

## Neues aus der Krebsbehandlung

Das Wissen um die molekularen Vorgänge, die eine Zelle zu einer Tumorzelle entarten lassen, sind der Schlüssel für eine individuell angepasste Krebsbehandlung. Die Tendenz der letzten Jahre in der onkologischen Therapie ist eine immer zielgerichtetere Anwendung neuer Moleküle mit einem spezifischen Wirkmechanismus. So richten sich moderne Krebstherapien und –medikamente auf die grundlegenden Ereignisse, die letztendlich an der Krebsentstehung beteiligt sind. Anders als bei bisherigen Standardmethoden wie etwa der Chemotherapie oder der Strahlentherapie richten sich viele neue Wirkstoffe gegen gezielt ausgewählte Angriffspunkte (targets) des Tumors. Der Körper soll so vor belastenden Nebenwirkungen weitestgehend verschont bleiben. Fachleute bezeichnen die neuesten Krebstherapien daher auch als „targeted therapy“. Nur durch eine sorgfältig intensivierte Grundlagenforschung und deren Ergebnisübertragung in die Klinik (translationale Forschung; „from bench to bedside“) gelang es, Therapiefortschritte zu erzielen.

Ein weiterer wichtiger Trend ist der zielgerichtete Einsatz der Therapie durch bessere Prognosefaktoren. Dabei ist eine zunehmende Rolle der post- und insbesondere der neoadjuvanten Chemotherapie zu verzeichnen. Mit Hilfe genetischer Analysen versuchen Forscher anhand bestimmter Merkmale festzustellen, ob ein Tumor auf eine Chemotherapie ansprechen wird oder nicht. Auch das Therapieschema, also die Kombination der verschiedenen Zytostatika, wird dabei getestet. Im Ergebnis verfügen die Mediziner über immer individuellere Therapien, die eine „maßgeschneiderte“ Behandlung zulassen. Ziel der gegenwärtigen Krebsforschung ist es zudem, die molekularen Ursachen für die Chemoresistenz von Tumorzellen zu identifizieren. Die Forscher erhoffen sich von diesem Wissen gezielt Krebsmedikamente entwickeln zu können, die in der Lage sind, die Chemoresistenz zu durchbrechen. Der Tumor wäre dann für eine Chemotherapie wieder empfänglich.

Neuartige Bildgebungsmodalitäten wie zum Beispiel die PET-CT oder funktionelle Kernspintomographieverfahren liefern optimierte Informationen nicht nur über die Tumorausbreitung, sondern lassen auch Rückschlüsse auf die Tumorbiologie zu. So können durch ein PET-CT sauerstoffarme und damit strahlenresistente Areale in einem Tumor dargestellt werden. Diese können dann unter Verwendung einer intensitätsmodulierten Radiotherapie (IMRT) mit höheren Dosen bestrahlt werden. Ähnliche Fortschritte zeichnen im Bereich der sogenannten 4-Dimensionalen Strahlentherapie ab. Hier wird der Problematik einer beweglichen Tumorstruktur wie beim Bronchialkarzinom Rechnung getragen. Bislang waren zusätzliche Sicherheitsabstände notwendig um einen beweglichen Tumor in der Lunge sicher zu erfassen. Mit verschiedenen technischen Lösungsansätzen kann jetzt angepasst an den Atemzyklus bestrahlt werden und die Belastung des normalen Lungengewebes reduziert werden. Für die Zukunft zeichnet sich ab, dass die Verwendung von Protonen oder Kohlenstoffionen aufgrund einer teilweise besseren Dosisverteilung für einzelne Tumorentitäten einen Gewinn bringen wird. Allerdings besteht hier nach wie vor erheblicher Forschungsbedarf.

Die immer älter werdende Bevölkerung und die höhere Tumorraten im Alter bringen neue Herausforderungen mit sich. Die Frage wie viel und welche Therapie für wen ist eng mit den Möglichkeiten der Therapie im Alter verknüpft. Dabei spielt die Biologie des Tumors ebenso eine Rolle wie das soziale Umfeld des Patienten, sind Kognition, Physiologie und Mobilität im Alter Themen, mit denen sich die geriatrische Onkologie beschäftigen muss. Gleichzeitig sind ökonomische Aspekte zu beachten.

## Was gibt es Neues in der Onkologie? – Brustkrebs

Aus biologischer Sicht rückt das Konzept der Mammastammzelle immer weiter in den Vordergrund. Dieses Konzept bietet nicht nur die Möglichkeit, die Entstehung der Brustdrüse als komplettes Organ besser zu verstehen, sondern auch Einblicke in die Karzinogenese und Therapieoptimierung (durch Identifizierung neuer targets). Wichtig ist in diesem Zusammenhang die Unterscheidung zwischen Mammastammzelle und Tumorstammzelle.

Derzeit ist in Bezug auf Entwicklung und Erprobung neuer Substanzen eine Flut sogenannter biologics, die bereits in bestehende Leitlinien eingepflegt wurden. Dennoch gewinnt man hierbei den Eindruck, dass therapeutisch mehr möglich erscheint, als das Wissen um die grundlegenden pathophysiologischen Hintergründe zulässt. Des Weiteren sind die Studienkonzepte häufig unselektiv. Die molekularbiologische Charakterisierung entsprechender geeigneter Studienkollektive fehlt weitestgehend, so dass zu befürchten ist, dass gute und effektive Substanzen mit einem negativen Studienergebnis behaftet sind, weil sie an ungeeigneten Patienten erprobt wurden. Daraus ergibt sich die Forderung in verstärktem Umfang molekularbiologische Fragestellungen in die klinischen Studien einzubringen, d.h. keine Studie ohne translationale Fragestellung durchzuführen.

Ein wesentliches Problemfeld stellt die Behandlung sogenannter „triple negativer“ (ER, PR, Her-2 negativ) Mammakarzinome dar. Da weder eine endokrine Therapie, noch die Gabe des Antikörpers Trastuzumab sinnvoll ist, stellt die Chemotherapie derzeit die einzige systemische Möglichkeit dar. Somit ist die Identifikation neuer targets in dieser Subgruppe essentiell, da „triple negative“ Karzinome zwar gut auf eine Chemotherapie ansprechen, jedoch leider auch eine hohe Rezidivrate aufweisen.

Die Therapie des Her-2 positiven Mammakarzinoms, sowohl in der adjuvanten, als auch palliativen Situation hat in den vergangenen Jahren den größten Fortschritt gezeigt. Dies ist in erster Linie dem Einsatz des Antikörpers Trastuzumab zu verdanken. Aber weitere neue wichtige Substanzen sind vielversprechend (Lapatinib, Pertuzumab) und werden derzeit im Rahmen großer klinischer Studien untersucht (ALLTO, Neo-ALLTO, GeparQuinto).

Erfahrungen im Bereich „Bewegung und Sport mit Brustkrebspatientinnen“ bestehen in Deutschland bereits über 25 Jahre. Man kann sagen, dass von allen Tumorarten Brustkrebs auf diesem Gebiet am besten erforscht wurde. Im Zuge neuer komplikationsärmerer Operationstechniken und vermehrtem Wissen über die Auswirkungen von körperlichen Aktivitäten nach Mammakarzinom werden aktuell Bewegungsempfehlungen für Brustkrebspatientinnen komplett neu definiert und frühere Bewegungsverbote gänzlich in Frage gestellt. Inzwischen kann gesagt werden, dass Brustkrebspatientinnen nach Entfernung des Tumors und Wächterlymphknoten mit komplikationsfreier Abheilung praktisch alle Bewegungsformen wieder durchführen können. Selbst Krafttraining und Nordic-Walking ist bereits sechs Wochen nach einer Operation machbar und effektiv. Bei Durchsicht der Wissenschaftsliteratur finden sich auch Daten, die zeigen, dass durch körperliche Aktivität bei Patientinnen mit Brustkrebs sogar eine Reduktion der Rezidivwahrscheinlichkeit und der krebisbezogenen Sterblichkeit erzielt werden konnte.

## **Was gibt es Neues in der Onkologie? – Hautkrebs**

Rekombinante Interferone werden in Deutschland in der Routine der adjuvanten Therapie von Hautkrebspatienten mit einem hohen Metastasierungsrisiko eingesetzt. Durch den fehlenden Wirksamkeitsnachweis der konventionellen Chemotherapie in der adjuvanten Situation sind rekombinante Interferone in den Mittelpunkt allen Interesses gerückt. Die adjuvante Interferontherapie bei Patienten mit Hochrisikomelanom ist in den noch resektablen Tumorstadien angebracht.

Die Verbindung von klassischen Interferonmolekülen mit Polyethylenglykol (PEG) sorgt für eine deutlich verlängerte Halbwertszeit des pegylierten Interferons im Vergleich zum konventionellen Interferon im peripheren Blut. Ein weiterer Vorteil liegt in der nur einmal wöchentlichen subkutanen Applikation. Pegylierte Interferone werden derzeit im Rahmen von prospektiv-randomisierten Studien bei Hochrisikomelanompatienten hinsichtlich ihrer Wirksamkeit und Toxizität überprüft.

Daneben spielen in der experimentellen Melanomtherapie derzeit Multikinase-Inhibitoren eine große Rolle. Eine dieser Substanzen, Sorafenib, erzielte sehr vielversprechende Resultate in einer Phase-II-Studie an 105 Patienten in den USA. Bei 85 Prozent der mit Sorafenib behandelten Patienten konnte eine Tumorkontrolle (Remission oder Stabilisierung der Metastasierung) erreicht werden. Eine Überprüfung der Therapieergebnisse in Form einer randomisierten Phase-III-Studie in der second-line-Therapie des femmetastasierten Melanoms konnte die guten Ergebnisse der Kombination von Carboplatin, Paclitaxel und Sorafenib im Vergleich zu Carboplatin, Paclitaxel und einem oralen Placebo aber nicht bestätigen. Hier zeigten sich überlappende Kurven für das progressionsfreie Überleben.

Ermutigende Daten wurden jedoch vor Kurzem aus einer randomisierten Phase-II-Studie zu Dacarbazin plus Sorafenib bzw. Dacarbazin plus einem oralen Placebo veröffentlicht. Hier konnte nahezu eine Verdoppelung des progressionsfreien Überlebens erzielt werden. Weitere Studien unter anderem in Deutschland durch die Arbeitsgemeinschaft dermatologische Onkologie (ADO) zur Kombination von Sorafenib und Peglntron sowie Sorafenib und Temodal sind geplant.

Bis heute gelingt es nicht, bei den verschiedenen Hauttumorentitäten vor Therapiebeginn einen eventuellen Erfolg oder auch Misserfolg der Behandlung mit hinreichend großer Wahrscheinlichkeit vorauszusagen. Mögliche prädiktive Marker werden derzeit in translationalen Forschungsprojekten untersucht. Die Etablierung von „Biobanken“ an einzelnen Kliniken oder auch im Rahmen eines multizentrischen Verbundprojektes der ADO und der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft stellen einen neuen, interessanten Ansatz zur Generierung von Daten dar. Durch das konsequente Sammeln von Tumormaterial und Blutproben von Patienten mit Hauttumoren wird es hoffentlich möglich werden, eine molekulare Charakterisierung dieser Tumoren Realität werden zu lassen. Die Erstellung von Genexpressionsanalysen, bisher fast ausschließlich an kryokonservierten Tumoren durchgeführt, wird zukünftig auch am Paraffinschnitt möglich werden. Die deutschsprachige Dermatookologie befindet sich gerade auf diesem Forschungsgebiet in einer internationalen Vorreiterfunktion. Dies drückt sich auch durch die Tatsache aus, dass drei „Deutsche Krebspreise“ (2003, 2004 und 2006) für translationale Forschung an Dermatologen verliehen wurden.

**Was gibt es Neues in der Onkologie?– Darmkrebs**

Wie bei kaum einer anderen Tumorgruppe ist die Entwicklung der therapeutischen Optionen bei Gastrointestinaltumoren extrem dynamisch, bedingt durch die sehr schnelle Entwicklung von neuen, zum Teil hochwirksamen systemischen Therapieoptionen. So ist z.B. das kolorektale Karzinom zum „Modelltumor“ für die klinische Entwicklung von Therapien gegen molecular targets geworden und innerhalb von wenigen Jahren die Überlebenszeit von einem halben bis einem Jahr auf zwei bis drei Jahre (in neueren Studien) gestiegen. Damit ist auch die Heilungswahrscheinlichkeit beim kolorektalen Karzinom, zumindest für eine Untergruppe mit auf Leber und/oder Lunge beschränkten Metastasen, von quasi Null auf 20 bis 30 Prozent gestiegen. Durch diese hohe Wirksamkeit der Chemotherapie, mit Remissionsraten bis zu 70/80 Prozent in neuen Phase II-Studien, ist das kombinierte Therapiekonzept mit neoadjuvanter Chemotherapie, gefolgt von sekundärer Metastasenresektion bei gutem Ansprechen, ein neues Standardkonzept bei der Therapie von gastrointestinalen Tumoren geworden.

Auch das Rektumkarzinom wird eine neue Dimension der Therapie erfahren durch die neuen Entwicklungen der Kombinationschemotherapie, zusammen mit einer präoperativen Strahlentherapie und einer intensivierten postoperativen Chemotherapie. Neue Studien haben das Ziel, neben der Optimierung der präoperativen Strahlen-Chemotherapie durch die Zufügung neuer Substanzen unter Einschluss von EGF- und VEGF-Inhibitoren und Verbesserung der allgemeinen Therapiequalität in der Breite vor allem die Mikrometastasierung zu eliminieren, die das Hauptziel der therapeutischen Bemühungen beim Rektumkarzinom sein muss.

Diese stürmische und für die Patienten äußerst positive Entwicklung in der Therapie von gastrointestinalen Tumoren muss nicht nur intensiv kommuniziert und die Standards entsprechend optimiert werden – ebenso wichtig ist die möglichst umfangreiche Behandlung dieser Patienten im Rahmen übergreifender klinischer Studien. Diese Studien beinhalten die Möglichkeit, neue, potenziell hochwirksame, aber auch kostenträchtige Substanzen einzusetzen und dabei andererseits am Erkenntnisprozess aktiv teilzunehmen.

Für die Früherkennung des Darmkrebses gibt es Hinweise, dass die „Früherkennungs-Endoskopie“ des Darms, die von den Kassen bezahlt wird, zunehmend in Anspruch genommen wird; allerdings trotzdem noch in zu geringer Zahl. Die Koloskopie ist der sicherste Weg, die potenziellen Vorläuferformen des Darmkrebses zu erkennen. Stuhltests inklusive der Untersuchung auf molekulare Marker wie RAS etc. sind unter diesem Aspekt eher Spättests. Dies gilt vor allem für den Test auf okkultes Blut im Stuhl.

Ein neuester Test ist CCSA-2 (Kolonkarzinom spezifisches Antigen-2). Dieses Eiweiß ist nur selten vorhanden bei niedrigmalignen Kolonpolypen und bei gesunden, aber erhöht bei Hochrisiko-prämalignen Polypen. Die Höhe der Serumwerte ist assoziiert mit der Möglichkeit, einen hochgradigen Polypen mit dem Risiko für eine Krebsentwicklung oder eine Krebsfrühform zu haben. Dieser Test könnte künftig eine sehr gute Ergänzung zur Früherkennungs-Koloskopie sein.

## **Was gibt es Neues in der Onkologie? – Lungenkrebs**

Die Ursache dieses Tumors ist weitgehend klar. Die Inhalation exogener chemischer Karzinogene, an erster Stelle des Tabakrauches, wird als wesentlicher Faktor angesehen. 85 Prozent aller Bronchialkarzinomtodesfälle muss man auf das Tabakrauchen zurückführen. Andere pulmotrope Karzinogene wie Asbest, Chromate, Arsen, Haloaether, Nickel, Kohleverbrennungsprodukte, Radon u. a. spielen demgegenüber nur eine untergeordnete Rolle. Das Inhalieren von Tabakrauch ist nicht nur für etwa 85 Prozent aller Bronchialkarzinome, sondern auch für 80 bis 90 Prozent der chronischen Atemwegserkrankungen und 25 bis 43 Prozent aller koronaren Herzerkrankungen ursächlich verantwortlich. Dies hat für die Behandlung von Bronchialkarzinompatienten besonders, wenn sie sich im fortgeschrittenen Lebensalter befinden, ganz erhebliche Konsequenzen. Die gleiche Noxe, welche die Tumorerkrankung ausgelöst hat, behindert gleichzeitig die therapeutischen Möglichkeiten durch Beeinträchtigung wesentlicher Organfunktionen. Dies gilt sowohl für die Operation als auch die Strahlen- und Chemotherapie.

Gerade beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom zeichnet sich in den letzten drei Jahren auf Basis randomisierter Studien ein Therapiefortschritt ab. Die bedeutsamste Entwicklung ist sicherlich die Einführung der adjuvanten Chemotherapie in den frühen Stadien. Im lokal weit fortgeschrittenen Tumorstadium III wird eine Verbesserung der Prognose in multimodalen Therapiekonzepten erreicht. Im metastasierten Tumorstadium wird die Effektivität sogenannter „biologischer Therapieansätze“ deutlich. Künftig wird es bedeutsam sein, die Patientengruppen zu charakterisieren, die von solchen Ansätzen am besten profitieren und darüber hinaus auch in den nicht metastasierten Tumorstadien solche Therapieansätze sinnvoll in den Gesamtalgorhythmus der Behandlung einzubinden.

Hoffnung macht hier vor allem die Tumorvermeidung durch den in Deutschland begonnenen Nichtraucherchutz. Dem Global Voices for a Smokefree World - 2007 Status Report, einem kürzlich erschienenen internationalen Bericht zufolge, bieten ausschließlich zu 100 Prozent rauchfreie Einrichtungen wirksamen Schutz vor dem Tabakrauch. Der Bericht wurde im Rahmen der derzeit weltweit laufenden Kampagne „Global Voices for a Smokefree World“ erstellt. Diese Kampagne fordert Regierungen in aller Welt dazu auf, sich den Fakten zu stellen: Die wissenschaftliche Beweislage bezüglich der Schädlichkeit des Passivrauchens ist zweifelsfrei.

**Was gibt es Neues in der Onkologie? – Prostatakrebs**

Die Früherkennung von Prostatakrebs mit Hilfe des PSA-Tests wird weiterhin auf breiter Basis durchgeführt. Die PSA-Früherkennung führt zu einer Reduktion metastasierter Stadien des Prostatakarzinoms. Die Ergebnisse der großen europäischen und amerikanischen Screening Studien stehen noch aus.

Neue Marker zur Früherkennung von Prostatakrebs stehen mit PCA3 zur Verfügung oder werden in klinischen Studien erprobt (ANXA3). Diese Marker haben eine höhere Spezifität als der PSA Test und können künftig helfen, Biopsien zu sparen.

Die bildgebenden Verfahren haben sich weiter verbessert, können aber die Biopsie nicht ersetzen.

Die aktive Überwachung ist eine valide Option für Prostatakarzinome im Frühstadium. Eine große kanadische Studie zeigt ein geringes Risiko, unter aktiver Überwachung am Prostatakarzinom zu sterben.

Erste Berichte über die „fokale“ Therapie des Prostatakarzinoms sind veröffentlicht. Durch fokale Therapie könnten die Therapie Nebenwirkungen weiter gesenkt werden.

Die technischen Fortschritte bei der operativen Therapie haben die Rate an Nebenwirkungen weiter gesenkt.

Die ersten Prostatakarzinom-Zentren nach den Richtlinien der Deutschen Krebsgesellschaft sind zertifiziert. Der Trend geht künftig zur Zentralisierung der Behandlung.