauch-Stopp verbessern und Umweltschäden verringern. Hierzu gehören vor allem:

- Steuern auf Tabak- und Nikotinprodukte kontinuierlich und deutlich erhöhen.
- Nachweislich wirksame Tabak- und Nikotinentwöhnung niederschwellig anbieten.
- Werbung, Promotion und Sponsoring für Tabak- und Nikotinprodukte in jeder Form verbieten.
- Den Schutz für Nichtrauchende verbessern und vereinheitlichen sowie auf Wasserpfeifen, E-Zigaretten und Tabakerhitzer erweitern.

 Eine Umweltabgabe zur Kompensation der durch Zigarettenkippen und neuartige Nikotinprodukte verursachten Schäden einführen.

#### Früherkennung und Diagnostik

#### Früherkennung Mikro-RNAs zur genaueren Bestimmung des Lungenkrebsrisikos nutzen

Durch gezielte Früherkennung mit bildgebenden Verfahren in Hochrisikogruppen ließe sich die Zahl der Sterbefälle an Lungenkrebs deutlich reduzieren. Die Risikoabschätzung für Lungenkrebs erfolgt bislang üblicherweise anhand des Raucherstatus. Präziser lässt sich das Risiko allerdings vorhersagen, wenn zusätzlich zum Zigarettenkonsum und anderen Risikofaktoren ein Muster bestimmter RNA-Schnipsel im Blut berücksichtigt wird. Wissenschaftler vom DKFZ zeigten in einer Studie, wie ein solcher "miRNA Score" dazu beitragen könnte, Hochrisikopersonen für ein mögliches Lungenkrebsscreening zu identifizieren.

Lungenkrebs ist weltweit die häufigste krebsbedingte Todesursache. Allein in Deutschland sterben jedes Jahr mehr als 40.000 Menschen an dieser Erkrankung. Frühzeitig entdeckt, beträgt die Überlebenswahrscheinlichkeit der Betroffenen innerhalb der ersten fünf Jahre über 50 Prozent. Wurde die Erkrankung aber spät diagnostiziert, verlief sie in der Vergangenheit meist binnen kurzer Zeit tödlich.

Gezielte Früherkennungsuntersuchungen mit bildgebenden Verfahren wie der Niedrigdosis-Computertomografie für besonders gefährdete Menschen könnten helfen, die Sterblichkeit bei Lungenkrebs zu verringern. Personen mit auffälligen Screening-Befunden könnten dann schnell zu weiteren diagnostischen Untersuchungen überwiesen und im Falle einer tatsächlichen Krebserkrankung frühzeitig behandelt werden. Bisher ist das wichtigste Kriterium zur Abschätzung des individuellen Lungenkrebsrisikos, wie viel und wie lange die Menschen in ihrem bisherigen Leben geraucht haben. Zusätzlich können einige weitere Risikofaktoren herangezogen werden. "Um Hochrisikopatienten besser zu erkennen, wäre es wünschenswert, zusätzliche Kriterien, z.B. in Form einfacher Labortests, in die Risikoeinschätzung einfließen zu lassen", erklärt Herrmann Brenner, Epidemiologe am DKFZ und am Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg. "Damit können gezielt diejenigen Personen identifiziert werden, die am meisten von einem Screening profitieren."

Nun ist es seiner Arbeitsgruppe gelungen, ein solches weiteres Kriterium zu identifizieren. Den Schlüssel dazu liefert eine Kombination von miRNAs (Mikro-RNAs), das sind kurze RNA-Moleküle, die bestimmte Zellfunktionen steuern – auch bei Krebszellen. Viele miRNAs werden ins Blut abgegeben. Das Interesse der Wissenschaft an ihnen ist groß, nicht zuletzt, weil sie großes Vorhersagepotenzial im Zusammenhang mit der Entstehung bestimmter Krebsarten haben und relativ einfach gemessen werden können.

## Die Kombination von Risikomerkmalen macht den Unterschied

Für die Entwicklung ihres "miRNA Scores" analysierte das Wissenschaftler-Team um Brenner zunächst mit molekularbiologischen Methoden wie Next-Generation-Sequencing die miR-NA-Muster aus dem Blut von 20 Lungenkrebspatienten und 20 gesunden Probanden. Ein Vergleich der miRNA-Signatur beider Gruppen brachte 20 miRNAs zutage, die in den Gruppen unterschiedlich stark ausgeprägt waren. Unter Einbeziehung von Literaturdaten identifizierten die Forscher weitere 20 solcher potenzieller miRNA-Marker. Die Vorhersagekraft dieser miRNAs untersuchten sie in der ESTHER Studie. einer großen landesweiten Studie im Saarland, in der ca. 10.000 Frauen und Männer im Alter von 50-75 Jahren über 14 Jahre bezüglich des Auftretens von Lungenkrebs nachbeobachtet worden waren.

Am Ende konnten sie ihre Vorauswahl mittels statistischer Methoden auf drei miRNAs mit besonders hoher Vorhersagekraft für Lungenkrebs konzentrieren. "Diese miRNA-Signatur kann in Kombination mit anderen Risikomarkern, wie beispielsweise der Raucherhistorie, die Vorhersagekraft für Lungenkrebs deutlich steigern", sagte Brenner.

In vorangegangenen Untersuchungen hatte das Team bereits einen anderen aussagekräftigen Risikoprädiktor entwickelt: ein Entzündungsmarker-Profil (Inflammation Score), welches – ebenfalls kombiniert mit der Raucherhistorie und anderen Risikofaktoren für Lungenkrebs – die Identifizierung von Personen, die am meisten von einem Lungenkrebsscreening profitieren könnten, deutlich verbessern kann. "Wir verfolgen derzeit mehrere Ansätze, um gezielte und effektive Screening-Strategien zu ermöglichen", erläutert Brenner. "Der 'Inflammation Score' war bereits vielversprechend. Der miRNA-Score erzielt noch etwas bessere Ergebnisse. Vermutlich gibt es noch weitere Kandidaten, die für sich genommen oder in Kombination die Risikoabschätzung noch weiter verbessern können. Daran arbeiten wir zurzeit."

Damit solche Biomarker-Signaturen in der Praxis eingesetzt werden können, müssen sie nicht nur aussagekräftig, sondern auch kostengünstig sein und im Hochdurchsatzformat ermittelt werden können. Bis es so weit ist, sind noch einige Entwicklungsschritte nötig. "Zunächst werden wir unsere Ansätze in Folgestudien

weiter verfeinern und validieren", so Brenner. "Wir sind zuversichtlich, dass wir so ein gutes neues Verfahren zur Entwicklung effektiver Strategien für die Früherkennung von Lungenkrebs entwickeln können, denn die bisherigen Daten sind sehr ermutigend."

#### Originalpublikation:

Yu H.: A serum microRNA signature for enhanced selection of people for lung cancer screening. In: Cancer Communications, 04 August 2022; doi: 10.1002/cac2.12346.

#### Darmspiegelung

#### Darmkrebsrisiko bei Menschen mit Diabetes Typ 2 doppelt so hoch: Vorsorge zu selten wahrgenommen

Krebs ist die häufigste Todesursache bei Menschen mit Diabetes Typ 2. Krebsprävention und -früherkennung ist für Betroffene daher besonders wichtig. Doch wird sie gerade von dieser Patientengruppe – insbesondere bei Darmkrebs – zu selten in Anspruch genommen, kritisieren die Arbeitsgemeinschaft "Diabetes und Krebs" der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) sowie die Stiftung "LebensBlicke".

Die Darmkrebsfrüherkennung per Stuhltest (IFOBT) ist unkompliziert und schnell zu Hause durchführbar. Zusätzlich erstatten einige Krankenkassen seit etwa einem Jahr auch jüngeren Hochrisikopatientinnen und -patienten unter 50 Jahren Vorsorgekoloskopien, die Darm-

krebs und seine Vorstufen noch zuverlässiger als IFOBTs aufspüren und verhindern. Die DDG und die Stiftung "Lebensblicke" fordern Ärztinnen und Ärzte dazu auf, ihre Patientinnen und Patienten vermehrt über diese niederschwelligen Vorsorgemöglichkeiten aufzuklären und raten Betroffenen zur Wahrnehmung dieser Angebote.

Bei Menschen mit einem Diabetes Typ 2 bilden sich – im Vergleich zu ihren gesunden Mitmenschen – häufiger bösartige Zellveränderungen im Dickdarm und anderen Geweben. "Das Darmkrebsrisiko ist etwa doppelt so hoch wie bei Stoffwechselgesunden. Besteht darüber hinaus noch eine familiäre Vorbelastung, erkranken Diabetespatientinnen und -patienten im Schnitt sogar bis zu 18 Jahre früher an dieser Krebsart", erklärt Professor Dr. med. Hans Scherübl, Sprecher und 1. Vorsitzender der AG "Diabetes und Krebs" der DDG.

Ursache für das erhöhte Erkrankungsrisiko bei Typ-2-Diabetes sind bestimmte Stoffwechselund Entzündungsprozesse durch das mit der Stoffwechselerkrankung häufig assoziierte Übergewicht, sowie die Wirkung des zugesetzten Insulins, oder ein dauerhaft erhöhter Blutzuckerspiegel.

"Besonders darmkrebsgefährdet sind daher übergewichtige Menschen mit einem insulintherapierten Diabetes Typ 2", führt Professor Dr. Jürgen F. Riemann, Vorstandsvorsitzender der Stiftung "LebensBlicke" und emeritierter Direktor der Medizinischen Klinik C am Klinikum Ludwigshafen, aus. "Gravierend ist, dass sich Adipositas und Diabetes weltweit zu regelrechten Epidemien entwickelt haben, sie in einer Wechselwirkung miteinander stehen und dadurch Krebserkrankungen begünstigen." So erkranken immer mehr jüngere Erwachsene unter 50 Jahren an Darmkrebs.

"Umso problematischer ist es, wenn Betroffene die niederschwelligen Angebote der Darmkrebsvorsorge nicht wahrnehmen oder darüber zu wenig aufgeklärt werden", mahnt Scherübl, Chefarzt der Klinik für Innere Medizin am Vivantes-Klinikum Am Urban in Berlin. In einigen europäischen Ländern, wie den Niederlanden und England, betrage die Teilnahmerate bei der Darmkrebsvorsorge mit Stuhlbluttests rund 70 Prozent. In Deutschland nehmen lediglich zehn bis zwanzig Prozent diese Angebote wahr. Dabei seien die Maßnahmen zur Darmkrebsfrüherkennung sehr niederschwellig: "Stuhltests erfordern keine Vorbereitung, sind nicht invasiv und können von Patientinnen und Patienten selbst zu Hause angewendet werden", ergänzt Riemann.

Liegen neben einem Diabetes mellitus weitere Risikofaktoren wie Tabak- oder Alkoholkonsum, Übergewicht oder eine familiäre Belastung vor, übernehmen einige Krankenkassen

inzwischen auch die Kosten für eine frühere Vorsorgekoloskopie – bei Männern bereits ab dem 40. Lebensjahr und bei Frauen ab dem 45. Lebensjahr. "Dieses Angebot sollten diese Hochrisikopatienten unbedingt nutzen", empfiehlt Gastroenterologe Riemann. "Darmkrebs ist gut heilbar – aber nur, wenn er früh erkannt wird."



Die Experten weisen darauf hin, dass in Zukunft die Darmkrebsvorsorge noch effektiver sein wird. Derzeit werde sehr erfolgreich an innovativen Bluttests, die mit Biomarkern arbeiten und die mikrobielle Erbsubstanz detektieren, sowie neuen Stuhltests, wie Multitarget-Stuhl-DNA-Tests, gearbeitet.

#### Originalpublikation:

Scherübl H.: Typ-2-Diabetes-mellitus und Krebsrisiko, Dtsch Med Wochenschr 2021; 146(18): 1218-1225, DOI: 10.1055/a-1529-4521DOI:10.1055/a-1529-4521

# Darmspiegelung Demografischer Wandel erfordert bessere Nutzung der Darmkrebsvorsorge

Weniger als 20 Prozent aller Berechtigten nehmen in Deutschland die Vorsorge-Darmspiegelung wahr. Bei gleichbleibender Nutzung der Vorsorge ist aufgrund des demografischen Wandels bis 2050 ein Anstieg der Darmkrebs-Fälle von heute jährlich rund 62.000 auf 77.000 zu erwarten. Um diese Steigerung aufzufangen, müsste die Teilnahmerate an der Vorsorge-Darmspiegelung erheblich gesteigert werden, bis zum Jahr 2030 auf etwa den doppelten und ab dem Jahr 2040 sogar auf etwa den dreifachen Wert, so das DKFZ auf Basis aktueller epidemiologischer Daten.

Seit knapp zwei Jahrzehnten sinkt die Darmkrebs-Neuerkrankungsrate in Deutschland kontinuierlich. Die Ursache für diesen Rückgang sehen Experten in der Teilnahme an der Vorsorge-Darmspiegelung, die Männern ab 50 Jahren und Frauen ab 55 Jahren von den Krankenkassen angeboten wird.

Doch der demografische Wandel in Deutschland könnte diesen erfreulichen Trend bald schon beenden: Darmkrebs ist meist eine Alterserkrankung. Zwischen dem 50. und dem 60. Lebensjahr verdoppelt sich die Neuerkrankungsrate, und sie steigt mit jedem weiteren Lebensjahrzehnt weiter an. Die Zahl an Menschen, die 67 Jahre oder älter sind, wird erwartungsgemäß von 16 Millionen 2019 (19 Prozent der deutschen Bevölkerung) auf über 21 Millionen im Jahr 2060 ansteigen, was 28 Prozent der Gesamtbevölkerung ausmacht.

"Die deutlich höhere Darmkrebs-Neuerkrankungsrate der älteren Bevölkerung wird dazu führen, dass wir in Zukunft mit stark steigenden Fallzahlen rechnen müssen. Es sei denn, wir schaffen es, die Prävention zu verbessern und die Beteiligung an der Darmkrebsvorsorge deutlich zu steigern", sagt Hermann Brenner vom DKFZ.

Für die Nutzung der Screening-Angebote gäbe es noch sehr viel Luft nach oben, wie die Epidemiologen um Brenner nun errechneten. Die Forscher ermittelten die aktuelle Teilnahmerate an der Vorsorge-Darmspiegelung in Deutschland, basierend auf den anonymisierten bundesweiten Daten der Versicherten der Allgemeinen Ortskrankenkasse (AOK), die rund ein Drittel der Bevölkerung versichert. Danach nehmen bislang unter 20 Prozent der Teilnahmeberechtigten das Angebot der Vorsorge-Darmspiegelung wahr. Um den bedeutenden Anstieg an Fallzahlen zu "kompensieren", müsste nach Berechnungen der DKFZ-Forscherinnen und Forscher die Teilnahmerate am Darmkrebs-Screening bis zum Jahr 2030 verdoppelt, längerfristig sogar verdreifacht werden, von heute knapp 20 Prozent auf dann an die 60 Prozent der Berechtigten.

"Die sinkenden Darmkrebs-Neuerkrankungsraten seit Einführung der Vorsorge-Darmspiegelung im Jahr 2002 haben bei vielen den falschen Eindruck erweckt, dass damit die demografisch bedingte Steigerung der Fallzahlen aufgefangen werden kann. Unsere Studie zeigt dagegen ganz klar, dass die heutige Nutzung des Früherkennungsangebots dazu in den kommenden Jahrzehnten bei Weitem nicht ausreicht", sagt Hermann Brenner. Er plädiert dafür, die Anstrengungen in der Prävention, Vorsorge und Früherkennung massiv zu steigern.

Geeignete Maßnahmen dafür wären etwa eine Herabsetzung des Screening-Alters von 55 auf 50 Jahre auch bei Frauen. Auch sollte das derzeitige Angebot von maximal zwei Screening-Koloskopien erweitert werden: Die jetzige Regelung bringt mit sich, dass beispielsweise Männer, die den Empfehlungen folgend die erste Koloskopie mit 50 Jahren durchgeführt haben, nach der Zweituntersuchung im Alter von 60 Jahren keine weiteren Vorsorgeangebote wahrnehmen können – und das ausgerechnet im Lebensalter mit dem höchsten Erkrankungsrisiko. Außerdem plädieren die Präventionsexperten dafür, durch verbesserte Einladungsverfahren mehr Menschen zur Darmkrebsvorsorge zu bewegen, insbesondere auch Menschen aus sozial benachteiligten Schichten.

"Darüber hinaus kann jeder durch einen gesunden Lebensstil dazu beitragen, sein persönliches Darmkrebsrisiko zu senken", betont Präventionsexperte Brenner. Tabakkonsum, körperliche Inaktivität, Übergewicht und hoher Alkoholkonsum treiben das Risiko in die Höhe.

#### Originalpublikation:

Thomas Heisser et al.: Impact of demographic changes and screening colonoscopy on long-term projection of incident colorectal cancer cases in Germany: A modelling study. Lancet Regional Health 2022, DOI: 10.1016/j.lanepe.2022.100451

#### Früherkennung

#### Neuer Gebärmutterhalskrebs-Test erkennt Krebsvorstufen Jahre im Voraus

Ein neu entwickelter Test erkennt frühe Krebsvorstufen am Gebärmutterhals. Dieses Verfahren funktioniert besser als derzeit verfügbare Methoden und erkennt die Veränderungen bereits Jahre vor der Krebsentstehung. Entwickelt wurde der Test unter der Leitung von Martin Widschwendter, Professor für Krebsprävention und Screening an der Universität Innsbruck. Der neue Test ist Teil eines Forschungsprogrammes, welches ermöglichen soll, durch einen einzelnen Gebärmutterhalsabstrich das Erkrankungsrisiko für vier Krebsarten

(Brust-, Eierstock-, Gebärmutterkörper- und Gebärmutterhalskrebs) vorherzusagen.

Die in der Fachzeitschrift Genome Medicine veröffentlichte Studie berichtet über eine neue, sensiblere und aussagekräftigere Methode der Gebärmutterhalskrebs-Früherkennung den WID-CIN Test – mit der Krebsvorstufen. des Gebärmutterhalses zuverlässig identifiziert oder vorhergesagt werden können. Aktuell besteht die Früherkennung des Gebärmutterhalskrebses in Österreich aus Untersuchung mikroskopischer Veränderungen der Zellen des Gebärmutterhalses. Der neue Test erkennt Krebsvorstufen jedoch bereits, wenn mikroskopisch noch keine Veränderungen sichtbar sind und könnte somit ein gezielteres Screening ermöglichen. Die Methode wurde von Martin Widschwendter, Professor für Krebsprävention und Screening an der Universität Innsbruck und dem University College London, seinem Team und Mitarbeiter des Karolinska Instituts in Stockholm entwickelt.

#### Test untersucht DNA-Methylierung

Die Studie ist Teil eines umfassenden Forschungsprogramms, in dessen Rahmen ein Screeningtest für alle frauenspezifischen Krebserkrankungen anhand einer einzelnen Probe entwickelt wird. Dieser Test soll anhand verschiedener molekularer Signaturen somit das künftige Risiko für vier Krebsarten, Brust-,

Eierstock-, Gebärmutterkörper- und Gebärmutterhalskrebs, vorhersagen.

Der neue WID-CIN Test ist Teil des überspannenden Tests und untersucht die DNA-Methylierung von Gebärmutterhalszellen. Bei der DNA-Methylierung handelt es sich um eine Veränderung des Erbguts, die von Umweltfaktoren beeinflusst werden kann. Diese teilt den Zellen mit, welche Teile des genetischen Codes sie ablesen sollen. Diese sogenannten epigenetischen Veränderungen können das Risiko für bestimmte Krankheiten wie Krebs erhöhen. Die Forscher wollen damit nicht nur die Vorstufen von Krebs erkennen, sondern auch zukünftiges Krebsrisiko vorhersagen.



In Österreich, wo die Wissenschaftler forschen, können sich aktuell Frauen jährlich einer Gebärmutterhalsuntersuchung unterziehen. Bei diesem Screening wird vom Gebärmutterhals mit einer weichen Bürste ein Zellabstrich entnommen. Die in der Probe enthaltenen Zellen werden unter dem Mikroskop auf Veränderungen untersucht, die unbehandelt zu Krebs führen können. Mit diesem Test ("Zytologie", für Zelluntersuchung), werden abnorme Zellen am Gebärmutterhals erkannt. Frauen mit Zellveränderungen werden zu Folgeuntersuchungen eingeladen und von Spezialisten mit einem Kolposkop, einem Instrument, das die Ansicht des Gebärmutterhalses vergrößert, genau untersucht. Anders als in Österreich wird in anderen westlichen Ländern häufig zuerst ein Test auf das Gebärmutterhalskrebs verursachende Virus- das humane Papillomavirus (HPV) - durchgeführt. Bei positivem Ergebnis folgt dann eine Zytologie.

Falls Zellveränderungen (cervikale intraepitheliale Neoplasien – CIN) gefunden werden, wird der Grad der Veränderung bestimmt (1-3). Frühe Zellveränderungen (CIN1 und 2) bilden sich oft spontan zurück. Deswegen werden vorerst nur engmaschigere Untersuchungen durchgeführt, bis sich die Zellen wieder normalisiert haben oder eine Behandlung erforderlich ist. Bei hochgradigen Zellveränderungen (CIN3) werden bei betroffenen Frauen die veränderten Zellen mit einem Verfahren namens LLETZ ("Large loop excision of the transformation zone") entfernt, bei dem die abnormen Zellen entfernt werden, bevor sie sich zu einem invasiven Krebs entwickeln können.

## Herkömmliche Methoden werden übertroffen

Der neu entwickelte WID-CIN Test übertraf die Zytologie und Ergebnisse deuten darauf hin, dass er auch andere neue, bereits verfügbare molekulare Tests zur Erkennung von Frauen mit CIN3 und Krebs an Genauigkeit übertrifft. Der WID-CIN Test stellt somit einen deutlichen Fortschritt in der Früherkennung von Gebärmutterhalskrebs dar. Insbesondere erkannte der Test mehr als die Hälfte der HPV-infizierten Frauen (55%), die aktuell noch gar keine sichtbaren Zellveränderungen hatten, aber bei denen sich innerhalb der folgenden vier Jahre eine ausgeprägte Krebsvorstufe (CIN3) entwickelte. Im Rahmen der Studie untersuchten die Forscher 1.254 Gebärmutterhals-Screening-Proben. Diese stammten aus dem Gebärmutterhals-Screening-Programm in der schwedischen Region Stockholm und wurden im Karolinksa Center for Cervical Cancer Elimination (Stockholm, Schweden) aufbewahrt. Die Proben stammten von Frauen mit Zellveränderungen von CIN1 bis CIN3, von Frauen mit HPV, aber ohne Zellveränderungen im Gebärmutterhals, und von Proben von Frauen ohne Zellveränderungen im Gebärmutterhals, die innerhalb von vier Jahren CIN3 entwickelten

Das Forschungsteam geht nun in die nächste Phase der Studie, in der es die neue Technologie an Screening-Proben von Frauen, die gegen HPV-Impfung gegen krebsverursachende Subtypen wird zwar das Vorkommen von Gebärmutterhalskrebs drastisch reduziert. Allerdings können auch andere Subtypen Krebs verursachen, welche nicht durch aktuelle Tests erkannt werden. Der neue WID-CIN Test erkennt Krebsvorstufen anhand krebsassoziierter epigenetischer Veränderungen und könnte somit HPV-typenübergreifend alle Krebsvorstufen erkennen.

## Kommentar der Sächsischen Krebsgesellschaft

Dies ist ein interessanter Ansatz für eine



noch präzisere Vorsorge für Gebärmutterhalskrebs, welcher noch in der wissenschaftlichen Erforschung ist. In Deutschland wurde vor 3 Jahren die schon sehr effektive Vorsorge neu gestaltet und konnte mit der Hinzu-

nahme des HPV-Testes für Frauen ab 35 Jahre nochmals gesteigert werden. Wichtig ist aber vor allem, dass die Frauen dieses Angebot auch wahrnehmen und sich damit vor einer schweren Krebserkrankung schützen können.

Dr. J. Schnabel

#### Originalpublikation:

James E. Barrett et al.: The WID-CIN test identifies women with, and at risk of, cervical intraepithelial neoplasia grade 3 and invasive cervical cancer. Genome Medicine (2022). https://doi.org/10.1186/s13073-022-01116-9

## Genetik Präzisions-Onkologie hilft Prostatakrebs-Patienten

Forschende der Universität Bern und Inselspital Bern haben bei einer besonders aggressiven Form von Prostatakrebs einen Durchbruch erzielt. In Gewebeproben von fortgeschrittenen Hirn-Metastasen konnten sie das genetische Profil der Krebszellen erstellen. Die Ergebnisse öffnen die Tür für eine gezielte Behandlung der betroffenen Patienten mit spezifischen Medikamenten.

Prostatakrebs ist nach Lungenkrebs die zweithäufigste krebsbedingte Todesursache bei Männern. Gefährlich sind fortgeschrittene Stadien, in denen Krebszellen in andere Organe gestreut haben und sogenannte Metastasen bilden. Im Gegensatz zu anderen Krebsarten wie Brust- oder Lungenkrebs sind beim Prostata-Krebs die äußerst gefährlichen Metastasen im Gehirn jedoch sehr selten. Nur 1,5 Prozent der fortgeschrittenen Fälle sind gemäß einer Übersichtsstudie aus dem Jahr 2020 als Hirnmetastasierender Prostatakrebs (PCBM) diagnostiziert worden. Die PCBM-Fälle waren deshalb bisher wenig erforscht.

Diese Lücke haben Forschende um Mark A. Rubin von der Universität Bern und Inselspital Bern nun mit der ersten größeren Studie über Hirn-Metastasen bei Prostatakrebs geschlossen. In ihrer Untersuchung haben sie den molekularbiologischen "Steckbrief" von PCBM-Zellen beschrieben. Diese weisen demnach gehäuft Veränderungen im Reparaturmechanismus auf, der bei gesunden Zellen alltägliche Schädigungen im Erbgut-Strang behebt. "Die Veränderungen gleichen der genetischen Signatur anderer Krebsarten, gegen die wirksame Medikamente verfügbar sind", sagt Mark A. Rubin, Direktor des Department for BioMedical Research und Präsident des Bern Center for Precision Medicine an der Universität Bern und Inselspital Bern. "Das ist eine positive Nachricht. Denn dadurch steht einer gezielten Behandlung zumindest eines Teils der PCMB-Patienten nichts mehr im Wege."

## Veränderungen im Reparaturmechanismus der Krebszellen

Bei Krebszellen sind die Reparaturmechanismen der Zellen so verändert, dass sie bestimmte Schädigungen im Erbgutstrang nicht mehr flicken können und deshalb unkontrolliert wuchern. In metastasierenden Zellen tritt zudem ein alternativer Reparaturmechanismus auf, der die Krebszellen gedeihen lässt. Mittlerweile gibt es jedoch Medikamente – die sogenannten PARP-Inhibitoren — welche diesen alternativen

Reparaturmechanismus gezielt blockieren und zum Tod der Krebszellen führen. Diese wirken jedoch nur, wenn die Veränderungen der gefährlichen Zellen ein bestimmtes Muster im primären Reparaturmechanismus aufweisen.

In ihrer Studie haben die Forschenden Gewebeproben von 51 PCMB-Patienten untersucht, die sie aus Spitälern der ganzen Schweiz sowie einer Partnerinstitution aus den USA erhalten haben. Die Analyse hat gezeigt, dass bei allen getesteten Proben mit hirnmetastasierende Prostata-Krebszellen Veränderungen im primären DNA-Reparaturmechanismus entdeckt wurden. In rund 20 Prozent der untersuchten Patienten stellten die Forschenden exakt dasjenige genetische Muster fest, bei dem gemäß einer im Jahr 2020 veröffentlichten Studie die Verabreichung von PARP-Inhibitoren die Überlebensraten der Betroffenen signifikant steigerten. "Einer von fünf Patienten mit hirnmetastasierendem Prostatakrebs könnte deshalb von einer Therapie mit diesen gezielten Medikamenten profitieren", sagt Mark A. Rubin.

#### Paradebeispiel für Präzisions-Onkologie

Zugleich eröffnen die genomische Analyse der Hirn-Metastasen und der Vergleich mit anderen Krebsarten neue Türen für die Grundlagenforschung. "Wenn wir verstehen, wieso beim Prostata-Krebs im Vergleich zu anderen Tumorarten weniger Hirn-Metastasen auftreten, können wir in Zukunft lernen, welche Änderungen in den Zellen diese bösartig machen", erklärt Mark A. Rubin.

Die Arbeit gilt auch als Paradebeispiel für das Konzept der Präzisions-Onkologie, in der Behandlungskonzepte exakt auf die jeweiligen Patientinnen und Patienten zugeschnitten sind. Dabei nutzen die Ärztinnen und Ärzte die Informationen über die molekularbiologische Signatur der Krebszellen von Betroffenen für einen Therapieplan, in dem die Medikamente exakt auf die beobachteten Veränderungen ausgerichtet sind.

#### Originalpublikation:

Antonio Rodriguez-Calero et al.: Alterations in homologous recombination repair genes in prostate cancer brain metastases. Nat Commun, 3 May 2022. https://www.nature.com/artic-les/s41467-022-30003-5

#### Kommentar der Sächsischen Krebsgesellschaft

Neue Therapiesequenz in der palliativen antineoplastischen Therapie des metastasierten,



nicht resektablen Pankreasadenokarzinoms – Platinbasierte Chemotherapie und anschließende Erhaltungstherapie mit dem PARP-Hemmer Olaparib führen bei BRCA1/2-Keimbahnmutation zur langen Krankheitskontrolle bei guter Lebensqualität.

Das Adenokarzinom des Pankreas steht derzeit an vierter Position krebsbezogener Todesursachen. Die schlechte Prognose des fortgeschrittenen, metastasierten Pankreaskarzinoms erfordert dringend Verbesserungen in der systemischen

palliativen Tumortherapie. Spannend ist ein historischer Rückblick auf zwei randomisierte Phase–III–Studien in Deutschland mit 195 Patienten und in Italien mit 400 Patienten, die zu Beginn der 2000er Jahre eine Kombinationschemotherapie aus Gemcitabin und Cisplatin mit einer Gemcitabinmonotherapie verglichen. An der deutschen Studie war die internistische Onkologie in Chemnitz seinerzeit maßgeblich beteiligt. Beide Studien konnten für nichtselektierte Patienten keinen signifikanten Überlebensvorteil für die Kombination nachweisen. Das mediane Gesamtüberleben betrug 7,5 vs. 6 Monate (Heinemann V et al. 2006) bzw. 8,3 vs. 7,2 Monate (Colucci G et al.2010). Lowery MA et al. 2011 und Singhi AD et al. 2019 wiesen v.a. bei jungen Patienten mit Pankreaskarzinom nach, dass häufig therapeutisch bedeutsame molekulare Veränderungen im Erbgut, d.h. in den onkologisch bekannten Genen BRCA 1/2 (engl. BReast CAncer) und anderen nachzuweisen sind. Diese Gene kodieren für Eiweiße,

die in die homologe Rekombinationsreparatur von DNS-Doppelstrangbrüchen eingebunden sind. Etwa 15-19% der Pankreaskarzinome weisen Mutationen der BRCA 1/2- und anderer Gene auf, die mit einer sog. "Defizienz der homologen Rekombinationsreparatur (HRD)" in Verbindung stehen (Casolini R et al. 2021). Sowohl Gemcitabin als auch Cisplatin interferieren mit der Reparatur der DNS, weil ein aus Platin, Gemcitabin und der DNS zusammengesetztes Molekül nur schwer repariert werden kann. Park W et al. (2020) konnten die erhöhte Empfindlichkeit metastasierter Pankreaskarzinome durch eine platinbasierte Erstlinientherapie (Cisplatin oder Oxaliplatin) in einer Phase-III-Studie bei einer HRD belegen. Patienten mit HRD zeigten im Vergleich zu Patienten ohne HRD ein signifikant höheres Gesamtüberleben mit 25,1 Monaten versus 15,3 Monaten. O'Reilly EM et al. konnten 2020 den klinischen Nutzen einer Therapie mit Gemcitabin und Cisplatin in einer randomisierten Phase-II-Studie bei Patienten mit BRCA 1/2 oder PALB 2-Keimbahnmutation bestätigen (objektives Ansprechen 74%, medianes progressionsfreies Überleben 10,1 Monate, medianes Gesamtüberleben 15,5 Monate). Dass Pankreaskarzinome mit einer nachgewiesenen BRCA-Mutation auch gegenüber Poly-ADR-Ribose-Polymerase-Hemmern besonders empfindlich sind, hat eine weitere Untersuchung, die sog. POLO-Studie (Golan T et al. 2019) ergeben. PARPs sind Enzyme, die an der Reparatur von DNS-Einzelstrangbrüchen beteiligt sind. Diese Patienten erhielten zunächst eine platinbasierte Therapie. Trat bei Ansprechen auf Platinanaloga innerhalb von 16 Wochen keine Krankheitsprogression ein, erhielten die Patienten entweder eine Erhaltungstherapie mit dem PARP-Hemmer Olaparib oder ein Schein (Placebo)-präparat. Unter Olaparib verdoppelte sich beinahe die mediane progressionsfreie Zeit gegenüber Placebo. Entwickelt sich unter Olaparib eine Progression des Tumors kann erneut eine Therapie auf Platinbasis zum Einsatz kommen, weil der Tumor vor Olaparib-Therapie nicht resistent auf Platin-Medikamente war. Die in geraffter Form dargestellten komplizierten molekularen Prozesse und die chronologischen Ergebnisse der Therapiestudien sollen den Einfluss der Gendiagnostik mit frühestmöglicher Testung auf Keimbahnmutationen der Gene BRCA 1/2 auf eine optimierte personalisierte Therapie des metastasierten Pankreaskarzinoms zeigen und stellen ein weiteres Paradebeispiel der Präzisionsonkologie dar. Die Erkenntnisse haben bereits Einzug in die aktuellen Empfehlungen der deutschen "S3-Leitlinie Exokrines Pankreaskarzinom" im Dezember 2021 gehalten.

PD Dr. D. Quietzsch (Literatur der zitierten Autoren jederzeit vom Verfasser)

# Messbare Resterkrankung Fortschritt bei hochsensibler Methode für die maßgeschneiderte Leukämiebehandlung

Die messbare Resterkrankung (MRD) ist eine wichtige Größe, um den Therapieerfolg bei einer Akuten myeloischen Leukämie (AML) bewerten und die weitere Behandlung patientenindividuell anpassen zu können. Eine entsprechende Diagnostik ist derzeit noch nicht flächendeckend verfügbar. Ein internationales Forscherteam unter Leitung von Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern des Universitätsklinikums Carl Gustav Carus Dresden und am Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen Dresden (NCT/UCC) hat nun ein schnelles, einfach umzusetzendes Verfahren für die MRD-Messung mittels Durchflusszytometrie entwickelt und an Proben von 246 AML-Erkrankten überprüft. Das Verfahren könnte die MRD-Diagnostik künftig für deutlich mehr Patientinnen und Patienten verfügbar machen und die standortübergreifende Vergleichbarkeit der Messergebnisse verbessern.

Die Akute myeloische Leukämie (AML) ist mit jährlich rund 4.100 Neuerkrankungen in Deutschland eine seltene Erkrankung, aber die häufigste Form akuter Leukämien im Erwachsenenalter. Nach einer initialen intensiven Chemotherapie sind bei rund 70 Prozent der Betroffenen zunächst keine Leukämiezellen mehr unter dem Mikroskop erkennbar. Ohne weitere Behandlung erleiden allerdings 50 Prozent dieser Patientinnen und Patienten einen Rückfall innerhalb der nächsten sechs Monate. Eine wichtige Größe, um das individuelle Rückfallrisiko abschätzen und die weitere Therapie entsprechend anpassen zu können, ist die sogenannte messbare Resterkrankung (Measurable residual disease, MRD). Sie liegt vor, wenn sehr empfindliche Messverfahren wie die Durchflusszytometrie im Körper noch Leukämiezellen nachweisen können, obwohl die Therapie gut angeschlagen hat und mit lichtmikroskopischen Verfahren keine Leukämiezellen mehr nachgewiesen werden können.

Mittels Durchflusszytometrie können im Hochdurchsatzverfahren mehrere 100.000 Zellen innerhalb kurzer Zeit gleichzeitig auf mehrere Zelloberflächenmerkmale untersucht werden. Diese Methode ist im Gegensatz zu anderen Messverfahren bei nahezu allen AML-Erkrankten zur MRD-Messung anwendbar. Bislang fehlte jedoch ein schnelles, standardisiertes Verfahren, das die Diagnostik für die breite klinische Anwendung praktikabel und Messergebnisse zwischen verschiedenen Standorten vergleichbar macht. Ein Forscherteam unter Dresdner Leitung hat nun eine Methode entwickelt, mit der sich 32 krankheitsrelevante Antigenkombinationen auf Zellen in Knochenmarkproben in weniger als fünf Minuten analysieren und dokumentieren lassen.

PD Dr. Malte von Bonin, Co-Studienleiter von der Medizinischen Klinik I (MK I) des Dresdner Uniklinikums, betont: "Die schnelle Methode macht die MRD-Messung mittels Durchflusszytometrie im Vergleich zu bisherigen Ansätzen effizienter und erhöht Laborkapazitäten. So könnte die Diagnostik, die bislang deutschlandweit nur an wenigen großen Zentren erfolgt, an weiteren Häusern etabliert werden. Zugleich könnten Betroffene im Therapieverlauf engmaschiger mittels MRD-Diagnostik überwacht werden."

Dr. Uta Oelschlägel, Co-Studienleiterin von der MKI des Dresdner Uniklinikums, erklärt: "Da bislang ein standardisiertes Verfahren für die durchflusszytometrische Messung der MRD fehlt, sind damit verbundene Studienergebnisse nur schwer auf andere Standorte übertragbar. Dies könnte sich mit der von uns entwickelten Methode künftig ändern, die nach einem klar definierten Regelwerk erfolgt und auch an anderen Häusern implementiert werden kann."

Bei der Durchflusszytometrie wird Laserlicht zur Untersuchung von Zellen (z.B. aus Blut oder Knochenmark) eingesetzt, die sich in einem Flüssigkeitsstrom durch das Gerät bewegen. Bestimmte Zell-Merkmale können durch Fluoreszenzmarkierung sichtbar gemacht werden. Die in Dresden entwickelte Methode arbeitet mit der Färbung von acht Zelloberflächenmerkmalen, die das European LeukemiaNet (ELN) als wichtige MRD-Marker empfiehlt (CD34, CD13, CD7, CD33, CD56, CD117, HLA DR, CD45). Eine eigens programmierte Datenbank und Auswertepipeline ermöglicht die schnelle Analyse und Visualisierung der 32 relevanten Antigenmuster. Die Auswertung erfolgt in klar definierten und standardisierten Analyseschritten. Durchfluss-Zytometer, die mit Fluoreszenzfarbstoffen arbeiten, sind an Universitätskliniken und in großen Diagnostiklaboren verfügbar. Für den Einsatz im Rahmen der Diagnostik der Akuten myeloischen und lymphatischen Leukämien bedarf es besonderer Expertise.



Die Aussagekraft der in Dresden entwickelten Methode überprüften die Forschenden an Proben von 246 AML-Patientinnen und -Patienten, die nach der initialen Chemotherapie und vor weiteren Therapieschritten im Behandlungs-

verlauf entnommen wurden. Als Referenz dienten 90 Proben von gesundem und leukämiefreiem Knochenmark. Die Betroffenen, bei denen eine messbare Resterkrankung nachgewiesen wurde, wiesen ein deutlich kürzeres Gesamtüberleben und ein höheres Rückfallrisiko auf (2-Jahres-Überlebenrate bei MRD-Negativität: 92 Prozent, bei MRD-Positivität: 63 Prozent). "Die prognostische Aussagekraft unserer MRD-Diagnostik für den weiteren Behandlungsverlauf war auch dann signifikant, wenn weitere wichtige Größen wie das Alter oder das genetische Risikoprofil der Leukämie in die Vorhersage-Modelle einbezogen wurden", sagt Dr. Maximilian Röhnert, Erstautor der Studie von der MK I.

Prof. Martin Bornhäuser, Mitglied im geschäftsführenden Direktorium des NCT/UCC. erläutert: "Wenn bei einem Patienten nach den ersten ein bis zwei Chemotherapiezyklen eine messbare Resterkrankung nachweisbar ist bzw. im Verlauf nicht verschwindet, kann das ein Faktor sein, bei dem man zu einer Stammzelltransplantation raten würde. Auch im weiteren Behandlungsverlauf und nach Abschluss der Therapie kann eine MRD-Diagnostik wichtige Anhaltspunkte dafür liefern, ob die Behandlung modifiziert werden sollte. Ideal wäre es, wenn eine MRD-Messung nach jedem größeren Behandlungsabschnitt und in der Nachsorge in regelmäßigen Abständen erfolgen könnte." Prof. Michael Albrecht, Medizinischer Vorstand des Universitätsklinikums Dresden, ergänzt: "Krebs ist eine sehr individuelle Erkrankung. Die personalisierte Onkologie zielt darauf ab, die Behandlung möglichst passgenau auf die jeweiligen biologischen Eigenschaften der Erkrankung zuzuschneiden. Die Fortschritte in der AML-Diagnostik sind ein wichtiger Schritt auf diesem Weg."

Die neu entwickelte Methode ist bereits im Labor der Studienallianz Leukämie am Universitätsklinikum Dresden im Einsatz, wo jährlich rund 2.000 Proben aus zahlreichen deutschen Kliniken analysiert werden. Künftig könnte sie auch an weiteren Zentren mit entsprechenden Speziallaboren zum Einsatz kommen.

#### Originalpublikation

Röhnert, M.A. et al.: Reproducible measurable residual disease detection by multiparametric flow cytometry in acute myeloid leukemia. Leukemia 36, 2208–2217 (2022). https://doi.org/10.1038/s41375-022-01647-5

#### Therapie

#### Medikamente

## Resistenzen bei neuen Therapien vorbeugen und überwinden

Die jüngste Generation an Medikamenten, die insbesondere im Bereich der Onkologie zum Einsatz kommen soll, setzt auf einen gezielten Abbau schadhafter, krankheitserregender Proteine mittels sogenannter Degrader. Wissenschaftler am CeMM, dem Forschungszentrum für Molekulare Medizin der Österreichischen Akademie der Wissenschaften, sowie der University of Dundee (UK) identifizierten nun in einer aktuellen Studie potenzielle Resistenzmechanismen und Hinweise darauf, wie diese überwunden werden können.

Während traditionelle, zielgerichtete Krebstherapien vorwiegend auf Inhibitor-Medikamente zurückgreifen, bei denen krankheitserregende Proteine gebunden und in ihrer Funktionalität gehemmt werden, setzt die neueste Generation an Medikamenten auf sogenannte "Degrader". Diese forcieren den gezielten Abbau der schadhaften Proteine, man spricht dabei von einer "targeted protein degradation". Dadurch soll eine höhere Wirksamkeit erreicht, und gleichzeitig Arzneimittelresistenzen besser überwunden werden. In der Forschungsgruppe von CeMM Principal Investigator Georg Winter widmet man sich bereits seit vielen Jahren der Entwicklung bzw. Weiterentwicklung derartiger Degrader. Die chemischen Moleküle rekrutieren das schadhafte, krankheitsverursachende Protein zu einem Protein der zelleigenen Müllabfuhr, einer sogenannten E3-Ubiquitin Ligase, die wiederum den Abbau des schadhaften Proteins ankurbelt. Alexander Hanzl, PhD Student in Winters Labor am CeMM, untersuchte in einer Studie, welche Resistenzen im Laufe dieses Prozesses entstehen können. Er erklärt: "Eine Herausforderung bei Degradern besteht darin, dass diese gleich an zwei Stellen binden müssen – sowohl an das schadhafte Protein als auch an ein Protein der E3-Ligase, unseres zelleigenen Abbausystems. Umso wichtiger ist es, den Prozess der Bindung und Ubiquitinierung funktionell genau zu verstehen. Nur so können Degrader bestmöglich modelliert werden."

#### Ergebnisse bestätigen bereits beobachtbare Resistenzen

In ihrer Studie konnten die Studienautoren in den Zellkulturen eine Vielzahl an Mutationen an den E3-Ligasen als Resistenzen-mediierend identifizieren - darunter auch jene, die bereits in Patientinnen und Patienten festgestellt wurden, deren Therapie mit Degradern nicht erfolgreich war. Studienleiter Georg Winter erklärt: "Wir haben eine Vielzahl unterschiedlicher Proteine und Degrader getestet. Einerseits sehen wir, dass manche Mutationen in E3-Ligasen die Rekrutierung des schadhaften Proteins unterbinden. Gleichzeitig sehen wir aber auch, dass manche dieser Mutationen gegenüber chemisch veränderten Degradern eine hohe Sensitivität aufweisen. Daraus lässt sich schließen, dass Mutationen durch Veränderung des Degraders überwunden werden, das heißt Resistenzen abgebaut werden können". Die Ergebnisse der Studie haben somit nicht nur theoretische, sondern auch klinische Relevanz.

#### Wirksamkeit signifikant erhöhen

Zahlreiche Degrader-Medikamente werden aktuell in klinischen Studien getestet, einige stehen Patientinnen und Patienten bereits zur Verfügung, insbesondere für verschiedene Blutkrebsarten. Das Verstehen von Resistenzmechanismen ermöglicht es, die Medikamente weiter zu verbessern. "Traditionelle Therapeutika, die den Ansatz verfolgen, eine isolierte Funktion eines Proteins zu blockieren, erreichen nur rund 20 Prozent unsere Proteine. Die anderen 80 Prozent verfügen über keine geeignete Bindungsstelle und sind somit nicht erschließbar. Wir sehen in der neuen Generation an Medikamenten mittels Degradern zum zielgerichteten Proteinabbau ein großes Potenzial, dass man hier signifikant erhöhen kann und vielleicht in Zukunft bis zu 80 Prozent der Proteine erreicht", so Winter.

Die Studienergebnisse leisten einen wichtigen Beitrag zum verbesserten Design von Degradern. Insbesondere Krebs-Patientinnen und -Patienten könnten davon in Zukunft profitieren.

Alessio Ciulli, Professor an der University of Dundee, ergänzt: "Zum ersten Mal konnten wir auf molekularer Ebene untersuchen, wie durch diese E3-Ligase-Mutationen eine Arzneimittelresistenz entsteht. Dies ist äußerst wichtig, da diese Ergebnisse den Mechanismus aufzeigen, der Auskunft darüber geben kann, wie ein Patient auf diese Medikamente reagieren könnte."

#### Originalpublikation:

Hanzl, A. et al. Functional E3 ligase hotspots and resistance mechanisms to small-molecule degraders. Nat Chem Biol (2022). https://doi.org/10.1038/s41589-022-01177-2

#### Strahlentherapie

#### Hochpräzise Personalisierung der Strahlentherapie anhand radiologischer Biomarker

Molekularbiologische Eigenschaften der Tumoren spielen nicht nur im Rahmen der medikamentösen Therapie, sondern auch für die Strahlentherapie eine essenzielle Rolle. Das Konzept "one size fits all" wird zunehmend durch auf den Einzelfall zugeschnittene Behandlungsstrategien ersetzt. In der Radioonkologie erfolgt bei vielen Tumorentitäten eine personalisierte Bestrahlung auf Grundlage moderner Bilddaten. Derzeit wird an radiologischen Biomarker-Signaturen gearbeitet, die die individuelle Tumorcharakterisierung weiter verbessern und eine biologische Differenzierung bzw. Klassifizierung von Sub- oder Risikogruppen ermöglichen werden, wie am Beispiel des Prostatakarzinoms gezeigt werden kann.

Mit jährlich 60.000 Neuerkrankungen ist das Prostatakarzinom die häufigste Krebsart bei Männern. Eine Heilung ist bei rechtzeitiger Diagnose in den meisten Fällen möglich, eine unverzichtbare Therapiesäule stellt die Strahlentherapie dar. Neue Bestrahlungstechniken und -konzepte wie die bild-gesteuerte fokale Strahlendosis-Eskalation leisten bereits einen wichtigen Beitrag für eine präzise, personalisierte bzw. individualisierte Strahlentherapie. Die Integration der biologischen Bildgebung (mpMRT, PET etc.) und die Kombination von Bildgebung – künstlicher Intelligenz – Therapieplanung definieren den Weg zu einer personalisierten Radioonkologie. So stellt beispielsweise die multiparametrische MRT (mpMRT) die Anatomie, Gewebe/Zelldichte und Durchblutung besonders gut dar; bei der Prostatadiagnostik ergänzt die PSMA-PET/CT-Bildgebung, die das prostataspezifische Membranantigen (PSMA) darstellt, das Bild.

Die HypoFocal-SBRT-Studie (finanziert vom BMBF und der Deutschen Krebshilfe/Programm "Dekade gegen Krebs") ist in diesem Kontext eine der wichtigsten, auf dem DEGRO-Kongress 2022 in verschiedenen Symposien und Vortragssitzungen diskutierten, innovativen Studien. Studienziele sind die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und die Erhaltung einer guten Lebensqualität. In der internationalen, multizentrischen, prospektiv randomisierten Phase-III-Studie (20 Kliniken in Deutschland und Europa) erhalten fast 400 Patienten mit lokalisiertem, fortgeschrit-

tenen, nicht-metastasierten Prostatakarzinom eine primäre ("definitive") Strahlentherapie. Im konventionellen Arm wird eine Strahlentherapie in mehreren Sitzungen über 4 Wochen gleichmäßig auf das ganze Volumen der Prostata appliziert; im experimentellen Arm erfolgt eine fokussierte, stereotaktische Strahlentherapie (SBRT: "stereotactic body radiotherapy"); dabei wird die sehr hohe Gesamtdosis nach der biologischen Bildgebung eskaliert und innerhalb von nur 5 Tagen appliziert (5 Sitzungen einschließlich simultan integriertem Boost "SIB"). Erste Ergebnisse der HypoFocal-Vorphase werden auf dem Kongress präsentiert. "Die Implementierung der PSMA-PET in die Strahlentherapie hatte relevanten Einfluss auf das Bestrahlungsmanagement mit signifikant größeren Boost-Volumina. Die fokale Dosiseskalation war ohne Auswirkungen auf die Lebensqualität. Es wurde gezeigt, dass der Prostata-Tumormarker PSA sehr schnell abgesenkt wird", erklärt Studienleiterin Frau Prof. Dr. med. Anca-Ligia Grosu, Freiburg, Kongresspräsidentin der 28. Jahrestagung der DEGRO.

Die Individualisierung der Bestrahlung erfolgt bislang nach der Größe, jedoch noch nicht anhand der Biologie des Tumors. Die Studie wird aber von großen, parallelen translationalen Projekten begleitet, durch die künftig eine noch individuellere radiologische Personalisierung anhand von "Radiomics" möglich werden soll. So werden umfangreiche biologische Daten gesammelt (Tumorbiopsien/molekulare und genomische Gewebemerkmale, Epigenetik, Blut, Urin, Verläufe/Outcome) und mit sogenannten Radiomics korreliert. Radiomics sind alle physikalischen Eigenschaften bzw. radiologischen Merkmale, die mittels "Big Data"-Analysen systematisch und computergestützt aus bislang ungenutzten Bilddaten ("Metadaten") extrahiert und quantitativ analysiert werden. So entstehen radiologische Biomarker-Signaturen, die mithilfe von Al-Programmen mit den anderen Biomarkern (Proteomics, Genomics) korreliert werden. So soll die individuelle Tumorcharakterisierung verbessert und eine biologische Differenzierung bzw. Klassifizierung von Sub- oder Risikogruppen etabliert werden.

Auch erfolgen Vergleiche von Histologie und Bildgebung: "Mittels Radiomics wurde die mikroskopische Tumorinvasion in Prostatabereiche gezeigt, die selbst im Multiparameter-MRT und PSMA-PET/CT mit dem Auge nicht erkannt werden", so Grosu. ,Make the invisible visible' heißt das Konzept. "Durch die Identifizierung von Korrelationen zwischen radiologischen, klinischen und molekularbiologischen Daten/ Biomarkern können Radiomics-Analysen künftig vielleicht sogar bestimmte invasive Untersuchungen ersetzen und ergänzend zu Genomics und Proteomics individuelle Aussagen zum Outcome machen. "Die Strahlentherapie der Zukunft reagiert dann auf Krebswachstum, bevor es mit herkömmlichen Methoden

sichtbar wird, und stratifiziert Risikopatienten, bei denen eine intensivere Therapie notwendig ist", so fasst die Expertin die Vorteile der Radiomics-basierte, personalisierten Strahlentherapie zusammen.

Komplementärtherapie

#### Nahrungsergänzung: Mehr Bewusstsein für mögliche Wechselwirkungen

Derzeit gibt es keine wissenschaftlichen Belege dafür, dass sich die Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln und Supplementen während einer Krebsbehandlung positiv auf den Therapieverlauf auswirkt. Im Gegenteil: In der Literatur finden sich Hinweise auf Wechselwirkungen und eine reduzierte Lebenserwartung, die stärker in den Blick genommen werden müssen. Zu diesem Ergebnis kommen Wissenschaftler der Hochschule Fulda im Journal Antioxidants.

Mehr als 19 Millionen Menschen weltweit erkrankten alleine im Jahr 2020 an Krebs. Zehn Millionen Menschen starben im selben Jahr an der Krankheit. Krebs zählt damit zu den bedeutendsten Krankheiten und dringlichsten Public Health-Themen unserer Zeit. Durch Früherkennung und effektive Behandlungsmethoden lassen sich viele Krebsarten inzwischen gut behandeln, was im Laufe der Jahre zu höheren Überlebensraten beigetragen hat. Doch die Therapien haben Nebenwirkungen. In der Hoffnung, diese lindern zu können, nutzen viele Krebspatienten eigenverantwortlich komplementäre und alternative Medizin. Ihre Informationen beziehen sie häufig aus dem Internet. Insbesondere Supplemente wie bestimmte Nahrungsergänzungsmittel – Vitamine, Mineralien, Antioxidantien – sind weit verbreitet.

## 37 Studien mit jeweils mehr als 1.000 Probanden

Wie häufig nehmen Krebspatienten solche Supplemente ein? Und lassen sich Hinweise finden, dass die Einnahme von bestimmten Nahrungsergänzungsmitteln herkömmliche Krebstherapien beeinflussen könnte? Das haben Professor Dr. Marc Birringer und Paula Krejbich aus dem Fachbereich Oecotrophologie der Hochschule Fulda durch eine systematische Literaturrecherche untersucht. Sie sichteten 37 Studien aus den Jahren 2006 bis 2021. Alle schlossen jeweils mehr als 1.000 Probanden ein.

Diesen Studien zufolge nutzten Krebspatienten nach der Diagnose häufig Supplemente und Nahrungsergänzungsmittel (bis zu 77,2% der Befragten), darunter Multivitamine (bis zu 70%), ausgewählte Vitamine oder Mineralien wie Vitamin C (bis zu 41,6%) und Vitamin E (bis zu 48%) oder bestimmte Gruppen von Subs-

tanzen wie Antioxidantien (bis zu 80,8%). Die Patienten nahmen die Nahrungsergänzungsmittel häufig während der herkömmlichen Therapie und nur selten nach Rücksprache mit dem medizinischen Fachpersonal ein. Doch das kann den Studien zufolge zu Problemen führen, da Nahrungsergänzungsmittel und insbesondere Antioxidantien mit herkömmlichen Therapien interagieren können.

#### Nahrungsergänzungsmittel können Krebszellen resistent machen

Der Grund für diese Wechselwirkung ist: Viele der etablierten Therapien bekämpfen Krebszellen – hauptsächlich oder als Nebeneffekt – durch die Erzeugung von oxidativem Stress, dem sich Krebszellen unter Umständen mit bestimmten Enzymsystemen anpassen können. Nahrungsergänzungsmittel wie Vitamine, Mineralien und insbesondere Antioxidantien, die gesunde Zellen üblicherweise vor oxidativem Stress schützen, können den sogenannten Transkriptionsfaktor Nrf-2 aktivieren, einen zellulären Abwehrmechanismus gegen oxidativen Stress. Auf diese Weise können die Nahrungsergänzungsmittel zur Resistenz von Krebszellen beitragen.

Um die Wechselwirkungen besser zu verstehen, untersuchte das Forschungsteam auch die Interaktion von Vitaminen, Mineralien und Antioxidantien mit verschiedenen Chemotherapeutika bzw. Bestrahlungstherapie und analysierte, inwiefern sie den Erfolg von herkömmlichen Krebsbehandlungen beeinflussen können. Auch klinische Interventionsstudien, die ausgewählte Nahrungsergänzungsmittel bzw. Antioxidantien begleitend zu einer herkömmlichen Therapie anwendeten, um Nebenwirkungen zu minimieren, bezogen sie mit ein.

"Wir haben keine Hinweise auf einen positiven Nutzen durch die Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln und Supplementen während einer Krebsbehandlung finden können, aber Anzeichen für Wechselwirkungen bis hin zu reduzierten Lebenserwartungen. Diese Hinweise müssen ernst genommen werden", betonen die beiden Forschenden und empfehlen: "Mit Blick auf den hohen Prozentsatz an Krebspatienten, die Nahrungsergänzungsmittel einnehmen, ist es wichtig, das Bewusstsein für mögliche Wechselwirkungen bei Patienten wie auch beim medizinischen Fachpersonal zu stärken und den beidseitigen Austausch hierzu im Rahmen der Krebstherapie zu fördern."

#### Originalpublikation:

Paula Krejbich et al.: The Self-Administered Use of Complementary and Alternative Medicine (CAM) Supplements and Antioxidants in Cancer Therapy and the Critical Role of Nrf-2—A Systematic Review, in: Journal Antioxidants, https://doi.org/10.3390/antiox11112149

#### Metastasierung Wie Tumoren die Entstehung von Metastasen unterdrücken

Warum treten Metastasen häufig erst dann auf, wenn der ursprüngliche Krebsherd chirurgisch entfernt worden ist? Wissenschaftler vom DKFZ und von der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg veröffentlichen nun einen Erklärungsansatz für das Phänomen. Sie konnten einen Botenstoff der Krebszellen identifizieren, der lokal das Wachstum des Primärtumors fördert. Im Blut wird der Botenstoff in zwei Fragmente gespalten, von denen eines die Metastasierung unterdrückt. Tumortragende Mäuse, die mit dem Metastasen-hemmenden Fragment behandelt wurden, überlebten den Krebs länger als unbehandelte Artgenossen.

Krebsärzte kennen die Beobachtung: Bei vielen ihrer Patienten treten die meist lebensbedrohlichen Metastasen erst dann auf, wenn der ursprüngliche Krebsherd chirurgisch entfernt worden ist. Bei Brustkrebs und beim schwarzen Hautkrebs ist das Phänomen besonders verbreitet. Mediziner haben aus dieser Beobachtung das Konzept der "begleitenden Resistenz" (concomittant tumor resistance) abgeleitet. Es besagt, dass der ursprüngliche Krebsherd, auch genannt Primärtumor, das Wachstum der als Metastasen bezeichneten Tochtergeschwülste unterdrücken kann.

Die Ursachen für dieses Phänomen sind bislang wenig verstanden. Experten gehen davon aus, dass sowohl das Immunsystem eine Rolle spielt als auch sogenannte angiogene Faktoren, die den Anschluss der Metastasen an das Blutgefäßsystem beeinflussen. Ab einer Größe von etwa einem Millimeter sind die Tochtergeschwülste auf die Versorgung durch Blutgefäße angewiesen. Forscher konnten bereits vor einigen Jahren zeigen, dass Tumoren in Abhängigkeit von der Gewebeumgebung entweder Botenstoffe abgeben, die die Gefäßneubildung fördern, als auch Faktoren, die das Sprießen neuer Adern unterdrücken.

Wissenschaftler haben nun den Botenstoff Angiopoietin-like 4 (ANGPLT4) unter die Lupe genommen. "Wir sind auf ANGPLT4 aufmerksam geworden, weil zu diesem Faktor viele widersprüchliche Veröffentlichungen vorliegen", so Augustin. "Während ANGPLT4 zunächst als fördernd für die Gefäßneubildung und damit auch als krebsfördernd beschrieben wurde, konnten andere Untersuchungen das genaue Gegenteil nachweisen und zeigen, dass ANGPLT4 die Entstehung von Metastasen hemmt." In umfassenden Versuchsreihen an Tumoren von Mensch und Maus hat das Heidelberg-Mannheimer Team einen überraschenden Mechanismus aufgeklärt. Unter 38 verschiedenen Botenstoffen, die auf die Gefäßbildung und möglicherweise auf die "concomittant tumor resistance" einwirken, fand

sich ANGPLT4 als eines der am stärksten mit fortschreitendem Tumorwachstum korrelierenden Moleküle.

ANGPLT4 wird von Zellen des Primärtumors gebildet und fördert lokal dessen Wachstum. Wird der Botenstoff jedoch in die Blutbahn abgegeben, dann wird er gespalten. Die beiden Spaltprodukte werden als nANGPLT4 und cANGPLT4 bezeichnet. Aus bislang noch nicht ganz verstandenen Gründen findet sich im Serum fast ausschließlich das n-Fragment (nANGPLT4). nANGPLT4 bindet jedoch an einen anderen Rezeptor als das intakte Molekül oder das c-Fragment.

Dieser Rezeptorwechsel führt dazu, dass das Gefäßwachstum und damit auch das Auswachsen von Makrometastasen unterdrückt wird. Das belegten die Forscher in zahlreichen Versuchsansätzen: Auf Mäuse übertragene Tumoren bildeten nach Behandlung mit dem n-Fragment weniger Absiedlungen und die Tiere überlebten länger.

"Natürlich bleibt die chirurgische Entfernung der Primärtumoren der Goldstandard bei der Behandlung der meisten Krebsarten", sagt Moritz Fecht. "Aber wir verstehen jetzt, dass damit gleichzeitig die Quelle für das Metastasen-unterdrückende n-Fragment versiegt. Fehlt nANGPLT4, so können einzelne schlafende metastasierte Tumorzellen aktiv werden und zur gefährlichen Makrometastase auswachsen", sagt Moritz Felcht. "Durch die Spaltung des Proteins im Körper und die daraus resultierenden gegensätzlichen Funktionen bei der Metastasierung von Tumoren können wir jetzt die widersprüchlichen Ergebnisse vorheriger Studien erklären".

"Von Medikamenten, die das Auswachsen von Metastasen wirksam unterdrücken, könnten viele Krebspatientinnen und -patienten profitieren. Einige solcher Wirkstoffe sind jedoch in klinischen Studien bereits gescheitert. Doch angesichts des enormen Gewinns, den ein solches Medikament für die Betroffenen bedeuten könnte, lohnt es sich, ANGPLT4 weiter präklinisch und danach klinisch zu erforschen", resümiert Hellmut Augustin.

#### Original publikation:

Corinne Hübers et al.: Primary tumor-derived systemic nANGPTL4 inhibits metastasis. Journal of Experimental Medicine 2022, DOI: https://doi.org/10.1084/jem.20202595

#### Immunabwehr Herpesviren als Waffe gegen Krebs

Viren können Tiere und Menschen krank machen – oder gesund: Forschenden am Fraunhofer-Institut für Grenzflächen- und Bioverfahrenstechnik IGB ist es gelungen, das Herpes-simplex-Virus Typ 1, das die schmerzhaften Lippenbläschen auslöst, gentechnisch so zu verändern, dass es sich künftig im Kampf gegen Krebs nutzen lässt.

Viren sind einfach aufgebaut: Sie bestehen aus ein wenig Erbgut umhüllt von Proteinen und Lipiden. Lediglich 20 bis 200 Nanometer klein, lassen sie sich nur mit dem Elektronenmikroskop erkennen. Doch ihre Fähigkeit, lebende Zellen zu entern und sie für ihre Vermehrung zu missbrauchen, macht Viren einzigartig. Häufig zerstören sie dabei ihre Wirtszellen. Dann werden Tiere und Menschen krank – oder gesund: Prof. Susanne Bailer und ihrem Team am Fraunhofer IGB in Stuttgart ist es gelungen, das Herpes-simplex-Virus Typ 1 gentechnisch so zu verändern, dass es als wirkungsvolle Waffe gegen Tumorzellen eingesetzt werden kann.

#### Krankheit verursachende Gene ausschalten

Das Herpesvirus ist bekannt für die schmerzenden, unansehnlichen Bläschen, die es auf der Lippe hervorruft. Vor allem bei Menschen mit geschwächter Immunabwehr können Herpesviren aber auch eine Hirnentzündung auslösen. Bailer, die am Fraunhofer IGB das Innovationsfeld "Virus-basierte Technologien" leitet, ist ein Kunststück gelungen: Sie schaltete die Gene des Virus, die Krankheit verursachen, aus und machte es damit für die Therapie nutzbar. Das Erbmaterial des Herpesvirus besteht aus DNA, nicht aus RNA wie beispielsweise beim Coronavirus SARS-CoV-2. "Das DNA-Genom

ist wesentlich größer als das RNA-Genom, das heißt, es lassen sich zahlreiche zusätzliche Gene dort unterbringen. Wenn wir das Virus umprogrammieren wollen, haben wir also einen großen Speicher zur Verfügung", erklärt Bailer, die bereits seit 20 Jahren an Herpesviren forscht. Ein weiterer Vorteil: Die grundlegenden Technologien, mit denen sich Herpesviren gentechnisch verändern lassen, sind bereits vorhanden. Befördert von der Corona-Impfstoffentwicklung hat die Forschung hier in den vergangenen Jahren große Fortschritte erzielt. Der AstraZeneca-Impfstoff basiert auf Adenoviren, die bei Schimpansen Erkältungen auslösen, für den Menschen aber harmlos sind. Die modifizierten Viren schleusen die nötigen Informationen für den Aufbau von Impf-Antigenen in menschliche Zellen, woraufhin SARS-CoV-2-spezifische Antikörper gebildet werden. Generell, so glaubt Bailer, habe der Erfolg von AstraZeneca die Forschung an gentechnisch veränderten Viren bestärkt und frühere Vorbehalte weitgehend ausgeräumt.

## Tumormarker und Proteine stimulieren körpereigene Immunabwehr

Bailer und ihrem Team gelang es, die gentechnischen Verfahren zur Manipulation der Herpesviren zu verbessern. So konnten sie eine Zielsteuerung einprogrammieren. "Diese sorgt dafür, dass unsere Viren, die wir direkt in den Tumor injizieren, in Krebszellen eindringen

und nicht in gesunde. Dort vermehren sie sich und bringen die Zellen zum Platzen." Dabei werden Tumormarker frei, die das körpereigene Immunsystem im Kampf gegen den Krebs in Stellung bringen. "Zusätzlich aktivieren wir die Immunabwehr mit spezifischen Proteinen, die unsere Viren bei der Reproduktion abgeben. Das Immunsystem erkennt daraufhin die Tumorzellen und eliminiert sie." Bailer hofft, so auch unentdeckte Metastasen abseits des Tumorherdes bekämpfen zu können. "Das Immunsystem ist unsere stärkste Waffe gegen den Krebs. Mithilfe unseres Virus und den freigesetzten Tumormarkern wollen wir es zielgerichtet stimulieren, sodass der Körper sich quasi selbst therapieren kann."

#### Erste Erfolge gegen Lungenkrebs

Erste präklinische Tests mit dem sogenannten onkolytischen Virus führte das Team des Fraunhofer IGB im Projekt TheraVision durch, in Kooperation mit den Fraunhofer-Instituten für Zelltherapie und Immunologie IZI, für Toxikologie und Experimentelle Medizin ITEM und für Silicatforschung ISC. Die Forscherinnen und Forscher spezifizierten das Virus zur Therapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms. Die Sterblichkeit bei dieser Krebsart ist hoch: Nur 22 Prozent aller Patientinnen und 17 Prozent aller Patienten überleben die ersten fünf Jahre nach der Diagnose Lungenkrebs, beim nicht-kleinzelligen Karzinom ist die Prognose

wegen seiner frühen Metastasenbildung noch schlechter.

#### Virus-Immuntherapie könnte auch bei Metastasen anschlagen

Die Ergebnisse der Studien sind vielversprechend. Die Tumorzellen wurden zuverlässig zerstört, auch bei Metastasen scheint die Virus-Immuntherapie anzuschlagen. "Das müssen wir allerdings noch weiter untersuchen", räumt Bailer ein. Noch ist es für eine klinische Erprobung zu früh. Die Voraussetzungen dafür sind jedoch gut, denn das Herpes-simplex-Virus bietet gegenüber anderen Viren einen weiteren entscheidenden Vorteil: Es gibt eine Art "Notbremse". Wenn es bei der Therapie von geschwächten Krebspatientinnen und -patienten zu unvorhergesehenen Nebenwirkungen kommen sollte, lässt sich die Vermehrung der Viren zuverlässig mit einem seit fast 50 Jahren erprobten, äußerst wirksamen Virostatikum stoppen. Vor dem Einsatz in der Klinik sind aber weitere Studien notwendig: "Wir müssen die Wirkmechanismen besser verstehen, um das volle Potenzial der Virus-Immuntherapie zu heben. In jedem Fall haben wir jetzt eine Virusplattform-Technologie entwickelt, die zukünftig auch für andere Tumorarten eingesetzt werden kann "

#### Immuntherapie Wie die Immuntherapie effizienter werden kann

T-Zellen beseitigen kranke Körperzellen normalerweise sehr effektiv. Bei Tumorzellen jedoch versagen sie anscheinend. Forscher des Max-Delbrück-Centrum (MDC) für Molekulare Medizin haben nun herausgefunden, was die Immunabwehr hemmt. In "JCI Insight" beschreiben sie, wie sie diese Bremse lösen und die Immunantwort bei Krebs stärken können.

Sie sind das Räumkommando des Immunsystems: T-Zellen patrouillieren ständig durch Blut, Lymphsystem, Gewebe und Organe. Stoßen sie auf Zellen, die von Krankheitserregern befallen oder beschädigt sind, beseitigen sie diese. Auch Krebszellen können sie erkennen und vernichten. Allerdings entwickeln Tumorzellen Strategien, um sich dieser Abwehr zu entziehen. Weltweit arbeiten Krebsforscher deshalb daran, diese Ausweichmanöver unmöglich zu machen und T-Zellen für gezielte Immuntherapien gegen Krebs zu nutzen.

Die Arbeitsgruppen von Dr. Armin Rehm und Dr. Uta Höpken am MDC in Berlin haben nun einen Mechanismus identifiziert, mit dem Tumorzellen die körpereigene Immunabwehr umgehen. "In vielen Tumoren lesen die Zellen besonders oft das Gen EBAG9 ab. Die Krebszellen bilden deshalb ein Protein, das sie einer-

seits selbst schützt. Auf der anderen Seite hat EBAG9 auch Einfluss auf Zellen des Immunsystems, denn T-Zellen stellen EBAG9 ebenfalls her. In den T-Zellen verhindert EBAG9 die Abgabe von Enzymen, die als Zellgift wirken und Tumorzellen abtöten", sagt Armin Rehm. Im Fachjournal "JCI Insight" beschreiben die Wissenschaftler, wie sie in Mäusen diese Bremse gelöst haben. "Wir haben das EBAG9-Gen stillgelegt", erklärt Co-Erstautorin Dr. Anthea Wirges aus Rehms Forschungsgruppe. "So konnten wir verhindern, dass EBAG9 in den T-Zellen entsteht, und damit die Immunantwort gegen Krebs dauerhaft stärken."

#### EBAG9 entwaffnet die Immunzellen

Dass Krebszellen Immunzellen ausbremsen können, ist bekannt. Darauf beruhen Immuntherapien mit Checkpoint-Inhibitoren, die bereits in der Klinik verwendet werden. Die Checkpoint-Inhibitoren machen es den Krebszellen schwer, sich als "ungefährlich" zu maskieren und so den T-Zellen zu entkommen. "Mit EBAG9 haben die Krebszellen aber einen zusätzlichen Schutz vor dem Immunsystem", sagt Rehm. "EBAG9 entwaffnet die T-Zellen und drosselt die Ausschüttung von Stoffen, die ihnen schaden würden."

Armin Rehm und Uta Höpken hegen schon lange den Verdacht, dass EBAG9 die T-Zellen ausbremst. Bereits 2009 etablierte Rehms Team ein

Mausmodell, bei dem die Wissenschaftler das Gen für EBAG9 ausschalteten. "Ohne EBAG9 funktionierte das Immunsystem der Tiere besser und sie konnten sich gegen Infektionen wesentlich effizienter zur Wehr setzen", sagt Armin Rehm. Das Team von Uta Höpken kreuzte die Mäuse ohne EBAG9 dann mit einem weiteren genetisch veränderten Mausmodell, das spontan Leukämie entwickelt. "Wir haben diese doppelt genveränderten Mäuse über einen langen Zeitraum beobachtet", erzählt Uta Höpken. "Bei ihnen entwickeln sich die Tumore deutlich langsamer als in den Mäusen mit EBAG9."

#### Anders als bei Infektionen

Anthea Wirges überprüfte die Effekte des EBAG9-Gens auf die T-Zellen mithilfe von Einzelzell-RNA-Sequenzierung und bioinformatischen Methoden. Anhand der Daten konnten die Wissenschaftler nicht nur bestätigen, dass EBAG9 die T-Zellantwort hemmt. Sie fanden auch heraus, dass die Immunreaktion bei Krebserkrankungen anders abläuft als bei Infektionen.

"Das Wissen darüber, wie das Immunsystem ein Gedächtnis aufbaut, stammt aus Infektionsversuchen. Dies kann nicht 1:1 auf Tumore übertragen werden", sagt Armin Rehm. T-Zellen erkennen kranke oder infizierte Zellen an Signalmolekülen auf deren Oberfläche. Identifizieren sie solche schädlichen Strukturen, differenzieren sie in zytotoxische T-Zellen und T-Gedächtniszellen. Die zytotoxischen T-Zellen schütten Proteine aus, die die Membranen der erkrankten Zellen durchlöchern, in sie eindringen und vergiften, sodass sie absterben. Außerdem produzieren infizierte Gewebe entzündliche Botenstoffe, etwa Zytokine, die noch mehr T-Zellen herbeirufen und die Ausreifung der T-Zellen zu T-Gedächtniszellen steuern. Die Gedächtniszellen speichern die Immunantwort ab, sodass das Immunsystem nicht jedes Mal von vorn anfangen muss, wenn T-Zellen auf erkrankte Zellen stoßen.

Die Idee: CAR-T-Zellen ohne Immunbremse

Tumore im frühen Stadium gehen jedoch nicht mit einer Entzündung einher. Bislang ist man davon ausgegangen, dass dies daran liegt, dass T-Zellen Tumorzellen nicht gut identifizieren können. "Als körpereigene Zellen weisen Tumorzellen nur ganz wenige Oberflächenmoleküle auf, die als fremde Strukturen erkennbar sind", erläutert Uta Höpken. Doch offenbar reichen den T-Zellen diese minimalen Unterschiede aus, um Tumorzellen aufspüren zu können. Denn nachdem die Forscher EBAG9 ausgeschaltet hatten, kam es zu einer überwältigenden Abbaureaktion. "Die enthemmten T-Zellen beseitigen Tumorzellen sehr früh und sehr radikal", sagt Armin Rehm. Auch dauerhaft haut sich so ein Schutz vor Tumorzellen auf. "Je heftiger die T-Zellen am Anfang reagieren, umso besser fällt das T-Zellgedächtnis im Anschluss aus", sagt Rehm.

"Basierend auf diesen Ergebnissen wollen wir nun CAR-T-Zellen ohne die Immunbremse EBAG9 für eine Immuntherapie gegen Blutkrebs entwickeln", sagt Anthea Wirges. CAR steht für chimärer Antigen-Rezeptor-ein künstlich geschaffener Rezeptor, der Tumorzellen aufspürt und der in patienteneigene T-Zellen integriert wird. Bekommen die Patienten eine Infusion mit den CAR-T-Zellen, können diese den Krebs bekämpfen. Die MDC-Wissenschaftler gehen davon aus, dass sie ohne EBAG9 noch viel wirkungsvoller sind. Bis zu einer klinischen Studie wird zwar noch einige Zeit verstreichen. "Wir hoffen aber nicht nur, damit die Therapie von Leukämien und Lymphomen effizienter zu machen. Wir hoffen sogar, diese Krankheiten heilen zu können", sagt Armin Rehm.

#### Originalpublikation:

Armin Rehm et al.: "EBAG9 controls CD8 + T cell memory formation responding to tumor challenge in mice" (2022). JCI Insight, DOI: 10.1172/jci.insight.155534

## Einblicke in die roboter-assistierte Viszeralchirurgie

In den Bereich der Viszeralchirurgie fallen viele unterschiedliche Erkrankungen. Dazu zählen zum Beispiel Erkrankungen in Speiseröhre, Magen, Bauchspeicheldrüse und Darm. Die Früherkennung, gerade bei bösartigen Krebsarten, spielt eine große und wichtige Rolle für die Erfolgschancen einer Therapie.

Manche Krebserkrankungen können mit Medikamenten oder Bestrahlung therapiert werden, die meisten Patientinnen und Patienten müssen aber operiert werden, um eine Kuration zu erzielen. Bei der Operation wird darauf geachtet, dass möglichst viel vom noch gesunden Organ im Körper bleibt und weiter funktioniert, damit Patientinnen und Patienten nur unter geringen Auswirkungen auf die Lebensqualität leiden müssen. Daher sollte eine tendenziell schonende, aber dennoch effektive OP-Methode ausgewählt werden, zum Beispiel eine minimalinvasive Technik ("Schlüsselloch-Chirurgie"). Das bedeutet, dass kein großer Schnitt im Körper gesetzt wird. Stattdessen werden durch zentimeterkleine Schnitte Instrumente und eine Video-Kamera eingeführt, durch die der Eingriff erfolgt.

In der minimalinvasiven Viszeralchirurgie kann ein roboter-assistiertes System, zum Beispiel ein da Vinci-Operationssystem\*, die Ärztinnen und Ärzte bei der Behandlung unterstützen. Das da Vinci-Operationssystem\* gibt es seit mehr als 26 Jahren und wird seitdem stetig weiterentwickelt. Bisher wurden weltweit mehr als 6.700 Systeme installiert und über 10 Millionen Operationen durchgeführt (1).

Eine sogenannte roboter-assistierte Operation wird ähnlich einer minimalinvasiven Laparoskopie durchgeführt. Jedoch werden die Instrumente an einer Konsole gesteuert, die in der Regel einige Meter neben dem Patiententisch im Operationsraum steht. Durch den Bildschirm in der Konsole haben Ärztinnen und Ärzte dank einer hochauflösenden Kamera eine sehr scharfe und detaillierte Sicht auf das Operationsfeld im Körperinneren. Die "Arme" des Roboter-Systems, an denen die Instrumente und die hochauflösende Kamera befestigt sind, bewegen sich aber nicht von allein. Jede Bewegung wird von der Operateurin oder dem Operateur an der Konsole ausgeführt.



Univ.-Prof. Dr. med. Ines Gockel, Lehrstuhl und Leitung der Viszeralchirurgie an der Klinik und Poliklinik für Viszeral-, Transplantations-, Thorax- und Gefäßchirurgie, verfügt über besonders viel Erfahrung mit dem da Vinci-Operationssystem\*. Sie und ihr Team operieren neben Darmkrebs auch Tumore an Magenund Bauchspeicheldrüse sowie gut- und bösartige Speiseröhrenerkrankungen.

Frau Professor Gockel, das Universitätsklinikum Leipzig arbeitet mittlerweile mit mehreren da Vinci-Operationssystemen\*. Wo sehen Sie die Vorteile für Ihre Patientinnen und Patienten und für sich als Ärztin?

Dank der roboter-assistierten Operation können wir die Patientinnen und Patienten in unserer Klinik nicht nur in der Urologie und Gynäkologie, sondern auch in der Viszeralchirurgie besonders schonend operieren. Durch die zehnfach vergrößerte hochauflösende 3D-

Sicht habe ich als Operateurin eine deutlich bessere Visualisierung der inneren Organe, Nerven, Blutgefäße und weiterer wichtiger Strukturen im Bauch sowie auf engem Raum, wie im Becken und im Brustkorb.



Die Wahrscheinlichkeit, dass es zu einer größeren Komplikation kommt, ist aus meiner Sicht daher geringer. Die Instrumente bieten

mir einen größeren Freiheitsgrad als meine eigene Hand und die Präzision der Bewegungen im OP-Situs ist deutlich verbessert. Auch dies bedeutet mehr Sicherheit für meine Patientinnen und Patienten.

Für welche Patientinnen und Patienten bietet eine Operation mit einem roboter-assistierten System besonders viele Vorteile?

Meines Erachtens profitieren vor allem adipöse Patientinnen und Patienten von der roboter-assistierten Methode, da mich das Operationssystem bei der OP unterstützen kann. Ein anderes Beispiel ist eine sehr komplexe Anatomie. Zudem setzen wir den OP-Roboter ein, wenn der Raum für die Operation im Körper sehr eng ist. Grundsätzlich muss aber gesagt werden, dass fast alle Patientinnen und Patienten – bis auf wenige Ausnahmen – mithilfe eines roboter-assistierten Operationssystems operiert werden und von den Vorteilen profitieren können. Die OP-Methode wird bei uns individuell mit allen Patientinnen und Patienten im Detail besprochen.

Welche Rolle nimmt die roboter-assistierte Operation heutzutage ein?

Heutzutage ist die roboter-assistierte Operation eine wichtige und wertvolle Operationsmethode, insbesondere im Bereich der onkologischen Erkrankungen. Robotik, Künstliche

Intelligenz oder neuartige Bildgebungsverfahren während der Operation haben meiner Meinung nach die onkologische Viszeralmedizin revolutioniert und sind aus dem klinischen Alltag nicht mehr wegzudenken.

Das Universitätsklinikum Leipzig hat Anfang 2021 das erste Zentrum für roboter-assistierte und navigierte Chirurgie in Sachsen gegründet. Was bedeutet das für die Patientinnen und Patienten?

Mit dem Zentrum haben wir unseren Erfahrungsschatz im Bereich der roboter-assistierten Chirurgie gebündelt und Expertinnen und Experten aus insgesamt zwölf Fachgebieten zusammengebracht. Dazu gehören beispielsweise neben der Viszeralchirurgie und der Urologie auch die Gynäkologie, die Hals-Nasen-Ohrenheilkunde und das an der Medizinischen Fakultät der Universität Leipzig beheimatete Innovationszentrum für computer-assistierte Chirurgie (ICCAS). Unser gemeinsames Ziel ist die kontinuierliche Weiterentwicklung der roboter-assistierten Chirurgie, um vor allem die Sicherheit für Patientinnen und Patienten und ihren Therapieerfolg zu erhöhen sowie Synergieeffekte besser nutzen zu können.

#### **Ouellen:**

1) Intuitive Corporate Factsheet 2022, PN 1096730-DE Rev B 08/22

# Klinik und Poliklinik für Viszeral-, Transplantations-, Thorax- und Gefäßchirurgie am Universitätsklinikum Leipzig Zertifiziertes Viszeralonkologisches Zentrum

Seit 2011 werden am Universitätsklinikum Leipzig roboter-assistierte Eingriffe mit insgesamt drei da Vinci-Operationssystemen in unterschiedlichen Indikationen im Bereich der Viszeralchirurgie durchgeführt.

#### **Ansprechpartnerin:**

Univ.-Prof. Dr. med. Ines Gockel, MBA Lehrstuhl (W3-Professur) und Leitung Viszeralchirurgie

Liebigstraße 20, Haus 4, 04103 Leipzig

**Telefon**: 0341 - 97 17200

E-Mail: chi2@medizin.uni-leipzig.de

Mit freundlicher Unterstützung von Intuitive Surgical

\*,,da Vinci-Operationssystem" bezeichnet die Endoskopie-Instrumentensteuerungssysteme von Intuitive Surgical (da Vinci X- und da Vinci Xi-Chirurgiesysteme).

Die Endoskopie-Instrumentensteuerungssysteme von Intuitive Surgical (da Vinci X- und da Vinci Xi-Chirurgiesysteme) sind Medizinprodukte, CE 2460. Bitte beachten Sie die Gebrauchsanweisung vor der Anwendung.

Dieser Artikel dient ausschließlich zu Informationszwecken und ersetzt weder eine individuelle Beratung noch enthält er rechtsverbindliche Angaben.

Patienten sollten ihren Arzt konsultieren, um zu entscheiden, ob ein roboter-assistierter Eingriff im individuellen Fall geeignet ist und um eine fundierte Entscheidung treffen zu können, die Vorteile und Risiken berücksichtigt. Die individuellen Ergebnisse können von einer Reihe von Faktoren abhängen, unter anderem von Patientenmerkmalen, Krankheitsmerkmalen und/oder der Erfahrung des Operateurs.

© 2022 Intuitive Surgical Operations, Inc. Alle Rechte vorbehalten. Produkt- und Markennamen/ Logos sind Marken oder eingetragene Marken von Intuitive Surgical oder deren jeweiligen Eigentümern.

Foto: Stefan Stracke Universitätsklinikum Leipzig

# Immuntherapie INTEGA-Studie: Erfolg von Krebsimmuntherapie bei fortgeschrittenem Magenkarzinom

Forschende der Universitätsmedizin Halle haben in einer im Journal JAMA Oncology publizierten klinischen Studie gezeigt, dass sich die Lebensdauer von Patienten mit einer bestimmten Form des Magenkrebses deutlich verlängern lässt, wenn der bisherige Behandlungsstandard - die Kombination aus Antikörper- und Chemotherapie - durch eine Immuntherapie mit dem Wirkstoff Nivolumab ergänzt wird.

Jedes Jahr sind 15.000 Menschen von Magenkrebs betroffen. Die Entstehung des Magenkarzinoms bleibt bei vielen Betroffenen lange unentdeckt, weil die Symptome im frühen Stadium oft sehr unspezifisch sind. Je später im Krankheitsverlauf jedoch der Krebs diagnostiziert wird, desto schwieriger eine erfolgreiche Therapie. "Bei Magenkrebs in einem fortgeschrittenen, metastasierenden Stadium ist die derzeitige Behandlung vor allem palliativ auf die Zurückdrängung und Kontrolle der Symptome ausgerichtet", sagt Prof. Mascha Binder, Direktorin der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin IV der Universitätsmedizin Halle.

Obwohl die Immuntherapie einen wachsenden Einfluss auf die Behandlung von Patienten mit Magenkrebs hat, ist sie derzeit nicht

für alle Betroffenen zugelassen. Vor allem für Patienten mit HER2-positiven Tumoren setzt sich der bisherige Therapiestandard aus Chemotherapie und einer zielgerichteten Antikörpertherapie gegen HER2, der Bindestellen für bestimmte Wachstumsfaktoren auf der Oberfläche von Tumorzellen, zusammen.

Nach Diagnosestellung liegt die durchschnittliche Überlebensdauer für die Betroffenen bisher bei 15 Monaten. Das Forschungsteam um Prof. Binder hat in der INTEGA-Studie zwei experimentelle Regime für die Immuntherapie von HER2-positivem Magenkrebs untersucht. Dabei wurde im ersten Regime die HER2-Antikörpertherapie sowie eine starke Immuntherapie mit den Wirkstoffen Nivolumab und Ipilimumab miteinander kombiniert. Das zweite Regime erweiterte den aktuellen Therapiestandard um eine Immuntherapie mit Nivolumab. Während das erste Regime vergleichbare Ergebnisse wie der bisherige Behandlungsstandard zeigte, leben die Patienten aus der zweiten Gruppe durchschnittlich 22 Monate – also 7 Monate länger als bei einer Behandlung ohne den Einsatz von Immuntherapie. "Wir konnten mit unserer Studie nachweisen, dass bei Patienten mit HER2-positivem Magenkrebs die Immuntherapie als Ergänzung zum bisherigen Therapiestandard positive Auswirkung auf den Krankheitsverlauf hat und das Überleben unserer Patienten verlängern kann." so Binder.

#### Krebschirurgie

## OP-Roboter ersetzen immer häufiger konventionelle Verfahren bei Ösophagektomie

Robotergestützte Chirurgiesysteme (RAS) gehören in der Krebschirurgie mittlerweile zum Alltag. Auch die roboterassistierte minimalinvasive Ösophagektomie (RAMIE) bei Speiseröhrenkrebs wird immer häufiger durchgeführt.

Studien würden auf eine höhere chirurgische Qualität hinweisen verglichen mit der konventionellen minimalinvasiven Ösophagektomie (cMIE), erklärte Jan-Hendrik Egberts, Chefarzt der Chirurgischen Klinik am Israelitischen Krankenhaus Hamburg bei einer Pressekonferenz beim 35. Deutschen Krebskongress (DKK) in Berlin.

Auch wenn immer mehr Studien zur Durchführbarkeit und Sicherheit zum Einsatz von RAS vorliegen, ist die Evidenz noch gering. In mehreren retrospektiven Vergleichsstudien konnten Chirurginnen und Chirurgen mit der RAMIE ähnliche Kurzzeitergebnisse erzielen wie mit cMIE. Die Anzahl der entnommenen Lymphknoten deutet darauf hin, dass die RAMIE der cMIE in Bezug auf die Dissektion der linken oberen Mediastinallymphknoten überlegen ist.

Egberts erwartet weitere Vorteile der RAMIE gegenüber der MIE und verweist auf 2 Metaanalysen, die retrospektive Daten zu Ivor-Lewis- und teilweise McKeown-Prozeduren bei etwa 10.000 Patientinnen und Patienten einschließen.

RAMIE geht demnach unter anderem mit weniger pulmonalen Komplikationen einher, einer besseren Lymphknotenausbeute, geringen Verletzungen des Recurrensnervs und kürzeren Operationszeiten. Ob der Einsatz eines Robotersystems bei der cMIE die perioperativen und onkologischen Ergebnisse verbessern kann, ist jedoch noch unklar.

"Es gibt kaum noch eine große Klinik in Deutschland, die sich nicht mit dem Thema oder der Anschaffung eines roboterassistierten Systems befasst", sagte Egberts. Die Zahlen des Herstellers Intuitive zu installierten Da-Vinci-Systemen zeigen einen starken Anstieg in der Dekade bis 2020.

Die normale minimal invasive Chirurgie, die konventionelle Laparoskopie, geht mit einer eingeschränkten Ergonomie des Operateurs einher. "Die langen Instrumente können gedreht und auf und zu gemacht werden. Das Handgelenk kann der Operateur aber nicht bewegen," erklärte Egberts den entscheidenden Nachteil vor allem in engen Räumen.

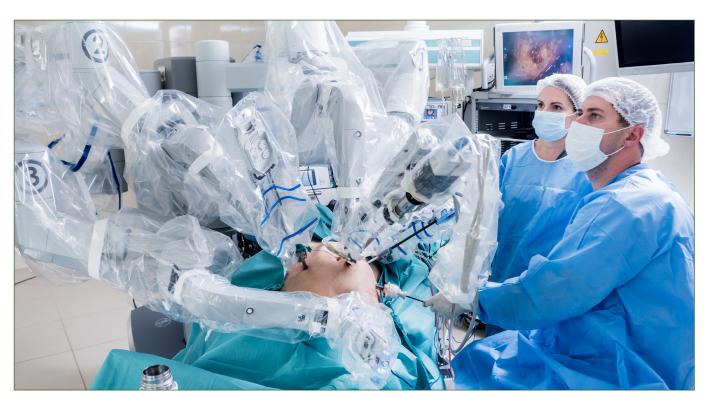
In Hamburg führe man nahezu keine Operation an der Speiseröhre mehr ohne Roboter durch, so der Facharzt für Viszeral- und Thoraxchirurgie aus Hamburg. Die Konversion vom herkömmlichen Verfahren zur RAS könne auch in der Rektumchirurgie beobachtet werden.

"In der Rektumchirurgie beträgt der RAS-Anteil an unserer Klinik in Hamburg dieses Jahr mehr als 75 %", so Egberts. Knappe Kapazitäten, eine unzureichende Ausbildung und medizinische Gründe würden erklären, warum RAS nicht bei allen Krebspatientinnen und -patienten zum Einsatz käme.

## Roboterassistierte Chirurgie in Deutschland noch selten

Etwas anders sieht es im Rest von Deutschland aus. "Aktuell wird nur ein Bruchteil mit dem Roboter operiert. Die roboterassistierte minimalinvasive Ösophagektomie liegt nach Schätzungen deutlich unter 5 %, die RAS beim Rektumkarzinom liegt bei deutlich unter 10 %", sagte Egberts dem Deutschen Ärtzteblatt auf Nachfrage.

Der Gesamtteil der konventionellen Laparoskopie betrüge in Deutschland für das Rektum



nur 60 %. "Der Rest wird offen über einen Bauchschnitt operiert. Beim Ösophagus ist es noch weniger." Die Zahlen hat Egberts von der Deutschen Krebsgesellschaft erhalten. Offizielle Publikationen dazu gebe es nicht.

Auch die Verringerung der medizinischen Kosten werden entscheidend sein, um den tatsächlichen Nutzen der RAMIE nachzuweisen.

## Kommentar der Sächsischen Krebsgesellschaft

Die robotische Chirurgie findet in den letz-



ten Jahren in Deutschland rasante Verbreitung und bietet die Möglichkeit, Eingriffe noch schonender und präziser durchzuführen. Seit kurzer Zeit erweitern neue Systeme mit teilweise anderen technischen Konzepten das

Portfolio der verfügbaren Geräte. Die großen sächsischen Kliniken in Dresden, Leipzig und Chemnitz sind hier zum Teil auch international in der Vorreiterrolle um unseren Patienten die modernsten Therapien bieten zu können.

Prof. Dr. L. Mirow

# Knochenmarkkrebs Multiples Myelom: Antikörper verstärkt Wirkung etablierter Medikamentenkombination

Die Wirkung von etablierten Dreifach-Medikamentenkombinationen zur Erstbehandlung des Multiplen Myeloms kann durch die zusätzliche Gabe eines sogenannten monoklonalen Antikörpers signifikant verbessert werden. Das zeigt eine groß angelegte Studie unter Leitung von Professor Dr. Hartmut Goldschmidt vom Myelomzentrum der Medizinischen Klinik V am Universitätsklinikum Heidelberg (UKHD) und des Nationalen Centrums für Tumorerkrankungen NCT Heidelberg, an der sich 67 deutsche Kliniken und Praxen beteiligten.

Insgesamt wurden 660 Patientinnen und Patienten mit der seltenen bösartigen Erkrankung des blutbildenden Knochenmarks in die Studie eingeschlossen. Alle Patienten erhielten die medikamentöse Behandlung mit dem Ziel, die Myelomerkrankung im Vorfeld einer Stammzelltransplantation weitestmöglich zurückzudrängen. Dieses Zurückdrängen zu einem frühen Zeitpunkt der Therapie führt in der Regel zu längeren Phasen krankheitsfreier Zeit. Die Hälfte der Patienten erhielt nach zufälliger Zuteilung zusätzlich den hochwirksamen monoklonalen Antikörper Isatuximab, der gegen das "Myelomzell-Protein CD38" gerichtet ist. Nach 18 Wochen Behandlungsdauer waren bei rund

50 Prozent der Patienten, die zusätzlich mit Isatuximab behandelt worden waren, die Krebszellen so weit dezimiert, dass sie mittels hoch-sensitiver Methoden nicht mehr im Knochenmark nachgewiesen werden konnten. In der Kontrollgruppe mit Standardtherapie war dies bei rund 36 Prozent der Patientinnen und Patienten der Fall. Nebenwirkungen und daraus folgende Behandlungsabbrüche traten in beiden Gruppen in vergleichbarer Schwere und Häufigkeit auf.

"Das sind äußerst ermutigende Ergebnisse. Mithilfe des monoklonalen Antikörpers können wir bei einem beträchtlichen Teil unserer Patienten die Startbedingungen und damit auch die Erfolgsaussichten für die folgende Stammzelltherapie signifikant verbessern", sagt Prof. Goldschmidt. Derzeit ist das Multiple Myelom überwiegend nicht heilbar. Ziel der Therapien ist es, den Krebs anhaltend zurückzudrängen und den Betroffenen so eine möglichst lange symptomfreie Überlebenszeit zu verschaffen. Dazu forschen das Team des Heidelberger Myelomzentrums und die seit 1996 aktiven Studiengruppe "German-Speaking Myeloma Multicenter Group" (GMMG) an der stetigen Weiterentwicklung der Therapien und konnte bereits zahlreiche Erfolge verzeichnen.

Der in der Studie (GMMG-HD7) verwendete Antikörper Isatuximab bindet das Oberflächenprotein CD38, das insbesondere von den bösartigen Zellen beim Multiplem Myelom verstärkt gebildet wird. Damit markiert er die Krebszellen für den Angriff des Immunsystems, schädigt die Krebszelle selbst und leitet zudem deren Selbstzerstörungsmechanismus ein. Zwei ebenfalls multizentrische Studien aus Frankreich (CASSIOPAIA, Phase 3) und den USA (GRIFFIN, Phase 2) haben 2019 und 2020 bereits gezeigt, dass ein anderer CD38-Antikörper die Effizienz der Standardtherapien bei neu-diagnostiziertem Myelom zur Vorbereitung einer Stammzelltransplantation verbessern kann. In der GMMG-HD7 Studie kam erstmals Isatuximab kombiniert mit den Medikamenten Lenalidomid, Bortezomib und Dexamethason bei Patienten vor Stammzelltransplantation zum Einsatz. Die Medikamente hemmen jeweils das Krebswachstum und aktivieren das Immunsystem.

"Dies ist nun die dritte große Studie, die den signifikanten Nutzen eines CD38-Antikörpers in Kombination mit der gängigen Ersttherapie eindrücklich belegt. Es sollte daher eine Aufnahme in die Regelversorgung erfolgen", so Prof. Goldschmidt.

#### Originalpublikation:

Goldschmidt H et al.: Addition of isatuximab to lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone as induction therapy for newly diagnosed, transplantation-eligible patients with multiple myeloma (GMMG-HD7): part 1 of an open-label, multicentre, randomised, active-controlled, phase 3 trial. Lancet Haematol. 2022 Nov;9(11): e810-e821. doi.org/10.1016/S2352-3026(22)00263-0

Lungenkrebs
Wirksamere und gleichzeitig
"sanftere" Therapien beim lokal
fortgeschrittenen, nicht-kleinzelligen
Bronchialkarzinom

Lungenkrebs ist in Deutschland eine der drei häufigsten Krebsarten. Über die Jahre haben sich die Therapiemöglichkeiten verbessert – bei weniger Nebenwirkungen als früher. Die



Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e. V. (DEGRO) arbeitet weiter intensiv daran, Betroffenen, auch jenen mit einem lokal fortgeschrittenen, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom, wirksame Therapien anzubieten, die auch im Hinblick auf ihr Nebenwirkungsprofil akzeptabel sind und die Lebensqualität nicht zu stark beeinträchtigen. "Wir arbeiten dafür an der 'Hardware', an der Entwicklung neuer Bestrahlungstechnologien – ein Beispiel ist ExacTrac Dynamic® –, aber auch an der 'Soft-

ware', also der möglichst klugen Therapiekombination."

Die Technologie ExacTrac Dynamic® gehörte zu den drei Projekten, die im Oktober in der Endauswahl des Deutschen Zukunftspreises 2022 waren. Der Deutsche Zukunftspreis wird seit über 25 Jahren verliehen und zeichnet Menschen aus, die sich in besonderer Weise um die Zukunft verdient machen, Neues denken, erfinden und entwickeln – und auch erfolgreich umsetzen. Auch wenn es am Ende nicht für den ersten Preis gereicht hat, freute sich Prof. Dr. Cordula Petersen, Klinikdirektorin der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie am UKE in Hamburg und amtierende Präsidentin der DEGRO e.V., über die hohe Ehre, in der Endrunde vertreten gewesen zu sein. "Zum ,Kreis der Besten' des Deutschen Zukunftspreises zu gehören, ist eine hohe Anerkennung für das Fach Radioonkologie und zeigt den hohen Innovationscharakter der Strahlentherapie, der Menschen mit Krebs zugutekommt. Diese technische Neuentwicklung geht mit einer Verbesserung der Behandlungs- und Lebensqualität von Patientinnen und Patienten mit Lungenkrebs einher."

Die Technologie ExacTrac Dynamic® trackt den Tumor der Betroffenen während der Bestrahlung millimetergenau und überprüft mithilfe von Daten in Echtzeit die Position des Tumors anhand von Surrogatmarkern in Abhängigkeit von der Atembewegung. Der Behandlungsstrahl kann so entsprechend der Tumorposition kontrolliert werden, das Risiko einer Schädigung des umliegenden gesunden Lungengewebes wird verringert. Dies ermöglicht eine deutlich schnellere Behandlung mit weniger Nebenwirkungen als bei herkömmlichen Strahlenbehandlungen. "Das bedeutet, wir können die Behandlung noch schonender und sicherer machen. Wir können die Beeinträchtigung von gesundem Lungengewebe und des Herzens deutlich reduzieren und können trotzdem gleichzeitig den Tumor mit einer hohen Dosis bestrahlen", so die Expertin. "Mit einer solchen gleichermaßen effektiven wie sicheren Therapie hoffen wir, die Sterblichkeit von Lungenkrebs reduzieren zu können."

In Deutschland sterben jährlich fast 45.000 Menschen an Lungenkrebs (Zahlen von 2018). Die leitliniengerechte Therapie richtet sich nach individuellen Kriterien wie Art und Ausdehnung des Tumors und dem Allgemeinzustand der Betroffenen. Wenn bei einem lokal fortgeschrittenen, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom ("locally advanced"/ LA-NSCLC, Stadium III) eine Operation nicht möglich ist, kann der Tumor dennoch oft mit einer Strahlentherapie verkleinert werden. Mit der modernen Radiotherapie, die auch die Atembeweglichkeit berücksichtigt, kann der Tumor unter Schonung des gesunden Gewebes mit maximaler Dosis bestrahlt werden – sogar

Heilungen sind noch möglich. Eine gleichzeitige Chemotherapie – so bislang die Lehrmeinung – könne das Therapieansprechen weiter verbessern, auch in Kombination mit Immuntherapien (sog. Checkpoint-Inhibitoren). "Die Strahlentherapie bildet in dieser Trias die wichtigste Therapiesäule, denn zum einen zerstört sie Krebszellen direkt, zum anderen steigert sie die Empfindlichkeit der Krebszellen gegenüber Chemo- bzw. auch Immuntherapien", erklärt Prof. Petersen.

Doch die Kombinationstherapie ist für die Betroffenen oft strapaziös. Neuere Daten zeigten nun, dass man womöglich auf die nebenwirkungsreichere Chemotherapie verzichten könnte: Im August wurden die Ergebnisse der DOLPHIN-Studie auf der "IASLC 2022 World Conference on Lung Cancer" in Wien vorgestellt, die eine Therapie nur mit definitiver Strahlentherapie plus gleichzeitiger Durvalumab-Gabe (ohne Chemotherapie) evaluierte. Die Immuntherapie mit Durvalumab wirkt in erster Linie bei Krebszellen, die auf ihrer Oberfläche das Molekül "PD-L1" besitzen ("programmed death-ligand 1"), ein Checkpoint-Molekül, das die körpereigene Abwehr (genauer die T-Lymphozyten) herabregelt. DOLPHIN ist die erste multizentrische, nicht randomisierte Phase-II-Studie bei PD-L1-positivem, inoperablen LA-NSCLC, die die Effektivität und Sicherheit von Durvalumab und zeitgleicher Bestrahlung untersuchte. Einschlusskriterium war bei den Erkrankten ein WHO/ECOG-Performance-Status (PS) von 0-1, also ein guter Allgemeinzustand. Sie wurden kurativ mit 60 Gy bestrahlt und erhielten parallel dazu alle zwei Wochen 10 mg/kg Durvalumab. Nach Abschluss der Strahlentherapie wurde Durvalumab für insgesamt 12 Monate bzw. bis zur Tumorprogression oder inakzeptablen Nebenwirkungen fortgesetzt. Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS), sekundäre Endpunkte waren u.a. Ansprechrate und Therapiesicherheit. Insgesamt wurden an 12 japanischen Zentren (2019-2020) 35 Erkrankte mit einem medianen Alter von 35 Jahren eingeschlossen. 88,6% waren männlich, 96% hatten früher geraucht, 54,3% hatten einen ECOG-PS von 0 (normale Aktivität), 25,7% hatten bereits postoperativ ein Rezidiv.

Im Ergebnis lag das 12-Monats-PFS bei 72,1% (bei einem medianen Follow-up von 18,7 Monaten). Die gesamte Ansprechrate war 90,9% (komplettes Ansprechen 36,4%, partiell 54,5%). 13 Patientinnen/Patienten (39,4%) brachen die Therapie ab (wegen Nebenwirkungen oder Tumorprogredienz). Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 traten bei 47% auf, am häufigsten waren mit jeweils 11,8% Lungenentzündungen und Pneumonitis. Unerwünschte Ereignisse Grad 5 hatten 5,9% (n=2), dies waren Lungenentzündung und eine bronchoösophageale Fistel durch Tumorprogression.

"Dass mit dieser 'sanfteren' Therapie bei fast dreiviertel der Betroffenen in dieser Situation des fortgeschrittenen Lungenkrebses ein progressionsfreies 1-Jahres-Überleben erreicht wurde, ist ein großer Erfolg", erklärt die DE-GRO-Präsidentin. Nun müssten große randomisierte Vergleichsstudien aufgelegt werden, um die Nicht-Unterlegenheit der Zweier-Kombinationstherapie gegenüber der Dreier-Kombination mit der Chemotherapie nachzuweisen. Wie sie abschließend erklärte, sei es das Wichtigste, Betroffenen eine Perspektive im Hinblick auf eine gute Tumorkontrolle zu bieten und dafür Therapien anzubieten, die auch im Hinblick auf ihr Nebenwirkungsprofil akzeptabel seien und die Lebensqualität nicht zu stark beeinträchtigten. "Dieses Ziel verfolgt die Radioonkologie mit aller Kraft. Wir arbeiten dafür an der 'Hardware', an der Entwicklung neuer Bestrahlungstechnologien – ein Beispiel ist ExacTrac Dynamic®-, aber auch an der "Software", der möglichst klugen Therapiekombination, die mit größter Wirkung bei möglichst wenigen Nebenwirkungen einher geht, und konnten in den vergangenen Jahren bereits große Erfolge erzielen."



## 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.



### 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



#### Myelodysplastische Syndrome (MDS)

www.ratgeber-mds.de



## Chronische Myeloische Leukämie (CML)

www.leben-mit-cml.de



#### Myelofibrose (MF)

www.leben-mit-myelofibrose.de



## Graft-versus-Host-Disease (GvHD)

www.leben-mit-gvhd.de



#### Polycythaemia Vera (PV)

www.leben-mit-pv.de



#### Hautkrebs

www.leben-mit-hautkrebs.de



#### MPN Patient\*innentage –

Ein Angebot für Patient\*innen mit Myeloproliferativen Neoplasien (MPN) www.mpn-patiententage.de



#### Immunthrombozytopenie (ITP)

www.leben-mit-itp.de



#### **Novartis Klinische Forschung**

www.klinischeforschung.novartis.de



#### Lungenkrebs

www.lungenkrebs-verstehen.de



#### **Novartis Medizinischer InfoService**

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



Telefon: 0911-273 12 100 (Mo. – Fr. von 08:00 bis 18:00 Uhr), Fax: 0911-273 12 160, E-Mail: infoservice.novartis@novartis.com, Internet: www.infoservice.novartis.de, LiveChat: Chat: www.chat.novartis.de (Mo. – Fr. von 08:00 bis 17:00 Uhr)
Novartis Pharma GmbH · Roonstraße 25 · 90429 Nürnberg · www.novartis.de

#### Nachsorge

Leben mit Krebs

Junge Erwachsene mit Krebs: Weltweit erste Studie untersucht unterstützende Psychotherapie für Eltern

Das Leben von Familien mit krebserkrankten Jugendlichen wird durch den Umgang mit der Erkrankung stark verändert. Wissenschaftler der Universitätsmedizin Magdeburg haben nun erstmals ein Unterstützungsprogramm für Eltern zur besseren Bewältigung untersucht.

In Deutschland erkranken jährlich etwa 15.000 Menschen im Alter zwischen 15 und 39 Jahren an Krebs. Diese Patientengruppe wird auch als Adolescent and Young Adults with cancer (AYA) bezeichnet und unterscheidet sich deutlich von Kindern mit einer Krebserkrankung sowie älteren Krebspatienten in Bezug auf biologische Merkmale und den Bedarf an spezifischer psychosozialer Unterstützung. Ein interdisziplinäres Team aus den Bereichen der Hämatologie und Onkologie (Prof. Dr. Thomas Fischer), Kinder- und Jugendpsychiatrie (Prof. Dr. Hans-Henning Flechtner), Psychotherapie und Psychosomatischen Medizin (Prof. Dr. Jörg Frommer) um Dr. Michael Köhler als Leiter des Forschungsteams an der Universitätsmedizin Magdeburg ist es erstmals weltweit gelungen, eine unterstützende Psychotherapie für Eltern junger Erwachsener mit Krebs im Alter von

18 bis 40 Jahren zu entwickeln und auf ihre Wirksamkeit hin in der sogenannten AYA-PA-RENTS-Studie erfolgreich zu überprüfen. Die Ergebnisse der durch die Deutsche Krebshilfe geförderten Studie sind in der wissenschaftlichen Fachzeitschrift Journal of the National Comprehensive Cancer Network veröffentlicht wurden.



"Die Eltern sind durch den Schock der Krebsnachricht ebenfalls emotional schwer getroffen, fühlen sich hilflos und ähnlich psychisch belastet zum Beispiel durch Angstsymptome, depressive Symptome, Schuldfantasien. Gleichzeitig nehmen sie für ihre Kinder eine Schlüsselposition hinsichtlich emotionaler Regulation und handlungsorientierter, medizinrelevanter Unterstützung ein. Mutter und Vater werden während und nach der Tumortherapie wieder gebraucht. Sie spenden Obhut, helfen bei der Bewältigung der Therapie, unterstützen im Umgang mit Nebenwirkun-

gen bzw. Spätkomplikationen und kümmern sich um Bereiche wie Finanzen, Ausbildung und Wohnung des jungen Erwachsenen", erläutert Dr. Köhler und ergänzt, dass bislang weltweit keine wissenschaftlich geprüften Versorgungsprogramme für junge Erwachsene mit Krebs und ihre Eltern existieren würden, obwohl diese spezifischen Belastungssituationen ausgesetzt seien. "Diese Alterskohorte stellt eine Minderheit unter den Krebspatienten dar. In Deutschland sind AYA-spezifische Versorgungsangebote bislang eher als Leuchtturmprojekte initialisiert worden."

In der Konsequenz wurde an der Universitätsklinik für Hämatologie und Onkologie für betroffene Familien eine Sprechstunde innerhalb der Spezialambulanz Supportive Therapie eingerichtet. Die Ambulanz bietet als einzige ihrer Art in den neuen Bundesländern die Diagnostik und Therapie psychischer Störungen bei Patienten mit malignen Tumorerkrankungen und nicht-malignen hämatologischen Erkrankungen an. In der Sprechstunde konnten die einzelnen Behandlungsbausteine entwickelt und der Therapie-Fokus definiert werden. "Unser Ziel war es, eine unterstützende Psychotherapie mit tragfähigen und problemorientierten Bewältigungsstrategien aufzubauen, um eine Besserung der emotionalen Regulation negativer Affekte bei den Studienteilnehmern zu erreichen.

Dabei nutzen wir unsere erprobte Methode zur Modifikation subjektiver Krankheitstheorien über die Anwendung von fünf Sitzungen hinweg", erklärt der Psychoonkologe.

Im Ergebnis konnte die Forschungsgruppe durch die Anwendung der supportiven Therapie bei betroffenen Eltern eine bedeutsame Symptomlinderung feststellen. "Die Eltern der Interventionsgruppe zeigten signifikante Effekte. Trotz heterogener und häufig existenzieller Beanspruchungen der AYA-Eltern konnte eine klinisch bedeutsame Verbesserung hinsichtlich der Anwendung adaptiver Strategien zur Krankheitsbewältigung, eine Minderung depressiver Symptome und eine Verbesserung der mentalen Gesundheit erreicht werden", erklärt Dr. Köhler. Die enorme Belastungssituation aller beteiligten Eltern wurde u.a. daran deutlich, dass 65 Prozent der Studienteilnehmer einen Bedarf für Psychotherapie aufwiesen, obwohl seit der Krebsdiagnose des eigenen "Kindes" bereits durchschnittlich mehr als fünf Jahre vergangen waren. Üblicherweise endet nach fünf Jahren die Nachsorgezeit für Krebsbetroffene und damit auch die Aufmerksamkeit auf die gegebene Bedarfssituation von Betroffenen und familiären Angehörigen.

#### Originalpublikation:

Michael Koehler et al.: Randomized Trial of a Supportive Psychotherapy for Parents of Adolescents and Young Adults With Hematologic Malignancies, J Natl Compr Canc Netw. 2022 Apr 11;1-15. DOI: 10.6004/inccn.2021.7075

## DIE KREBSINFO-APP 2022

der Sächsischen Krebsgesellschaft für Android- und iOS-Geräte

## Die Angebote der Sächsischen Krebsgesellschaft kompakt in einer App

- Ansprechpartner und Hilfsangebote finden
- Videos zu Selbsthilfethemen und Interviews
- soziale und psychologische Beratung über Videotelefonie möglich
- Informationen zu aktuellen Innovationen und Innovationsreporte
- Kontakt zur Sächsischen Krebsgesellschaft aufnehmen
- NEU: Mitteilungsblätter für Betroffene zum Download, Push-Nachrichten bei aktuellen Meldungen, Termine



#### Quellen

Eisenmangel unterdrückt wichtige Zellen der angeborenen Immunabwehr

https://idw-online.de/de/news802438 vom 06.10.2022

Kein Hirntumorrisiko durch Handystrahlung

https://idw-online.de/de/news794693 vom 31.05.2022 Krebs des Thymus: Forschende klären den Ursprung einer seltenen Erkrankung

https://idw-online.de/de/news804394 vom 09.11.2022

Vitamin D-Anreicherung von Lebensmitteln – Potenziale auch für die Krebsprävention

https://idw-online.de/de/news794260 vom 23.05.2022

Unterschätzter Krebsrisikofaktor Alkohol

https://idw-online.de/de/news801010 vom 12.09.2022

Gesundheits- und Umweltrisiko Tabakkonsum

https://idw-online.de/de/news794516 vom 27.05.2022

Mikro-RNAs zur genaueren Bestimmung des Lungenkrebsrisikos nutzen

https://idw-online.de/de/news803957 vom 02.11.2022

Darmkrebsrisiko bei Menschen mit Diabetes Typ 2 doppelt so hoch: Vorsorge zu selten wahrgenommen https://idw-online.de/de/news802866 vom 13.10.2022

Demografischer Wandel erfordert bessere Nutzung der Darmkrebsvorsorge

https://idw-online.de/de/news798242 vom 12.07.2022

Neuer Gebärmutterhalskrebs-Test erkennt Krebsvorstufen Jahre im Voraus

https://idw-online.de/de/news803188 vom 19.10.2022

Präzisions-Onkologie hilft Prostatakrebs-Patienten https://idw-online.de/de/news793540 vom 11.5.2022

OP-Roboter ersetzen immer häufiger konventionelle Verfahren bei Ösophagektomie

https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/138829/OP-Roboterersetzen-immer-haeufiger-konventionelle-Verfahren-bei-Oesophagektomie vom 16.11.2022 Fortschritt bei hochsensibler Methode für die maßgeschneiderte Leukämiebehandlung

https://idw-online.de/de/news804277 vom 08.11.2022

Resistenzen bei neuen Therapien vorbeugen und überwinden

https://idw-online.de/de/news804120 vom 04.11.2022

Hochpräzise Personalisierung der Strahlentherapie anhand radiologischer Biomarker

https://idw-online.de/de/news794567 vom 27.05.2022

Nahrungsergänzung: Mehr Bewusstsein für mögliche Wechselwirkungen

https://idw-online.de/de/news804041 vom 03.11.2022

Wie Tumoren die Entstehung von Metastasen unterdrücken

https://idw-online.de/de/news803405 vom 24.10.2022

Herpesviren als Waffe gegen Krebs

https://idw-online.de/de/news794812 vom 01.06.2022

Wie die Immuntherapie effizienter werden kann https://idw-online.de/de/news795280 vom 09.06.2022

INTEGA-Studie: Erfolg von Krebsimmuntherapie bei fortgeschrittenem Magenkarzinom

https://idw-online.de/de/news796101 vom 24.06.2022

Multiples Myelom: Antikörper verstärkt Wirkung etablierter Medikamentenkombination

https://idw-online.de/de/news804131 vom 04.11.2022

Wirksamere und gleichzeitig "sanftere" Therapien beim lokal fortgeschrittenen, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom

https://idw-online.de/de/news804829 vom 15.11.2022

Junge Erwachsene mit Krebs: Weltweit erste Studie untersucht unterstützende Psychotherapie für Eltern https://idw-online.de/de/news794997 vom 03.06.2022



### **DÜRFEN WIR IHR LEBEN EINFACHER MACHEN?**

Wir bieten kontaktfreudigen Entdecker/-innen als Teilnehmer und "Mitbewohner" unserer neuen virtuellen Wohngemeinschaft für Krebsbetroffene und Angehörige:

- Gemeinschaft, Spaß und Lebensfreude
- Austausch mit anderen Teilnehmern (z. B. Videotelefonie)
- Wissen, praktische Tipps und Hilfen beim Leben mit Krebs
- persönliche Betreuung durch Sozialarbeiter / Psychologen
- virtuelle Sprechstunden und Kurse mit Ärzten / Therapeuten u. v. m.

Erhalten Sie zahlreiche Informations-, Mitmach-, Service- und Unterstützungs-angebote. Wir stehen Ihnen für alle Fragen rund um das Projekt und Ihre mögliche Teilnahme zur Verfügung.

Mit der neuen Plattform wollen wir unsere Unterstützung und Begleitung von Krebspatienten und Angehörigen erweitern und zur Verbesserung der ambulanten Versorgung in der Häuslichkeit beitragen.

<mark>C</mark> 03 75 - 211 867 74



info@skg-ev.de

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





Intuitive Surgical Deutschland GmbH Am Flughafen 6 79108 Freiburg im Breisgau www.intuitive.com

Novartis Pharma GmbH Roonstraße 25 90429 Nürnberg www.novartis.de

#### Herausgeber

Sächsische Krebsgesellschaft e. V. Schlobigplatz 23 08056 Zwickau

Telefon 0375-28 14 03 Fax 0375-28 14 04 E-Mail info@skg-ev.de URL www.skg-ev.de

#### Spendenkonto

IBAN DE87 8704 0000 0255 0671 01

BIC COBADEFFXXX

Spenden sind steuerbegünstigt.