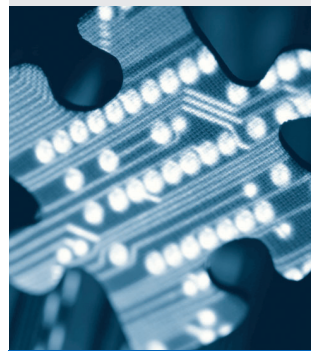


Onkologie



: Bevölkerungsbefragung

Wissenslücken

: Neue Therapien

Erfolge in der Krebsbehandlung

: Vision

Nur noch chronische Erkrankung?

Vorwort	3
Executive Summary	
_ Wichtige Fortschritte	4
Trends	
_ Wissenslücken in der Bevölkerung	6
Think Tank	
_ Personalisierte Onkologie	11
_ Patienten sind heute informiert	14
_ Brustkrebs im Jahr 2013	17
Best Practice	
_ Therapieerfolg bei Brustkrebs	16
_ Fortschritte in der Melanomtherapie	19
_ Darmkrebs – große Therapieerfolge	21
Vision	
_ Nur noch chronische Erkrankung?	24
Tools	26
Glossar	28

IMPRESSUM

Haftungsausschluss: Alle Angaben wurden sorgfältig recherchiert und zusammengestellt. Für die Richtigkeit und Vollständigkeit des Inhalts sowie für zwischenzeitliche Änderungen übernehmen Redaktion, Verlag und Herausgeber keine Gewähr.

© Juni 2013

Herausgeber:

Roche Pharma AG, Emil-Barell-Straße 1, 79639 Grenzach-Wyhlen

F.A.Z.-Institut für Management-, Markt- und Medieninformationen GmbH,
Frankenallee 68–72, 60327 Frankfurt am Main
(zugleich auch Verlag; Geschäftsführung: Volker Sach)

ISBN: 978-3-89981-662-4

Alle Rechte vorbehalten, auch die der fotomechanischen Wiedergabe und der Speicherung in elektronischen Medien.

Verantwortliche Redakteure und Autoren (wenn nicht anders genannt): Dr. Annika Ollrog, Jacqueline Preußner
Gestaltung und Satz: Christine Lambert
Lektorat: Anna Knetsch, Vera Pfeiffer

Druck und Verarbeitung: Boschen Offsetdruck GmbH
Alpenroder Straße 14, 65936 Frankfurt am Main
www.boschendruck.de

Mit Ökofarben auf umweltfreundlichem Papier gedruckt.

Diese Studie wurde klimaneutral hergestellt. Der CO₂-Ausstoß wurde durch Klimaschutzprojekte kompensiert.

// Die Krebsforschung hat in den vergangenen Jahren rasante Fortschritte gemacht. Die Chancen, auch mit einer fortgeschrittenen Tumorerkrankung bei guter Lebensqualität deutlich länger zu überleben als noch vor wenigen Jahren, sind spürbar gestiegen. Vor allem die beginnende Überführung von Ergebnissen der Grundlagenforschung in die klinische Praxis hat hier beachtliche Behandlungserfolge gebracht.

Doch trotz aller Erfolge sind viele der rund 300 verschiedenen Krebsarten heute im fortgeschrittenen Stadium nicht heilbar. Hinzu kommt, dass Krebs vor allem eine Erkrankung älterer Menschen ist und so die demographische Entwicklung mit einer steigenden Lebenserwartung zu einer wachsenden Zahl von Erkrankungen führen wird. Nach Angaben der WHO starben im Jahr 2008 weltweit 7,7 Millionen Menschen an Krebs. In den Industrieländern ist Krebs die zweithäufigste Todesursache. Krebs ist damit auf dem besten Weg, zu einer Volkskrankheit der Zukunft zu werden, und stellt eine Herausforderung für alle dar, die sich mit der Bekämpfung dieser Krankheit beschäftigen.

<<



Krebspatienten haben ein Anrecht auf eine qualitativ hochwertige Gesundheitsversorgung, in der sie möglichst rasch von den Fortschritten der Grundlagenforschung profitieren und auf Basis der besten zur Verfügung stehenden Wissensquellen behandelt werden. Gleichzeitig müssen gesundheitliche Leistungen aber trotz knapper Finanzbudgets gerecht verteilt werden. Das gelingt nur mit gezielter Forschung in der Klinik, an der Schnittstelle vom Labor zum Krankenbett und in der Patientenversorgung.

Prof. Peter Albers, Direktor der Urologischen Klinik am Universitätsklinikum Düsseldorf

>>

Gleichwohl ist festzuhalten, dass der medizinische Fortschritt in den vergangenen Jahren zu einer Erweiterung der Therapieoptionen und einer Verbesserung der Behandlungsergebnisse bei vielen Krebsarten geführt hat.

Welche innovativen Therapiekonzepte vielversprechend für die Onkologie sind und wo die Forschung heute bei der Bekämpfung von Krebs steht, schildern renommierte Wissenschaftler in dem vorliegenden Themenkompass Onkologie.

<<

„Wenn wir den Krebs besiegen wollen, müssen wir die zugrundeliegenden Gene verstehen. Jede Veränderung in der Funktion eines Gens kann die Aktivität zahlreicher Gene und Proteine beeinflussen, die an der Selbsterhaltung der Zelle und an der Krankheitsentstehung mitwirken.“

Dr. Renato Dulbecco, amerikanischer Krebsforscher und Nobelpreisträger

>>

Wie steht es eigentlich mit der Wahrnehmung der Onkologie in der Bevölkerung? Sind ihr die neuen Entwicklungen und Therapieformen geläufig? Diesen Fragen gehen wir in einer repräsentativen Bevölkerungsbefragung auf den Grund.

Die Zukunft der Onkologie liegt in einem intelligenten Zusammenspiel aus Prävention, umfassender Diagnostik und maßgeschneiderten Therapien.

Wir wünschen Ihnen eine interessante Lektüre. ||

F.A.Z.-Institut

Wichtige Fortschritte

Mit Hilfe verbesserter Behandlungskonzepte konnten in den vergangenen Jahren große Fortschritte in der Onkologie erzielt werden, die in diesem Themenkompass exemplarisch für die Indikationen Brustkrebs, Hautkrebs und Darmkrebs dargestellt werden. Die Behandlungserfolge wurden insbesondere durch den Einsatz zielgerichteter Therapien und personalisierter Therapiekonzepte möglich, die inzwischen bei vielen Krebsarten den onkologischen Behandlungsalltag prägen.

1 : Krebspatienten sind gut informiert – aber Wissenslücken in der Bevölkerung

Informationsarbeit durch Selbsthilfeorganisationen und der verbesserte Zugang zu Informationen durch das Internet tragen dazu bei, dass viele Krebspatienten über ihre Erkrankung und die Therapiemöglichkeiten sehr gut informiert sind.

Im Unterschied dazu zeigen sich jedoch große Wissenslücken zum Thema Krebs in der Bevölkerung, wie eine aktuelle Trendstudie mit rund 1.000 Teilnehmern zeigt. Die Mehrheit der Befragten schätzt ihr persönliches Krebsrisiko als mittel bis hoch ein, und der Gedanke an Krebs ist mit negativen Assoziationen wie Angst, Hilflosigkeit und Schrecken assoziiert. Dennoch wird der Erfolg von Krebsbehandlungen zuversichtlich eingeschätzt. 87 Prozent der Befragten erwarten, dass sich die Behandlungsmöglichkeiten für Krebskranke in den nächsten 20 Jahren verbessern werden. Die Ergebnisse der Trendstudie zeigen, dass weiterhin Aufklärungsbedarf besteht, um Wissenslücken zu schließen und Ängste in der Bevölkerung zum Thema Krebs abzubauen.

2 : Fortschritte in der Grundlagenforschung – Basis für die personalisierte Onkologie

Durch die enge Kooperation zwischen Grundlagenwissenschaftlern und klinisch tätigen Ärzten konnten Forschungserfolge in den letzten Jahren sehr schnell in die klinische Praxis überführt werden und Krebspatienten zugutekommen.

Dass Krebs nicht gleich Krebs ist und viele Tumoren aufgrund ihrer molekularbiologischen Eigen-

schaften genau klassifiziert werden können, ist die entscheidende Grundlage, um mit Hilfe der Molekular Diagnostik und dem Einsatz innovativer Krebsarzneimittel einen Tumor gezielt bekämpfen zu können. Eine personalisierte Onkologie kann nur auf Basis einer detaillierten molekularen Diagnostik jedes einzelnen Falles erreicht werden. Die unnötige Behandlung von Patienten, deren Tumor nicht über die spezifischen molekularen Merkmale verfügt, gegen die sich das Arzneimittel richtet, wird somit ausgeschlossen.

Die Biomarkerforschung, die spezifische Merkmale einer Krebserkrankung erkennt und mit Hilfe diagnostischer Tests zuverlässig nachweisbar macht, begleitet heute die Entwicklung von vielen Krebsarzneimitteln. Beachtliche Erfolge wurden bereits erzielt – gleichwohl gibt es noch viel Forschungsbedarf, denn längst nicht für jede Krebsart sind heute Biomarker bekannt.

3 : Status quo – Therapieerfolge am Beispiel von Brustkrebs, Hautkrebs und Darmkrebs

Diagnostika und innovative Arzneimittel liefern einen wesentlichen Beitrag zu den Fortschritten in der Krebstherapie. Für erfolgreiche Behandlungskonzepte sind zusätzlich Früherkennungsmaßnahmen, die psycho-onkologische Begleitung und die regelmäßige Nachsorge unerlässlich.

Brustkrebs ist mit einem Anteil von etwa 27 Prozent die häufigste Krebserkrankung der Frau. Je früher Brustkrebs erkannt wird, desto größer sind die Heilungschancen. Das therapeutische Vorgehen ist in den letzten Jahren durch brusterhaltende Therapiekonzepte mit dem Einsatz einer

stadiengerechten medikamentösen Therapie geprägt. Personalisierte Therapiekonzepte können heute bereits mittels tumorbiologischer prognostischer Biomarker (Proteintests, Multigenanalysen) etwa 5.000 bis 10.000 Patienten aufgrund ihres niedrigen Rückfallrisikos eine vorbeugende Chemotherapie ersparen. Zur Behandlung von Brustkrebs gibt es neue zielgerichtete Medikamente, die zum Einsatz kommen.

Bislang galt das metastasierte Melanom („schwarzer Hautkrebs“) als äußerst therapieresistent. Lange gab es in Deutschland nur ein Arzneimittel für die Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms. Die vergangenen Jahre waren geprägt von einer Vielzahl verschiedener Zulassungsstudien beim Melanom, ohne dass wesentliche Fortschritte erreicht wurden. Die Jahre 2011 und 2012 markieren einen Wendepunkt in der Melanomtherapie. Insbesondere in der Immuntherapie und der personalisierten Therapie gelangen große Fortschritte. Sie führten zur Zulassung von zwei neuen Arzneimitteln mit guten Ansprechraten und verlängertem Überleben. Sie geben Anlass zur Hoffnung, dass das bisher als therapieresistent geltende metastasierte Melanom durch eine individuell für den Patienten ausgewählte Therapie angreifbar wird.

Darmkrebs: Mit Hilfe verbesserter Behandlungskonzepte konnte in der vergangenen Dekade das Gesamtüberleben von Patienten mit metastasiertem Kolonkarzinom mehr als verdoppelt werden. Diese Fortschritte wurden möglich durch molekular diagnostische Methoden, verbesserte Operationstechniken und den Einsatz von Chemotherapie in Kombination mit monoklonalen Anti-

körpern gegen einen Wachstumsfaktor (EGFR) auf der Oberfläche des Tumors oder gegen einen Wachstumsfaktor (VEGF), der im Blut zirkuliert.

4 : Vision – Ist Krebs in Zukunft heilbar?

In Zukunft wird es zunehmend möglich sein, manche Krebsarten zu heilen, in anderen Fällen Tumorerkrankungen in den Zustand einer chronischen Erkrankung, bei guter Lebensqualität, zu überführen und der Diagnose „Krebs“ somit den Schrecken zu nehmen.

Für den Krebspatienten wird entscheidend sein, dass zukünftige stratifizierte Therapiekonzepte den Erhalt einer guten Lebensqualität sicherstellen. Zum einen beinhaltet das die Forderung nach sicheren und nebenwirkungsarmen Medikamenten, wofür die stratifizierte Therapie eine gute Voraussetzung bietet. Zum anderen beinhaltet die Sicherstellung einer guten Lebensqualität die Forderung nach anwendungsfreundlichen Darreichungsformen der Krebsmedikamente. Dazu zählen Tabletten oder subkutane Injektionen, die in wenigen Minuten verabreicht werden können.

Zweifellos bleibt der Traum eines jeden Krebsforschers, den einen entscheidenden Schalter zu finden, der allen Krebszellen gemeinsam ist, und diesen zur Induktion des Zelltods (Apoptose) gezielt ausschalten zu können. Wenn dies gelänge, würde nicht nur das Wachstum des Primärtumors, sondern auch das von Metastasen verlangt werden, gestoppt, so dass Krebs auch in fortgeschrittenen Stadien geheilt werden könnte. II

Wissenslücken in der Bevölkerung



Dr. Annika Ollrog
ist Redakteurin und
Analystin im F.A.Z.-Institut
für Management-, Markt-
und Medieninformationen.

Der Gedanke an Krebs ist für die meisten Menschen mit Angst und anderen negativen Gefühlen verbunden. Die Mehrheit der Befragten nimmt durchaus wahr, dass die Zahl der Krebserkrankten in Deutschland seit den 80er Jahren zunimmt. Ihr persönliches Krebsrisiko schätzen sie jedoch selten besonders hoch ein. Über mögliche Ursachen einer Krebserkrankung sowie Behandlungsmethoden wissen die meisten Befragten nur eingeschränkt Bescheid.

// Rund 490.000 Krebsneuerkrankungen werden nach einer aktuellen Schätzung des Robert Koch-Instituts 2012 in Deutschland zu verzeichnen sein (KID, 8. Ausgabe 2012). Bei Frauen ist Brustkrebs mit einem Drittel der Fälle die häufigste Krebsneuerkrankung, bei Männern Prostatakrebs mit einem Anteil von ca. 25 Prozent. An zweiter und dritter Stelle folgen bei beiden Geschlechtern Darm- bzw. Lungenkrebs. Krebserkrankungen sind nach Herz-Kreislauf-Erkrankungen die zweithäufigste Todesursache in Deutschland. Die häufigste Krebstodesursache bei Männern ist Lungenkrebs, bei Frauen Brustkrebs.



Jacqueline Preußer
ist Redakteurin und
Analystin im F.A.Z.-Institut
für Management-, Markt-
und Medieninformationen.

: Persönliche Erfahrungen mit Krebs

Angesichts der hohen Zahl der Krebsneuerkrankungen verwundert es nicht, dass die Mehrheit der Befragten eigene Erfahrungen mit Krebs im Familien- oder Freundeskreis und weiteren persönlichen Umfeld hat. Lediglich 8 Prozent der Befragten hatten bislang noch keine Berührungspunkte mit der Krankheit (siehe Grafik S.7). In der Altersgruppe der unter 30-Jährigen verfügen 22 Prozent über keinerlei Erfahrung mit Krebs.

: Erfahrungen beeinflussen Einschätzung des persönlichen Risikos

Seit 1980 ist die Zahl der jährlichen Krebsneuerkrankungen bei Frauen um 35 Prozent und bei Männern um mehr als 80 Prozent gestiegen. Eine Ursache für diesen Zuwachs ist die veränderte Altersstruktur, insbesondere bei Männern. Tatsache ist, dass seit den 90er Jahren nur noch die Erkrankungsraten der 55- bis 80-jährigen Männer und 45- bis 70-jährigen Frauen zugenommen haben. Dagegen nahmen die Erkrankungsraten jüngerer

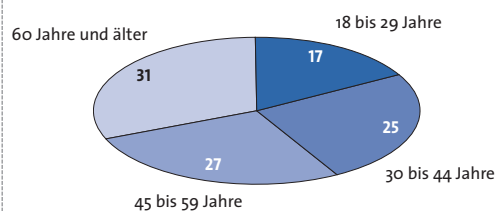
und älterer Personen ab. Wie die Trendstudie zeigt, nimmt die Mehrheit der Befragten (72 Prozent) den Anstieg der Krebserkrankungen durchaus wahr. Diese Wahrnehmung ist erheblich von der eigenen Erfahrung beeinflusst: 86 Prozent der selbst von Krebs Betroffenen sagen, dass die Zahl

Über die Trendstudie

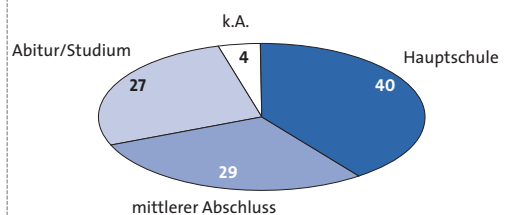
Inwieweit Fakten über Krebs, seine Ursachen und Behandlungsmöglichkeiten in der Bevölkerung bekannt sind und wie diese Fakten von Betroffenen und Nichtbetroffenen wahrgenommen und eingeschätzt werden, war Gegenstand der vorliegenden Trendstudie.

Mit 1.007 befragten Frauen und Männern ist die Erhebung repräsentativ für die volljährigen Personen ab 18 Jahren, die in Privathaushalten in Deutschland leben und Deutsch sprechen. 51 Prozent der Befragten sind Frauen, 49 Prozent sind Männer.

Alter (in %)



Höchster Schulabschluss (in %)



Quellen: Roche Pharma AG; F.A.Z.-Institut.

:Unbedarf
Über ein Fünftel der
unter 30-Jährigen
hat keine Erfahrung
mit Krebs.

Die meisten Menschen haben eigene Erfahrungen mit Krebs

(Angaben zu Erfahrungen mit Krebs; in % der Befragten)¹⁾

In der Familie oder im Freundeskreis ist oder war jemand von Krebs betroffen.	79
Im weiteren Umfeld ist oder war jemand von Krebs betroffen (z.B. Bekannte, Kollegen, Nachbarn).	75
Befragte(r) selbst ist oder war von Krebs betroffen.	8
Befragte(r) hat gar keine Erfahrung mit Krebs.	8

¹⁾ Mehrfachnennungen möglich.

Quellen: Roche Pharma AG; F.A.Z.-Institut.

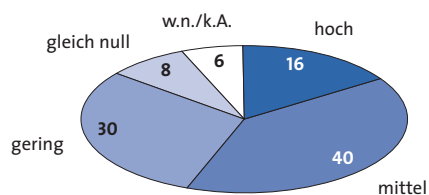
der Erkrankten gestiegen sei. Im Gegensatz dazu ist fast ein Drittel der Nichtbetroffenen der Ansicht, die Zahl sei gesunken.

In Analogie dazu beeinflusst die persönliche Erfahrung auch die Einschätzung des Risikos, selbst an Krebs zu erkranken. 16 Prozent aller Befragten bewerten ihr Risiko für eine Krebserkrankung als „hoch“ und 8 Prozent als „gleich null“. In der Gruppe derer, die selbst noch keine Erfahrung mit Krebs haben, geben annähernd doppelt so viele (15 Prozent) ihr persönliches Risiko mit „gleich null“ an.

Männer sehen ihr persönliches Krebsrisiko kritischer als Frauen: 62 Prozent der Männer und 50 Prozent der Frauen gehen davon aus, ein „hohes“ oder „mittleres“ Risiko für eine Krebserkrankung zu haben. Besonders pessimistisch sind die Einschätzungen der 30- bis 59-Jährigen: Sie charakterisieren ihr persönliches Krebsrisiko mehrheitlich als „hoch“ bzw. „mittel“. Dagegen ist die aus statistischer Sicht am stärksten betroffene Gruppe der über 60-Jährigen überdurchschnittlich optimistisch. 12 Prozent sind der Meinung, ihr persönliches Krebsrisiko sei „gleich null“.

Viele Menschen gehen davon aus, selbst einmal an Krebs zu erkranken

(Einschätzung des Risikos, selbst im Laufe des Lebens einmal an Krebs zu erkranken; in % der Befragten)



Quellen: Roche Pharma AG; F.A.Z.-Institut.

: Krebs macht Angst

Der Gedanke an Krebs ist für 72 Prozent der Befragten mit negativen Assoziationen wie Angst, Hilflosigkeit und Schrecken verbunden. Viele Befragte nennen in diesem Zusammenhang auch den Tod bzw. die Angst vor dem Tod. Interessant ist, dass hier nicht unbedingt reale Erfahrungen der Befragten zugrunde liegen: Nur 55 Prozent der selbst von Krebs Betroffenen äußern Assoziationen wie Angst, Hilflosigkeit oder Schrecken. Umgekehrt löst der Gedanke an Krebs jedoch bei 69 Prozent derer, die keine Erfahrung mit der Krankheit haben, diese negativen Emotionen aus.

: Wissen über Ursachen lückenhaft

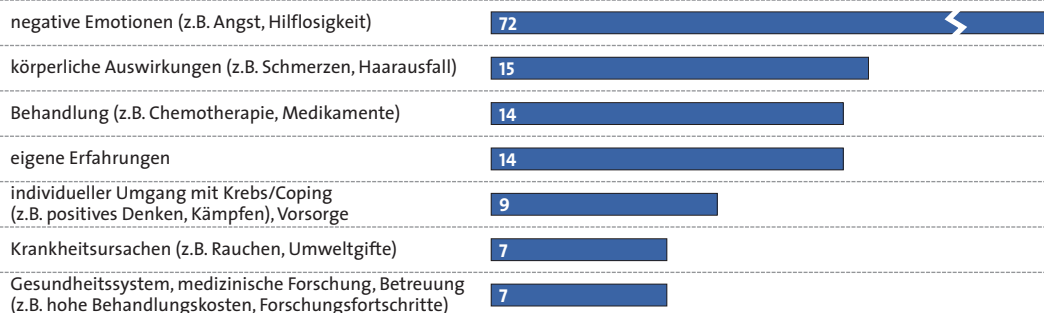
Die häufigsten Ursachen für Krebserkrankungen sind nach Angaben der Weltkrebsorganisation Union for International Cancer Control (UICC) Tabakkonsum, übermäßiger Alkoholgenuss, hohe Sonnenbelastung und Übergewicht. Rund 40 Prozent aller Krebserkrankungen könnten durch eine gesunde Lebensweise vermieden werden. Offenbar ist dies den Befragten nicht vollumfänglich bewusst. Während Rauchen und UV-Strahlung der Mehrheit als Risikofaktoren bekannt sind, halten nur 63 Prozent starken Alkoholgenuss und 41 Prozent Übergewicht für gefährlich. Die Unterschätzung der beiden Risikofaktoren Alkoholgenuss und Übergewicht ist dabei unabhängig vom Bildungsniveau der Befragten.

Im Bewusstsein der Befragten präsenter sind krebsauslösende Faktoren, die in den Medien immer wieder für Schlagzeilen sorgen. Dazu gehören Umweltbelastungen (Staub oder Abgase), Chemikalien (Lösungsmittel) oder Risikofaktoren (Acrylamid, Nitrosamine), die bei starker Erhitzung von bestimmten Lebensmitteln entstehen können. Je-

: Übergewicht – nach WHO-Angaben Risikofaktor für die Entstehung von Darmkrebs, Speiseröhrenkrebs oder Gebärmutterkrebs

Der Gedanke an Krebs löst häufig Angst aus

(Assoziationen, die die Befragten haben, wenn sie an die Krankheit Krebs denken; in % der Befragten)¹⁾



¹⁾ Offene Frage ohne Antwortvorgaben, daher hohe Streuung der Antworten; Mehrfachnennungen möglich.
Quellen: Roche Pharma AG; F.A.Z.-Institut.

: Krebs und Lebensstil
Vier von zehn Krebserkrankungen könnten durch gesunde Lebensweise vermieden werden.

weils mehr als 70 Prozent der Befragten wissen, dass diese Faktoren Krebs auslösen können. Weniger als die Hälfte der Befragten (43 Prozent) ist sich bewusst, dass chronische Infektionen beispielsweise mit Hepatitisviren oder humanen Papillomviren (HPV) zu Krebs führen können.

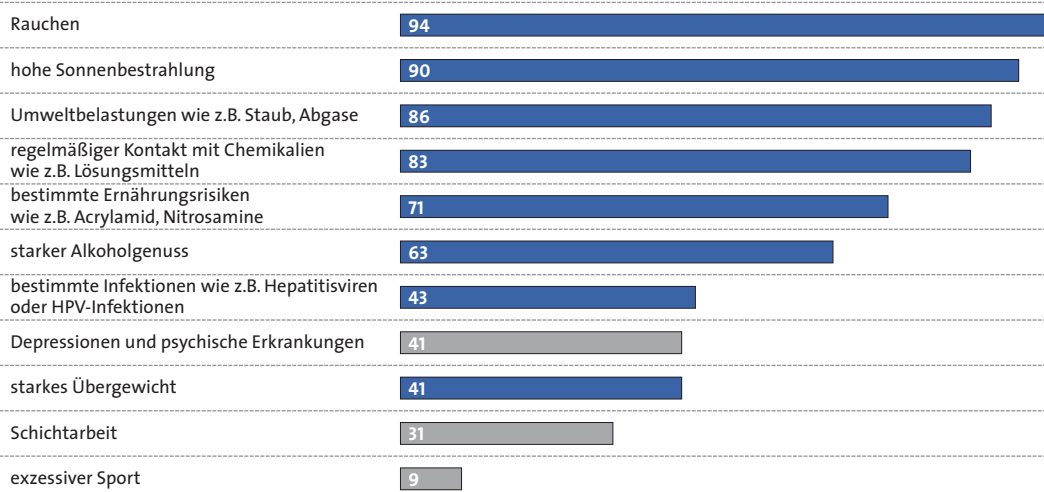
einschätzungen und Mythen hin. So werden Depressionen und psychische Erkrankungen, Schichtarbeit und exzessiver Sport als mögliche Krebsursachen genannt. Direkte Zusammenhänge mit einer Krebserkrankung sind jedoch für keinen dieser Faktoren wissenschaftlich bewiesen. Besonders häufig gehen die Befragten davon aus, dass Depressionen und psychische Erkrankungen Krebs auslösen könnten. Unabhängig von ihrem Bildungsgrad nennen 41 Prozent einen solchen Zusammenhang. Das sagen auch 41 Prozent derer, die selbst an Krebs erkrankt sind oder waren.

: Fehleinschätzungen zu Krebsursachen

Die Frage nach den Krebsursachen zeigt nicht nur Wissenslücken auf, sondern weist auch auf Fehl-

Rauchen und Sonneneinstrahlung sind die bekanntesten Risikofaktoren

(Faktoren, die nach Einschätzung der Befragten zur Entstehung von Krebserkrankungen beitragen; in % der Befragten)¹⁾



¹⁾ Mehrfachnennungen möglich.

Quellen: Roche Pharma AG; F.A.Z.-Institut.

Die personalisierte Medizin ist weitgehend unbekannt

(Begriffe zur Behandlung von Krebs, die die Befragten nach eigener Einschätzung kennen und erklären könnten; in % der Befragten)¹⁾

Chemotherapie	64
Strahlentherapie	54
Stammzellentherapie	37
Hormontherapie	22
palliativmedizinische Behandlung	19
zielgerichtete Krebstherapie	16
Immuntherapie	16
Misteltherapie	12
personalisierte Medizin	4

¹⁾ Mehrfachnennungen möglich.

Quellen: Roche Pharma AG; F.A.Z.-Institut.

: Keine Vorstellung
Selbst Betroffene können mit den Begriffen „gezielte Krebstherapie“ und „personalisierte Medizin“ meist nichts anfangen.

Dieses Ergebnis spricht dafür, dass der rund 50 Jahre alte Mythos der sogenannten Krebspersönlichkeit (Typus carcinomatosus) in unserer Gesellschaft nach wie vor präsent ist. Wissenschaftler vermuteten damals, dass Menschen mit besonderen Persönlichkeitseigenschaften ein besonderes Risiko hätten, an Krebs zu erkranken. Als besondere Risikofaktoren galten unter anderem die Neigung zu depressiven Reaktionen und eine geringe soziale Aktivität. Bis heute gibt es keine wissenschaftliche Evidenz für einen solchen Zusammenhang.

: Chemotherapie* ist der bekannteste Begriff

Im Spektrum der Begrifflichkeiten rund um die Behandlung von Krebs sind die Chemotherapie und die Strahlentherapie* einer Mehrheit der Befragten bekannt. 64 bzw. 54 Prozent aller Befragten kennen diese Begriffe. Vor allem selbst von Krebs betroffene Befragte kennen sich aus: Rund 70 Prozent könnten nach eigenen Angaben erklären, was eine Strahlen- bzw. Chemotherapie ist. Dagegen sind neuere Begriffe wie Immuntherapie*, zielgerichtete Krebstherapie (jeweils 16 Prozent) und die personalisierte Medizin (4 Prozent) kaum bekannt. Das gilt auch für die selbst von Krebs Betroffenen, obwohl diese Begriffe bei der Behandlung von Darm-, Brust- oder Lungenkrebs bereits seit einigen Jahren etabliert sind. Während die Im-

muntherapie den Tumor indirekt über eine Aktivierung des Immunsystems angreift, basieren die zielgerichtete und die personalisierte Therapie darauf, den Tumor direkt auf molekularer bzw. genetischer Ebene zu bekämpfen. Zielgerichtete Krebstherapien blockieren gezielt bestimmte Wachstums- und Stoffwechselforgänge in Tumorzellen.

Personalisierte Medizin bedeutet, die Behandlungen auf den Patienten zuzuschneiden und die Arzneimittel noch treffsicherer zu machen. Der Einsatz personalisierter Medikamente erfolgt zielgerichtet bei den Patienten, denen sie am besten helfen. Dabei werden die Medikamente ganz gezielt auf bestimmte Gruppen von Patienten mit ähnlichen Merkmalen in ihrer genetischen Ausstattung oder den molekularen Mechanismen ihrer Krankheit zugeschnitten. So wird beispielsweise ein neues personalisiertes Arzneimittel zur Behandlung des malignen Melanoms nur bei den Patienten eingesetzt, deren Tumor eine bestimmte Mutation aufweist. Ob diese Mutation im Tumorgewebe vorliegt, wird vor Beginn der Behandlung durch einen diagnostischen Begleittest festgestellt.

: Zuversichtliche Einschätzungen zum Therapieerfolg

Überlebensaussichten und Heilungschancen für Krebskranke werden von vielen Faktoren beeinflusst. Die Prognose hängt unter anderem davon ab, welche Organe vom Krebs befallen sind und in

* Gekennzeichnete Begriffe werden im Glossar ab Seite 28 erläutert.

welchem Stadium der Krebs erkannt wurde. Weitere Faktoren sind das Alter und der allgemeine Gesundheitsstatus (Begleiterkrankungen) des Patienten. Seit den 80er Jahren hat sich die 5-Jahres-Überlebensrate für Krebskranke in Deutschland merklich verbessert: Sie beträgt für Männer derzeit 53 Prozent, für Frauen 60 Prozent. Immer häufiger gelingt es, verschiedene Krebsformen durch effektive Therapiekonzepte in den Status einer chronischen Krankheit zu überführen oder zu heilen.

Der damit verbundene Optimismus der Forschung spiegelt sich auch in der Bevölkerung wider. Bei der Einschätzung des Erfolgs von Krebsbehandlungen zeigen sich die Befragten eher zuversichtlich. 63 Prozent beschreiben die Heilungschancen als „mittel“. 16 Prozent glauben an „hohe“ Heilungschancen. Hier handelt es sich vor allem um Befragte, die selbst an Krebs leiden: Ein Viertel von ihnen nennt „hohe“ Heilungschancen. Nur insgesamt 12 Prozent aller Befragten bezeichnen die Heilungschancen für jemanden, der heute an Krebs erkrankt, als „gering“ bzw. „gleich null“.

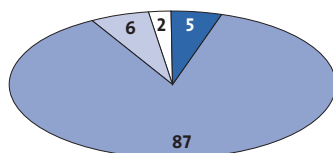
: Hoffnung auf erfolgreiche neue Behandlungsmöglichkeiten

In Bezug auf die zukünftigen Erfolge der medizinischen Forschung ist die Mehrheit der Befragten zuversichtlich: 87 Prozent denken, dass sich die Behandlungsmöglichkeiten für Krebskranke in den nächsten 20 Jahren verbessern werden. 5 Prozent sind sogar davon überzeugt, dass Krebs in Zukunft

: Zähes Verfahren
Bis zur Zulassung einer neuen Substanz vergehen bis zu 15 Jahre.

Befragte erwarten starke Verbesserung der Behandlungsmöglichkeiten

(Einschätzung zum Erfolg von Krebstherapien in den kommenden 20 Jahren; in % der Befragten)

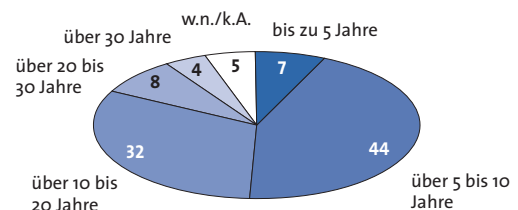


- Krebs wird in Zukunft heilbar sein.
- Krebs wird auch in Zukunft nicht vollständig heilbar sein. Die Behandlungsmöglichkeiten werden sich aber stark verbessern.
- Es wird keine nennenswerten Fortschritte in der Krebstherapie geben.
- weiß nicht/keine Angabe (w.n./k.A.).

Quellen: Roche Pharma AG; F.A.Z.-Institut.

Entwicklung von Krebsmedikamenten dauert oft länger, als viele annehmen

(Schätzung der für die Entwicklung eines neuen Krebsmedikamentes benötigten Forschungszeit; in % der Befragten)



Quellen: Roche Pharma AG; F.A.Z.-Institut.

geheilt werden kann. Pessimistisch geben sich lediglich 6 Prozent aller Befragten. Sie erwarten keine nennenswerten Fortschritte in der Krebstherapie.

: Forschungsaufwand wird unterschätzt

Die Entwicklung eines neuen Arzneimittels beinhaltet umfangreiche Tests zur Sicherheit und Wirksamkeit: Zunächst wird der Wirkstoff vorklinisch, z.B. an Zell- und Gewebekulturen, erprobt. Danach folgen die einzelnen Phasen der klinischen Prüfung, die ca. fünf Jahre dauern. Von den Gesundheitsbehörden zugelassen wird ein neues Medikament nur bei positiver Nutzen-Risiko-Bewertung. Das Deutsche Krebsforschungszentrum geht davon aus, dass der Weg einer neuen Substanz von der Entwicklung bis zur Zulassung und Markteinführung ca. zehn bis 15 Jahre dauert. Nicht immer ist dies den Menschen auch bewusst: Die meisten Befragten gehen davon aus, dass die Entwicklung eines neuen Krebsmedikaments maximal zehn Jahre dauert. 7 Prozent gehen von einer maximal fünfjährigen Entwicklungsdauer aus.

: Fazit

Die Ergebnisse der Trendstudie zeigen, dass weiterhin Aufklärungsbedarf besteht, um Wissenslücken und Ängste in der Bevölkerung zum Thema Krebs zu verringern. Informationen über neue Begrifflichkeiten wie die personalisierte Medizin können dazu beitragen, die Möglichkeiten und Erfolgsaussichten aktueller und zukünftiger Krebstherapien besser zu verstehen. II

Personalisierte Onkologie

In wohl keinem anderen Gebiet der Medizin haben sich die Ergebnisse der Grundlagenforschung in den vergangenen Jahren ähnlich drastisch auf die klinische Wirklichkeit ausgewirkt wie in der Onkologie. Der Erfolg zielgerichteter Therapien hat die Behandlungsoptionen bei hämatologischen und onkologischen Neoplasien wesentlich bereichert. Doch trotz mancher Erfolge zielgerichteter Therapeutika stehen wir erst am Beginn einer neuen Ära personalisierter Onkologie.

// Die enge Zusammenarbeit sowie der ständige Austausch zwischen klinisch tätigen Ärzten und Grundlagenwissenschaftlern innerhalb der Comprehensive Cancer Center und deren Organisation in kooperativen CCC-Netzwerken sowie dem Deutschen Konsortium für translationale Krebsforschung (DKTK) forcieren dabei einen raschen Wissenszuwachs. Mit der Möglichkeit einer exakten molekularen Diagnostik mittels Hochdurchsatzsequenzierung und der Verfügbarkeit verschiedener zielgerichteter Medikamente und moderner Immuntherapeutika wurden die grundsätzlichen Voraussetzungen für eine individualisierte Onkologie geschaffen. Dennoch stellt die praktische Umsetzung patientenbezogener molekularer Diagnostik und innovativer translationaler Studienkonzepte weiterhin eine große Herausforderung dar.

: Erste Therapieerfolge

Studien mit dem Tyrosinkinaseinhibitor Imatinib zeigten uns vor etwas mehr als zehn Jahren eindrucksvoll, dass die chronische myeloische Leukämie durch gezielte Blockade des krankhaft veränderten BCR-ABL-Genprodukts erfolgreich therapiert werden kann. Andere zielgerichtete Therapieansätze bei malignen Erkrankungen ergänzten oder verdrängten zuvor etablierte, mäßig wirksame Chemotherapiestandards. Mit durchaus unterschiedlicher Spezifität inhibieren diese Medikamente einzelne Substrate alterierter Signalkaskaden. Daraus resultiert in Monotherapie oder in Kombination mit konventioneller Chemotherapie bei bestimmten Krebserkrankungen ein therapeutischer Nutzen. Für bestimmte Krebsarten sind bereits Medikamente aus der Klasse der Tyrosinkinaseinhibitoren zugelassen. Zu den ersten zählten Erlotinib zur Behandlung des

nichtkleinzelligen Bronchial- und des Pankreaskarzinoms sowie mehrere Präparate zur Therapie des zuvor systemisch kaum beeinflussbaren Nierenzellkarzinoms. Hier ließ sich eine Verdopplung der Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung erreichen, die sich in einem signifikant verbesserten Gesamtüberleben der Patienten widerspiegelte.

Ein weiteres eindrucksvolles Beispiel stellen BRAF-Kinase-Inhibitoren in der Therapie des malignen Melanoms dar. So konnte durch den Einsatz eines BRAF-Kinase-Inhibitors* bei Patienten mit metastasiertem malignen Melanom und entsprechender BRAF-Genmutation im Vergleich zu konventioneller Chemotherapie eine Verbesserung der Ansprechrate von 5 auf 48 Prozent erreicht werden, die sich bei ansprechenden Patienten in eine etwa sechs Monate anhaltende Verlängerung des Gesamtüberlebens übertrug. Hunderte zielgerichteter Medikamente mit unterschiedlichsten Angriffspunkten innerhalb relevanter intrazellulärer Signalübermittlungswege befinden sich heute in verschiedenen Phasen klinischer Prüfungen.

Während in den vergangenen Jahrzehnten viele immuntherapeutische Ansätze mit einer vergleichsweise unspezifischen Stimulation des Immunsystems einhergingen und nur bei wenigen malignen Erkrankungen prognoseverbessernd wirksam waren, verfolgen die aktuellen immuntherapeutischen Überlegungen das Ziel einer tumorspezifischen Immunantwort. Durch den Einsatz von Antikörpern wie Ipilimumab oder Anti-PD1-Antikörpern gelingt es zunehmend, diejenigen Mechanismen zu hemmen, durch die sich Tumorzellen der Kontrolle durch das Immunsystem entziehen. Mittlerweile ist Ipilimumab in der Behandlung des malignen Melanoms zugelassen und befindet sich bei weiteren Indikationen in klinischer Prüfung.



Prof. Dr. med. Christof von Kalle ist Direktor des Nationalen Centrums für Tumorerkrankungen (NCT) in Heidelberg.



Dr. med. Christoph Heining ist Facharzt für Innere Medizin, Hämatologie und internistische Onkologie am Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) in Heidelberg.

Dass die Wirksamkeit bei den meisten zielgerichteten oder immuntherapeutischen Therapieansätzen temporär ist und deutlich unter den herausragenden Resultaten liegt, die durch den Einsatz von Imatinib bei der CML erreicht wurden, ist dabei nicht verwunderlich. Während diese Erkrankung im Wesentlichen von der BCR-ABL-Tyrosinkinase und damit einem einzigen veränderten Genprodukt abhängig ist, das gezielt inhibiert wird, akquirieren Zellen bei anderen malignen Neoplasien während der Leukämie- bzw. Karzinogenese eine Vielzahl genetischer Veränderungen, so dass hier die Blockade nur eines Signalübermittlungswegs nicht dauerhaft erfolgversprechend sein kann.

: Detaillierte molekulare Diagnostik ist notwendig

: Krebs ist eine erworbene genetische Erkrankung.

Krebs ist in seiner Entstehung im Wesentlichen eine erworbene genetische Erkrankung, bei der Zellen jeweils multiple genetische Veränderungen aufweisen. Daher sehen Malignome verschiedener Individuen zwar ähnlich aus, letztendlich hat aber möglicherweise fast jede einzelne Tumorerkrankung ihre individuelle Gensignatur. Eine tatsächlich individualisierte Onkologie kann daher nur auf dem Boden einer detaillierten molekularen Diagnostik jedes einzelnen Falles erreicht werden.

Diese Ausgangslage erzeugt eine Reihe von Erfordernissen. Der erste, aber auf Dauer nicht einzige Schritt hin zu einer umfassenden molekularen Diagnostik muss dabei die Ermittlung aller tumor-auslösenden Genmutationen sein.

Der Vergleich von Gensequenzen gesunden Gewebes mit dem veränderten Genom der malignen Zellen eines Patienten kann dabei die genetischen Veränderungen sichtbar machen, die während der Karzinogenese angehäuft wurden. Dies hilft, therapierbare molekulare Veränderungen gezielt zu erkennen. Durch systematische genomische Analysen bei verschiedenen Krebsarten zum Beispiel im Rahmen des internationalen Krebsgenomkonsortiums (ICGC) wächst das Wissen um molekulare Veränderungen der Karzinogenese stetig.

Erst seit vergleichsweise kurzer Zeit besteht die technische Möglichkeit, das komplette Genom einer menschlichen Zelle mit Kosten von derzeit etwa 10.000 Euro pro Fall zu sequenzieren. Noch bis vor wenigen Jahren waren die entsprechenden Analysen um ein Vielfaches teurer und dauerten deutlich länger. Die aktuelle Kostenentwicklung wird innerhalb weniger Jahre die Möglichkeit eröffnen, eine entsprechende Diagnostik an Krebszentren für jeden Patienten anbieten zu können. Ziel bis dahin wird es sein, die Ganzgenomanalytik zunächst vor allem innerhalb klinischer Prüfungen zu nutzen, um Patienten das für sie optimale Studienprotokoll zu vermitteln. Auch werden, wie bereits bei akuten Leukämien etabliert, zunehmend genetische Aspekte der individuellen Erkrankung in die Klassifikationen einfließen. Neben Ursprungsorgan und morphologischen Kriterien des Tumors werden damit das Vorhandensein bzw. Fehlen genetischer Veränderungen zu wichtigen Faktoren für die exakte Diagnosestellung und die resultierende Therapieentscheidung.

Dennoch werden auch durch die genomische Diagnostik nicht alle biologischen Eigenschaften maligner Zellen abgebildet, da zelleigene Proteine, den jeweiligen Anforderungen folgend, durch zahlreiche Mechanismen modifiziert werden können. Die Proteomik, die sich mit der Erforschung dieser hochdynamischen Vorgänge auf Proteinebene beschäftigt, stellt einen weiteren wichtigen Baustein für zukünftige diagnostische und therapeutische Entwicklungen dar. In Abhängigkeit vom jeweiligen Studienkonzept kann daher eine proteomische oder auch tumorimmunologische Analytik sinnvoll und notwendig sein.

Durch eine detaillierte molekulare Diagnostik werden zudem entscheidende Erkenntnisse erwartet, welche die Vorbeugung und Früherkennung von Krebserkrankungen erleichtern, so dass bereits die Entstehung vermeidbarer Tumoren durch unser Verhalten abgewendet oder die Erkrankung in einem frühen Stadium entdeckt werden kann. So könnten noch deutlich mehr Patienten durch einen einzigen Schritt geheilt werden, der heute schon für die Mehrzahl der Patienten kurativ ist: die chirurgische Entfernung des rechtzeitig diagnostizierten, noch lokalisierten Tumors.

: Neue Herausforderungen

Aus den geschilderten Entwicklungen ergeben sich zum Teil großartige Möglichkeiten, aber auch vielfältige inhaltliche und logistische Herausforderungen. Eine zeit- und ressourceneffektive Weiterentwicklung der personalisierten Medizin erfordert eine besondere Infrastruktur. Das bedeutet, die zunehmend komplexeren Abläufe bei Diagnose und Therapie zu standardisieren, damit innovative Konzepte schnell in die klinische Anwendung gebracht werden können. Die bisher übliche Erprobung von Einzelmedikamenten in drei aufwendigen Studienphasen wird dabei den Erfordernissen molekularer Kombinationstherapien, deren Substanzen möglicherweise einzeln wirkungslos sind, und die oftmals nicht vom gleichen Hersteller stammen, nicht mehr gerecht. Unzeitgemäß für die klinische Prüfung innovativer zielgerichteter Medikamente erscheint zudem eine Patientenrekrutierung, die sich wie bislang größtenteils auf rein morphologisch bestimmte Tumorarten beschränkt.

Zielgerichtete molekulare Veränderungen, die innerhalb der Studie adressiert werden, müssen in Zukunft das wesentliche Einschlusskriterium darstellen. Neue klinische Prüfungsstrukturen müssen daher auf der Grundlage intensivierter molekularer Diagnostik definiert und im regulatorischen Kontext abgebildet werden, um rascher zum Patienten zu gelangen als bisher üblich. Translationszentren wie dem Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen und den anderen von der Deutschen Krebshilfe geförderten onkologischen Spitzenzentren, den Universitätsklinika, der Helmholtz-Gemeinschaft, Großforschungseinrichtungen wie dem DKFZ und den Max-Planck-Instituten ebenso wie den Bundesministerien für Bildung und Forschung (BMBF) und für Gesundheit (BMG) kommt hier als Taktgeber eine besondere, nur gemeinschaftlich zu bewältigende Aufgabe zu. Sie ist groß und schwierig, aber mit Hinblick auf die darin liegenden Bedürfnisse und Chancen unserer Patienten außerordentlich wichtig. ||

: Translationszentren sind zunehmend gefordert.

„Patienten sind heute informiert“



Ralf Rambach
ist Vorsitzender der
Deutschen Leukämie- &
Lymphom-Hilfe (DLH).

Die Deutsche Leukämie- & Lymphom-Hilfe (DLH) ist eine Dachorganisation von über 90 Selbsthilfeinitiativen für Erwachsene mit Leukämien und Lymphomen. Sie fördert lokale und regionale Selbsthilfeinitiativen und vertritt die Interessen der Erkrankten gegenüber der Politik, den Krankenkassen, ärztlichen Organisationen und anderen Institutionen. Im Interview spricht ihr Vorsitzender über die Bedeutung der Selbsthilfe, über Behandlungsmöglichkeiten und darüber, wie Betroffene mit ihrer Krankheit umgehen.

▽ Herr Rambach, wofür steht die DLH, und welche Ziele verfolgt sie?

▲ Als Bundesverband der Selbsthilfeorganisationen verfolgen wir zwei Ziele: Erstens wollen wir Patienten, die an onkologischen Blutsystemerkrankungen leiden, direkt unterstützen. Wir bieten praktische Informationen und die Möglichkeit, sich über persönliche Empfindungen und Erfahrungen im Zusammenhang mit der Krankheit auszutauschen. Viele Patienten schöpfen daraus neue Kraft. Zweitens beschäftigen wir uns mit kollektiven Patientenrechten. Das heißt, wir fassen die Einzelproblematiken zusammen und machen Lobbyarbeit für unsere Patienten.

▽ Mit welchen Fragen bzw. mit welchen Problemen wenden sich Menschen an die DLH?

▲ Am Anfang steht meist ein großes Informationsbedürfnis. Unser Team in der DLH-Geschäftsstelle beantwortet jährlich über 4.000 Anfragen. Oftmals geht es dabei um nähere Informationen zur jeweiligen Erkrankung und zu Therapiemöglichkeiten. Hier leisten wir „Übersetzungsarbeit“ und sind Wegweiser im Labyrinth Gesundheitswesen. Wir helfen, den richtigen Fachmann, die richtigen Informationen zu finden. Genauso gilt dies für psychoonkologische Unterstützungsmöglichkeiten oder soziale Aspekte.

▽ Wie können Sie als Selbsthilfeorganisation die Betroffenen sonst noch unterstützen?

▲ Neben der Informationsarbeit ist es vor allem die Arbeit in der Gruppe, das Zusammenkommen mit anderen Erkrankten, das vielen Betroffenen hilft. Nicht jeder Mensch hat das Bedürfnis, sich

auszutauschen. Wer es aber hat, der findet in unseren Selbsthilfegruppen Partner, die über eine Kompetenz verfügen, die kein Arzt, kein Psychologe und kein Rechtsanwalt mitbringen: die Kompetenz der Selbstbetroffenheit. Ein Betroffener hat einen anderen Zugang zu seiner Krankheit. So haben wir auch einen anderen Zugang zueinander.

▽ Finden Sie als DLH politisch das Gehör, das Sie sich wünschen?

▲ Die Interessenvertretung ist ein schwieriges Geschäft, da die Strukturen durch die etablierten Verbände recht zementiert sind. Wir als DLH fühlen uns durch die Mitgliedschaft in der Bundesarbeitsgemeinschaft (BAG) Selbsthilfe und im Paritätischen Gesamtverband gut aufgehoben und mit genügend Gehör versehen – immer gemessen an dem, was möglich ist. Aber es ist natürlich eine Frage des Selbstverständnisses, ob Selbsthilfeorganisationen sich überhaupt in die Politik einmischen wollen. In der DLH gewinnt die politische Arbeit an Bedeutung. So bin ich unter anderem als ständiger Patientenvertreter Mitglied in einer Arbeitsgruppe des Gemeinsamen Bundesausschusses, und ich sitze in zwei Klinikvorständen. In solchen Runden habe ich die Möglichkeit, auf Augenhöhe mit Entscheidungsträgern zu verhandeln.

▽ Wie haben sich die Behandlungsmöglichkeiten von Leukämien und Lymphomkrankheiten in den vergangenen Jahrzehnten verändert?

▲ Die Diagnosen werden präziser. Wir wissen immer häufiger, welche molekularen Veränderungen der Erkrankung zugrundeliegen, und können besser einschätzen, ob das, was wir gegen die Krankheit einsetzen wollen, sinnvoll ist. Vor zehn

: Informationsbedürfnis
DLH beantwortet
jährlich mehr als
4.000 Anfragen.

Jahren etwa hat man gesagt: „Wir versuchen es mit dieser Chemotherapie. Bei 60 Prozent der Patienten schlägt sie an.“ Heute sind Therapien eher auf die jeweilige molekulare Risikosituation zugeschnitten. Die Behandlungen sind treffsicherer.

▽ Wie stehen die Heilungschancen für Leukämie- und Lymphomkranke heute?

▲ Insgesamt haben wir eine stetige Verbesserung des Überlebens. Nebenwirkungen und Spätfolgen der Therapien nehmen zum Teil ab. Es wäre vermessen zu sagen, dass die Heilungschancen gut sind. Aber sie sind deutlich besser als vor zehn Jahren. Das gilt nicht für alle Leukämie- und Lymphompatienten, aber für eine ganze Menge von ihnen. Es ist schön für mich zu sehen, dass die Medizin eine Krankheit wie die chronische myeloische Leukämie (CML) heute medikamentös stoppen oder in einem chronischen Zustand halten kann.

▽ Sie selbst erkrankten vor über zehn Jahren an einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL). Wie und mit welchem Erfolg wurden Sie behandelt?

▲ 1998 wurde ich per Zufallsbefund diagnostiziert. Ich war damals Geschäftsführer in einem Logistikunternehmen, Anfang 50 und damit eigentlich zu jung für die Krankheit. Bei einer CLL wartet man meist ab, ob die Krankheit Beschwerden verursacht, und beginnt erst dann mit einer Therapie. Ich habe also erst mal weitergemacht wie zuvor. 2001 hat sich meine Gesundheit verschlechtert. Ich hatte mehrere Chemotherapien und eine autologe Stammzellentransplantation, bei der mir Stammzellen entnommen und wieder übertragen wurden. Seit 2004 bin ich nach einer langen Erholungsphase beschwerdefrei und brauche keine die Krankheit betreffenden Medikamente.

▽ Wo sehen Sie in der Behandlung von Leukämien und Lymphomkrankheiten den größten Forschungs- bzw. Verbesserungsbedarf?

▲ Meines Erachtens ist der von den Wissenschaftlern eingeschlagene Weg der Erforschung der zugrundeliegenden molekularen Veränderungen goldrichtig: Es geht darum zu klären, welche Defekte die Krankheit auslösen, um gezieltere Therapien entwickeln zu können. Ich finde aller-

dings, dass die klinische Forschung von staatlicher Seite und den Kostenträgern viel zu wenig unterstützt wird. Die Pharmaunternehmen tun viel, aber sie sind Unternehmen und müssen Geld verdienen. Sie können nicht für alle Krankheiten neue Therapien entwickeln, sondern müssen sich fokussieren. Vor allem wenn es um sehr seltene Krankheiten geht, ist auch die öffentliche Hand als Geldgeber für die klinische Forschung gefragt.

▽ Wie wichtig ist es, dass sich der Patient selbst aktiv mit seiner Krankheit beschäftigt?

▲ Nur wer sich mit seiner Krankheit beschäftigt, kann sie verarbeiten. Das ist ganz wichtig. Wenn Ihnen etwas Lebensbedrohliches passiert, müssen Sie sich damit auseinandersetzen und eine neue Perspektive auf Ihr Leben entwickeln.

▽ Gehen die Betroffenen heute anders mit ihrer Krankheit um als in den 80er oder 90er Jahren?

▲ Die Patienten sind heute viel besser informiert. Und es scheint mir, dass die Betroffenen auch eher bereit sind, über ihre Krankheit zu reden und sich aktiv mit ihr zu beschäftigen.

▽ Hat sich das Verhältnis von Arzt und Patient Ihrer Ansicht nach verändert?

▲ Die Ärzte müssen sich auf den informierten Patienten einstellen. Ihre Arbeit wird transparenter. Sie müssen bereit sein, ihr Tun in Frage stellen zu lassen. Ein guter Arzt wird heute nicht mehr komisch reagieren, wenn sich ein Patient zum Beispiel eine Zweitmeinung einholen möchte.

▽ Was ist Ihre Vision von Selbsthilfe, sagen wir für die kommenden 20 Jahre?

▲ Erstens hoffe ich, dass wir dann das haben, was wir jetzt als Leitbild vor uns hertragen: den kompetenten Patienten, der gut informiert ist und den Mut hat, seinen Arzt so lange zu fragen, bis er versteht, was dieser ihm sagt. Zweitens muss rechtlich abgesichert sein, dass der Patient mündig sein darf. Wir brauchen ein gesetzliches Fundament, das uns erlaubt, die Patientenrechte durchzusetzen. ||

: Bewältigung
Nur wer sich mit der Krankheit auseinandersetzt, kann sie verarbeiten.

: Transparenz
Ärzte müssen bereit sein, ihr Tun in Frage stellen zu lassen.

Therapieerfolg bei Brustkrebs



Prof. Dr. med. Dr. h.c.
Wolfgang Eiermann
vom Interdisziplinären
Onkologischen Zentrum
(IZO) in München.

Die breite Facette des Krankheitsbildes Brustkrebs und ihre verschiedenen Therapiebausteine bieten viele Möglichkeiten zur klinikbezogenen und patientenorientierten Forschung. Professor Eiermann und seine Mitarbeiter waren unter anderem an der klinischen Entwicklung des Antikörpers Trastuzumab beteiligt. Trastuzumab zählt zu den bahnbrechendsten Entwicklungen der vergangenen Jahre und leitete die Ära der personalisierten Therapie beim HER2-positiven Mammakarzinom ein.

// Brustkrebs ist keine einheitliche Krankheit, die sich bei allen Patientinnen gleich manifestiert. Bei rund 15 bis 20 Prozent aller Brustkrebserkrankungen werden auf der Oberfläche der Tumorzellen große Mengen eines bestimmten Proteins (HER2) exprimiert. Dieses Phänomen wird als „HER2-Überexpression“ bezeichnet. Dadurch kann die Zelle vermehrt Wachstumssignale empfangen und teilt sich immer wieder. Der HER2-positiv* Brustkrebs ist eine besonders aggressive Form der Erkrankung. Mit Hilfe eines diagnostischen Tests kann der krankheitsspezifische Biomarker – das HER2-Protein – nachgewiesen werden. Dadurch können Ärzte gezielt diejenigen Patientinnen mit HER2-positiv* Brustkrebs identifizieren, die von einer Behandlung mit Trastuzumab profitieren können. Trastuzumab, ein monoklonaler Antikörper, blockiert die krankheitsverursachende Antigenstruktur – den HER2-Rezeptor* – und verhindert, dass die Zellen Wachstumssignale erhalten, wodurch das Tumorwachstum gebremst wird.

: Kombination Chemotherapie und Trastuzumab als Erfolgsrezept

Trastuzumab ist ein eindrucksvolles Beispiel für geniale Grundlagenforschung in der Onkologie, die sehr mit dem Namen Axel Ullrich, heute Direktor am Max-Planck-Institut in München, verbunden ist. Mitte der 90er Jahre hatten wir an unserem Zentrum als einem der ersten in Deutschland die Möglichkeit, Patientinnen mit dem Antikörper Trastuzumab zu behandeln. Trotz anfänglicher Skepsis überzeugte das Ergebnis, als bei unserer ersten Patientin die Kombination von Chemotherapie und Trastuzumab zu einem völligen Verschwinden des Tumors binnen weniger Wochen führte und fast keine Nebenwirkungen festzustellen waren.

1998 erteilte die US-amerikanische Gesundheitsbehörde FDA die Zulassung für Trastuzumab – zunächst für Patientinnen mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs. Die Begeisterung für diese neue Therapie war enorm, so dass von einer raschen zusätzlichen Heilung vieler Patientinnen gesprochen wurde, ohne zu bedenken, dass der HER2-Antikörper nur für eine kleine Gruppe von Patientinnen (15 bis 20 Prozent) in Frage kommt. Der Durchbruch für diese neue Medikation (Chemotherapie plus Trastuzumab) war aber längst vollzogen und nicht mehr aufzuhalten. Der nächste Schritt bestand darin, durch einen frühzeitigen Einsatz dieser Therapiekombination zu prüfen, ob auch die Heilungschancen der betroffenen Patientinnen verbessert werden können. Das wurde in adjuvanten Studien (Chemotherapie nach der Operation) mit verschiedenen Konzepten untersucht. Die Hinzunahme von Trastuzumab zu jeder Standardtherapie führte zu einer Halbierung der Rückfallquote und verbesserte das Gesamtüberleben. Selbst in der neoadjuvanten Situation, also bei Einsatz der Chemotherapie vor einer Operation, kann mit der Kombination von Chemotherapie und Trastuzumab eine hohe Wirksamkeit erzielt werden – ein Quantensprung in der onkologischen Behandlung der Brustkrebserkrankung.

: Klinische Forschung geht weiter

Die klinische Entwicklung wirksamer Medikamente geht weiter. Kürzlich zugelassen wurde eine Trastuzumab-ähnliche Substanz (Pertuzumab), die vor allem in Kombination weit effektiver ist als Trastuzumab alleine. Das Prinzip der Blockierung der Signaltransduktion mittels Antikörper hat sich also klinisch bewährt. Die Bindung eines Zytostatikums an Trastuzumab (TDM-1) wird demnächst als neue Therapie Zugang zu den Kliniken finden. ||

: **Trastuzumab,**
eindrucksvolle
Wirkung ohne große
Nebenwirkungen

Brustkrebs im Jahr 2013

Brustkrebs ist mit einem Anteil von etwa 27 Prozent die häufigste Krebserkrankung der Frau. In westlichen Industrieländern erkrankt jede achte bis zehnte Frau, in Deutschland sind das etwa 55.000 bis 60.000 Neuerkrankungen im Jahr. Der Altersgipfel der Neuerkrankungen liegt bei etwa 60 bis 65 Jahren. Im Frühstadium, das heißt ohne nachweisbare Fernmetastasen, ist Brustkrebs eine prinzipiell heilbare Erkrankung: je früher Brustkrebs entdeckt wird, umso größer sind die Heilungschancen.

// Wenn bei der Erstdiagnose des Brustkrebses noch keine Fernmetastasen vorliegen, besteht das Therapiekonzept aus Operation, gegebenenfalls Strahlentherapie und systemischer Therapie. Das operative Vorgehen ist in den letzten zehn bis 20 Jahren durch eine abnehmende Radikalität geprägt. Die brusterhaltende Operation mit Entfernung des Tumors und sicherheitshalber des direkt umgebenden gesunden Gewebes ist bei anschließender Nachbestrahlung der Restbrust hinsichtlich des Überlebens einer Entfernung des gesamten Drüsenkörpers (Mastektomie) gleichwertig. Bei klinisch unauffälligen Achsellymphknoten kann durch die Entfernung des Wächterlymphknotens eine weiterführende Diagnostik erfolgen. Ist der Wächterlymphknoten nicht befallen, kann auf die komplette Axilladisektion verzichtet werden. Neueste Daten weisen darauf hin, dass bei Befall von ein bis zwei Wächterlymphknoten gegebenenfalls auf eine weitere Operation verzichtet werden kann, sofern bei brusterhaltender Chirurgie die Brust nachbestrahlt wird und sich eine stadiengerechte medikamentöse Therapie anschließt.

: Molekulare Subtypen erfordern personalisierte Therapiekonzepte

Unter der Vorstellung, dass einzelne Tumorzellen bereits im Körper verstreut sind, die Metastasen bilden können, ist die medikamentöse Therapie heute auch bei kleinen Tumoren schon unverzichtbarer Bestandteil einer modernen Brustkrebstherapie. Antihormontherapie* (endokrine Therapie), Chemotherapie* und neue zielgerichtete Therapien werden je nach Rückfallrisiko und Tumorbiologie als vorbeugende (adjuvante) Therapie* eingesetzt, um eine spätere Metastasierung zu verhindern. Seit rund zehn Jahren beeinflusst das Wissen um die molekulare Verschiedenartigkeit von Brustkrebs

die Therapiekonzepte. Mindestens drei molekulare Subtypen werden heute im Hinblick auf die weitere Therapie unterschieden: hormonabhängiger*, HER2-positiver* und triple-negativer* Brustkrebs. Da molekulare Profile heute aufgrund fehlender Standardisierung und der Kosten der Testsysteme noch nicht routinemäßig verfügbar sind, werden die tumorbiologischen Eigenschaften derzeit meist mittels Immunhistochemie bestimmt. Bei hormonabhängigen Tumoren ist die adjuvante Antihormontherapie* Standard. Ob eine adjuvante Chemotherapie sinnvoll ist, entscheidet sich anhand des Rückfallrisikos. Hier helfen im Rahmen einer personalisierten Medizin Biomarker wie der uPA/PAI-1-Test oder Multigenprofile, das Rückfallrisiko möglichst genau abzuschätzen und so eine Übertherapie durch eine adjuvante Chemotherapie zu vermeiden. Triple-negative* Tumoren (ER- und PR- sowie HER2-negativ) benötigen eine adjuvante Chemotherapie.

Die HER2-positive Erkrankung hat nach der Einführung des Anti-HER2-Antikörpers Trastuzumab* an Schrecken verloren – durch die einjährige adjuvante Therapie*, beginnend mit oder nach einer adjuvanten Chemotherapie, konnte das Überleben der Patientinnen um etwa 30 Prozent verbessert werden. Neueste Daten aus der präoperativen (neoadjuvanten*) Therapiesituation deuten an, dass gegebenenfalls die duale HER-Rezeptor-Blockade durch Trastuzumab und Lapatinib, ein gegen HER1 und -2 gerichtetes kleines Molekül (Small Molecule), die Heilungschancen weiter verbessern kann. In der WSG ADAPT Studie (www.wsg-online.com) werden all diese Aspekte der modernen Brustkrebstherapie aufgegriffen: Bei niedrigem biologischem Risiko kann auf eine Chemotherapie verzichtet werden, bei triple-negativer oder HER2-positiver Erkrankung kommen neue wirksame Medikamente zum Einsatz (z.B. nab-Paclitaxel, Pertuzumab, T-DM1).



Prof. Dr. med. Nadia Harbeck
leitet das Brustzentrum der Universität München.

**: Früher Brustkrebs
Abnahme der operativen Radikalität**

: Metastasierter Brustkrebs – Hoffnung durch zielgerichtete Therapien

Bei etwa 20 bis 30 Prozent der Patientinnen kommt es zu Fernmetastasen; in diesem Stadium ist die Erkrankung mit heutigen Therapiemöglichkeiten nicht mehr heilbar. Jährlich sterben in Deutschland etwa 19.000 Frauen an Brustkrebs. Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs benötigen immer wieder Therapien, um das Fortschreiten der Erkrankung aufzuhalten. Therapieziele sind Linderung von Symptomen, Erhalt der Lebensqualität, aber auch Verlängerung des Überlebens.

Behandlungsstandard bei hormonempfindlichen Tumoren ist die Antihormontherapie. Sie weist eine hohe Wirksamkeit auf und ist in der Regel gut verträglich. Wenn die Möglichkeiten der Antihormontherapie ausgeschöpft sind oder für die Patientin nicht in Frage kommen, werden Chemotherapeutika eingesetzt. Neben Anthrazyklinen und Taxanen stehen hier weitere wirksame Chemotherapeutika zur Verfügung, so dass sich die Auswahl auch am Nebenwirkungsspektrum orientieren kann.

Fortschritte zeigen sich in der Entwicklung neuer zielgerichteter Medikamente gegen spezielle Subtypen oder tumorspezifische Eigenschaften. Bei HER2-positiven Tumoren werden Trastuzumab und Lapatinib bereits eingesetzt. Besonders interessant ist die neueste Weiterentwicklung von Trastuzumab: Trastuzumab-Emtansin ist ein Antikörper, an den bereits eine Chemotherapie gekoppelt ist. Das Medikament unterdrückt die HER2-Signalgebung zielgerichtet und bringt das Chemotherapeutikum direkt in HER2-positive Krebszellen ein. Pertuzumab* ist ein Antikörper, der gemeinsam mit Trastuzumab eingesetzt wird und die Wechselwirkung der einzelnen HER-Rezeptoren untereinander verhindert. Dadurch blockiert Pertuzumab die Weiterleitung von Zellsignalen, was schließlich zur Hemmung des Wachstums oder zum Absterben der Krebszelle führen kann. Andere kleine Moleküle wie Neratinib oder Afatinib hemmen mehrere HER-Rezeptoren gleichzeitig.

Bei HER2-negativen Tumoren ist der VEGF-Antikörper* Bevacizumab wirksam. Bevacizumab wird gemeinsam mit Chemotherapie gegeben und verlangsamt so das Fortschreiten der Erkrankung. Leider fehlen bei den gegen die Tumorangiogenese*

gerichteten Medikamenten trotz intensiver Forschung noch zuverlässige Biomarker, die den gezielten Einsatz dieser Substanzen bei den Patientinnen ermöglichen, die davon maximal profitieren.

: Herausforderungen

Therapie und Forschung bei Brustkrebs haben zweifellos viel erreicht: Brustkrebs ist eine heilbare Krebserkrankung – je früher die Diagnose gestellt wird, umso höher die Heilungschancen. Das nationale Screening-Programm hilft in Deutschland, in der Altersgruppe 50 bis 69 Jahre eine systematische und qualitätsgesicherte Früherkennung durchzuführen. In den über 200 zertifizierten Brustzentren liegt die 4-Jahres-Überlebensrate über 90 Prozent und signifikant über der von Patientinnen, deren Ersttherapie nicht an zertifizierten Brustzentren erfolgte.

Personalisierte Therapiekonzepte können heute bereits mittels prognostischer Biomarker (Proteintests, Multigenanalysen) etwa 5.000 bis 10.000 Patientinnen aufgrund ihres niedrigen Rückfallrisikos eine vorbeugende Chemotherapie ersparen. Vier neue zielgerichtete Medikamente sind heute für die Behandlung von Brustkrebs zugelassen, eines davon bereits zur adjuvanten Behandlung der Ersterkrankung. Klinische Therapiestudien bieten den Patientinnen die Möglichkeit, weitere vielversprechende Substanzen bereits vor der Zulassung zu erhalten.

Trotz all dieser Fortschritte sterben heute immer noch zu viele Frauen an Brustkrebs. Neben der konsequenten Aufklärung hinsichtlich Früherkennung sind hier weitere Fortschritte bei der Medikamentenentwicklung dringend notwendig. Neue zielgerichtete Substanzen müssen mit begleitenden Diagnostikverfahren entwickelt werden, um von Anfang an gezielt die richtigen Tumorsubgruppen therapieren zu können. Auch prädiktive Biomarker, die zur besseren Auswahl bereits etablierter Medikamente wie zum Beispiel einer Chemotherapie beitragen, sind notwendig, um unnötige Toxizitäten zu vermeiden. Auf dem Combating-Breast-Cancer-Kongress (Conference on Molecular Basics and Therapeutic Implications, www.combating.de) werden jedes Jahr die Fortschritte mit Ärzten, Wissenschaftlern und forschender Pharmaindustrie diskutiert. ||

: Frühe Diagnose erhöht die Heilungschancen.

: Vorbeugende Chemotherapie wird durch personalisierte Therapiekonzepte seltener notwendig.

Fortschritte in der Melanomtherapie

In der Melanomtherapie ist ein Wendepunkt erreicht. Während bisherige Therapieansätze zur Behandlung des metastasierten Melanoms wenig erfolgversprechend waren, zeichnen sich jetzt in der Immuntherapie und in der personalisierten Therapie große Fortschritte ab. Klinische Studien haben für beide Wege gute Ansprechraten und ein verlängertes Überleben bestätigt. Mit der 2011 erfolgten Zulassung von zwei neuen Arzneimitteln wird das bislang therapieresistente metastasierte Melanom angreifbar.

// Nach Schätzungen der WHO erkranken jährlich 132.000 Menschen weltweit neu an einem Melanom. Wenn das Melanom frühzeitig, das heißt ohne Hinweise auf eine Metastasierung, diagnostiziert wird, ist es im Allgemeinen gut heilbar: Die Überlebensraten betragen rund 90 Prozent. Sind jedoch bei der Erstdiagnose bereits Metastasen in anderen Körperorganen vorhanden, beträgt die 1-Jahres-Überlebensrate nur ca. 25 Prozent. In Europa sterben jährlich etwa 8.300 Männer und 7.600 Frauen an dieser Erkrankung.

Bislang galt das metastasierte Melanom als äußerst therapieresistent. Über 25 Jahre war Dacarbazin in Deutschland die einzige zugelassene Substanz für die Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms. Die Ansprechraten sind niedrig, und die Therapie zeigt sich ohne sichere Auswirkung auf das Gesamtüberleben. Die vergangenen Jahre waren geprägt von einer Vielzahl verschiedener Zulassungsstudien beim Melanom, ohne dass wesentliche Fortschritte erreicht werden konnten.

Das Jahr 2011 markiert jedoch einen Wendepunkt in der Melanomtherapie. Insbesondere im Bereich der Immuntherapie und der personalisierten Therapie sind große Fortschritte gelungen.

: Immunmodulation

Ipilimumab ist ein monoklonaler Antikörper*, der das Immunsystem beim Angriff und bei der Zerstörung von Melanomzellen durch die körpereigenen Immunzellen unterstützt. Das Medikament wird bei Erwachsenen zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen angewendet, wenn der Krebs nicht oder nicht mehr auf eine frühere Behandlung anspricht.

Ipilimumab blockiert die Wirkung eines Proteins namens CTLA-4*, das auf der Oberfläche von T-Zellen (einer Unterart der weißen Blutkörperchen) zu finden ist. Dadurch führt Ipilimumab zur Aktivierung und Ausbreitung der T-Zellen im Sinne einer gesteigerten Immunantwort: So können die T-Zellen Melanomzellen infiltrieren und abtöten, die nach vorangegangenen Behandlungen eventuell noch im Körper verblieben sind.

Tatsächlich erwies sich das Wirkprinzip der Immunmodulation in einer klinischen Studie bei vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem Melanom als sehr effektiv: Ipilimumab war das erste Medikament in der Therapie des metastasierten Melanoms, das eine Verbesserung des Gesamtüberlebens zeigen konnte, und wurde daher 2011 in den USA und Europa zugelassen.

Allerdings treten als wichtigste Einschränkung der Antikörpertherapie autoimmunbedingte Nebenwirkungen auf, weil sich die gesteigerte Immunantwort auch gegen körpereigene Zellen richten kann. Bisher ist es noch nicht möglich, Patienten, die mit hoher Wahrscheinlichkeit auf diese Therapieform ansprechen werden, vor Therapiebeginn zu identifizieren.

: Personalisierte Therapie des malignen Melanoms

Im Gegensatz dazu ist die gezielte Auswahl von Patientengruppen, die am ehesten von einer Therapie mit Vemurafenib, einem BRAF-Inhibitor, profitieren, durch Mutationsanalysen am Tumorgewebe möglich. Grundlage für die Entwicklung einer personalisierten Therapie mit einem zielgerichteten Arzneimittel waren Fortschritte im Verständnis der Tumorbiologie und Molekular-



Prof. Dr. Dirk Schadendorf
ist Klinikdirektor der
Abteilung für Dermatologie
der Universitätsklinik Essen.

**: Wendepunkt –
neue Ansätze in der
Melanomtherapie**

**: Personalisierte
Therapie
verspricht Erfolg
bei der Behandlung
des Melanoms.**

pathologie: Entdeckt wurden verschiedene Mutationsfrequenzen in Genen, die signalgebende Moleküle in Melanomzellen kodieren. Mehrere solcher signalgebenden Moleküle und Signalwege sind bekannt.

Das BRAF-Protein ist ein wichtiger Bestandteil eines Signalweges, der am normalen Wachstum und Überleben der Zellen beteiligt ist. Mutierte Formen des BRAF-Proteins können bewirken, dass dieser Signalweg überaktiv wird, was zu unkontrolliertem Zellwachstum und Krebs führen kann. Solche Mutationen des BRAF-Proteins finden sich schätzungsweise bei etwa der Hälfte aller Melanome und bei 8 Prozent aller soliden Tumoren.

Der BRAF-Inhibitor Vemurafenib wurde spezifisch für solche Melanompatienten konzipiert, die Träger der BRAF-V600E-Mutation sind. Bereits parallel zur Entwicklung des Arzneimittels wurde zur Identifizierung mutationspositiver Patienten ein diagnostischer Begleittest entwickelt. So wurden nur positiv getestete Patienten (BRAF+) in die klinischen Studien eingeschlossen, die eine Chance hatten, auf das Arzneimittel anzusprechen. Die unnötige Fehlbehandlung von Patienten mit BRAF-Wildtyp wurde vermieden.

Nach erfolgreichem Abschluss der klinischen Studien wurde Vemurafenib 2011 in den USA und 2012 in der EU zur Behandlung von Patienten mit inoperablem oder metastasiertem Melanom mit BRAF-V600-Mutation zugelassen. Damit ist Vemurafenib das erste und einzige zugelassene personalisierte Medikament, das nachweislich das Überleben bei diesen Patienten verlängert und damit den Nutzen des Konzepts der personalisierten Medizin bestätigt. Mit Hilfe des obligatorischen diagnostischen Begleittests zum Nachweis der BRAF-V600E-Mutation können Ärzte zuverlässig und schnell erkennen, ob ein Patient mit metastasiertem Melanom für die Behandlung mit Vemurafenib in Frage kommt.

: Perspektiven

Die klinischen Studien zu dem Immuntherapeutikum und dem personalisierten Arzneimittel haben mit guten Ansprechraten und verlängertem Überleben neue Zuversicht gebracht. Sie geben Anlass zur Hoffnung, dass das bisher als therapieresistent geltende metastasierte Melanom durch

eine individuell für den Patienten ausgewählte Therapie angreifbar wird. Eine Schlüsselstellung wird hierbei die Mutationsanalyse des Tumorgewebes einnehmen, die als Routineuntersuchung bei Patienten im metastasierten Stadium etabliert werden muss. Diese Vorselektion von Patienten, die von einer bestimmten zielgerichteten Substanz profitieren können, sichert den Erfolg der Therapie und vermeidet, dass Patienten ohne Mutation eine für sie wirkungslose Therapie erhalten.

Weitere Entwicklungen sind gegen andere Zielstrukturen in Signalwegen von Melanomzellen gerichtet. Hierzu zählt der MEK-Inhibitor* Trameetinib, der ebenfalls auf ein Protein innerhalb einer Signalkette zielt. Erste Studienergebnisse zu dieser Substanz erscheinen vielversprechend.

Besonders interessant sind Konzepte, die einen doppelten Angriff auf Melanomzellen durch Arzneimittelkombinationen verfolgen: So ist die Kombination eines selektiven BRAF-Inhibitors mit dem MEK-Inhibitor gegen zwei verschiedene Ziele in Signalketten von Melanomzellen gerichtet. Erste Ergebnisse deuten darauf hin, dass die klinischen Effekte in Kombination weiter gesteigert werden können, ohne zugleich die Toxizität zu erhöhen. Möglicherweise können dadurch auch entstehende Resistenzen überwunden oder verzögert werden, falls sich die Tumorzelle dem Angriff entzieht, indem sie von einem auf den anderen Signalweg umschaltet.

Um die erzielten Erfolge weiter zu optimieren, wird auch die Kombination des BRAF-Inhibitors Vemurafenib mit dem Immunmodulator Ipilimumab geprüft. Hier richtet sich der Angriff gegen die Zielstruktur in einem Signalweg der Melanomzellen und gegen eine Oberflächenstruktur auf T-Zellen. Idealerweise würde der BRAF-Inhibitor initial zu einer raschen Reduktion der Tumormasse führen, während der Immunmodulator für eine langanhaltende Antitumorantwort des Immunsystems sorgt. Eine Kooperationsvereinbarung der Firmen Roche und Bristol-Myers-Squibb ist abgeschlossen. Eine Phase-I/II-Studie hierzu wurde bereits gestartet. Die Ergebnisse der Kombinationstherapien werden mit Spannung erwartet. Doch schon jetzt lässt sich sagen, dass bereits große Fortschritte auf dem Weg zu einer personalisierten Therapie des fortgeschrittenen Melanoms erzielt wurden, auch wenn der Weg bis zur Heilung einzelner Patienten noch weit ist. II

Darmkrebs – große Therapieerfolge

Seit Ende der 90er Jahre hat sich die durchschnittliche Überlebenszeit für Patienten mit metastasiertem Darmkrebs von ca. 13 auf 27 Monate verdoppelt. Verbesserte Operationstechniken, vor allem aber die Zulassung neuer medikamentöser Therapieoptionen haben zu diesem signifikanten Therapieerfolg geführt. Maßnahmen zur Förderung der Früherkennung und regelmäßige Nachsorge sind weitere Erfolgsfaktoren.

// Darmkrebs ist die häufigste Krebserkrankung in Deutschland. Nach aktuellen Zahlen des Robert Koch-Instituts wurden 2008 etwa 35.000 Männer und 30.000 Frauen neu mit Darmkrebs diagnostiziert. Die Prognose für 2012 lässt Neuerkrankungen bei rund 38.000 Männern und 31.000 Frauen erwarten. Zirka zwei Drittel der Erkrankungen treten im Dickdarm (Kolon) und etwa 30 Prozent im Enddarm (Rektum) auf. Weniger als 5 Prozent der Erkrankungen manifestieren sich im Übergang zwischen Dick- und Enddarm bzw. dem Analkanal.

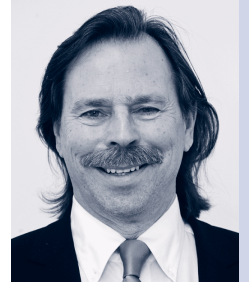
: Risikofaktoren Alter, familiäre Vorgeschichte und Lebensstil

Mit fortschreitendem Alter steigt das Erkrankungsrisiko: Mehr als die Hälfte der Betroffenen erkranken jenseits des 70. Lebensjahres, nur etwa 10 Prozent vor dem 55. Lebensjahr. Bei sehr seltenen genetisch bedingten Erkrankungen (< als 1 Prozent der Fälle), der erblichen familiären adenomatösen Polyposis (FAP) und dem sogenannten Lynch-Syndrom, besteht bereits in jüngeren Jahren ein sehr hohes Erkrankungsrisiko. Überdurchschnittlich häufig von Darmkrebs betroffen sind Verwandte ersten Grades von Darmkrebspatienten (ca. 10 Prozent der Patienten). Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen wie Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa steigern das Erkrankungsrisiko ebenfalls.

Zu den Lebensstilfaktoren, die das Darmkrebsrisiko erhöhen, zählen Übergewicht, Bewegungsmangel und eine ballaststoffarme, fettreiche Ernährung sowie Alkohol- und Tabakkonsum. Ein gesundheitsbewusster Lebensstil kann zwar eine vorbeugende Maßnahme sein, um nicht an Darmkrebs zu erkranken, schließt eine Erkrankung jedoch nicht aus.

Die Prognose bei Darmkrebs hängt entscheidend vom Zeitpunkt der Diagnosestellung ab. Je früher der Krebs erkannt wird, desto besser sind die Chancen, dass er vollständig geheilt wird oder der Patient trotz Darmkrebs eine hohe Lebenserwartung und dabei gute Lebensqualität hat. Im frühen Stadium erkannt, liegen die Heilungschancen von Darmkrebs bei über 95 Prozent, im fortgeschrittenen Stadium bei unter 5 Prozent.

Da 90 Prozent der Darmkrebserkrankungen nach dem 55. Lebensjahr auftreten, erstatten die Krankenkassen die Kosten für Früherkennungsuntersuchungen ab dieser Lebensphase. Darmkrebs führt meist erst im weit fortgeschrittenen Stadium zu Beschwerden, regelmäßige Früherkennungsuntersuchungen sind deshalb die bedeutendste Waffe gegen die Erkrankung. Die Darmspiegelung bietet zudem die einzigartige Möglichkeit, Vorstufen von Darmkrebs, sogenannte Darmpolypen/Adenoma, ohne zusätzlichen Aufwand während der Untersuchung schmerzfrei zu entfernen und somit eine aktive Prävention von Darmkrebs zu erreichen. Bei konsequenter Anwendung dieser Früherkennung bzw. „echter Vorsorge“-Endoskopie – ein in Europa einmaliges Programm, welches es weltweit nur noch in den USA gibt – kann der größte Teil der kolorektalen Tumoren vermieden oder in einem sehr frühen Stadium erkannt und geheilt werden. Es ist erstaunlich, dass von dieser Möglichkeit noch nicht ausreichend Gebrauch gemacht wird und die Erkrankungsraten des kolorektalen Karzinoms immer noch steigen, obwohl schon länger eine dramatische Reduktion möglich wäre. Die weitere Entwicklung wird die Situation vermutlich dadurch verbessern, dass in einigen Jahren DNA-Fragment-basierte molekulargenetische Tests zur Verfügung stehen werden, die entweder im Stuhl und/oder im Blut Tumoren, die anderweitig noch



Prof. Dr. Hans-Joachim Schmoll ist Direktor der Klinik für Innere Medizin IV Onkologie/Hämatologie des Universitätsklinikums Halle (Saale) und Leiter des Landesentrums für Zell- und Gentherapie.

: Darmkrebs Erkrankungsrisiko steigt mit dem Alter.

nicht erkannt wurden, nachweisen können. Diese molekulare Früherkennung wird auch schon frühe Vorstufen wie Polypen demaskieren und somit eine gezielte endoskopische Intervention mit entsprechender Optimierung der Ergebnisqualität und Teilnahmefrequenz der potentiellen Patienten ermöglichen.

: Multidisziplinäre Expertenteams entscheiden über Therapiekonzepte

Nach der Diagnose Darmkrebs folgen weitere Untersuchungen, um genauere Informationen über den Status der Erkrankung zu erhalten. Wichtig ist dabei die Größe und Ausdehnung des Tumors, ob benachbarte Lymphknoten von Krebszellen befallen sind, ob der Tumor in benachbarte Organe eingewachsen ist oder ob Fernmetastasen vorhanden sind. Von metastasiertem Kolon- oder Rektumkrebs spricht man, wenn sich der Darmkrebs in andere Körperteile ausgebreitet hat.

An zertifizierten Darmzentren und Universitätskliniken wird in einem multidisziplinären Team von spezialisierten Ärzten das für den Patienten optimale Therapiekonzept besprochen. Dabei wird erörtert, ob Tumor und Metastasen durch eine Operation vollständig entfernt werden können und ob vor oder/und nach der Operation eine Chemotherapie zum Einsatz kommt. Nur beim lokal fortgeschrittenen Enddarmkrebs (Rektumkarzinom) muss auch eine lokale Strahlentherapie in Kombination mit Chemotherapie („Radiochemotherapie“) angewendet werden, um den Tumor vor der Operation zu reduzieren und, wenn möglich, zu „sterilisieren“. Bei diesen Patienten, ebenso wie beim Kolonkarzinom mit Lymphknotenmetastasen, wird eine adjuvante (prophylaktische) Chemotherapie für sechs Monate angefügt, die die Überlebenschance signifikant verbessert. Die Therapieoptionen – Strahlenchemotherapie, prophylaktische und definitive Chemotherapie sowie zusätzlich gezielte Metastasenbehandlung per Operation, stereotaktischer Strahlentherapie, Radiofrequenzablation etc. sind äußerst differenziert einzusetzen und richten sich sowohl nach der individuellen Tumorausbreitung als auch nach der differenzierten Patientensituation sowie den Perspektiven und Erwartungen des Patienten. In Deutschland gibt es eine sogenannte S3-Leitlinie, die evidenzbasiert die Standards definiert, darüber hinaus ist die übergeordnete inter-

ationale Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für medizinische Onkologie¹⁾ die Standardvorgabe, die vor wenigen Wochen publiziert worden ist und für alle europäischen Staaten und Südamerika den derzeitigen Standard darstellt. Dort finden der Arzt und ebenso der Patient eine detaillierte Anweisung für alle individuellen Stadien und Krankheitssituationen, die entsprechend der Patientensituation modifiziert werden müssen.

: Neue Therapiestrategien für bessere Wirksamkeit und gute Verträglichkeit

Zu den großen Fortschritten in der Behandlung von Darmkrebs der vergangenen Jahre zählt neben verbesserten Operationstechniken die Zulassung mehrerer monoklonaler Antikörper für die medikamentöse Therapie. Durch den Einsatz dieser neuen Therapeutika konnte die klassische Chemotherapie durch eine wirksame und verträgliche Komponente, sogenannte „Targeted Drugs“, ergänzt werden. So konnten sowohl das progressionsfreie Intervall als auch die Gesamtüberlebenszeit im fortgeschrittenen Stadium signifikant verlängert werden.

Eine Besonderheit beim kolorektalen Karzinom ist, dass Metastasen bei 40 Prozent der Patienten ausschließlich auf Leber oder Lunge beschränkt sind und dort für lange Zeit bleiben. Durch diese besondere Biologie, deren molekularbiologische Grundlage noch nicht genau definiert ist und die auch bei keinem anderen Tumor so vorkommt, besteht die Möglichkeit, trotz des metastasierten Stadiums durch primäre Chemotherapie die Metastasen so zu verkleinern, dass eine sekundäre Metastasenresektion möglich wird, mit potentiell kurativem Anspruch. Für diese sogenannten kombinierten Therapiemodalitäten, bestehend aus Chemotherapie, chirurgischer Resektion, stereotaktischer Strahlentherapie oder Radiofrequenzablation von Metastasen, kann bei einem beträchtlichen Anteil der Patienten eine Langzeitüberlebenschance erreicht werden, was bis vor kurzem noch nicht möglich war. Erfreulicherweise handelt es sich hier um eine relativ große Gruppe von Patienten, nämlich ca. 40 Prozent, bei denen prinzipiell diese Therapie zur Verfügung steht.

1) Schmoll et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making. *Annoncol* 23 2470–2516, 2012

: Große Fortschritte durch verbesserte Operationstechniken und neue medikamentöse Therapien.

Auch wenn Leber- oder Lungenmetastasen besser auf die Chemotherapie ansprechen als solche in anderen Körperregionen oder multiplen Metastasen, wird stetig an der Verbesserung der Therapieoptionen gearbeitet, insbesondere durch die Entwicklung neuer Medikamente, speziell solcher, die gegen die sogenannten „Driver“-Mutationen als Zielstruktur gerichtet sind. Hier stehen aktuell zwei Wirkstoffgruppen zur Verfügung.

: EGF-R-Antikörper – Wachstumsblocker für Tumorzellen

Die Wirkstoffe Cetuximab und Panitumumab können durch eine Blockade des Rezeptors für einen tumorspezifischen Wachstumsfaktor EGF (Epithelial Growth Factor) das Tumorwachstum unterdrücken. Dieser Wirkmechanismus ist abhängig von der Struktur eines bestimmten Gens, K-ras. Liegt dieses Gen in einer mutierten Form vor, was bei 40 Prozent der Darmkrebspatienten der Fall ist, ist diese Form der Wachstumsfaktor-Rezeptor-Blocker unwirksam. Daher muss vor Entscheidung für eine Therapie mit EGF-R-Antikörpern über einen Gentest bestimmt werden, ob K-ras als Wildtyp oder Mutante vorliegt.

: Angiogenesehemmer – Verhinderung der Gefäßneubildung

Ab einer Größe von ca. 2 Millimetern benötigt ein Tumor eigene Blutgefäße zur Versorgung mit Sauerstoff und Nährstoffen. Dazu sendet er den Wachstumsfaktor VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) in die Peripherie aus, um umliegende Blutgefäße zum Wachstum anzuregen. Diesen Prozess nennt man Angiogenese (griech. angios = Gefäß, genesis = Entstehung). Der Angiogenesehemmer Bevacizumab fängt diese VEGF-Proteine im Blutkreislauf ab. Neben diesem Antikörper gegen das VEGF-Protein oder gegen die VEGF-Rezeptoren gibt es eine Vielzahl von Thyrosinkinaseinhibitoren, sogenannten „Small Molecules“, die intrazellulär an den verschiedenen überexprimierten oder mutierten Genen bzw. Proteinen angreifen und neben dem Einfluss auf die Tumorgefäße auch Einfluss auf die Tumorzelle selbst haben können. Der Komplex der Stroma-Tumor-Interaktion und der dabei beteiligten Gefäßneubildung ist einer der Schlüsselbereiche für eine wirksame Tumorthherapie. Die sogenann-

te „Targeted Therapie“ und Chemotherapie werden in der Regel kombiniert und die Therapieintensität auch bei fortgeschrittenen Tumoren bzw. Metastasen dem Therapieziel entsprechend abgestuft.

: Neuentwicklungen

Gegenüber der Situation von vor einigen Jahren ist die Möglichkeit der Behandlung von frühen, aber auch fortgeschrittenen Stadien des Kolorektalkarzinoms enorm verbessert worden. So kann bei Patienten mit Leber- und/oder Lungenmetastasen eine 5-Jahres-Überlebensrate von unter 10 Prozent auf heute eine von 45 bis 50 Prozent in entsprechenden Expertenzentren erreicht werden. Die Zahl der Patienten mit Langzeitüberleben oder Heilung steigt zunehmend.

Durch die unglaublich schnelle Entwicklung einer Vielzahl neuer „Targeted Drugs“ auch beim kolorektalen Karzinom erwarten wir eine weitere, erhebliche Verbesserung in nächster Zeit und darüber hinaus eine genauere Auswahl der Patienten für die entsprechenden Therapieoptionen aufgrund der „molekularen Signatur“ des Tumors. Dies gilt insbesondere für die Auswahl der adjuvanten Therapie in den frühen Stadien dieser Erkrankung. Diese Gensignaturen werden parallel zu den klinischen Studien mit neuen Substanzen entwickelt, und die neuen Medikamente werden in Zukunft vermutlich nur noch in Kombination mit der Identifikation des Targets für einen molekularen Test erhältlich sein. Die Vielzahl der zurzeit verfügbaren oder in Entwicklung befindlichen neuen „Targeted Drugs“ benötigt eine ganz neue Form von klinischen Studien, um in kürzerer Zeit und mit weniger Aufwand als bisher zu einem aussagefähigen Ergebnis über die Relevanz dieser neuen Substanz zu kommen.

Das Wichtigste aber ist und bleibt, das kolorektale Karzinom gar nicht erst zu bekommen bzw. spätestens in einem sehr frühen Stadium zu entfernen; durch die heute schon verfügbaren Methoden der Früherkennung und Vorsorgeuntersuchung könnten noch viel mehr Patienten als durch die Therapie bei fortgeschrittenen Stadien geheilt werden bzw. gar nicht erst erkranken. Wir müssen alles daran setzen, dass dieser heute mögliche Fortschritt in möglichst kurzer Zeit erreichbar ist. ||

: Neue Wirkstoffe unterdrücken das Tumorwachstum.

Nur noch chronische Erkrankung?



Dr. Wolfgang Dietrich
ist Leiter der
Hämatologie/Onkologie
Roche Pharma AG.

Den Wunsch, alle Krebsarten in absehbarer Zeit mit multimodalen Therapiekonzepten oder gar einer einzigen Wunderwaffe heilen zu können, muss man nach allem, was bisher über die molekularen Grundlagen von Krebs bekannt ist, als unrealistisch bezeichnen. Doch es wird zunehmend möglich sein, viele Krebsarten zu heilen oder Tumorerkrankungen in den Zustand einer chronischen Erkrankung bei guter Lebensqualität zu überführen und der Diagnose „Krebs“ somit den Schrecken zu nehmen.

// Der medizinische Fortschritt der letzten Jahre hat bereits dazu geführt, dass einige Krebsarten schon in den Zustand einer chronischen Erkrankung überführt werden konnten und die Heilungschancen steigen. Erreicht wurde das, weil Forscher die molekularen Grundlagen von Krebs zunehmend besser entschlüsseln konnten. Besser verstanden wurde auch, wie Krebs entsteht und warum bestimmte Krebsmedikamente bei einigen Patienten wirken und bei anderen nicht.

Bereits heute können Veränderungen im Erbgut von Krebszellen analysiert werden, um die Art des molekularen Defekts, der zu Wachstum und Ausbreitung von Krebszellen führt, besser zu verstehen. Ist der molekulare Defekt bekannt, werden Krebsarten auf Basis molekularbiologischer und genetischer Eigenschaften der Tumorzellen in verschiedene Tumorsubentitäten eingeteilt, diagnostiziert und zielgerichtet behandelt.

: Molekulare Diagnose – auf der Suche nach zuverlässigen Biomarkern

Voraussetzung für den Erfolg zukünftiger Krebstherapien wird die präzise molekulare Diagnose sein. Wünschenswert ist, dass in Zukunft molekulare Marker (Biomarker) identifiziert werden, die es dem Arzt erlauben, schneller und zuverlässiger zu erkennen, welche Krebsform vorliegt.

Mit Hilfe von prognostischen Biomarkern könnte zukünftig schon vor Therapiebeginn eine zuverlässige Vorhersage für das Ansprechen auf eine Krebstherapie erfolgen, um die am besten geeignete Behandlung für den Patienten auszuwählen. Im weiteren Therapieverlauf wären Biomarker dann ein geeignetes Kontrollinstrument für den Erfolg der Behandlung, die auch als Entscheidungs-

grundlage für das Absetzen der Therapie dienen können, wenn eine Heilung oder ein chronischer Zustand ohne aktuellen Behandlungsbedarf erreicht ist.

: Therapeutische Stratifizierung – eine spezifische Präzisionswaffe für jede Krebsart

Die Erfolge bei der molekularen Diagnose und Klassifikation der Tumore sprechen dafür, den Weg der zunehmend differenzierteren Betrachtung von Krebs auch in Zukunft weiterzuvollziehen.

Diagnose und Behandlung werden zukünftig zunehmend im Sinne einer therapeutischen Stratifizierung aufgrund der molekularbiologischen und genetischen Eigenschaften des Tumors erfolgen. Als Angriffsziele dienen verschiedene Oberflächenstrukturen der Tumore sowie intrazelluläre Signalmoleküle und Signalwege, die Tumorzellen zum Wachstum und zur Metastasierung brauchen. Zusätzlich kann das Immunsystem aktiviert werden, um körpereigene Abwehrzellen zum Angriff auf die Tumorzellen zu stimulieren.

Dieses therapeutisch stratifizierte Vorgehen, das heute schon bei einigen Krebsarten möglich ist, muss zukünftig verstärkt Realität werden. Gleichzeitig werden neue Forschungserkenntnisse über weitere Angriffsziele in der Tumorzelle dazu beitragen, zusätzliche und genau abgestufte Behandlungsoptionen auch für therapierefraktäre Situationen verfügbar zu haben. Das ist beispielsweise der Fall, wenn die Tumorzelle auf die bisherige Behandlung nicht oder nicht mehr anspricht, weil sie auf andere Signalwege umschaltet und sich dadurch der Therapie entzieht.

: Gute Lebensqualität

Für den Krebspatienten wird entscheidend sein, dass zukünftige stratifizierte Therapiekonzepte den Erhalt einer guten Lebensqualität sicherstellen.

Zum einen beinhaltet das die Forderung nach sicheren und nebenwirkungsarmen Medikamenten, wofür die stratifizierte Therapie eine gute Voraussetzung bietet. Denn die personalisierte Krebstherapie stellt sicher, dass der richtige Patient das für ihn optimale Krebsmedikament erhält. Dadurch werden unnötige Fehlbehandlungen und damit assoziierte Nebenwirkungen vermieden.

Gleichwohl müssen stratifizierte Krebstherapien, bei denen verschiedene Arzneimittel und mehrere Therapieabfolgen nacheinander zum Einsatz kommen, auch dem Anspruch genügen, dass sich die Nebenwirkungen der einzelnen Therapiekomponenten nicht addieren.

Zum anderen beinhaltet die Sicherstellung einer guten Lebensqualität die Forderung nach anwendungsfreundlichen Darreichungsformen der Krebsmedikamente. Dazu zählen Tabletten oder subkutane Injektionen, die in wenigen Minuten verabreicht werden können. Zeitaufwendige intravenöse Infusionen, die unter Umständen einen stationären Aufenthalt erforderlich machen, könnten dadurch in vielen Fällen vermieden und durch ambulante Behandlungen ersetzt werden.

: Krebsprävention muss zukünftig Allgemeingut werden – Risikofaktoren konsequent vermeiden

Neben der dringend notwendigen weiteren Verbesserung der medikamentösen Tumorthherapie werden Maßnahmen zur Prävention auch weiterhin im Fokus der Aufmerksamkeit stehen.

Zu den wichtigsten Präventionsmaßnahmen gehören eine gesunde Ernährung, ausreichend Bewegung und die Vermeidung von krebsauslösenden Noxen.

Weiterhin wird die Möglichkeit, durch gezielte Impfmaßnahmen die Entwicklung von Tumoren zu verhindern, bei einigen Krebsarten weiter an Bedeutung gewinnen. Mit Impfungen vor Krebs zu schützen ist bei Gebärmutterhalskrebs heute schon Realität. Impfstoffe gegen humane Papillomviren (HPV) bieten Schutz vor Infektionen mit den beiden häufigsten krebsauslösenden Virustypen HPV 16 und 18. Wenn es in Analogie zu den Infektionskrankheiten gelänge, Schutzimpfungen gegen verschiedene Krebsarten zu etablieren, wäre das ein wirklicher Durchbruch. Allerdings stehen wir heute bei den meisten Tumorindikationen noch ganz am Anfang.

Auch was die Chemoprävention betrifft, sind die Ergebnisse noch recht bescheiden, was auch durch die sehr komplexe und kostenintensive Untersuchungsmethodik begründet ist (Langzeitstudien mit sehr großen Patientenzahlen sind erforderlich).

: Fazit und Ausblick

Wenn auch zukünftig therapeutisch zielgerichtet und stratifiziert gegen verschiedene Angriffspunkte in der Krebszelle vorgegangen wird, kann es gelingen, viele Krebsarten in den Zustand einer chronischen Erkrankung bei guter Lebensqualität zu überführen.

Zweifellos bleibt der Traum eines jeden Krebsforschers, den einen entscheidenden Schalter zu finden, der allen Krebszellen gemeinsam ist, und diesen zur Induktion des Zelltods (Apoptose) gezielt ausschalten zu können. Wenn dies gelänge, würde nicht nur das Wachstum des Primärtumors, sondern auch das von Metastasen verlangsamt bzw. gestoppt, so dass Krebs auch in fortgeschrittenen Stadien geheilt werden könnte. II

: Personalisierte Medizin Fehlbehandlungen werden vermieden.

Links und Fachliteratur

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

Homepage der Deutschen Krebshilfe, die sich als Anwalt der Krebspatienten versteht und sich dafür einsetzt, dass krebskranke Menschen in Deutschland optimal versorgt werden. Mit ihrem Internetangebot informiert die Organisation allgemeinverständlich über verschiedene Krebsarten, deren Früherkennung, Diagnose und Therapie sowie über die Nachsorge.

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

Homepage des Krebsinformationsdienstes (KID) des Deutschen Krebsforschungszentrums. Der KID versteht sich als Anlaufstelle für alle, die Fragen rund um Krebs haben. Betroffene finden Tipps und Adresslisten für die Suche nach Ärzten, Kliniken, Psychoonkologen, Beratungsstellen.

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

Homepage der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG). Die DKG ist die größte wissenschaftlich-onkologische Fachgesellschaft in Deutschland. Ihre rund 6.000 Mitglieder sind Ärzte aller medizinischen Fachgruppen, Grundlagenforscher, Medizinisch-Technische Assistenten, Pflegekräfte, Psychologen sowie Menschen weiterer Berufsgruppen, die am Thema Krebs arbeiten. Die Homepage bietet sowohl Fachinformationen für ihre Mitglieder als auch einen Patientenbereich.

➔ Medizinische Ratgeber

[Ursula Goldmann-Posch, Rita Rosa Martin: Überlebenshandbuch Brustkrebs. Schattauer 2008.](#)

Dieses Buch bietet Brustkrebspatientinnen eine umfassende Rüstung, um die vielen, sehr komplexen medizinischen, körperlichen und emotionalen Aspekte der Krankheit zu bewältigen. Die beiden Autorinnen, selbst an Brustkrebs erkrankt, ermutigen dabei die betroffenen Frauen zu einem selbstbewussten Umgang mit der Krankheit und mit ihren offenen Fragen – auch gegenüber Ärzten und Krankenkassen.

[Dr. György Irmey: 110 wirksame Behandlungsmöglichkeiten bei Krebs. Trias 2011.](#)

Ein sehr strukturiertes, fundiertes und übersichtlich gestaltetes Buch, das die verschiedensten Möglichkeiten der Krebstherapie aufzeigt. Verständlich und auch für den Laien nachvollziehbar wird das Für und Wider der unterschiedlichen Therapien aufgezeigt.

[Stefan Koch, Bernd Müller-Senftleben \(Hrsg\): Wirklichkeiten und Visionen in der Onkologie. Lit 2011.](#)

Der wissenschaftliche Sammelband gibt Einblicke in verschiedene moderne Ansätze in der Krebsforschung. Er informiert über zukunftsweisende Projekte – von der Protonentherapie über pflegerisches Handeln bis hin zur leitliniengerechten Ernährung. Die Beiträge stammen von Expertinnen und Experten aus dem medizinischen Umfeld, der onkologischen Pflege und der psychosozialen Betreuung.

➤ Erfahrungsberichte und Lebenshilfen

[Sarah Majorczyk und Experten der Deutschen Krebsgesellschaft: Das Krebsbuch. Zabert Sandmann 2011.](#)
Patienten und deren Angehörige finden hier praktische Lebenshilfe zum Thema Krebs. Neben der umfassenden und allgemeinverständlichen Darstellung aktueller Krebstherapien gibt es eine Vielzahl von Informationen zum alltäglichen Leben mit der Diagnose Krebs.

[David Servan-Schreiber: Das Antikrebs-Buch. Kunstmann 2011.](#)
Auf dem neuesten Stand der Forschung der Bestseller zur natürlichen Antikrebstherapie in aktualisierter Neuausgabe.

➤ Adjuvante Therapie

Weitere Behandlungsschritte nach der Primärtherapie, die Operation oder Strahlentherapie unterstützen, wobei aufgrund der vorausgegangenen Therapie ein manifester Tumor nicht mehr nachweisbar ist. Es wird also „quasi blind“ behandelt, um nicht diagnostizierbare Tumorreste abzutöten.

➤ Antikörper

Antikörper sind Eiweißstoffe (Proteine), die das Immunsystem als Antwort auf Fremdstoffe (Antigene) bildet. Monoklonale Antikörper werden aus einer einzigen Zell-Linie (einem Klon) mit einheitlicher Struktur und Zusammensetzung beispielsweise für therapeutische Zwecke hergestellt.

➤ ASCO

American Society of Clinical Oncology (ASCO); Amerikanische Gesellschaft für Klinische Onkologie.

➤ BRAF-Kinase-Inhibitoren

Zielgerichtete Medikamente, die das BRAF-Protein in Krebszellen hemmen (inhibieren). Das BRAF-Protein ist ein wichtiger Bestandteil eines Signalweges, der am normalen Wachstum und Überleben der Zellen beteiligt ist. Mutierte Formen des BRAF-Proteins können bewirken, dass dieser Signalweg überaktiv wird, was zu unkontrolliertem Zellwachstum und Krebs führen kann. Solche Mutationen des BRAF-Proteins finden sich bei etwa der Hälfte aller Melanome und bei 8 Prozent aller soliden Tumoren.

➤ Chemotherapie

Behandlung mit Zytostatika, die darauf zielt, Tumorzellen abzutöten oder deren Wachstum einzudämmen.

➤ Chronische myeloische Leukämie

Diese Form der Leukämie ist durch die starke Vermehrung von Leukozyten (weißen Blutkörperchen), insbesondere von Granulozyten und ihren Vorstufen, im Blut und im blutbildenden Knochenmark gekennzeichnet.

➤ CTLA-4/CTLA-4-Inhibitor

Das zytotoxische T-Lymphozyten-assoziierte Antigen 4 (CTLA-4) hemmt die Aktivität der T-Zellen, die eine Immunantwort des Körpers vermitteln. Wird CTLA-4 durch ein Arzneimittel blockiert (inhibiert), kommt es zur Verstärkung der T-Zellen-vermittelten Immunantwort und damit zum Tumorzelltod.

➤ HER2-positiver Brustkrebs

Bei HER2-positivem Brustkrebs sind auf der Oberfläche der Tumorzellen erhöhte Mengen des humanen epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors 2 (HER2) vorhanden. Dies wird als „HER2-Positivität“ bezeichnet und betrifft rund 15 bis 20 Prozent der an Brustkrebs erkrankten Frauen. HER2-positiver Brustkrebs ist eine besonders aggressive Form von Brustkrebs.

➤ Hormonabhängiger Brustkrebs

Tumoren, die an ihrer Oberfläche vermehrt Hormonrezeptoren für Estrogen (ER) und Progesteron (PR) aufweisen.

➤ Hormontherapie

Therapie von Tumorarten, deren Wachstum durch Hormone beeinflusst wird. Durch Ausschalten des körpereigenen Hormoneinflusses wird das Wachstum der Krebszellen gestoppt. Korrekter wäre daher die Bezeichnung „Antihormontherapie“.

➤ Immuntherapie

Ansätze der Krebsbehandlung, die darauf zielen, die körpereigenen Immunfunktionen des Patienten zu nutzen, um Tumoren oder Infekte abzuwehren.

➤ Medianes Überleben

Auch mittleres Überleben, bezeichnet den Medianwert der Überlebenszeiten. Damit ist jene Zeit gemeint, innerhalb der die Hälfte der Patienten nach Diagnosestellung verstorben ist.

➤ MEK/MEK-Inhibitor

Die mitogenaktivierte Proteinkinase (MEK) ist ein Protein, das an der Weiterleitung von Signalen von der Zelloberfläche ins Zellinnere beteiligt ist. Der MEK-Signalweg ist bei einigen Krebsarten außer Kontrolle. Das führt zum Wachstum und zur Ausbreitung dieser Tumorzellen. Wird MEK durch ein zielgerichtetes Arzneimittel blockiert (inhibiert), wird der Signalweg in der Tumorzelle so gestört, dass Wachstum und Ausbreitung von Tumorzellen verhindert werden.

➤ Monoklonaler Antikörper

Ein aus einer einzigen Zelllinie (einem Klon) gebildeter Antikörper mit einheitlicher Struktur und Zusammensetzung für therapeutische und diagnostische Zwecke. Ein Antikörper bindet an spezifische Strukturen (Antigene) an, die auf bestimmten Zellen im Körper zu finden sind.

➤ Neoplasie

Neubildung von Körpergewebe. Damit kann sowohl die physiologische Regeneration eines Gewebes (z.B. von Epithelgewebe) gemeint sein als auch die autonome, pathologische Gewebevermehrung eines Tumors. Klinisch wird Neoplasie als Gattungsbezeichnung für maligne Tumoren verwendet.

➤ Neoadjuvante Therapie

Neue Form der adjuvanten Chemotherapie, die vor einer Operation verabreicht wird. Ziel ist es, große Tumoren so zu verkleinern, dass eine Operation möglich ist.

➤ Palliativmedizin

Behandlung und Begleitung von Patienten mit begrenzter Lebenserwartung mit dem Ziel, diesen ein

möglichst beschwerdefreies und schmerzarmes Dasein zu ermöglichen.

➤ **PARP-Inhibitoren**

PARP-Inhibitoren sind zielgerichtete Medikamente, die ein Protein hemmen (inhibieren), das als PARP bezeichnet wird. PARP (PARP = Poly-ADP-Ribose-Polymerase) ist an der Reparatur von DNA-Schäden in Zellen beteiligt. Wird PARP medikamentös gehemmt, können Brustkrebszellen aufgrund der Störung ihrer DNA-Reparaturmechanismen in den Zelltod getrieben werden.

➤ **Personalisierte Medizin**

Personalisierte Medizin bedeutet die Behandlungen auf den Patienten zuzuschneiden und die Arzneimittel noch treffsicherer zu machen. Der Einsatz personalisierter Medikamente erfolgt zielgerichtet bei den Patienten, denen sie am besten helfen. Dabei werden die Medikamente ganz gezielt auf bestimmte Gruppen von Patienten mit ähnlichen Merkmalen in ihrer genetischen Ausstattung oder den molekularen Mechanismen ihrer Krankheit zugeschnitten.

➤ **Pertuzumab**

Pertuzumab ist ein Medikament, das speziell entwickelt wurde, um zu verhindern, dass sich der HER2-Rezeptor mit anderen HER-Rezeptoren verbindet. Dieser Vorgang spielt vermutlich bei der Entstehung und beim Wachstum verschiedener Krebsarten eine wichtige Rolle.

➤ **Stammzelltherapie**

Bei Leukämien oder Lymphomen angewendete Behandlung mit fremden, transplantierten Stammzellen (allogene Therapie) oder Stammzellen, die dem Patienten selbst entnommen wurden (autologe Therapie).

➤ **Strahlentherapie**

Behandlung mit energiereichen Strahlen, die Tumorzellen so stark schädigen können, dass sie absterben. In Abhängigkeit von der Art der Strahlung wird zwischen Röntgen-, Telekobalt- und Neutronentherapie unterschieden.

➤ **Trastuzumab**

Trastuzumab ist ein Antikörper, der gezielt die Funktion von HER2 hemmt. HER2 ist ein Protein, das von einem spezifischen Gen gebildet wird, das ein krebs-erzeugendes Potential hat, wenn es in erhöhten Mengen gebildet (überexprimiert) wird. Der Wirkmechanismus von Trastuzumab beruht auf der Aktivierung des körpereigenen Immunsystems und der Unterdrückung der HER2-Signalgebung zur gezielten Zerstörung von Krebszellen.

➤ **Trastuzumab-Emtansin**

Trastuzumab-Emtansin ist ein Antikörperwirkstoff-Konjugat, das für die Behandlung von HER2-positivem metastasierendem Brustkrebs erforscht wird. Nach seiner Bindung an HER2-positive Zellen wird Trastuzumab-Emtansin in die Krebszellen aufgenommen, und der aus dem Konjugat freigesetzte Wirkstoff zerstört spezifisch die Krebszelle.

➤ **Triple-negativer Brustkrebs (ER- und PR- sowie HER2-negativ)**

Tumoren, die weder hormonabhängig sind (Estrogen und Progesteron) noch vermehrt den Wachstumsfaktorrezeptor HER2 aufweisen („dreifach-negativer Brustkrebs“).

➤ **Tumorangiogenese**

Gefäßneubildung in Tumoren. Überschreiten Tumoren eine kritische Größe, brauchen sie eigene Blutgefäße, um Nährstoffe und Sauerstoff aufzunehmen und um weiter wachsen und Metastasen bilden zu können. Die Neubildung und das Wachstum von Gefäßen wird durch Wachstumsfaktoren wie VEGF (siehe dort) gesteuert.

➤ **Tyrosinkinaseinhibitor**

Ein zielgerichtetes Medikament, das ein für das Zellwachstum wichtiges Protein (Tyrosinkinase) in Krebszellen hemmt (inhibiert). Für bestimmte Krebsarten sind bereits Medikamente aus der Klasse der Tyrosinkinaseinhibitoren zugelassen. Dazu zählen Erlotinib zur Behandlung des nichtkleinzelligen Bronchial- und des Pankreaskarzinoms oder Sunitinib zur Therapie des zuvor systemisch kaum beeinflussbaren Nierenzellkarzinoms.

➤ **VEGF-Antikörper**

Tumorzellen setzen den Gefäßwachstumsfaktor VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) frei, um durch das Aussprossen neuer Gefäße ihre Blutversorgung und Nährstoffzufuhr sicherzustellen. Wird VEGF durch einen Antikörper medikamentös blockiert, wird der Tumor in seinem Wachstum gehemmt und „ausgehungert“.

➤ **Zielgerichtete Krebstherapie**

Sammelbegriff für moderne Therapieansätze, die Krebserkrankungen auf der molekularen Ebene untersuchen und behandeln und für den Patienten vergleichsweise schonend ablaufen.

➤ **Zytostatika**

Auch Zellgifte oder Zellstopper genannte Substanzen, die Zellen an der Teilung hindern und so zum Absterben bringen. Sie können entweder an der Erbsubstanz ansetzen oder für die Zellteilung wichtige Stoffwechselabläufe blockieren und werden in der Chemotherapie eingesetzt. Eine Untergruppe der zytostatischen Antibiotika sind die Anthrazykline.

■ **Managementkompass**

Neue Geschäftsmodelle

Kompaktwissen für Manager: Unternehmen stellen ihre Geschäftsmodelle immer öfter auf den Prüfstand und passen sie den dynamischen Marktentwicklungen an. Geschäftsmodelle, Konzepte und Strategien müssen sich leicht modellieren und modifizieren lassen. Mit Praxisbeiträgen von 4SC, PlanetHome und Sparkasse Osnabrück.

■ **Managementkompass**

Sourcing-Strategien

Kompaktwissen für Manager: Outsourcing als Hebel für Kosteneffizienz und Produktivität, Chancen durch Offshoring, neue Möglichkeiten und Risiken durch Cloud-Computing, Application-Management. Mit Praxisbeiträgen von Asklepios, NetConnect und Commerzbank.

■ **Branchenkompass**

Telekommunikation

Topentscheider der größten deutschen Telekommunikationsunternehmen im persönlichen Gespräch. Die Interviewpartner erklären Hintergründe aktueller Trends sowie Strategien und Pläne ihrer Unternehmen bis 2015. Inhaltliche Schwerpunkte sind u.a. der Infrastrukturaufbau und seine Finanzierung, neue Geschäftsfelder und Angebote sowie Strategien zur Kundenbindung und Kundenwertentwicklung.



■ **Ebenfalls erschienen in unseren Reihen:**

Managementkompass: u.a. Corporate Governance, Compliance, Channel-Management, Ertragssicherung in der Finanzkrise, Portfoliomanagement, Nachhaltige Wertschöpfung

Branchenkompass: u.a. Transport, Kreditinstitute, Energieversorger, Versicherungen

Kundenkompass: u.a. Patientenwünsche, Social Media im Gesundheitswesen

Themenkompass: u.a. Gesundheit im Unternehmen

■ **In Vorbereitung:**

Themenkompass Versorgungsmanagement, Branchenkompass 2013 Public Services

■ **Zu beziehen bei:**

F.A.Z.-Institut für Management-, Markt- und Medieninformationen GmbH
Postfach 20 01 63, 60605 Frankfurt am Main, Telefon: 0 69 / 75 91 - 21 29, Telefax: 0 69 / 75 91 - 19 66,
E-Mail: vertrieb@faz-institut.de, Internet: www.branchendienste.de



■ **Ansprechpartner**

Roche Pharma AG
Dr. H.-U. Jelitto
Emil-Barell-Straße 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Telefon: 0 76 24 / 14 - 24 00
Telefax: 0 76 24 / 14 - 32 74
E-Mail: grenzach.allgemein@roche.com

F.A.Z.-Institut für Management-,
Markt- und Medieninformationen GmbH
Jacqueline Preußner
Postfach 20 01 63
60605 Frankfurt am Main
Telefon: 0 69 / 75 91 - 19 61
Telefax: 0 69 / 75 91 - 19 66
E-Mail: j.preusser@faz-institut.de

ISBN: 978-3-89981-662-4



9 783899 816624