

INNOVATIONS-REPORT



Forschung für das Leben – Innovationen in der Krebstherapie



SÄCHSISCHE
KREBSGESELLSCHAFT E.V.

Wissenschaftliche Begleitung

Der Innovationsreport wurde wissenschaftlich begleitet und betreut von

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

Institut* für angewandte Humangenetik
Onkogenetik Professor Froster
Kaufmannring 19
04442 Zwenkau

Tel.: 034203 - 4474 200

Fax: 034203 - 4474 280

E-Mail: praxis@humangenetik-prof-froster.de

* Privatwirtschaftliches Institut

PD Dr. med. habil. Detlef Quietzsch

Leiter NET-GIST-Zentrum/-Register,

Klinikum Chemnitz gGmbH
Flemmingstraße 2
09116 Chemnitz

Tel.: 0371 - 333-33460

Fax: 0371 - 333-33760

Prof. Dr. med. Mechthild Krause

Leiterin Bereich Translationale Radioonkologie
Deutsches Konsortium für Translationale
Krebsforschung (DKTK) und
Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)
Stiftung des öffentlichen Rechts

Partnerstandort Dresden
Stellvertretende Klinikdirektorin
Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und
Radioonkologie

Tel. 0351 - 458-5441

Fax 0351 - 458-5716

Universitätsklinikum Carl Gustav Carus
an der Technischen Universität Dresden
Anstalt des öffentlichen Rechts des
Freistaates Sachsen
Fetscherstraße 74, 01307 Dresden

Stefan Pieck

Administrative Director
Scientific Coordinator
OncoRay® - National Center for Radiation
Research in Oncology

Universitätsklinikum Carl Gustav Carus
an der Technischen Universität Dresden
Anstalt des öffentlichen Rechts des
Freistaates Sachsen
Fetscherstraße 74, PF 86, 01307 Dresden

Tel.: 0351 - 458-5288

Fax: 0351 - 458-7311

E-Mail: stefan.pieck@OncoRay.de

Inhalt

Wissenschaftliche Begleitung	2
Forschung für das Leben – Innovationen in der Krebstherapie	4
Krebs geht uns alle an	7
Fortschritt zum Wohl der Patienten	7
Chancen der Früherkennung nutzen	9
Eine „Zweitmeinung“ einholen	9
Leben mit Krebs	9
Diagnostik: Besseres Verständnis der Tumorbiologie	9
Erfolgsgeschichte: Medikamentöse Krebstherapie.....	13
100 Jahre Chemotherapie	13
Neues Konzept der Krebsmedizin: Die „Personalisierte“ Therapie.....	15
„Targeted Therapy“ - Zielgerichtete Therapie	15
Behandlung mit Antikörpern.....	18
Entwicklungen in der Krebstherapie in den letzten 50 Jahren	20
Antiangiogenese – mit Antikörpern den Tumor aushungern	22
Antikörpertherapie beim Brustkrebs.....	23
Antikörper bei Lymphdrüsenkrebs / Lymphomen	25
Antikörper bei Lungenkrebs	26
Behandlungsfortschritte beim Hautkrebs	28
Strahlentherapie.....	30
Protonentherapie	33
Ausblick.....	35
Bild- und Quellenverzeichnis / Anmerkungen	37
Die Sächsische Krebsgesellschaft e.V.	38

Forschung für das Leben – Innovationen in der Krebstherapie

Jahr für Jahr werden fast eine halbe Million Menschen in Deutschland mit der Diagnose Krebs konfrontiert. Jedes Organ kann betroffen sein. Wir kennen heute mehr als 250 verschiedene Krebsarten. „Krebs“ ist kein einheitliches Krankheitsbild. Es handelt sich vielmehr um eine Art Sammelbegriff für ein ganzes Spektrum an Erkrankungen. Welche Ursachen der Tumorentwicklung zugrunde liegen, welchen Verlauf die Erkrankung nimmt, welche Prognose sie besitzt und welche Auswirkungen sie somit auf das Leben des Betroffenen hat, kann im individuellen Fall sehr unterschiedlich sein. Statistisch erkrankt hierzulande jeder zweite Mann und jede dritte Frau im Laufe des Lebens an Krebs. Jeder vierte Mann und jede fünfte Frau verstirbt derzeit an der Erkrankung.

Diese Zahlen sind auf den ersten Blick ernüchternd oder sogar erschreckend. Doch es gibt durchaus erfreuliche Entwicklungen in der Krebsmedizin: So ist die Krebssterblichkeit schon seit Jahren rückläufig. Zu verdanken ist dies zum einen den verbesserten Früherkennungsmaßnahmen, wodurch Tumoren oft deutlich früher entdeckt werden, und zum anderen dem medizinischen Fortschritt bei der Behandlung bösartiger Tumoren.

Nicht zuletzt das Wissen um die modernen Therapiemöglichkeiten sowie die Hoffnung auf weitere Fortschritte bei der Krebsbehandlung geben den Menschen - Patienten wie auch ihren Angehörigen und Freunden – Kraft und helfen ihnen, den Kampf gegen den Krebs auf-

zunehmen. Entsprechend groß ist das Interesse an Informationen zu aktuellen Forschungsansätzen und Weiterentwicklungen, also Innovationen in der Krebsforschung und der Krebsmedizin.

Das betrifft nicht nur die Patienten und ihre Familien, sondern auch die allgemeine Öffentlichkeit. Immerhin hat einer forsa-Umfrage aus dem Jahr 2011 zufolge unsere Bevölkerung größere Angst vor Krebs als vor einem Herzinfarkt, an dem statistisch gesehen jedoch deutlich mehr Menschen versterben. Dennoch geben andererseits nur rund ein Drittel der Befragten an, in letzter Zeit von den Fortschritten in der Krebstherapie gehört zu haben.¹

Die Sächsische Krebsgesellschaft e.V. hat es sich deshalb zur Aufgabe gemacht, über die aktuellen Entwicklungen mit ihren innovativen Ansätzen bei der Diagnostik und der Behandlung von Tumorerkrankungen in gut verständlicher Form zu informieren. Dazu soll nicht zuletzt die vorliegende Informationsschrift beitragen. Dieses und die weiteren Hefte der neuen Informationsreihe sollen das Potenzial der erreichten Innovationen und der aktuellen Forschungsansätze für die derzeitige und auch die zukünftige Gesundheitsversorgung aufzeigen. Dabei werden im Besonderen neue Entwicklungen bei der Krebsprävention, in der Diagnostik, der Chirurgie, der Strahlentherapie und der medikamentösen Therapie sowie der Palliativmedizin vorgestellt.

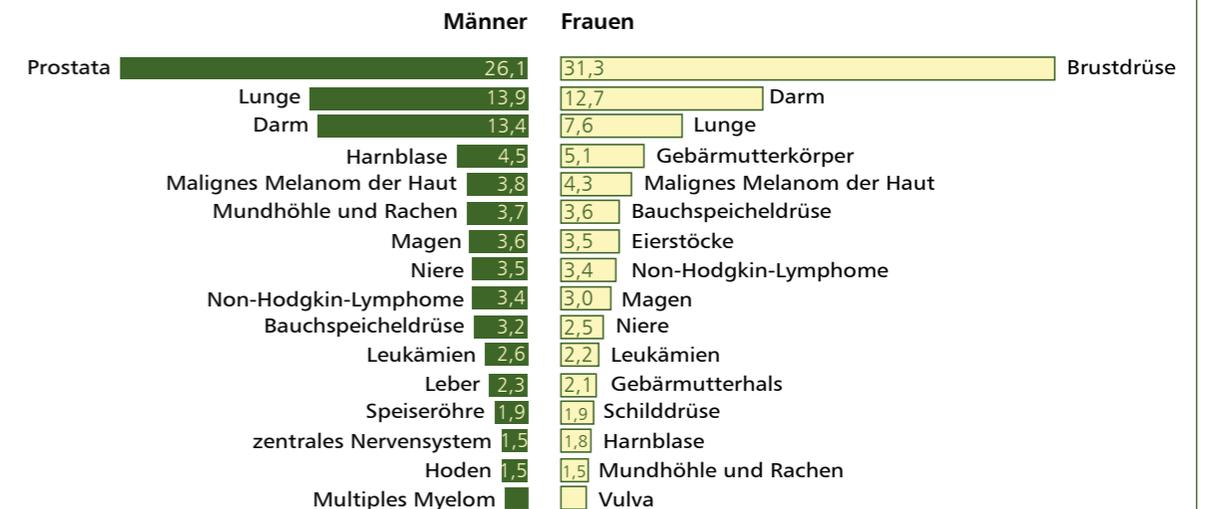
Wir möchten Betroffenen, Angehörigen und allgemein an der Thematik interessierten Menschen Informationen zum aktuellen Stand der

onkologischen medizinischen Forschung sowie zu Fortschritten und deren Umsetzung in Klinik und Praxis bieten. Die Aufklärung kann Ängsten entgegenwirken. Sie bestärkt zudem die Hoffnung, dass künftig noch weitaus mehr Tumorpatienten geheilt werden oder zumindest lange mit dem Krebs - wie mit einer chronischen Erkrankung - bei guter Lebensqualität werden leben können.

Der Kongresspräsident der Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizer Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie 2014 in Hamburg, Prof. Dr. C. Bokemeyer, drückte es so aus: „Es spricht in der Tat einiges dafür, dass wir am Beginn einer neuen Ära in der Tumorthherapie stehen. Wir sind optimistisch, dass wir bald zahlreichen Patienten neue, effektive Behandlungen anbieten können.“²

Ihre Sächsische Krebsgesellschaft e.V.

Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2010 (ohne nicht-melanotischen Hautkrebs)



Krebs in Deutschland 2009/2010. 9. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2013, S. 16



Krebs geht uns alle an

Die Diagnose „Krebs“ verändert das Leben der Betroffenen schlagartig.

Oftmals werden die Patienten und ihre Angehörigen wie aus heiterem Himmel mit dieser Situation konfrontiert – zum Beispiel, wenn bei einer Routineuntersuchung oder einer Früherkennungsmaßnahme ohne vorherige Krankheitszeichen ein Tumor entdeckt wird. Nicht selten wird die Diagnose gestellt, wenn die Symptome einer vermeintlich banalen Erkrankung abgeklärt werden. Fast immer kommt die Erkenntnis, an Krebs zu leiden, für die Betroffenen und ihre Familien unerwartet.

Laut einer Studie der Weltgesundheitsorganisation (WHO) steigt die Zahl der Neuerkrankungen an Krebs weltweit bis zum Jahr 2025 auf 20 Millionen pro Jahr. Ursachen sind das anhaltende Bevölkerungswachstum, die weltweit steigende Lebenserwartung und eine oft ungesunde Lebensweise.³

Lungenkrebs ist die weltweit häufigste Krebsneuerkrankung. An zweiter Stelle folgt Brustkrebs, an dritter Stelle liegt Darmkrebs. In Deutschland⁴ erkrankten im Jahr 2010 mehr als 250.000 Männer und nahezu 225.000 Frauen an Krebs.

Bei Männern treten pro Jahr am häufigsten Prostatakrebs (66.000) und Lungenkrebs (35.000) auf, bei Frauen sind es die Tumoren der Brust (70.000) und des Darms (29.000). Für 2015 wird damit gerechnet, dass bei etwa einer halben Million Menschen - fast 265.000

Männer und 236.000 Frauen - in Deutschland die Diagnose Krebs gestellt wird.

In Sachsen⁵ werden 2015 etwa 29.000 Krebsneuerkrankungen erwartet. Bis zum Jahr 2025 dürfte diese Zahl allein auf Grund der demografischen Veränderungen auf knapp 31.000 pro Jahr steigen. Da Krebserkrankungen ganz unterschiedlich verlaufen können, sind allgemeingültige Aussagen hinsichtlich der Lebenserwartung und der Heilungschancen kaum möglich. Die Sterblichkeitsrate durch Krebs ist jedoch seit zehn Jahren sowohl bei Männern wie auch Frauen in Sachsen rückläufig. Mit anderen Worten: Die Überlebensaussichten der betroffenen Patienten haben sich entscheidend verbessert. Immerhin leben aktuellen Daten zufolge Menschen mit Krebs heutzutage nach der Diagnosestellung nahezu sechsmal länger als noch vor etwa 40 Jahren. Zu dieser positiven Entwicklung haben Fortschritte auf allen Gebieten der Krebsmedizin beigetragen.

Fortschritt zum Wohl der Patienten

Die meisten Tumorerkrankungen nehmen mit steigendem Lebensalter der Menschen an Häufigkeit zu, so dass Krebs gelegentlich auch als eine „Alterserkrankung“ bezeichnet wird.

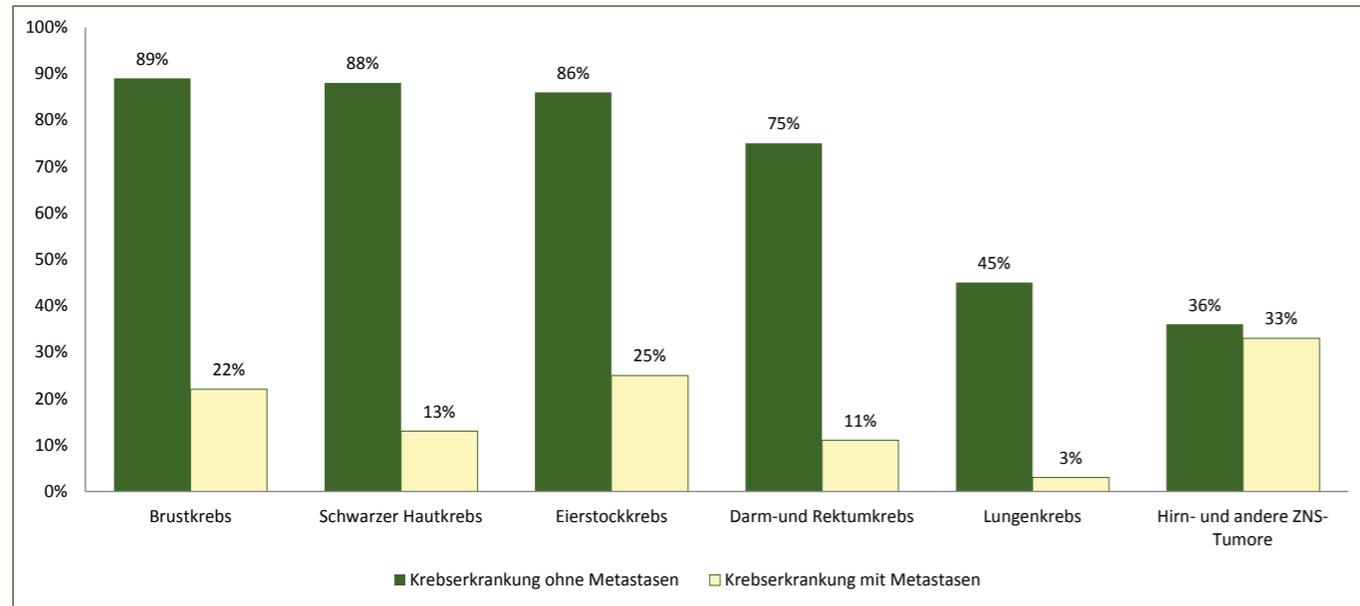
Darüber hinaus sind eine ungesunde Lebensweise wie zum Beispiel das Rauchen, Umwelteinflüsse wie eine übermäßige Sonnenbestrahlung, Infektionen wie die Hepatitis B oder C sowie eine Infektion mit humanen Papillomaviren (HPV) und auch die familiäre, also genetische Veranlagung wesentliche Risikofaktoren der Krebsentstehung. Entsprechend kann das

Krebsrisiko durch vorbeugendes Verhalten wie Verzicht auf Rauchen und eine allgemein gesunde Lebensweise mit ausreichender Bewegung, eine gesunde und abwechslungsreiche Ernährung, ein guter Sonnenschutz sowie eine konsequente Nutzung von Früherkennungsuntersuchungen deutlich verringert werden.

Das bedeutet aber nicht, dass wir durch Änderung unseres Verhaltens eine Krebserkrankung sicher verhindern können.

einer Krebserkrankung der Speiseröhre, der Bauchspeicheldrüse oder beim Lungenkrebs.

Trotz der steigenden Zahl der Betroffenen gibt es auch positive Trends. So haben sich die Überlebenseaussichten von jungen Krebspatienten im Vergleich zu den 60er Jahren in Deutschland insgesamt erheblich verbessert: Während damals fünf Jahre nach der Diagnosestellung nur noch rund jeder dritte Krebspatient am Leben war, leben heutzutage mehr als 80% der



Grafik zum Vergleich der 5-Jahres-Überlebensrate von Krebserkrankungen mit und ohne Metastasen.
Quelle: SEER*Stat 7.0.4 (1973-2008) SEER 17 Research Data, USA

Kommt es zur Bildung eines Tumors, sind die Konsequenzen für den Betroffenen abhängig davon, wo der Krebs sich bildet und wie rasch er entdeckt und behandelt wird. So leben fünf Jahre nach Diagnosestellung noch weit mehr als 90 Prozent der Patienten mit Hautkrebs oder mit Hoden- sowie Prostatakrebs. Deutlich schlechter ist die Prognose beispielsweise bei

Betroffenen zehn Jahre nach Entdeckung des Tumors⁶.

Chancen der Früherkennung nutzen

Wird ein Tumor im Frühstadium entdeckt, können bei manchen Krebsarten mit den heutigen Therapiemöglichkeiten bereits neun von zehn Erkrankten geheilt werden. Die diagnostischen Verfahren werden dabei immer besser. Doch nur jede zweite Frau über 20 und jeder fünfte Mann über 45 Jahre nutzt die kostenlosen Untersuchungen zur Krebsfrüherkennung.

Die Folgen können gravierend sein. Denn die Früherkennung ermöglicht eine Behandlung des Tumors im frühen Stadium, was die Heilungschancen deutlich erhöht. Es ist deshalb unbedingt an jeden Einzelnen zu appellieren, die Angebote zur Krebsfrüherkennung wahrzunehmen, auch wenn man keinerlei Beschwerden verspürt.

Eine „Zweitmeinung“ einholen

Nach dem Schock der Krebsdiagnose und der damit einhergehenden Verunsicherung stehen wichtige Entscheidungen an. Denn oft kommt nicht nur eine einzige Behandlungsoption in Frage, sondern es gibt mehrere Möglichkeiten. Doch welche Therapie ist im individuellen Fall die beste und wie geht man idealerweise vor? Die Entscheidung trifft der Arzt nicht alleine, sondern gemeinsam mit Ärzten anderer Fachrichtungen im sogenannten „Tumorboard“ und dann gemeinsam im Gespräch mit dem Patienten.

Um bei der Therapieentscheidung möglichst auf „Nummer Sicher“ zu gehen, kann es hilfreich sein, einen zweiten Arzt zu konsultieren

und um eine Beurteilung zu bitten, also wie es heutzutage heißt, eine „Zweitmeinung“ einzuholen. Es ist nicht immer einfach, einen kompetenten zweiten Arzt zu finden, speziell dann nicht, wenn man in einer ländlichen Region abseits der großen Universitätskliniken und spezialisierten Krankenhäuser lebt. Dann helfen neue Serviceangebote, die in Zusammenarbeit mit privaten Krankenversicherungen und gesetzlichen Krankenkassen entwickelt wurden. Auch das Bundesversicherungsamt unterstützt Tumorpatienten dabei, sich eine unabhängige Zweitmeinung einzuholen. Die Kosten hierfür werden in aller Regel von der jeweiligen Krankenkasse getragen.

Leben mit Krebs

In den vergangenen Jahren ist das Verständnis zu den molekularen Ursachen und den biologischen Eigenschaften von Tumoren stetig gewachsen. Dies hat bereits zu neuen Strategien und Behandlungsoptionen im Kampf gegen Krebserkrankungen geführt.

Dabei wurden nicht nur Fortschritte bei der Diagnostik und der Therapie gemacht, die zu besseren Heilungschancen und einer längeren Lebenserwartung beitragen. Auch die Lebensqualität – also das Leben mit dem Krebs – hat sich für die betroffenen Patienten verbessert.

Diagnostik: Besseres Verständnis der Tumorbilogie

Von entscheidender Bedeutung für die erfolgreiche Behandlung einer Krebserkrankung und somit für die Heilungsaussichten ist eine



möglichst frühzeitige Entdeckung des Tumors. Dies gelingt heutzutage dank der guten diagnostischen Möglichkeiten besser als früher. Zu verdanken ist dies unter anderem Fortschritten bei der Entnahme von Gewebeproben, bei den Laboruntersuchungen und auch bei den bildgebenden Verfahren, mit denen Tumoren im Körper aufzuspüren sind. Besteht zum Beispiel bei einem Patienten aufgrund unklarer Beschwerden ein Verdacht auf eine Krebserkrankung, so suchen die Ärzte auf den Aufnahmen der sogenannten Computer- oder Kernspintomographie (CT und MRT) nach tumorverdächtigen Veränderungen oder nach eventuell abgesiedelten Tochtergeschwülsten (Metastasen) im Körper.

Die Mediziner nutzen die Verfahren, um einen Tumorverdacht abzuklären, um einzuschätzen, inwieweit sich der Tumor schon im Körper ausgebreitet hat und auch, um den Behandlungserfolg zu kontrollieren.

Ob eine im CT und/oder MRT festgestellte tumorverdächtige Auffälligkeit wie zum Beispiel eine knotige Veränderung in der Brust wirklich Krebszellen enthält, kann zweifelsfrei jedoch nur durch die Entnahme einer Gewebeprobe geklärt werden. Dabei untersucht der Pathologe das entnommene, fragliche Gewebe unter dem Mikroskop. Mit seinem Befund gibt er entweder Entwarnung - es ist kein Krebs - oder er stuft den Tumor in eine Skala von G1 (wenig bösartig) bis G4 (besonders bösartig) ein. Im Zuge der molekularen Pathologie identifiziert der Pathologe außerdem genetische Veränderungen in den Tumorzellen, die das Tumorstadium forcieren können. Diese Befunde

sind sehr oft mitentscheidend für die Therapiewahl.

Darüber hinaus nutzen Ärzte Analysen von Blut, Urin und anderen Körperflüssigkeiten, um eine Krebserkrankung zu bestätigen oder auszuschließen. So können für einige Krebsarten sogenannte Tumormarker bestimmt werden. Sie können mit hoher Wahrscheinlichkeit darüber Auskunft geben, ob ein bestimmter Tumor vorliegt oder ob ein solcher Marker nach Abschluss einer Behandlung wiederkehrt und damit auf ein Wiederauftreten, also ein Rezidiv des Tumors hinweist.



Meist handelt es sich bei den Tumormarkern um Zucker-Eiweiß-Moleküle, die bei einer Krebserkrankung vermehrt im Blut nachweisbar sind. Für die Erstdiagnose spielen Tumormarker meist keine bedeutende Rolle, weil sie nicht genau genug sind. Sie werden jedoch häufig eingesetzt, um zu kontrollieren, wie sich eine Krebserkrankung nach einer ersten Behandlung entwickelt. Der Verlauf der Wer-



te der Tumormarker über Monate oder Jahre kann Hinweise darauf geben, ob die Krebserkrankung zum Stillstand gekommen oder ob sie erneut aufgetreten ist. So kann zum Beispiel beim Dickdarmkrebs der Tumormarker CEA (Carcinoembryonales Antigen) im Blut früher als andere Verfahren anzeigen, ob die Erkrankung wiedergekehrt ist.

In den vergangenen Jahren haben sich durch die zunehmenden Möglichkeiten der begleitenden Diagnostik, auch „Companion Diagnostics“ genannt, mehr und mehr Möglichkeiten ergeben, abzuschätzen, ob eine geplante Behandlung im individuellen Fall Erfolgsaussichten besitzt. So können die Tumoren bei vielen Krebserkrankungen bereits auf molekularer Ebene gut charakterisiert werden. Es kann dabei analysiert werden, welche Signalwege verändert sind und welche molekularen Veränderungen das fehlgesteuerte Tumorwachstum regulieren. Die Ergebnisse der Analysen sind in zunehmendem Maße entscheidend für die Therapiewahl und Basis des modernen Konzepts einer zielgerichteten, personalisierten Krebstherapie.

Erfolgsgeschichte: Medikamentöse Krebstherapie

Nach einer langen Zeit ohne wesentliche Neuerungen bei der Behandlung bösartiger Tumore sind in jüngster Zeit erhebliche Fortschritte zu verzeichnen. Sie betreffen die operativen Verfahren und die Strahlentherapie. Die größten Erfolge gibt es in der medikamentösen Tumorthherapie. Es wurden innovative Konzepte erarbeitet, mit denen es immer besser gelingt,

Heilungserfolge zu erzielen oder, wenn dies nicht möglich ist, den Tumor in seinem Wachstum so zu kontrollieren, so dass aus der einst tödlichen Erkrankung eine chronische Krankheit wird.

100 Jahre Chemotherapie

Seit Mitte des 20. Jahrhunderts wird mit Hilfe der Chemotherapie versucht, Krebszellen in ihrem Wachstum zu hemmen. Die Chemotherapie hat sich dabei im Laufe der Jahre neben der Operation und der Strahlentherapie zu einer zentralen Säule der Krebstherapie entwickelt. Dabei versteht man unter dem Begriff der Chemotherapie in der Regel die Behandlung bösartiger Tumoren mit chemischen Substanzen, den sogenannten Zytostatika, die auf verschiedenen Ebenen in den Teilungszyklus der Krebszellen eingreifen und damit die Zellvermehrung und das Tumorwachstum unterbinden. Im Unterschied zur Operation und Bestrahlung ermöglicht die Chemotherapie eine den ganzen Körper betreffende Behandlung, weshalb sie auch als „systemische“ Therapie bezeichnet wird.

Die Chemotherapie kann alleine oder in Kombination mit anderen Verfahren eingesetzt werden. Sie kann helfen, im Körper zum Beispiel nach einer Operation möglicherweise verbliebene Tumorreste oder okkulte Metastasen zu bekämpfen.⁷ Auch kann mit ihrer Hilfe der Tumor vor einer anstehenden Operation verkleinert werden, so dass die operative Entfernung erfolgsversprechender wird.⁸ Oftmals wird hierzu nicht nur ein einziges Zytostatikum, sondern eine Kombination mehrerer Substanzen



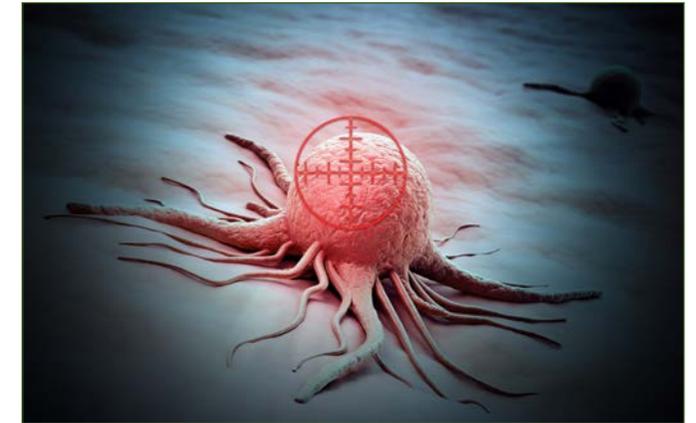
mit unterschiedlichen Wirkprinzipien genutzt, um den Behandlungserfolg zu optimieren.

Doch die Chemotherapie ist für die Patienten auch eine massive Herausforderung. Denn es werden nicht nur die Tumorzellen geschädigt, praktisch alle Zellen des Organismus können beeinträchtigt werden. Betroffen sind insbesondere Zellen, die sich sehr rasch teilen wie Schleimhautzellen, Zellen des Knochenmarks und Zellen der Haarwurzel. Das erklärt die für die Chemotherapie typischen Nebenwirkungen, wie zum Beispiel Mucositis (Entzündung der Schleimhaut), Stomatitis (Entzündung der Mundschleimhaut), Durchfälle, ein erhöhtes Infektionsrisiko oder Haarausfall. Die Nebenwirkungen können innerhalb weniger Stunden oder Tage nach dem Behandlungsbeginn auftreten, aber auch erst nach einer längeren Phase. Art und Umfang der Nebenwirkungen sind abhängig von den verabreichten Chemotherapeutika, deren Dosierung, der Dauer der Behandlung und der allgemeinen gesundheitlichen Verfassung der Patienten.

Die Nebenwirkungen der Chemotherapie belasten die Patienten zum Teil enorm. In den vergangenen Jahren wurde daher die Supportivtherapie, unter der wir begleitende Maßnahmen zur Linderung der Nebenwirkungen verstehen, weiterentwickelt. Ein Beispiel sind hocheffektive Medikamente gegen Übelkeit und Erbrechen. Derzeit werden zudem neue Chemotherapeutika klinisch erprobt, die selektiv wirken, das heißt die Tumorzellen zerstören, gesunde Körperzellen aber weniger schädigen.

Neues Konzept der Krebsmedizin: Die „Personalisierte“ Therapie

Jeder Mensch wird durch seine genetischen Anlagen geprägt. Das erklärt, warum die gleichen Erkrankungen bei zwei Menschen einen ganz unterschiedlichen Verlauf nehmen können. Es erklärt ferner, warum Menschen zum Teil so unterschiedlich auf Medikamente reagieren.



Eine wesentliche Zielvorgabe der modernen Krebsmedizin ist es deshalb, die Behandlung gezielt auf die individuelle Situation des Patienten auszurichten. Es wird deshalb auch von einer sich an den im individuellen Fall vorliegenden molekularen Veränderungen orientierenden, also von einer personalisierten Therapie gesprochen.

„Targeted Therapy“ - Zielgerichtete Therapie

Die Entwicklung zielgerichteter Medikamente, die diesem Konzept folgen, ist ein zentrales Anliegen der modernen Krebsforschung. Die

Behandlung soll dabei direkt an die beim jeweiligen Patienten vorliegenden molekularen Veränderungen angepasst werden. Dies wird zunehmend möglich, da es den Forschern mehr und mehr gelingt, die bei den einzelnen Tumoren vorherrschenden Mechanismen der Tumorentstehung zu entschlüsseln. Sind die molekularen Veränderungen bekannt, so können gezielt Medikamente entwickelt werden, die im Idealfall passgenau die Mechanismen des Krebswachstums durchkreuzen.

So wird heutzutage bei praktisch allen Frauen mit Brustkrebs routinemäßig ein HER2 (humane-epidermale-Wachstumsfaktor-Rezeptor Typ 2)-Biomarker-Test durchgeführt. Es wird dabei untersucht, ob die jeweilige Patientin übermäßig viele HER2-Merkmale, auf der Oberfläche der Brustkrebszellen ausgebildet hat. Ist dies der Fall, so spricht man von einem HER2-positiven Mammakarzinom. Die Tumorerkrankung der betreffenden Patientinnen verläuft unbehandelt im Allgemeinen deutlich aggressiver als die Erkrankung bei einer HER2-negativen Patientin. Dennoch wird die betreffende Frau mit höherer Wahrscheinlichkeit ihre Tumorerkrankung langfristig überleben. Denn es gibt die Möglichkeit, gezielt den HER2-Rezeptor, der eine entscheidende Rolle beim Wachstum der Krebszellen spielt, zu blockieren. Damit entfällt der wichtigste „Wachstums-Trigger“. Die so behandelten Frauen haben trotz des aggressiveren Tumors eine deutlich bessere Prognose als Frauen mit einem HER2-negativen Brustkrebs, egal wie deren Therapie gestaltet ist. Durch die Testung auf den HER2-Rezeptor kann zudem gesichert werden, dass nur Patienten, die tatsächlich HER2-positiv sind, eine

entsprechende Medikation erhalten.

Das Beispiel verdeutlicht das neue Prinzip der „Targeted Therapy“, also der „zielgerichteten Therapie“ in der Krebsmedizin, das sich neben der Operation, der Chemotherapie und der Strahlenbehandlung in den vergangenen Jahren als vierte Säule der Krebstherapie etabliert hat. Voraussetzung dafür, dass eine solche zielgerichtete Therapie möglich wird, ist die Identifizierung erkrankungsrelevanter genetischer Veränderungen bei den jeweiligen Tumorerkrankungen. Durch das bessere Verständnis der Erkrankung konnten bereits bei vielen Krebsarten Arzneimittel entwickelt werden, mit denen Krankheitsprozesse, die kritisch für das Wachstum bestimmter Krebsarten sind, spezifisch beeinflusst oder gehemmt werden können.

Die Medikamente des Konzeptes der zielgerichteten Therapie können unterschiedliche Angriffspunkte haben. Monoklonale Antikörper wirken quasi von außen auf die Krebszelle ein, indem sie Wachstumssignale, welche die Krebszelle von außen zur Teilung und Vermehrung anregen, abfangen und blockieren. Damit wird das krankhafte Tumorwachstum durchbrochen. Verschiedene monoklonale Antikörper wie zum Beispiel die sogenannten Angiogenese-Hemmer, welche die Bildung neuer Blutgefäße verhindern, wirken nach diesem Prinzip.

Andere Wirkstoffe greifen direkt in den Krebszellen an und durchbrechen Signalketten, die das Zellwachstum stimulieren. Es handelt sich meist um kleine Moleküle, die sogenannten



„Small Molecules“. Sehr häufig hemmen sie spezielle Proteine in der Zelle, die für die Übertragung der Wachstumssignale verantwortlich zeichnen. Das sind z.B. Tyrosinkinasen (TKI), weshalb bei den Hemmstoffen auch von Tyrosinkinase-Hemmern oder Tyrosinkinase-Inhibitoren gesprochen wird.

Das zielgenaue Eingreifen in die Prozesse des Tumorwachstums hat gegenüber der Chemotherapie den Vorteil, dass die Tumorzellen mit ihren aktivierenden Mutationen gezielter attackiert werden, während gesunde Körperzellen weniger beeinflusst werden. Dadurch sind die Medikamente der zielgerichteten Therapie besser verträglich als die Zytostatika und verbessern die Lebensqualität der Patienten.

Derzeit sind zahlreiche Wirkstoffe zur „Targeted Therapy“ im praktischen Einsatz, neue in der Entwicklung und zum Teil bereits in klinischer Prüfung.

Behandlung mit Antikörpern

Unser Immunsystem schützt uns vor Krankheiten, indem es Krankheitskeime eliminiert und Zellen, die entarten, sich also bösartig verändern und dem Organismus schaden, zerstört. Allerdings kann es für das Immunsystem schwierig sein, Krebszellen als solche zu erkennen. Denn die Tumorzellen haben ihrerseits Mechanismen der Tarnung entwickelt, mit denen sie sich dem Angriff des Immunsystems entziehen können.

Beim Aufspüren der Krebszellen können bestimmte Wirkstoffe helfen, die sich an die

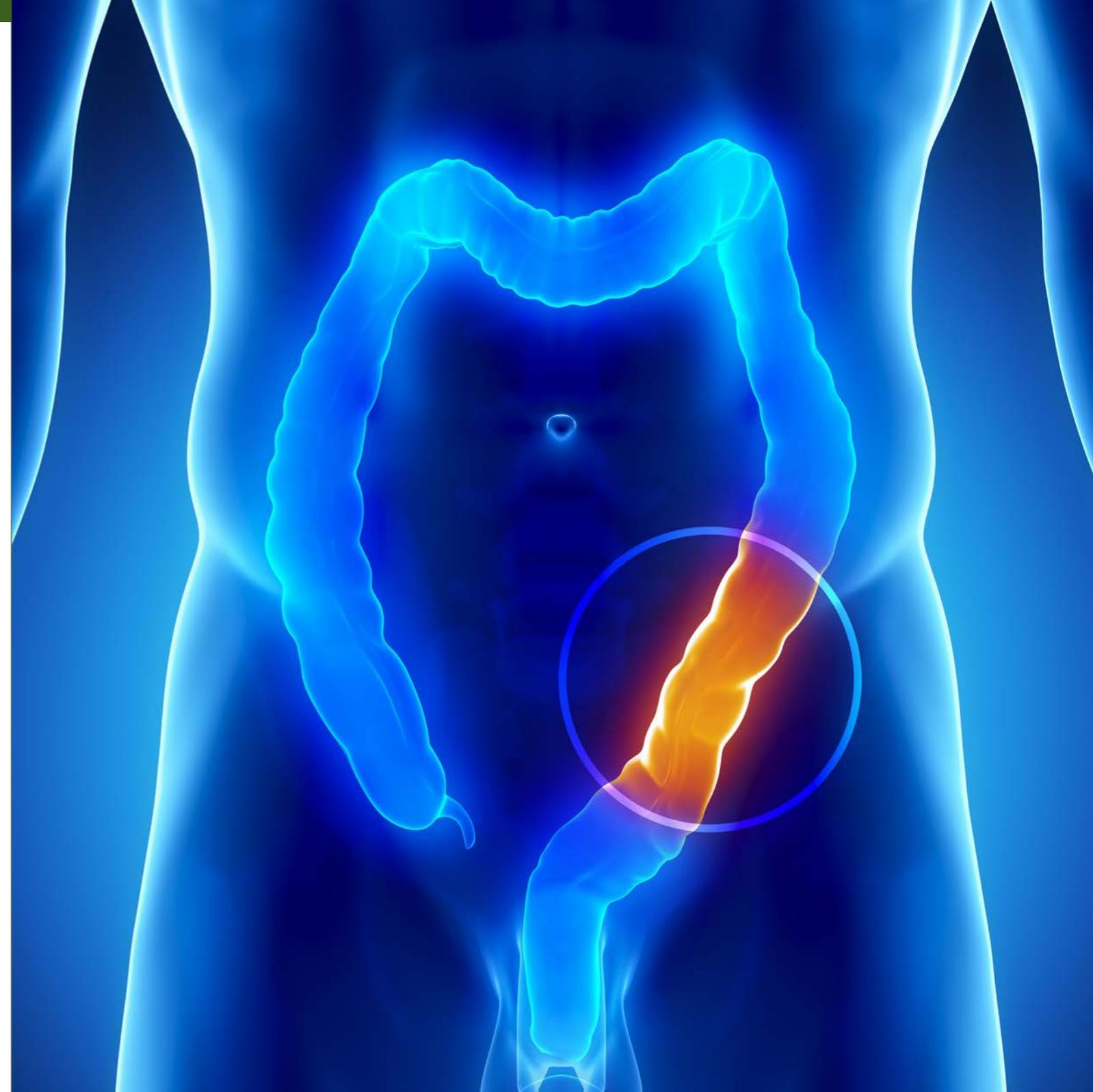
Krebszellen anheften. Sie machen diese damit für das Immunsystem besser „sichtbar“. Die Mediziner sprechen bei diesem Konzept daher auch von einer Immuntherapie. Sie kann dem Körper helfen, Krebszellen zu erkennen, sie gezielt anzusteuern und zu zerstören.

Antikörper sind Bestandteile des körpereigenen Abwehrsystems. Sie wirken gegen Giftstoffe, Bakterien oder Viren, die in den Körper eingedrungen sind, und machen sie unschädlich. Antikörper können ebenfalls gegen Krebszellen aktiv werden. Das macht man sich in der modernen Krebsmedizin zunutze und setzt gezielt Antikörper ein. Diese Antikörpertherapie hat bereits bei vielen Krebsarten die Behandlungsergebnisse deutlich verbessert.

Antikörper sind in der Lage, spezielle Strukturen auf der Oberfläche einer Krebszelle zu erkennen und können sich – ähnlich wie ein Schlüssel ins Schloss gesteckt wird – passgenau an diese Strukturen anheften. Die Ansatzpunkte und Zielvorgaben für eine Antikörpertherapie sind dabei vielfältig:

- Bindung von Antikörpern an der Oberfläche der Krebszellen, um das Immunsystem zu stimulieren, diese Tumorzellen zu bekämpfen und zu vernichten.
- Auslösen eines Selbstmordprogramms (Apoptose) bei den Tumorzellen, die dadurch zugrunde gehen.
- Verhindern der Bildung neuer Blutgefäße, über die sich der Tumor mit Nährstoffen und Sauerstoff versorgt.

In den vergangenen Jahren wurden große



Entwicklungen in der Krebstherapie in den letzten 50 Jahren

1950er/60er Jahre

Diagnostik

Nutzung Ultraschall für Bildgebung
Entwicklung PET

Therapie

1955 Start eines nationalen Chemotherapie-Programms in den USA
1958 Erster solider Tumor durch Chemotherapie geheilt
1960 Verbesserte Radionuklide zur Brachytherapie
1965 Kombinations-Chemotherapie führt zu Langzeit-Remission

1990er Jahre

Biologie

Besseres Verständnis des menschlichen Genoms

Therapie

1990er Einsatz von Taxanen, die Zellwachstum bzw. Zellteilung hemmen
1997 Kurative OP bei CRC
1998 Antikörper zur Behandlung von Lymphomen

2000er Jahre

Diagnostik

Nutzung PET/CT, Entwicklung Mehrzeilen-CT, Ln-MRI und Diffusions-MRI

Therapie

2000 Prophylaktische OP bei Hochrisikopatienten mit BRCA-Mutationen, Vorteile kombinierter Chemo-Radiotherapie aufgezeigt und Start Antikörpertherapie bei HER2-positivem Brustkrebs
2001 Nutzung PET/CT, Entwicklung Mehrzeilen-CT, Ln-MRI und Diffusions-MRI
2001 Wirksamkeit von EGFR-Inhibitoren bei kleinzelligem Lungenkarzinom gezeigt
2005 Angiogenese-Hemmer zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem Darmkrebs in Kombination mit Chemotherapeutika sowie Zulassung von Tyrosinkinasehemmer gegen Lungenkrebs

Weitere Highlights: Einführung Da-Vinci-Operationsroboter, Präventive Impfung gegen Auslöser von Gebärmutterhalskrebs (HPV), Companion Diagnostics

1970/80er Jahre

Biologie

Start der Entschlüsselung des genetischen Codes des Menschen

Diagnostik

Einführung Darmkrebs-Screening
1971 Erfindung MRT-Verfahren
1971 Erste CT-Aufnahme vom Menschen

Therapie

1970er Start adjuvanter Chemotherapie
1980er Chirurgische Innovationen bei Darmkrebs senken Sterblichkeit
1970/80er Herstellung monoklonaler Antikörper (MAb) mit Anti-Tumoraktivität
1980 Klinische Studien zur Chemo-Radiotherapie
1984 Erstes Protonen-Therapiezentrum in Westeuropa

Aktuelle Entwicklungen

Biologie

Vertiefung des Verständnisses der Krankheitsmechanismen und Signalwege im Körper

Therapie

2009 Tyrosin-Kinase-Inhibitoren zur personalisierten Therapie beim kleinzelligen Lungenkarzinom
2011 Patent auf Nanopartikel zur zielgerichteten Bekämpfung von Krebs (v.a. Pankreas-Karzinom)
2012 Genetische Charakterisierung des Melanoms führt zu therapeutischem Durchbruch (BRAF-Inhibitor)

Weitere Highlights: Protonentherapie und klinische Erprobung HIT (Krebstherapie mit Ionen-Strahlen), Personalisierte Medizin, Immuntherapie bei Krebs, Therapeutische Krebsimpfungen, Neue Ansatzpunkte für Medikamente (CDK-Inhibitoren, HDAC-Inhibitoren, Integrin-Antagonisten und CTLA-4-Antagonisten)

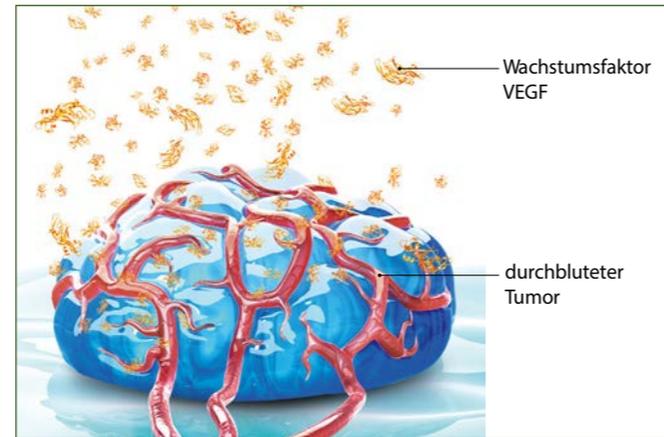
Fortschritte bei der Antikörpertherapie gemacht. Durch ein besseres Verständnis der Krankheitsprozesse konnten zahlreiche neue Medikamente zur maßgeschneiderten Antikörpertherapie entwickelt werden.

Antiangiogenese – mit Antikörpern den Tumor aushungern

Ein Beispiel für ein besonderes Prinzip der Antikörpertherapie ist die sogenannte Antiangiogenese. Der Begriff Angiogenese steht für die Neubildung von Blutgefäßen. Diese ist für Krebszellen wichtig, denn Tumoren brauchen ab einer gewissen Größe Anschluss an die Blutgefäße des Körpers, um sich mit Nährstoffen und Sauerstoff zu versorgen und weiter wachsen zu können. Sie sind deshalb sogar in der Lage, den Körper zur Bildung neuer Blutgefäße, also zur Angiogenese zu veranlassen. Der Prozess wird wesentlich durch den Wachstumsfaktor VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) gesteuert. Es ist den Forschern gelungen, einen Antikörper zu entwickeln, der gezielt an VEGF bindet und damit die Angiogenese verhindert. Man bezeichnet diesen Antikörper als Angiogenesehemmer, das Wirkprinzip entsprechend als Angiogenesehemmung. Der Tumor wird mit seiner Hilfe vom Blutgefäßsystem abgeschnitten. Er kann sich kaum mehr mit den für sein Wachstum wichtigen Nährstoffen versorgen und wird damit quasi ausgehungert.

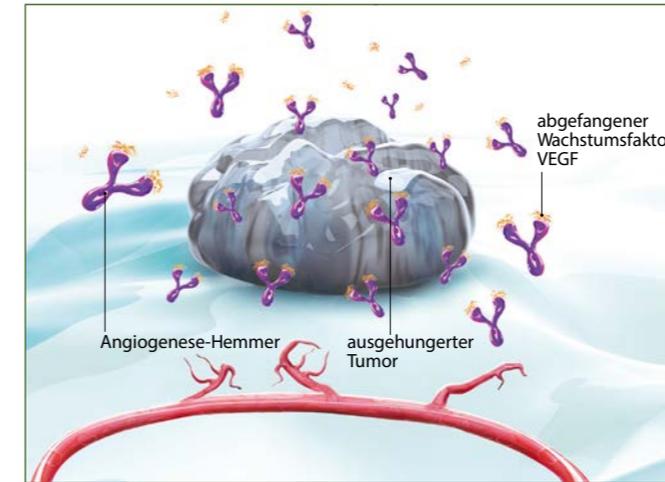
Die Angiogenesehemmung ist ein Beispiel für die enorme Innovationskraft der pharmazeutischen Forschung. So wurden die zugrundeliegenden Mechanismen der Angiogenese viele

Jahre lang erforscht. Mit dem besseren Krankheitsverständnis wurde es dann möglich, gezielt einen Antikörper zu entwickeln, der die Wachstumsstrategie der Krebszellen durchkreuzt. Die Entwicklung des Angiogenesehemmers ist zugleich ein Beispiel dafür, dass sich die extrem teure und zeitaufwändige pharmazeutische Forschung zum Wohle vieler Patienten auszahlt.



Durch die unermüdliche Forschungstätigkeit ist es gelungen, die Angiogenesehemmung als neues zusätzliches Wirkprinzip bei verschiedenen Tumoren zu etablieren. Inzwischen ist der Angiogenesehemmer aus der Behandlung von Darm- und Brustkrebs nicht mehr wegzudenken. Die Hemmung der Neubildung von Blutgefäßen wird als zusätzliches therapeutisches Prinzip außerdem beim Lungen-, Nieren-, Eierstock- und auch bei Gebärmutterhalskrebs genutzt. Das Wirkprinzip führt für sich alleine genommen nicht zur Heilung der Krebserkrankung, sondern hemmt lediglich das Wachstum des Tumors. Das Prinzip unterstützt die übrige Antitumortherapie. Ist eine Heilung nicht

möglich, so bewirkt es, dass die betroffenen Patienten insgesamt länger mit ihrer Erkrankung leben und dass sie insbesondere länger tumorprogressionsfrei bleiben.



Antikörpertherapie beim Brustkrebs

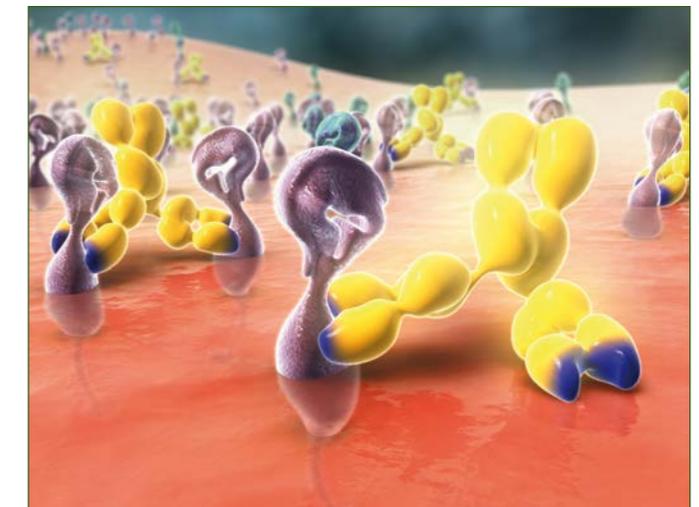
Antikörper werden bereits seit vielen Jahren bei der Behandlung von Brustkrebs genutzt. Eingesetzt werden dabei Wirkstoffe, die gezielt Strukturen auf der Zelloberfläche, sogenannte Rezeptoren, blockieren, welche für die Weiterleitung von Wachstumssignalen in die Zelle hinein bedeutsam sind. Werden solche Wachstumssignale blockiert, so wird automatisch die Zellvermehrung und damit das Tumorwachstum gehemmt.

Wie gezielt Antikörper wirken, verdeutlicht das Beispiel der HER2-Blockade beim Brustkrebs. So handelt es sich bei HER2 (Humaner Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2) um einen speziellen Rezeptor, der bei rund 15 Prozent

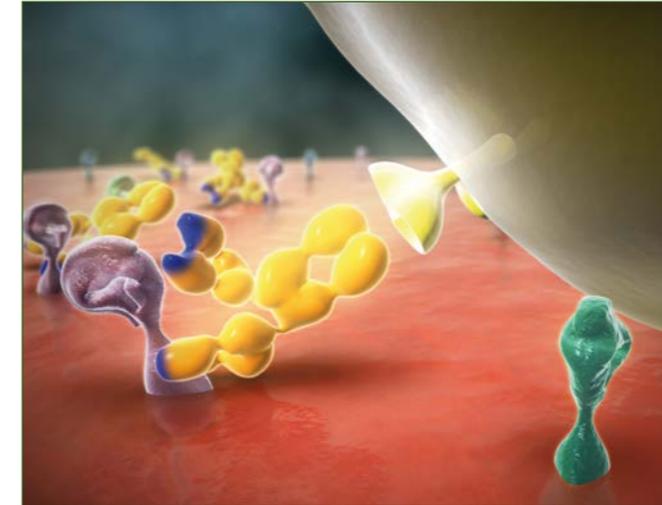
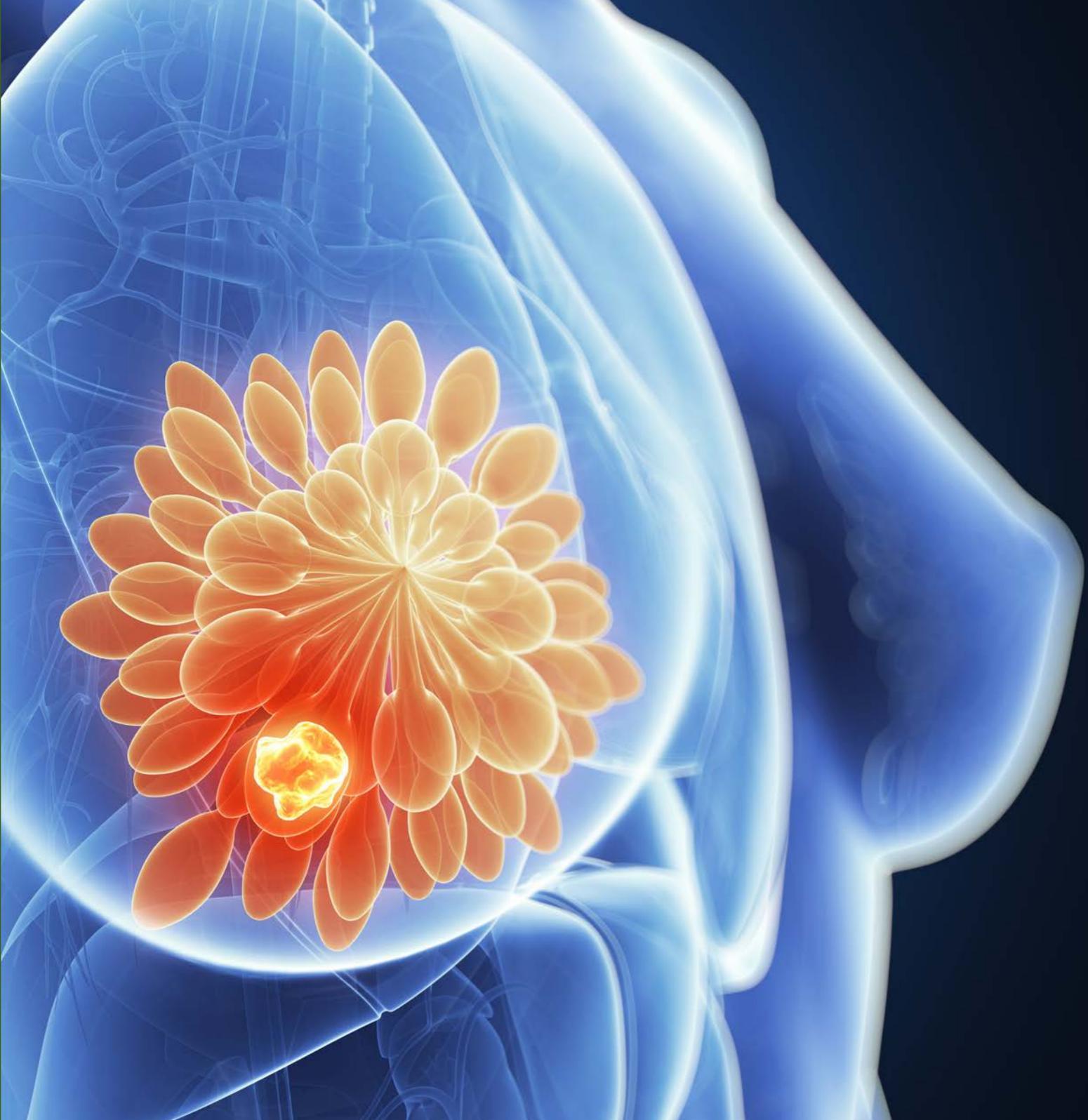
der Frauen mit Brustkrebs im Übermaß auf der Zelloberfläche gebildet wird.

Man spricht in solchen Fällen von einer HER2-Überexpression und einem HER2-positiven Brustkrebs. Wie der Name bereits andeutet, vermittelt HER2 Wachstumssignale in die Tumorzelle hinein. Bei den HER2-positiven Patientinnen werden die Zellen dadurch mit Wachstumssignalen überflutet, was eine unkontrollierte Teilung und übermäßige Vermehrung nach sich zieht.

Die HER2-Blockade durch Antikörper verhindert diese Überflutung der Zellen und hemmt somit das Tumorwachstum. Durch den Einsatz der HER2-Antikörpertherapie konnte die Prognose für die Brustkrebs-Patientinnen deutlich verbessert werden.



Der HER2-Antikörper bindet an die Rezeptoren und verhindert so das Wachstum der Zelle ...



... gleichzeitig wird die Immunabwehr aktiviert und die Tumorzellen vom Immunsystem durch Makrophagen (Fresszellen) zerstört.

Es gibt inzwischen weitere Antikörper, die bei der Behandlung von fortgeschrittenem Brustkrebs genutzt werden. So gibt es einen zweiten Antikörper, der sich gegen HER2 richtet, dabei jedoch an anderer Stelle des Rezeptors bindet. Er verhindert dadurch, dass zwei HER2-Rezeptoren praktisch ein Paar bilden, was eine Voraussetzung für die Weiterleitung der Wachstumssignale darstellt. Damit lässt sich die Effektivität der ursprünglichen Antikörpertherapie weiter deutlich steigern.

Ein weiterer Antikörper verbindet die Prinzipien der Antikörpertherapie und der Chemotherapie. Dabei wird ein hocheffektives Zytostatikum, das allein für sich genommen viele Körperzellen massiv schädigen könnte, praktisch „huckepack“ über einen Antikörper in die Tumorzelle eingeschleust. Dort wird das Zytostatikum freigesetzt und kann die Krebszelle

von innen heraus zerstören. Die Patientinnen profitieren von dem neuen Wirkprinzip durch eine höhere Wirksamkeit bei zugleich geringerer Belastung der gesunden Zellen und damit einer besseren Verträglichkeit der Behandlung.

Antikörper bei Lymphdrüsenkrebs / Lymphomen

Auch bei Erkrankungen des lymphatischen Systems wie Leukämien und Lymphomen sind durch die Behandlung mit Antikörpern erhebliche Fortschritte und Therapieerfolge erzielt worden. Das lymphatische System ist ein Bestandteil unseres körpereigenen Immunsystems. Es besteht aus feinen Lymphbahnen, die als dichtes Netz den ganzen Körper durchziehen und Anschluss an das Blutgefäßsystem haben. Dabei befinden sich an den Kreuzungspunkten der Lymphbahnen sogenannte Lymphknoten. In der Lymphflüssigkeit patrouillieren weiße Blutzellen, die Lymphozyten. Es gibt zwei große Untergruppen, die B- und T-Lymphozyten, die über unterschiedliche Mechanismen Krankheitserreger oder auch außer Kontrolle geratene Zellen wie beispielsweise Tumorzellen und ihre Vorläufer aufspüren und bekämpfen.

Es kann die Situation auftreten, dass auch die Lymphozyten sich ungehemmt vermehren und nicht mehr programmiert absterben. Es kommt dabei zur Entwicklung von Lymphdrüsenkrebs, der Mediziner spricht von einem Lymphom. Dabei gibt es eine ganze Vielzahl verschiedener Lymphomarten, je nachdem welche Zellen konkret entartet sind und wo sich das Lymphom bildet. Es werden vor allem

zwei große Untergruppen unterschieden, die B-Zell- und die T-Zell-Lymphome.



Große Therapieerfolge mit Antikörpern gibt es insbesondere bei den B-Zell-Lymphomen, v.a. der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL). Der Name dieser Erkrankung ist irreführend, denn tatsächlich handelt es sich nicht um eine Leukämie, sondern um ein Non-Hodgkin-Lymphom der B-Zell-Reihe. Die Erfolge erklären sich dadurch, dass diese B-Lymphozyten auf ihrer Zelloberfläche ein spezielles Molekül, das sogenannte Oberflächenmolekül CD20 tragen. Dieses wird von einem spezifischen CD20-Antikörper erkannt. Der Antikörper heftet sich an das CD20-Molekül (CD = cluster of differentiation) und aktiviert damit die körpereigene Abwehr. Makrophagen erkennen die so markierten Zellen als „falsch“ und können sie zerstören. Eine Wirkverstärkung tritt durch Kombination mit einer Chemotherapie ein. Die Behandlung mit dem CD20-Antikörper ist ein enormer Fortschritt bei der Therapie der Lymphome und wird wegen der erzielten aufsehenerregenden Erfolge oft auch als Durchbruch beim Lymphdrüsen-

krebs bezeichnet.

Das Beispiel zeigt, dass die Forschung nicht stillsteht, selbst wenn bereits beeindruckende Erfolge erzielt wurden. Vielmehr lassen sich die Fortschritte durch die kontinuierlichen Bemühungen um ein noch besseres Krankheitsverständnis und die Entwicklung weiterer zielgenau wirksamer Medikamente stetig weiter fortsetzen.

Durch intensive Bemühungen zahlreicher Wissenschaftler ist es bereits gelungen, noch effektivere Antikörper zur Behandlung von Lymphomen zu entwickeln. Ein Beispiel ist ein innovativer Antikörper zur Therapie der chronisch lymphatischen Leukämie. Der innovative Antikörper hat eine noch größere Bindungskraft für CD20 und offenbar auch eine stärkere zelltötende Wirkung.

Antikörper bei Lungenkrebs

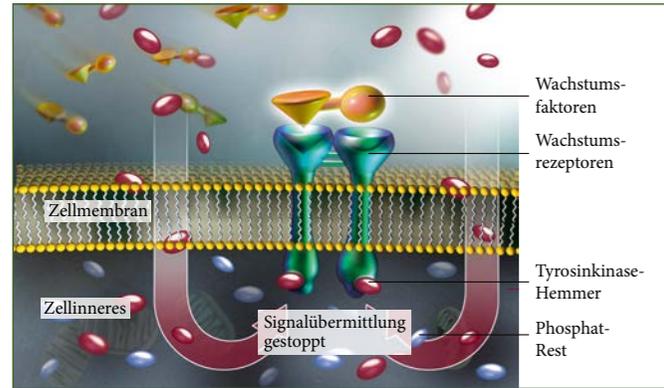
Lungenkrebs wird meist erst im fortgeschrittenen Stadium entdeckt, was die Heilungschancen stark einschränkt.

Dank des wissenschaftlichen Fortschritts profitieren jedoch auch Patienten mit einem fortgeschrittenen Lungenkrebs von innovativen Behandlungsansätzen. Das gilt nicht nur für die Antikörper, die als Angiogenesehemmer fungieren und in Kombination mit einer Chemotherapie eine deutliche Verlängerung der Lebenserwartung der Patienten bewirken.

Fortschritte gibt es beim Lungenkrebs auch in anderen Bereichen. So gibt es kleine Mole-



küle, die „small molecules“, die gezielt gegen Wachstumsfaktoren gerichtet sind und diese blockieren.



Wirkweise des Tyrosinkinase-Hemmers: Das Small Molecule blockiert die Signalweiterleitung ins Innere der Zelle, indem es den innen liegenden Teil des Rezeptors besetzt und so verhindert, dass der Phosphat-Rest andocken kann. Auf diese Weise unterbindet der Tyrosinkinase-Hemmer die Zellteilung. Das Wachstum des Tumors wird verlangsamt.

Beim Lungenkrebs wird das Wachstum vor allem durch EGF, den „Epidermal Growth Factor“ angeheizt. Die Wachstumssignale werden dabei über den epidermalen Wachstumsfaktor, der vom Tumor ausgesandt wird, in diese Zellen hineingeleitet. Das wird unterbunden, wenn mit einem kleinen Molekül der EGF-Rezeptor (EGFR) blockiert werden kann. Ein solcher EGFR-Hemmer wird bereits routinemäßig beim fortgeschrittenen Lungenkrebs eingesetzt, um die Signalkette, die zur Zellteilung führt, zu unterbinden. Das Tumorstadium wird dadurch stark verlangsamt.

Davon abgesehen gibt es derzeit intensive Forschungstätigkeiten, um die verschiedenen

Formen von Lungenkrebs noch genauer als bisher zu charakterisieren, molekulare Veränderungen aufzuspüren und Medikamente zu entwickeln, die gezielt in die überaktiven Signalketten eingreifen. Es ist deshalb bereits in naher Zukunft mit weiteren Neuerungen und neuen Behandlungsansätzen nach dem Konzept der zielgerichteten Therapie zu rechnen.

Behandlungsfortschritte beim Hautkrebs

Große Fortschritte hat es in den vergangenen Jahren bei der Behandlung von Hautkrebs gegeben und zwar beim schwarzen wie auch beim hellen Hautkrebs.

Der schwarze Hautkrebs, das maligne Melanom, ist die bösartigste Form von Hautkrebs. Dieser Tumor bildet vergleichsweise rasch Metastasen in anderen Körperregionen. Mit einer Chemotherapie als auch einer Strahlentherapie konnte der Tumor im fortgeschrittenen Stadium kaum wirksam therapiert werden und die Behandlungsergebnisse stagnierten über Jahrzehnte.

Ein Durchbruch wurde erst durch die genetische Charakterisierung des malignen Melanoms und die dadurch bedingte Möglichkeit der Entwicklung einer zielgerichteten Therapie erreicht. So haben die Forscher nachweisen können, dass bei vielen Patienten mit malignem Melanom ein spezieller Eiweißstoff, das sogenannte BRAF, mutiert ist. BRAF ist Teil einer Signalkette, die in Hautzellen das Zellwachstum und die Zellteilung steuert. Ist BRAF entartet, wie das bei vielen Patienten mit schwar-



zem Hautkrebs der Fall ist, resultiert daraus ein ungehemmtes Zellwachstum.

Mit einem „Small Molecule“ kann das entartete BRAF-Protein gehemmt und damit der überaktive Signalweg in der Zelle blockiert werden. Die Zellen können sich nicht mehr vermehren und gehen zugrunde, der Tumor schrumpft sichtbar.

Beim schwarzen Hautkrebs ist mit der Immuntherapie eine weitere Erfolgsgeschichte zu vermelden. Bei dieser Strategie werden Antikörper genutzt, um bösartig veränderte Zellen zu markieren und so für das körpereigene Immunsystem besser sichtbar zu machen. Die Abwehrzellen werden dadurch stimuliert, die Tumorzellen zu attackieren und zu vernichten.

Auch beim hellen Hautkrebs, die häufigsten Formen sind das Spinalzellkarzinom und das sogenannte Basalzellkarzinom, gibt es relevante Fortschritte. Beim Basalzellkarzinom haben die Wissenschaftler festgestellt, dass bei vielen Patienten ein spezieller Signalweg, der sogenannte Hedgehog-Signalweg, überaktiv ist. Der Hedgehog-Signalweg steuert vor allem bei der Embryonalentwicklung im Mutterleib Prozesse wie die Zellvermehrung und das Zellwachstum. Danach wird dieser Signalweg in den Zellen weitestgehend abgeschaltet. Kommt es fälschlicherweise zu einer Reaktivierung, so resultiert daraus ein unkontrolliertes Zellwachstum, wie es für den hellen Hautkrebs charakteristisch ist. Die Tumorzellen neigen beim Basalzellkarzinom jedoch kaum zur Metastasenbildung. Der Tumor kann aber aggressiv ins Gewebe einwachsen und dabei

nicht nur die Hautschichten, sondern sogar den Knorpel und den Knochen angreifen und zerstören. Auch für diesen Signalweg konnten die Forscher inzwischen einen spezifisch wirksamen Hemmstoff entwickeln. Er blockiert den irrtümlich aktivierten Signalweg, unterbindet dadurch das weitere Tumorwachstum und bringt in aller Regel den Tumor sogar zur Schrumpfung. Auch dies ist ein Beispiel für die enormen Fortschritte, die die pharmazeutische Forschung in den vergangenen Jahren erzielt hat.

Strahlentherapie

Die Strahlentherapie ist heute ein fester Bestandteil der Behandlung von Krebserkrankungen. Mehr als 50% aller Patienten mit bösartigen Tumoren werden damit behandelt. Die erheblichen Fortschritte auf dem Gebiet der Strahlentherapie in den letzten Jahrzehnten sind einerseits auf die Entwicklung neuer Kombinationstherapien aus Bestrahlung und medikamentösen Therapien zurückzuführen.

Diese beinhaltete lange Zeit simultane Radiochemotherapien, die zum Beispiel bei Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinomen und bei Tumoren des Mundes zu einer besseren Chance auf Tumorheilung führen als eine alleinige Strahlentherapie.

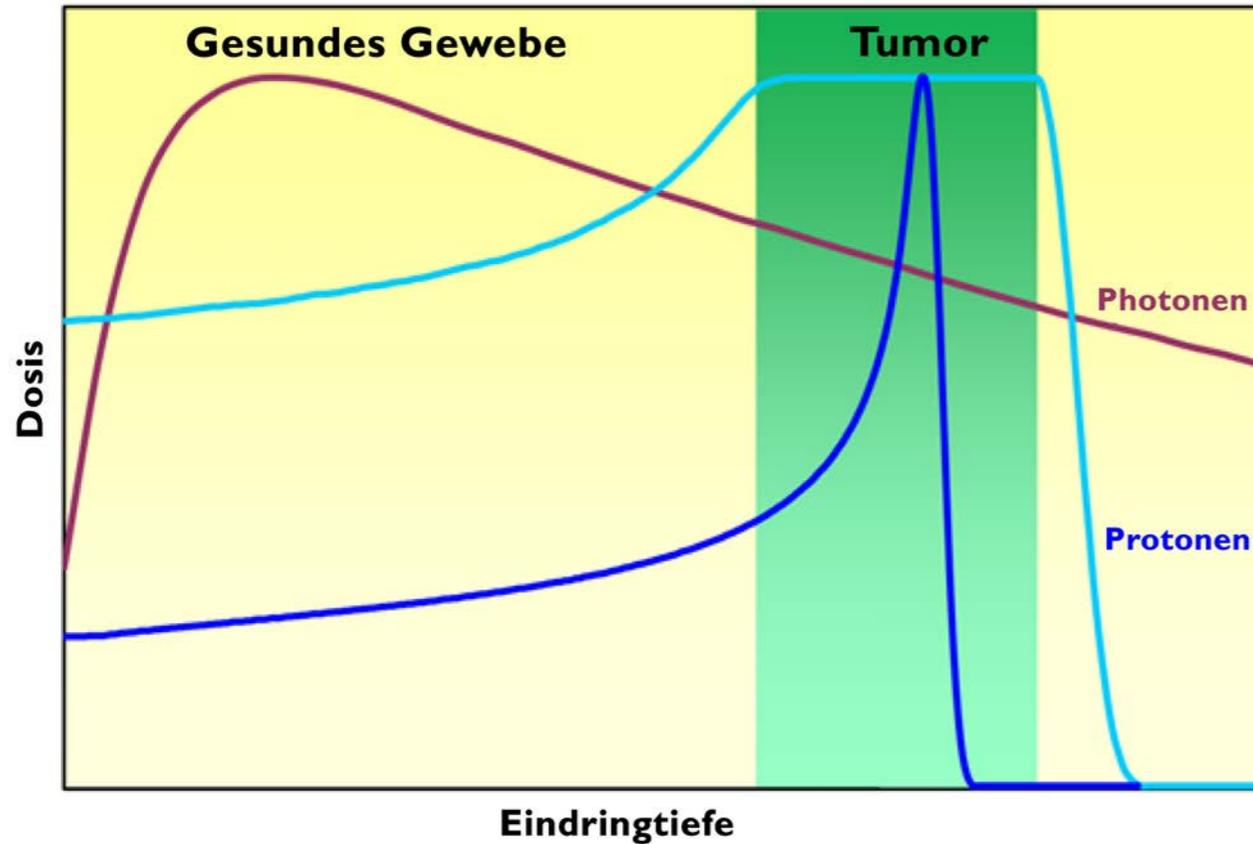
In den letzten Jahren werden verstärkt Kombinationen mit zielgerichteten molekular wirksamen Medikamenten untersucht. Dabei konnte für einen gegen den Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) gerichteten Antikörper gezeigt werden, dass eine simultane Applikation



während der primären Strahlentherapie zu einer besseren Tumorheilung führt als eine alleinige Strahlentherapie. Um auch eine höhere Wirksamkeit im Vergleich zu einer klassischen Radiochemotherapie zu erreichen, ist jedoch die Etablierung von Biomarkern essenziell, die Patienten mit besonders hoher Empfindlichkeit gegen die neue Therapie im Vorhinein identifizieren können.

Neben diesen Kombinationstherapien sind die positiven Behandlungserfolge in ers-

ter Linie auf eine deutliche Verbesserung der technischen Möglichkeiten einer hochpräzisen Strahlapplikation zurückzuführen. Dabei werden die allermeisten Strahlentherapien derzeit mit Photonen (ultraharten Röntgenstrahlen) durchgeführt, die durch Anwendung stereotaktischer (Koordinatensystem-basierter), intensitätsmodulierter und Bild-geführter Techniken bereits heute zu einer verbesserten Schonung gesunder Gewebe bzw. zur Möglichkeit der Applikation höherer und somit effektiverer Strahlendosen beitragen.



Tiefendosisprofil eines Protonenstrahls (dunkelblau) im Vergleich zu Photonen (weinrot). Der Protonenstrahl gibt seine Dosis erst in einer (durch die Energie bestimmbaren) Tiefe im Körper ab, anschließend fällt die Dosis auf null. Bei Photonenstrahlen werden dagegen vor und insbesondere hinter dem

Tumor noch höhere Strahlendosen appliziert. Um einen Tumor mit einem größeren Volumen zu bestrahlen (grüne Fläche), werden bei der Protonentherapie Strahlen unterschiedlicher Energie in der gleichen Sitzung angewandt. Dadurch kann das Dosismaximum der Tumorgroße angepasst werden (hellblaue Tiefendosis Kurve).

© Kristin Stützer, OncoRay

Protonentherapie

Die Protonentherapie unterscheidet sich von der Photonen-Strahlentherapie dadurch, dass der Strahl nicht durch den Patienten durchdringt, sondern seine Energie (Dosis) in einer bestimmten Tiefe im Körper abgibt. Zu Geweben hinter dem Tumor fällt die Dosis steil ab (sehr steiler Dosisabfall zwischen der therapeutischen Dosis im Zielvolumen und der Dosis in gesunden Geweben). Dadurch führt die Protonentherapie in den meisten Fällen zu einer deutlich geringeren Strahlenbelastung gesunder Gewebe.

Die Protonentherapie ist bereits vor mehreren Jahrzehnten als Therapieoption entwickelt worden. Aufgrund der komplexen Technik und relativ hoher Kosten ist ein Anstieg klinisch eingesetzter Geräte jedoch erst zum jetzigen Zeitpunkt zu verzeichnen. Derzeit ist die Protonentherapie immer noch nur an wenigen Zentren weltweit verfügbar. In Deutschland wird sie derzeit nur an den Universitätskliniken Heidelberg, Essen und Dresden sowie in einer privaten Einrichtung in München angeboten. In Berlin besteht zusätzlich ein Bestrahlungsplatz, an dem ausschließlich Augentumoren behandelt werden können.

Ob die physikalisch günstigere Dosisverteilung wirklich zu einem klinischen Nutzen für die Patienten führt, ist derzeit erst für wenige Erkrankungen ausreichend gut untersucht.

Die Protonentherapie ist heute eine anerkannte Standardtherapie (und daher in der Regel einer Photonen-Strahlentherapie vorzuziehen) bei fol-

genden Tumorerkrankungen, wenn aufgrund des Stadiums noch eine Möglichkeit der Tumorheilung besteht:

- Hirntumoren bei Kindern,
- andere Tumoren bei Kindern, wenn keine oder nur eine geringe Beweglichkeit des Tumors oder umliegender Organe besteht,
- Chordome der Schädelbasis oder der Wirbelsäule,
- Chondrosarkome,
- Adenoidzystische Karzinome des Kopfhals-Bereiches,
- Tumoren der Schädelbasis oder in der Nähe des Rückenmarks,
- hochdosierte Wiederbestrahlung in vorbestrahltem Gebiet bei lokal begrenzten wiedergewachsenen Tumoren, insbesondere an der Beckenwand (meist Wiederwachstum von Rektumkarzinomen) und
- Tumoren des Auges (nur in Berlin und Essen).

Für eine Reihe weiterer Krebserkrankungen ist der Vorteil der Protonentherapie gegenüber Photonen noch nicht erwiesen. Patienten mit anderen bösartigen Tumoren haben jedoch in den universitären Zentren die Möglichkeit innerhalb von randomisierten oder nicht-randomisierten klinischen Studien mit Protonen behandelt zu werden. Dazu zählen insbesondere Hirntumoren Erwachsener und Prostatakarzinome.

Zunehmend werden auch Studien an Tumoren in beweglichen Organen durchgeführt, z.B. einige Lungenkarzinome (Heidelberg, Dresden), Speiseröhrentumoren (Dresden), Bauchspei-

cheldrüsentumoren (Dresden, Heidelberg) sowie Lebertumoren (Heidelberg). Dadurch wird sich in Dresden die Zahl der derzeit 15 pro Tag behandelten Patienten weiter erhöhen. Ziel ist innerhalb der nächsten 3 Jahre etwa 400 Patienten pro Jahr mit Protonen in Dresden zu bestrahlen. 2015 werden ca. 100 Patienten bestrahlt werden. Der Ablauf der Protonentherapie unterscheidet sich aus Sicht des Patienten kaum von dem einer Photonen-Strahlentherapie. Sofern mit der Krankenkasse des Patienten keine vertragliche Regelung besteht, muss jedoch zunächst ein Kostenübernahmeantrag an die Versicherung gestellt werden und diese der Kostenübernahme zustimmen.

Die Bestrahlungsplanung erfolgt wie für Photonen mittels CT, je nach Tumorart werden weitere bildgebende Methoden (MRT oder PET) zusätzlich einbezogen. Um eine sehr hohe Qualität der Therapie sicherzustellen, werden alle berechneten und von Ärzten und Physikern bestätigten Bestrahlungspläne vor Beginn der eigentlichen Strahlentherapie in ein Phantom abgestrahlt, um die Dosis im Zielvolumen zu messen und mit der berechneten Dosis zu vergleichen. Die Bestrahlung des Patienten erfolgt dann verteilt über mehrere Wochen und kann in fast allen Fällen ambulant durchgeführt werden. Die Zeit pro Bestrahlungssitzung ist aufgrund der hohen Anforderungen an die Präzision der Lagerung länger als in der Photonenstrahlentherapie, sie dauert je nach Tumorart etwa 20-40 min. Wie bei der Photonenstrahlentherapie erfolgt mindestens einmal pro Woche eine Arzt-Vorstellung zur Kontrolle auf akute Nebenwirkungen. Da alle Patienten in klinischen Studien betreut werden, ist eine

Zustimmung der Patienten zu einer Durchführung regelmäßiger Nachsorgeuntersuchungen im Protonenzentrum notwendig. Diese werden je nach Tumorart und Zeitpunkt mindestens einmal pro Jahr oder öfter durchgeführt, um wiederwachsende Tumoren rechtzeitig zu erkennen, aber auch um evtl. chronische Nebenwirkungen zu diagnostizieren und ggf. zu behandeln.

Insgesamt gehen Experten für die Zukunft davon aus, dass etwa 20% der Patienten mit Krebserkrankungen von der Protonentherapie profitieren werden, entweder durch die Möglichkeit der Applikation höherer Strahlendosen und somit einer Erhöhung der Heilungsraten oder durch eine Reduktion der Nebenwirkungen durch niedrigere Dosen an umliegenden Normalgeweben. Die Protonentherapie wird jedoch nicht die entwickelten Hochpräzisions-Photonentechniken komplett ersetzen. Zum Beispiel können die mit stereotaktischen Photonentechniken bei sehr kleinen Tumoren oder einzelnen Metastasen erreichbaren Dosisverteilungen durch Protonen in der Regel nicht erreicht oder zumindest nicht weiter verbessert werden. Dagegen sind Patientengruppen mit größeren Tumoren in der Nähe empfindlicher Normalgewebe und längerfristiger Überlebensprognose oft vielversprechende Kandidaten für eine Prüfung des Vorteils der Protonentherapie.

Ausblick

Lange Zeit stand die Krebsforschung vor großen Problemen und es gab zu wenige Fortschritte und Neuerungen jenseits von Operation, Chemo- und Strahlentherapie. Das hat sich jedoch inzwischen grundlegend geändert und die Forscher fahren nunmehr die Früchte ihres langjährigen Engagements in der Krebsforschung ein. Ende des vorherigen Jahrhunderts kam es in der Krebsdiagnose und -therapie zu einem Paradigmenwechsel.

So konnten in jüngster Vergangenheit vollkommen neuartige Behandlungsprinzipien wie die zielgerichtete Therapie, die Hemmung von Signalwegen durch „small molecules“ und vor allem die Antikörpertherapie sowie das besondere Prinzip der Angiogenesehemmung und die Immuntherapie etabliert werden. Die neuen Konzepte haben bei vielen Tumorarten die Behandlungsmöglichkeiten ganz erheblich verbessert und den Grundstein für Heilungs-



erfolge gelegt. Wo eine Heilung nicht möglich ist, kann durch die neuen Strategien öfters eine deutliche Lebensverlängerung und ein erheblich längeres tumorfreies Leben erreicht werden. Viele Krebspatienten können dadurch über Jahre und Jahrzehnte weitgehend unbeeinträchtigt mit ihrer Erkrankung leben. Der Krebs ist dadurch in manchen Bereichen sogar ähnlich wie der Diabetes mellitus zu einer chronischen Erkrankung geworden.

Die Krebspatienten sind dabei aufgefordert, an dieser Entwicklung mitzuwirken. Möglich ist dies durch die Teilnahme an klinischen Studien. Diese sind notwendig, um die neuen Therapieansätze, die in den Labors entwickelt wurden, in ihrer Wirksamkeit und Verträglichkeit am Krankenbett zu erproben. Ohne klinische Studien ist kein Fortschritt bei der Krebstherapie zu erreichen, denn selbstverständlich muss sichergestellt sein, dass die neuen Therapieformen wirksam und sicher in ihrer Anwendung sind. Krebspatienten, denen die Teilnahme an einer klinischen Studie angeboten wird, brauchen dabei keine Sorge zu haben, quasi zum „Versuchskaninchen“ zu werden, denn die Durchführung klinischer Studien unterliegt einer strengen gesetzlichen Regelung und wird von Ethikkommissionen überwacht. Die Studienteilnahme ist dabei mit Vorteilen für den Patienten verbunden. Dieser wird zum einen in seinem Krankheitsverlauf sehr intensiv betreut und überwacht. Er erhält zum anderen die Chance, eine neue, wahrscheinlich hochwirksame Behandlung zu erhalten, die noch nicht offiziell zugelassen ist und die er ansonsten vorerst nicht bekommen könnte.

Der Innovationsschub, den die Krebsforschung genommen hat, zeigt sich darin, dass Jahr für Jahr neue Wirkstoffe zur Zulassung kommen, welche die Behandlung weiter optimieren. Dieser Trend dürfte sich auch künftig weiter fortsetzen. Dabei geht es nicht immer nur darum, Tumorzellen zu vernichten. Oftmals zielen die neuen Strategien vielmehr auch darauf ab, das Tumorzellwachstum unter Kontrolle zu bekommen und dem betroffenen Menschen ein Weiterleben mit der Erkrankung bei möglichst hoher Lebensqualität mit der Möglichkeit der vollen Teilnahme am beruflichen und am sozialen Leben zu sichern.

Bildverzeichnis

Titelbild	© Monkey Business Images / shutterstock.com
Seite 6	© Monkey Business Images / shutterstock.com
Seite 10	© Matej Kastelic / shutterstock.com
Seite 11	© Tyler Olson / shutterstock.com
Seite 12	© Promotive / shutterstock.com
Seite 14	© Brian A Jackson / shutterstock.com
Seite 15	© Mopic / shutterstock.com
Seite 17	© JPC-PROD / shutterstock.com
Seite 19	© CLIPAREA Custom media / shutterstock.com
Seite 22	© Roche, Broschüre „Gezielt gegen Darmkrebs“, Seite 19
Seite 23	© Roche, Broschüre „Gezielt gegen Darmkrebs“, Seite 20
Seite 23 rechts	© Roche, Broschüre „Ein neuer Weg gegen Brustkrebs“, Seite 11
Seite 24	© Sebastian Kaulitzki / shutterstock.com
Seite 25	© Roche, Broschüre „Ein neuer Weg gegen Brustkrebs“, Seite 11
Seite 26	© Roche, Broschüre „Über das diffus großzellige B-Zell-Lymphom“, S. 7
Seite 27	© Sebastian Kaulitzki / shutterstock.com
Seite 28	© lege artis, Gesellschaft für Publizistik, Kommunikation & Beratung mbH, Münster
Seite 29	© Alexander Rath / shutterstock.com
Seite 31	© Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden
Seite 32	© Oncoray / Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden
Seite 35	© JPC-PROD / shutterstock.com

Quellenverzeichnis / Anmerkungen

- ¹ Repräsentative Bevölkerungsumfrage der forsa, Dezember 2011.
- ² Immuntherapie: Auf dem Weg in eine neue Ära. DGHO-Pressemitteilung vom 11.10.14.
- ³ Frankfurter Allgemeine Zeitung: Immer mehr Menschen erkranken an Krebs. Artikel vom 3. Februar 2014. Zuletzt eingesehen am 20.07.2015
- ⁴ Krebs in Deutschland 2009/2010. 9. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2013
- ⁵ Aktueller Krebsbericht für Sachsen. Pressemitteilung der Sächsischen Landesärztekammer, 12.12.2014
- ⁶ Internet-Auftritt des UKE-Hamburg, zuletzt eingesehen am 19.06.2015
- ⁷ adjuvante Therapie
- ⁸ neoadjuvante Therapie



Die Sächsische Krebsgesellschaft e.V.

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

Hauptaufgaben

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

Die Sächsische Krebsgesellschaft im Internet

Sächsische Krebsgesellschaft e.V.	www.skg-ev.de
Krebsinfo Sachsen - Veranstaltungen	www.krebsinfo-sachsen.de
Krebsportal Sachsen	www.krebsportal-sachsen.de
Laufend gegen Krebs	www.laufend-gegen-krebs.de
Musterhandbuch für Psychosoziale Beratung	www.musterhandbuch-skg.de
Onkolotse	www.onkolotse.de
Paddeln gegen den Strom	www.paddeln-gegen-den-strom.de
Partner der Sächsischen Krebsgesellschaft	www.skg-partner.de
Portal für Selbsthilfegruppen	www.krebs-selbsthilfe.info
Sonnenblumenfest	www.sonnenblumenfest-sachsen.de

Die Umsetzung des Innovationsreportes der Sächsischen Krebsgesellschaft e.V. wurde unterstützt von



Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
79639 Grenzach-Wyhlen
www.roche-onkologie.de



3, chemin du Cyclotron
1348 Louvain-La-Neuve
Belgium
www.iba-worldwide.com

Herausgeber

Sächsische Krebsgesellschaft e.V.
Schlobigplatz 23
08056 Zwickau

Telefon 0375 - 28 14 03
Fax 0375 - 28 14 05
E-Mail info@skg-ev.de
URL www.skg-ev.de

Spendenkonto

IBAN DE87 8704 0000 0255 0671 01
BIC BIC COBADEFFXXX

Spenden sind steuerbegünstigt.